



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111630059 B

(45) 授权公告日 2025. 06. 06

(21) 申请号 201880081367.7

(22) 申请日 2018.10.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111630059 A

(43) 申请公布日 2020.09.04

(30) 优先权数据
62/575,460 2017.10.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2018/051336 2018.10.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/075583 EN 2019.04.25

(73) 专利权人 省卫生服务机构
地址 加拿大大不列颠哥伦比亚省
专利权人 大不列颠哥伦比亚大学

(72) 发明人 林国贤 弗朗索瓦·伯纳德
郭修廷 张正兴

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事
务所(普通合伙) 11413
专利代理师 王春伟 刘继富

(51) Int.Cl.
C07K 7/02 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
C07K 5/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2018215627 A1, 2018.11.29
Christoph A. Umbricht等.Preclinical
Development of Novel PSMA- Targeting
Radioligands: Modulation of Albumin-
Binding Properties To Improve Prostate
Cancer Therapy.Molecular
Pharmaceutics.2018,第15卷(第6期),第2297-
2306页.
Martina Benesova等.Albumin-Binding
PSMA Ligands: Optimization of the Tissue
Distribution Profile.Molecular
Pharmaceutics.2018,第15卷(第03期),第934-
946页.

审查员 王雅倩

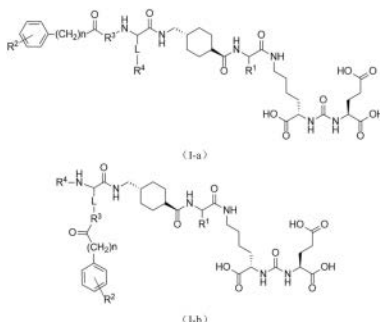
权利要求书2页 说明书35页 附图11页

(54) 发明名称

用于诊断或治疗表达前列腺特异性膜抗原
的癌症的新型放射性金属结合化合物

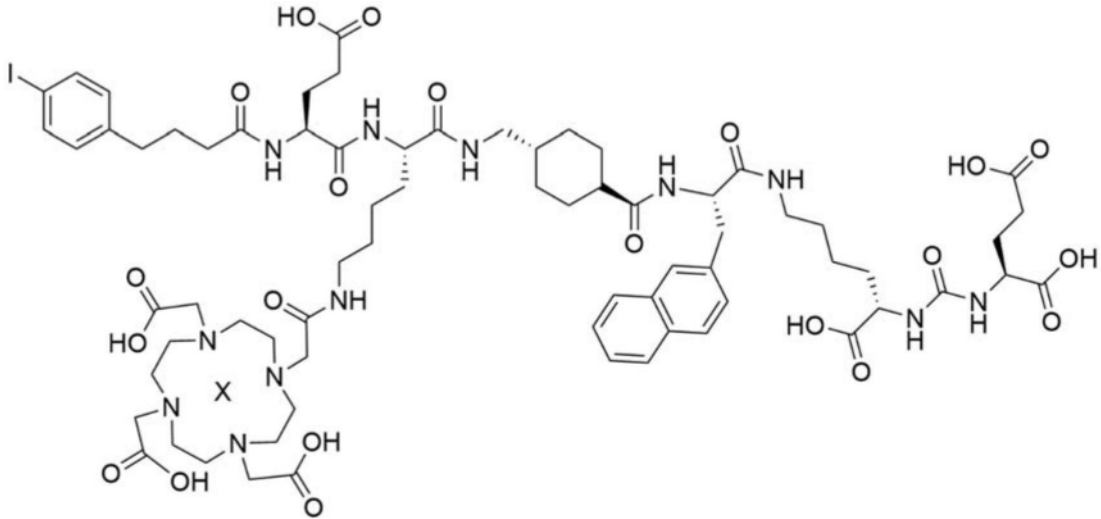
(57) 摘要

本申请涉及式I-a或式I-b的化合物,或其盐
或溶剂化物。 R^1 是 $-(CH_2)_5CH_3$ 或包含2-4个稠合苯
环。 R^2 是I、Br、F、Cl、H、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 或 CH_3 。 R^3
是肽结合的甘氨酸、天冬氨酸或谷氨酸盐,或者是
通过 $C_{\delta\epsilon\epsilon\tau a}$ 结合的谷氨酸肽。L为 $-CH_2NH-$ 、
 $-(CH_2)_2NH-$ 、 $-(CH_2)_3NH-$ 或 $-(CH_2)_4NH-$ 。 R^4 是一种放
射性金属螯合剂,可选地与放射性金属结合。变
量“n”是1-3。该化合物可用于对表达前列腺特
异性膜抗原(PSMA)的组织进行成像,或用于治疗表
达PSMA的疾病(如癌症)。



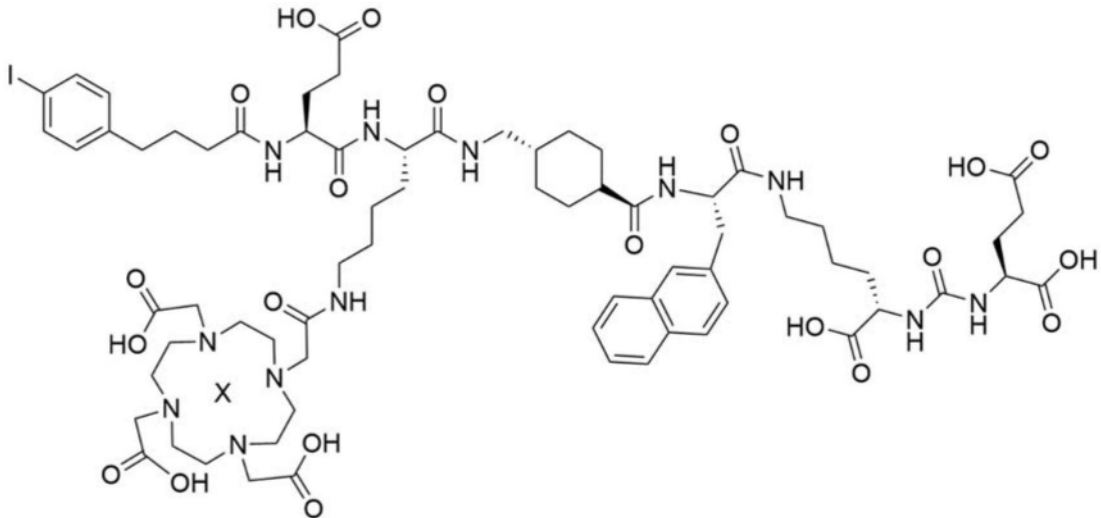
CN 111630059 B

1. 一种具有以下结构的化合物:



其中,X不存在。

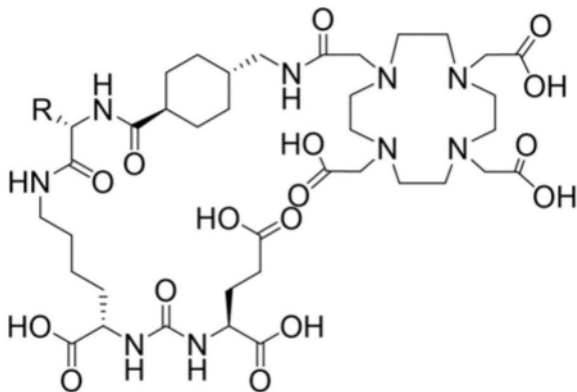
2. 一种具有以下结构的化合物:



其中,X为 ^{90}Y , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{225}Ac , 或 ^{111}In 。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中X是 ^{177}Lu 。

4. 一种具有以下结构的化合物:



用于诊断或治疗表达前列腺特异性膜抗原的癌症的新型放射性金属结合化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于癌症选择性成像或治疗的放射性标记化合物,特别是前列腺特异性膜抗原靶向化合物。

背景技术

[0002] 前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 是一种跨膜蛋白,催化N-乙酰基-天冬氨酰谷氨酸水解为谷氨酸盐和N-乙酰天冬氨酸盐。¹PSMA在大多数正常组织中不表达,但在前列腺肿瘤和转移瘤中过表达(高达1000倍)。²⁻³根据其病理表达模式,设计并评估了多种放射性标记的PSMA靶向构建体,用于前列腺癌的内放射治疗。⁴⁻⁷

[0003] 常见放射性标记的PSMA靶向内放射治疗的制剂是赖氨酸-尿素-谷氨酸盐(Lys-urea-Glu)的衍生物,包括¹³¹I-MIP-1095、¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-PSMA I&T。⁵⁻⁷其中,¹⁷⁷Lu-PSMA-617是研究最多的药物,目前正在多中心试验中进行评估。⁷⁻¹⁴初步数据表明,¹⁷⁷Lu-PSMA-617可有效治疗转移性前列腺癌,有32-60%的患者PSA水平降低超过50%,并且没有严重的副作用。⁷⁻¹³在澳大利亚进行的II期研究中,在82%患有可测量的淋巴结或内脏疾病的患者中观察到客观反应。¹⁴但是,完全缓解率低(<7%),并且在¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗后,高达33%的患者仍患有进行性疾病。^{7,9-13}有趣的是,最近的报告显示,在晚期转移性前列腺癌患者中,²²⁵Ac-PSMA-617(用 α -发射体²²⁵Ac代替¹⁷⁷Lu)具有令人印象深刻的疗效,包括一名受试者,其疾病在¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗后仍有进展。¹⁵

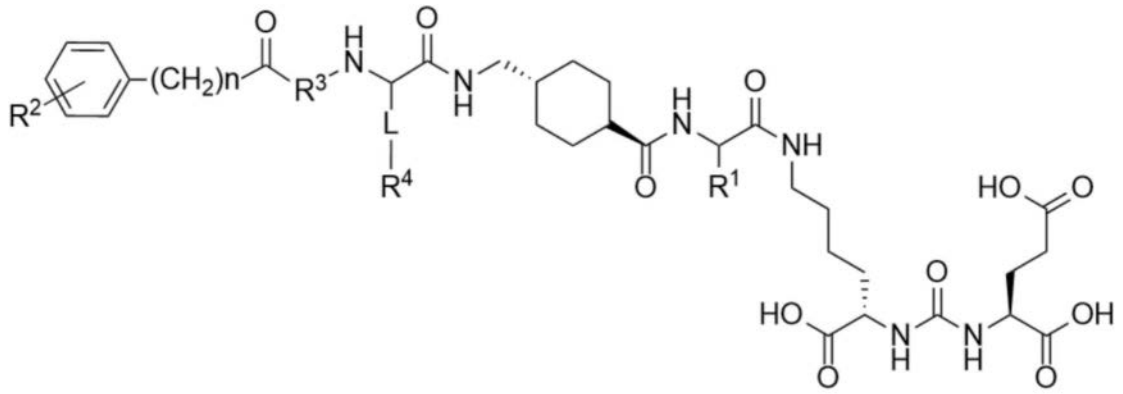
[0004] 尽管²²⁵Ac-PSMA-617在内放射治疗方面潜力巨大,但²²⁵Ac的供应在全球范围内是有限的。与²²⁵Ac-PSMA-617相比,更有效的¹⁷⁷Lu标记的PSMA靶向制剂对前列腺癌的内放射治疗具有更大的直接影响力,因为符合良好生产规范(GMP)的¹⁷⁷Lu可从多家供应商大量购得。²²⁵Ac-PSMA-617的更大功效可能是由于 α -粒子的高线性能量转移,导致双链断裂,与¹⁷⁷Lu发射的 β -粒子产生的间接损伤相比,双链断裂使其更不容易受到辐射电阻。一种提高放射治疗效果的方法是增加每单位给药放射性的¹⁷⁷Lu标记的试剂在肿瘤中沉积的放射剂量。通过降低放射性同位素成本,改善¹⁷⁷Lu向肿瘤的递送也可以降低治疗性放射性药物的成本。

[0005] 前述任何信息并不意图也不应解释为构成本发明的现有技术。

发明内容

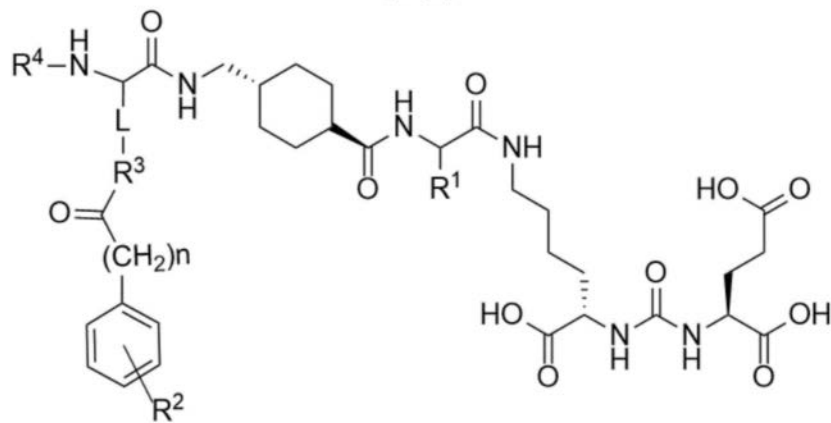
[0006] 本文公开了PSMA的靶向新化合物。

[0007] 本公开提供了式I-a或式I-b的化合物,或者是式I-a或式I-b的盐或溶剂化物:



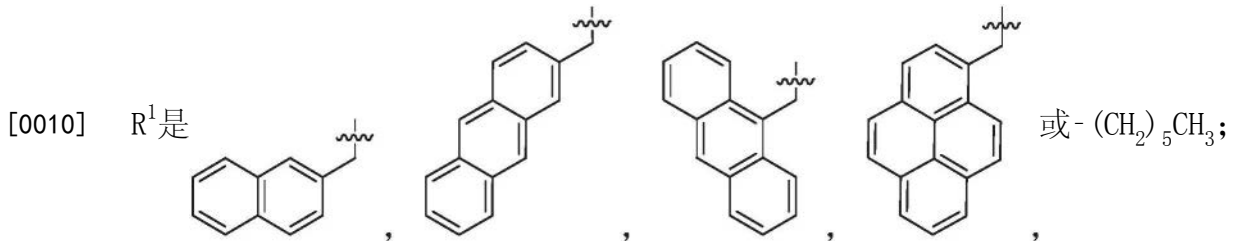
(I-a)

[0008]

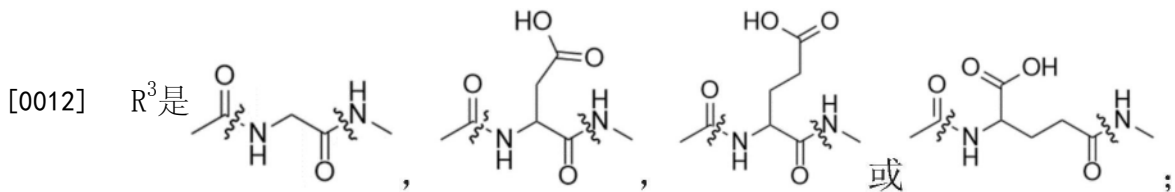


(I-b)

[0009] 其中:



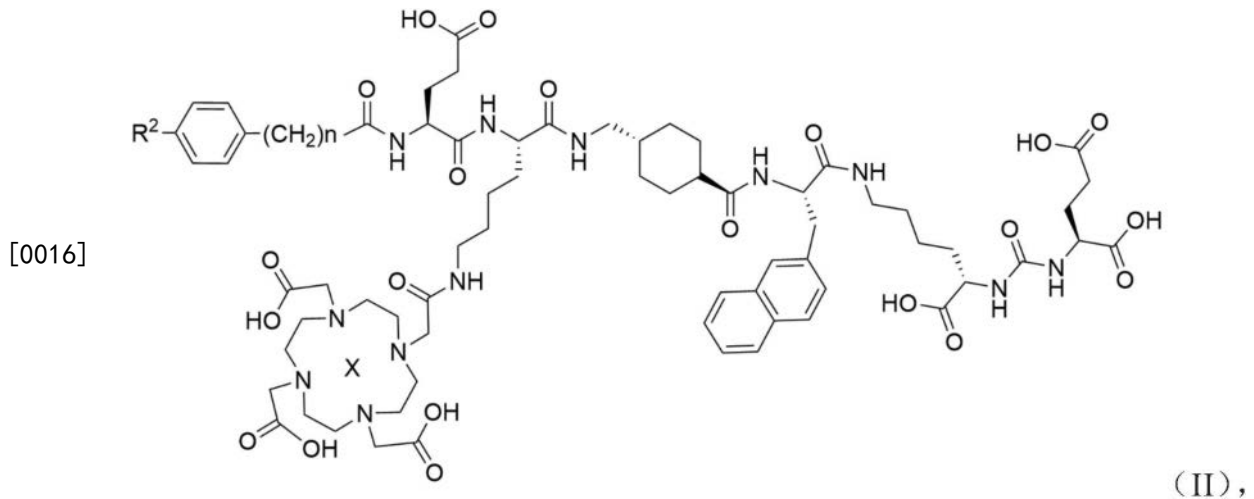
[0011] R²是I, Br, F, Cl, H, OH, OCH₃, NH₂, NO₂或CH₃;



[0013] L是-CH₂NH-, -(CH₂)₂NH-, -(CH₂)₃NH-, 或-(CH₂)₄NH-;

[0014] R⁴是一种放射性金属螯合剂, 可选地与放射性金属X结合; 和n是1-3.

[0015] 还公开了具有式II的化合物或式II的盐或溶剂化物:



[0017] 其中:R²是I,Br或甲基;n是1-3;X不存在,²²⁵Ac或¹⁷⁷Lu。

[0018] 在一些实施例中,当X是诊断性放射性金属(例如,适于成像但不一定限于⁶⁴Cu、¹¹¹In、⁸⁹Zr、⁴⁴Sc、⁶⁸Ga、^{99m}Tc、⁸⁶Y、¹⁵²Tb或¹⁵⁵Tb)时,这些化合物可用于对受试者中表达PSMA的癌症进行成像。因此,还公开了一种对受试者中表达PSMA的癌症进行成像的方法,该方法包括:给与受试者包含所述化合物和药学上可接受的赋形剂的组合物;和受试者成像组织。

[0019] 在一些实施例中,当X是治疗性放射性金属(例如,有毒放射性金属,但不限于⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、¹¹¹In、^{114m}In、^{117m}Sn、¹⁵³Sm、¹⁴⁹Tb、¹⁶¹Tb、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac、²¹³Bi、²²⁴Ra、²¹²Bi、²¹²Pb、²²⁵Ac、²²⁷Th、²²³Ra、⁴⁷Sc、¹⁸⁶Re或¹⁸⁸Re),此类化合物可用于治疗受试者中表达PSMA的癌症。因此,还公开了治疗受试者中表达前列腺特异性膜抗原(PSMA)的癌症的方法,该方法包括:给与受试者包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0020] 本发明概要可能未描述本发明的所有特征。

附图说明

[0021] 为详细阐述本发明的上述特征及其他特征,下文将对其进行详细说明,并附以图片作为参考:

[0022] 图1显示了由Lu-PSMA-617和Lu-HTK01169通过一式三份进行的测定而结合到LNCaP前列腺癌细胞的¹⁸F-DCFPyL的代表性位移曲线。

[0023] 图2显示了(A) ¹⁷⁷Lu标记的PSMA-617和(B) HTK01169在携带LNCaP肿瘤负荷小鼠体内的SPECT/CT图像。在肿瘤异种移植中观察到更高且持续的¹⁷⁷Lu-HTK01169摄取。

[0024] 图3A显示了¹⁷⁷Lu-PSMA-617在携带LNCaP肿瘤负荷(n≥5)的小鼠中选定器官的生物分布。条带从左到右排列:1小时,4小时,24小时,72小时和120小时。

[0025] 图3B显示了¹⁷⁷Lu-HTK01169在携带LNCaP肿瘤负荷(n≥5)的小鼠中选定器官的生物分布。条带从左到右排列:1小时,4小时,24小时,72小时和120小时。

[0026] 图4显示由¹⁷⁷Lu-HTK01169(左栏)和¹⁷⁷Lu-PSMA-617(右栏)向25g小鼠的主要器官/组织递送的辐射剂量(mGy/MBq),使用OLINDA软件计算。

[0027] 图5显示¹⁷⁷Lu-PSMA-617(下)和¹⁷⁷Lu-HTK01169(上)对LNCaP肿瘤负荷小鼠的辐射剂量(mGy/MBq),使用OLINDA软件计算。这些数据是通过不同的肿块获得的,但假设¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的肿瘤摄取(%ID,注射剂量百分比)和停留时间相同。

[0028] 图6显示注射了盐水(对照组)、¹⁷⁷Lu-PSMA-617(18.5MBq)或¹⁷⁷Lu-HTK 01169(2.3-18.5MBq)的LNCaP肿瘤负荷小鼠(每组8只)的总存活率的线形图。从最短到最长的中位生存期:对照组,2.3MBq ¹⁷⁷Lu-HTK01169,18.5MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617,4.6MBq ¹⁷⁷Lu-HTK01169,9.3MBq ¹⁷⁷Lu-HTK01169和18.5MBq ¹⁷⁷Lu-HTK01169。

[0029] 图7显示了用生理盐水处理小鼠后(A)肿瘤体积和(B)体重随时间变化的线形图。

[0030] 图8显示了用¹⁷⁷Lu-PSMA-617(18.5MBq)处理小鼠后(A)肿瘤体积和(B)体重随时间变化的线图。

[0031] 图9显示了用¹⁷⁷Lu-HTK 01169(18.5MBq)处理小鼠后(A)肿瘤体积和(B)体重随时间变化的线图。

[0032] 图10显示了用¹⁷⁷Lu-HTK 01169(9.3MBq)处理小鼠后(A)肿瘤体积和(B)体重随时间变化的线图。

[0033] 图11显示了用¹⁷⁷Lu-HTK 01169(4.6MBq)处理小鼠后(A)肿瘤体积和(B)体重随时间变化的线图。

[0034] 图12显示了用¹⁷⁷Lu-HTK 01169(2.3MBq)处理小鼠后(A)肿瘤体积和(B)体重随时间变化的线图。

[0035] 图13显示了⁶⁸Ga-HTK03026、⁶⁸Ga-HTK03027、⁶⁸Ga-HTK03029和⁶⁸Ga-HTK03041在携带LNCaP肿瘤负荷的小鼠中注射后1小时或3小时获得的最大强度投影的PET/CT图像。所有⁶⁸Ga标记的化合物主要通过肾脏途径排泄。⁶⁸Ga-HTK03026、⁶⁸Ga-HTK03027和⁶⁸Ga-HTK03029的肿瘤摄取是相当的,而⁶⁸Ga-HTK03041具有最高的肿瘤摄取,其在注射后1小时至3小时增加。

[0036] 图14显示了⁶⁸Ga-HTK03055、⁶⁸Ga-HTK03056和⁶⁸Ga-HTK03058在携带LNCaP肿瘤负荷的小鼠中注射后1小时和3小时获得的最大强度投影的PET/CT图像。所有三种化合物都显示出一定程度的血液滞留,因为心脏在注射后1h的图像中清晰可见。虽然血液(心脏)中的摄取量随着时间(注射后1至3小时)而减少,但肿瘤中的摄取量随着时间而增加。

[0037] 图15显示了⁶⁸Ga-HTK03082、⁶⁸Ga-HTK03085和⁶⁸Ga-HTK03086在携带LNCaP肿瘤负荷的小鼠中注射后1小时和3小时获得的最大强度投影的PET/CT图像。所有三种化合物主要通过肾脏途径排泄。与⁶⁸Ga-HTK03082相比,⁶⁸Ga-HTK03085和⁶⁸Ga-HTK03086显示出明显更高的血液滞留。注射后1至3小时,⁶⁸Ga-HTK03085和⁶⁸Ga-HTK03086的肿瘤摄取也随着时间增加。

[0038] 图16显示了⁶⁸Ga-HTK03087、⁶⁸Ga-HTK03089和⁶⁸Ga-HTK03090在携带LNCaP肿瘤负荷的小鼠中注射后1小时和3小时获得的最大强度投影的PET/CT图像。与⁶⁸Ga-HTK03087相比,⁶⁸Ga-HTK03089和⁶⁸Ga-HTK03090显示出明显更高的血液滞留。注射后1至3小时,⁶⁸Ga-HTK03089和⁶⁸Ga-HTK03090的肿瘤摄取也随着时间增加。

具体实施方式

[0039] 本文所用的术语“包括”、“具有”和“包含”及其相应的语法变型是包含性或开放性的,不排除其他未列述的元素和/或方法步骤。当在本文中与组合物、用途或方法结合使用时,术语“主要由……组成”表示可存在其他的元素和/或方法步骤,但这些添加实质上不会对列举的组合物、方法或使用的功能方式产生重大影响。当在本文中与组合物、用途或方法结合使用时,术语“由……组成”意为不存在其他元素和/或方法步骤。

[0040] 在本文中描述为包括某些元素和/或步骤的组合物、用途或方法,在某些实施例中

也可能主要包括这些元素和/或步骤,在其他实施例中包括这些元素和/或步骤,无论是否具体提及这些实施例。在本文中描述为包括某些元素和/或步骤的用途或方法,在某些实施例中也可能主要包括这些元素和/或步骤,在其他实施例中包括这些元素和/或步骤,无论是否具体提及这些实施例。

[0041] 不定冠词“一”对一个元素的引用并不排除存在多个元素的可能性,除非上下文明确要求只有一个元素。单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非内容另有明确规定。在本文中,“一”或“一个”与“包括”搭配使用时,意为“一个”,但其亦可表示“一个或多个”、“至少一个”以及“一个或不止一个”之意。

[0042] 除非另有说明,“某些实施例”、“各种实施例”、“一个实施例”和类似术语包括针对该实施例单独描述的或与本文描述的任何其他实施例或多个实施例组合描述的特定特征,无论其他实施例是否被直接或间接引用,也无论该特征或实施例是否在方法、产品、用途、组成、化合物等的上下文中进行描述。

[0043] 如本文所用,术语“治疗”、“治疗性”等包括改善症状、减少疾病进展、改善预后和减少癌症复发。

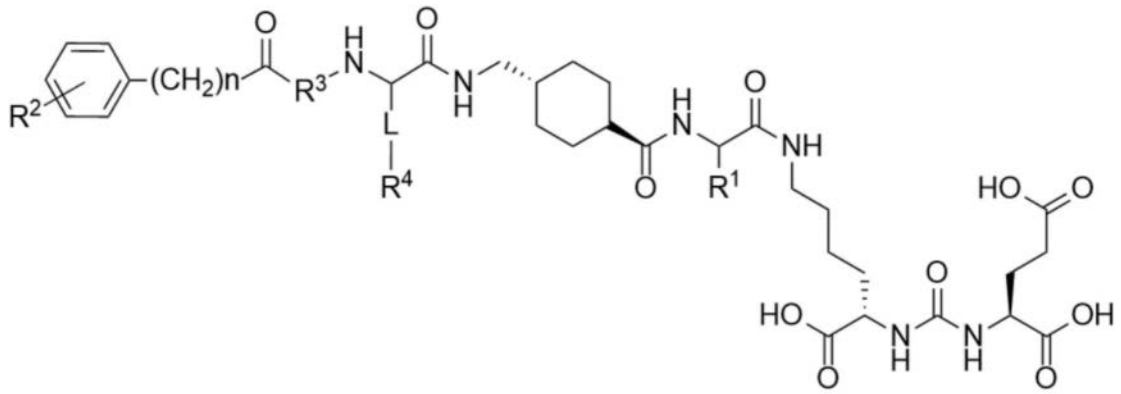
[0044] 这里使用的术语“诊断试剂”包括“成像试剂”。因此,“诊断性放射性金属”包括适合用作成像剂的放射性金属。

[0045] 术语“受试者”指动物(例如哺乳动物或非哺乳动物)。受试者可以是人类或非人类灵长类动物。受试者可以是实验室哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔、仓鼠等)。受试者可以是农业动物(例如,马、羊、牛、猪、骆驼等)或家畜(例如,犬、猫等)。

[0046] 如本文所用,术语“盐”和“溶剂化物”在化学中具有通常的含义。因此,当化合物是盐或溶剂化物时,它与合适的抗衡离子结合。如何制备盐或交换抗衡离子在本领域是众所周知的。通常,这些盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量合适的碱(例如包括但不限于Na, Ca, Mg或K的氢氧化物,碳酸盐、碳酸氢盐等)反应来制备,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量合适的酸反应来制备。这种反应通常在水中或有机溶剂中或两者的混合物中进行。抗衡离子可以通过例如离子交换技术如离子交换色谱法来改变。所有两性离子、盐、溶剂化物和抗衡离子都是一般形式,除非特别指明了特定的形式。

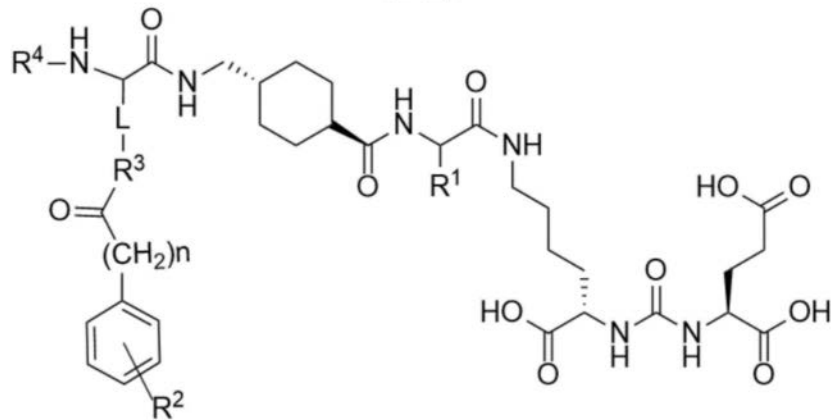
[0047] 在某些实施例中,盐或抗衡离子可以是药学上可接受的,用于对受试者给药。更一般而言,关于本文公开的任何药物组合物,合适的赋形剂的非限制性实施例包括任何合适的缓冲剂、稳定剂、盐、抗氧化剂、络合剂、张力剂、防冻剂、冻干保护剂、悬浮剂、乳化剂、抗菌剂、防腐剂、螯合剂、粘合剂、表面活性剂、湿润剂、非水性载体如固定油或用于持续或受控释放的聚合物。例如,见Berge等人1977. (《制药科学杂志》66:1-19),或《雷明顿-药学科学与实践》,第21版(Gennaro等编辑。Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia),其每一篇都通过引用全部载入本文。

[0048] 在本发明的一个方面,公开了式I-a或式I-b的化合物,或式I-a或式I-b的盐或溶剂化物:



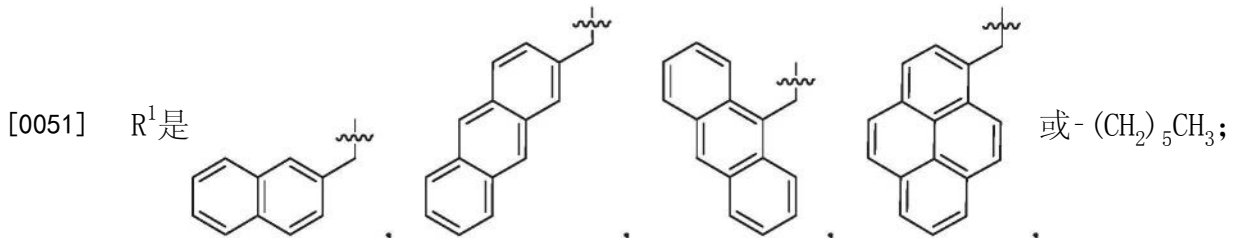
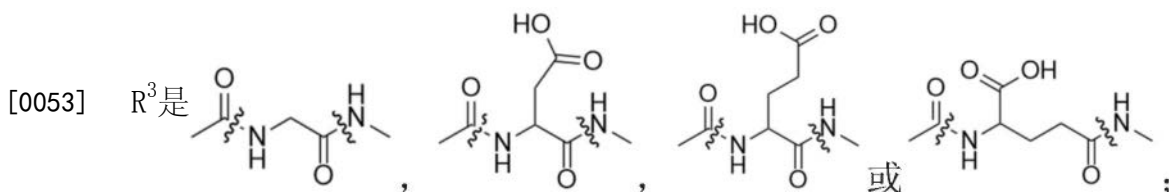
(I-a)

[0049]



(I-b)

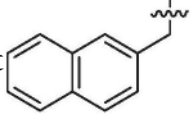
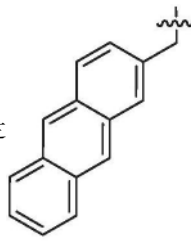
[0050] 其中:

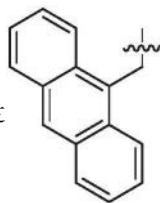
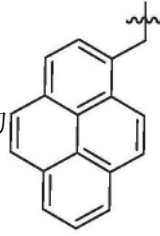
[0052] R²是I, Br, F, Cl, H, OH, OCH₃, NH₂, NO₂或CH₃;[0054] L是-CH₂NH-, -(CH₂)₂NH-, -(CH₂)₃NH-, 或-(CH₂)₄NH-;[0055] R⁴是一种放射性金属螯合剂, 可选地与放射性金属X结合; 和n是1-3。

[0056] 波浪线“”通过化学式(如化学式I-a或化学式I-b)中的键显示的符号旨在定义波浪线一侧的R基团(例如, R¹、R²和R³), 而不改变波浪线相对侧的结构定义。当R基团在两个或多个侧端(例如R³)键合时, 波浪线外的原子包括在内以阐明R基团。因此, 只有两条波浪线之间的原子构成了R基团。

[0057] 在一些实施例中, 所述化合物是式I-a的或是式I-a的盐或溶剂化物。

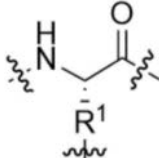
[0058] 在一些实施例中,该化合物是式I-b的或是式I-b的盐或溶剂化物。

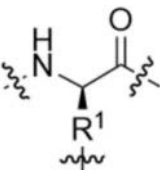
[0059] 在一些实施例中, R¹是  在一些实施例中, R¹是 。

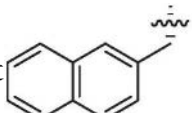
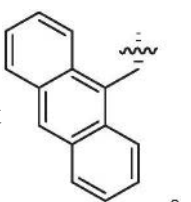
[0060] 在一些实施例中, R¹是  在一些实施例中, R¹为  一些实施例

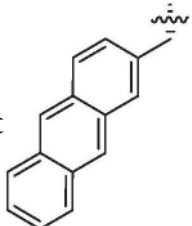
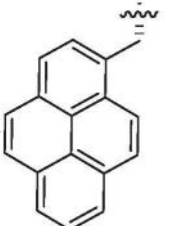
中, R¹为 - (CH₂)₅CH₃。

[0061] R¹形成氨基酸残基的侧链 (例如2-萘丙氨酸等)。在一些实施例中,该氨基酸是L-

氨基酸, 即  (如L-2-萘丙氨酸等)。在一些实施例中,氨基酸是D-氨基酸

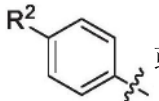
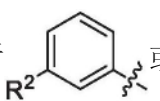
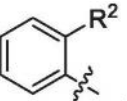
 (如D-2-萘丙氨酸等)。

[0062] 在一些实施例中, R¹是  在一些实施例中, R¹是 。

[0063] 在一些实施例中, R¹是  在一些实施例中, R¹是 。

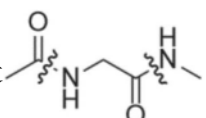
[0064] 在一些实施例中, n=1。在一些实施例中, n=2。在一些实施例中, n=3。

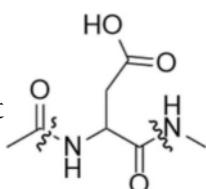
[0065] 如式I-a和I-b所示,苯环上只有一个R²基团。当不是氢时, R²可能在苯环上的对位、间位或邻位, 即:

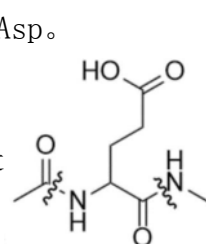
[0066]  或者  或者 。

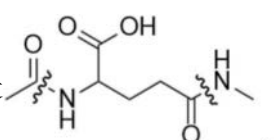
[0067] 在一些实施例中, R²处于对位。在一些实施例中, R²处于间位。在一些实施例中, R²处于邻位。

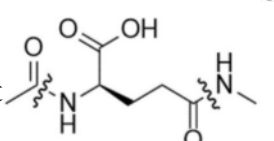
[0068] 在一些实施例中, R^2 是 H。在一些实施例中, R^2 是 I。在一些实施例中, R^2 是 Br。在一些实施例中, R^2 是 F。在一些实施例中, R^2 是 Cl。在一些实施例中, R^2 是 OH。在一些实施例中, R^2 是 OCH_3 。在一些实施例中, R^2 是 NH_2 。在一些实施例中, R^2 是 NO_2 。在一些实施例中, R^2 是 CH_3 。

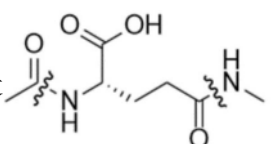
[0069] 在一些实施例中, R^3 是  (即 Gly 残基)。

[0070] 在一些实施例中, R^3 是  (即 Asp 残基)。在一些实施例中, Asp 残基是 D-Asp。在一些实施例中, Asp 是 L-Asp。

[0071] 在一些实施例中, R^3 是  (即 Glu 残基)。在一些实施例中, Glu 残基是 D-Glu。在一些实施例中, Glu 残基是 L-Glu。

[0072] 在一些实施例中, R^3 是 。

[0073] 在一些实施例中, R^3 是 。

[0074] 在一些实施例中, R^3 是 。

[0075] R^4 可以是任何可结合到目标放射性金属 (即 X) 的放射性金属整合剂, 并且其被官能化以连接到氨基。许多合适的放射性金属整合剂是已知的, 例如 Price 和 Orvig 中所总结的, Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 260-290, 通过引用将其全部载入。在一些实施例中, R^4 是:

[0076] DOTA (1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸) 或其衍生物, 例如包括但不限于 DOTAGA;

[0077] TETA (1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸) 或其衍生物, 例如包括但不限于 CB-TE2A (4,11-双-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]-十六烷);

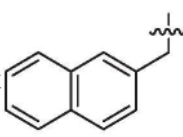
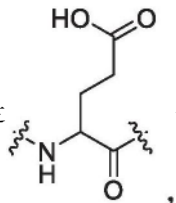
[0078] SarAR (1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]-二十烷-1,8-二胺) 或其衍生物;

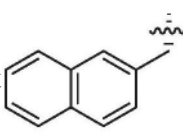
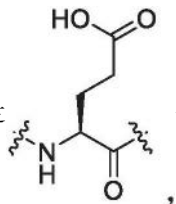
[0079] NOTA (1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸) 或其衍生物, 例如包括但不限于 NODAGA;

[0080] TRAP (1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三甲基(2-羧乙基)次膦酸) 或其衍生物;

[0081] HBED (N,N0-双(2-羟基苄基)-乙二胺-N,N0-二乙酸) 或其衍生物;

- [0082] 2,3-HOPO(3-羟基吡啶-2-酮)或其衍生物;
- [0083] PCTA(3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]-十五碳-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸)或其衍生物;
- [0084] DFO(去铁胺)或其衍生物,例如包括但不限于四氢肟酸酯DFO*(DFO-star);
- [0085] DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)或其衍生物,例如包括但不限于CHX-DTPA(2-(对异硫氰酸苄)-环己基二亚乙基三胺五乙酸);
- [0086] OCTAPA(N,N0-双(6-羧基-2-吡啶基甲基)-乙二胺-N,N0-二乙酸)或其衍生物(例如吡啶甲酸衍生物);或者
- [0087] H2-MACROPA(N,N' -双[(6-羧基-2-吡啶基)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠-6)或其衍生物。
- [0088] 在一些实施例中,不存在X。
- [0089] 在一些实施例中,X是治疗性放射性金属。例如,但不限于,X可以是 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 $^{114}\text{分钟}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{224}Ra 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{47}Sc 、 ^{186}Re 或 ^{188}Re 。在一些实施例中,X是 ^{64}Cu 。在一些实施例中,X是 ^{67}Cu 。在一些实施例中,X是 ^{90}Y 。在一些实施例中,X是 ^{111}In 。在一些实施例中,X是114分钟。在一些实施例中,X是 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 。在一些实施例中,X是 ^{153}Sm 。在一些实施例中,X是 ^{149}Tb 。在一些实施例中,X是 ^{161}Tb 。在一些实施例中,X是 ^{177}Lu 。在一些实施例中,X是 ^{225}Ac 。在一些实施例中,X是 ^{213}Bi 。在一些实施例中,X是 ^{224}Ra 。在一些实施例中,X是 ^{212}Bi 。在一些实施例中,X是 ^{212}Pb 。在一些实施例中,X是 ^{225}Ac 。在一些实施例中,X是 ^{227}Th 。在一些实施例中,X是 ^{223}Ra 。在一些实施例中,X是 ^{47}Sc 。在一些实施例中,X是 ^{186}Re 。在一些实施例中,X是 ^{188}Re 。
- [0090] 在一些实施例中,X是诊断放射性金属。例如,但不限于,X可以是 ^{64}Cu 、 ^{111}In 、 ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{68}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{86}Y 、 ^{152}Tb 或 ^{155}Tb 。在一些实施例中,X是 ^{64}Cu 。在一些实施例中,X是 ^{111}In 。在一些实施例中,X是 ^{89}Zr 。在一些实施例中,X是 ^{44}Sc 。在一些实施例中,X是 ^{68}Ga 。在一些实施例中,X是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。在一些实施例中,X是 ^{86}Y 。在一些实施例中,X是 ^{152}Tb 。在一些实施例中,X是 ^{155}Tb 。

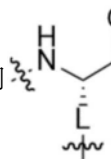
- [0091] 在一些实施例中, R^1 是 , R^3 是 , 其中 R^2 是I, Br, F, Cl, H, OH, OCH_3 , NH_2 , NO_2 或 CH_3 , 并且其中不存在X、 ^{90}Y 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 或 ^{111}In 。在某些实施例中, R^2 处于对位。在某些实施例中, R^2 是1。在某些实施例中,X是 ^{177}Lu ,而在其他实施例中,X是 ^{225}Ac 。

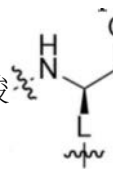
- [0092] 在一些实施例中, R^1 是 , R^3 是 , 其中 R^2 是I, Br, F, Cl, H, OH, OCH_3 , NH_2 , NO_2 或 CH_3 , 并且其中不存在X、 ^{90}Y 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 或 ^{111}In 。在某些实施例中, R^2 处于对位。在某些实施例中, R^2 是1。在某些实施例中,X是 ^{177}Lu ,而在其他实施例中,X是

²²⁵Ac。在某些实施例中,n是3。

[0093] 在一些实施例中,L是-CH₂NH-。在一些实施例中,L是-(CH₂)₂NH-。在一些实施例中,L是-(CH₂)₃NH-。在一些实施例中,L是-(CH₂)₄NH-。

[0094] L形成氨基酸残基的侧链(例如2,3-二氨基丙酸(Dap)、2,4-二氨基丁酸(Dab)、鸟

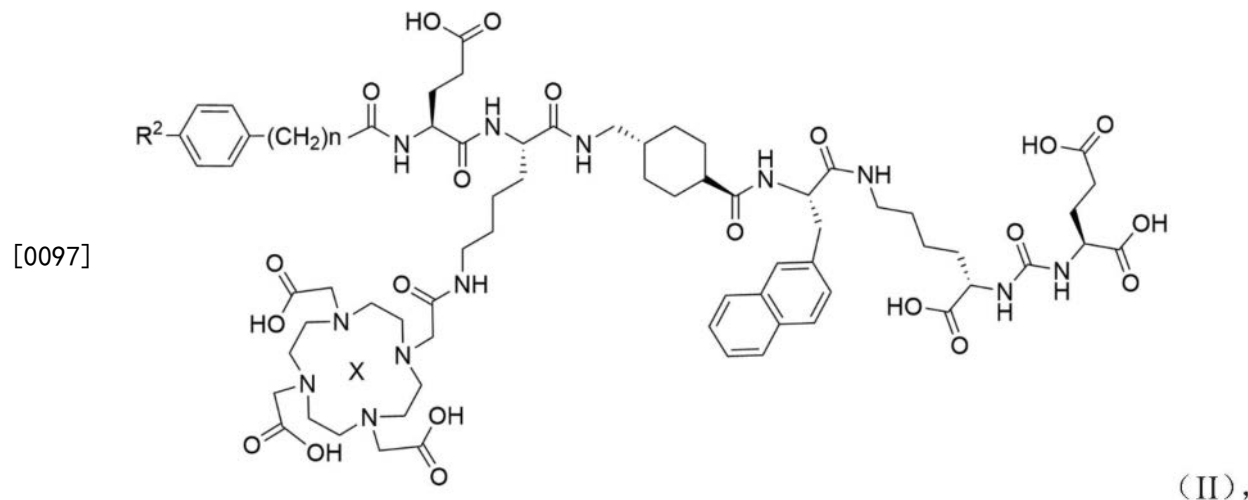
氨酸(Orn)或赖氨酸(Lys))。在一些实施例中,该氨基酸是L-氨基酸,即 (如L-

Dap,L-Dab,L-Orn或L-Lys)。在一些实施例中,氨基酸是D-氨基酸 (例如,D-Dap、

D-Dab,D-Orn或D-Lys)。

[0095] 在一些实施例中,由L形成的氨基酸残基是L-氨基酸,由R¹形成的氨基酸残基也是L-氨基酸。在一些实施例中,由L形成的氨基酸残基是D-氨基酸,由R¹形成的氨基酸残基也是D-氨基酸。在一些实施例中,由L形成的氨基酸残基是L-氨基酸,由R¹形成的氨基酸残基是D-氨基酸。在一些实施例中,由L形成的氨基酸残基是D-氨基酸,由R¹形成的氨基酸残基是L-氨基酸。

[0096] 在一些实施例中,化合物具有式II或为式II的盐或溶剂化物:



[0098] 其中:R²是I,Br或甲基;n是1-3;X不存在,²²⁵Ac或¹⁷⁷Lu。在一些实施例中,R²是I。在一些实施例中,R²是Br。在一些实施例中,R²是甲基。在一些实施例中,n=1。在一些实施例中,n=2。在一些实施例中,n=3。在一些实施例中,不存在X。在一些实施例中,X是¹⁷⁷Lu,并且结合在DOTA基团中。在一些实施例中,X是²²⁵Ac,并且结合在DOTA基团中。

[0099] 在一些实施例中,化合物具有式III或为式III的盐或溶剂化物:

力太高)的化合物将在血液循环中滞留很长时间,并且在肿瘤中的累积将非常低。这将导致肿瘤的总摄取量降低,对骨髓的辐射剂量过高。同时,如果白蛋白的结合亲和力太弱,该化合物将从血液循环中清除得太快,减少在肿瘤中累积的机会。此外,上述化合物还包含Lys-ureido-Glu PSMA结合部分。化合物的PSMA结合强度可以通过修饰R¹来调节(增加或减少)。不希望受理论的束缚,上述化合物可调节的肿瘤摄取/滞留能力可能是由于调节白蛋白结合和/或PSMA结合强度(如与Lu-PSMA-617相比)。可以通过改变螯合剂和结合的放射性金属来进一步调节诊断或治疗功效。如以下实施例所示,在上述化合物中调整了上述变量,以增强表达PSMA的肿瘤摄取/滞留,并因此增强诊断或疗效。

[0105] 当X是诊断性放射性金属时,公开了该化合物的某些实施例在制备用于对受试者中表达PSMA的组织进行成像的放射性标记示踪剂中的用途。还公开了一种对受试者中表达PSMA组织进行成像的方法,其中该方法包括:给与受试者包含该化合物的某些给药方案和药学上可接受的赋形剂的组合物;以及对受试者的组织进行成像,例如使用正电子发射计算机断层扫描(PET)。当组织是患病组织(如表达PSMA的癌症)时,可以选择PSMA靶向治疗来治疗受试者。

[0106] 当X是治疗性放射性金属时,公开了该化合物(或其药物组合物)的某些实施例用于治疗受试者中表达PSMA的疾病(例如癌症)的用途。因此,提供了该化合物在制备用于治疗受试者中表达PSMA的疾病的药物时的用途。还提供了一种治疗受试者中表达PSMA疾病的方法,其中该方法包括:给与受试者包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的组合物。例如,但不限于,该疾病可能是表达PSMA的癌症。

[0107] 已在多种癌症中检测到PSMA表达(如Rowe等,2015,《核医学年刊》29:877-882; Sathegke等,2015,《欧洲核医学和分子成像杂志》42:1482-1483; Verburg等,2015,《欧洲核医学和分子成像杂志》42:1622-1623;和Pyka等,《核医学杂志》2015年11月19日 jnumed.115.164442)。因此,非限制性地,表达PSMA的癌症可以是前列腺癌、肾癌、乳腺癌、甲状腺癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、胰腺癌、肺癌、肝癌、脑肿瘤、黑色素瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌或肉瘤。在一些实施例中,癌症是前列腺癌。

[0108] 本项发明将在下面的实施例中做进一步说明。

[0109] 实施例1:¹⁷⁷Lu-HTK01169

[0110] 1.1材料和方法

[0111] 1.11一般方法

[0112] 所有化学药品和溶剂均为市售商品,无需进一步纯化即可使用。用于蛋白质结合分析的人血清是从Innovative Research(密歇根州诺维)获得的。PSMA-617和HTK01169是用Aapptec(肯塔基州的路易斯维尔)Endeavor 90肽合成仪上用固相方法合成的。使用带有ESI离子源的AB SCIEX(马萨诸塞州弗雷明汉)4000QTRAP质谱仪系统进行质量分析。非放射性和¹⁷⁷Lu标记肽的纯化和质量控制在安捷伦(加利福尼亚州圣克拉拉)HPLC系统上进行,该系统配有1200型四元泵和1200型UV吸光度检测器。放射性HPLC系统装有Bioscan(华盛顿特区)碘化钠闪烁检测器。所用的HPLC色谱柱是Phenomenex(加利福尼亚州托兰斯市)半制备柱(Luna C18,5 μ ,250 \times 10mm)和Phenomenex分析柱(Luna C18,5 μ ,250 \times 4.6mm)。¹⁷⁷Lu标记的肽的放射性使用Capintec(新泽西州拉姆齐)CRC[®]-25R/W剂量校准器进行测量。

[0113] 1.12 PSMA-617和HTK01169的固相合成

[0114] 由Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂开始,PSMA-617及其含白蛋白结合剂的衍生物HTK01169的合成已根据报道的步骤改进。¹⁶将叔丁基保护的谷氨酰部分的异氰酸酯偶联后,¹⁷用2%的胍在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中除去ivDde保护基团。随后偶联Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-氨甲环酸和DOTA-三(t-bu)酯,接着三氟乙酸(TFA)裂解,得到PSMA-617的粗产物。在使用半制备性色谱柱以4.5mL/分钟($t_R=10.5$ 分钟)的流速用含0.1%TFA的25%乙腈进行HPLC色谱纯化后,以25%的产率获得PSMA-617。ESI-MS:PSMA-617 $C_{49}H_{72}N_9O_{16}$ 计算值[M+H]⁺1042.5;实测值:[M+H]⁺1042.6。

[0115] 为了合成HTK01169,Fmoc-Lys(ivDde)-OH与Fmoc-氨甲环酸后的序列偶联。通过在N-末端加入Fmoc-Glu(tBu)-OH和4-(对碘苯基)丁酸来继续延伸。随后,在DMF中用2%胍除去ivDde保护基团,DOTA-三(t-bu)酯偶联到Lys侧链上。用TFA处理裂解该肽,并使用半制备柱用37%乙腈在含有0.1%TFA的水中以4.5mL/分钟的流速($t_R=9.7$ 分钟)通过HPLC纯化。HTK01169的产率为21%。ESI-MS:HTK01169 $C_{70}H_{100}N_{12}O_{21}I$ 计算值[M+H]⁺1571.6,实测值[M+H]⁺1571.7。

[0116] 1.13 Lu-PSMA-617和Lu-HTK01169的合成

[0117] 将PSMA-617(5.5mg,5.3 μ mol)或HTK01169(4.1mg,2.6 μ mol)的溶液与LuCl₃(5当量)在NaOAc缓冲液(0.1M,500 μ L,pH 4.2)中于90 $^{\circ}$ C孵育15分钟,然后使用半制备柱通过HPLC纯化。对于Lu-PSMA-617,HPLC条件为25%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟($t_R=9.7$ 分钟)。产率为62%。ESI-MS:Lu-PSMA-617 $C_{49}H_{69}N_9O_{16}[Lu]$ 的计算值[M+H]⁺1214.4;实测值[M+H]⁺1214.4。对于Lu-HTK01169,HPLC条件为37%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟($t_R=10.0$ 分钟)。产率为31%。ESI-MS:Lu-HTK01169 $C_{70}H_{97}N_{12}O_{21}I[Lu]$ 的计算值[M+H]⁺1743.5;实测值[M+H]⁺1743.9。

[0118] 1.14体外竞争结合试验

[0119] 如前所述,使用LNCaP前列腺癌细胞和¹⁸F-DCFPyL作为放射性配体进行体外竞争结合试验。¹⁸简言之,将LNCaP细胞(400,000个/孔)接种到24孔聚-D-赖氨酸包被的平板上48小时。移除生长培养基并用HEPES缓冲盐水(50mM HEPES,pH 7.5,0.9%氯化钠)代替,并将细胞在37 $^{\circ}$ C孵育1小时。将¹⁸F-DCFPyL(0.1nM)添加到每个孔中(一式三份),其中包含各种浓度(0.5mM-0.05nM)的测试化合物(Lu-PSMA-617或Lu-HTK01169)。非特异性结合是在10 μ M非放射性标记的DCFPyL存在下测定的。在37 $^{\circ}$ C温和搅拌下,将测定混合物进一步孵育1小时。然后,除去缓冲液和热配体,用冷的HEPES缓冲盐水洗涤细胞两次。为了收获细胞,向每个孔中加入400 μ L 0.25%胰蛋白酶溶液。放射性是在PerkinElmer(马萨诸塞州沃尔瑟姆)的Wizard2 2480自动伽马计数器上测量的。使用GraphPad Prism 7软件进行非线性回归分析和K_i计算。

[0120] 1.15 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的合成

[0121] 将¹⁷⁷LuCl₃(329.3-769.9MBq,10-20 μ L)加入到PSMA-617或HTK01169(25 μ g)的NaOAc缓冲液(0.5mL,0.1M,pH 4.5)溶液中。将混合物在90 $^{\circ}$ C孵育15分钟,然后通过HPLC纯化。¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的HPLC纯化条件(半制备柱,4.5mL/分钟)分别为23%和36%乙腈水溶液(0.1%TFA)。¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的滞留时间分别为15.0分钟和13.8分钟。使用相应的纯化溶剂条件,在流速为2mL/分钟的分析柱上进行质量控制。¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的滞留时间都在5.5分钟左右。

[0122] 1.16 血浆蛋白结合试验

[0123] 根据文献方法进行血浆蛋白结合试验。¹⁹简单地说,将在50 μ L PBS中的¹⁷⁷Lu-PSMA-617或¹⁷⁷Lu-HTK 01169的37kBq加入到200 μ L人血清中,并将混合物在室温下孵育1分钟。然后将混合物装载到薄膜过滤器(Nanosep,30K,Pall Corporation,USA)上,并离心45分钟(30,130 \times g)。加入生理盐水(50 μ L),继续离心15分钟。带有薄膜过滤器的顶部和带有溶液的底部在 γ 计数器上计数。对照组用生理盐水代替人血清。

[0124] 1.17 SPECT/CT成像、生物分布和内放射治疗研究

[0125] 使用NOD-scid IL2Rgamma^{nu11}(NSG)雄性小鼠进行SPECT/CT成像和生物分布,并且使用NOD.Cg-Rag1^{tm1Mom} Il2rg^{tm1wj1}/SzJ(NRG)雄性小鼠进行内放射治疗研究。根据加拿大动物保护委员会制定并经不列颠哥伦比亚大学动物伦理委员会批准的指南,对小鼠进行饲养和实验。通过吸入氧气中2%异氟醚麻醉小鼠,并在左肩后皮下植入 1×10^7 个LNCaP细胞。当肿瘤在接种后5-6周直径达到5-8mm时,将小鼠用于研究。

[0126] 使用MILabs(荷兰乌特勒支)U-SPECT-II/CT扫描仪进行SPECT/CT成像实验。每只荷瘤小鼠在麻醉下通过尾静脉注射约37MBq的¹⁷⁷Lu标记的PSMA-617或HTK 01169(2%异氟醚氧溶液)。在注射后的4、24、72和120小时,允许小鼠恢复清醒并在笼中自由漫步并成像。在每个时间点,再次给小鼠注射镇静剂,并将其放入扫描仪中。首先进行5分钟的CT扫描,作为解剖参考,电压设置为60kV,电流为615 μ A,然后使用超高分辨率多针孔(1mm针孔大小)瞄准仪以列表模式采集60分钟鼠的静态发射扫描。数据是用U-SPECT II软件重建的,在三个能量窗口上有20%的窗口宽度。光电峰窗口的中心位于208keV,低散射窗口和高散射窗口中心分别位于170和255keV。使用有序子集期望最大化算法(3次迭代,16个子集)和0.5mm后处理高斯滤波器重建图像。在PMOD(PMOD Technologies,瑞士)将图像衰减校正为注射时间,之后在Inveon Research Workplace软件(Siemens Medical Solutions USA,Inc.)中转换为DICOM进行定性可视化。

[0127] 对于生物分布研究,如上所述,给小鼠注射¹⁷⁷Lu标记的PSMA-617或HTK01169(2-4MBq)。在预定的时间点(注射后1、4、24、72或120小时),通过吸入CO₂对小鼠实施安乐死。立即从心脏抽取血液,并收集目标器官/组织。使用自动伽马计数器对收集的器官/组织进行称重和计数。对于阻断研究,小鼠共注射¹⁷⁷Lu-HTK01169(2-4MBq)和50nmol非放射性标准液,并在注射后4h收集目标器官/组织。

[0128] 对于放射治疗研究,给荷瘤小鼠注射生理盐水(对照组)、¹⁷⁷Lu-PSMA-617(18.5MBq)或¹⁷⁷Lu-HTK01169(18.5、9.3、4.6或2.3MBq)(每组n=8)。从注射之日(第0天)到研究结束(第120天),每周测量肿瘤大小和体重两次。终点标准定义为体重减轻>20%,肿瘤体积>1000mm³,或肿瘤活动性溃疡。

[0129] 1.18 辐射剂量计算

[0130] 使用器官水平内部剂量评估(OLINDA)软件v.2.0.³⁷计算内部剂量估计值。这些估计值通过以下方式计算得出:对小鼠使用25g MOBY体模,³⁸对成年男性使用NURBS模型,³⁹对肿瘤使用先前报告的单位密度区域模型。⁴⁰所有体模和区域模型均可在OLINDA中获得,并要求输入通过注射活性标准化的总衰变数,单位为MBq \times h/MBq,用于每个源器官/肿瘤。

[0131] 生物分布数据(见下表1和2)用于确定OLINDA要求的动力学输入值。首先,每个值都衰减到其相应的时间点(表中的值在注射时显示)。然后,使用Python开发的内部软件,将

每个器官摄取数据的不同时间点 (% ID/g) 拟合为单指数 $\left(\frac{\%ID}{g} = ae^{-bt}\right)$ 和双指数 $\left(\frac{\%ID}{g} = ae^{-bt} + ce^{-dt}\right)$ 函数。基于最大化拟合的确定系数 (R2) 和最小化残差来选择最佳拟合。曲线下的面积基于从每个器官的最佳拟合获得的参数进行分析计算, 这提供了 OLINDA 要求的动力学输入值。

[0132] 在老鼠的例子中, 肾上腺、血液、脂肪、肌肉和精囊未在模型中建模。这些器官被组合在一起, 并包含在 OLINDA 所说的身体的其余部分。

[0133] 使用 Kirschner 等人⁴¹提出的方法将老鼠的生物分布数据外推至人类, 如下式所示:

$$[0134] \quad \left(\frac{\%ID}{m_{\text{器官}}}\right)_{\text{人类}} = \left(\frac{\%ID}{m_{\text{器官}}}\right)_{\text{小鼠}} \left[\frac{M_{\text{小鼠}}}{M_{\text{人类}}} \times (m_{\text{器官}})_{\text{人类}} \right]$$

[0135] 其中 $m_{\text{器官}}$ 是器官的质量, M 代表身体的总质量。下标表示这些值是对应于人类还是对应于小鼠。器官质量和总重量取自 OLINDA 中模拟的人体质量。由于生物分布数据没有对 OLINDA 人体模型中的左结肠、右结肠和直肠进行区分, 因此假设肠道的这三个区域具有与大肠相同的活性摄取 (% ID/g) 生物分布。假设血液的 % ID/g 是模型的心脏内容物的 % ID/g。该值也用于根据 Wessels 等人⁴²描述的方法计算骨髓摄取, 根据该研究显示的患者的值, 我们假设血细胞比容分数为 0.40。最后, 红骨髓值使用了 0.32 倍的血液测量值。人类的例子中, 生物分布数据中的脂肪、肌肉和精囊未在模型中建模, 因此这些区域中的衰变数包含在身体的其余部分中。再次拟合小鼠情况的数据, 以 MBq × h / MBq 为单位的衰变总数的值输入 OLINDA。

[0136] 最后, 还基于老鼠的生物分布数据计算肿瘤中的衰变数, 并将值输入到 OLINDA 中可用的区域模型中。

[0137] 1.2 结果

[0138] 1.21 肽合成和放射化学

[0139] PSMA-617 和 HTK01169 分别以 25% 和 21% 的产率合成。与 LuCl_3 反应后, 经 HPLC 纯化, 分别以 62% 和 31% 的产率得到了 Lu-PSMA-617 和 Lu-HTK01169。MS 证实了 PSMA-617、HTK01169 及其 Lu 配体的身份。

[0140] 在 90°C 的乙酸缓冲液 (pH 4.5) 中进行 ^{177}Lu 标记, 然后进行 HPLC 纯化。得到的 ^{177}Lu -PSMA-617 放射化学产率为 $86.0 \pm 1.7\%$ ($n=3$), 摩尔活性为 $782 \pm 43.3 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$, 放射化学纯度 > 99%。得到的 ^{177}Lu -HTK01169 放射化学产率为 $63.0 \pm 16.2\%$ ($n=4$), 摩尔活性为 $170 \pm 73.6 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$, 放射化学纯度 > 99%。

[0141] 1.22 与 PSMA 和血清蛋白的结合

[0142] Lu-PSMA-617 和 Lu-HTK01169 以剂量依赖的方式抑制 LNCaP 细胞上的 ^{18}F -DCFPyL 与 PSMA 的结合 (图 1), 并且它们计算的 K_i 值分别为 0.24 ± 0.06 和 $0.04 \pm 0.01 \text{ nM}$ ($n=3$)。用盐水孵育和离心后, ^{177}Lu -PSMA-617 和 ^{177}Lu -HTK01169 的滤层结合放射性活度分别为 5.21 ± 1.42 和 $25.8 \pm 3.42\%$ ($n=3$)。在相同的条件下, 用人血清代替生理盐水使 ^{177}Lu -PSMA-617 和 ^{177}Lu -HTK01169 的过滤结合放射性活度分别增加到 82.7 ± 0.32 和 $99.2 \pm 0.02\%$ ($n=3$)。

[0143] 1.23SPECT/CT成像和生物分布

[0144] SPECT/CT成像研究显示,¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169主要通过肾脏途径排泄,尤其是在早期时间点(4和24小时,图2),¹⁷⁷Lu-HTK01169的肾滞留更高。在¹⁷⁷Lu-HTK01169中观察到更高且持续的肿瘤摄取。¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的生物分布数据见图3A和3B(也见表1和表2)。这些数据与SPECT/CT图像的观察结果一致。

[0145] 表1:¹⁷⁷Lu-PSMA-617在有LNCaP异种移植物小鼠体内的生物分布数据。

组织 (% ID/ g)	1h (n = 5)	4h (n = 5)	24h (n = 5)	72h (n = 5)	120h (n = 6)
血液	0.68 ± 0.23	0.12 ± 0.18	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
脂肪	0.46 ± 0.18	0.16 ± 0.11	0.08 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.03 ± 0.01
精液	0.14 ± 0.08	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
睾丸	0.49 ± 0.22	0.06 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
肠	0.26 ± 0.16	0.07 ± 0.04	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.03
胃	0.18 ± 0.14	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.05 ± 0.05
脾	3.34 ± 1.77	0.24 ± 0.14	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01
肝脏	0.26 ± 0.15	0.08 ± 0.06	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00
胰腺	0.33 ± 0.18	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
[0146] 肾上腺	4.88 ± 2.41	0.40 ± 0.18	0.06 ± 0.03	0.10 ± 0.06	0.04 ± 0.02
肾脏	97.2 ± 19.4	26.6 ± 19.1	0.58 ± 0.22	0.22 ± 0.11	0.08 ± 0.03
肺	1.34 ± 0.39	0.16 ± 0.07	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00
心脏	0.28 ± 0.10	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
肿瘤	15.1 ± 5.58	14.5 ± 1.83	10.9 ± 3.30	7.80 ± 3.69	7.91 ± 2.82
肌肉	0.18 ± 0.06	0.05 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
骨	0.14 ± 0.06	0.06 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01
脑	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
肿瘤/肌肉	86.9 ± 26.6	371 ± 171	1582 ± 353	1378 ± 335	4388 ± 4211
肿瘤/血液	22.8 ± 6.85	290 ± 175	2293 ± 651	2206 ± 337	4425 ± 1485
肿瘤/肾脏	0.15 ± 0.04	0.79 ± 0.48	20.7 ± 8.39	38.0 ± 13.4	103 ± 75.9

[0147] 表2:¹⁷⁷Lu-HTK01169在有LNCaP异种移植物小鼠体内的生物分布数据。

组织 (% ID/g)	1h (n = 6)	4h (n = 6)	4h 封闭 (n = 5)	24h (n = 6)	72h (n = 6)	120h (n = 6)
血液	16.6 ± 1.85	10.2 ± 1.40	0.96 ± 0.25	2.10 ± 0.41	0.28 ± 0.10	0.06 ± 0.03
脂肪	3.20 ± 1.03	2.95 ± 0.81	0.25 ± 0.13	2.06 ± 0.71	1.34 ± 0.72	0.73 ± 0.13
精液	1.02 ± 0.15	1.07 ± 0.62	0.19 ± 0.13	0.36 ± 0.13	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.04
睾丸	2.14 ± 0.31	1.91 ± 0.63	0.58 ± 0.14	1.19 ± 0.23	0.62 ± 0.11	0.40 ± 0.05
肠	1.64 ± 0.20	1.25 ± 0.17	0.25 ± 0.10	0.45 ± 0.13	0.13 ± 0.06	0.10 ± 0.06
胃	0.50 ± 0.15	0.57 ± 0.11	0.19 ± 0.10	0.34 ± 0.12	0.17 ± 0.12	0.21 ± 0.20
脾	10.6 ± 4.07	8.05 ± 3.62	0.61 ± 0.17	3.70 ± 1.67	1.13 ± 0.32	1.18 ± 0.55
肝脏	2.55 ± 0.45	1.97 ± 0.05	0.51 ± 0.08	1.03 ± 0.22	0.46 ± 0.12	0.34 ± 0.23
胰腺	1.77 ± 0.24	1.51 ± 0.28	0.19 ± 0.02	0.59 ± 0.12	0.15 ± 0.02	0.07 ± 0.02
肾上腺	9.94 ± 2.10	9.91 ± 2.55	0.68 ± 0.24	4.53 ± 1.10	1.65 ± 0.46	0.65 ± 0.21
肾脏	51.1 ± 4.07	85.7 ± 7.11	5.50 ± 1.95	125 ± 16.4	37.8 ± 18.7	8.63 ± 2.51
肺	7.11 ± 0.98	5.92 ± 0.22	0.89 ± 0.29	1.98 ± 0.44	0.51 ± 0.17	0.17 ± 0.04
心脏	3.93 ± 0.95	2.50 ± 0.54	0.41 ± 0.07	0.83 ± 0.25	0.28 ± 0.04	0.16 ± 0.07
肿瘤	13.4 ± 3.26	27.2 ± 5.56	1.70 ± 0.28	55.9 ± 12.5	53.6 ± 8.06	56.4 ± 13.2
肌肉	1.39 ± 0.12	0.98 ± 0.06	0.12 ± 0.02	0.39 ± 0.07	0.11 ± 0.02	0.04 ± 0.01
骨	0.93 ± 0.31	0.79 ± 0.30	0.12 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.11 ± 0.03	0.08 ± 0.01
脑	0.18 ± 0.07	0.16 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00
肿瘤/肌肉	9.76 ± 2.65	28.0 ± 6.92	13.7 ± 1.47	142 ± 14.4	519 ± 91.5	1708 ± 718
肿瘤/血液	0.81 ± 0.18	2.71 ± 0.68	1.81 ± 0.31	26.7 ± 2.79	204 ± 63.5	1146 ± 722
肿瘤/肾脏	0.26 ± 0.05	0.32 ± 0.07	0.32 ± 0.06	0.45 ± 0.13	1.63 ± 0.58	7.12 ± 3.11

[0148] ^{177}Lu -PSMA-617从血液和非靶器官/组织迅速清除。注射后1小时,血液中只剩下 $0.68 \pm 0.23\%$ ID/g。在表达PSMA的组织中观察到摄取,包括脾($3.34 \pm 1.77\%$ ID/g)、肾上腺($4.88 \pm 2.41\%$ ID/g)、肾($97.2 \pm 19.4\%$ ID/g)、肺($1.34 \pm 0.39\%$ ID/g)和LNCaP肿瘤($15.1 \pm 5.58\%$ ID/g)。 $^{20-21}$ 注射后120小时,肿瘤摄取逐渐降低至 $7.91 \pm 2.82\%$ ID/g。由于从其他组织/器官清除的速度更快, ^{177}Lu -PSMA-617的肿瘤与背景的对比度随着时间的推移而提高(见上表1)。

[0150] 使用内置白蛋白粘合剂, ^{177}Lu -HTK01169的血液清除率相对低于 ^{177}Lu -PSMA-617(图3A和3B)。 ^{177}Lu -HTK 01169的肿瘤摄取在早期时间点持续增加,在注射后24小时达到峰值($55.9 \pm 12.5\%$ ID/g),并在研究过程中持续(120小时为 $56.4 \pm 13.2\%$ ID/g)。与 ^{177}Lu -PSMA-617相似,在脾脏、肾上腺、肾脏和肺中也观察到摄取(上表2)。 ^{177}Lu -PSMA-617的肿瘤与背景的对比度也随着时间的推移而提高,这是由于肿瘤的持续摄取和从其他器官/组织的相对较快的清除。与在同一时间点(4h)收集的生物分布数据相比,用冷标准阻断降低了在所有收集的组织/器官中的摄取,特别是表达PSMA的肾($125 \pm 16.4\%$ 对 $5.50 \pm 1.95\%$ ID/g)和LNCaP肿瘤($55.9 \pm 12.5\%$ 对 $1.70 \pm 0.28\%$ ID/g)。

[0151] 1.24辐射剂量计算

[0152] 基于从携带肿瘤的小鼠获得的生物分布数据,使用OLINDA软件计算递送到小鼠主要器官/组织的辐射剂量的估计值。结果显示在图4和表3中,其中显示了根据数据拟合计算的源器官输入动力学(MBq-h/MBq)和目标器官的剂量(mGy/MBq)。与 ^{177}Lu -PSMA-617相比, ^{177}Lu -HTK01169向除膀胱以外的所有主要器官提供了9.4至23.1倍的高辐射剂量,膀胱从 ^{177}Lu -PSMA-617接受了1.5倍的高辐射剂量。

[0153] 表3:使用OLINDA软件计算的25g小鼠主要器官的辐射剂量 (mGy/GBq)。

源器官	动力学值[MBq-h/MBq]		靶器官	器官剂量[mGy/MBq]	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-61	¹⁷⁷ Lu-HTK0116		¹⁷⁷ Lu-PSMA-61	¹⁷⁷ Lu-HTK0116
	7	9		7	9
脑	6.96E-03	3.21E-02	脑	5.19E-02	9.06E-01
大肠内容物	1.74E-02	2.25E-01	大肠	2.10E-01	2.66E+00
小肠	5.20E-02	6.73E-01	小肠	1.69E-01	2.35E+00
胃内容物	5.42E-03	1.54E-02	胃壁	1.81E-01	2.41E+00
心脏内容物	4.21E-03	1.66E-01	心脏	7.72E-02	1.79E+00
肾脏	1.13E+00	1.94E+01	肾脏	2.82E+00	4.82E+01
肝脏	6.54E-02	1.41E+00	肝脏	1.31E-01	2.50E+00
肺	5.10E-03	1.28E-01	肺	1.07E-01	2.32E+00
胰腺	5.44E-03	1.30E-01	胰腺	2.08E-01	3.64E+00
皮质骨	9.96E-02	5.48E-01	骨架	2.48E+00	6.22E+01
脾	1.50E-02	4.38E-01	脾	2.58E-01	5.62E+00
睾丸	4.96E-03	1.66E-01	睾丸	2.07E-01	1.95E+00
甲状腺	-	-	甲状腺	5.94E-02	1.25E+00
膀胱内容物	1.10E+00	6.02E-01	膀胱壁	1.26E+01	8.25E+00
身体其余部分	6.82E-01	1.73E+01	身体其余部分	1.77E-01	2.21E+00

[0154] 对于输送到人体器官/组织的计算的辐射剂量,也获得了类似的结果(表4)。大多数人体器官/组织将从¹⁷⁷Lu-HTK01169获得11.9至24.9倍的高辐射剂量。值得注意的是,使用⁷⁷Lu-HTK01169,大脑、心脏、红骨髓和脾脏将接受6.0倍、50.4倍、30.4倍和28.1倍的高剂量。膀胱将接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617高1.3倍的辐射剂量。

[0155] 表4:使用OLINDA软件计算的人体主要器官(男性)的辐射剂量 (mGy/GBq)。

源器官	动力学值[MBq-h/MBq]		靶器官	器官剂量[mGy/MBq]	
	¹⁷⁷ Lu-PSM	¹⁷⁷ Lu-HTK0		¹⁷⁷ Lu-PSMA	¹⁷⁷ Lu-HTK0
	A-617	1169		-617	1169
肾上腺	1.00E-03	1.55E-02	肾上腺	7.64E-03	1.21E-01
脑	6.71E-03	3.42E-02	脑	4.32E-04	2.59E-03
食道	-	-	食道	7.60E-04	1.70E-02
眼	-	-	眼	6.80E-04	1.52E-02
胆囊内容物	-	-	胆囊壁	8.76E-04	1.88E-02
左结肠	1.53E-03	1.99E-02	左结肠	1.81E-03	3.06E-02
小肠	6.65E-03	8.61E-02	小肠	1.72E-03	2.85E-02
胃内容物	5.06E-03	1.44E-02	胃壁	1.69E-03	2.02E-02
右结肠	1.53E-03	1.99E-02	右结肠	1.31E-03	2.38E-02
直肠	7.16E-04	9.27E-03	直肠	1.45E-03	2.21E-02
心脏内容物	4.29E-03	3.16E-01	-	-	-
心脏内壁	2.02E-03	7.97E-02	心脏内壁	1.00E-03	5.04E-02
肾脏	3.98E-01	6.81E+00	肾脏	1.11E-01	1.90E+00
肝脏	2.32E-02	4.98E-01	肝脏	1.37E-03	2.87E-02
肺	2.41E-02	6.03E-01	肺	1.81E-03	4.51E-02
胰腺	8.55E-04	2.05E-02	胰腺	7.60E-04	1.69E-02
前列腺	-	-	前列腺	1.17E-03	1.70E-02
唾液腺	-	-	唾液腺	6.98E-04	1.56E-02
红骨髓	3.15E-03	2.46E-01	红骨髓	7.59E-04	2.31E-02
皮质骨	5.30E-03	1.03E-02	成骨细胞	8.30E-04	1.54E-02
小梁骨	-	-	-	-	-
脾	6.93E-03	2.03E-01	脾	4.42E-03	1.24E-01
睾丸	3.72E-04	1.25E-02	睾丸	1.05E-03	3.17E-02
胸腺	-	-	胸腺	7.19E-04	1.64E-02
甲状腺	-	-	甲状腺	7.11E-04	1.60E-02
膀胱内容物	3.15E-01	1.72E-01	膀胱壁	6.63E-02	5.19E-02
身体其余部分	5.39E-01	1.21E+01	身体其余部分	1.70E-03	2.70E-02

[0158] 根据¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的LNCaP肿瘤动力学,传递至单位密度区域的辐射剂量行为如图5和表5所示。¹⁷⁷Lu-PSMA-617和¹⁷⁷Lu-HTK01169的动力学吸收值分别为3.80MBq-h/MBq和31.72MBq-h/MBq,作为OLINDA的输入值。无论模拟区域(肿瘤)大小如何,¹⁷⁷Lu-HTK01169对LNCaP肿瘤的辐射剂量是¹⁷⁷Lu-PSMA-617的8.3倍。

[0159] 表5:根据LNCaP肿瘤的单位密度区域模型计算的辐射剂量(mGy/MBq)。

	区域/肿瘤体积 (ml)	$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$	$^{177}\text{Lu-HTK01169}$
	0.01	2.80E+04	2.33E+05
	0.1	2.93E+03	2.44E+04
	0.5	5.94E+02	4.96E+03
	1	3.00E+02	2.50E+03
	2	1.50E+02	1.25E+03
	4	7.55E+01	6.30E+02
	6	5.05E+01	4.21E+02
	8	3.79E+01	3.16E+02
	10	3.04E+01	2.53E+02
	20	1.52E+01	1.27E+02
	40	7.65E+00	6.38E+01
[0160]	60	5.11E+00	4.26E+01
	80	3.84E+00	3.20E+01
	100	3.08E+00	2.57E+01
	300	1.04E+00	8.64E+00
	400	7.79E-01	6.50E+00
	500	6.25E-01	5.21E+00
	600	5.22E-01	4.35E+00
	1000	3.15E-01	2.63E+00
	2000	1.60E-01	1.33E+00
	3000	1.07E-01	8.94E-01
	4000	8.09E-02	6.74E-01
	5000	6.50E-02	5.42E-01
	6000	5.44E-02	4.53E-01

[0161] 1.25内放射治疗研究

[0162] 内放射治疗研究的结果见表6和图6, 治疗后LNCaP肿瘤体积和小鼠体重随时间的变化见图7-12。对照组(表6中的A组, 图7(A))的肿瘤体积在治疗(生理盐水注射)后持续增加, 并且对照组的中位生存期仅为14天(当小鼠的肿瘤体积达到1000mm³时, 对其实施安乐死)。用 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ (18.5MBq, 表6中的组B, 图8A)处理的小鼠中的肿瘤最初缩小, 但后来又恢复生长, 导致中位生存期延长至58天。用 $^{177}\text{Lu-HTK01169}$ (表6中的C-F组, 图9(A)-12(A))处理的小鼠的肿瘤大小随时间的变化依赖于具有更高放射性的注射剂, 从而产生更有效和更长时间的肿瘤生长抑制。用18.5、9.3、4.6和2.3MBq的 $^{177}\text{Lu-HTK01169}$ 处理的小鼠组的中位生存期分别大于120、103、61和28天。无论如何处理, 所有小鼠均未观察到体重减轻(图7(B)-12(B)), 并且所有用18.5MBq的 $^{177}\text{Lu-HTK01169}$ (表6中的组C)处理的小鼠存活至研究结束(第120天)。

[0163] 表6: 放疗研究的数据, 包括用生理盐水、 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 或 $^{177}\text{Lu-HTK01169}$ 治疗肿瘤后的中位生存期。

组别	治疗 (n = 8)	注入放射剂 (MBq)		肿瘤体积 (mm ³)	中位生存期 (天)
		理论值	测量值 (平均值±SD)	第 0 天 (平均值±SD)	
[0164] A	盐水			440 ± 59	14
B	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	18.5	18.9 ± 0.9	589 ± 93	58
C	¹⁷⁷ Lu-HTK01169	18.5	18.8 ± 1.6	531 ± 239	> 120
D	¹⁷⁷ Lu-HTK01169	9.3	9.7 ± 0.3	640 ± 221	103
E	¹⁷⁷ Lu-HTK01169	4.6	4.5 ± 0.2	586 ± 117	61
F	¹⁷⁷ Lu-HTK01169	2.3	2.3 ± 0.1	545 ± 124	28

[0165] 1.3讨论

[0166] 使用小分子白蛋白结合剂来延长药物的循环时间并使其肿瘤摄取最大化已经成为设计内放射治疗剂的一个颇具吸引力的策略。这项开创性的工作主要是由苏黎世联邦理工学院的科学家进行的,他们使用在 ϵ -氨基上酰化的D-Lys,以4-(对碘代苯基)丁酸作为白蛋白结合基序。²²以前的研究集中于将这一策略应用于叶酸受体靶向放射性药物的设计。²³由于叶酸受体 α 和质子偶联叶酸转运蛋白在肾近端小管中高度表达,放射性标记的叶酸衍生物通常导致肾脏摄取量很高且持续不断。²³据报道,放射性标记的叶酸衍生物具有内置白蛋白结合剂,可显著延长血液滞留时间,增加肿瘤摄取,改善肿瘤与肾脏的摄取比例。²³

[0167] 最近,也尝试使用这种策略来设计具有白蛋白结合基序的PSMA靶向内放射治疗剂。²⁴⁻²⁸在已报道的与白蛋白结合的PSMA靶向药物中,¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-02、¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056和¹⁷⁷Lu-RPS-063对表达PSMA的肿瘤的辐射剂量比¹⁷⁷Lu-PSMA-617高1.8倍,2.3倍和3.8倍。²⁶⁻²⁸此外,在携带PSMA表达的PC-3PIP肿瘤的小鼠的放射疗法研究中进一步评估了¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056。²⁷与对照组用生理盐水处理的小鼠相比,用¹⁷⁷Lu-PSMA-617或¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056处理的小鼠的中位生存期延长。最重要的是,与使用5MBq的¹⁷⁷Lu-PSMA-617相比,仅使用2MBq¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056能够产生略微更好的中位生存期(36对32天)。

[0168] 在本实施例中,一种新型白蛋白结合剂的结合用于进一步提高¹⁷⁷Lu-PSMA-617的肿瘤摄取,这是研究最多的PSMA靶向内放射治疗剂。文献中报道的最常见的白蛋白结合基序由D-Lys组成,该D-Lys被4-(对碘苯基)丁酸的 ϵ -氨基酰化。²²⁻²³由于D-Lys的 α -羧基是白蛋白结合基序的一部分,它不能通过固相合成与肽结合。²⁹如Lu-HTK01169的结构所示,使用Glu残基代替D-Lys。结果,Glu侧链上的羧基可用于结合白蛋白, α -羧基通过固相合成与肽结合。如本实施例所示,DOTA螯合剂和PSMA靶向Lys-urea-Glu之间连接的修饰没有对疗效产生不利影响,这证实了这种连接修饰可以被很好地耐受的报道。¹⁷事实上,如本实施例所示,观察到Lu-HTK01169与Lu-PSMA-617相比,在PSMA结合方面有6倍的改善(K_i 值:0.04 ± 0.01对比0.24 ± 0.06nM)。不希望受理论束缚,改善的PSMA结合可能是由于引入了高度亲脂性的4-(对碘代苯基)丁酰基。

[0169] 通过血浆蛋白结合试验评估¹⁷⁷Lu-HTK 01169结合白蛋白的能力。与约17%的游离¹⁷⁷Lu-PSMA-617相比,在相同条件下仅观察到<1%的¹⁷⁷Lu-HTK01169,证明了白蛋白结合剂修饰的衍生物与血浆蛋白相互作用的能力。

[0170] 添加白蛋白结合剂以延长血液滞留时间并使肿瘤摄取最大化已由SPECT/CT和生物分布研究证实。¹⁷⁷Lu-HTK 01169不仅显示出改善的肿瘤摄取峰值(¹⁷⁷Lu-HTK 01169:55.9 ± 12.5% ID/g; ¹⁷⁷Lu-PSMA-617:15.1 ± 5.58% ID/g),但最重要的是摄取是持续的,而不是

像¹⁷⁷Lu-PSMA-617那样随着时间的推移而减少。不希望受理论所束缚,这可能部分是由于Lu-HTK01169与Lu-PSMA-617相比提高了PSMA结合。与¹⁷⁷Lu-PSMA-617相比,改善的摄取和更长的滞留时间为LNCaP肿瘤负荷提供了高8.3倍的辐射剂量。这种设计策略对于半衰期更长的放射性同位素可能更为重要,例如 α 发射体²²⁵Ac($t_{1/2}$:²²⁵Ac,9.95d;¹⁷⁷Lu,6.65d)。目前临床使用的²²⁵Ac是从²²⁹Th提取的,并且供应有限。³⁰⁻³¹从²²⁵Ac-PSMA-617转换为²²⁵Ac-HTK01169可能会显著增加可以用²²⁵Ac标记的PSMA靶向放射性配体治疗的患者数量。

[0171] 该实施例显示,随着时间的推移,通过注射~37MBq的¹⁷⁷Lu-PSMA-617或¹⁷⁷Lu-HTK01169,LNCaP肿瘤负荷的尺寸迅速减小(图2)。用于采集高分辨率SPECT图像的~37MBq的注射放射剂量可能超过了治疗LNCaP肿瘤所需的¹⁷⁷Lu-HTK01169剂量。因此,本实施例中的内放射治疗研究比较了用18.5MBq的¹⁷⁷Lu-PSMA-617或¹⁷⁷Lu-HTK01169处理的小鼠的中位生存期,以及仅用二分之一(9.3MBq)、四分之一(4.6MBq)或八分之一(2.3MBq)的¹⁷⁷Lu-HTK01169处理的小鼠的中位生存期。与剂量测定数据预测的¹⁷⁷Lu-HTK01169(18.5MBq,表6)相比,¹⁷⁷Lu-HTK01169的八分之一剂量(2.3MBq)没有产生相似的中位生存期。然而,观察到用四分之一剂量(4.6MBq)的¹⁷⁷Lu-HTK01169处理的小鼠的中位生存期略好于用18.5MBq的¹⁷⁷Lu-PSMA-617处理的小鼠(61天对58天,表6)。

[0172] 在已报道的白蛋白结合剂结合的PSMA靶向内放射治疗剂中,只有¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056在放射治疗研究中进行了评估,并与¹⁷⁷Lu-PSMA-617进行了直接比较。²⁷本实施例的发现与Umbricht等人报道的¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056的发现有两个主要差异。²⁷对于肿瘤模型,本实施例使用了未修饰的内源性前列腺癌细胞系LNCaP。对¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056的评估使用了PC-3PIP,这是一种转导的细胞系,其PSMA表达水平比LNCaP细胞高得多。²⁷因此,先前报道的研究中¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056和¹⁷⁷Lu-PSMA-617的治疗剂量(2和5MBq)低于本实施例中所用的剂量(2.3-18.5MBq)。第二个区别是肿瘤的大小。与用于评估¹⁷⁷Lu-PSMA-ALB-056的~100mm³平均肿瘤大小不同,在本实施例中,当以¹⁷⁷Lu-PSMA-617或¹⁷⁷Lu-HTK01169开始治疗时,肿瘤大小的范围为531-640mm³。本实施例中较大的肿瘤可能对治疗具有较高的耐药性,随后需要较高的辐射剂量来实现类似的生长抑制。

[0173] 与¹⁷⁷Lu-PSMA-617相比,白蛋白结合剂结合的¹⁷⁷Lu-HTK01169向LNCaP肿瘤负荷提供了3.7倍的高峰值摄取和8.3倍的总辐射剂量。对携带LNCaP肿瘤的小鼠内放射治疗研究也表明,对于¹⁷⁷Lu-HTK01169,仅需要四分之一剂量的¹⁷⁷Lu-PSMA-617活性即可达到相似的治疗效果。当转化到临床上时,用¹⁷⁷Lu或²²⁵Ac放射性标记的HTK01169也可能产生类似的或改善的放射治疗效果,仅具有¹⁷⁷Lu-PSMA-617的部分给药活性。HTK01169中新引入的白蛋白结合剂可以沿着肽延伸直接在固相上构建。基于从¹⁷⁷Lu-HTK01169获得的可能有效的数据,这种新的白蛋白结合基序可能应用于其他(放射性)肽,以延长其血液滞留时间并使治疗效果最大化。

[0174] 实施例2:改良的金属螯合PSMA结合化合物

[0175] 2.1材料和方法

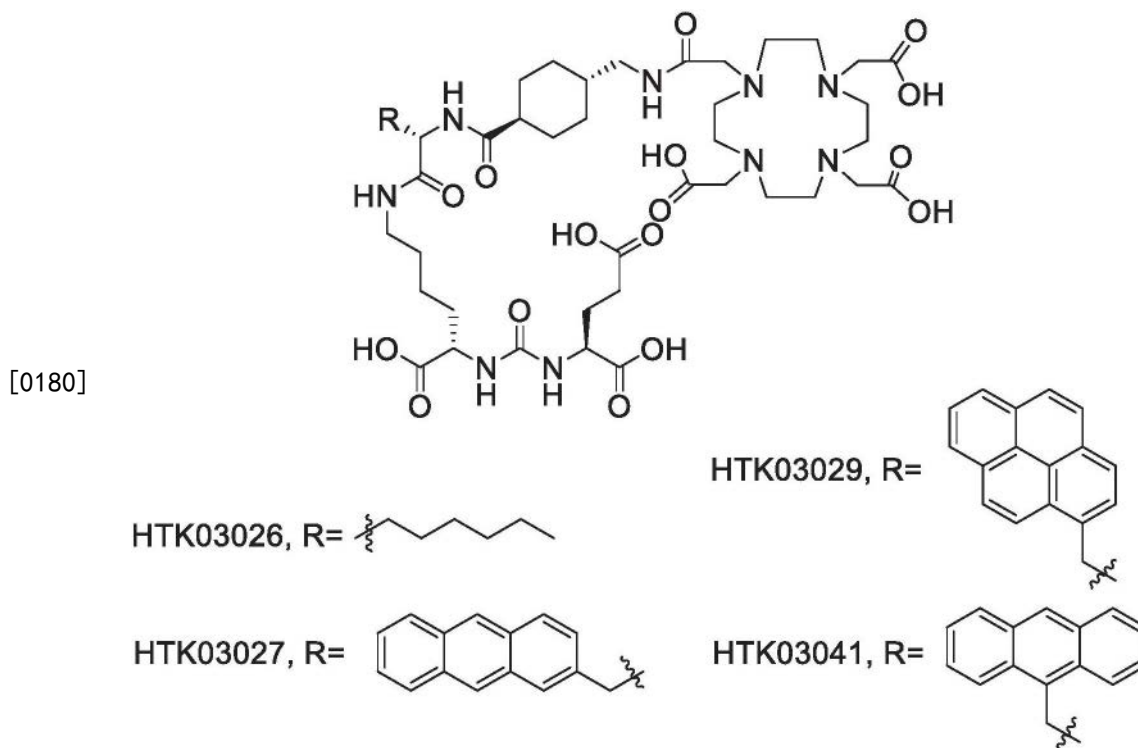
[0176] 2.11一般方法

[0177] 所有化学药品和溶剂均为市售商品,无需进一步纯化即可使用。PSMA靶向肽是使用固相方法在AAPPTec(肯塔基州路易斯维尔)Endeavor 90肽合成器上合成的。冷肽和放射性标记肽的纯化和质量控制在安捷伦HPLC系统上进行,该系统配有1200型四元泵、1200型

UV吸光度检测器(设置在220nm)和Bioscan(华盛顿特区)碘化钠闪烁检测器。安捷伦HPLC系统的运行由安捷伦ChemStation软件控制。所用的HPLC色谱柱是半制备柱(Luna C18, 5 μ , 250 \times 10mm)和分析柱(Luna C18, 5 μ , 250 \times 4.6mm), 购自Phenomenex(加利福尼亚州托兰斯)。使用Labconco(密苏里州堪萨斯城)FreeZone 4.5 Plus冷冻干燥机将冻干收集的含有所需肽的HPLC洗脱液。使用带有ESI离子源的AB SCIEX(马萨诸塞州弗雷明汉)4000QTRAP质谱仪系统进行质量分析。C18 Sep-Pak滤芯(1cm³, 50mg)从Waters(马萨诸塞州米佛峡)获得。从iThemba实验室(南非萨默塞特西部)的发生器中洗脱出⁶⁸Ga, 并使用EichromTechnologies LLC(伊利诺伊州拉萨尔)的DGA树脂柱进行纯化。⁶⁸Ga标记的肽的放射性使用Capintec(新泽西拉姆齐)CRC®-25R/W剂量校准器来测量, 并且从生物分布研究中收集的小鼠组织的放射性使用Perkin Elmer(马萨诸塞州沃尔瑟姆)Wizard2 2480自动伽马计数器来计数。

[0178] 2.12 HTK 03026、HTK03027、HTK03029和HTK03041的合成

[0179] HTK03026、HTK03027、HTK03029和HTK03041的结构如下所示:

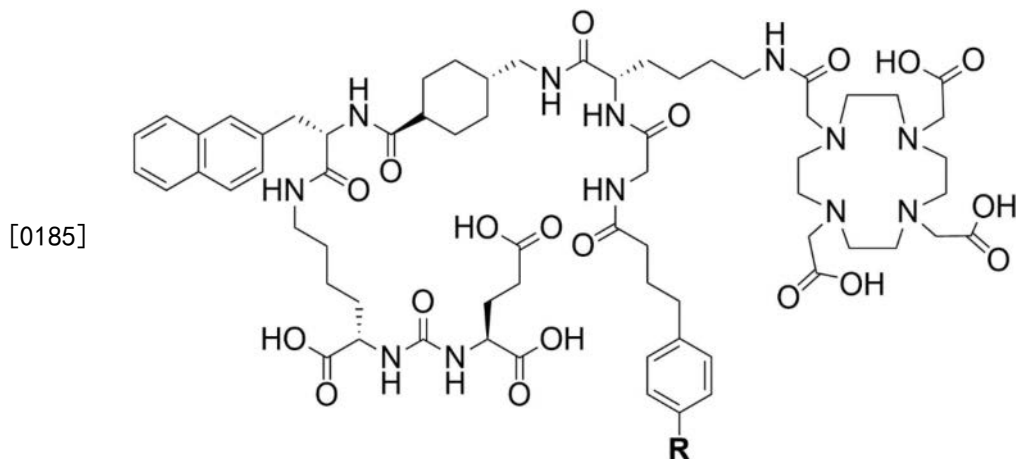


[0181] HTK3026、HTK03027、HTK03029和HTK03041的固相合成根据文献进行修改。¹⁶将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.3mmol, 0.61mmol/g负载)悬浮在DMF中30分钟。然后通过DMF中用20%哌啶处理树脂(3 \times 8分钟)来除去Fmoc。谷氨酸二叔丁酯的异氰酸酯衍生物(3eq)根据文献程序¹⁷制备, 并加入到赖氨酸固定的树脂中, 反应16小时。用DMF洗涤树脂后, 用2%胍在DMF中除去ivDde-保护基团(5 \times 5分钟)。使用Fmoc保护的氨基酸(3eq), HBTU(3eq), HOBT(3eq)和N,N-二异丙基乙胺(8eq)将Fmoc-2-Aoc-OH(对于HTK03026)、Fmoc-Ala(2-Anth)-OH(对于HTK03027)、Fmoc-Ala(1-吡啶基)-OH(对于HTK03029)或Fmoc-Ala(9-Anth)-OH(对于HTK03041)偶联到Lys的侧链上。然后, 通过加入Fmoc-氨甲环酸以及最后加入DOTA-三(t-bu)酯(2-(4,7,10-三(2-(叔丁氧基)-2-氧代烷基)-1,4,7,10)-四氮杂环十二烷-1-基)乙酸继续延伸。

[0182] 然后将肽脱保护,同时通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2小时而从树脂上裂解。过滤后,通过向TFA溶液中加入冷乙醚来沉淀肽。粗肽通过使用半制备柱的HPLC纯化。收集、汇集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK03026,HPLC条件是27%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为10.7分钟。ESI-MS:HTK03026 $C_{45}H_{75}N_9O_{16}$ 的计算值 $[M+H]^+$ 986.5;实测值 $[M+H]^+$ 986.6。对于HTK03027,HPLC条件是32%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为7.1分钟。ESI-MS:HTK03027 $C_{53}H_{74}N_9O_{16}$ 的计算值 $[M+H]^+$ 1092.5;实测值 $[M+H]^+$ 1094.6。对于HTK03029,HPLC条件是33%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为7.3分钟。ESI-MS:HTK03029 $C_{55}H_{74}N_9O_{16}$ 的计算值 $[M+H]^+$ 1116.5;实测值 $[M+H]^+$ 1116.6。对于HTK03041,HPLC条件是31%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为7.2分钟。ESI-MS:HTK03041 $C_{53}H_{74}N_9O_{16}$ d的计算值 $[M+H]^+$ 1092.5实测值 $[M+H]^+$ 1092.6。

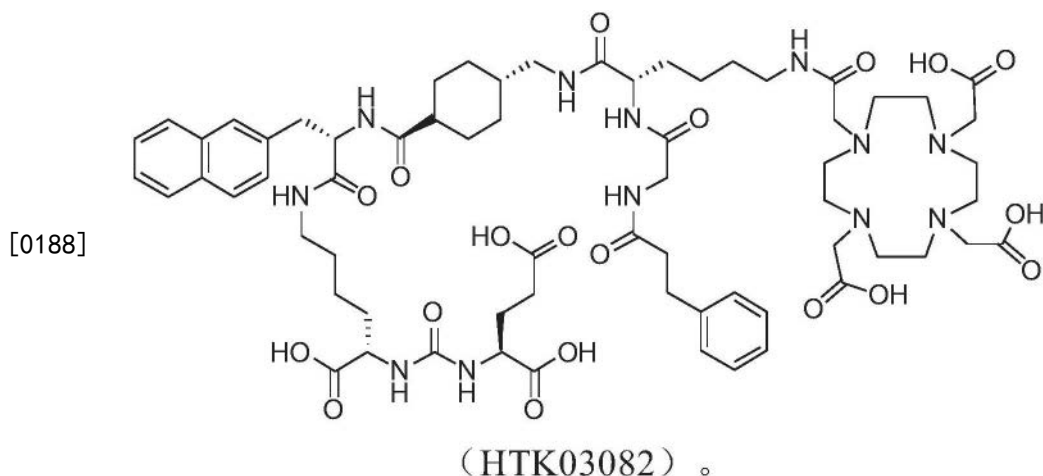
[0183] 2.13 HTK03024、HTK03055、HTK03056、HTK03058、HTK03082、HTK03085、HTK03086、HTK03087、HTK03089和HTK03090的合或

[0184] HTK03024、HTK03055、HTK03056、HTK03058、HTK03085、HTK03086、HTK03087、HTK03089和HTK03090的结构如下所示:



[0186] 其中R=I (HTK 03024)、Cl (HTK 03055)、H (HTK03056)、Br (HTK03058)、F (HTK03085)、OCH₃ (HTK03086)、NH₂ (HTK03087)、NO₂ (HTK03089) 或CH₃ (HTK03090)。

[0187] HTK03082的结构如下所示:



[0189] 将Fmoc-Lys(ivDde)-Wang树脂(0.3mmol,0.61mmol/g负荷)悬浮在DMF中30分钟。

然后通过DMF中用20%哌啶处理树脂(3×8分钟)来除去Fmoc。谷氨酸二叔丁酯的异氰酸酯衍生物(3eq)根据文献程序¹⁷制备,并加入到赖氨酸固定的树脂中,反应16小时。用DMF洗涤树脂后,用2%胍在DMF中除去ivDde-保护基团(5×5分钟)。然后利用基于Fmoc的化学,通过固相肽合成,将Fmoc-2-Nal-OH偶联到Lys的侧链上,接着偶联到Fmoc-氨甲环酸、Fmoc-Lys(ivDde)-OH和Fmoc-Gly-OH上。所有偶联都在DMF中进行,使用Fmoc保护的氨基酸(3eq), HBTU(3eq), HOBT(3eq), 和DIEA(8eq)。然后,继续延伸,加入4-(对碘代苯基)丁酸(对于HTK03024)、4-(对氯苯基)丁酸(对于HTK03055)、4-苯基丁酸(对于HTK03056)、4-(对溴苯基)丁酸(对于HTK03058)、3-苯基丙酸(对于HTK03082)、4-(对氟苯基)丁酸(对于HTK03085)、4-(对甲氧基苯基)丁酸(用于HTK03086)、4-(对叔丁氧基羰基)氨基苯基丁酸(对于HTK03087)、4-(对硝基苯基)丁酸(对于HTK03089)或4-(对甲苯基)丁酸(对于HTK03090)与同一肽偶联使用基于Fmoc的化学方法来结合树脂。在DMF中用2%胍选择性除去ivDde保护基团(5×5分钟)后,螯合剂DOTA然后偶联到Lys的侧链上,得到前体。

[0190] 然后将肽脱保护,同时通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2小时而从树脂上裂解。过滤后,通过向TFA溶液中加入冷乙醚来沉淀肽。粗肽通过使用半制备柱的HPLC纯化。收集、汇集并冻干含有所需肽的洗脱液。对于HTK03024, HPLC条件是37%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为8.8分钟。ESI-MS:HTK03024 $C_{67}H_{96}N_{12}O_{19}I$ 的计算值[M+H]⁺1499.6;实测值[M+H]⁺1499.6。对于HTK03055, HPLC条件是35%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.7分钟。ESI-MS:HTK03055 $C_{67}H_{96}N_{12}O_{19}Cl$ 的计算值[M+H]⁺1407.7;实测值[M+H]⁺1407.7。对于HTK03056, HPLC条件是0-80%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速4.5mL/分钟,20分钟。滞留时间为13.4分钟。ESI-MS:HTK03056 $C_{67}H_{97}N_{12}O_{19}$ 的计算值[M+H]⁺1373.7;实测值[M+H]⁺1373.8。对于HTK03058, HPLC条件是0-80%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速4.5mL/分钟,20分钟。滞留时间为13.4分钟。ESI-MS:对于HTK03058 $C_{67}H_{96}N_{12}O_{19}Br$ 的计算值[M+H]⁺1451.6;实测值[M+H]⁺1451.6。对于HTK03082, HPLC条件是31%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为11.1分钟。ESI-MS:HTK03082 $C_{66}H_{95}N_{12}O_{19}$ 的计算值1359.7;实测值[M+H]⁺1359.9。对于HTK03085, HPLC条件是34%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.0分钟。ESI-MS:HTK03085 $C_{67}H_{96}N_{12}O_{19}F$ 的计算值[M+H]⁺1391.7;实测值[M+H]⁺1391.9。对于HTK03086, HPLC条件是33%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.1分钟。ESI-MS:HTK03090 $C_{68}H_{99}N_{12}O_{20}$ 的计算值[M+H]⁺1403.7;实测值[M+H]⁺1404.1。对于HTK03087, HPLC条件是23%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为13.9分钟。ESI-MS:HTK03087 $C_{67}H_{98}N_{13}O_{19}$ 的计算值⁺1388.7;实测值[M+H]⁺1389.0。对于HTK03089, HPLC条件是33%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为10.6分钟。ESI-MS:HTK03089 $C_{67}H_{96}N_{13}O_{21}$ 的计算值[M+H]⁺1418.7;实测值[M+H]⁺1419.0。对于HTK03090, HPLC条件是35%乙腈水溶液,0.1%TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.1分钟。ESI-MS:HTK03090 $C_{68}H_{99}N_{12}O_{19}$ 的计算值[M+H]⁺1387.7;实测值[M+H]⁺1387.9。

[0191] 2.14 Ga标记的标准品的合成

[0192] 为了制备Ga标记的标准品,将每种前体的溶液与GaCl₃(5eq.)在80℃的NaOAc缓冲液(0.1M,500μL,pH 4.2)中孵育15分钟。然后用半制备柱通过HPLC纯化反应混合物,收集、合并、冻干含有所需肽的HPLC洗脱液。对于Ga-HTK03026, HPLC条件是27%乙腈水溶液,

0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.4分钟。ESI-MS:Ga-HTK03026 $C_{44}H_{73}N_9O_{16}$ Ga的计算值[M+H]⁺1052.4;实测值[M+H]⁺1052.5。对于Ga-HTK03027,HPLC条件是32%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.5分钟。ESI-MS:Ga-HTK03027 $C_{53}H_{72}N_9O_{16}$ Ga的计算值[M+H]⁺1159.4;实测值[M+H]⁺1161.4。对于HTK03029,HPLC条件是33%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为10.3分钟。ESI-MS:Ga-HTK03029 $C_{55}H_{72}N_9O_{16}$ Ga的计算值[M+H]⁺1183.4;实测值[M+H]⁺1183.4。对于Ga-HTK03041,HPLC条件是31%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.3分钟。ESI-MS:Ga-HTK03041 $C_{53}H_{72}N_9O_{16}$ Ga的计算值[M+H]⁺1159.4;实测值[M+H]⁺1159.4。对于Ga-HTK03024,HPLC条件是39%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为8.0分钟。ESI-MS:Ga-HTK03024 $C_{67}H_{93}N_{12}O_{19}$ IGa的计算值[M+H]⁺1565.5;实测值[M+H]⁺1565.5。对于Ga-HTK03055,HPLC条件是35%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为12.7分钟。ESI-MS:Ga-HTK03055 $C_{67}H_{94}N_{12}O_{19}$ ClGa的计算值[M+H]⁺1474.6;实测值[M+H]²⁺738.4。对于Ga-HTK03056,HPLC条件是34%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.0分钟。ESI-MS:Ga-HTK03056 $C_{67}H_{94}N_{12}O_{19}$ Ga的计算值[M+H]⁺1439.6;实测值[M+H]⁺1439.8。对于Ga-HTK03058,HPLC条件是34%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为10.3分钟。ESI-MS:Ga-HTK03058 $C_{67}H_{93}N_{12}O_{19}$ BrGa的计算值[M+H]⁺1517.5;实测值[M+H]⁺1518.0。对于Ga-HTK03082,HPLC条件是31%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为12.5分钟。ESI-MS:Ga-HTK03082 $C_{66}H_{93}N_{12}O_{19}$ Ga的计算值[M+H]⁺1426.6;实测值[M+H]⁺1426.9。对于Ga-HTK03085,HPLC条件是34%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为9.0分钟。ESI-MS:Ga-HTK03085 $C_{67}H_{94}N_{12}O_{19}$ FGa的计算值[M+H]⁺1458.6;实测值[M+H]⁺1459.6。对于Ga-HTK03086,HPLC条件是33%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为10.7分钟。ESI-MS:Ga-HTK03086 $C_{68}H_{96}N_{12}O_{20}$ Ga的计算值1469.6;实测值[M+H]⁺1469.8。对于Ga-HTK03087,HPLC条件是23%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为14.7分钟。ESI-MS:Ga-HTK03087 $C_{67}H_{96}N_{13}O_{19}$ Ga的计算值[M+H]⁺1455.6;实测值[M+H]⁺1455.8。对于Ga-HTK03089,HPLC条件是33%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为12.0分钟。ESI-MS:Ga-HTK03089 $C_{67}H_{94}N_{13}O_{21}$ Ga的计算值[M+H]⁺1485.6;实测值[M+H]⁺1485.9。对于Ga-HTK03090,HPLC条件是35%乙腈水溶液,0.1% TFA,流速为4.5mL/分钟。滞留时间为11.3分钟。ESI-MS:Ga-HTK03090 $C_{68}H_{97}N_{12}O_{19}$ Ga的计算值[M+H]⁺1454.6;实测值[M+H]⁺1455.8。

[0193] 2.15 细胞培养

[0194] 从ATCC获得LNCaP细胞系(LNCaP克隆FGC,CRL-1740)。它是从人前列腺癌左锁骨上淋巴结的转移部位建立的。细胞在PRMI 1640培养基中培养,培养基中添加了10%FBS、青霉素(100U/mL)和链霉素(100μg/mL),培养温度为37℃,湿润培养箱中含有5%的CO₂。然后用无菌磷酸盐缓冲盐水(1×PBS pH 7.4)洗涤生长至80-90%融合的细胞,并进行胰蛋白酶消化。收集的细胞数用Hausser Scientific(宾夕法尼亚州霍舍姆)血细胞计数器计数。

[0195] 2.16 ⁶⁸Ga标记化合物的合成

[0196] 将在0.5mL水中纯化的⁶⁸Ga加入预装有0.7mLHEPES缓冲液(2M,pH 5.0)和50μg含DOTA前体的4mL玻璃瓶中。放射性标记反应在微波加热下进行1分钟。使用第2.14节中提供的相同半制备柱和条件,通过HPLC纯化反应混合物,以纯化其各自的非放射性Ga标记的标

准液。

[0197] 2.17 PET/CT成像和生物分布

[0198] 使用NODSCID 1L2R γ KO雄性小鼠进行成像和生物分布实验。小鼠吸入氧气中2%异氟醚,使其麻醉,并在左肩后皮下植入 1×10^7 个LNCaP细胞。当肿瘤在5-6周内生长至直径达到5-8mm时,对小鼠进行成像或用于生物分布研究。

[0199] 使用Siemens Inveon microPET/CT扫描仪进行PET成像实验。每只荷瘤小鼠在麻醉下通过尾静脉注射6-8MBq的 ^{68}Ga 标记的示踪剂(氧气中2%异氟醚)。允许小鼠恢复清醒并在笼子里自由走动。50分钟后,再次让小鼠吸入氧气中2%异氟醚,使其镇静,并将其置于扫描仪中。首先进行10分钟的CT扫描,在分割后进行定位和衰减校正,以重建PET图像。然后,进行10分钟静态PET成像,以确定肿瘤和其他器官的摄取。在采集过程中,用加热垫给小鼠保暖。对于注射后3小时(腹腔注射)获得的成像研究,将小鼠在腹腔注射170分钟后置于micro PET/CT扫描仪中。然后,如上所述进行CT采集,进行15分钟的静态PET成像以确定在肿瘤和其他器官中的摄取。

[0200] 对于生物分布研究,如上所述给小鼠注射放射性示踪剂。在预定的时间点(1或3h),让小鼠吸入2%异氟醚,使其麻醉,并通过吸入 CO_2 实施安乐死。立即从心脏抽取血液,并收集目标器官/组织。使用自动伽马计数器对收集的器官/组织进行称重和计数。使用标准曲线将每个器官/组织的摄取量标准化为注射剂量,并表示为每克组织注射剂量的百分比(% ID/g)。

[0201] 2.2结果

[0202] 本实施例的结果见表7-10和图13-16。结合实施例1的结果,这些结果表明包含在式1-a和式1-b中的各种化合物将特别有用。

[0203] 表7: ^{68}Ga 标记的HTK03026、HTK03027、HTK03029和HTK03041在携带表达PSMA的LNCaP肿瘤负荷小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景的对比值。

组织 (% ID/ g)	^{68}Ga -HTK03026	^{68}Ga -HTK03027	^{68}Ga -HTK03029	^{68}Ga -HTK03041	
	1h (n = 7)	1h (n = 5)	1h (n = 5)	1h (n = 6)	3h (n = 6)
[0204] 血液	0.70 ± 0.19	1.56 ± 0.57	3.93 ± 0.91	1.43 ± 0.30	0.83 ± 0.27
尿	575 ± 245	844 ± 645	175 ± 178	173 ± 93.01	171 ± 93.3
脂肪	0.45 ± 0.11	1.03 ± 0.67	1.57 ± 0.42	2.06 ± 0.59	1.06 ± 0.20
精液	0.43 ± 0.31	10.6 ± 10.9	6.74 ± 10.7	1.03 ± 0.27	4.56 ± 9.00
睾丸	0.35 ± 0.22	0.56 ± 0.18	1.02 ± 0.13	1.34 ± 0.22	0.89 ± 0.12

	肠	0.29 ± 0.06	0.44 ± 0.12	0.77 ± 0.11	1.14 ± 0.18	0.67 ± 0.09
	胃	0.10 ± 0.03	0.17 ± 0.10	0.31 ± 0.08	0.41 ± 0.11	0.26 ± 0.06
	脾	1.34 ± 0.54	3.36 ± 2.54	7.08 ± 5.08	8.95 ± 3.22	4.19 ± 1.58
	肝脏	0.24 ± 0.06	0.46 ± 0.10	1.32 ± 0.63	1.38 ± 0.25	0.82 ± 0.15
	胰腺	0.71 ± 1.04	0.57 ± 0.20	0.94 ± 0.18	1.47 ± 0.16	0.71 ± 0.12
	肾上腺	1.84 ± 0.95	3.55 ± 2.33	4.91 ± 1.57	8.90 ± 2.56	4.04 ± 1.20
	肾脏	68.5 ± 28.2	85.6 ± 73.5	198 ± 49.3	170 ± 26.4	121 ± 37.6
	肺	0.82 ± 0.26	1.66 ± 0.67	3.59 ± 0.69	4.32 ± 0.62	2.14 ± 0.39
	心脏	0.30 ± 0.06	0.56 ± 0.24	1.25 ± 0.27	1.82 ± 0.21	0.93 ± 0.17
	肿瘤	12.5 ± 2.90	13.3 ± 5.44	13.9 ± 6.58	23.1 ± 6.11	28.2 ± 9.17
[0205]	肌肉	0.28 ± 0.13	0.48 ± 0.37	0.63 ± 0.10	0.75 ± 0.09	0.40 ± 0.06
	骨	0.54 ± 0.20	0.70 ± 0.33	0.92 ± 0.14	1.29 ± 0.45	0.98 ± 0.40
	脑	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.05	0.06 ± 0.02
	尾	0.90 ± 0.56	0.98 ± 0.38	2.18 ± 0.65	1.36 ± 0.45	0.86 ± 0.73
	甲状腺	0.35 ± 0.08	0.76 ± 0.33	1.57 ± 0.32	2.48 ± 0.44	1.19 ± 0.23
	唾液	0.83 ± 0.22	1.86 ± 0.91	3.27 ± 1.02	4.99 ± 0.88	2.11 ± 0.57
	泪腺	1.33 ± 0.90	1.00 ± 0.56	1.06 ± 0.49	2.44 ± 1.79	2.82 ± 3.84
	肿瘤: 血液	18.6 ± 5.54	8.57 ± 2.83	3.39 ± 1.01	17.3 ± 7.24	36.6 ± 15.4
	肿瘤: 肌肉	52.8 ± 24.9	35.0 ± 18.7	21.3 ± 7.50	31.6 ± 12.1	73.8 ± 30.9
	肿瘤: 肾脏	0.22 ± 0.15	0.27 ± 0.20	0.07 ± 0.02	0.14 ± 0.04	0.26 ± 0.13

[0206] 表8: ^{68}Ga 标记的HTK03089和HTK03090在携带表达PSMA的LNCAP肿瘤负荷小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景的对比值。

组织 (% ID/ g)	^{68}Ga -HTK03090		^{68}Ga -HTK03089		
	1h (n = 5)	3h (n = 5)	1h (n = 5)	3h (n = 4)	
	血液	16.8 ± 2.14	13.6 ± 1.23	6.69 ± 0.27	2.52 ± 0.69
	尿	21.5 ± 9.93	53.9 ± 14.6	47.9 ± 46.6	88.5 ± 45.6
	脂肪	1.87 ± 0.80	1.30 ± 0.13	2.14 ± 0.29	1.28 ± 0.25
	精液	0.90 ± 0.15	0.89 ± 0.05	0.66 ± 0.24	0.24 ± 0.05
	睾丸	1.95 ± 0.20	2.08 ± 0.42	1.35 ± 0.14	0.73 ± 0.16
	肠	1.14 ± 0.13	0.98 ± 0.16	0.76 ± 0.05	0.45 ± 0.10
[0207]	胃	0.59 ± 0.13	0.63 ± 0.12	0.34 ± 0.07	0.19 ± 0.04
	脾	2.00 ± 0.34	1.93 ± 0.55	8.56 ± 3.07	2.56 ± 0.89
	肝脏	3.37 ± 0.85	2.73 ± 0.90	1.33 ± 0.27	0.73 ± 0.41
	胰腺	1.36 ± 0.22	1.27 ± 0.13	1.00 ± 0.07	0.47 ± 0.07
	肾上腺	3.99 ± 1.94	2.89 ± 0.28	4.57 ± 1.06	2.76 ± 0.44
	肾脏	24.3 ± 3.03	30.0 ± 8.66	91.1 ± 7.42	96.4 ± 21.9
	肺	7.68 ± 1.33	6.00 ± 0.88	4.68 ± 0.35	2.14 ± 0.42
	心脏	3.95 ± 0.72	3.00 ± 0.41	1.73 ± 0.14	0.68 ± 0.16
	肿瘤	8.54 ± 0.74	16.9 ± 3.16	21.7 ± 2.48	31.2 ± 2.11
	肌肉	1.23 ± 0.15	1.04 ± 0.12	0.79 ± 0.06	0.29 ± 0.04
	骨	0.71 ± 0.10	0.64 ± 0.03	0.41 ± 0.08	0.15 ± 0.05

	脑	0.20 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.02
	尾	3.77 ± 0.91	3.75 ± 1.53	2.54 ± 0.33	1.01 ± 0.23
	甲状腺	3.36 ± 0.24	2.76 ± 0.21	2.32 ± 0.10	0.98 ± 0.25
[0208]	唾液	2.48 ± 0.36	2.15 ± 0.37	3.95 ± 0.32	1.45 ± 0.33
	泪腺	0.16 ± 0.07	0.10 ± 0.13	0.05 ± 0.03	0.00 ± 0.00
	肿瘤：血液	0.52 ± 0.10	1.25 ± 0.32	3.25 ± 0.43	13.1 ± 3.76
	肿瘤：肌肉	7.09 ± 1.37	16.6 ± 4.11	27.4 ± 4.01	108 ± 13.6

[0209] 2017年10月22日提交的美国临时申请第62/575,460号通过引用整体载入本文。就本申请中提供的定义与通过引用载入的文件中提供的定义之间可能存在分歧而言,本申请中的定义应优先于通过引用载入的文件中的定义。

[0210] 本申请描述了一个或多个实施例。然而,对于本领域技术人员来说,很明显,在不脱离权利要求所限定的本发明的范围的情况下,可以进行许多变化和修改。

[0211]

表 9: ⁶⁸Ga 标记的 HTK03024、HTK03055、HTK03056 和 HTK 03058 在携带表达 PSMA 的 LNCaP 肿瘤负荷小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景的对比值。

组织 (% ID/g)	⁶⁸ Ga-HTK03024		⁶⁸ Ga-HTK03058		⁶⁸ Ga-HTK03055		⁶⁸ Ga-HTK03056	
	1h (n = 2)	3h (n = 4)	1h (n = 5)	3h (n = 5)	1h (n = 5)	3h (n = 5)	1h (n = 5)	3h (n = 5)
血液	27.0 ± 5.63	23.9 ± 1.03	26.7 ± 3.02	21.2 ± 2.21	22.1 ± 2.04	17.4 ± 1.15	4.68 ± 1.09	1.17 ± 0.36
尿	1.48 ± 0.71	3.68 ± 1.74	3.97 ± 2.56	6.15 ± 3.78	14.6 ± 10.9	33.8 ± 22.3	203 ± 88.0	275 ± 158
脂肪	1.83 ± 0.44	3.53 ± 1.48	2.13 ± 0.57	2.47 ± 1.61	2.20 ± 0.41	2.12 ± 0.69	0.87 ± 0.53	0.58 ± 0.13
精液	1.27 ± 0.18	1.63 ± 0.13	1.31 ± 0.38	1.15 ± 0.16	1.19 ± 0.18	1.07 ± 0.12	0.74 ± 0.39	0.29 ± 0.08
睾丸	2.98 ± 0.30	3.07 ± 0.20	2.74 ± 0.38	3.02 ± 0.80	2.54 ± 0.34	2.63 ± 0.49	0.98 ± 0.22	0.56 ± 0.19
肠	1.86 ± 0.06	1.66 ± 0.14	1.64 ± 0.27	1.63 ± 0.18	1.52 ± 0.21	1.29 ± 0.18	0.60 ± 0.14	0.34 ± 0.04
胃	0.64 ± 0.05	0.70 ± 0.10	0.58 ± 0.20	0.79 ± 0.23	0.62 ± 0.09	0.59 ± 0.13	0.27 ± 0.10	0.14 ± 0.03
脾	2.72 ± 0.69	2.62 ± 0.93	3.13 ± 1.05	2.11 ± 0.44	3.05 ± 0.63	3.07 ± 0.78	3.92 ± 0.88	2.10 ± 1.16
肝脏	3.71 ± 0.38	3.86 ± 0.63	3.87 ± 1.00	2.80 ± 0.46	3.35 ± 1.08	2.96 ± 0.56	1.02 ± 0.34	0.43 ± 0.08
胰腺	1.86 ± 0.04	1.86 ± 0.20	2.00 ± 0.17	1.96 ± 0.20	2.02 ± 0.32	1.74 ± 0.30	0.85 ± 0.15	0.41 ± 0.09
肾上腺	4.32 ± 0.25	6.37 ± 1.54	4.20 ± 1.21	4.46 ± 1.42	5.51 ± 1.56	6.45 ± 1.03	3.78 ± 0.46	3.95 ± 2.28
肾脏	9.11 ± 1.06	12.3 ± 0.86	14.7 ± 2.13	17.5 ± 3.83	31.1 ± 4.40	35.6 ± 7.23	123 ± 30.4	31.1 ± 15.2
肺	9.51 ± 0.55	11.6 ± 0.82	10.2 ± 2.20	8.21 ± 1.21	8.37 ± 1.10	7.50 ± 1.05	3.28 ± 0.85	1.39 ± 0.53
心脏	6.53 ± 1.30	5.56 ± 0.43	6.09 ± 0.97	4.85 ± 0.67	5.20 ± 0.59	3.89 ± 0.40	1.29 ± 0.34	0.59 ± 0.26
肿瘤	7.34 ± 0.10	15.0 ± 2.19	11.2 ± 3.33	14.2 ± 1.99	17.2 ± 1.67	30.1 ± 3.12	25.9 ± 3.21	32.9 ± 10.9
肌肉	1.10 ± 0.18	1.55 ± 0.15	1.37 ± 0.17	1.33 ± 0.24	1.60 ± 0.19	1.26 ± 0.18	0.53 ± 0.11	0.46 ± 0.30
骨	1.26 ± 0.08	1.66 ± 0.39	1.04 ± 0.26	1.54 ± 0.36	1.59 ± 0.44	2.11 ± 0.62	0.76 ± 0.14	1.93 ± 1.51
脑	0.31 ± 0.04	0.34 ± 0.02	0.36 ± 0.06	0.30 ± 0.06	0.29 ± 0.04	0.28 ± 0.06	0.10 ± 0.03	0.12 ± 0.05
尾	7.58 ± 4.49	4.03 ± 0.43	8.87 ± 4.26	6.86 ± 2.42	4.42 ± 0.76	3.52 ± 0.65	1.43 ± 0.34	0.54 ± 0.22
甲状腺	4.39 ± 0.01	4.19 ± 0.48	4.95 ± 0.79	3.72 ± 0.33	4.20 ± 0.53	3.40 ± 0.56	1.49 ± 0.44	0.72 ± 0.29
唾液	3.31 ± 0.79	4.66 ± 0.58	3.90 ± 0.70	3.45 ± 0.40	3.87 ± 0.70	3.57 ± 1.07	3.34 ± 0.89	2.06 ± 1.16
泪腺	0.93 ± 0.36	3.57 ± 1.56	0.69 ± 0.26	1.44 ± 0.37	1.82 ± 1.46	4.14 ± 3.82	1.35 ± 0.43	3.01 ± 1.26
肿瘤: 血液	0.28 ± 0.05	0.63 ± 0.11	0.42 ± 0.11	0.67 ± 0.07	0.78 ± 0.04	1.75 ± 0.28	5.67 ± 0.97	30.4 ± 13.2
肿瘤: 肌肉	6.74 ± 1.00	9.69 ± 1.51	8.04 ± 1.69	10.8 ± 1.56	10.8 ± 1.15	24.5 ± 5.08	49.7 ± 5.98	98.6 ± 61.8
肿瘤: 肾脏	0.81 ± 0.11	1.21 ± 0.10	0.75 ± 0.17	0.83 ± 0.11	0.56 ± 0.06	0.88 ± 0.22	0.22 ± 0.04	1.22 ± 0.53

[0212]

表 10: ⁶⁸Ga 标记的 HTK03082、HTK03085、HTK03086 和 HTK03087 在携带表达 PSMA 的 LNCaP 肿瘤负荷小鼠中的生物分布数据和肿瘤与背景的对比如度。

组织 (% ID/g)	⁶⁸ Ga-HTK03082			⁶⁸ Ga-HTK03086			⁶⁸ Ga-HTK03087			⁶⁸ Ga-HTK03085		
	1h (n = 5)	3h (n = 5)	1h (n = 5)	1h (n = 5)	3h (n = 5)	3h (n = 5)	1h (n = 5)	1h (n = 5)	3h (n = 5)	1h (n = 5)	1h (n = 5)	3h (n = 4)
血液	1.37 ± 0.23	0.25 ± 0.04	12.1 ± 0.60	6.60 ± 0.84	1.74 ± 0.11	0.52 ± 0.08	5.73 ± 0.93	2.10 ± 0.48				
尿	349 ± 209	191 ± 83.1	82.9 ± 62.5	130 ± 47.9	196 ± 50.9	339 ± 355	181 ± 97.2	141 ± 54.3				
脂肪	0.61 ± 0.09	0.21 ± 0.01	1.37 ± 0.17	0.95 ± 0.12	0.77 ± 0.14	0.40 ± 0.11	1.36 ± 0.28	0.70 ± 0.13				
精液	0.81 ± 0.94	0.12 ± 0.08	0.71 ± 0.10	0.47 ± 0.09	2.40 ± 2.83	1.44 ± 3.04	1.42 ± 2.17	0.21 ± 0.08				
睾丸	0.42 ± 0.05	0.13 ± 0.08	1.54 ± 0.18	1.30 ± 0.30	0.48 ± 0.06	0.17 ± 0.05	1.03 ± 0.12	0.60 ± 0.09				
肠	0.33 ± 0.07	0.19 ± 0.02	0.91 ± 0.07	0.71 ± 0.07	0.32 ± 0.06	0.23 ± 0.10	0.61 ± 0.10	0.39 ± 0.08				
胃	0.10 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.34 ± 0.04	0.27 ± 0.08	0.14 ± 0.05	0.07 ± 0.04	0.24 ± 0.05	0.16 ± 0.09				
脾	1.12 ± 0.19	0.24 ± 0.08	2.18 ± 0.51	1.58 ± 0.37	2.42 ± 0.79	0.80 ± 0.31	3.90 ± 1.57	1.05 ± 0.09				
肝脏	0.39 ± 0.09	0.17 ± 0.02	1.77 ± 0.27	1.40 ± 0.35	0.44 ± 0.06	0.31 ± 0.19	1.01 ± 0.29	0.61 ± 0.08				
胰腺	0.47 ± 0.26	0.09 ± 0.03	1.16 ± 0.11	0.70 ± 0.11	0.45 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.86 ± 0.09	0.35 ± 0.09				
肾上腺	2.19 ± 0.76	0.38 ± 0.06	3.28 ± 0.54	1.80 ± 0.39	2.95 ± 0.92	0.90 ± 0.36	3.57 ± 1.09	1.37 ± 0.48				
肾脏	81.6 ± 12.6	22.3 ± 9.97	54.7 ± 4.84	48.5 ± 10.7	102 ± 8.91	56.1 ± 20.3	85.8 ± 8.36	63.4 ± 16.6				
肺	1.39 ± 0.27	0.28 ± 0.07	5.43 ± 0.65	3.49 ± 0.64	1.75 ± 0.09	0.53 ± 0.12	3.67 ± 0.72	1.50 ± 0.26				
心脏	0.40 ± 0.07	0.07 ± 0.02	2.76 ± 0.25	1.53 ± 0.21	0.52 ± 0.07	0.16 ± 0.03	1.46 ± 0.27	0.52 ± 0.09				
肿瘤	13.6 ± 2.16	14.5 ± 2.12	17.8 ± 2.89	28.2 ± 5.44	20.7 ± 3.79	20.4 ± 5.92	18.8 ± 3.35	28.9 ± 4.27				
肌肉	0.33 ± 0.15	0.11 ± 0.11	0.94 ± 0.02	0.57 ± 0.09	0.31 ± 0.05	0.08 ± 0.02	0.58 ± 0.08	0.31 ± 0.08				
骨	0.15 ± 0.06	0.01 ± 0.01	0.72 ± 0.19	0.33 ± 0.16	0.16 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.34 ± 0.08	0.13 ± 0.04				
脑	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.15 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.01				
尾	0.84 ± 0.14	0.24 ± 0.14	3.39 ± 0.59	1.50 ± 0.17	0.91 ± 0.12	0.27 ± 0.05	1.79 ± 0.36	0.60 ± 0.15				
甲状腺	0.58 ± 0.11	0.16 ± 0.09	2.24 ± 0.15	1.39 ± 0.16	0.74 ± 0.04	0.24 ± 0.05	1.70 ± 0.25	0.64 ± 0.10				
唾液	1.17 ± 0.27	0.20 ± 0.07	2.51 ± 0.18	1.39 ± 0.13	1.76 ± 0.16	0.47 ± 0.07	2.61 ± 0.59	1.03 ± 0.33				
泪腺	0.08 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.24 ± 0.05	0.07 ± 0.04	0.06 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.11 ± 0.06	0.04 ± 0.07				
肿瘤: 血液	10.1 ± 1.91	58.1 ± 12.6	1.47 ± 0.28	4.33 ± 1.06	11.9 ± 1.92	39.2 ± 8.42	3.33 ± 0.75	14.2 ± 2.77				
肿瘤: 肌肉	49.2 ± 24.2	223 ± 122	18.8 ± 2.96	50.5 ± 13.5	66.6 ± 9.63	254 ± 88.9	33.2 ± 7.91	95.8 ± 20.9				
肿瘤: 肾脏	0.17 ± 0.02	1.12 ± 1.30	0.32 ± 0.04	0.59 ± 0.10	0.20 ± 0.02	0.40 ± 0.16	0.22 ± 0.03	0.48 ± 0.11				

[0213] 参考文献

[0214] 1. Carter, R.E.; Feldman, A.R.; Coyle, J.T. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1996, 93, 749-753.

- [0215] 2. Silver, D.A.; Pellicer, I.; Fair, W.R.; Heston, W.D.; Cordon-Cardo, C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res.* 1997, 3, 81-85.
- [0216] 3. Sokoloff, R.L.; Norton, K.C.; Gasior, C.L.; Marker, K.M.; Grauer, L.S. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate* 2000, 43, 150-157.
- [0217] 4. Bander, N.H.; Milowsky, M.I.; Nanus, D.M.; Kostakoglu, L.; Vallabhajosula, S.; Goldsmith, S.J. Phase I trial of ^{177}Lu -labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 4591-4601.
- [0218] 5. Afshar-Oromieh, A.; Haberkorn, U.; Zechmann, C.; Armor, T.; Mier, W.; Spohn, F.; Debus, N.; Holland-Letz, T.; Babich, J.; Kratochwil, C. Repeated PSMA-targeting radioligand therapy of metastatic prostate cancer with ^{131}I -MIP-1095. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 950-959.
- [0219] 6. Heck, M.M.; Retz, M.; D'Alessandria, C.; Rauscher, I.; Scheidhauer, K.; Maurer, T.; Storz, E.; Janssen, F.; Schottelius, M.; Wester, H.J.; Gschwend, J.E.; Schwaiger, M.; Tauber, R.; Eiber, M. Systemic radioligand therapy with ^{177}Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J. Urol.* 2016, 196, 382-391.
- [0220] 7. Kratochwil, C.; Giesel, F.L.; Stefanova, M.; Benesova, M.; Bromzel, M.; Afshar-Oromieh, A.; Mier, W.; Eder, M.; Kopka, K.; Haberkorn, U. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{177}Lu -labeled PSMA-617. *J. Nucl. Med.* 2016, 57, 1170-1176.
- [0221] 8. Rahbar, K.; Bode, A.; Weckesser, M.; Avramovic, N.; Claesener, M.; Stegger, L.; Bogemann, M. Radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2016, 41, 522-528.
- [0222] 9. Fendler, W.P.; Reinhardt, S.; Ilhan, H.; Delker, A.; Boning, G.; Gildehaus, F.J.; Stief, C.; Bartenstein, P.; Gratzke, C.; Lehner, S.; Rominger, A. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017, 8, 3581-3590.
- [0223] 10. Rahbar, K.; Ahmadzadehfar, H.; Kratochwil, C.; Haberkorn, U.; Schafers, M.; Essler, M.; Baum, R.P.; Kulkarni, H.R.; Schmidt, M.; Drzezga, A.; Bartenstein, P.; Pfestroff, A.; Luster, M.; Lutzen, U.; Marx, M.; Prasad, V.; Brenner, W.; Heinzl, A.; Mottaghy, F.M.; Ruf, J.; Meyer, P.T.; Heuschkel, M.; Eveslage, M.; Bogemann, M.; Fendler, W.P.; Krause, B.J. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2017, 58, 85-90.

- [0224] 11. Ahmadzadehfar, H.; Wegen, S.; Yordanova, A.; Fimmers, R.; Kurpig, S.; Eppard, E.; Wei, X.; Schlenkhoff, C.; Hauser, S.; Essler, M. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 1448-1454.
- [0225] 12. Brauer, A.; Grubert, L.S.; Roll, W.; Schrader, A.J.; Schafers, M.; Bogemann, M.; Rahbar, K. ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 1663-1670.
- [0226] 13. Yadav, M.P.; Ballal, S.; Tripathi, M.; Damle, N.A.; Sahoo, R.K.; Seth, A.; Bal, C. ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 81-91.
- [0227] 14. Hofman, M.S.; Violet, J.; Hicks, R.J.; Ferdinandus, J.; Thang, S.P.; Akhurst, T.; Iravani, A.; Kong, G.; Kumar, A.R.; Murphy, D.G.; Eu, P.; Jackson, P.; Scalzo, M.; Williams, S.G.; Sandhu, S. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 825-833.
- [0228] 15. Kratochwil, C.; Bruchertseifer, F.; Giesel, F.L.; Weis, M.; Verburg, F.A.; Mottaghy, F.; Kopka, K.; Apostolidis, C.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2016, 57, 1941-1944.
- [0229] 16. Benesova, M.; Schafer, M.; Bauder-Wust, U.; Afshar-Oromieh, A.; Kratochwil, C.; Mier, W.; Haberkorn, U.; Kopka, K.; Eder, M. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2015, 56, 914-920.
- [0230] 17. Benesova, M.; Bauder-Wust, U.; Schafer, M.; Klika, K.D.; Mier, W.; Haberkorn, U.; Kopka, K.; Eder, M. Linker modification strategies to control the prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeting and pharmacokinetic properties of DOTA-conjugated PSMA inhibitors. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 1761-1775.
- [0231] 18. Kuo, H.T.; Pan, J.; Zhang, Z.; Lau, J.; Merkens, H.; Zhang, C.; Colpo, N.; Lin, K.S.; Benard, F. Effects of linker modification on tumor-to-kidney contrast of ^{68}Ga -labeled PSMA-targeted imaging probes. *Mol. Pharmaceutics* 2018, doi:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00499
- [0232] 19. Meckel, M.; Kubicek, V.; Hermann, P.; Miederer, M.; Rosch, F. A DOTA based bisphosphonate with an albumin binding moiety for delayed body clearance for bone targeting. *Nucl. Med. Biol.* 2016, 43, 670-678.
- [0233] 20. Harada, N.; Kimura, H.; Onoe, S.; Watanabe, H.; Matsuoka, D.; Arimitsu, K.; Ono, M.; Saji, H. Synthesis and biological evaluation of novel ^{18}F -labeled probes

targeting prostate-specific membrane antigen for positron emission tomography of prostate cancer. *J.Nucl.Med.*2016,57,1978-1984.

[0234] 21.Chatalic,K.L.S.;Heskamp,S.;Konijnenberg,M.;Molkenboer-Kuenen,J.D.M.;Franssen,G.M.;Clahsen-van Groningen,M.C.;Schottelius,M.;Wester,H.J.;van Weerden,W.M.;Boerman,O.C.;de Jong,M.Towards personalized treatment of prostate cancer:PSMA I&T,a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics* 2016,6,849-861.

[0235] 22.Dumelin,C.E.;Trussel,S.;Buller,F.;Trachsel,E.;Bootz,F.;Zhang,Y.;Mannocci,L.;Beck,S.C.;Drumea-Mirancea,M.;Seeliger,M.W.;Baltes,C.;Muggler,T.;Kranz,F.;Rudin,M.;Melkko,S.;Scheuermann,J.;Neri,D.A portable albumin binder from a DNA-encoded chemical library. *Angew.Chem.Int.Ed.*2008,47,3196-3201.

[0236] 23.Muller,C.;Struthers,H.;Winiger,C.;zhernosekov,K.;Schibli,R.DOTA conjugate with an albumin-binding entity enables the first folic acid-targeted ¹⁷⁷Lu-radionuclide tumor therapy in mice. *J.Nucl.Med.*2013,54,124-131.

[0237] 24.Choy,C.J.;Ling,X.;Geruntho,J.J.;Beyer,S.K.;Latoche,J.D.;Langton-Webster,B.;Anderson,C.J.;Berkman,C.E.¹⁷⁷Lu-Labeled phosphoramidate-based PSMA inhibitors:The effect of an albumin binder on biodistribution and therapeutic efficacy in prostate tumor-bearing mice. *Theranostics* 2017.7.1928-1939.

[0238] 25.Kelly,J.M.;Amor-Coarasa,A.;Nikolopoulou,A.;Wustemann,T.;Barelli,P.;Kim,D.;Williams,C.;Zheng,X.;Bi,C.;Hu,B.;Warren,J.D.;Hage,D.S.;DiMagno,S.G.;Babich,J.W.Dual-target binding ligands with modulated pharmacokinetics for endoradiotherapy of prostate cancer. *J.Nucl.Med.*2017,58,1442-1449.

[0239] 26.Benesova,M.;Umbricht,C.A.;Schibli,R.;Müller,C.Albumin-binding PSMA ligands:optimization of the tissue distribution profile. *Mol.Pharmaceutics* 2018,15,934-946.

[0240] 27.Umbricht,C.A.;Benesova,M.;Schibli,R.;Müller,C.Preclinical development of novel PSMA-targeting radioligands:Modulation of albumin-binding properties to improve prostate cancer therapy. *Mol.Pharmaceutics* 2018,15,2297-2306.

[0241] 28.Kelly,J.;Amor-Coarasa,A.;Ponnala,S.;Nikolopoulou,A.;Williams,C.;Schlyer,D.;Zhao,Y.;Kim,D.;Babich,J.W.Trifunctional PSMA-targeting constructs for prostate cancer with unprecedented localization to LNCaP tumors. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2018,doi:10.1007/s00259-018-4004-5.

[0242] 29.Liu,z.;Chen,x.Simple Bioconjugate chemistry serves great clinical advances:albumin as a versatile platform for diagnosis and precision therapy. *Chem.Soc.Rev.*2016,45,1432-1456.

[0243] 30.Apostolidis,C.;Molinet,R.;Rasmussen,G.;Morgenstern,A.Production of Ac-225 from Th-229 for targeted α therapy. *Anal.Chem.*2005,77,6288-6291.

[0244] 31.Walsh,K.M.Brookhaven National Laboratory:Radioisotopes for medical

imaging and disease treatment. J. Nucl. Med. 2017; 58, 11N-12N.

[0245] 37. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med. 2005; 46: 1023-1027.

[0246] 38. Keenan MA, Stabin MG, Segars WP, Fernald MJ. RADAR realistic animal model series for dose assessment. J Nucl Med. 2010; 51: 471-476.

[0247] 39. Stabin MG, Xu XG, Emmons MA, Segars WP, Shi C, Fernald MJ. RADAR reference adult, pediatric, and pregnant female phantom series for internal and external dosimetry. J Nucl Med. 2012; 53: 1807-1813.

[0248] 40. Stabin MG, Konijnenberg MW. Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes. J Nucl Med. 2000; 41: 149-160.

[0249] 41. Kirschner AS, Ice RD, Beierwaltes WH. Radiation dosimetry of ¹³¹I-19-iodocholesterol: the pitfalls of using tissue concentration data. The author's reply. J Nucl Med. 1975; 16: 248-249.

[0250] 42. Wessels BW, Bolch WE, Bouchet LG, et al. Bone marrow dosimetry using blood-based models for radiolabeled antibody therapy: a multiinstitutional comparison. J Nucl Med. 2004; 45(10): 1725-1733.

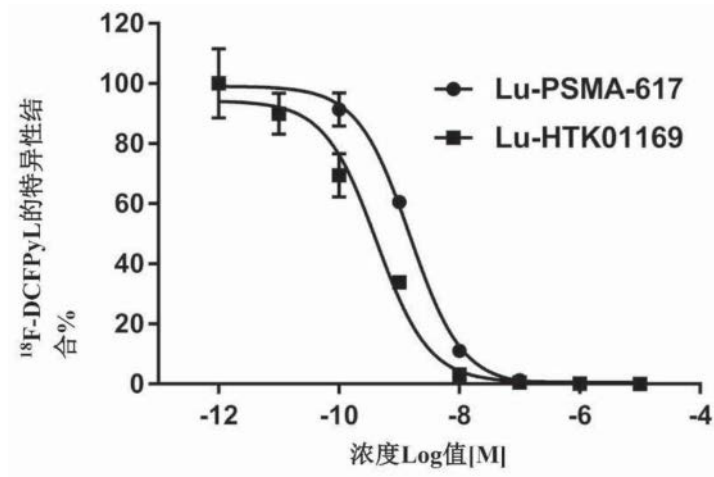


图1

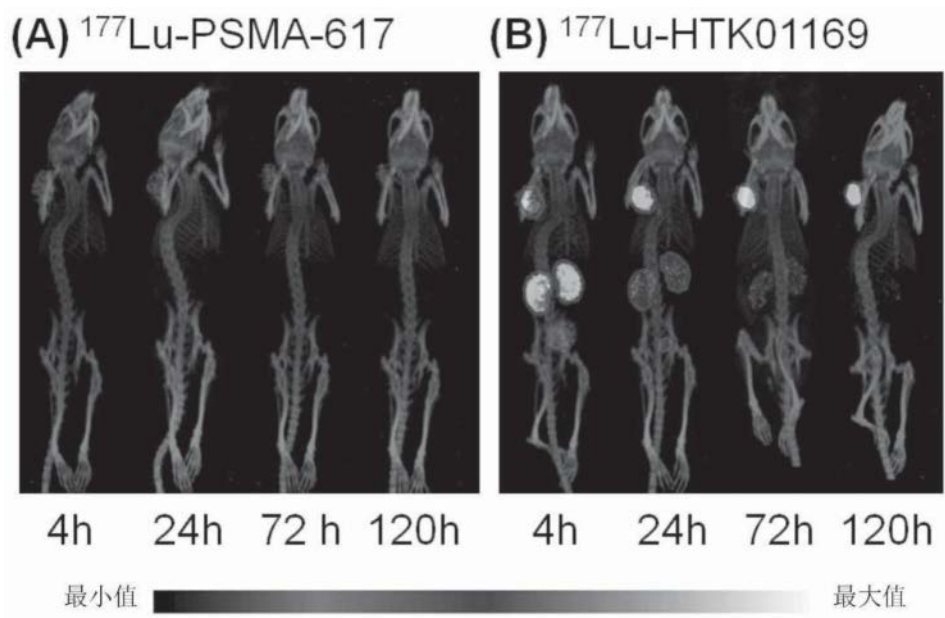


图2

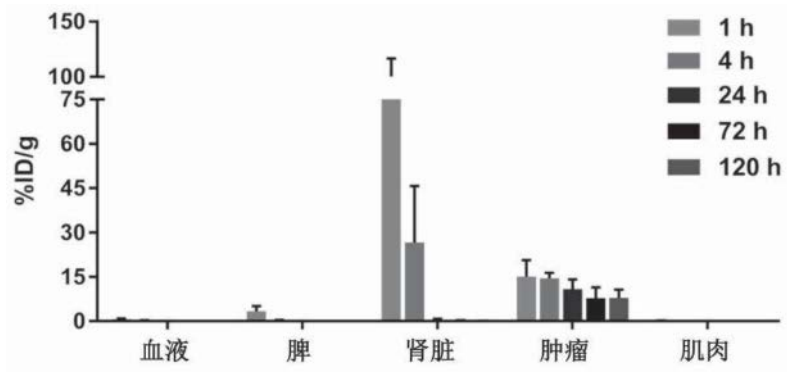


图3A

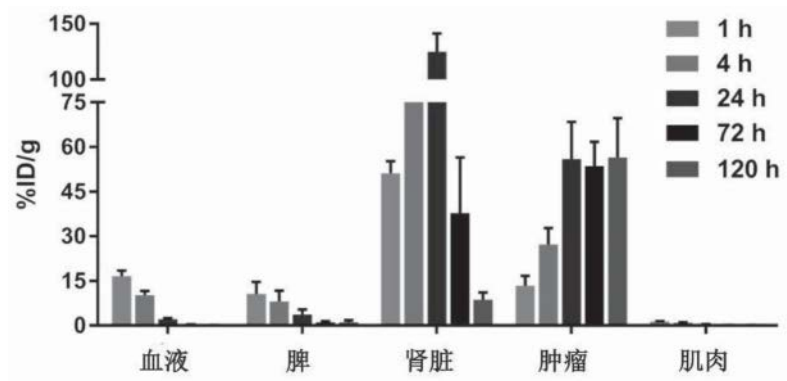


图3B

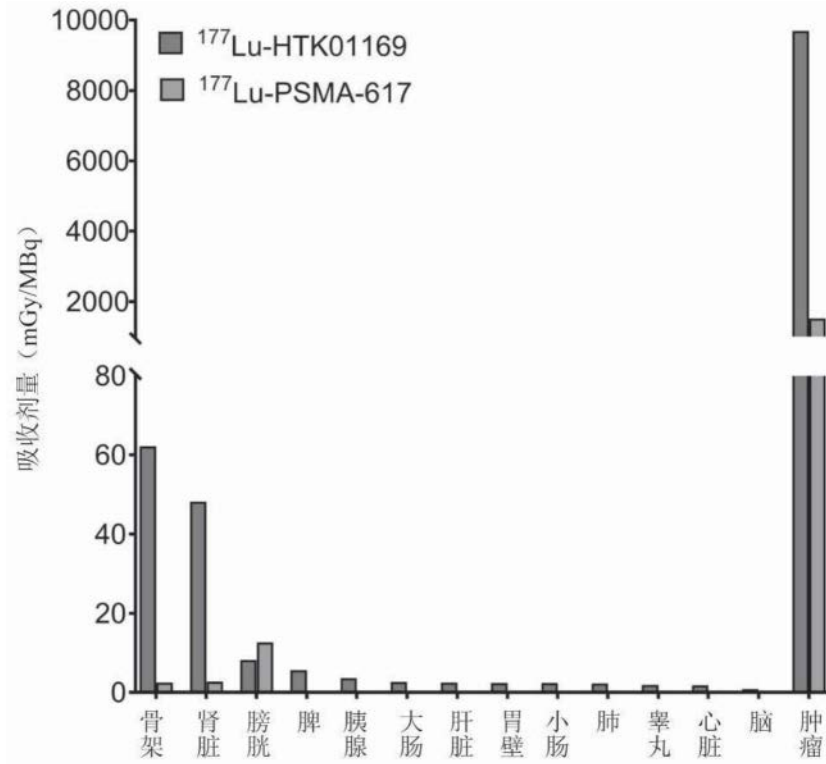


图4

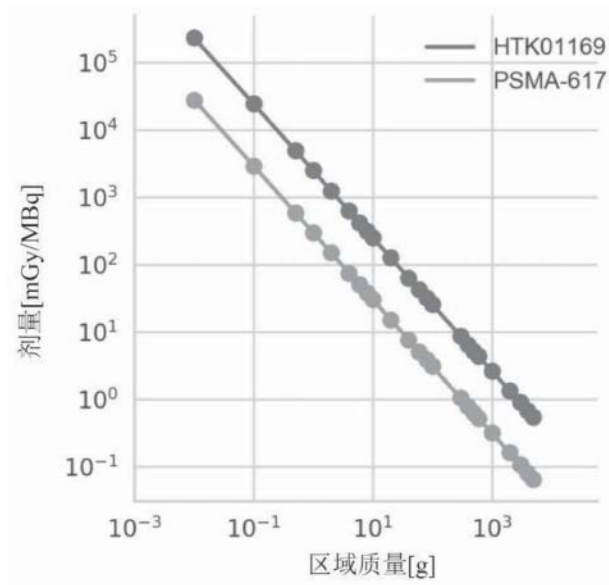


图5

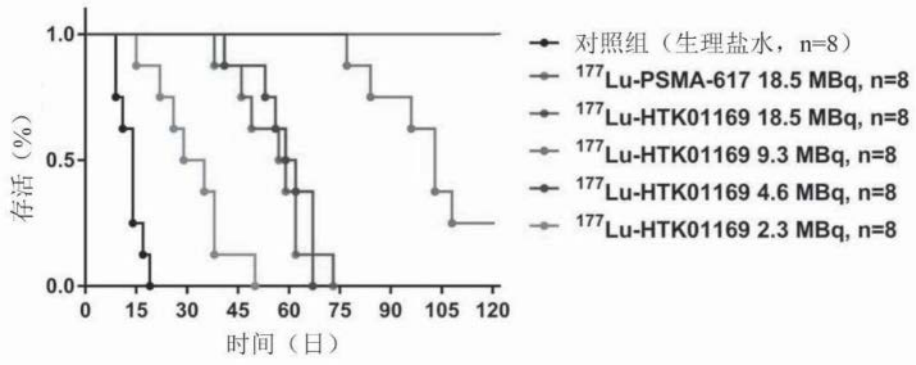


图6

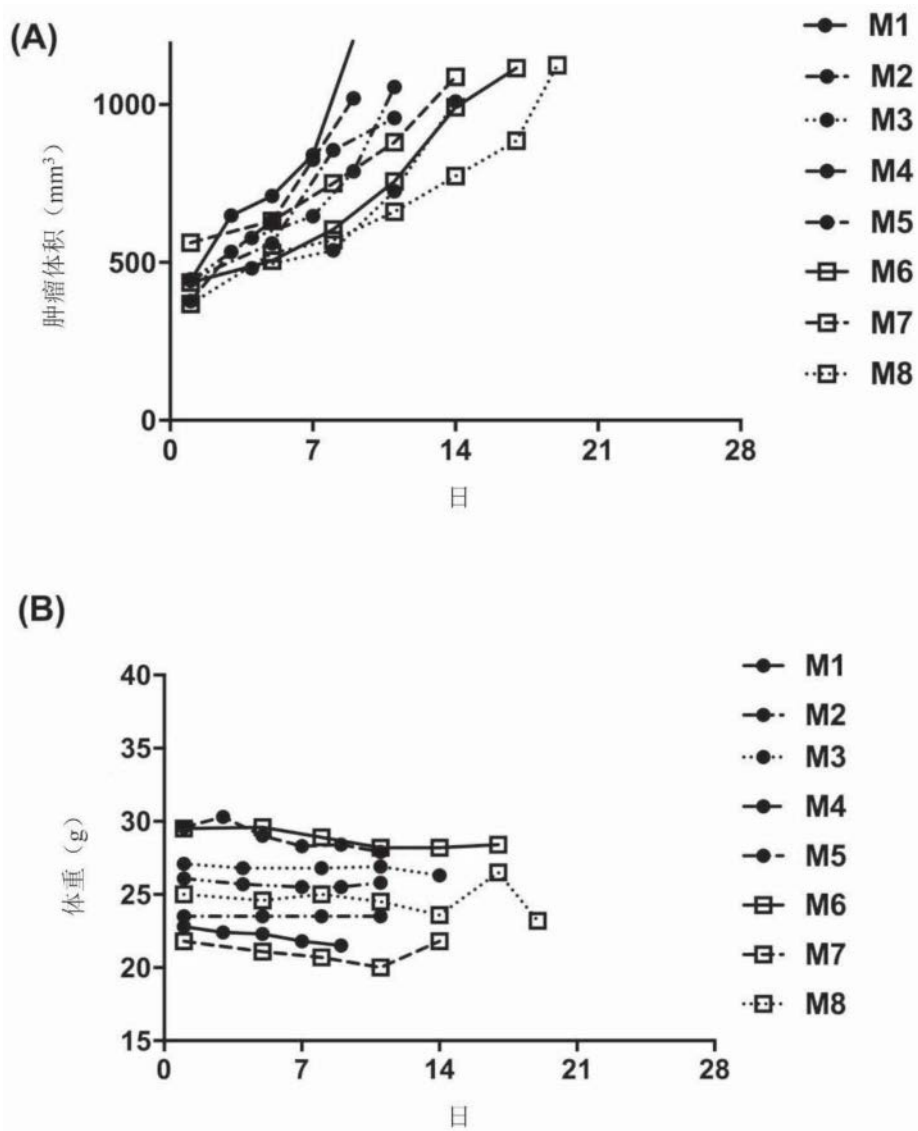


图7

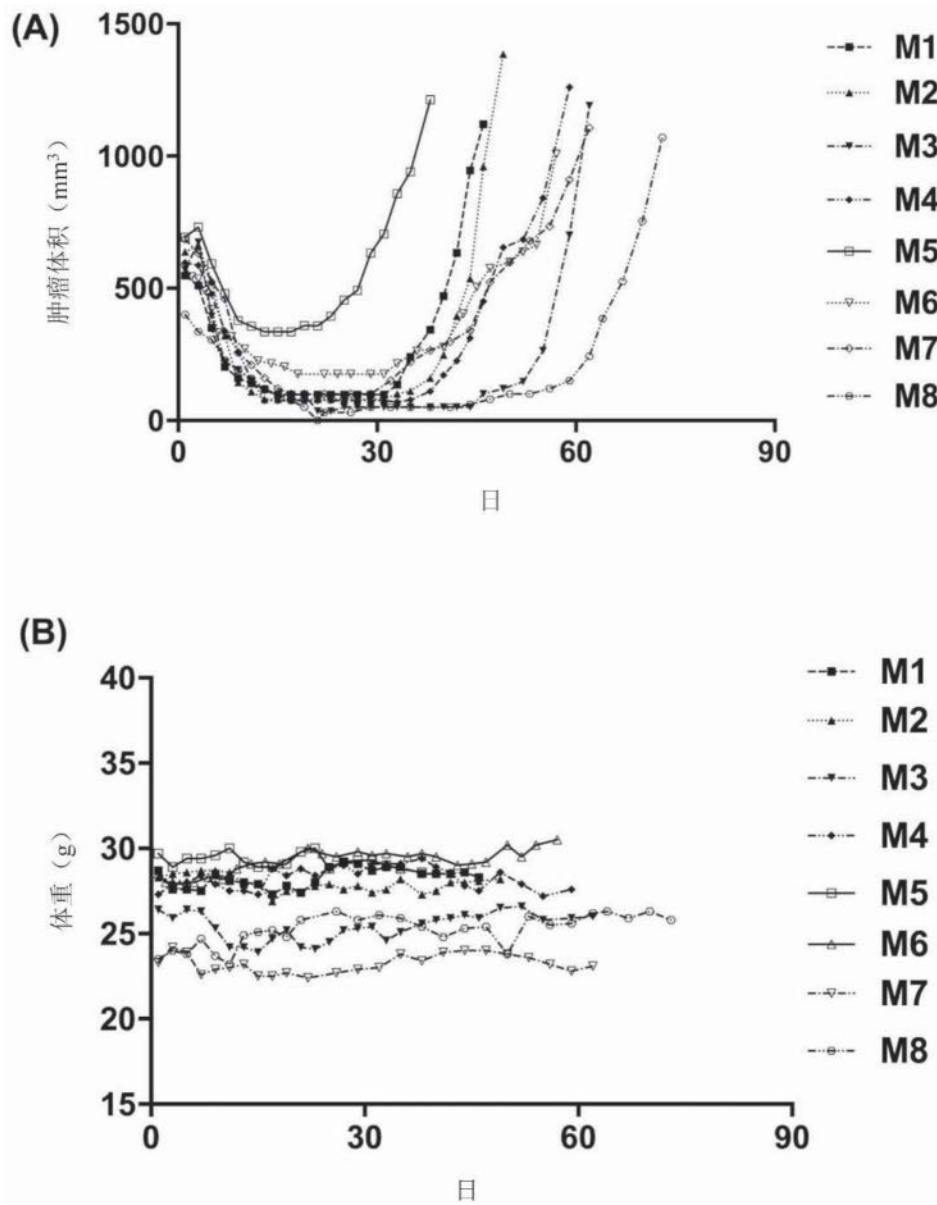


图8

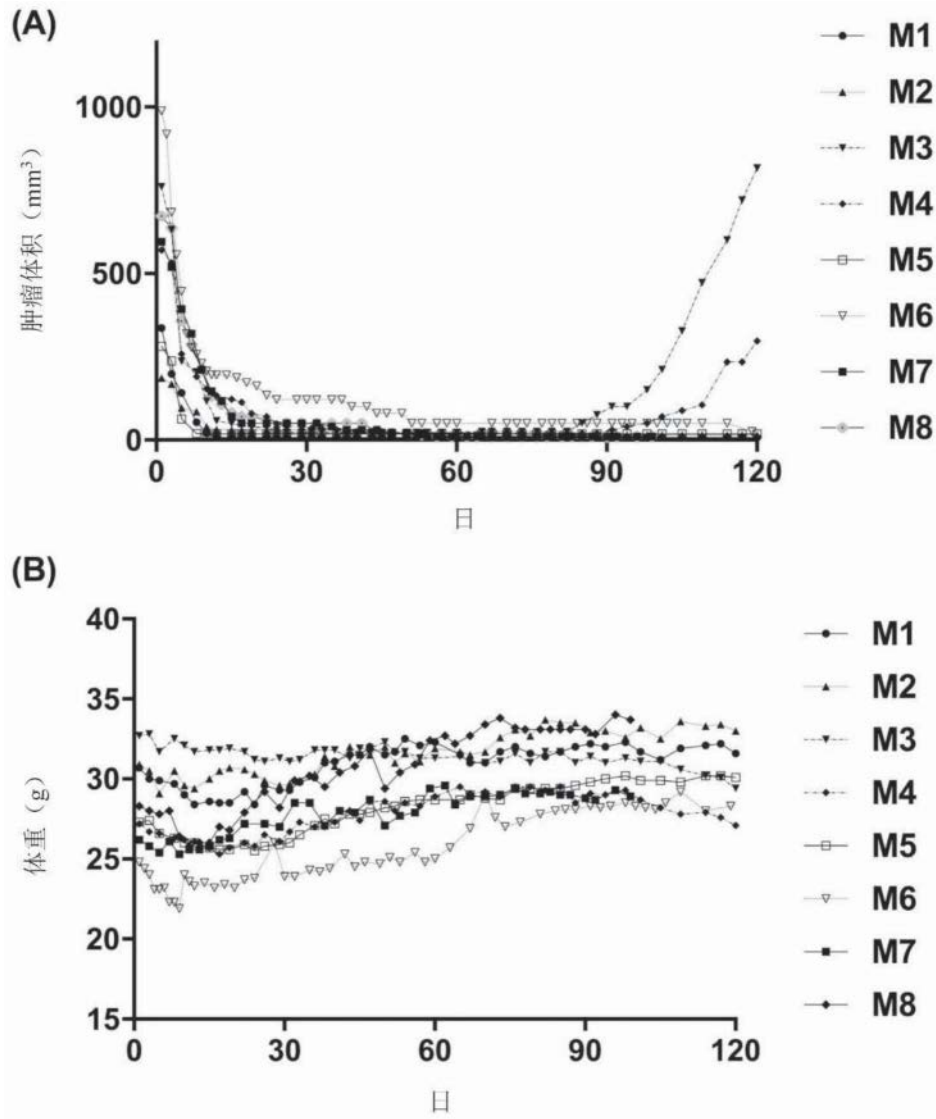


图9

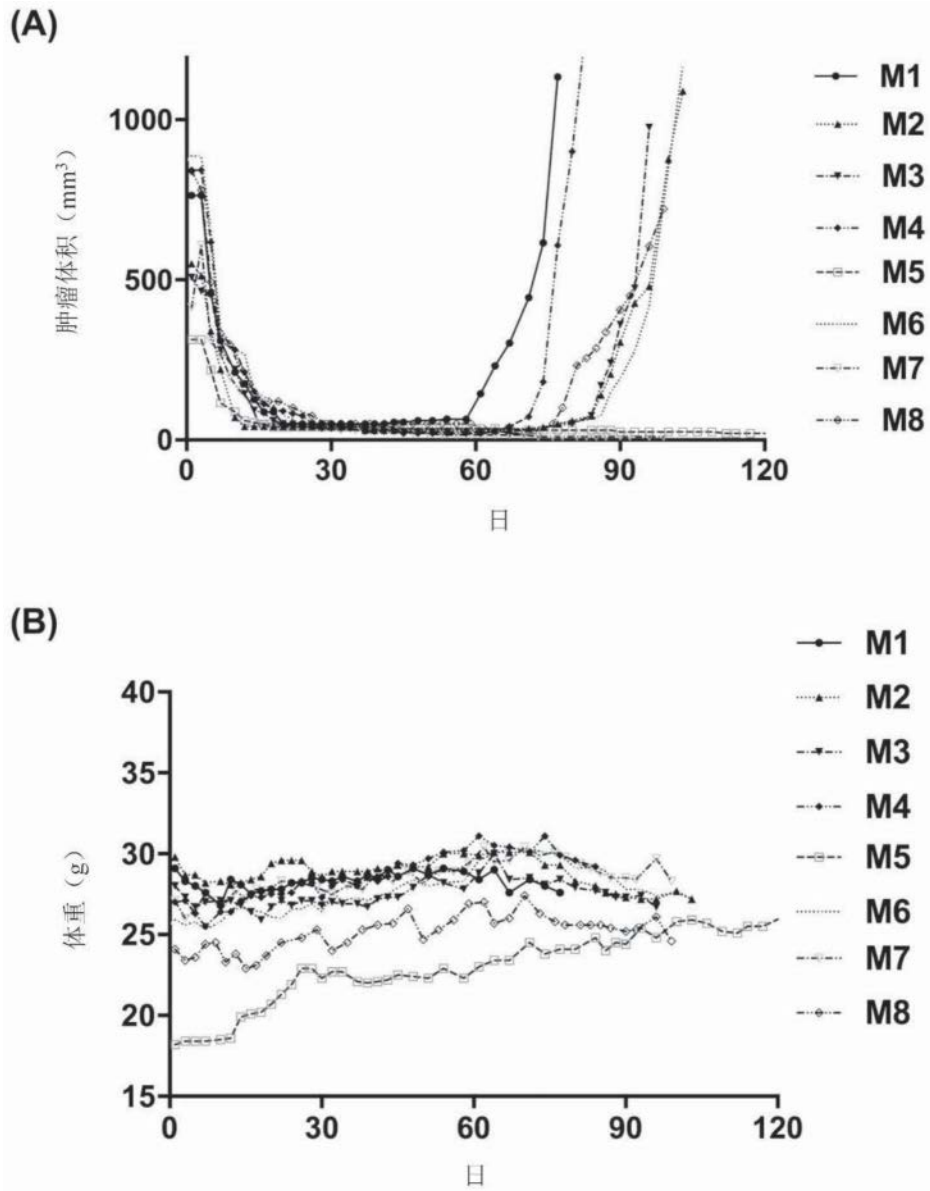


图10

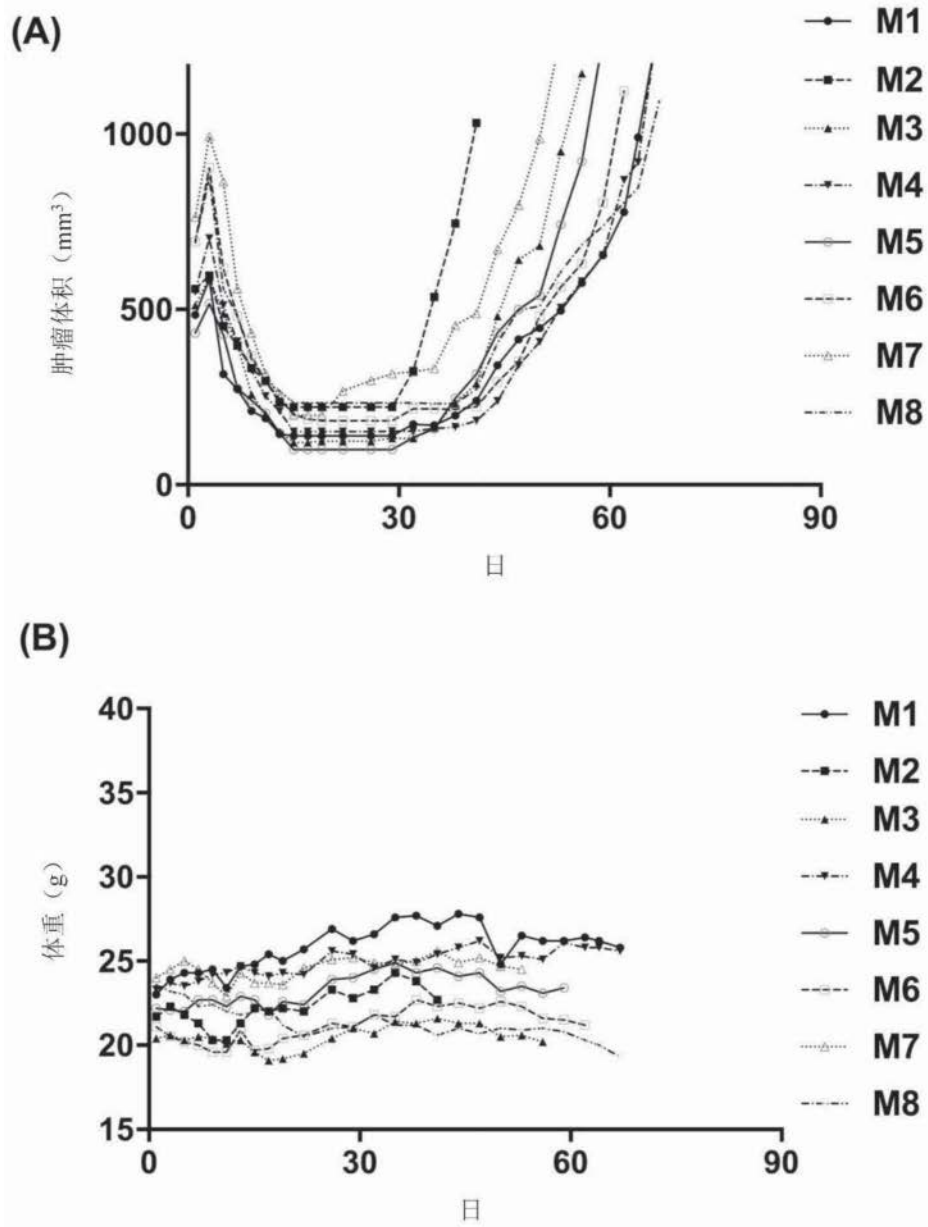


图11

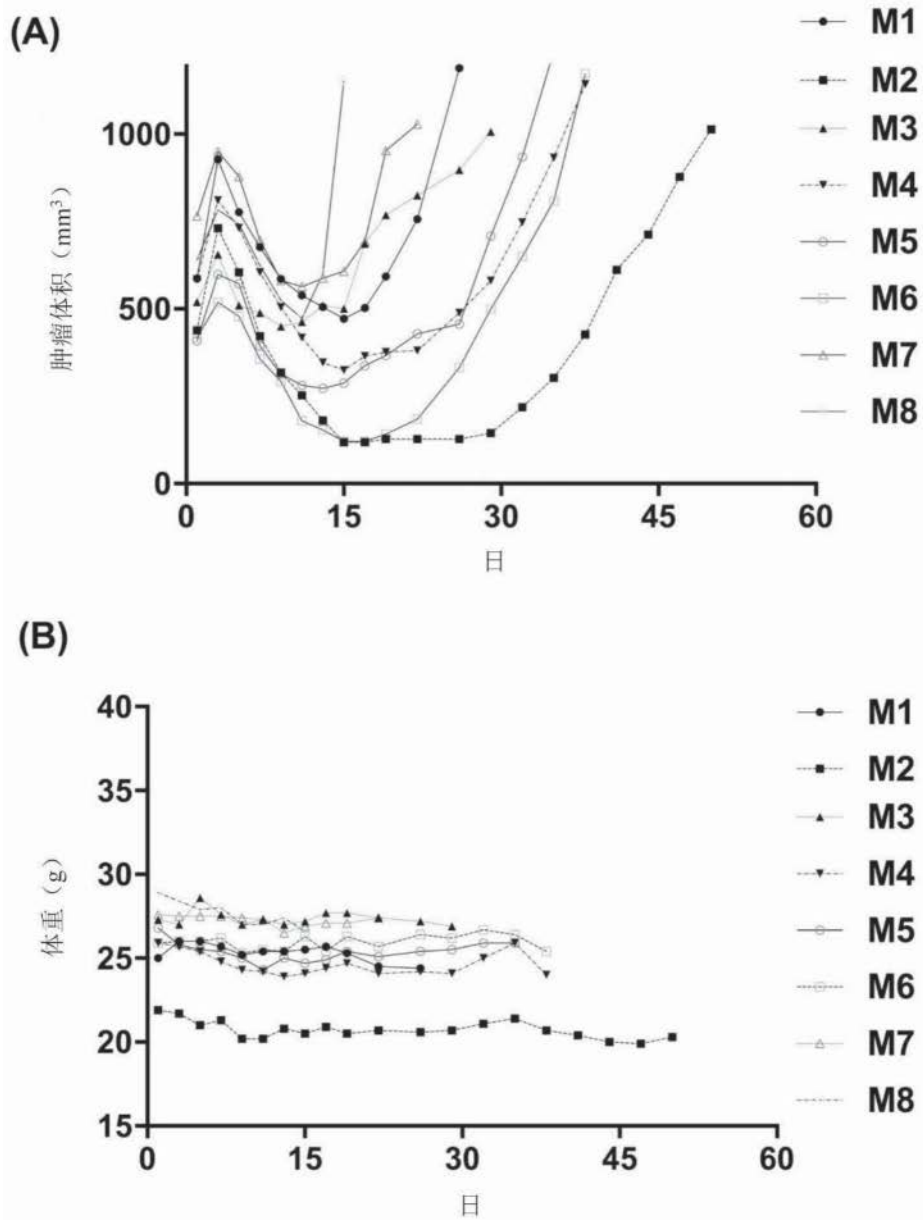


图12

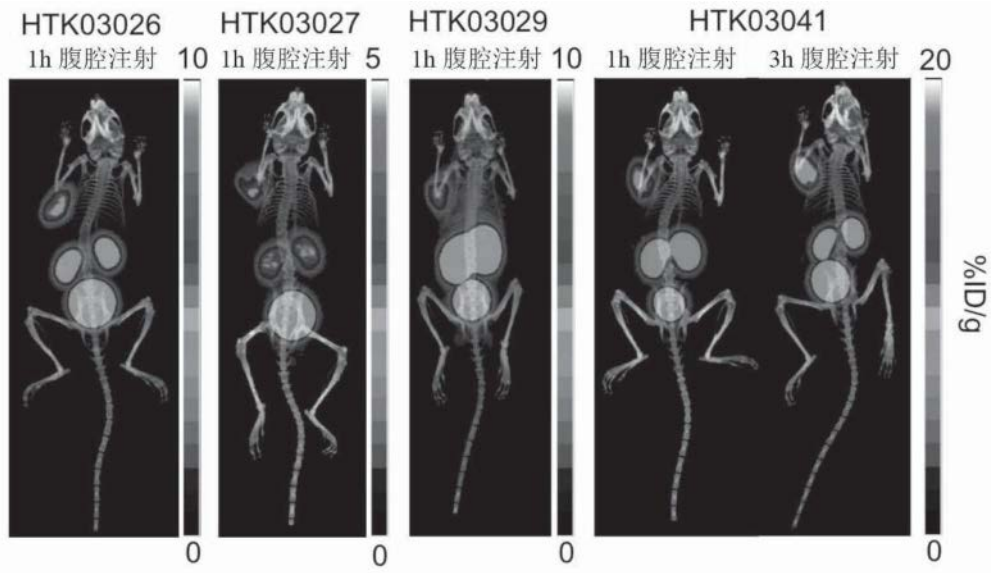


图13

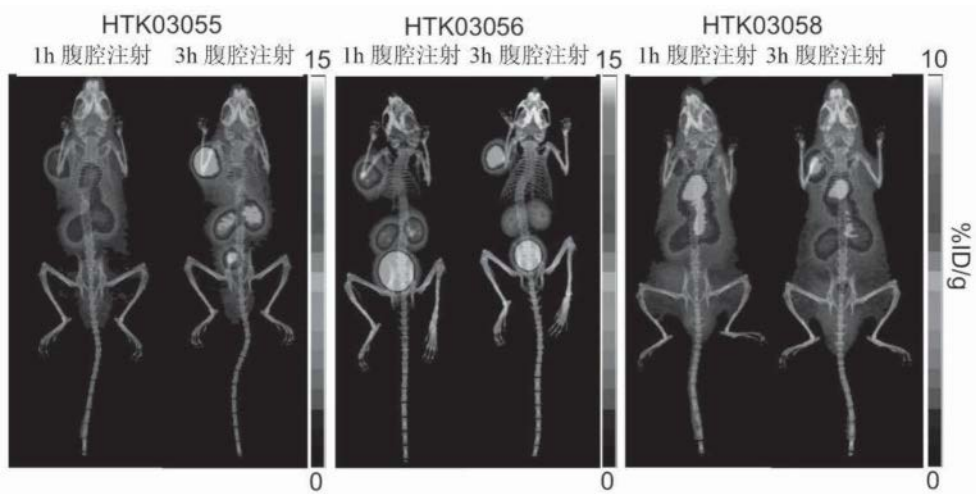


图14

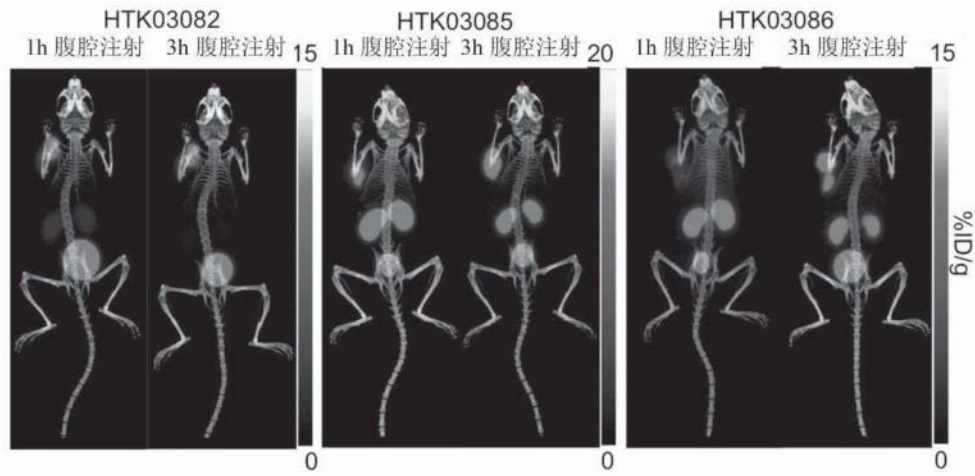


图15

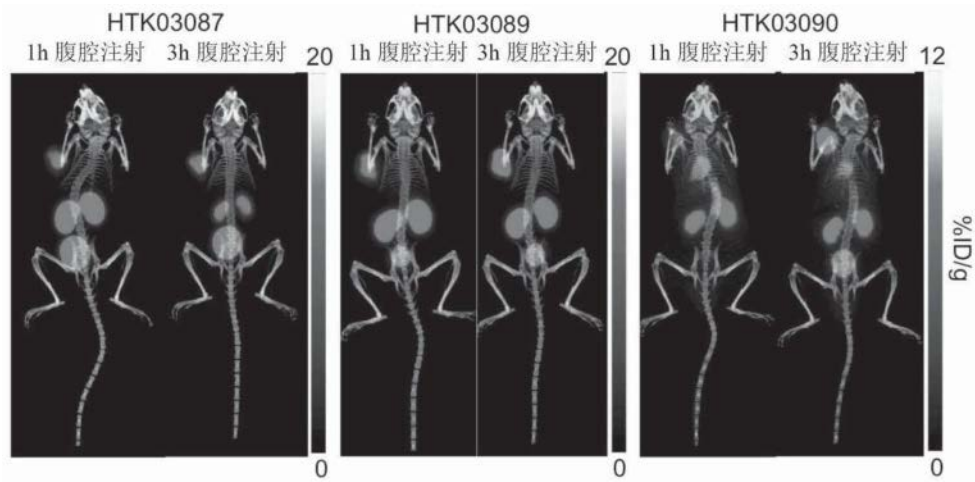


图16