

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025 年 2 月 20 日 (20.02.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/035608 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/14 (2006.01) **A61K 51/04** (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/128478

(22) 国际申请日: 2023 年 10 月 31 日 (31.10.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202311035883.5 2023年8月17日 (17.08.2023) CN

(71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361000 (CN)。

(72) 发明人: 郭志德 (GUO, Zhide); 中国福建省厦门市思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。程星星 (CHENG, Xingxing); 中国福建省厦门市思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。张现忠 (ZHANG, Xianzhong); 中国福建省厦门市思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。刘宏武 (LIU, Hongwu); 中国福建省厦门市思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。王雪琪 (WANG, Xueqi); 中国福建省厦门市思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。

(74) 代理人: 北京高沃律师事务所 (BEIJING GAOWO LAW FIRM); 中国北京市海淀区彩和坊路 11 号6层602室, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** GLUTAMIC ACID UREA COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF, NUCLIDE TARGETING PROBE AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 发明名称: 谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、核素靶向探针及其制备方法和应用、药物组合物

(57) **Abstract:** The present invention relates to the technical field of biomedicine, and particularly relates to a glutamic acid urea compound and a preparation method therefor and a use thereof, a nuclide targeting probe and a preparation method therefor and a use thereof, and a pharmaceutical composition. The glutamic acid urea compound and the nuclide targeting probe provided by the present invention have excellent in-vivo biological performance, high specific uptake in lesions with high expression of PSMA protein, a high target-nontarget ratio, low non-specific background activity, and remarkably enhanced tumor uptake and retention time, are suitable for nuclide therapy and imaging of tumors, can reduce unnecessary radioactive damage to normal tissues and organs, can overcome the defects of low uptake and short retention time in small-molecule PSMA targeting organs, improve the PSMA targeting nuclide treatment and imaging effects, and have the potential of clinical popularization and application.

(57) 摘要: 本发明属于生物医药技术领域, 具体涉及谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、核素靶向探针及其制备方法和应用、药物组合物。本发明提供的谷氨酸尿素类化合物以及核素靶向探针具有优良的体内生物学性能, 在PSMA蛋白高表达的病灶中具有高的特异性摄取, 靶与非靶比值高, 非特异性背景活性低, 具有显著增强的肿瘤摄取和保留时间, 适合用作肿瘤的核素治疗和显像, 还可以减少正常组织与器官不必要的放射性损伤, 能够克服小分子PSMA靶器官摄取较低、保留时间过短的缺陷, 改善靶向PSMA核素治疗和显像效果, 具有在临床上推广应用的潜力。



WO 2025/035608 A1

谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、核素靶向探针及其制备方法和应用、药物组合物

本申请要求于 2023 年 8 月 17 日提交国家知识产权局、申请号为 CN202311035883.5、发明名称为“谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、核素靶向探针及其制备方法和应用、药物组合物”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于生物医药技术领域，具体涉及谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐、核素靶向探针及其制备方法和应用、核素靶向探针的药学上可接受的盐、药物组合物。

背景技术

前列腺特异性膜抗原（PSMA）是一种跨膜糖蛋白，在大约 90% 的前列腺癌中过度表达。因此靶向 PSMA 放射性配体疗法（RLT）已成为转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的一种潜在有价值的治疗策略。此外，在其他的实体瘤中也发现了 PSMA 的表达，因此，PSMA 可作为多种肿瘤的治疗靶点。近年来开发了各种 PSMA 靶向放射性配体，其在早期临床评估中表现出良好的前景，在该领域处于领先地位的是 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ ，目前的多项研究表明， $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ RLT 在大量 mCRPC 患者中具有良好的安全性和有效性。但尽管如此，由于药物在体内代谢较快，单次给药剂量往往较大，且许多患者对放射性配体治疗的反应不足，在治疗期间或治疗后会出现疾病进展。

增强治疗效果的策略之一是改善放射性配体的递送。目前常用的方法是通过将白蛋白结合基团与 PSMA 靶向放射性配体结合以延长血液停留时间，从而增加肿瘤的摄取剂量。例如，可以将对碘苯基丁酸、伊文思蓝或布洛芬等白蛋白结合基团修饰到 PSMA 探针中，以实现肿瘤的较高摄取。然而，该策略往往也增加了健康器官和组织（包括肾脏和骨髓）的辐照剂量。因此，必须谨慎调控探针在体内的药代动力学性质。综上所述，开发一种血液循环周期短、肿瘤绝对摄取高、病灶滞留久、非靶器官本底低的 PSMA 靶向探针具有重要的意义。

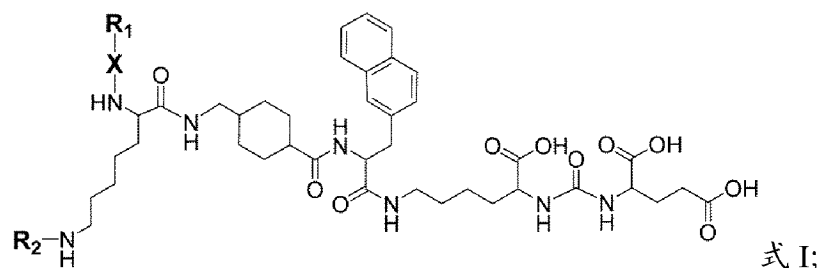
地拉罗司（DFX）是一种口服铁螯合剂，常被用于降低输血依赖型贫血和非输血依赖型地中海贫血患者体内铁含量。研究地拉罗司具有一定的肿瘤靶向性，其富集到肿瘤部位后具有抗肿瘤细胞增殖作用，可作为化疗药物，作为抗真菌药物和抗菌药物等的角色亦有报道。但如何对地拉罗司进行改造，使之能够具有更好的肿瘤靶向性、更高的病灶富集率，更好的疾病治疗效果，是摆在科研人员面前的难题。此外，地拉罗司结构在核素靶向药物设计中的价值还未见被开发，其与其他受体靶向基团组合杂交之后对探针药代动力学性质的影响有多大还未可知，其在核素靶向诊疗领域的作用更是有待探索。

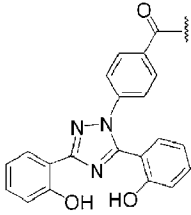
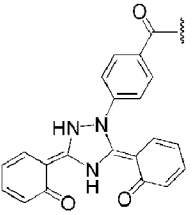
发明内容

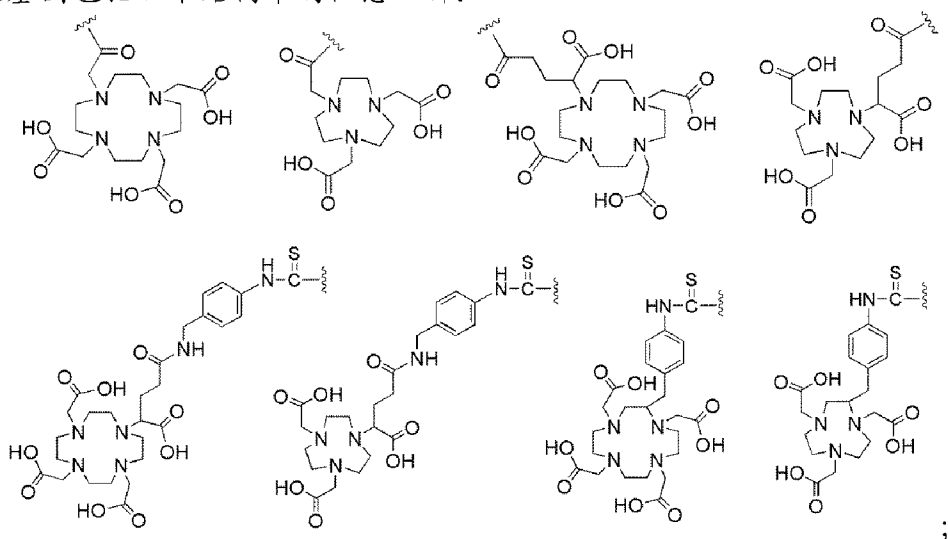
有鉴于此，本发明的目的在于提供谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐、核素靶向探针及其制备方法和应用、核素靶向探针的药学上可接受的盐、药物组合物。本发明提供的谷氨酸尿素类化合物及其药学上可接受的盐、核素靶向探针及其药学上可接受的盐均具有 PSMA 靶向性能，其靶器官保留时间长，肿瘤摄取剂量高且背景低。

为了实现上述发明目的，本发明提供以下技术方案。

本发明提供了一种谷氨酸尿素类化合物，具有式 I 所示的结构：

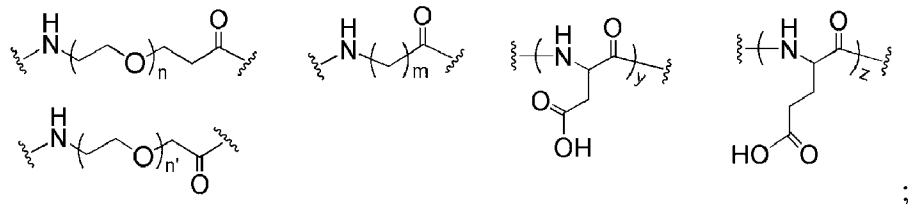


所述式 I 中, R_1 和 R_2 中任一个为  或 , 另一个为待标记基团, 所述待标记基团包括以下结构中的任意一种:

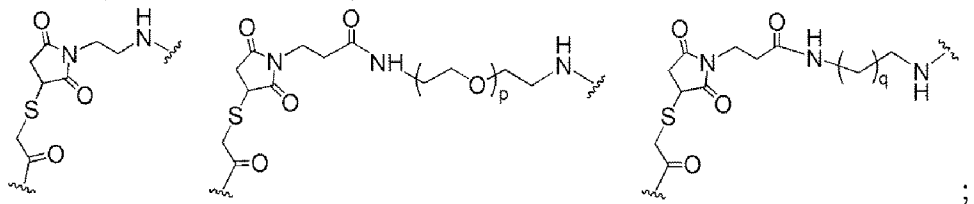


X 存在或不存在, 当所述 X 存在时包括连接基团 1 或连接基团 2;

所述连接基团 1 包括以下结构中的任意一种:



所述连接基团 2 包括以下结构中的任意一种:



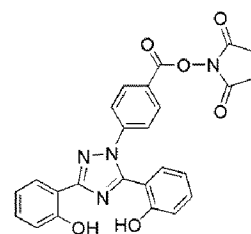
其中, n 、 n' 、 m 、 y 、 z 、 p 和 q 独立地为 0~10 之间的整数。

本发明提供了上述技术方案所述谷氨酸尿素类化合物的制备方法,

(i) 当 X 不存在或为连接基团 1 时, 所述制备方法包括以下步骤:

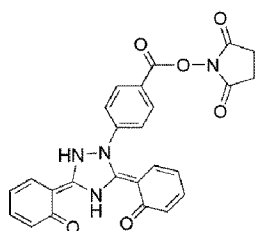
将多肽化合物 1 与 R_1 活性化合物进行第一取代反应, 得到中间体 1;

将所述中间体 1 进行脱 R_3 保护基反应后与 R_2 活性化合物进行第二取代反应, 得到所述谷氨酸尿素类化合物;

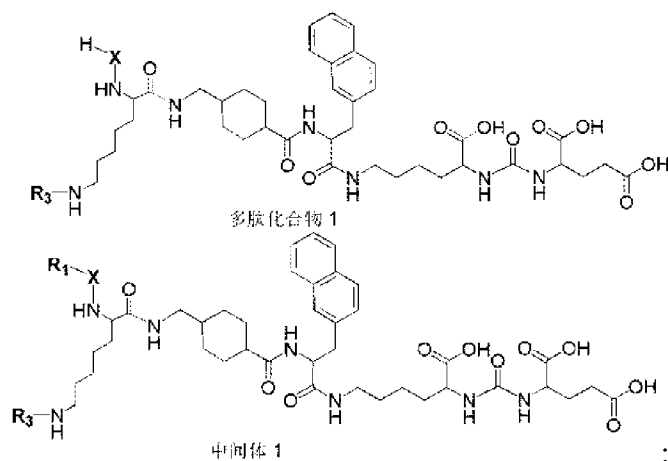
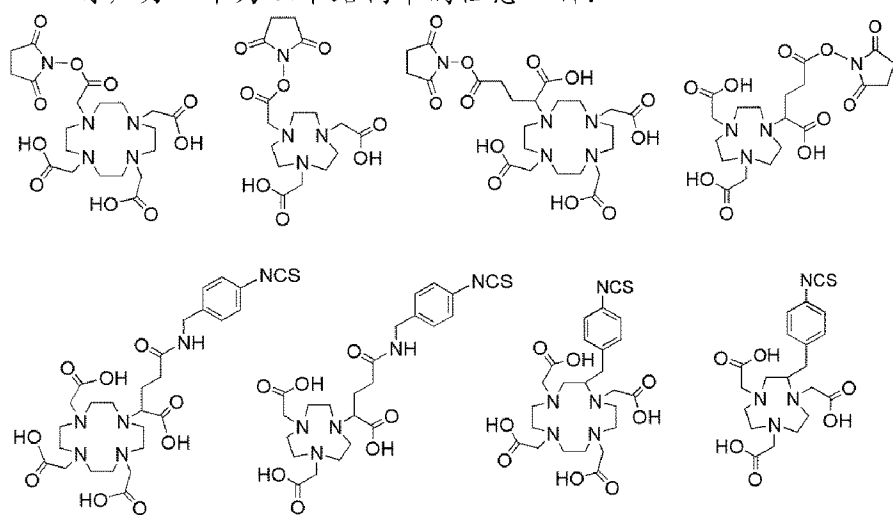


所述 R_1 活性化合物和 R_2 活性化合物中任意一个为

或



时, 另一个为以下结构中的任意一种:



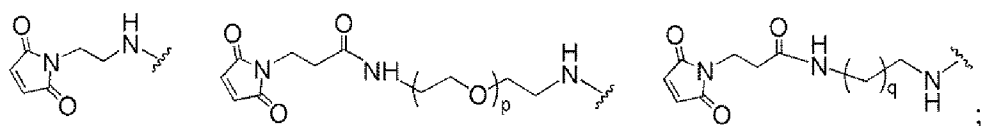
所述多肽化合物 1 和中间体 1 中 X 和 R_1 与所述式 I 中 X 和 R_1 相同; R_3 保护基包括 Boc 保护基、DDE 保护基或 Fmoc 保护基;

(ii) 当 X 为连接基团 2 时, 所述制备方法包括以下步骤:

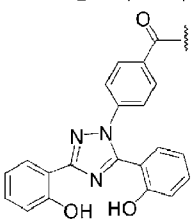
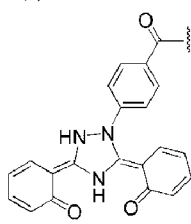
将多肽化合物 2 与 R_1 -L 进行第三取代反应, 得到中间体 2;

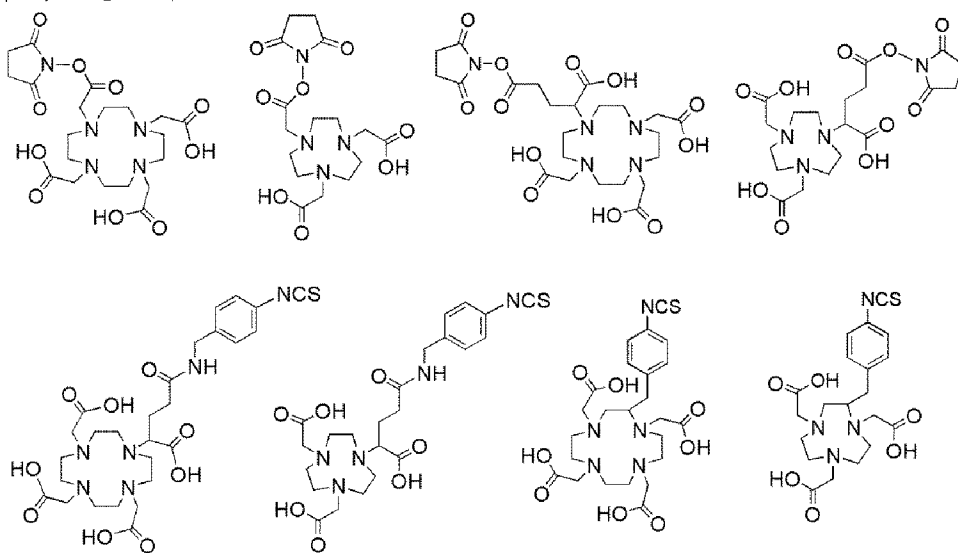
将所述中间体 2 与 R_2 活性化合物进行第四取代反应, 得到所述谷氨酸尿素类化合物;

所述 R_1 -L 中 L 包括以下结构中的任意一种:

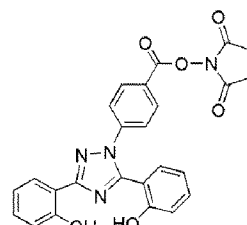


所述 L 中 p 和 q 与所述连接基团 2 中相同；

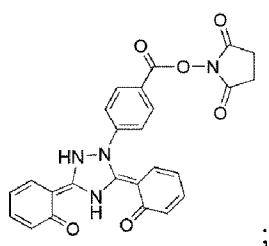
当所述 R_1 -L 中的 R_1 为  或  时, 所述 R_2 活性化合物为以下结构中的任意一种:

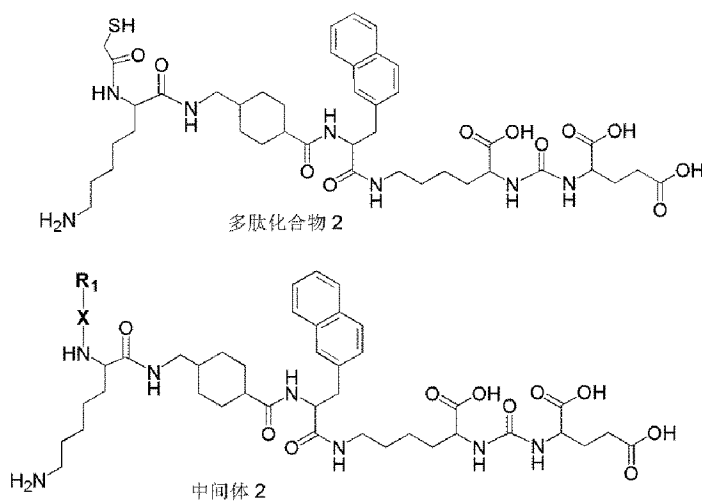


当所述 R_1 -L 中的 R_1 为所述待标记基团时, 所述 R_2 活性化合物为



或





所述多肽化合物 2 和中间体 2 中 X 和 R₁ 与所述式 I 中 X 和 R₁ 相同。

本发明提供了一种谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐，由谷氨酸尿素类化合物与酸或碱进行反应得到；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。

本发明提供了一种核素靶向探针，由上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐中待标记基团与标记核素进行配位反应得到。

优选的，所述标记核素包括 ¹⁸F、⁴⁷Sc、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、⁸⁶Y、⁸⁹Sr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹¹¹In、¹¹⁹Sb、¹⁴⁹Tb、¹⁵³Sm、¹⁵⁷Gd、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²¹²Pb、²¹²Bi、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁷Th 和 ²²⁵Ac 中的至少一种。

本发明提供了上述技术方案所述核素靶向探针的制备方法，包括以下步骤：将谷氨酸尿素类化合物或其药学上可接受的盐与标记核素进行配位反应，得到核素靶向探针或核素靶向探针的药学上可接受的盐；所述谷氨酸尿素类化合物或其药学上可接受的盐为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐。

本发明提供了一种核素靶向探针的药学上可接受的盐，由核素靶向探针或谷氨酸尿素类化合物进行成盐反应得到；所述核素靶向探针为上述技术方案所述的核素靶向探针或上述技术方案所述制备方法制得的核素靶向探针；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。

本发明提供了一种药物组合物，包括活性组分和药学上可接受的辅料；所述活性组分包括谷氨酸尿素类化合物、核素靶向探针、谷氨酸尿素类化合物药学上可接受的盐和上述技术方案所述的核素靶向探针的药学上可接受的盐中的一种或几种；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物；所述核素靶向探针为上述技术方案所述的核素靶向探针或上述技术方案所述制备方法制得的核素靶向探针。

本发明提供了上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物、上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物、上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐、上述技术方案所述的核素靶向探针、上述技术方案所述制备方法制得的核素靶向探针、上述技术方案所述的核素靶向探针的药学上可接受的盐或上述技术方案所述的药物组合物在制备 PSMA 蛋白介导的疾病的治疗药物或诊断药物中的应用。

优选的，所述 PSMA 蛋白介导的疾病包括肿瘤。

本发明提供的谷氨酸尿素类化合物为地拉罗司修饰的化合物，地拉罗司对于肿瘤病灶具

有一定的靶向能力，且其已被批准为一种铁螯合剂应用于临床，具有良好的安全性，本发明将地拉罗司结构修饰到 PSMA 靶向探针中，显著提高了靶部位对探针的摄取值、延长了探针在靶部位的滞留时间。本发明提供的谷氨酸尿素类化合物可适用于多种诊断及治疗核素的标记，还可以用于构建基于诊疗核素对的显像治疗平台，在制备 PSMA 蛋白介导的疾病的药物或诊断药物中具有很好的应用前景。

本发明提供的具有式 I 所示结构的谷氨酸尿素类化合物通过待标记基团能够与核素螯合形成具有高亲和力、高特异性的 PSMA 靶向核素探针，具有标记能力强、标记时间短、标记产率高等特点，有利于核素靶向探针的商业化应用与临床推广。与现有的 PSMA 靶向探针相比，本发明提供的核素靶向探针，具有适宜的代谢动力学性质（不同的药代动力学性质）及高的病灶摄取和滞留时间，对 PSMA 蛋白介导的疾病具有优异的诊断及治疗效果，是非常具有应用前景的核素靶向诊疗药物。如实施例测试结果所示，本发明提供的 ^{177}Lu 标记的核素靶向探针在肿瘤中的摄取绝对值是 ^{177}Lu -PSMA617（现行金标准之一）的 4~5 倍，是非常具有应用前景的核素靶向治疗药物，克服了现有的小分子 PSMA 代谢过快以及靶器官保留时间短的缺陷，改善了 PSMA 核素靶向治疗的效果，具有在临床上推广应用的潜力。除了治疗之外，本发明提供的核素靶向探针在生物体内分布，形成浓度差，如果发出的射线或者磁率变化被外面仪器检测到，重建之后形成图像，可为疾病提供诊断信息，达到诊疗一体化的效果。此外，通过调整合适的比活度或药物组合，有助于获得更好的靶/非靶比值，增强核素靶向探针在肿瘤中的摄取。

附图说明

图 1 为化合物 PKND01 的质谱鉴定图谱；

图 2 为化合物 PKND02 的质谱鉴定图谱；

图 3 为化合物 PKSD01 的质谱鉴定图谱；

图 4 为化合物 PKSD02 的质谱鉴定图谱；

图 5 为化合物 PKSP₂D01 的质谱鉴定图谱；

图 6 为化合物 Gd-PKND01 的质谱鉴定图谱；

图 7 为化合物 PKND01(a)、PKND02(b)、PKSD01(c)、PKSD02(d)及 PKSP₂D01(e)的 HPLC 鉴定图谱；

图 8 为探针 Gd-PKND01 的 HPLC 鉴定图；

图 9 为探针 ^{68}Ga -PKND01(a)、 ^{68}Ga -PKND02(b)、 ^{68}Ga -PKSD01(c) 及 ^{68}Ga -PKSP₂D01(d)的放射化学纯度 HPLC 鉴定图；

图 10 为探针 ^{177}Lu -PKND01(a)、 ^{177}Lu -PKND02(b)及 ^{177}Lu -PKSD01(c)的放射化学纯度 HPLC 鉴定图；

图 11 为探针 ^{68}Ga -PKND01(a)、 ^{68}Ga -PKND02(b)及 ^{68}Ga -PKSD01(c)的稳定性 HPLC 鉴定结果；

图 12 为探针 ^{177}Lu -PKND01(a)、 ^{177}Lu -PKND02(b)及 ^{177}Lu -PKSD01(c)的稳定性 HPLC 鉴定结果；

图 13 为探针 ^{177}Lu -PKND01(a)及 ^{177}Lu -PKND02(b)的细胞摄取及抑制结果；

图 14 为探针 ^{177}Lu -PKSD01(a)及 ^{177}Lu -PKSD02(b)的细胞摄取及抑制结果；

图 15 为 ^{68}Ga -PKND01 的 PET 成像结果(a)及感兴趣组织的摄取定量值(b)；

图 16 为 ^{68}Ga -PKND02 的 PET 成像结果(a)及感兴趣组织的摄取定量值(b)；

图 17 为 ^{68}Ga -PKSD01 的 PET 成像结果(a)及感兴趣组织的摄取定量值(b)；

图 18 为 ^{68}Ga -PKSP₂D01 的 PET 成像结果(a)及感兴趣组织的摄取定量值(b)；

图 19 为 ^{177}Lu -PKND01 的 SPECT 成像结果(a)及靶/非靶比值(b)；

图 20 为 ^{177}Lu -PKND02 的 SPECT 成像结果(a)及靶/非靶比值(b)；

图 21 为 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$ 的 SPECT 成像结果(a)及靶/非靶比值(b);

图 22 为 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 的 SPECT 成像结果 (a) , $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 及 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$ 在肿瘤部位的摄取计数与 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 的比值(b);

图 23 为不同比活度 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 的 SPECT 成像肿瘤摄取结果(a)及瘤/肾比值(b);

图 24 为荷瘤小鼠尾静脉注射 Gd-PKND01 前后不同时间点的核磁共振成像结果;

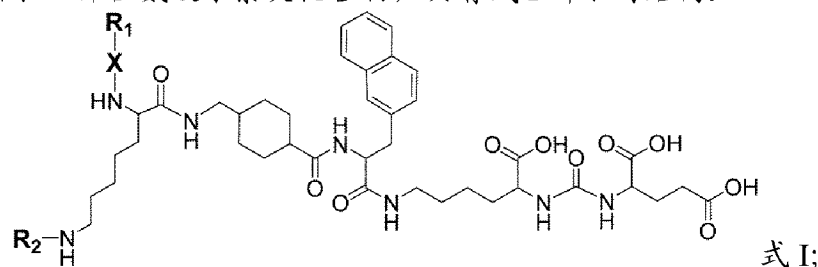
图 25 为 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 在荷瘤小鼠中的生物分布结果(a)及不同时间点瘤/肾的比值(b);

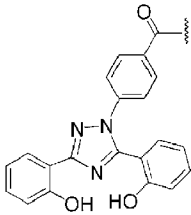
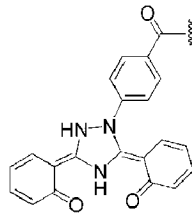
图 26 为 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 在荷瘤小鼠中的生物分布结果(a)以及 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 在肿瘤中的摄取值与 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 对比结果(b);

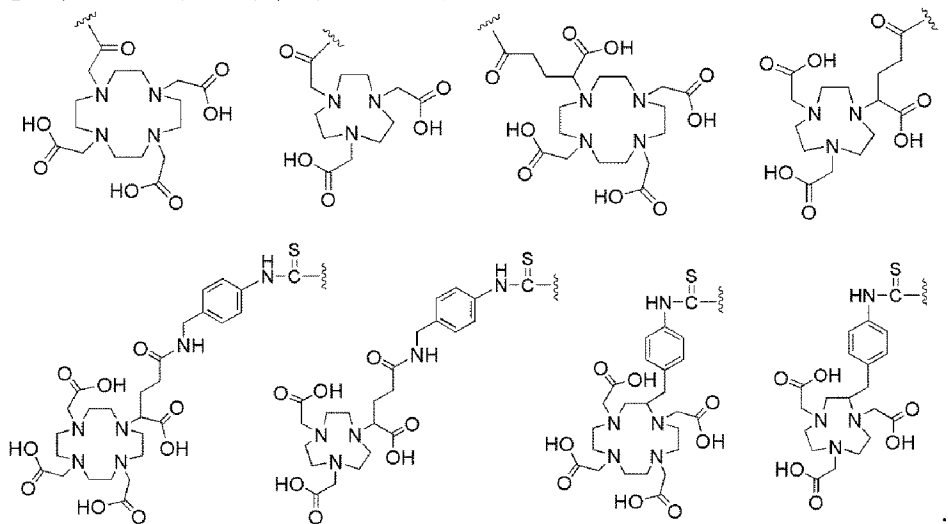
图 27 为 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$ 及 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 在荷瘤小鼠中的治疗结果。

具体实施方式

本发明提供了一种谷氨酸尿素类化合物, 具有式 I 所示的结构:

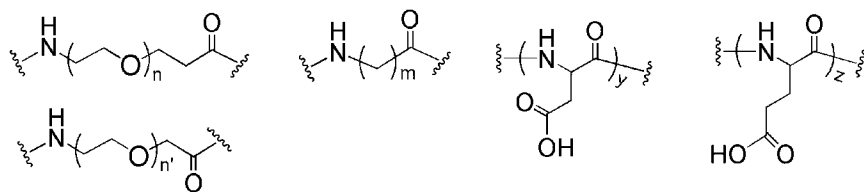


所述式 I 中, R_1 和 R_2 中任一个为  或  , 另一个为待标记基团, 所述待标记基团包括以下结构中的任意一种:

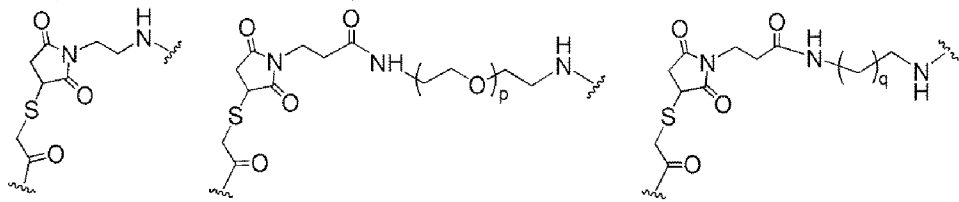


X 存在或不存在, 当所述 X 存在时包括连接基团 1 或连接基团 2;

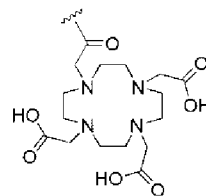
所述连接基团 1 包括以下结构中的任意一种:



所述连接基团 2 包括以下结构中的任意一种：

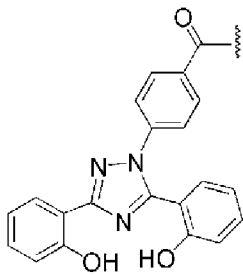


其中，n、n'、m、y、z、p 和 q 独立地为 0~10 之间的整数。

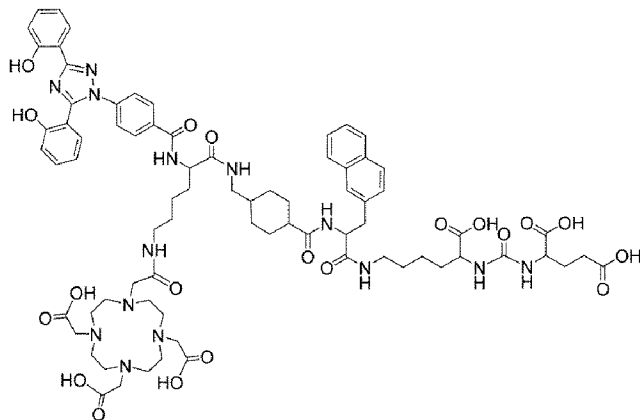


在本发明中，当 X 不存在时， R_1 和 R_2 中任一个为

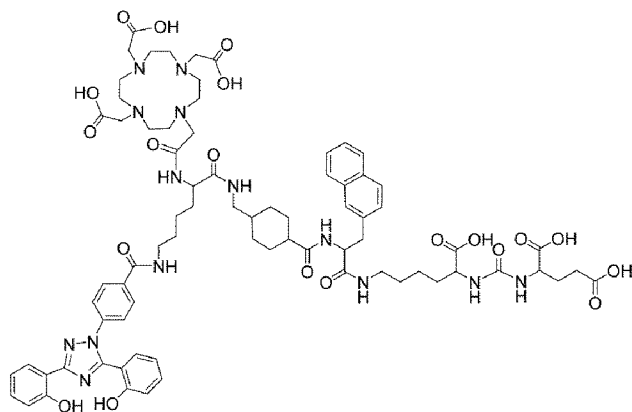
，另一个为



，所述谷氨酸尿素类化合物包括 PKND01 或 PKND02：

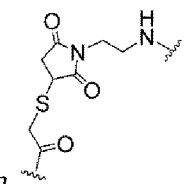


PKND01；

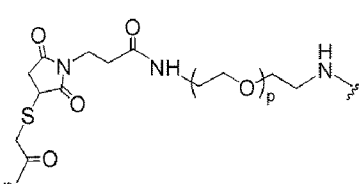


PKND02。

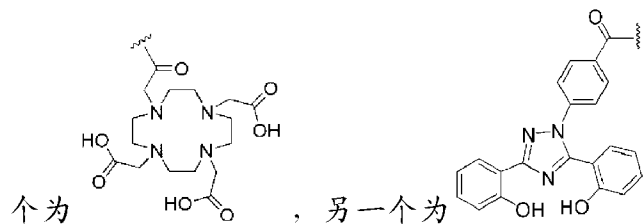
在本发明中，当所述 X 为



或

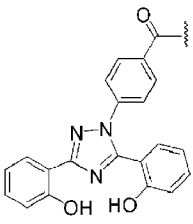


时，R₁ 和 R₂ 中任一

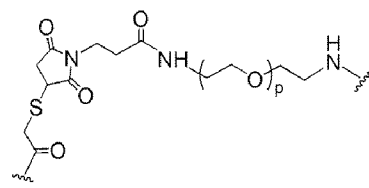


个为

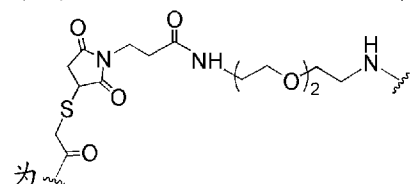
，另一个为



，其中，所述



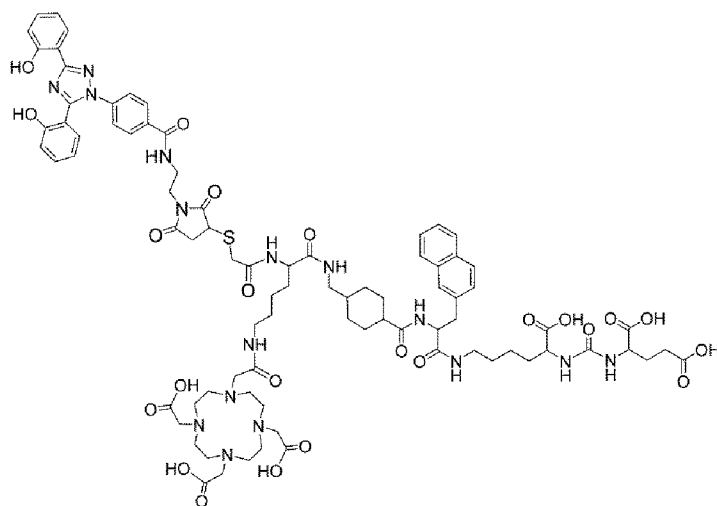
优选



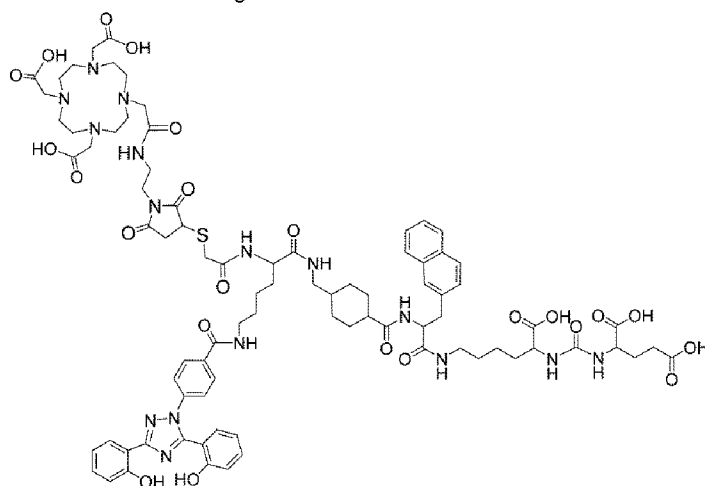
为

，所述谷氨酸尿素类化合物包括 PKSD01、PKSD02、PKSP₂D01

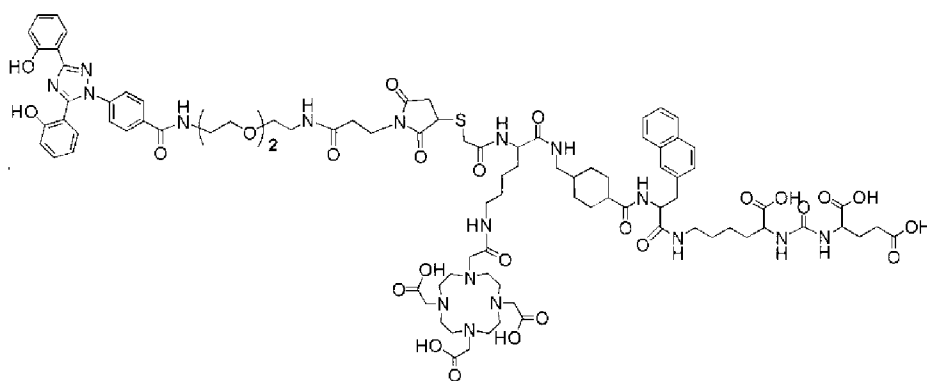
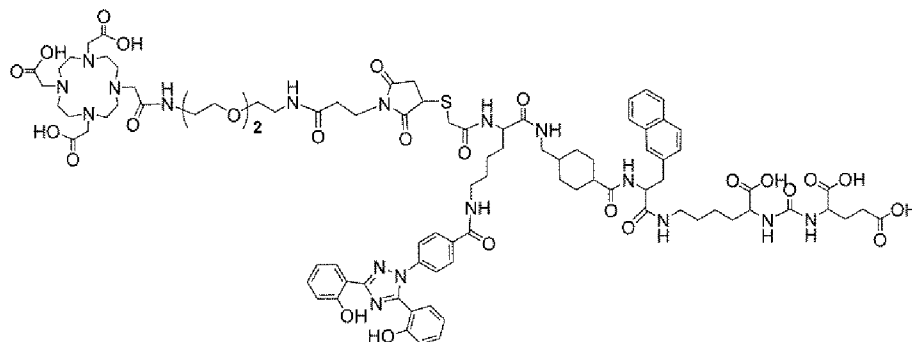
或 PKSP₂D02:

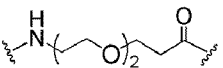
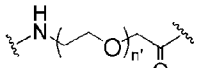
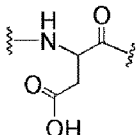
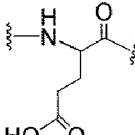


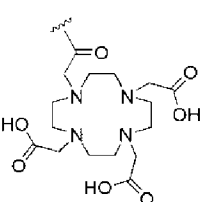
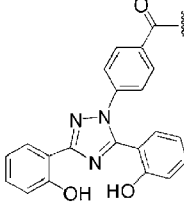
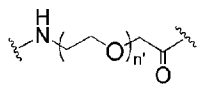
PKSD01;

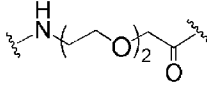


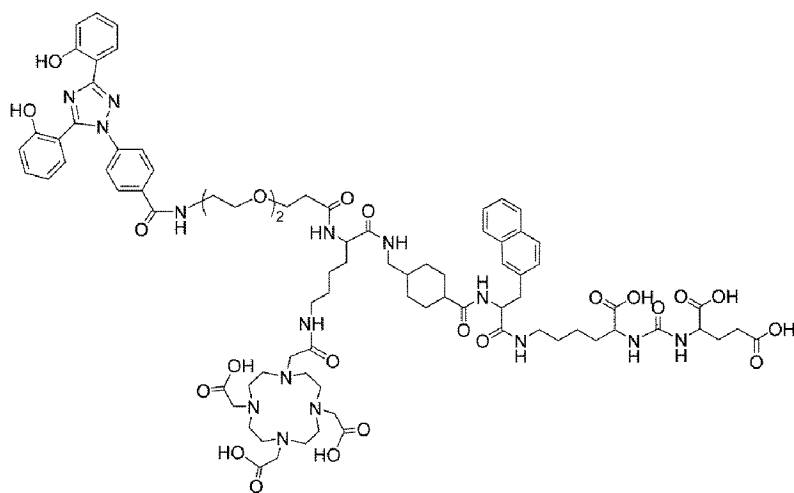
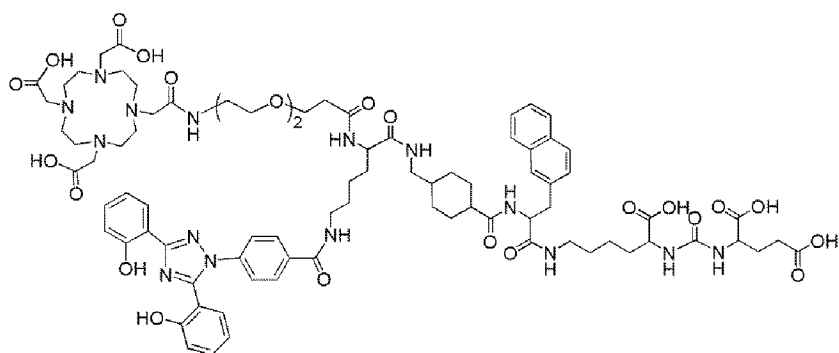
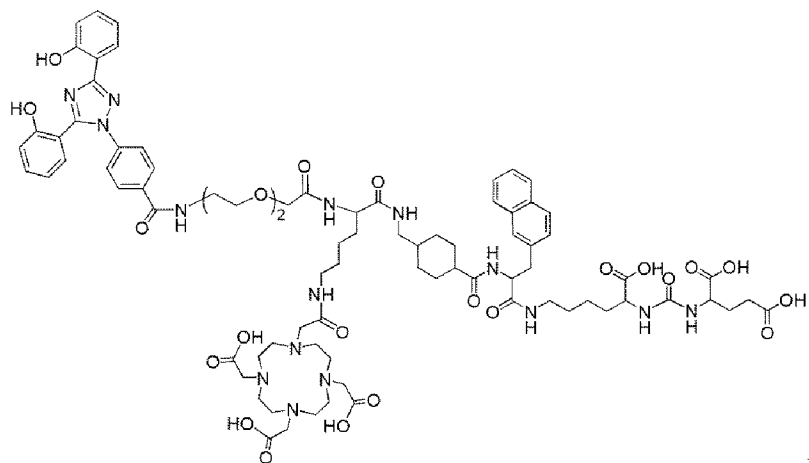
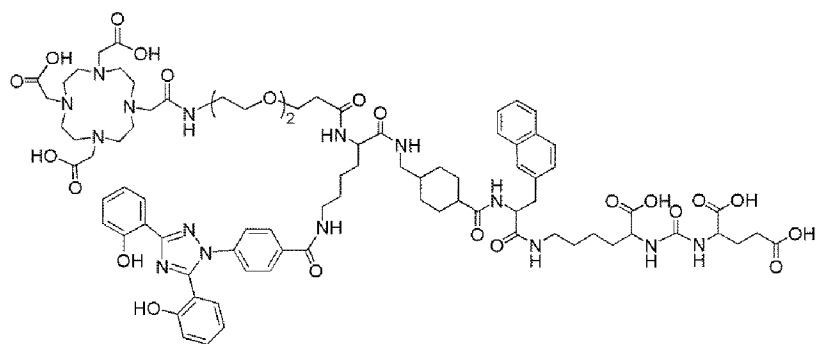
PKSD02;

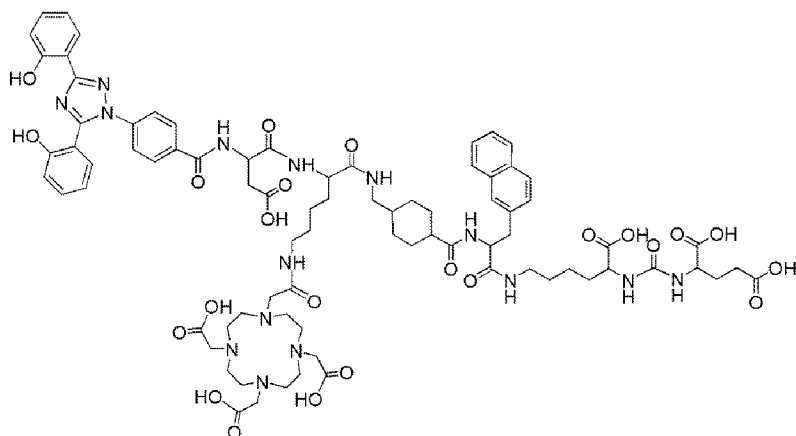
PKSP₂D01;PKSP₂D02。

在本发明中, 当 X 为 、、 或  时, 所述

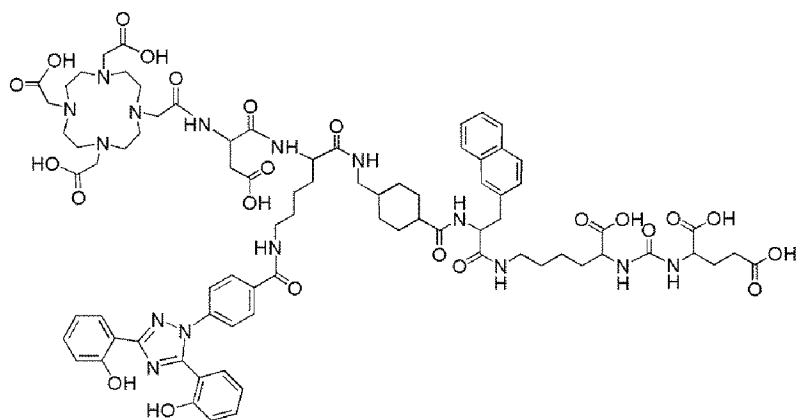
R₁ 和 R₂ 中任一个为 , 另一个为 , 其中, 所述  优

选为 ; 所述谷氨酸尿素类化合物包括 PKP₂₃D01、PKP₂₃D02、PKP₂₂D01、PKP₂₂D02、PKED01 或 PKED02:

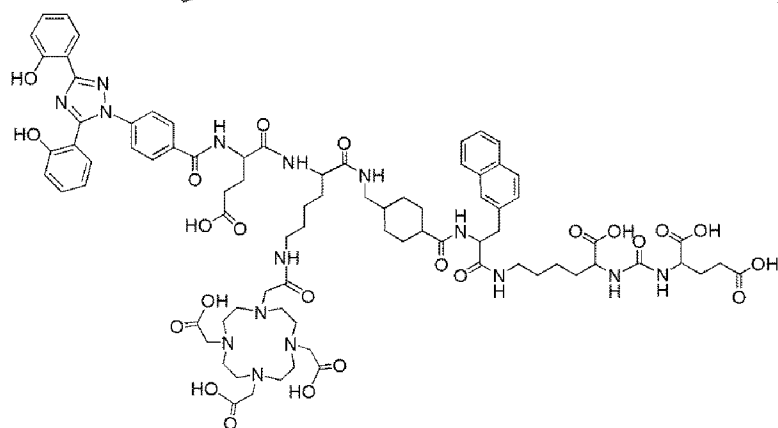
PKP₂₃D01;PKP₂₃D02;PKP₂₂D01;PKP₂₂D02;



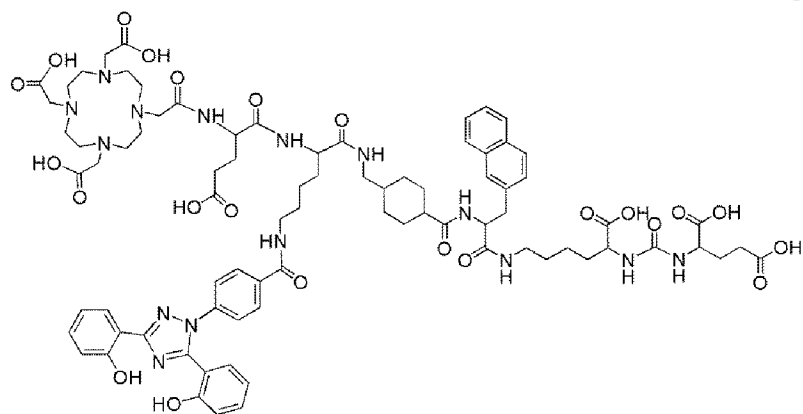
PKDD01;



PKDD02;



PKED01;



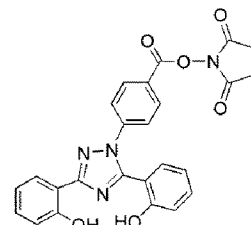
PKED02.

本发明提供了上述技术方案所述谷氨酸尿素类化合物的制备方法，当 X 不存在或为连接基团 1 时，所述制备方法包括以下步骤：

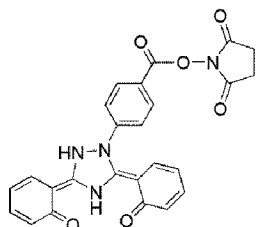
将多肽化合物 1 与 R_1 活性化合物进行第一取代反应, 得到中间体 1;

将所述中间体 1 进行脱 R_3 保护基反应后与 R_2 活性化合物进行第二取代反应, 得到所述谷氨酸尿素类化合物;

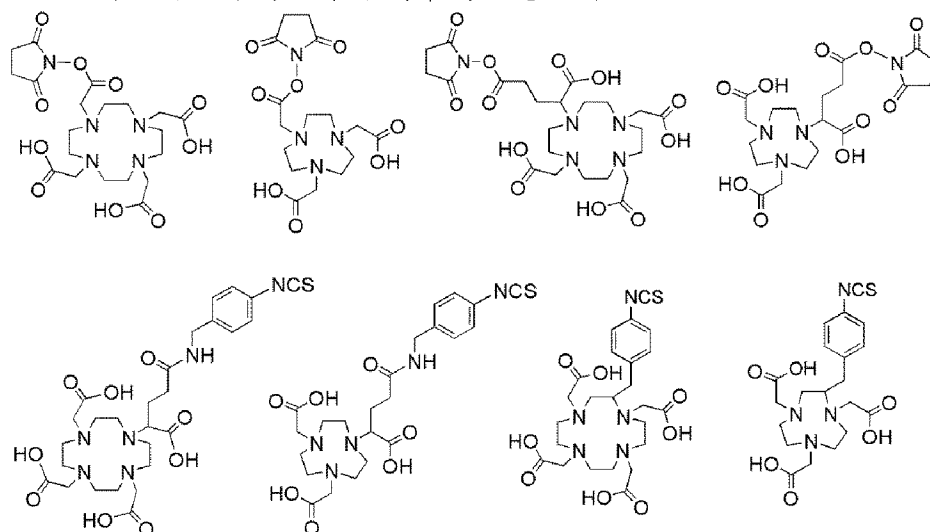
所述 R_1 活性化合物和 R_2 活性化合物中任意一个为



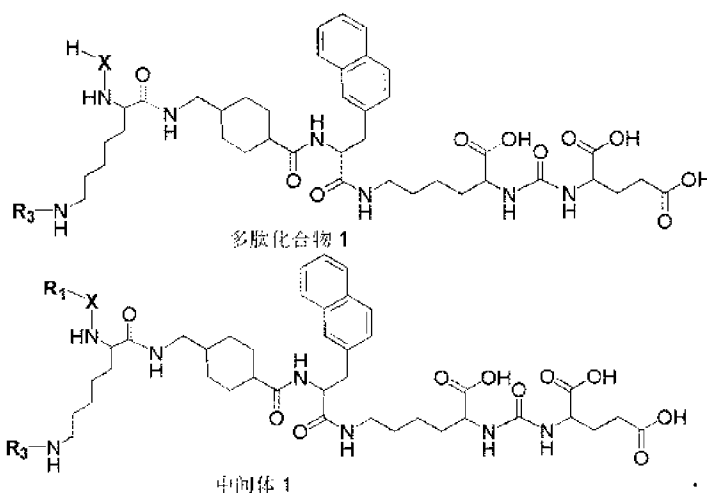
或



时, 另一个为以下结构中的任意一种:



;



;

所述多肽化合物 1 和中间体 1 中 X 和 R_1 与所述式 I 中 X 和 R_1 相同; R_3 保护基包括 Boc 保护基、DDE 保护基或 Fmoc 保护基。

若无特殊说明, 本发明使用的材料和设备均为本领域市售商品。

本发明将多肽化合物 1 与 R_1 活性化合物进行第一取代反应, 得到中间体 1。

在本发明中,所述多肽化合物 1 与 R_1 活性化合物的摩尔比优选为 1: 1~5,更优选为 1: 2~3。在本发明中,所述第一取代反应优选在高沸点溶剂和碱性试剂存在条件下进行;所述高沸点溶剂优选包括 N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基亚砜(DMSO)和 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的一种或几种;本发明对于所述高沸点溶剂的用量没有特殊限定,能够将多肽化合物 1 溶解且保证第一取代反应顺利进行即可。在本发明中,所述碱性试剂优选为有机碱,所述有机碱优选包括三乙胺(TEA)和/或 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA);所述多肽化合物 1 与碱性试剂的摩尔比优选为 1: 1~10,更优选为 1: 3~5。在本发明中,所述第一取代反应的温度优选为 25~60℃,更优选为 25~40℃,所述第一取代反应的时间优选为 1~24h,更优选为 5~12h。

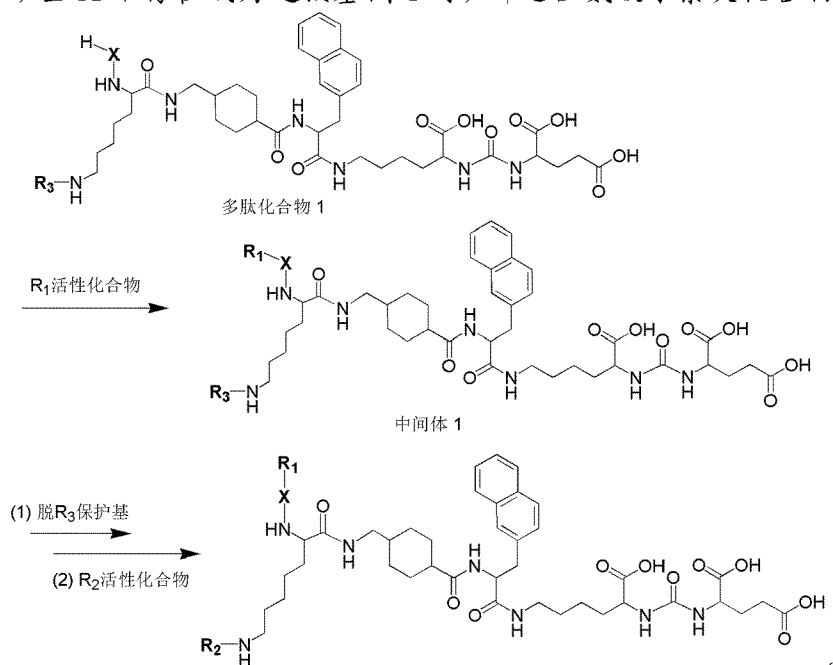
所述第一取代反应后,本发明优选还包括后处理,所述后处理优选包括:将所得第一取代体系进行反相高效色谱柱纯化后冷冻干燥,得到中间体 1。在本发明中,所述反相高效色谱柱纯化的条件包括:色谱柱为反相 C18 半制备柱;流动相 A 优选为水+0.1%三氟乙酸(TFA),流动相 B 优选为乙腈+0.1%TFA;洗脱方式优选为梯度洗脱,所述梯度洗脱的条件优选为 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%,所述流动相的流速优选为 3mL/min。本发明对于所述冷冻干燥的温度及时间没有特殊限定,冷冻干燥至恒重(即冻干)即可。

得到中间体 1 后,本发明将所述中间体 1 进行脱 R_3 保护基反应后与 R_2 活性化合物进行第二取代反应,得到所述谷氨酸尿素类化合物。

在本发明中,所述脱 R_3 保护基反应优选在水合肼溶液或三氟乙酸存在条件下进行;所述水合肼溶液中水合肼的质量分数优选为 1~10%,更优选为 3~5%;本发明对于所述水合肼溶液和三氟乙酸的用量没有特殊限定,能够将保护基(DDE、Boc 或 Fmoc)脱去即可。在本发明中,所述脱 R_3 保护基反应的温度优选为 0~37℃,更优选为 25℃,所述脱 R_3 保护基反应的时间优选为 1~12h,更优选为 2~5h。

在本发明中,所述第二取代反应的条件以及第二取代反应之后的后处理均优选与所述第一取代反应的条件以及后处理相同,在此不再一一赘述。

在本发明中,当 X 不存在或为连接基团 1 时,所述谷氨酸尿素类化合物的制备路线如下:

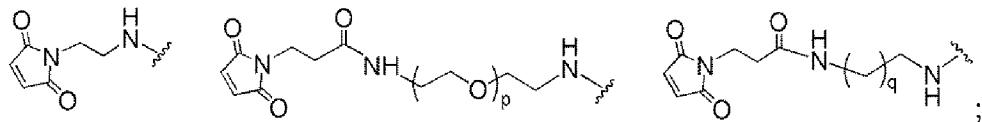


本发明提供了上述技术方案所述谷氨酸尿素类化合物的制备方法,当 X 为连接基团 2 时,所述制备方法包括以下步骤:

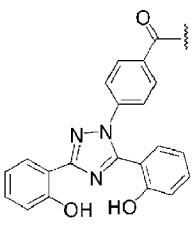
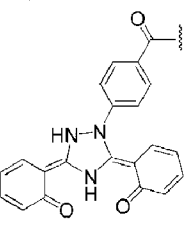
将多肽化合物 2 与 R_1 -L 进行第三取代反应,得到中间体 2;

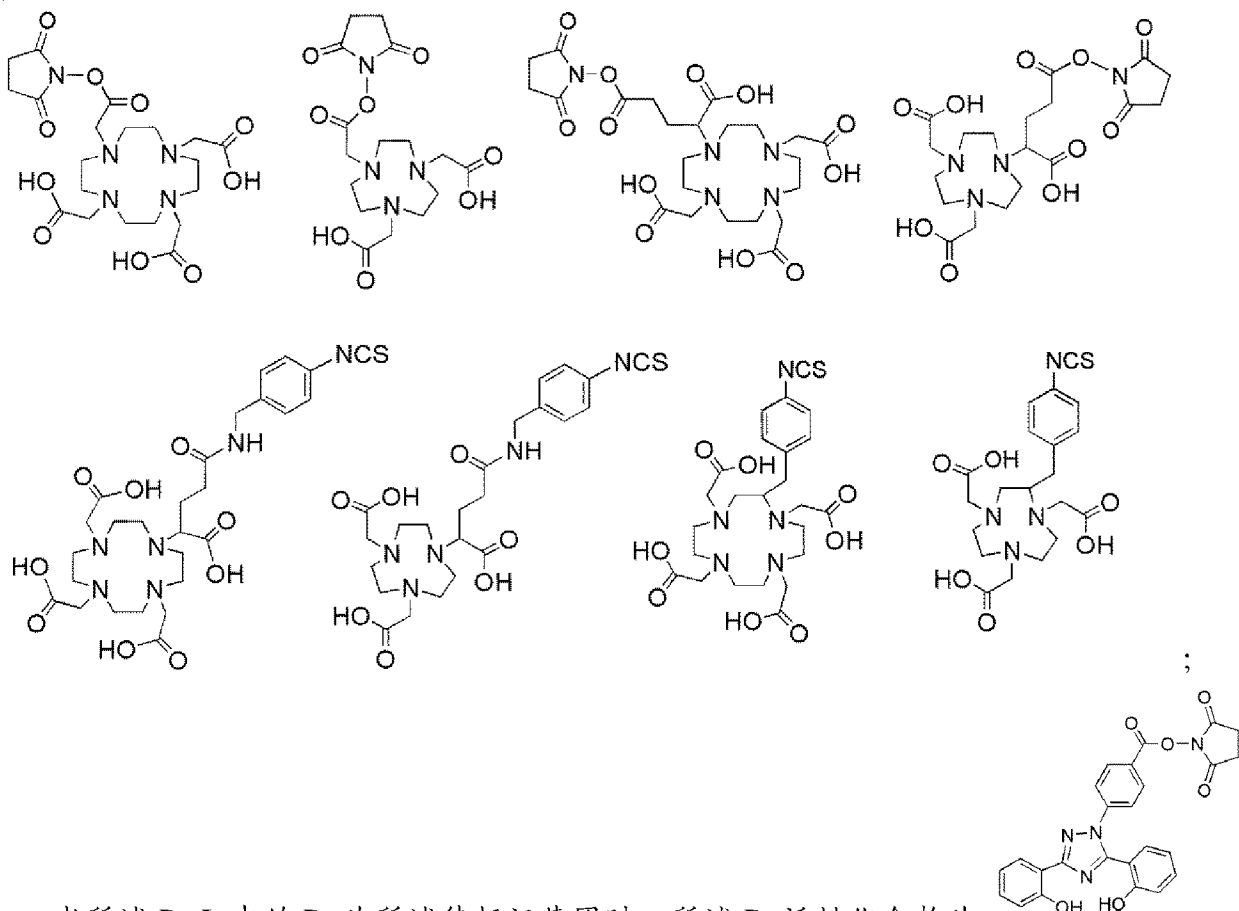
将所述中间体 2 与 R_2 活性化合物进行第四取代反应,得到所述谷氨酸尿素类化合物;

所述 R_1 -L 中 L 包括以下结构中的任意一种:



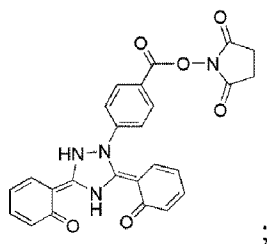
所述 L 中 p 和 q 与所述连接基团 2 中相同;

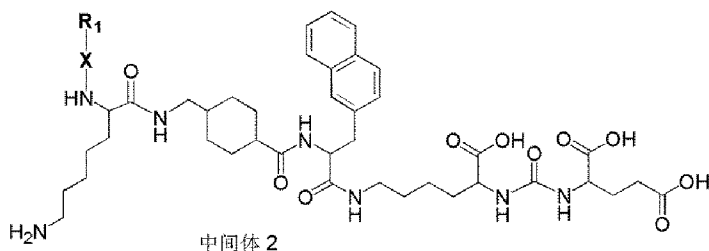
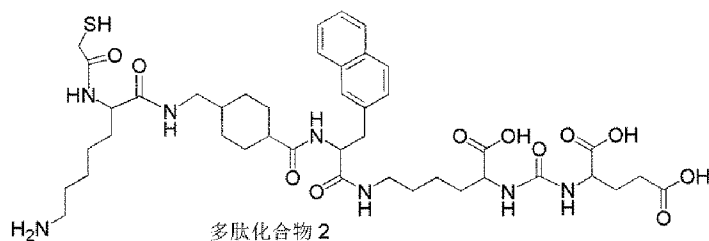
当所述 R_1 -L 中的 R_1 为  或  时, 所述 R_2 活性化合物为以下结构中的任意一种:



当所述 R_1 -L 中的 R_1 为所述待标记基团时, 所述 R_2 活性化合物为

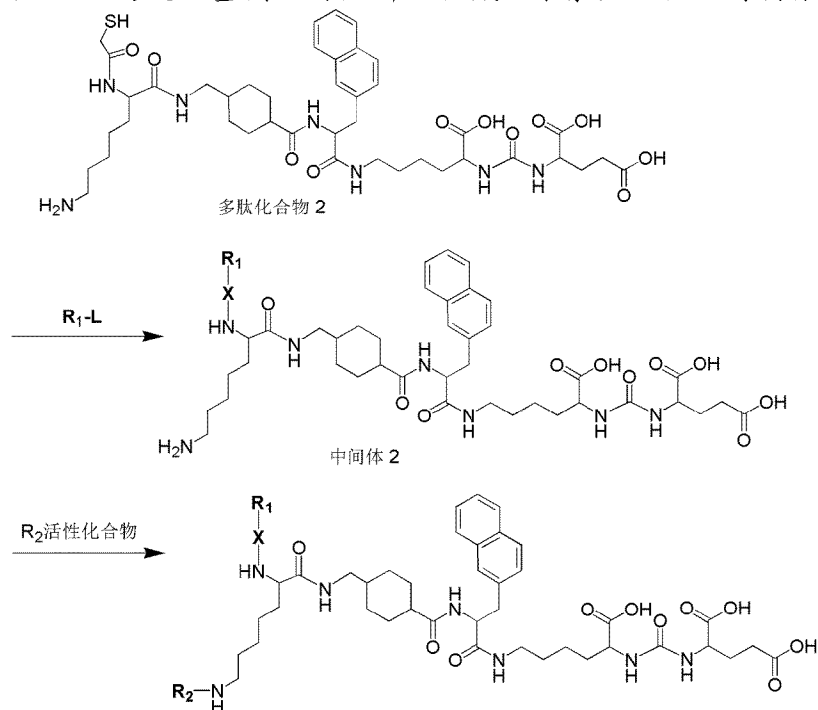
或





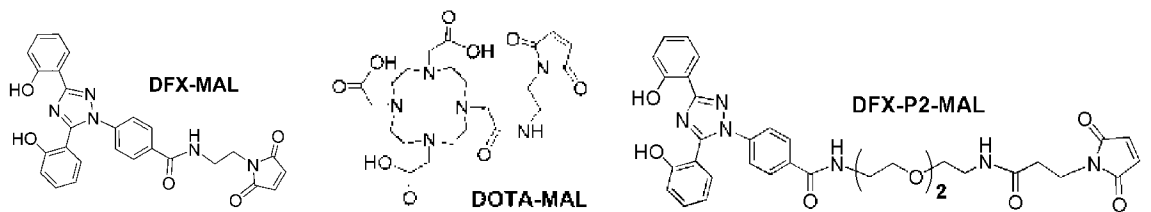
所述多肽化合物 2 和中间体 2 中 X 和 R₁ 与所述式 I 中 X 和 R₁ 相同。

在本发明中, 当 X 为连接基团 2 时, 所述谷氨酸尿素类化合物的制备路线如下:



本发明将多肽化合物 2 与 R₁-L 进行第三取代反应, 得到中间体 2。

在本发明中, 所述 R₁-L 优选包括 DFX-MAL、DOTA-MAL 或 DFX-P2-MAL:



在本发明中, 所述多肽化合物 2 与 R₁-L 的摩尔比优选为 1: 1~5, 更优选为 1: 1.5~2。

在本发明中, 所述第三取代反应优选在溶剂存在条件下进行, 所述溶剂优选包括高沸点有机溶剂和/或 PBS (磷酸盐缓冲溶液), 更优选为高沸点有机溶剂和 PBS 的混合溶剂; 所述高沸点溶剂优选包括 N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基亚砜(DMSO)和 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的一种或几种; 所述 PBS 的 pH 值优选为 7~8, 更优选为 7.4~7.6; 本发明对于所述溶剂的

用量没有特殊限定，能够将多肽化合物 2 溶解且保证第三取代反应顺利进行即可。在本发明中，所述第三取代反应的温度和时间以及第三取代反应之后的后处理优选与所述第一取代反应的温度、时间以及后处理相同，在此不再一一赘述。

得到中间体 2 后，本发明将所述中间体 2 与 R₂ 活性化合物进行第四取代反应，得到所述谷氨酸尿素类化合物。

在本发明中，所述 R₂ 活性化合物优选包括带有活性反应基团-NHS 或-SCN 的 DOTA 或 DFX 活性化合物。在本发明中，所述中间体 2 与 R₂ 活性化合物的摩尔比优选为 1: 1~5，更优选为 1: 2~2.5。在本发明中，所述第四取代反应的条件以及第四取代反应之后的后处理均优选与所述第一取代反应的条件和后处理相同，在此不再一一赘述。

本发明提供了一种谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐，由谷氨酸尿素类化合物与酸或碱进行反应得到；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。在本发明中，所述药学上可接受的盐优选包括三氟乙酸盐、磷酸盐、甲酸盐、醋酸盐、钾盐或钠盐。在本发明中，所述酸优选包括三氟乙酸、盐酸、甲酸或醋酸；所述碱优选包括氢氧化钾或氢氧化钠。本发明对于所述反应的条件没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的成盐反应的条件即可。

本发明提供了一种核素靶向探针，由上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或其药学上可接受的盐中的待标记基团与标记核素进行配位反应得到。在本发明中，所述标记核素包括 ¹⁸F、⁴⁷Sc、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、⁸⁶Y、⁸⁹Sr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹¹¹In、¹¹⁹Sb、¹⁴⁹Tb、¹⁵³Sm、¹⁵⁷Gd、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²¹²Pb、²¹²Bi、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁷Th 和 ²²⁵Ac 中的至少一种，更优选为 ¹⁷⁷Lu、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁸F、⁹⁰Y 或 ²²⁵Ac。

本发明提供了上述技术方案所述核素靶向探针的制备方法，包括以下步骤：

将谷氨酸尿素类化合物与标记核素进行配位反应，得到核素靶向探针；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。在本发明中，所述核素靶向探针优选采用湿法标记法或冻干法标记法制备。

在本发明中，采用湿法标记法制备核素靶向探针优选包括以下步骤：将谷氨酸尿素类化合物的溶液与标记核素溶液混合，进行配位反应后稀释，得到核素靶向探针的注射液。

在本发明中，所述谷氨酸尿素类化合物的溶液中的溶剂优选包括缓冲溶液、水和有机溶剂中的一种或几种；所述缓冲溶液优选包括醋酸-醋酸盐溶液或氯化铝-醋酸盐溶液，所述缓冲溶液的 pH 值优选为 3~7，更优选为 4~6.5；所述氯化铝-醋酸盐溶液中氯化铝的浓度优选为 0.2~1g/L，更优选为 0.4g/L；所述醋酸-醋酸盐溶液和氯化铝-醋酸盐溶液中的醋酸盐独立地包括醋酸钠、醋酸钾和醋酸铵中的一种或几种；所述谷氨酸尿素类化合物的溶液的浓度优选为 0.001~1000mg/mL，更优选为 0.01~1mg/mL。在本发明中，所述谷氨酸尿素类化合物的质量与标记核素溶液中标记核素的放射性活度之比优选为 20~400μg: 1kBq~1000GBq，更优选为 20~400μg: 0.037~74000MBq，进一步优选为 20~200μg: 0.037~7400MBq。在本发明中，本发明对于所述标记核素溶液没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的标记核素溶液即可，具体如六水合氯化钆(GdCl₃·6H₂O)溶液、⁶⁸GaCl₃ 盐酸溶液或 ¹⁷⁷LuCl₃ 溶液；所述 ⁶⁸GaCl₃ 盐酸溶液优选由淋洗自锆镓发生器得到。

在本发明中，所述配位反应的温度优选为 25~100℃，更优选为 80~100℃，所述配位反应的时间优选为 10~60min，更优选为 20~30min。当所述配位反应的温度高于室温时，所述配位反应后本发明优选还包括将所得配位反应体系冷却至室温，本发明对于所述冷却没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的冷却方式即可，具体如自然冷却。所述稀释后，本发明优选还包括将所得稀释体系进行无菌膜过滤，得到核素靶向探针的注射液。在本发明中，所述稀释优选利用生理盐水或注射用水。在本发明中，所述核素靶向探针的注射液的放射浓度优

选为 0.037~3700MBq/mL。

在本发明中，当标记核素溶液为六水合氯化钆溶液时，本发明优选先利用碱调节谷氨酸尿素类化合物与六水合氯化钆溶液的混合溶液的 pH 值至 5.0~6.5，更优选为 5.5~6.0，所述碱优选包括 KOH 溶液，所述 KOH 溶液的浓度优选为 1~4mol/L，更优选为 2~3mol/L。

在本发明中，采用冻干法标记法制备核素靶向探针优选包括以下步骤：将谷氨酸尿素类化合物的溶液进行冷冻干燥后密封，得到冻干药盒；在所述冻干药盒中加入溶剂进行溶解，然后加入标记核素溶液进行配位反应后稀释，得到核素靶向探针的注射液。在本发明中，所述冷冻干燥优选为将谷氨酸尿素类化合物的溶液分装于冻干容器中后再冷冻干燥；本发明对于所述冷冻干燥的条件没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的冷冻干燥条件即可。本发明优选根据需要在所述冻干药盒中加入辅料，所述辅料优选包括赋形剂、抗氧化剂和酸碱调节剂中的至少一种，本发明对于所述赋形剂、抗氧化剂和酸碱调节剂没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的赋形剂、抗氧化剂和酸碱调节剂即可。在本发明中，所述核素靶向探针的其他制备条件优选与前述湿法标记法相同，在此不再一一赘述。

在本发明中，当所述湿法标记法以及冻干法标记法制备的核素靶向探针的注射液的放射化学纯度低于 95% 时，优选还包括将所述核素靶向探针的注射液进行纯化，所述纯化优选为 Sep-Pak C18 分离小柱纯化，所述 Sep-Pak C18 分离小柱在使用前优选依次利用无水乙醇和水进行活化淋洗。在本发明中，所述纯化采用的洗脱剂优选依次为水和无水乙醇，收集无水乙醇的洗脱液并除去溶剂，然后进行稀释，得到高纯核素靶向探针的注射液。在本发明中，所述稀释优选利用生理盐水或注射用水进行。在本发明中，所述高纯核素靶向探针的注射液的放射性浓度优选为 0.037~3700MBq/mL。

本发明提供的制备方法具有标记简单易得、所得核素靶向探针的稳定性好、肿瘤摄取高等优点，适于工业化生产和临床推广。

在本发明中，本发明提供了一种核素靶向探针的药学上可接受的盐，由核素靶向探针或谷氨酸尿素类化合物进行成盐反应得到；所述核素靶向探针为上述技术方案所述的核素靶向探针或上述技术方案所述制备方法制得的核素靶向探针；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。在本发明中，所述药学上可接受的盐优选包括三氟乙酸盐、磷酸盐、甲酸盐、醋酸盐、钾盐或钠盐。本发明对于所述核素靶向探针的药学上可接受的盐的制备方法没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的药学可接受的盐的制备方法即可。

本发明提供了一种药物组合物，包括活性组分和药学上可接受的辅料；所述活性组分包括谷氨酸尿素类化合物、核素靶向探针、上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物药学上可接受的盐和上述技术方案核素靶向探针的药学上可接受的盐中的一种或几种；所述谷氨酸尿素类化合物为上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物或上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物；所述核素靶向探针为上述技术方案所述的核素靶向探针或上述技术方案所述制备方法制得的核素靶向探针。本发明对于所述药学上可接受的辅料没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的药学上可接受的辅料即可。在本发明中，当所述活性组分包括核素靶向探针和/或核素靶向探针的药学上可接受的盐时，所述药物组合物的剂型优选为注射剂，优选通过静脉注射给药；当所述活性组分不含核素靶向探针及其药学上可接受的盐时，本发明对于所述药物组合物的剂型和给药方式没有特殊限定，采用本领域技术人员熟知的剂型以及给药方式即可。

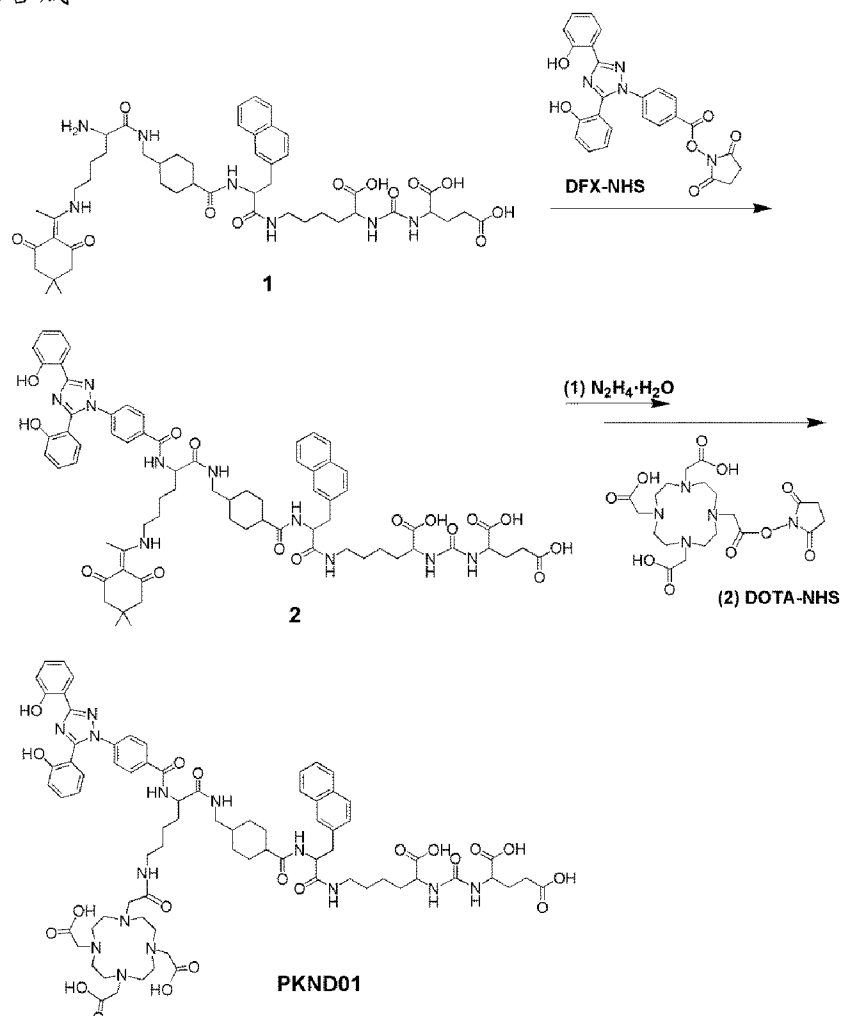
本发明还提供提了上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物、上述技术方案所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物、上述技术方案所述的谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐、上述技术方案所述的核素靶向探针、上述技术方案所述制备方法制得的核素靶向探针、上述技术方案所述的核素靶向探针的药学上可接受的盐或上述技术方案所述的药物组合物在

制备 PSMA 蛋白介导的疾病的治疗药物或诊断药物中的应用。在本发明中,所述 PSMA 蛋白介导的疾病优选包括肿瘤;所述肿瘤优选包括前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、结直肠癌、骨骼组织肉瘤、结缔组织肉瘤、肾细胞癌、胃癌、胰腺癌、鼻咽癌、头颈癌、神经内分泌瘤和皮肤黑色素瘤中的一种或几种。在本发明中,所述诊断的方式优选包括单光子发射计算机断层成像 (SPECT)、正电子发射断层成像 (PET) 和核磁共振成像 (MRI) 中的一种或几种;所述治疗的方式优选包括核素靶向治疗和/或化学治疗。

为了进一步说明本发明,下面结合附图和实施例对本发明的谷氨酸尿素类化合物及其制备方法和应用、核素靶向探针及其制备方法和应用、药物组合物进行详细地描述,但不能将它们理解为对本发明保护范围的限定。

实施例 1

PKND01 的合成



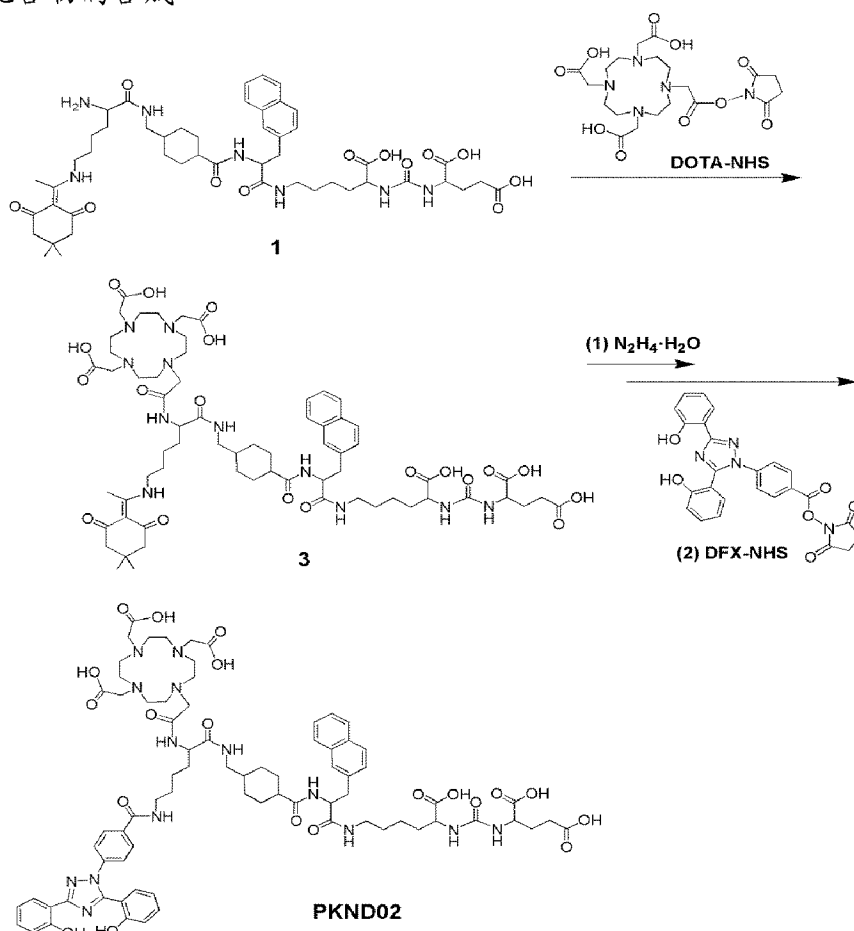
(1) 化合物 2 的合成: 称取化合物 1 (3.16 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.5mL) 溶解, 加入原料 DFX-NHS (9.49 μ mol), 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 15.82 μ mol), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 反应 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到白色固体化合物 2 (4mg, 收率 97%, 纯度 98%)。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。化合物 2: ESI MS $[M+H]^+$ for $C_{70}H_{82}N_{10}O_{15}$, calcd 1302.60, found 1303.25。

(2) PKND01 的合成: 称取化合物 2 (3.06 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 向其中加入水合肼 (0.5mL, 质量分数为 3%), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下反应 2h 后, 加入 DMSO (0.5mL), 加入 DOTA-NHS

(5.48 μ mol) 和 DIPEA (10.98 μ mol), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 搅拌 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到化合物 PKND01 (1.6mg, 收率为 47.7%), 并经鉴定纯度大于 95%。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。PKND01: ESI MS [M+H]⁺ for C₇₆H₉₆N₁₄O₂₀, calcd 1524.69, found 1525.88, 如图 1 所示; HPLC 纯度分析如图 7 中 a 所示, 纯度大于 95%。

实施例 2

PKND02 化合物的合成



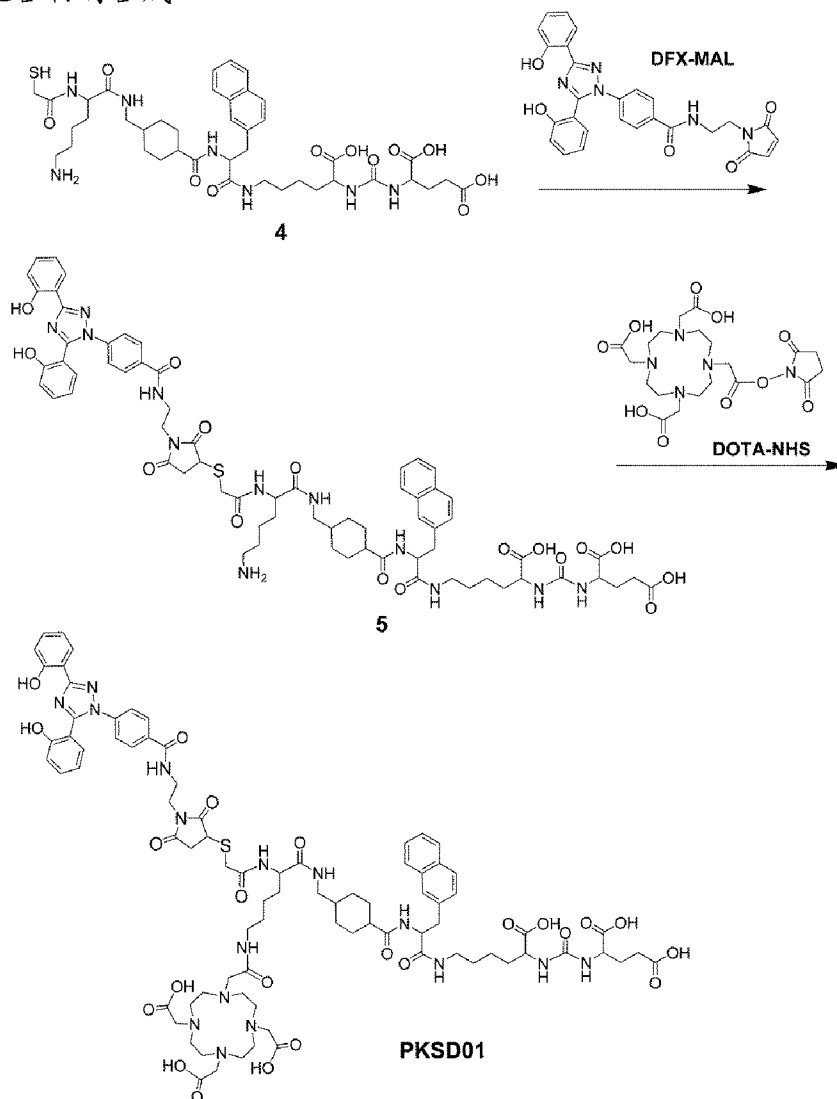
(1) 化合物 3 的合成: 称取化合物 1 (3.16 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.5mL) 溶解, 加入原料 DOTA-NHS (7.91 μ mol), 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 15.82 μ mol) 的, 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 反应 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到白色固体化合物 3 (3.7mg, 收率 88%, 纯度 98%)。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。化合物 3: ESI MS [M+H]⁺ for C₆₅H₉₅N₁₁O₁₉, calcd 1334.53, found 1335.24。

(2) PKND02 的合成: 称取的化合物 3 (3.06 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 向其中加入水合肼 (0.5mL, 质量分数为 3%), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下反应 2h 后, 加入 DMSO (0.5mL), 加入 DOTA-NHS (5.34 μ mol) 和 DIPEA (6.41 μ mol), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 搅拌 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到化合物 PKND02 (2mg, 收率为 61.53%), 并经鉴定纯度大于 95%。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。PKND02: ESI MS [M+H]⁺ for C₇₆H₉₆N₁₄O₂₀, calcd 1524.69, found 1525.39, 如图 2 所示; HPLC 纯度分析

如图 7 中 b 所示纯度大于 95%。

实施例 3

PKSD01 化合物的合成

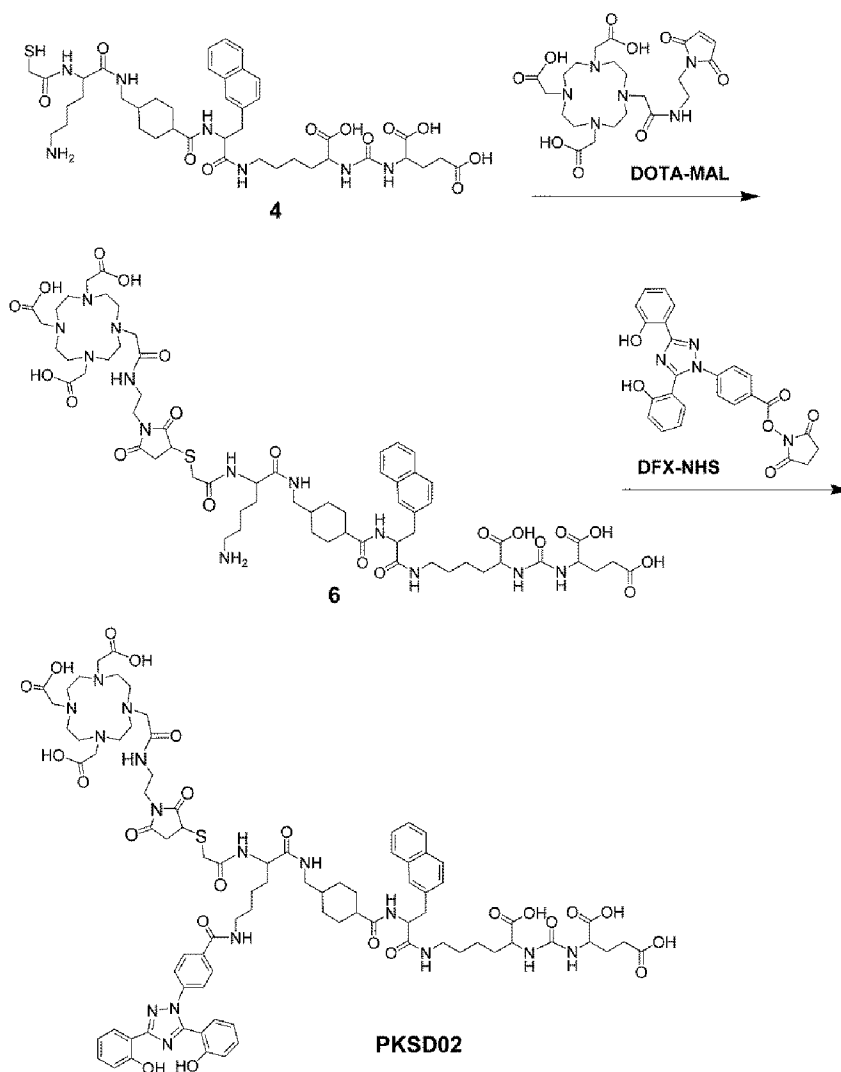


(1) 化合物 5 的合成: 称取化合物 4 (3.03 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.5mL) 溶解, 加入原料 DFX-MAL (6.05 μ mol), 再加入 PBS 溶液 (0.3mL), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 反应 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到白色固体化合物 5 (2mg, 收率 48.78%, 纯度 98%)。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10% 增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。ESI MS $[M+H]^+$ for C₆₈H₈₀N₁₂O₁₆S, calcd 1353.52, found 1354.34。

(2) 化合物 PKSD01 的合成: 称取的化合物 5 (2mg, 1 eq., 1.48 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.5mL), 加入 DOTA-NHS (1.85mg, 2.5eq., 3.69 μ mol) 和 DIPEA (0.7mg, 4eq., 5.91 μ mol), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 搅拌 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到化合物 PKSD01 (1mg, 收率为 38.91%), 并经鉴定纯度大于 95%。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10% 增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。PKSD01: ESI MS $[M+H]^+$ for C₇₆H₉₆N₁₄O₂₀, calcd 1738.73, found 1739.70, 如图 3 所示; HPLC 纯度分析如图 7 中 c 所示纯度大于 95%。

实施例 4

PKSD02 化合物的合成



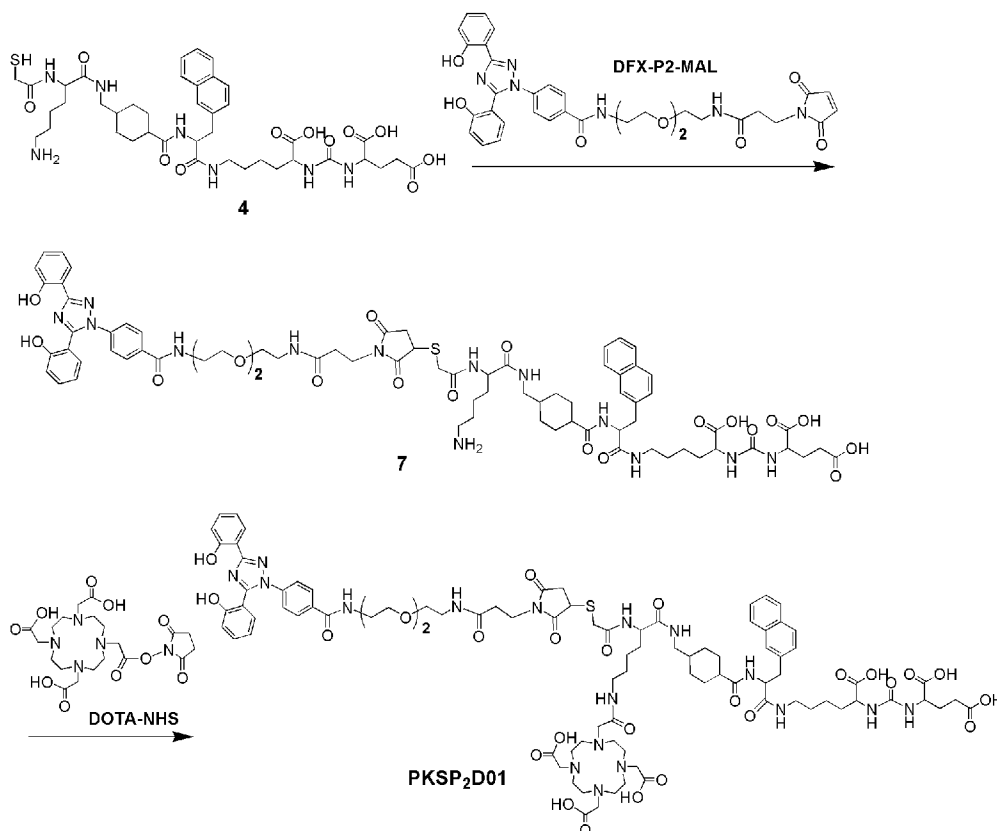
(1) 化合物 6 的合成: 称取化合物 4 (2.33 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.5mL) 溶解, 加入原料 DOTA-MAL (4.66 μ mol), 再加入 PBS 溶液 (0.3mL), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 反应 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到白色固体化合物 6 (2.1mg, 收率 65.01%, 纯度 98%)。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10% 增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。化合物 6: ESI MS $[M+H]^+$ for C₆₃H₉₃N₁₃O₂₀S, calcd 1384.57, found 1385.48。

(2) 化合物 PKSD02 的合成: 称取的化合物 6 (1.52 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.5mL), 加入 DFX-NHS (3.79 μ mol) 和 DIPEA (4.55 μ mol), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 搅拌 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度 -65 $^{\circ}$ C), 得到化合物 PKSD02 (1mg, 收率为 37.87%), 并经鉴定纯度大于 95%。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10% 增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。PKSD02: ESI MS $[M+H]^+$ for C₈₄H₁₀₆N₁₆O₂₃S, calcd 1739.92, found 1740.63, 如图 4 所示; HPLC 纯度分析如图 7 中 d 所示纯度大于 95%。

实施例 5

PKSP₂D01 化合物的合成

(Z)



(1) 化合物 7 的合成: 称取化合物 4 (3.5 μ mol) 和 DFX-P₂-MAL (5.24 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 加入 DMSO (0.3mL) 和 PBS (pH=7.4) 溶解, 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 反应 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度-65 $^{\circ}$ C), 得到白色固体化合物 7 (1.3mg, 收率 24.6%, 纯度 95%)。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。化合物 7: ESI MS [M+H]⁺ for C₇₅H₉₃N₁₃O₁₉S, calcd 1512.70, found 1513.53。

(2) PKSP₂D01 的合成: 称取化合物 7 (0.86 μ mol) 于 1.5mL 离心管中, 向其中加入 DOTA-NHS (1.72 μ mol) 和 DIPEA (4.3 μ mol), 在 25 $^{\circ}$ C 条件下, 搅拌 12h, HPLC 纯化并冻干 (冻干温度-65 $^{\circ}$ C), 得到化合物 PKSP₂D01 (1.0mg, 收率为 59.9%), 并经鉴定纯度大于 95%。HPLC 纯化条件: 反相 C18 半制备柱 (10mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 3mL/min。PKSP₂D01: ESI MS [M+H]⁺ for C₉₁H₁₁₉N₁₇O₂₆S, calcd 1899.11, found 1899.83, 如图 5 所示; HPLC 纯度分析如图 7 中 e 所示纯度大于 95%。

实施例 6

Gd 核素标记

将化合物 PKND01 与六水合氯化钆(GdCl₃·6H₂O)以 1:2 的摩尔比例溶于混合溶剂 (DMSO:H₂O 体积比=1:1)中, 后用 KOH 溶液调节 pH 至 6.0, 加热至 60 $^{\circ}$ C 震荡反应 12h, 反应完成后通过 HPLC 进行纯化, 得到核素靶向探针 Gd-PKND01, 其中, 化合物 PKND01 与混合溶剂的用量比为 1mg: 1mL。

HPLC 分析条件: 反相 C18 分析柱 (4.6mm $\times$ 250mm); 流动相 A: 水+0.1%三氟乙酸 (TFA); 流动相 B: 乙腈+0.1%TFA; 梯度淋洗条件: 0~30min: 流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%, 流动相流速为 1mL/min。Gd-PKND01 质谱鉴定及化学纯度的 HPLC 鉴定分别见图 6 和图 8。

ESI MS $[M+H]^+$ for $C_{76}H_{93}GdN_{14}O_{20}$, calcd 1679.91, found 1680.55.

实施例 7

^{68}Ga 核素标记

湿法：将 370 MBq $^{68}GaCl_3$ 盐酸溶液（淋洗自锗-镓发生器）分别加入到含 0.5mL 实施例 1~5 所制备谷氨酸尿素类化合物(20 μ g)的醋酸-醋酸盐溶液中，置于 90℃ 下反应 20min 后冷却至室温，用生理盐水或注射用水稀释，并经无菌过滤即得核素靶向探针注射液（核素靶向探针的浓度为 110MBq/mL）。

冻干法：将一定量的缓冲液（醋酸钠缓冲液，pH 5.5，0.4mL）及 370 MBq 的 $^{68}GaCl_3$ 淋洗液（淋洗自锗镓发生器）加入到含 20 μ g 谷氨酸尿素类化合物的冻干药盒中，90℃ 下反应 20min，冷却至室温，用生理盐水或注射用水稀释，经无菌过滤即得核素靶向探针注射液（核素靶向探针的浓度为 110MBq/mL）。

如放射化学纯度低于 95%，则可通过 C18 分离小柱进行纯化以除去未反应的 $^{68}Ga^{3+}$ 。C18 分离小柱纯化步骤：取 Sep-Pak C18 分离小柱，先后通过 10mL 无水乙醇及 10mL 水进行活化淋洗。用 10mL 水将标记液稀释后，上样到分离柱上。用水冲洗分离柱除去未反应的 ^{68}Ga 离子，再用乙醇溶液淋洗得到 ^{68}Ga 标记的核素靶向探针。

$[^{68}Ga]Ga$ -PKND01、 $[^{68}Ga]Ga$ -PKND02、 $[^{68}Ga]Ga$ -PKSD01 及 $[^{68}Ga]Ga$ -PKSP2D01 的放射化学纯度 HPLC 鉴定结果分别见图 9 中 a、b、c 和 d，各核素靶向探针的放射化学纯度均大于 95%。

实施例 8

^{177}Lu 核素标记

湿法：将 370MBq $^{177}LuCl_3$ 溶液分别加入到含 0.2mL 实施例 1~3 所制备化合物(20 μ g)的醋酸-醋酸盐溶液中，90℃ 下反应 20min 后冷却至室温，用生理盐水或注射用水稀释，并经无菌过滤即得核素靶向探针注射液（核素靶向探针的浓度为 110 MBq/mL）。

冻干法：将 0.2mL 缓冲液（醋酸钠缓冲液，pH=5.5）及 370MBq 的 $^{177}LuCl_3$ 溶液加入到含谷氨酸尿素类化合物（20 μ g）的冻干药盒中，混匀溶解后置于 90℃ 下反应 20min 后冷却至室温，用生理盐水或注射用水稀释，并经无菌过滤即得核素靶向探针注射液（核素靶向探针的浓度为 110MBq/mL）。

如放射化学纯度低于 95%，则可通过 C18 分离小柱进行纯化以除去未反应的 $^{177}Lu^{3+}$ 。C18 分离小柱纯化步骤为：取 Sep-Pak C18 分离小柱，先后通过 10mL 无水乙醇及 10mL 水进行活化淋洗。用 10mL 水将标记液稀释后，上样到分离柱上。用水冲洗分离柱除去未反应的 ^{177}Lu 离子，再用乙醇溶液淋洗得到 ^{177}Lu 标记的核素靶向探针。

$[^{177}Lu]Lu$ -PKND01、 $[^{177}Lu]Lu$ -PKND02 及 $[^{177}Lu]Lu$ -PKSD01 的放射化学纯度 HPLC 鉴定结果分别见图 10 中 a、b 和 c，各探针的放射化学纯度均大于 95%。

测试例 1

稳定性及脂水分布性质评价

1、注射液稳定性实验：生理盐水稀释的核素靶向探针在室温下放置不同时间，取样通过 HPLC 进行分析。HPLC 分析条件：反相 C18 分析柱（4.6mm×250mm）；流动相 A：水+0.1% 三氟乙酸（TFA）；流动相 B：乙腈+0.1%TFA；梯度淋洗条件：0~30min：流动相 B 体积分数由 10%增加至 90%，流动相流速为 1mL/min。

$[^{68}Ga]Ga$ -PKND01、 $[^{68}Ga]Ga$ -PKND02 及 $[^{68}Ga]Ga$ -PKSD01 的稳定性 HPLC 鉴定结果分别见图 11 中 a、b 和 c； $[^{177}Lu]Lu$ -PKND01、 $[^{177}Lu]Lu$ -PKND02 及 $[^{177}Lu]Lu$ -PKSD01 的稳定性 HPLC 鉴定结果分别见图 12 中 a、b 和 c。由图 11~12 可知，在所测试时间点，各核素靶向探针的放射化学纯度均大于 95%，表明其在指定溶液中性质稳定。

2、脂水分布系数(log P)测定：

将 100 μ L 稀释后的含放射性核素靶向探针的溶液加入到含有 2.9mL PBS 和 3mL 正辛醇混合液的离心管中,涡旋震荡 3min 之后,10000rpm 离心 3min,从水相及正辛醇相中各取 100 μ L 液体并通过 γ -counter 测定放射性计数。实验重复三次取平均值。 $\log P$ 的计算公式为:

$$P = I_{\text{有机相}} / I_{\text{水相}};$$

其中 $I_{\text{有机相}}$ 代表有机相中测定的放射性计数、 $I_{\text{水相}}$ 代表水相中测定的放射性计数。通过计算,最终测定各放射性标记的靶向探针的脂水分布系数,结果如表 1 所示,所测核素靶向探针呈现水溶性

表 1 核素靶向探针的脂水分布系数

探针	Log P
[^{177}Lu]Lu-PKND01	-2.31 $\pm$ 0.16
[^{177}Lu]Lu-PKND02	-2.07 $\pm$ 0.06
[^{177}Lu]Lu-PKSD01	-2.21 $\pm$ 0.04
[^{177}Lu]Lu-PKSD02	-2.09 $\pm$ 0.03

由表 1 可知,上述 4 个 ^{177}Lu 标记的核素靶向探针呈现水溶性,表明本发明制备的 ^{177}Lu 标记的核素靶向探针能够通过肾脏代谢,避免正常组织放射性的非特异性摄取。

测试例 2

细胞摄取及抑制实验

将 PSMA 高表达的 PC3 PIP 细胞和阴性表达的 PC3 flu 细胞铺在含培养基(含胎牛血清和双抗)的二十四孔板中(细胞计数板计数细胞数,约 20 万个/孔)培养 24h。在摄取实验开始时,吸走原有培养基,用 PBS (500 μ L) 洗两次,吸去 PBS; 每孔加入等量的已用培养基稀释好的待测探针,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,孵育 0.5、1、2、4 和 8h; 在各时间点孵育完成后将培养基吸走,向每孔中加入氢氧化钠(NaOH)溶液(500 μ L, 1M)裂解细胞,5min 后将裂解的细胞放入一次性离心管中测量放射性计数; 将该计数除以加入放射性的总量即得细胞摄取百分比。

为考察探针 PSMA 靶向特异性,本研究同时设置抑制组,即在加入核素标记探针之前向每孔细胞加入适量的抑制剂 PSMA617,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下共孵育 2h 及 4h; 孵育完成后将放射性培养基吸走,向每孔中加入氢氧化钠溶液(500 μ L, 1M)裂解细胞,5min 后将裂解的细胞放入一次性离心管中测量放射性计数; 将该计数除以加入放射性的总量即得细胞摄取百分比。

[^{177}Lu]Lu-PKND01、[^{177}Lu]Lu-PKND02、[^{177}Lu]Lu-PKSD01 及 [^{177}Lu]Lu-PKSD02 的细胞摄取及抑制结果如图 13~14 所示。以 4h 的结果为例,各核素靶向探针在 PSMA 阳性表达的细胞中均有显著摄取,而在阴性细胞中摄取明显降低。各核素靶向探针在 PSMA 阳性表达细胞中的摄取均能被 PSMA617 抑制,表明本发明提供的核素靶向探针对于 PSMA 蛋白的靶向具有特异性。

测试例 3

PET 显像实验

实施例制备的放射化学纯度大于 95%的 ^{68}Ga 标记的核素靶向探针经生理盐水稀释后,取 0.2mL (1 MBq) 注射液通过 PC3 PIP 模型小鼠尾静脉进行注射,在不同时间点进行 MicroPET 成像,在图像上勾画感兴趣区 (ROI), 经过计算获得探针分布值。[^{68}Ga]Ga-PKND01、[^{68}Ga]Ga-PKND02、[^{68}Ga]Ga-PKSD01 及 [^{68}Ga]Ga-PKSP₂D01 的 PET 成像结果分别如图 15、图 16、图 17 及图 18 所示。由图 15~18 可知,核素靶向探针在肿瘤部位具有较高的摄取。膀胱及肾脏位置有较高的放射性信号,意味着核素靶向探针经尿液排出。随时间点推移,肿瘤的绝对摄取及靶/非靶比值显著升高。

测试例 4

SPECT 显像实验

荷瘤模型鼠通过尾静脉注射 14MBq ^{177}Lu 标记的核素靶向探针,于注射后不同时间点进行静态 SPECT 扫描成像,并以 CT 扫描辅助定位。成像结束后对图像进行重建并对小鼠图像

中的感兴趣区(ROI)进行勾画获得放射性计数值,经计算获得探针分布的靶/非靶比值。 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND02}$ 及 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$ 的SPECT成像结果分别如图19、图20及图21所示。对照组 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 的SPECT成像结果如图22所示。在监测时间范围内, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND02}$ 及 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$ 核素靶向探针在肿瘤部位的富集明显高于对照组 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$,且成像对比度高,病灶轮廓清晰,证明本发明提供的核素靶向探针具有良好的肿瘤摄取效果。随时间推移,血池及其他正常脏器中的放射性本底逐渐清除,靶/非靶比值不断提升。以上数据表明,本发明提供的核素靶向探针相对于 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 具有更优的核素靶向治疗潜力。

图23为不同比活度 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 的SPECT成像肿瘤摄取结果(a)及瘤/肾比值(b),通过SPECT成像实验比较不同比活度 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ (通过在标记溶液中加入不同质量的PKND01)在荷瘤小鼠的体内分布。由图23可以看出,当比活度为14MBq/nmol时, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 兼具有良好的肿瘤摄取及较高的瘤/肾比值。

测试例 5

MRI 显像实验

取Gd-PKND01化合物溶于PBS缓冲液中,按11.9 $\mu\text{mol/kg}$ 的剂量通过尾静脉注射至荷瘤小鼠体内。于注射后1、3、6、12、24、48h时间点进行MRI成像。如图24所示,箭头所指区域为肿瘤位置处,与注射前相比,PC3-pip肿瘤在注射后显示信号逐渐增强,表明了本发明提供的核素靶向探针在肿瘤部位具有较好的富集效果。

测试例 6

生物分布实验

荷瘤小鼠通过尾静脉分别注射1.5MBq $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 或 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 。在注射后不同时间点将小鼠处死,解剖获得肿瘤及其他脏器组织样本,称重并用 γ 计数器测量放射性计数。结果以每克组织或器官的百分摄取剂量表示(%ID/g)。 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 及 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 的生物分布结果分别如图25及图26所示。注射后4h, $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 肿瘤摄取即大于80%ID/g。注射后24h,肿瘤摄取值达到150%ID/g,并在96h依然维持在60%ID/g。可见,相比于 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$,本发明提供的核素靶向探针 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 具有显著增强的肿瘤的摄取与延长的滞留时间。

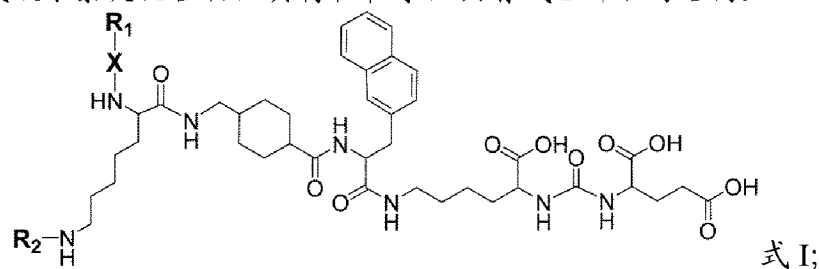
测试例 7

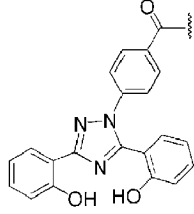
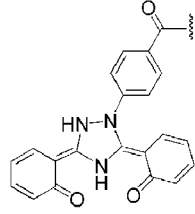
核素靶向治疗实验

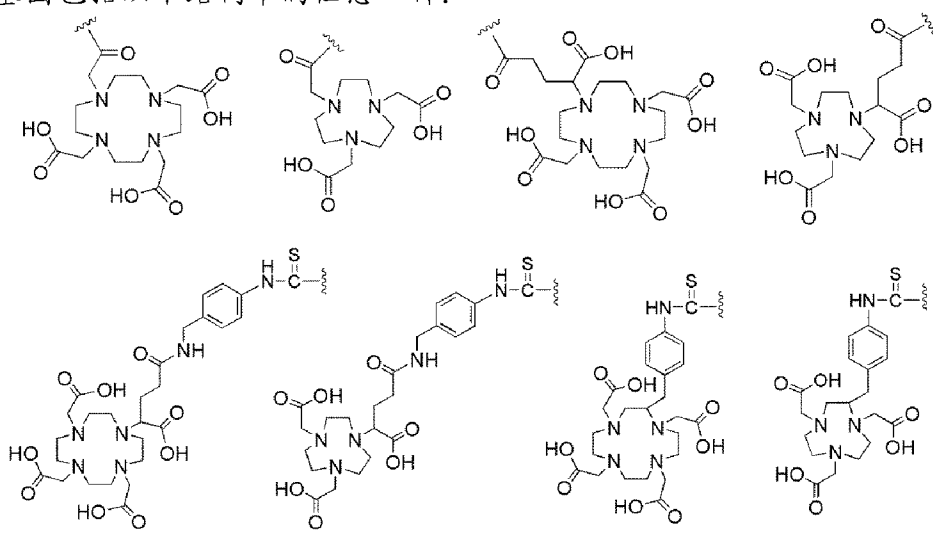
将荷瘤小鼠分为实验组、 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 对照组和生理盐水组,每组6~8只。实验组每只小鼠通过尾静脉注射不同剂量的 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 或 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$; $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ 对照组每只小鼠尾静脉注射37MBq $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$;生理盐水组每只小鼠尾静脉注射相同体积的生理盐水,每天监测肿瘤大小和体重变化。治疗结果如图27所示,与生理盐水组相比,实验组肿瘤体积随着时间推移明显减小,各剂量的 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 均具有明显的肿瘤治疗效果。且低剂量的 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKND01}$ 或 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PKSD01}$ (9.5MBq)和高剂量 $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA617}$ (37MBq)相比疗效相当,说明本发明提供的核素靶向探针显示出良好的应用潜力。

尽管上述实施例对本发明做出了详尽的描述,但它仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部实施例,人们还可以根据本发明实施例在不经创造性劳动前提下获得其他实施例,这些实施例都属于本发明保护范围。

1、一种谷氨酸尿素类化合物，其特征在于，具有式 I 所示的结构：

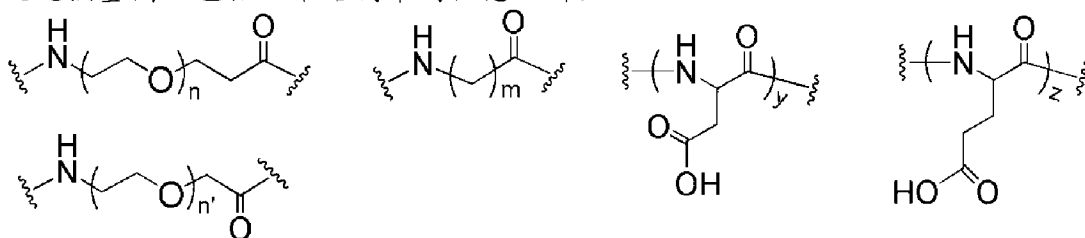


所述式 I 中， R_1 和 R_2 中任一个为  或 ，另一个为待标记基团，所述待标记基团包括以下结构中的任意一种：

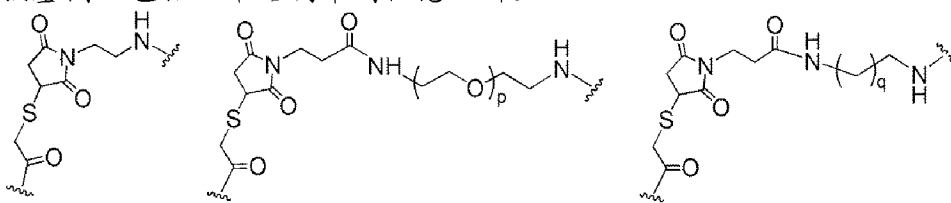


X 存在或不存在，当所述 X 存在时包括连接基团 1 或连接基团 2；

所述连接基团 1 包括以下结构中的任意一种：

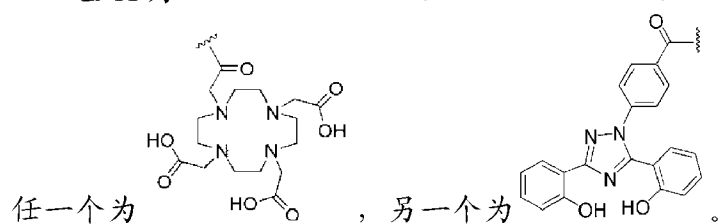
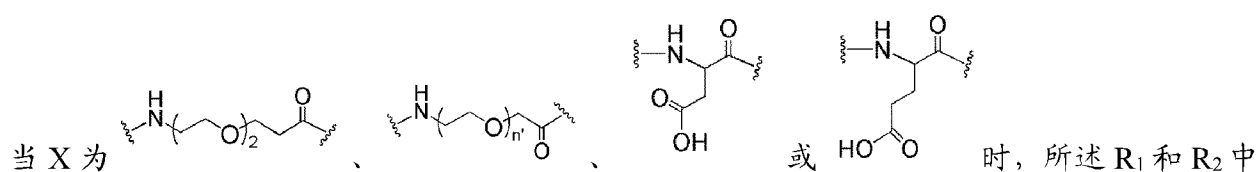
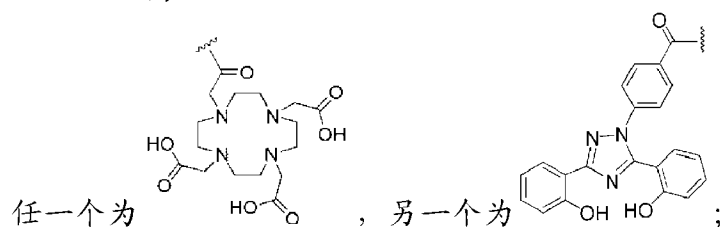
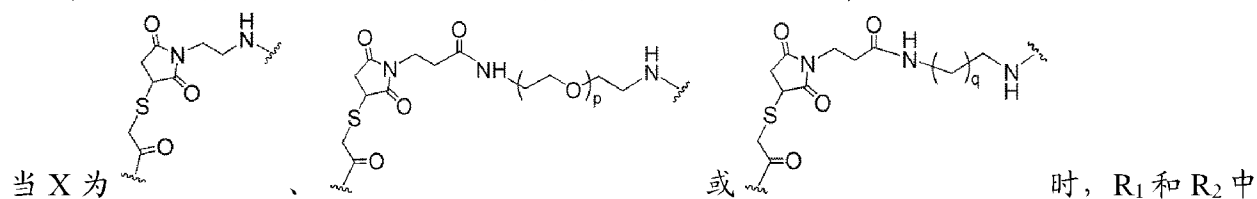
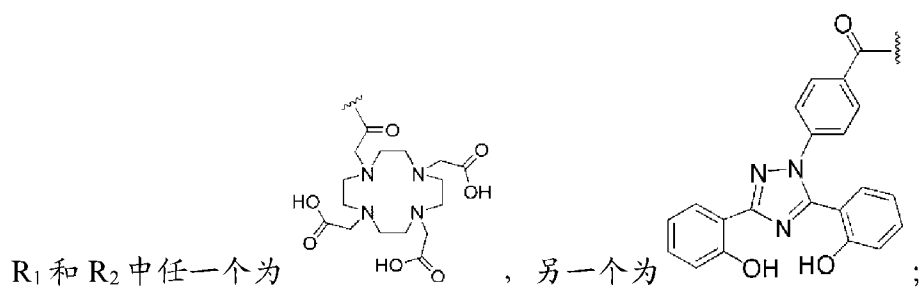


所述连接基团 2 包括以下结构中的任意一种：



其中， n 、 n' 、 m 、 y 、 z 、 p 和 q 独立地为 0~10 之间的整数。

2、根据权利要求 1 所述的谷氨酸尿素类化合物，其特征在于，所述式 I 中，当 X 不存在时，

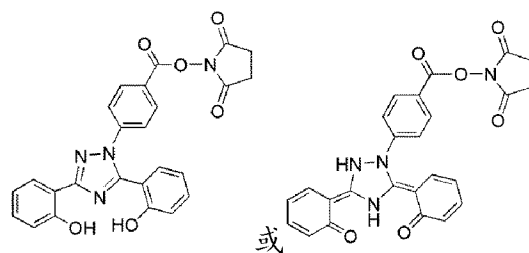


3、权利要求 1 或 2 所述谷氨酸尿素类化合物的制备方法, 其特征在于,

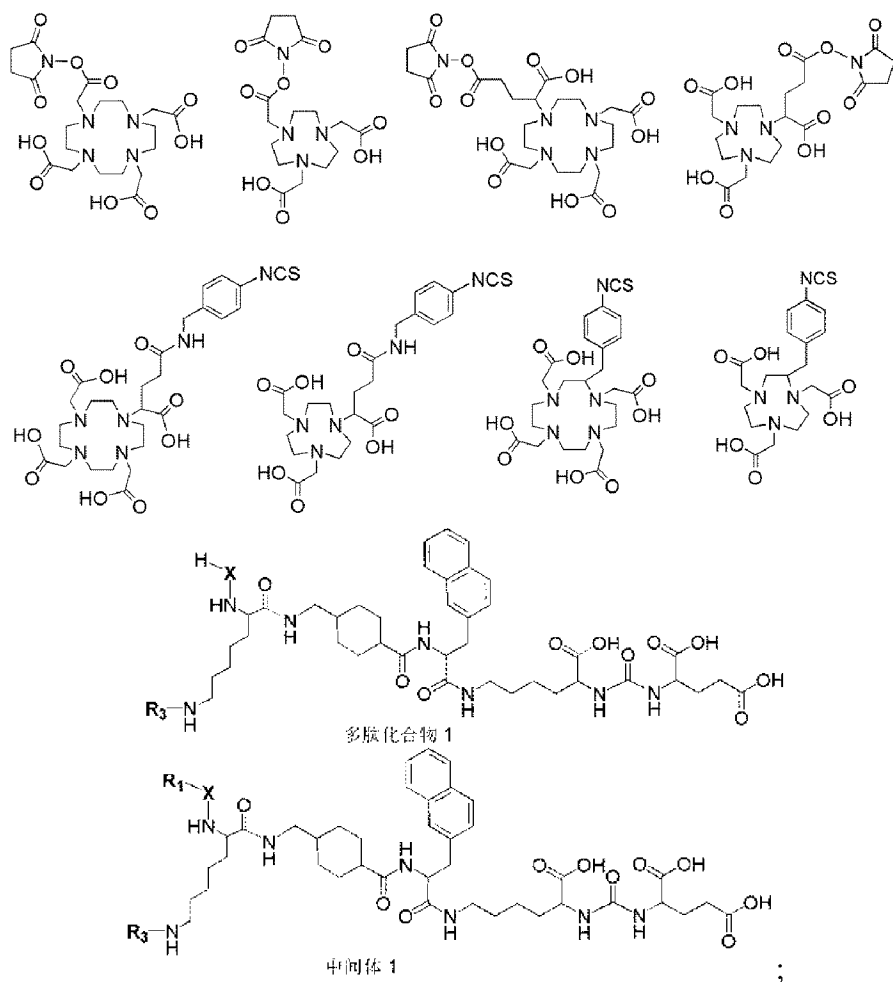
(i) 当 X 不存在或为连接基团 1 时, 所述制备方法包括以下步骤:

将多肽化合物 1 与 R_1 活性化合物进行第一取代反应, 得到中间体 1;

将所述中间体 1 进行脱 R_3 保护基反应后与 R_2 活性化合物进行第二取代反应, 得到所述谷氨酸尿素类化合物;



时, 另一个为以下结构中的任意一种:



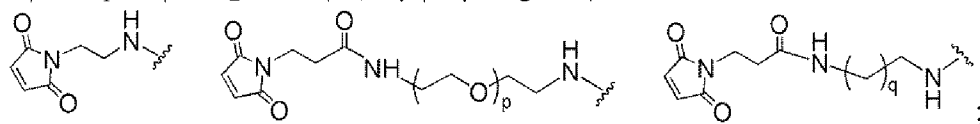
所述多肽化合物 1 和中间体 1 中 X 和 R_1 与所述式 I 中 X 和 R_1 相同； R_3 保护基包括 Boc 保护基、DDE 保护基或 Fmoc 保护基；

(ii) 当 X 为连接基团 2 时，所述制备方法包括以下步骤：

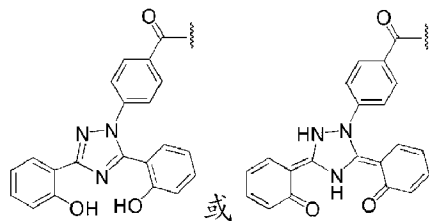
将多肽化合物 2 与 R_1 -L 进行第三取代反应，得到中间体 2；

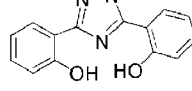
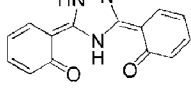
将所述中间体 2 与 R_2 活性化合物进行第四取代反应，得到所述谷氨酸尿素类化合物；

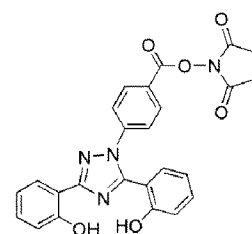
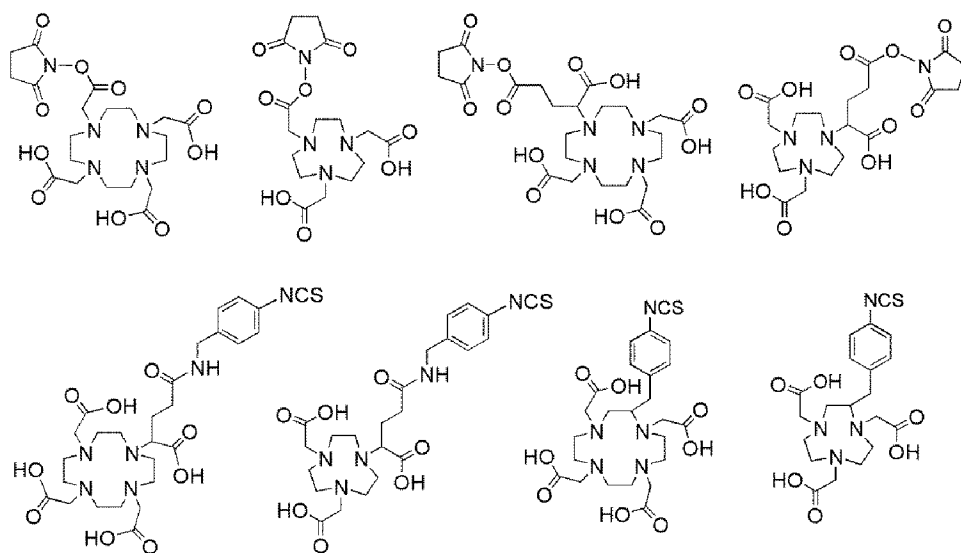
所述 R_1 -L 中 L 包括以下结构中的任意一种：



所述 L 中 p 和 q 与所述连接基团 2 中相同；

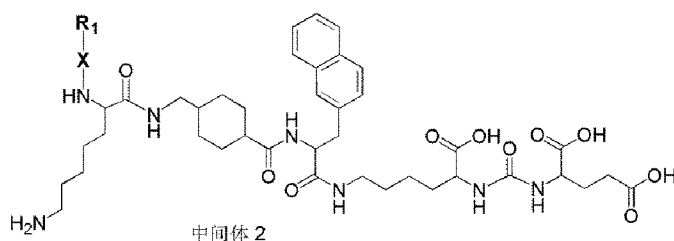
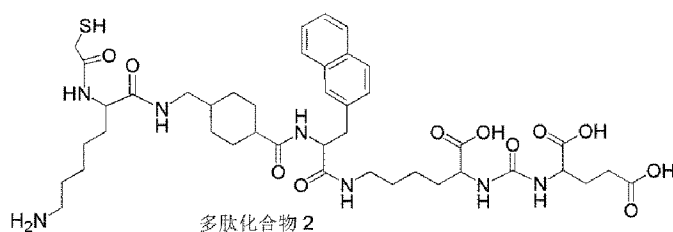
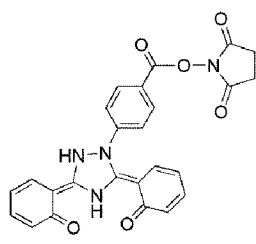


当所述 R_1 -L 中的 R_1 为  或  时，所述 R_2 活性化合物为以下结构中的任意一种：



当所述 R_1-L 中的 R_1 为所述待标记基团时, 所述 R_2 活性化合物为

或



所述多肽化合物 2 和中间体 2 中 X 和 R_1 与所述式 I 中 X 和 R_1 相同。

4、根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于, 所述多肽化合物 1 与 R_1 活性化合物的摩尔比为 1: 1~5;

所述第一取代反应在高沸点溶剂和碱性试剂存在条件下进行; 所述高沸点溶剂包括 N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜和 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或几种; 所述碱性试剂为有机碱; 所述多肽化合物 1 与碱性试剂的摩尔比为 1: 1~10; 所述第一取代反应的温度为 25~60℃, 时间为 1~24h。

5、根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述脱R₃保护基反应在水合肼溶液或三氟乙酸存在条件下进行；所述水合肼溶液中水合肼的质量百分含量为1~10；

所述脱R₃保护基反应的温度为0~37℃，时间为1~12h；

所述第二取代反应在高沸点溶剂和碱性试剂存在条件下进行；所述高沸点溶剂包括N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或几种；所述碱性试剂为有机碱；所述中间体1与碱性试剂的摩尔比为1:1~10；所述第二取代反应的温度为25~60℃，时间为1~24h。

6、根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述多肽化合物2与R₁-L的摩尔比为1:1~5；

所述第三取代反应在溶剂存在条件下进行，所述溶剂包括高沸点有机溶剂和/或PBS；所述高沸点有机溶剂包括N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或几种；所述PBS的pH值为7~8；所述第三取代反应的温度为25~60℃，时间为1~24h。

7、根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述中间体2与R₂活性化合物的摩尔比为1:1~5；

所述第四取代反应在高沸点溶剂和碱性试剂存在条件下进行；所述高沸点溶剂包括N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或几种；所述碱性试剂为有机碱；所述中间体2与碱性试剂的摩尔比为1:1~10；所述第四取代反应的温度为25~60℃，时间为1~24h。

8、一种谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐，其特征在于，由谷氨酸尿素类化合物与酸或碱进行反应得到；所述谷氨酸尿素类化合物为权利要求1或2所述的谷氨酸尿素类化合物或权利要求3~7任一项所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。

9、根据权利要求8所述的谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐，其特征在于，所述药学上可接受的盐包括三氟乙酸盐、磷酸盐、甲酸盐、醋酸盐、钾盐或钠盐。

10、一种核素靶向探针，其特征在于，由权利要求1或2所述的谷氨酸尿素类化合物或权利要求8或9所述谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐中待标记基团与标记核素进行配位反应得到。

11、根据权利要求10所述的核素靶向探针，其特征在于，所述标记核素包括¹⁸F、⁴⁷Sc、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、⁸⁶Y、⁸⁹Sr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹¹¹In、¹¹⁹Sb、¹⁴⁹Tb、¹⁵³Sm、¹⁵⁷Gd、¹⁶¹Tb、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²¹²Pb、²¹²Bi、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁷Th和²²⁵Ac中的至少一种。

12、权利要求10或11所述核素靶向探针的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

将谷氨酸尿素类化合物或其药学上可接受的盐与标记核素进行配位反应，得到核素靶向探针或核素靶向探针的药学上可接受的盐；所述谷氨酸尿素类化合物或其药学上可接受的盐为权利要求1或2所述的谷氨酸尿素类化合物或权利要求3~7任一项所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物或权利要求8或9所述谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐。

13、一种核素靶向探针的药学上可接受的盐，其特征在于，由核素靶向探针或谷氨酸尿素类化合物进行成盐反应得到；所述核素靶向探针为权利要求10~11任一项所述的核素靶向探针或权利要求12所述制备方法制得的核素靶向探针；所述谷氨酸尿素类化合物为权利要求1或2所述的谷氨酸尿素类化合物或权利要求3~7任一项所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物。

14、一种药物组合物，其特征在于，包括活性组分和药学上可接受的辅料；所述活性组分包括谷氨酸尿素类化合物、核素靶向探针、权利要求8或9所述的谷氨酸尿素类化合物药学上可接受的盐和权利要求13核素靶向探针的药学上可接受的盐中的一种或几种；所述谷氨酸尿素类化合物为权利要求1或2所述的谷氨酸尿素类化合物或权利要求3~7任一项所述制备方法制得的谷氨酸尿素类化合物；所述核素靶向探针为权利要求10~11任一项所述的核素靶向探针或权利要求12所述制备方法制得的核素靶向探针。

15、权利要求1或2所述的谷氨酸尿素类化合物、权利要求3~7任一项所述制备方法制得

的谷氨酸尿素类化合物、权利要求 8 或 9 所述的谷氨酸尿素类化合物的药学上可接受的盐、权利要求 10~11 任一项所述的核素靶向探针、权利要求 12 所述制备方法制得的核素靶向探针、权利要求 13 所述的核素靶向探针的药学上可接受的盐或权利要求 14 所述的药物组合物在制备 PSMA 蛋白介导的疾病的治疗药物或诊断药物中的应用。

16、根据权利要求 15 所述的应用，其特征在于，所述 PSMA 蛋白介导的疾病包括肿瘤。

17、根据权利要求 16 所述的应用，其特征在于，所述肿瘤包括前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、结直肠癌、骨骼组织肉瘤、结缔组织肉瘤、肾细胞癌、胃癌、胰腺癌、鼻咽癌、头颈癌、神经内分泌瘤和皮肤黑色素瘤中的一种或几种。

18、根据权利要求 15 所述的应用，其特征在于，所述治疗的方式包括核素靶向治疗和/或化学治疗。

19、根据权利要求 15 所述的应用，其特征在于，所述诊断的方式包括单光子发射计算机断层成像、正电子发射断层成像和核磁共振成像中的一种或几种。

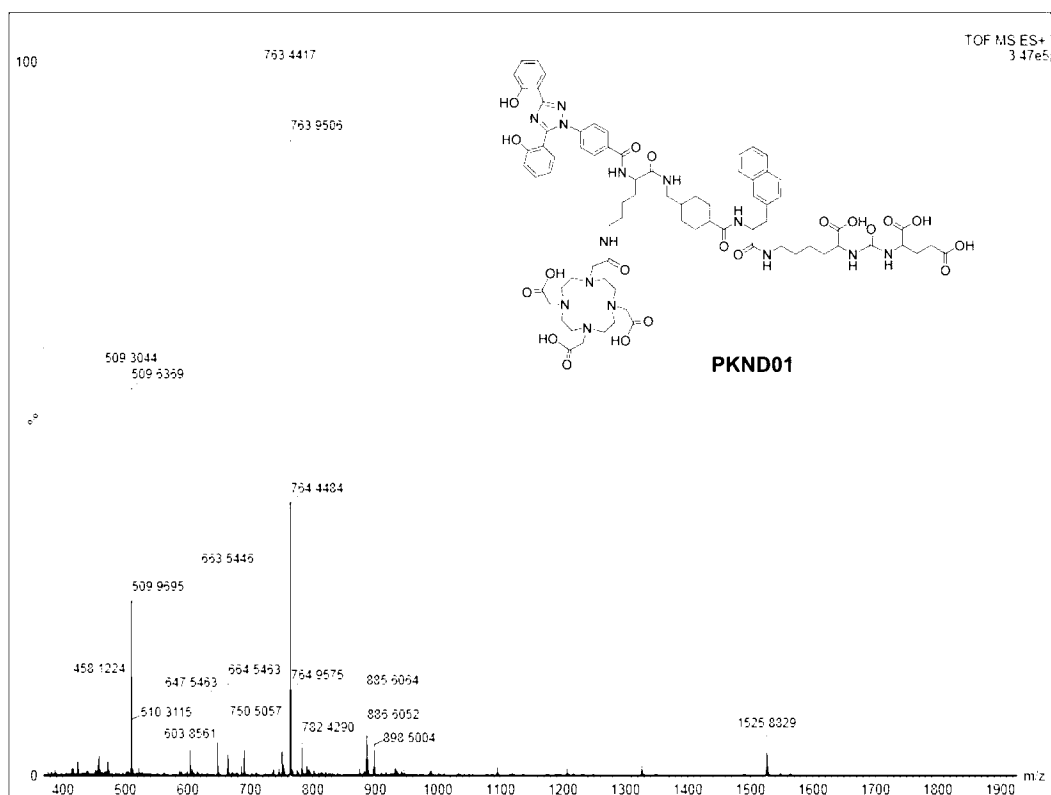


图 1

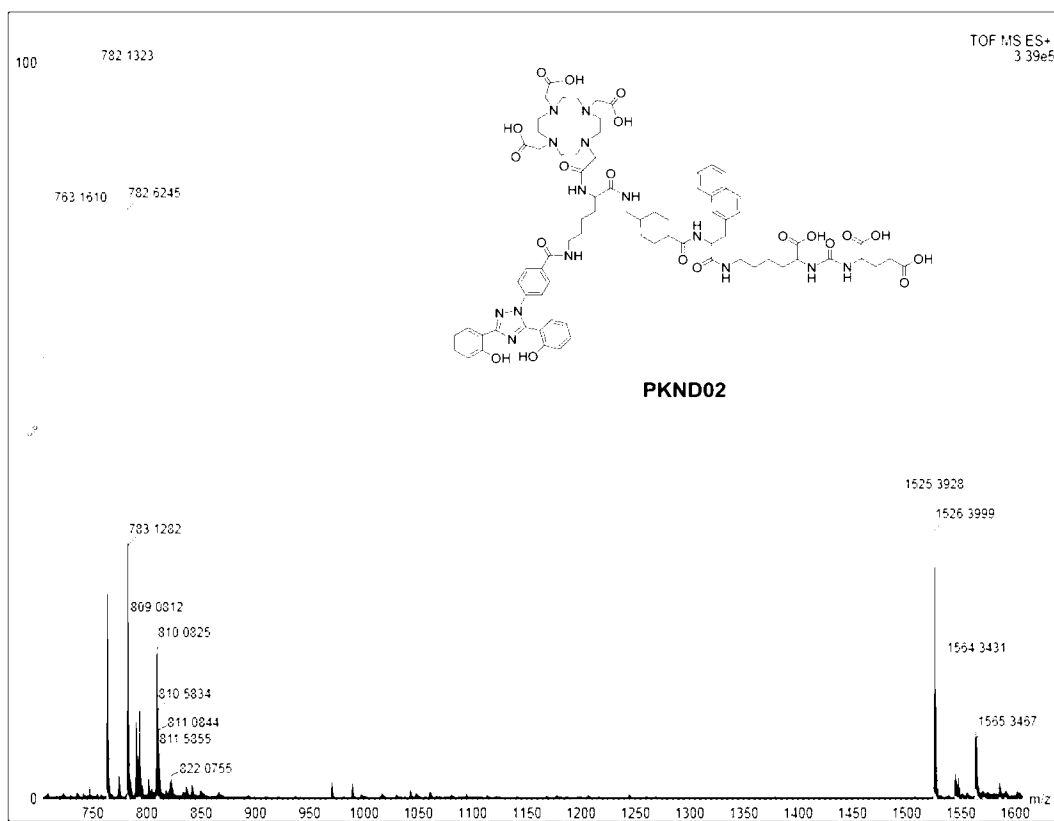


图 2

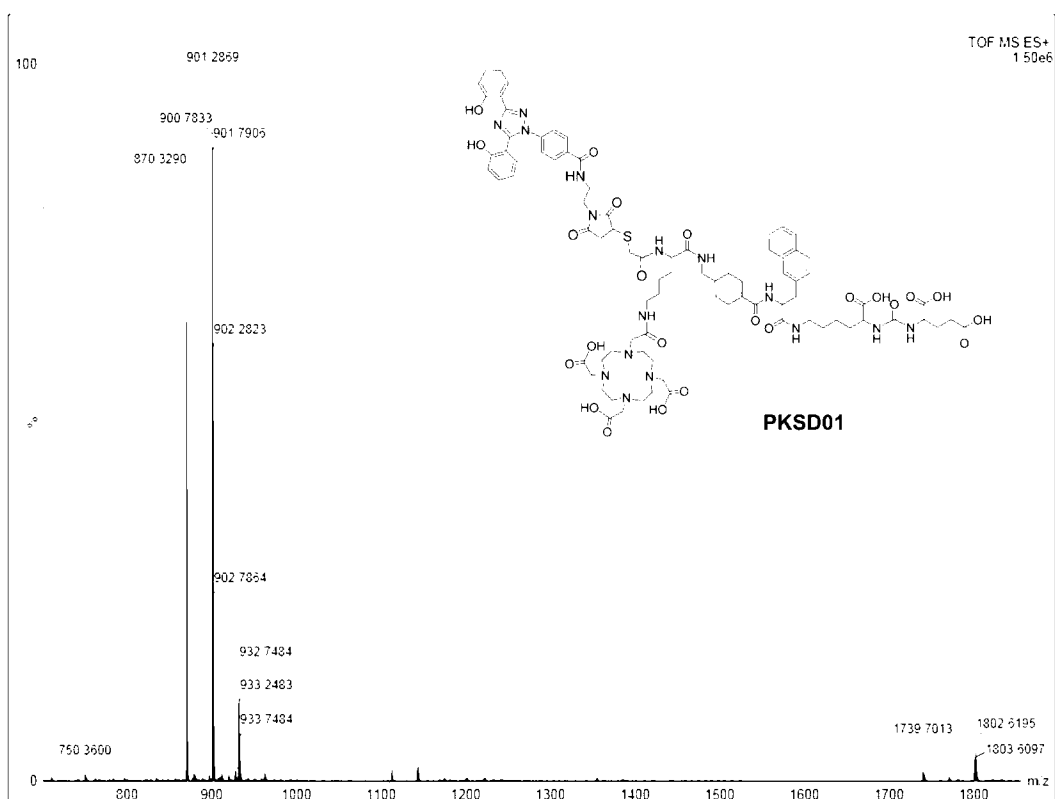


图 3

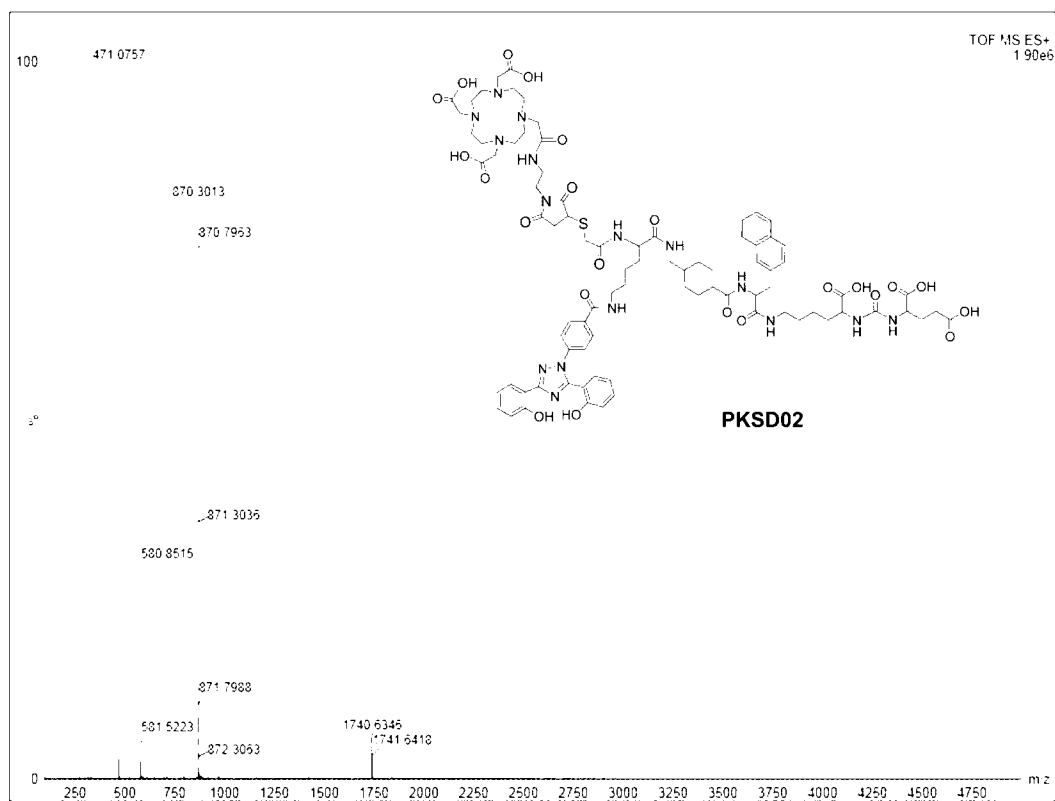


图 4

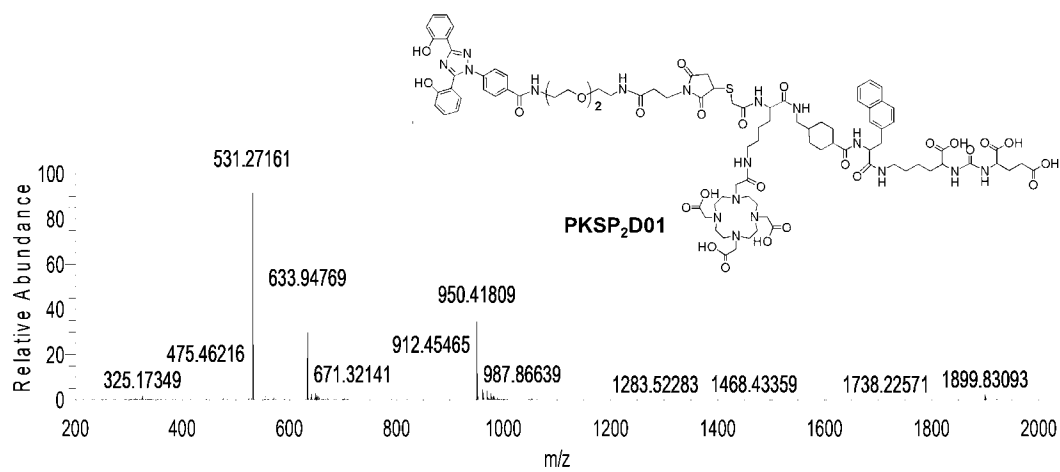


图 5

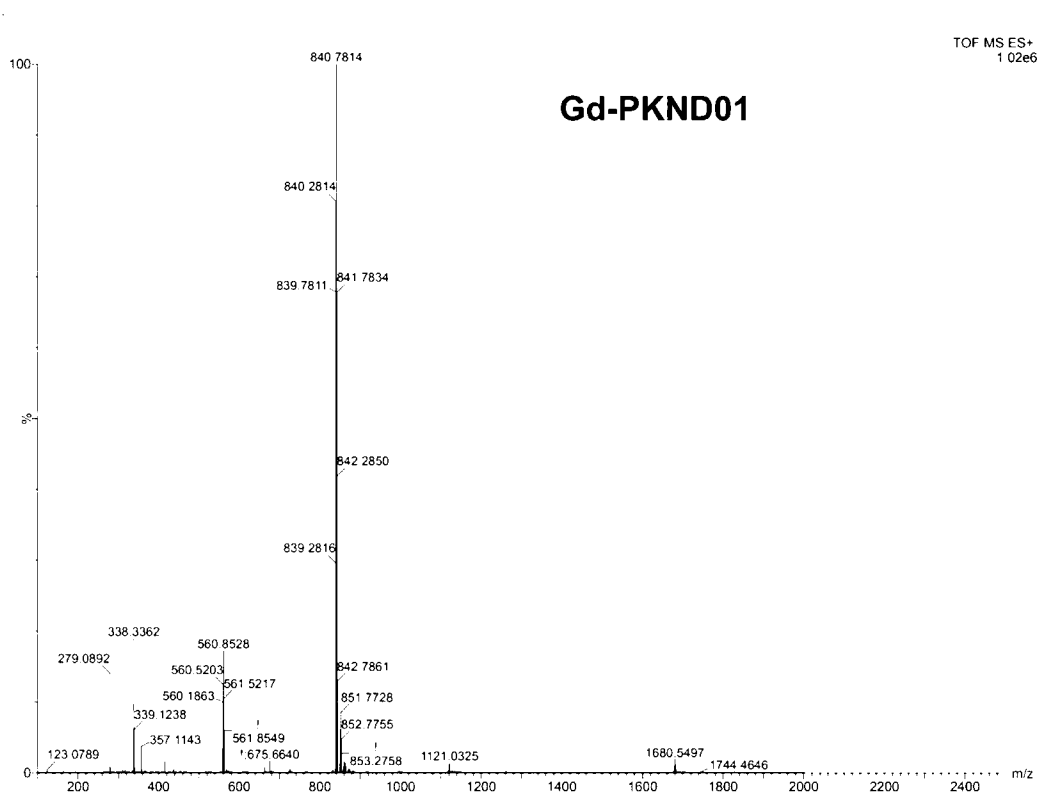


图 6

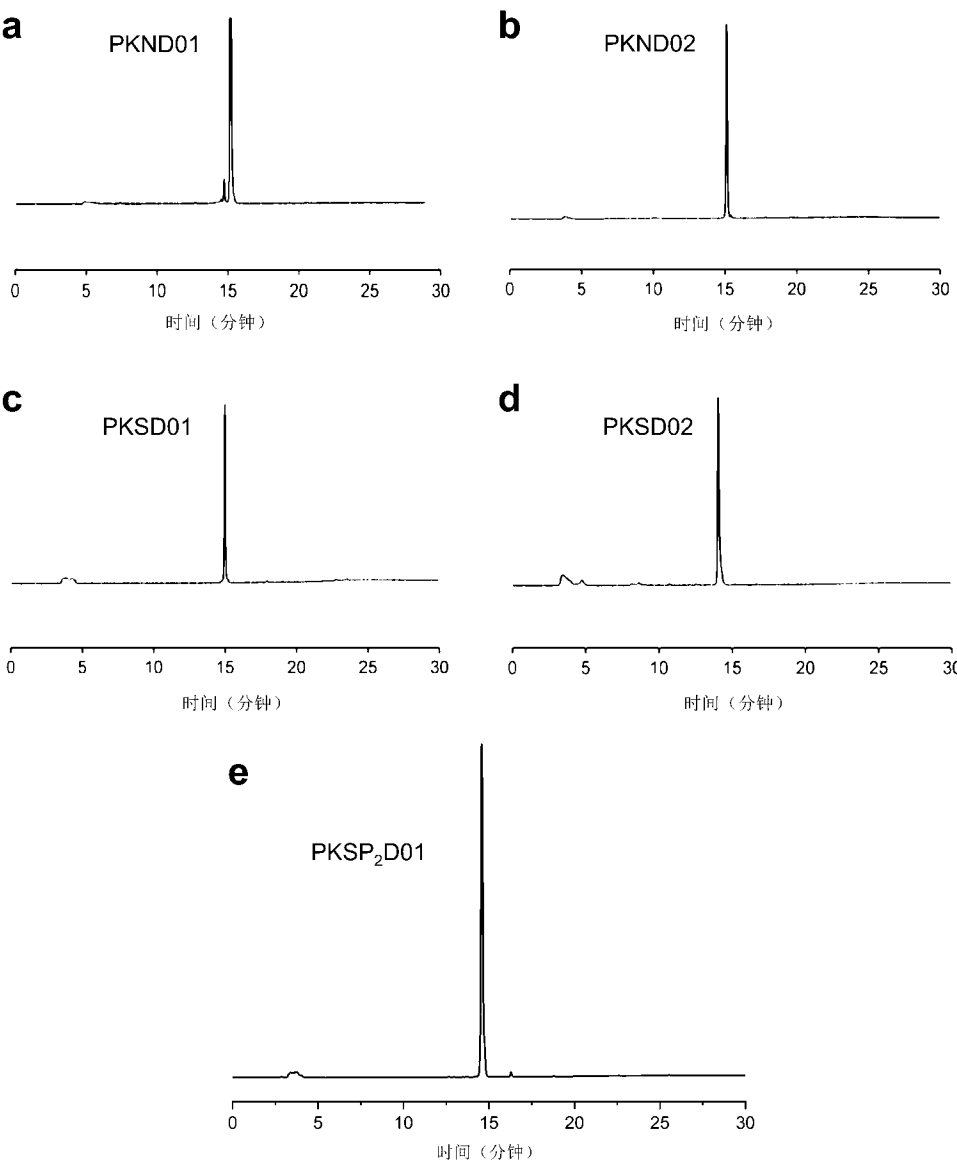


图 7

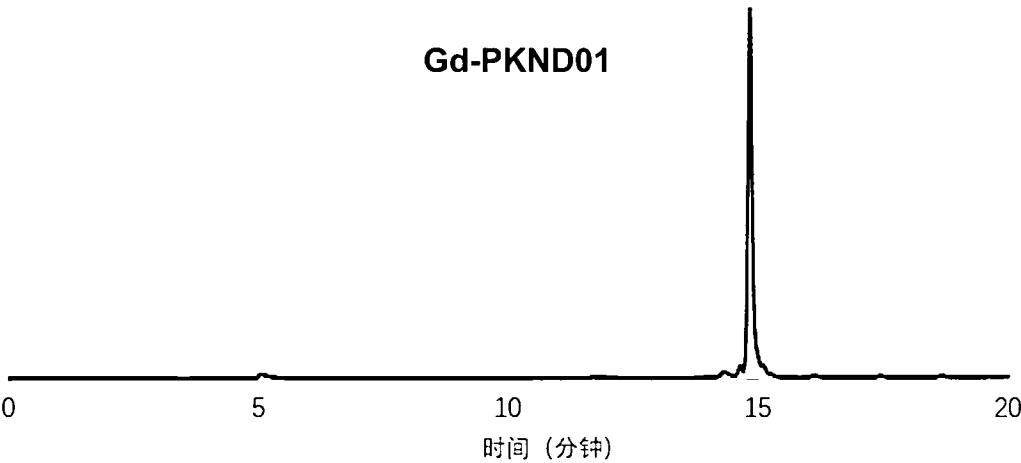


图 8

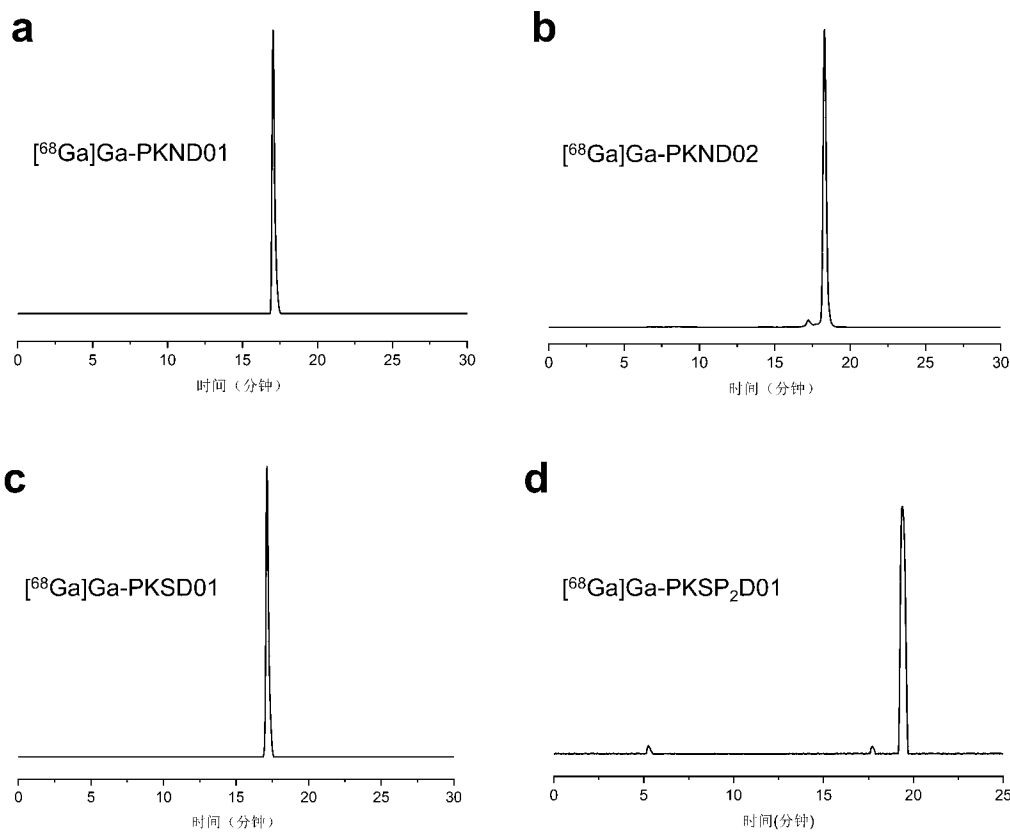


图 9

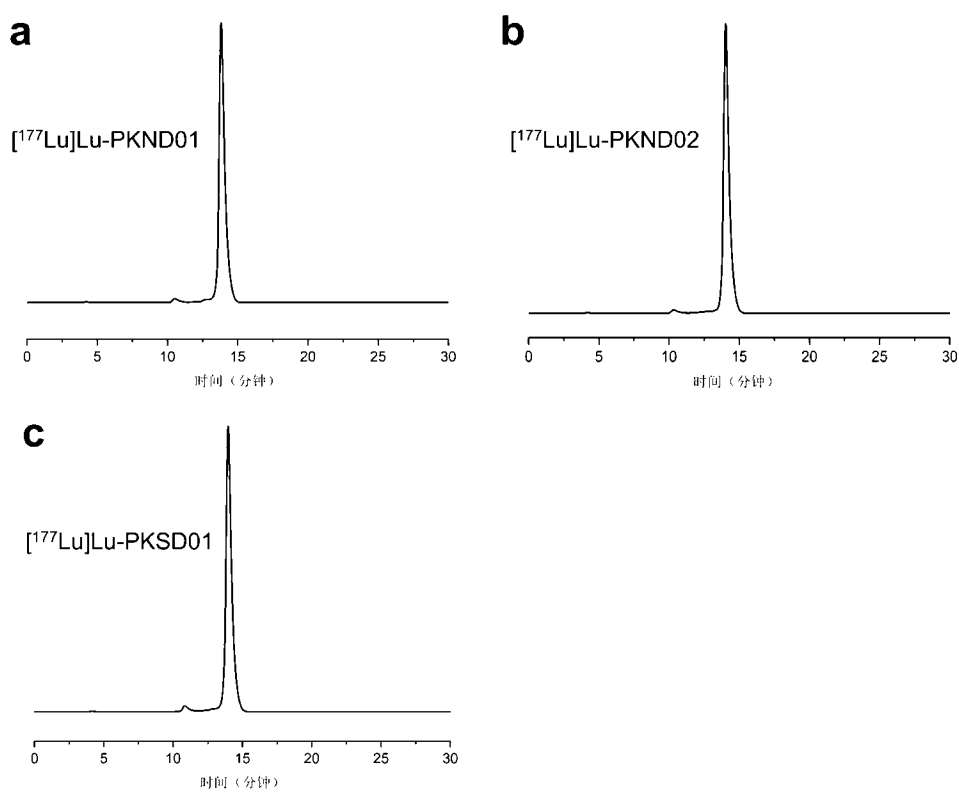


图 10

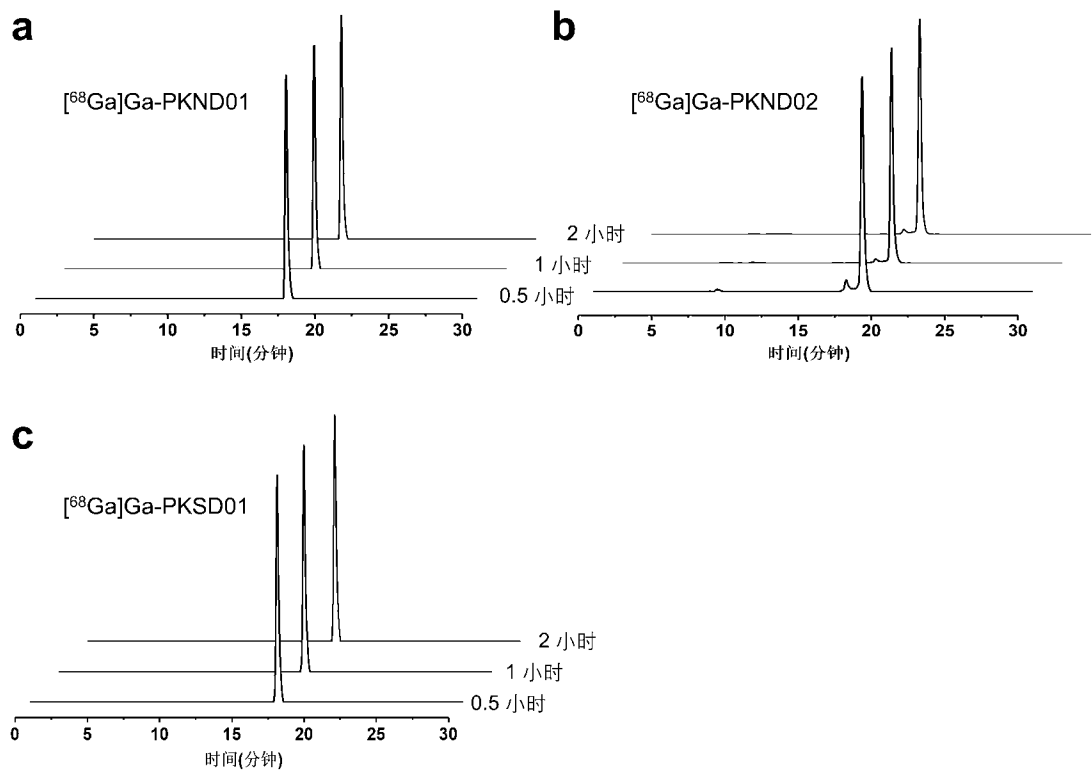


图 11

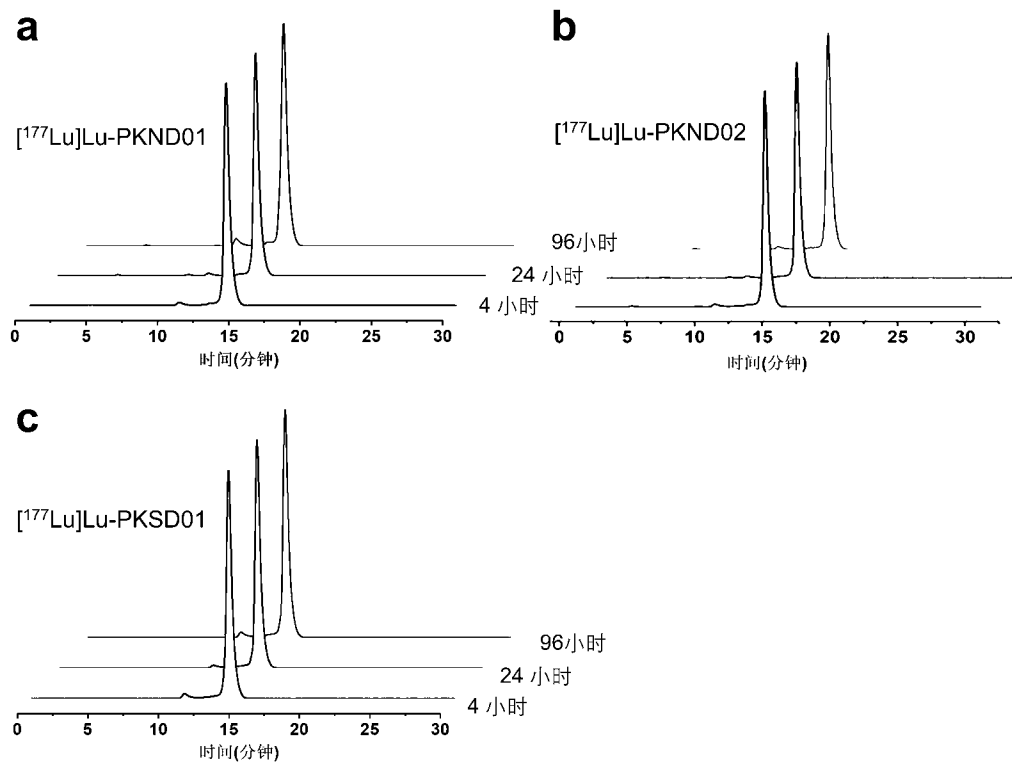


图 12

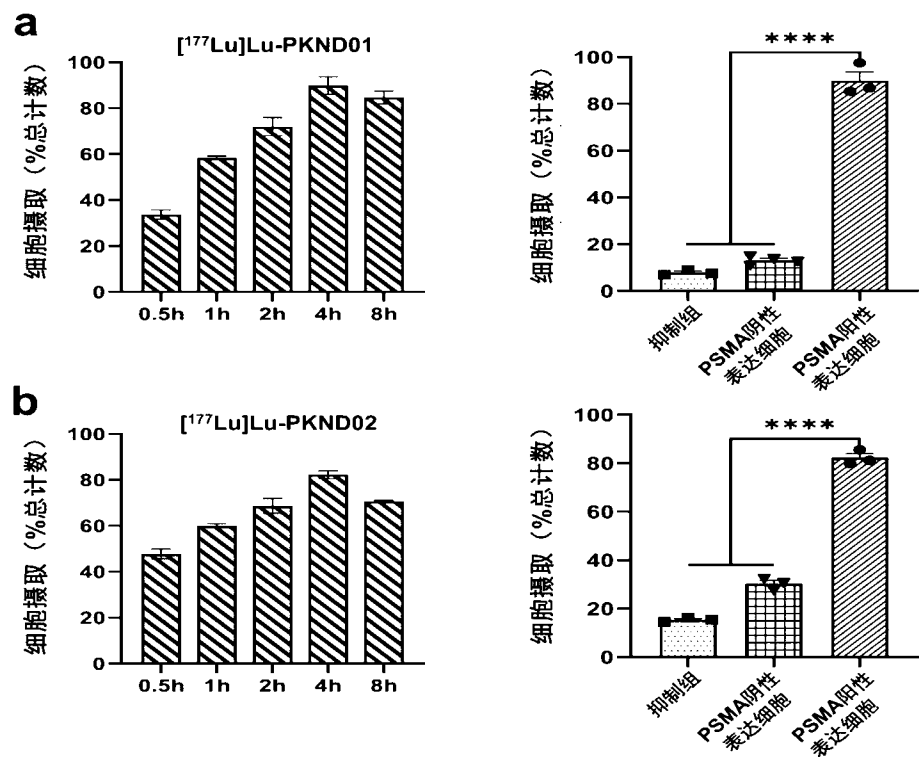


图 13

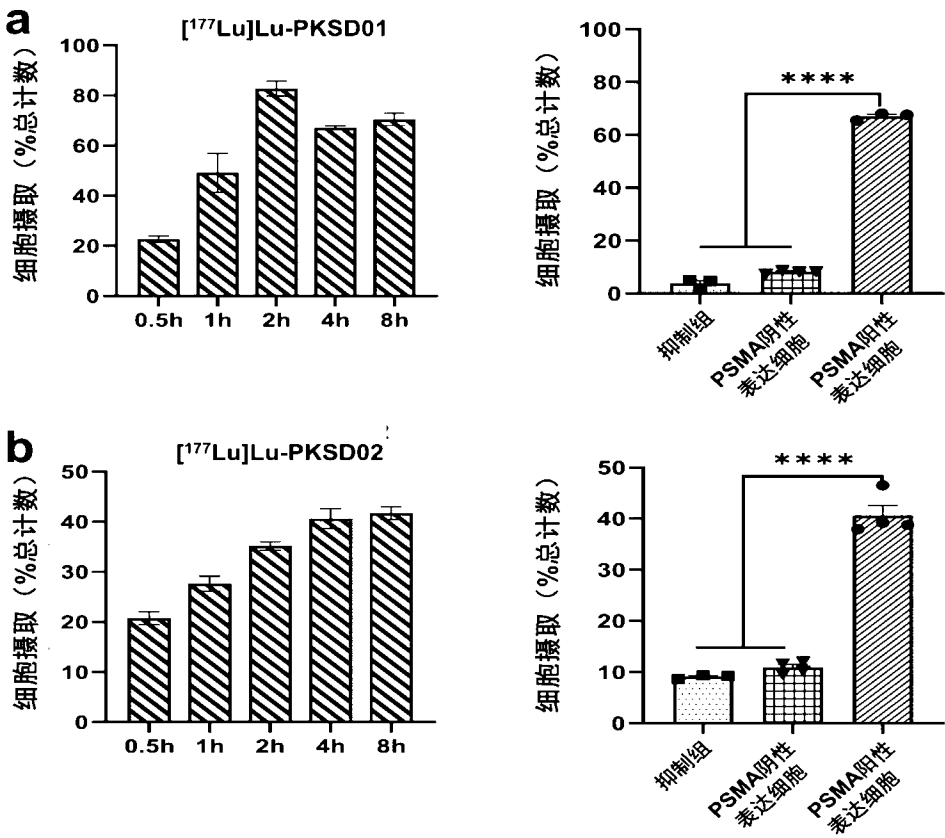


图 14

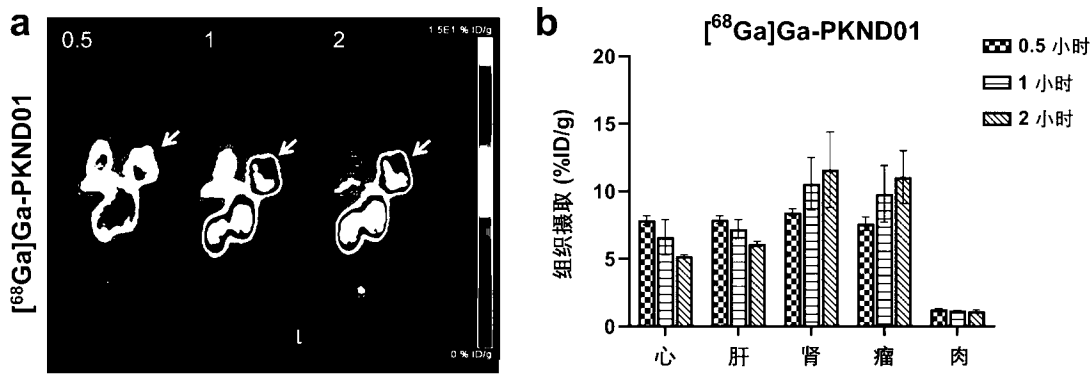


图 15

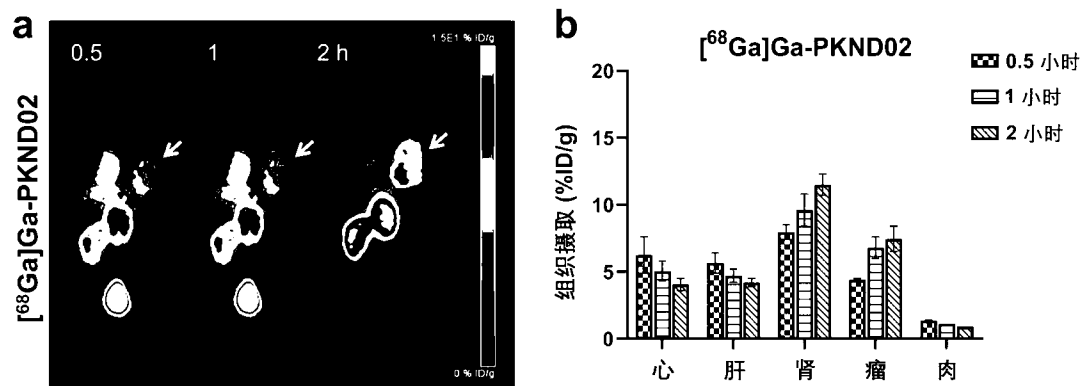


图 16

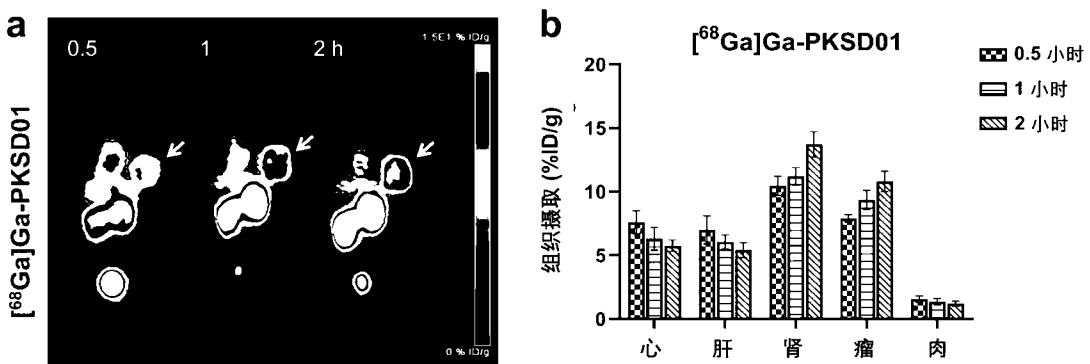


图 17

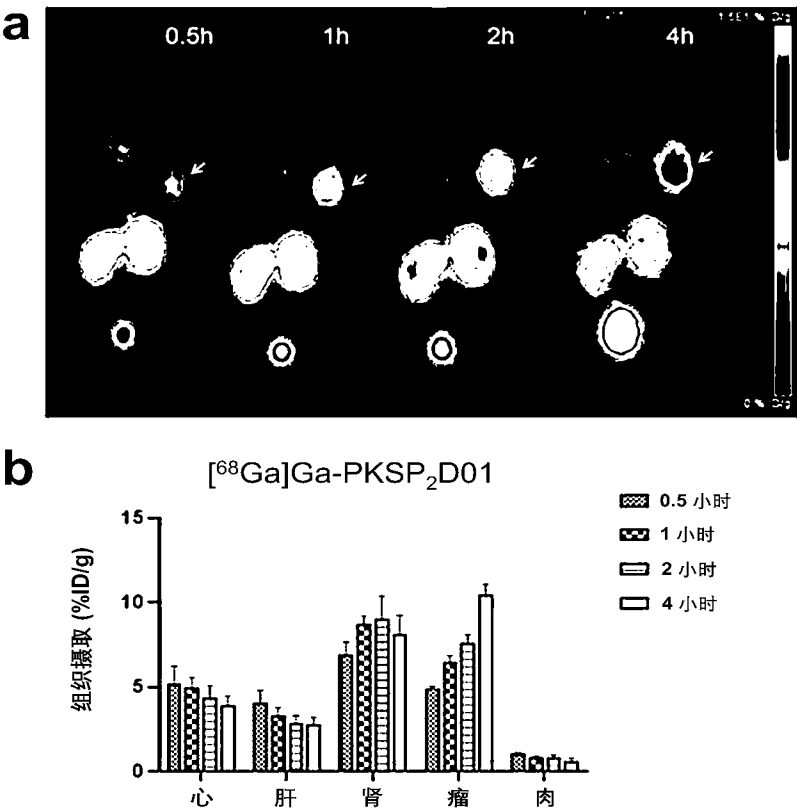


图 18

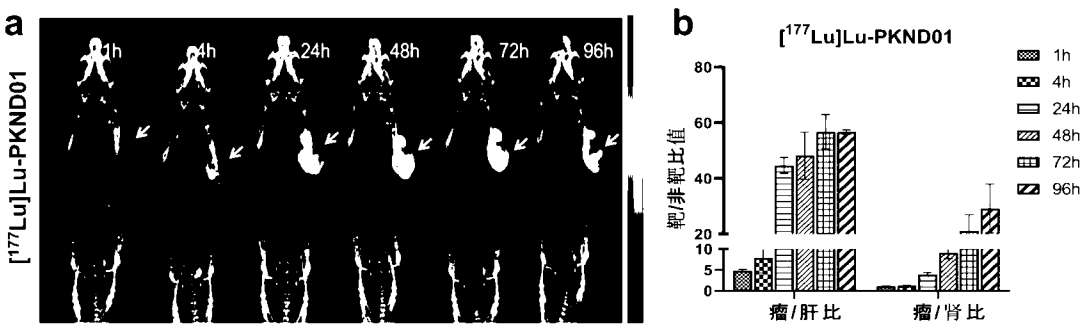


图 19

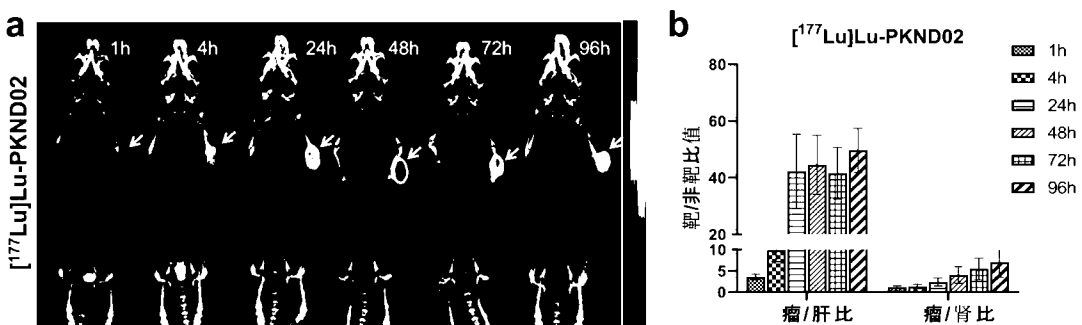


图 20

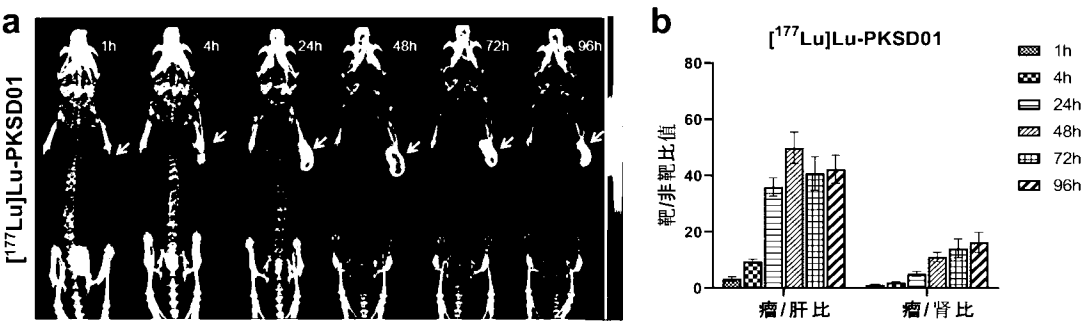


图 21

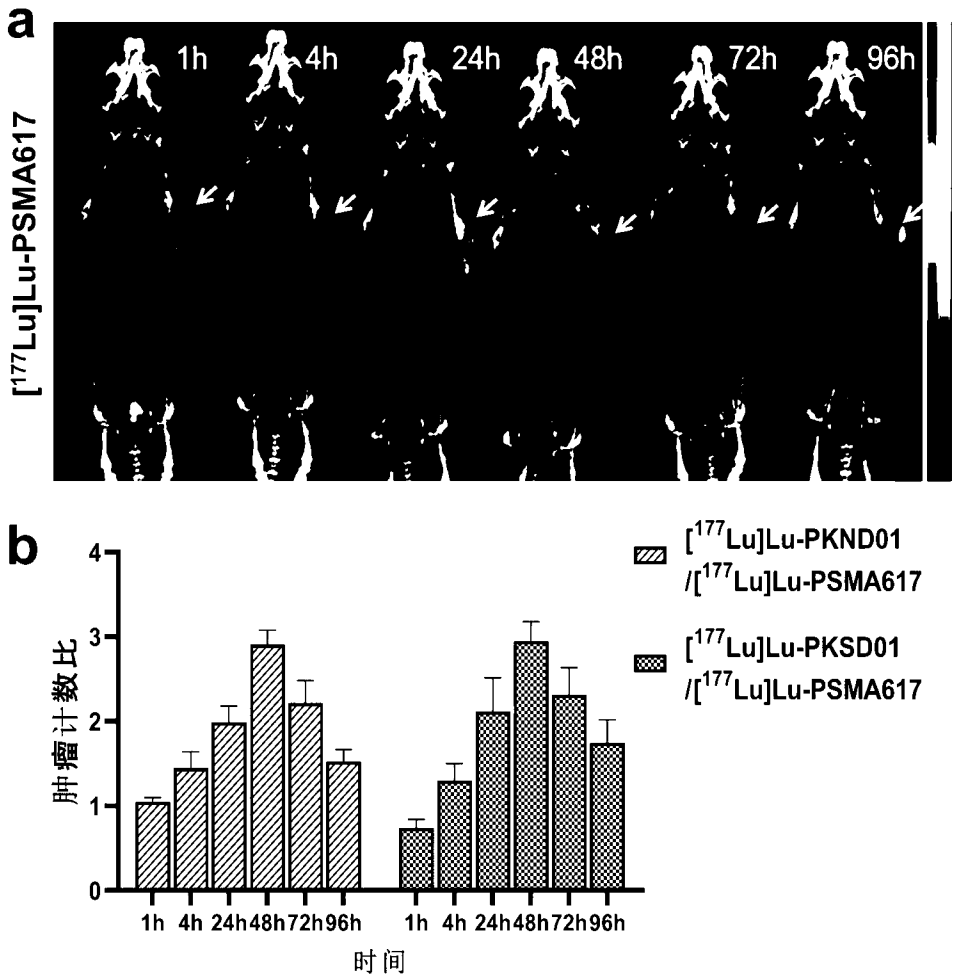


图 22

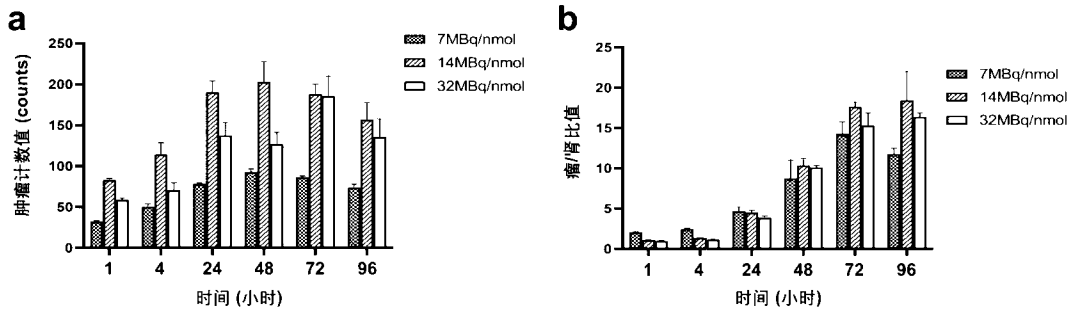


图 23

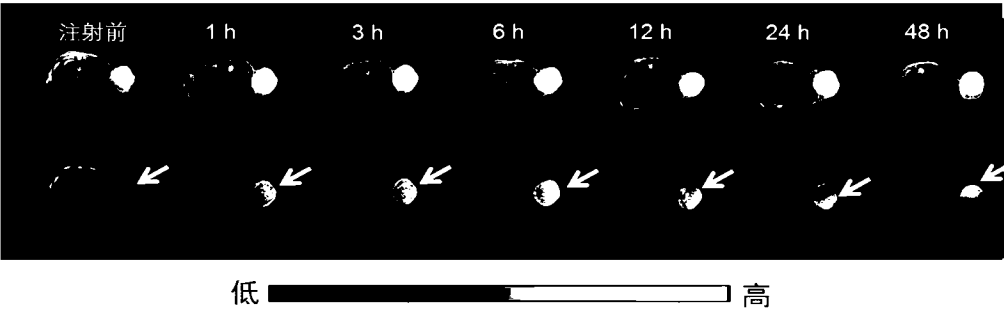


图 24

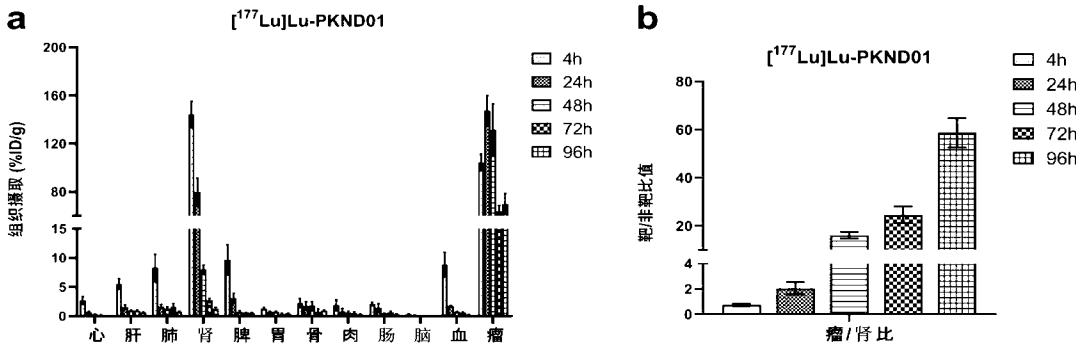


图 25

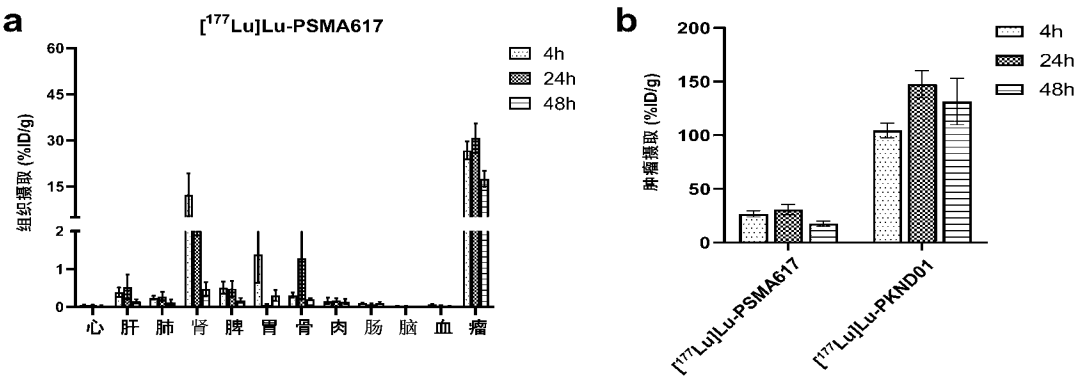


图 26

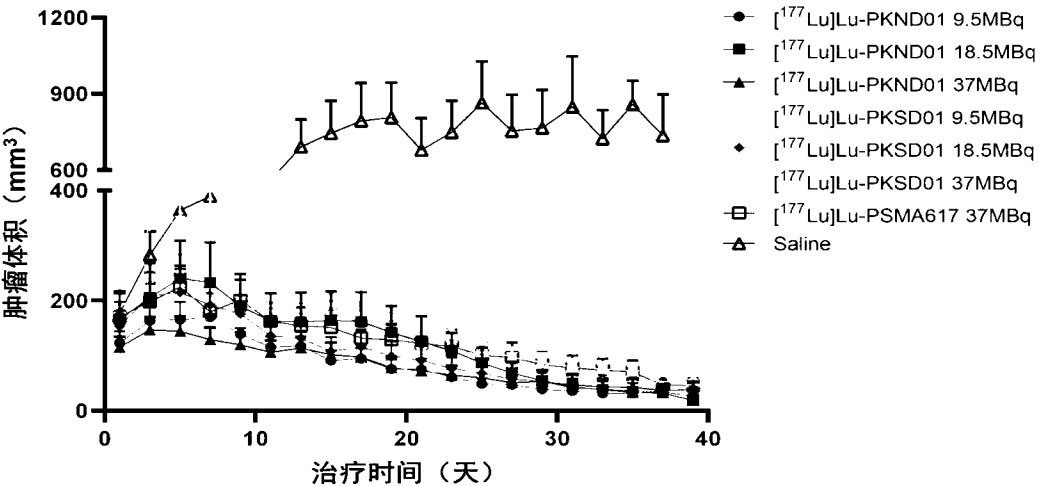


图 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/128478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/555(2006.01)i; A61K 31/4192(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, ENTXT, DWPI, 中国知网, CNKI, 万方数据库, WANFANG, Web of science, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Registry, Caplus, Marpat: 厦门大学, 郭志德, 程星星, 张现忠, 刘宏武, 王雪琪, 谷氨酸, 尿素, 核素, 靶向, 探针, 前列腺特异性膜抗原, 地拉罗司, 成像, 肿瘤, glutamate?, glutamic acid?, urea?, Nuclid?, target?, probe?, PSMA, prostate specific?, antigen?, DFX, deferasirox?, imag?, ?cancer?, ?tumour?, ?tumor?.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 116507630 A (BEIJING NORMAL UNIVERSITY) 28 July 2023 (2023-07-28) entire document, in particular, claims 1-10, and description, pages 30-31	1-19
A	CN 108541302 A (FIVE ELEVEN PHARMA, INC.) 14 September 2018 (2018-09-14) entire document	1-19
A	CN 101784192 A (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 21 July 2010 (2010-07-21) entire document	1-19
A	CN 114096264 A (ENDOCYTE INC.) 25 February 2022 (2022-02-25) entire document	1-19
A	CN 115427051 A (BEIJING XUANYI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 02 December 2022 (2022-12-02) entire document	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2024

Date of mailing of the international search report

08 April 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/128478**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021195064 A1 (THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 30 September 2021 (2021-09-30) entire document	1-19
A	CN 114984255 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 02 September 2022 (2022-09-02) entire document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/128478

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	116507630	A	28 July 2023	None			
CN	108541302	A	14 September 2018	KR	20180098373	A	03 September 2018
				AU	2016380151	A1	19 July 2018
				DK	3397968	T3	01 November 2021
				US	2017189568	A1	06 July 2017
				US	10688200	B2	23 June 2020
				HK	1255215	A1	09 August 2019
				AU	2023203682	A1	06 July 2023
				WO	2017116994	A1	06 July 2017
				MX	2018008168	A	20 February 2019
				JP	2019508374	A	28 March 2019
				JP	6850027	B2	31 March 2021
				EP	3397968	A1	07 November 2018
				EP	3397968	A4	27 November 2019
				EP	3397968	B1	29 September 2021
				CA	3010295	A1	06 July 2017
				CA	3010295	C	26 September 2023
				SG	11201805380	YA	30 July 2018
				IL	260342	A	30 August 2018
				EA	201891544	A1	30 November 2018
				CN	108541302	B	14 February 2023
CN	101784192	A	21 July 2010	HK	1215249	A1	19 August 2016
				EP	2921482	A2	23 September 2015
				EP	2921482	A3	04 November 2015
				EP	2921482	B1	05 September 2018
				ES	2700234	T3	14 February 2019
				EP	2170075	A2	07 April 2010
				EP	2170075	A4	14 December 2011
				EP	2170075	B1	03 December 2014
				WO	2009002529	A2	31 December 2008
				WO	2009002529	A3	12 February 2009
				CA	2694266	A1	31 December 2008
				CA	2694266	C	14 June 2016
				AU	2008269094	A1	31 December 2008
				AU	2008269094	B2	09 April 2015
				CA	2926573	A1	31 December 2008
				CA	2926573	C	28 August 2018
				US	2011064657	A1	17 March 2011
				US	9044468	B2	02 June 2015
				US	2015246144	A1	03 September 2015
				US	9694091	B2	04 July 2017
				EP	3466928	A1	10 April 2019
				US	2018085478	A1	29 March 2018
				US	10039845	B2	07 August 2018
				JP	2010532754	A	14 October 2010
				JP	5680409	B2	04 March 2015
				CN	101784192	B	18 March 2015
CN	114096264	A	25 February 2022	US	2022220085	A1	14 July 2022
				JP	2022538379	A	02 September 2022
				EP	3972627	A1	30 March 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/128478

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)		
							EP 3972627 A4			21 June 2023		
							WO 2020236808 A1			26 November 2020		
CN 115427051 A				02 December 2022			WO 2021178818 A2			10 September 2021		
							WO 2021178818 A3			28 October 2021		
							KR 20220150356 A			10 November 2022		
							EP 4114417 A2			11 January 2023		
							AU 2021231864 A1			08 September 2022		
							TW 202144011 A			01 December 2021		
							JP 2023516965 A			21 April 2023		
							CA 3169880 A1			10 September 2021		
							MX 2022010884 A			02 December 2022		
WO 2021195064 A1				30 September 2021			US 2023303503 A1			28 September 2023		
CN 114984255 A				02 September 2022			CN 114984255 B			26 September 2023		

A. 主题的分类

C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/555(2006.01)i; A61K 31/4192(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, ENTXT, DWPI, 中国知网, 万方数据库, Web of science, 百度学术, Registry, Caplus, Marpat, 厦门大学, 郭志德, 程星星, 张现忠, 刘宏武, 王雪琪, 谷氨酸, 尿素, 核素, 靶向, 探针, 前列腺特异性膜抗原, 地拉罗司, 成像, 肿瘤, glutamate?, glutamic acid?, urea?, Nuclid?, target?, probe?, PSMA, prostate specific?, antigen?, DFX, deferasirox?, imag?, ?cancer?, ?tumour?, ?tumor?。

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 116507630 A (北京师范大学) 2023年7月28日 (2023 - 07 - 28) 全文, 尤其权利要求1-10, 说明书第30-31页	1-19
A	CN 108541302 A (五一一制药股份有限公司) 2018年9月14日 (2018 - 09 - 14) 全文	1-19
A	CN 101784192 A (约翰·霍普金斯大学) 2010年7月21日 (2010 - 07 - 21) 全文	1-19
A	CN 114096264 A (因多塞特股份有限公司) 2022年2月25日 (2022 - 02 - 25) 全文	1-19
A	CN 115427051 A (北京轩义医药科技有限公司) 2022年12月2日 (2022 - 12 - 02) 全文	1-19
A	WO 2021195064 A1 (UNIV TEXAS) 2021年9月30日 (2021 - 09 - 30) 全文	1-19

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

★ 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年1月15日

国际检索报告邮寄日期

2024年4月8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

郭军霞

电话号码 (+86) 020-28958988

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 114984255 A (苏州大学) 2022年9月2日 (2022 - 09 - 02) 全文	1-19

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/128478

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	116507630	A	2023年7月28日	无			
CN	108541302	A	2018年9月14日	KR	20180098373	A	2018年9月3日
				AU	2016380151	A1	2018年7月19日
				DK	3397968	T3	2021年11月1日
				US	2017189568	A1	2017年7月6日
				US	10688200	B2	2020年6月23日
				HK	1255215	A1	2019年8月9日
				AU	2023203682	A1	2023年7月6日
				WO	2017116994	A1	2017年7月6日
				MX	2018008168	A	2019年2月20日
				JP	2019508374	A	2019年3月28日
				JP	6850027	B2	2021年3月31日
				EP	3397968	A1	2018年11月7日
				EP	3397968	A4	2019年11月27日
				EP	3397968	B1	2021年9月29日
				CA	3010295	A1	2017年7月6日
				CA	3010295	C	2023年9月26日
				SG	11201805380	YA	2018年7月30日
				IL	260342	A	2018年8月30日
				EA	201891544	A1	2018年11月30日
				CN	108541302	B	2023年2月14日
CN	101784192	A	2010年7月21日	HK	1215249	A1	2016年8月19日
				EP	2921482	A2	2015年9月23日
				EP	2921482	A3	2015年11月4日
				EP	2921482	B1	2018年9月5日
				ES	2700234	T3	2019年2月14日
				EP	2170075	A2	2010年4月7日
				EP	2170075	A4	2011年12月14日
				EP	2170075	B1	2014年12月3日
				WO	2009002529	A2	2008年12月31日
				WO	2009002529	A3	2009年2月12日
				CA	2694266	A1	2008年12月31日
				CA	2694266	C	2016年6月14日
				AU	2008269094	A1	2008年12月31日
				AU	2008269094	B2	2015年4月9日
				CA	2926573	A1	2008年12月31日
				CA	2926573	C	2018年8月28日
				US	2011064657	A1	2011年3月17日
				US	9044468	B2	2015年6月2日
				US	2015246144	A1	2015年9月3日
				US	9694091	B2	2017年7月4日
				EP	3466928	A1	2019年4月10日
				US	2018085478	A1	2018年3月29日
				US	10039845	B2	2018年8月7日
				JP	2010532754	A	2010年10月14日
				JP	5680409	B2	2015年3月4日
				CN	101784192	B	2015年3月18日
CN	114096264	A	2022年2月25日	US	2022220085	A1	2022年7月14日
				JP	2022538379	A	2022年9月2日
				EP	3972627	A1	2022年3月30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/128478

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	公布日 (年/月/日)	
CN	115427051	A	2022年12月2日	EP	3972627	A4	2023年6月21日	
				WO	2020236808	A1	2020年11月26日	
				WO	2021178818	A2	2021年9月10日	
				WO	2021178818	A3	2021年10月28日	
				KR	20220150356	A	2022年11月10日	
				EP	4114417	A2	2023年1月11日	
				AU	2021231864	A1	2022年9月8日	
				TW	202144011	A	2021年12月1日	
				JP	2023516965	A	2023年4月21日	
				CA	3169880	A1	2021年9月10日	
WO	2021195064	A1	2021年9月30日	MX	2022010884	A	2022年12月2日	
				US	2023303503	A1	2023年9月28日	
				CN	114984255	B	2023年9月26日	