



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048404

(51)^{2020.01} C07D 401/12; A61P 35/00; C07D
405/14; C07D 401/14; A61K 31/4709

(13) B

(21) 1-2020-04541

(22) 06/02/2019

(86) PCT/EP2019/052952 06/02/2019

(87) WO2019/154886 A1 15/08/2019

(30) 18155419.7 06/02/2018 EP; 18155420.5 06/02/2018 EP; 18199641.4 10/10/2018 EP

(45) 25/07/2025 448

(43) 26/10/2020 391A

(73) UNIVERSITÄT HEIDELBERG (DE)

Grabengasse 1, 69117 Heidelberg, Germany

(72) HABERKORN Uwe (DE); LOKTEV Anastasia (DE); LINDNER Thomas (DE);
MIER Walter (DE); GIESEL Frederik (DE); KRATOCHWIL Clemens (DE).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẤTỨC CHẾ PROTEIN KÍCH HOẠT NGUYÊN BÀO SỢI (FAP), DƯỢC
PHẨM VÀ BỘ KIT CHỨA CHẤTỨC CHẾ NÀY

(21) 1-2020-04541

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm bao gồm hoặc có chứa hợp chất này, bộ kit bao gồm hoặc có chứa hợp chất hoặc dược phẩm này để chẩn đoán hoặc điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một hợp chất, một dược phẩm bao gồm hoặc có chứa hợp chất này, một bộ kit bao gồm hoặc có chứa hợp chất hoặc dược phẩm trên, và việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm này trong chẩn đoán hoặc điều trị bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự phát triển và lan rộng của khối u không chỉ được xác định bởi các tế bào ung thư, mà còn bởi các thành phần không ác tính của thương tổn ác tính, được xếp vào dưới thuật ngữ chất đệm. Chất đệm có thể chiếm trên 90% khối lượng trong các khối u, với phản ứng tạo mô sợi như ung thư biểu mô tuyến vú, đại tràng và tuyến tụy. Đặc biệt là một quần thể các nguyên bào sợi được gọi là các nguyên bào sợi liên quan đến ung thư (CAFs), được biết đến là có tham gia vào sự tăng trưởng, di căn và tiến triển của khối u. Do đó, các tế bào này là mục tiêu hấp dẫn trong việc chẩn đoán và điều trị chống lại khối u.

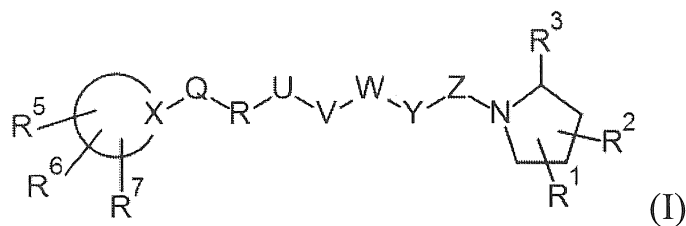
Một đặc tính khác biệt của các CAF là sự biểu hiện của sepraza hoặc protein kích hoạt nguyên bào sợi α (FAP- α), một glycoprotein liên kết màng loại II, thuộc họ dipeptidyl peptidaza 4 (DPP4). FAP- α có cả hoạt tính dipeptidyl peptidaza và endopeptidaza. Hoạt tính endopeptidaza phân biệt FAP- α với các protein khác trong họ DPP4. Các chất nền được xác định cho hoạt tính endopeptidaza cho đến nay là collagen loại I bị biến tính, α 1-antitrypsin và một số neuropeptit. FAP- α có vai trò trong các quá trình phát triển bình thường, trong sự tạo phôi và trong mô hình hoá mô. Nó không hoặc chỉ thể hiện ở mức độ không đáng kể trên các mô bình thường của người trưởng thành. Tuy nhiên,

xuất hiện biểu hiện cao trong khi lành vết thương, viêm khớp, mảng xơ vữa động mạch, xơ hóa và trong hơn 90% ung thư biểu mô.

Sự xuất hiện của FAP- α trong các CAF trong nhiều khối u biểu mô và thực tế là sự biểu hiện quá mức có liên quan đến tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân ung thư, dẫn đến giả thuyết rằng hoạt tính FAP- α có liên quan đến sự phát triển của ung thư cũng như trong sự di căn và lan tràn của tế bào ung thư. Do đó, việc nhắm mục tiêu vào enzym này để chẩn đoán hình ảnh và nội xạ trị có thể được coi là một chiến lược đầy hứa hẹn để phát hiện và điều trị các khối u ác tính. Các tác giả sáng chế đã phát triển một phân tử nhỏ dựa trên chất ức chế đặc hiệu FAP- α và nó có thể cho thấy sự hấp thu đặc hiệu, nội hóa nhanh chóng và tạo hình ảnh thành công đối với các khối u trong các mô hình động vật cũng như đối với khối u của các bệnh nhân. So sánh với chất đánh dấu phóng xạ F^{18} -florodeoxyglucoza (F^{18} -FDG) thường sử dụng đã cho thấy sự vượt trội rõ ràng của phối tử FAP- α mới ở bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến phổi tiến triển cục bộ. Do đó, sáng chế này cung cấp, không kể những thứ khác gồm: (i) phát hiện các khối u nguyên phát nhỏ hơn, vì thế có khả năng chẩn đoán sớm hơn, (ii) phát hiện di căn nhỏ hơn, vì thế đánh giá tốt hơn về giai đoạn của khối u, (iii) hướng dẫn nội phẫu chính xác, tạo điều kiện phẫu thuật loại bỏ hoàn toàn mô khối u, (iv) có sự phân biệt tốt hơn giữa mô viêm và mô khối u, (v) xác định giai đoạn chính xác hơn cho bệnh nhân có khối u, (vi) theo dõi tốt hơn các thương tổn khối u sau khi điều trị chống ung thư, (vii) tạo cơ hội sử dụng các phân tử làm chất trị liệu để chẩn đoán và điều trị. Hơn nữa, các phân tử có thể được sử dụng để chẩn đoán và điều trị các bệnh lành tính, chẳng hạn như viêm mạn tính, xơ vữa động mạch, u xơ, tái tạo mô và rối loạn sẹo lồi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



trong đó:

Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ, với điều kiện là ít nhất 3 trong số Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt;

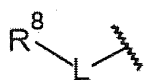
Q, R, U, V, W, Y, Z được chọn độc lập từ nhóm gồm: O, CH₂, NR⁴, C=O, C=S, C=NR⁴, HCR⁴ và R⁴CR⁴, với điều kiện là hai O không liên kề với nhau;

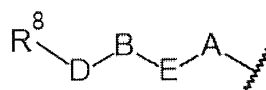
R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H, -OH, halo, C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, S-C₁₋₆-alkyl;

R³ được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, -B(OH)₂, -C(O)-alkyl, -C(O)-aryl-, -C=C-C(O)-aryl, -C=C-S(O)₂-aryl, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, và 5-tetrazolyl;

R⁴ được chọn từ nhóm gồm: -H, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, aryl, và -C₁₋₆-aralkyl, mỗi trong số -C₁₋₆-alkyl nói trên được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH, oxo, halo và tùy ý được nối với Q, R, U, V, W, Y hoặc Z;

R⁵ được chọn từ nhóm gồm: -H, halo và C₁₋₆-alkyl;

R⁶ và R⁷ được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H,  và

 với điều kiện là R⁶ và R⁷ là không đồng thời là H.

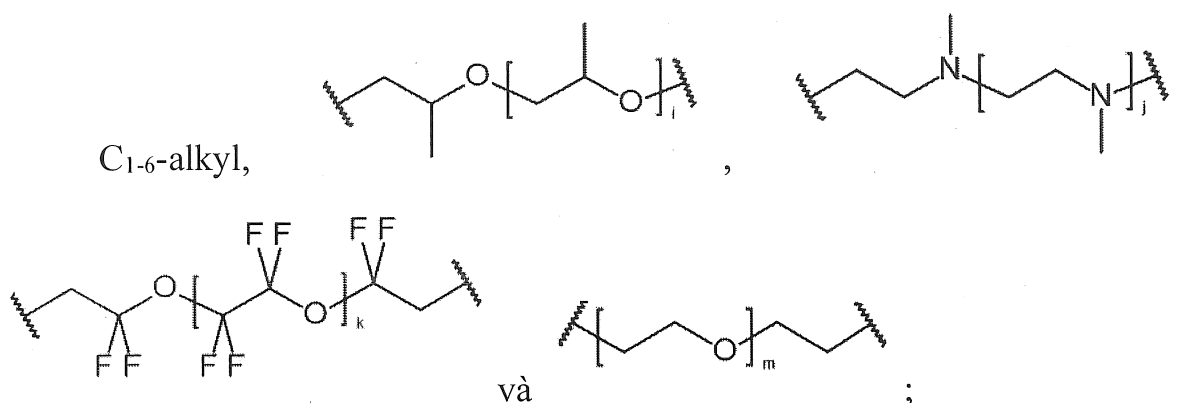
trong đó L là mối liên kết,

trong đó D, A, E và B có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ, tốt hơn là trong đó ít nhất A, E và B có mặt, trong đó khi có mặt thì:

D là mối liên kết;

A được chọn từ nhóm gồm: NR⁴, O, S, và CH₂;

E được chọn từ nhóm gồm:



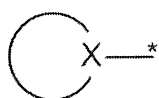
trong đó i là 1, 2 hoặc 3;

trong đó j là 1, 2 hoặc 3;

trong đó k là 1, 2 hoặc 3;

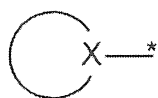
trong đó m là 1, 2 hoặc 3;

A và E cùng nhau tạo thành một nhóm được chọn từ: xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó A và E có thể là dạng đơn vòng, hai vòng và đa vòng, tốt hơn là đơn vòng. Mỗi A và E được thể tùy ý bằng từ 1 đến 4 gốc được chọn từ nhóm gồm: -H, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, aryl và -C₁₋₆-aralkyl, mỗi trong số C₁₋₆ alkyl nói trên được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ: -OH, oxo, halo; và tùy ý được nối với A, B, D, E hoặc



B được chọn từ nhóm gồm: S, NR⁴, NR⁴-O, NR⁴-C₁₋₆-alkyl, NR⁴-C₁₋₆-alkyl-NR⁴, và dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó NR⁴-C₁₋₆-alkyl-NR⁴ và dị vòng chứa N được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl; và;

R⁸ được chọn từ nhóm gồm gốc phóng xạ, chất cànghoá, thuốc nhuộm huỳnh quang, chất tương phản và sự kết hợp của chúng;



là gốc 1-naphtyl hoặc từ dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó có 2 nguyên tử vòng giữa nguyên tử N và X; dị vòng nói trên tùy ý còn bao gồm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S; và X là nguyên tử C;

hoặc chất hỗn biến, chất triệt quang, hydrat, solvat hoặc muối được dùng của chúng.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hoặc bao gồm ít nhất một hợp chất của khía cạnh thứ nhất, và tùy ý một chất mang và/hoặc tá dược được dùng.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất của khía cạnh thứ nhất hoặc dược phẩm của khía cạnh thứ hai, để sử dụng trong chẩn đoán hoặc điều trị bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) ở động vật hoặc người.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến bộ kit có chứa hoặc bao gồm hợp chất của khía cạnh thứ nhất hoặc dược phẩm của khía cạnh thứ hai và các hướng dẫn cho chẩn đoán hoặc điều trị bệnh.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Tiếp theo, nội dung của các hình vẽ có trong bản mô tả này được mô tả. Trong phạm vi này, vui lòng xem thêm phần mô tả chi tiết sáng chế này ở trên và/hoặc bên dưới.

Hình 1: Xác định đặc tính trong ống nghiệm của I¹²⁵-FAP-01 và Lu¹⁷⁷-FAP-02:

A. Liên kết của FAP-01 và FAP-02 được đánh dấu phóng xạ với các dòng tế bào ung thư khác nhau ở người cũng như các dòng tế bào được chuyển nhiễm bằng FAP- α ở người (HT-1080-FAP), FAP- α ở chuột (HEK-muFAP) và CD26 ở người (HEK-CD26) sau khi ủ trong 60 phút. B. Đưa FAP-01 và FAP-02 được đánh dấu phóng xạ vào trong các tế bào HT-1080-FAP sau khi ủ trong

10 phút đến 24 giờ. Tỷ lệ nội hóa được hiển thị lần lượt bằng màu xám và đen; phần liên kết ngoại bào được thể hiện bởi các thanh màu trắng. C. Liên kết cạnh tranh của FAPI-01 và FAPI-02 được đánh dấu phóng xạ với các tế bào HT-1080-FAP sau khi bổ sung nồng độ tăng dần của FAPI-01 và Lu-FAPI-02 không được đánh dấu. D. Đưa FAPI-02 vào trong các dòng tế bào dương tính và âm tính với FAP- α . Màu xanh nước biển: DAPI; màu xanh lá cây: FAPI-02-Atto488. E + F. Động học chảy thoát của FAPI-01 và FAPI-02 sau khi ủ trong 1 giờ các tế bào HT-1080-FAP với các hợp chất được đánh dấu phóng xạ, sau đó ủ với môi trường không có hợp chất trong 1 đến 24 giờ. Tất cả các giá trị được đưa ra dưới dạng tỷ lệ phần trăm của tổng liều áp dụng được chuẩn hóa thành 1 triệu tế bào (% ID/1 triệu tế bào).

Hình 2: Tính đặc hiệu liên kết và tỷ lệ nội hóa tương đối của các dẫn xuất FAPI:

A-C. Liên kết và tỷ lệ nội hóa của FAPI-03 với FAPI-15 so với FAPI-02 (được xác định là 100%). Tỷ lệ nội hóa sau khi ủ trong 1, 4 và 24 giờ được mô tả bằng màu xám; phần liên kết ngoại bào được biểu thị bằng các thanh màu trắng. D. Liên kết của các dẫn xuất FAPI được chọn với các tế bào HEK biểu hiện FAP- α ở chuột và CD26 ở người sau khi ủ trong 60 phút. *Bên phải*: tỷ lệ liên kết của muFAP với CD26. E. Liên kết cạnh tranh của các dẫn xuất FAPI được chọn với các tế bào HT-1080-FAP sau khi bổ sung nồng độ tăng dần của hợp chất không được đánh dấu.

Hình 3: Hình ảnh của FAPI-02 và -04 ở chuột mang khối u ghép ngoại lai dương tính với FAP (HT-1080-FAP) và âm tính với FAP (Capan-2, SK-LMS-1) ở người:

A + C, E + G. Hình ảnh PET của động vật nhỏ được chụp sau khi tiêm tĩnh mạch 4nmol Ga⁶⁸-FAPI-02 và -04 (tương ứng 10 MBq) tại những thời điểm được chỉ định. Chất đánh dấu phóng xạ nhanh chóng được làm giàu trong khối u (được biểu thị bằng mũi tên màu đỏ), trong khi không tích tụ trong mô không ung thư. Hơn nữa, sự loại bỏ nhanh chóng qua thận và bàng quang được quan

sát thấy. B + D, F + H. Định lượng hình ảnh PET cho thấy độ thanh thải bền vững Ga⁶⁸-FAP-02 và -04 khỏi hệ thống tim mạch và sự hấp thu liên tiếp vào khối u.

Hình 4: Các thí nghiệm phong bế để phân tích tính đặc hiệu liên kết trong cơ thể:

A + D. Phong bế sự tích tụ trong khối u của Ga⁶⁸-FAP-02 và -04 bằng cách sử dụng đồng thời 30nmol hợp chất không được đánh dấu ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP. B + C, E + F. Các đường cong hoạt tính theo thời gian của Ga⁶⁸-FAP-02 và -04 ở các cơ quan được chọn sau khi tiêm tĩnh mạch có và không có hợp chất không được đánh dấu làm đối sánh.

Hình 5: Phân bố trong các bộ phận trong cơ thể của Lu¹⁷⁷-FAP-02 và -04 ở những con chuột trụi lông mang khối u HT-1080-FAP:

A-C. Sự phân bố sinh học của Lu¹⁷⁷-FAP-02 và -04 được đo bên ngoài cơ thể, tại các thời điểm được chỉ định sau khi tiêm tĩnh mạch 1 MBq cho những con chuột mang khối u ghép ngoại lai HT-1080 dương tính với FAP ở người; n = 3 cho mỗi thời điểm. Các giá trị đã nêu được biểu thị bằng phần trăm liều được tiêm trên mỗi gam mô (% ID/g). Chất đánh dấu phóng xạ được chứng minh là tích tụ trong khối u biểu hiện FAP, cho thấy mức độ làm giàu cao nhất sau 1 giờ đối với FAP-02 (4,5% ID/g) và 2 giờ đối với FAP-04 (5,4% ID/g). D-F. Tỷ lệ khối u so với mô bình thường của Lu¹⁷⁷-FAP-02 và -04 là 1, 4 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

Hình 6-9: Hình ảnh PET/CT của FAP-02 ở các bệnh nhân ung thư:

6A-C. Dự báo cường độ tối đa (MIP) của ảnh quét PET/CT ở bệnh nhân bị ung thư vú di căn. D. Hấp thu mô tối đa đối với Ga⁶⁸-FAP-02 tại thời điểm 10 phút, 1 giờ và 3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân bị ung thư vú di căn.

7. MIP của ảnh quét PET/CT ở các bệnh nhân bị ung thư tuyến tụy, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và ung thư biểu mô thực quản và trực tràng tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng Ga⁶⁸-FAP-02.

8. MIP của ảnh quét PET/CT ở các bệnh nhân bị ung thư biểu mô vòm họng và thanh quản tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng Ga^{68} -FAPI-02.

9A + B. Hình ảnh PET/CT toàn thân (MIP) tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng F^{18} -FDG và Ga^{68} -FAPI-02 cho bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến phổi tiến triển cục bộ. C + D. Hình ảnh xuyên trục của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng F^{18} -FDG và Ga^{68} -FAPI-02. FAPI-02 được tích tụ có chọn lọc trong mô biểu hiện FAP- α và cho thấy sự hấp thu cao hơn đáng kể trong các thương tổn ác tính so với F^{18} -FDG.

Hình 10-16: Hình ảnh PET/CT của FAPI-04 ở các bệnh nhân bị ung thư:

10. Dự báo cường độ tối đa (MIP) của ảnh quét PET/CT ở bệnh nhân bị ung thư vú di căn tại thời điểm 10 phút, 1 giờ và 3 giờ sau khi sử dụng Ga^{68} -FAPI-04.

11. MIP của ảnh quét PET/CT ở các bệnh nhân bị ung thư biểu mô sigma, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, khối u thần kinh, khối u đường mật, ung thư biểu mô buồng trứng và ruột non tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng Ga^{68} -FAPI-04.

12. MIP của ảnh quét PET/CT ở bệnh nhân bị ung thư phổi tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng Ga^{68} -FAPI-04.

13. MIP của ảnh quét PET/CT ở bệnh nhân bị viêm khớp gậy ung thư tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng Ga^{68} -FAPI-04.

14. Hình ảnh so sánh của một bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt di căn. MIP của ảnh quét PET/CT tại thời điểm 1 giờ sau khi áp dụng DOTATOC, PSMA và FAPI-04 được đánh dấu phóng xạ.

15. Dự báo cường độ tối đa (MIP) và các đường cong hoạt tính theo thời gian của ảnh quét PET/CT của Ga^{68} -FAPI-04 chức năng ở bệnh nhân bị ung thư tuyến tụy.

16. Tỷ lệ liên kết tương đối của các dẫn xuất FAPI được đánh dấu Lu-177 so với FAPI-04 (được đặt bằng 100%) sau khi ủ trong 1, 4 và 24 giờ trên các tế bào HT-1080 biểu hiện FAP; n=3.

Hình 17: Liên kết so sánh của dẫn xuất FAPI được chọn với các tế bào HT-1080-FAP sau khi bổ sung nồng độ tăng dần của hợp chất không được đánh dấu (từ 10^{-10} đến 10^{-5} M, được ủ trong 60 phút; $n=3$).

Hình 18: Liên kết của các dẫn xuất FAPI với các tế bào HEK biểu hiện FAP ở chuột và CD26 ở người sau khi ủ trong 60 phút, $n=3$. Các giá trị được biểu thị bằng tỉ lệ phần trăm của liều dùng (%ID) trên một triệu tế bào.

Hình 19: Sự phân bố sinh học của các dẫn xuất FAPI được chọn trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP tại thời điểm 1, 4 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ, $n=3$. Các giá trị được biểu thị bằng tỉ lệ phần trăm của liều được tiêm trên một gam mô (%ID/g).

Hình 20: Tỉ lệ khối u với máu của các dẫn xuất FAPI được chọn trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP tại thời điểm sau 1, 4 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ; $n=3$.

Hình 21: Hình ảnh PET của FAPI-21 được đánh dấu Ga-68 và FAPI-46 ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP; $n=1$.

Hình 22: Các giá trị hấp thu được chuẩn hóa tối đa (SUV) của các dẫn xuất FAPI được chọn ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP; $n=1$.

Hình 23: Các giá trị hấp thu được chuẩn hoá tối đa (SUV tối đa, hình 23A) và trung bình (SUV trung bình, hình 23B) của FAPI-02 và FAPI-04 được đánh dấu Ga-68 ở các bệnh nhân ung thư; $n=25$.

Hình 24: So sánh giữa các cá nhân của 6 bệnh nhân với 6 loại ung thư khác nhau theo hình ảnh FDG-PET và FAPI-PET trong vòng dưới 9 ngày.

Hình 25: Hình ảnh PET/CT của FAPI-04 được đánh dấu Ga-68 ở các bệnh nhân bị ung thư biểu mô màng bụng (A), cơ tim (B) và khớp hông (C) tại thời điểm một giờ sau khi sử dụng.

Hình 26: Hình ảnh PET/CT của FAPI-21 được đánh dấu Ga-68 ở các bệnh nhân bị ung thư tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng.

Hình 27: Hình ảnh PET/CT của FAPI-46 được đánh dấu Ga-68 tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng, và hình ảnh trị liệu bên trong của FAPI-46 được đánh dấu Sm-135 tại thời điểm 30 phút sau khi tiêm ở các bệnh nhân ung thư.

Hình 28: Hình ảnh trị liệu bên trong của FAPI-46 được đánh dấu Sm-135 lên đến 20 giờ sau khi tiêm.

Hình 29: A. Dự báo cường độ tối đa (MIP) tại thời điểm 1 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch Ga⁶⁸-FAPI-46 cho bệnh nhân bị ung thư biểu mô đại tràng di căn. B. Hình ảnh bức xạ hãm tại thời điểm 2 giờ sau khi điều trị trị liệu với Y⁹⁰-FAPI-46 ở cùng bệnh nhân.

Hình 30: Hình ảnh PET/CT của FAPI-46 được đánh dấu Ga-68 tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng đối với các bệnh nhân bị ung thư phổi bị xơ phổi vô căn. A, B. Sự hấp thu tối đa chất đánh dấu vào mô khối u là cao hơn đáng kể so với vào các mô thương tổn xơ hóa không trầm trọng. C. Sự hấp thu tối đa chất đánh dấu vào mô khối u thấp hơn một chút so với vào mô bị xơ hóa trầm trọng.

Hình 31: A. Liên kết của FAPI-19 được đánh dấu Tc-99m với các tế bào HT-1080-FAP; n=3. B. Liên kết cạnh tranh của FAPI-19 được đánh dấu Tc-99m với các tế bào HT-1080-FAP sau khi bổ sung nồng độ tăng dần của hợp chất không được đánh dấu (từ 10^{-10} đến 10^{-5} M, được ủ trong 60 phút; n = 3). C. Xạ hình của FAPI-19 được đánh dấu Tc-99m trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP, n = 1.

Hình 32: A. Liên kết của FAPI-34 được đánh dấu Tc-99m với các tế bào HT-1080-FAP, n=3. B. Xạ hình của FAPI-34 được đánh dấu Tc-99m trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP, n=1.

Hình 33: Xạ hình của FAPI-34 được đánh dấu Tc-99m ở một bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến tụy di căn.

Hình 34: Liên kết của các dẫn xuất FAPI được đánh dấu Pb-203 với các tế bào HT-1080-FAP, n=3. B. Động học chảy thoát của các dẫn xuất FAPI được đánh dấu Pb-203 sau khi ủ các tế bào HT-1080-FAP với hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong 60 phút và tiếp tục ủ với môi trường không phóng xạ trong

1 đến 24 giờ, $n=3$. C. Liên kết cạnh tranh của các FAPI được đánh dấu Pb-203 với các tế bào HT-1080-FAP sau khi bổ sung nồng độ tăng dần của hợp chất không được đánh dấu (từ 10^{-10} đến 10^{-5} M, được ủ trong 60 phút, $n=3$).

Hình 35: Xạ hình của FAPI-04 và FAPI-46 được đánh dấu Pb-203 trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP, $n=1$.

Hình 36: Phân bố sinh học của FAPI-04 và FAPI-46 được đánh dấu Pb-203 trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP tại thời điểm 1, 4, 6 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ, $n=3$. Các giá trị được biểu thị bằng tỉ lệ phần trăm của liều được tiêm cho mỗi gam mô (%ID/g).

Hình 37: A. Liên kết của FAPI-42 và FAPI-52 được đánh dấu Cu-64 với các tế bào HT-1080-FAP, $n=3$. B. Liên kết cạnh tranh của FAPI-42 và FAPI-52 được đánh dấu Cu-64 với các tế bào HT-1080-FAP sau khi bổ sung nồng độ tăng dần của hợp chất không được đánh dấu (từ 10^{-10} đến 10^{-5} M, được ủ trong 60 phút, $n=3$). C. Động học chảy thoát của FAPI-42 và FAPI-52 được đánh dấu Cu-64 sau khi ủ các tế bào HT-1080-FAP với hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong 60 phút và tiếp tục ủ với môi trường không phóng xạ trong 1 đến 24 giờ, $n=3$.

Hình 38: Hình ảnh PET của FAPI-42 và FAPI-52 được đánh dấu Cu-64 ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP; $n=1$.

Hình 39: Hình ảnh PET của FAPI-42 và FAPI-52 được đánh dấu AlF-18 ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP; $n=1$.

Hình 40: A. Hình ảnh PET của động vật nhỏ của FAPI-02 được đánh dấu Ga-68 ở những con chuột trụi lông mang khối u U87MG lên đến 140 phút sau khi tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ. Khối u được biểu thị bằng mũi tên màu đỏ. B. Phân bố sinh học của FAPI-02 và FAPI-04 được đánh dấu Lu-177 ở những con chuột trụi lông mang khối u U87MG tại thời điểm 1, 4 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch bằng chất đánh dấu phóng xạ; $n=3$.

Hình 41: Tỷ lệ khối u so với bộ phận của FAPI-02 và -04 được đánh dấu Lu-177 ở những con chuột mang khối u U87MG tại thời điểm 1, 4 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

Hình 42: Dự báo cường độ tối đa (MIP) của ảnh quét PET/CT ở bệnh nhân bị u nguyên bào thần kinh đệm tại thời điểm 10 phút, 1 giờ và 3 giờ sau khi sử dụng Ga⁶⁸-FAPI-02.

Hình 43: Các hình ảnh điển hình (MRI có trọng số T1 tăng cường độ tương phản, FAPI-PET và các hình ảnh hợp nhất của cả hai phương thức) của u nguyên bào thần kinh đệm có trọng số IDH, u thần kinh đệm đột biến IDH độ II WHO và u nguyên bào thần kinh đệm đột biến IDH.

Hình 44: Giá trị SUVmax (giá trị hấp thu được chuẩn hoá tối đa) tuyệt đối của tất cả 18 u thần kinh đệm.

Hình 45: Phân tích thống kê các giá trị SUVmax/BG. Các sơ đồ của các giá trị SUVmax/BG và các đường cong ROC tương ứng tính bằng GBM so với không phải GBM (a, b), u thần kinh đệm dạng đột biến IDH so với u thần kinh đệm dạng tự nhiên IDH (c, d) và u thần kinh đệm độ II so với u thần kinh đệm độ III/IV (e, f).

Hình 46: Sự ức chế hoạt tính FAP enzym phụ thuộc vào liều bằng FAPI-04 và Talabostat. Ngược lại với Talabostat, một chất ức chế DPP4 mạnh với hoạt tính FAP cận biên, FAPI-04 thể hiện sự ức chế FAP mạnh mẽ phụ thuộc vào liều.

Hình 47. Tái hấp thu FAPI-04 và FAPI-46 được đánh dấu Lu¹⁷⁷ ở các tế bào HT-1080-FAP. Sau khi ủ các tế bào với chất đánh dấu phóng xạ trong 60 phút ở 37°C, các hợp chất được loại bỏ và môi trường không phóng xạ có (+ Comp.) và không có hợp chất không được đánh dấu (- Comp.) được bổ sung và ủ trong 10 phút đến 6 giờ. Ngay trong vòng 10 phút ủ đầu tiên, sự hấp thu mới của các dẫn xuất FAPI không được đánh dấu xảy ra, thay thế các phần của phần được đánh dấu phóng xạ, dẫn đến kết quả giá trị phóng xạ thấp hơn đáng kể khi so sánh với môi trường nguyên chất không có đối tượng cạnh tranh. Sau 6 giờ ủ,

sự thay thế gần như hoàn toàn của các FAPI được đánh dấu phóng xạ đã xảy ra. Những phát hiện này cho thấy sự tái hấp thu liên tục của các phân tử FAP nguyên vẹn trở lại màng tế bào sau quá trình nội hóa ban đầu, cho phép liên kết và nội hóa mới các phối tử FAP.

Hình 48: Phân bố trong các cơ quan của PAPI-04 được đánh dấu Lu¹⁷⁷ sau khi tiêm một lần hoặc nhiều lần vào những con chuột trụi lông mang khối u HT-1080-FAP. Sử dụng hai liều Lu¹⁷⁷-FAP-04 bằng nhau trong khoảng thời gian 4 giờ dẫn đến làm tăng các hoạt tính tổng thể của các cơ quan, bao gồm cả khối u, được đo tại thời điểm 8 giờ và 24 giờ sau khi tiêm lần đầu. Ngược lại, dùng ba liều (liều ban đầu cao hơn, các liều tiếp theo thấp hơn) cho thấy không có sự thay đổi nào trong các hoạt tính tổng thể của các cơ quan.

Hình 49: Liên kết của các dẫn xuất F-18-FAPI với các tế bào HT1080 biểu hiện FAP ở người sau khi ủ trong 10, 30, 60 và 90 phút, n = 3. Các giá trị được biểu thị bằng phần trăm của liều áp dụng (% ID) trên 1 triệu tế bào.

Hình 50: Hình ảnh PET của FAPI-74 và FAPI-52 được đánh dấu AlF-18 ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP; n=1.

Hình 51: Phân bố sinh học của FAPI-75 trong ghép tạng khác loài HT-1080-FAP tại thời điểm 1, 4 và 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ, n=3. Các giá trị được biểu thị bằng phần trăm của liều tiêm trên một gam mô (%ID/g).

Hình 52: Hình ảnh PET của bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ: sự tích tụ mạnh mẽ của FAPI-74 được đánh dấu F18 trong nhiều di căn.

Hình 53: Các đường cong hoạt tính theo thời gian của vùng tim (giá trị SUVmean) đối với FAPI-04 và -46 là sự minh họa cho sự thanh thải bề máu nhanh.

Hình 54: FAPI-02 và FAPI-04 tại thời điểm chụp ảnh khác nhau (10 phút, 1 giờ và 3 giờ sau khi tiêm) ở 2 bệnh nhân bị ung thư vú di căn. Nhắm mục tiêu khối u nhanh chóng và thanh thải máu nhanh được theo sau bởi một giai đoạn ổn định kéo dài mà không có sự thay đổi liên quan về độ tương phản hình ảnh

(trên cùng). So sánh với FAPI-02, phối tử FAPI-04 được đặc trưng bởi thời gian lưu giữ khối u kéo dài (dưới cùng).

Hình 55: Liều hiệu quả của FAPI-02 là $1,80\text{E-}02$ mSv/MBq được tính bằng OLINDA ($1,82\text{E-}02$ với IDAC1/ICRP60, và $1,79\text{E-}02$ với IDAC2/ICRP103). Liều hiệu quả cho FAPI-04 PET/CT là $1,64\text{E-}02$ mSv/MBq được tính bằng OLINDA ($1,66\text{E-}02$ với IDAC1/ICRP60, và $1,35\text{E-}02$ với IDAC2/ICRP103). Nếu quét chậm tại thời điểm 3h sau khi tiêm được bỏ qua trong thực hành lâm sàng, hoạt động thường quy cho một thử nghiệm FAPI có thể giảm xuống còn 200 MBq Ga^{68} ; liên tiếp, liều bức xạ của lần quét FAPI-PET/CT như vậy sẽ là 3-4 mSv.

Hình 56: A) Ga^{68} -FAPI-04 tại thời điểm 1 giờ sau khi tiêm tại các thực thể khối u khác nhau trong PET/CT. SUVmax trung bình cao nhất (> 12) được tìm thấy ở ung thư mô liên kết, ung thư thực quản, ung thư vú, ung thư biểu mô đường mật và ung thư phổi. Sự hấp thu FAPI thấp nhất (SUVmax trung bình < 6) đã được quan sát thấy ở tế bào thận, tuyến giáp biệt hóa, u nang tuyến, ung thư biểu mô dạ dày và u tủy thượng thận. SUVmax trung bình của ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đại trực tràng, ung thư đầu - cổ, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô tuyến tụy ở giữa ($\text{SUV } 6 < x < 12$). Trong tất cả các thực thể khối u, người ta đã quan sát thấy sự khác biệt cao giữa các cá thể. Do hoạt tính nền thấp (SUV 2), nên tỷ lệ khối u trên nền là > 2 lần trong nhóm hấp thu ở giữa, và > 4 lần trong nhóm hấp thu cường độ cao. B) Các thực thể khối u nguyên phát thể hiện sự hấp thu SUV tương tự so với các thực thể khối u sử dụng FAPI-04.

Hình 57: Hình ảnh PET điển hình của các thực thể khối u khác nhau đã được sử dụng để định lượng được trình bày trong hình 56 A-B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây, cần phải hiểu rằng sáng chế này không bị giới hạn ở phương pháp, quy trình và thuốc thử cụ thể được

mô tả trong tài liệu này vì chúng có thể khác nhau. Cũng cần được hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế mà sẽ chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây đều có cùng ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Tốt hơn là, các thuật ngữ được sử dụng ở đây được định nghĩa như được mô tả trong "Từ điển đa ngôn ngữ về các thuật ngữ công nghệ sinh học: (Khuyến nghị của IUPAC)", Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. và Klbl, H. biên tập. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Thụy Sĩ).

Trong suốt bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ theo sau, trừ khi ngữ cảnh có yêu cầu khác, từ "gồm có" và các biến thể như "bao gồm" và "chứa", sẽ được hiểu là bao gồm một số nguyên hoặc bước hoặc nhóm đã nêu của các số nguyên hoặc các bước nhưng không loại trừ bất kỳ số nguyên hoặc bước hoặc nhóm của các số nguyên hoặc các bước nào khác. Trong các đoạn sau, các khía cạnh khác nhau của sáng chế sẽ được xác định chi tiết hơn. Mỗi khía cạnh được xác định như vậy có thể được kết hợp với bất kỳ khía cạnh hoặc các khía cạnh nào khác trừ khi có chỉ định ngược lại rõ ràng. Cụ thể, bất kỳ tính năng nào được chỉ định là tùy chọn, được ưu tiên hoặc có lợi có thể được kết hợp với bất kỳ tính năng hoặc các tính năng nào khác được chỉ định là tùy chọn, được ưu tiên hoặc có lợi.

Một số tài liệu được trích dẫn trong toàn bộ nội dung của bản mô tả này. Mỗi tài liệu được trích dẫn ở đây (bao gồm tất cả các bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế, ấn phẩm khoa học, thông số kỹ thuật của nhà sản xuất, hướng dẫn, v.v...), dù là ở trước hay ở sau, đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Không có nội dung nào ở đây được hiểu là sự thừa nhận rằng sáng chế không có quyền xác định trước việc tiết lộ thông tin đó nhờ sáng chế trước đó. Một số tài liệu được trích dẫn ở đây được mô tả là "*được đưa vào bằng cách viện dẫn*". Trong trường hợp có sự xung đột giữa các định nghĩa hoặc chỉ dẫn

của các tài liệu tham khảo được kết hợp và các định nghĩa hoặc chỉ dẫn được nêu trong bản mô tả này thì văn bản của bản mô tả này được ưu tiên.

Sau đây, các yếu tố của sáng chế sẽ được mô tả. Các yếu tố này được liệt kê theo các phương án cụ thể; tuy nhiên, cần hiểu rằng chúng có thể được kết hợp theo bất kỳ cách nào và với số lượng bất kỳ để tạo ra các phương án bổ sung. Các ví dụ được mô tả khác nhau và các phương án được ưu tiên không nên được hiểu là giới hạn sáng chế ở chỉ các phương án đã được mô tả rõ ràng. Phần mô tả này nên được hiểu là để hỗ trợ và bao gồm các phương án kết hợp các phương án được mô tả rõ ràng với số lượng yếu tố được bộc lộ và/hoặc được ưu tiên bất kỳ. Hơn nữa, bất kỳ sự hoán vị và kết hợp nào của tất cả các yếu tố được mô tả trong sáng chế này phải được coi là bộc lộ trong bản mô tả của sáng chế này, trừ khi ngữ cảnh có quy định khác.

Các định nghĩa

Dưới đây, một số định nghĩa về các thuật ngữ thường được sử dụng trong bản mô tả này được đưa ra. Các thuật ngữ này, trong mỗi trường hợp sử dụng nó, trong phần còn lại của bản mô tả này sẽ có nghĩa được xác định tương ứng và nghĩa được ưu tiên.

Khi được sử dụng trong bản kỹ thuật này và trong các yêu cầu bảo hộ được đưa ra, các dạng giới từ dạng số ít "một" là gồm cả các tham chiếu số nhiều, trừ khi nội dung chỉ định khác một cách rõ ràng.

Trong các định nghĩa dưới đây các thuật ngữ: alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkenyl và alkynyl đã được đưa ra. Các thuật ngữ này trong mỗi trường hợp sử dụng nó trong phần còn lại của bản mô tả này sẽ có nghĩa được xác định tương ứng và nghĩa được ưu tiên.

Thuật ngữ "alkyl" để chỉ chuỗi cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hòa. Tốt hơn là, chuỗi này có chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10, ví dụ methyl, ethyl methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, butyl,

iso-butyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, pentyl, hoặc octyl. Các nhóm alkyl được thể tùy ý.

Thuật ngữ "heteroalkyl" để chỉ chuỗi cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hòa. Tốt hơn là, chuỗi này có chứa từ 1 đến 9 nguyên tử cacbon, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ví dụ metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, pentyl, octyl, mà bị gián đoạn một hoặc nhiều lần, ví dụ 1, 2, 3, 4, 5 với các nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau. Tốt hơn là các nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, ví dụ -O-CH₃, -S-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-C₂H₅, -CH₂-S-CH₃, -CH₂-S-C₂H₅, -C₂H₄-O-CH₃, -C₂H₄-O-C₂H₅, -C₂H₄-S-CH₃, -C₂H₄-S-C₂H₅ v.v... Các nhóm heteroalkyl được thể tùy ý.

Các thuật ngữ "xycloalkyl" và "heteroxycloalkyl", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, thể hiện, trừ khi có quy định khác, dạng vòng của "alkyl" và "heteroalkyl", tương ứng, tốt hơn là với 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử tạo thành một vòng, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl v.v... Các thuật ngữ "xycloalkyl" và "heteroxycloalkyl" cũng có nghĩa là bao gồm các dạng hai vòng, ba vòng và đa vòng của chúng. Tốt hơn là, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" để chỉ vòng bão hòa có năm nguyên tử trong số đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử N, O hoặc S và tùy ý chứa thêm một O hoặc một N bổ sung; vòng bão hòa có sáu nguyên tử trong số đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử N, O hoặc S và tùy ý chứa thêm một O hoặc một N hoặc hai nguyên tử N bổ sung; hoặc vòng hai vòng bão hòa có chín hoặc mười nguyên tử, trong đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử N, O hoặc S và tùy ý có chứa một, hai hoặc ba nguyên tử N bổ sung. Các nhóm "xycloalkyl" và "heteroxycloalkyl" được thể tùy ý. Ngoài ra, đối với heteroxycloalkyl, nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí mà tại đó dị vòng được gắn vào phần còn lại của phân tử. Các ví dụ về xycloalkyl bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl, spiro[3,3]heptyl, spiro[3,4]octyl, spiro[4,3]octyl,

spiro[3,5]nonyl, spiro[5,3]nonyl, spiro[3,6]dexyl, spiro[6,3]dexyl, spiro[4,5]dexyl, spiro[5,4]dexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, adamantyl và tương tự. Các ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm: 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidiny, 2-piperidiny, 3-piperidiny, 4-mocpholiny, 3-mocpholiny, 1,8 diazo-spiro-[4,5] dexyl, 1,7 diazo-spiro-[4,5] dexyl, 1,6 diazo-spiro-[4,5] dexyl, 2,8 diazo-spiro[4,5] dexyl, 2,7 diazo-spiro[4,5] dexyl, 2,6 diazo-spiro[4,5] dexyl, 1,8 diazo-spiro-[5,4] dexyl, 1,7 diazo-spiro-[5,4] dexyl, 2,8 diazo-spiro-[5,4] dexyl, 2,7 diazo-spiro[5,4] dexyl, 3,8 diazo-spiro[5,4] dexyl, 3,7 diazo-spiro[5,4] dexyl, 1-azo-7,11-dioxo-spiro[5,5] undexyl, 1,4-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothien-2-yl, tetrahydrothien-3-yl, 1-piperaziny, 2-piperaziny và tương tự.

Tốt hơn là, thuật ngữ “aryl” để chỉ vòng đơn vòng thơm có chứa 6 nguyên tử cacbon, hệ vòng hai vòng thơm có chứa 10 nguyên tử cacbon hoặc hệ vòng ba vòng thơm có chứa 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ như phenyl, naphtyl hoặc antraxenyl. Nhóm aryl được thể tùy ý.

Thuật ngữ “aralkyl” để chỉ gốc alkyl được thể bằng aryl, trong đó alkyl và aryl có nghĩa như được nêu ở trên. Một ví dụ là gốc benzyl. Tốt hơn là, trong phạm vi này, chuỗi alkyl có chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8, ví dụ metyl, etyl metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butenyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, pentyl, octyl. Nhóm aralkyl được thể tùy ý tại vị trí alkyl và/hoặc aryl của nhóm.

Tốt hơn là, thuật ngữ “heteroaryl” để chỉ vòng đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử cacbon được thay thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 (đối với vòng có 5 cạnh) hoặc 1, 2, 3, 4 hoặc 5 (đối với vòng có 6 cạnh) nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, tốt hơn là được chọn từ O, N và S; hệ vòng hai vòng thơm trong đó 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon trong số 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng các nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, tốt hơn là được chọn từ O, N và S;

hoặc hệ vòng ba vòng thơm trong đó 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon trong số 13, 14, 15 hoặc 16 nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng các nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, tốt hơn là được chọn từ O, N và S. Các ví dụ là oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1-benzofuranyl, 2-benzofuranyl, indoyl, isoindoyl, benzothiophenyl, 2-benzothiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, indoxazinyl, 2,1-benzosoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzisothiazolyl, 2,1-benzisothiazolyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 1,2,3-benzotriazinyl, hoặc 1,2,4-benzotriazinyl.

Thuật ngữ “heteroaralkyl” để chỉ gốc alkyl được thế bằng heteroaryl, trong đó alkyl và heteroaryl có nghĩa như được nêu trên. Một ví dụ là 2-alkylpyridinyl, 3-alkylpyridinyl, hoặc 2-methylpyridinyl. Tốt hơn là, trong phạm vi này chuỗi alkyl có chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8, ví dụ: methyl, ethyl methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butenyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, pentyl, octyl. Nhóm heteroaralkyl được thế tùy ý tại vị trí alkyl và/hoặc heteroaryl của nhóm.

Thuật ngữ “alkenyl” và “xycloalkenyl” để chỉ các chuỗi hoặc các vòng có chứa các nguyên tử cacbon không bão hòa olefin có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các ví dụ là propenyl và xyclohexenyl. Tốt hơn là, chuỗi alkenyl này có chứa từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, tức là 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8, ví dụ: etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, *iso*-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, *iso*-butenyl, *sec*-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, hexenyl, pentenyl, octenyl. Tốt hơn là, vòng xycloalkenyl này có chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, tức là 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8, ví dụ 1-xyclopropenyl, 2-xyclopropenyl, 1-xyclobutenyl, 2-xlcobutenyl, 1-xyclopentenyl, 2-xyclopentenyl, 3-xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclopentenyl, xyclooctenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” để chỉ các chuỗi hoặc các vòng có chứa các nguyên tử cacbon không bão hòa có một hoặc nhiều liên kết ba. Một ví dụ là gốc propargyl. Tốt hơn là, chuỗi alkynyl này có chứa từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, tức là 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8, ví dụ etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, hexynyl, pentynyl, octynyl.

Theo một phương án, các nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử hydro trong các gốc alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl có thể được thể độc lập với nhau bằng một hoặc nhiều nguyên tố được chọn từ nhóm gồm O, S, N hoặc bằng các nhóm có chứa một hoặc nhiều nguyên tố được chọn từ nhóm gồm O, S, N.

Các phương án bao gồm các gốc alkoxy, xycloalkoxy, arykoxy, aralkoxy, alkenyloxy, xycloalkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, xycloalkylthio, arylthio, aralkylthio, alkenylthio, xycloalkenylthio, alkynylthio, alkylamino, xycloalkylamino, arylamino, aralkylamino, alkenylamino, xycloalkenylamino, alkynylamino.

Các phương án khác bao gồm các gốc hydroxyalkyl, hydroxyxycloalkyl, hydroxyaryl, hydroxyaralkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyxycloalkenyl, hydroxyaliny, mecaptoalkyl, mecaptoxycloalkyl, mecaptoaryl, mecaptoaralkyl, mecaptoalkenyl, mecaptoxycloalkenyl, mecaptoalkynyl, aminoalkyl, aminoxycloalkyl, aminoaryl, aminoaralkyl, aminoalkenyl, aminoxycloalkenyl, aminoalkynyl.

Theo một phương án khác, các nguyên tử hydro trong các gốc alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl có thể được thể độc lập với nhau bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Một gốc là gốc triflorometyl.

Nếu hai hoặc nhiều gốc có thể được chọn độc lập với nhau, thì thuật ngữ “độc lập” có nghĩa là các gốc này có thể giống hoặc khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, từ ngữ xác định giới hạn của một phạm vi độ dài, chẳng hạn như, ví dụ, “từ 1 đến 6” có nghĩa là số nguyên bất kỳ từ 1 đến 6, tức là 1, 2, 3, 4, 5 và 6. Nói cách khác, phạm vi bất kỳ được xác định bởi hai số nguyên được đề cập rõ ràng đều có nghĩa là bao gồm và bộc lộ số nguyên bất kỳ xác định giới hạn nói trên và số nguyên bất kỳ bao gồm trong phạm vi nói trên.

Thuật ngữ “halo” như được sử dụng ở đây để chỉ gốc halogen được chọn từ nhóm gồm F, Br, I và Cl. Tốt hơn là, halogen là F.

Thuật ngữ “mối liên kết” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ mối liên kết bất kỳ thích hợp về mặt hóa học. Tốt hơn là, mối liên kết này không hoặc chỉ bị phân tách chậm trong các điều kiện sinh lý. Vì vậy, được ưu tiên là mối liên kết này không chứa các trình tự nhận biết proteaza hoặc các cấu trúc nhận biết đối với các enzym phân hủy khác. Vì thế, được ưu tiên khi các hợp chất của sáng chế được sử dụng một cách có hệ thống để cho phép tiếp cận đến tất cả các bộ phận của cơ thể và sau đó làm giàu các hợp chất của sáng chế này ở bất cứ vị trí nào trong cơ thể mà tại đó có khối u, nên được ưu tiên là mối liên kết được chọn sao cho nó không hoặc chỉ bị phân tách chậm trong máu. Sự phân tách được xem là chậm nếu nhỏ hơn 50% mối liên kết bị phân tách sau 2 giờ sử dụng hợp chất cho người bệnh. Các mối liên kết thích hợp, ví dụ, gồm có hoặc hoặc bao gồm: alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, sulfonyl, các amin, ete, thioete phosphin, phosphoramidat, cacboxamit, este, imidoeste, amidin, thioeste, sulfonamit, 3-thiopyrolidin-2,5-dion, cacbamat, ure, guanidin, thioure, disulfit, oxim, hydrazin, hydrazit, hydrazon, liên kết diaza, triazol, triazolin, tetrazin, phức bạch kim và các axit amin được thể tùy ý, hoặc các kết hợp của chúng. Tốt hơn là, mối liên kết gồm có hoặc bao gồm: 1,4-piperazin, 1,3-propan và ete phenol hoặc các kết hợp của chúng.

Thuật ngữ “được thể tùy ý” để chỉ một nhóm trong đó một, hai, ba hoặc nhiều hơn số nguyên tử hydro có thể được thay thế độc lập với nhau bằng các nhóm thể tương ứng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit amin” để chỉ axit hữu cơ bất kỳ có chứa một hoặc nhiều nhóm thế amino, ví dụ α -, β - hoặc γ - amino, các dẫn xuất của các axit cacboxylic béo. Trong ký hiệu polypeptit được sử dụng ở đây, ví dụ Xaa5, tức là Xaa1Xaa2Xaa3Xaa4Xaa5, trong đó Xaa1 đến Xaa5 được chọn riêng và độc lập từ các axit ami như đã xác định, hướng bên trái là hướng đầu cuối amino và hướng bên phải là hướng đầu cuối cacboxy, theo quy ước và cách sử dụng tiêu chuẩn.

Thuật ngữ “axit amin theo quy ước” để chỉ 20 axit amin có trong tự nhiên, và bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể, tức là các axit amin D,L-, D- và L- của chúng. Ở đây, các axit amin quy ước này cũng có thể được nhắc đến bằng các chữ viết tắt ba chữ cái hoặc một chữ cái thông thường và các chữ viết tắt của chúng tuân theo cách sử dụng quy ước (xem, ví dụ, Miễn dịch học - Tổng hợp, tái bản lần 2, ES Golub và DR Gren, Eds., Các cộng sự của Sinauer, Sunderland Mass (1991)).

Thuật ngữ "axit amin không theo quy ước" dùng để chỉ các axit amin không có trong tự nhiên hoặc các chất tương tự axit amin hóa học, ví dụ: các axit amin được thế hai lần α,α -, axit amin N-alkyl, axit homo-amino, axit dehydroamino, các axit amin thơm (ngoại trừ phenylalanin, tyrosin và tryptophan), và axit ortho-, meta- hoặc para-aminobenzoic. Các axit amin không theo quy ước cũng bao gồm các hợp chất mà có nhóm chức amin và cacboxyl được phân tách theo kiểu thế 1,3 hoặc lớn hơn, như β -alanin, axit γ -amino butyric, Freidinger lactam, dipeptit hai vòng (BTD), axit amino-metyl benzoic và các axit amin khác được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này. Các chất đồng vị giống statin, các chất đồng vị hydroxyetylen, các chất đồng vị liên kết amit khử, các chất đồng vị thioamit, các chất đồng vị urê, các chất đồng vị cacbamat, các chất đồng vị thioete, các chất đồng vị vinyl và các chất đồng vị liên kết amit khác được biết đến trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Việc sử dụng các chất tương tự hoặc các axit amin không theo quy ước có thể cải thiện độ ổn định và thời gian bán hủy sinh học của peptit được thêm vào vì chúng có khả

năng chống phân huỷ tốt hơn trong điều kiện sinh lý. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận thức được các loại thay thế tương tự mà có thể được thực hiện. Danh sách không giới hạn các axit amin không theo quy ước có thể được sử dụng làm các khối xây dựng cơ bản thích hợp cho peptit và các chữ viết tắt tiêu chuẩn của chúng (trong ngoặc) như sau: axit α -aminobutyric (Abu), L-N-metylalanin (Nmala), α -amino- α -metylbutyrat (Mgab), L-N-metylarginin (Nmarg), aminoxyclopropan (Cpro), L-N-metylasparagin (Nmasn), axit cacboxylat L-N-metylaspartic (Nmasp), axit aminoisobutyric (Aib), L-N-metylcystein (Nmcys), aminonorbornyl (Norb), L-N-metylglutamin (Nmglu), axit cacboxylat L-N-metylglutamic (Nmglu), xyclohexylalanin (Chexa), L-N-methylhistidin (Nmhis), xyclopentylalanin (Cpen), L-N-metylisoleuxin (Nmile), L-N-metylleuxin (Nmleu), L-N-metyllysin (Nmlys), L-N-metylmethionin (Nmmet), L-N-metylnorleuxin (Nmnl), L-N-metylnorvalin (Nmna), L-N-metylnornithin (Nmorn), L-N-metylphenylalanin (Nmphe), L-N-metylprolin (Nmpro), L-N-metylserin (Nmser), L-N-metylthreonin (Nmthr), L-N-metyltryptophan (Nmtrp), D-ornithin (Dorn), L-N-metyltyrosin (Nmtyr), L-N-metylvalin (Nmval), L-N-metyletylglyxin (Nmetg), L-N-metyl-t-butylglyxin (Nmtbug), L-norleuxin (Nle), L-norvalin (Nva), α -metyl-aminoisobutyrat (Maib), α -metyl- γ -aminobutyrat (Mgab), D- α -metylalanin (Dmala), α -metylxcyclohexylalanin (Mchexa), D- α -metylarginin (Dmarg), α -metylxcyclopentylalanin (Mcp), D- α -metylasparagin (Dmasn), α -metyl- α -naptylalanin (Manap), D- α -metylaspartat (Dmasp), α -metylpenixilamin (Mpen), D- α -metylcystein (Dmcys), N-(4-aminobutyl)glyxin (Nglu), D- α -metylglutamin (Dmglu), N-(2-aminoethyl)glyxin (Naeg), D- α -methylhistidin (Dmhis), N-(3-aminopropyl)glyxin (Norn), D- α -metylisoleuxin (Dmleu), N-amino- α -metylbutyrat (Nmaabu), D- α -metylleuxin (Dmleu), α -naptylalanin (Anap), D- α -metyllysin (Dmlys), N-benzylglyxin (Nphe), D- α -metylmethionin (Dmmet), N-(2-cacbamyletyl)glyxin (Ngln), D- α -metylnornithin (Dmorn), N-(cacbamyl-metyl)glyxin (Nasn), D- α -metylphenylalanin (Dmphe), N-(2-

cacboxyetyl)glyxin (Nglu), D- α -metylprolin (Dmpro), N-(cacboxymetyl)glyxin (Nasp), D- α -metylserin (Dmser), N-xyclobutylglyxin (Ncbut), D- α -metylthreonin (Dmthr), N-xycloheptylgyxin (Nchep), D- α -metyltryptophan (Dmtrp), N-xyclohexylglyxin (Nchex), D- α -metyltyrosin (Dmty), N-xyclodexylglyxin (Ncdec), D- α -metylvalin (Dmval), N-xylcododexylglyxin (Ncdod), D-N-metylalanin (Dnmala), N-xyclooctylglyxin (Ncoct), D-N-metylarginin (Dnmarg), N-xyclopropylglyxin (Ncpro), D-N-metylaspargin (Dnmasn), N-xycloundexylglyxin (Ncund), D-N-metylaspertat (Dnmasp), N-(2,2-diphenyletyl)glyxin (Nbhm), D-N-metylcystein (Dnmcys), N-(3,3-diphenylpropyl)glyxin (Nbhe), D-N-metylglutamin (Dnmglu), N-(3-guanidinopropyl)glyxin (Narg), D-N-metylglutamat (Dnmglu), N-(1-hydroxyetyl)glyxin (Ntbx), D-N-methylhistidin (Dnmhis), N-(hydroxyetyl)glyxin (Nser), D-N-metylisoleuxin (Dnmile), N-(imidazolyletyl)glyxin (Nhis), D-N-metylleuxin (Dnmleu), N-(3-indolyletyl)glyxin (Nhtrp), D-N-metyllysin (Dnnilys), N-metyl- γ -aminobutyrat (Nmgabu), N-metylxcyclohexylalanin (Nmchexa), D-N-metylmethionin (Dnmmt), D-N-metylornithin (Dnmorn), N-metylxcyclopentylalanin (Nmcpen), N-metylgyxin (Nala), D-N-metylphenylalanin (Dnmphe), N-metylaminoisobutyrat (Nmaib), D-N-metylprolin (Dnmpro), N-(1-metylpropyl)glyxin (Nile), D-N-metylserin (Dnmser), N-(2-metylpropyl)glyxin (Nleu), D-N-metylthreonin (Dnmthr), D-N-metyltryptophan (Dnmtrp), N-(1-metyletyl)glyxin (Nval), D-N-metyltyrosin (Dnmtyr), N-metylnaptylalanin (Nmanap), D-N-metylvalin (Dnmval), N-metylpenixilamin (Nmpen), axit γ -aminobutyric (Gabu), N-(p-hydroxyphenyl)glyxin (Nhtrp), L-/butylglyxin (Tbug), N-(thiometyl)glyxin (Ncys), L-etylgyxin (Etyg), penixilamin (Pen), L-homophenylalanin (Hphe), L- α -metylalanin (Mala), L- α -metylarginin (Marg), L- α -metylaspargin (Masn), L- α -metylaspertat (Masp), L- α -metyl-t-butylglyxin (Mtbug), L- α -metylcystein (Mcys), L-metyletylglyxin (Metg), L- α -metylglutamin (Mgln), L- α -metylglutamat (Mglu), L- α -methylhistidin (Mhis), L- α -methylhomophenylalanin

(Mhphe), L- α -metylisoleuxin (Mile), N-(2-metylthioetyl)glyxin (Nmet), L- α -metylleuxin (Mleu), L- α -metyllysin (Mlys), L- α -metylmethionin (Mmet), L- α -metylnorleuxin (Mnle), L- α -metylnorvalin (Mnva), L- α -metylnornithin (Morn), L- α -metylphenylalanin (Mphe), L- α -metylprolin (Mpro), L- α -metylserin (Mser), L- α -metylthreonin (Mthr), L- α -metyltryptophan (Mtrp), L- α -metyltyrosin (Mtyr), L- α -metylvalin (Mval), L-N-metylhomophenylalanin (Nmhphe), N-(N-(2,2-diphenyletyl)cacbamylmetyl)glyxin (Nnbhm), N-(N-(3,3-diphenylpropyl)cacbamylmetyl)glyxin (Nnbhe), 1-cacboxy-1-(2,2-diphenyletylamino)xyclopropan (Nmbc), L-O-metylserin (Omser), L-O-metylhomoserin (Omhser).

Thuật ngữ “dị vòng đơn hoặc đôi chứa N thơm hoặc không thơm” như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất hydrocacbon vòng bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một nguyên tử nitơ là thành phần của chuỗi vòng.

Thuật ngữ “gốc phóng xạ” như được sử dụng ở đây để chỉ tổ hợp phân tử mang đồng vị phóng xạ. Đồng vị này được liên kết bằng liên kết cộng hóa trị hoặc liên kết phối trí mà duy trì ổn định trong các điều kiện sinh lý. Các ví dụ là axit $[I^{131}]$ -3-iodobenzoic hoặc Ga^{68} -DOTA.

“Đồng vị huỳnh quang” như được sử dụng ở đây phát ra bức xạ điện từ sau khi bị kích thích bằng bức xạ điện từ có bước sóng ngắn hơn.

“Đồng vị phóng xạ” như được sử dụng ở đây là đồng vị phóng xạ của một nguyên tố (được bao gồm trong thuật ngữ “đồng vị phóng xạ”) phát ra bức xạ α -, β -, và/hoặc γ -.

Thuật ngữ “thuốc phóng xạ” như được sử dụng trong phạm vi của sáng chế để chỉ hợp chất có hoạt tính sinh học mà được biến đổi bằng đồng vị phóng xạ. Đặc biệt là các chất xen kẽ có thể được sử dụng để đưa hoạt tính phóng xạ đến gần trực tiếp ADN (ví dụ, dẫn xuất mang I^{131} của Hoechst-33258).

Thuật ngữ “chất cànghóa” hoặc “chất tạo càngh”, được sử dụng thay thế cho nhau trong phạm vi của sáng chế và để chỉ một phân tử, thường là một phân tử hữu cơ, và thường là bazơ Lewis, có hai hoặc nhiều cặp điện tử không chia sẻ

sẵn có để cho ion kim loại. Ion kim loại thường được phối trí bằng hai hoặc nhiều cặp điện tử với chất càng hóa. Các thuật ngữ “chất càng hóa hai răng”, “chất càng hóa ba răng” và “chất càng hóa bốn răng” để chỉ các chất càng hóa có hai, ba, và bốn cặp điện tử tương ứng sẵn có để cho đồng thời ion kim loại được phối trí bằng chất càng hóa. Thông thường, các cặp điện tích của chất càng hóa tạo thành liên kết phối trí với một ion kim loại; tuy nhiên, trong một số ví dụ nhất định, chất càng hóa có thể tạo thành các liên kết phối trí với nhiều hơn một ion kim loại, với nhiều kiểu liên kết có thể xảy ra.

Thuật ngữ “thuốc nhuộm huỳnh quang” được sử dụng trong phạm vi của sáng chế để chỉ hợp chất phát xạ ánh sáng nhìn thấy hoặc ánh sáng hồng ngoại sau khi bị kích thích bằng bức xạ điện từ có bước sóng ngắn hơn và thích hợp. Chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng mỗi thuốc nhuộm huỳnh quang có một bước sóng kích thích được xác định trước.

Thuật ngữ “chất tương phản” được sử dụng trong phạm vi của sáng chế để chỉ một hợp chất làm tăng độ tương phản của cấu trúc hoặc chất lỏng trong hình ảnh y tế. Sự tăng cường đạt được bằng cách hấp thụ bức xạ điện từ hoặc thay đổi trường điện từ.

Thuật ngữ “thuận từ” như được sử dụng ở đây để chỉ tính thuận từ gây ra bởi các điện tích độc thân trong môi trường. Một chất thuận từ tạo ra một từ trường nếu có một từ trường bên ngoài tác động. Không giống như nghịch từ, hướng của trường cảm ứng giống như hướng của trường ngoài và không giống như sắt từ, trường không được duy trì khi không có trường ngoài.

Thuật ngữ “hạt nano” như được sử dụng ở đây để chỉ các hạt tốt hơn là có dạng hình cầu, với đường kính có kích thước trong khoảng từ 1 đến 100 nano mét. Tùy thuộc vào thành phần, các hạt nano có thể có các tính chất từ tính, quang học hoặc hóa - lý có thể được đánh giá. Ngoài ra có thể đạt được sự biến đổi bề mặt đối với nhiều loại hạt nano.

Thuật ngữ “muối được dụng” để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế. Các muối được dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối

cộng axit mà có thể, ví dụ, được tạo thành bằng cách trộn dung dịch clo hoặc dẫn xuất của nó với dung dịch axit được dụng, chẳng hạn như axit clohydric, axit sunfuric, axit furamic, axit maleic, axit succinic, axit axetic, axit benzoic, axit xitric, axit tactric, axit cacbonic hoặc axit phosphoric. Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế mang gốc axit, thì các muối được dụng thích hợp của nó có thể bao gồm các muối kim loại kiềm (ví dụ các muối natri hoặc kali); các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ các muối canxi hoặc magie); và các muối được tạo thành bằng các phối tử hữu cơ thích hợp (ví dụ các cation amoni, amoni bậc 4 và amin được tạo thành bằng cách sử dụng các anion trái dấu, ví dụ: halogen, hydroxit, cacboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl sulfonat và aryl sulfonat). Các ví dụ minh họa về các muối được dụng bao gồm nhưng không giới hạn ở: axetat, adipat, alginat, ascobat, aspatat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bisulfat, bitatrat, borat, bromua, butyrat, canxi edetat, camphorat, camphorsulfonat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulanat, xyclopentanpropionat, digluconat, dihydroclorua, dodexylsulfat, edetat, edisylat, estolat, esylat, etansulfonat, focmat, fumarat, gluxeptat, glucoheptonat, gluconat, glutamat, glyxerophosphat, glycolylarsanilat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroiodua, 2-hydroxy-etansulfonat, hydroxynaphthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metansulfonat, metylsulfat, mucat, 2-naphtalensulfonat, napsylat, nicotinat, nitrat, muối N-metylglucamin amoni, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat/diphosphat, picrat, pivalat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat, sulfat, axetat kiềm, succinat, tanat, tatrat, teoclat, tosylat, triethiodua, undecanoat, valerat, và muối tương tự (xem, ví dụ, Berge, S. M., và đồng tác giả, "Các muối dược phẩm", *Tạp chí khoa học dược học*, 1977, 66, 1-19). Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế có chứa cả chức bazơ và axit cho phép các hợp chất này được chuyển đổi thành các muối cộng bazơ hoặc axit.

Các dạng trung tính của các hợp chất này có thể được tái sinh bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác này khác với các dạng muối khác nhau ở một số tính chất vật lý nhất định, chẳng hạn như độ hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng mặt khác, các muối này tương đương với dạng gốc của hợp chất vì các mục đích của sáng chế.

Ngoài các dạng muối, sáng chế này còn đề xuất các hợp chất ở dạng tiền chất thuốc. Các tiền chất thuốc của các hợp chất được mô tả ở đây là các hợp chất dễ dàng trải qua các thay đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo ra hợp chất có công thức (I). Tiền chất thuốc là hợp chất có hoạt tính hoặc không có hoạt tính được cải biến về mặt hóa học thông qua tác động sinh lý trong cơ thể, chẳng hạn như quá trình thủy phân, chuyển hóa và tương tự, thành hợp chất theo sáng chế, sau khi sử dụng tiền chất thuốc cho bệnh nhân. Ngoài ra, các tiền chất thuốc có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế bằng các phương pháp hóa học hoặc sinh hóa trong môi trường ngoài cơ thể. Ví dụ, các tiền chất thuốc có thể được chuyển hóa từ từ thành các hợp chất theo sáng chế khi được đặt vào miếng dán thấm qua da có enzym thích hợp. Sự phù hợp và các kỹ thuật liên quan đến việc sản xuất và sử dụng các tiền chất thuốc được biết đến rộng rãi bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này. Để thảo luận chung về các tiền chất thuốc liên quan đến các este, xem Svensson và Tunek trong tổng quan chuyển hóa thuốc 16.5 (1988) và kiểu Bundgaard cho tiền chất thuốc, Elsevier (1985). Các ví dụ về anion cacboxylat được che bao gồm nhiều loại este, chẳng hạn như alkyl (ví dụ metyl, etyl), xycloalkyl (ví dụ xyclohexyl), arakyl (ví dụ benzyl, p-metoxybenzyl), và alkylcacbonyloxyalkyl (ví dụ pivaloyloxymetyl). Các amin được che dưới dạng các dẫn xuất được thể arylcacbonyloxymetyl bị phân cắt bởi các eteraza trong cơ thể giải phóng thuốc tự do và focmaldehyt (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Ngoài ra, các loại thuốc có chứa nhóm NH có tính axit, chẳng hạn như imidazol, imit, indol và tương tự, đã được che bằng các nhóm N-axyloxymetyl (kiểu Bundgaard của tiền

chất thuốc, Elsevier (1985)). Các nhóm hydroxyl được che dưới dạng este và ete. EP 0 039 051 (Soloan và Little, 11 tháng 4 năm 1981) bộc lộ các tiền chất thuốc axit hydroxamic bazơ Mannich, quy trình điều chế và sử dụng chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo một hoặc nhiều phương pháp sau. Cần lưu ý rằng các quy trình chung được trình bày vì nó liên quan đến việc điều chế các hợp chất có hóa học lập thể không xác định. Tuy nhiên, các quy trình như vậy thường có thể áp dụng cho các hợp chất có hóa học lập thể cụ thể, ví dụ, hóa học lập thể về một nhóm là (S) hoặc (R). Ngoài ra, các hợp chất có một hóa học lập thể (ví dụ: (R)) thường có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất có hóa học lập thể trái ngược nhau (ví dụ: (S)) bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến rộng rãi, ví dụ, bằng cách đảo ngược.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không hòa tan cũng như ở dạng hòa tan, bao gồm cả dạng hydrat hóa. Nói chung, các dạng hòa tan tương đương với các dạng không hòa tan và được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý đều tương đương với mục đích sử dụng mà sáng chế dự định và nằm trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có các nguyên tử cacbon không đối xứng (trung tâm quang học) hoặc các liên kết đôi; các chất triệt quang, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân hình học và các chất đồng phân riêng lẻ đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất đó. Ví dụ, các hợp chất này có thể được đánh dấu phóng xạ bằng các đồng vị phóng xạ, ví dụ như triti (H^3), iot-125 (I^{125}) hoặc cacbon-14 (C^{14}). Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, cho dù có tính phóng xạ hay không, đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “dược phẩm” như được sử dụng trong đơn sáng chế này để chỉ một chất và/hoặc sự kết hợp của các chất được sử dụng để xác định, phòng ngừa

hoặc điều trị tình trạng của mô hoặc bệnh. Dược phẩm được bào chế để thích hợp cho việc sử dụng cho bệnh nhân nhằm ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh. Hơn nữa, dược phẩm dùng để chỉ sự kết hợp của chất hoạt tính với chất mang, trợ hoặc hoạt tính, làm cho dược phẩm này thích hợp để sử dụng trong điều trị. Các dược phẩm có thể được bào chế để sử dụng theo đường dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá, tại chỗ, xông, qua trực tràng, dưới lưỡi, qua da, dưới da hoặc qua âm đạo tùy theo các đặc tính hóa học và vật lý của chúng. Các dược phẩm bao gồm các hệ trị liệu qua da (TTS) dạng rắn, bán rắn, lỏng,. Các dược phẩm dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm: viên nén, viên nén được bọc, bột, hạt, viên nhỏ, viên nang, viên sỏi hoặc hệ thống trị liệu qua da. Cũng bao gồm ở đây là các dược phẩm dạng lỏng, được chọn từ nhóm bao gồm các dung dịch, xi-rô, dịch truyền, chất chiết xuất, các dung dịch để tiêm tĩnh mạch, các dung dịch để tiêm truyền hoặc các dung dịch của các hệ chất mang theo sáng chế. Các dược phẩm dạng bán rắn có thể được sử dụng trong phạm vi của sáng chế bao gồm nhũ tương, huyền phù, kem, nước thơm, gel, viên nhỏ, viên đặt trong má và thuốc đạn.

“Dược dụng” có nghĩa là dược cơ quan quản lý của Liên bang hoặc Chính phủ tiểu bang phê duyệt hoặc được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ hoặc được điển dược công nhận rộng rãi khác để sử dụng cho động vật, và đặc biệt hơn là ở người.

Thuật ngữ “chất mang” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ một chất pha loãng, chất phụ, tá dược hoặc chất vận chuyển mà tác nhân trị liệu được sử dụng. Các chất mang dược phẩm này có thể là chất lỏng vô trùng, chẳng hạn như dung dịch muối trong nước và dầu, bao gồm cả các dung dịch có nguồn gốc từ dầu mỡ, động vật, thực vật hoặc tổng hợp, như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu vùng và các loại tương tự. Dung dịch muối là chất mang được ưu tiên khi dược phẩm được tiêm tĩnh mạch. Các dung dịch muối và các dung dịch nước dextroza và glycerin cũng có thể được sử dụng làm chất mang dạng lỏng, đặc biệt đối với các dung dịch tiêm. Các tá dược dược phẩm thích hợp bao gồm

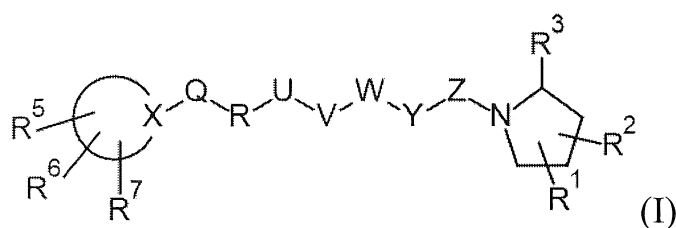
tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, mạch nha, gạo, bột mì, phấn, silic dioxit, natri stearat, glyxerin monostearat, bột tan, natri clorua, sữa tách kem khô, glyxerin, propylen, glycol, nước, etanol và các chất tương tự. Chế phẩm, nếu muốn, cũng có thể chứa lượng nhỏ chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, hoặc chất đệm pH. Các ví dụ về các chất mang được phẩm thích hợp được mô tả trong "Khoa học dược phẩm Remington" của E. W. Martin.

Thuật ngữ “protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP)” như được sử dụng ở đây cũng được biết đến dưới thuật ngữ “sepraza”. Cả hai thuật ngữ này có thể được sử dụng thay thế cho nhau ở đây. Protein kích hoạt nguyên bào sợi là một protein tích hợp đồng nhất với nếp gấp giống như dipeptidyl peptidaza IV (DPPIV), có miền alpha/beta-hydrolaza và miền beta-propeller tám cánh.

Các phương án

Các khía cạnh khác nhau của sáng chế được xác định chi tiết hơn dưới đây. Mỗi khía cạnh được xác định như vậy có thể được kết hợp với bất kỳ khía cạnh nào hoặc các khía cạnh khác trừ khi có chỉ định ngược lại rõ ràng. Cụ thể, bất kỳ đặc tính nào được chỉ ra là được ưu tiên hoặc có lợi có thể được kết hợp với bất kỳ đặc tính nào hoặc các đặc tính được chỉ ra là được ưu tiên hoặc có lợi.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



trong đó:

Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ với điều kiện là ít nhất ba trong số Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt;

Q, R, U, V, W, Y, Z được chọn độc lập từ nhóm gồm: O, CH₂, NR⁴, C=O, C=S, C=NR⁴, HCR⁴ và R⁴CR⁴, với điều kiện là hai O không liền kề với nhau; tốt hơn là bốn trong số sáu nhóm có mặt, trong đó hai nhóm là C=O, một

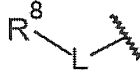
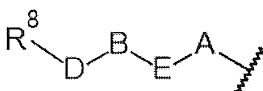
là CH₂ và một là NH; tốt hơn nữa là có bốn nhóm có mặt, trong đó hai nhóm là C=O, một là CH₂ và một là NH; tốt nhất là V, W, Y và Z có mặt, trong đó V và Z là C=O, và W, Y được chọn độc lập từ CH₂ và NH;

R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H, -OH, halo, C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, S-C₁₋₆-alkyl;

R³ được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, -B(OH)₂, -C(O)-alkyl, -C(O)-aryl, -C=C-C(O)-aryl, -C=C-S(O)₂-aryl, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, và 5-tetrazolyl;

R⁴ được lựa chọn từ nhóm gồm: -H, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, aryl, và -C₁₋₆-aralkyl, mỗi trong số -C₁₋₆-alkyl nói trên được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH, oxo, halo và tùy ý được nối với Q, R, U, V, W, Y hoặc Z;

R⁵ được chọn từ nhóm gồm: -H, halo và C₁₋₆-alkyl;

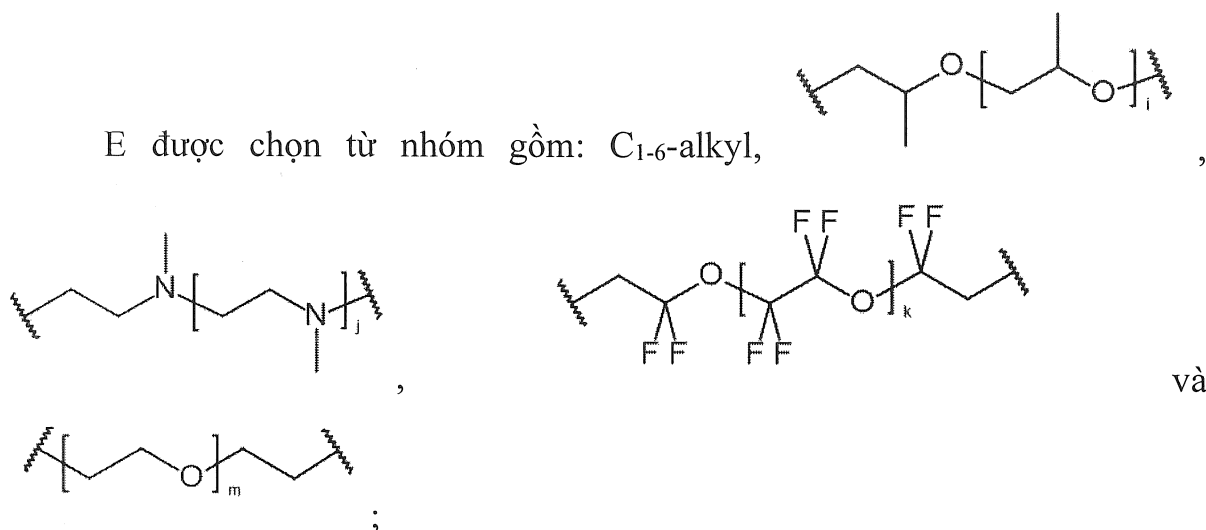
R⁶ và R⁷ được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H,  và , với điều kiện là R⁶ và R⁷ không đồng thời là H, tốt hơn là R⁶ được gắn vào vị trí 7- hoặc 8-quinolyl, và R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁶ được gắn vào vị trí 7-quinolyl và R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl.

trong đó L là mối liên kết,

trong đó D, A, E và B có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ, tốt hơn là trong đó ít nhất A, E và B có mặt, trong đó khi có mặt thì:

D là mối liên kết,

A được chọn từ nhóm gồm: NR⁴, O, S và CH₂;



trong đó i là 1, 2, hoặc 3;

trong đó j là 1, 2, hoặc 3;

trong đó k là 1, 2, hoặc 3;

trong đó m là 1, 2, hoặc 3;

tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

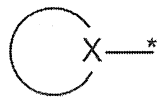
A và E cùng nhau tạo thành một nhóm được chọn từ: xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, tốt hơn là heteroxycloalkyl, trong đó A và E có thể là vòng đơn, vòng đôi và đa vòng, tốt hơn là vòng đơn. Mỗi A và E được thể tùy ý bằng từ 1 đến 4 nhóm thể được chọn từ: -H, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, aryl, và -C₁₋₆-aralkyl, mỗi trong số -C₁₋₆-alkyl nói trên được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thể được chọn từ: -OH, halo; và tùy ý được nối với A, B,



B được chọn từ nhóm gồm: S, NR⁴, NR⁴-O, NR⁴-C₁₋₆-alkyl, NR⁴-C₁₋₆-alkyl-NR⁴, dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó NR⁴-C₁₋

6-alkyl-NR^4 và dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm $C_{1-6}\text{-alkyl}$, aryl, $C_{1-6}\text{-aralkyl}$; và

R^8 được chọn từ nhóm gồm gốc phóng xạ, chất càn hóa, thuốc nhuộm huỳnh quang, chất tương phản và các kết hợp của chúng;

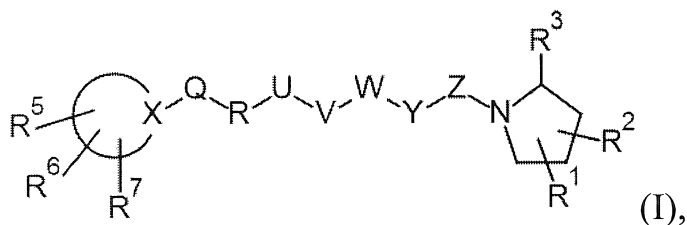


là 1 gốc 1-naphtyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó có 2 nguyên tử vòng giữa nguyên tử N và X; dị vòng nói trên tùy ý còn bao gồm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S; và X là nguyên tử C;

hoặc chất hỗn biến, chất triệt quang, hydrat, solvat được dụng hoặc muối của chúng. Tốt hơn là, $C_{1-6}\text{-alkyl}$ được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên, A và E cùng nhau tạo thành một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm đơn vòng có 3, 4, 5, 6, 7 và 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, hoặc vòng đôi có 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là heteroxycloalkyl vòng đôi có 7, 8, 9 và 10 nguyên tử cacbon, bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N, O và S, tốt hơn là N hoặc O, tốt nhất là 1 hoặc 2 N.

Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được đề xuất:



trong đó

Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ với điều kiện là ít nhất ba trong số Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt;

Q, R, U, V, W, Y, Z được chọn độc lập từ nhóm gồm O, CH₂, NR₄, C=O, C=S, C=NR⁴, HCR⁴ và R⁴CR⁴, với điều kiện là hai O không liền kề với nhau; tốt hơn là bốn trong số sáu nhóm có mặt, trong đó hai nhóm là C=O, một là CH₂ và một là NH; tốt hơn nữa là bốn nhóm có mặt, trong đó hai nhóm là C=O, một là CH₂ và một là NH; tốt nhất là V, W, Y và Z có mặt trong đó V và Z là C=O và W và Y được chọn độc lập từ CH₂ và NH;

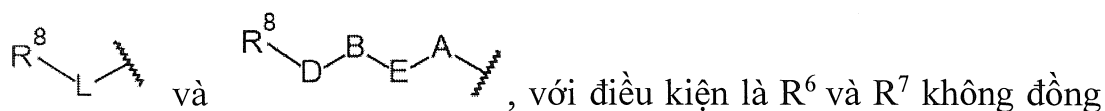
R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -H, -OH, halo, C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, S-C₁₋₆-alkyl;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm: -H, -CN, -B(OH)₂, -C(O)-alkyl, -C(O)-aryl-, -C=C-C(O)-aryl, -C=C-S(O)₂-aryl, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂ và 5-tetrazolyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm: -H, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl, mỗi trong số -C₁₋₆-alkyl nói trên được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH, oxo, halo và tùy ý được nối với Q, R, U, V, W, Y hoặc Z;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm: -H, halo và C₁₋₆-alkyl;

R⁶ và R⁷ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -H,



với điều kiện là R⁶ và R⁷ không đồng thời là H, tốt hơn là R⁶ được gắn vào vị trí 7- hoặc 8-quinolyl và R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁶ được gắn vào vị trí 7-quinolyl và R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl,

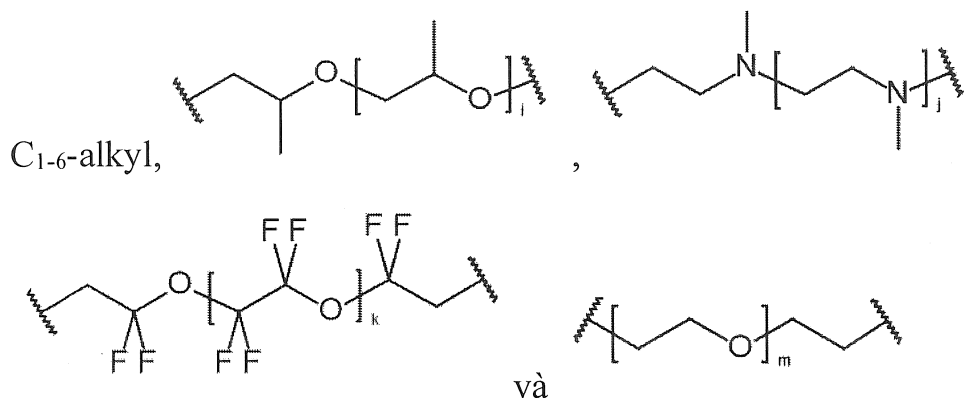
trong đó L là mối liên kết,

trong đó D, A, E và B có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ, tốt hơn là trong đó ít nhất A, E và B có mặt, trong đó khi có mặt thì:

D là mối liên kết;

A được chọn từ nhóm bao gồm: NR⁴, O, S và CH₂;

E được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó i là 1, 2 hoặc 3;

trong đó j là 1, 2 hoặc 3;

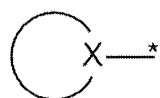
trong đó k là 1, 2 hoặc 3;

trong đó m là 1, 2 hoặc 3;

tốt hơn nữa là, E là $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, tốt nhất là E là alkyl có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

B được chọn từ nhóm bao gồm: S, NR^4 , $\text{NR}^4\text{-O}$, $\text{NR}^4\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{NR}^4\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl-NR}^4$, và dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ, tốt hơn là trong đó $\text{NR}^4\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl-NR}^4$ và dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, aryl, $\text{C}_{1-6}\text{-aralkyl}$; và

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm gốc phóng xạ, chất càn hóa, thuốc nhuộm huỳnh quang, chất tương phản và các kết hợp của chúng;



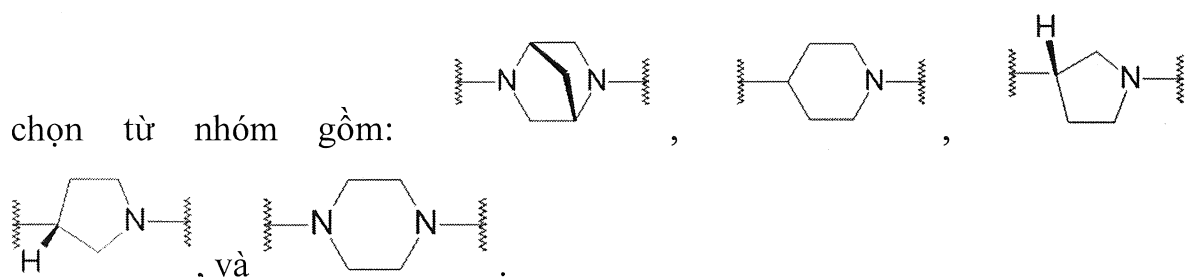
là gốc naphthyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó có 2 nguyên tử vòng giữa nguyên tử N và X; dị vòng nói trên tùy ý còn bao gồm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S; và X là nguyên tử C;

hoặc chất hỗn biến, chất triệt quang, hydrat, solvat được dụng hoặc muối của chúng. Tốt hơn là, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo một phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế là A và E cùng nhau tạo thành một nhóm bao gồm đơn vòng có 3, 4, 5, 6, 7 và 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, hoặc vòng đôi có 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là heteroxycloalkyl vòng đôi có 7, 8, 9, và 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có 1, 2, 3, hoặc 4, tốt hơn nữa là có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: N, O và S, tốt hơn là N và O, tốt nhất là 1 hoặc 2 N. Các heteroxycloalkyl đơn vòng được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm: pyrrolidinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, 1,2-diazaxyclohexanyl, 1,3-diazaxyclohexanyl, piperazinyl, 1-oxo-2-azaxyclohexanyl, 1-oxo-3-azaxyclohexanyl, hoặc morpholinyl, tốt hơn là piperidinyl, piperazinyl, và pyrrolidinyl. Các heteroxycloalkyl vòng đôi được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm: bixyclo[2.2.1] 2,5-diazaheptanyl, 3,6-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.2.2]nonyl, octahydropyrolo[2,3-b]pyrolyl, octahydropyrolo[3,2-b]pyrolyl, octahydropyrolo[3,4-b]pyrolyl, octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, 9-methyl-3,7,9-triazabixyclo[3.3.1]nonanyl.

Tốt hơn là, liên kết giữa dị vòng được hình thành bởi A và E và B ở một bên và/hoặc R⁶ hoặc R⁷ ở bên kia là thông qua nguyên tử khác loại, tốt hơn là thông qua N.

Cụ thể, các ví dụ được ưu tiên về dị vòng được thành tạo bởi A và E được



Theo một phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì Q, R, U là CH₂ và có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ; tốt hơn là Q và R vắng mặt;

V là CH₂, C=O, C=S hoặc C=NR⁴; tốt hơn là, V là C=O;

W là NR⁴; tốt hơn là, W là NH;

Y là HCR^4 ; tốt hơn là, Y là CH_2 ; và

Z là C=O , C=S hoặc C=NR^4 , tốt hơn là Z là C=O .

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì Q, R, S vắng mặt;

V là CH_2 ;

W là NH ;

Y là CH_2 ; và

Z là C=O .

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -H và halo; tốt hơn là, R^1 và R^2 là halo; tốt hơn nữa là, R^1 và R^2 là F;

R^3 được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, và $-\text{B}(\text{OH})_2$; tốt hơn là, R^3 là -CN hoặc $-\text{B}(\text{OH})_2$; tốt hơn nữa là, R^3 là -CN;

R^4 được lựa chọn từ nhóm gồm: -H và $-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, trong đó $-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ -OH. Tốt hơn là, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ được chọn từ nhóm gồm: methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì Q, R, U vắng mặt;

V is CH_2 ;

W là NH ;

Y là CH_2 ;

Z là C=O ;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H và halo; tốt hơn là, R^1 và R^2 là halo; tốt hơn nữa là R^1 và R^2 là F;

R^3 được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, và $-\text{B}(\text{OH})_2$; tốt hơn là, R^3 là -CN hoặc $-\text{B}(\text{OH})_2$; tốt hơn nữa là R^3 là -CN;

R^4 được chọn từ nhóm gồm: -H và $-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, trong đó $-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH. Tốt hơn là, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$

được chọn từ nhóm gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì Q, R, S vắng mặt;

V là CH_2 ;

W là CH_2 ;

Y là NH ;

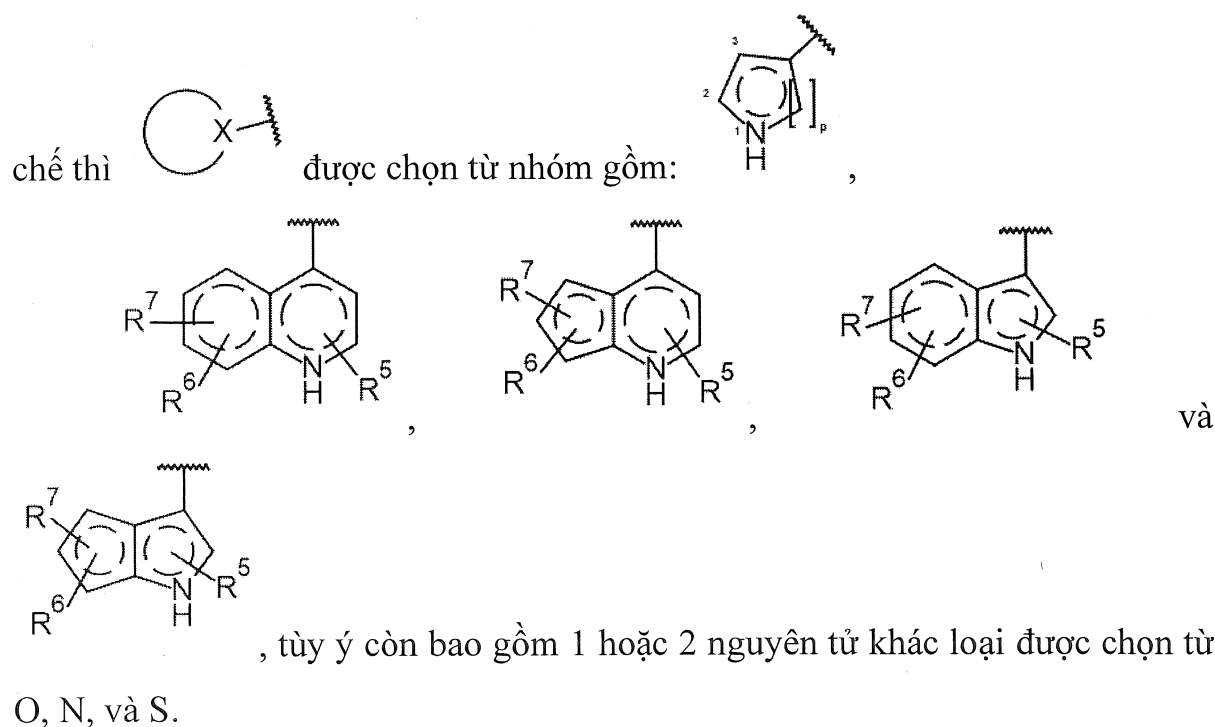
Z là $\text{C}=\text{O}$;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H và halo; tốt hơn là, R^1 và R^2 là halo; tốt hơn nữa là, R^1 và R^2 là F;

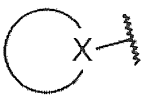
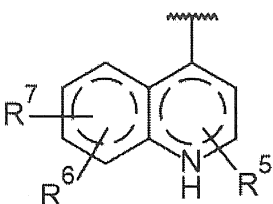
R^3 được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, và $-\text{B}(\text{OH})_2$; tốt hơn là, R^3 là -CN hoặc $-\text{B}(\text{OH})_2$; tốt hơn nữa là, R^3 là -CN;

R^4 được chọn từ nhóm gồm: -H và $-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, trong đó $-\text{C}_{1-6}$ -alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH. Tốt hơn là, C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

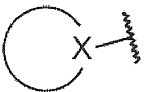
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng

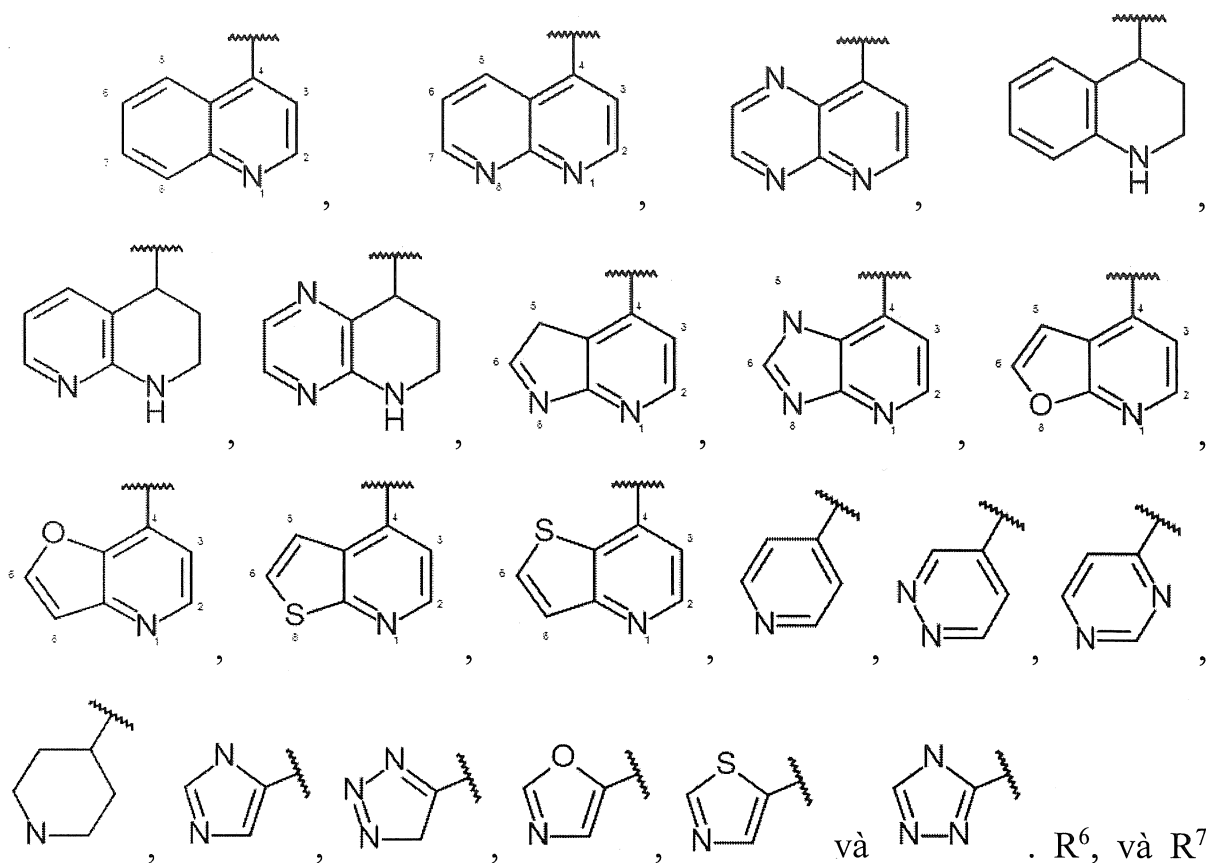


Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng

chế thì  là , tùy chọn còn bao gồm 1 hoặc 2 các nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì

 được chọn từ nhóm gồm:

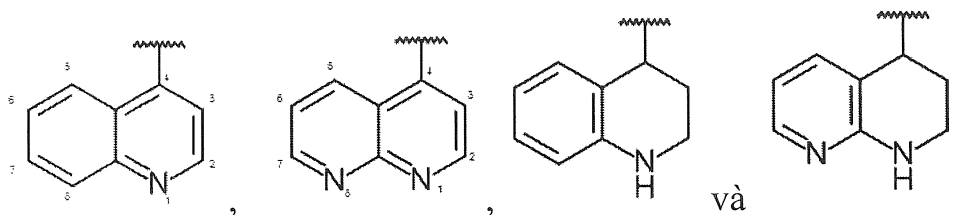


được chọn độc lập từ nhóm gồm: $-H$, R^8-L và $R^8-D-B-E-A$, với điều kiện là R^6 và R^7 là không đồng thời là H và tốt hơn là R^6 và R^7 được gắn vào các vị trí 5, 6 hoặc 7.

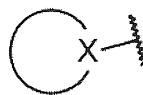
Theo phương án được ưu tiên,



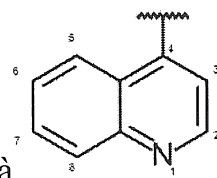
được chọn từ nhóm gồm:



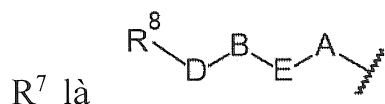
Theo phương án được ưu tiên khác thì



là



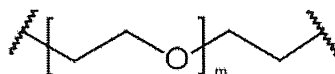
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R^5 và R^6 là H;



tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

A là O, S, CH_2 , NH, NCH_3 ;

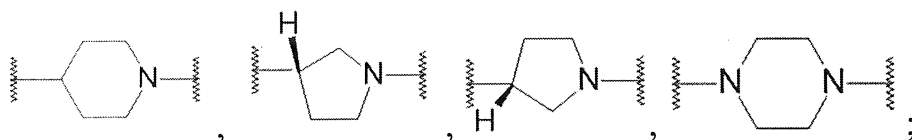


E là C_{1-6} -alkyl hoặc

, trong đó m là 1, 2, hoặc 3;

tốt hơn là, C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C_{1-6} -alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon; hoặc

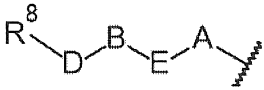
A và E cùng nhau tạo thành nhóm được chọn từ:



B là NR^4 - C_{1-6} -alkyl hoặc từ dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác

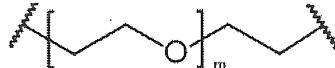
loại được chọn từ O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;

R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

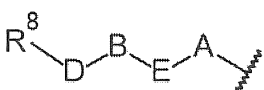
D vắng mặt;

A là O;

E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

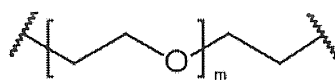
B là NR⁴-C₁₋₆-alkyl hoặc từ dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;

R^7 là , tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

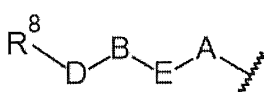
D vắng mặt;

A là S;

E là C_{1-6} -alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C_{1-6} -alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

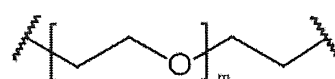
B là NR^4 - C_{1-6} -alkyl hoặc có dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C_{1-6} -alkyl, aryl, C_{1-6} -aralkyl. Tốt hơn là, C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R^5 và R^6 là H;

R^7 là , tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

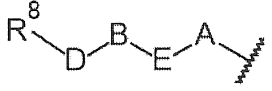
A là CH_2 ;

E là C_{1-6} -alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl,

butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

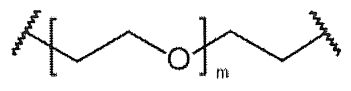
B là NR⁴-C₁₋₆-alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;

R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

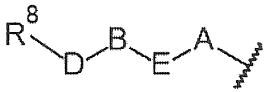
A là NH;

E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3;

tốt hơn là C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

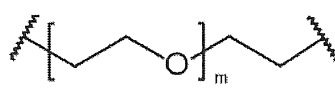
B là NR⁴-C₁₋₆-alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R^5 và R^6 là H;

R^7 là , tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

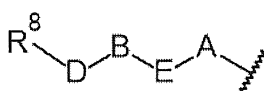
D là axit amin, tốt hơn là mang chuỗi bên tích điện;

A là O;

E là C_{1-6} -alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là, C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C_{1-6} -alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

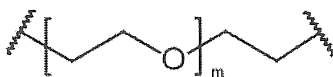
B là NR^4 - C_{1-6} -alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C_{1-6} -alkyl, aryl, C_{1-6} -aralkyl. Tốt hơn là, C_{1-6} -alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R^5 và R^6 là H;

R^7 là , tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D là axit amin, tốt hơn là mang chuỗi bên tích điện;

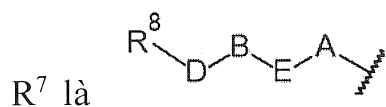
A là S;



E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

B là NR⁴-C₁₋₆-alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

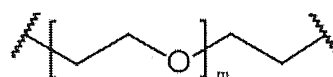
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;



R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D là axit amin, tốt hơn là mang chuỗi bên tích điện;

A là CH₂;

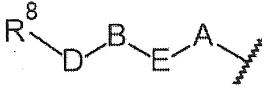


E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

B là NR⁴-C₁₋₆-alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn

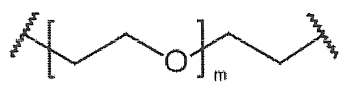
từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;

R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

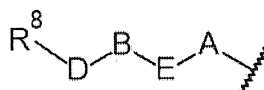
D là axit amin, tốt hơn là mang chuỗi bên tích điện;

A là NH;

E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

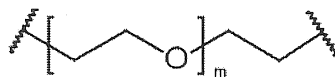
B là NR⁴-C₁₋₆-alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆-alkyl, aryl, C₁₋₆-aralkyl. Tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;

R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

A là O;



E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

B là dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế thì R⁵ và R⁶ là H;

R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 5- hoặc 6-quinolyl; tốt hơn nữa là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

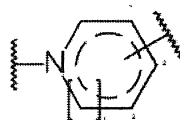
D vắng mặt;

A là O;

E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là, E là propyl hoặc butyl;

B là dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dị vòng chứa N có trong B là dị vòng đơn thơm hoặc không thơm:



, trong đó

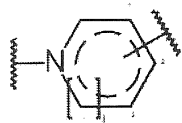
dị vòng tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N và S, tùy ý còn bao gồm 1 N;



được gắn vào vị trí 1, 2, hoặc 3, tốt hơn là vào vị trí 2;

l là 1 hoặc 2.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dị vòng chứa N có trong B là dị vòng đơn thơm hoặc không thơm:



, trong đó

dị vòng tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N và S, tùy ý còn bao gồm 1 N;

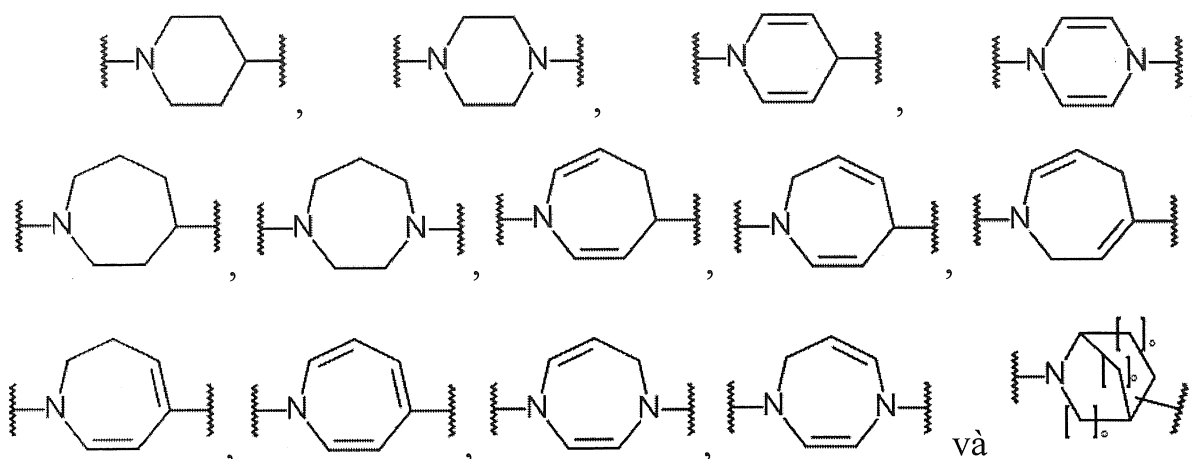


được gắn vào vị trí 1, 2, hoặc 3, tốt hơn là vào vị trí 2;

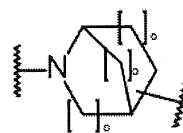
l là 1 hoặc 2;

trong đó dị vòng chứa N được thế bằng C₁₋₆-alkyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dị vòng chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó dị vòng chứa N được thế bằng C₁₋₆-alkyl



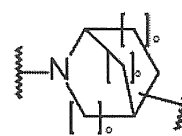
trong đó nếu dị vòng chứa N có trong B là , thì dị vòng này tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N và S, tùy ý còn bao gồm 1 N, tùy ý g ồm có một hoặc nhiều chuỗi bên (ví dụ có nguất của axit amini b);



được gắn vào vị trí 1, 2 hoặc 3, tốt hơn là vào vị trí 2;

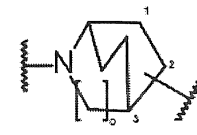
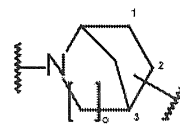
o là 1 hoặc 2;

tốt hơn là, nếu dị vòng chứa N có trong B là

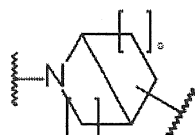


, thì dị vòng

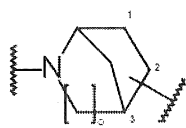
chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm:



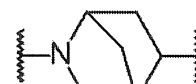
và



; tốt hơn nữa là, nếu dị vòng chứa N có trong B là



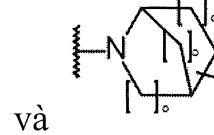
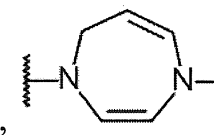
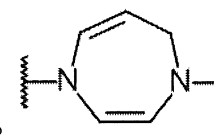
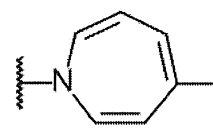
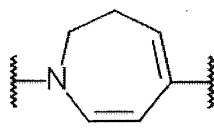
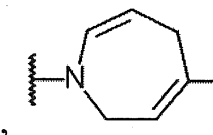
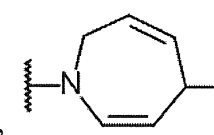
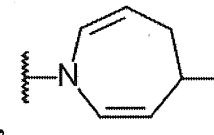
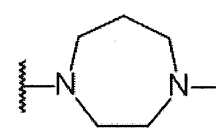
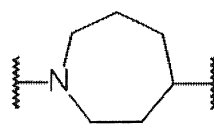
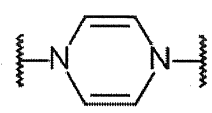
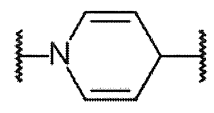
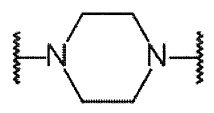
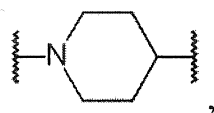
, thì dị vòng chứa N có trong B là



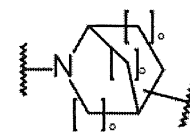
hoặc



Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dị vòng chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm:

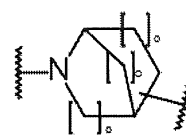


và



,

trong đó nếu dị vòng chứa N có trong B là



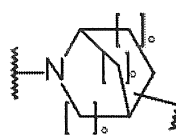
, thì dị vòng này

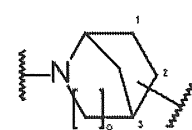
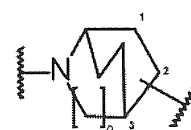
tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N và S, tùy ý

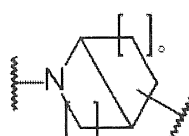
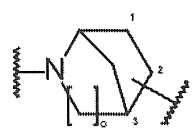
còn bao gồm 1 N, tùy ý gồm có một hoặc nhiều chuỗi bên (ví dụ có nguồn gốc từ axit amin);

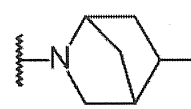
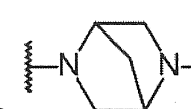
 được gắn vào vị trí 1, 2, hoặc 3, tốt hơn là vào vị trí 2;

o là 1 hoặc 2;

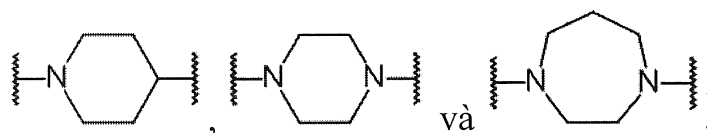
tốt hơn là, nếu dị vòng chứa N có trong B là , thì dị vòng

chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm: ,  và

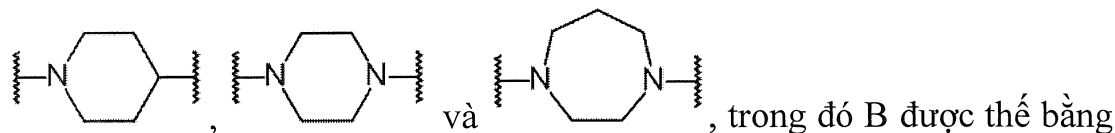
; tốt hơn nữa là, nếu dị vòng chứa N có trong B là ,

thì dị vòng chứa N có trong B là:  hoặc .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dị vòng chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm:

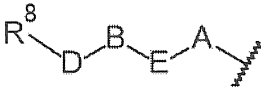


Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, dị vòng chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm:



alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, R⁵ và R⁶ là H;

R^7 là , tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

A là O;

E là propyl hoặc butyl;

B là  hoặc .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, Q, R, U vắng mặt;

V là C=O;

W là NH;

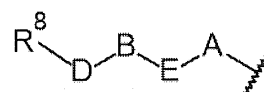
Y là CH₂;

Z là C=O;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -H và halo; tốt hơn là, R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H và F; tốt hơn nữa là, R^1 và R^2 giống nhau và được chọn từ nhóm gồm: -H và F;

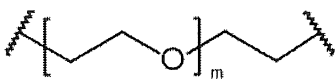
R^3 là -CN;

R^5 và R^6 là H;

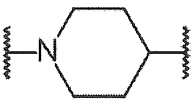
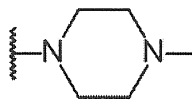
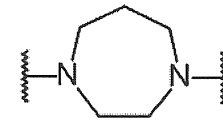
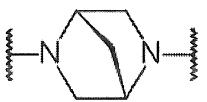
R^7 là , tốt hơn là R^7 được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

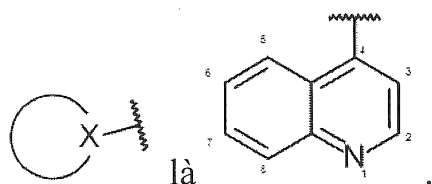
D vắng mặt;

A là O;

E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3; tốt hơn là, E là C₁₋₆-alkyl; tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm:

metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn nữa là, E là C₁₋₆-alkyl, tốt nhất là, E là alkyl có chứa 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon;

B là NH-C₁₋₆-alkyl, , ,  hoặc ; tốt hơn là, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl; tốt hơn là, B là ; và



Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế,

Q, R, U vắng mặt;

V là C=O;

W là NH;

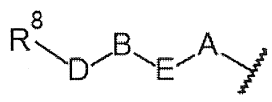
Y là CH₂;

Z là C=O;

R¹ và R² giống nhau và được chọn từ nhóm gồm: -H và F;

R³ là -CN;

R⁵ và R⁶ là H,

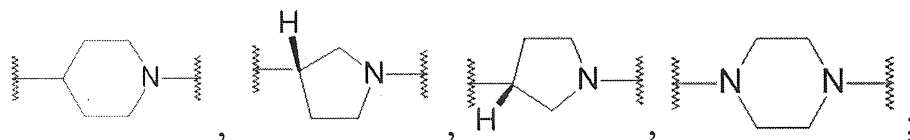
R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

A là O, S, CH₂, NH, NCH₃;

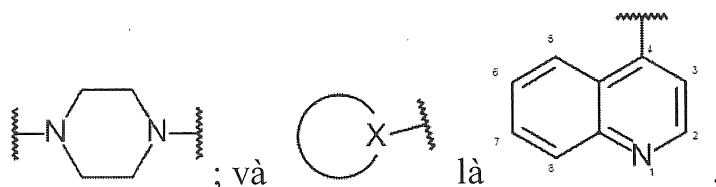
E là methyl, ethyl, propyl hoặc butyl;

A và E cùng nhau tạo thành nhóm được chọn từ:



B là , , hoặc , tùy

ý là B được thế bằng alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon; tốt hơn là, B là



Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế,

Q, R, U vắng mặt;

V là C=O;

W là NH;

Y là CH₂;

Z là C=O;

R¹ và R² giống nhau và được chọn từ nhóm gồm: -H và F;

R³ là -CN;

R⁵ và R⁶ là H,

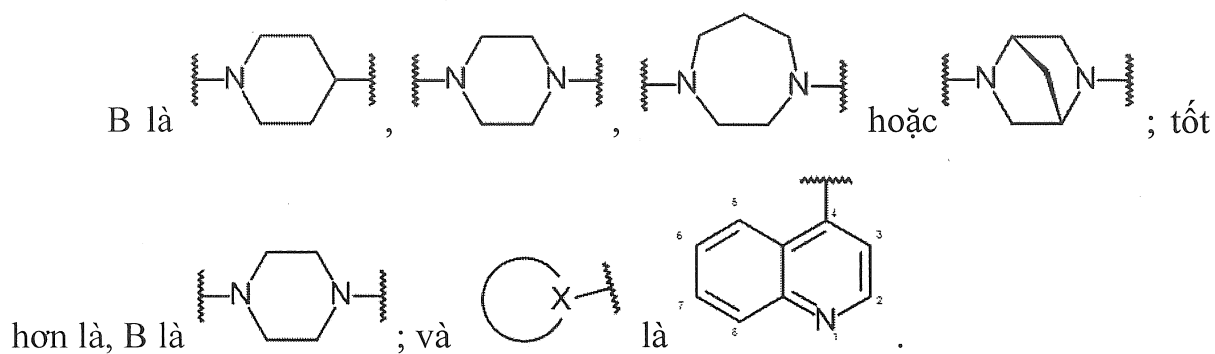
R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl,

trong đó

D vắng mặt;

A là O;

E là methyl, ethyl, propyl hoặc butyl;



Theo phương được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế,
Q, R, U vắng mặt;

V là C=O;

W là NH;

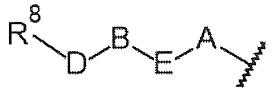
Y là CH₂;

Z là C=O;

R¹ và R² giống nhau và được chọn từ nhóm gồm: -H và F;

R³ là -CN;

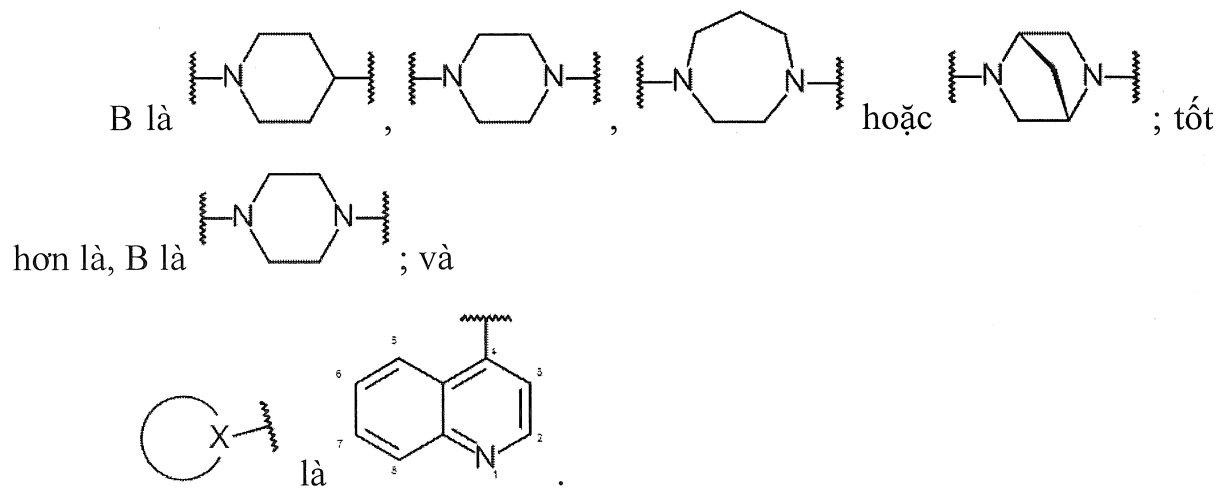
R⁵ và R⁶ là H,

R⁷ là , tốt hơn là R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl, trong đó

D vắng mặt;

A là O;

E là metyl, etyl, propyl hoặc butyl;



Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, C₁₋₃-alkyl được chọn từ nhóm gồm: metyl, etyl, propyl và i-propyl.

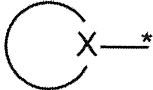
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, C₁₋₆-aralkyl được chọn từ nhóm gồm: benzyl, phenyl-ethyl, phenyl-propyl, và phenyl-butyl.

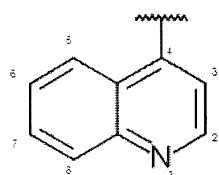
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được chọn từ các hợp chất của bảng 1. Tốt hơn nữa là, hợp chất của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được chọn từ các hợp chất của bảng 2. Tốt hơn nữa là, hợp chất của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: FAPI-02 và FAPI-04.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được chọn từ các hợp chất của bảng 1 và/hoặc bảng 3. Tốt hơn nữa là, hợp chất của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được chọn từ các hợp chất của bảng 2 và/hoặc bảng 4. Tốt hơn nữa là, hợp chất của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: FAPI-02, FAPI-04, FAPI-46, FAPI-34, FAPI-42, FAPI-52, FAPI-69, FAPI-70, FAPI-71, FAPI-72 và FAPI-73.

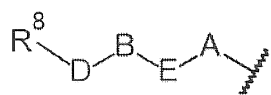
Bảng 1: Các hợp chất được ưu tiên theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

§ là các hợp chất huỳnh quang; \$ là ^{99m}Tc-chất cang hoá; * là Pb-chất

cang hoá; R¹ và R² nằm ở vị trí 4-pyrolidin; Q, R, U vắng mặt;  là

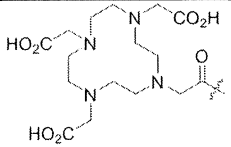
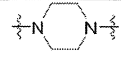
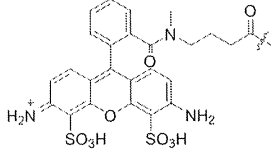
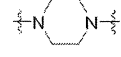
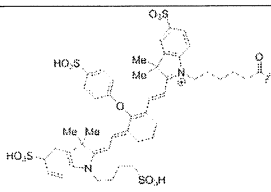
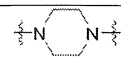
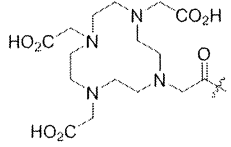
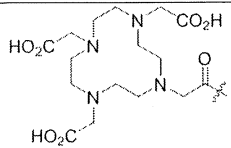
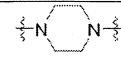
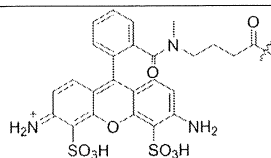
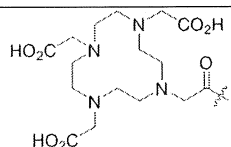
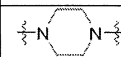


, R⁵ là H; R⁶ được gắn vào vị trí 7-quinolyl; R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl; ‘-’ biểu thị rằng R⁶ hoặc R⁷ là H; ‘+’ biểu thị R⁶ hoặc R⁷ là



; V là C=O; W là NH; Y là CH₂; Z là C=O; R³ là -CN; A là O

(ngoại trừ FAPI-01: A vắng mặt, R⁷ được gắn vào vị trí 5-quinolyl).

Tên	R ¹ /R ²	R ₆	R ₇	R ⁸	D	B	E
FAPI-01	H/H	-	+	I	-	-	-
FAPI-02	H/H	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-02 atto 488^s	H/H	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-02 dy800C W^s	H/H	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-03	H/H	-	+		-		<i>n</i> -C ₄ H ₈
FAPI-04	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-04 atto 488^s	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-05	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₄ H ₈

Tên	R ¹ /R ²	R 6	R 7	R ⁸	D	B	E
FAPI-06	H/H	-	+		-	NH	<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-07	F/F	-	+		-	NH	<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-08	H/H	+	-		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-09	F/F	+	-		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-10	F/F	-	+				<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-11	F/F	-	+		-		CH ₂
FAPI-12	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₂ H ₄
FAPI-13	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-14	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₄ H ₈
FAPI-15	F/F	-	+		-		(C ₂ H ₄ O) ₂ C ₂ H ₄

Tên	R ¹ /R ²	R 6	R 7	R ⁸	D	B	E
FAPI-16	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-17	F/F	-	+				<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-18	F/F	-	+				<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-19^s	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-20	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-21	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-22	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-23	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-24	F/F	-	+		-		(C ₂ H ₄ O) ₃ C ₂ H ₄
FAPI-25	F/F	-	+				<i>n</i> -C ₃ H ₆

Tên	R ¹ /R ²	R 6	R 7	R ⁸	D	B	E
FAPI-26	F/F	-	+		-		(C ₂ H ₄ O) ₂ C ₂ H ₄
FAPI-27^s	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-28^s	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-29^s	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-30	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-31	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-32*	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-33^s	F/F	-	+		-		(C ₂ H ₄ O) ₂ C ₂ H ₄
FAPI-34^s	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-35	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆

Tên	R ¹ /R ²	R ₆	R ₇	R ⁸	D	B	E
FAPI-36	F/F	-	+		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-37	F/F	-	+				<i>n</i> -C ₃ H ₆
FAPI-38	F/F	-	+		D-Arg		<i>n</i> -C ₃ H ₆

Bảng 2: Các hợp chất được đặc biệt quan tâm. Q, R, U, D vắng mặt; R¹

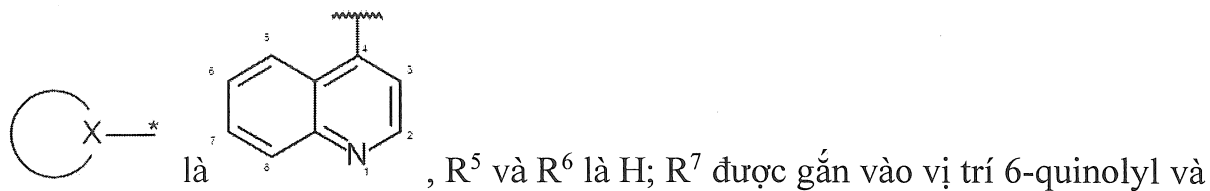
và R² nằm ở vị trí 4-pyrolidin; là , R⁵, R⁶ là H; R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl; V là C=O; W là NH; Y là CH₂; Z là C=O; R³ là -CN; B là 1,4-piperazin; E là 1,3-propan; A là O.

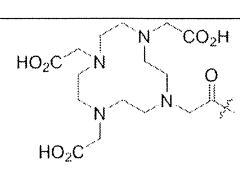
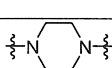
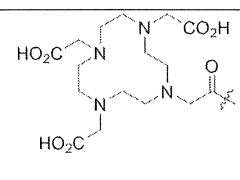
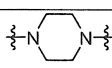
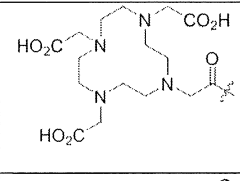
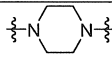
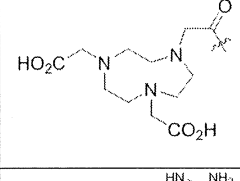
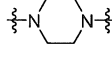
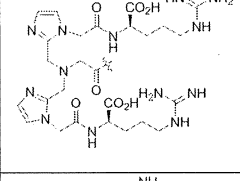
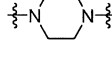
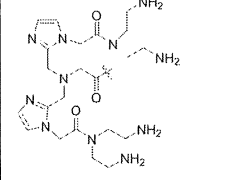
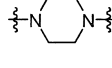
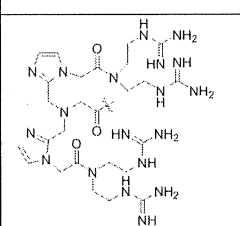
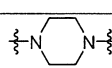
Tên	Mục tiêu	R ¹ / R ²	R ⁸
⁶⁸ Ga-FAPI-02	PET	H/H	
⁶⁸ Ga-FAPI-04	PET	F/F	
Gd-FAPI-04	MRI (chất tương phản)	F/F	

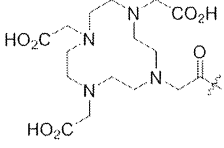
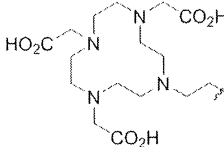
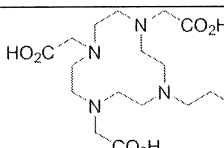
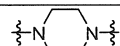
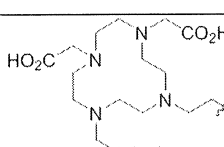
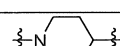
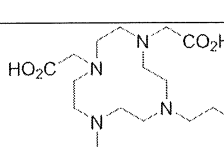
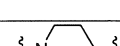
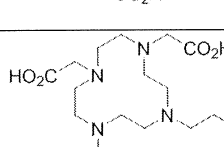
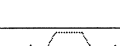
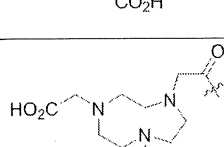
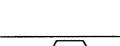
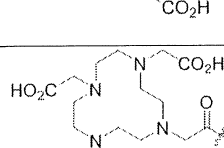
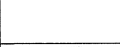
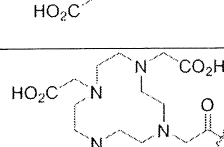
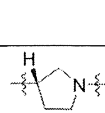
^{90}Y -FAPI-04	xạ trị (β^-)	F/F	
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-29	SPECT	F/F	
^{203}Pb -FAPI-32	SPECT	F/F	
^{18}F -FAPI-n.a.	PET	F/F	
^{188}Re -FAPI-60	xạ trị (β^-)	F/F	
Al^{18}F -FAPI-42	PET	F/F	
^{18}F -FAPI-72	PET	F/F	

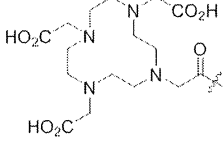
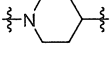
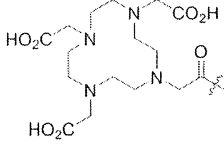
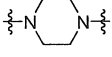
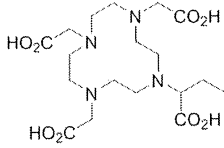
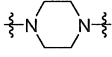
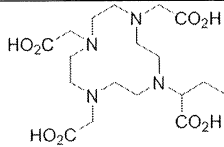
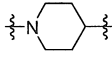
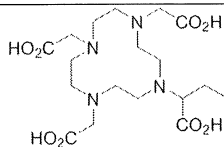
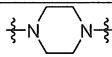
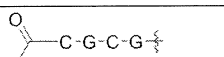
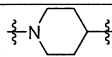
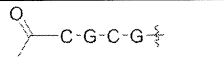
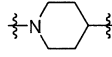
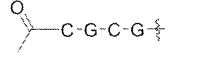
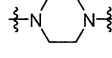
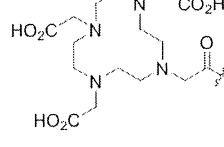
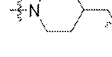
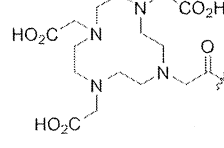
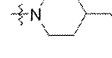
Bảng 3: Các hợp chất được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

§ là các hợp chất huỳnh quang; \$ là $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -chất cồng hoá; * là các tiền chất cho đánh dấu F^{18} ; Q, R, U vắng mặt; R^1 và R^2 nằm ở vị trí 4-pyrrolidin;



Tên	R ¹ / R ²	R ⁸	D	B	E	A
FAPI-39	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	CH ₂
FAPI-40	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	S
FAPI-41	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NH
FAPI-42	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-43^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-44^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-45^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O

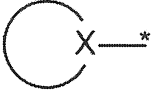
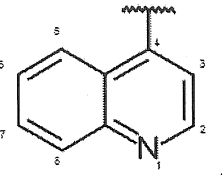
Tên	R ¹ / R ²	R ⁸	D	B	E	A
FAPI-46	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-47	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-48	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-49	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-50	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-51	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-52	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-53	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-54	F/F		-			

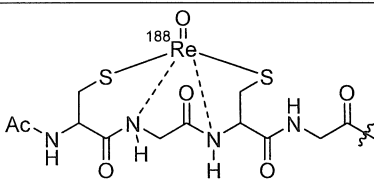
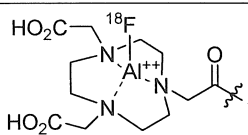
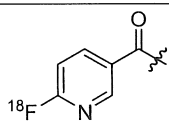
Tên	R ¹ / R ²	R ⁸	D	B	E	A
FAPI-55	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-56	F/F		-			
FAPI-57	F/F		-			
FAPI-58	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-59	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-60^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-61^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-62^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-63	F/F		-			
FAPI-64	F/F		-			

Tên	R ¹ / R ²	R ⁸	D	B	E	A
FAPI-65	F/F		-			
FAPI-66	F/F		-			
FAPI-67	F/F		-			
FAPI-68	F/F		-			
FAPI-69^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-70^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-71^s	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-72[*]	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe
FAPI-73[*]	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-74	H/H		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O

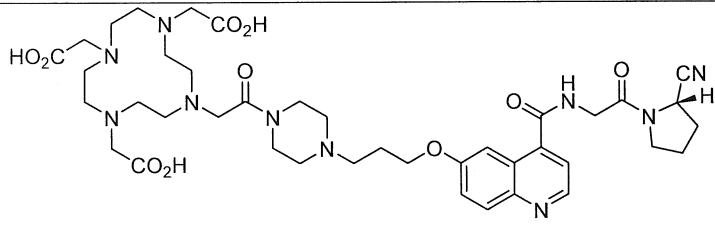
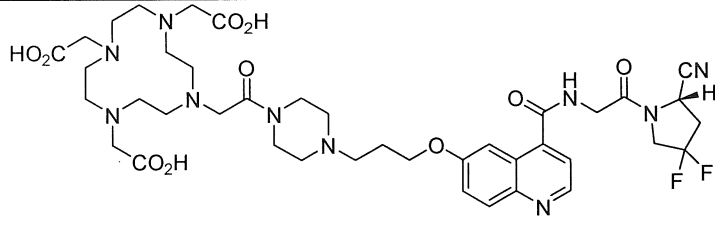
Tên	R ¹ / R ²	R ⁸	D	B	E	A
FAPI-75	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-76	F/F		-		<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-77	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-77 được bảo vệ	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-78	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-78 được bảo vệ	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-79	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	O
FAPI-80	F/F				<i>n</i> -C ₃ H ₆	NMe

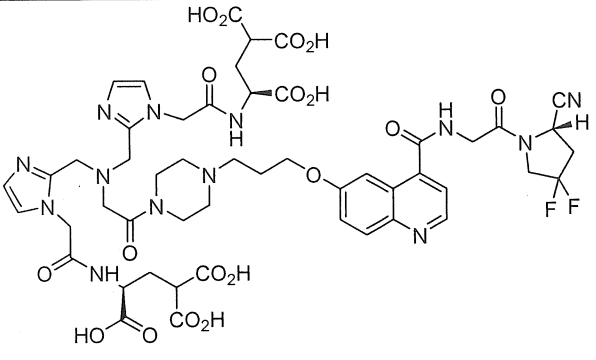
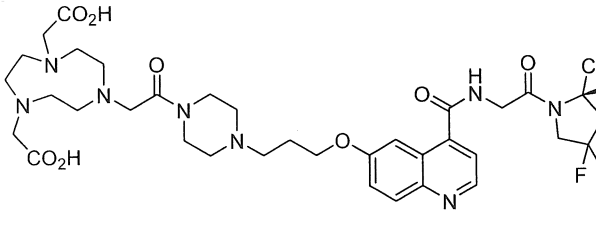
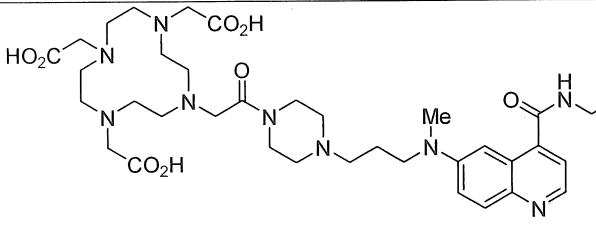
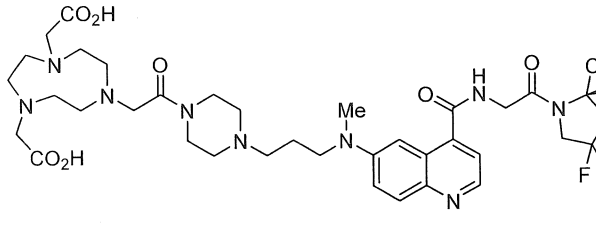
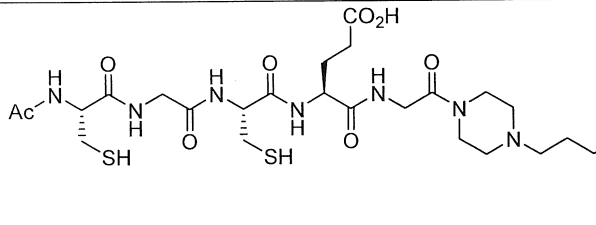
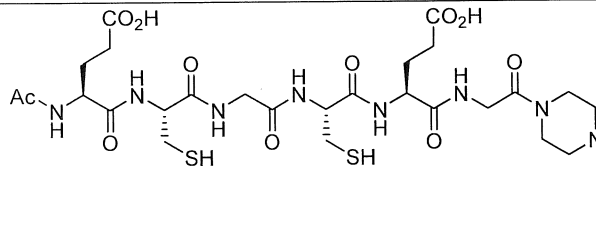
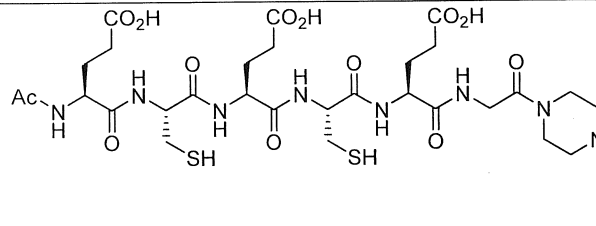
Bảng 4: Các hợp chất được quan tâm đặc biệt. Q, R, U, D vắng mặt; R¹

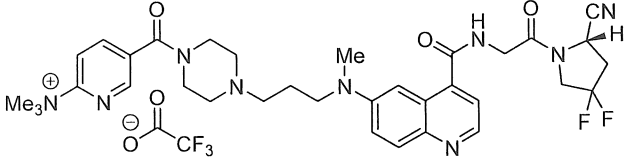
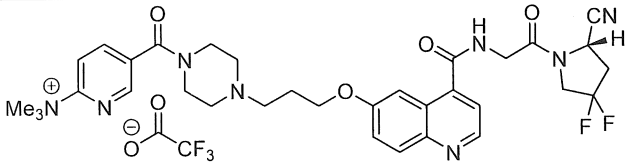
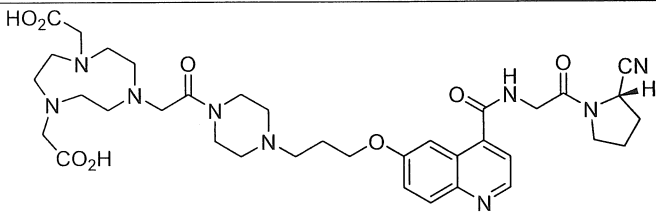
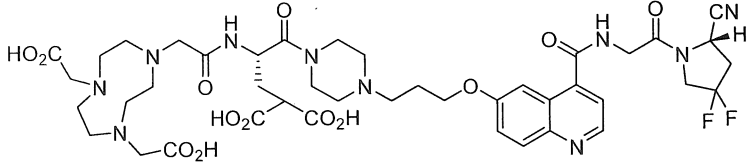
và R² là nguyên tử flo, nằm ở vị trí 4-pyrolidin;  là , R⁵, R⁶ là H; R⁷ được gắn vào vị trí 6-quinolyl; V là C=O; W là NH; Y là CH₂; Z là C=O; R³ là -CN; B là 1,4-piperazin; E là 1,3-propan; A là O.

Tên	Mục tiêu	R ⁸
¹⁸⁸ Re-FAPI-60	xạ trị (β ⁻)	
Al ¹⁸ F-FAPI-42	PET	
¹⁸ F-FAPI-73	PET	

Bảng 5: Các tiền chất được ưu tiên để đánh dấu phóng xạ với ¹⁸F-18; ⁶⁴Cu-64; ⁶⁷Ga-68; ^{99m}Tc-99m, Re-188; ⁹⁰Y-90, Sm-153, Lu-177.

FAPI-02 ^{€,*}	
FAPI-04 ^{€,*}	

FAPI- 34 ^f	
FAPI- 42 ^{§, \$, €}	
FAPI- 46 ^{€, *}	
FAPI- 52 ^{§, \$, €}	
FAPI- 69 ^f	
FAPI- 70 ^f	
FAPI- 71 ^f	

FAPI- 72 [§]	
FAPI- 73 [§]	
FAPI- 74 ^{§, \$, €}	
FAPI- 75 ^{§, \$, €}	

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, R⁸ là gốc phóng xạ, trong đó gốc phóng xạ là một đồng vị huỳnh quang, một đồng vị phóng xạ, một thuốc phóng xạ hoặc kết hợp của chúng. Tốt hơn là, gốc phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm đồng vị phát xạ bức xạ alpha, đồng vị phát xạ bức xạ beta, đồng vị phát xạ bức xạ gama, đồng vị phát xạ bức xạ điện tử Auger, đồng vị phát xạ tia X, đồng vị phát xạ huỳnh quang, chẳng hạn như: C¹¹, F¹⁸, Cr⁵¹, Ga⁶⁷, Ga⁶⁸, In¹¹¹, Tc^{99m}, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, La¹³⁹, La¹⁴⁰, Yb¹⁷⁵, Sm¹⁵³, Ho¹⁶⁶, Y⁸⁸, Y⁹⁰, Pm¹⁴⁹, Dy¹⁶⁵, Er¹⁶⁹, Lu¹⁷⁷, Sc⁴⁷, Pr¹⁴², Gd¹⁵⁹, Bi²¹², Bi²¹³, As⁷², Se⁷², Ru⁹⁷, Pd¹⁰⁹, Rh¹⁰⁵, Rh^{101m}, Sb¹¹⁹, Ba¹²⁸, I¹²³, I¹²⁴, I¹³¹, Hg¹⁹⁷, At²¹¹, Eu¹⁵¹, Eu¹⁵³, Eu¹⁶⁹, Tl²⁰¹, Pb²⁰³, Pb²¹², Cu⁶⁴, Cu⁶⁷, Re¹⁸⁸, Re¹⁸⁶, Au¹⁹⁸, Ac²²⁵, Th²²⁷ và Ag¹⁹⁹. Tốt hơn là F¹⁸, Cu⁶⁴, Ga⁶⁸, Y⁹⁰, Tc^{99m}, Sm¹⁵³, Lu¹⁷⁷, Re¹⁸⁸.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, R⁸ là thuốc nhuộm huỳnh quang được chọn từ nhóm bao gồm các loại thuốc nhuộm huỳnh quang sau: Xanten, Acridin, Oxazin, Cynin, thuốc nhuộm Styryl, Cumarin, Porphin, các phức chất kim loại-phối tử, các protein huỳnh

quang, tinh thể nano, Perylen, Boron-dipyrometen và Phtaloxyanin cũng như các liên hợp và kết hợp của các loại thuốc nhuộm này.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, R^8 là chất càng hóa tạo thành phức chất với cation kim loại hóa trị hai hoặc ba. Tốt hơn là chất càng hóa được chọn từ nhóm bao gồm: axit 1,4,7,10-tetraazaxyclododecan- N,N',N,N' -tetraaxetic (DOTA), axit etylendiamintetraaxetic (EDTA), axit 1,4,7-triazaxyclononan-1,4,7-triaxetic (NOTA), trietylentetramin (TETA), axit iminodixetic, axit dietylentriamin- N,N,N',N',N'' -pentaaxetic (DTPA), bis-(cacboxymetylimidazol)glyxin và axit 6-Hydrazinopyridin-3-cacboxylic (HYNIC).

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, R^8 là chất tương phản bao gồm hoặc gồm có một chất thuận từ, tốt hơn là trong đó chất thuận từ bao gồm hoặc gồm có các hạt nano thuận từ.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, R^8 được chọn từ R^8 bất kỳ của các bảng từ 1 đến 5.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến được phẩm gồm có hoặc bao gồm ít nhất một hợp chất của khía cạnh thứ nhất, và tùy ý một chất mang và/hoặc tá được được dụng.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất của khía cạnh thứ nhất hoặc được phẩm của khía cạnh thứ hai để sử dụng trong chẩn đoán hoặc điều trị bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) ở động vật hoặc người. Tốt hơn là, bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) được chọn từ nhóm bao gồm: ung thư, viêm mạn tính, xơ vữa động mạch, xơ hoá, tái tạo mô và rối loạn sẹo lồi.

Tốt hơn là, nếu bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) là ung thư, thì ung thư này được chọn từ nhóm bao gồm: ung thư vú, ung thư tuyến tụy, ung thư ruột non, ung thư đại tràng, ung thư trực tràng, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư buồng trứng,

ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư thực quản, ung thư hạ hầu, ung thư vòm họng, ung thư thanh quản, tế bào u tủy, ung thư bong đá, ung thư biểu mô tiểu quản mật, ung thư biểu mô thận tế bào rõ ràng, khối u thần kinh nội tiết, chứng nhuyễn xương gây ung thư, ung thư mô liên kết, CUP (ung thư biểu mô không rõ nguyên nhân), ung thư biểu mô tuyến ức, u thần kinh đệm, u tế bào hình sao, ung thư biểu mô cổ tử cung và ung thư tuyến tiền liệt. Tốt hơn là, ung thư là u thần kinh đệm, ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư gan hoặc ung thư tuyến tụy. Tốt hơn nữa là, ung thư là u thần kinh đệm.

Tốt hơn là, nếu bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) là viêm mạn tính, thì viêm mạn tính được chọn từ nhóm gồm có: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp và bệnh Crohn. Tốt hơn là, viêm mạn tính là viêm khớp dạng thấp.

Tốt hơn là, nếu bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) là xơ hoá, thì xơ hoá được chọn từ nhóm gồm có: xơ hoá phổi, chẳng hạn xơ hoá phổi vô căn và xơ gan.

Tốt hơn là, nếu bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) là tái tạo mô, thì tái tạo mô xuất hiện sau khi bị nhồi máu cơ tim.

Tốt hơn là, nếu bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) là rối loạn sẹo lồi, thì rối loạn sẹo lồi được chọn từ nhóm gồm có: sự hình thành sẹo, khối u sẹo lồi và sẹo lồi.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm hoặc gồm có hợp chất của khía cạnh thứ nhất hoặc được phẩm của khía cạnh thứ hai, và hướng dẫn chẩn đoán hoặc điều trị bệnh. Tốt hơn là, bệnh này là bệnh như đã nêu ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất và hóa học phóng xạ

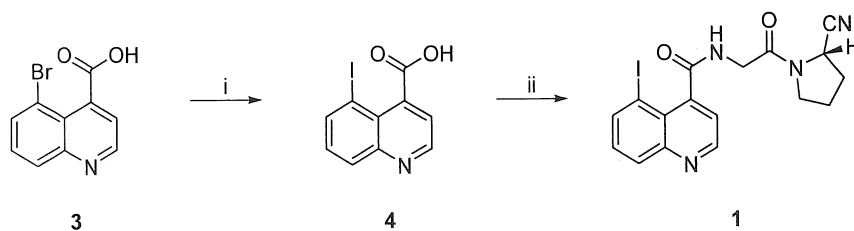
Dựa trên chất ức chế đặc hiệu FAP- α (Jansen và cộng sự, *ACS Med Chem Lett*, 2013), hai chất đánh dấu phóng xạ đã được tổng hợp. FAPI-01 được đánh dấu iốt phóng xạ thu được thông qua tiền chất đã được stannyl hóa bằng hợp chất hữu cơ có chứa thiếc, được điều chế thông qua trao đổi brom/thiếc được xúc tác bằng paladi. FAPI-02 là tiền chất cho việc cànghoá các kim loại phóng xạ được tổng hợp theo năm bước. Bằng cách áp dụng các quy trình tương tự hoặc sửa đổi một chút, các hợp chất bổ sung đã được điều chế. Cấu trúc của các hợp chất này được liệt kê trong bảng 1 và 2. Việc tạo iốt phóng xạ của tiền chất đã được stannyl hoá đã được thực hiện bằng axit peraxetic. Để cànghoá với Lu-177 và Ga-68, thì độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bằng natri axetat và được đun nóng đến 95°C trong 10 phút. Độ ổn định trong huyết thanh người được phân tích bằng phương pháp kết tủa và phân tích HPLC phóng xạ của phần nổi trên bề mặt.

Thuốc thử

Tất cả các dung môi và thuốc thử không phóng xạ đều thu được ở loại thuốc thử từ ABCR (Karlsruhe, Đức), Sigma-Aldrich (München, Đức), Acros Organics (Geel, Bỉ) hoặc VWR (Bruchsal, Đức) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Este atto 488 NHS thu được từ AttoTec (Siegen, Đức). axit 2,2',2''-(10-(2-(4-nitrophenyl)oxy)-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan-1,4,7-triyl)trioxetic (DOTA-PNP) được tổng hợp theo giao thức của Mier và đồng tác giả. (Mier và đồng tác giả., *Bioconjug Chem*, 2005). Các chất trung gian: axit 6-metoxiquinolin-4-carboxylic (7), axit 5-bromoquinolin-4-carboxylic (3) và (S)-1-(2-aminoxetyl)pyrrolidin-2-carbonitril 4-metylbenzensulfonat được tổng hợp theo giao thức của Jansen và đồng tác giả. (Jansen và đồng tác giả., *ACS Med Chem Lett*, 2013). Chất (S)-N-(2-(2-xyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-5-bromoquinolin cacboxamit được tổng hợp bằng giao thức amit hóa HBTU được cải biến.

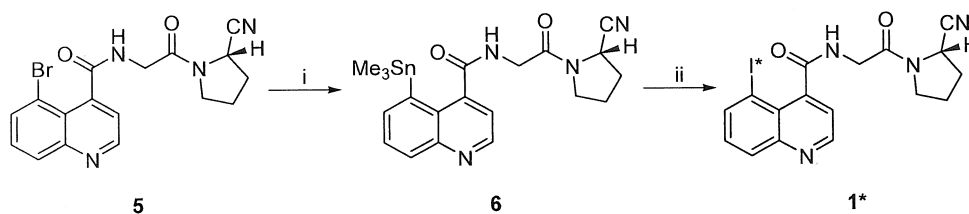
Tổng hợp hợp chất

Sơ đồ 1 mô tả quá trình tổng hợp ban đầu của FAPI-01 đạt được bằng cách thực hiện trao đổi Br/Li với *n*-butyllithi trong axit 5-bromoquinolin-4-cacboxylic (3) và dập tắt phản ứng bằng iốt nguyên tố để thu được iodoquinolin 4. Hợp chất này được ghép đôi với đoạn Gly-Pro-CN bằng quá trình hoạt hoá HBTU/HOBt để tạo ra vật liệu tham chiếu không phóng xạ của FAPI-01 (1).



Sơ đồ 1. Tổng hợp FAPI-01 không phóng xạ. i) *n*BuLi, sau đó I₂, THF; ii) HBTU/HOBt, DIPEA, H-Gly-Pro-CN, DMF.

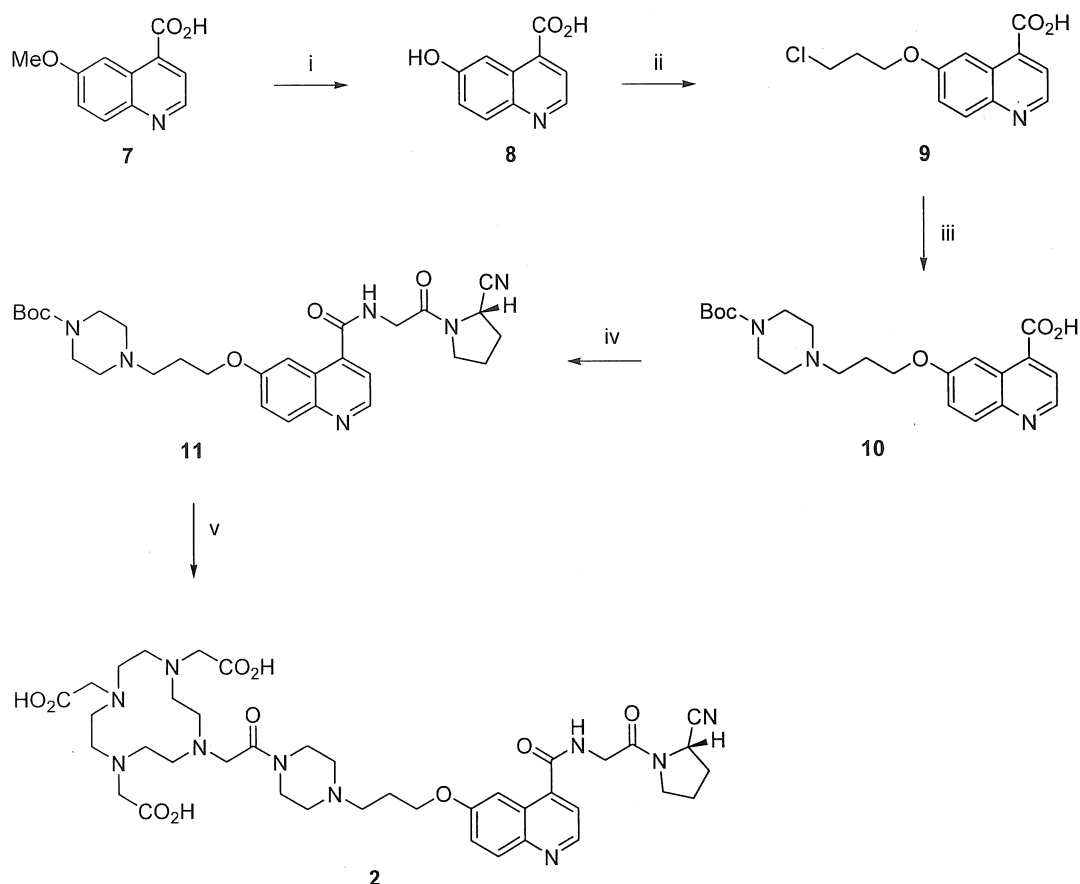
Để tổng hợp FAPI-01 phóng xạ (1*), tiền chất đã được stannyl hóa 6 thu được bằng phản ứng stannyl hóa chất ức chế 5 được xúc tác bằng paladi trong dioxan ở 80°C (sơ đồ 2).



Sơ đồ 2. Tổng hợp FAPI-1 phóng xạ thông qua tiền chất đã được stannyl hóa 4. i) (Me₃Sn)₂; (PPh₃)₂PdCl₂; dioxan 80°C; ii) I-125 hoặc I-131; AcOOH; HCl 1M; MeOH.

Để cho phép đánh dấu phóng xạ bằng cách kết hợp các kim loại phóng xạ, thì chất cang hóa DOTA được liên kết hóa học với khung cơ bản của chất ức chế FAP. Như được trình bày bởi Jansen và đồng tác giả. (Jansen và đồng tác giả, *ACS Med Chem Lett*, 2013), các sự cải biến ở vị trí 6 của axit quinolin-4-cacboxylic được dung nạp tốt mà không làm giảm ái lực và tính đặc hiệu của mục tiêu. Do đó, một mối liên kết có hai chức được gắn vào nhóm hydroxyl của

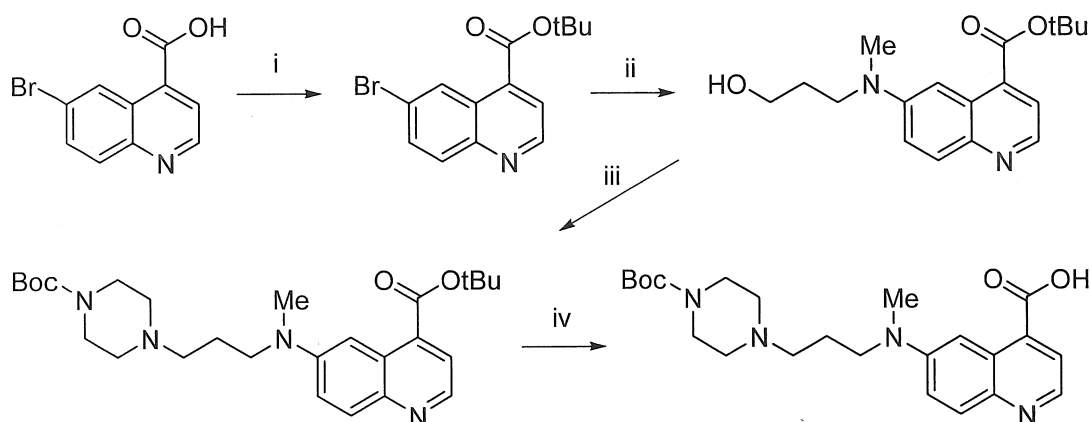
8 thông qua liên kết este, dẫn đến quá trình tổng hợp được thể hiện trong sơ đồ 3. 1-bromo-3-cloropropan có sẵn đã được chọn để tạo ra một đệm nổi, đệm nổi này không bị ảnh hưởng gì trong quá trình xà phòng hóa liên kết este được hình thành đồng thời ở cuối quy trình một bình. Hợp chất 9 đã được chuyển hoá thành axit quinolincacboxylic được bảo vệ bằng N-Boc 10 và axit này tiếp tục được ghép đôi với H-Gly-Pro-CN bằng HBTU. Do tính hút ẩm cao của amin tự do, hợp chất 11 đã được chuyển hoá trực tiếp thành FAPI-02 (2) sau khi loại bỏ Boc, trao đổi dung môi và trung hòa lượng axit *p*-toluensulfonic dư.



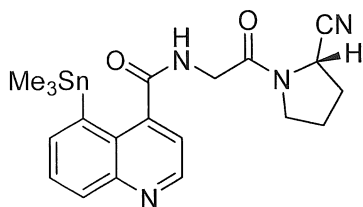
Sơ đồ 3. Tổng hợp hóa học FAPI-02. i) dung dịch nước HBr 48%, 130°C; ii) 1-bromo-3-cloropropan, Cs₂CO₃, DMF sau đó NaOH 6M; iii) 1-Boc-piperazin, KI, DMF; iv) HBTU/HOBt, DIPEA, H-Gly-Pro-CN, DMF; v) TosOH, MeCN, sau đó DOTA-PNP, DIPEA, DMF.

Trong trường hợp các hợp chất kết hợp nhóm A ≠ O, thì các chất trung gian axit quinolin-4-cacboxylic được tổng hợp bằng sơ đồ phản ứng khác. Bước quan trọng của phương pháp này là phản ứng ghép đôi được xúc tác bằng paladi

(ví dụ phản ứng ghép đôi chéo Buchwald-Hartwig), đòi hỏi có sự bảo vệ thêm trước và loại bỏ sự bảo vệ của chức năng axit cacboxylic sau phản ứng ghép chéo (sơ đồ 4).



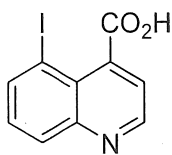
Sơ đồ 4. Tổng hợp khối xây dựng cơ bản axit 6-(3-(4-Boc-piperazin-1-yl)propyl-1-(metyl)amino)quinolin-4-cacboxylic để tổng hợp FAPI-46. i) DCC, tBuOH, CuCl; ii) 3-metyl-amino-1-propanol, Cs₂CO₃, Pd₂(dba)₃, BINAP; iii) MsCl, NEt₃, DCM sau đó 1-Boc-piperazin, KI, DMF; iv) TFA sau đó Boc₂O, NEt₃, DMF.



(*S*)-*N*-(2-(2-xyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-5-trimethylstannylquinolin caboxamit (6)

3,88 mg (10,0 μmol) (*S*)-*N*-(2-(2-xyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-5-bromoquinolin caboxamit, 20 μL (32 mg; 96 μmol) hexametylditin và 0,75 mg (1,07 μmol) bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua trong 1 mL dioxan khô được khuấy ở 80°C qua đêm trong môi trường khí trơ. Các chất bay hơi được loại bỏ và phần cặn được cho vào 2 mL axetonitril 50%/nước và được lọc qua C18-light cartridge trước khi tinh chế HPLC. Thu được 2,78 mg (5,90 μmol; 59%) sản phẩm sau khi làm đông khô.

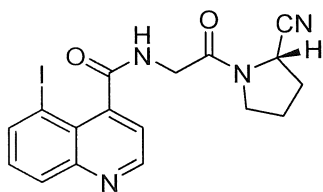
LC-MS R_t 14,77 phút, m/z 473,0786 [M(¹²⁰Sn)+H]⁺



Axit 5-iodoquinolin-4-carboxylic (4)

Thêm 5,42 mg (136 μmol) huyền phù hydrua natri (60% trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa 30,27 mg (120 μmol) axit 5-bromoquinolin-4-carboxylic (3) trong 3 mL THF khô trong môi trường khí Ar ở 0°C. Bình đá lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C trước khi thêm vào từng giọt 100 μL (160 μmol) nBuLi (1,6 M trong hexan). Sau 15 phút, thêm vào từng giọt 64,71 mg (254 μmol) iốt trong 2 mL THF, và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -78°C trước khi để đạt đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng cách thêm 1 mL NaHCO_3 0,5M và khoảng 30 mg (170 μmol) dithionit natri để loại bỏ iốt dư. Sau khi loại bỏ THF dưới áp suất giảm, hỗn hợp được axit hóa đến độ pH 2 và được chiết ba lần bằng etyl axetat (25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng HPLC. Thu được 18,14 mg (60,7 μmol ; 45%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 13,95 (br, 0,3H), 8,93 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 168,8, 150,3, 148,8, 141,3, 130,6, 121,0, 109,5; LC-MS R_t 8,65 phút, m/z 299,9383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

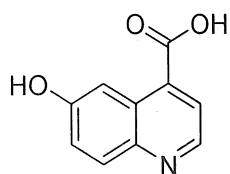


(*S*)-*N*-(2-(2-xyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-5-trimetylstannylquinolin caboxamit (1; FAPI-01).

Thêm 9,07 mg (23,9 μmol) HBTU trong 50 μL DMF vào dung dịch chứa 6,21 mg (20,8 μmol) axit 5-iodoquinolin-4-carboxylic, 7,45 mg (55,2 μmol)

HOBt và 10 μ L DIPEA trong 50 μ L DMF. Sau 15 phút, thêm vào (29,9 μ mol) (*S*)-1-(2-aminoacetyl)pyrrolidin-2-carbonitril 4-metylbenzensulfonat trong 50 μ L DMF. Phản ứng được dập tắt bằng 850 μ L nước và được tinh chế bằng HPLC. Làm đông khô để thu được 6,86 mg (15,8 μ mol; 76%) sản phẩm.

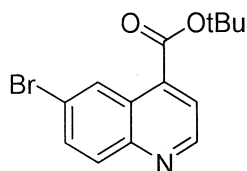
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9,06, 8,97, 8,33, 8,13, 7,56, 7,51, 4,81, 4,34, 4,06, 3,74, 3,56, 2,21, 2,17, 2,09, 2,05; ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) 167,1, 150,2, 148,8, 145,3, 141,5, 130,7, 125,3, 121,9, 119,3, 92,0, 46,3, 45,4, 42,1, 29,5, 24,9; LC-MS R_t 11,95 phút, m/z 435,0102 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Axit 6-Hydroxyquinolin-4-axit cacboxylic (8)

Hoà tan 105 mg (477 μ mol) axit 6-metoxiquinolin-4-cacboxylic thô (7) trong 3 mL axit hydrobromic 48% trong nước. Dung dịch được đun nóng đến 130°C trong 4 giờ. Dung dịch được đưa về độ pH hơi bazơ bằng NaOH 6 M sau khi đạt đến nhiệt độ phòng. Thu được 79,2 mg (419 μ mol; 88%) sản phẩm sau khi tinh chế bằng HPLC và đông khô.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 13,65 (br, 0,6H) 10,24 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 167,7, 156,9, 146,5, 144,1, 133,4, 131,2, 126,2, 122,3, 122,6, 106,5; LC-MS R_t 6,66 phút, m/z 190,0415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

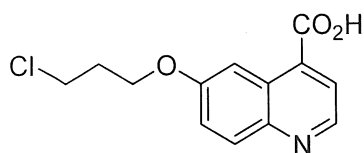


tert-butyl 6-bromoquinolin-4-cacboxylat

98,3 mg (390 μ mol) axit 6-bromoquinolin-4-cacboxylic (thô) được tạo huyền phù trong 5 mL tetrahydrofuran và 25,0 μ L (18,3 mg; 181 μ mol) triethylamin và được thêm vào *O-tert*-butyl-*N,N'*-dicyclohexylisoure (được điều

chế ngày hôm trước từ 426 mg (2,07 mmol) dixyclohexylcacbodiimit nguyên chất, 173 mg (2,33 mmol) *tert*-butanol và 10,2 mg (103 μ mol) đồng(I)clorua). Hỗn hợp được đun nóng đến 50°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc, làm bay hơi dung môi, và sản phẩm được phân lập bằng HPLC. Thu được 49,7 mg (161 μ mol; 41%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

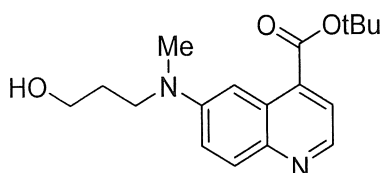
LC-MS R_t 20,40 phút, m/z 251,9642 $[M-tBu]^+$



Axit 6-(3-cloro-1-propoxy)quinolin-4-cacboxylic (9)

Thêm 42,4 μ L (67,4 mg; 430 μ mol) 1-bromo-1-cloropropan vào huyền phù của 23,2mg (123 μ mol) axit 6-hydroxyquinolin-4-cacboxylic (8) và 190 mg (1,38 μ mol) cacbonat kali trong 250 μ L DMF và được đun nóng đến 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với 500 μ L nước và 500 μ L axetonitril trước khi thêm vào 100 μ L NaOH 6M. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp qua HPLC (5-40%) sau khi quá trình thủy phân este hoàn toàn hoàn tất. Thu được 26,45 mg (99,4 μ mol; 81%) sản phẩm sau khi làm đông khô.

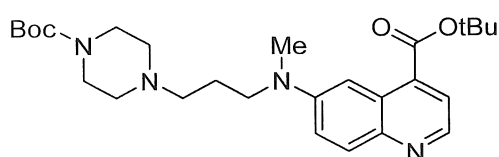
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 13,75 (br, 0,4H), 8,88 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 5,95$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,27 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 167,6, 157,5, 147,6, 144,8, 134,0, 131,2, 125,9, 122,7, 122,2, 104,5, 64,7, 41,9, 31,6; LC-MS R_t 11,46 phút, m/z 266,0461 $[M+H]^+$



tert-butyl 6-(3-hydroxypropylmethylamino)quinolin-4-cacboxylat

204,6 mg (664 μ mol) *tert*-butyl 6-bromoquinolin-4-carboxylat, 34,10 mg (54,7 μ mol) BINAP, 21,51 mg (23,5 μ mol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ và 480,3 mg (1,47 mmol) cacbonat xesi được hòa tan trong 6 mL toluen và thêm vào 128,0 μ L (118 mg; 1,32 mmol) *N*-metyl-1,3-propanolamin. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm trước khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tạo huyền phù trong nước/axetonitril theo tỉ lệ 1:1 và được lọc trước khi tinh chế bằng HPLC. Thu được 172,7 mg (547 μ mol; 82%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

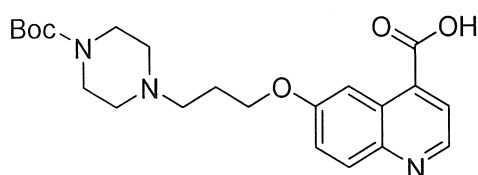
LC-MS R_t 13,41 phút, m/z 261,1213 $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$



tert-butyl 6-(3-(4-Boc-piperazin-1-yl)propyl-1-(metyl)amino)quinolin-4-carboxylat

62,8 mg (199 μ mol) *tert*-butyl 6-(3-hydroxypropylmetylamin)quinolin-4-carboxylat được hòa tan trong 5 mL diclorometan và 90,0 μ L (66,6 mg; 659 μ mol) trietylamin. Thêm vào 20,0 μ L (29,6 mg; 258 μ mol) metansulfonyl clorua ở 0°C và hỗn hợp này đã phản ứng trong 60 phút. Thêm vào 194,6 mg (1,05 mmol) 1-Boc-piperazin trước khi loại bỏ chất bay hơi. Thêm 500 μ L dimetylfocmamit và 47,4 mg (286 μ mol) iodua kali vào phần cặn. Hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ 60°C trong 120 phút trước khi sản phẩm được phân lập bằng HPLC. Thu được 81,05 mg (167 μ mol; 84%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

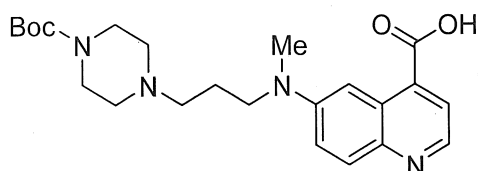
LC-MS R_t 13,99 phút, m/z 485,3086 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Axit 6-(3-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-carboxylic (10)

15,13 mg (56,9 μmol) axit 6-(3-cloro-1-propoxy)quinolin-4-carboxylic (9), 55,43 mg (298 μmol) *N*-*tert*-butoxycarbonylpiperazin và 51,05 mg (30,8 μmol) iodua kali được hòa tan trong 250 μL DMF. Phản ứng được lắc ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Huyền phù thu được được hòa tan trong 750 μL nước trước khi sản phẩm được tinh chế bằng HPLC. Sau khi làm đông khô, thu được 28,73 mg (54,3 μmol ; 95%) sản phẩm dưới dạng muối TFA tương ứng.

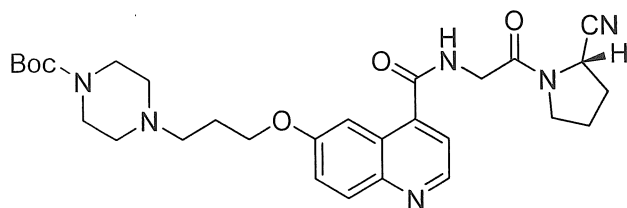
^1H NMR (500 MHz, D_2O) 8,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 13,55$ Hz, 2H), 3,67 (d, $J = 11,95$ Hz), 3,47 (t, $J = 15,5$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 12,7$ Hz), 3,12 (td, $J = 12,2, 2,65$ Hz), 2,37 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) 155,5, 153,5, 149,0, 141,4, 134,4, 127,9, 126,6, 122,3, 118,4, 110,0, 105,1, 82,8, 65,5, 54,3, 51,5, 48,6, 40,7, 29,6, 27,4; LC-MS R_t 10,62 phút, m/z 416,1997 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Axit 6-(3-(4-Boc-piperazin-1-yl)propyl-1-(metyl)amino)quinolin-4-carboxylic

100,12 mg (206 μmol) *tert*-butyl 6-(3-(4-Boc-piperazin-1-yl)propyl-1-(metyl)amino)quinolin-4-carboxylat được xử lý với 900 μL axit trifloroaxetic, 25 μL triisopropylsilan, 25 μL nước và 50 μL axit triflorometansulfonic trong 60 phút. Hợp chất đã khử bảo vệ được kết tủa bằng dietyl ete, làm khô và được phản ứng với 60,83 mg (279 μmol) di-*tert*-butyldicacbonat và 50,0 μL (36,5 mg; 361 μmol) trietylamin trong 1 mL dimetylfocmamit trong 60 phút nữa. Thu được 55,42 mg (129 μmol ; 65% qua 2 bước) sản phẩm sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô.

LC-MS R_t 10,52 phút, m/z 429,2463 $[M+H]^+$

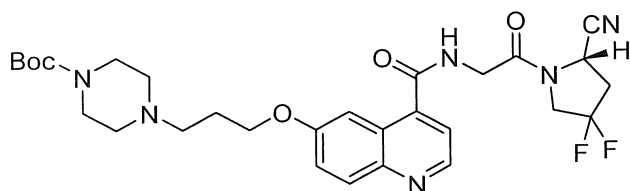


(*S*)-*N*-(2-(2-xyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit (11)

Thêm 9,43 mg (24,9 μ mol) HBTU trong 50 μ L DMF vào dung dịch của 10,56 mg (19,9 μ mol) axit 6-(3-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxylic (10), 5,38 mg (39,8 μ mol) HOBt và 10 μ L DIPEA trong 50 μ L DMF. Sau 15 phút, thêm vào (29,9 μ mol) (*S*)-1-(2-aminoaxetyl)pyrrolidin-2-cacbonitril 4-metylbenzensulfonat trong 50 μ L DMF. Phản ứng được dập tắt với 850 μ L nước và được tinh chế bằng HPLC. Làm khô thu được 12,88 mg (19,4 μ mol; 97%) hợp chất tiêu đề.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 6 Hz, 1 H), 4,46–4,36 (m, 4H), 4,26 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,47 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,27 (br, 2H), 3,11 (t, J = 11,5 Hz), 2,37 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); C^{13} NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 168,6, 168,0, 159,4, 155,5, 147,7, 141,8, 135,1, 128,2, 127,5, 123,1, 120,0, 119,1, 104,7, 82,9, 66,0, 54,3, 51,5, 47,0, 46,3, 42,3, 29,4, 27,4, 24,7, 23,1;

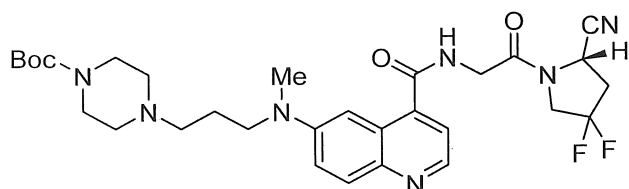
LC-MS R_t 11,81 phút, m/z 551,2736 $[M+H]^+$



(*S*)-*N*-(2-(2-cyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-*tert*-butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-carboxamit

Thu được 13,2 mg (22,4 μmol ; 75%) sản phẩm sau theo giao thức trước đó.

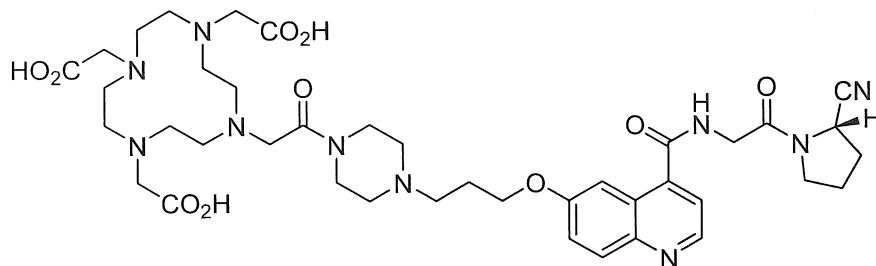
LC-MS R_t 11,84 phút, m/z 605,2610 $[M+H]^+$



N-(2-(2-cyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-Boc-piperazin-1-yl)propyl)-1-(methylamino)quinolin-4-carboxamit

Thu được 1,17 mg (1,95 μmol ; 92%) sản phẩm theo giao thức trước đó.

LC-MS R_t 12,66 phút, m/z 600,3057 $[M+H]^+$

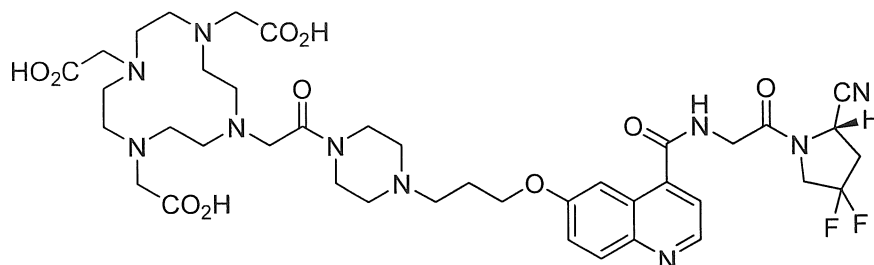


FAP1-02 (2)

Hoà tan 4,85 mg (8,80 mmol) (*S*)-*N*-(2-(2-cyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-*tert*-butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-carboxamit (11) trong 1 mL axetonitril và thêm vào 4,2 mg (22,0 μmol) monohydrat axit 4-metylbensensulfonic. Phản ứng được lắc ở nhiệt độ 45° qua đêm, trước khi các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào 190 μL dimetylfocmamt và 10 μL (7,3 mg; 72 μmol) trietylamin trước khi thêm vào 6,77 mg (12,9 mmol) DOTA-*p*-nitrophenol este. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 1 mL nước và được tinh chế bằng HPLC sau khi lắc trong 2 giờ. Thu được 5,04 mg (6,02 μmol ; 68%) sản phẩm sau khi làm đông khô.

^1H NMR (600 MHz, D_2O) 9,02, 8,23, 8,07, 7,87, 7,83, 4,85, 4,45, 4,41, 4,40, 4,39, 3,83, 3,67, 3,50, 3,49, 2,40, 2,38, 2,36, 2,26, 2,22, 2,16; ^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) 167,9, 159,1, 147,2, 141,8, 135,4, 127,9, 127,2, 119,8, 119,0, 104,5, 65,8, 54,1, 46,8, 46,1, 42,1, 29,2, 24,5, 23,0;

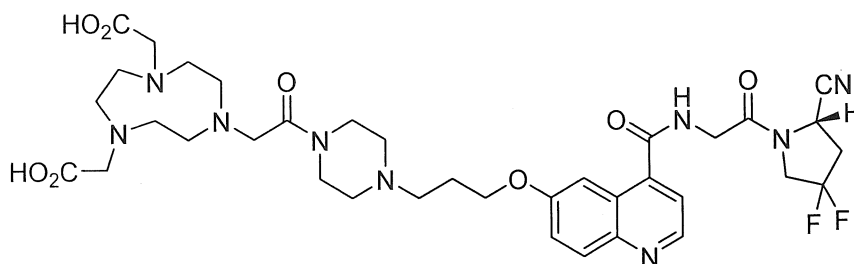
LC-MS R_t 8,37 phút, m/z 837,3872 $[\text{M}+\text{H}]^+$



FAPI-04

Thu được 3,97 mg (4,55 μmol ; 57%) sản phẩm theo giao thức trước đó.

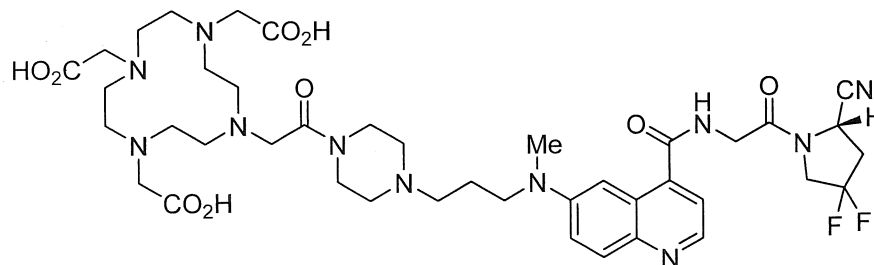
LC-MS R_t 8,80 phút, m/z 873,3664 $[\text{M}+\text{H}]^+$



FAPI-42

Thu được 1,91 mg (2,47 μmol ; 88%) sản phẩm theo giao thức trước đó.

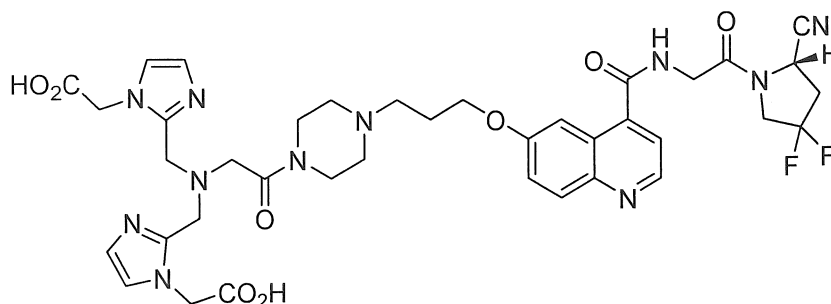
LC-MS R_t 9,37 phút, m/z 386,6807 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$



FAPI-46

Thu được 39,21 mg (44,3 μmol ; 85%) sản phẩm theo giao thức trước đó.

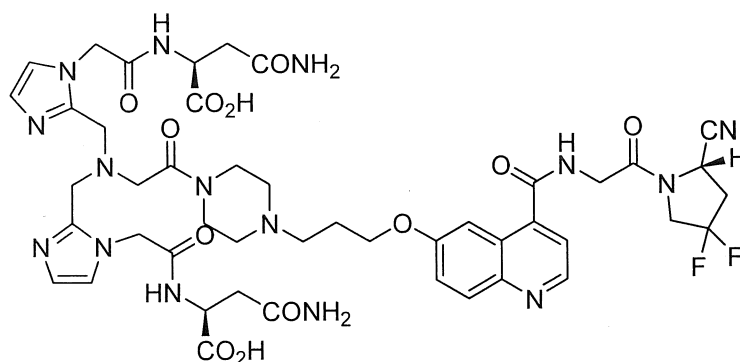
LC-MS R_t 9,03 phút, m/z 443,7196 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$



FAPI-19

1,09 mg (1,86 μmol) (*S*)-*N*-(2-(2-xyano-4,4-difloropyrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-*tert*-butoxycacbonylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit được khử bảo vệ Boc theo phương pháp đã được áp dụng cho FAPI-02 và phản ứng với 2,74 mg (5,91 μmol) bis((1-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-1H-imidazol-2-yl)metyl)glyxin, mà được hoạt hóa trước bằng 2,13 mg (5,62 μmol) HBTU và 2,50 μL (1,85 mg; 14,3 μmol) DIPEA. Sau khi tinh chế bằng HPLC và loại bỏ dung môi, phần cặn được xử lý bằng 200 μL axit triflorometansulfonic 2,5% trong axetonitril/axit trifloroaxetic theo tỉ lệ 1:1. Sau khi kết tủa bằng dietyl ete và tinh chế bằng HPLC, thu được 1,06 mg (1,29 μmol ; 70%) hợp chất tiêu đề.

LC-MS R_t 8,91 phút, m/z 820,2933 $[\text{M}+\text{H}]^+$

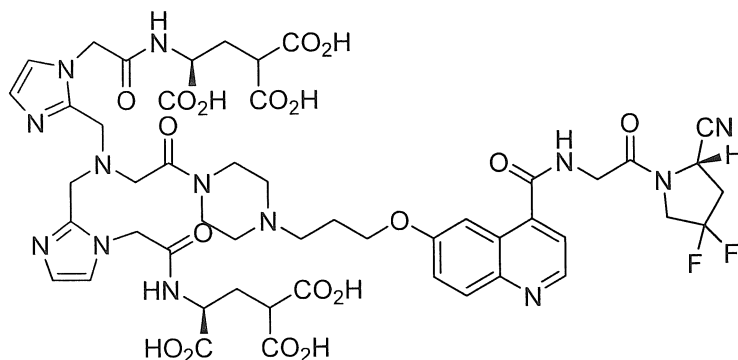


FAPI-28

Thêm 1,00 μL (0,74 mg; 5,73 μmol) DIPEA vào dung dịch của 0,95 mg (1,16 μmol) FAPI-19, 0,42 mg (3,14 μmol) HOBt và 1,10 mg (2,89 μmol) HBTU trong 50 μL DMF. Sau 10 phút, thêm vào 2,30 mg (5,34 μmol) H-Asn(Trt)-OtBu và đã phản ứng trong 120 phút. Các nhóm bảo vệ *tert*-butyl

được loại bỏ bằng TfoH 2,5% trong TFA/axetonitril theo tỉ lệ 8:2. Sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô thu được 0,79 mg (0,75 μ mol; 65%) hợp chất tiêu đề.

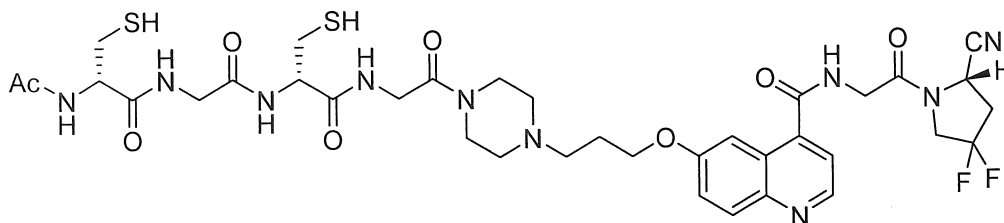
LC-MS R_t 9,23 phút, m/z 524,7100 $[M+2H]^{2+}$



FAPI-34

Thu được 1,01 mg (0,87 μ mol; 52%) sản phẩm theo giao thức ở trên.

LC-MS R_t 8,87 phút, m/z 583,6988 $[M+2H]^{2+}$

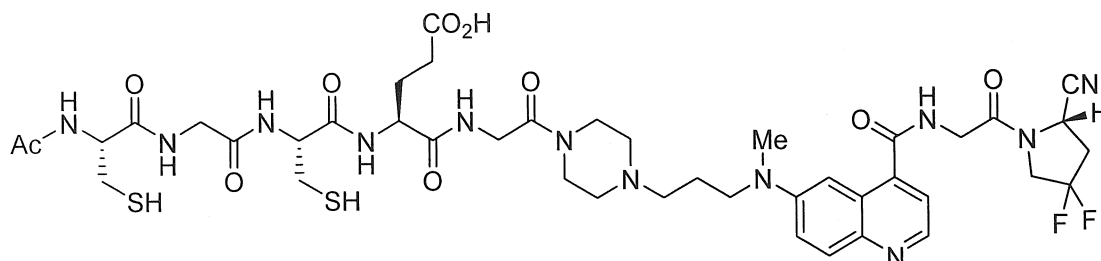


FAPI-60

3,91 mg (6,66 μ mol) (*S*)-*N*-(2-(2-cyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-carboxamit được khử bảo vệ trong 30 phút bằng 50 μ L axetonitril và 100 μ L axit trifloroaxetic. Sau khi làm bay hơi dung môi và rửa bằng diethyl ete trong 10 phút, thêm hỗn hợp được ủ trước của 8,02 mg (9,27 μ mol) axetyl-Cys(Trt)-Gly-Cys(Trt)-Gly-OH, 4,31 mg (31,9 μ mol) HOBt và 4,47 mg (11,8 μ mol) HBTU trong 150 μ L dimetylfocmamt và 2,50 μ L (1,85 mg; 14,3 μ mol) DIPEA vào phản cặn và đã phản ứng trong 120 phút. Thu được 4,66 mg (3,49 μ mol; 52%) hợp chất tiêu đề được bảo vệ *S*-trityl sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô.

Hoà tan 3,36 mg (2,52 μmol) hợp chất được bảo vệ trityl trong 50 μL axetonitril. Thêm vào 3 μL Trietylsilan và 100 μL axit trifloroaxetic và đã phản ứng trong 30 phút. Thu được 2,01 mg (2,36 μmol ; 94%; 49% qua 2 bước) hợp chất tiêu đề sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô.

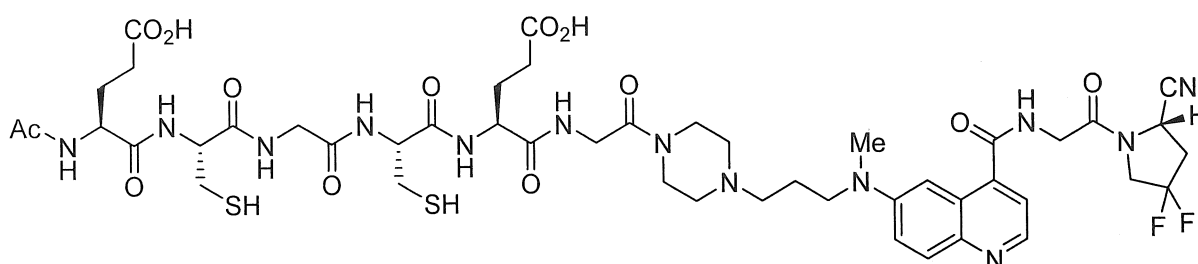
LC-MS R_t 10,26 phút, m/z 871,2703 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



FAPI-69

Thu được 0,59 mg (0,60 μmol ; 39%) sản phẩm theo giao thức ở trên.

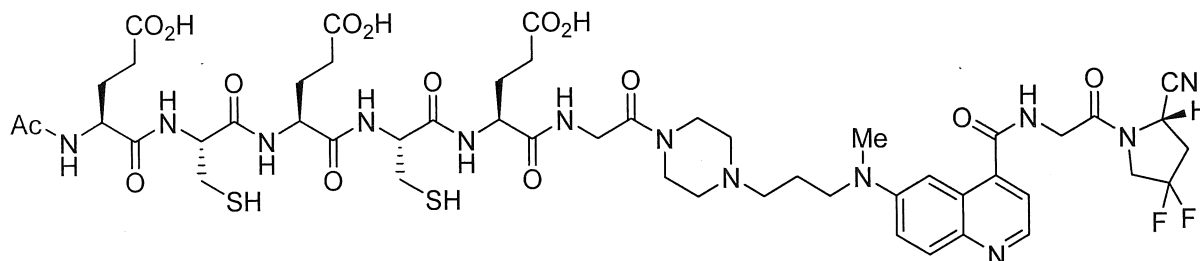
LC-MS R_t 10,25 phút, m/z 991,3490 $[\text{M}+\text{H}]^+$



FAPI-70

Thu được 0,61 mg (0,54 μmol ; 33%) sản phẩm theo giao thức ở trên.

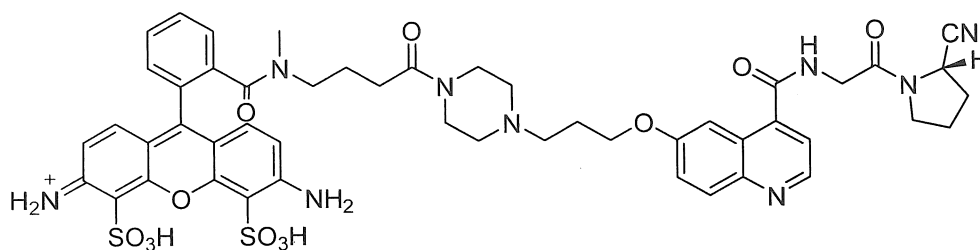
LC-MS R_t 10,14 phút, m/z 1120,3884 $[\text{M}+\text{H}]^+$



FAPI-71

Thu được 0,79 mg (0,66 μmol ; 34%) sản phẩm theo giao thức ở trên.

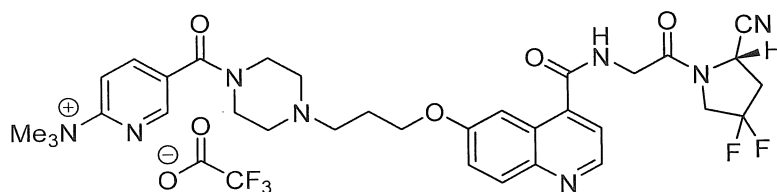
LC-MS R_t 10,17 phút, m/z 596,7075 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$



Atto488-FAPI-02 (14)

0,66 mg (1,20 μmol) của 11 được xử lý với 1,33 mg (6,96 μmol) monohydrat axit 4-metylbenzensulfonic trong 250 μL axetonitril ở 45°C trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được hòa tan trong 95 μL dimetylfocmamt và 5 μL (3,65 mg; 36,1 μmol) trietylamin. Thêm vào 0,54 mg (0,55 μmol) este Atto 488 NHS trong 25 μL DMSO. Sau 60 phút, phân lập được 0,49 mg (0,43 μmol ; 78%) hợp chất tiêu đề bằng HPLC và làm đông khô.

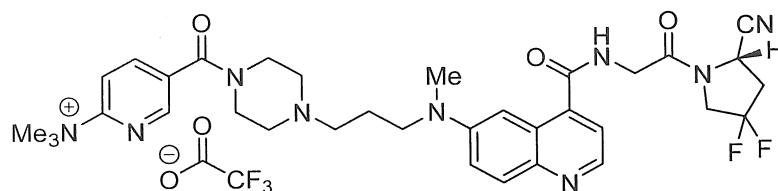
LC-MS R_t 10,19 phút, m/z 1022,2706 $[\text{M}]^+$



FAPI-73

10,95 mg (18,7 μmol) của (*S*)-*N*-(2-(2-xyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-*tert*-butoxycacbonylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit được khử bảo vệ trong 30 phút bằng 100 μL axetonitril và 200 μL axit trifloroaxetic. Sau khi làm bay hơi dung môi và rửa bằng dietyl ete, thêm vào 15,02 mg (9,27 μmol) *N,N,N*-trimetyl-5-((2,3,5,6-tetraflorophenoxy)-cacbonyl)pyridin-2-amin clorua và hỗn hợp được hòa tan trong 200 μL dimetylfocmamt và 10,0 μL (7,30 mg; 72,3 μmol) trietylamin. Sau 120 phút, hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC và thu được 11,24 mg (14,7 μmol ; 79%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

LC-MS R_t 9,37 phút, m/z 649,2892 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^+$

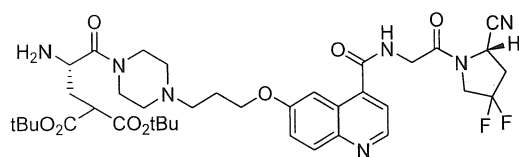


FAPI-72

Thu được 9,80 mg (12,6 μmol ; 70%) sản phẩm theo giao thức ở trên.

LC-MS R_t 9,28 phút, m/z 662,3237 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2]^+$

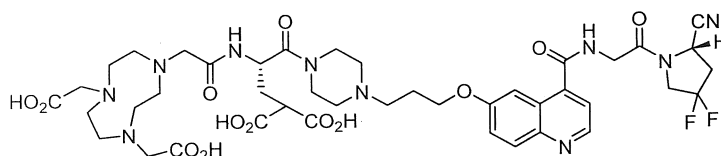
Gắn thông thường của chuỗi bên bảo vệ các Fmoc-axit amin



(*S*)-*N*-(2-(2-xyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-6-(3-(4-(γ,γ -di-*tert*-butyl)-L-cacboxy-glutamylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit

Hoà tan 14,04 mg (23,9 μmol) của (*S*)-*N*-(2-(2-xyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-6-(3-(1-*tert*-butoxycacbonyl-piperidin-4-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit trong 50 μL axetonitril và 100 μL axit trifloroaxetic. Sau 10 phút các chất bay hơi được loại bỏ; phần cặn được rửa bằng dietyl ete. Dung dịch của 14,95 mg (28,4 μmol) Fmoc-L-Gla(tBu)₂-OH, 7,74 mg (57,4 μmol) HOBT, 13,46 mg (35,5 μmol) HBTU và 20,0 μL (14,8 mg; 115 μmol) DIPEA trong 200 μL dimetylfocmamit được thêm vào phần cặn đã được làm khô. Sau 60 phút, thêm vào 50,0 μL (50,4 mg; 578 μmol) mocpholin và sản phẩm được phân lập bằng HPLC sau 30 phút. Thu được 15,95 mg (20,7 μmol ; 86%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

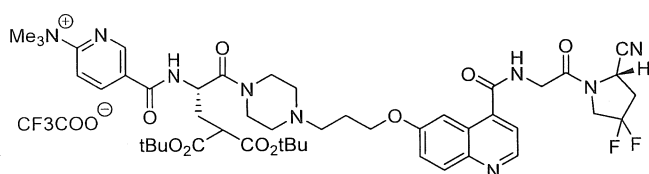
LC-MS R_t 12,85 phút, m/z 772,3643 $[\text{M}+\text{H}]^+$



FAPI-75

Hoà tan 3,37 mg (4,37 μmol) của (*S*)-*N*-(2-(2-cyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(4-(γ,γ -di-*tert*-butyl)-L-cacboxyglutamylpiperazin-1-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit và 4,52 mg (10,7 μmol) NOTA-*p*-nitrophenol trong 100 μL dimetylfocmamit và 10,0 μL (7,30 mg; 72,3 μmol) trietylamin. Sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô, hợp chất trung gian được khử bảo vệ bằng cách ủ 60 phút trong dung dịch của 50 μL axetonitril, 100 μL axit trifloroaxetic, 2,5 μL triisopropylsilan và 2,5 μL nước. Thu được 2,62 mg (2,77 μmol ; 63%) sản phẩm sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô.

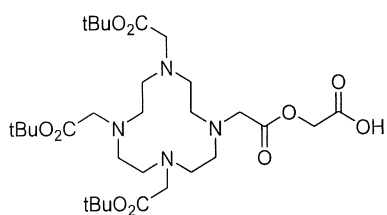
LC-MS R_t 9,38 phút, m/z 945,3668 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Tiền chất FAPI-77

Thu được 3,23 mg (3,06 μmol ; 73%) sản phẩm theo giao thức cải biến este có hoạt tính chung. Ghi chú: Các nhóm bảo vệ *tert*-butyl đã được loại bỏ sau quá trình flo hoá phóng xạ, tinh chế bằng HPLC và làm bay hơi dung môi bằng cách xử lý với TFA nguyên chất ở nhiệt độ 95°C, trong 3 phút, sau đó là phân tích SPE.

LC-MS R_t 16,02 phút, m/z 1219,5858 $[\text{M}+\text{H}]^+$



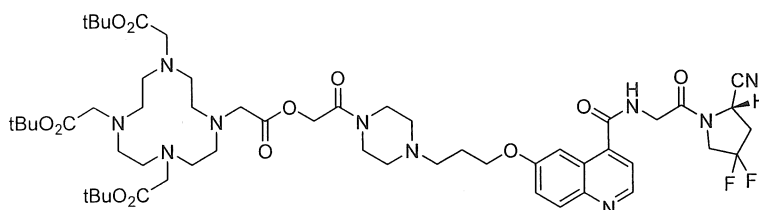
Axit

2-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl)axetoxy)axetic

28,99 mg (50,6 μmol) tris-*t*Bu-DOTA, 90,65 (278 μmol) cacbonat xesi và 10,28 μL (15,0 mg; 65,5 μmol) benzyl 2-bromoaxetat được tạo huyền phù trong 300 μL dimetylfocmamit và lắc trong 2 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng HPLC, làm đông khô và hòa tan trong 25 ml axit axetic 10% trong metanol.

Thêm vào 50 mg Pd 10%/C và hydro (áp suất môi trường). Sau 2 giờ, dung môi được loại bỏ và hợp chất tiêu đề được phân lập bằng HPLC. Sau khi làm đông khô, thu được 25,19 mg (39,9 μ mol; 79%) hợp chất tiêu đề.

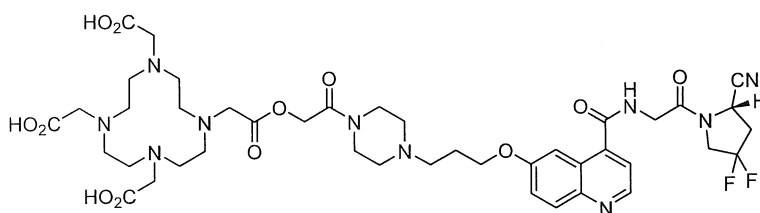
LC-MS R_t 14,14 phút, m/z 631,4784 $[M+H]^+$



tBu-FAPI-79

Hoà tan 2,00 mg (3,41 μ mol) (*S*)-*N*-(2-(2-xyano-4,4-difloropyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(3-(1-*tert*-butoxycacbonyl-piperidin-4-yl)-1-propoxy)quinolin-4-cacboxamit trong 50 μ L axetonitril và 100 μ L axit trifloroaxetic. Sau 10 phút các chất bay hơi được loại bỏ; phần cặn được rửa bằng dietyl ete. Hoà tan 4,20 mg (6,60 μ mol) axit 2-(2-(4,7,10-tris(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1-yl)axetoxy)axetic và 3,35 mg (8,84 μ mol) HBTU trong 100 μ L dimetylfocmamit và thêm 10,0 μ L (740 mg; 57,4 μ mol) DIPEA vào phần cặn đã được làm khô và để cho phản ứng trong 60 phút. Thu được 2,26 mg (2,06 μ mol; 60%) hợp chất tiêu đề sau khi tinh chế bằng HPLC và làm đông khô.

LC-MS R_t 12,98 phút, m/z 1099,7481 $[M+H]^+$



FAPI-79

Hoà tan 2,26 mg (2,06 μ mol) tBu-FAPI-79 trong 25 μ L axetonitril và 100 μ L axit trifloroaxetic và được lắ ở nhiệt độ 35°C trong 30 phút. Sau khi làm bay hơi dung môi, sản phẩm được phân lập bằng HPLC. Thu được 1,58 mg (1,70 μ mol; 82%) hợp chất tiêu đề sau khi làm đông khô.

LC-MS R_t 8,84 phút, m/z 466,2737 $[M+2H]^{2+}$

Phân tích hợp chất

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng gradient tuyến tính của axetonitril trong nước (axetonitril 0-100% trong 5 phút; TFA 0,1%; tốc độ dòng 2 ml/phút) trên cột Chromolith Performance RP-18e (100×3 mm; Merck KGaA Darmstadt, Đức). Sự hấp thụ tia cực tím đã được phát hiện ở bước sóng 214nm. Đầu dò tia γ bổ sung đã được sử dụng để phân tích HPLC các hợp chất phóng xạ. Xác định đặc tính HPLC-MS đã được thực hiện trên máy quang phổ khối lượng ESI (Exactive, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Mỹ) được kết nối với hệ thống HPLC Agilent 1200 với cột Hypersil Gold C18 1,9 μ m (200×2,1 mm; axetonitril 0-100% trong 20 phút, tốc độ dòng 200 μ L/phút). Phân tích HPLC phóng xạ được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chromolith Performance RP-18e (100×3 mm; Merck; axetonitril 0-30% trong 10 phút; tốc độ dòng 2 ml/phút). Tinh chế bằng HPLC được thực hiện trên Hệ thống LaPrep P110 (Knauer, Berlin, Đức) và cột Reprosil Pur 120 (C18-aq 5 μ m 250×25 mm; Tiến sĩ Maisch, Ammerbuch-Entringen, Đức). Gradient nước/axetonitril (15 hoặc 25 phút; TFA 0,1%; tốc độ dòng 20 ml/phút) đã được cải biến cho từng sản phẩm.

Hóa học phóng xạ

Iot phóng xạ (I-125) được mua từ Hartmann Analytik (Göttingen, Đức); luteti phóng xạ (Lu-177) có được từ ITG (München, Đức); gali phóng xạ (Ga-68) đã được rửa giải từ máy tạo Ge-68/Ga-68 được mua từ Themba Labs (Somerset West, Nam Phi). Tc-99m được rửa giải từ máy tạo Mo-99/Tc-99m (Curium Pharma, Berlin, Đức). Cu-64 được cung cấp bởi UKT Tübingen (Tübingen, Đức). Sm-153 được cung cấp bởi DSD Pharma (Purkersdorf, Áo). Pb-203 được cung cấp bởi Lantheus (N. Billerica MA, Hoa Kỳ). F-18-FDG và F-18-Florua được cung cấp bởi ZAG Zyklotron AG (Eggenstein, Đức). Bộ kit CRS cho tricarbonyl có được từ Viện Paul Scherrer (Villingen-PSI, Thụy Sĩ).

Đối với sự iốt hoá, 10 μL của tiền chất hữu cơ có chứa thiếc của FAPI-01 (1 $\mu\text{mol/mL}$ trong etanol) đã được pha loãng với 10 μL HCl 1M và 10 μL nước trước khi thêm vào 1-20 MBq iod-125 trong NaOH 0,05M. Phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm vào 5 μL dung dịch axit peraxetic mới 1,9% trong axit axetic băng. Sau 60 giây, thêm vào 15 μL NaOH 1M và phản ứng đã được dập tắt bằng cách thêm 5 μL axit ascorbic 5% trong nước trước khi tinh chế bằng HPLC. Dung dịch thu được được sử dụng trực tiếp cho các thí nghiệm trong ống nghiệm hoặc bay hơi đến khô nhất trong điều kiện giảm áp suất và được cho vào NaCl 0,9% (Braun, Melsungen, Đức) trong trường hợp nghiên cứu trên động vật.

Việc đánh dấu Cu-64, Lu-177 và Pb-203 cho các hợp chất DOTA, được thực hiện bằng cách thêm 5 MBq nuclid phóng xạ vào 100 μL dung dịch 10 μM của tiền chất riêng biệt trong NaOAc 0,1M (độ pH 5) và ủ ở nhiệt độ 95°C trong 10 phút. Dung dịch được sử dụng trực tiếp cho các thí nghiệm trong ống nghiệm hoặc được pha loãng với NaCl 0,9% (Braun, Melsungen, Đức) trong trường hợp nghiên cứu sự phân bố sinh học. Đối với các nghiên cứu hình ảnh ở chuột (xạ hình, PET), chất đánh dấu phóng xạ được phân tích bằng chiết pha rắn (sep-pak light C18, Waters).

Đánh dấu Tc(I) được tiến hành trước bằng cách thêm 1 mL Tc-99m-pertechnetate trong nước muối 0,9% vào bộ Kit CRS và ủ trong 20 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp của 25,0 μL tiền chất (1 mM trong nước), 150 μL đệm phosphat (0,4 M, độ pH 7,4) và 240 μL axit clohydric (1,0 M) được thêm vào và hỗn hợp cuối cùng được điều chỉnh đến độ pH 5 nếu cần. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 95°C trong 20 phút và được phân tích bằng chiết pha rắn (sep-pak light C18, Waters). Đối với thí nghiệm trên cơ thể sống và các nghiên cứu động vật, việc đánh dấu được thực hiện với 1/5 thuốc thử và 200 μL dung dịch của bộ Kit CRS sau khi khử Tc(VII).

Đánh dấu Tc(V) được tiến hành trước bằng cách ủ 30 μL dung dịch SnCl_2 chứa 200mM glucoheptonat với 200 μL Tc-99m-pertechnetate trong nước muối

0,9% trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Thêm vào 5,00 μL tiền chất (1 mM trong nước) và 3,75 μL dung dịch hydroxit natri (0,1 M trong nước) và hỗn hợp cuối cùng được phản ứng ở nhiệt độ 95°C trong 20 phút. và được phân tích bằng chiết pha rắn (sep-pak light C18, Waters). Đối với các nghiên cứu hình ảnh ở chuột (xạ hình), chất đánh dấu phóng xạ được phân tích bằng chiết pha rắn (sep-pak light C18, Waters).

Việc đánh dấu với Ga-68 cho các nghiên cứu ở động vật được thực hiện bằng cách ủ 255 μL nước rửa giải từ máy tạo (HCl 0,6 M; xấp xỉ 230 MBq) với hỗn hợp của 1 nmol tiền chất DOTA, 1 μL axit ascorbic 20% trong nước và 72 μL NaOAc (2,5 M) ở nhiệt độ 95°C trong 10 phút. Tính phóng xạ tự do còn lại được loại bỏ bằng cách pha loãng với 2 mL nước, chiết pha rắn (sep-pak light C18, Waters), rửa với 2 mL nước và rửa giải sản phẩm bằng 1 mL nước/etanol tỉ lệ 1:1. Dung dịch thu được được làm bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được cho vào NaCl 0,9% (Braun).

Để tạo thành các phức chất AlF-NOTA thì florua F-18 được giữ lại trên Waters Sep-Pak QMA plus light cartridge (46 mg chất hấp thụ; điều kiện tiên quyết với NaOAc 0,5 M, pH 3,9), rửa bằng nước và rửa giải bằng 500 μL NaOAc 0,1M (pH 3,9). Đối với các nghiên cứu trên động vật, 150 μL chất rửa giải được ủ trước với 2 μL dung dịch AlCl_3 (10 mM trong nước) và 50 μL DMSO. Sau 5 phút, hỗn hợp được thêm vào 40 nmol tiền chất NOTA (10 μL dung dịch 4 mM trong nước) và 1 μL axit ascorbic 20% trong nước. Dung dịch được cho phản ứng ở nhiệt độ 95°C trong 15 phút. Sản phẩm được phân lập bằng HPLC (axetonitril 0-20% trong 10 phút), được giải phóng khỏi dung môi và cho vào trong dung dịch muối 0,9% trước khi tiêm.

Để tạo thành 6-floronicotinamit thì florua F-18 được giữ lại trên Waters Sep-Pak QMA plus light cartridge (46 mg chất hấp thụ; điều kiện tiên quyết với KHCO_3 0,5M), được rửa bằng nước, làm khô và rửa giải với hỗn hợp của 7,50 mg (19,9 μmol) cryptofix 222, 1,99 mg (1,99 μmol) KHCO_3 trong 450 μL axetonitril và 50 μL nước. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được làm khô

bằng chung cất đẳng phí với 3×1 mL axetonitril. Phần cặn được cho vào trong 100 μ L *tert*-butanol/axetonitril tỉ lệ 1:1, và được thêm vào 1 mg (khoảng 1,3 μ L) tiền chất trimethylpyridin-2-amin. Dung dịch được phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong 10 phút. Sản phẩm được phân lập bằng HPLC (axetonitril 0-30% trong 10 phút), được giải phóng khỏi dung môi và cho vào trong nước muối 0,9% trước khi tiêm.

Ngoài ra, 6-floronicotinamit được tổng hợp bằng cách giữ florua F-18 trên Waters Sep-Pak QMA plus light cartridge (46 mg chất hấp thụ; điều kiện tiên quyết với KHCO_3 0,5 M), rửa bằng axetonitril, làm khô và rửa giải bằng 0,5 mg (khoảng 0,4 - 0,6 μ mol) của tiền chất FAPI (đã được bảo vệ) trong 0,5 mL metanol. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được cho vào trong 100 μ L axetonitril/*tert*-butanol tỉ lệ 1:4. Sau 20 phút ở nhiệt độ 70°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và các chất trung gian được bảo vệ được phân tích bằng cách chiết pha rắn (sep-pak ligh C18, Waters). Dung môi đã được loại bỏ và 200 μ L axit trifloroaxetic được cho thêm vào phần cặn. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 95°C trong 3 phút, sấy khô trong môi trường chân không và pha loãng với nước trước khi sản phẩm được phân lập bằng HPLC, mà được thực hiện trực tiếp với hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng trong trường hợp các hợp chất không có các nhóm bảo vệ. Các sản phẩm đã được giải phóng khỏi dung môi và được cho vào trong nước muối 0,9% trước khi tiêm trong trường hợp nghiên cứu trên động vật (năng suất hóa phóng xạ không được hiệu chỉnh xấp xỉ 25%).

Để xác định độ ổn định trong huyết thanh người, các hợp chất được đánh dấu phóng xạ (xấp xỉ 2,5 MBq đối với I-125 hoặc 15 MBq đối với Lu-177) đã được tinh chế (bằng HPLC hoặc chiết pha rắn) và được giải phóng khỏi dung môi. Phần cặn được cho vào trong 250 μ L huyết thanh người (Sigma-Aldrich) và được ủ ở nhiệt độ 37°C. Các mẫu được kết tủa bằng 30 μ L axetonitril và được phân tích bằng HPLC (axetonitril 0-30% trong 10 phút).

Ví dụ 2: Xác định đặc tính trong ống nghiệm của các dẫn xuất FAPI

Các nghiên cứu về liên kết trong ống nghiệm đã được thực hiện bằng cách sử dụng các dòng tế bào khối u ở người BxPC3, Capan-2, MCF-7 (được mua từ Sigma Aldrich Chemie GmbH) và SK-LMS-1 (mua từ ATCC) cũng như các dòng tế bào FAP được chuyển nhiễm ổn định HT-1080-FAP, HEK-muFAP và dòng tế bào biểu hiện CD26: HEK-CD26 (có được từ Stefan Bauer, NCT Heidelberg). Tất cả các tế bào được nuôi cấy trong môi trường Eagle cải biến của Dulbecco (DMEM), có chứa 10% huyết thanh bào thai bê ở nhiệt độ 37°C/5% dioxit cacbon. Đối với các thí nghiệm nội hóa huỳnh quang, các tế bào được gieo trên nắp và nhuộm bằng FAPI-02-Atto488 và DAPI để nhuộm nhân tế bào. Hình ảnh được thu trên kính hiển vi đồng tụ quét laze, sử dụng vật kính ngâm dầu 63x. Các nghiên cứu liên kết phối tử phóng xạ đã được thực hiện bằng cách sử dụng các tế bào HT-1080-FAP. Hợp chất được đánh dấu phóng xạ được cho thêm vào môi trường nuôi cấy tế bào và được ủ trong các khoảng thời gian khác nhau trong khoảng từ 10 phút đến 24 giờ. Các thí nghiệm cạnh tranh đã được thực hiện bằng cách cho tiếp xúc đồng thời với hợp chất không đánh dấu (10^{-5} M đến 10^{-9} M) và hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong 60 phút. Đối với các thí nghiệm chảy thoát, môi trường phóng xạ đã được loại bỏ sau khi ủ trong 60 phút và được thay thế bằng môi trường không phóng xạ trong các khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ. Đối với các thí nghiệm nội hóa, hoạt tính liên kết bề mặt đã được loại bỏ bằng cách ủ các tế bào với dung dịch đệm glyxin-HCl 1 M trong 10 phút. Độ phóng xạ được đo bằng cách sử dụng bộ đếm γ , được chuẩn hóa thành 1 triệu tế bào và được tính bằng tỷ lệ phần trăm của liều sử dụng (% ID).

Nhuộm tế bào và kính hiển vi

Đối với các thí nghiệm nội hóa, các tế bào muFAP HT-1080-FAP và HEK đã được gieo trên các nắp đáy không phủ trong đĩa 24 giếng và được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy có chứa 10% huyết thanh bào thai bê đến hợp lưu cuối cùng xấp xỉ 80-90%. Môi trường đã được loại bỏ và các tế bào được rửa

bằng 0,5 mL PBS pH 7,4 trong 2 lần. FAPI-02-Atto488 (20 μ M trong DMEM) đã được thêm vào các tế bào và được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ 37°C. Các tế bào được rửa bằng 0,5 mL PBS pH 7,4 trong 3 lần và được cố định bằng paraformaldehyt (2% trong PBS) trong 15 phút. Các nắp đáy phát triển quá mức được đặt trên các tấm kính hiển vi sử dụng môi trường gắn có chứa DAPI để nhuộm nhân tế bào (Fluoroshield, Sigma-Aldrich). Hình ảnh được thu trên kính hiển vi đồng tụ quét laser (Zeiss LSM 700; Zeiss, Oberkochen, Đức) sử dụng vật kính ngâm Zeiss Plan-Apochromat 63x/1,4 Oil DIC III ở chế độ cài đặt pixel xy có kích thước 0,099 x 0,099 μ m, và kích thước lỗ kim 1 đơn vị Airy cho mỗi fluorophore được sử dụng (488nm cho FAPI-02-Atto488, 405 nm cho DAPI). Các hình ảnh được xử lý nhất quán bằng phần mềm ZEN 2008 và ImageJ.

Nghiên cứu liên kết phối tử phóng xạ

Đối với các nghiên cứu liên kết phối tử phóng xạ, các tế bào được gieo vào các đĩa 6 giếng và được nuôi cấy trong 48 giờ đến hợp lưu cuối cùng xấp xỉ 80-90% (1,2 - 2 triệu tế bào/giếng). Môi trường đã được thay thế bằng 1 mL môi trường sạch không có huyết thanh bào thai bê. Hợp chất được đánh dấu phóng xạ đã được thêm vào môi trường nuôi cấy tế bào và được ủ trong các khoảng thời gian khác nhau, từ 10 phút đến 24 giờ. Các thí nghiệm cạnh tranh đã được thực hiện bằng cách cho tiếp xúc đồng thời với cả hợp chất không đánh dấu (10^{-5} M đến 10^{-9} M) và hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong 60 phút. Đối với các thí nghiệm chảy thoát, môi trường phóng xạ đã bị loại bỏ sau khi ủ trong 60 phút và được thay thế bằng môi trường không phóng xạ trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ. Trong tất cả các thí nghiệm, các tế bào được rửa bằng 1 mL dung dịch muối đệm phosphat pH 7,4 trong 2 lần và sau đó được ly giải bằng 1,4 mL dung dịch đệm ly giải (NaOH 0,3 M, SDS 0,2%). Độ phóng xạ được xác định bằng bộ đếm γ (Cobra II, Packard), được chuẩn hóa thành 1 triệu tế bào và được tính bằng tỷ lệ phần trăm của liều sử dụng (% ID). Mỗi thí nghiệm được thực hiện 3 lần và đạt được 3 lần lặp lại cho mỗi thí nghiệm độc lập.

Đối với các thí nghiệm nội hóa, các tế bào được ủ với hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong 60 phút ở 37°C và 4°C. Sự hấp thu của tế bào đã được ngưng lại bằng cách loại bỏ môi trường khỏi tế bào và rửa 2 lần với 1 mL PBS. Sau đó, các tế bào được ủ với 1 mL glyxin-HCl (1 M trong PBS, pH 2,2) trong 10 phút ở nhiệt độ phòng để loại bỏ hoạt tính liên kết bề mặt. Các tế bào được rửa bằng 2 mL PBS đá lạnh và được ly giải với 1,4 ml dung dịch đệm ly giải để xác định phần được nội hóa. Đối với các tế bào được ủ ở 4°C, tất cả các bước rửa và ly giải được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch đệm đá lạnh. Độ phóng xạ được đo bằng cách sử dụng bộ đếm γ , được chuẩn hóa thành 1 triệu tế bào và được tính bằng tỷ lệ phần trăm của liều sử dụng (% ID).

FAPI-01 nhắm mục tiêu có chọn lọc đối với FAP- α ở người và chuột

Để phân tích các đặc tính liên kết của FAPI-01 với protein mục tiêu của nó, các thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ đã được thực hiện bằng cách sử dụng các dòng tế bào ung thư và các dòng tế bào khác nhau được chuyển nhiễm k cho FAP ở người và chuột cũng như protein màng tế bào có liên quan chặt chẽ CD26, còn được gọi là DPPIV. Cả FAP và CD26 ở chuột đều cho thấy tính tương đồng cao với FAP- α ở người (muFAP: 90% về độ đồng nhất và 94% về độ tương tự về mức axit amin; CD26: 52% về độ đồng nhất và 71% về độ tương tự với sự tương đồng về cấu trúc cao) (Kelly T., *Drug Resist Updat*, 2005).

Như được biểu thị trong hình 1A, FAPI-01 cho thấy không có sự liên kết đáng kể nào đối với các dòng tế bào ung thư âm tính với FAP trong khi nhắm mục tiêu các tế bào biểu hiện FAP- α ở người và chuột có ái lực cao (IC_{50} của FAP- α ở người = 39,4 nM). Ngoài ra, không có sự liên kết đáng kể nào với các tế bào biểu hiện CD26 được quan sát thấy ($0,05 \pm 0,01\%$), chứng tỏ rằng FAPI-01 nhắm mục tiêu có chọn lọc FAP- α . Điều này đặc biệt quan trọng vì CD26 được biểu hiện rất cao ở nhiều loại mô bình thường, bao gồm: thận, gan và ruột non. Để tránh tín hiệu nền cao do liên kết CD26 không đặc hiệu, độ chọn lọc cao của phối tử với FAP- α là lợi thế lớn, dẫn đến chất lượng hình ảnh tối ưu.

FAPI-01 nhanh chóng nội hóa trong các tế bào dương tính với FAP nhưng cho thấy độ chảy thoát phụ thuộc thời gian và khử i-ốt mạnh mẽ.

Các thử nghiệm nội hóa dựa trên tế bào cho thấy sự hấp thu nhanh chóng của FAPI-01 vào các tế bào (hình 1B). Sau 10 phút ủ, 95% tổng số phân số liên kết được nằm trong nội bào (tổng $19,70 \pm 0,28\%$). Trong vòng 4 giờ, chỉ có sự giảm biên trong hoạt tính là quan sát được (tổng cộng $17,00 \pm 0,40\%$, trong đó được nội hóa 94%).

Các hợp chất được đánh dấu iốt thường cho thấy sự khử i-ốt enzym phụ thuộc vào thời gian. Điều này cũng được quan sát thấy đối với FAPI-01, dẫn đến độ hoạt tính phóng xạ nội bào thấp của hợp chất này sau khi trải qua thời gian ủ dài hơn ($3,25 \pm 0,29\%$ sau 24 giờ). Quá trình khử i-ốt có thể được giảm thiểu bằng cách giảm hoạt tính khử i-ốt enzym sau khi hạ nhiệt độ xuống 4°C , dẫn đến hoạt tính phóng xạ tăng là $26,66 \pm 1,59\%$ sau 24 giờ.

FAPI-02 cho thấy sự liên kết và hấp thu tăng cường với FAP- α ở người so với FAPI-01.

Để tránh sự mất hoạt tính nhanh chóng của FAPI-01 do quá trình khử i-ốt enzym, dẫn xuất không chứa halogen FAPI-02 được thiết kế, trong đó gốc liên kết FAP được liên kết hóa học với chất tạo phức vòng càng DOTA. Ngoài sự ổn định được tăng cường, việc cải biến này còn mang đến khả năng dễ dàng kết hợp các hạt nhân phóng xạ để chẩn đoán hoặc điều trị bệnh, cho phép FAPI-02 được sử dụng như một hợp chất trị liệu. Giống như chất tương tự được i-ốt hóa của nó, FAPI-02 liên kết đặc hiệu với các tế bào biểu hiện FAP- α ở người và ở chuột (IC_{50} của FAP- α ở người = 21 nM) mà không nhắm CD26 (% ID = $0,13 \pm 0,01\%$; hình 1A). FAPI-02 nội hóa nhanh chóng vào các tế bào biểu hiện FAP- α ($20,15 \pm 1,74\%$ ID sau 60 phút, trong đó 96% được nội hóa; hình 1B), cho thấy tốc độ hấp thu ổn định hơn và cao hơn theo thời gian. So sánh với liên kết của FAPI-01 sau 10 phút ủ, thì chỉ 5% hoạt tính còn lại sau 24 giờ. Ngược lại, 34% hoạt tính phóng xạ ban đầu của FAPI-02 được phát hiện sau 24 giờ ủ. Các thí nghiệm chảy thoát chứng minh rằng FAPI-02 có mức đào thải chậm hơn đáng

kể so với FAPI-01, cho thấy khả năng giữ lại 12% hoạt tính phóng xạ tích tụ ban đầu sau 24 giờ (FAPI-01 1,1% ID sau 24 giờ; hình 1E).

Sự nội hóa mạnh mẽ của FAPI-02 vào các tế bào biểu hiện FAP- α ở người và chuột được xác nhận bằng kính hiển vi quét laser huỳnh quang. Cuối cùng, các tế bào HT-1080-FAP và HEK-muFAP được nhuộm màu bằng dẫn xuất FAPI-02 đánh dấu huỳnh quang (FAPI-02-Atto488) trong 1 đến 2 giờ. Như được thể hiện trong hình 1D, hợp chất được nội hóa hoàn toàn và tích tụ bên trong các tế bào biểu hiện FAP- α trong khi mà không có sự hấp thu nào có thể được phát hiện trong các tế bào HEK-CD26 âm tính với FAP- α .

Thiết kế các dẫn xuất FAPI với các đặc tính liên kết và dược động học được tăng cường

Các biến thể khác của FAPI-02 được thiết kế để tăng thời gian duy trì trong khối u, nhằm phát triển tác nhân nhắm mục tiêu FAP cho trị liệu. Các biến thể FAPI-03 đến FAPI-15 đã được đặc trưng liên quan đến liên kết mục tiêu, tỷ lệ nội hóa và tính đặc hiệu của mục tiêu. Các kết quả được thể hiện trong hình 2.

Ví dụ 3: Phân tích hình ảnh PET và phân bố sinh học ở chuột

Tất cả các thí nghiệm được thực hiện theo luật bảo vệ động vật của Đức và tuân thủ các quy định của Ủy ban châu Âu về việc chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm. Những con chuột được gây mê bằng cách hít isofluran.

Đối với các thí nghiệm trên cơ thể sống, những con chuột BALB/c *nu/nu* 8 tuần tuổi (Charles River) được tiêm dưới da vào thân phải với lượng 5×10^6 các các tế bào HT-1080-FAP, Capan-2 hoặc SK-LMS-1 một cách tương ứng. Khi kích thước của khối u đạt xấp xỉ 1 cm^3 , hợp chất được đánh dấu phóng xạ được tiêm qua tĩnh mạch đuôi ($\sim 10 \text{ MBq}$ đối với chụp ảnh PET động vật nhỏ; $\sim 1 \text{ MBq}$ để phân phối trong các bộ phận trong cơ thể). Chụp ảnh PET được thực hiện tối đa 140 phút sau khi tiêm tĩnh mạch với 1 MBq hợp chất được đánh dấu Ga-68 cho mỗi con chuột, bằng máy quét PET động vật nhỏ Inveon PET (Siemens). Hình ảnh được tái cấu trúc lặp đi lặp lại bằng phương pháp 3D-

OSEM + MAP, và được chuyển đổi thành hình ảnh về giá trị hấp thụ tiêu chuẩn (SUV). Việc định lượng được thực hiện bằng kỹ thuật ROI và được biểu thị bằng giá trị trung bình của SUV. Trong nội tạng, sự phân bố của hợp chất được đánh dấu Lu-177 (khoảng 10 MBq cho mỗi con chuột), các động vật ($n = 3$ cho mỗi thời điểm) đã bị giết chết sau các mốc thời gian được chỉ định (từ 30 phút đến 24 giờ). Phân bố hoạt tính phóng xạ được đo trong tất cả các cơ quan các bộ phận trong cơ thể đã bị mổ và trong máu bằng cách sử dụng bộ đếm γ (Cobra Autogamma, Packard). Các giá trị được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm của liều tiêm trên mỗi gam của mô (%ID/g).

Đối với mô hình hóa được động học, hằng số vận chuyển K_1 và các hằng số tỉ lệ k_2 - k_4 được tính toán bằng mô hình ngăn mô đôi, được thực hiện trong phần mềm PMOD [4], có tính đến phần mạch máu (vB), mà được kết hợp với thể tích máu trao đổi với mô trong một VOI. Các hằng số tỉ lệ mô tả các thông lượng của ngăn bao gồm k_1 (liên kết với thụ thể), k_2 (tách rời) cũng như k_3 (nội hóa) và k_4 (chảy thoát) trong mô khối u. Trong mô hình này, thể tích phân số của phân bố ($DV = K_1/k_2$) là tỷ lệ của vùng quan tâm, trong đó có phân bố nước được đánh dấu O^{15} .

Các biến thể FAPI tích tụ trong ghép ngoại lai biểu hiện FAP ở người cũng như trong ghép ngoại lai không biểu hiện FAP bằng cách tuyển chọn và kích hoạt nguyên bào sợi ở chuột.

Sự tích tụ trong khối u của FAPI-02 và -04 được đánh giá bằng chụp hình PET động vật nhỏ đối với những con chuột mang thể ghép ngoại lai từ cả các tế bào khối u dương tính và âm tính với FAP ở người. Trong cả hai trường hợp, chất đánh dấu phóng xạ có thể được làm giàu nhanh chóng trong khối u và được duy trì trong ít nhất 140 phút (hình 3A, C, E, G). Đồng thời, FAPI-02 và -04 cho thấy liên kết không đặc hiệu ở mức thấp không đáng kể và chúng nhanh chóng được đào thải khỏi máu chủ yếu là thông qua thận và bàng quang, dẫn đến mức nền thấp và tỷ lệ khối u/cơ quan là có lợi. Sử dụng đồng thời hợp chất không được đánh dấu làm đối tác cạnh tranh, dẫn đến hoàn toàn không có hoạt

tính phóng xạ trong khối u, chứng minh tính đặc hiệu của chất đánh dấu phóng xạ đối với protein mục tiêu của nó (hình 4). Điều thú vị là sự hấp thu trong khối u cao của FAPI-02 đã được quan sát thấy ở những con chuột mang các dòng tế bào khối u dương tính với FAP- α (HT-1080-FAP) cũng như âm tính với FAP- α (Capan-2), do tuyển chọn và kích hoạt các nguyên bào sợi ở chuột được hoạt hoá. Các đặc tính dược động học của chất đánh dấu phóng xạ được tính toán từ dữ liệu PET, sử dụng mô hình ngăn mô đôi theo như Burger và đồng tác giả, *Nucl Med*, 1997, được đưa ra trong bảng 6.

Phân tích dược động học của FAPI-02

	Đơn vị	Capan-2 - đapan- 2ch capan- 2ch	Capan-2 - đối tượng cạnh tranh	HT-1080-FAP - đối tượng cạnh tranh
vB	l/l	0,08	0,04	0,04
k1	ml/ccm/phút	0,08	0,07	0,10
k2	l/phút	0,16	0,13	0,32
k3	l/phút	0,08	0,10	0,04
k4	l/phút	0,05	0,02	0,07
Vs	ml/ccm	0,93	2,31	0,18
Vt	ml/ccm	1,44	0,87	0,48
Flux	ml/ccm/phút	0,03	0,03	0,01
Chi²	----	0,10	0,11	0,26

Bảng 6. Các đặc tính dược động học của Ga⁶⁸-FAPI-02, được tính toán từ dữ liệu động học PET, sử dụng mô hình ngăn mô đôi theo như Burger và đồng tác giả., *Nucl Med*, 1997. vB: phân số mạch máu kết hợp với thể tích máu trao đổi với mô trong một VOI (thể tích được quan tâm); k1-k4: các hằng số tỉ lệ được tính toán; Vs: tỉ lệ nồng độ liên liên kết đặc hiệu trên tổng nồng độ ban đầu tại điểm cân bằng; Vt: tổng thể tích phân bố.

Những quan sát này được xác nhận rằng việc sử dụng Lu¹⁷⁷-FAP-02 và -04 trong nghiên cứu phân bố sinh học, dẫn đến sự tích tụ trong khối u nhanh chóng ở cả các khối u dương tính và âm tính với FAP- α ở người với hoạt tính rất thấp trong tất cả các cơ quan khác (giá trị định lượng mức hấp thu xem trong bảng 7), dẫn đến tỷ lệ khối u/cơ quan là có lợi (hình 5D-F). Kết quả tương tự cũng thu được đối với Lu¹⁷⁷-FAP-04 ở những con chuột mang khối u HT-1080-FAP. So với FAP-02 thì FAP-04 cho thấy mức hấp thu trong khối u là cao hơn, đặc biệt là sau 24 giờ (hình 5C). Việc tính toán diện tích dưới đường cong (AUC) được thể hiện trong bảng 8.

	FAP-02 (Capan-2)	FAP-02 (HT-1080- FAP)	FAP-04 (HT-1080- FAP)
Máu	0,83 $\pm$ 0,127	1,20 $\pm$ 0,178	1,70 $\pm$ 0,206
Não	0,05 $\pm$ 0,010	0,06 $\pm$ 0,006	0,08 $\pm$ 0,010
Tim	0,37 $\pm$ 0,031	0,56 $\pm$ 0,085	0,80 $\pm$ 0,089
Ruột	0,30 $\pm$ 0,064	0,37 $\pm$ 0,046	0,66 $\pm$ 0,196
Thận	1,45 $\pm$ 0,106	1,60 $\pm$ 0,075	2,28 $\pm$ 0,477
Gan	0,36 $\pm$ 0,015	0,45 $\pm$ 0,074	0,73 $\pm$ 0,118
Phổi	0,72 $\pm$ 0,021	1,02 $\pm$ 0,152	1,50 $\pm$ 0,151
Cơ	0,94 $\pm$ 0,168	1,17 $\pm$ 0,332	0,92 $\pm$ 0,020
Lách	0,25 $\pm$ 0,015	0,38 $\pm$ 0,051	0,48 $\pm$ 0,072
Khối u	3,82 $\pm$ 0,390	4,51 $\pm$ 0,816	4,89 $\pm$ 0,817

Bảng 7. Định lượng dữ liệu phân bố sinh học tại thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng tiêm tĩnh mạch chất FAP-02 và -04 được đánh dấu Lu-177 vào những con chuột trụi lông Balb/c mang khối u; $n=3$; giá trị được báo cáo là giá trị trung bình %ID/g $\pm$ độ lệch chuẩn.

%ID/g	1 giờ	4 giờ	24 giờ	AUC
FAPI-02	4,5 ± 0,82	4,0 ± 0,56	1,12 ± 0,13	64,0
FAPI-04	4,9 ± 0,82	5,4 ± 1,51	3,0 ± 0,23	99,4
FAPI-05	6,0 ± 0,90	5,8 ± 0,60	2,8 ± 0,40	103,3
FAPI-10	3,2 ± 0,72	2,9 ± 0,12	1,1 ± 0,04	49,3
FAPI-13	6,3 ± 0,57	8,7 ± 0,77	4,8 ± 1,71	157,5
FAPI-15	3,4 ± 1,13	4,6 ± 0,32	1,1 ± 0,25	68,0

Bảng 8. Mức hấp thu trong khối u của các dẫn xuất FAPI đã được chọn ở những con chuột trụi lông mang khối u HT-1080-FAP, $n=3$. Các giá trị được báo cáo là giá trị trung bình ID/g ± độ lệch chuẩn.

Ví dụ 4: các nghiên cứu PET/CT lâm sàng

Chẩn đoán hình ảnh của hơn 100 bệnh nhân được thực hiện theo các điều kiện đã cập nhật của tuyên bố Helsinki, mục § 37 (Can thiệp chưa được chứng minh trong thực hành lâm sàng) và theo Luật Dược phẩm của Đức, mục §13 (2b) vì các lý do y tế bằng cách sử dụng cả Ga⁶⁸-FAPI- 02 hoặc -04, được áp dụng cho tiêm tĩnh mạch (20nmol, 122-336 MBq), tạo thời điểm 10 phút, 1 và 3 giờ sau khi dùng chất đánh dấu. Sự thay đổi của hoạt tính chất đánh dấu phóng xạ đã được tiêm là do thời gian bán huỷ ngắn của Ga⁶⁸ và hiệu suất rửa giải thay đổi thu được trong suốt khoảng thời gian sử dụng của máy tạo Ge⁶⁸/Ga⁶⁸. Việc lấy hình ảnh FDG của một bệnh nhân được tiến hành 1 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch với 358 MBq chất F¹⁸-FDG. Quét PET/CT được thực hiện với máy quét

Biograph mCT Flow™ PET/CT (Giải pháp y tế của Siemens) bằng cách sử dụng các thông số sau: độ dày lát cắt 5 mm, mức tăng 3-4 mm, nhân tái tạo mô mềm, liều chăm sóc. Ngay sau khi quét CT thì PET toàn thân đã được thu nhận ở chế độ 3D (ma trận 200x200) trong thiết bị FlowMotion™ với tốc độ 0,7 cm/phút. Dữ liệu phát xạ được hiệu chỉnh về số liệu ngẫu nhiên, độ phân tán, độ phân hủy. Tái tạo được thực hiện với thuật toán tối đa hóa kỳ vọng tập hợp con theo thứ tự (OSEM) với 2 lần lặp/21 tập con và phép lọc Gauss tới độ phân giải dọc trục là 5 mm ở mức tối đa một nửa toàn bộ chiều rộng (FWHM). Hiệu chỉnh độ suy giảm đã được thực hiện bằng cách sử dụng dữ liệu CT không tăng cường ở liều thấp. Việc đánh giá định lượng các giá trị hấp thu được chuẩn hóa (SUV) được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật vùng quan tâm.

FAPI-02 và -04 tích tụ nhanh chóng trong di căn ung thư vú, tuyến tụy, phổi, HNO, ruột non và buồng trứng ở người

Quét chẩn đoán PET/CT được thực hiện 1 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch Ga⁶⁸-FAPI-02 và -04 ở những bệnh nhân bị di căn ung thư vú, phổi, tuyến tụy, HNO, ruột non và buồng trứng. Ở tất cả các bệnh nhân, có sự tích tụ mạnh mẽ của chất đánh dấu đã được quan sát thấy trong khối u nguyên phát cũng như trong di căn hạch và xương với giá trị SUV tối đa là 48,0. Ngược lại, sự hấp thu chất đánh dấu vào mô bình thường là rất thấp (hình 6-14). Hoạt tính phóng xạ đã được loại bỏ nhanh chóng khỏi dòng máu và được bài tiết chủ yếu thông qua thận, dẫn đến hình ảnh có độ tương phản cao. Hình ảnh so sánh ở một bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tiền triển cục bộ đã bộc lộ ưu điểm rõ ràng của FAPI-02 khi so sánh với phương pháp PET thường dùng, sử dụng chất đánh dấu F¹⁸-FDG. Như được hiển thị trong hình 9, FAPI-02 cho thấy sự hấp thu cao hơn với hoạt tính nền thấp hơn, dẫn đến độ tương phản cao hơn với tầm nhìn tốt hơn đối với các thương tổn di căn. Trái ngược với FDG tích tụ cao trong các tế bào có mức tiêu thụ glucoza cao, ví dụ: bộ não, thì FAPI-02 nhắm mục tiêu có chọn lọc vào các mô mà ở đó FAP- α được biểu hiện. Hình ảnh so sánh ở một bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt cho thấy một ưu điểm rõ ràng của FAPI-04 so

với các phương pháp PET thường thường dùng, sử dụng các chất đánh dấu Ga^{68} -DOTATOC và Ga^{68} -PSMA, cho phép phát hiện các thương tổn khối u nhỏ hơn với sự tích tụ chất đánh dấu giảm ở thận (hình 14).

Thảo luận

Chẩn đoán đáng tin cậy các khối u nguyên phát, thương tổn di căn và các hạch bạch huyết bị ảnh hưởng có tầm quan trọng hàng đầu để cho phép lập kế hoạch điều trị hiệu quả và đầy đủ, bao gồm xác định giai đoạn của khối u và lựa chọn phương pháp điều trị. Với mục đích này, các kỹ thuật hình ảnh là các công cụ không thể thiếu để đánh giá nhiều loại ung thư. Do độ chính xác chẩn đoán cao và khả năng đánh giá chi tiết cả về giải phẫu và sinh lý, PET/CT kết hợp là phương pháp được lựa chọn để chẩn đoán khối u hiện đại. Tuy nhiên, trái ngược với các kỹ thuật hình ảnh không xâm lấn, chẳng hạn như chỉ MRT hoặc CT, thì PET/CT kết hợp đòi hỏi việc sử dụng chất đánh dấu phóng xạ có ái lực cao đối với các cấu trúc mục tiêu có biểu hiện tăng cường trong các khối u so với các mô bình thường. Chất đánh dấu lý tưởng cần liên kết đặc hiệu với protein mục tiêu của nó để đảm bảo có sự phân biệt đáng tin cậy giữa mô bị ung thư và mô khỏe mạnh, cũng như tín hiệu nền thấp để dẫn đến hình ảnh có độ tương phản cao. Ái lực và tính đặc hiệu càng trở nên quan trọng hơn nếu chất đánh dấu phóng xạ đại diện cho hợp chất trị liệu, tức là cung cấp khả năng được nạp các hạt nhân chẩn đoán hoặc điều trị, tạo điều kiện thuận lợi và cải thiện việc điều trị trúng đích và cá nhân hóa. Liên quan đến ứng dụng tiềm năng của chất đánh dấu cho mục đích trị liệu, tính đặc hiệu mục tiêu cao đảm bảo giảm tác dụng phụ, điều này đặc biệt quan trọng để bảo vệ các mô nhạy cảm với bức xạ như tủy xương, cơ quan sinh sản và tiêu hóa.

Với suy nghĩ đó, các tác giả sáng chế đã phát triển chất đánh dấu trị liệu nhắm vào các nguyên bào sợi liên quan đến ung thư, mà chúng tạo thành thành phần chính của chất nền khối u. Chúng được biết là đóng một vai trò quan trọng trong sự tăng trưởng, di trú và tiến triển của khối u và về mặt di truyền chúng ổn định hơn so với các tế bào ung thư, do đó ít bị ảnh hưởng hơn với sự phát triển

của khả năng kháng trị liệu. Trái ngược với các nguyên bào sợi bình thường, CAF biểu hiện các protein đặc biệt có thể được sử dụng làm chất đánh dấu đặc hiệu cho khối u. Một trong số đó là protein màng FAP- α được biểu hiện một cách rộng rãi trong môi trường vi mô của nhiều loại khối u và do đó cho phép nhắm mục tiêu vào các thực thể khối u khác nhau, bao gồm ung thư tuyến tụy, ung thư vú và phổi, chiếm phần lớn trong toàn bộ khối u rắn.

Dựa trên chất ức chế enzym phân tử nhỏ có ái lực cao với protein mục tiêu của nó, các tác giả sáng chế đã phát triển chất đánh dấu phóng xạ từ FAPI-01 đến FAPI-73, bằng cách cải biến hóa học tập trung. Tất cả các hợp chất cho thấy khả năng liên kết đặc hiệu với FAP- α ở người và chuột, với sự nội hóa nhanh chóng và gần như hoàn toàn mà không cần xử lý protein có liên quan chặt chẽ CD26/DPP4. Kể từ khi các phân tử đã i-ốt hóa trải qua quá trình khử i-ốt bằng enzym với chảy thoát i-ốt tự do, thời gian ủ dài hơn dẫn đến mức phóng xạ nội bào thấp. Theo tính toán này, FAPI-02 và các hợp chất tiếp theo được thiết kế với gốc liên kết FAP được liên kết hóa học với chất tạo phức càng hóa DOTA. Điều này dẫn đến một tập hợp các hợp chất trị liệu có các đặc tính được động học và sinh hóa thuận lợi, trong đó gồm: FAPI-02, FAPI-04, FAPI-46, FAPI-34, FAPI-42, FAPI-52, FAPI-69, FAPI-69 FAPI-71, FAPI-72 và FAPI-73 đại diện cho các phối tử được ưa chuộng nhất. Cả FAPI-02 và FAPI-04 đều bị đào thải chậm hơn đáng kể so với FAPI-01, với mức giữ lại là 12% (FAPI-02) và 49% (FAPI-04) của độ phóng xạ tích tụ ban đầu sau 24 giờ (FAPI-01, 1,1%), với các hợp chất được ưa chuộng khác có khả năng liên kết thậm chí còn mạnh hơn (hình 16). Sự nội hóa nhanh chóng vào các tế bào biểu hiện FAP- α và cho thấy tỷ lệ hấp thu vào khối u cao ở cả chuột mang khối u và bệnh nhân bị di căn ung thư biểu mô. Ngược lại, không có sự tích tụ trong mô bình thường và thanh thải nhanh khỏi hệ thống máu, dẫn đến hình ảnh có độ tương phản cao. Sự nội hóa mạnh vào trong cả các tế bào biểu hiện FAP- α ở người và chuột đã được xác nhận bằng kính hiển vi đồng tụ, sử dụng FAPI-02 được đánh dấu huỳnh quang. Tương phản với thể hệ đầu tiên của kháng thể FAP F19, mà có ái lực cao

với protein mục tiêu nhưng không nội hóa, thì FAPI-02 cho thấy sự hấp thu nội bào hoàn toàn sau 1 giờ ủ. Cơ chế nội hóa sau khi liên kết FAP đã được nghiên cứu bởi Fischer và các đồng tác giả, sử dụng các mảnh kháng thể FAP (Fabs) và kháng thể kháng chuột DyLight 549 trong các tế bào SK-Mel-187. Đem ủ ở 37°C dẫn đến nội hóa của các phức chất kháng thể FAP. Như với phân tử nhỏ của các tác giả sáng chế, quá trình nội hóa xảy ra nhanh chóng với sự nội hóa gần như hoàn toàn. Sự khu trú của các Fab bằng điểm đánh dấu cho hạt cơ quan nội bào sớm đã được quan sát sau 20 phút và với điểm đánh dấu cho hạt cơ quan nội bào muộn và tiêu thể sau 40 phút. Quá trình nội hóa FAP- α qua trung gian Fab đã bị chặn lại bởi một chất ức chế đối với quá trình nhập bào phụ thuộc động lực, chỉ ra rằng quá trình nhập bào xuất hiện theo cơ chế phụ thuộc động lực.

FAPI-02 và -04 được đào thải nhanh chóng khỏi cơ thể bằng cách thanh thải thận mà không bị giữ lại trong nhu mô thận. Trái ngược với F¹⁸-FDG, mà được tích tụ nhiều trong các tế bào có mức tiêu thụ glucoza cao, bao gồm mô viêm hoặc hoặc não, thì FAPI-02 lại được làm giàu có chọn lọc trong các mô mà tại đó các protein mục tiêu của nó được biểu hiện. Điều này mở ra những triển vọng mới cho việc phát hiện các thương tổn ác tính ở những vùng này. Ngoài ra, FAP- α cũng được chứng minh là được biểu hiện bằng viêm màng hoạt dịch thấp khớp dạng sợi ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, xơ vữa động mạch, u xơ cũng như mô tim bị thiếu máu cục bộ sau khi bị nhồi máu cơ tim. Những quan sát này gợi ý việc áp dụng FAPI-02 và -04 làm công cụ theo dõi hình ảnh cho các chỉ định thêm.

Yếu tố hạn chế để phát hiện các thương tổn khối u là mức độ biểu hiện FAP- α trong khối u. Điều này phần lớn phụ thuộc vào số lượng nguyên bào sợi đã được hoạt hóa, tức là tỷ lệ phần trăm của hàm lượng chất đệm, và/hoặc số lượng phân tử FAP- α trên mỗi nguyên bào sợi mà có thể được xác định bởi môi trường vi mô. Cho đến khi sự phát triển khối u vượt quá kích thước từ 1 đến 2 mm, mức đòi hỏi cần thiết để tạo thành chất đệm hỗ trợ, nên có thể hình dung

các thương tổn nhỏ trong phạm vi phạm vi 3-5 mm là có thể sử dụng được FAPI-PET/CT.

Như với bất kỳ phương pháp nhắm mục tiêu nào khác, các dẫn xuất FAPI chỉ đạt được kết quả tối ưu ở các mô có biểu hiện FAP- α đủ cao cần thiết, được biết đến là khá không đồng nhất ở các loại ung thư và các bệnh nhân khác nhau. Bên cạnh ung thư vú, đại tràng, tuyến tụy, là những đối tượng tuyệt vời cho chẩn đoán hình ảnh FAPI, các phân tích tiếp theo phải tìm hiểu xem liệu các thực thể khối u khác như ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư buồng trứng hay ung thư gan có phải là các mục tiêu có lợi thế hay không.

Ngoài ra, biểu hiện FAP- α đã được chứng minh trong quá trình lành vết thương và mô xơ hóa, điều này cần được lưu ý khi giải thích các kết quả X quang. Những sự thật này nhấn mạnh sự cần thiết phải đánh giá đúng bệnh nhân nào có khả năng được hưởng lợi từ liệu pháp FAPI tiềm năng. Đem đến khả năng để sử dụng các hạt nhân, cho dù trong chẩn đoán hoặc điều trị, FAPI-02 và -04 cho phép phân tầng đơn giản nhóm bệnh nhân thích hợp. Dù bằng cách nào, rõ ràng là cả hai chất đánh dấu FAPI đều đại diện cho các ứng viên lý tưởng cho việc phát triển được phẩm phóng xạ nhắm mục tiêu. Do chúng có ái lực mục tiêu cao, nội hóa khối u mạnh và thanh thải cơ thể nhanh, chúng đã thực sự phù hợp một cách lý tưởng để chụp ảnh khối u.

Ví dụ 5: Xác định đặc tính FAPI trong ống nghiệm và trên cơ thể sống

Các quy trình thử nghiệm và đánh giá lâm sàng

Tất cả các thí nghiệm trong ống nghiệm và trên cơ thể sống cũng như đánh giá lâm sàng đối với các dẫn xuất FAPI đã được thực hiện như mô tả trên và theo như Loktev và đồng tác giả¹ và Lindner và đồng tác giả². Một ước tính định liều sơ bộ cho FAPI-02 và FAPI-04 là dựa trên hai bệnh nhân được thử nghiệm tại thời điểm 0,2 giờ, 1 giờ và 3 giờ sau khi tiêm chất đánh dấu bằng cách sử dụng bộ phần mềm định liều QDOSE. Tiếp theo, quét PET/CT đối với các bệnh nhân có khối u, được thu nhận tại thời điểm 1 giờ sau khi tiêm FAPI-

02 (n=25) hoặc FAPI-04 (n=25); đối với 6 bệnh nhân, đã có sẵn quét FDG liên quan đến từng cá nhân (cũng thu nhận tại thời điểm 1 giờ sau khi tiêm). Đối với các mô bình thường của 16 bộ phận cơ thể, có 2 cm VOI hình cầu được đặt trong nhu mô, đối với thương tổn khối u, VOI phân đoạn theo ngưỡng được sử dụng để định lượng giá trị SUV trung bình/tối đa³.

Xác định đặc tính trong ống nghiệm của các dẫn xuất DOTA-FAPI

Để đánh giá tỷ lệ liên kết nhắm mục tiêu và nội hóa của các dẫn xuất DOTA-FAPI khi so sánh với FAPI-04, thì các hợp chất được đánh dấu Lu-177 được ủ với các tế bào HT-1080 biểu hiện FAP trong 1, 4 và 24 giờ, một cách tương ứng (hình 16). Phần liên kết màng được loại bỏ bằng rửa giải axit bằng cách sử dụng glyxin-HCl có độ pH 2,2, sau đó là ly giải tế bào kiềm để xác định phần được nội hóa. Như được trình bày trong hình 16, tất cả các dẫn xuất thể hiện liên kết tế bào cao hơn so với FAPI-04, với các giá trị liên kết lên tới 500% hợp chất chủ đạo sau 1 giờ ủ (lên tới 750% sau 4 giờ).

Để đánh giá ái lực và độ đặc hiệu nhắm mục tiêu, các thử nghiệm liên kết cạnh tranh đã được thực hiện bằng cách sử dụng nồng độ ngày càng tăng của hợp chất không được đánh dấu làm đối thủ cạnh tranh của hợp chất được đánh dấu Lu-177 (hình 17; giá trị IC₅₀ tương ứng được liệt kê trong bảng 9). Độ đặc hiệu của liên kết cũng được xác nhận trong xét nghiệm liên kết phối tử phóng xạ, bằng cách sử dụng các tế bào HEK biểu hiện FAP- và CD26- ở chuột (hình 18).

Hợp chất	IC ₅₀ (nM)	Hợp chất	IC ₅₀ (nM)
FAPI-04	6,5	FAPI-39	11,3
FAPI-05	17,2	FAPI-40	12,7
FAPI-10	19,9	FAPI-41	8,3
FAPI-13	4,5	FAPI-46	13,5
FAPI-15	9,1	FAPI-47	42,0

FAPI-20	7,2	FAPI-48	26,3
----------------	-----	----------------	------

Bảng 9. Giá trị IC_{50} của các dẫn xuất FAPI được chọn khi được xác định bằng xét nhiệm liên kết cạnh tranh.

Sự phân bố trong bộ phận cơ thể của các dẫn xuất DOTA-FAPI ở những con chuột mang khối u

Để phân tích đặc điểm dược động học cũng như sự hấp thu vào khối u trong cơ thể, các dẫn xuất DOTA-FAPI được đánh dấu Lu đã được sử dụng qua đường tĩnh mạch cho những con chuột mang khối u HT-1080-FAP. Sự phân bố trong bộ phận cơ thể của các hợp chất được đánh dấu phóng xạ được xác định bên ngoài cơ thể, trong máu, mô khỏe mạnh, và khối u. Như được hiển thị trong hình 19, hầu hết các hợp chất đều thể hiện tỉ lệ hấp thu ở khối u cao hơn khi được so sánh với FAPI-02 và FAPI-04, đáng chú ý là tại thời điểm 24 giờ sau khi dùng. Do tăng độ nhiễm mỡ, một số chất đánh dấu phóng xạ thể hiện hoạt tính trong máu cao hơn cũng như tăng lưu giữ ở thận. Việc xác định tỷ lệ khối u/máu vẫn cho thấy lợi thế rõ ràng của các hợp chất FAPI-21 và FAPI-46 chứng tỏ tỷ lệ cao hơn đáng kể so với FAPI-04 tại mọi thời điểm được kiểm tra (hình 20).

Chụp ảnh ở động vật nhỏ của các dẫn xuất DOTA-FAPI ở những con chuột mang khối u

Dựa trên những phát hiện này, việc chụp ảnh PET ở động vật nhỏ đã được thực hiện bằng cách sử dụng các dẫn xuất DOTA-FAPI được đánh dấu Ga-68 lên đến 140 phút sau khi sử dụng tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ cho những con chuột mang khối u HT-1080-FAP. Tỷ lệ khối u/máu có lợi của FAPI-21 và FAPI-46 dẫn đến hình ảnh có độ tương phản cao, cho phép hiển thị rõ ràng các khối u dương tính với FAP (hình 21). Phân tích định lượng về sự tích tụ chất đánh dấu trong mô khối u, thận, gan và cơ bắp (được đưa ra dưới dạng giá trị SUV tối đa) cho thấy mức hoạt tính ở cơ, thận và gan của FAPI-46 thấp hơn một chút so với FAPI-21 (hình 22).

Ước tính phân phối sinh học và đo liều của FAPI-02 và FAPI-04 so sánh với FDG ở bệnh nhân bị ung thư

Rất giống các giá trị trong tài liệu đối với F-18-FDG, Ga-68-DOTATATE hoặc Ga-68-PSMA-11, sự kiểm tra với 200 MBq Ga-68-FAPI-02 và -04 tương ứng với liều tương đương xấp xỉ 3-4 mSv. Sau khi thanh thải nhanh qua thận, các bộ phận bình thường trong cơ thể cho thấy sự hấp thu chất đánh dấu thấp, với chỉ những thay đổi tối thiểu trong khoảng thời gian giữa 10 phút và 3 giờ sau khi tiêm. Ở FAPI-02, khối u hấp thu từ 1 đến 3 giờ sau khi tiêm, giảm 75%, trong khi đó sự lưu lại trong khối u kéo dài hơn một chút với FAPI-04 (rửa trôi 50%). Tại thời điểm 1 giờ sau khi tiêm, cả hai chất đánh dấu FAPI đều có hoạt tính như nhau (hình 23). So với FDG, sự hấp thu của khối u gần như bằng nhau (giá trị trung bình của SUV tối đa ở FDG là 7,41; SUV tối đa ở FAPI-02 là 7,37; n.s.); sự hấp thu nền trong não (11,01 so với 0,32), gan (2,77 so với 1,69) và niêm mạc miệng/họng (4,88 so với 2,57) là thấp hơn đáng kể với FAPI-02; các bộ phận khác trong cơ thể không có sự khác biệt liên quan giữa FDG và FAPI-02 (hình 24). Để biết thông tin chi tiết và kết quả, xem Giesel và đồng tác giả³, được kết hợp bằng tham chiếu ở đây.

Chụp ảnh PET của FAPI-04 ở các bệnh nhân mắc các loại ung thư khác nhau cũng như các khối u ác tính không phải ung thư

Ngoài sự hấp thu nhanh FAPI-04 được đánh dấu Ga-68 trong các bệnh ung thư khác nhau, bao gồm các khối u: vú, tuyến tụy, buồng trứng và HNO, sự tích tụ chất đánh dấu cũng được chứng minh trong ung thư biểu mô màng bụng (hình 25A) cũng như một số khối u ác tính viêm như viêm cơ tim (hình 25B) và viêm khớp (hình 25C). Những kết quả này chỉ ra ứng dụng tiềm năng của các FAPI được đánh dấu Ga-68 để phát hiện các khối u ác tính không phải ung thư được đặc trưng bởi quá trình viêm mãn tính liên quan đến việc tuyển chọn các nguyên bào sợi được kích hoạt.

Chụp ảnh PET của FAPI-21 và FAPI-46 ở những bệnh nhân mắc các loại ung thư khác nhau

Như được biểu thị trong hình 26, sự tích tụ mạnh mẽ của FAPI-21 được đánh dấu Ga-68 đã được quan sát thấy ở các loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư biểu mô buồng trứng, trực tràng và niêm mạc. Sự hấp thu vào khối u tương tự cũng được thể hiện đối với FAPI-46 được đánh dấu Ga-68, chúng tích tụ nhanh chóng trong ung thư biểu mô túi mật và đại trực tràng, ung thư phổi cũng như mô liên kết sợi cứng hóa (hình 27). Sau khi kiểm tra PET/CT bằng cách sử dụng FAPI-46 được đánh dấu Ga-68, phương pháp trị liệu đầu tiên sử dụng chất đánh dấu phóng xạ được đánh dấu Sm-153 đã được thực hiện ở hai bệnh nhân ung thư. Như được hiển thị trong hình 28, sự tích tụ mạnh mẽ vào khối u của chất đánh dấu là có thể phát hiện được đến 20 giờ sau khi dùng thuốc. Hình ảnh FAPI-46-PET/CT của ba bệnh nhân ung thư phổi bị xơ phổi vô căn đã phát hiện ra sự khác biệt rõ ràng của sự tích tụ chất đánh dấu trong các thương tổn ung thư so với u xơ. Như được hiển thị trong hình 30, sự hấp thu vào khối u của FAPI-46 được đánh dấu Ga-68 cao hơn đáng kể ở hai bệnh nhân (A, B) nhưng thấp hơn một chút ở một bệnh nhân (C), khi so sánh với hoạt tính được đo trong mô xơ hóa. Bệnh nhân thể hiện trong hình C bị xơ phổi trầm trọng hơn so với hai trường hợp không trầm trọng. Do đó, chất đánh dấu có thể hữu ích trong việc phân biệt bệnh nhân bị xơ hóa có tiên lượng xấu với bệnh nhân có tiên lượng tốt.

Các dẫn xuất FAPI để đánh dấu phóng xạ bằng các hạt nhân phóng xạ thay thế, ví dụ: Tc-99m, Pb-203, Cu-64 và F-18

Để cho phép sử dụng các hạt nhân phóng xạ thay thế, một loạt các dẫn xuất FAPI đã được thiết kế và được đặc trưng sự liên quan đến ái lực mục tiêu, tính đặc hiệu và dược động học. Trong một số hợp chất này, chất tạo phức vòng càng ban đầu DOTA đã được thay thế bằng các gốc càng hóa khác nhau, mà phù hợp lý tưởng để kết hợp Tc-99m (FAPI-19, -27, -28, -29, -33, -34, -43, -44, -45, -60, -61, -62). Ái lực FAP trong ống nghiệm và sự phân bố sinh học ở những con chuột ghép ngoại lai HT-1080-FAP được thể hiện một cách mẫu mực đối với FAPI-19 và FAPI-34. Cả hai hợp chất đều thể hiện sự liên kết

mạnh mẽ với FAP ở người trong ống nghiệm (IC_{50} FAPI-19: 6,4 nM). Trái ngược với FAPI-19, cho thấy sự hấp thu của khối u không đủ trong cơ thể cũng như sự tích tụ nhanh chóng ở gan do sự dịch chuyển đào thải từ thận sang gan, FAPI-34 liên tục được làm giàu trong khối u và cho thấy sự hấp thu ở gan ít hơn đáng kể (hình 31, 32). Ứng dụng chẩn đoán đầu tiên của FAPI-34 được đánh dấu Tc-99m ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy với di căn gan cho thấy sự tích tụ trong khối u ổn định của chất đánh dấu lên đến 4 giờ sau khi dùng. Ngoài ra, hoạt tính nền tổng thể là tương đối thấp, dẫn đến hình ảnh có độ tương phản cao (hình 33). Điều này mang đến ứng dụng rộng rãi để chẩn đoán bằng xạ hình và trị liệu, sau khi đánh dấu với Re-188.

Các dẫn xuất FAPI được đánh dấu phóng xạ Pb-203 (FAPI-04, -32, -46 và FAPI-04tcmc) thể hiện liên kết tế bào tương đương với các tế bào HT-1080-FAP với FAPI-32 và FAPI-04tcmc đạt giá trị liên kết cao nhất sau 60 phút ủ ($26,93 \pm 0,846$ và $21,62 \pm 0,61\%$ ID/1 triệu tế bào, hình 34A). Trong khi đó, FAPI-32 nhanh chóng bị đào thải khỏi các tế bào khối u so với khi liên kết ban đầu ($t_{1/2} = 2$ giờ), FAPI-04tcmc cho thấy độ chảy thoát tế bào chậm hơn đáng kể ($t_{1/2} = 7$ giờ) nhưng cũng có ái lực FAP thấp nhất như được thể hiện bởi xét nghiệm cạnh tranh ($IC_{50} = 5,7 \mu M$, hình 34C). Theo tính toán này, FAPI-04 và FAPI-46 được đặc trưng bởi thời gian bán hủy và giá trị IC_{50} tối ưu, đã được chọn để phân tích sâu hơn trong cơ thể sống. Như được hiển thị trong hình 35, cả hai hợp chất được làm giàu liên tục trong khối u trong khi chỉ thể hiện liên kết thấp không đáng kể với mô khỏe mạnh. Các kết quả X quang đã xác nhận trong nghiên cứu phân bố sinh học, trong đó cả hai chất đánh dấu phóng xạ chứng tỏ sự hấp thu vào khối u mạnh mẽ, hoạt tính trong các bộ phận nhìn chung thấp cũng như nhanh chóng bài tiết qua thận (hình 36).

Để cho phép đánh dấu phóng xạ bằng Cu-64, thì các dẫn xuất NOTA có FAPI-42 và FAPI-52 đã được phát triển và được đặc trưng liên quan đến ái lực mục tiêu, tính đặc hiệu và dược động học. Như được hiển thị trong hình 37, cả hai chất đánh dấu thể hiện liên kết mạnh mẽ với các tế bào HT-1080-FAP trong

thời gian ủ lên đến 24 giờ, với các giá trị IC_{50} tương tự trong khoảng nanomol thấp hơn (hình 37A, B). Tuy nhiên, FAPI-42 bị đào thải chậm hơn đáng kể so với FAPI-52, dẫn đến thời gian bán hủy trong ống nghiệm được tính toán là 12 giờ (hình 37C). Những kết quả này được xác nhận bằng hình ảnh ở động vật nhỏ của những con chuột ghép ngoại lai HT-1080-FAP. Như được hiển thị trong hình 38, cả hai hợp chất chứng tỏ sự hấp thu vào khối u mạnh mẽ, cũng như thanh thải nhanh chóng khỏi dòng máu trong cơ thể sống. Đáng chú ý, sự bài tiết của thận đối với FAPI-42 xảy ra nhanh hơn đáng kể so với FAPI-52, trong khi hoạt tính trong khối u của nó vẫn duy trì cao hơn một chút trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ sau khi dùng.

Các dẫn xuất NOTA có FAPI-42 và FAPI-52 đã được triển khai để hình thành các phức chất nhôm florua để cho phép chụp ảnh với F-18. Như được hiển thị trong hình 39, cả hai hợp chất chứng tỏ sự hấp thu vào khối u nhanh chóng trong hình ảnh động vật nhỏ của chuột ghép ngoại lai HT-1080-FAP. Mặc dù cả hai hợp chất này chủ yếu được bài tiết theo đường thận, nhưng việc đào thải qua đường mật cũng được quan sát thấy. Trong khi sự bài tiết qua thận nhanh hơn đối với FAPI-52, thì sự tích tụ trong khối u cao hơn, sự duy trì trong khối u dài hơn và tỷ lệ ở đường mật thấp hơn lại có lợi cho FAPI-42.

Tài liệu tham khảo

- 1 Loktev, A. và đồng tác giả. Một phương pháp mới cho chụp ảnh khối u bằng cách hướng mục tiêu ung thư kết hợp với nguyên bào sợi. *Journal of nuclear medicine : xuất bản chính thức, Hiệp hội Y học hạt nhân*:10.2967/jnumed.118.210435 (2018).
- 2 Lindner, T. và đồng tác giả. Phát triển phối tử trị liệu dựa trên quinolin cho hướng mục tiêu của các protein hoạt tính nguyên bào sợi. *Tạp chí y học hạt nhân: xuất bản chính thức, Hiệp hội Y học hạt nhân*, doi:10.2967/jnumed.118.210443 (2018).
- 3 Giesel, F. và đồng tác giả. FAPI-PET/CT: đánh giá phân phối sinh học và đo liều sơ bộ của hai chất DOTA có chứa FAP mục tiêu cho các bệnh

nhân bị các loại ung thư khác nhau. *Tạp chí y học hạt nhân: xuất bản chính thức, Hiệp hội Y học hạt nhân*, doi:10.2967/jnumed.118.215913 (2018).

Ví dụ 6: Xác định đặc tính FAPI trong ống nghiệm và trong cơ thể

Dữ liệu tiền lâm sàng

Với mục đích là nhằm mục tiêu có chọn lọc khối u não dương tính với FAP, các thí nghiệm ban đầu đã được thực hiện trên những con chuột mang khối u bằng cách sử dụng kiểu ghép ngoại lai u nguyên bào thần kinh đệm ở người U87MG. Sự tích tụ trong khối u và sự phân bố trong các bộ phận trong cơ thể của FAPI-02 và -04 được đánh dấu phóng xạ đã được phân tích bằng hình ảnh PET ở động vật nhỏ cũng như trong nghiên cứu phân bố sinh học. Như được hiển thị trong hình 40 và 41, cả FAPI-02 và -04 đều cho thấy sự hấp thu trong khối u nhanh chóng và hoạt tính thấp ở mức không đáng kể trong các bộ phận cơ thể khỏe mạnh và trong máu.

Dữ liệu lâm sàng

Theo phân loại của WHO năm 2016, u thần kinh đệm được chia thành WHO u thần kinh đệm dạng tự nhiên IDH bậc I-IV và WHO u thần kinh đệm đột biến IDH bậc II-IV. U thần kinh đệm WHO bậc IV thường gặp nhất là u nguyên bào thần kinh đệm.

Chụp ảnh PET lâm sàng được thực hiện ở 18 bệnh nhân u thần kinh đệm (5 u thần kinh đệm đột biến IDH, 13 u nguyên bào thần kinh đệm dạng tự nhiên IDH; xem bảng 10). Như được thể hiện trong hình 42-44, u nguyên bào thần kinh đệm dạng tự nhiên IDH và u thần kinh đệm đột biến bậc III/IV, nhưng không phải bậc II cho thấy sự hấp thu của chất đánh dấu tăng cao. Trong u nguyên bào thần kinh đệm, các tác giả sáng chế quan sát thấy các điểm có sự hấp thu tăng cao trong hình chiếu trên các khu vực được tăng cường tương phản.

Kết luận

Sự hấp thu chất đánh dấu tăng trong u nguyên bào thần kinh đệm dạng tự nhiên IDH và u tế bào hình sao đột biến IDH bậc cao, nhưng không phải trong u tế bào hình sao lan toả có thể cho phép phân biệt không xâm lấn giữa u thần kinh đệm đột biến IDH cấp độ thấp và cấp độ cao, và hữu ích cho những nghiên cứu tiếp theo. Sự hấp thu chất đánh dấu không đồng nhất trong u nguyên bào thần kinh đệm có thể hữu ích cho việc lập kế hoạch sinh thiết.

Bảng 10: Đặc điểm bệnh nhân

Số của bệnh nhân	Tuổi (năm)	Trạng thái IDH	Chẩn đoán	Bậc WHO	Vị trí	Phẫu thuật sinh thiết	Tiền điều trị
1	57	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Phải thùy đỉnh	Sinh thiết	Hóa xạ trị
2	65	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Hai bên trán	Sinh thiết	Không
3	66	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Trái thùy đỉnh và thái dương	Sinh thiết	Không
4	64	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Phải thái dương	Cắt đoạn	Hóa xạ trị
5	58	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Lách	Sinh thiết	Không
6	48	Dạng tự	U nguyên	IV	Trái trán	Cắt	Hóa xạ trị

		nhiên	bào thần kinh đệm		– thái dương – thùy đỉnh	đoạn	
7	20	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Phải đồi thị/ thái dương	Sinh thiết	Không
8	54	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Trái thái dương	Cắt đoạn	Không
9	56	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Hạch nền	Cắt đoạn cục bộ	Không
10	61	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Phải thái dương	Cắt đoạn	Không
11	86	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Vành tia	Sinh thiết	Hóa trị
12	68	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Thẻ chai	Sinh thiết	Không
13	71	Dạng tự nhiên	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Trái thái dương	Sinh thiết	Không
14	29	Đột biến IDH1 R132H	U nguyên bào thần kinh đệm	IV	Phải thái dương – thùy đỉnh	Cắt đoạn	Không

15	47	Đột biến IDH1 R132H	Tự ghép u tế bào hình sao	III	Trán phải	Cắt đoạn	Không
16	47	Đột biến IDH1 R132H	Khuyếch tán u tế bào hình sao	II	Trái thùy đỉnh	Sinh thiết	Không
17	47	Đột biến IDH1 R132C	Khuyếch tán u tế bào hình sao	II	Trái phải	Cắt đoạn	Không
18	43	Đột biến IDH1 R132H	Khuyếch tán u tế bào hình sao	II	Trái trán-thùy đỉnh	Sinh thiết	Hóa trị

Ví dụ 7: Xác định đặc tính FAPI trong ống nghiệm và trên cơ thể sống

Các thử nghiệm tái hấp thu

Đối với các thử nghiệm tái hấp thu, FAPI-04 và -46 được đánh dấu Lu¹⁷⁷ (5 MBq/nmol trong DMEM) đã được thêm vào các tế bào HT-1080-FAP và được ủ trong 60 phút ở 4°C và 37°C, tương ứng. Môi trường phóng xạ đã được loại bỏ và các tế bào được rửa hai lần bằng dung dịch muối đệm photphat (PBS) có độ pH 7,4. Sau đó, môi trường không phóng xạ có và không có FAPI không đánh dấu (1 μ M) đã được cho thêm vào trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 6 giờ. Các tế bào được rửa hai lần với PBS có độ pH 7,4. Để loại bỏ hoạt tính liên kết bề mặt, các tế bào được ủ bằng glyxin-HCl (1 M trong PBS, pH 2,2) trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa hai lần bằng PBS đá lạnh, các tế bào được ly giải với 1,4 ml dung dịch đệm ly giải (NaOH 0,3 M, SDS 0,2%) để xác

định phân được nội hóa. Đối với các tế bào được ủ ở nhiệt độ 4°C, tất cả các bước rửa và rửa giải được thực hiện bằng cách sử dụng bộ đệm đá lạnh. Độ phóng xạ được đo bằng cách sử dụng bộ đếm γ ((Packard Cobra II), được chuẩn hóa thành 1 triệu tế bào và được tính bằng tỷ lệ phần trăm của liều áp dụng (% AD; xem hình 47).

Xét nghiệm ức chế enzym

Để xác định hiệu quả ức chế tiềm năng của FAPI-04 đối với hoạt tính enzym của FAP, các xét nghiệm ức chế enzym được thực hiện bằng cách sử dụng protein FAP tái tổ hợp ở người (1 pmol/giếng) trong đĩa 48 giếng. Sau khi ủ FAPI-04 hoặc Talabostat (0-1.000 nM/giếng) với FAP ở người trong 30 phút ở 37°C, chất nền FAP florogen Z-GP-AMC đã được thêm đến nồng độ cuối cùng 0-200 μ M/giếng và ủ trong 60 phút ở 37°C. Hoạt tính enzym của FAP được xác định bằng cách đo cường độ huỳnh quang của sản phẩm phản ứng AMC ở 360/460nm bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa SpectraMax M2 (Molecular Devices, San José, Hoa Kỳ) (xem hình 46).

Sử dụng nhiều liều FAPI-04 cho những con chuột mang khối u HT-1080-FAP

Đối với các thí nghiệm phân bố sinh học, những con chuột BALB/c nu/nu 8 tuần tuổi (Charles River) được tiêm dưới da vào thân phải với 5 triệu tế bào HT-1080-FAP tương ứng. Khi kích thước của khối u đạt xấp xỉ 1 cm³, hợp chất được đánh dấu phóng xạ được tiêm qua tĩnh mạch đuôi. Nhóm các động vật đầu tiên được tiêm một liều 177Lu-FAPI-04 (2 MBq mỗi con), trong khi nhóm thứ hai nhận được hai liều mỗi liều 1 MBq, với liều thứ hai được tiêm 4 giờ sau lần tiêm đầu tiên. Nhóm thứ ba được tiêm tổng cộng ba liều, với liều ban đầu là 1 MBq mỗi con chuột, sau đó là 0,5 MBq 2 giờ và thêm 0,5 MBq 4 giờ sau lần tiêm thứ nhất. Các con vật (n = 3 cho mỗi điểm thời gian) đã bị chết 8 và 24 giờ sau lần tiêm đầu tiên. Độ phóng xạ phân tán được đo trong tất cả các cơ quan bị mổ xẻ và trong máu bằng cách sử dụng bộ đếm (Cobra Autogamma, Packard).

Các giá trị được biểu thị bằng phần trăm liều tiêm trên mỗi gram mô (% ID/g) (xem hình 48).

Ví dụ 8: Xác định đặc tính FAPI trong ống nghiệm và trên cơ thể sống

Quy trình thử nghiệm và đánh giá lâm sàng

Tất cả các thử nghiệm trong ống nghiệm và trên cơ thể sống cũng như việc đánh giá lâm sàng của các dẫn xuất FAPI được thực hiện như đã được mô tả trong tài liệu ban đầu và theo Loktev và đồng tác giả¹ và Lindner và đồng tác giả².

Kết quả

Xác định đặc tính trong ống nghiệm đối với các dẫn xuất F-18-FAPI

Tất cả các thử nghiệm được thực hiện tương tự đối với FAPI-42 (đánh dấu AIF-18) hoặc FAPI-72 (đánh dấu F-18 nicotinamit).

Hợp chất	IC ₅₀ (nM)	Hợp chất	IC ₅₀ (nM)
FAPI-72	2,4	FAPI-74	9,2
FAPI-73	5,4	FAPI-75	2,9

Bảng 11. Giá trị EC₅₀ của các dẫn xuất FAPI được chọn khi xác định bằng xét nghiệm liên kết cạnh tranh

Xác định sự thanh thải bể máu

Để ước tính tốc độ thanh thải của hợp chất, thời gian bán hủy được tính toán bằng sự suy giảm hàm mũ hai pha giả định từ các giá trị SUV trung bình (0,375-60 phút) của tim như là đại diện của bể máu. Tất cả các hợp chất được chọn bị thanh thải rất nhanh với thời gian bán hủy dưới 10 phút. Các giá trị cao ổn định được tính toán, cao hơn đối với FAPI-13, -21, -36 được đánh dấu Ga-68 và FAPI-74 được đánh dấu AIF-18, về mặt lý thuyết tương ứng với phần cao hơn của hợp chất không bị thanh thải do liên kết không đặc hiệu hoặc còn lại trong vòng tuần hoàn (Bảng 12). Như một ví dụ cho việc thanh thải nhanh, các

đường cong hoạt tính- thời gian cho FAPI-04 và -46 giữa 0 và 15 phút được thể hiện trong hình 53.

Hợp chất	Thành thải hồ máu ($T_{1/2}$ [phút])	Giá trị cao ổn định (SUV trung bình)
FAPI-04	7,1	0,21
FAPI-13	5,5	0,27
FAPI-21	5,1	0,31
FAPI-36	5,0	0,58
FAPI-46	5,3	0,19
FAPI-74	2,4	0,32

Bảng 12. Chu kỳ bán hủy hồ máu và giá trị cao ổn định lý thuyết của các dẫn xuất FAPI được chọn đã được tính toán từ giá trị SUV trung bình bằng sự suy giảm hàm mũ hai pha giả định. Để rõ ràng, chỉ có tỉ lệ xác định giá trị chu kỳ bán hủy là được liệt kê.

Chụp ảnh ở động vật nhỏ của các dẫn xuất F-18-FAPI ở những con chuột mang khối u

Dựa trên những phát hiện này, chụp ảnh PET ở động vật nhỏ đã được thực hiện bằng cách sử dụng các dẫn xuất NOTA đánh dấu F-18 và các dẫn xuất FAPI được đánh dấu F-18-nicotinamit lên đến 140 phút sau khi tiêm tĩnh mạch chất đánh dấu phóng xạ vào những con chuột mang khối u HT-1080-FAP. Các dẫn xuất có F-18-nicotinamit, FAPI-72, -73 và -77 cho thấy sự tích tụ không nổi trội ở gan cũng như bài tiết qua đường mật, trong khi FAPI-78 được đào thải qua thận nhưng không cho thấy sự hấp thu vào khối u. Trong trường hợp các dẫn xuất NOTA được đánh dấu AIF-18, FAPI-74 và -75, có độ đặc hiệu mục tiêu cao và độ thanh thải nhanh đã được quan sát thấy, dẫn đến hình ảnh có độ tương phản cao, cho phép hiển thị rõ ràng các khối u dương tính với FAP (hình 50).

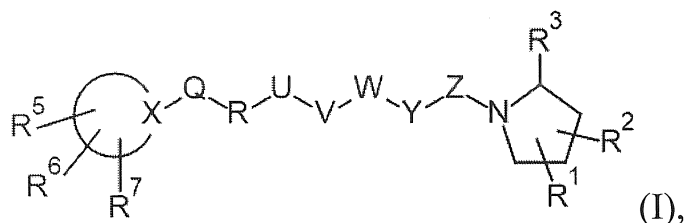
Sự phân bố các dẫn xuất F-18-FAPI trong bộ phận cơ thể của ở những con chuột mang khối u

Để phân tích hồ sơ dược động học cũng như sự hấp thu vào khối u trong cơ thể sinh vật sống, FAPI-75 được đánh dấu AlF-18 đã được sử dụng tiêm tĩnh mạch cho những con chuột mang khối u HT-1080-FAP. Sự phân bố hợp chất được đánh dấu phóng xạ trong bộ phận cơ thể được xác định bên ngoài cơ thể, trong máu, mô khỏe mạnh và khối u. Như được thể hiện trong hình 51, các hợp chất này thể hiện sự hấp thu vào khối u cao, mặc dù so với các dẫn xuất DOTA được đánh dấu Ga-68, thì các tác giả đã quan sát thấy có sự tích tụ cao hơn ở trong các mô khỏe mạnh, trong khi hiệu suất trong chụp ảnh PET là như nhau.

Các hạng mục

Các hạng mục sau đây thể hiện các phương án được ưu tiên theo sáng chế.

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó:

Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ với điều kiện là ít nhất 3 trong số Q, R, U, V, W, Y, Z có mặt;

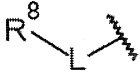
Q, R, U, V, W, Y, Z được chọn độc lập từ nhóm gồm: O, CH₂, NR⁴, C=O, C=S, C=NR⁴, HCR⁴ và R⁴CR⁴, với điều kiện là hai O không liền kề nhau;

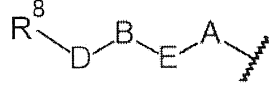
R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H, -OH, halo, C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, S-C₁₋₆-alkyl;

R³ được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, -B(OH)₂, -C(O)-alkyl, -C(O)-aryl, -C=C-C(O)-aryl, -C=C-S(O)₂-aryl, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, và 5-tetrazolyl;

R⁴ được chọn từ nhóm gồm: -H, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, aryl, và -C₁₋₆-aralkyl, mỗi -C₁₋₆-alkyl nói trên được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế, được chọn từ: -OH, oxo, halo và tùy ý được nối với Q, R, U, V, W, Y hoặc Z;

R⁵ được chọn từ nhóm gồm: -H, halo và C₁₋₆-alkyl;

R⁶ và R⁷ được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H,  và

, với điều kiện là R⁶ và R⁷ không đồng thời là H,

trong đó

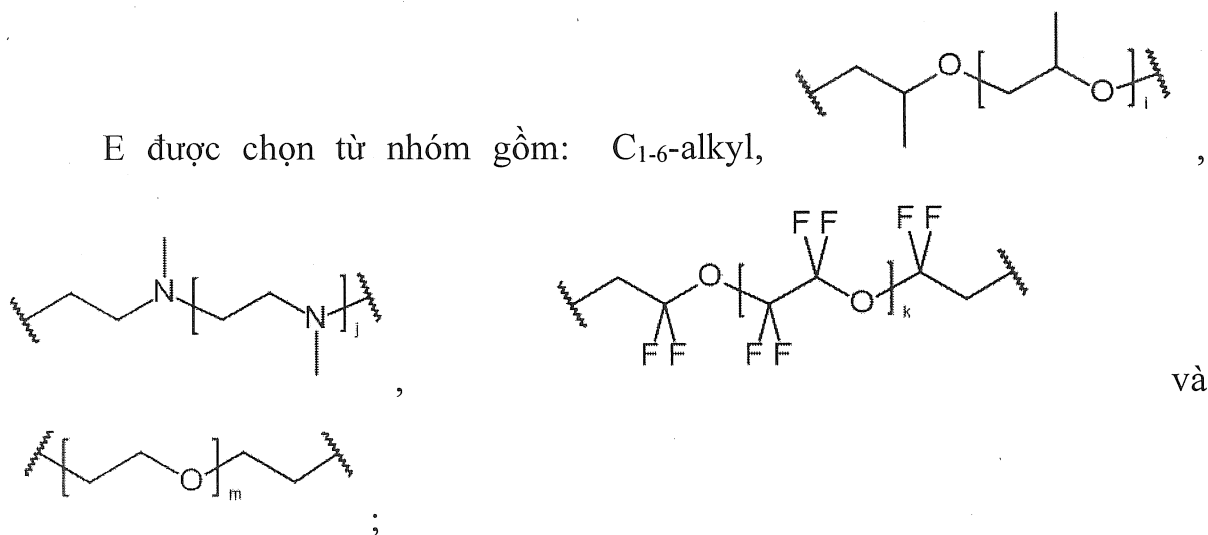
L là mối liên kết,

trong đó D, A, E và B có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ, tốt hơn là trong đó ít nhất A, E và B có mặt, trong đó khi có mặt thì:

D là môi liên kết;

A được chọn từ nhóm gồm: NR^4 , O, S, và CH_2 ;

E được chọn từ nhóm gồm: C_{1-6} -alkyl,



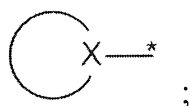
trong đó i là 1, 2, hoặc 3;

trong đó j là 1, 2, hoặc 3;

trong đó k là 1, 2, hoặc 3;

trong đó m là 1, 2, hoặc 3;

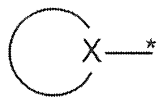
A và E cùng nhau tạo thành nhóm được chọn từ: xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, tốt hơn là heteroxycloalkyl, trong đó A và E có thể là đơn, đôi và đa vòng, tốt hơn là đơn vòng; mỗi A và E được thể tùy ý bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ: -H, $-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, alkenyl, heteroalkenyl, xycloalkenyl, xycloheteroalkenyl, alkynyl, aryl, và $-\text{C}_{1-6}$ -aralkyl, mỗi $-\text{C}_{1-6}$ -alkyl nói trên được thể tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH, oxo, halo; và tùy ý được nối với A, B, D, E hoặc



B được chọn từ nhóm gồm: S, NR^4 , $\text{NR}^4\text{-O}$, $\text{NR}^4\text{-C}_{1-6}$ -alkyl, $\text{NR}^4\text{-C}_{1-6}$ -alkyl- NR^4 , và dị vòng đơn hoặc đôi thom hoặc không thom có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S,

tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó NR^4 - C_{1-6} -alkyl- NR^4 và dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm gồm: C_{1-6} -alkyl, aryl, C_{1-6} -aralkyl; và;

R^8 được chọn từ nhóm có chứa gốc phóng xạ, chất càn hóa, thuốc nhuộm huỳnh quang, chất tương phản và các kết hợp của chúng;



là một gốc 1-naphtyl hoặc một dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó có 2 nguyên tử vòng giữa nguyên tử N và X; dị vòng nói trên tùy ý còn bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N và S; và X là nguyên tử cacbon;

hoặc một chất hỗn biến, triệt quang, hydrat, dung solvat hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo mục 1, trong đó:

(i) Q, R, U là CH_2 có mặt hoặc vắng mặt riêng lẻ;

V là CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ hoặc $\text{C}=\text{NR}^4$;

W là NR^4 ;

Y là HCR^4 ; và

Z là $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ hoặc $\text{C}=\text{NR}^4$; và/hoặc

(ii) Q và R vắng mặt;

U là CH_2 và có mặt hoặc vắng mặt;

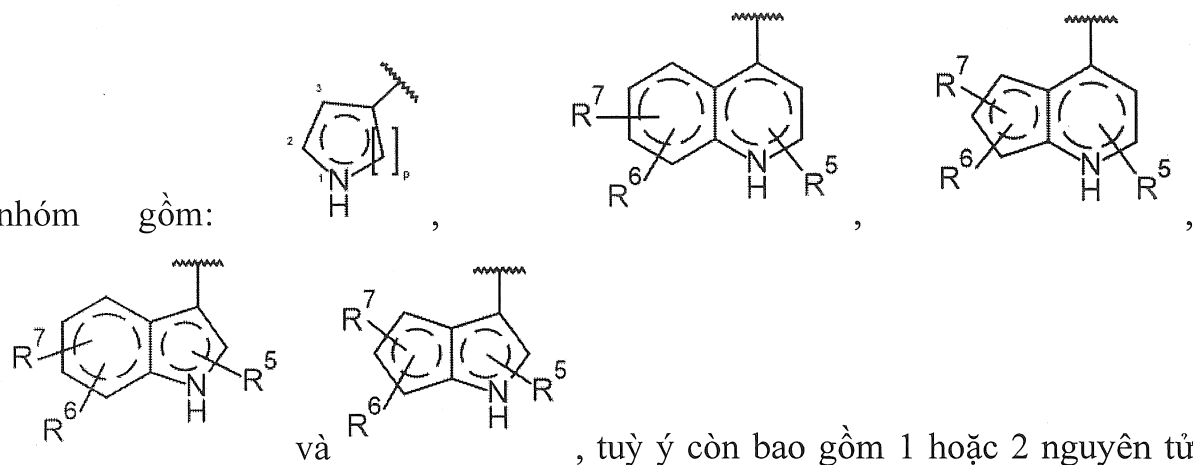
R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H và halo;

R^3 được chọn từ nhóm gồm: -H, -CN, và $-\text{B}(\text{OH})_2$;

R^4 được chọn từ nhóm gồm: -H và $-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, trong đó $-\text{C}_{1-6}$ -alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 3 nhóm thế, được chọn từ -OH.

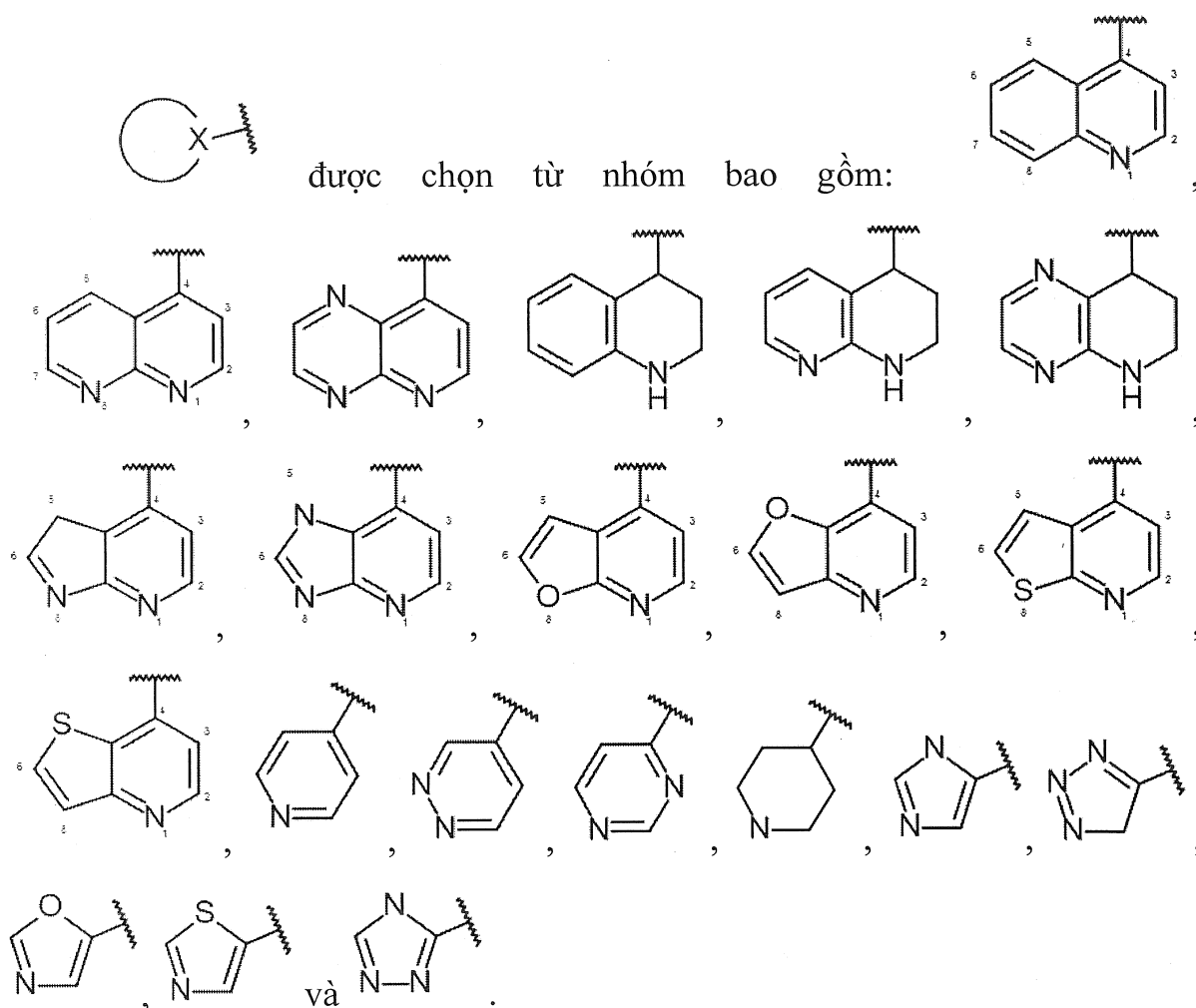
3. Hợp chất theo mục 1 hoặc 2, trong đó:  được chọn từ

nhóm gồm:

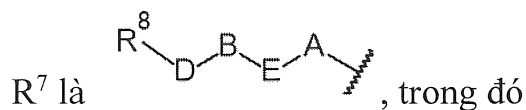


và , tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N, và S.

4. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó:

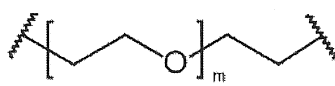


5. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó: R^5 và R^6 là H;

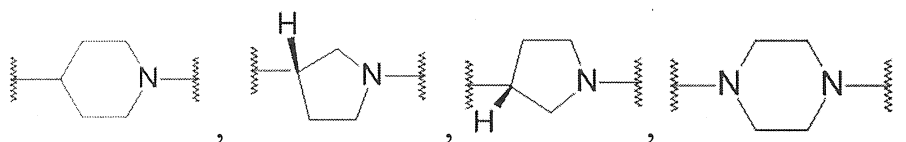


D vắng mặt;

A là O, S, CH_2 , NH, NCH_3 ;

E là C_{1-6} -alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3;

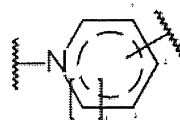
A và E cùng nhau tạo thành 1 nhóm được chọn từ:



B là NR^4 - C_{1-6} -alkyl hoặc dị vòng đơn hoặc đôi thơm hoặc không thơm chứa N có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ: O, N và S, tốt hơn là còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử N, tốt hơn là trong đó dị vòng chứa N được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế, được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} -alkyl, aryl, C_{1-6} -aralkyl.

6. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó:

(i) dị vòng chứa N có trong B là dị vòng đơn thơm hoặc không thơm:



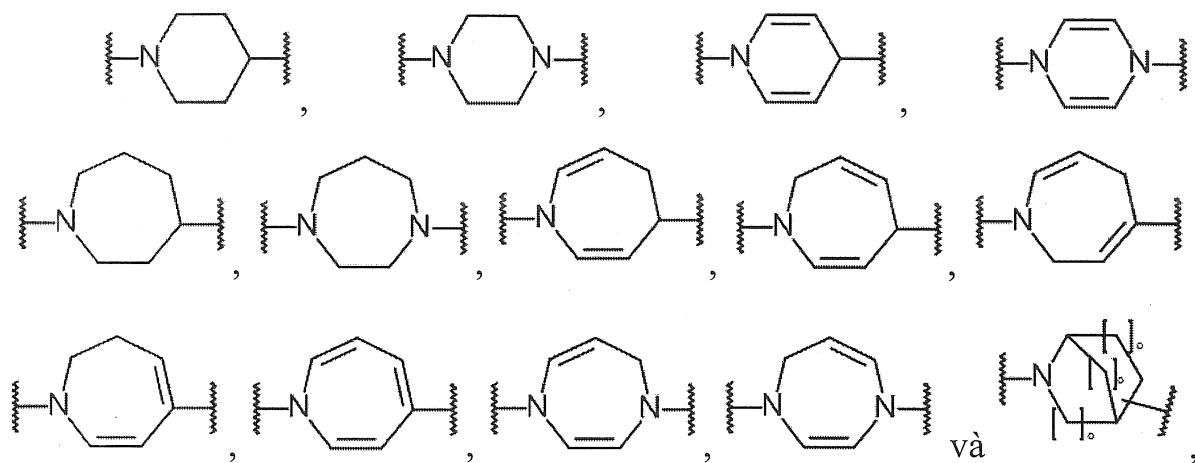
, trong đó

dị vòng này tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, được chọn từ O, N và S, tùy ý còn chứa 1 N;

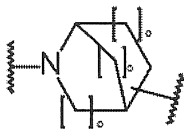
 được gắn vào vị trí 1, 2, hoặc 3, tốt hơn là vị trí 2; l là 1 hoặc 2;

trong đó, tùy ý dị vòng chứa N được thế bằng C_{1-6} -alkyl và/hoặc

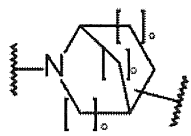
(ii) dị vòng chứa N có trong B được chọn từ nhóm bao gồm:



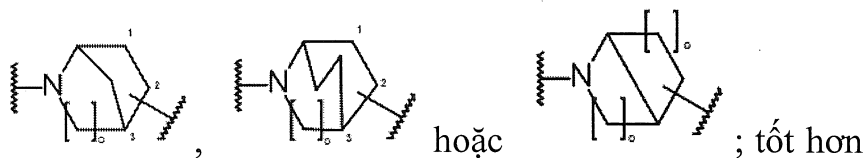
tùy ý, trong đó dị vòng có chứa N được thế bằng C_{1-6} -alkyl;

trong đó, nếu dị vòng chứa N có trong B là , thì dị vòng tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, tùy ý còn bao gồm 1 N, tùy ý bao gồm một hoặc nhiều chuỗi bên (ví dụ dẫn xuất axit amin);

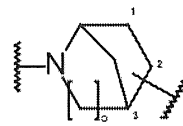
 được gắn vào vị trí 1, 2, hoặc 3, tốt hơn là vị trí 2; o là 1 hoặc 2,

tốt hơn là, nếu dị vòng chứa N có trong B là , thì dị vòng

chứa N có trong B là:



nữa là, nếu dị vòng chứa N có trong B là



, thì dị vòng chứa N có

trong B là



hoặc



7. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó:

Q, R, U vắng mặt;

V là C=O;

W là NH;

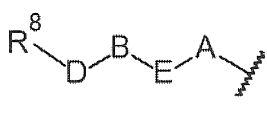
Y là CH₂;

Z là C=O;

R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm gồm: -H và halo;

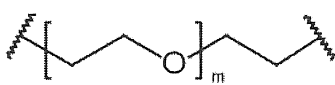
R³ là -CN;

R⁵ và R⁶ là H;

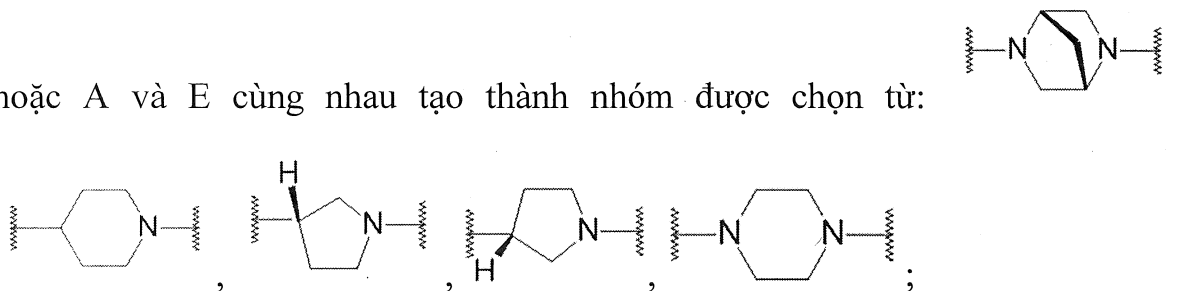
R⁷ là , trong đó

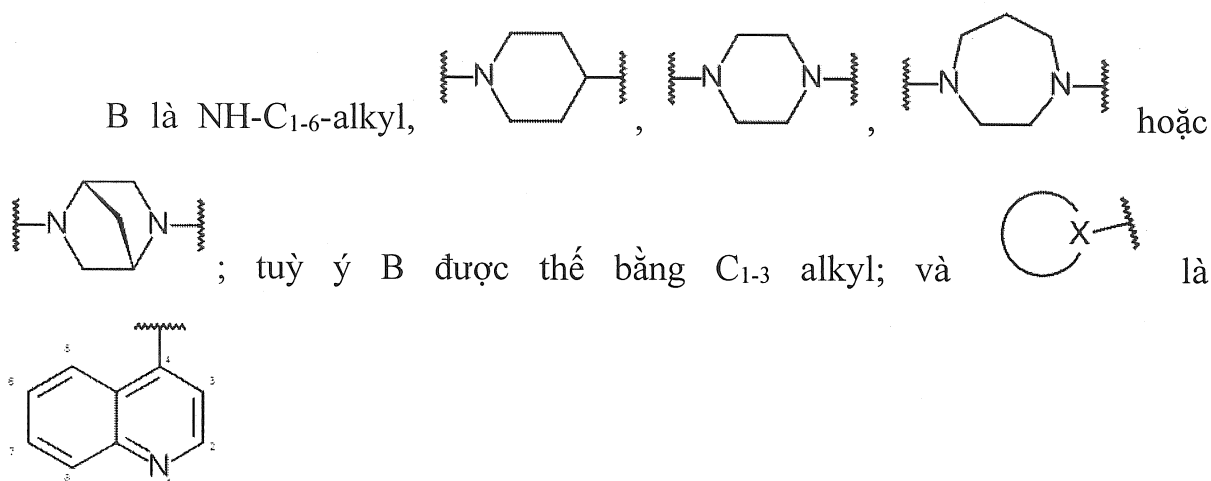
D vắng mặt;

A là O, S, CH₂, NH, NCH₃;

E là C₁₋₆-alkyl hoặc , trong đó m là 1, 2, hoặc 3;

hoặc A và E cùng nhau tạo thành nhóm được chọn từ:





8. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl, và/hoặc

trong đó C₁₋₆-aralkyl được chọn từ nhóm bao gồm: benzyl, phenyl-ethyl, phenyl-propyl, và phenyl-butyl.

9. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên, trong đó R⁸ là một gốc phóng xạ, trong đó gốc phóng xạ này là một đồng vị huỳnh quang, đồng vị phóng xạ, thuốc phóng xạ hoặc các kết hợp của chúng, tốt hơn là, trong đó gốc phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm: đồng vị phát xạ bức xạ alpha, đồng vị phát xạ bức xạ beta, đồng vị phát xạ bức xạ gama, đồng vị phát xạ điện tử Auger, đồng vị phát xạ tia X, đồng vị phát xạ huỳnh quang, chẳng hạn như: C¹¹, F¹⁸, Cr⁵¹, Ga⁶⁷, Ga⁶⁸, In¹¹¹, Tc^{99m}, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, La¹³⁹, La¹⁴⁰, Yb¹⁷⁵, Sm¹⁵³, Ho¹⁶⁶, Y⁸⁸, Y⁹⁰, Pm¹⁴⁹, Dy¹⁶⁵, Er¹⁶⁹, Lu¹⁷⁷, Sc⁴⁷, Pr¹⁴², Gd¹⁵⁹, Bi²¹², Bi²¹³, As⁷², Se⁷², Ru⁹⁷, Pd¹⁰⁹, Rh¹⁰⁵, Rh^{101m}, Sb¹¹⁹, Ba¹²⁸, I¹²³, I¹²⁴, I¹³¹, Hg¹⁹⁷, At²¹¹, Eu¹⁵¹, Eu¹⁵³, Eu¹⁶⁹, Tl²⁰¹, Pb²⁰³, Pb²¹², Cu⁶⁴, Cu⁶⁷, Re¹⁸⁸, Re¹⁸⁶, Au¹⁹⁸, Ac²²⁵, Th²²⁷ và Ag¹⁹⁹, tốt hơn là F¹⁸, Cu⁶⁴, Ga⁶⁸, Y⁹⁰, Tc^{99m}, Sm¹⁵³, Lu¹⁷⁷, Re¹⁸⁸.

10. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó R⁸ là một thuốc nhuộm huỳnh quang được chọn từ nhóm bao gồm các loại thuốc

nhuộm huỳnh quang sau: Xanten, Acridin, Oxazin, Cynin, thuốc nhuộm Styryl, Cumarin, Porphin, các phức chất phối tử - kim loại, các protein huỳnh quang, tinh thể nano, Perylen, Bo-dipyrometen và Phtaloxyanin cũng như các liên hợp và kết hợp của các loại thuốc nhuộm này.

11. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó R^8 là một chất càng hoá tạo thành phức chất với các cation kim loại hoạt trị hai hoặc ba, tốt hơn là trong đó chất càng hoá được chọn từ nhóm bao gồm: axit 1,4,7,10-tetraazaxyclododecan- N,N',N,N' -tetraaxetic (DOTA), axit etylendiamintetraaxetic (EDTA), axit 1,4,7-triazaxyclononan-1,4,7-triaxetic (NOTA), trietylentetramin (TETA), axit iminodixetic, axit dietylentriamin- N,N,N',N',N'' -pentaaxetic (DTPA), axit bis-(cacboxymetylimidazol)glyxin và axit 6-Hydrazinopyridin-3-cacboxylic (HYNIC).

12. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó R^8 là một chất tương phản có chứa hoặc bao gồm một chất thuận từ, tốt hơn là, trong đó chất thuận từ bao gồm hoặc có chứa các hạt nano thuận từ.

13. Dược phẩm bao gồm hoặc có chứa ít nhất một hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, và, tùy ý một chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

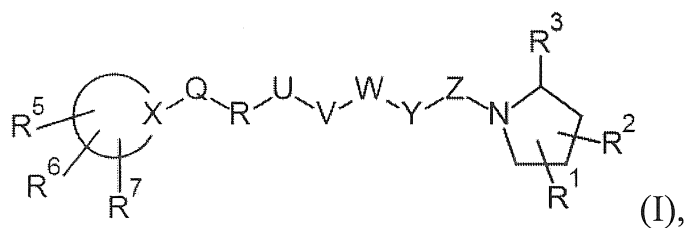
14. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12 hoặc dược phẩm theo điểm 13 để sử dụng trong chẩn đoán hoặc điều trị bệnh được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) ở động vật hoặc người, tốt hơn là trong đó bệnh này được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của protein kích hoạt nguyên bào sợi (FAP) được chọn từ nhóm bao gồm: ung thư, viêm mạn tính, xơ vữa động mạch, u xơ, tái tạo mô và sẹo lồi

do rối loạn protein, tốt hơn là trong đó ung thư này được chọn từ nhóm bao gồm: ung thư vú, ung thư tuyến tụy, ung thư ruột non, ung thư đại tràng, ung thư trực tràng, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư thực quản, ung thư hạ hầu, ung thư vòm họng, ung thư thanh quản, tế bào u tủy, ung thư bong dai, ung thư biểu mô tiểu quản mật, ung thư biểu mô thận tế bào rõ ràng, khối u thần kinh, nhuyễn xương gây ung thư, ung thư mô liên kết, CUP (ung thư biểu mô không rõ nguyên nhân), ung thư biểu mô tuyến ức, u thần kinh đệm, u tế bào hình sao, ung thư biểu mô cổ tử cung và ung thư tuyến tiền liệt.

15. Bộ kit bao gồm hoặc có chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12 hoặc được phẩm theo điểm 13 và bộ hướng dẫn cho chẩn đoán và điều trị bệnh.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó:

Q, R và U vắng mặt;

V là C=O;

W là NH;

Y là CH₂;

Z là C=O;

R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm gồm -H và F;

R³ là -CN;

R⁵ và R⁶ là H;

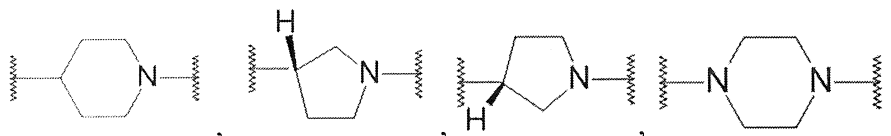
R⁷ là , trong đó

D vắng mặt;

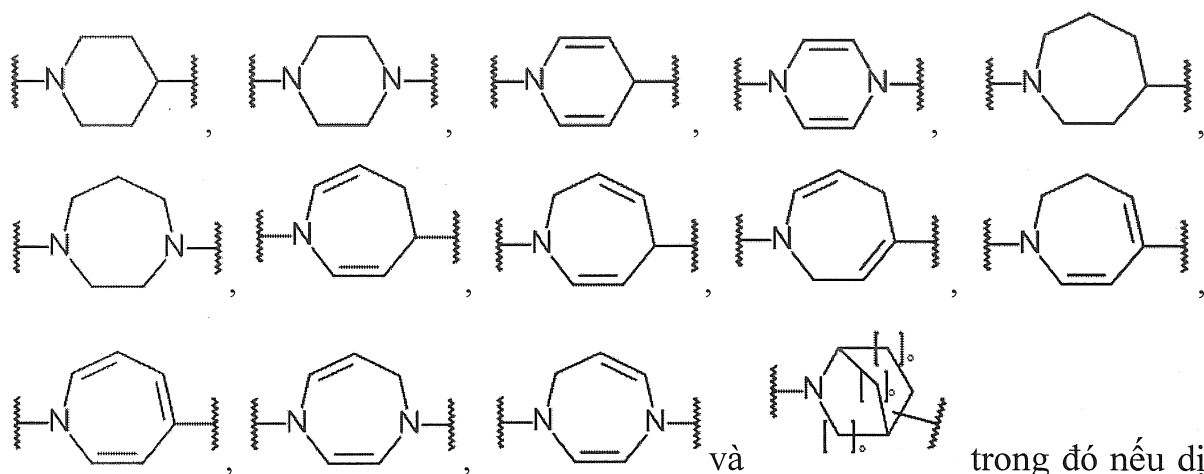
A là O, S, CH₂, NH hoặc NCH₃;

E là metyl, etyl, propyl hoặc butyl; hoặc

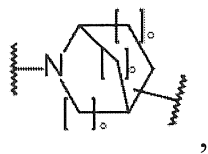
A và E cùng nhau tạo thành một nhóm được chọn từ :



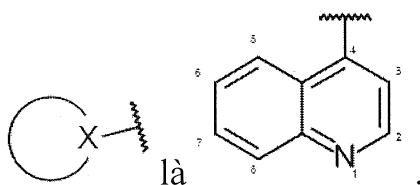
B là dị vòng chứa N được chọn từ nhóm bao gồm:



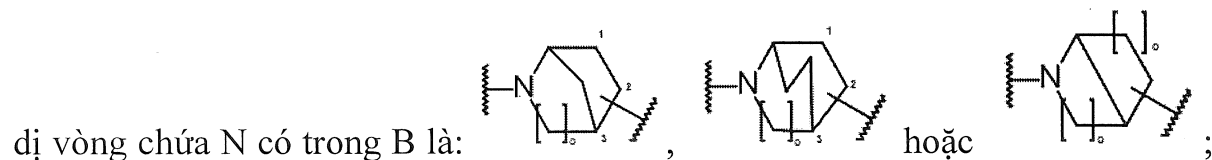
vòng chứa N là



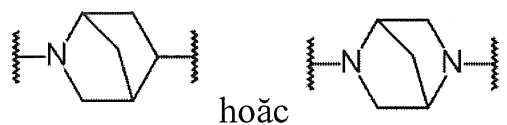
thì dị vòng này tùy ý còn bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, và o là 1 hoặc 2, tùy ý trong đó dị vòng chứa N này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} -alkyl, aryl, C_{1-6} -aralkyl; R^8 được chọn từ nhóm bao gồm gốc phóng xạ, chất càn hóa, thuốc nhuộm huỳnh quang, chất tương phản và các kết hợp của chúng; và



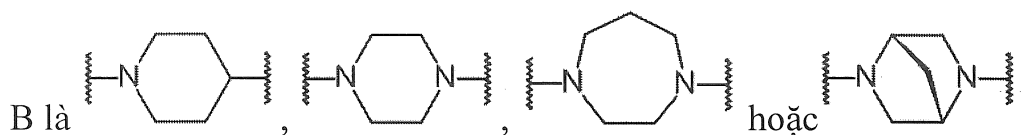
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:



tốt hơn là, dị vòng chứa N có trong B là



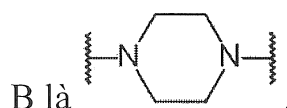
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó C₁₋₆-alkyl được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl và hexyl, và/hoặc

trong đó C₁₋₆-aralkyl được chọn từ nhóm bao gồm: benzyl, phenyl-ethyl, phenyl-propyl, và phenyl-butyl.

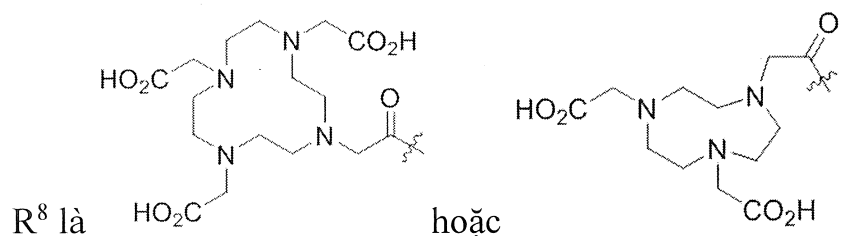
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 4, trong đó



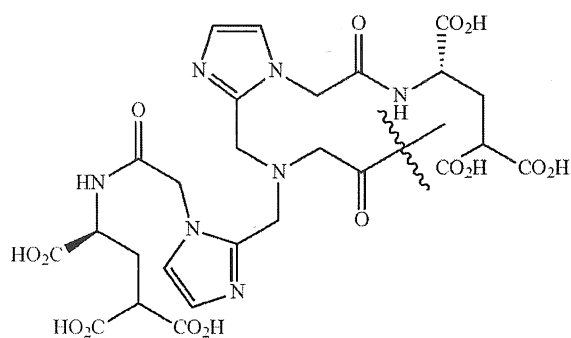
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó E là C₃H₆.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó A là O hoặc NCH₃.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó



9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó

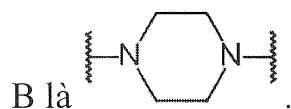


R⁸ là

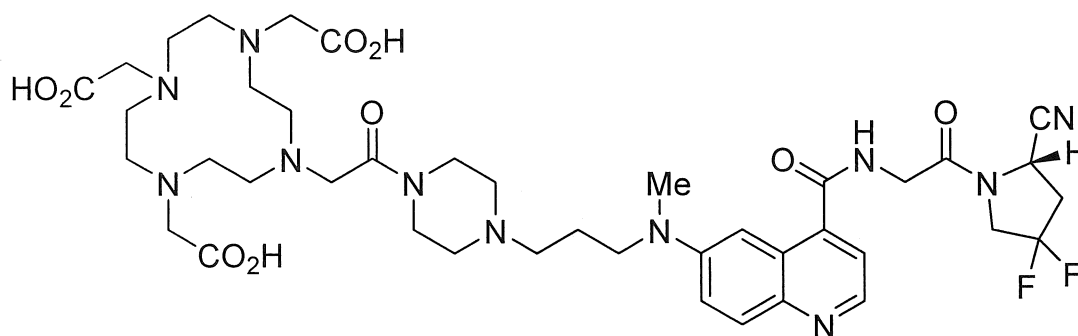
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó

A là O hoặc NCH₃

E là C₃H₆; và



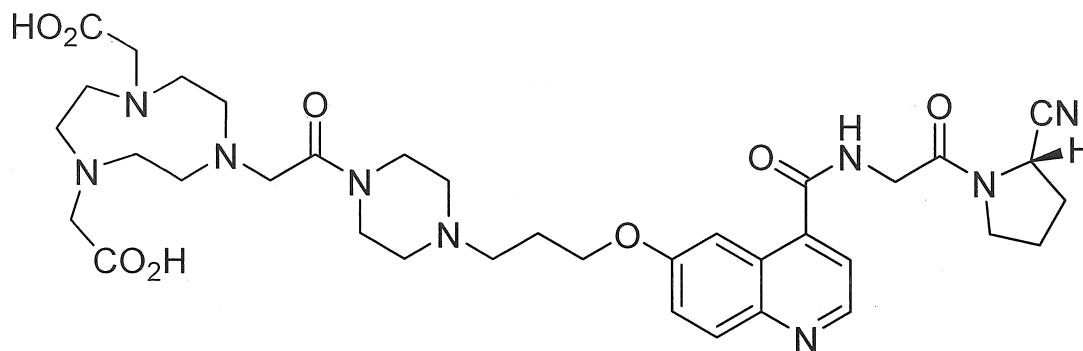
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau:



12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này được đánh dấu phóng xạ với ⁶⁸Ga hoặc ⁹⁰Y.

13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này được đánh dấu phóng xạ với ⁶⁸Ga.

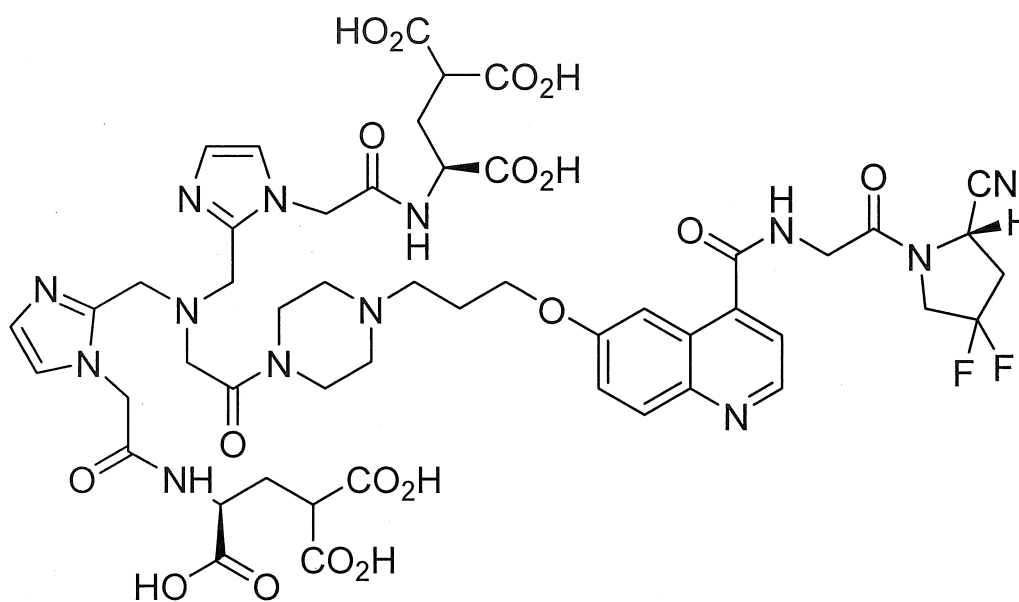
14. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau



15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đánh dấu phóng xạ với ^{18}F , ^{64}Cu , hoặc ^{68}Ga .

16. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đánh dấu phóng xạ với ^{18}F .

17. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau:



18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này được đánh dấu phóng xạ với $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^8 là gốc phóng xạ, trong đó gốc phóng xạ là đồng vị huỳnh quang, đồng vị phóng xạ,

thuộc phóng xạ hoặc các kết hợp của chúng, tốt hơn là trong đó gốc phóng xạ này được chọn từ nhóm bao gồm đồng vị phát xạ bức xạ alpha, đồng vị phát xạ bức xạ beta, đồng vị phát xạ bức xạ gama, đồng vị phát xạ điện tử Auger, đồng vị phát xạ tia X, đồng vị phát xạ huỳnh quang, chẳng hạn như C^{11} , F^{18} , AlF^{18} , Cr^{51} , Ga^{67} , Ga^{68} , In^{111} , Tc^{99m} , Re^{186} , Re^{188} , La^{139} , La^{140} , Yb^{175} , Sm^{153} , Ho^{166} , Y^{88} , Y^{90} , Pm^{149} , ^{165}Dy , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{47}Sc , Pr^{142} , Gd^{159} , Bi^{212} , Bi^{213} , As^{72} , Se^{72} , Ru^{97} , Pd^{109} , Rh^{105} , Rh^{101m} , Sb^{119} , Ba^{128} , I^{123} , I^{124} , I^{131} , Hg^{197} , At^{211} , Eu^{151} , Eu^{153} , Eu^{169} , Tl^{201} , Pb^{203} , Pb^{212} , Cu^{64} , Cu^{67} , Re^{188} , Re^{186} , Au^{198} , Ac^{225} , Th^{227} và Ag^{199} .

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó R^8 là thuốc nhuộm huỳnh quang được chọn từ nhóm bao gồm các loại thuốc nhuộm huỳnh quang sau: Xanten, Acridin, Oxazin, Cynin, thuốc nhuộm Styryl, Cumarin, Porphin, các phức chất phối tử - kim loại, các protein huỳnh quang, tinh thể nano, Perylen, Bo-dipyrometen và Phtaloxyanin cũng như các liên hợp và kết hợp của các loại thuốc nhuộm này.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó R^8 là chất càng hoá tạo thành phức chất với các cation kim loại hoá trị hai hoặc ba, tốt hơn là trong đó chất càng hoá này được chọn từ nhóm bao gồm: axit 1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-N,N',N,N'-tetraaxetic (DOTA), axit etylendiamintetraaxetic (EDTA), axit 1,4,7-triazaxyclononan-1,4,7-triaxetic (NOTA), trietylentetramin (TETA), axit iminodioxetic, axit dietylentriamin-N,N,N',N',N''-pentaaxetic (DTPA), axit bis-(cacboxymetylimidazol)glyxin và axit 6-Hydrazinopyridin-3-cacboxylic (HYNIC).

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó R^8 là chất tương phản có chứa hoặc bao gồm chất thuận từ, tốt hơn là, trong đó chất thuận từ bao gồm hoặc có chứa các hạt nano thuận từ.

23. Dược phẩm bao gồm hoặc có chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, và, tùy ý chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

24. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó dược phẩm này bao gồm hợp chất theo điểm 13.

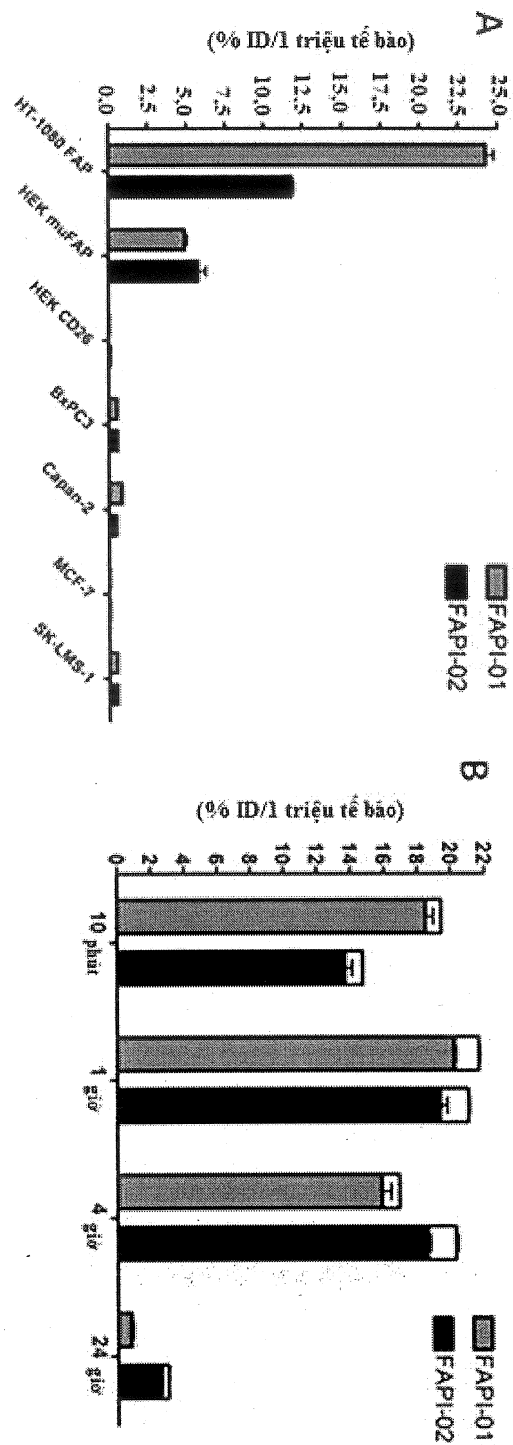
25. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó dược phẩm này bao gồm hợp chất theo điểm 16.

26. Bộ kit bao gồm hoặc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc dược phẩm theo điểm 9 và bộ hướng dẫn cho việc chẩn đoán hoặc điều trị bệnh.

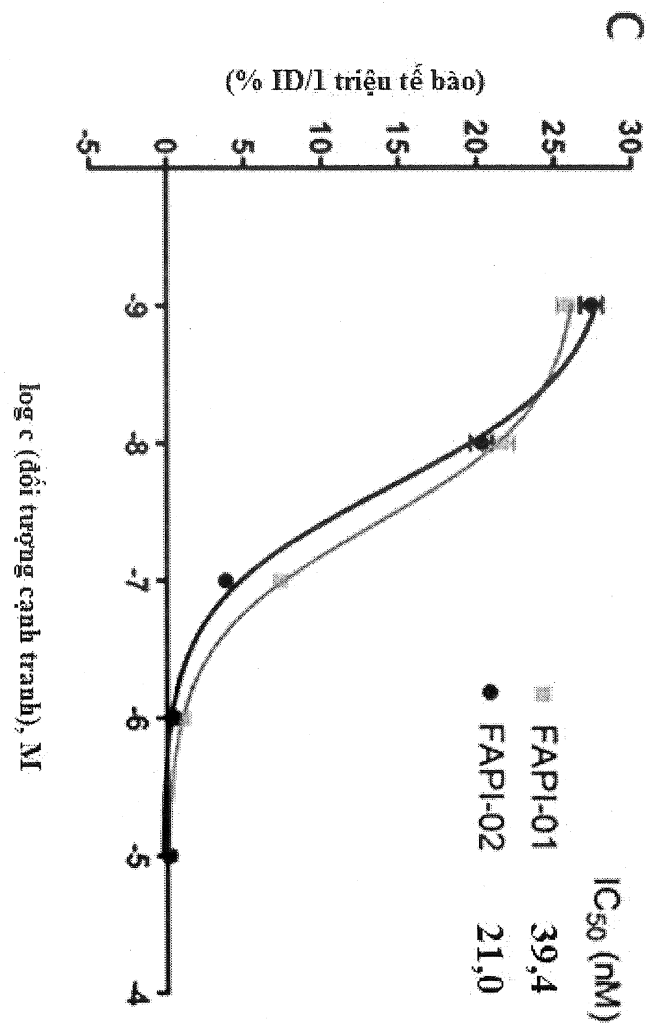
27. Bộ kit theo điểm 26, trong đó bộ kit này bao gồm hợp chất theo điểm 11 hoặc 13 hoặc dược phẩm theo điểm 24.

28. Bộ kit theo điểm 26, trong đó bộ kit này bao gồm hợp chất theo điểm 14 hoặc 16 hoặc dược phẩm theo điểm 25.

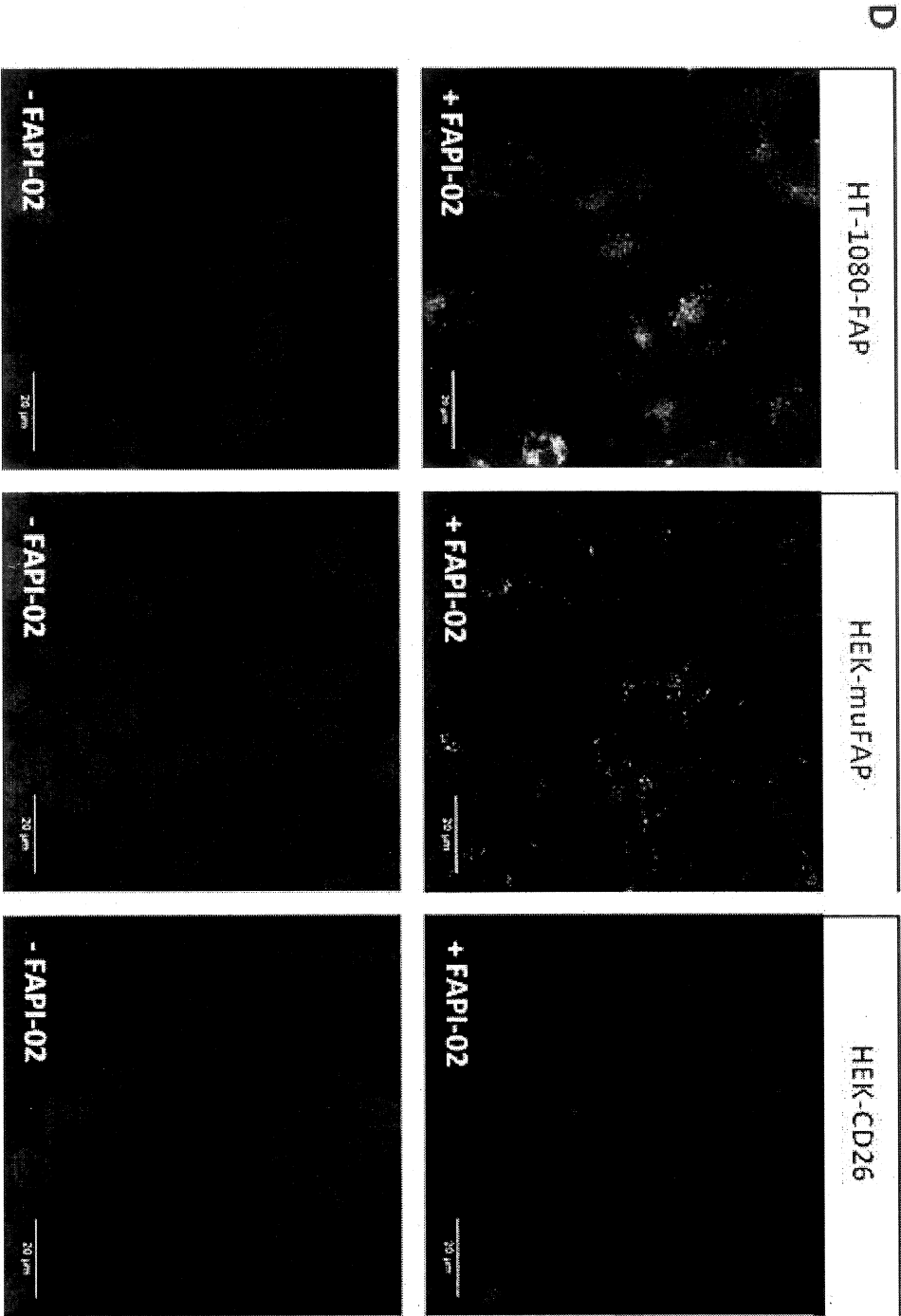
Hình 1



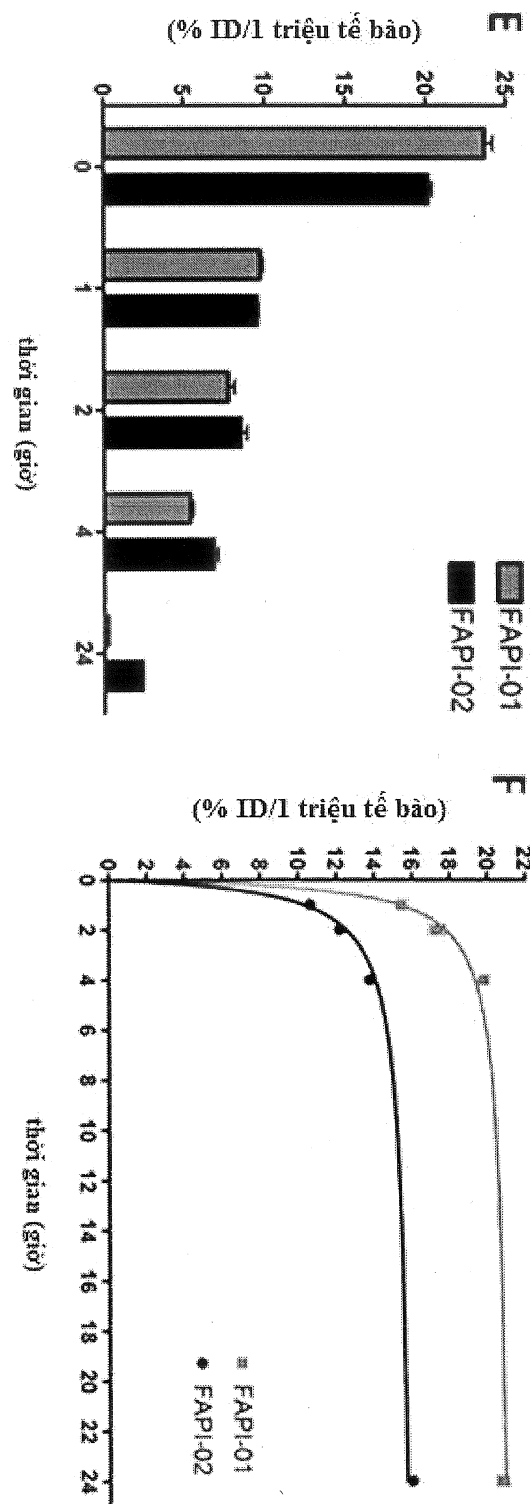
Hình 1 tiếp



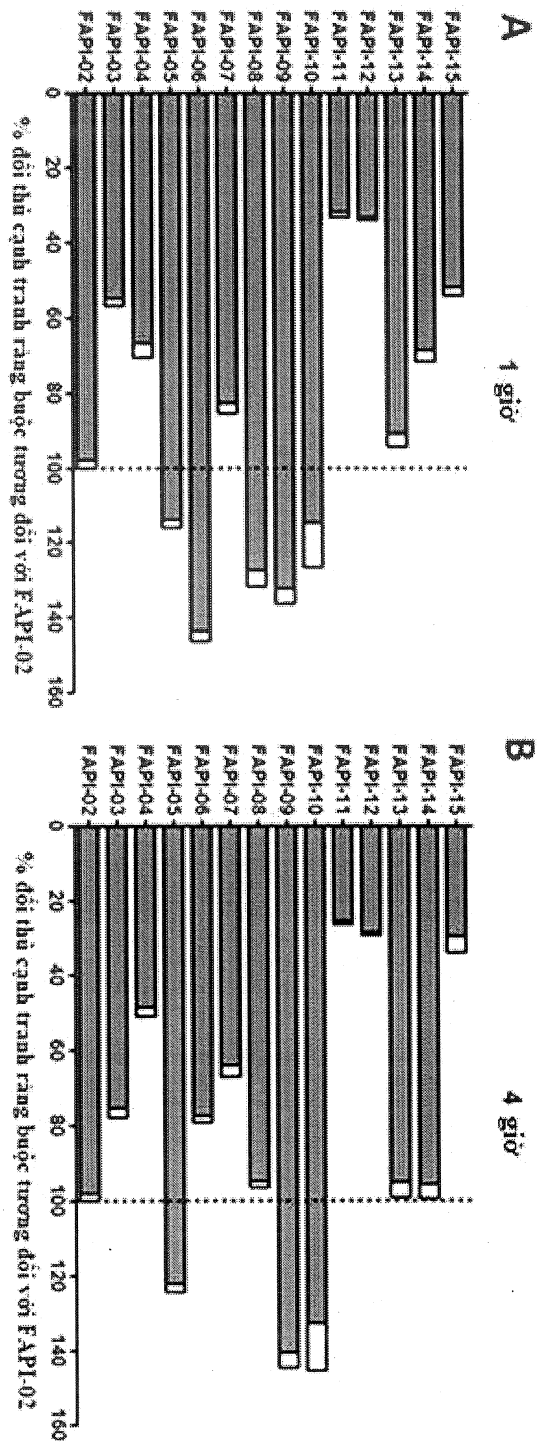
Hình 1 tiếp



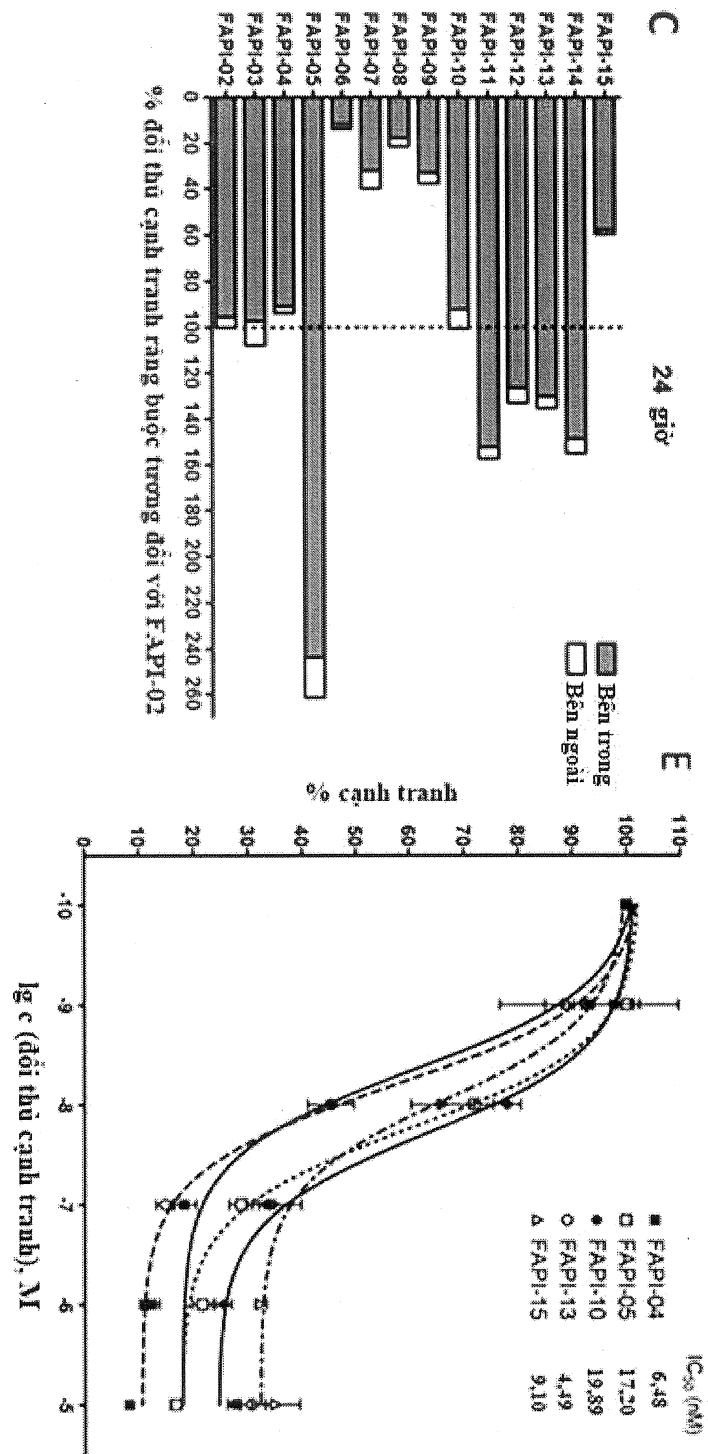
Hình 1 tiếp



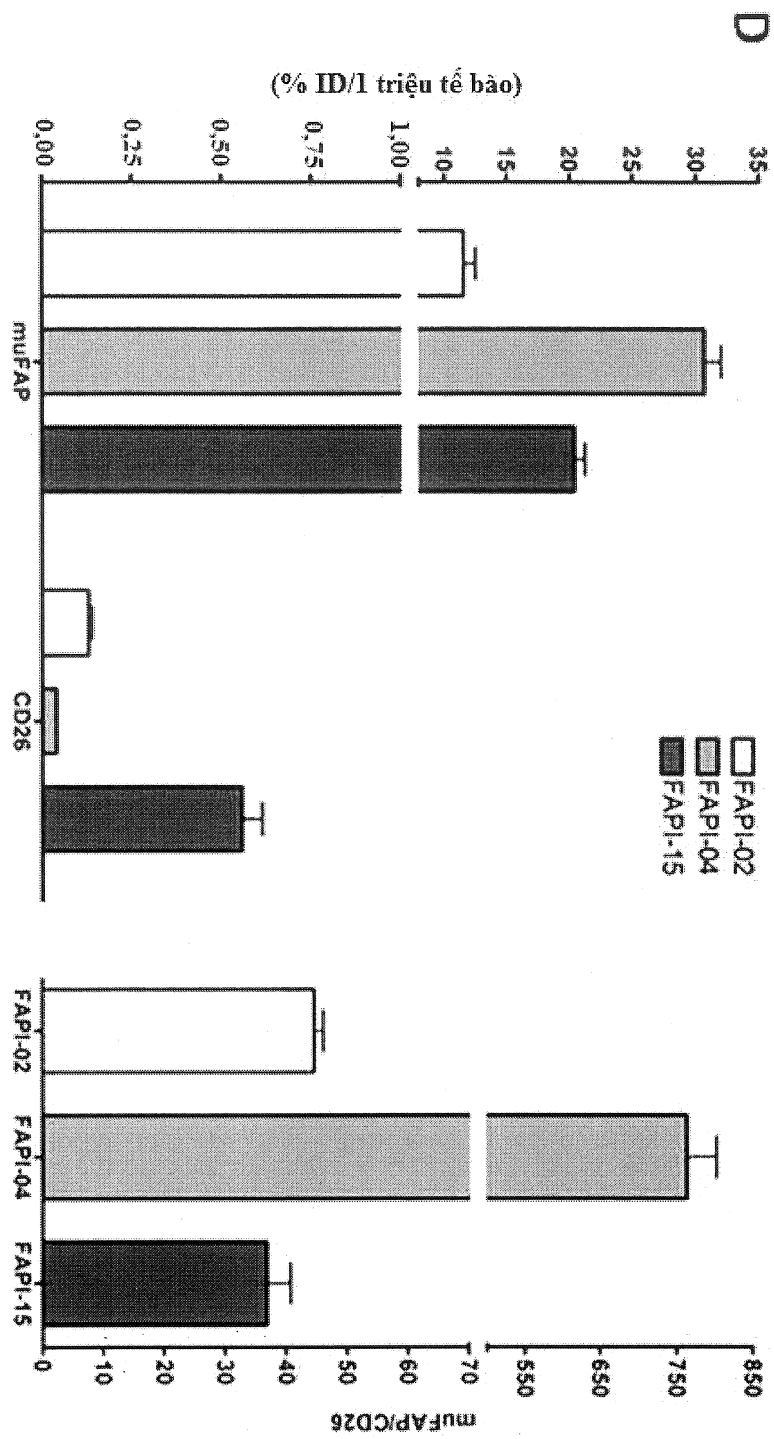
Hình 2



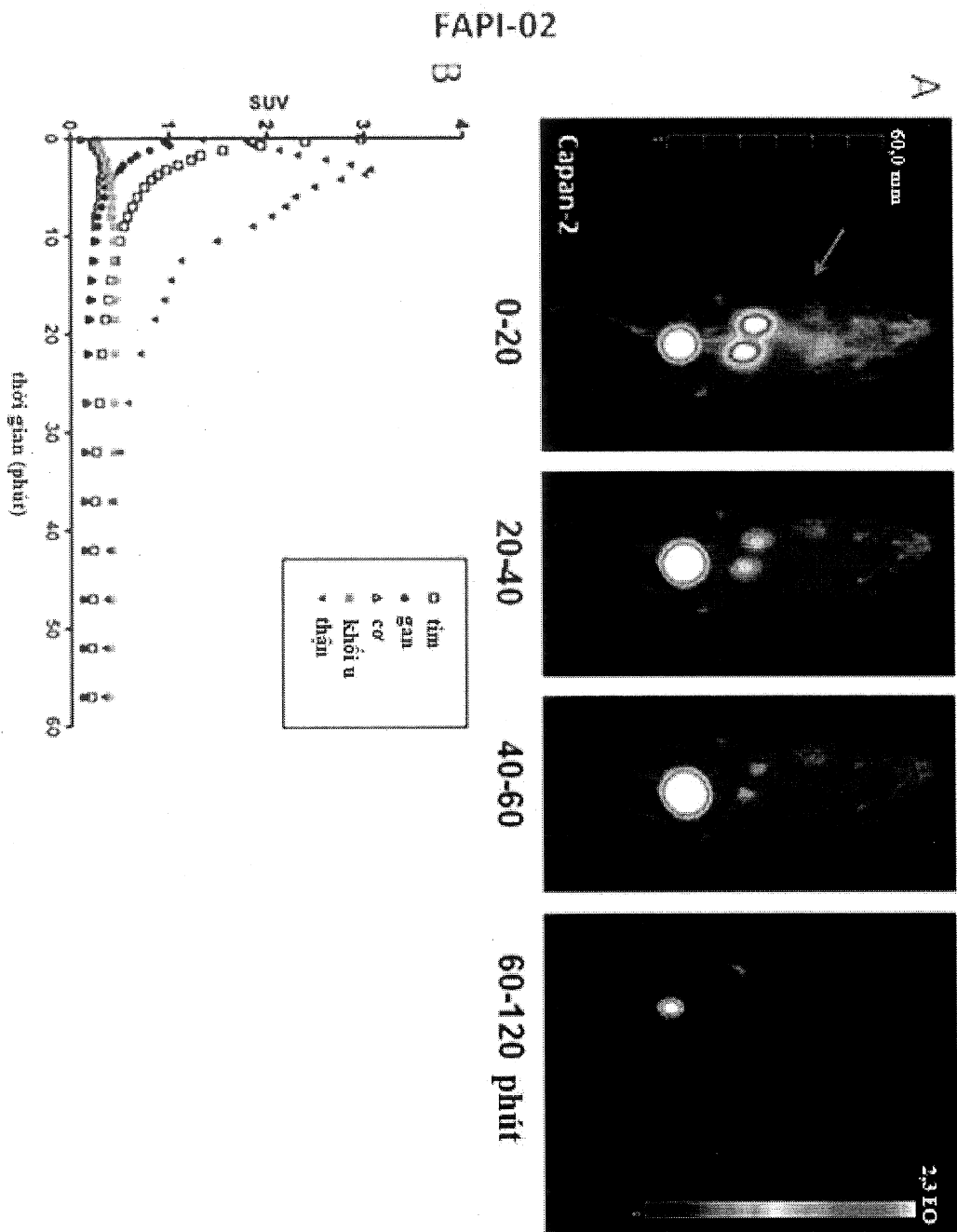
Hình 2 tiếp



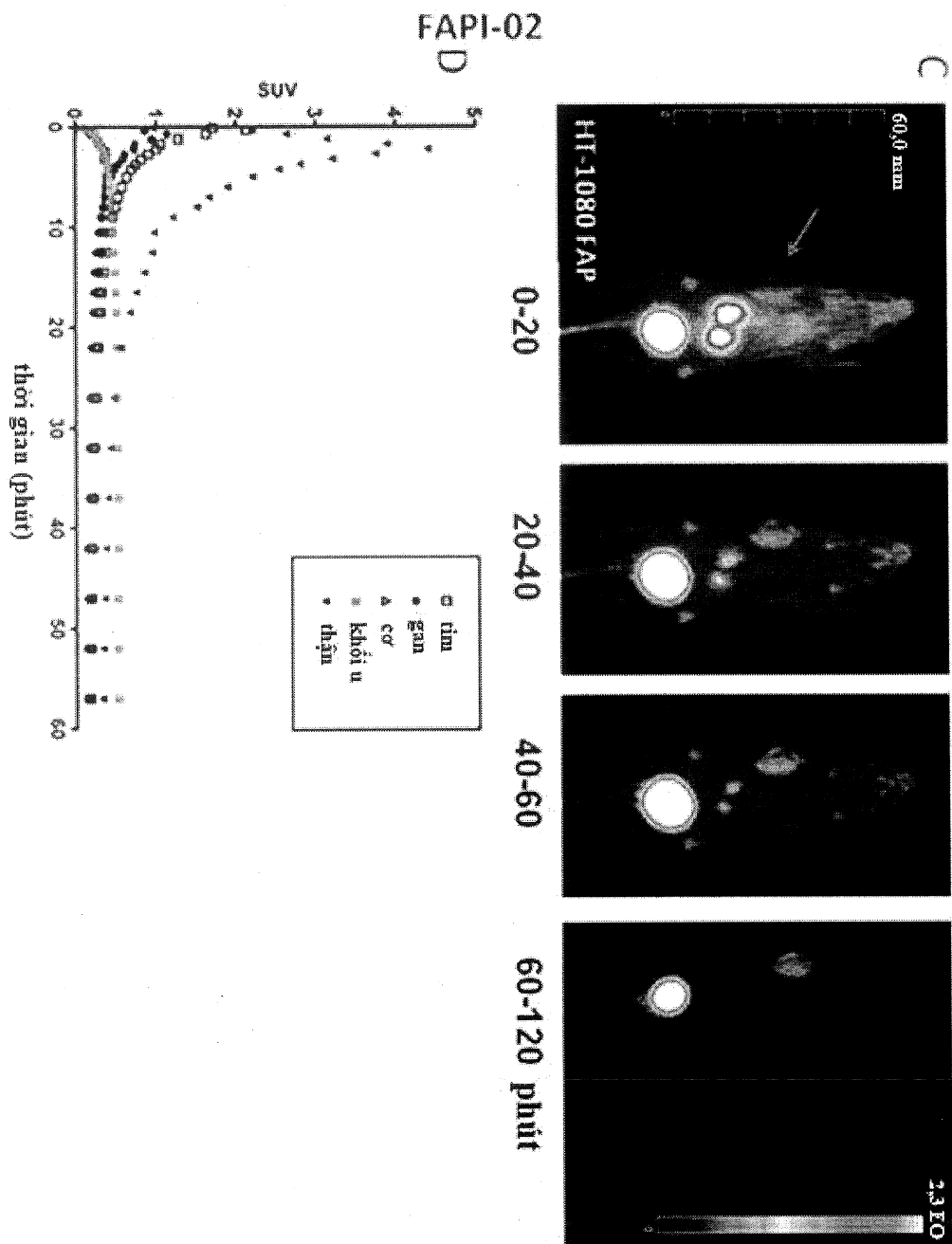
Hình 2 tiếp



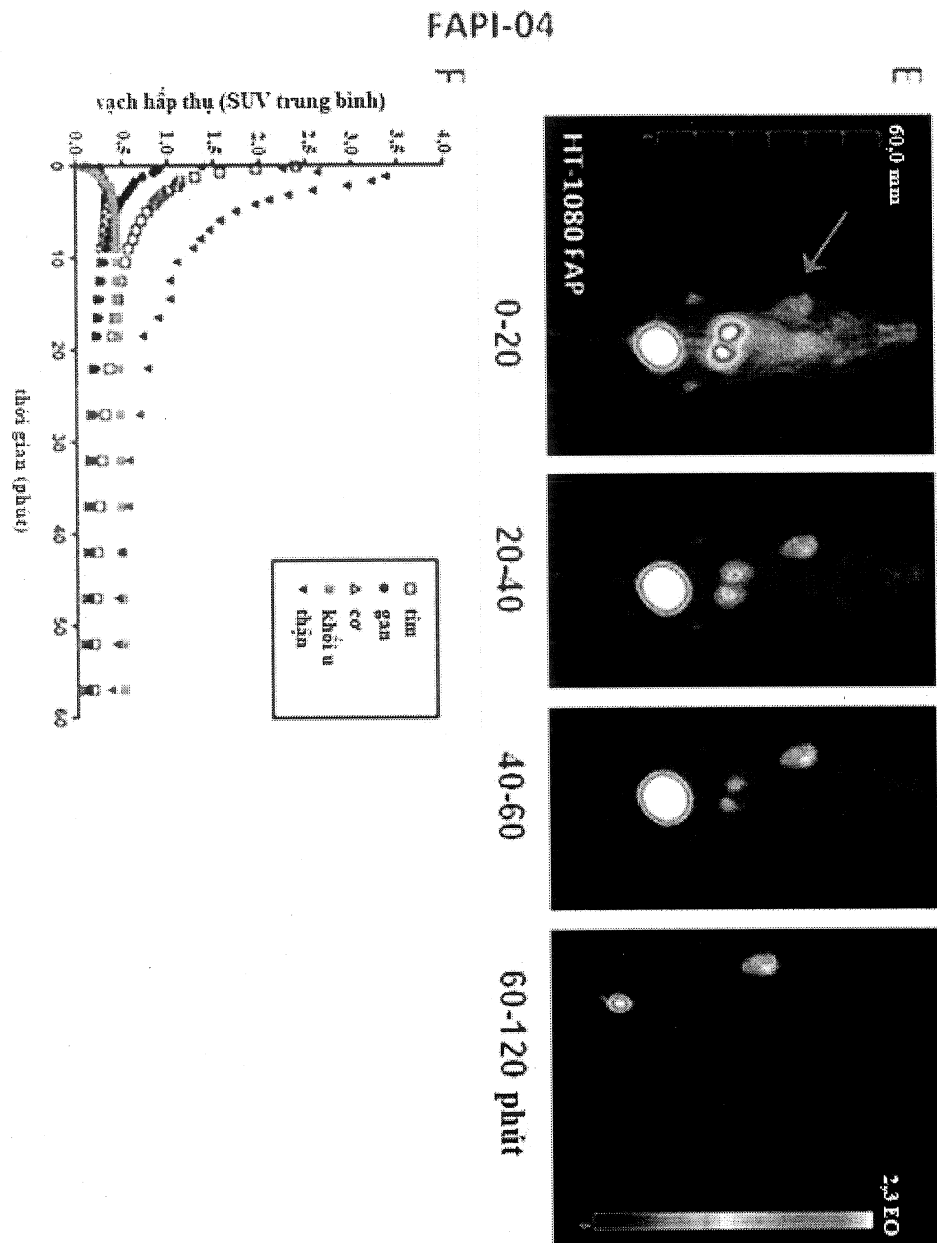
Hình 3



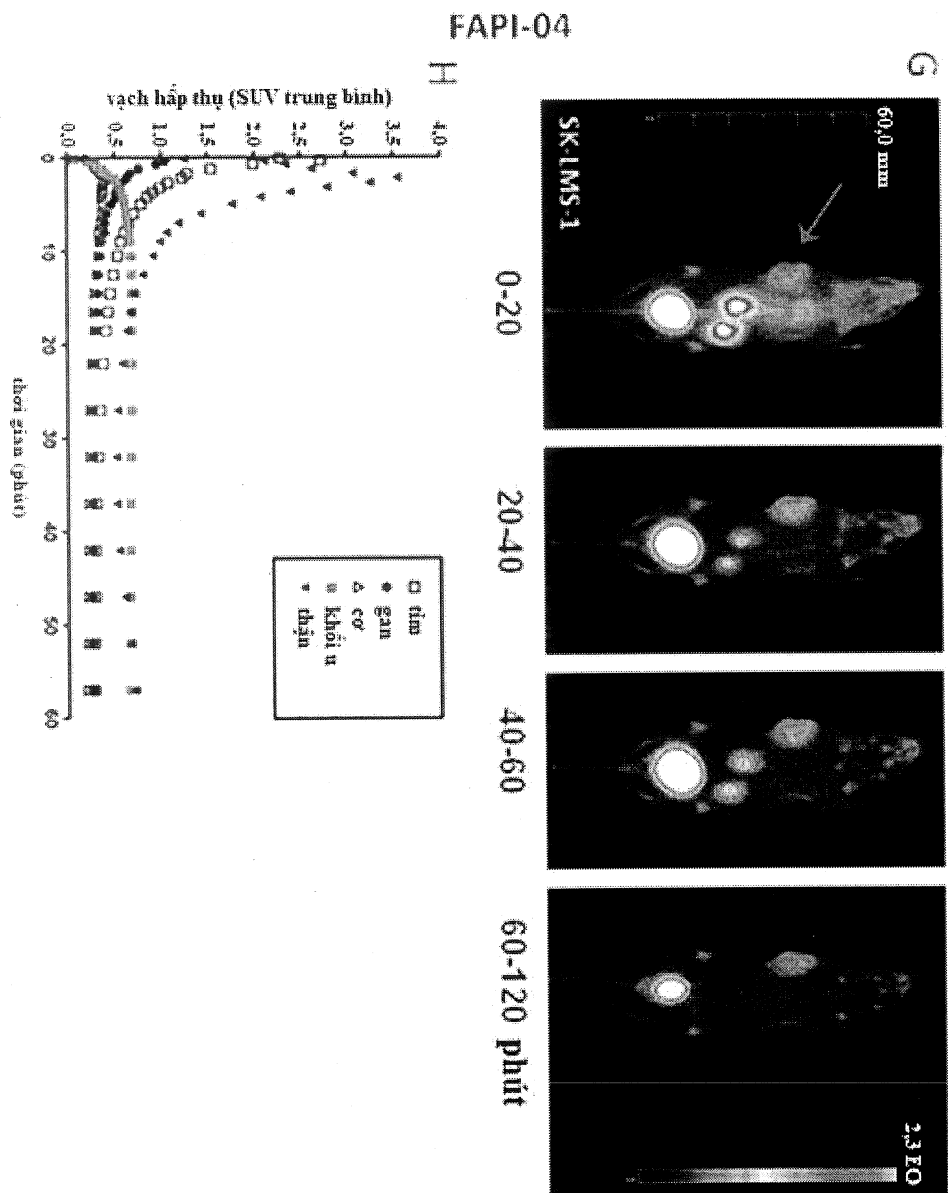
Hình 3 tiếp



Hình 3 tiếp

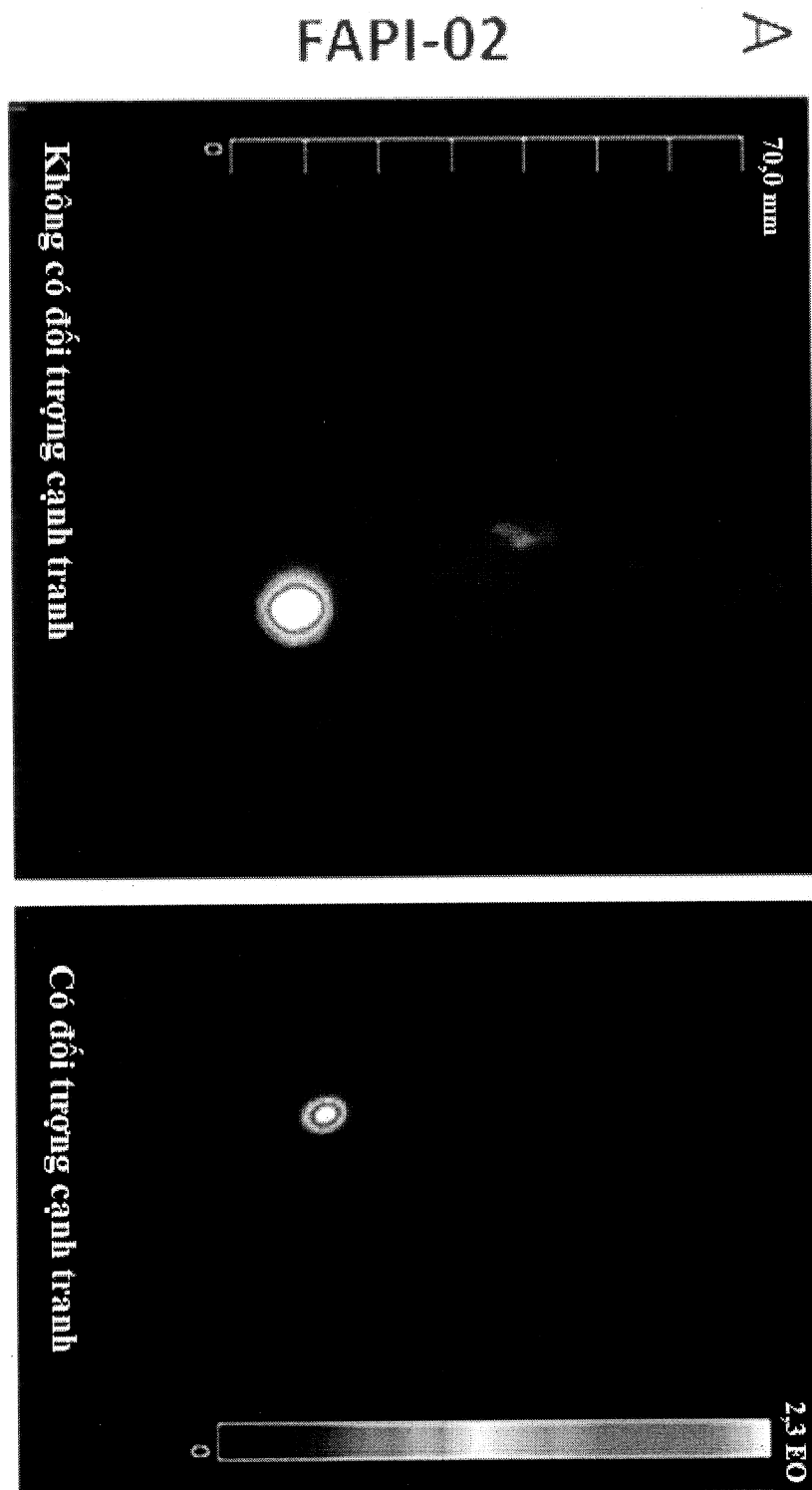


Hình 3 tiếp

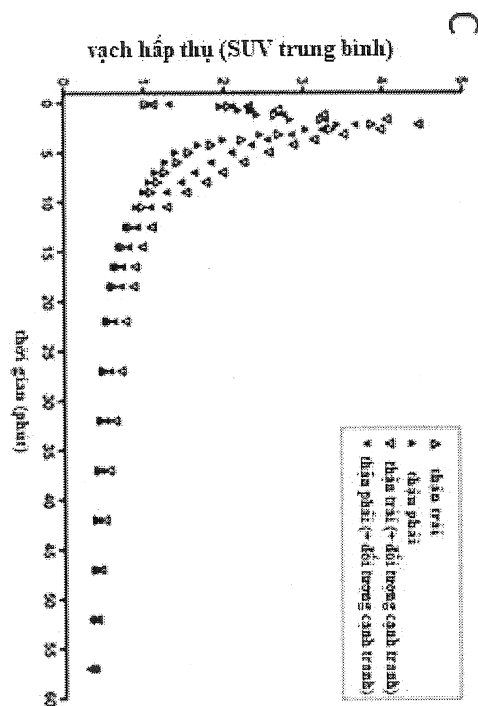
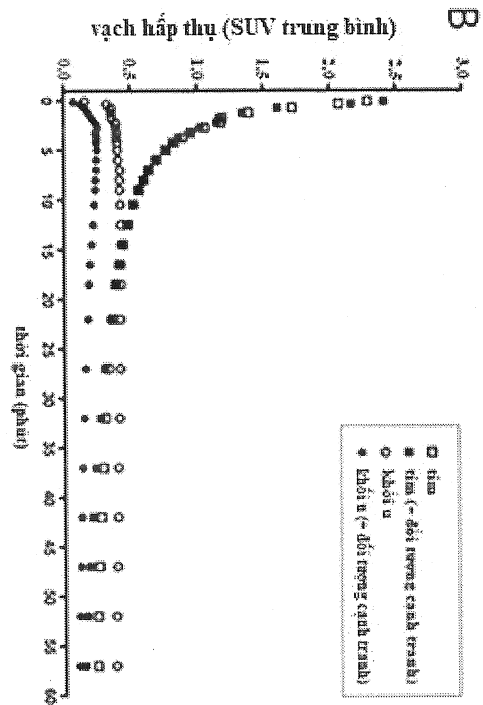


12/76

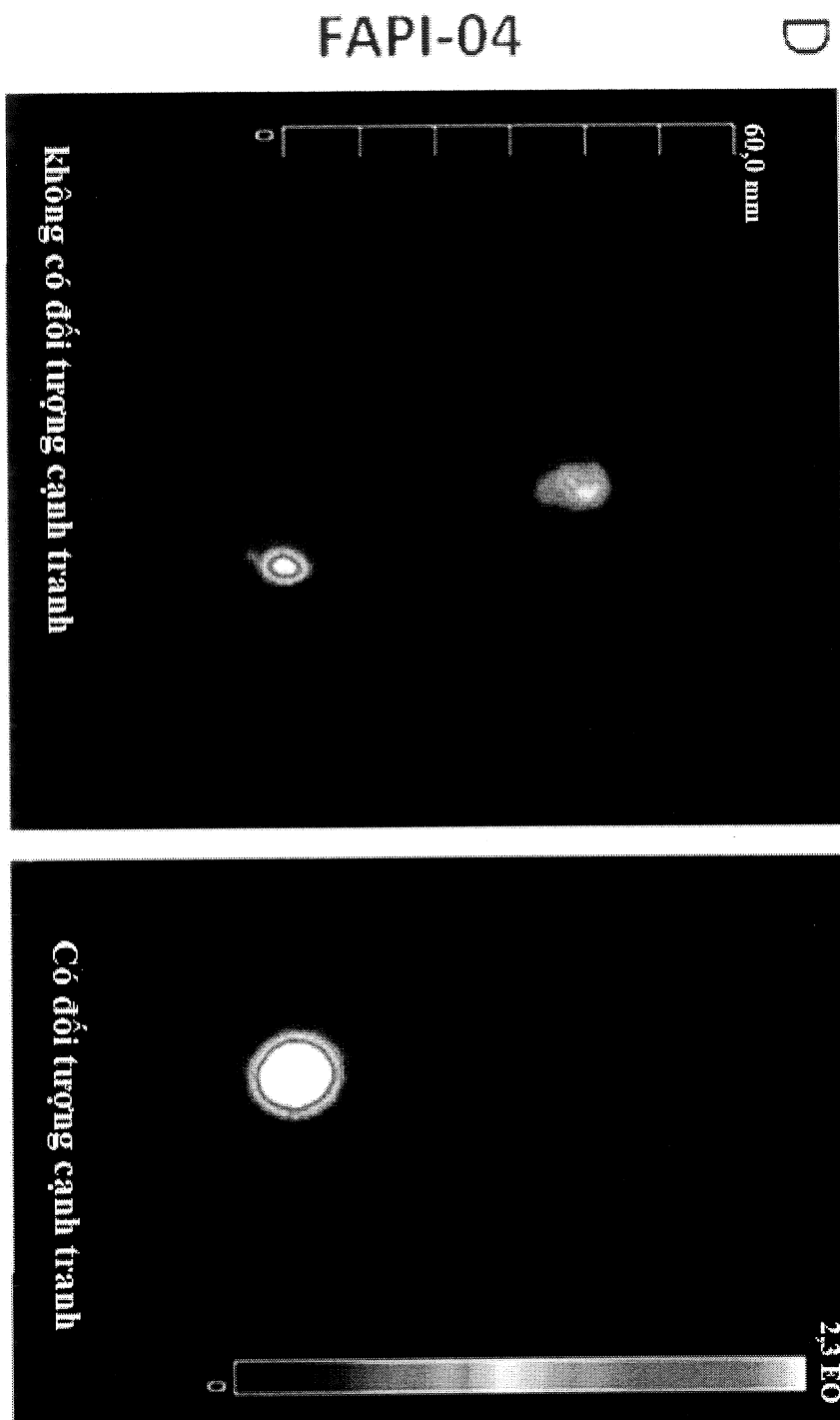
Hình 4



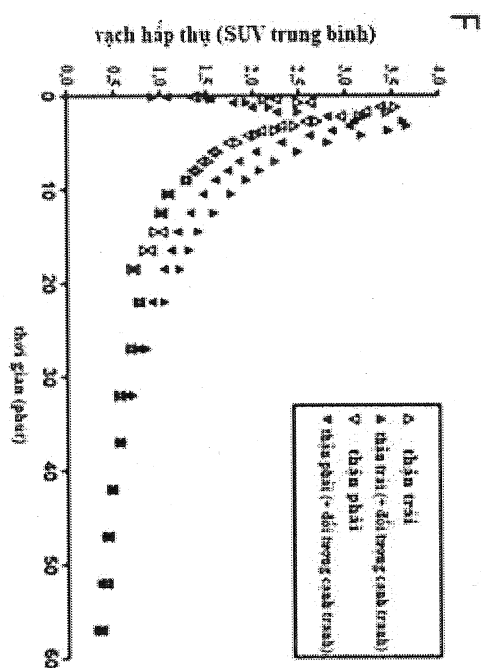
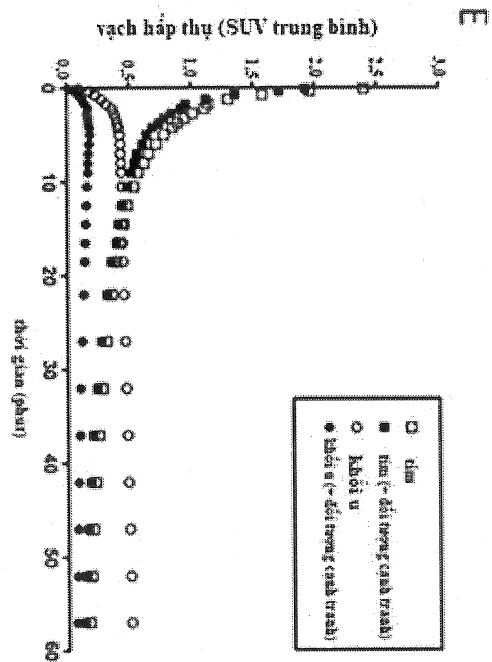
Hình 4 tiếp



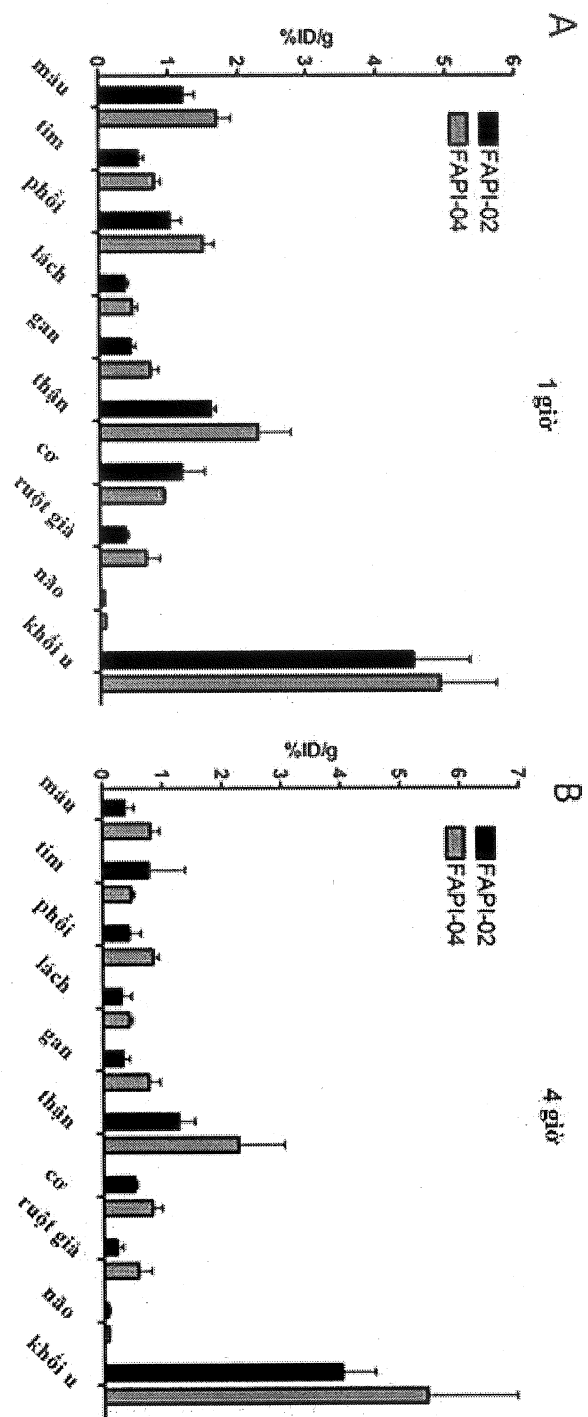
Hình 4 tiếp



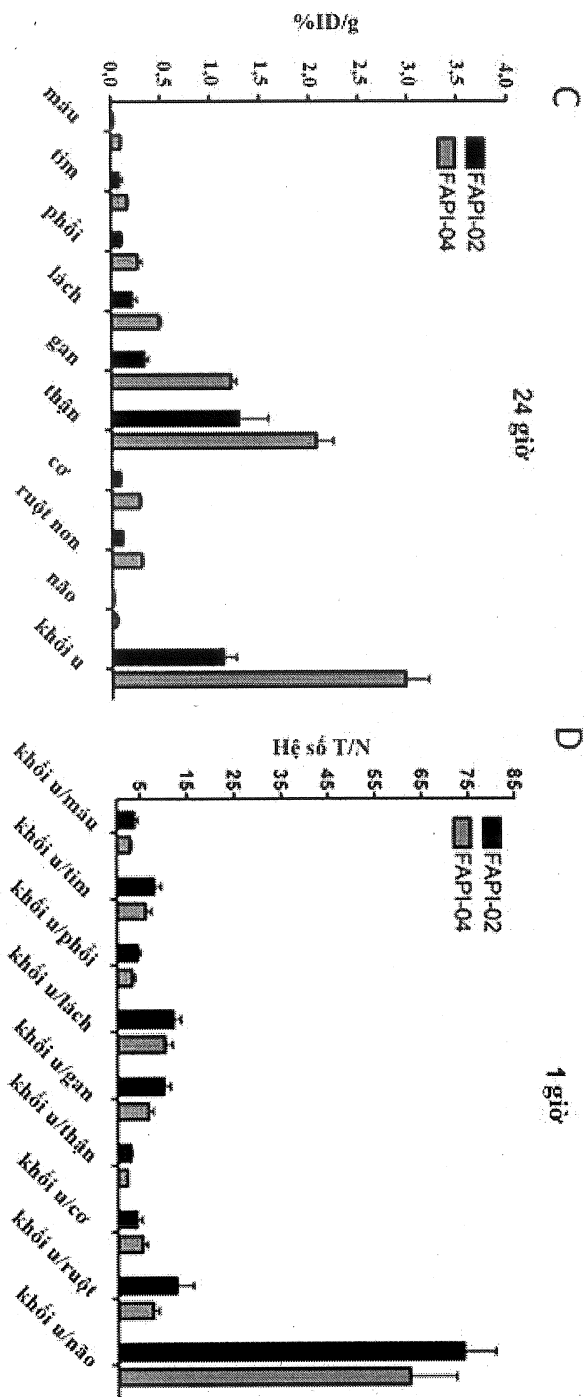
Hình 4 tiếp



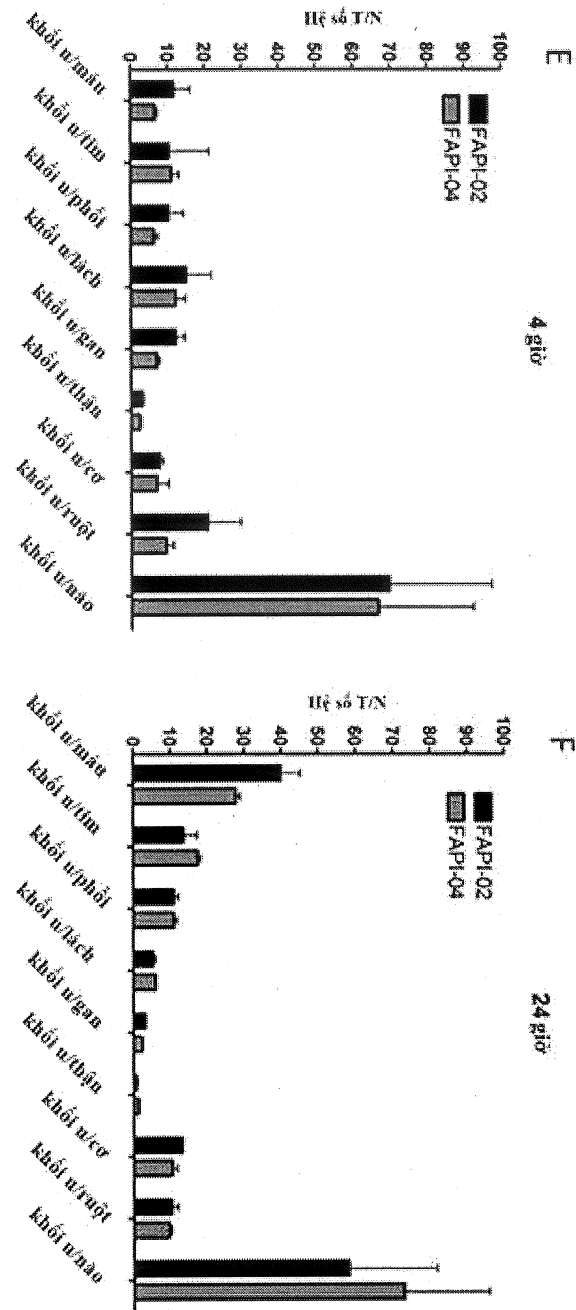
Hình 5



Hình 5 tiếp



Hình 5 tiếp

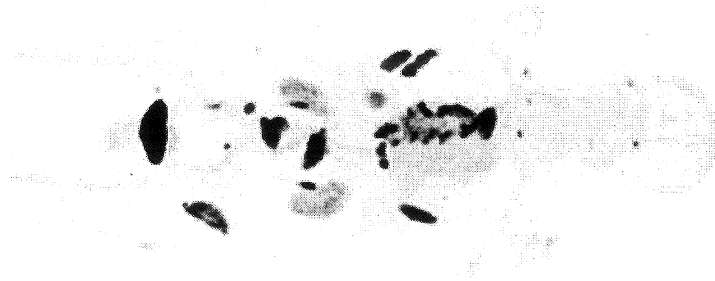


19/76

Hình 6

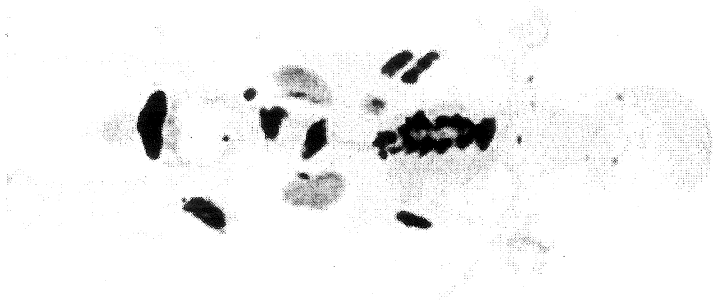
Ung thư vú

A



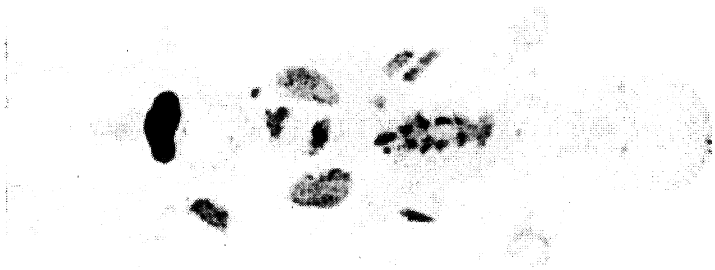
10 phút

B



1 giờ

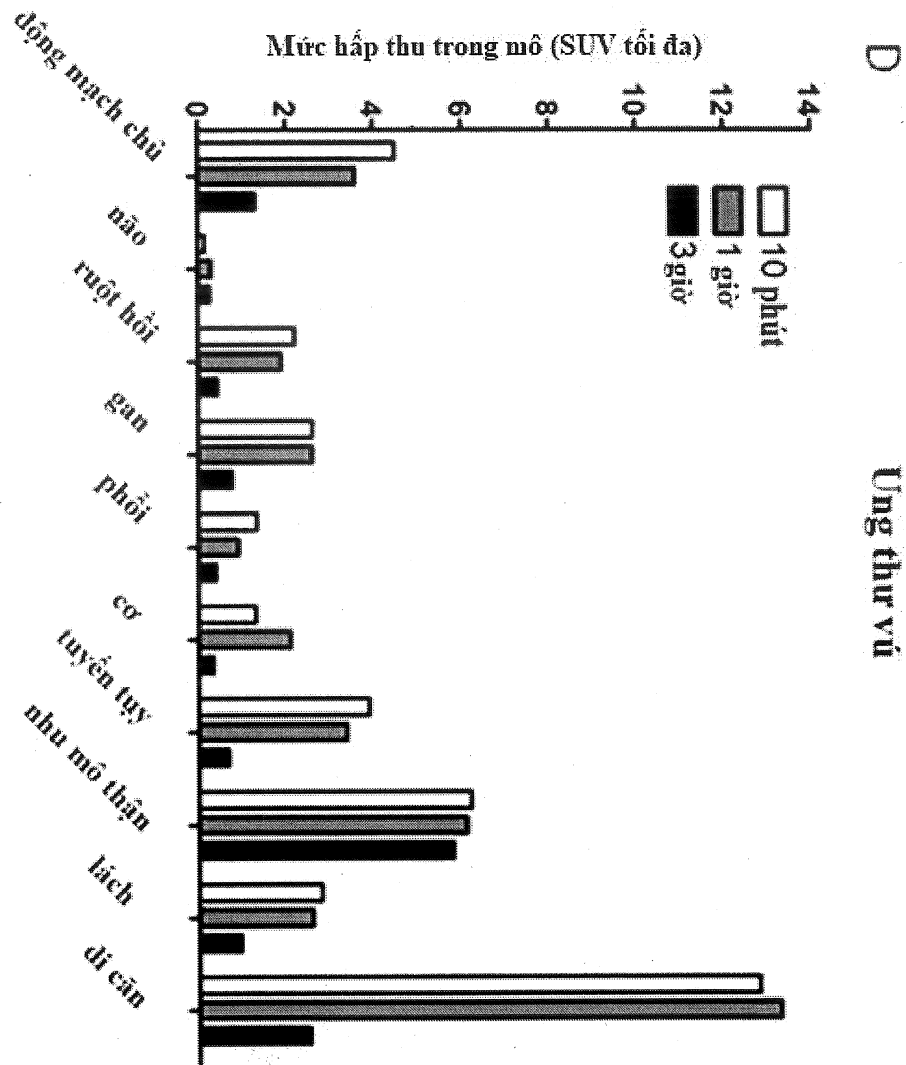
C



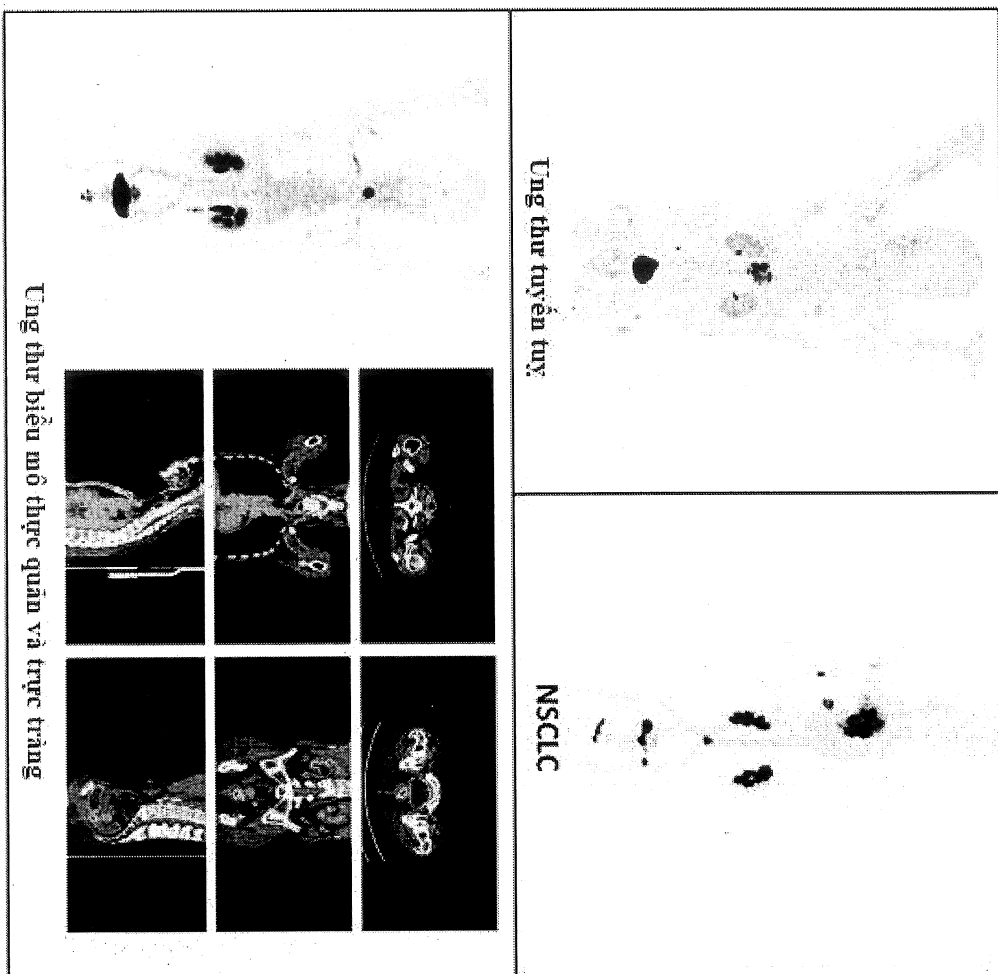
3 giờ

Hình 6 tiếp

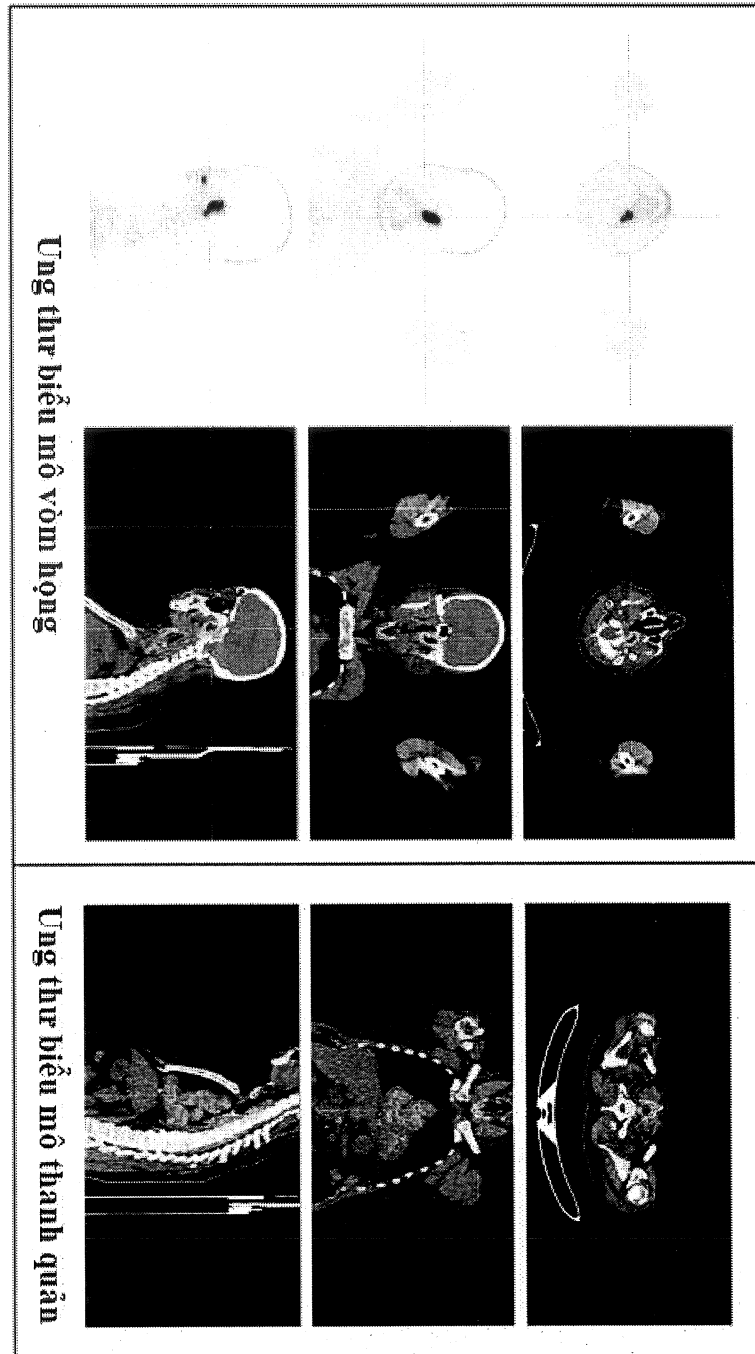
Ứng thử vú



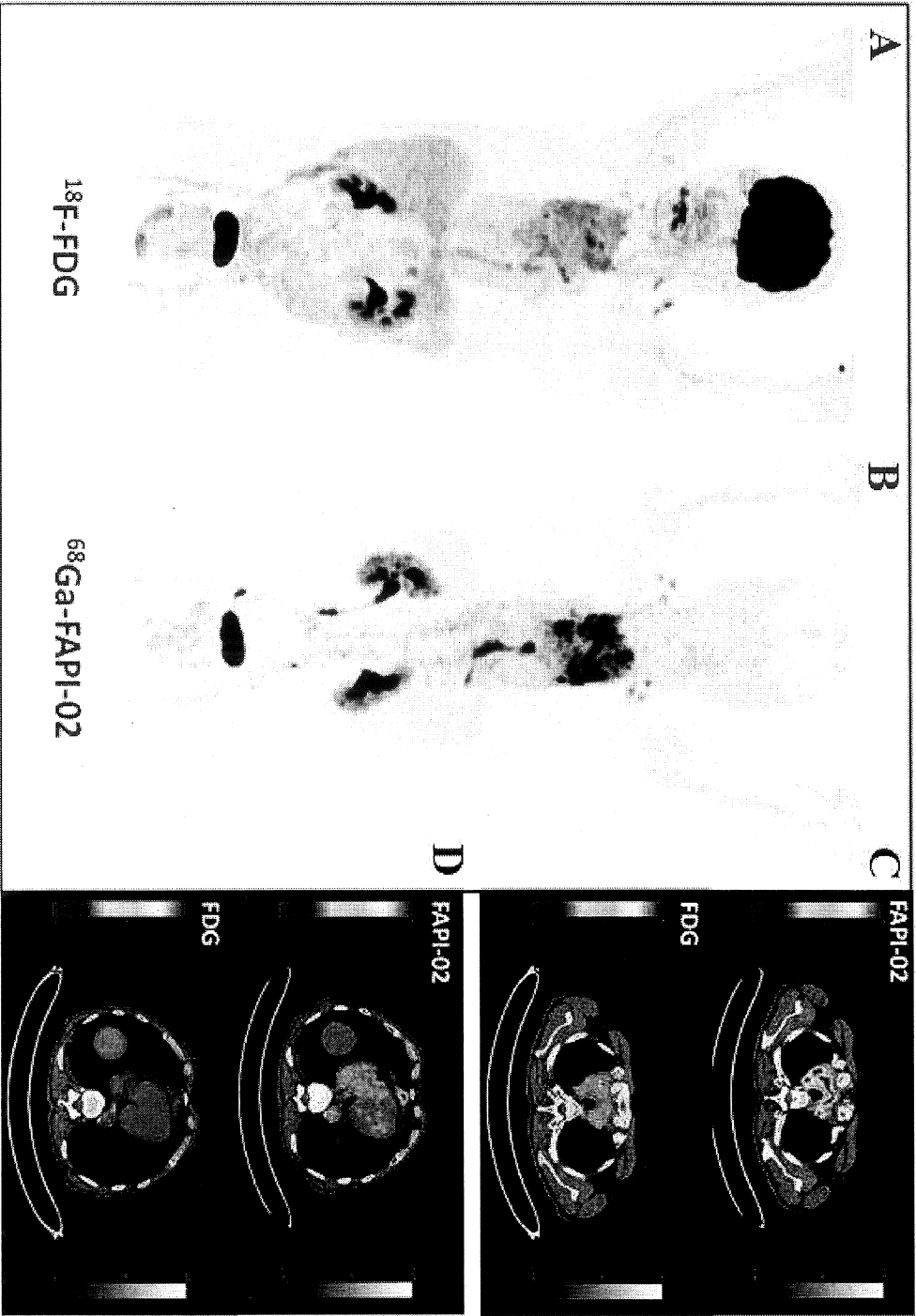
Hình 7



Hình 8

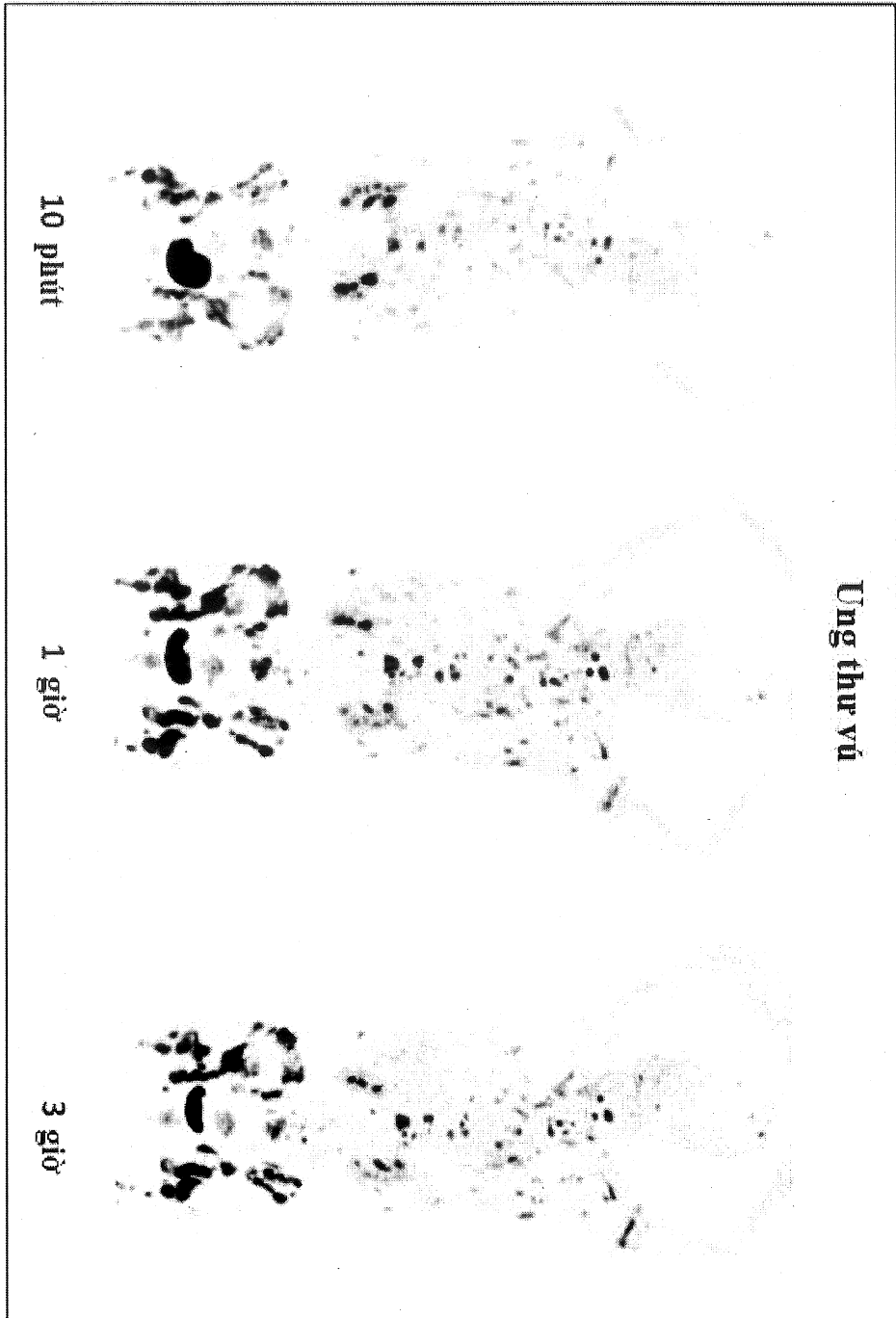


Hình 9

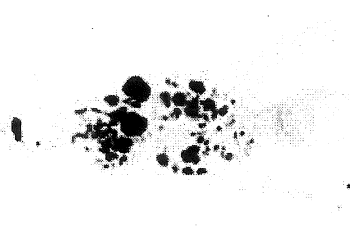
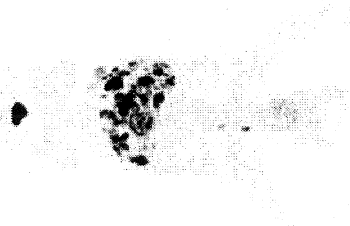
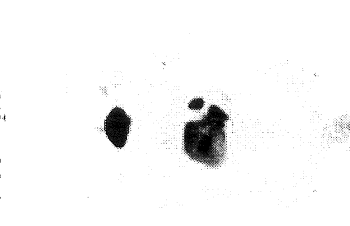
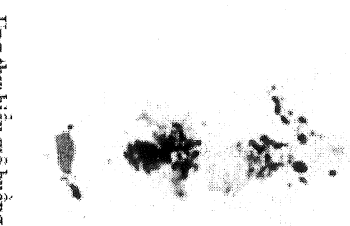
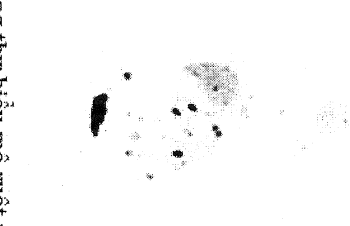


24/76

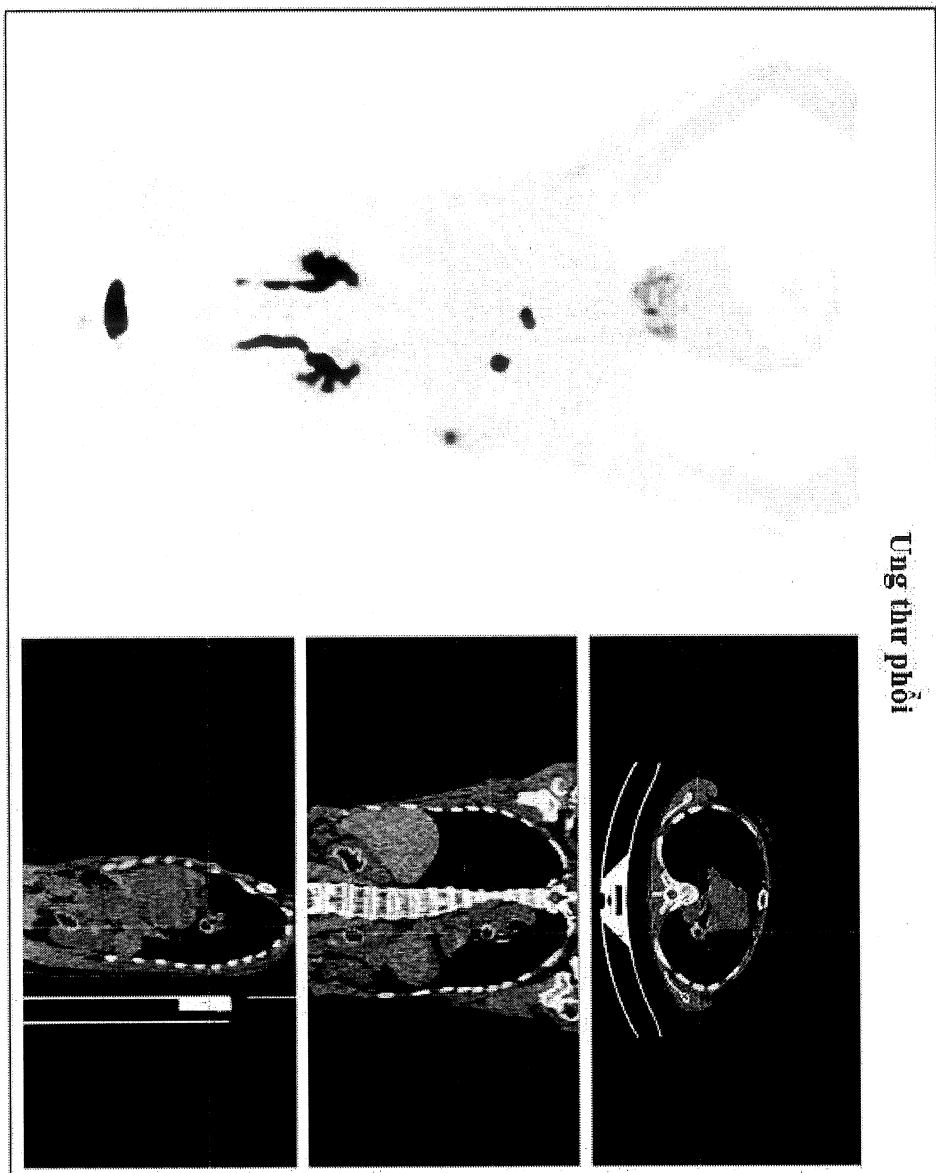
Hình 10



Hình 11

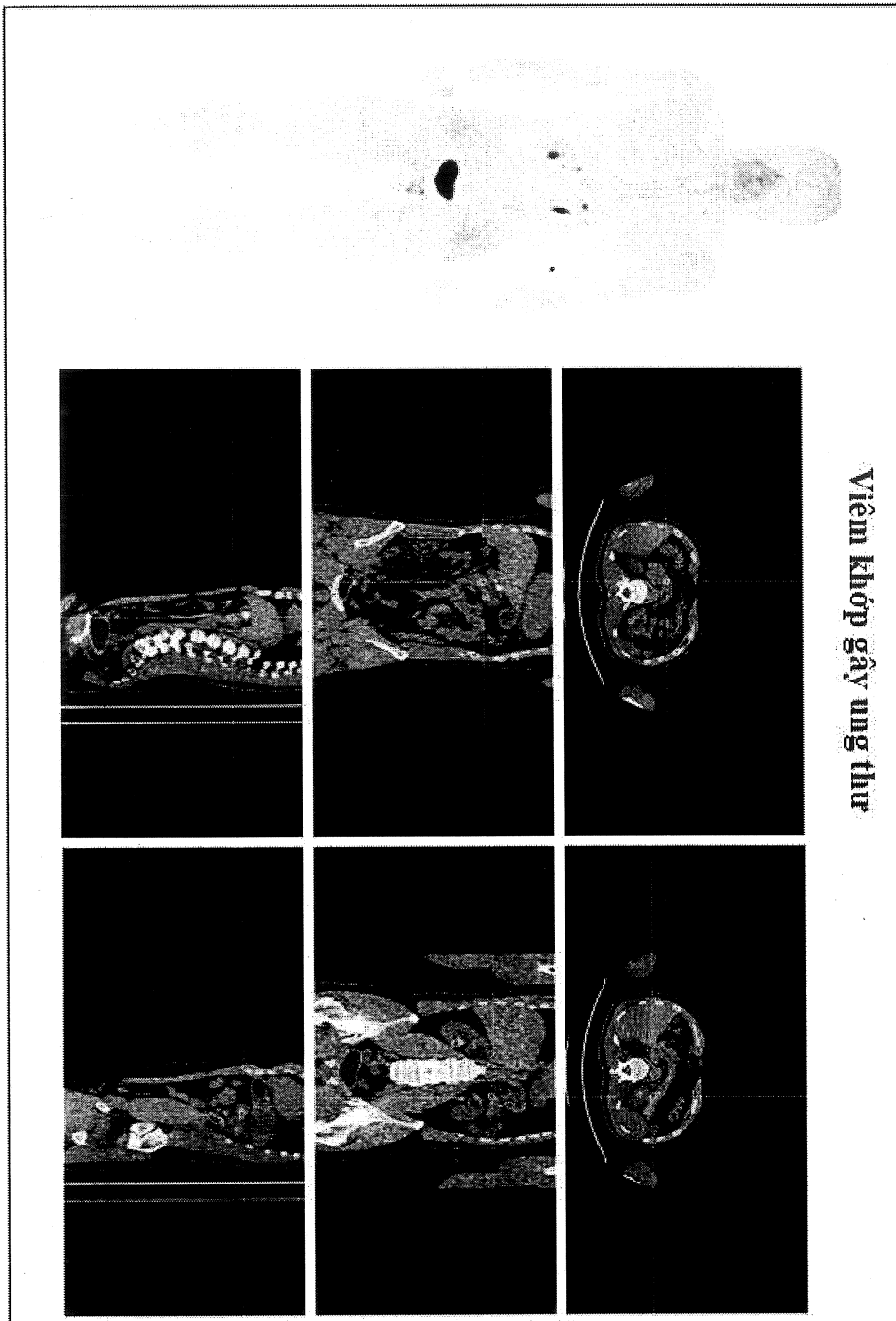
		
Ung thư biểu mô sigma	Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt	Khối u thần kinh
		
Ung thư biểu mô đường mật	Ung thư biểu mô buồng trứng	Ung thư biểu mô ruột non

26/76

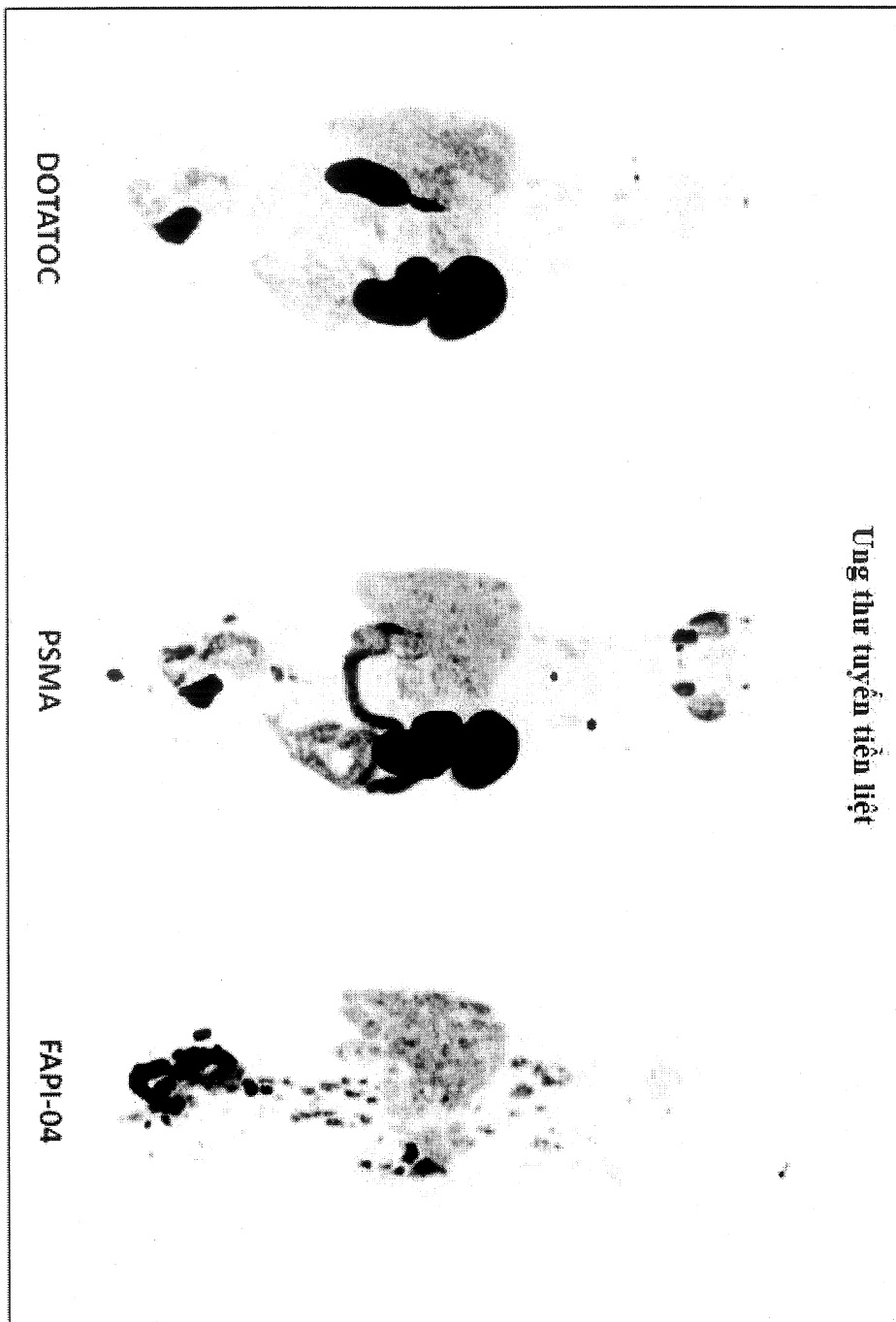
Hình 12

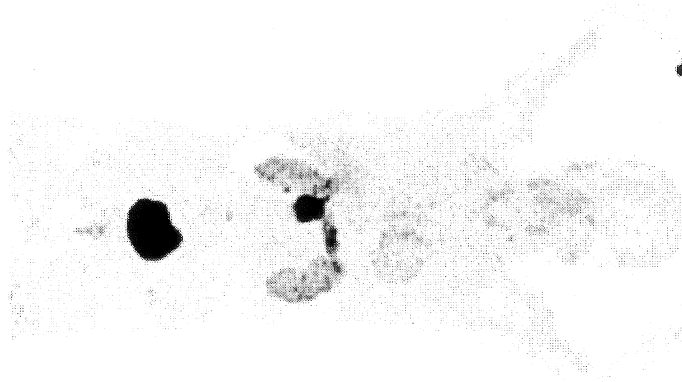
27/76

Hình 13

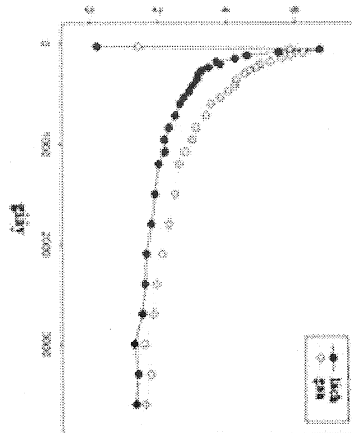


28/76

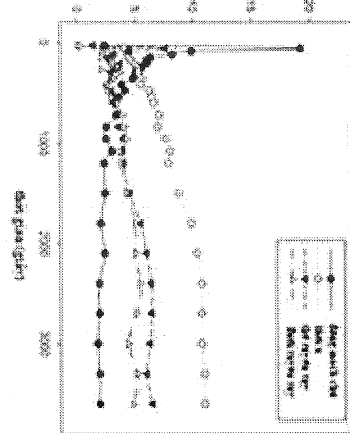
Hình 14



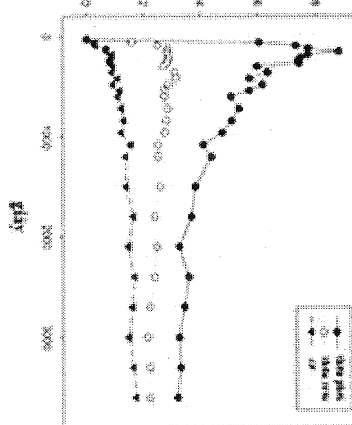
Vạch hấp thu SUV trung bình



Vạch hấp thu SUV trung bình

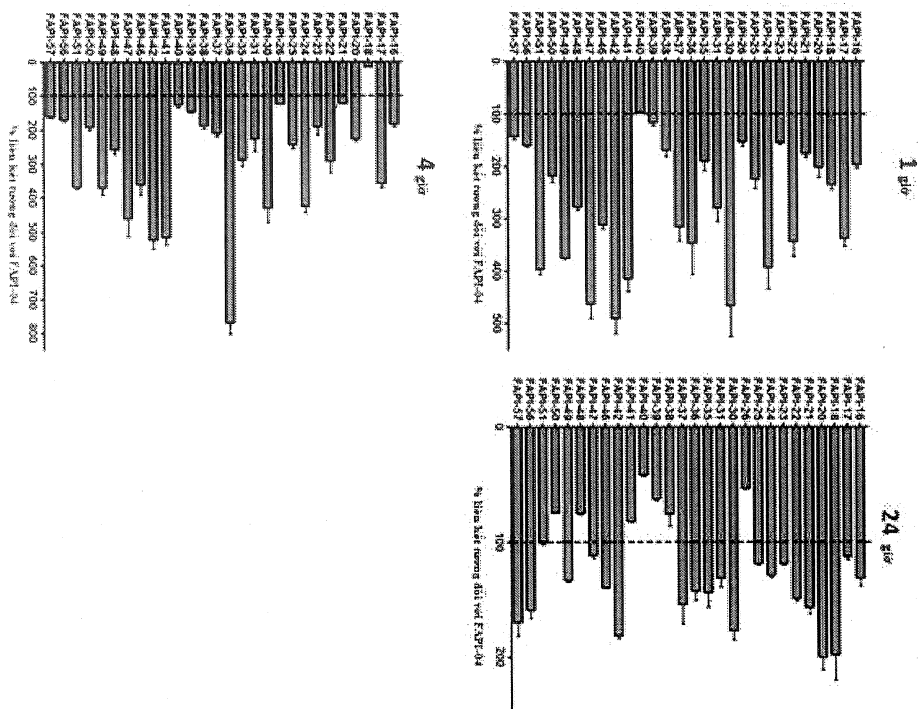


Mức hấp thụ SUV trung bình

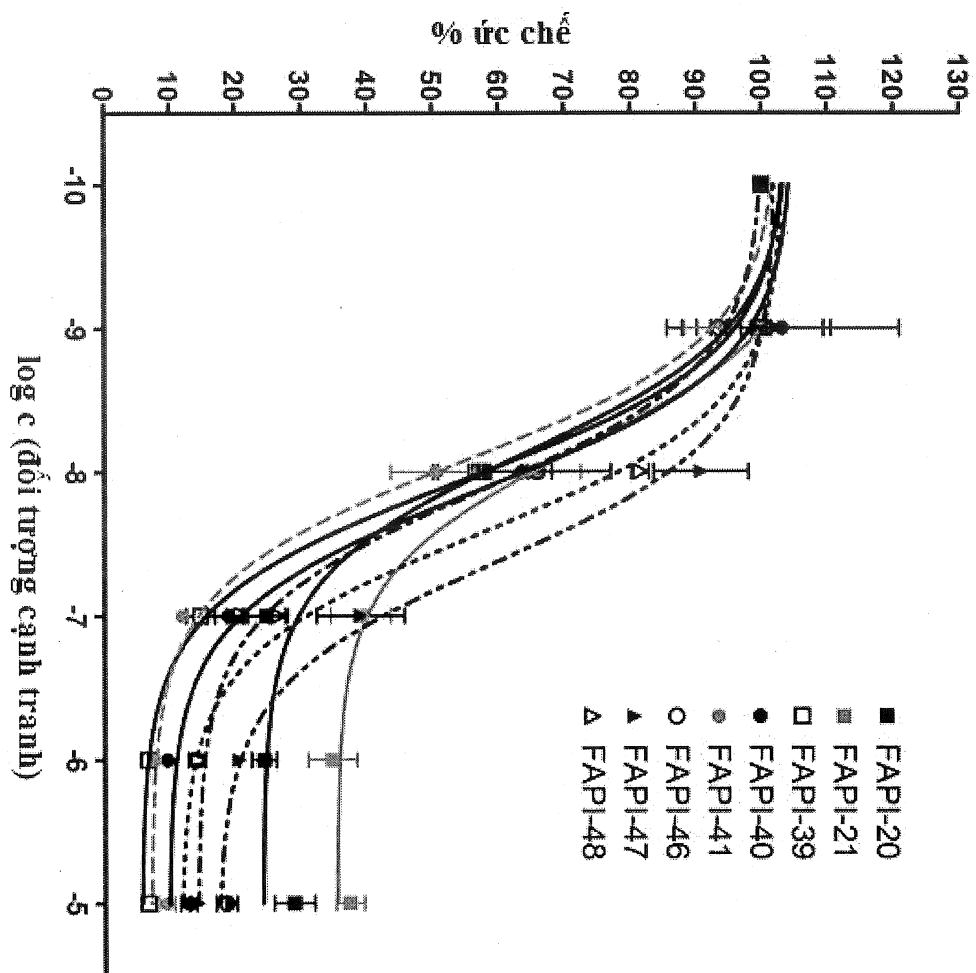


Hình 15

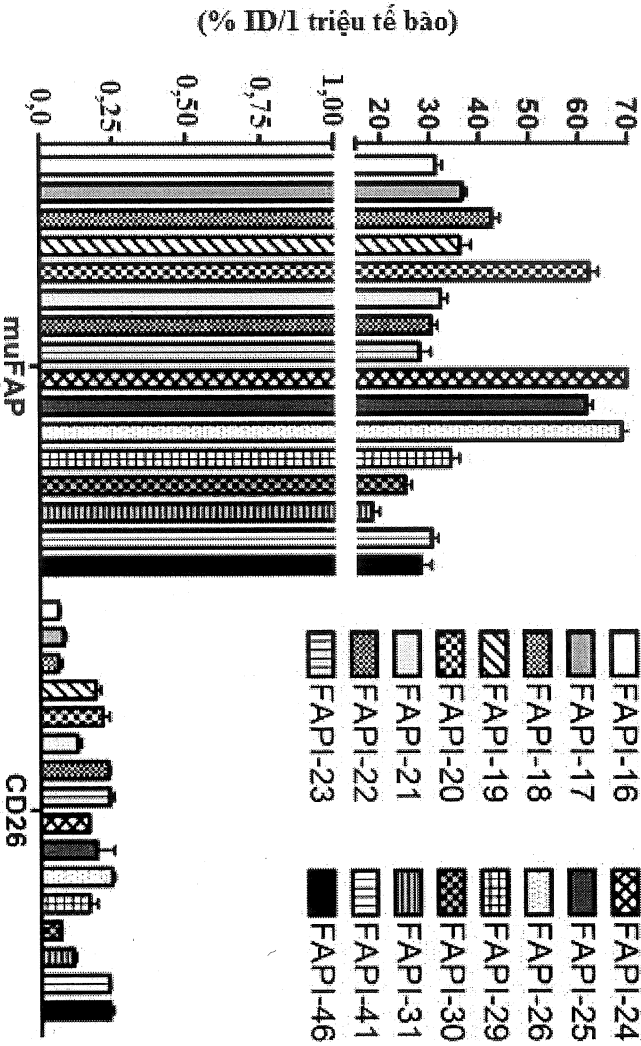
Hình 16



Hình 17

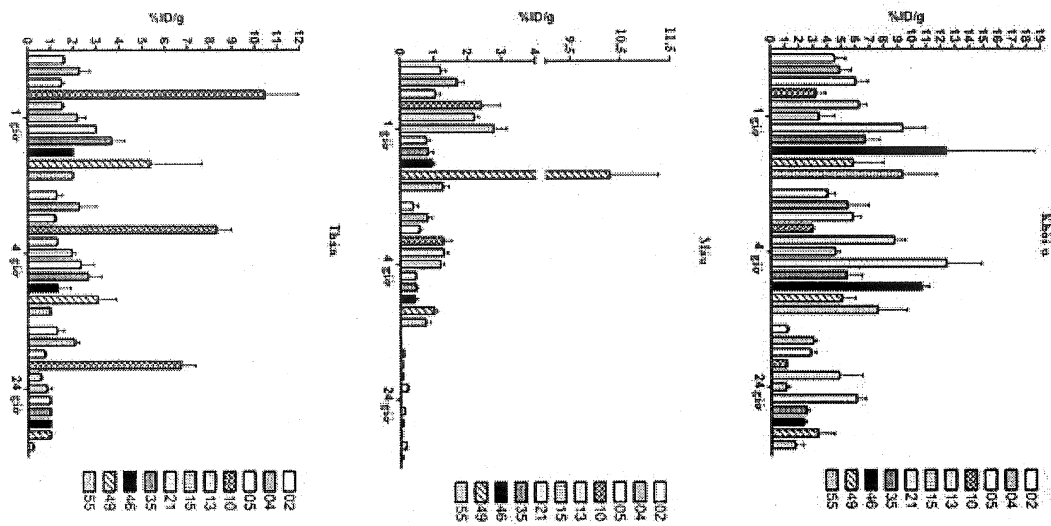


Hình 18

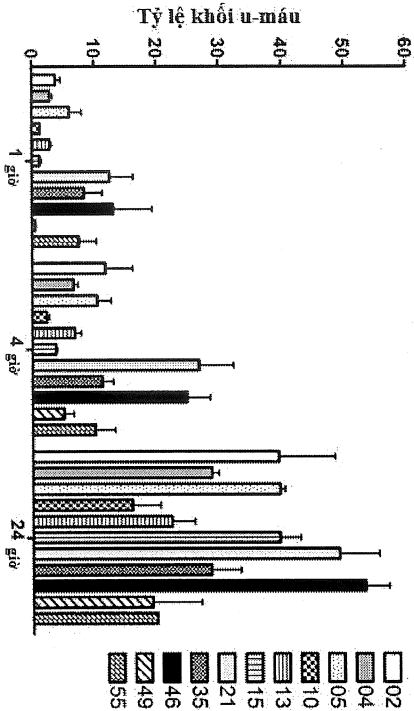


33/76

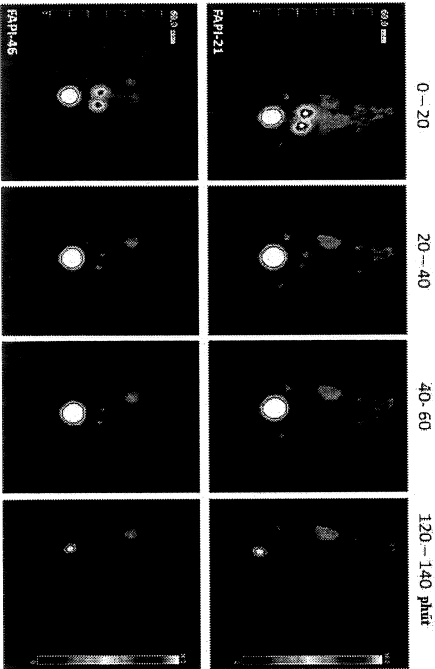
Hình 19

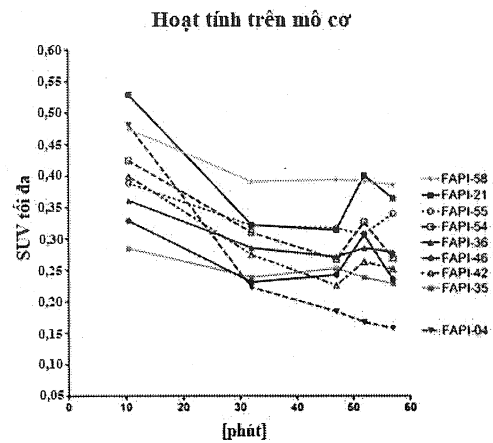
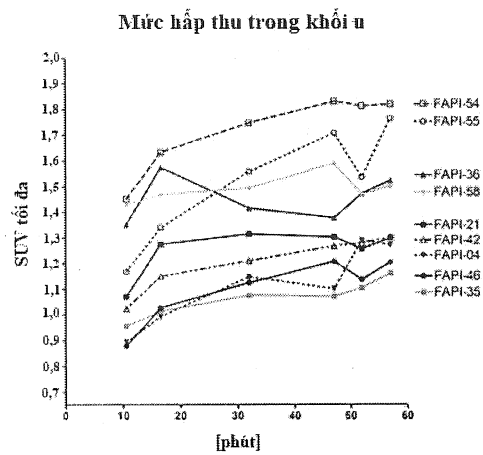


Hình 20

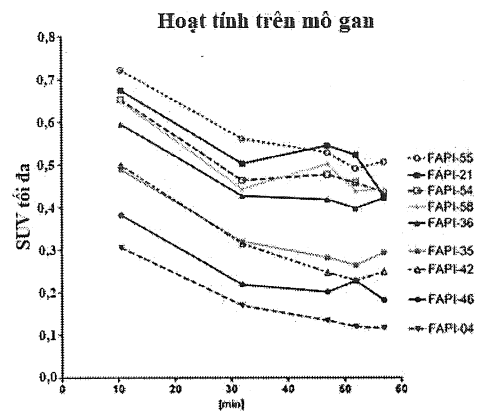
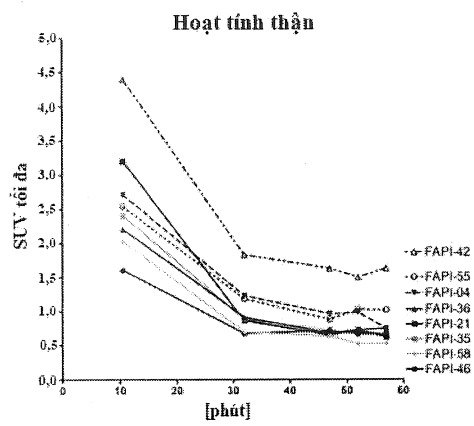


Hình 21

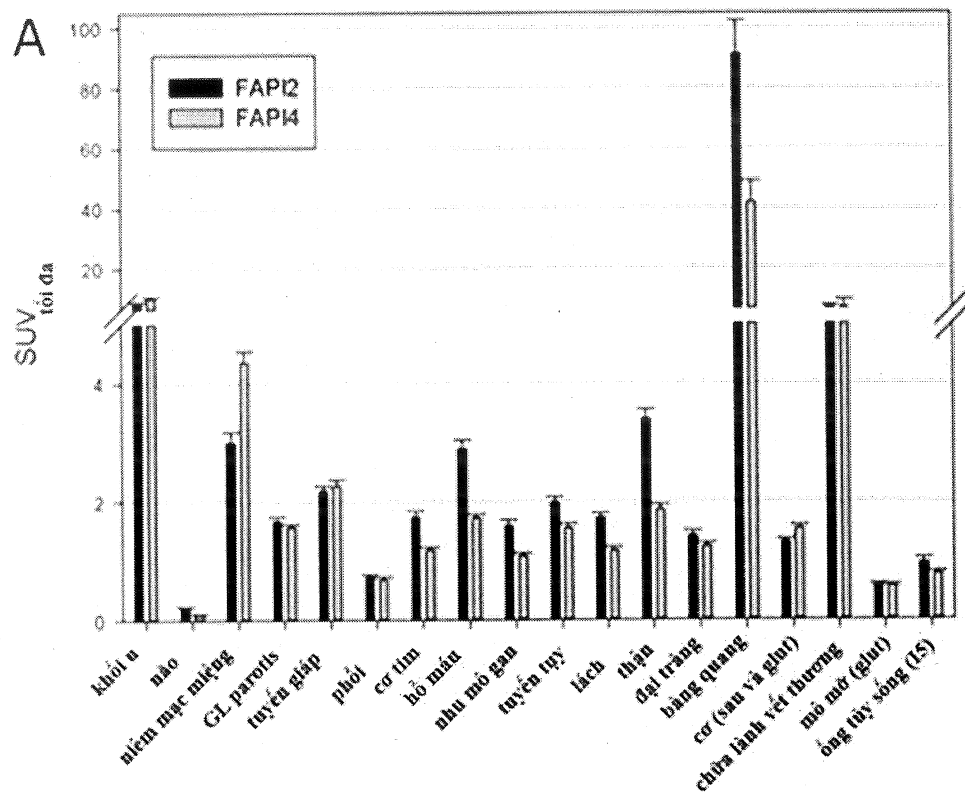




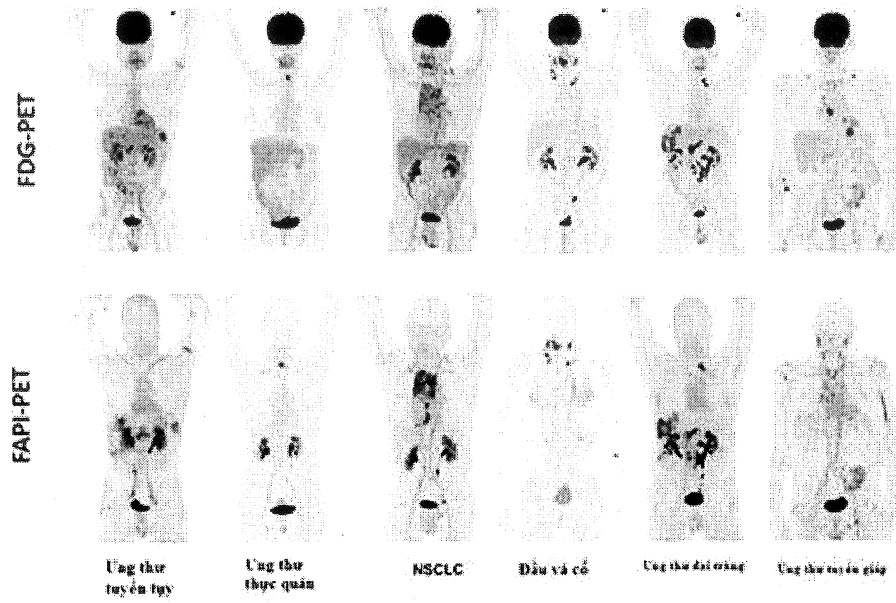
Hình 22



Hình 22 tiếp

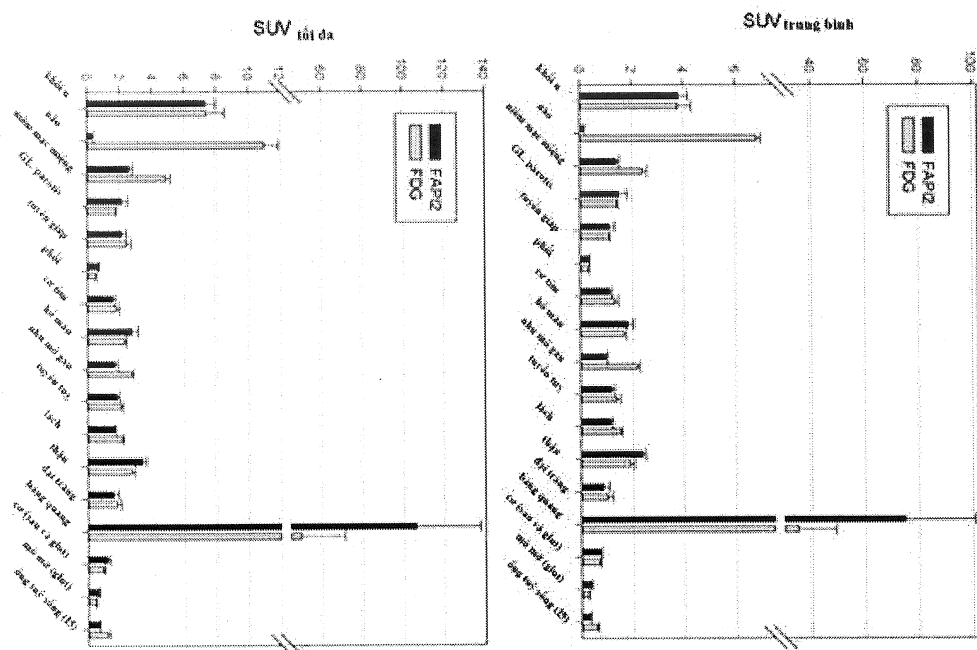


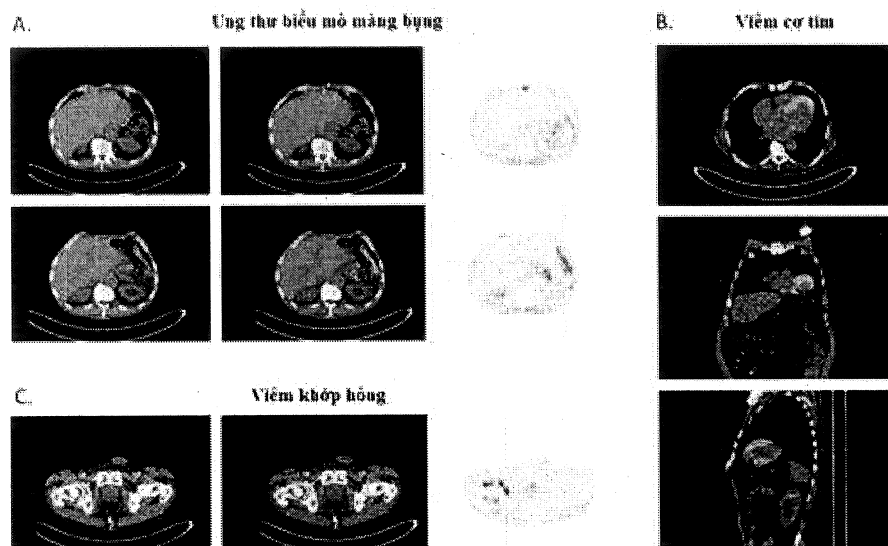
Hình 23



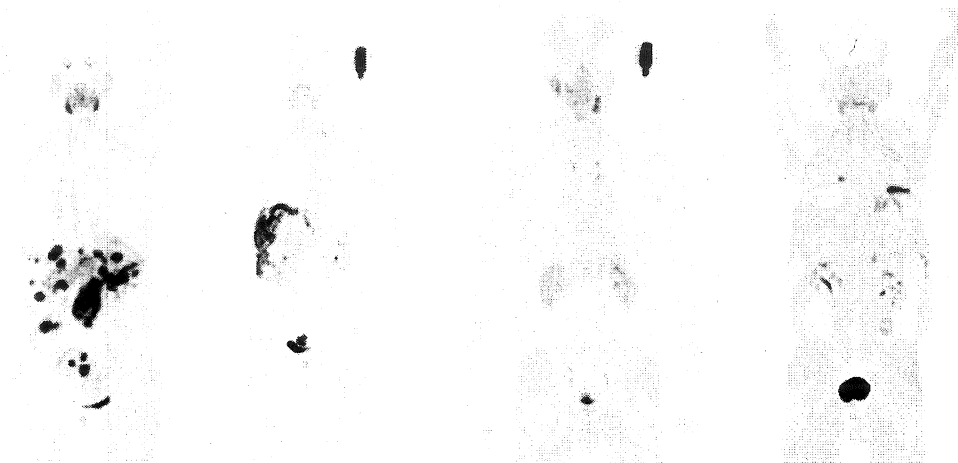
Hình 24

Hình 24 tiếp





Hình 25



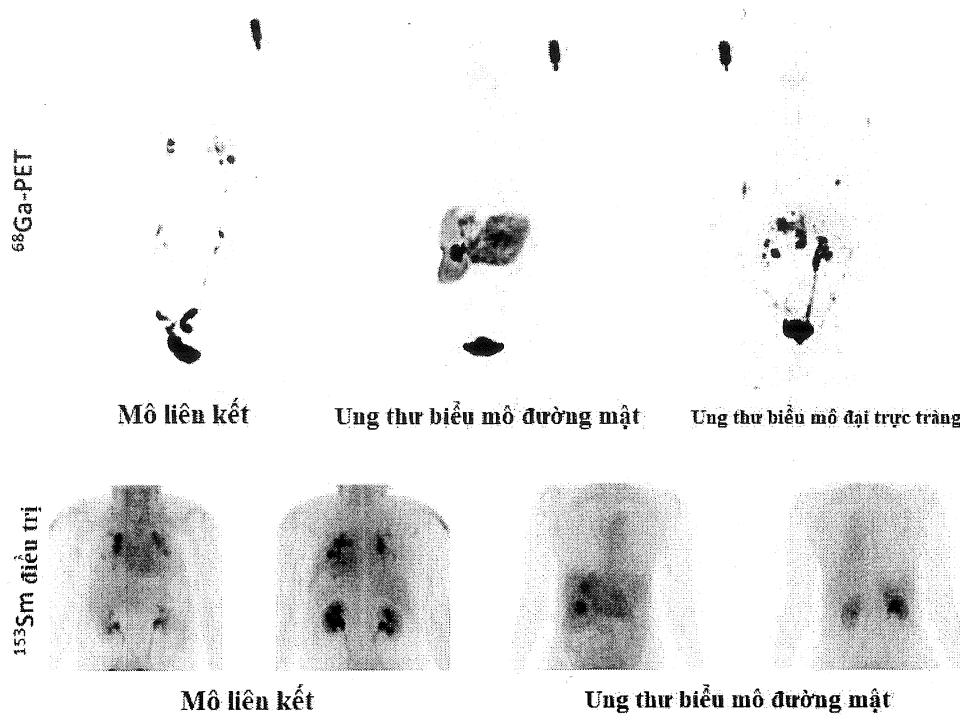
Ung thư biểu mô buồng trứng

Ung thư biểu mô niêm mạc

Ung thư thực tràng

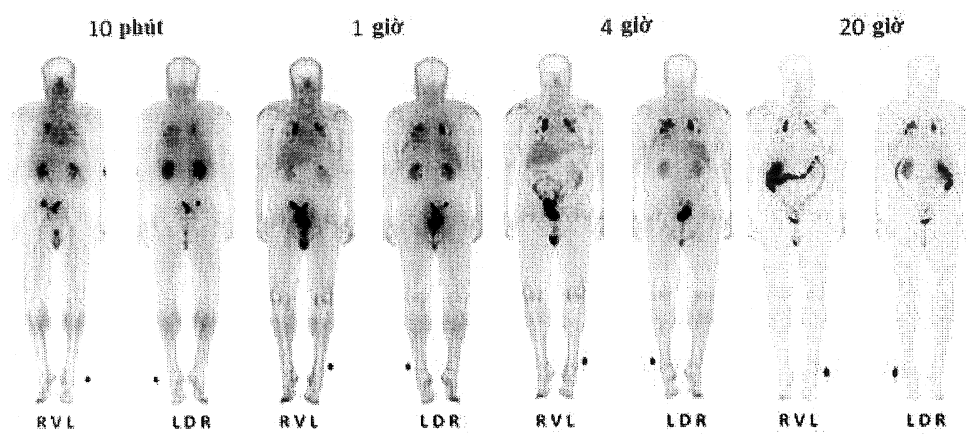
Hình 26

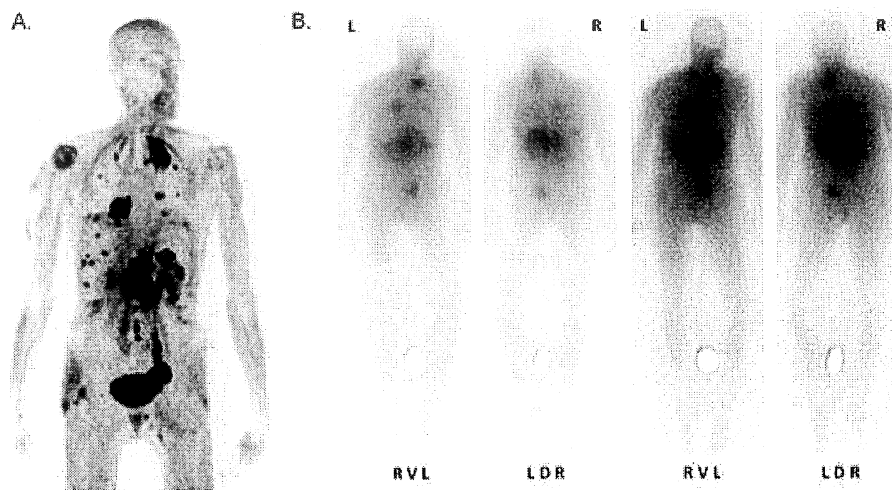
42/76



Hình 27

Hình 28

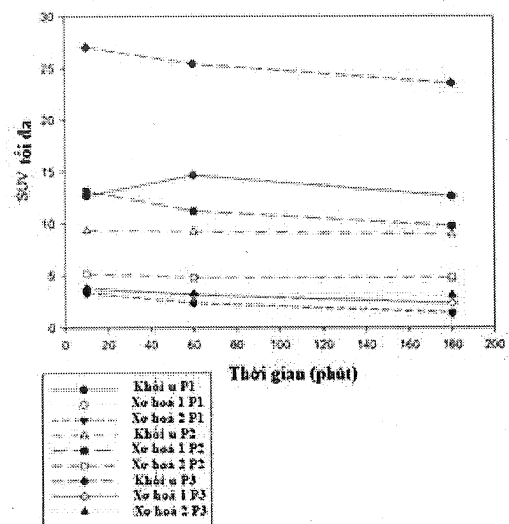
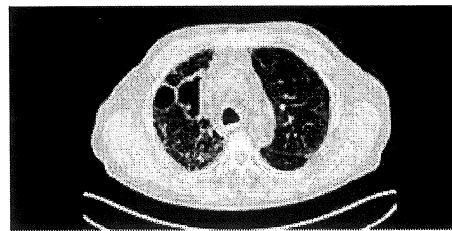




Hnh 29

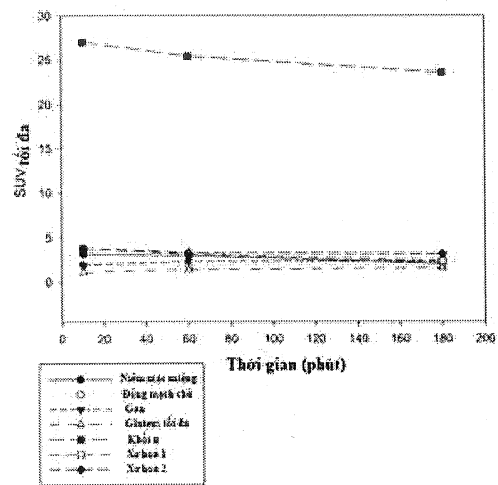
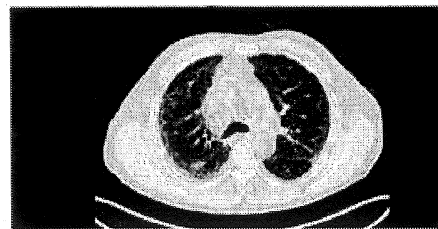
45/76

A.

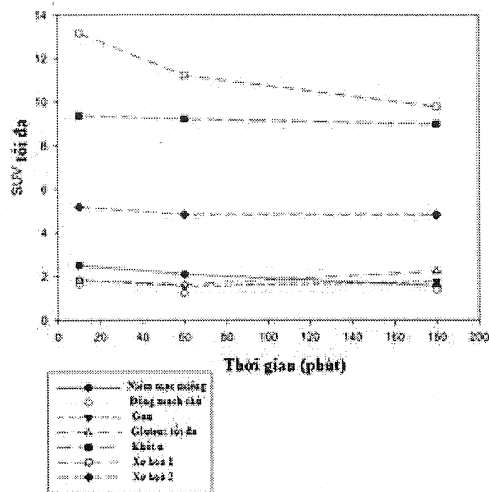
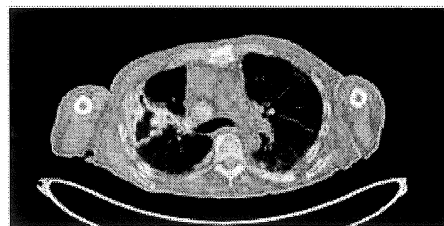


Hình 30

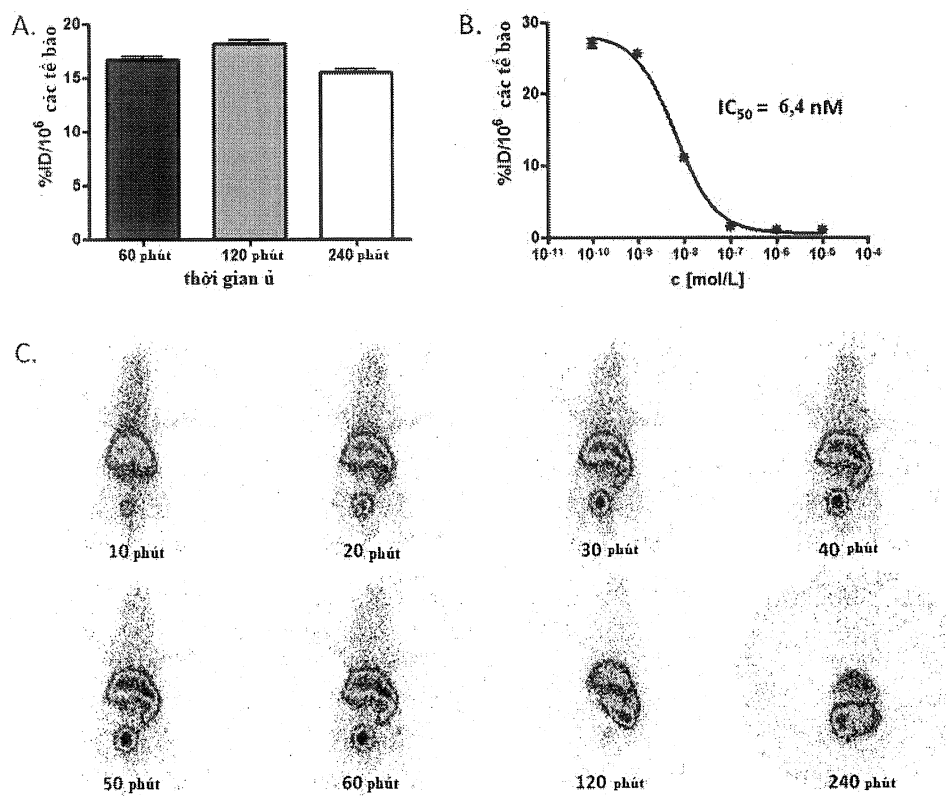
B.



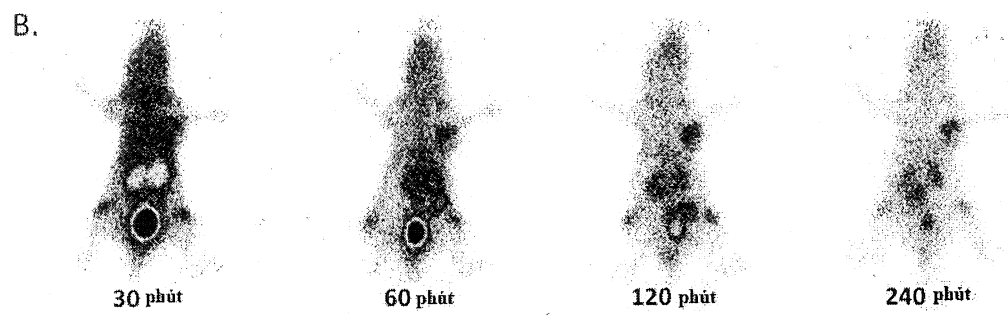
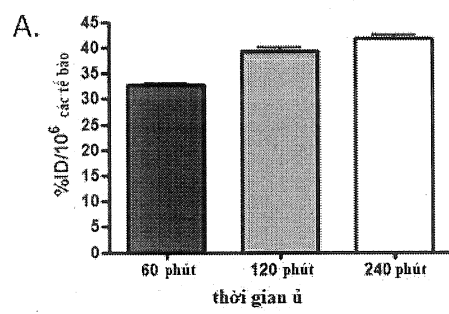
C.



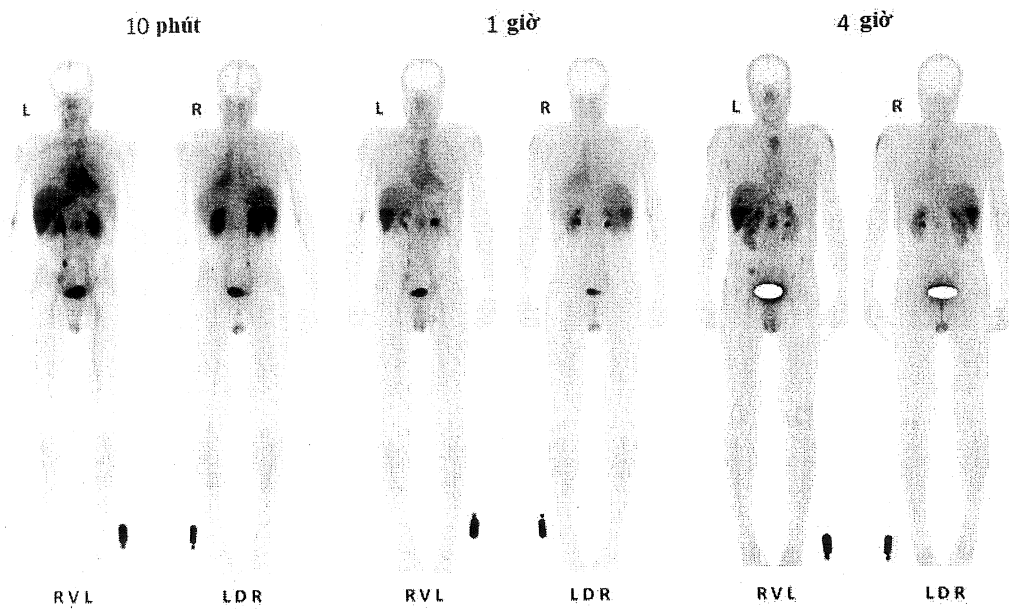
Hình 30 tiếp

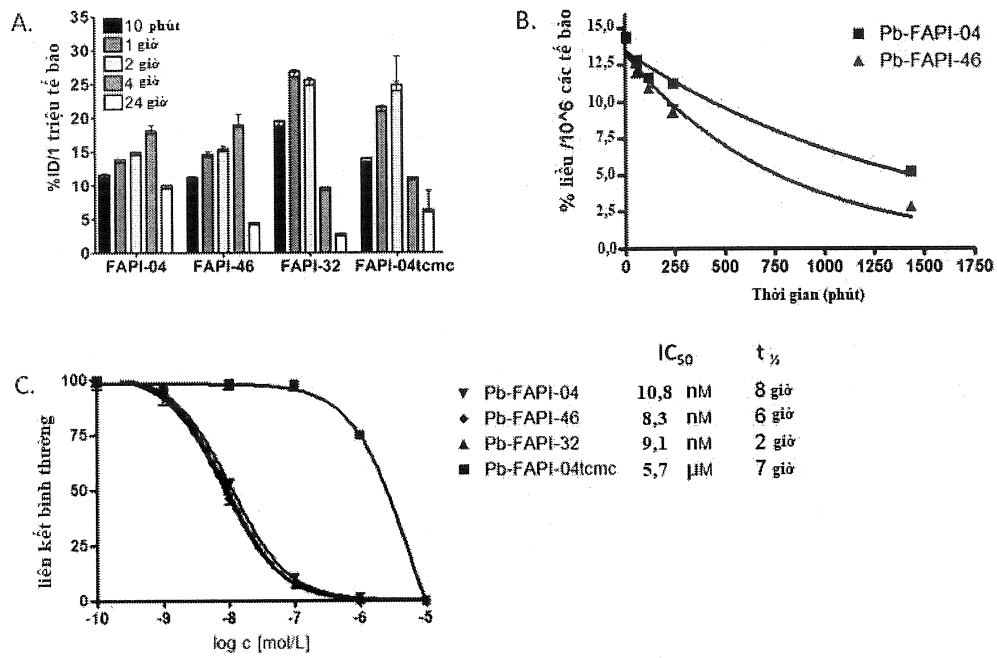


Hình 31

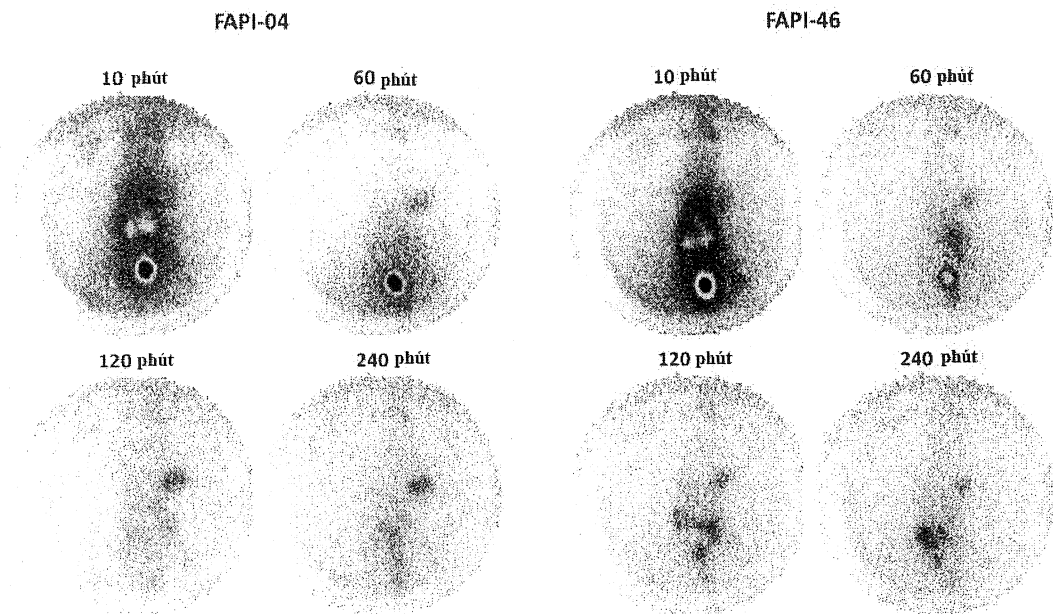


Hình 32

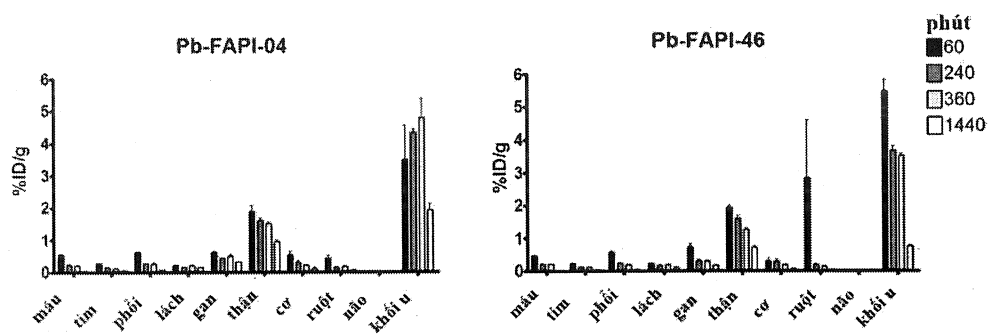
**Hình 33**

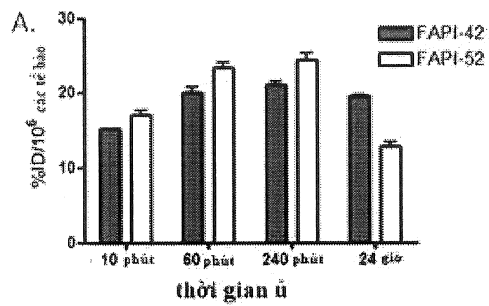


Hình 34

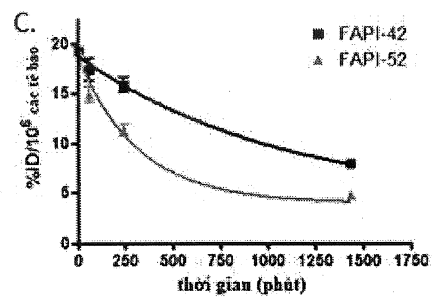
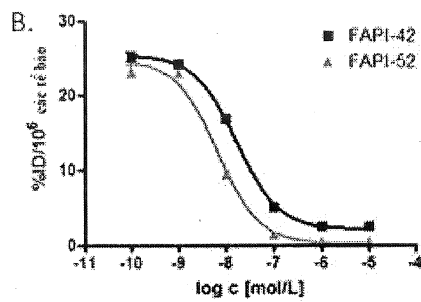
**Hình 35**

Hình 36

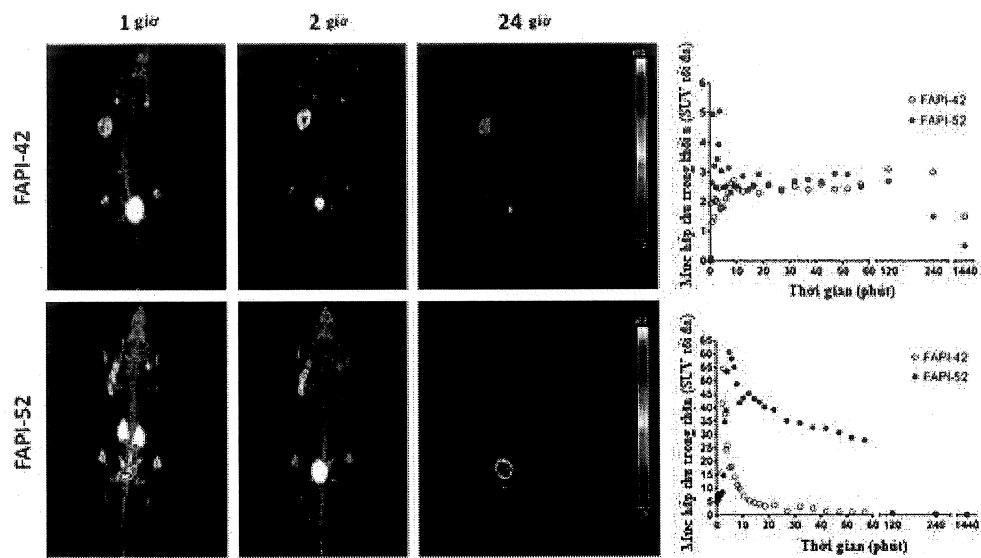




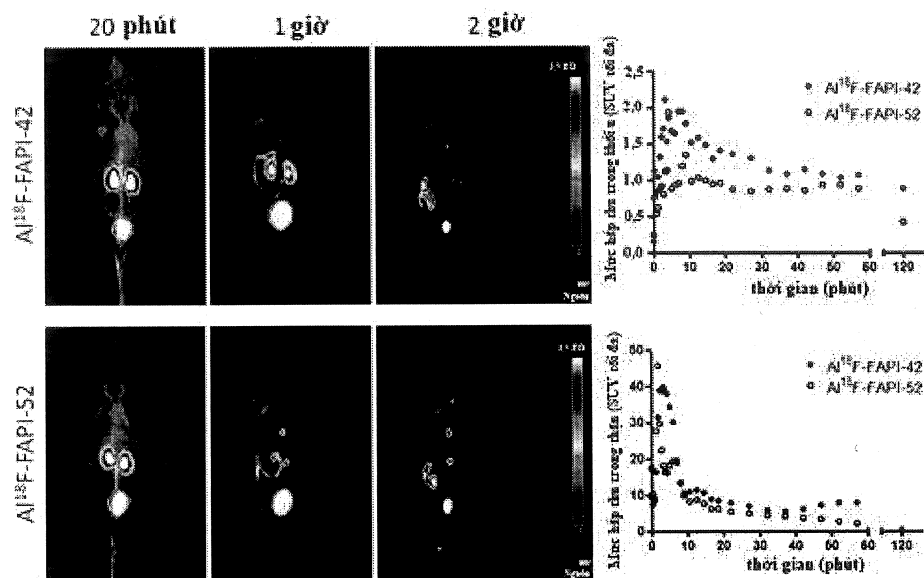
	IC ₅₀ [nM]	t _{1/2} [giờ]
FAPI-42	16,8	12
FAPI-52	6,6	4



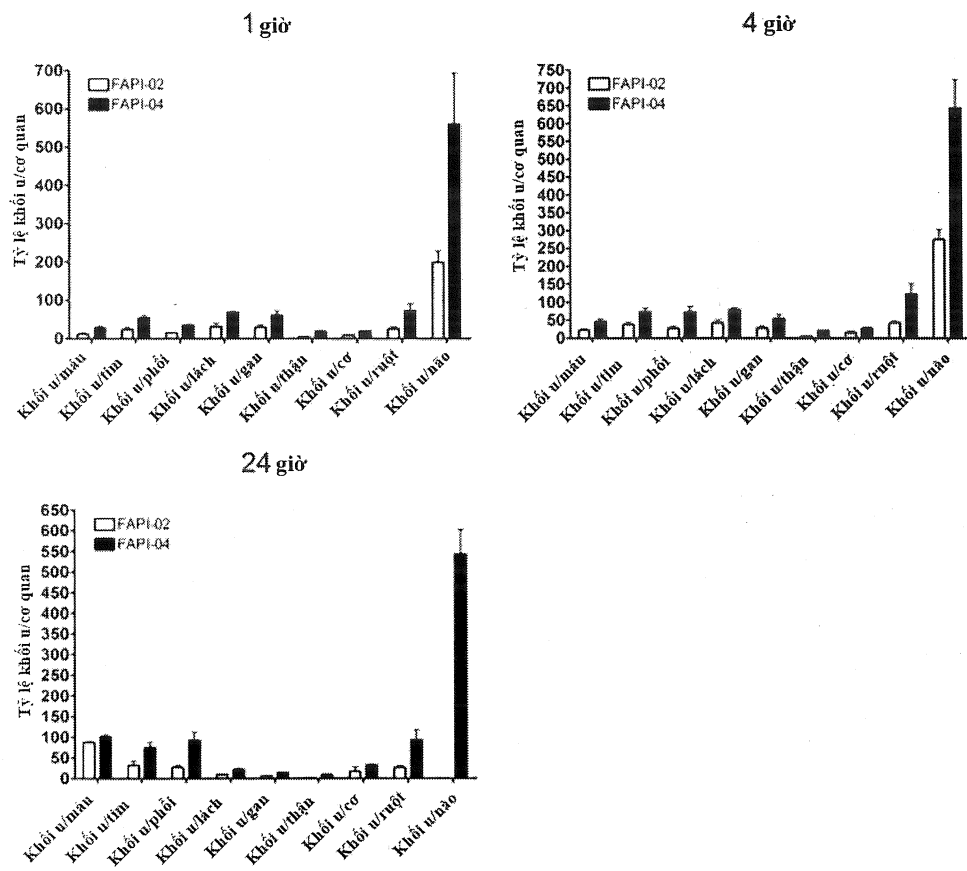
Hình 37



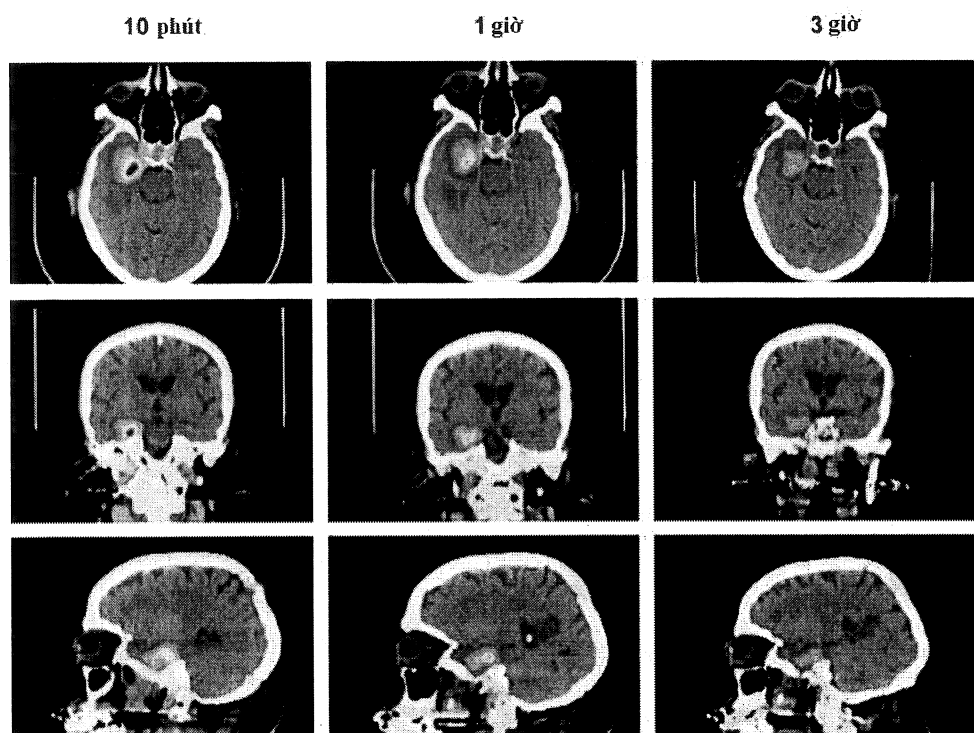
Hình 38



Hình 39

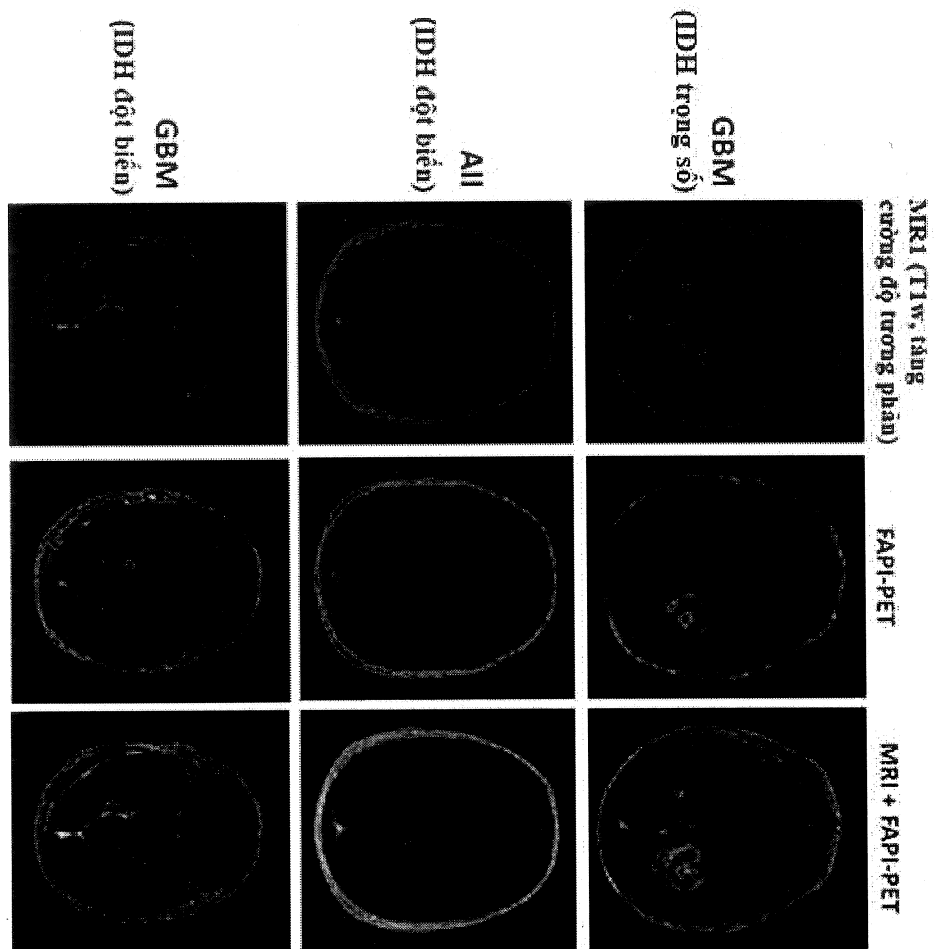


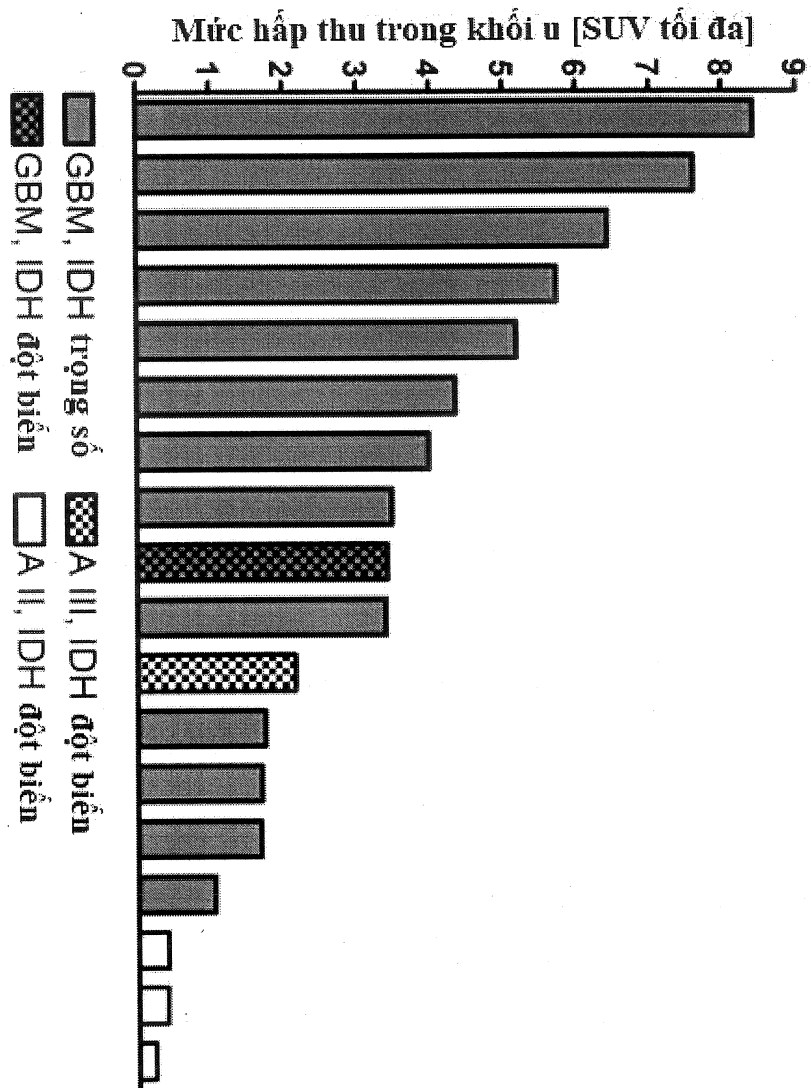
Hình 41



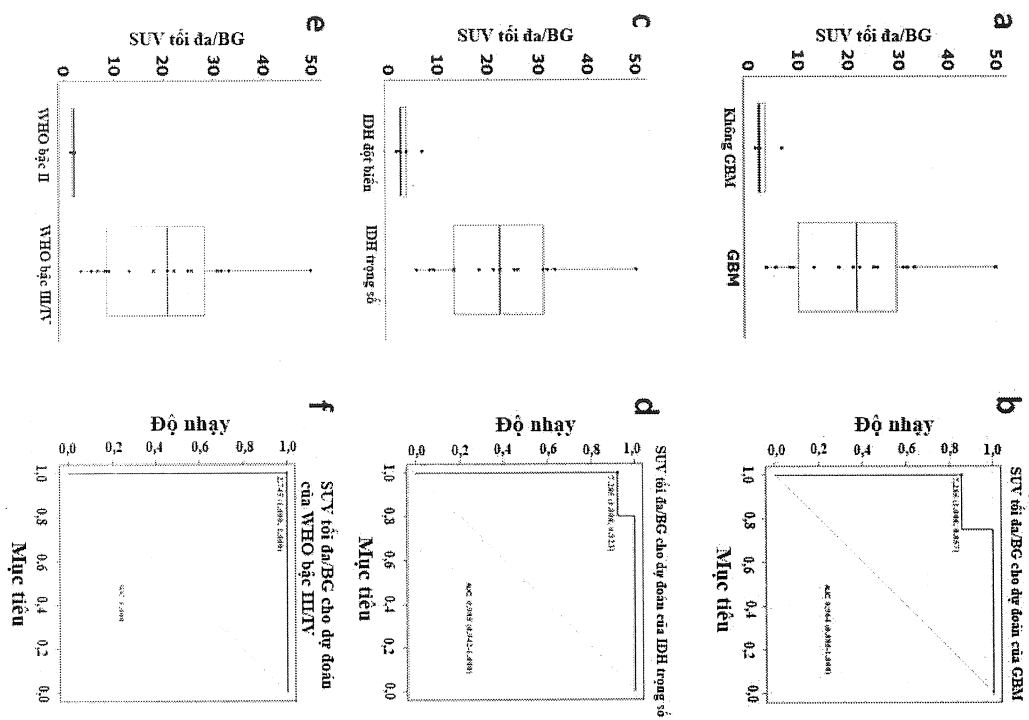
Hình 42

Hình 43

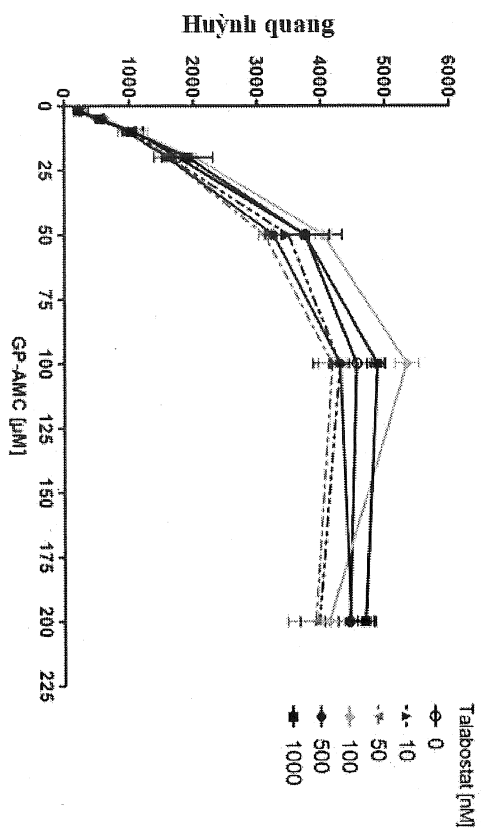
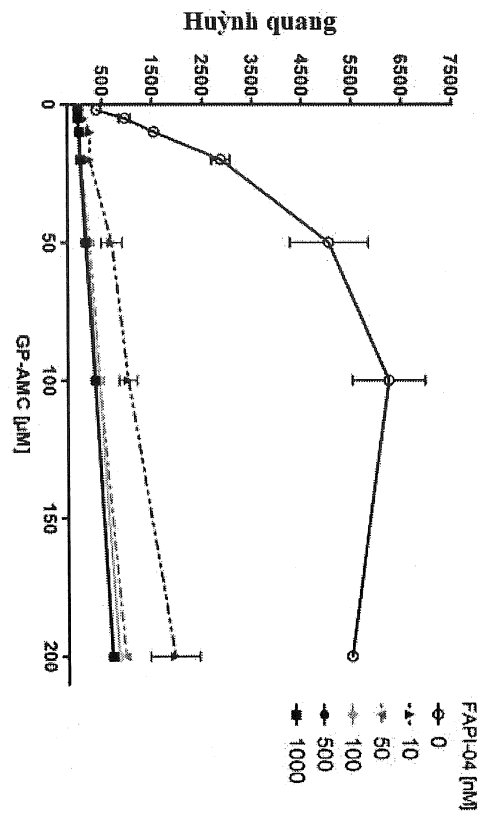




Hình 45

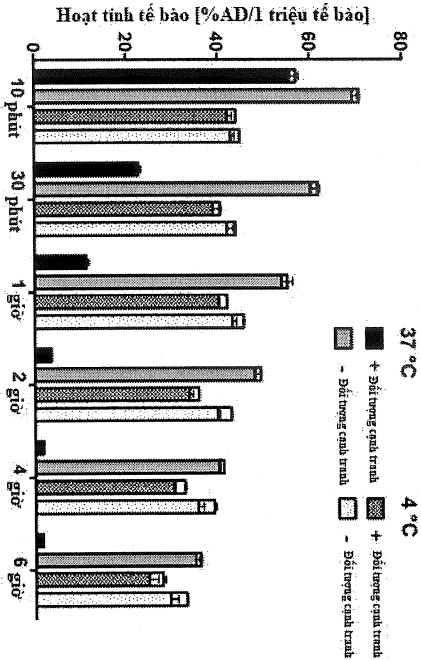


Hình 46

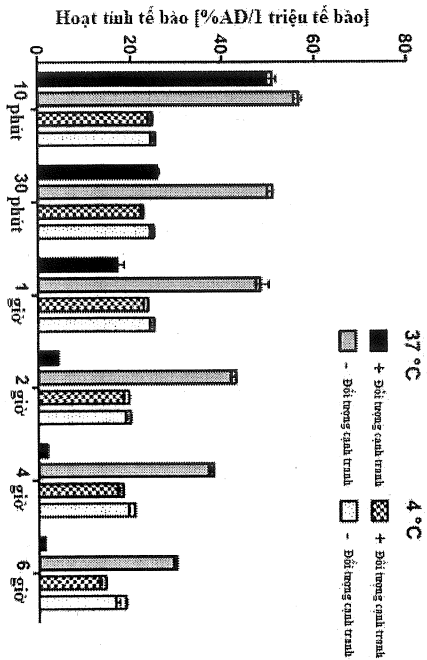


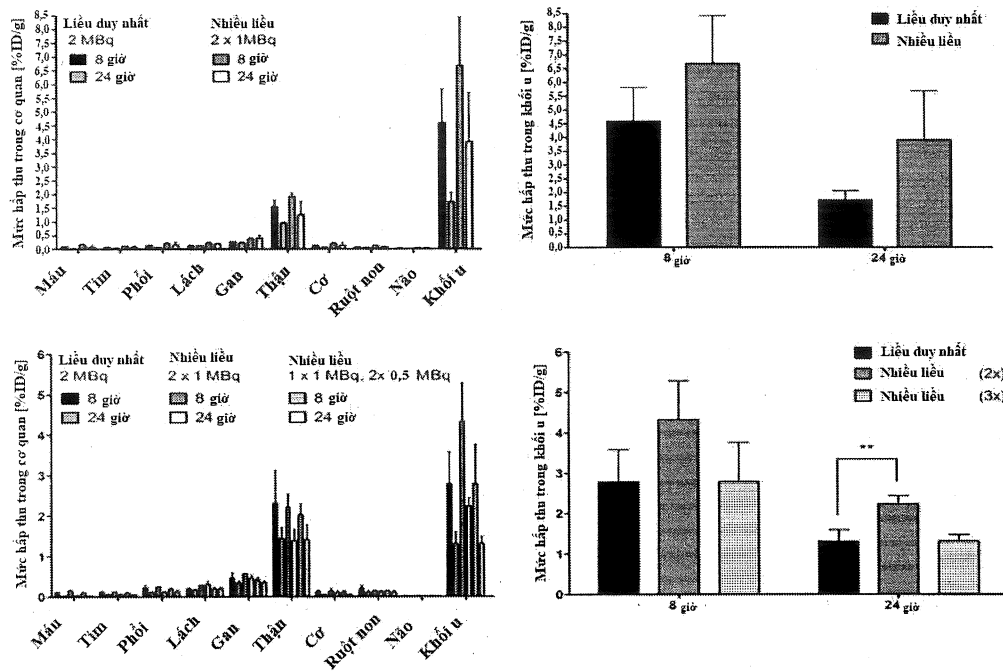
Hình 47

FAP1-04

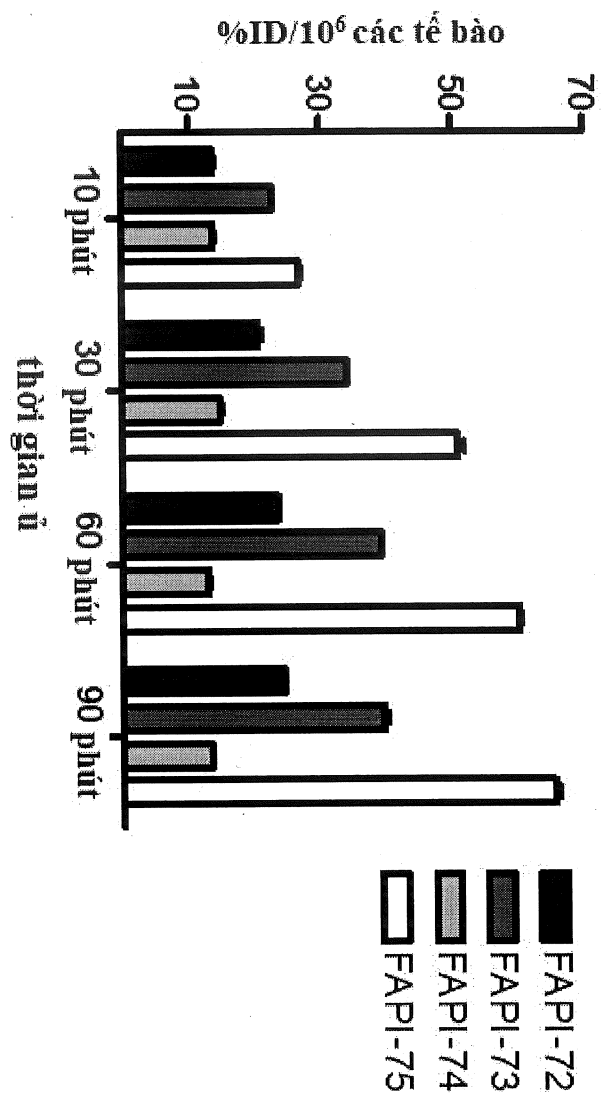


FAP1-46

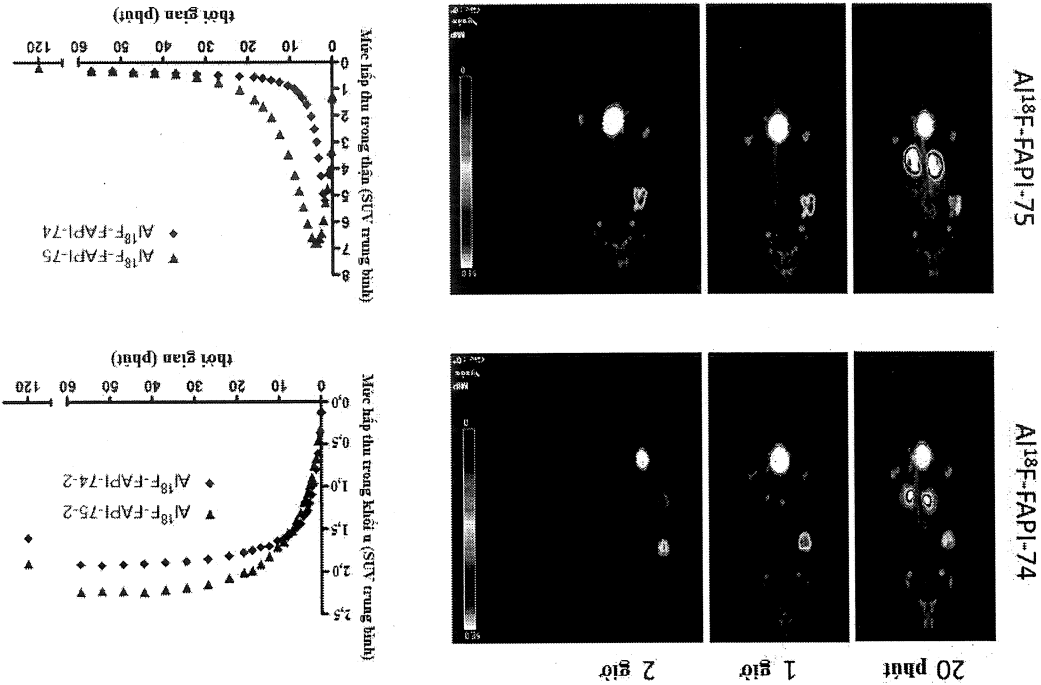




Hình 49

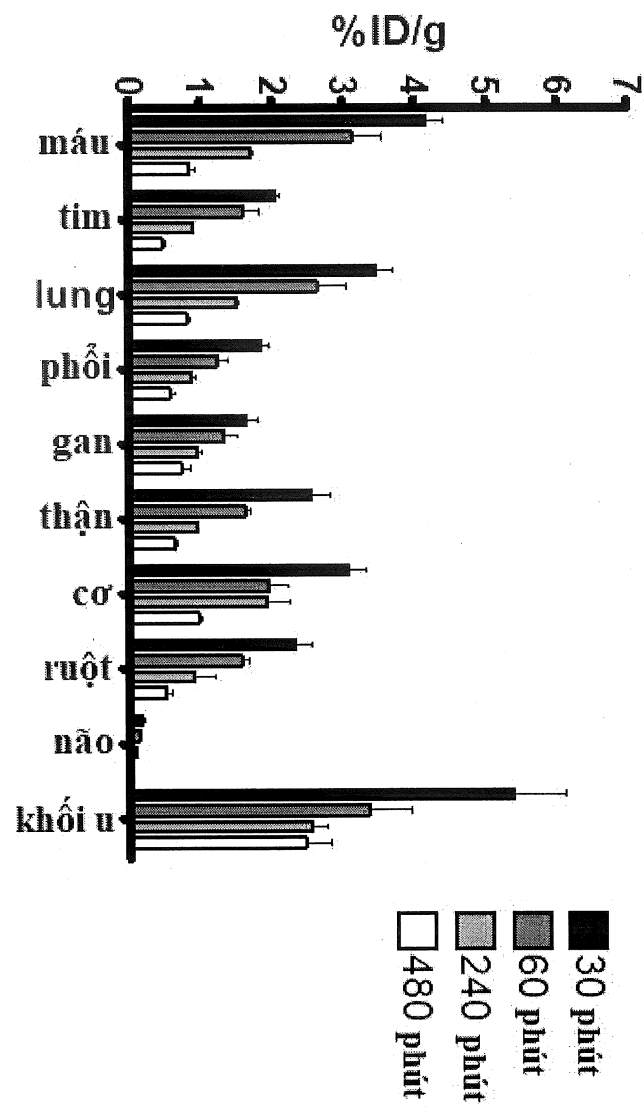


Hình 50

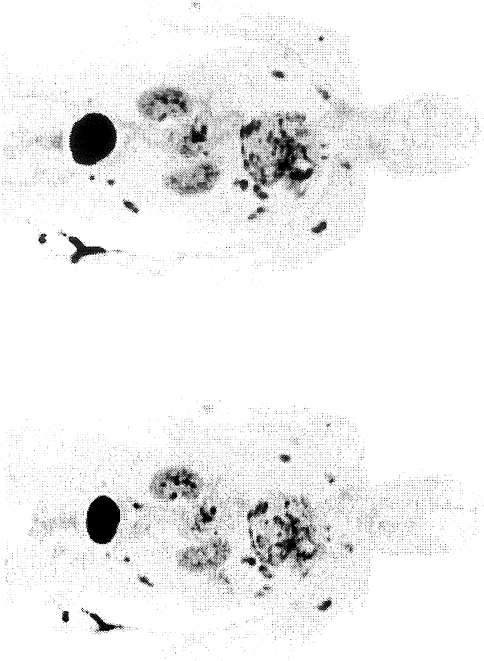


Hình 51

AIF-FAP1-75



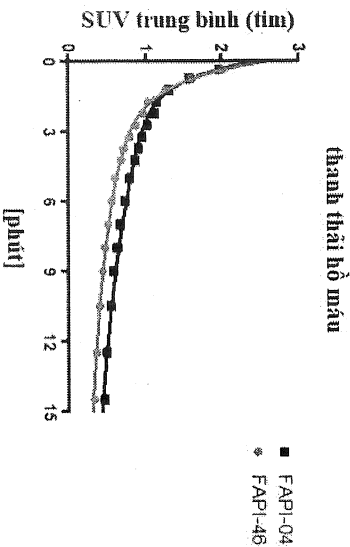
Hình 52



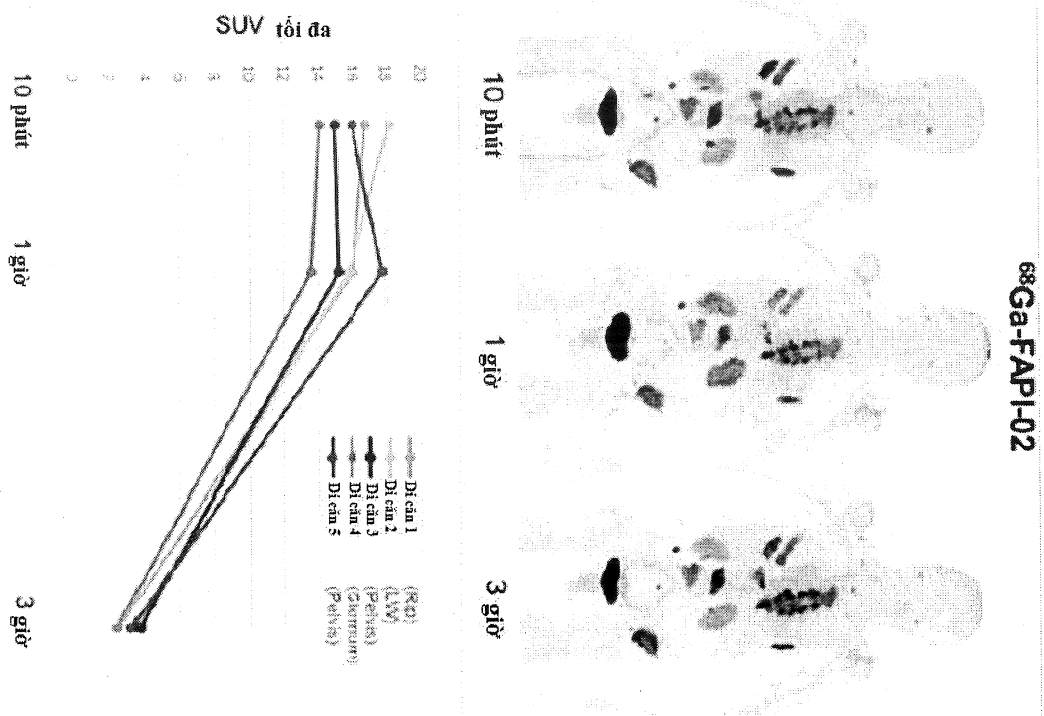
1 giờ sau khi sử dụng

3 giờ sau khi sử dụng

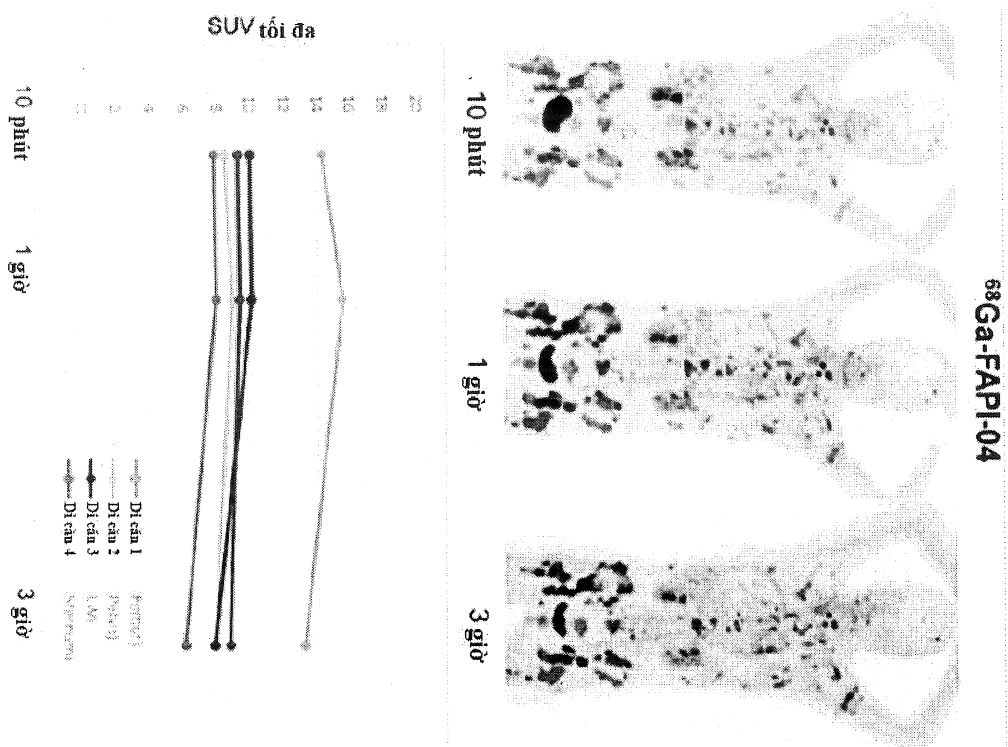
Hình 53



Hình 54

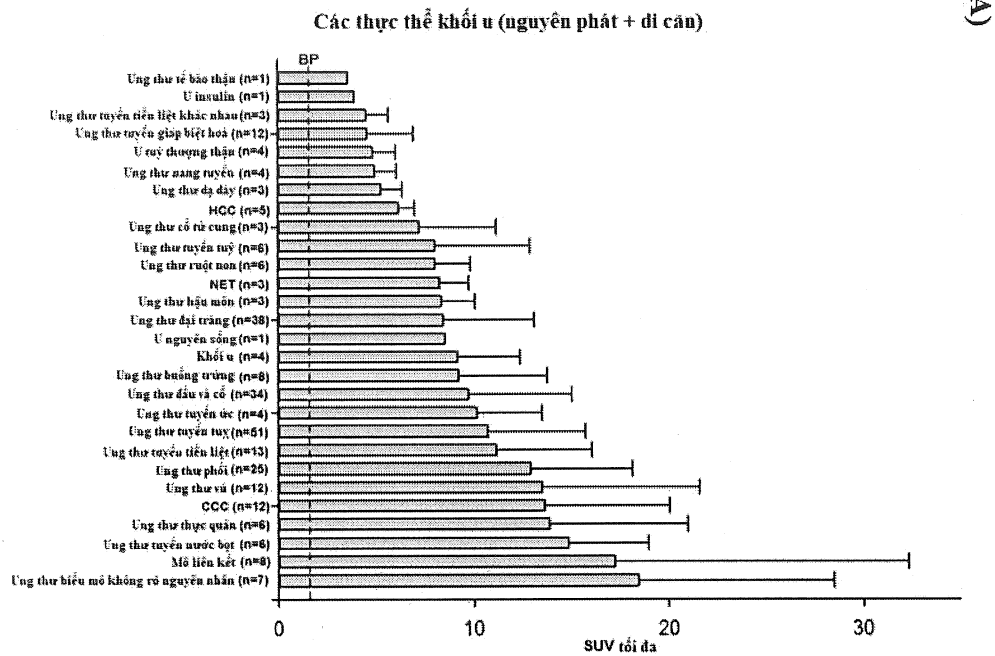


Hình 54 tiếp



Hình 55

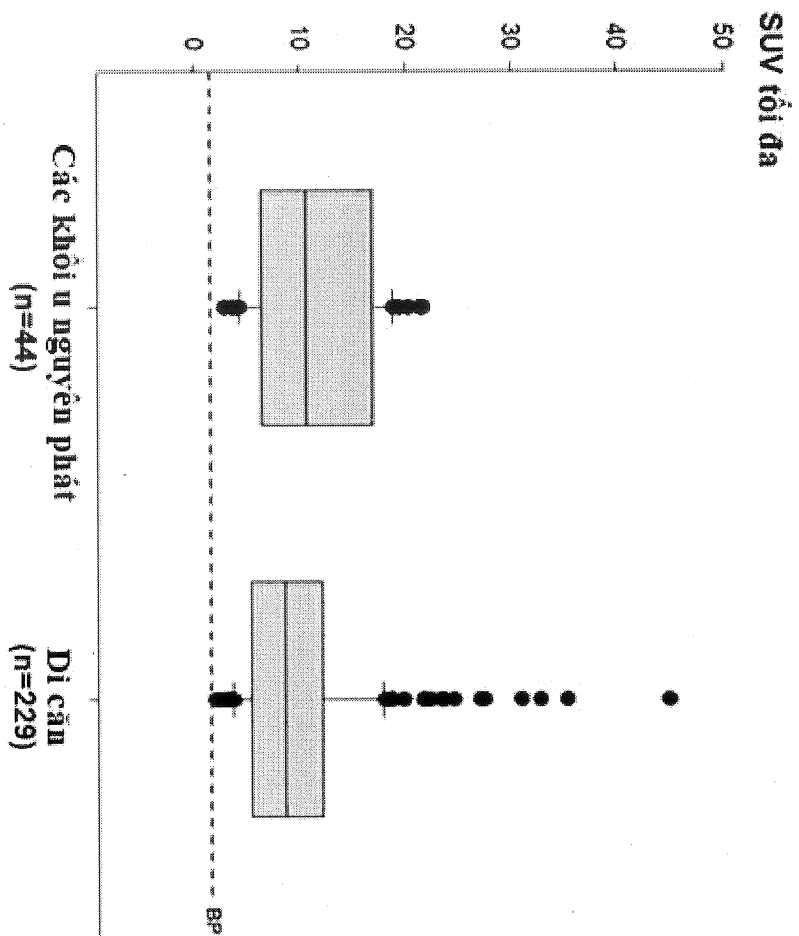
	FAPL-2	FAPL-4
Tuyến thượng thân	1,23E-02	1,12E-02
Não	9,54E-03	9,11E-03
Tuyến vú	9,58E-03	8,88E-03
Thành túi mật	1,19E-02	1,13E-02
Thành LLI	1,23E-02	1,17E-02
Ruột non	1,19E-02	1,13E-02
Thành dạ dày	1,13E-02	1,06E-02
Thành ULI	1,17E-02	1,11E-02
Thành tim	4,73E-02	2,02E-02
Thận	4,45E-02	4,43E-02
Gan	1,51E-02	1,46E-02
Phổi	1,09E-02	9,89E-03
Cơ	1,04E-02	9,91E-03
Buồng trứng	1,24E-02	1,19E-02
Tuyến tụy	1,23E-02	1,13E-02
Tủy đỏ	3,28E-02	2,08E-02
Tế bào xương	2,94E-02	2,16E-02
Dạ	9,01E-03	8,63E-03
Lách	2,62E-02	1,05E-02
Tinh hoàn	1,04E-02	1,01E-02
Tuyến ức	1,15E-02	1,01E-02
Tuyến giáp	1,03E-02	9,82E-03
Thành bàng quang tiết niệu	8,89E-02	9,91E-02
Tử cung	1,33E-02	1,30E-02
Tổng cơ thể	1,19E-02	1,09E-02
Liều hiệu quả (mSv/MBq)	1,80E-02	1,64E-02

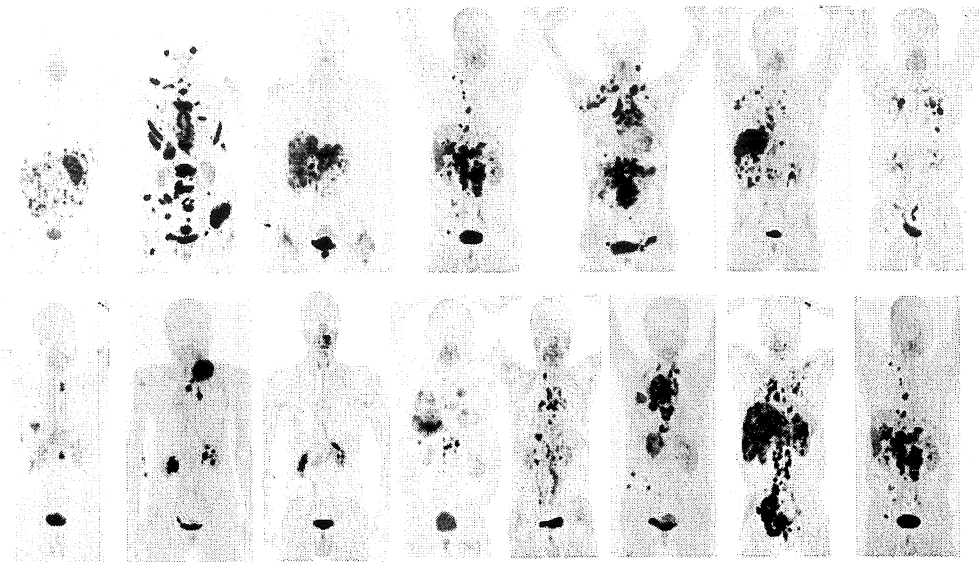


Hình 56

Hình 56 tiếp

B)





Hình 57