

## 前列腺特异性膜抗原的抑制剂及其医药用途

### 技术领域

本公开属于放射性药物领域，具体涉及前列腺特异性膜抗原(PSMA)的抑制剂及其医药用途。

### 背景技术

前列腺癌(PCa)目前已成为男性第二大常见癌症，发病率和死亡率仅次于肺癌，全世界每年有近160万新病例。虽然2018年与前列腺癌相关的死亡有36.6万人，但在许多发达国家，前列腺癌死亡率一直在下降，这主要归功于前列腺特异性抗原(PSA)血液检测的广泛使用。PSA被认为使PCa筛查发生了革命性的变化，因为它是初始治疗(如根治性前列腺切除术(RP)或局部放疗(RT))后复发疾病的有效检测指标。这种被定义为生化复发(BCR)的疾病状态，其特征就是PCa初始治疗后PSA水平上升。

在过去的几十年里，新的诊断/预后工具尤其是影像学检查，在临床实践中被引入，以更好地支持前列腺癌患者的诊疗，并克服检测PSA水平的一些限制。目前的临床成像方法包括经直肠超声(TRUS)，用于活检指导和近距离放疗粒子放置，磁共振成像(MRI)和计算机断层扫描(CT)用于前列腺癌分期和转移扩散检测，骨显像用于骨转移评估。这些传统的成像技术在检测早期/微小的复发或转移，如淋巴结和硬化骨转移的敏感性和特异性较差。在过去几年中，放射性成像方法与放射性药物的使用在泌尿生殖系统疾病，特别是PCa诊疗中发挥了突出的作用。

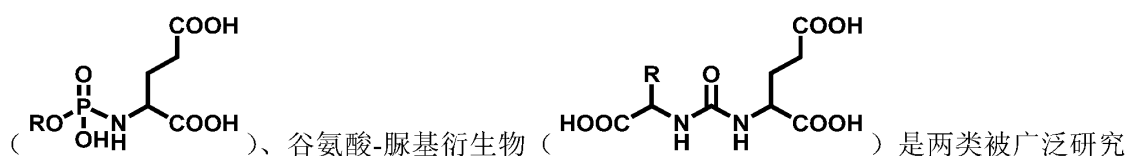
新的检测手段有助于疾病分期诊断和分类，对于监测复发和评价疗效无疑是至关重要的。随着利用不断的科学发现和技术改进，研究人员研究了新的生物化学途径，以及可能作为疾病治疗靶点的细胞结构。其中，前列腺特异性膜抗原(PSMA)作为药物，尤其是放射性药物的特异性作用靶点的重要性不断增加。

PSMA，也称为叶酸水解酶I(FOLH1)或谷氨酸羧肽酶II(GCPII)，是一种750氨基酸的II型跨膜糖蛋白，在健康人体组织中有一定表达，如泪腺和唾液腺、附睾、卵巢、正常人类前列腺上皮、神经中枢系统(CNS)以及小肠空肠刷状边界内的星形胶质细胞和Schwann细胞。PSMA具有两种主要的酶活性：从聚γ-谷氨酰叶酸水解裂解γ-联谷氨酸，和神经肽N-乙酰-L-天冬氨酸-L-谷氨酸(NAAG)的蛋白质水解。除了酶的功能外，PSMA还在前列腺癌细胞中上调(高于生理水平1000倍)并强烈表达，特别是在去势抵抗性和转移性前列腺癌中，以及在淋巴结、骨、直肠和肺转移肿瘤组织中。PSMA在肿瘤组织的新生血管中表达水平显著增加，而且表达水平与肿瘤分化程度、转移趋势和对激素治疗的敏感程度显著相关。研究证实PSMA在几乎所有前列腺癌组织中都有高表达，这使得PSMA具有高灵敏度和高特异性靶向前列腺癌转移病灶的潜力，是一种理想的生物标志物，同时可用于癌症晚期的放射性核素靶向治疗。在过去几十年，靶向PSMA开发新型放射性药物主要有如下两个不同的方向。

起初，研究主要集中在PSMA的大分子蛋白结构上，提供针对PSMA表位的特异性单克

隆抗体。第一个临床应用的 PSMA 靶向放射示踪剂是 [ $^{111}\text{In}$ ]capromab (卡普罗单抗) pendetide, 商标为 ProstaScint<sup>TM</sup>, 1997 年被 FDA 批准用作 PSMA 的显像剂。Capromab (7E11-C5) 是一种单克隆抗体, 由人前列腺癌细胞 LNCaP 细胞膜开发而来, 用二乙三胺五乙酸(DTPA) 作为螯合剂, 标记了铟-111。其它以 PSMA 为靶点的单克隆抗体和抗体衍生物的第二代药物目前也在开发中, 其中 J591 是迄今为止研究最广泛的。这种去免疫的单克隆抗体与细胞膜外表达 PSMA 的活细胞具有高亲和力, 克服了卡普罗单抗的只能通过细胞膜的破坏来有效靶向 PSMA 以及放射性在非靶器官的长时间滞留等主要限制。J591 通过与金属螯合剂 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)偶联, 已成功地用于  $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  和  $^{225}\text{Ac}$  等放射性金属元素的标记和诊疗。但是抗体作为临床常规分子影像手段具有严重局限性, 其需要较长的体内代谢时间(通常 3-7 天)降低血液循环的背景, 以实现足够的信噪比; 其大小也限制了它的肿瘤穿透性。

随着 PSMA 晶体结构的解析, 以 PSMA 的酶活性为出发点, 各种低分子量且具有作为放射性药物潜力的 PSMA 抑制剂被合成和评价。相对于抗体, 低分子量配体更易于大规模制备, 且具有良好的药代动力学特性(如生物利用度、生物半衰期等)。其中, 谷氨酸-脲基胺类

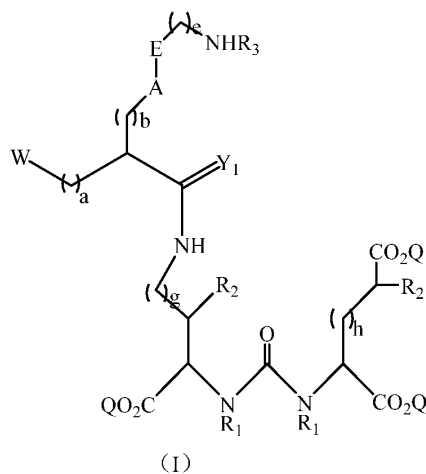


的化学实体, 相应的 PSMA 抑制剂已被研究用于核医学应用。在这些化合物中, 脲基衍生物类抑制剂是目前最常用的 PSMA 靶向分子。2021 年, FDA 批准 [ $^{18}\text{F}$ ]DCFPyL 用于前列腺癌 PET 显像, 它不仅在血液中滞留时间短, 而且对 PSMA 的结合亲和力高, 具有较高的肿瘤摄取。另一种 F-18 标记的放射性配体, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 在体外具有良好的结合和内化特性, 在体内具有较高的特异性摄取。此外, 与其他已知的 PSMA 配体相比, PSMA-1007 具有独特的生物分布, 几乎完全经肝胆途径排泄。这意味着有利于从尿液的放射性中鉴别复发 PCa 的淋巴结转移, 或从膀胱中鉴别局部复发。Ga-68 标记的 PSMA 特异性示踪剂最广泛使用的是 [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11(也称为 [ $^{68}\text{Ga}$ ] Glu-Urea-Lys(Ahx)-HBED-CC), 结构上包含以脲为基础的药效团和 [ $^{68}\text{Ga}$ ]HBED-CC 复合物, 能够直接与 PSMA 疏水结合袋 S1 相互作用。[ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 在血液和非靶器官中快速清除, 在肝脏中低积累, 在 PSMA 高表达器官和肿瘤中具有高特异性摄取。此外, Benešová 等人报道了 PSMA-617 的配体的合成和临床前评价。PSMA-617 是一种诊疗一体化配体, 螯合剂 DOTA 通过含氮 linker 偶联到药效团 Glu-Urea-Lys 上。Lu-177 标记的 PSMA-617 具有高结合亲和力和内化性质, 在较晚的时间点具有较高的肿瘤摄取率, 脾脏积累较低, 且从肾脏的清除效率较高。

虽然目前已有文献报道了大量 PSMA 抑制剂的开发, 但前列腺癌患者对于更好的 PSMA 靶向药物仍有很高的需求。因此开发出一种体内稳定且具有更高亲和力和特异性的 PSMA 抑制剂, 具有重要的科研价值和广阔的应用前景。

## 发明内容

本公开提供一种式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

Q 选自 H 或保护基团，优选 H；

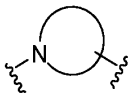
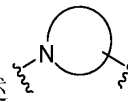
$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基，优选均为 H，所述  $C_{1-4}$  烷基任选被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

Q、 $R_1$ 、 $R_2$  的每次出现可以是相同或不同的；

$R_4$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、6-10 元芳基、或 5-12 元杂芳基，所述  $C_{1-6}$  烷基、6-10 元芳基、或 5-12 元杂芳基任选被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

$Y_1$  是 S 或 O，优选 O；

A 选自  $-NR_4(CO)-$ 、 $-NR_4(SO_2)-$ 、 $-NR_4(CH_2)-$  或不存在；

所述 E 选自 3-12 元环烷基，或 , 或不存在，所述  为包含一个或多个 N 原子的杂环基、或杂芳基，其中所述的 3-12 元环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

当 A 选自  $-NR_4(CO)-$  或不存在时，E 不为环己烷；

W 选自 3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-12 元的杂芳基，所述  $C_{3-12}$  环烷基、3-12 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-12 元的杂芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

所述取代基团 P 选自  $C_1-C_6$  烷基、卤素、氘、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、氧代、硫代、 $-C(O)R_k$ 、 $-C(O)OR_k$ 、 $-S(O)R_k$ 、 $-S(O)OR_k$ 、 $-S(O)(O)R_k$ 、 $-S(O)(O)OR_k$ 、 $-C(S)R_k$ 、硝基、氰基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷硫醚基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、8 至 12 元稠环芳基和 5 至 12 元稠杂芳基；

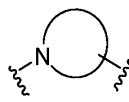
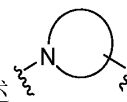
$R_i$ 、 $R_j$  各自独立地选自氢原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基； $R_k$  独立地选自氢原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、羟基、 $-NR_iR_j$ ，其中所述的烷基、烷氧基、卤代烷基任选被选自  $C_1-C_6$  烷基、卤素、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、氧代、硫代、羧基、硝基、氰基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷硫醚基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元

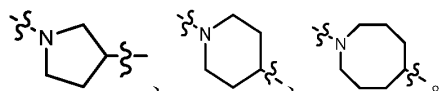
杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

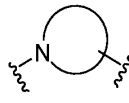
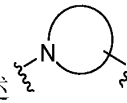
a、b、e、g、h各自独立地为0-6的整数；

当A和E均不存在时，W不为萘基；

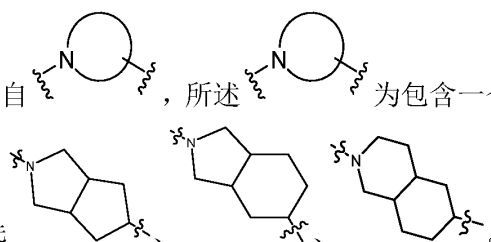
R<sub>3</sub>选自H或螯合剂。

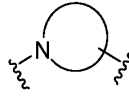
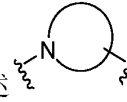
在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，E选自, 所述为包含一个或多个N原子的杂环基，所述杂环基优选3-12元杂环基，更优选3-8元单杂环，最优选



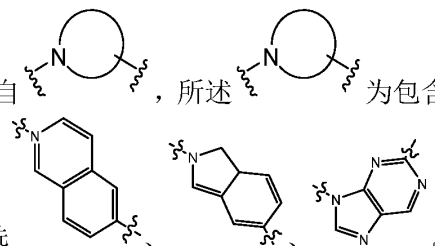
在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，E选自, 所述为包含一个

或多个N原子的杂环基为5-12元的稠杂环基，优选



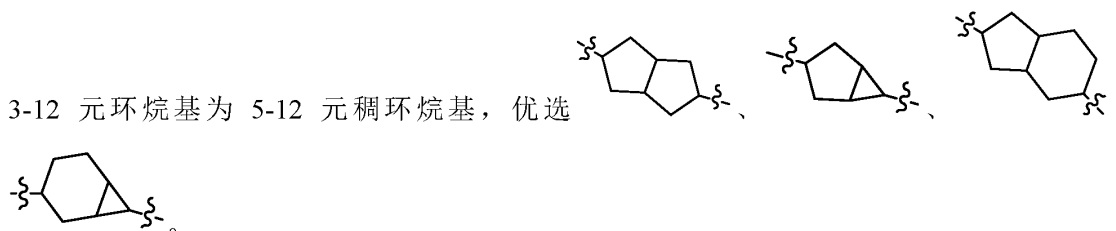
在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，E选自, 所述为包含一个

或多个N原子的杂芳基为5-12元的稠杂芳基，优选



在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，E选自3-12元环烷基，且不为环己烷，所述

3-12元环烷基为5-12元稠环烷基，优选

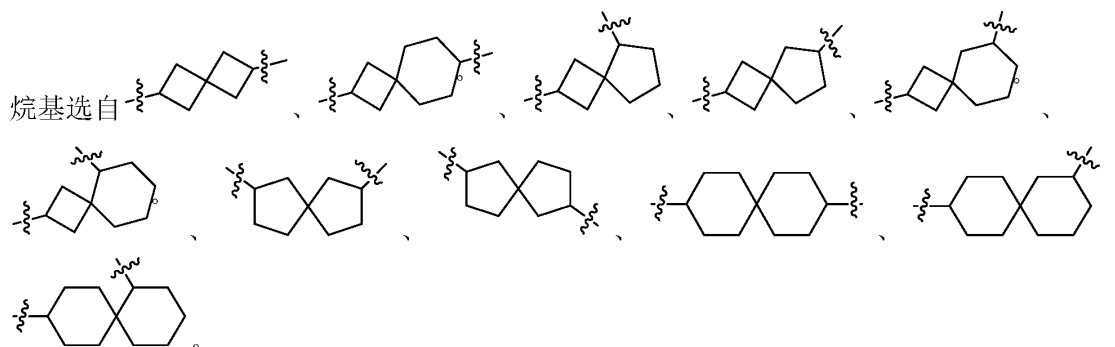


在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，e为1，E选自3-12元环烷基，所述3-12元环烷基为螺环烷基。

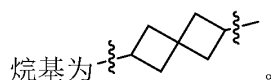
在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，e为1，E选自3-12元环烷基，所述3-12元环烷基为5-12元的单螺环烷基。

在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，e为1，E选自3-12元环烷基，所述3-12元环烷基为为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、5元/6元、6元/6元单螺环烷基。

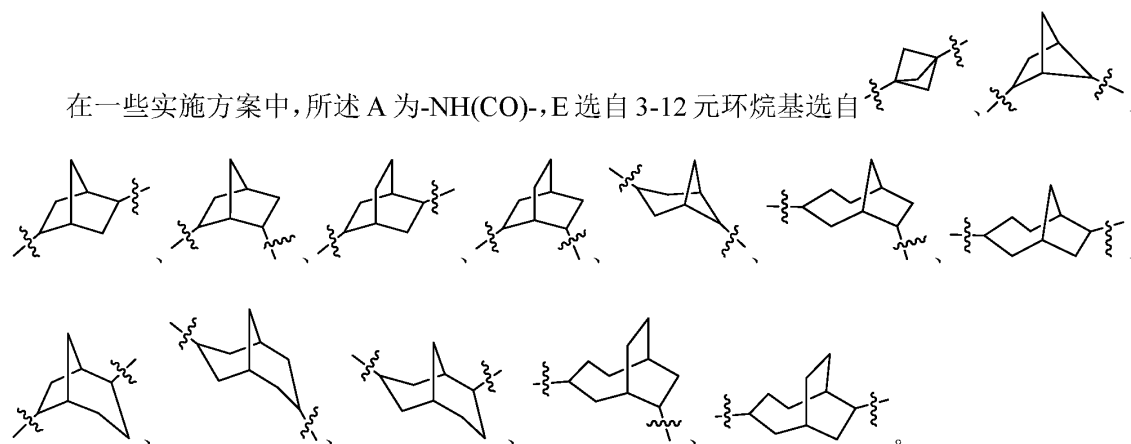
在一些实施方案中，所述A为-NH(CO)-，e为1，E选自3-12元环烷基，所述3-12元环

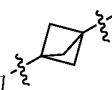


在一些实施方案中, 所述 A 为-NH(CO)-, e 为 1, E 选自 3-12 元环烷基, 所述 3-12 元环



在一些实施方案中, 所述 A 为-NH(CO)-, E 选自 3-12 元环烷基, 所述 3-12 元环烷基为桥环烷基。



在一些实施方案中, 所述 A 为-NH(CO)-, E 选自 3-12 元环烷基为 。在一些实施方案中, 所述 A 为-NH(CO)-, E 不存在。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 所述 a 为 1, 所述 W 选自苯基或萘基。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 所述 a 为 1, 所述 W 为萘基。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 所述 Q 选自 H 或保护基团。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 所述 Q 为 H。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 所述 R<sub>2</sub> 各自独立地为 H。

在一些实施方案中,本公开提供的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述  $R_1$  各自独立地为 H。

在一些实施方案中,本公开提供的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述 h 选自 1 或 2。

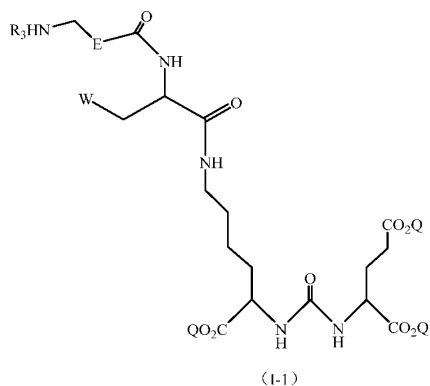
在一些实施方案中,本公开提供的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述 h 为 1。

在一些实施方案中,本公开提供的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述 g 选自 3 或 4。

在一些实施方案中,本公开提供的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述 g 为 3。

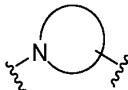
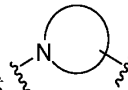
在一些实施方案中,本公开提供的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述 a 为 1,所述 W 为萘基, Q、 $R_2$ 、 $R_1$  各自独立地为 H。

在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-1)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

Q 选自 H 或保护基团, 优选 H, 每次出现可以是相同或不同的;

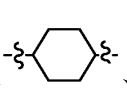
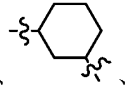
E 选自 3-12 元环烷基、 或不存在, 所述  为包含一个 N 原子的杂环基, 其中所述的 3-12 元环烷基、包含一个 N 原子的杂环基任选被一个或多个取代基团 P 取代或未取代, 且 3-12 元环烷基不为环己烷; 所述 3-12 元环烷基优选稠环烷基; 所述包含一个 N 原子的杂环基优选 6 元环;

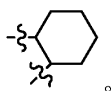
W 选自 6-10 元芳基, 所述 6-10 元芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代; 所述取代基团 P 选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、氧、羟基、巯基;

$R_3$  选自 H 或螯合剂。

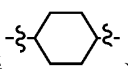
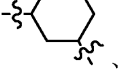
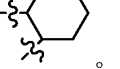
在一些实施方案中,所述的式(I-1)所示化合物或其药学上可接受的盐中,所述 W 为萘基或萘基。

在一些实施方案中,所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,中所述 A 为

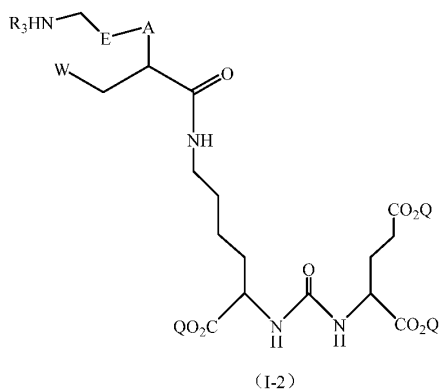
-NH(SO<sub>2</sub>)-, E 选自  $C_{3-12}$  环烷基, 优选 3-8 元环烷基, 更优选环己烷, 最优选 、、



在一些实施方案中,所述式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐中,所述A为-N(CH<sub>2</sub>)-,

E选自3-12元环烷基,优选3-12元环烷基,更优选环己烷,最优选 、、。

在一些实施方案中,所述的式(I)所示化合物为式(I-2)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

Q选自H或保护基团,优选H,每次出现可以是相同或不同的;

A选自-NH(SO<sub>2</sub>)-或-N(CH<sub>2</sub>)-;

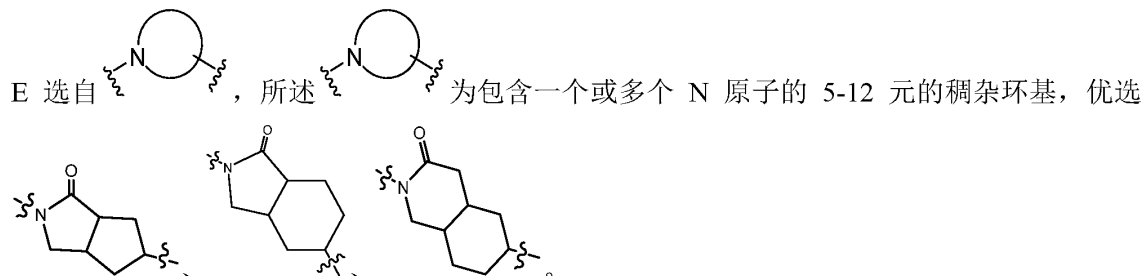
E选自3-12元环烷基或不存在,其中所述的3-12元环烷基任选被一个或多个取代基团P取代或未取代;

W选自6-10元芳基,所述6-10元芳基任选地被一个或多个取代基团P取代或未取代;所述取代基团P选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、氘、羟基、巯基;

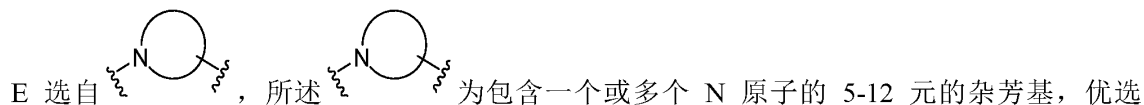
R<sub>3</sub>选自H或螯合剂。

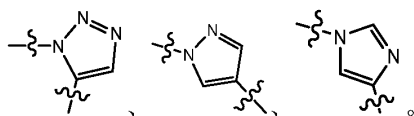
在一些实施方案中,所述的式(I-2)所示化合物或其药学上可接受的盐中,所述W为萘基。

在一些实施方案中,所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐中,所述A不存在,

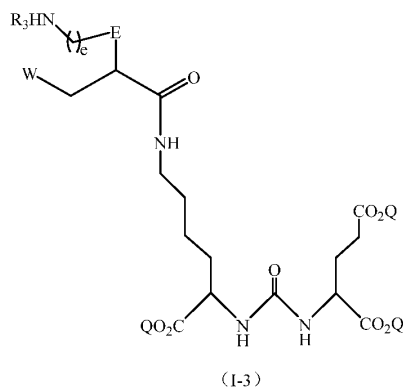


在一些实施方案中,所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐中,所述A不存在,



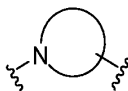
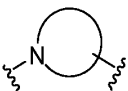


在一些实施方案中，所述式 (I) 所示化合物为式 (I-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

Q 选自 H 或保护基团，优选 H，每次出现可以是相同或不同的；

E 选自 , 所述  为包含一个或多个 N 原子的 5-12 元的稠杂环基或 5-12 元的杂芳基，所述包含一个或多个 N 原子的 5-12 元的稠杂环基或 5-12 元的杂芳基任选被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

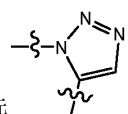
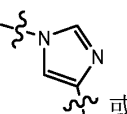
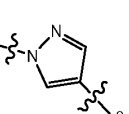
W 选自 6-10 元芳基，所述 6-10 元芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

所述取代基团 P 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、卤素、氘、羟基、巯基、羰基；

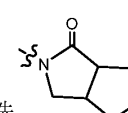
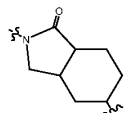
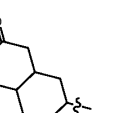
e 选自 0 或 1；

R<sub>3</sub> 选自 H 或螯合剂。

在一些实施方案中，所述的式 (I-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 E 为包

含一个或多个 N 原子的 5-12 元的杂芳基，且未被取代，优选 ,  或 .

在一些实施方案中，所述的式 (I-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 E 为包含一个或多个 N 原子的 5-12 元的稠杂环基，且所述包含一个 N 原子的 5-12 元的稠杂环基被

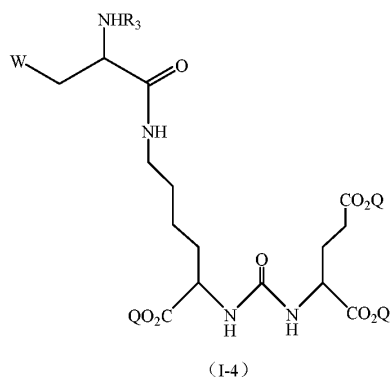
羰基取代，优选 ,  或 .

在一些实施方案中，所述的式 (I-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐中所述 W 为苯基或萘基。

在一些实施方案中，所述的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐中所述 A、E 均不

存在。

在一些实施方案中，所述的式 (I) 所示化合物为式 (I-4) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

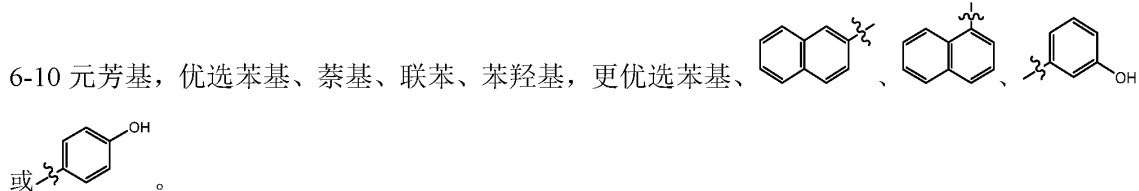
Q 选自 H 或保护基团，优选 H，每次出现可以是相同或不同的；

W 选自 6-10 元芳基、5-12 元的杂芳基，所述 6-10 元芳基、5-12 元的杂芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

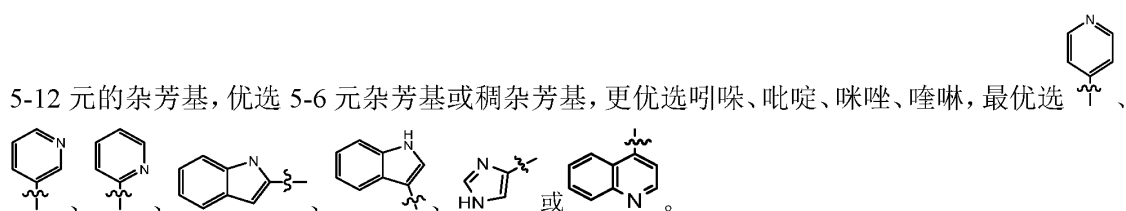
所述取代基团 P 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、卤素、氘、羟基、巯基；

R<sub>3</sub> 选自 H 或螯合剂。

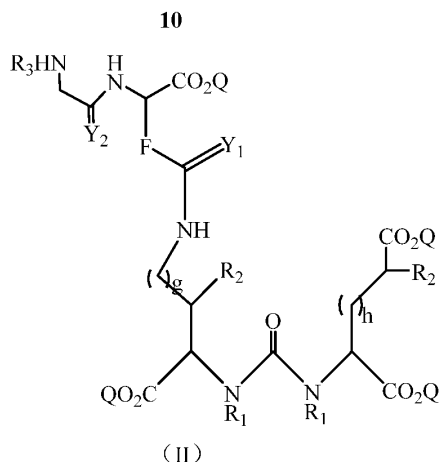
在一些实施方案中，所述的式 (I-4) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 W 选自



在一些实施方案中，所述的式 (I-4) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 W 选自



本公开还提供了一种式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

Q 选自 H 或保护基团，优选 H；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 独立地选自 H、取代或未取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基，优选均为 H；

Q、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 的每次出现可以是相同或不同的；

F 选自 -N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OG(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 独立地选自 S 或 O，优选 O；

g、h、n、m 各自独立地选自 0-6 的整数；

G 选自 3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-12 元的杂芳基，所述 3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-12 元的杂芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

所述取代基团 P 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、卤素、氖、羟基、巯基、-NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>、氧代、硫代、-C(O)R<sub>k</sub>、-C(O)OR<sub>k</sub>、-S(O)R<sub>k</sub>、-S(O)OR<sub>k</sub>、-S(O)(O)R<sub>k</sub>、-S(O)(O)OR<sub>k</sub>、-C(S)R<sub>k</sub>、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫醚基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、8 至 12 元稠环芳基和 5 至 12 元稠杂芳基；

R<sub>i</sub>、R<sub>j</sub> 各自独立地选自氢原子、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；R<sub>k</sub> 独立地选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、羟基、-NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>，其中所述的烷基、烷氧基、卤代烷基任选地被选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、卤素、羟基、巯基、-NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>、氧代、硫代、羧基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫醚基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

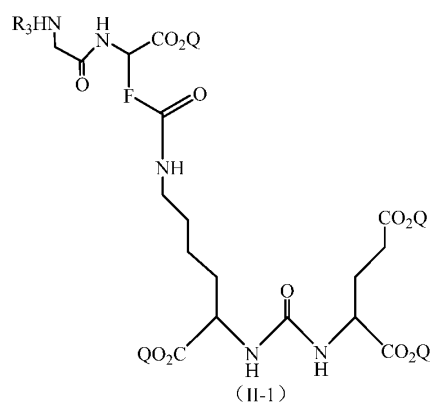
R<sub>3</sub> 选自 H 或螯合剂。

在一些实施方案中，所述的式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中，所述 F 选自 -N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-。

在一些实施方案中，所述的式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐中所述 F 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OG(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-，所述 G 选自 6-10 元芳基，优选苯基。

在一些实施方案中，所述的式 (II) 为式 (II-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

11



其中：

Q 选自 H 或保护基团，优选 H，每次出现可以是相同或不同的；

F 选自  $-\text{N}(\text{CH}_2)_n-$  或  $-(\text{CH}_2)_m\text{OG}(\text{CH}_2)_n-$ ；

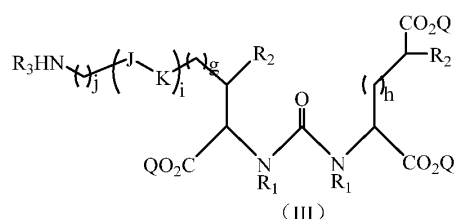
所述 G 选自 6-10 元芳基；

n、m 各自独立地选自 0-6 的整数；

$\text{R}_3$  选自 H 或螯合剂。

在一些实施方案中，所述的式 (II-1) 所示化合物中所述 G 为苯基。

本公开还提供一种式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

Q 选自 H 或保护基团，优选 H；

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  独立地选自 H、取代或未取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基，优选均为 H；

Q、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  的每次出现可以是相同或不同的；

g、h、j 各自独立地选自 0-6 的整数；

i 选自 1-3 的整数；

J 是选自由  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  亚烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  亚环烷基、亚芳基、以及亚杂芳基组成的组的连接基，所述  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  亚烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  亚环烷基、亚芳基、以及亚杂芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

所述取代基团 P 选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、卤素、氖、羟基、巯基、 $-\text{NR}_i\text{R}_j$ 、氧代、硫代、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{R}_k$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_k$ 、硝基、氰基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷硫醚基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、8 至 12 元稠环芳基和 5 至 12 元稠杂芳基；

$\text{R}_i$ 、 $\text{R}_j$  各自独立地选自氢原子、羟基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基； $\text{R}_k$  独立地选自氢原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、羟基、 $-\text{NR}_i\text{R}_j$ ，其中所述的烷基、烷氧基、卤

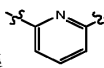
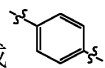
代烷基任选被选自  $C_1\sim C_6$  烷基、卤素、羟基、巯基、 $-NR_iR_j$ 、氧代、硫代、羧基、硝基、氰基、 $C_1\sim C_6$  烷氧基、 $C_1\sim C_6$  烷硫醚基、 $C_2\sim C_6$  烯基、 $C_2\sim C_6$  炔基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

K 选自由  $-NR_5-(C=O)-$ 、 $-NR_5-(C=S)-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ 、和  $-(C=S)-NR_5-$  组成的组；

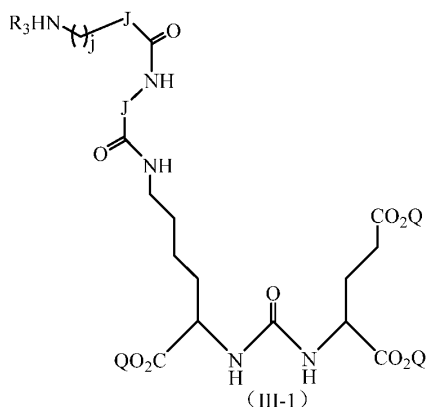
所述  $R_5$  选自 H 或  $C_1\sim C_4$  烷基；

$R_3$  选自 H 或螯合剂。

在一些实施方案中，所述的式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐中所述 i 选自 2，

K 选自  $-NH-(C=O)-$ ，J 选自亚芳基或亚杂芳基，优选吡啶或苯基，更优选  或 。

在一些实施方案中，所述的式 (III) 所示化合物为式 (III-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

Q 选自 H 或保护基团，优选 H；

J 是选自由亚芳基或亚杂芳基组成的组的连接基，所述亚芳基、以及亚杂芳基任选地被一个或多个取代基团 P 取代或未取代；

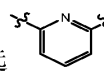
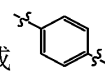
所述取代基团 P 选自  $C_1\sim C_6$  烷基、卤素、氰、羟基、巯基、氧代、硫代；

其中 Q、J 的每次出现能够是相同的或不同的；

j 选自 0-6 的整数；

$R_3$  选自 H 或螯合剂。

在一些实施方案中，所述的式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐中所述 J 选自吡

啶或苯基，优选  或 ，其中 J 的每次出现是不同的，j 选自 1。

本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

(IV)

在一些实施方案中，式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐中 Q 为保护基团，具体可选羟基保护基，作为羟基保护基，包括通常可作为羟基的保护基使用的所有基团，可列举出例如 W.Greene 等，Protective Groups in Organic Synthesis，第 4 版，第 16~366 页，2007 年，John Wiley & Sons, INC. 中记载的基团。作为具体例子，可列举出 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 链烯基、

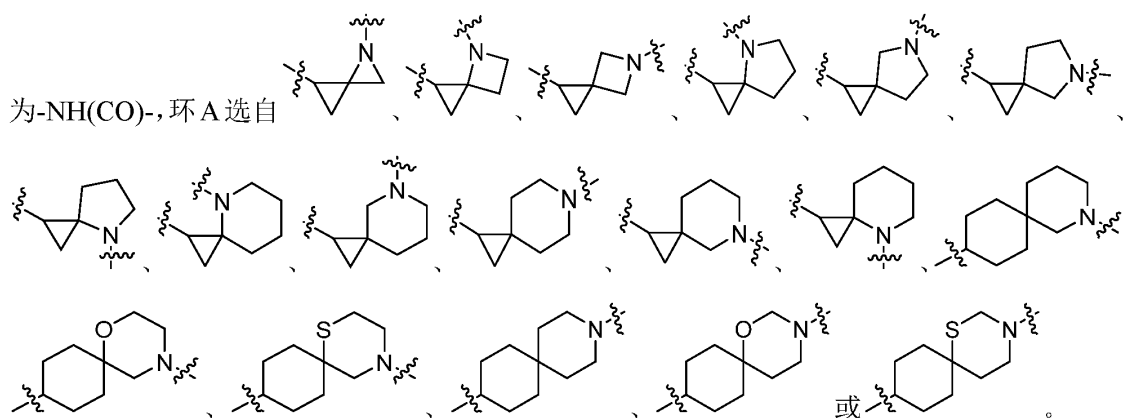
芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、酰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、芳基磺酰基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或硅烷基等。

在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 T 为-NH(CO)-，环 A 为 5-12 元的含氮螺杂环基。

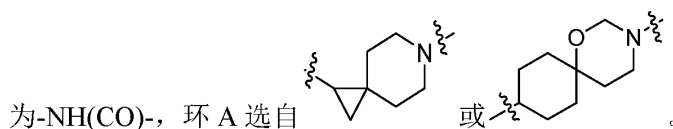
在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 T 为-NH(CO)-，环 A 选自 5-12 元的含氮单螺杂环基。

在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 T 为-NH(CO)-，环 A 选自 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/6 元含氮单螺杂环基。

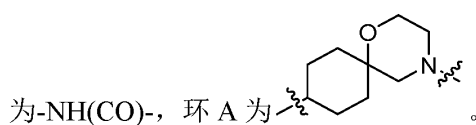
在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 T



在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 T



在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 T



在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 W 选自 6-10 元芳基。

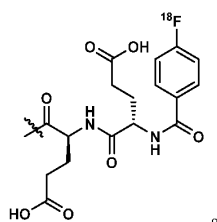
在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 W 为萘基。

在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 Y<sub>1</sub> 是 O。

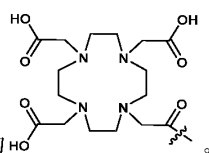
在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地为 H。

在一些实施方案中，本公开提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，所述 Q

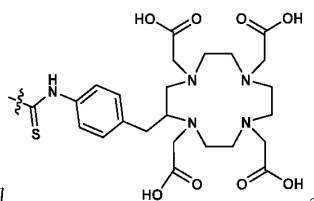




在一些实施方案中，前述螯合剂为



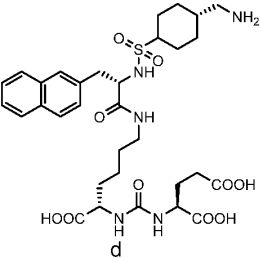
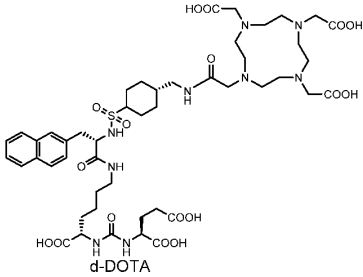
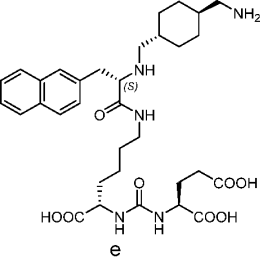
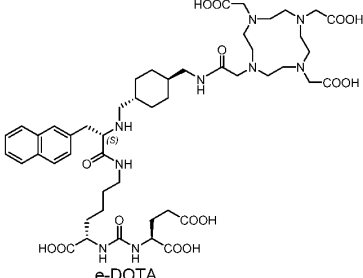
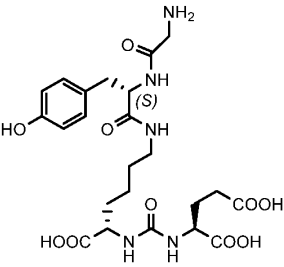
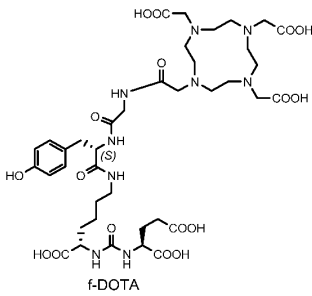
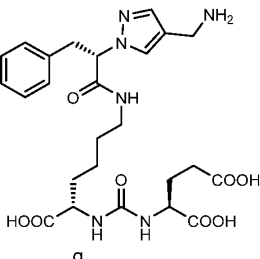
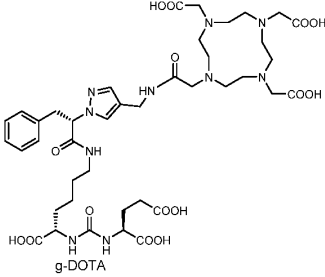
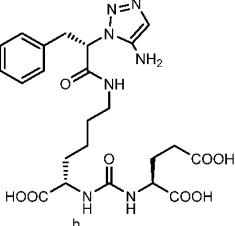
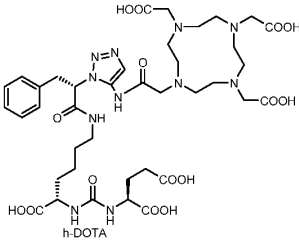
在一些实施方案中，前述螯合剂为

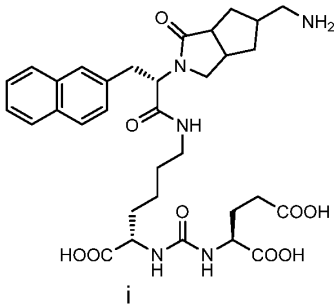
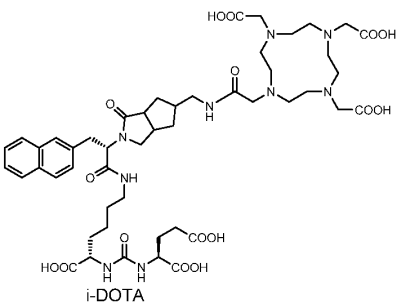
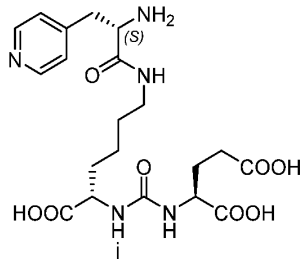
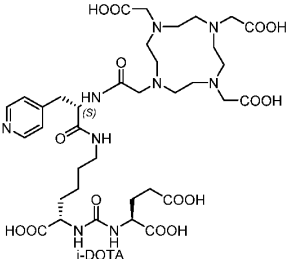
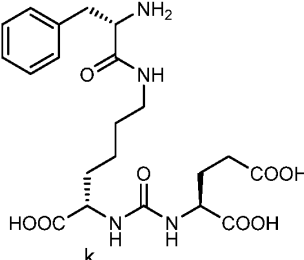
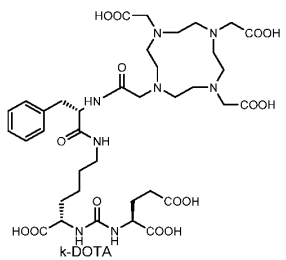
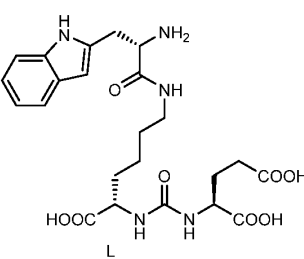
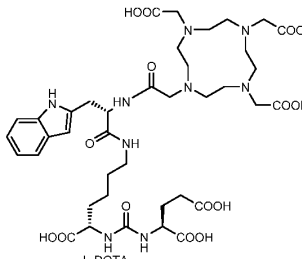
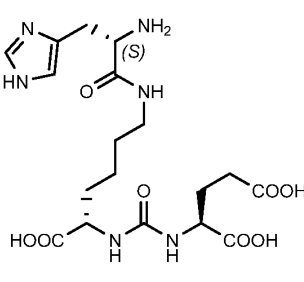
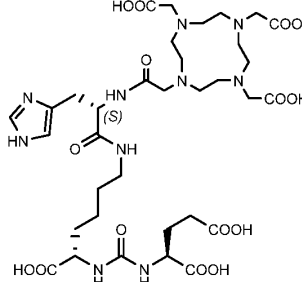


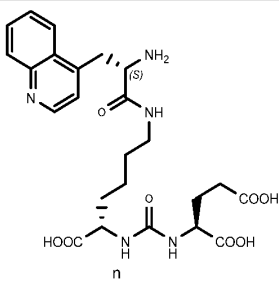
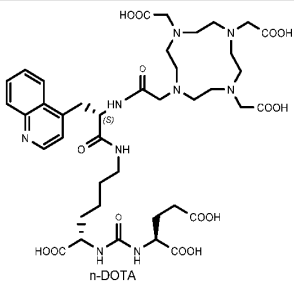
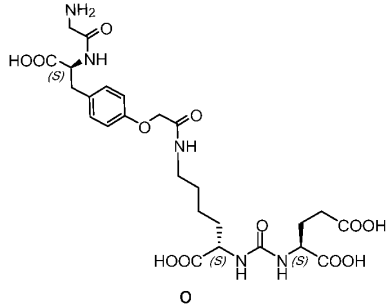
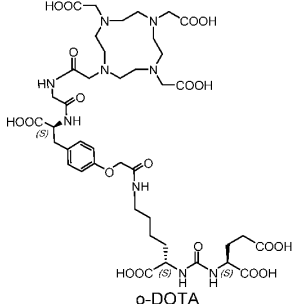
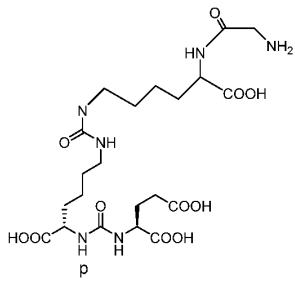
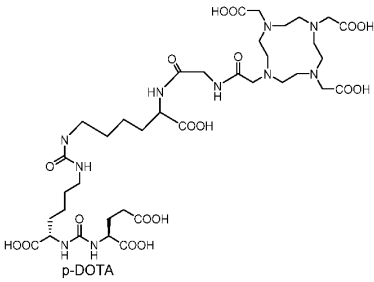
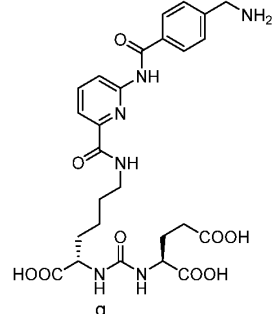
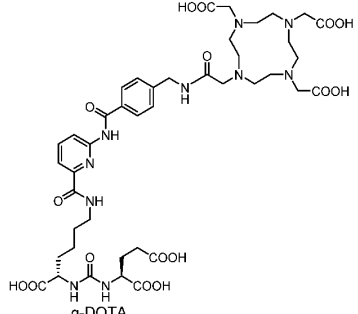
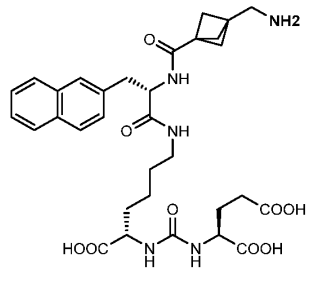
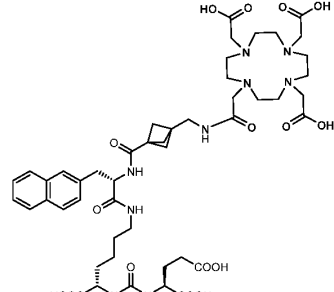
在一些实施方案中，前述化合物选自下表 1：

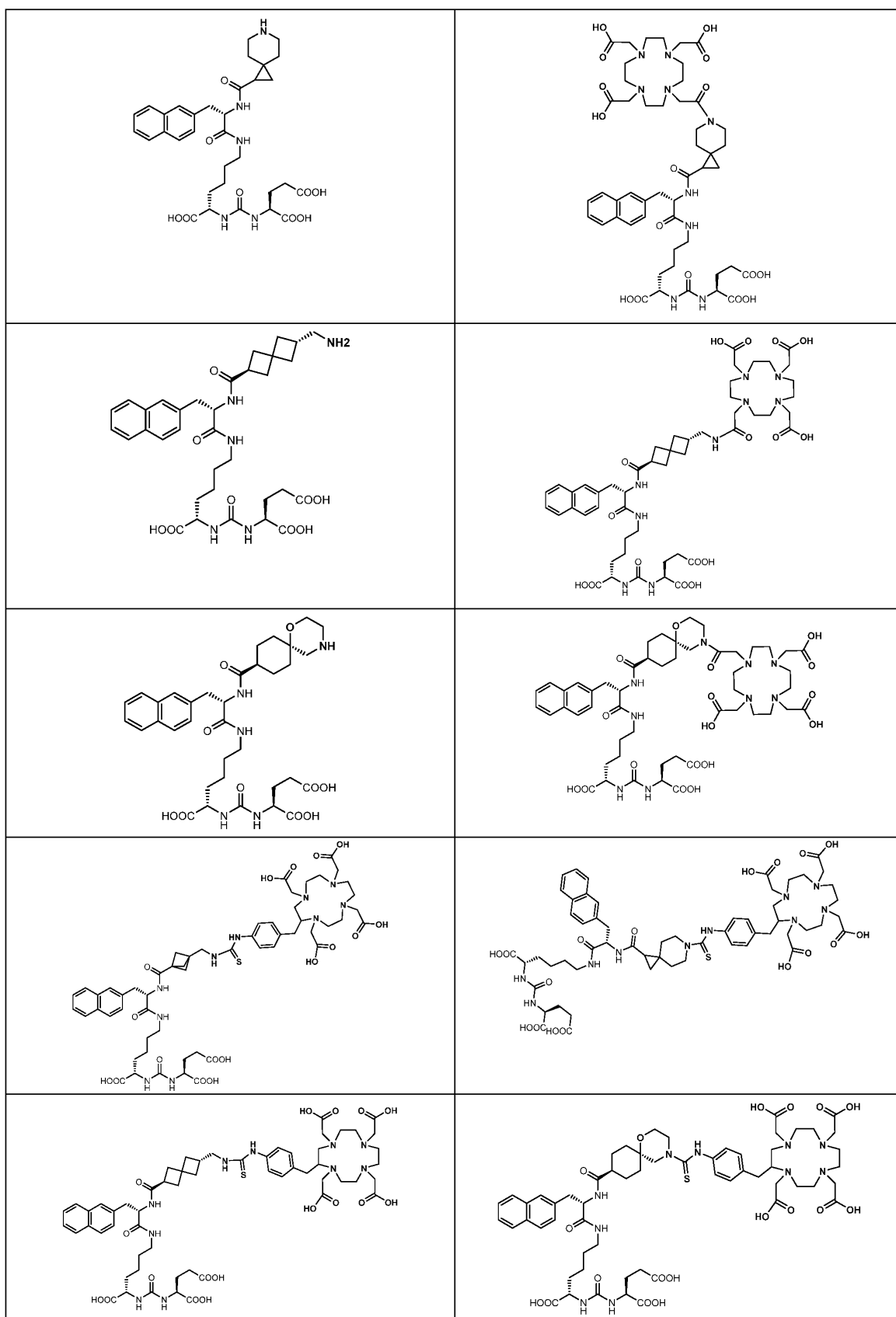
表 1

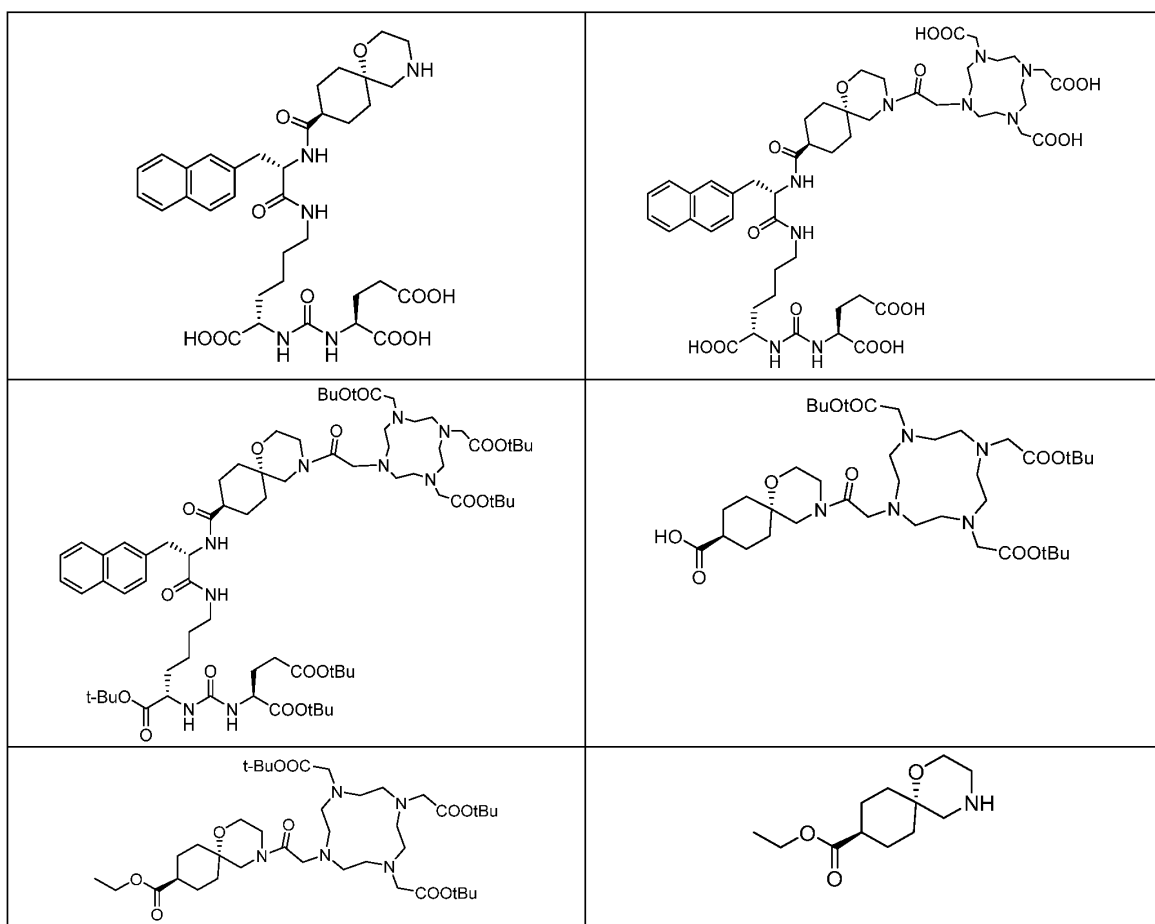
|          |               |
|----------|---------------|
| <p>a</p> | <p>a-DOTA</p> |
| <p>b</p> | <p>b-DOTA</p> |
| <p>c</p> | <p>c-DOTA</p> |

|                                                                                              |                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>d</p>   |  <p>d-DOTA</p>   |
|  <p>e</p>   |  <p>e-DOTA</p>   |
|  <p>f</p>  |  <p>f-DOTA</p>  |
|  <p>g</p> |  <p>g-DOTA</p> |
|  <p>h</p> |  <p>h-DOTA</p> |

|                                                                                              |                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>i</p>   |  <p>i-DOTA</p>   |
|  <p>j</p>   |  <p>j-DOTA</p>   |
|  <p>k</p>  |  <p>k-DOTA</p>  |
|  <p>l</p> |  <p>l-DOTA</p> |
|  <p>m</p> |  <p>m-DOTA</p> |

|                                                                                              |                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>n</p>   |  <p>n-DOTA</p>   |
|  <p>o</p>   |  <p>o-DOTA</p>   |
|  <p>p</p>  |  <p>p-DOTA</p>  |
|  <p>q</p> |  <p>q-DOTA</p> |
|  <p></p>  |  <p></p>       |





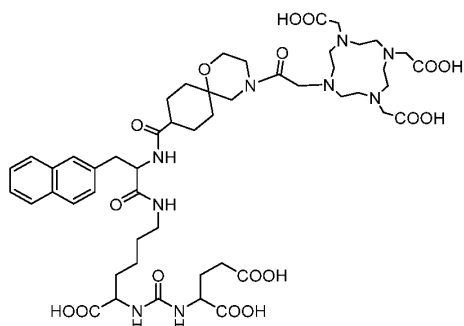
在一些实施方案中，本公开前述所述螯合剂包含放射性核素。

在一些实施方案中，前述放射性核素选自  $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Pb}$  或  $^{67}\text{Ga}$  中的至少一种。

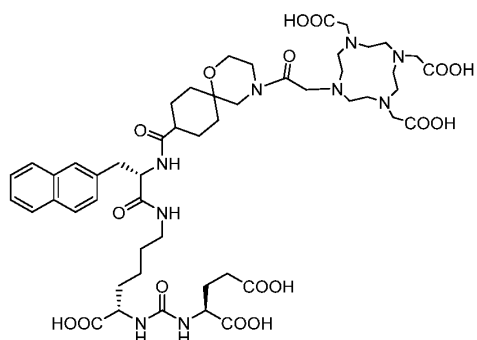
在一些实施方案中，前述放射性核素为  $^{68}\text{Ga}$ 。

在一些实施方案中，前述放射性核素为  $^{177}\text{Lu}$ 。

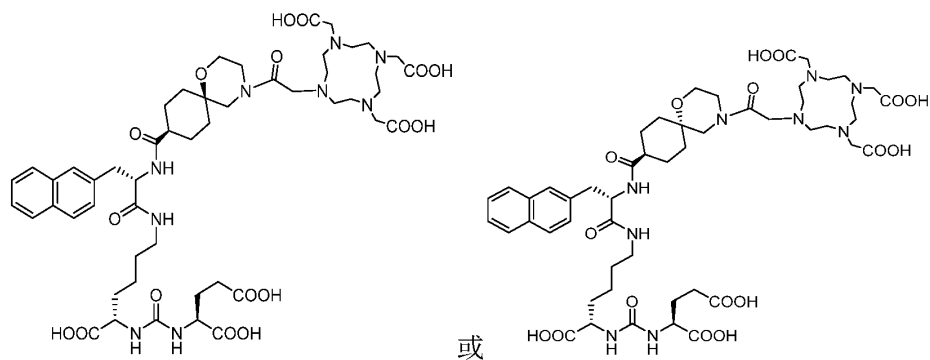
在一些实施方案中，本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其为



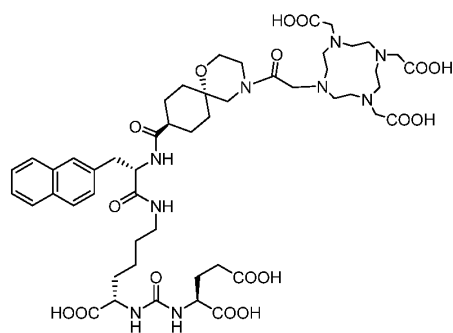
可选的实施方案中，本申请提供的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其为，



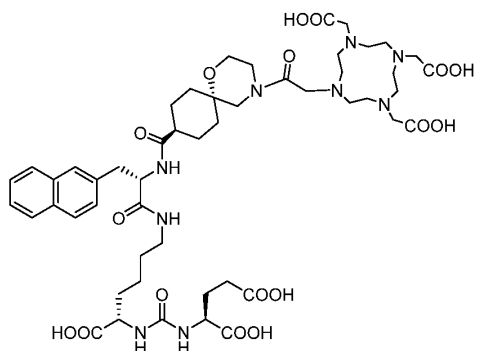
在一些实施方案中，本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其为



在一些实施方案中，本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其为

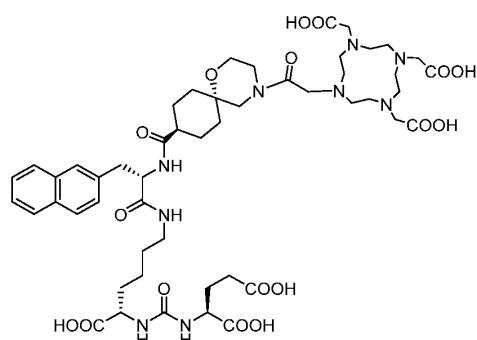


在一些实施方案中，本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其为



，所述螯合剂包含放射性核素，所述放射性核素为  $^{68}\text{Ga}$ 。

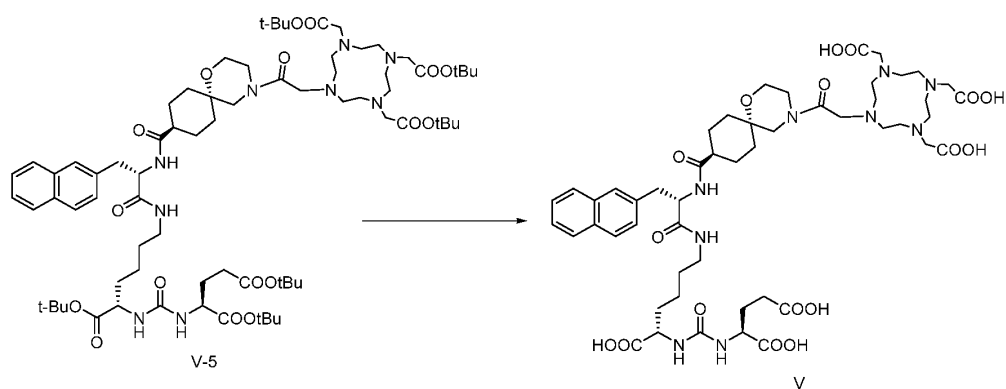
在一些实施方案中，本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其为



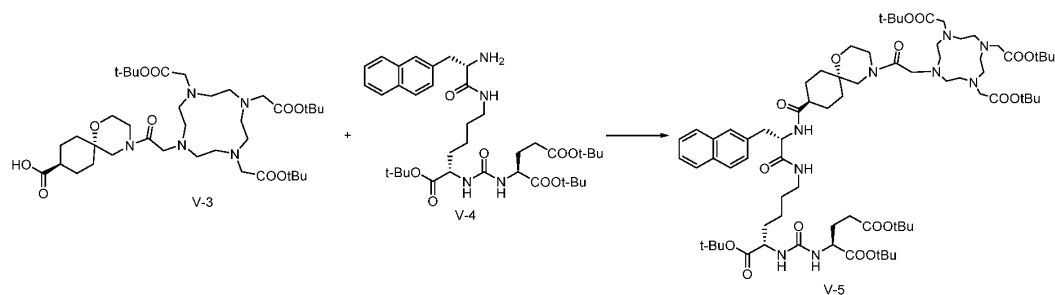
，所述整合剂包含放射性核素，所述放射性核素

为  $^{177}\text{Lu}$ 。

本公开进一步提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，所示式 (IV) 所示化合物为式 v 所示化合物或其药学上可接受的盐，包括式 v-5 所示化合物脱叔丁基的步骤：

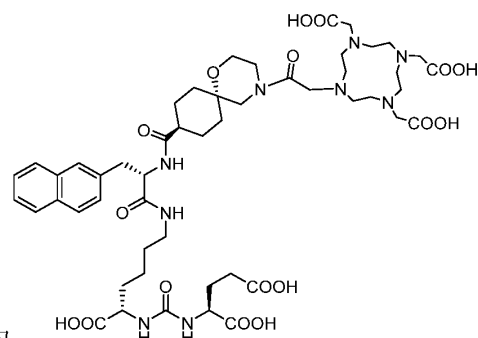


可选的实施方案中，式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法进一步包括：式 v-3 所示化合物与式 v-4 所示化合物发生缩合反应得到式 v-5 所示化合物的步骤，

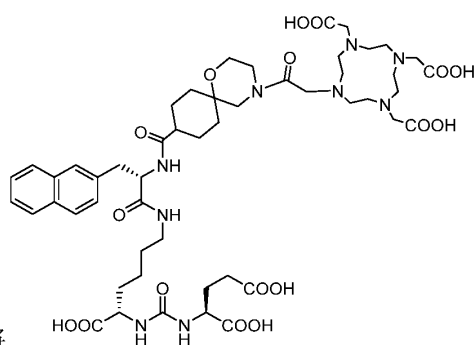


式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备步骤，进一步包括式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐中整合剂与放射性核素络合的步骤。

可选的实施方案中，本公开提供一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，



所述式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐为



包括将

通过常规拆分得到单一异构体的步骤。

在一些实施方案中，所述的化合物可以被前述的放射性核素标记。

本公开还提供了前述化合物的同位素取代物，优选氘代化合物。

本公开还提供了一种药物组合物，包括至少一种前述化合物或其可药用的盐，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在某些实施方式中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方式中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物。

在某些实施方式中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方式中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开还提供前述的化合物或其药学上可接受的盐及其同位素取代物在制备用于在患者中成像的组合物中的用途。

本公开还提供前述的化合物或其药学上可接受的盐及其同位素取代物在制备用于诊断和/或治疗和/或预防 PSMA 介导的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供前述的化合物或其药学上可接受的盐及其同位素取代物在制备用于诊断和

/或治疗和/或预防肿瘤和癌症中的用途，其中所述肿瘤和癌症优选前列腺癌和/或其转移。

**术语解释：**

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 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、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子，更优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚丙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。

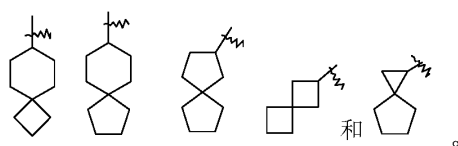
术语“亚链烯基”指包含具有 2 至 8 个碳原子，优选地具有 2 至 6 个碳原子，更优选地具有 2 至 4 个碳原子并在任何位置具有至少一个双键的线性链烯基，包括例如亚乙烯基、亚烯丙基(allylene)、亚丙烯基、亚丁烯基、亚异戊二烯基(prenylene)、亚丁二烯基(butadienylene)、亚戊烯基、亚戊二烯基、亚己烯基、亚己二烯基等。

术语“亚链炔基”包括具有 2 至 8 个碳原子，优选地具有 2 至 6 个碳原子，更优选地具有 2 至 4 个碳原子并在任何位置具有至少一个叁键的线性亚链炔基，包括例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基等。

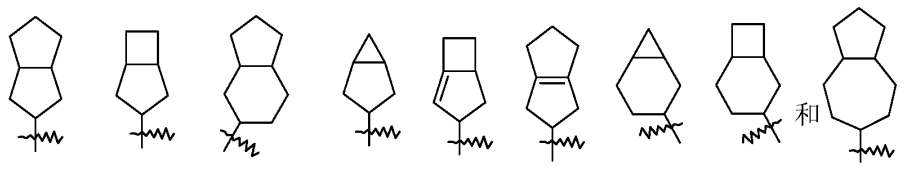
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳

原子, 优选包含 3 至 12 个碳原子, 更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等; 多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“碳环”指的是环烷基中的环系。

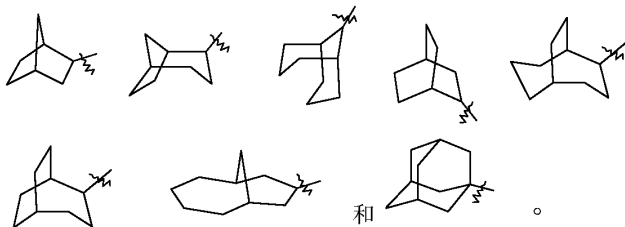
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。“螺碳环”指的是螺环烷基中的环系。螺环烷基的非限制性实例包括:



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。“稠碳环”指的是稠环烷基中的环系。稠环烷基的非限制性实例包括:



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元, 任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

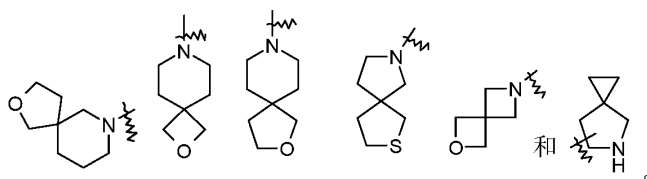


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为环烷基, 非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷

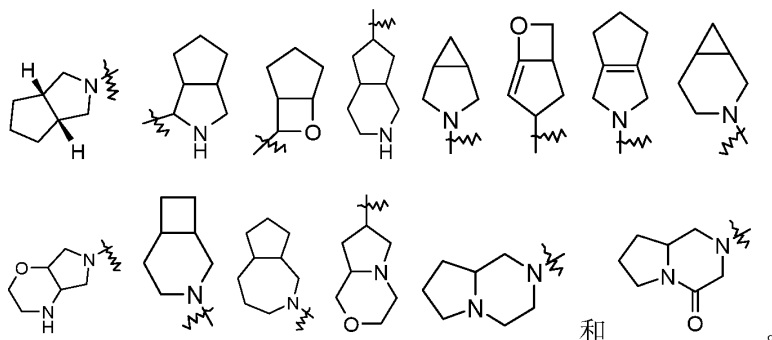
基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“杂环”指的是杂环基中的环系。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、5 元/6 元或 6 元/6 元单螺杂环基。“螺杂环”指的是螺杂环基中的环系。螺杂环基的非限制性实例包括：

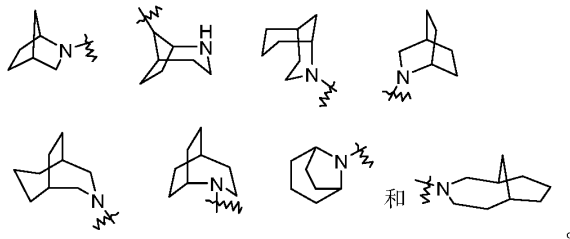


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。“稠杂环”指的是稠杂环基中的环系。稠杂环基的非限制性实例包括：

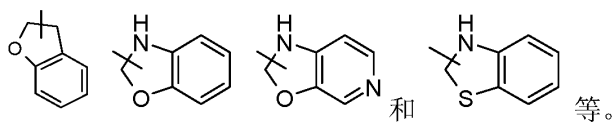


术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环

原子为选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

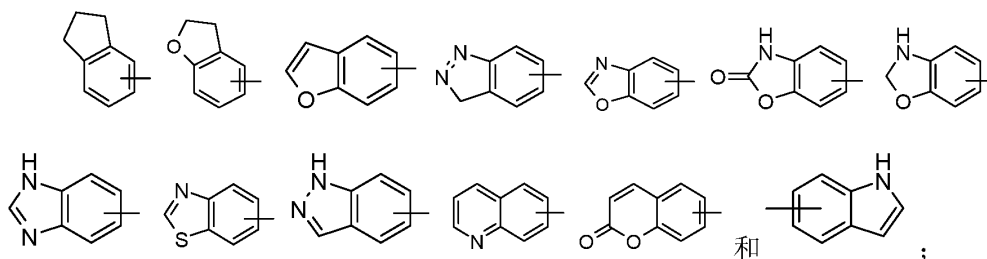


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基, 其非限制性实例包括:



杂环基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

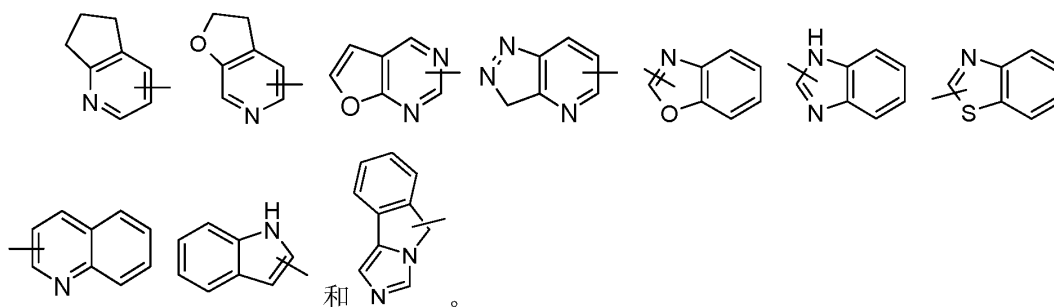
术语“芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。“芳环”指的是芳基中的环系。芳基非限制性实例包括:



芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基, 优选苯基。

术语“稠环芳基”可以是含有 8-14 个环原子由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构, 环原子优选 8-12 个。例如包括全部不饱和稠环芳基, 例如萘、菲等, 还包括部分饱和稠环芳基, 例如苯并 3-8 元饱和单环环烷基、苯并 3-8 元部分饱和单环环烷基。“稠芳环”指的是稠环芳基中的环系。稠环芳基具体实例例如 2,3- 二氢-1H-茚基、1H-茚基、1, 2,3,4-四氢萘基、1,4- 二氢萘基等。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、吡唑基、嘧啶基或噻唑基；更优选为吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。“杂芳环”指的是杂芳基中的环系。杂芳基非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“稠杂芳基”可以是含有 5-14 个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代，优选“5-12 元稠杂芳基”、“7-12 元稠杂芳基”、“9-12 元稠杂芳基”等，例如苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-喹啉酮、4-喹啉酮、1-异喹啉酮、异喹啉基、吡啶基、菲啶基、苯并吡嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、酚嗪基、喋啶基、嘌呤基、茶啶基、吩嗪、吩噻嗪等。“稠杂芳环”指的是稠杂芳基中的环系。

稠杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有 1 个从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或 2 个从母体的相同或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基，即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷硫基的非限制性实例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基。烷硫基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指被卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“氘代烷基”指被氘原子取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氧代”指 =O 基团。例如，碳原子与氧原子通过双键连接，其中形成酮或醛基。

术语“硫代”指 =S 基团。例如，碳原子与硫原子通过双键连接，形成硫代羰基-C(S)-。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“醛基”指-CHO。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

术语“酰卤”指含有-C(O)-卤素的基团的化合物。

术语“磺酰基”指-S(O)(O)-。

术语“亚磺酰基”指-S(O)-。

化学基团的“电子等排体”为表现出相同或相似性质的其它化学基团。例如，四唑是羧酸的电子等排体，因为其模拟羧酸的性质，即使这两者具有非常不同的分子式。四唑是羧酸的许多可能的电子等排替换物中的其中一种。其他可预期的羧酸电子等排体包括-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>HNR、-PO<sub>2</sub>(R)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>(R)<sub>2</sub>、-CONHNHSO<sub>2</sub>R、-COHNSO<sub>2</sub>R 和-CONRCN，其中 R 选自如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基。此外，羧酸电子等排体可包含 5 元至 7 元碳环或杂环，所述杂环包含在任何化学稳定氧化态情况下的 CH<sub>2</sub>、O、S 或 N 的任何组合，其中所述环结构的任何一种原子在一个或多个位置处被任选取代。可以预期的是，还应预期，当将化学取代基添加至羧基电子等排体时，化合物保留羧基电子等排体的性质。预期的是，当羧基电子等排体被选自如以上所定义的 R 的一个或多个部分任选取代时，则选择取代度(substitution)和取代位置，以使其不会消除化合物的羧酸电子等排性质。类似地，还应预期，如果一个或多个 R 取代基会破坏化合物的羧酸电子等排性质，则此类取代基在碳环或杂环羧酸电子等排体上的位置不是位于使化合物的羧酸电子等排性质保持完整或为完整的一个或多个原子处的取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须

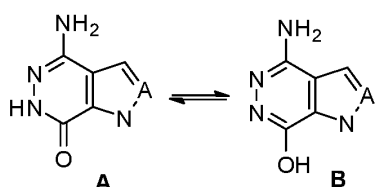
存在, 该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子, 优选为最多 5 个, 更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻, 取代基仅处在它们的可能的化学位置, 本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

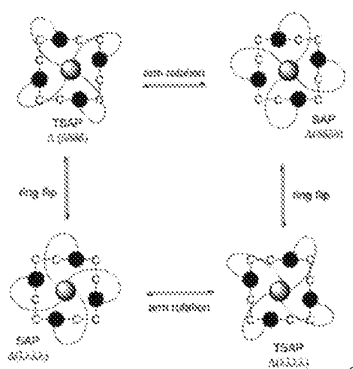
本公开所述化合物的化学结构中, 键“/”并未指定构型, 即键“/”可以为“”或“”, 或者同时包含“”和“”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中, 键“”并未指定构型, 即可以为 Z 构型或 E 构型, 或者同时包含两种构型。

虽然为简便起见将全部上述结构式画成某些异构体形式, 但是本公开可以包括所有的异构体, 如互变异构体、旋转异构体、几何异构体、非对映异构体、外消旋体和对映异构体。

互变异构体是有机化合物的结构异构体, 通过被称为互变异构化的化学反应容易相互转化。这种反应常导致氢原子或质子的形式迁移, 伴随着单键和邻近的双键的转换。一些常见的互变异构对为: 酮-烯醇、内酰胺-内酰亚胺。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



另外, 因为螯合环(DOTA 类似环)络合金属离子后会在溶液中会形成四方反棱柱(SAP)和扭曲的四方反棱柱(TSAP)两种构象, 其可以通过螯合环垂臂旋转或环翻转形成互变异构体; 另外, 连接螯合环侧链的翻转同样也会形成互变异构体。具体如期刊(Dalton Trans. 2018, 47(31):10360; Dalton Trans. 2016, 45(11), 4673; Nature Communication 2018, 9:857; Bioconjugate Chem. 2015, 26 (2), 338.) 中解释。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开所述化合物或其可药用盐、或其异构体的任何同位素标记的衍生物都被本公开所覆盖。能够被同位素标记的原子包括但不限于氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯、碘等。它们可分别被同位素同位素  $^2\text{H(D)}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$  和  $^{125}\text{I}$  等代

替。除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘(D)时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为0.015%)至少3000倍的丰度的氘(即，至少45%的氘掺入)。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上药学上可接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

#### 附图说明

图1. PSMA-617、化合物v和x酶活实验对比。

图2.  $^{68}\text{Ga}$ -v 和  $^{68}\text{Ga}$ -x 在 LnCaP 荷瘤鼠中的 2h 生物分布。

图3.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 和  $^{68}\text{Ga}$ -v(实施例9)在正常鼠中血液代谢曲线。

#### 具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本公开，本公开的实施例仅用于说明本公开的技术方案，本公开的实质和范围并不局限于此。若无特殊说明，本公开使用原料均为正常市售产品。

NMR 位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷( $\text{DMSO}-d_6$ )，氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )，氘代甲醇( $\text{CD}_3\text{OD}$ )，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Shimadzu 2010 Mass Spectrometer 或 Agilent 6110A MSD 质谱仪。

HPLC 的测定使用 Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪(Ultimate XB-C18 3.0\*150mm 色谱柱或 Xtimate C18 2.1\*30mm 色谱柱)。

手性 HPLC 分析测定使用 Chiralpak IC-3 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralpak AD-3 150\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralpak AS-3 150\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralpak AS-3 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralcel OD-3 150\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralcel OD-3 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ 、Chiralcel OJ-H 150\*4.6mm I.D., 5 $\mu\text{m}$ 、Chiralcel OJ-3 150\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$  色谱柱；薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 100~200 目、200~300 目或 300~400 目硅胶为载体。

手性制备柱使用 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm\*30mm,10 $\mu\text{m}$ ) 或 Phenomenex-Amylose-1 (250mm\*30mm,5 $\mu\text{m}$ )。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)。

激酶平均抑制率及  $\text{IC}_{50}$  值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

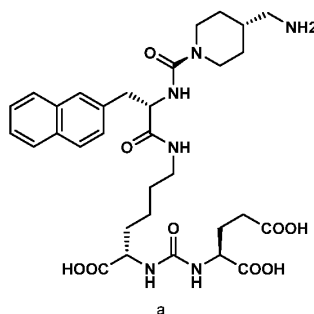
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，C：石油醚/乙酸乙酯体系，D：石油醚/乙酸乙酯/甲醇，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

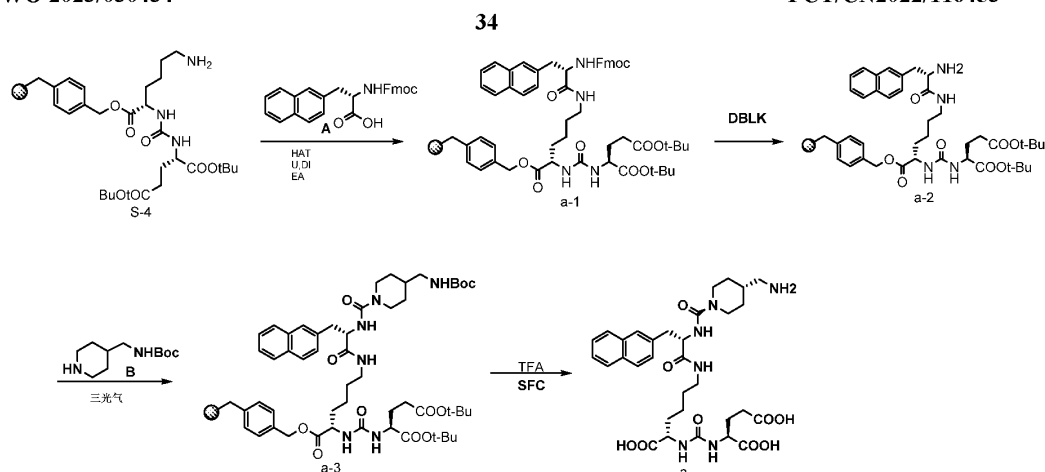
下述实验中所用缩写代表的含义如下：

EtOAc (EA)：乙酸乙酯；DCM：二氯甲烷；THF：四氢呋喃；DIPEA：N,N-二异丙基乙胺；PPTS：对甲基苯磺酸吡啶盐；Boc：叔丁氧羰基，MeOH：甲醇；HATU：2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；DIEA：N,N-二异丙基乙胺。

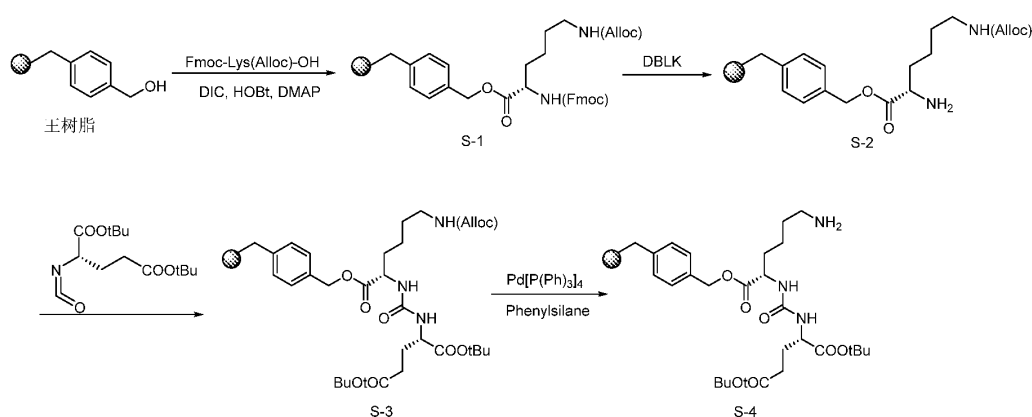
## 实施例 1



((S)-5-((S)-2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酰氨基)-3-(2-萘基)丙酰氨基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸



步骤 1 (制备树脂化合物 S-4):



将所需原料及树脂取出,放入干燥器平衡至室温。称取 25g Wang Resin( $\text{sub}=0.38\text{mmol/g}$ , 8.75mmol)(王树脂,购自西安蓝晓科技有限公司)放入 500 mL 单口烧瓶中,加入 250 mL DMF,置于振荡器振摇 30min。加入 Fmoc-Lys(Alloc)-OH (19.8g,43.75mmol) (N-[(9H-芴-9-甲氧基)羰基]-N'-[(2-丙烯氧基)羰基]-L-赖氨酸, 购自吉尔生化公司)、DIC(5.5g, 43.75mmol)、HOBt(13.0g, 43.75mmol) (1-羟基苯并三唑, 购自迈瑞尔公司)、DMAP(0.11g, 0.875mmol) (4-二甲氨基吡啶, 购自安耐吉)置于振荡器室温反应 23h。将树脂转入固相反应柱,抽除反应液。树脂用 DMF 洗涤 3 次,每次 300 mL。树脂以吡啶:乙酸酐=1:1 (V:V) 150mL 对树脂进行封闭。树脂封闭 8h,肽树脂用甲醇收缩干燥,得到产物 S-1 (8.75mmol)。

室温下,将产物 S-1 (7mmol) 用 150 mL DMF 溶胀,后加入 200 mL 20%DBLK (20%哌啶/DMF 溶液,购自安耐吉公司)脱保护 10min,抽干后再加入 200 mL 20% DBLK 脱保护 10min, Kaiser test 检测树脂蓝色,抽干,用 DMF 洗涤树脂至中性,得到产物 S-2。

室温下,将产物 S-2 (7mmol) 加入到谷氨酰基异氰酸酯反应液内,在恒温振荡器缓慢搅拌反应 18h, Kaiser test 检测树脂为无色。将树脂转入固相反应柱,抽干反应液。树脂用 DMF 洗涤 3 次,每次 300mL,得到产物 S-3。

室温下,将产物 S-3 (7mmol) 加入到反应柱中,将苯硅烷 (4.6g, 42mmol)、四三苯基磷钯 (0.81g, 0.7mmol) 溶于 180 mL DCM 中,将此溶液加入到反应柱中,氮气鼓泡反应 0.5h,抽干溶剂,再重复操作上述步骤 2 次,通过 Kaiser test 检测树脂呈蓝黑色,反应完毕,

抽干溶剂，用 DMF 洗涤三次，抽干，再用甲醇收缩三次后，30℃真空干燥 2h，得到产物 S-4 (22.2g, 7mmol) 备用。

步骤 2:

室温下，将树脂化合物 S-4(4.0g, 1.28mmol)用二氯甲烷（购自国药集团化学试剂有限公司）溶胀 0.5h，抽干，DMF 洗涤三次抽干备用。

称取 Fmoc-2-NAL-OH (1.68g, 3.84mmol) (Fmoc-3-(2-萘基)-L-丙氨酸，购自迈瑞尔公司)、HOBt (0.52g, 3.84mmol) (1-羟基苯并三唑，购自迈瑞尔公司)、HATU (1.46g, 3.84mmol) 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯购自麦克林公司)、DIEA (1.01g, 7.68 mmol) (N,N-二异丙基乙胺，购自安耐吉)，用 DMF (25mL) (N,N-二甲基甲酰胺，购自安耐吉) 溶解后加入至放有化合物 S-4 的固相反应柱中，反应 2h，Kaiser test 检测树脂无色。抽干反应液，用 DMF 洗涤树脂三次，得到标题产物 a-1。

步骤 3:

室温下，向放有 a-1 的固相反应柱中加入 40mL 20%DBLK (20%哌啶/DMF 溶液，购自安耐吉公司) 脱保护 10min，抽干后再加入 40mL 20% DBLK 脱保护 10min，Kaiser test 检测树脂蓝色，抽干用 DMF 洗涤树脂至中性，得到产物化合物 a-2。

步骤 4:

室温下，将化合物 a-2 (1.0mmol)、三光气(0.2g, 0.68mmol)加至 6mL DCM 溶液中，降温至 0℃，滴加 DIEA(0.65g, 5mmol)，加毕，保温反应 2h，Kaiser test 检测树脂无色，加入 4-Boc-氨基甲基哌啶，升至室温反应 3h，抽干反应液，用 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 洗涤树脂三次，再用甲醇收缩三次后，30℃真空干燥 2h，得到产物化合物 a-3 备用。

步骤 5:

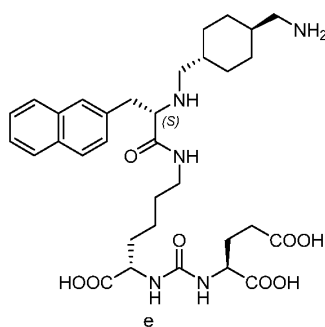
室温下，配制裂解液（裂解液 TFA (三氟乙酸): H<sub>2</sub>O: Tis (三异丙基硅烷，购自麦克林公司) = 95: 2.5: 2.5) 40mL，搅拌下加入肽树脂化合物 4 反应 2h。之后抽滤，除掉树脂，滤液旋蒸浓缩，将浓缩液加入到 100mL 异丙醚中，抽滤，减压烘干，得到粗肽 0.40g，产率 60.9%。高压制备液相色谱法纯化，得到标题产物化合物 a (105 mg，产率：26.2%)。

MS m/z (ESI): 657.3 [M+1]<sup>+</sup>

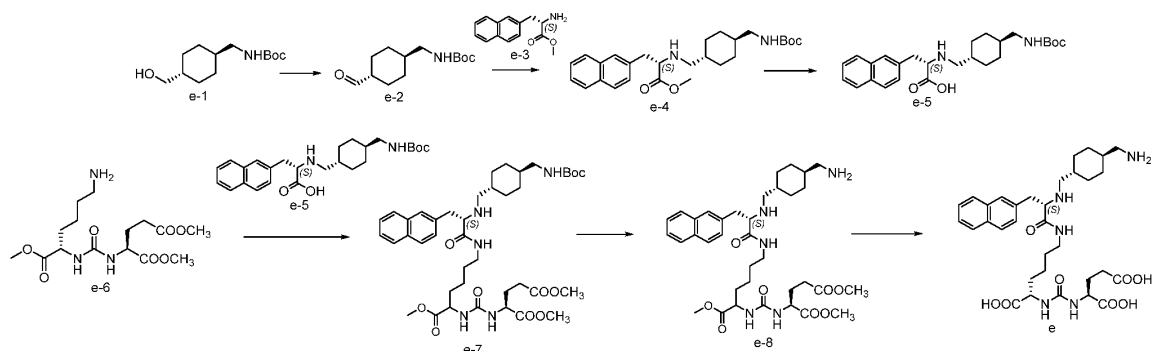
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.82 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 30.1, 11.1 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.67 (dt, J = 33.6, 12.7 Hz, 2H), 2.40 (dt, J = 15.4, 6.9 Hz, 4H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.49 (d, J = 19.0 Hz, 4H), 1.36 (s, 1H), 1.13 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H), 0.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 0.54 (s, 1H).

## 实施例 2

36



(((S)-5-((S)-2-(((1R,4S)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-3-(2-萘基)丙酰胺基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸



#### 步骤 1:

室温下, 将反式-4-(Boc-氨基甲基)环己烷甲醇化合物 e-1(3g, 12 mmol) 溶解于 60 mL DCM 中, 降温至 -60℃, 加入 DMP/DCM 溶液 (7.95g, 18mmol, DCM 60mL), 加毕, 自然升至室温搅拌反应 4 小时。TLC 监测反应完毕。反应液依次用 100 mL Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液、100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=10:1~4:1 洗脱纯化, 化合物 e-2(1.8 g, 产率: 59.7%)。

MS m/z (ESI): 242.3 [M+1]<sup>+</sup>

#### 步骤 2:

室温下, 将化合物 e-3(1.56g, 6.8mmol)、化合物 e-2(1.48g, 6.1mmol)、溶解于 40 mL DCM/THF (V1:V2=1:1) 溶液中, 搅拌反应 2h。缓慢加入氰基硼氢化钠 (0.5g, 7.9mmol), 冰醋酸 (0.3mL), 搅拌反应 3h。反应液用水洗涤、DCM 萃取 (40mL\*3), 合并有机相, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=10:1~4:1 洗脱纯化, 化合物 e-4 (1.54 g, 产率: 55.6%)。

MS m/z (ESI): 455.3 [M+1]<sup>+</sup>

#### 步骤 3:

室温下, 将化合物 e-4 (1.5 g, 3.3mmol) 溶解于 12 mL THF 和 5 mL 水中, 加入氢氧化锂 (0.24g, 9.9mmol), 加毕于室温反应过夜。向反应液中加入 10mL 水, 乙酸乙酯萃取 (10 mL\*2), 合并水相, 冰浴降至 0℃, 用 0.5N 的柠檬酸调节 PH=3~4, 析出固体, 补加 H<sub>2</sub>O 100mL、DCM 50mL, 搅拌反应 0.5h 复测 pH 不变, 过滤, 滤饼真空干燥 (40℃, 4h) 至恒重, 得到产物化

合物 e-5(1.1g, 产率: 75.9%)。

MS m/z (ESI): 441.3 [M+1]<sup>+</sup>

步骤 4:

室温下, 将化合物 e-5 (0.13g, 0.3mmol)、HATU (0.16g, 0.42mmol)、DIEA (0.18g, 1.41 mmol), DCM(1mL)加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入化合物 e-6, 搅拌反应过夜。反应液用水洗涤、EA 萃取 (30mL\*3), 合并有机相, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=EA(0%~90%)洗脱纯化, 得到产物化合物 e-7(0.13g, 产率: 59.4%)。

MS m/z (ESI): 784.4 [M+1]<sup>+</sup>

步骤 5:

室温下, 将化合物 e-7 (0.13g, 0.16mmol) 溶解于 2mL 乙酸乙酯内, 搅拌下加入 2M 的 HCL/EA 溶液 (2mL, 4mmol), 搅拌反应 2h。TLC 监测反应完毕。反应液减压浓缩至恒重, 得到产物化合物 e-8(0.11 g, 产率: 92 %)。

MS m/z (ESI): 684.3 [M+1]<sup>+</sup>

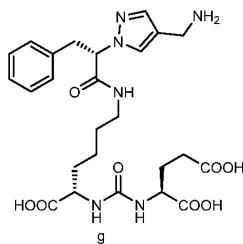
步骤 6:

室温下, 将化合物 e-8 (0.11 g, 0.16mmol) 溶解于 2 mL THF 和 1 mL 水中, 加入氢氧化锂 (29mg, 1.2mmol), 加毕于室温反应过夜。向反应液中加入 TFA 调节 PH=2~3, 搅拌反应 0.5h 复测 pH 不变, 高压制备液相色谱法纯化, 得到标题产物化合物 e(80 mg, 产率: 78.4%)。

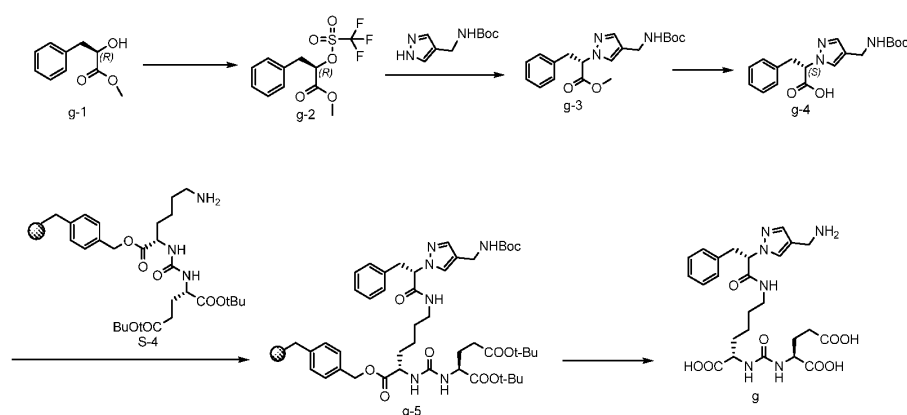
MS m/z (ESI): 640.3 [M-1]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide)  $\delta$  7.94 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.54 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 9.1, 5.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.94 – 2.70 (m, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.39 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.02 (q, J = 10.5, 9.9 Hz, 3H), 0.63 (s, 2H), 0.46 (s, 2H).

### 实施例 3



(((S)-5-((S)-2-(4-(氨基甲基)-1-吡唑基)-3-苯基丙酰胺基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸



## 步骤 1:

室温下, 将 Boc-L-酪氨酸甲酯化合物 g-1 (0.5 g, 2.78 mmol) 溶解于 120 mL DCM 中, 加入吡啶 (1.2 mL, 14.61 mmol), 降温至 0°C, 加入三氟甲磺酸酐 (2.4 mL, 14.10 mmol), 加毕, 自然升至室温搅拌反应 3 小时。TLC 监测反应完毕。反应液依次用 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、100 mL 1N HCL、100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 蒸干得到化合物 g-2 (0.84 g, 产率: 99.0%)。

## 步骤 2:

室温下, 将 4-(Boc-氨基甲基)吡唑 (0.61 g, 3.01 mmol) 溶解于 25 mL DCM 中, 加入 DIEA (0.49 g, 3.72 mmol), 搅拌反应 1h。滴入化合物 2 (0.84 g, 2.69 mmol)/DCM 溶液, 搅拌反应过夜。反应液依次用 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液、30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=10:1~3:1 洗脱纯化, 化合物 g-3 (0.51 g, 产率: 48.4%)。

MS m/z (ESI): 360.2 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 3:

室温下, 将化合物 g-3 (0.51 g, 1.4 mmol) 溶解于 1.5 mL THF 和 1 mL 水中, 加入氢氧化锂, 加毕于室温反应过夜。向反应液中加入 10 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 合并水相, 冰浴降至 0°C, 用 0.5N 的柠檬酸调节 PH=3~4, 加入乙酯萃取 (10 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物化合物 g-4 (0.39 g, 产率: 80.0%)。

MS m/z (ESI): 344.5 [M-1]<sup>-</sup>

## 步骤 4:

室温下, 将实施例 1 中制备得到的树脂化合物 S-4 (1.1 g, 0.38 mmol) 用 DCM 溶胀 0.5 h, 抽干, DMF 洗涤三次备用。

将化合物 g-4 (0.36 g, 1.04 mmol)、HATU (0.4 g, 1.04 mmol)、HOBt (0.14 g, 1.04 mmol)、DIEA (0.27 g, 2.08 mmol)、DMF (10 mL) 加入反应瓶内, 振荡溶清, 将提前溶胀好的树脂加至反应瓶内, 振荡反应过夜, Kaiser test 检测树脂无色。抽干反应液, 用 DMF 洗涤树脂三次, 再用甲醇收缩后干燥, 备用。得到产物化合物 g-5。

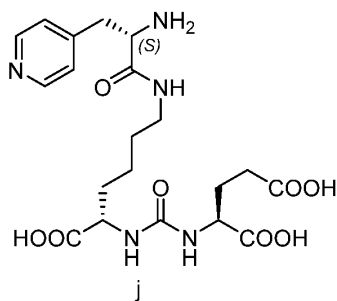
## 步骤 5:

室温下, 配制裂解液 (裂解液 TFA: H<sub>2</sub>O: Tis=95: 2.5: 2.5) 10mL, 搅拌下加入肽树脂酯化合物 g-5 反应 2h。之后抽滤, 除掉树脂, 滤液旋蒸浓缩, 将浓缩液加入到 40mL 异丙醚中析出固体, 抽滤得到固体减压烘干, 得到粗肽 0.15g, 产率 72.1%。高压制备液相色谱法纯化, 得到标题产物化合物 g(26 mg, 产率: 17.3%)。

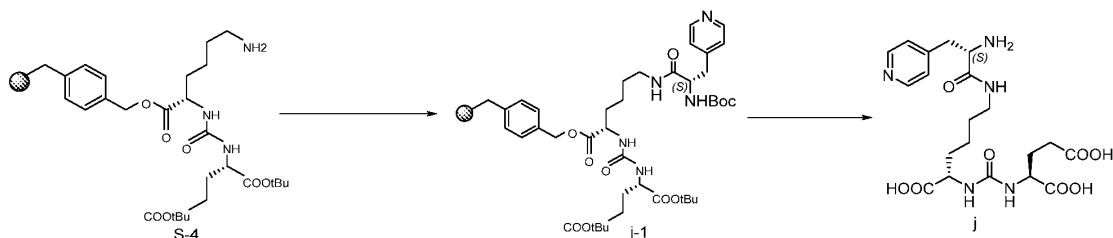
MS m/z (ESI): 547.8 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide)  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 5.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.06 (dt, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (dq, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 1.83 (dq, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.47 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 1.25 – 1.17 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H)。

#### 实施例 4



(((S)-5-((S)-2-氨基-3-(4-吡啶)丙酰氨基)-1-羧基戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸



#### 步骤 1:

室温下, 将树脂化合物 S-4(1.7g, 0.65mmol)用 DCM 溶胀 0.5h, 抽干 DMF 洗涤三次备用。

将 Boc-3-(4-吡啶基)-L-丙氨酸 (0.54g, 2.01 mmol)、HATU(0.76g, 2.01mmol)、HOBT(0.27g, 2.01mmol)、DIEA(0.52g, 4.02mmol)、DMF(15mL)加入反应瓶内, 振荡溶清, 将提前溶胀好的树脂加至反应瓶内, 振荡反应 2h, Kaiser test 检测树脂无色。抽干反应液, 用 DMF 洗涤树脂三次, 再用甲醇收缩后干燥, 备用。得到标题产物化合物 j-1。

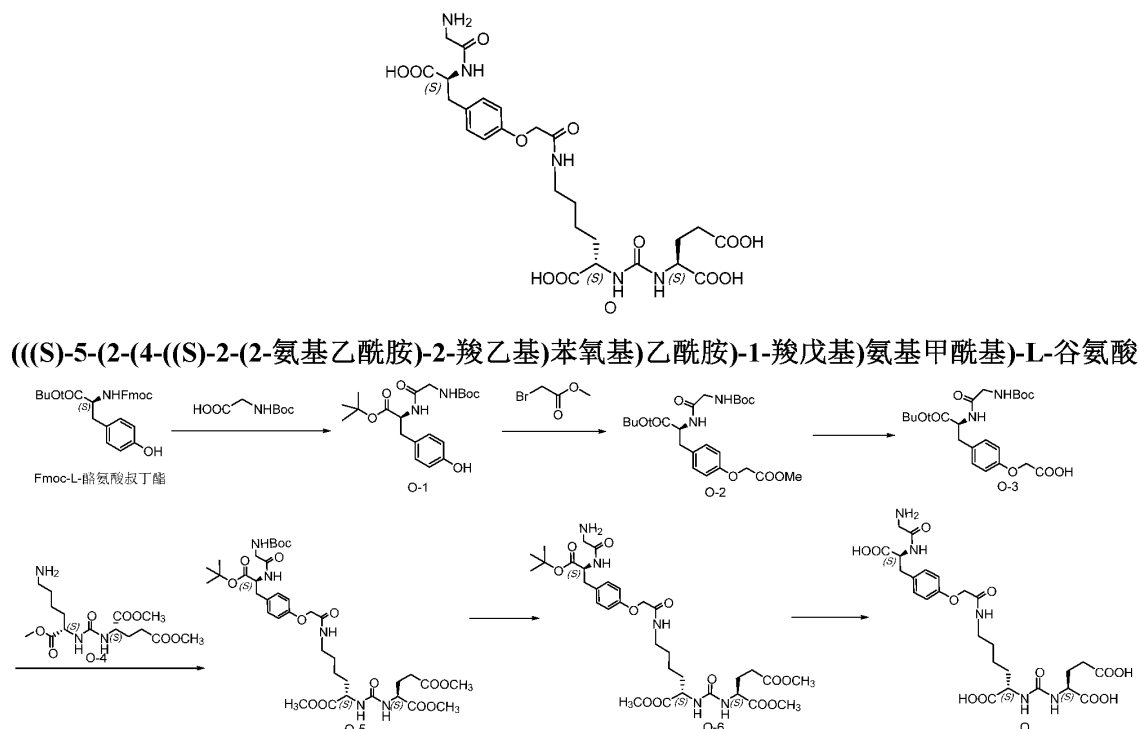
#### 步骤 2:

室温下, 配制裂解液 (裂解液 TFA: H<sub>2</sub>O: Tis=95: 2.5: 2.5) 20mL, 搅拌下加入肽树脂酯化合物 2 反应 2h。之后抽滤, 除掉树脂, 滤液旋蒸浓缩, 将浓缩液加入到 50mL 异丙醚中析出固体, 抽滤得到固体减压烘干, 得到粗肽 0.20g, 产率 66.7%。高压制备液相色谱法纯化, 得到标题产物化合物 j (75 mg, 产率: 37.5%)。

MS m/z (ESI): 468.8 [M+1]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Deuterium Oxide)  $\delta$  8.73 – 8.66 (m, 2H), 7.90 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 4.17 (ddd,  $J$  = 23.5, 9.1, 5.6 Hz, 2H), 4.00 (dd,  $J$  = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 3.50 – 3.30 (m, 2H), 3.08 (dt,  $J$  = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.95 (dt,  $J$  = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.40 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.07 (dq,  $J$  = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 1.85 (ddd,  $J$  = 16.1, 14.1, 7.1 Hz, 1H), 1.59 (dtd,  $J$  = 55.3, 14.5, 14.1, 7.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.08 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H).

### 实施例 5



#### 步骤 1:

室温下, 将 Fmoc-L-酪氨酸叔丁酯 (5.0 g, 10.9 mmol) 溶解于 50 mL DMF 中, 加入碳酸钾 (1.81 g, 13.1 mmol), 室温搅拌反应 12h。加入 Boc-甘氨酸 (2.29 g, 13.1 mmol) 和 HATU (4.98 g, 13.1 mmol), 冰浴降至 0℃, 滴加 DIEA, 室温搅拌反应 2h。向反应液中加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 2), 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL)、饱和氯化铵溶液 (100 mL $\times$ 2)、饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 PE/EA=100:1~50:50 洗脱纯化, 得到产物化合物 O-1 (3.8 g, 产率: 70%)。

MS  $m/z$  (ESI): 395.4  $[M+1]^+$

#### 步骤 2:

室温下, 将化合物 O-1 (3.8 g, 9.7 mmol) 溶解于 40 mL DMF 中, 加入碳酸钾 (1.81 g, 13.1 mmol) 和溴乙酸甲酯 (2.22 g, 14.5 mmol), 升至 80℃ 搅拌反应 5-10h。向反应液中加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物化合物 O-2 (4.2 g, 产率: 110%)。

MS  $m/z$  (ESI): 467.4  $[M+1]^+$

## 步骤 3:

室温下,将化合物 O-2 (4.2 g, 9.0 mmol) 溶解于 50 mL THF 和 50 ml 水中,冰浴降至 0℃,缓慢加入氢氧化锂的水溶液,加毕于室温反应 2h。向反应液中加入乙酸乙酯萃取 (100 mL×2),合并水相,冰浴降至 0℃,用 0.5N 的稀盐酸调节 pH=3~4,加入乙酸乙酯萃取 (100 mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 DCM/MeOH=100:1~20:1 洗脱纯化,得到产物化合物 O-3 (3.5 g, 产率: 80%)。

MS m/z (ESI): 451.4 [M-1]<sup>-</sup>

## 步骤 4:

室温下,将化合物 O-3 (500 mg, 1.1 mmol) 溶解于 30 mL DCM 中,加入 HATU,冰浴降至 0℃,滴加 DIEA,室温搅拌反应 0.5h。冰浴降至 0℃,加入化合物 O-4,室温搅拌反应 2-5h。向反应液中加入 100 mL 水,用 DCM 萃取 (100 mL×2),合并有机相,用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 DCM/MeOH=100:1~20:1 洗脱纯化,得到产物化合物 O-5 (970 mg, 产率: 80%)。

MS m/z (ESI): 796.5 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 5:

室温下,将化合物 O-5 (970 mg, 1.22 mmol) 溶解于 5 mL 乙酸乙酯中,加入 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液 (15 mL),搅拌反应 1-2h。减压浓缩反应液,得到产物化合物 O-6 (1.2 g, 产率: 110%)。

MS m/z (ESI): 696.5 [M+1]<sup>+</sup>

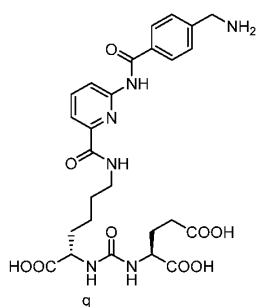
## 步骤 6:

室温下,将化合物 O-6 (200 mg, 0.29 mmol) 溶解于 10 mL THF 和 10 mL 水中,冰浴降至 0℃,缓慢加入氢氧化锂 (41.76 mg, 1.74 mmol),加毕于室温反应 12h。向反应液中加入乙酸乙酯萃取 (20mL×2),合并水相,冰浴降至 0℃,1N 的稀盐酸调节 PH=2~3,高压制备液相色谱法纯化,得到标题产物化合物 O (20 mg, 产率: 20%)。

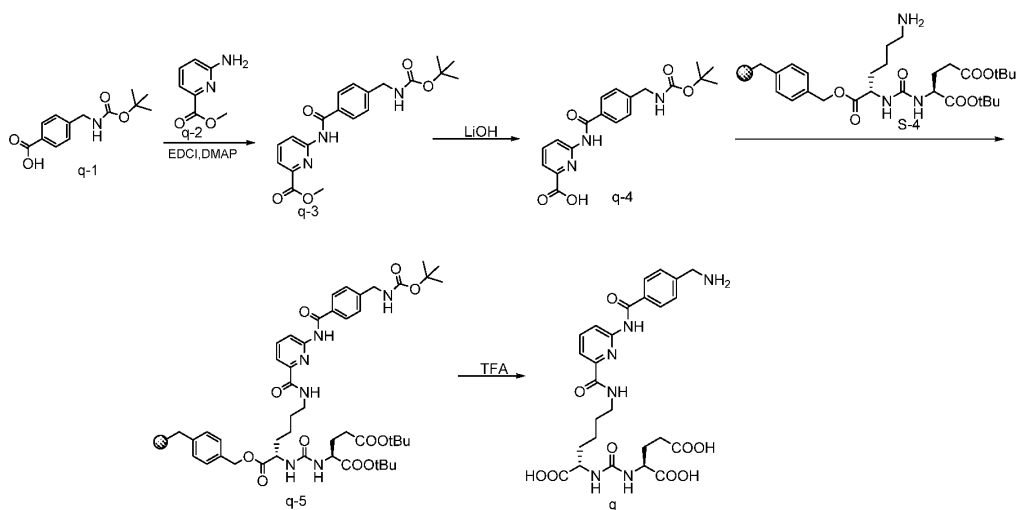
MS m/z (ESI): 598.3 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.73–3.58 (m, 3H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 14.6, 9.1 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.88–1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.46–1.39 (m, 2H), 1.20 (d, J = 15.5 Hz, 3H).

## 实施例 6



(((S)-5-(6-(4-(氨基甲基)苯甲酰胺基)吡啶酰胺基)-1-羧戊基(氨基甲酰基)-L-谷氨酸



步骤 1:

室温下,将化合物 q-1(3 g, 11.94 mmol),溶解于 60 mL 二氯甲烷中,加入 EDCI(5.49 g, 28.66 mmol) (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, 购自麦克林公司), DMAP(4.37 g, 35.82 mmol), 在 N<sub>2</sub> 氛围下搅拌 20min, 加入化合物 q-2(2.17 g, 14.33 mmol), 室温搅拌反应 16-18h。向反应液中加入 60 mL 水, 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系(PE/EA=100%-50%)纯化所得残余物, 得到产物化合物 q-3 (2.0 g, 产率: 43.5%)。

MS m/z (ESI): 386.2 [M+1]<sup>+</sup>

步骤 2:

室温下，将化合物 q-3 (1 g, 2.59 mmol)，溶解于 6 mL 四氢呋喃中，加入 LiOH(187 mg, 7.77mmol)的 4mL 水溶液，室温搅拌反应 16-18h。向反应液中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，水相用 0.5mol/L 的柠檬酸调节 PH=3-4，然后用乙酸乙酯萃取(50 mL×4)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物化合物 q-4(0.6 g，产率：62.5%)。

MS m/z (ESI): 372.2 [M+1]<sup>+</sup>

### 步骤 3:

室温下，将树脂化合物 S-4(2.11 g, 0.68 mmol)用 DMF(20 mL)溶胀 30min。将化合物 q-4 (760 mg, 2.05 mmol), HATU(779 mg, 2.05 mmol), HOBt(277 mg, 2.05 mmol), DIEA(529 mg, 4.09

mmol)溶解于 DMF(15 mL)后加入至溶胀树脂中室温反应 2.5h. 取少量树脂抽滤后用 DMF(2 mL×3)洗, 然后用茚三酮显色为无色. 反应树脂抽滤后用 DMF(50 mL×3), DCM(50 mL×3), 异丙醚(50 mL×3)洗, 得湿品树脂化合物 q-5。

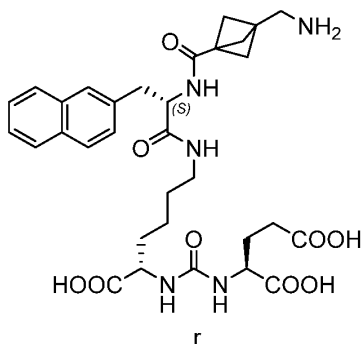
#### 步骤 4:

室温下, 将上一步所得树脂化合物 q-5 加入至 TFA:Tis:H<sub>2</sub>O = 95:2.5:2.5 (20 mL)中室温反应 2 h. 树脂抽滤后用 TFA(5 mL×3), 滤液减压浓缩至无明显馏分, 所得油状液体滴入至异丙醚(20 mL)中, 过滤后滤饼制备纯化后得到化合物 q 共 20mg。

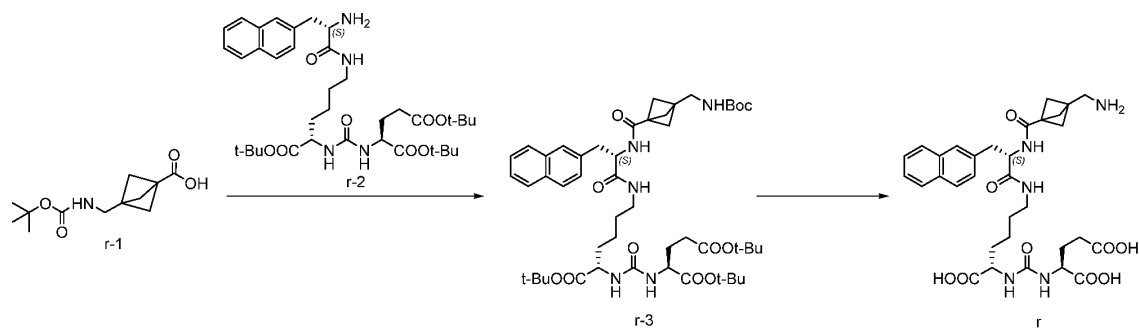
MS m/z (ESI): 573.2[M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,D<sub>2</sub>O): δ 8.04 (d, 1H), 7.86 (dd, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.36-3.20 (m, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 3H), 1.37 (d, 2H)。

#### 实施例 7



((S)-5-((S)-2-(3-(氨基甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)-3-(萘-2-基)丙酰氨基)-1-羧基戊基)氨基甲酰-L-谷氨酸



#### 步骤 1:

室温下, 将 r-1(106mg, 0.44mmol)、HATU(166mg, 0.44mmol)、DIEA(113mg, 0.88mmol), DCM(10mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 r-2(200mg, 0.29mmol), 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完毕, 反应液用水洗涤、DCM 萃取 (30mL×3), 合并有机相, 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇=甲醇(0%~7%)洗脱纯化, 得到 r-3(200mg, 产率: 75.4%)。

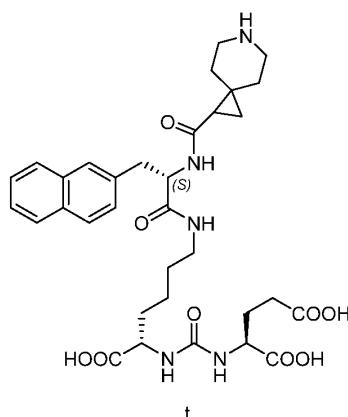
MS m/z (ESI): 908.9 [M+1]<sup>+</sup>

#### 步骤 2:

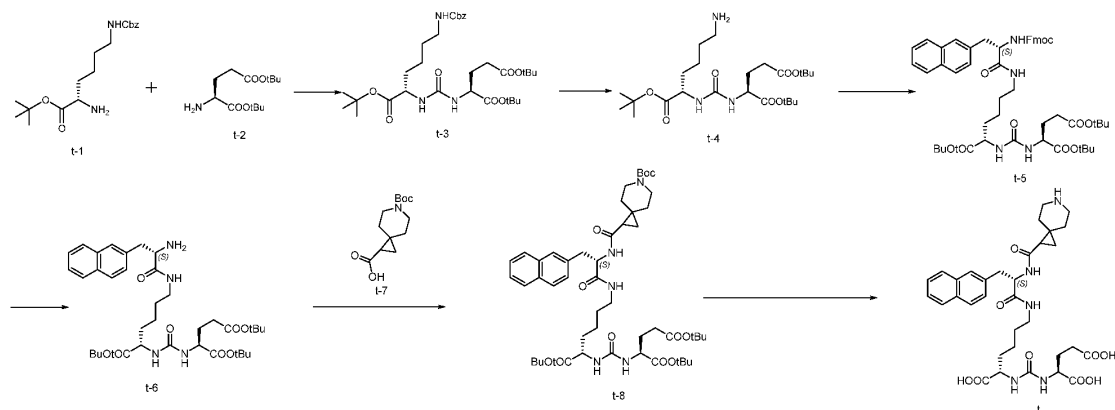
室温下, 将 r-3 (200mg, 0.42mmol) 溶解于 TFA (5mL), 加毕于 33℃ 反应过夜。反应液蒸干, 高压制备液相色谱法纯化, 得到标题产物 r (71.5 mg, 产率: 50.7%)。

MS m/z (ESI): 640.4 [M-1]<sup>-</sup>

#### 实施例 8



(((1S)-1-羧基-5-((2S)-3-(萘-2-基)-2-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)丙酰氨基)戊基)氨基甲酰)-L-谷氨酸



#### 步骤 1:

将 N-E-苄氧羰基-L-赖氨酸叔丁酯盐酸盐 (10g, 0.03mol)、DIEA (3.84g, 0.03mol) 溶解于 120 mL DCM 中, 降温至 -10℃~0℃, 搅拌 0.5h, 加入三光气 (4.4g, 0.015mol), 加毕, -10℃~0℃ 下滴加 DIEA (19.2g, 0.149mol), 滴毕, 保温反应 3h, 加入 L-谷氨酸二叔丁酯盐酸盐 (10g, 0.039mol), 自然升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完毕。反应液依次用 100mL 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=10:1~1:1 洗脱纯化, 蒸干溶剂, 得到油状物 t-3 (9.8g, 产率: 53.2%)。

MS m/z (ESI): 622.3 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 2:

室温下, 将 t-3 (9.8g, 15.8mmol) 溶解于 100 mL 甲醇溶液中, 搅拌溶清, 加入 Pd/C (4.9g 含水量 58%)。将反应瓶用氮气置换 3 次, 氢气置换 3 次, 室温搅拌反应 5h, TLC 监测反应完毕。将反应液过滤, 滤液减压浓缩蒸干, 得到 t-4 (6.2 g, 产率: 80.7%)。

MS m/z (ESI): 488.3 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 3:

室温下, 将 Fmoc-3-(2-萘基)-L-丙氨酸 (2.3g, 5.3mmol) HATU (2.0g, 5.3mmol)、DIEA (2.1g, 16.4 mmol), DCM (20mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 t-4 (2g, 4.1mmol), 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完毕, 反应液用水洗涤、EA 萃取 (30mL\*3), 合并有机相, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇=甲醇(0%~10%)洗脱纯化, 得到 t-5 (2.8g, 产率: 76%)。

MS m/z (ESI): 907.5 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 4:

室温下, 将 t-5 (2.8g, 3mmol)、DCM (20mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入二乙胺, 搅拌反应过夜。反应液用水洗涤、EA 萃取 (30mL\*3), 合并有机相, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=EA(0%~100%)洗脱纯化, 得到标题产物 t-6 (1.4g, 产率: 66.7%)。

MS m/z (ESI): 685.4 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 5:

室温下, 将 6-Boc-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲酸 (145mg, 0.57mmol)、HATU (216mg, 0.57mmol)、DIEA (226mg, 1.75mmol), DCM (4mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 t-6 (300mg, 0.44mmol), 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完毕, 反应液用水洗涤、EA 萃取 (30mL\*3), 合并有机相, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇=甲醇(0%~10%)洗脱纯化, 得到标题产物 t-8 (300mg, 产率: 74.2%)。

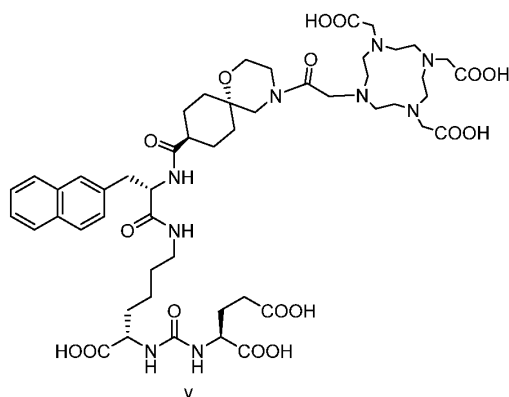
MS m/z (ESI): 922.8 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 6:

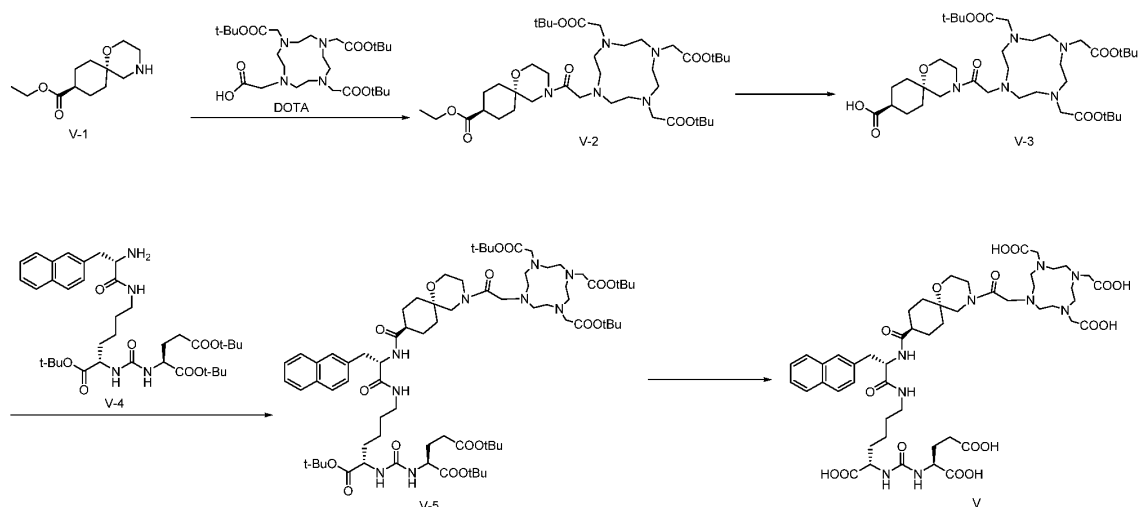
室温下, 将 t-8 (300mg, 325mmol) 溶解于 2 mL DCM 中, 加入 TFA (3mL), 加毕于 30℃ 反应过夜。反应液蒸干, 高压制备液相色谱法纯化, 得到标题产物 t (70mg, 产率: 32.8%)。

MS m/z (ESI): 654.3 [M-1]<sup>-</sup>

## 实施例 9



((S)-1-羧基-5-((S)-3-(2-萘基)-2-((6S,9r)-4-(2-(4,7,10-三(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)乙酰基)-1-氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺基)丙酰胺基)戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸



#### 步骤 1:

室温下, 将 DOTA (1636mg, 2.86mmol)、HATU (1087mg, 2.86mmol)、DIEA (N,N-二异丙基乙胺, 851mg, 6.6mmol), DCM (10mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 v-1 (500mg, 2.20mmol), 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完毕, 反应液用水洗涤、EA 萃取 (30mL\*3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇洗脱纯化, 得到标题产物 v-2(1290mg, 产率: 75.1%)。

MS m/z (ESI): 782.5[M+1]<sup>+</sup>

#### 步骤 2:

室温下, 将 v-2(800mg, 1.01mmol) 溶解于 12 mL THF 和 10 mL 水中, 加入氢氧化锂(73mg, 3.2mmol), 加毕, 于室温反应过夜。向反应液中加入稀盐酸调节 PH=2~3, 搅拌反应 0.5h 复测 pH 不变, 反应液用乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩蒸干, 得到标题产物 v-3(675mg, 产率: 87.5%)。

MS m/z (ESI): 754.4[M+1]<sup>+</sup>

#### 步骤 3:

室温下,将 v-3(600mg, 0.80mmol)、HATU (303mg, 0.80mmol)、DIEA (316mg, 2.45mmol), DCM ( 8mL ) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 v-4(420mg, 0.61mmol, 制备方法见实施例 8 中 t-6) , 搅拌反应。TLC 监测反应完毕, 反应液用水洗涤、EA 萃取 (30mL\*3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇洗脱纯化, 得到 v-5(638mg, 产率: 73.3%)。

MS m/z (ESI): 1421[M+1]<sup>+</sup>

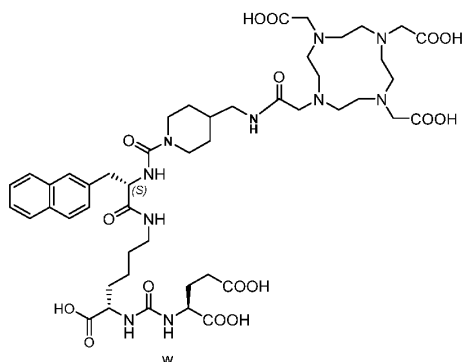
步骤 4:

室温下，将 v-5(500mg, 0.35mmol) 溶解于 4 mL DCM 中，加入 TFA (5 mL)，加毕于 30℃ 反应过夜。反应液蒸干，高压制备液相色谱法纯化，得到标题产物 v，(27 mg, 产率：7.1%)。

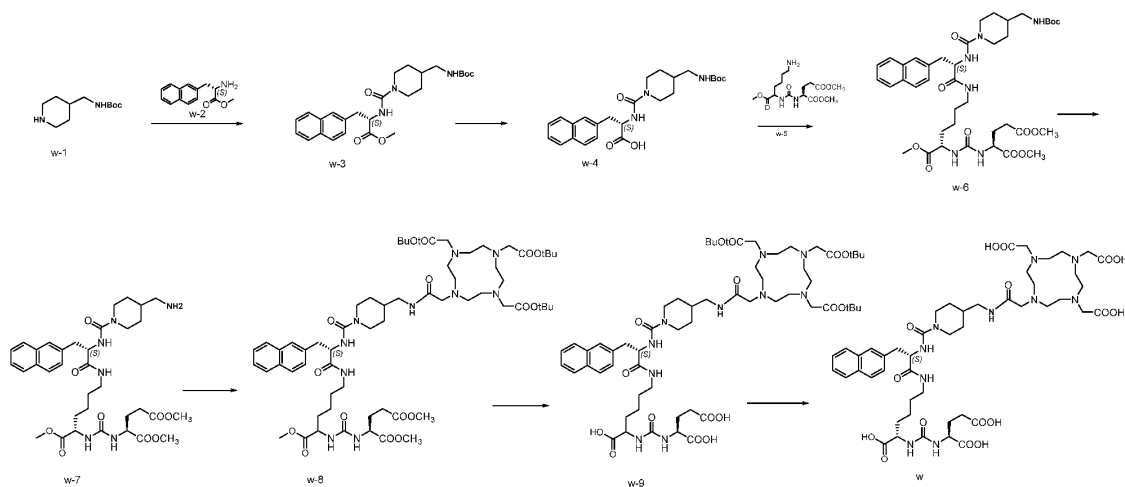
MS m/z (ESI): 1084.5 [M-1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.84(t, 3H), 7.65(s, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 3.10-3.87 (m, 33H), 2.42(t, 2H), 1.91 (dt, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 0.84-1.42 (m, 14H).

### 实施例 10



((S)-1-羧基-5-((S)-3-(2-萘基)-2-(4-((2-(4,7,10-三(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)-1-乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酰胺基)丙酰胺基)戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸



## 步骤 1:

室温下, 将 w-2 (3g, 11.3 mmol)、DIEA (1.45g, 11.3mmol) 溶解于 120 mL DCM 中, 降温至 -10℃~0℃, 搅拌 0.5h, 加入三光气 (1.7g, 5.7mmol), 加毕, -10℃~0℃下滴加 DIEA (7.3g, 56.6mmol), 滴毕, 保温反应 3h, 加入 w-1 (3.2g, 14.7mmol), 自然升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完毕。反应液依次用 100mL 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系正庚烷/乙酯=10:1~1:1 洗脱纯化, 蒸干溶剂, 得到白色固体 w-3 (4.0g, 产率: 75.5%)。

MS m/z (ESI): 470.6 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 2:

室温下, 将 w-3 (4.0g, 8.5mmol) 溶解于 20 mL THF 和 10 mL 水中, 加入氢氧化锂 (0.62g, 25.6mmol), 加毕于室温反应过夜。向反应液中加入 10mL 水, 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 合并水相, 冰浴降至 0℃, 用 0.5N 的柠檬酸调节 PH 3~4, 析出固体, 搅拌反应 0.5h 复测 pH 不变, 过滤, 滤饼真空干燥 (40℃, 4h) 至恒重, 得到标题产物 w-4 (3.4g, 产率: 87.6%)。

MS m/z (ESI): 456.6 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 3:

室温下, 将 w-4 (1.0g, 2.2mmol)、HATU (1.02g, 2.7mmol)、DIEA (1.39g, 10.8 mmol), DCM (20mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 w-5 (0.66g, 1.8mmol), 搅拌反应过夜。反应液用水洗涤、DCM 萃取 (40mL×3), 合并有机相, 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇=甲醇(0%~10%)洗脱纯化, 得到标题产物 w-6 (0.86g, 产率: 59.4%)。

MS m/z (ESI): 799.4 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 4:

室温下, 将 w-6 (0.86g, 1.1mmol) 溶解于 2mL 乙酸乙酯内, 搅拌下加入 4M 的 HCl/EA 溶液 (8mL, 32mmol), 搅拌反应 2h。TLC 监测反应完毕。反应液减压浓缩至恒重, 得到标题产物 w-7 (0.82 g, 产率: 95.3 % )。

MS m/z (ESI): 699.3 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 5:

室温下, 将 DOTA-tris(t-Bu ester) (209mg, 0.36mmol)、HATU (137mg, 0.36mmol)、DIEA (464mg, 3.6 mmol), DCM (3mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加入 w-7 (170mg, 0.24mmol), 搅拌反应过夜, 原料剩余, 补加 DOTA-tris(t-Bu ester) (139mg, 0.24mmol)、HATU (91mg, 0.24mmol), 继续反应 2h, 反应完毕, 反应液用水洗涤、DCM 萃取 (20mL×3), 合并有机相, 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇=甲醇(0%~20%)洗脱纯化, 得到 w-8 (110mg, 产率: 36.6%)。

MS m/z (ESI): 1253.4 [M+1]<sup>+</sup>

## 步骤 6:

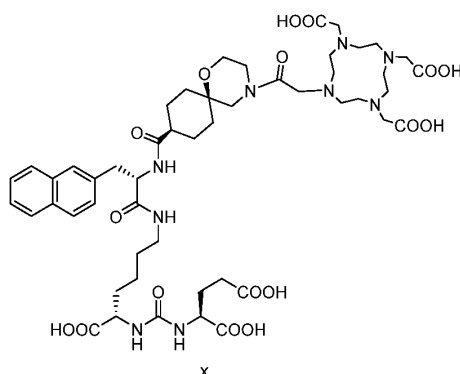
室温下, 将 w-8 (110mg) 溶解于 2 mL THF 和 1mL 水中, 加入氢氧化锂, 加毕于室温反应 2h。反应完毕, 减压蒸干, 得到 w-9。

## 步骤 7:

室温下, 将 w-9、TFA (2mL) 加入反应瓶内, 搅拌溶清, 加毕于室温反应 2h。反应完毕, 减压蒸干, 高压制备液相色谱法纯化, 得到标题产物 w (13 mg)。

MS m/z (ESI): 1043.6 [M+1]<sup>+</sup>

## 实施例 11.



((((S)-1-羧基-5-((S)-3-(2-萘基)-2-((6R,9s)-4-(2-(4,7,10-三(羧基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基)乙酰基)-1-氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺基)丙酰胺基)戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸

参考实施例 9 相同方法制备得到化合物 x。

实施例 12. 化合物 <sup>177</sup>Lu-v 的制备

反应总体积 400μL, 15 nmol 化合物 v, 15 mCi <sup>177</sup>Lu, 在 1.5 mL 离心管中加入 321 μL 乙酸-乙酸钠缓冲液 (0.1M, pH4.5), 再加入 15μL 化合物 v 溶液取核素 7μL <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> (活度: 15.23 mCi; 放在恒温混匀仪上, 振荡, 反应温度 95°C, 反应时间 15min, 活度: 15.15 mCi, HPLC 结果达到>99%。

实施例 13. 化合物 <sup>68</sup>Ga-v 的制备

称取 13.5 mg 化合物 v, 用超纯水溶解定容至 25 mL, 称取 136 mg 三水合乙酸钠、用 1 mL 超纯水溶解, 用移液枪量取 20 uL 步骤 1 得到的溶液至反应西林瓶, 依次加入 4.5 mL <sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub> 盐酸淋洗液、0.5 mL 步骤 2 缓冲液。轻微摇晃混合, 置于 95 °C 反应 10 分钟, 自然冷却室温送检、使用。

## 测试例 1. PSMA 抑制活性测试

## 一、实验材料及仪器

1. 多功能酶标仪 (SPARK, TECAN)
2. rhPSMA (R&D, 4234-ZN)
3. N-Acetyl-Asp-Glu (Sigma, A5930)
4. OPA (Sigma, P0657)

## 二、实验步骤

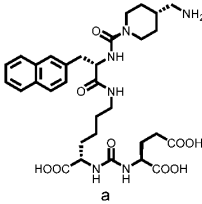
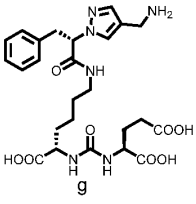
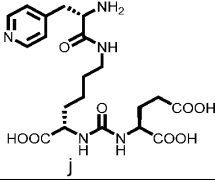
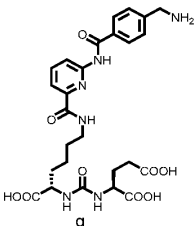
PSMA 抑制剂可与 PSMA 酶结合来阻止 PSMA 酶分解底物 N-Acetyl-Asp-Glu。本实验通过检测底物分解程度产生的紫外吸收变化来评价 PSMA 抑制剂与 PSMA 酶的结合能力,并根据  $IC_{50}$  大小评价化合物的活性。

使用缓冲液 1 (50 mM HEPES, 0.1 M NaCl, pH 7.5) 配置 0.4  $\mu\text{g/ml}$  的 rhPSMA 溶液, 以及 40  $\mu\text{M}$  的底物 N-Acetyl-Asp-Glu。将 rhPSMA 与待测小分子在 96 孔板中混合, 保持 rhPSMA 的含量固定为 50 ng/孔, 同时通过逐级稀释, 使小分子终浓度为: 1  $\mu\text{M}$ , 100 nM, 33.3 nM, 11.1 nM, 3.7 nM, 1.2 nM, 0.41 nM, 0.137 nM, 0.045 nM, 0 nM。并设置 PSMA-617 作为阳性对照。取 40  $\mu\text{L}$ /孔的 rhPSMA-小分子与 40  $\mu\text{L}$ /孔 40  $\mu\text{M}$  的底物 N-Acetyl-Asp-Glu 混合均匀, 37 $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 1 小时, 将反应在 70 $^{\circ}\text{C}$  下加热 5 分钟淬灭, 冷却至室温。使用缓冲液 2 (0.2 M NaOH, 0.1% beta-Mercaptoethanol) 配制 15 mM OPA 溶液。将 80  $\mu\text{L}$ /孔的 OPA 溶液加入反应体系, 混合均匀后, 在室温孵育 10 分钟。取 100  $\mu\text{L}$ /孔混合液加入 96 孔 Flat Black, 设置激发波长 330nm, 发射波长 465nm, 读取信号强度, 通过剂量-反应曲线求  $IC_{50}$ 。

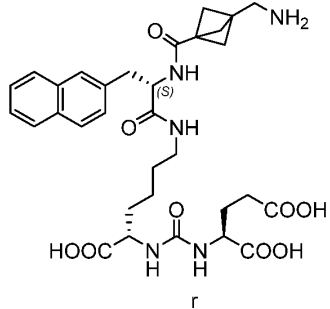
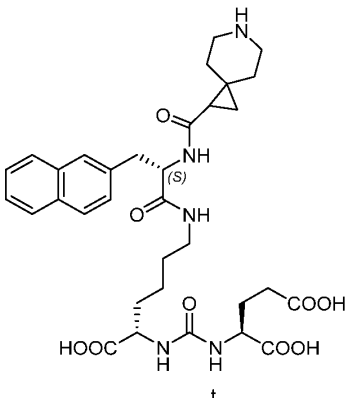
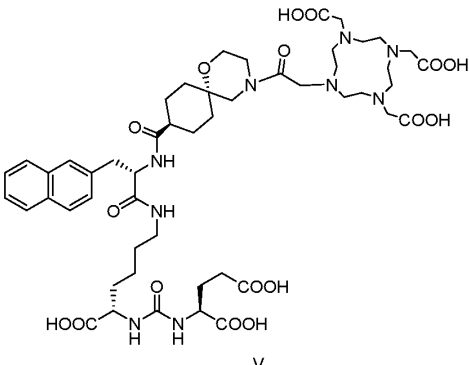
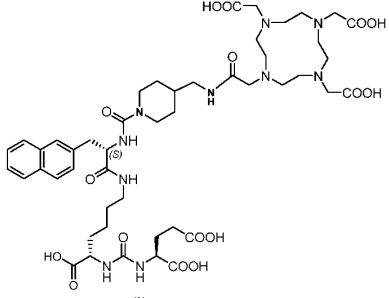
## 三、实验数据

本公开化合物与 GCPII 酶结合能力可通过以上试验进行测定, 测得的  $IC_{50}$  值见表 1。

表 1. 化合物  $IC_{50}$  值

| 化合物结构                                                                                    | $IC_{50}$ (nM) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <br>a | 6.232          |
| <br>g | 142.6          |
| <br>j | 177.5          |
| <br>q | 2.422          |

51

|                                                                                                                          |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|  <p style="text-align: center;">r</p>   | 2.833 |
|  <p style="text-align: center;">t</p>   | 2.396 |
|  <p style="text-align: center;">v</p> | 1.518 |
|  <p style="text-align: center;">w</p> | 4.135 |
| PSMA-617                                                                                                                 | 2.358 |

测试例 2. 酶活法亲和性测定

使用缓冲液 1 (50 mM HEPES, 0.1 M NaCl, pH 7.5) 配置 0.4  $\mu\text{g/ml}$  的rhPSMA溶液, 以及 40  $\mu\text{M}$ 的底物N-Acetyl-Asp-Glu。将rhPSMA与待测小分子在 96 孔板中混合, 保持rhPSMA的含量固定为 50 ng/孔, 同时通过逐级稀释, 使小分子终浓度为: 1  $\mu\text{M}$ , 100 nM, 33.3 nM, 11.1 nM, 3.7 nM, 1.2 nM, 0.41 nM, 0.137 nM, 0.045 nM, 0 nM。并设置PSMA-617作为阳性对照。取 40  $\mu\text{L}$ /孔的rhPSMA-小分子与 40  $\mu\text{L}$ /孔 40  $\mu\text{M}$ 的底物N-Acetyl-Asp-Glu混合均匀, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 1 小时, 将反应在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 5 分钟淬灭, 冷却至室温。使用缓冲液 2 (0.2 M NaOH, 0.1% beta-Mercaptoethanol) 配制 15 mM OPA溶液。将 80  $\mu\text{L}$ /孔的OPA溶液加入反应体系, 混合均匀后, 在室温孵育 10 分钟。取 100  $\mu\text{L}$ /孔混合液加入 96 孔Flat Black, 设置激发波长 330nm, 发射波长 465nm, 读取信号强度, 通过剂量-反应曲线求 $\text{IC}_{50}$ 。

表 2.

| 化合物      | $\text{IC}_{50}$ (nM) | 与PSMA-617 比值 |
|----------|-----------------------|--------------|
| PSMA-617 | 1.654                 | 1.00         |
| 实施例 9    | 1.231                 | 0.74         |
| 实施例 11   | 13.01                 | 7.85         |

具体结构如图 1 所示, 通过酶活实验可以确定, 对比实施例 9 的化合物 v 和实施例 11 的化合物 x, 其中, 化合物 v 具有更佳的亲和性。

测试例 3. 化合物的荷瘤鼠的生物分布

通过小鼠的单次尾静脉注射给药, 观察  $^{68}\text{Ga}$  标记的化合物 v (实施例 9) 和 x (实施例 11) 在阳性 LnCaP 荷瘤中的体内分布情况。

试验的时间点为 2h, 断颈处死动物, 共 3 只动物, 收集组织样本, 包括血、心、肺、肝、脾、肾、胃、肠、骨、肉、脑、唾液腺、大肠、胰腺、肿瘤, 先称取组织净重, 再采用  $\gamma$ -计数器对所取组织进行放射性计数。测定标记化合物在小鼠不同组织和脏器中的分布情况。同时, 将受试样品准确稀释 100 倍, 取 0.1 mL 于计数管中, 作为标准的 1%ID (即给药剂量的百分之一), 于  $\gamma$ -计数器上同时测定 1%ID 标准和生物样品的放射性计数。生物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)。

具体结果如图 2 所示, 结果显示,  $^{68}\text{Ga}$ -v (实施例 9) 在 LnCap 肿瘤的摄取值最高, 在 ~10 Id%/g, 其次是肾、肝、肺、脾, 其余各组织摄取量都很低, 对比证明  $^{68}\text{Ga}$ -v (实施例 9) 对 LnCap 肿瘤具有较好的靶向效果。 $^{68}\text{Ga}$ -v (实施例 9) 肿瘤摄取要优于  $^{68}\text{Ga}$ -x (实施例 11)。

测试例 4.药代及毒性

4.1  $^{68}\text{Ga}$ -v(实施例 9)血液半衰期

通过小鼠的单次尾静脉注射给药, 对  $^{68}\text{Ga}$ -v(实施例 9)、PSMA-617 进行血液药代动力学

研究。

每只小鼠给药 50  $\mu\text{Ci}/100\text{ }\mu\text{L}$ ，在给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4h 通过眼眶取血，每个时间点 4 只动物，收集于预先称重的样品管内，称重并记录血液样品重量，再采用  $\gamma$ -计数仪进行放射性计数。同时将受试样品准确稀释 100 倍，取 0.1 mL 于计数管中，作为标准的 1%ID (即给药剂量的百分之一)，于  $\gamma$ -计数器上同时测定 1%ID 标准和生物样品的放射性计数。血液的数据表达为每克血液的放射性计数占总给药剂量（放射性计数）的百分比(%ID/g)。根据血液药物浓度数据进行药代动力学参数计算。

正常小鼠血液中的摄取结果见下表 3（n=4）。

表 3.

| Blood %ID/g<br>Time/h | <sup>68</sup> Ga-v(实施例 9) |      |      |      | <sup>68</sup> Ga-PSMA-617 |      |      |      |
|-----------------------|---------------------------|------|------|------|---------------------------|------|------|------|
|                       | 1                         | 2    | 3    | 4    | 1                         | 2    | 3    | 4    |
| 0.083                 | 5.89                      | 4.98 | 5.26 | 4.11 | 4.22                      | 4.29 | 3.66 | 4.22 |
| 0.25                  | 1.33                      | 1.11 | 1.52 | 1.03 | 2.12                      | 2.53 | 2.71 | 1.73 |
| 0.5                   | 1.15                      | 0.52 | 0.79 | 0.99 | 0.55                      | 0.84 | 0.86 | 0.55 |
| 1                     | 0.33                      | 0.19 | 0.19 | 0.16 | 0.14                      | 0.16 | 0.10 | 0.13 |
| 2                     | 0.07                      | 0.13 | 0.10 | 0.11 | 0.04                      | 0.07 | 0.10 | 0.13 |
| 4                     | 0.06                      | 0.02 | 0.10 | 0.08 | 0.29                      | 0.10 | /    | 0.09 |

经计算药代动力学参数结果见下表 4（0-4h）。

表 4.

| 药代参数                   | 单位                                     | <sup>68</sup> Ga-V(实施例 9) | <sup>68</sup> Ga-PSMA-617 |
|------------------------|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| t <sub>1/2</sub>       | h                                      | 0.13±0.04                 | 0.22±0.02                 |
| C <sub>max</sub>       | %ID/g                                  | 5.06±0.74                 | 4.10±0.29                 |
| AUC <sub>last</sub>    | h*%ID/g                                | 1.67±0.26                 | 1.66±0.14                 |
| AUC <sub>INF_obs</sub> | h*%ID/g                                | 1.66±0.24                 | 1.65±0.13                 |
| Vz_obs                 | $\mu\text{Ci}/\% \text{ID/g}$          | 4.97±1.09                 | 4.06±1.39                 |
| Cl_obs                 | $\mu\text{Ci}/\text{h}*\% \text{ID/g}$ | 12.17±1.77                | 12.10±1.0                 |
| MRT <sub>last</sub>    | h                                      | 0.39±0.02                 | 0.33±0.05                 |

以上实验结果显示，<sup>68</sup>Ga-v(实施例 9)、<sup>68</sup>Ga-PSMA-617 进入正常小鼠血液中放射性物质快速分布；血液含量在注射后 0.25h 仅为 1.25 ± 0.22%ID/g、2.27 ± 0.44%ID/g，并快速清除，血液半衰期仅为 0.13 h （7.8 min）、0.22 h (13.2 min)。

<sup>68</sup>Ga-v(实施例 9)在小鼠体内的血液半衰期 0.13h（7.8min），消除相半衰期分别为 0.758h，一般按照 5 个半衰期估算完全代谢掉时间，应该药后 3.9h 基本能被代谢。另外成像数据观察，

4h 后正常脏器基本没有信号。经计算，有效半衰期为  $T_e=0.45\text{ h}$ ，按照 5 个有效半衰期估算为 2.27h。

4.2 辐射吸收剂量

通过 Bio-D 生物分布的数据，算出药物代谢 AUC，带入 OLINDA 软件，生成所有脏器的辐射吸收剂量。

表 5.人体器官辐射剂量估算总结

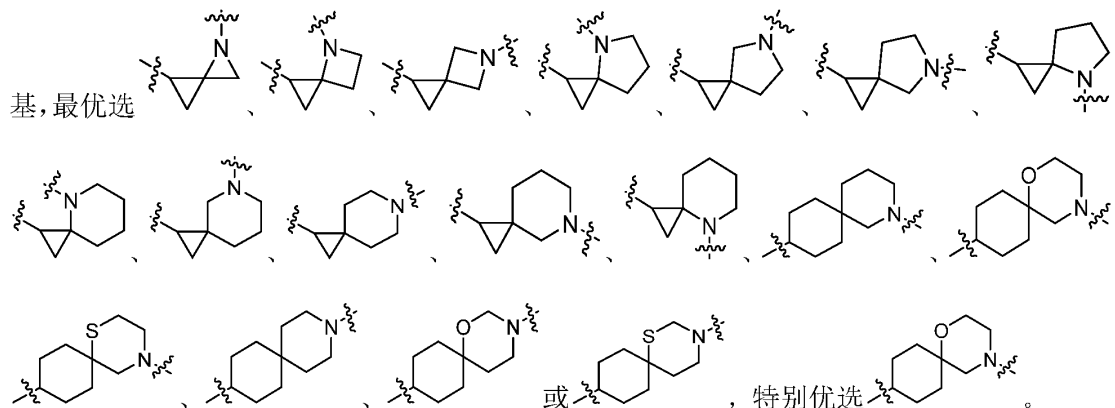
| Target Organ         | mSv/MBq                   |                           |                            |                            |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                      | <sup>68</sup> Ga-V(实施例 9) | <sup>68</sup> Ga-PSMA-617 | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 | <sup>177</sup> Lu-V(实施例 9) |
| Adrenals             | 8.50E-03                  | 7.49E-02                  | 2.43E-02                   | 1.74E-02                   |
| Brain                | 3.99E-02                  | 7.80E-02                  | 1.38E-01                   | 6.03E-02                   |
| Esophagus            | 3.77E-03                  | 1.79E-02                  | 3.39E-03                   | 4.33E-03                   |
| Eyes                 | 1.84E-03                  | 1.25E-02                  | 2.74E-03                   | 2.21E-03                   |
| Gallbladder Wall     | 5.52E-03                  | 3.22E-02                  | 3.58E-03                   | 4.67E-03                   |
| Left colon           | 6.87E-03                  | 1.63E-02                  | 4.60E-03                   | 4.81E-03                   |
| Small Intestine      | 1.31E-01                  | 1.00E-01                  | 4.48E-02                   | 1.73E-01                   |
| Stomach Wall         | 8.54E-02                  | 1.91E-02                  | 8.22E-03                   | 2.73E-02                   |
| Right colon          | 3.43E-03                  | 1.34E-02                  | 2.74E-03                   | 3.03E-03                   |
| Rectum               | 1.99E-01                  | 1.83E-01                  | 1.49E-03                   | 1.91E-03                   |
| Heart Wall           | 1.62E-02                  | 3.93E-02                  | 2.41E-02                   | 2.72E-02                   |
| Kidneys              | 3.54E-02                  | 5.47E-01                  | 1.47E+00                   | 8.83E-01                   |
| Liver                | 2.50E-02                  | 1.75E-01                  | 3.15E-02                   | 7.43E-02                   |
| Lungs                | 1.05E-02                  | 1.21E-01                  | 1.12E-01                   | 1.95E-01                   |
| Pancreas             | 9.51E-03                  | 1.86E-02                  | 4.36E-03                   | 5.14E-03                   |
| Prostate             | 3.77E-03                  | 7.73E-03                  | 1.23E-03                   | 1.29E-03                   |
| Salivary Glands      | 1.81E-03                  | 9.39E-03                  | 2.18E-03                   | 1.67E-03                   |
| Red Marrow           | 2.12E-03                  | 2.11E-02                  | 3.80E-03                   | 4.16E-03                   |
| Osteogenic Cells     | 4.65E-03                  | 3.14E-01                  | 5.58E-01                   | 6.52E-01                   |
| Spleen               | 5.13E-02                  | 1.79E-01                  | 9.86E-01                   | 6.84E-01                   |
| Testes               | 3.51E-04                  | 3.69E-03                  | 5.04E-04                   | 5.84E-04                   |
| Thymus               | 1.99E-03                  | 1.16E-02                  | 2.04E-03                   | 2.83E-03                   |
| Thyroid              | 9.11E-04                  | 1.08E-02                  | 1.83E-03                   | 2.41E-03                   |
| Urinary Bladder Wall | 2.27E-03                  | 5.54E-03                  | 7.53E-04                   | 9.14E-04                   |
| Total Body           | 0.496E-02                 | 3.61E-02                  | 2.91E-02                   | 3.07E-02                   |
| Effective Dose       | 2.10E-02                  | 4.68E-02                  | 4.74E-02                   | 5.46E-02                   |

通过上表可知，<sup>68</sup>Ga-v(实施例 9)相对于 <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 辐射吸收剂量低一倍，具有更好的安全性，<sup>177</sup>Lu-v(实施例 9)辐射吸收剂量低于 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617。

- [illegible]

R<sub>3</sub>选自H或螯合剂。

2. 根据权利要求1所述的式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐,所述T为-NH(CO)-,环A为5-12元的含氮螺杂环基,优选5-12元的含氮单螺杂环基,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、5元/6元、6元/6元含氮单螺杂环



3 根据权利要求1至2任一项所述的式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐,其中,  
W选自6-10元芳基,优选萘基。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $Y_1$  是 O。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R_1$  和  $R_2$  各自独立地为 H。

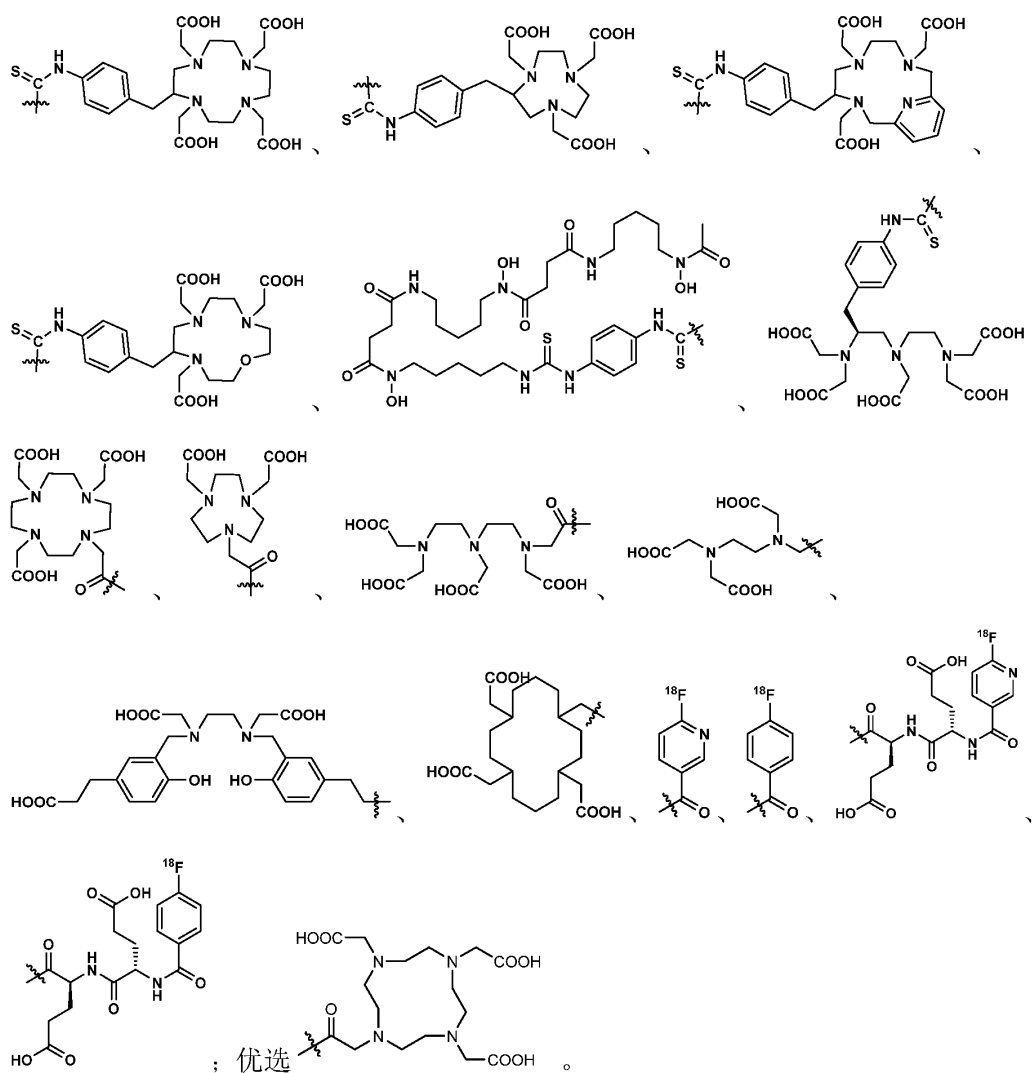
6. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Q 选自 H 或保护基团, 优选 H。

7. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中 y 和 h 各自独立地选自 0、1 或 2, 优选 1。

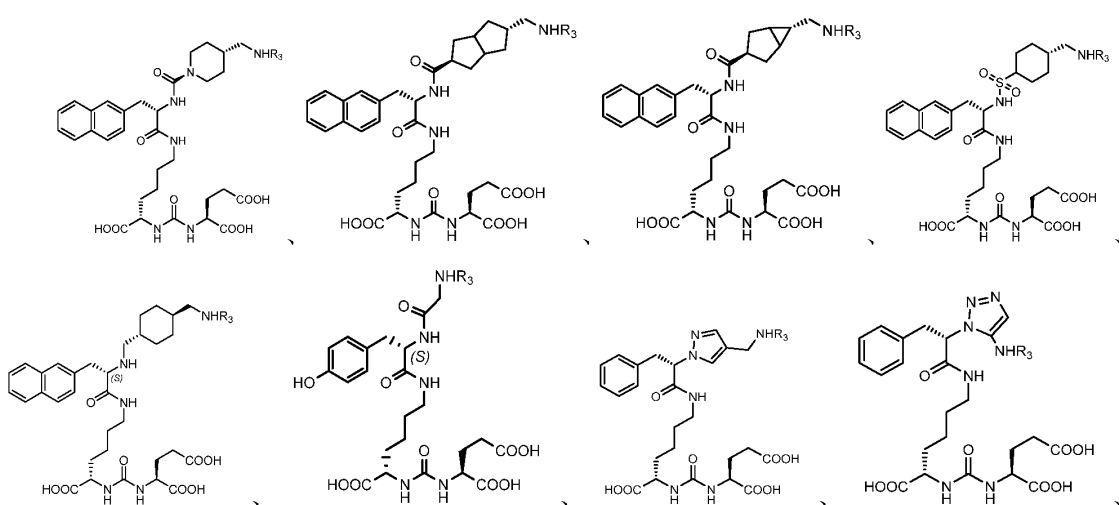
8. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中 g 选自 3 或 4, 优选 3。

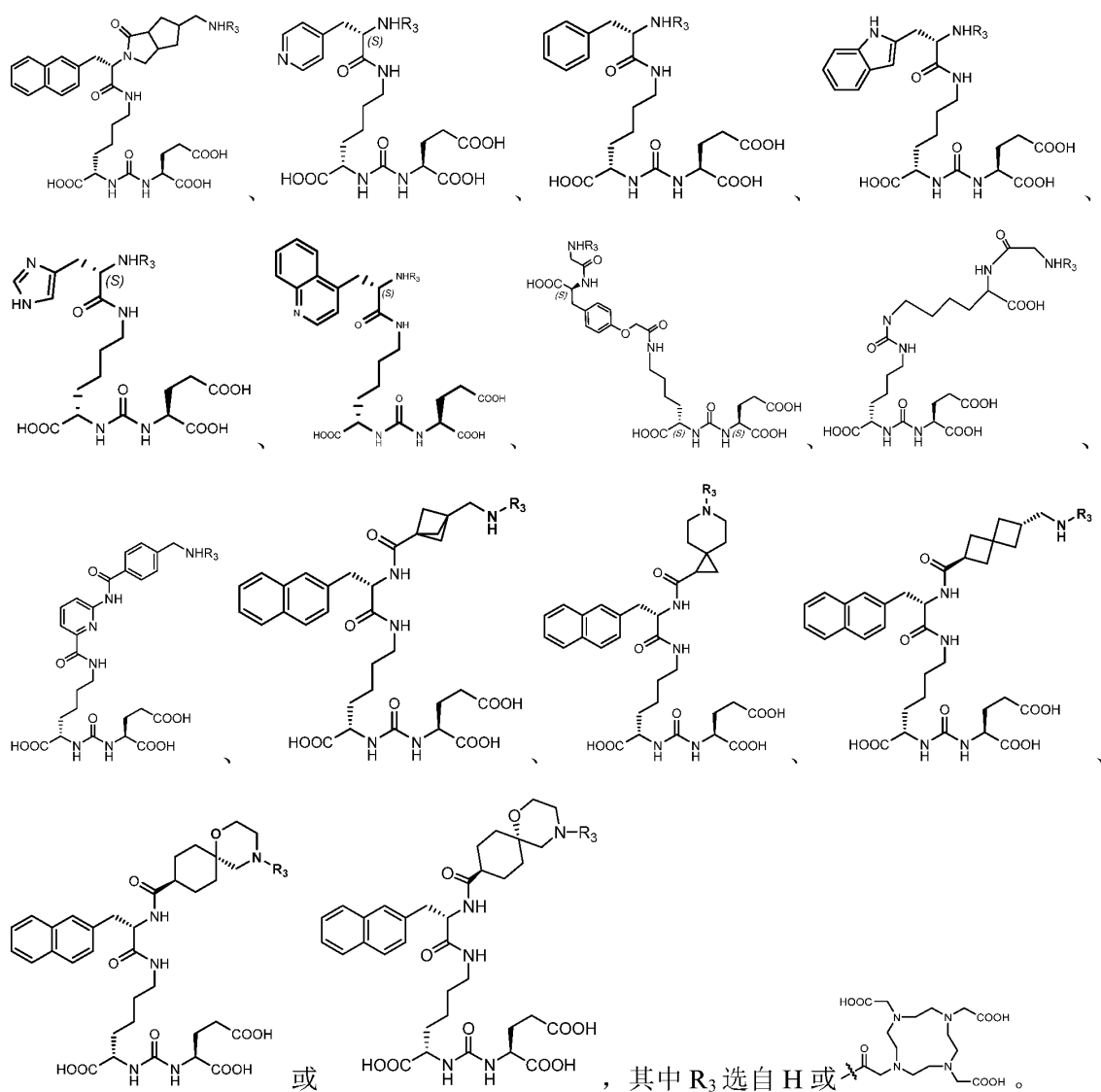
9. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中 z 选自 0 或 1, 优选 0。

10. 根据权利要求 1 至 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述螯合剂选自：

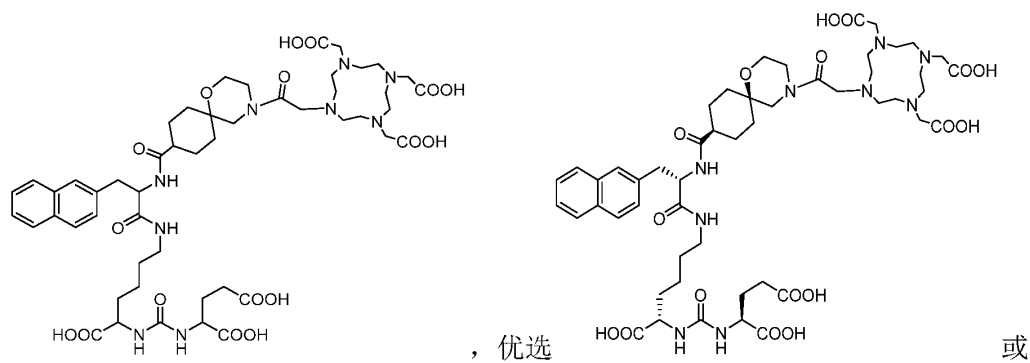


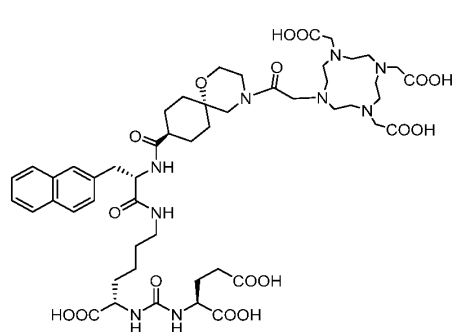
11. 根据权利要求 1 至 10 所述的化合物选自:



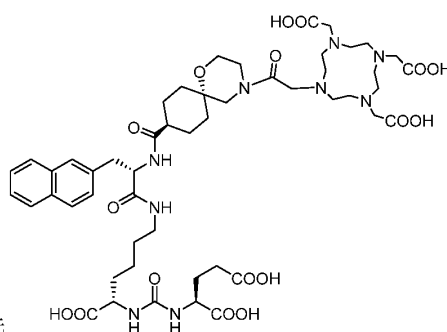


12. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其为





, 最优选

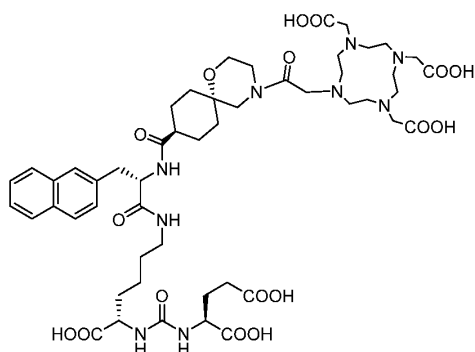


。

13. 根据权利要求 1 至 12 任一项所述的化合物其特征在于, 所述螯合剂包含放射性核素。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述放射性核素选自  $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{212}\text{Pb}$  或  $^{67}\text{Ga}$  中的至少一种, 优选  $^{68}\text{Ga}$  或  $^{177}\text{Lu}$ 。

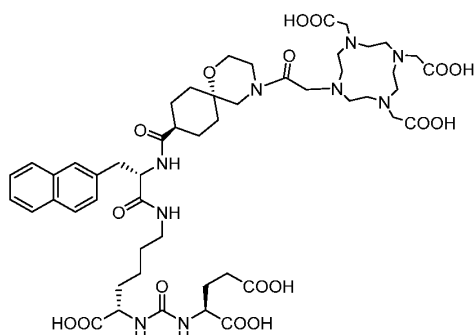
15. 一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其为



, 所述螯合剂包含放射性核素, 所述放射性核素

为  $^{68}\text{Ga}$ 。

16. 一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其为



, 所述螯合剂包含放射性核素, 所述放射性核素

为  $^{177}\text{Lu}$ 。

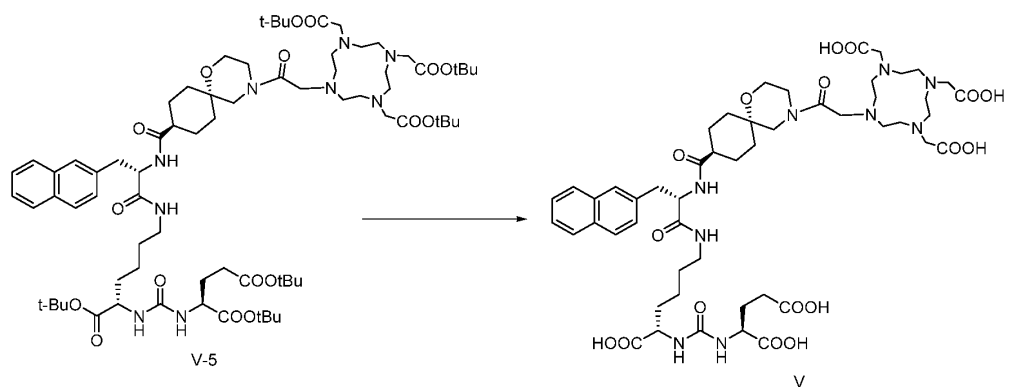
17. 一种组合物，包含根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

18. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或根据权利要求 17 所述的组合物在制备用于在患者中成像的组合物中的用途。

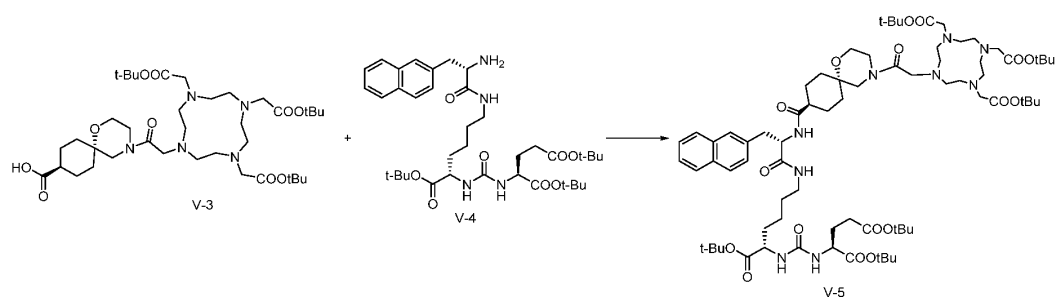
19. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或根据权利要求 17 所述的组合物在制备用于诊断和/或治疗和/或预防 PSMA 介导的疾病或病症的药物中的用途。

20. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或根据权利要求 17 所述的组合物在制备用于诊断和/或治疗和/或预防肿瘤和癌症的药物中用途；优选地，所述肿瘤和癌症为前列腺癌。

21. 一种式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，所示式 (IV) 所示化合物为式 v 所示化合物或其药学上可接受的盐，包括式 v-5 所示化合物脱叔丁基的步骤：



22. 根据权利要求 21 所述的制备方法，进一步包括：式 v-3 所示化合物与式 v-4 所示化合物发生缩合反应得到式 v-5 所示化合物的步骤，



23. 根据权利要求 13 至 16 任一项所述的化合物的制备方法, 包括权利要求 21 或 22 任一项所述的制备式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐的步骤, 进一步包括式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐中螯合剂与放射性核素络合的步骤。