(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120282804 A
(43)申请公布日 2025.07.08

(21)申请号 202380079296.8

(22)申请日 2023.09.25

(30)优先权数据
63/409,687 2022.09.23 US
63/416,479 2022.10.14 US
63/520,329 2023.08.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.05.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/075067 2023.09.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/064969 EN 2024.03.28

(71)申请人 核素迪姆股份公司
地址 瑞士
申请人 巴塞尔大学

(72)发明人 L·加法尔-蒂尔 M·法尼 J·米卢尔 F·德罗斯

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 袁志明

(51)Int.Cl.
A61K 51/04(2006.01)
A61K 51/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

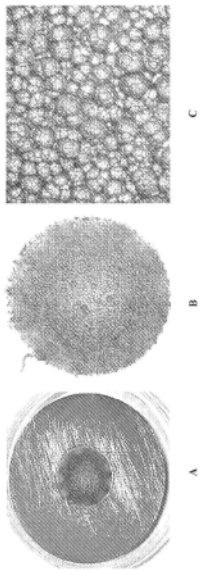
权利要求书10页 说明书152页 附图38页

(54)发明名称

高纯度铜放射性药物组合物及其诊断和治疗用途

(57)摘要

本公开涉及核成像和治疗领域,更具体地说,涉及可用于成像(例如,正电子发射断层扫描术(PET)和单光子发射计算机断层扫描术(SPECT))和治疗的高纯度铜放射示踪剂组合物。更具体地说,本公开涉及可用于成像和治疗(例如,前列腺癌、促生长素抑制素受体表达肿瘤,如神经内分泌肿瘤、上皮肿瘤)等病症的新型组合物,以及制备此类组合物的方法。



CN 120282804 A

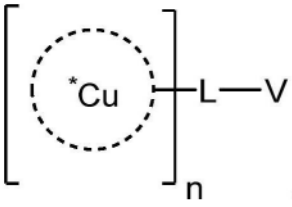
1.包含放射示踪剂的组合物,所述放射示踪剂包含:

螯合部分,

被所述螯合部分螯合的铜放射性核素(*Cu),以及

与所述螯合部分共价连接的靶向部分。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中提供化合物,其中所述化合物具有式A:



式A

其中:


是所述螯合部分;

*Cu为^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu或^{67}Cu;

L是键或连接基部分;并且

V是所述靶向部分;

n为1至10的整数,优选为1。

3.根据权利要求1或2所述的组合物,其中*Cu处于(II)氧化态。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其摩尔活度在1至250MBq/nmol的范围内和/或其中所述组合物具有91%或更高的放射化学纯度。

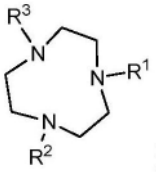
5.根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述螯合部分包含2-8个结合部分。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的组合物,其中所述结合部分中的一个或多个选自巯基、胺基和羧酸基。

7.根据权利要求6所述的组合物,其中所述结合部分中的一个或多个是叔胺。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的组合物,其中所述螯合部分包含选自胺基和羧酸基的组合的六个结合要素。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的组合物,其中所述螯合部分符合式1:



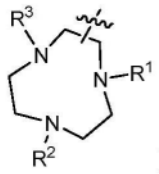
式1

其中:

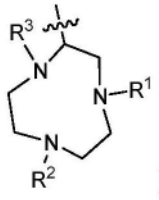
R^1、R^2和R^3单独地为:C_{2-6}烷基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;并且

R^1、R^2和R^3中的至少一个或者形成氮环的亚甲基碳中的至少一个包含与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

10.根据权利要求9所述的组合物,其中所述螯合部分符合式1'或式1'a:



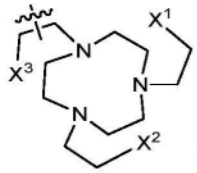
式 1’



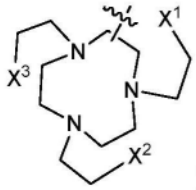
式 1’a

其中表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

11.根据权利要求10所述的组合物,其中所述螯合部分符合式2、2’或式2’2’a:



式 2

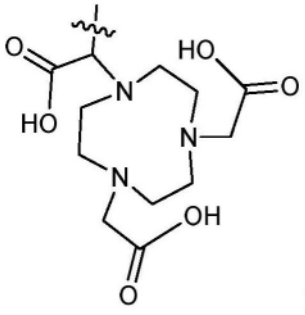


式 2’

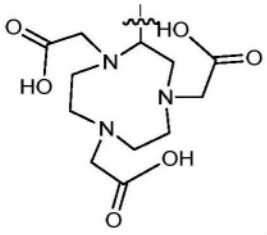
其中X^1、X^2和X^3单独地选自:-OH、-NH_2和-SH,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;并且

其中任何亚甲基任选地被:氧代、巯基或羟基取代。

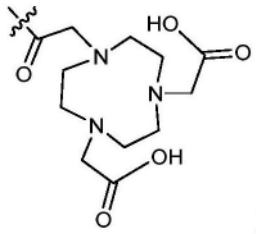
12.根据权利要求11所述的组合物,其中所述螯合部分符合式2i、2’i、2ii或2iii:



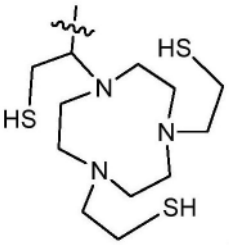
式 2i



式 2’i

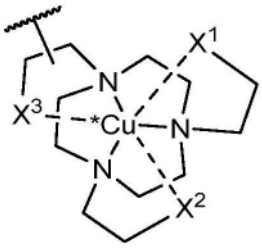


式 2ii

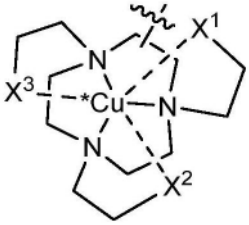


式 2iii。

13.根据权利要求9所述的组合物,其中 *Cu ——符合式II或II':



式 II



式 II'

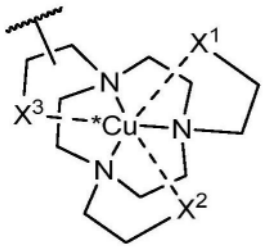
其中:

X^1、X^2和X^3单独地选自-OH、-NH_2和-SH,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;

任何亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代;并且

~表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

14.根据权利要求13所述的组合物,其中 *Cu ——符合式II,

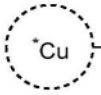


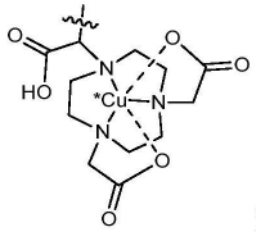
式 II

X^1、X^2和X^3单独地选自-OH、-NH_2和-SH,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;

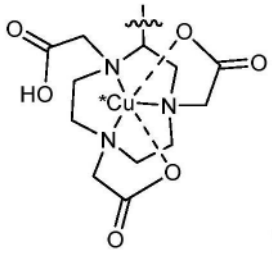
其中任何亚甲基任选地被:氧代、巯基或羟基取代;并且

其中~表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

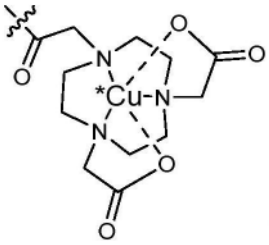
15.根据权利要求14所述的组合物,其中—符合式IIi、II'i、IIii或IIiii:



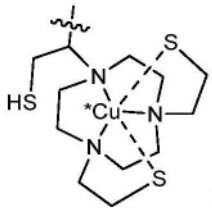
式 III



式 II'i



式 IIii



式 IIiii。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的组合物,其中所述螯合部分包括:选自DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双-羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二烷-1-基-乙酸))、3p-C-DEPA(2-[(羧甲基)][5-(4-硝基苯基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊-2-基)氨基]乙酸))、TCMC(2-(4-异硫氰酸基苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-DO3A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰酸基苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A((1,8-N,N′-双-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷羧酸)、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸)、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N′,N″-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯);NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷,1-戊二酸-4,7-乙酸)、(NOTAGA)1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO(去铁胺)、NETA([4-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,

7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N",三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷),Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环(6,6,6)二十烷、3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、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)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二基双(氮烷二基))双(亚甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。

17.根据权利要求16所述的组合物,其中所述螯合部分包括:2,2',2"-(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基)三乙酸(NOTA);2,2'((2-(,7-双-(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)乙基)氮烷二基)二乙酸(NETA);1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA);2,2'-(7-(1-羧基-4-氧代戊基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸(NODAGA);2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)琥珀酸(NODASA);(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)(DOTA);(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)(DOTAGA);(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)(DOTASA)。

18.根据权利要求17所述的组合物,其中所述螯合部分包括:1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA);2,2'-(7-(1-羧基-4-氧代戊基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸(NODAGA);2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)琥珀酸(NODASA);(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)(DOTA);(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)(DOTAGA);(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(琥珀酸)-4,7,10-三乙酸)(DOTASA)。

19.根据权利要求18所述的组合物,其中所述螯合部分包括NOTA、NODASA或NODAGA。

20.根据权利要求19所述的组合物,其中所述螯合部分包括NODAGA。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中*Cu为^{61}Cu或^{67}Cu。

22.根据权利要求21所述的组合物,其中*Cu是^{61}Cu。

23.根据权利要求21所述的组合物,其中*Cu为^{67}Cu。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的组合物,其中所述靶向部分被恶性细胞或恶化前细胞、肿瘤微环境中的细胞、炎症组织或心肌梗死或间质性肺病纤维化的部位的组织重塑部位表达的分子靶标识别。

25.根据权利要求24所述的组合物,其中所述分子靶标是肿瘤特异性抗原(TSA)。

26.根据权利要求24所述的组合物,其中所述分子靶标是肿瘤相关抗原(TAA)。

27.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括基于尿素的前列腺特异性膜抗原(PSMA)抑制剂。

28.根据权利要求27所述的组合物,其中所述靶向部分包括基于L-赖氨酸-尿素-谷氨酸的PSMA抑制剂。

29.根据权利要求28所述的组合物,其中所述靶向部分包括赖氨酸-尿素-谷氨酸(KuE)。

30.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括促生长素抑制素的肽类似物。

31.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括促生长素抑制素的环状八肽类似物。

32.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括成纤维细胞活化蛋白(FAP)抑制剂。

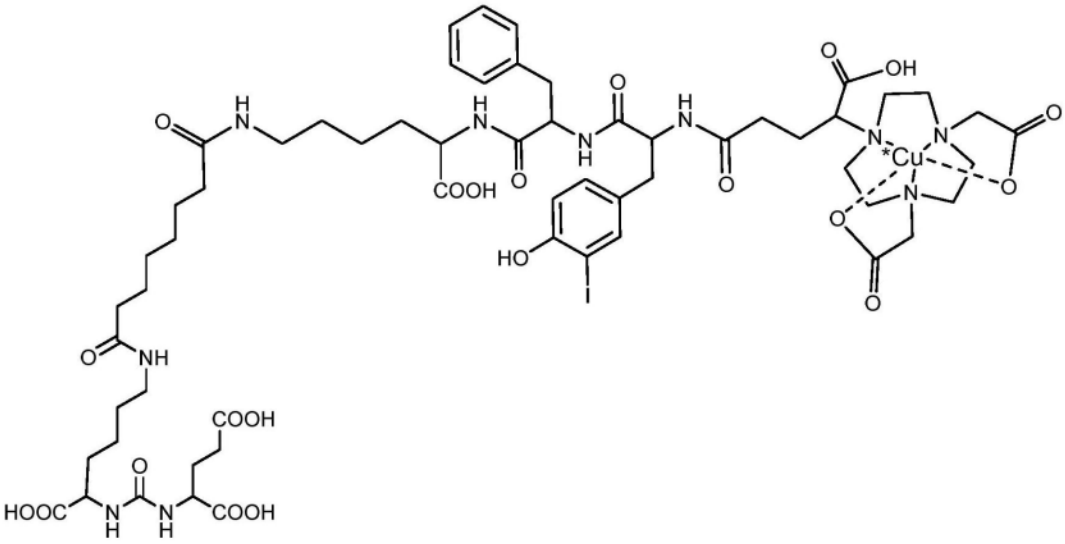
33.根据权利要求35所述的组合物,其中所述FAP抑制剂包括(S)-6-氨基-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺)。

34.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)。

35.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括p-Cl-Phe-环(D-Cys-Tyr-D-4-氨基-Phe(氨基甲酰基)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH_2。

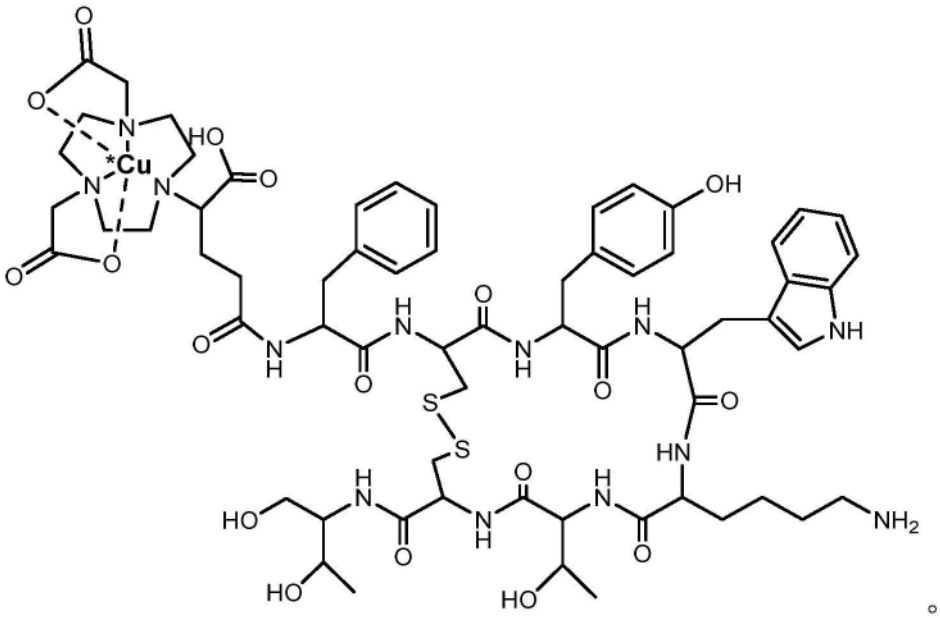
36.根据权利要求24所述的组合物,其中所述靶向部分包括赖氨酸-尿素-谷氨酸(KuE),L是辛二酸-D-赖氨酸-D-苯丙氨酸-3-碘-D-酪氨酸(Sub-k-f-(I-y))=32-氨基-29-苄基-33-(4-羟基-3-碘苯基)-5,13,20,28,31-五氧代-4,6,12,21,27,30-六氮杂三十三烷-1,3,7,26-四羧酸。

37.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:



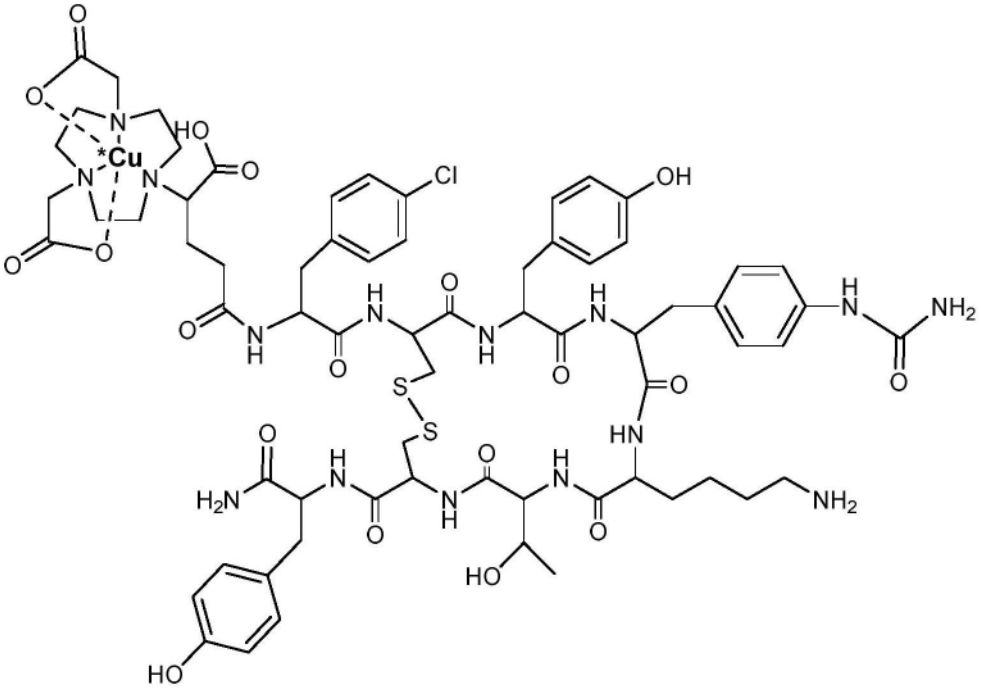
。

38.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:

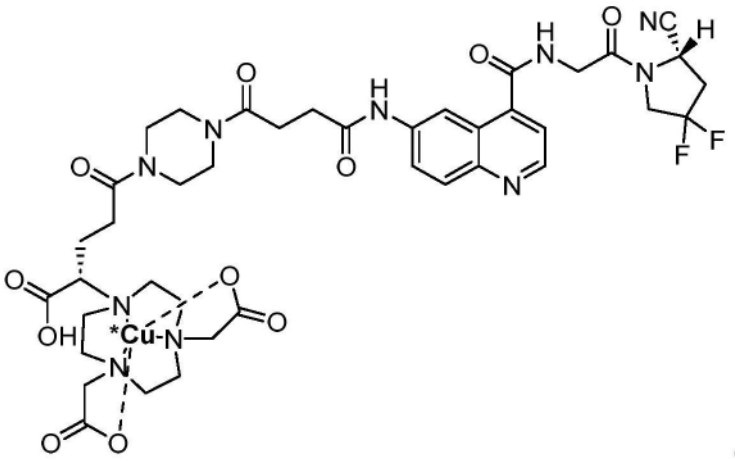


。

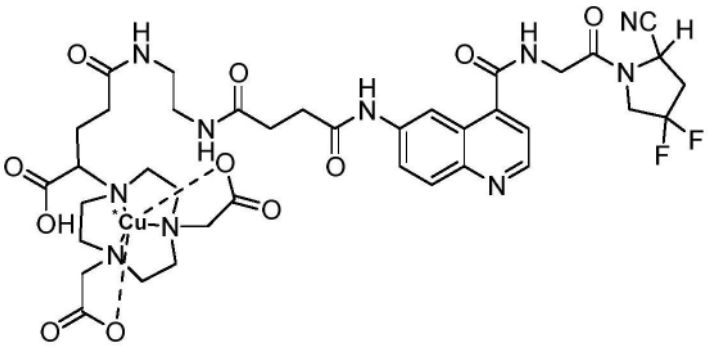
39.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:



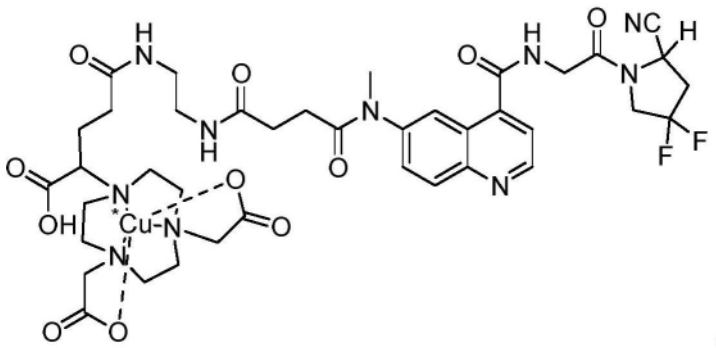
40.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:



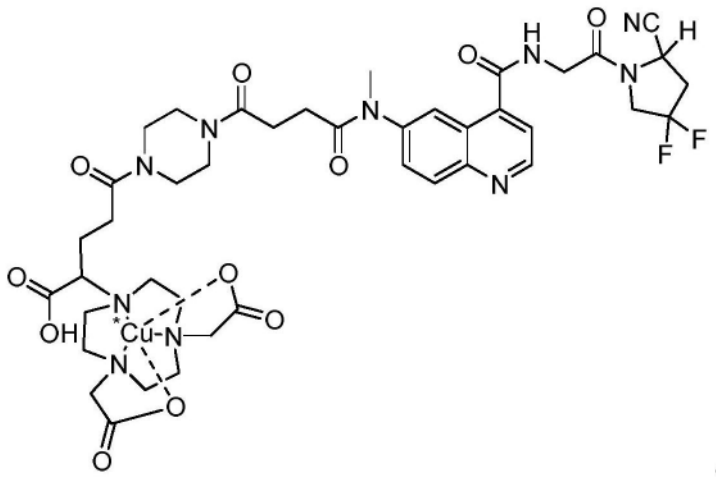
41.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:



42.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:



43.根据权利要求24所述的组合物,其包含具有以下结构的放射示踪剂:



44.一种生成受试者的图像的方法,其包括:

向所述受试者施用根据权利要求1-21和24-43中任一项所述的组合物,其中*Cu是^{61}Cu;并且

生成所述受试者的身体至少一部分的图像。

45.权利要求44所述的方法,其中使用正电子发射断层扫描术(PET)生成所述图像。

46.权利要求45所述的方法,其中*Cu是^{61}Cu。

47.权利要求44所述的方法,其中使用单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成所述图像。

48.权利要求47所述的方法,其中*Cu是^{67}Cu。

49.一种检测受试者的疾病的方法,其包括:

向所述受试者施用根据权利要求1-39中任一项所述的组合物,其中*Cu是[^{61}Cu]Cu;并且

检测所述放射示踪剂的定位;以及

基于所述放射示踪剂定位的存在与否来确定疾病的存在与否。

50.权利要求49所述的方法,其中使用正电子发射断层扫描术(PET)检测所述放射示踪剂的定位。

51.权利要求50所述的方法,其中*Cu是^{61}Cu。

52.权利要求49所述的方法,其中使用单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)检测所述放射示踪剂的定位。

53.权利要求52所述的方法,其中*Cu是^{67}Cu。

54.权利要求49-53任一项所述的方法,其中所述疾病选自癌症、炎症性疾病、感染性疾病和免疫疾病。

55.根据权利要求54所述的方法,其中所述疾病选自癌症、心肌梗死和间质性肺病,所述癌症选自表达促生长素抑制素受体的肿瘤如神经内分泌肿瘤、前列腺癌和恶性脑膜瘤、过表达FAP的上皮癌及其各自的微环境包括非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌。

56.权利要求54所述的方法,其中所述疾病为癌症,并且所述癌症选自乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

57.权利要求54所述的方法,其中所述疾病选自心血管疾病、肝纤维化和肝硬化、关节炎疾病、IgG4相关疾病、肺纤维化和间质性肺病、克罗恩病、结核病、结节病和假体周围关节感染。

58.一种监测或确定癌症治疗对患有癌症的受试者的效果的方法,其包括:

在较早时间点向所述受试者施用根据权利要求1-39中任一项所述的组合物,其中*Cu是^{61}Cu;以及在较晚时间点;

在所述较早时间点和较晚时间点都检测放射示踪剂的定位;以及

通过将所述较晚时间点的定位量与所述较早时间点的定位量比较来监测或确定癌症治疗的效果。

59.权利要求58所述的方法,其中使用正电子发射断层扫描术(PET)检测所述放射示踪剂的定位。

60.权利要求59所述的方法,其中*Cu是^{61}Cu。

61.权利要求58所述的方法,其中使用单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)检测所述放射示踪剂的定位。

62.权利要求61所述的方法,其中*Cu是^{67}Cu。

63.权利要求58-62中任一项所述的方法,其中所述较早时间点是在开始癌症治疗之前,且所述较晚时间点是在开始癌症治疗之后至少一个月。

64.根据权利要求63所述的方法,其中所述癌症选自表达促生长素抑制素受体的肿瘤如神经内分泌肿瘤、前列腺癌和恶性脑膜瘤;过表达FAP的上皮癌及其各自的微环境包括非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌。

65.权利要求63所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

66.一种生成受试者的图像的方法,其包括:

向所述受试者施用根据权利要求1-21和23-43中任一项所述的组合物,其中*Cu是^{67}Cu;并且

使用单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成所述受试者的身体至少一部分的图像。

67.一种监测癌症治疗对癌症患者的分布和效果的方法,其包括:

向所述受试者施用根据权利要求1-21和23-43中任一项所述的组合物,其中*Cu是^{67}Cu;并且

使用SPECT检测所述放射示踪剂的定位。

68.向有需要的癌症患者提供放射性核素治疗的方法,其包括向所述患者施用有效量的根据权利要求1-21和23-43中任一项所述的组合物,其中*Cu是^{67}Cu。

69.治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括向所述患者施用有效量的根据权利要求1-21和23-43中任一项所述的组合物,其中*Cu是^{67}Cu。

70.根据权利要求66或67所述的方法,其中所述癌症选自表达促生长素抑制素受体的肿瘤如神经内分泌肿瘤、前列腺癌和恶性脑膜瘤;过表达FAP的上皮癌及其各自的微环境包括非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌。

71.根据权利要求66或67所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

72.一种制造包含权利要求1-43中任一项的物质组合物的方法。

73.一种放射性药物组合物,其包含根据权利要求1-43中任一项的活性成分。

74.权利要求73所述的放射性药物组合物,其中所述放射性药物组合物包含用于根据权利要求44-48和66生成图像的工具、用于根据权利要求49-57检测疾病的工具、用于根据权利要求58-65和67监测癌症治疗的工具或用于根据权利要求68-71治疗癌症的工具。

高纯度铜放射性药物组合物及其诊断和治疗用途

[0001] 1.背景

[0002] 本公开涉及一类新型放射示踪剂,其具有“真正的治疗诊断”用途的潜力,基于新型高纯度^{6x}Cu放射性核素生产平台,将癌症诊断剂和疗法与满足理想正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)示踪剂要求的单一化学实体相结合。更具体地说,本公开涉及新型构造物及其组合物和它们在心肌梗塞、间质性肺病和癌症(包括前列腺癌、表达FAP的上皮肿瘤和神经内分泌肿瘤)等病症的成像、诊断和治疗中的用途,以及制造这些组合物的方法。

[0003] 在核医学中,放射示踪剂用于诊断和治疗各种病症和疾病。放射示踪剂是化合物,其中放射性核素与靶向人体中的特定器官、细胞或生物标志物的靶向部分相连。

[0004] 放射示踪剂可用于靶向放射性核素疗法中,使用选择性定位于恶性细胞、肿瘤或与其相关的微环境的靶向部分,以及被选择发射低范围高度电离辐射(例如,α或β^-粒子)的放射性核素。利用相同或相似的靶向特定生物标志物(例如,细胞表面受体)的生物靶向部分既诊断又治疗疾病与不同的诊断和治疗放射性核素组合被称为靶向治疗诊断。这种方法通过诊断克服了量化治疗所需的个体剂量的困难,使患者的治疗高度个性化。使用相同元素的放射性核素,例如,铜放射性核素^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu和^{64}Cu在诊断成像中作为正电子发射体和^{67}Cu在放射治疗中作为电子$^-$发射体,可进一步改进所述治疗诊断方法,因为同位素不同的放射示踪剂将与生物标志物相同地结合。

[0005] 一大组合有活性且高度纯的放射示踪剂的可利用性对于核医学的发展至关重要。各种铜放射性核素已经被用于核医学领域中,并且它们为放射性核素成像(例如,在放射示踪剂中)和疗法中的应用提供了多方面的选择。

[0006] 铜放射性核素,包括^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu,为成像和疗法中的应用提供了多方面选择。短寿命的^{60}Cu($t_{1/2}$=23.4min)、^{61}Cu($t_{1/2}$=3.32h)和^{62}Cu($t_{1/2}$=9.76min)通过电子捕获和β^+发射衰变,并且它们已经被用于制备灌注剂,诸如Cu-丙酮醛双(N^4-甲基缩氨基硫脲)(PTSM)和Cu-乙基乙二醛双(缩氨基硫脲)ETS。更长寿命的^{67}Cu($t_{1/2}$=62.01h)仅仅通过β^-发射衰变并且已经被用于标记单克隆抗体和抗体片段用于放射免疫疗法。^{64}Cu具有12.7h的中等半衰期和独特的衰变特性(β^+:18%,β^-:38%,以及电子捕获:44%),使其可用于放射性标记纳米粒子、抗体、抗体片段、肽和小分子,用于PET成像和放射性核素疗法。因此,^{64}Cu放射性药物可以用于定量PET成像以在用^{64}Cu或其β-发射性同位素构型体^{67}Cu进行靶向放射疗法之前计算辐射剂量学。^{64}Cu已经被掺入许多基于靶向特异性受体或抗原的抗体、肽和小分子的经标记的放射示踪剂中,特别是在肿瘤学应用中。

[0007] 最近,^{61}Cu($t_{1/2}$=3.33h,61%β^+,E_{max}=1.216MeV)由于其半衰期(3.33h)比^{60}Cu和^{62}Cu的半衰期更长而被认为是具有更慢动力学的过程的长时间成像的更好选择。^{61}Cu是正电子发射性放射性核素,呈现与[^{68}Ga]Ga相当的衰变特性但具有呈现更低的最大正电子能量(E_{max}=1.216MeV相对于E_{max}=1.899MeV)和显著地更实用的半衰期(3.33h相对于68min)的优点。(McCarthy,D.W.等人High-purity productioNand potential applications of copper-60and copper-61.Nucl.Med.Biol.1999,26,351-358.)中等半衰期和有兴趣的衰

变特性允许更好的图像质量并且可能降低对患者的辐射剂量。

[0008] 放射性核素可用于个性化医学,但它们用于临床应用的数量和质量供应是一个挑战。生产靶“盘”(通常为盘状物体,带有靶金属,其被用亚原子粒子轰击以便产生放射性核素)至关重要,这些靶“盘”可以在轰击结束(EoB)、合成结束(EoB+2小时)或校准时产生具有活度,具有所需放射性核素纯度的放射性核素组合物。合适的靶盘制备是回旋加速器生产放射性核素的最重要方面之一。

[0009] 目前,PET是唯一能够使癌症诊断中的生化过程可视化和测量的高精度核医学成像程序。PET提供有关疾病进展的详细信息,通过其他成像技术或仅经由更具侵入性的程序该信息无法获得。尽管放射性核素作为PET示踪剂的有效性毋庸置疑,但其广泛使用仍存在重大障碍,例如1)生产成本高(>400欧元或400美元/剂量),2)化学过程不灵活(需要复杂、昂贵的放射化学基础设施),3)分布半径有限(半衰期短)和4)辐射负担高,使患者处于危险之中。

[0010] US2006/0004491描述了一种用于分离和回收用于制备放射诊断试剂(例如用于PET成像)的^{60}Cu、^{61}Cu和^{64}Cu的功能自动化方法。

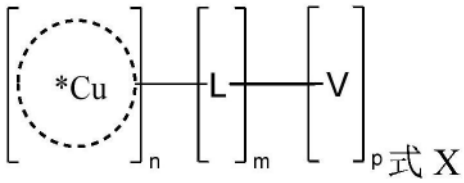
[0011] US10,975,089涉及据称可用作放射性药物(例如放射成像试剂)的化合物,其带有放射性核素螯合剂,用于放射治疗和诊断成像。更具体地说,描述了据称对PSMA显示改善的结合亲和力的化合物。根据US10,975,089,使用通过特定连接基与大环肌肽(sarcophagine)结合的氨基酸取代的脲提供了化合物,该与PSMA结合且当与放射性核素复合时提供改善的成像特性。

[0012] 本公开的一个目的是提供组合物和方法,其完全或部分地克服了现有技术中认识到的问题中的一个或多个,包括放射性药物,例如放射示踪剂,以及它们的制备。

[0013] 2.概述

[0014] 在本公开的第一方面,提供了化合物,该化合物包含:螯合部分,任选的螯合铜放射性核素(*Cu),以及与所述螯合部分共价连接的靶向部分。

[0015] 在某些实施方案中,提供了化合物,其中该化合物具有式X:

[0016] 

式X

[0017] 或为其药学上可接受的盐,其中:

[0018] 是螯合部分;

[0019] *Cu是任选的,如果存在,则选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu;

[0020] L是键或连接基部分;

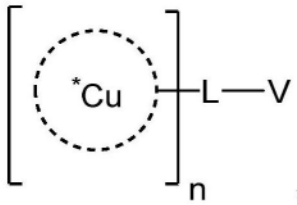
[0021] V是靶向部分;

[0022] n是1至10的整数;

[0023] m为1至10的整数;

[0024] p是1至10的整数。

[0025] 在某些实施方案中,提供了化合物,其中该化合物具有式A:

[0026] 

式A。

[0027] 在式X或式A化合物的某些实施方案中,螯合部分包含2-8个结合部分。在某些实施方案中,所述结合部分中的一个或多个选自巯基、胺基团和羧酸基团。

[0028] 在某些实施方案中,螯合部分包括:2,2',2"-(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基)三乙酸(NOTA);2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)琥珀酸(NODASA);2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)戊二酸(NODAGA);或2,2'((2-(,7-双-(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)乙基)氮烷二基)二乙酸(NETA)。

[0029] 在某些实施方案中,所述靶向部分被恶性细胞或恶化前细胞、肿瘤微环境中的细胞、炎症组织或心肌梗塞或间质性肺病纤维化部位的组织重塑部位表达的分子靶标识别。

[0030] 在本公开的第二方面,提供了组合物,其包含化合物,该化合物为式X或式A的化合物或其药学上可接受的盐。优选地,所述组合物具有≥91%的放射化学纯度或1至250MBq/nmol的摩尔活度。在某些实施方案中,所述组合物既具有≥91%的放射化学纯度,又具有1至250MBq/nmol范围内的摩尔活度。

[0031] 在示例性实施方案中,提供了化合物,例如新型^{61}Cu放射示踪剂及其组合物,用于(i)癌症的成像、诊断和分期,例如:前列腺癌、表达促生长素抑制素受体的癌症和上皮癌(例如,使用基于[^{61}Cu]Cu的放射示踪剂,例如[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4)。在进一步考虑的实施方案中,用于(ii)癌症例如前列腺癌、表达促生长素抑制素受体的癌症和上皮癌的靶向放射性核素疗法(例如,使用基于^{67}Cu的放射示踪剂,例如[^{67}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-LM3、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F3和[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F4。)

[0032] 在本公开的第三方面,提供了一种生成受试者的图像的方法,该方法包括向该受试者施用根据本公开的第一方面的组合物;并且生成该受试者身体的≥一部分的图像,例如使用正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)术。在某些实施方案中,使用PET并且*Cu是^{61}Cu。在某些实施方案中,使用SPECT并且*Cu是^{67}Cu。

[0033] 在本公开的第四方面,提供了一种检测受试者的疾病的方法,该方法包括向该受试者施用根据本公开的第一方面的组合物;检测放射示踪剂在受试者体内的定位,例如使用PET或SPECT。在某些实施方案中,使用PET并且*Cu是[^{61}Cu]Cu。在某些实施方案中,使用SPECT并且*Cu是^{67}Cu。

[0034] 在某些实施方案中,被检测的疾病包括癌症,例如表达促生长素抑制素受体的癌症如神经内分泌肿瘤、前列腺癌和恶性脑膜瘤;上皮癌及其各自的微环境,其过度表达FAP,包括非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌;心肌梗塞;以及间质性肺病。

[0035] 在本公开的第五方面,提供了一种监测癌症治疗对患有癌症的受试者的影响的方法,该方法包括向该受试者施用根据本公开的第一方面的组合物;以及检测放射示踪剂在

受试者体内的定位,例如使用PET或SPECT。在某些实施方案中,使用PET并且*Cu是[^{61}Cu]Cu。在某些实施方案中,使用SPECT并且*Cu是^{67}Cu。

[0036] 在本公开的第六方面,提供了一种向有需要的癌症患者提供放射性核素治疗的方法,该方法包括向该受试者施用根据本公开的第一方面的组合物。在某些实施方案中,*Cu是^{67}Cu。

[0037] 在本公开的第七方面,提供了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用根据本公开的第一方面的组合物。在某些实施方案中,*Cu是^{67}Cu。

[0038] 在第五、第六和第七方面的某些实施方案中,所述癌症选自:促生长素抑制素受体表达肿瘤例如神经内分泌肿瘤、前列腺癌和恶性脑膜瘤;以及过度表达FAP的上皮癌及其各自的微环境,例如非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌。

[0039] 3.附图简要说明

[0040] 参考以下描述和附图,本公开的这些和其他特征、方面和优点将变得更好理解,其中:

[0041] 图1以递增的放大倍数说明了在电镀完成时对铌靶盘具有持久黏附的均匀镍涂层,如使用DINOLite数字显微镜所评价的。子图A,20x放大倍数;子图B,50x放大倍数;子图C,250x放大倍数。

[0042] 图2展示了根据本公开所提供的靶盘的样品,其中镍沉积在铌背衬的中心。

[0043] 图3显示了通过以50μA在8.4MeV下用氘核束辐照Nb背衬上的^{nat}Ni 3h所获得的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的^{61}Cu纯度的分析。曲线对应于^{61}Cu的%纯度随时间的降低,并且条形对应于放射性钴活度随时间的变化。

[0044] 图4显示了通过以50μA在8.4MeV下用氘核束辐照Nb背衬上的^{60}Ni 3h所获得的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的^{61}Cu纯度的分析。曲线对应于^{61}Cu的%纯度随时间的降低,并且条形对应于放射性钴活度随时间的变化。

[0045] 图5呈现了根据各种方法所产生的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中检测到的杂质的放射性浓度。现有的(ext.)靶盘(Ag,natNi)数据通过辐照Ag背衬上的可商购的^{nat}Ni靶而产生。(Nb,natNi)和(Nb,Ni-61)数据基于辐照高纯度Nb背衬上的根据本公开电镀的Ni靶(分别为天然的和^{61}Ni同位素富集的)而生成。放射性浓度通过γ谱法评估并且以Bq/g为单位报告。数据表明,通过辐照高纯度Nb背衬上的根据本公开电镀的Ni靶生产的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中,银和钴同位素显著地减少。

[0046] 图6展示了根据各种方法所生产的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中存在的放射性核素杂质的总和的显著减小。现有靶盘(Ag,natNi)数据基于辐照Ag背衬上的可商购的^{nat}Ni靶而生成。(Nb,natNi)和(Nb,Ni-61)数据基于辐照高纯度Nb背衬上的根据本公开电镀的Ni靶(分别为天然的和^{61}Ni同位素富集的)而产生。放射性核素杂质通过γ谱法确定并且以Bq/g为单位报告(总计放射性核素杂质)。所呈现的数据特别突出表明在根据本公开生产时[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中总杂质的减少。

[0047] 图7说明了与Ag背衬上的可商购的^{nat}Ni靶(现有靶盘(Ag,natNi))相比,根据本公开生产的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的持续高放射性核素纯度。(Nb,natNi)和(Nb,Ni-61)靶盘通过根据本公开的电沉积在高纯度Nb背衬上制备。数据使用γ谱法产生并且以Bq/g为单位报告,提供了在t=0h时和在t=12h时的总计放射性核素纯度。所呈现的数据突出表明在通过辐照

在高纯度Nb背衬上根据本公开电镀的Ni靶生产时,[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的优异质量,其中在12小时之后纯度仍远高于由药典为用于医学用途的类似放射性核素所设定的纯度限值。

[0048] 图8显示了在通过辐照在高纯度Nb背衬上根据本公开电镀的Ni靶来生产时,在通过轰击^{nat}Ni相对于轰击^{61}Ni来生产时,[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的化学杂质(通过ICP-MS进行测量)。

[0049] 图9,子图A-C,说明了通过测定各种构建体的IC_{50}所测量的每种示例构建体的亲和力,如实施例5中所述。子图A和子图B显示了在两种^{nat}Cu络合的PSMA构建体(子图A)和两种^{nat}Cu络合的TOC促生长素抑制素构建体(子图B)之间,螯合剂从DOTAGA(参比构建体临床中使用的DOTAGA-PSMA-I&T)和DOTA(参比构建体临床中使用的DOTA-TOC)交换为螯合剂NODAGA(分别为NODAGA-PSMA-I&T和NODAGA-TOC)不会妨碍^{nat}Cu络合的构建体对其分子靶标(分别为PSMA和SST2)的亲和力。子图C显示了Cu的络合(或用^{61}Cu放射性标记)不会妨碍NODAGA-LM3构建体对其分子靶标(SST2)的亲和力,NODAGA-LM3和^{nat}Cu-NODAGA-LM3的IC_{50}值保持相同表明了这一点。

[0050] 图10,子图A和子图B说明了根据实施例8获得的1小时内PSMA阳性肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(子图B)的动态PET/CT扫描;L=肝脏;K=肾脏;I=肠;Bl=膀胱;T=肿瘤;J=关节;SG=唾液腺。

[0051] 图11,子图A和子图B说明了根据实施例8获得的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T在PSMA阳性肿瘤携带小鼠中注射后1小时和4小时的PET/CT图像(子图A)以及肿瘤和肾脏的时间-活度曲线(子图B;圆圈为[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T且正方形为[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T)。

[0052] 图12(子图A-C)显示了差异螯合的Cu^{2+}([^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T(子图A)vs.[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(子图B)vs.未螯合的[^{61}Cu]$CuCl_2$)的生物分布(1至4小时)的进展。

[0053] 图13,子图A-F,显示了在SST2阳性肿瘤携带小鼠中注射[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC(子图A和子图B)、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC(子图C和D)后(根据实施例8获得)以及在SST2阳性肿瘤携带小鼠中注射[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3(子图E和F)后1小时内的动态PET/CT扫描和在4小时的静态PET/CT扫描。

[0054] 图14,子图A-C,说明了根据实施例10获得的PSMA阳性肿瘤携带小鼠在单独注射放射示踪剂或注射阻断剂2-PMPA后1小时的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(子图A)和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T(子图B)的PET/CT扫描以及在1小时的[^{61}Cu]$CuCl_2$(子图C)的PET/CT扫描。

[0055] 图15,子图A-B说明了HT1080.hFAP和HT1080.wt双肿瘤携带小鼠在1小时内[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3(子图B)的动态PET/CT扫描。

[0056] 图16,子图A-D,显示了在携带FAP阳性异种移植瘤的小鼠中在1小时(子图A)和4小时(子图B)时的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1以及在1小时(子图C)和4小时(子图D)时的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3的静态PET/CT扫描。

[0057] 图17显示了^{61}Cu标记的和^{68}Ga标记的缀合物的分配系数($logD_{PBS/辛醇,pH=7.4}$)。从左到右:[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4、[^{68}Ga]Ga-FAPI-46和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46。

[0058] 图18显示了[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-F2和[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-F4的抑制(IC_{50})。

[0059] 图19,子图A-D,显示了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1(子图A)、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3(子图B)、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2(子图C)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4(子图D)的细胞表面(细胞膜结合)和内化部分的细胞摄取。所述值以所应用的活度的百分比表示,是指从总值中减去非特异性值(在存在非FAP表达细胞系HT-1080.wt的情况下测量)后计算出的特异性摄取(特异性=总值-非特异性)。

[0060] 图20显示了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46的细胞表面(细胞膜结合)和内化部分的细胞摄取。所述值以所应用的活度的百分比表示,是指从总值中减去非特异性值(在存在非FAP表达细胞系HT-1080.wt的情况下测量)后计算出的特异性摄取(特异性=总体-非特异性)。

[0061] 图21显示了[^{61}Cu]Cu-标记的缀合物、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46在分离的HEK-293-hFAP膜上的饱和结合。

[0062] 图22,子图A和子图B,显示了给药后1小时和4小时HT-1080.hFAP肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46(子图A)和[^{68}Ga]Ga-FAPI-46(子图B)的生物分布概况。

[0063] 图23,子图A和子图B,显示了在给药后1小时和4小时HT-1080.hFAP肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46(子图A)和[^{68}Ga]Ga-FAPI-46(子图B)的肿瘤与器官比率。

[0064] 图24,子图A和子图B,显示了给药后1小时和4小时HT-1080.hFAP肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3(子图B)的生物分布概况。

[0065] 图25,子图A和子图B,显示了给药后1小时和4小时HT-1080.hFAP肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4(子图B)的生物分布概况。

[0066] 图26,子图A和子图B,显示了给药后1小时和4小时HT-1080.hFAP肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3(子图B)的肿瘤与器官比率。

[0067] 图27,子图A和子图B,显示了给药后1小时和小时HT-1080.hFAP肿瘤携带小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4的肿瘤与器官比率(子图B)。

[0068] 图28,子图A和子图B,显示了携带FAP阳性异种移植瘤的小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4(子图B)的动态PET/CT扫描。

[0069] 图29,子图A和子图B,显示了携带FAP阳性异种移植瘤的小鼠中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46(子图A)和[^{68}Ga]Ga-FAPI-46(子图B)的动态PET/CT扫描。

[0070] 图30,子图A和子图B,显示了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2对比[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4(1h和4h)(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46对比^{68}Ga-FAPI-46(1h和4h用于[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46,1h仅用于[^{68}Ga]Ga-FAPI-46)(子图B)的SUV PET成像。

[0071] 图31显示了小鼠模型中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(1小时和4小时)与在1小时[^{68}Ga]Ga-PSMA-11分布。

[0072] 图32A-C提供了NODAGA-PSMA-I&T的^{1}H-NMR数据。图32A显示了^{1}H-NMR波谱,图32B和图32C显示了与NODAGA-PSMA-I&T的每个残基相关的化学位移和碎片。

[0073] 图33显示了1小时和4小时后的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3分布,PET/CT拍摄的图像,对比1小时后的[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC分布,PET拍摄的图像。

[0074] 图34显示了1小时后[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3与[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC化合物在多个器官中的分布。

[0075] 图35,子图A-E显示了一名患有转移性去势抵抗性前列腺癌的48岁患者的PET/CT图像和平面闪烁造影,该患者在接受阿比特龙和多西他赛治疗后病情出现进展,并计划接受[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T治疗。该患者还处于左肾切除术后状态。最大强度投影图像(子图A)显示了多个骨、盆腔淋巴结和肝转移瘤强烈摄取示踪剂。通过PET(子图B)、融合PET和CT(子图B)和CT(子图C)肝脏的横轴切片显示了有局部示踪剂摄取的两个PSMA阳性肝病变。非造影增强CT图像(子图D)。施用[^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T后24小时的平面前部图像和治疗后图像显示了与PET图像相似的放射性分布(子图E)。

[0076] 图36,子图A和子图B,显示了携带SST2阳性异种移植瘤的小鼠中[^{61}Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3(子图A)和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3(子图B)的动态PET/CT扫描。还呈现了240分钟时的静态图像。

[0077] 图37显示了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3的饱和结合。Bmax范围为0.2082至0.2711nM,k_D范围在1.409至2.917nM之间。

[0078] 4.详细描述

[0079] 4.1定义

[0080] 当描述本公开的实施方案时,其包括化合物及其药学上可接受的盐、含有该化合物的药物组合物以及使用该化合物和组合物的方法,除非另有说明,下列术语(如果存在)具有下列含义。

[0081] 本领域技术人员将理解,一般而言,本申请中,尤其是所附权利要求(例如,所附权利要求的主体)中使用的术语通常意在作为“开放式”术语(例如,术语“包括”应被解释为“包括但不限于”,术语“具有”应被解释为“至少具有”,术语“包括”应被解释为“包括但不限于”等)。本领域技术人员还将理解,如果意图特定数量的所引入的权利要求叙述,则该意图将在权利要求中明确叙述,并且如果没有该叙述则不存在该意图。例如,作为理解帮助,以下所附权利要求可能包含使用引导短语“至少一个/种”和“一个/种或多个/种”来引入权利要求叙述。但是,使用此类短语不应被解释为暗示通过不定冠词“a”或“an”引入权利要求叙述将包含此类引入权利要求叙述的任何特定权利要求限制为仅包含一个此类叙述的实施方案,即使同一权利要求包括引导短语“一个/种或多个/种”或“至少一个/种”以及不定冠词如“a”或“an”(例如,“a”和/或“an”应被解释为“至少一个/种”或“一个/种或多个/种”);使用用于引入权利要求叙述的定冠词也是如此。此外,即使明确叙述了特定数目的所引入的权利要求叙述,本领域技术人员将认识到,此类叙述应被解释至少意指所叙述的数目(例如,在没有其他修饰语的情况下,“两个叙述”的简单叙述意指至少两个叙述,或两个或更多个叙述)。此外,在使用类似于“A、B和C等中的至少一个”的惯例的情况下,通常意图这种构造的意义在于本领域技术人员能够理解该惯例(例如,“具有A、B和C中至少一个的系统”包括但不限于具有单独A、单独B、单独C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起的系统等)。在使用类似于“A、B或C等中的至少一个”的惯例的情况下,通常意图这种构造的意义在于本领域技术人员能够理解该惯例(例如,“具有A、B或C中至少一个的系统”包括但不限于具有单独A、单独B、单独C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起的系统等)。本领域技术人员还将理解,无论是在说明书、权利要求书还是附图中,实际上任何表示两个或更多个替代术语的分离词和/或短语都应被理解考虑了包括所述术语之一、所述术语任一或两个术语的可能性。例如,短语“A或B”应被理解包括“A”或“B”或“A和B”的可能情况。

[0082] 此外,如果本公开的特征或方面以马库什组的形式描述,本领域技术人员将认识到,本公开也由此以该马库什组成员的任何个体成员或小组的形式进行了描述。

[0083] 本领域技术人员将理解,出于任何和所有目的,例如在提供书面描述方面,本申请中公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围都可以很容易地被认为充分描述并且使得能够将同一范围分解为至少相等的两部分、三部分、四部分、五部分、十部分等。作为非限制性示例,本申请中讨论的每个范围可以很容易地分解为下三分之一、中间三分之一和上三分之一等。本领域技术人员还将理解,所有语言,例如“最多”、“至少”、“大于”、“小于”等,都包括所列举的数字并且是指可以随后分解为如上所述的子范围的范围。最后,本领域技术人员将理解,范围包括每个个体成员。因此,例如,具有1-3个项目的组是指具有1、2或3个项目的组。类似地,具有1-5个项目的组是指具有1、2、3、4或5个项目的组,依此类推。

[0084] 本申请中所用的术语“烷基”是指直链和支链C_1-C_{30}烃,包括饱和烃和不饱和烃。使用诸如例如“C_1-C_{20}”的名称意在指具有所述范围碳原子的烷基(例如,直链或支链,包括烯烃和烷基)。在某些实施方案中,烷基具有1至10个碳原子(“C_1-C_{10}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C_1-C_9烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C_1-C_8烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C_1-C_7烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C_1-C_6烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C_1-C_5烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C_1-C_4烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C_1-C_3烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C_1-C_2烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C_1烷基”)。C_{1-6}烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。代表性的直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等;而饱和支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等;代表性的饱和环状烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0085] 本申请中所用的术语“烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳双键(例如,1、2、3或4个碳碳双键)和任选的一个或多个碳碳三键(例如,1、2、3或4个碳碳三键)的直链或支链烃基基团(“C_2-C_{20}烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含任何三键。在某些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C_2-C_{10}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C_2-C_9烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C_2-C_8烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C_2-C_7烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C_2-C_6烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C_2-C_5烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C_2-C_4烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C_2-C_3烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。所述一个或多个碳碳双键可以是内部的(例如,在2-丁烯基中)或末端的(例如,在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的例子包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基的例子包括上述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其他例子包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。

[0086] 本申请中所用的术语“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别指烷基、烯基或炔基的二价基团。当为特定“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”提供碳的范围或数目时,应被理解为该范围或数目是指直链碳二价链中的碳的范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”基团

可被本申请中所述的一个或多个取代基取代或不被取代。

[0087] 本申请中所用的术语“芳基”是指环部分含有六至十个碳原子的芳香族基团(例如,单环、双环和三环结构)。芳基可任选地通过可用碳原子被取代,并且在某些实施方案中可包含一个或多个杂原子,例如氧、氮或硫。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C_6芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。

[0088] 本申请中使用的“卤代”和“卤素”是指选自氟(氟代,F)、氯(氯代,Cl)、溴(溴代,Br)和碘(碘代,I)的原子。

[0089] 本申请中所用的“杂芳基”是指5-10元单环或双环4n+2芳香环系统(例如,在环状阵列中共享6或10个电子)的基团,其具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统,其中连接点位于杂芳基环上,并且在这类情况下,环成员数继续表示该杂芳基环系统中的环成员数。“杂芳基”还包括其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点位于芳基或杂芳基环上,并且在这类情况下,环成员数表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如,吲哚基、喹啉基、咔唑基等),连接点可位于任一环上,即带有杂原子的环(例如,2-吲哚基)上或不含杂原子的环(例如,5-吲哚基)上。

[0090] 本申请中所用的术语“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环系统,例如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系统,其中连接点位于碳环基环或杂环基环上,或其中如上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点位于杂环基环上,并且在这类情况下,环成员数继续表示杂环基环系统中的环成员数。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基团”可互换使用。杂环包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

[0091] 本申请中所用的术语“取代”,无论是否前面带有术语“任选”,意指基团上存在的至少一个氢(例如,与基团的碳原子或氮原子连接的氢)被允许的取代基取代,例如,取代后产生稳定化合物,例如,不会例如通过重排、环化、消除或其他反应自发发生转化的化合物的取代基。除非另有说明,“被取代的”基团在基团的一个或多个可取代位置上具有取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置被取代时,每个位置上的取代基相同或不同。

[0092] 当列出数值范围时,其意图是涵盖该范围内的每个数值和子范围。例如,“C_1-C_6烷基”意图涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、

C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6烷基。

[0093] 在典型的实施方案中,本公开意图涵盖本申请中公开的化合物,以及此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的酯、互变异构体形式、多晶型物和前药。在某些实施方案中,本公开包括本申请中所述化合物的药学上可接受的加成盐、药学上可接受的酯、加成盐的溶剂化物(例如,水合物)、互变异构体形式、多晶型物、对映体、对映体混合物、立体异构体或立体异构体混合物(纯的或作为外消旋或非外消旋混合物)。

[0094] 本申请中所述化合物可包含一个或多个不对称中心,因此可以以各种异构形式,例如对映体和/或非对映体存在。例如,本申请中所述化合物可以是单独的对映体、非对映体或几何异构体的形式,或可以是立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可以通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,纽约,1981);Wilen等人,TetrahedroN33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of CarboNCompounds(McGraw-Hill,纽约,1962年);以及Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(EL Eliel编,圣母大学出版社,印第安纳州圣母大学,1972年)。本公开另外涵盖本申请中所述的化合物,其作为基本不含其他异构体的单独异构体,或者,作为各种异构体的混合物。

[0095] 对于包含螯合金属的化学结构,所绘制的结构并非意图定义配位层。此外,可电离结合部分上质子的存在与否并非意图是确定性的。本领域技术人员将能够根据具体情况确定配位层、氧化态和电离度。

[0096] 4.2化合物

[0097] 本公开的一方面是提供包含一个或多个螯合部分和一个或多个通过L共价连接的靶向部分的化合物,所述L是键或二价或多价连接基部分,并且任选地包含铜放射性核素(*Cu)。在包含铜放射性核素的实施方案中,化合物被视为“放射性标记的”,用于诊断和/或治疗应用。这些化合物在本申请中也称为“靶向螯合剂构建体”,并且是放射性标记化合物的前体,其也称为“放射示踪剂”。本申请中应理解,当本申请中将特定化合物(例如,放射示踪剂)描述为包含特定放射性同位素或放射性核素(例如,^{61}Cu)时,该化合物在指示位置处富集该同位素。

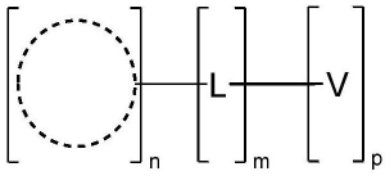
[0098] 术语放射性铜(本申请中也称为Cu*)、铜放射性核素和铜放射性核素在本申请中可互换使用,是指经历自发放射性衰变的铜同位素。

[0099] 本申请公开的化合物的实施方案包含放射性铜,其选自:^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu。在某些实施方案中,放射性铜选自^{61}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu。在某些实施方案中,放射性铜是[^{61}Cu]Cu。在某些实施方案中,放射性铜是^{67}Cu。

[0100] 本申请公开的放射示踪剂的某些实施方案包括放射性铜(Cu*),其中*Cu处于(II)氧化状态。

[0101] 在本公开的实施方案中,所提供的化合物包含一个或多个螯合部分和一个或多个靶向部分,该靶向部分通过L共价连接到所述一个或多个螯合部分,其中L是键或二价或多价连接基部分,并且任选地包括铜放射性核素(*Cu)。

[0102] 在某些实施方案中,提供了化合物,其中该化合物具有式X:

[0103] 

式 X

[0104] 或为其药学上可接受的盐，

[0105] 其中：

[0106] 是螯合部分；

[0107] L是键或连接基部分，其将所述螯合部分连接至靶向部分；

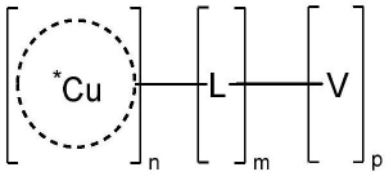
[0108] V是所述靶向部分；

[0109] n是选自1至10的整数；

[0110] m是选自1至10的整数；并且

[0111] p是选自1至10的整数。

[0112] 在某些实施方案中，提供的化合物具有式X*：

[0113] 

式 X*

[0114] 或为其药学上可接受的盐，

[0115] 其中：

[0116] 是螯合部分；

[0117] *Cu选自：^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu；

[0118] L是键或连接基部分，其将所述螯合部分连接至靶向部分；

[0119] V是所述靶向部分；

[0120] n是选自1至10的整数；

[0121] m是选自1至10的整数；并且

[0122] p是选自1至10的整数。

[0123] 在式X化合物的某些实施方案中，p为1至2、1至3、1至4、1至5、1至6、1至7、1至8或1至9的整数。在某些实施方案中，p为2至3、2至4、2至5、2至6、2至7、2至8或2至9的整数。在某些实施方案中，p为3至5、3至7、5至7、5至10或7至10的整数。在某些实施方案中，p为2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中，p为2、3或4。在某些实施方案中，p为1。在某些实施方案中，p为2。在某些实施方案中，p为3。在某些实施方案中，p为4。

[0124] 在式X化合物的某些实施方案中，m为1至2、1至3、1至4、1至5、1至6、1至7、1至8或1至9的整数。在某些实施方案中，m为2至3、2至4、2至5、2至6、2至7、2至8或2至9的整数。在某些实施方案中，m为3至5、3至7、5至7、5至10或7至10的整数。在某些实施方案中，m为2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中，m为2、3或4。在某些实施方案中，m为1。在某些实施方案中，m为2。在某些实施方案中，m为3。在某些实施方案中，m为4。

[0125] 在式X化合物的某些实施方案中，n为1、m为2且p为2，使得螯合部分为多价，使得2

个L部分将2个V靶向部分连接至二价螯合剂。在式X化合物的某些实施方案中,n为1、m为3且p为3,使得螯合部分为多价,使得3个L部分将3个V靶向部分连接至三价螯合剂。在某些实施方案中,每个L部分相同。在某些实施方案中,L部分中至少一个不同。在某些实施方案中,V部分中的每一个相同。在某些实施方案中,V部分中至少一个不同。

[0126] 在式X化合物的某些实施方案中,n为1,m和p单独地为相同整数且大于1,例如2至10的整数,其中螯合部分是多价的。在某些实施方案中,n为2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中,m为1至2、1至3、1至4、1至5、1至6、1至7、1至8或1至9的整数。在某些实施方案中,m为2至3、2至4、2至5、2至6、2至7、2至8或2至9的整数。在某些实施方案中,m为3至5、3至7、5至7、5至10或7至10的整数。

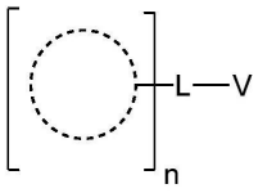
[0127] 在式X化合物的某些实施方案中(其中本申请中理解式X包括子通式X1),其中n为1,m为1,p为1,其中L为二价并将螯合部分连接到靶向部分。在某些实施方案中,其中n大于1,例如2至10的整数,L为多价并将一个或多个螯合部分连接到靶向部分。在某些实施方案中,其中n为1,m为2,p为2,螯合部分为多价(例如,二价),并且两个连接基部分(L)中的每一个将两个靶向部分(V)中的每一个连接到二价螯合剂。在某些实施方案中,其中n为1,m为3,p为3,螯合部分是多价,并且三个连接基部分(L)中的每一个将三个靶向部分(V)中的每一个连接到三价螯合剂。在某些实施方案中,n是2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中,m是1至2、1至3、1至4、1至5、1至6、1至7、1至8或1至9的整数。在某些实施方案中,m是2至3、2至4、2至5、2至6、2至7、2至8或2至9的整数。在某些实施方案中,m是3至5、3至7、5至7、5至10或7至10的整数。

[0128] 在式X化合物的某些实施方案中,其中n为1、m为2且p为2,其中每个L为二价且将两个靶向部分中的每一个连接至螯合部分。在某些实施方案中,n为1、m为1、p为3,其中L为多价且将三个靶向部分(V)连接至螯合部分。在某些实施方案中,n为1、m为1且p为4,其中L为多价且将四个靶向部分中的每一个连接至螯合部分。

[0129] 在某些实施方案中,放射性铜选自^{61}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu,特别是^{61}Cu或^{67}Cu。

[0130] 本申请公开的放射示踪剂的一些实施方案包括放射性铜(Cu*),其中*Cu处于(II)氧化状态。

[0131] 在某些实施方案中,化合物如式A所示:

[0132] 

式A

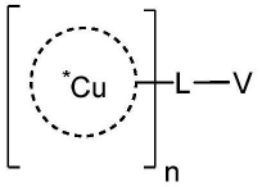
[0133] 或为其药学上可接受的盐,其中:是螯合部分;

[0134] L是键或连接基部分,其将所述螯合部分连接至靶向部分;

[0135] V是所述靶向部分;

[0136] n是选自1至10的整数。

[0137] 在某些实施方案中,化合物符合式A*:

[0138] 

式 A*

[0139] 或为其药学上可接受的盐,其中:是螯合部分;

[0140] *Cu是任选的,且如果存在,则选自:^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu或^{67}Cu;

[0141] L是键或连接基部分,其将所述螯合部分连接至靶向部分;

[0142] V是所述靶向部分;

[0143] n是选自1至10的整数。

[0144] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,n为1至2、1至3、1至4、1至5、1至6、1至7、1至8或1至9的整数。在某些实施方案中,n为2至3、2至4、2至5、2至6、2至7、2至8或2至9的整数。在某些实施方案中,n为3至5、3至7、5至7、5至10或7至10的整数。在某些实施方案中,n为2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中,n为2、3或4。在某些实施方案中,n为1。在某些实施方案中,n为2。在某些实施方案中,n为3。实施例中,n为3。在某些实施方案中,n为4。

[0145] 4.2.1.螯合部分

[0146] 螯合部分包括两个或更多个结合部分,该结合部分可利用与单个金属离子形成多个键。根据本公开的螯合部分(以符号表示,其中线显示连接点)没有特别限制。

[0147] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分选自本领域中已知的任何铜螯合剂。在某些实施方案中,螯合部分能够以相对较快的配位动力学、高生物稳定性和惰性与Cu(II)络合。已知的螯合部分可以被修饰、衍生化或以其他方式官能化以促进与一个或多个靶向部分的共价结合,任选地通过一个或多个连接基部分。在某些实施方案中,使用一个或多个连接基部分促进螯合部分与一个或多个靶向部分之间的共价结合。

[0148] 在本公开的实施方案中,术语螯合部分通常涵盖配位态和非配位态二者。也就是说,螯合部分可以与金属螯合,并且被视为与例如铜放射性核素配位,或者可以不与金属,例如铜放射性核素螯合,并且被视为非配位。在某些实施方案中,当螯合部分与放射性铜配位时,本申请中使用术语“螯合铜络合物”。

[0149] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包括结合部分,即有助于结合金属离子以形成配位络合物的化学基团(例如,一至十个原子,例如,羧酸基团的三个原子)。在一些实例中,结合部分能够形成离子键、配价键和/或配位键。在某些实施方案中,螯合部分包括2-8个结合部分。在某些实施方案中,螯合部分包括4、5、6、7或8个结合部分。在某些实施方案中,螯合部分包括6个结合部分。

[0150] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,结合部分选自巯基、胺基团和羧酸基团。在某些实施方案中,结合部分中的一个或多个包含叔胺。在这些实施方案中的进一步实施方案中,结合部分中的≥三个包含叔胺,例如,其中三个叔胺围绕金属中心形成环状环。

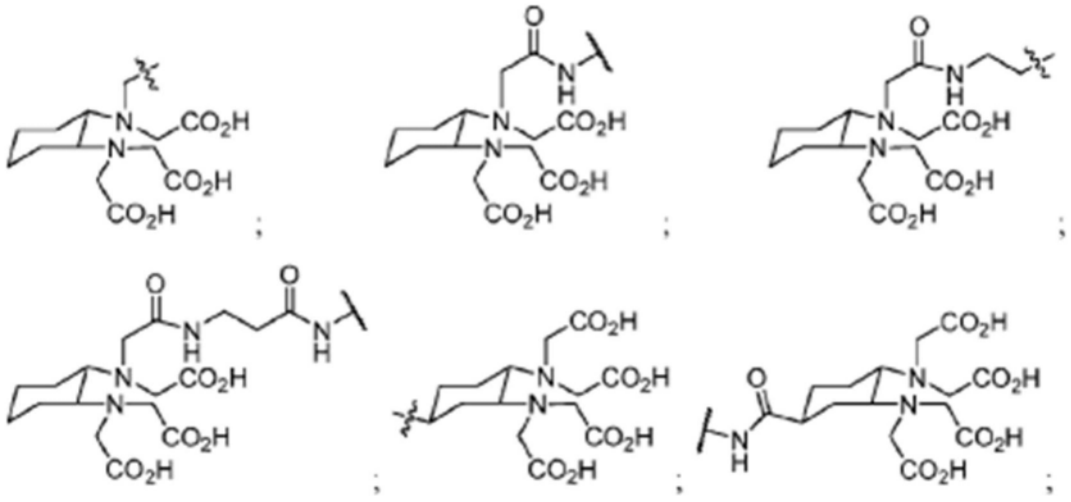
[0151] 在式X或A化合物的式X、X*、A或A*化合物的某些实施方案中,螯合部分螯合部分选自DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-琥珀酸)-4,7,

10-三乙酸)、CB-DO2A(10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂双环[5.5.2]十四烷)、DEPA(7-[2-(双-羧甲基氨基)-乙基]-4,10-双羧甲基-1,4,7,10-四氮杂-环十二烷-1-基-乙酸))、3p-C-DEPA(2-[(羧甲基)][5-(4-硝基苯基-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊-2-基)氨基]乙酸))、TCMC(2-(4-异硫氰酸苄基)-1,4,7,10-四氮杂-1,4,7,10-四-(2-氨基甲酰基甲基)-环十二烷)、氧代-DO3A(1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰酸苄基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A(1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A((1,8-N,N′-双-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A(4,11-双(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P(4,8,11-四氮杂环十四烷-1-(甲烷膦酸)-8-(甲烷羧酸)、CB-TE2P(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,8-双(甲烷膦酸)、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N′,N″-三乙酸)、NODA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)(也称为NOTAGA)、NODA去铁胺(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA([4-[2-(双羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM(N,N',N",三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷)、Diamsar(1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环(6,6,6)二十烷、3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、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)、AmBaSar(4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)和4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]二十烷-1,8-二基双(氮烷二基))双(亚甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。

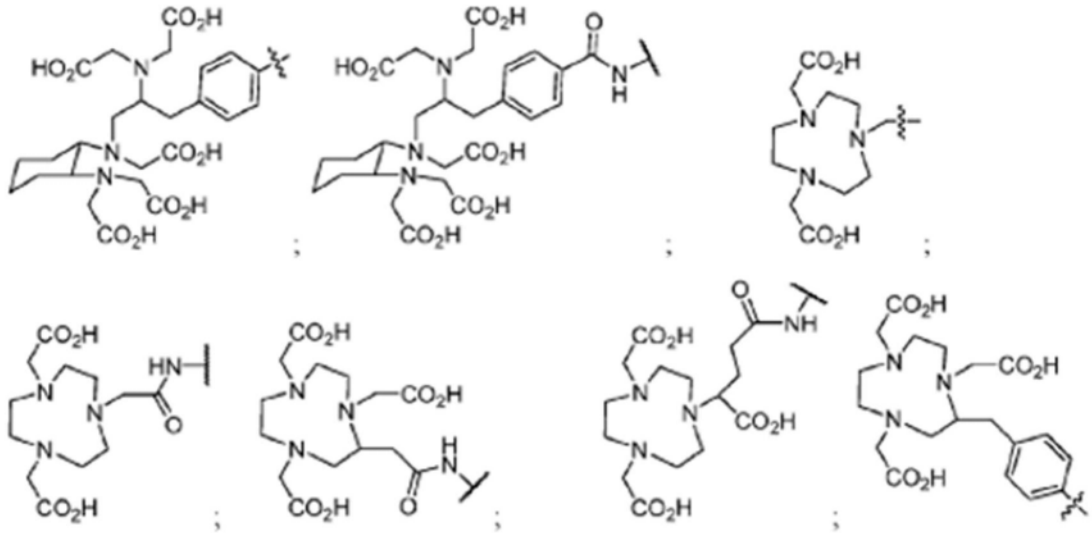
[0152] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分选自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA和NODA。

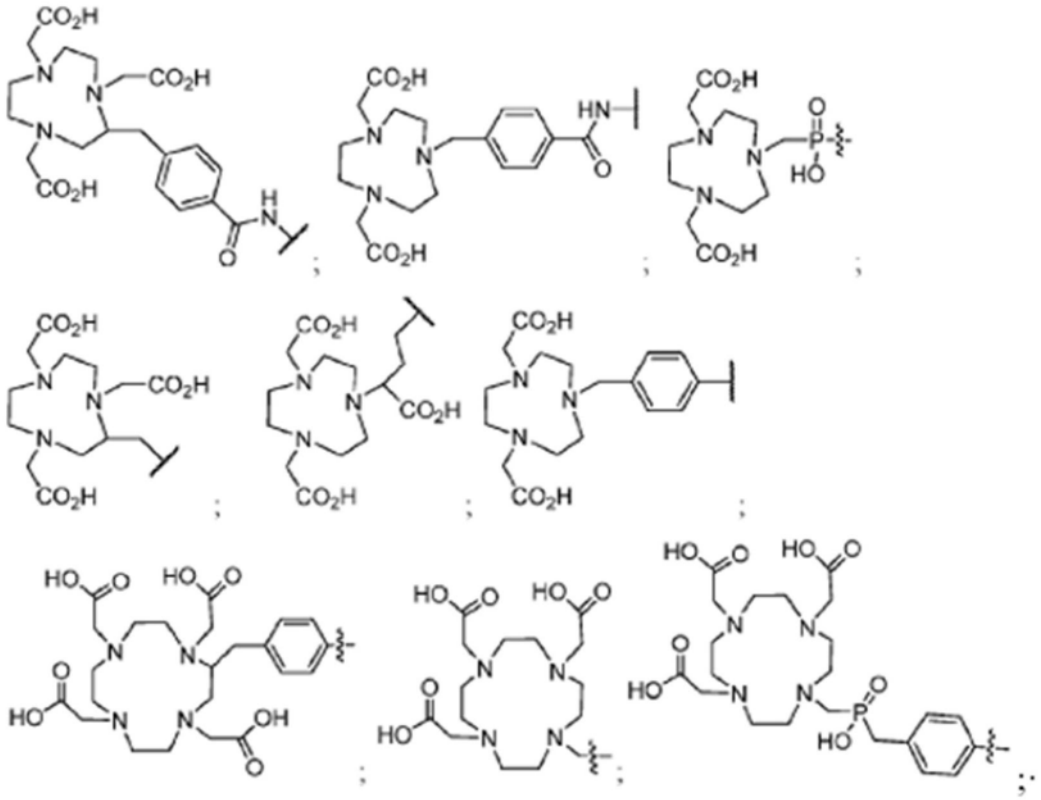
[0153] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分为NODAGA。在式A化合物的某些实施方案中,螯合部分为R-NODAGA。在式X化合物的某些实施方案中或A,其中L是键,螯合部分是NODAGA。

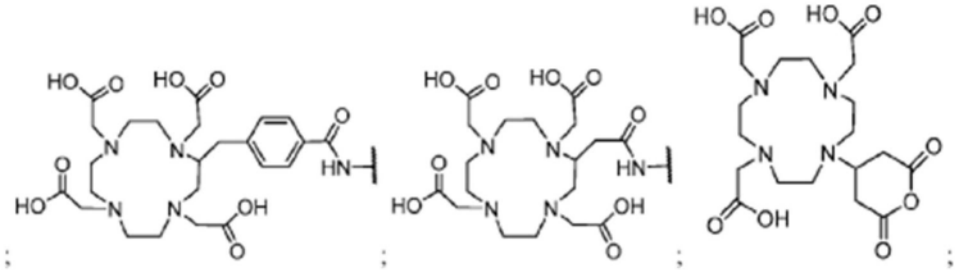
[0154] 在式X、X*、A和A*化合物的进一步实施方案中,螯合部分包括选自以下所示的结构,其中应注意的是,可以认为这些结构还包括连接基部分。关于哪些原子包括螯合部分以及哪些原子包括用于将螯合部分连接到一个或多个靶向配体的连接基,存在一定的灵活性。例如,下面所示的本发明实施方案的螯合部分可以包括完整的酰胺基团(-(C=O)NH-),或者它可以仅包括羰基-(C=O)-,使得-NH-(如果存在)被视为连接基团的一部分:

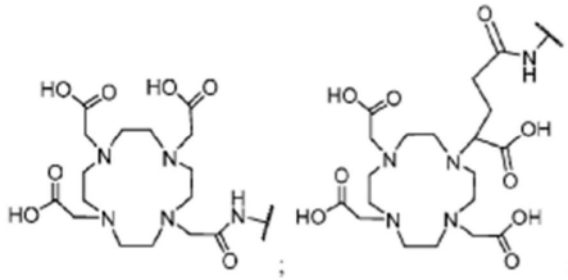


[0155]

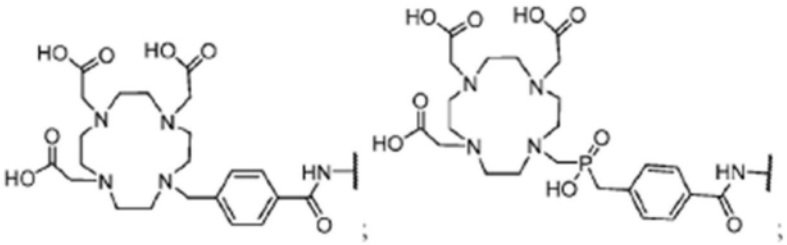


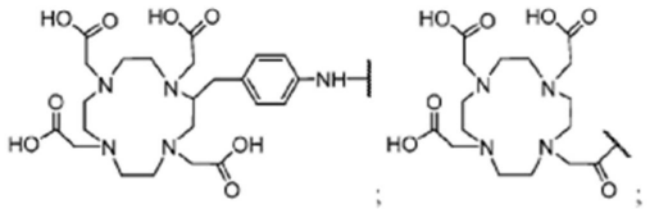
[0156] 

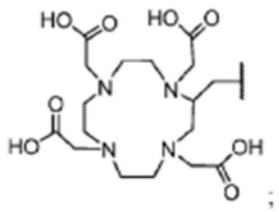


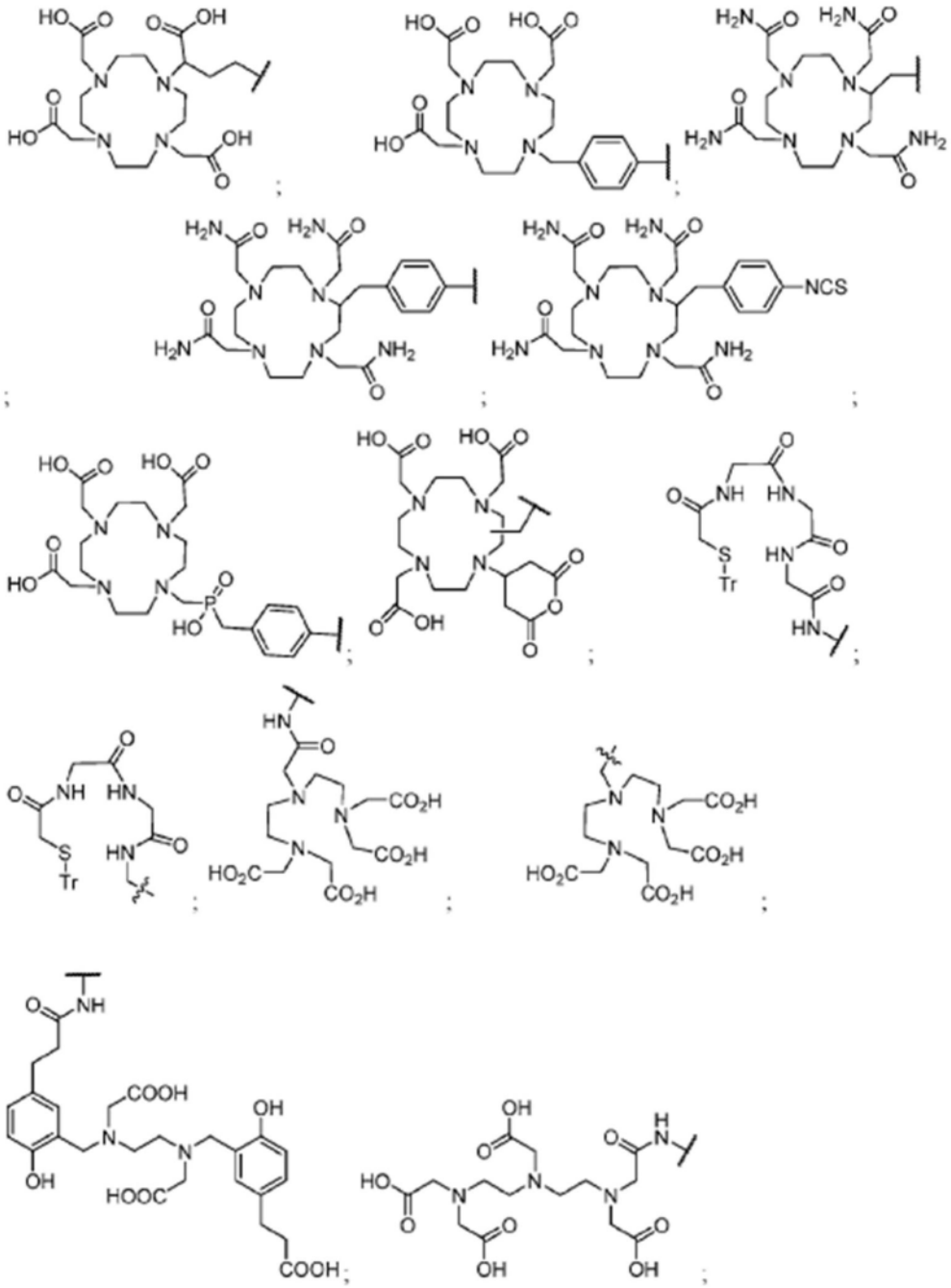


[0157]







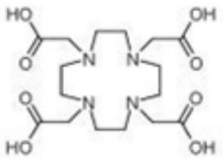
[0158] 

[0159] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包括:2,2',2"-(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基)三乙酸(NOTA);2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)琥珀酸(NODASA);2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)戊二酸(NODAGA);或2,2'((2-(,7-双-(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)乙基)氮烷二基)二乙酸(NETA)。在某些实施方案中,螯合部分包括这些部分的衍生物,例如功能衍生物和允许连接基部分共价连接的衍生物。

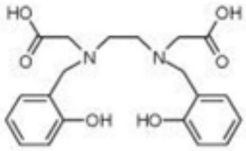
[0160] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包括NOTA。在某些实施方案中,螯合部分包括NODASA。在某些实施方案中,螯合部分包括NODAGA。在某些实施方案中,螯合部分包括NETA。

[0161] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包括:DOTA(1,4,7,10-四氮

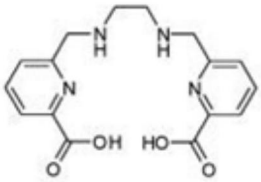
杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、HBED、HBED-CC TFP或H2DEDPA,如下所示。在某些实施方案中,螯合部分包括这些部分的衍生物,例如功能性衍生物和允许连接基部分共价连接的衍生物。



DOTA

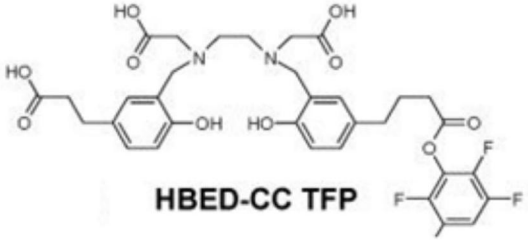


HBED



H_2DEDPA

[0162]

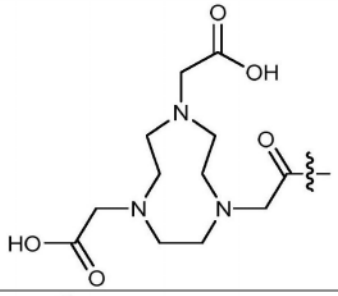
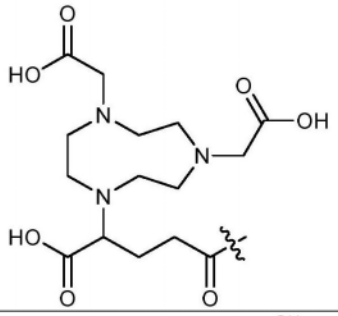
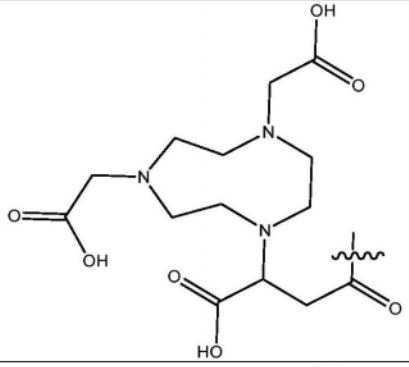
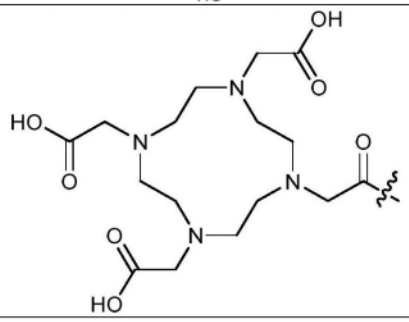


HBED-CC TFP

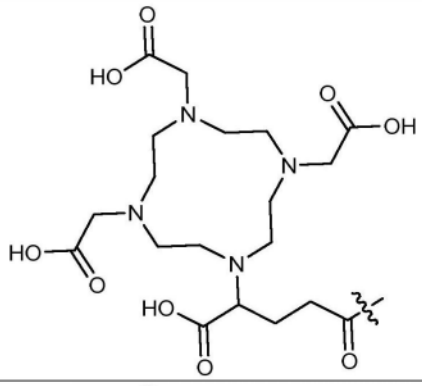
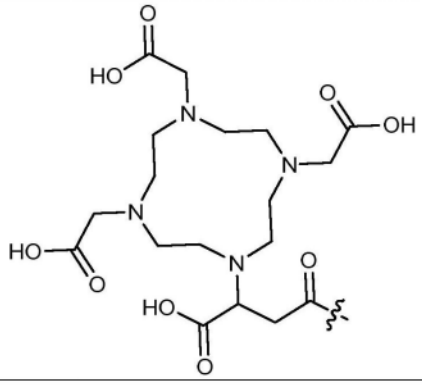
[0163] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包括DOTA。在另外某些实施方案中,螯合部分包括DOTAGA。在某些实施方案中,螯合部分包括这些部分的衍生物,例如功能性衍生物和允许连接基部分共价连接的衍生物。

[0164] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分选自从NOTA、NODAGA、NODASA、DOTA、DOTAGA或DOTASA中选择的结构,例如紧接着的下表中所示的结构,其中显示了与靶向部分的单个连接点,任选地通过连接基部分。还考虑了其中每个所说明的螯合部分进一步被修饰为二价或多价螯合部分的实施方案。在某些实施方案中,一个或多个可利用的羧酸羰基碳是与第二个靶向部分和任选地与第三个靶向部分(任选地通过连接基部分)连接的点,从而替代羟基。在某些实施方案中,亚甲基碳是第二个靶向部分和任选地第三个靶向部分(任选地通过连接基部分)连接的点。

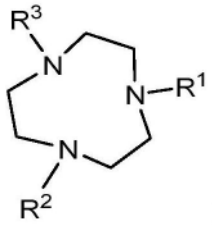
[0165]

常用名	标记缀合位点的螯合部分结构	缀合前的螯合部分的化学名称
NOTA		1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸
NODAGA		2,2'-(7-(1-羧基-4-氧代戊基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸
NODASA		2-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)琥珀酸
DOTA		（1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸）

[0166]

DOTAGA		（1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸）
DOTASA		（1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(琥珀酸)-4,7,10-三乙酸）

[0167] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式1的结构：

[0168] 

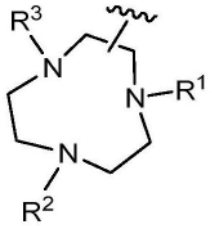
式 1

[0169] 其中：

[0170] R^1、R^2和R^3单独地为C_{2-6}烷基,任选地被一个或多个选自氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基的取代基取代,包括其去质子化变体,取决于与*Cu的螯合；

[0171] 其中R^1、R^2和R^3中≥一个包含与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

[0172] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式1’的结构：

[0173] 

式 1’

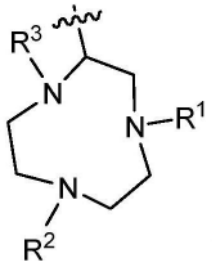
[0174] 其中：

[0175] R^1、R^2和R^3单独地为C_{2-6}烷基,任选地被一个或多个选自氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基的取代基取代,包括其去质子化变体,取决于与*Cu的螯合；

[0176] 其中 表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接

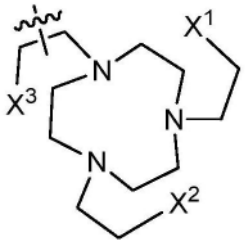
的点。

[0177] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式1'a的结构

[0178] 

式 1'a。

[0179] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式2的结构:

[0180] 

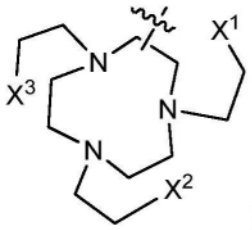
式 2

[0181] 其中X^1、X^2和X^3单独地选自-OH、-NH_2和-SH,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;

[0182] 其中任意亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代;并且

[0183] 其中~表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

[0184] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式2'的结构:

[0185] 

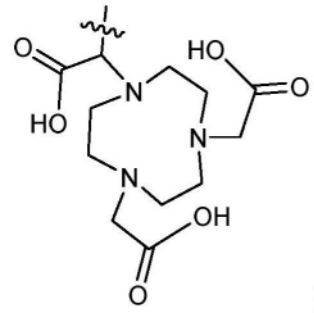
式 2'

[0186] 其中X^1、X^2和X^3单独地选自-OH、-NH_2和-SH,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;

[0187] 其中任意亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代;并且

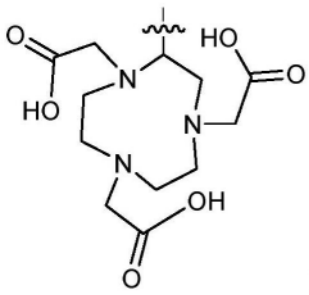
[0188] 其中~表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

[0189] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式2i、2'i、2ii或2iii的结构:

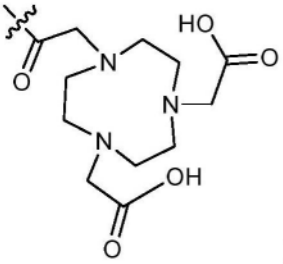


式 2i

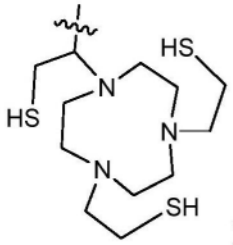
[0190]



式 2'i



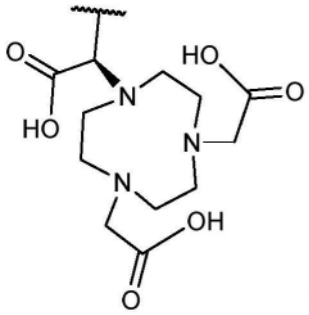
式 2ii



式 2iii。

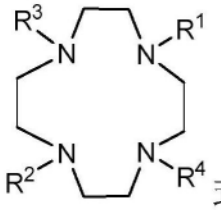
[0191] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式2iR、2'iR或2iiR的结构:

[0192]



式 2iR

[0193] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式3的结构:

[0194] 

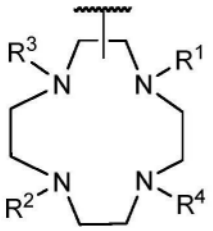
式 3

[0195] 其中：

[0196] R^1、R^2、R^3和R^4单独地为C_{2-6}烷基，任选地被一个或多个选自氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基的取代基取代，包括其去质子化变体，取决于与*Cu螯合；

[0197] 其中R^1、R^2、R^3和R^4中≥一个包含与连接基部分（当L为连接基部分时）或与靶向部分（当L为键时）连接的点。

[0198] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，螯合部分包含根据式3’的结构：

[0199] 

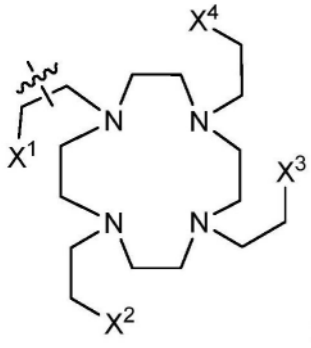
式 3’

[0200] 其中：

[0201] R^1、R^2、R^3和R^4单独地为C_{2-6}烷基，任选地被一个或多个选自氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基的取代基取代，包括其去质子化变体，取决于与*Cu螯合；

[0202] 其中 表示与连接基部分（当L为连接基部分时）或与靶向部分（当L为键时）连接的点。

[0203] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，螯合部分包含根据式2的结构：

[0204] 

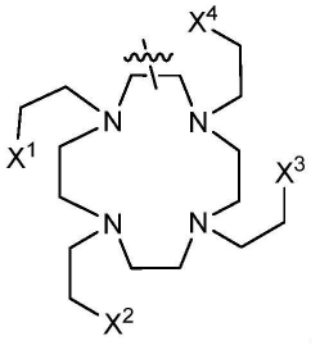
式 4

[0205] 其中X^1、X^2、X^3和X^4单独地选自-OH、-NH_2和-SH，包括其去质子化变体，取决于与*Cu螯合；

[0206] 其中任意亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代；并且

[0207] 其中 表示与连接基部分（当L为连接基部分时）或与靶向部分（当L为键时）连接的点。

[0208] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，螯合部分包含根据式4’的结构：

[0209] 

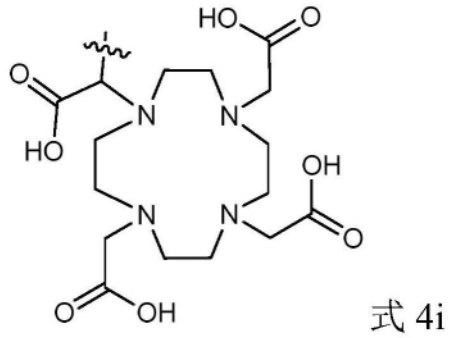
式 4’

[0210] 其中X^1、X^2、X^3和X^4单独地选自-OH、-NH_2和-SH,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;

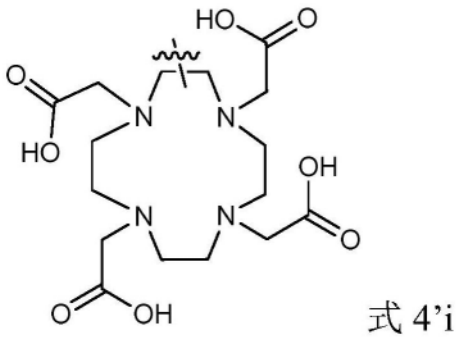
[0211] 其中任意亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代;并且

[0212] 其中~表示与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

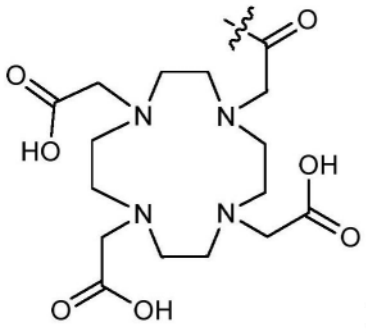
[0213] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式4i、4’i或4ii的结构:

[0214] 

式 4i

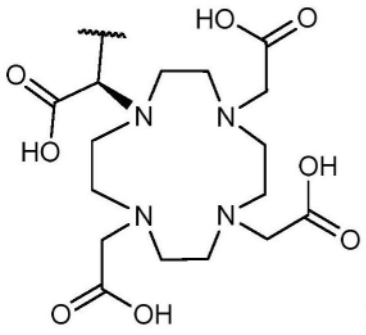


式 4’i



式 4ii。

[0215] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,螯合部分包含根据式4iR或4iiR的结构。

[0216] 

式 4iR

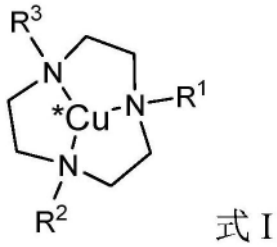
[0217] 在本申请中描述为式1-4(包括所有列举的子通式)的螯合部分的各种实施方案中,螯合部分还包含一个或多个选自亚甲基(-CH_2-)和羰基(-C(=O)-)的基团。在某些实施方案中,螯合部分还包含一个亚甲基和一个羰基,例如-CH_2-C(=O)-。

[0218] 还考虑了本申请中描述为式1-4(包括所有列举的子通式)的螯合部分的实施方案,其中每个所说明的螯合部分进一步被修饰为二价或多价螯合部分。在某些实施方案中,一个或多个可利用的羧酸羰基碳是与第二个靶向部分和任选地第三个靶向部分(任选地通过连接基部分)连接的点,从而替代羟基。在某些实施方案中,亚甲基碳是与第二个靶向部分和任选地第三个靶向部分(任选地通过连接基部分)连接的点。

[0219] 4.2.2.螯合部分

[0220] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中,本公开的化合物包含与放射性核素(例如,放射性铜)螯合的螯合部分,即螯合部分还包含放射性核素金属,或者说螯合部分与放射性核素金属中心络合。在下面提供的实施方案中,提供结合部分和金属中心之间以线表示的键仅用于说明目的,因为这些相互作用是动态的并且取决于环境。

[0221] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中,螯合铜络合物(即包含螯合部分和铜放射性核素)包含根据式I的结构:

[0222] 

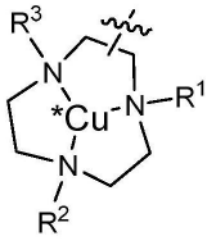
式 I

[0223] 其中:

[0224] R^1、R^2和R^3单独地为C_{2-6}烷基,其任选地被一个或多个选自氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基的取代基取代,包括其去质子化变体,取决于与*Cu螯合;

[0225] 其中R^1、R^2和R^3中≥一个包含与连接基部分(当L为连接基部分时)或与靶向部分(当L为键时)连接的点。

[0226] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中,螯合铜络合物包含根据式I'的结构:

[0227] 

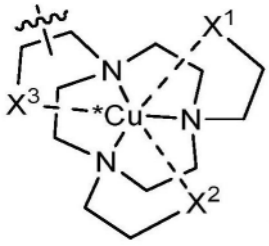
式 I'

[0228] 其中：

[0229] R^1、R^2和R^3单独地为C_{2-6}烷基，其任选地被一个或多个选自氧代、巯基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羧基和C_{1-3}烷基巯基的取代基取代，包括其去质子化变体，取决于与*Cu螯合；

[0230] 其中～表示与连接基部分（当L为连接基部分时）或与靶向部分（当L为键时）连接的点。

[0231] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中，螯合铜络合物包含根据式II的结构：

[0232] 

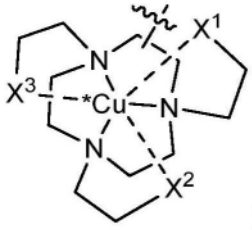
式 II

[0233] 其中X^1、X^2和X^3单独地选自-OH、-NH_2和-SH，包括其去质子化变体，取决于与*Cu的螯合；

[0234] 其中任意亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代；并且

[0235] 其中～表示与连接基部分（当L为连接基部分时）或与靶向部分（当L为键时）连接的点。

[0236] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中，螯合铜络合物包含根据式II'的结构：

[0237] 

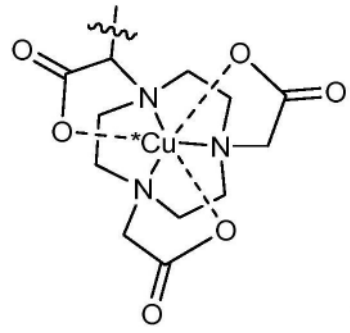
式 II'

[0238] 其中X^1、X^2和X^3单独地选自-OH、-NH_2和-SH，包括其去质子化变体，取决于与*Cu螯合；

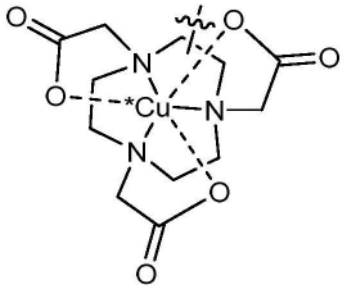
[0239] 其中任意亚甲基任选地被氧代、巯基或羟基取代；并且

[0240] 其中～表示与连接基部分（当L为连接基部分时）或与靶向部分（当L为键时）连接的点。

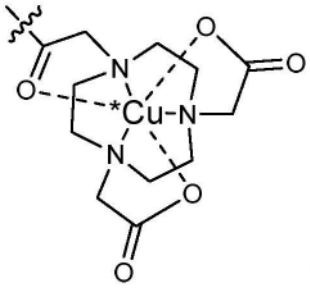
[0241] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中，螯合铜络合物包含根据式IIi、II'i、IIii或IIiii的结构：



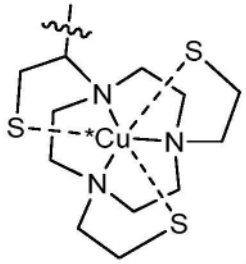
式 IIi



[0242] 式 II'i



式 IIii



式 IIiii。

[0243] 4.2.3.连接基部分

[0244] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,连接基部分(L)是螯合部分和靶向部分之间的键或单原子或多原子键合。或者,连接基部分没有特别限制,可以是生物缀合领域中已知的任何连接基部分,包括在抗体药物缀合物的构建中已知的连接基。可以根据合成的难易程度、连接基部分的不稳定性、放射示踪剂的溶解度和其他考虑因素来选择连接基部分。

[0245] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L为二价,例如当式X或A中的n为1时,如本申请中所述。在其他实施方案中,L为多价,从而将多个螯合部分连接到靶向部分,例如当N大于1时,例如式X或A中2-10的整数,如本申请中所述。

[0246] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L包含一种或多种化学实体,其选自氨基酸、氨基酸序列、5至7元碳环或杂环基团或环状杂环或非环状有机分子,其中任一种均可任选地包含一种或多种选自酮、酰胺、炔、叠氮化物、胺和异硫氰酸酯的官能团。

[0247] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L是键,使得靶向部分直接与螯合部分

或与多个螯合部分结合。

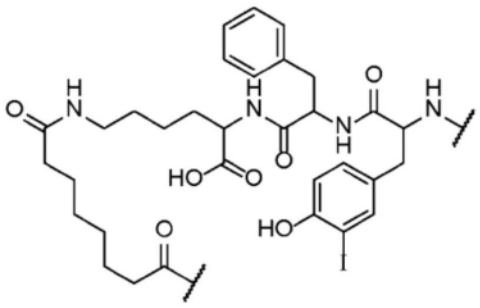
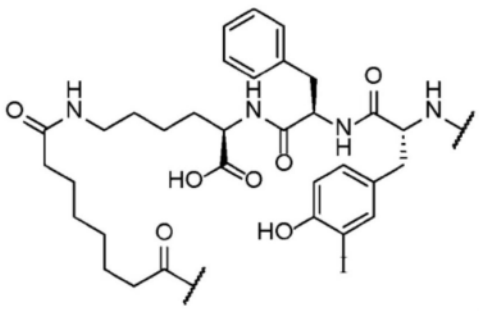
[0248] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L是二价连接基。在某些实施方案中,L是可裂解的二价连接基。可裂解的连接基包括在内化后通过细胞内代谢裂解的连接基,例如通过水解、还原或酶促反应裂解。在某些实施方案中,L是不可裂解的二价连接基。不可裂解的连接基包括在内化后通过溶酶体降解释放所连接的有效载荷的连接基。

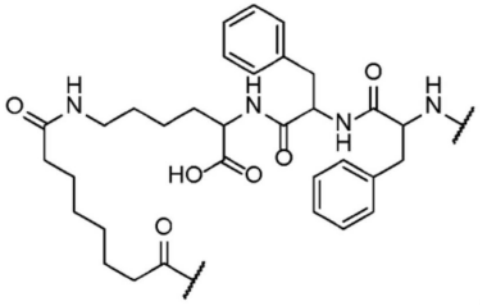
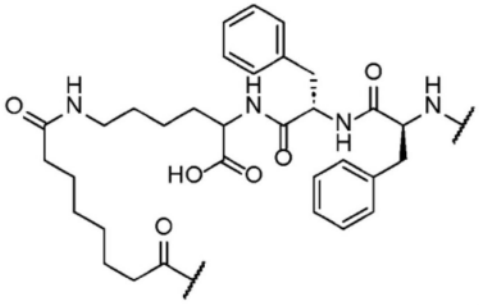
[0249] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L选自对酸敏感的连接基、对水解敏感的连接基、可酶促裂解的连接基、对还原敏感的连接基、自毁灭性连接基和不可裂解的连接基。

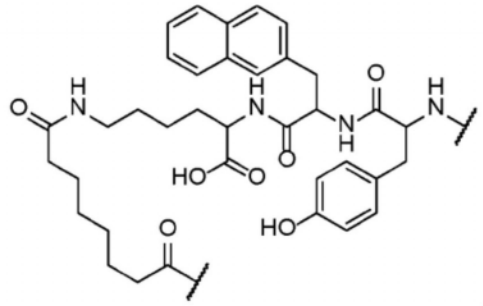
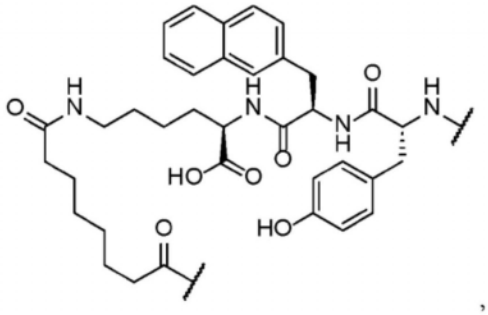
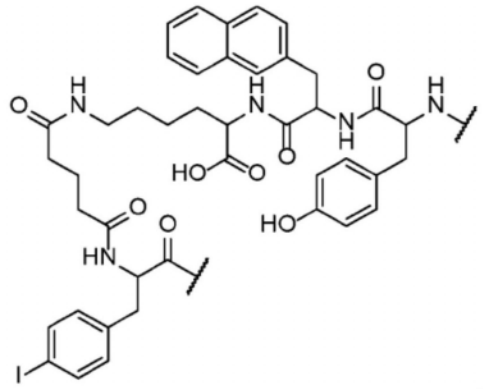
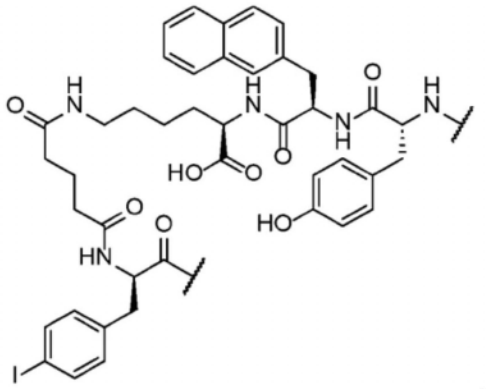
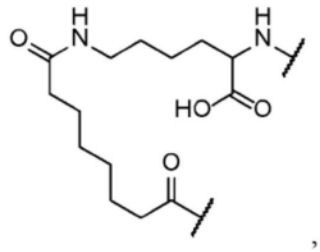
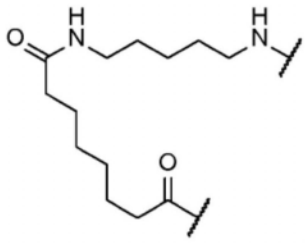
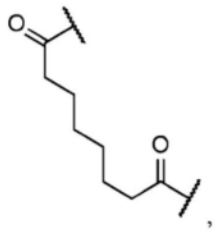
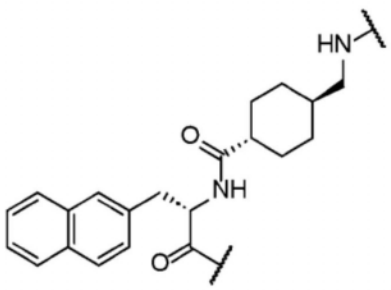
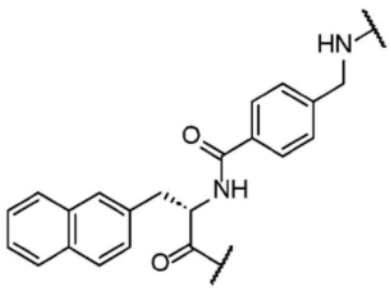
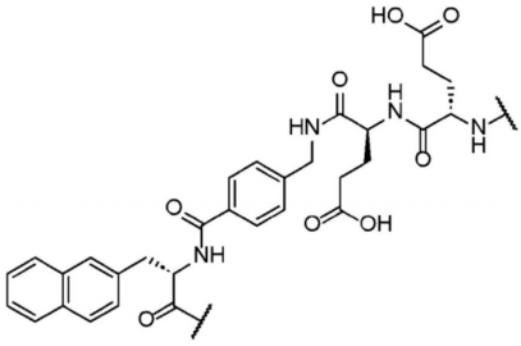
[0250] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L包含一种或多种肽、氨基酸、葡萄糖醛酸苷、琥珀酰亚胺-硫醚、亚甲基单元、羰基单元、聚乙二醇(PEG)单元、脲、mal-己酰基单元、二肽单元、缬氨酸-瓜氨酸单元、对氨基苄基(PAB)单元或它们的组合。

[0251] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L包含一种或多种氨基酸。合适的氨基酸包括天然氨基酸、非天然氨基酸、标准氨基酸、非标准氨基酸、蛋白质原性氨基酸、非蛋白质原性氨基酸以及L-或D-α-氨基酸。在某些实施方案中,L连接基包含丙氨酸、缬氨酸、甘氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸或瓜氨酸、其衍生物或其组合。在某些实施方案中,L包含最多3个氨基酸、最多5个氨基酸、最多7个氨基酸、最多10个氨基酸或最多15个氨基酸的肽。在某些实施方案中,L包含1至3个氨基酸、2至4个氨基酸、1至5个氨基酸、2至5个氨基酸、3至5个氨基酸、3-7个氨基酸、5-10个氨基酸、5-15个氨基酸或10-15个氨基酸的肽。在某些实施方案中,L是或包含辛二酸-D-赖氨酸-D-苯丙氨酸-3-碘-D-酪氨酸(Sub-k-f-(I-y))=32-氨基-29-苄基-33-(4-羟基-3-碘苯基)-5,13,20,28,31-五氧代-4,6,12,21,27,30-六氮杂三十三烷-1,3,7,26-四羧酸。

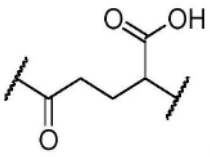
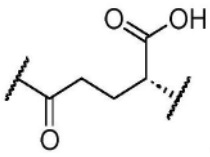
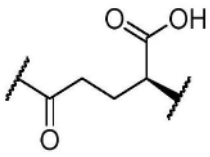
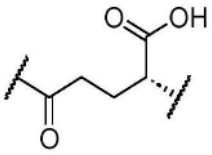
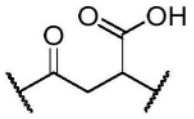
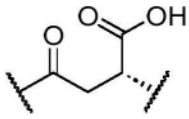
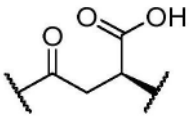
[0252] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,L为二价连接基团或连接部分。在某些实施方案中,L为或包括

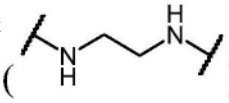
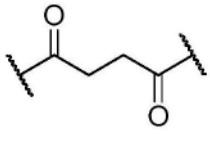
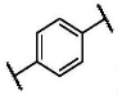
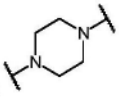
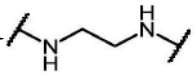
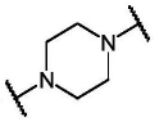
[0253] , ,

, ,

[0254] 
,

,

,

,

,

,

,

,

，和

。

[0255] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，L为或包括

、和。在某些实施方案中，L为或包括。在某些实施方案中，L为或包括、和。

[0256] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，L是或包含羰基、胺、酰胺、酯、醚、乙二胺、、或中的一个或多个。在某些实施方案中，L是或包含。在某些实施方案中，L是或包含。

[0257] 下列专利申请中公开了合适的连接基：Pomper等人的美国专利申请公开号US2011/0064657A1，关于“前列腺特异性膜抗原(PSMA)的标记抑制剂、生物学评价和作为成像剂的用途”，2011年3月17日公开；以及Pomper等人的美国专利申请公开号US2012/0009121A1，关于“PSMA靶向化合物及其用途”，2012年1月12日公开；它们各自均以引用的方式全文并入本申请。

[0258] 4.2.4.靶向部分

[0259] 与本公开使用的靶向部分(V)没有特别限制，只要靶向部分中的一个或多个能够与本申请中所述的螯合部分缀合并且其中靶向部分与细胞表面靶标相互作用即可。

[0260] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，所述靶向部分选自与细胞表面受体结合的肽、蛋白质或小有机分子，所述胞表面受体例如被恶性细胞或恶化前细胞表达；被肿瘤微环境中的细胞，例如血管、癌相关成纤维细胞、基质基质和免疫细胞、炎症组织表达；以及/或被心肌梗死或间质性肺病纤维化的部位的组织重塑部位表达。

[0261] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，所述靶向部分是已知靶向PSMA(前列腺特异性膜抗原)、SSTR(促生长素抑制素受体)和FAP(成纤维细胞活化蛋白)的部分。

[0262] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，所述靶向部分是已知适合与^{68}Ga、^{225}Ac或^{177}Lu放射性核素一起使用的部分。在某些实施方案中，所述靶向部分已用于生产用于医学成像或治疗或它们两者的放射示踪剂。

[0263] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，所述靶向部分是肽。该肽可以包括天然或非天然氨基酸或其组合。在某些实施方案中，所述肽由通过肽键连接在一起的几个氨基酸组成。在其他实施方案中，所述肽可以包括多达50个氨基酸。在某些实施方案中，所述靶向部分是最多10个氨基酸、最多15个氨基酸、最多20个氨基酸、最多25个氨基酸、最多30个氨基酸、最多35个氨基酸、最多40个氨基酸或最多45个氨基酸的肽。在某些实施方案中，

所述靶向部分是4-10个氨基酸、5-15个氨基酸、10-20个氨基酸、15-25个氨基酸、20-30个氨基酸、25-35个氨基酸、30-40个氨基酸、35-45个氨基酸、40-50个氨基酸的肽。

[0264] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分被在癌细胞表面或癌症微环境中表达(例如,通常过表达)的分子靶标(例如,肽或蛋白质)特异性识别。

[0265] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包含与肿瘤特异性抗原(TSA)同源的分子,该抗原被发现仅与癌细胞相关,与健康细胞无关。在某些实施方案中,所述靶向部分包含与肿瘤相关抗原(TAA)同源的分子,该抗原在肿瘤细胞上具有升高的水平,但在健康细胞上也以较低的水平表达。

[0266] 在本公开的靶向螯合剂构建体和放射示踪剂的式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包括神经降压肽或其功能衍生物。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与表皮生长因子受体2(HER2)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与也称为γ-精浆蛋白或激肽释放酶-3(KLK3)的前列腺特异性抗原(PSA)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与也称为多巴色素互变异构酶的酪氨酸酶相关蛋白-2(TRP2)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与上皮细胞黏附分子(EpCAM)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与间皮素(MSLN)、整联蛋白αvβ3、前列腺特异性膜抗原(PSMA)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与促生长素抑制素受体(SSTR)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与成纤维细胞活化蛋白(FAP)结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括与表皮生长因子受体(EGFR)结合的分子。

[0267] 4.2.4.1.1.靶标:神经降压肽受体

[0268] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包括神经降压肽(NT)或其功能衍生物。在某些实施方案中,包括神经降压肽的靶向部分先前已被证实具有靶向肿瘤例如:胰腺癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌或乳腺癌的潜力。在某些实施方案中,所述靶向部分包括(pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu)。在某些实施方案中,所述靶向部分包括2-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(N-(3-二甲氨基丙基)-N-甲基氨基甲酰基)-2-异丙基苯基)-1H-吡唑3-羰基]氨基]金刚烷-2-羧酸US9868707B2。

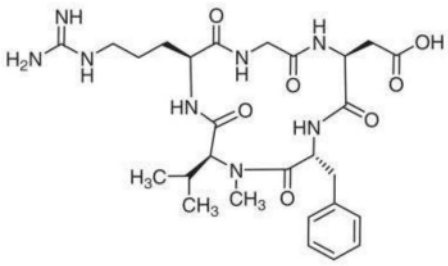
[0269] 4.2.4.1.2.靶标:整联蛋白αvβ3

[0270] 整联蛋白由两个非共价结合的跨膜α和β亚基组成,是参与肿瘤血管生成的重要分子家族。整联蛋白αvβ3在活化内皮细胞、新生血管以及一些肿瘤细胞中高表达,但在静息内皮细胞和大多数正常器官系统中不存在,使其成为抗血管生成治疗的合适靶点。

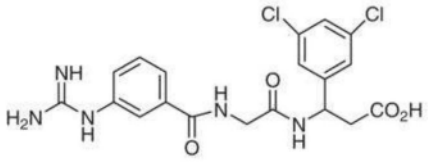
[0271] 在式X、X*、A和A*化合物的实施方案中,所述靶向部分包括与整联蛋白αvβ3或αvβ5结合的分子。在某些实施方案中,所述靶向部分包括LM609/Avastin、CNTO95、c7E3 Fab、17E6、Abegrin或其中任何一种的功能衍生物。

[0272] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包含与αvβ3整联蛋白结合的肽。在某些实施方案中,所述靶向部分选自RGD肽、SC-68448、SCH221153和S-247(如下所示)。在某些实施方案中,所述靶向部分包含二聚RGD肽E-[c(RGDfK)]$_2$,其由通过谷氨酸残基连接的两个环状五肽c(RGDfK)形成。在某些实施方案中,所述靶向部分包含c(RGDfV)。在这些实施方案中,f代表D-苯丙氨酸。在某些实施方案中,所述靶向部分包含西仑吉肽,一种环化的含RGD的五肽,c(RGDf[NMe]V)(如下所示)。在某些实施方案中,所述靶向部分包含

解整联蛋白,它是源自毒蛇毒液的低分子量(47-84个氨基酸)含有RGD的富含半胱氨酸的肽家族。

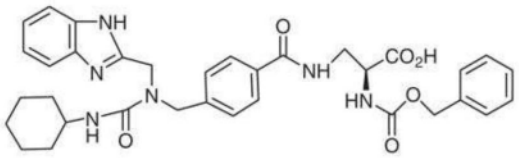


Cilengitide

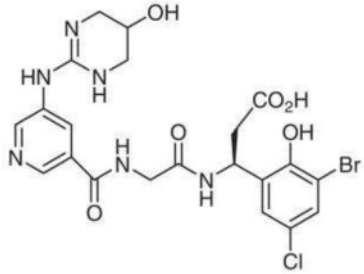


SC-68448

[0273]



SCH221153



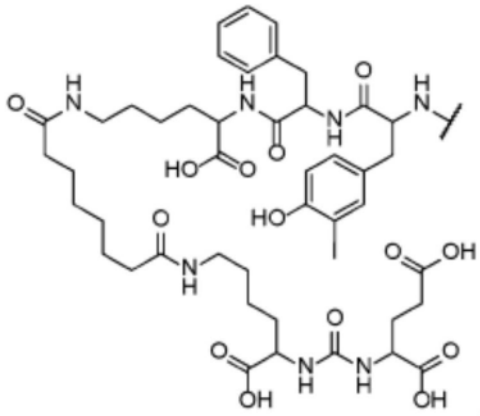
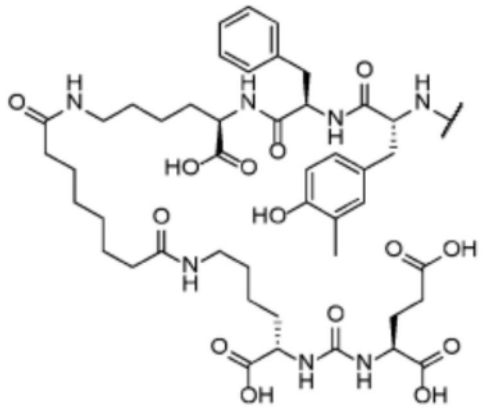
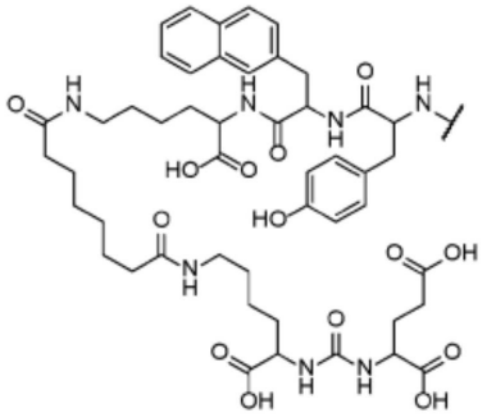
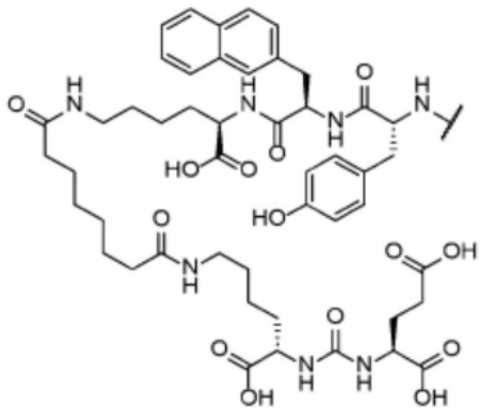
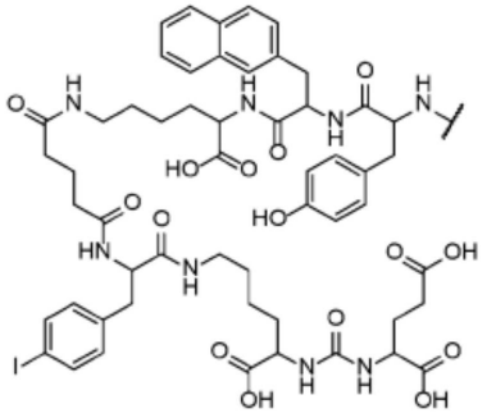
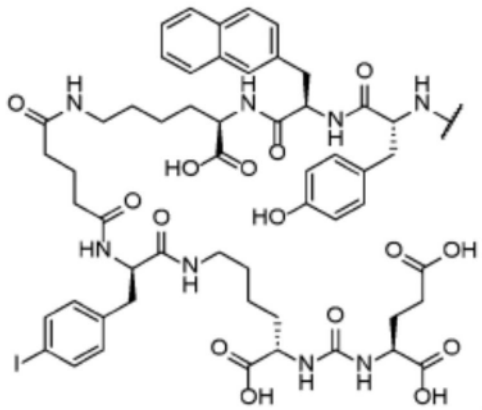
S-247

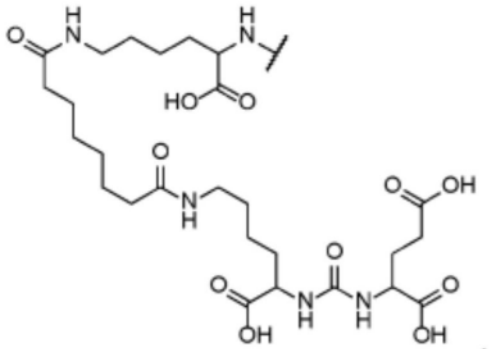
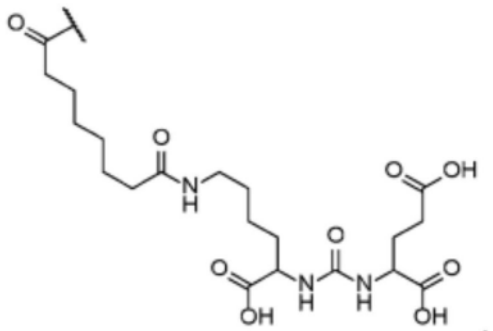
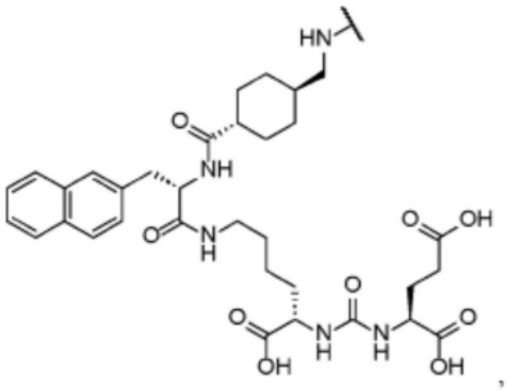
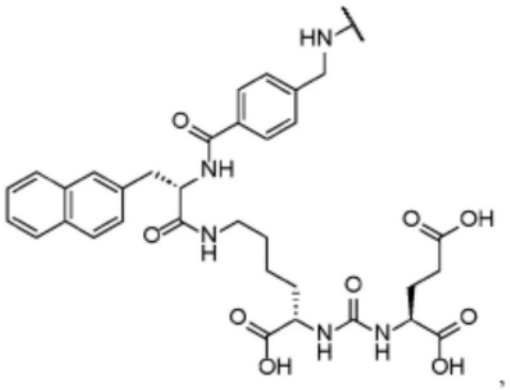
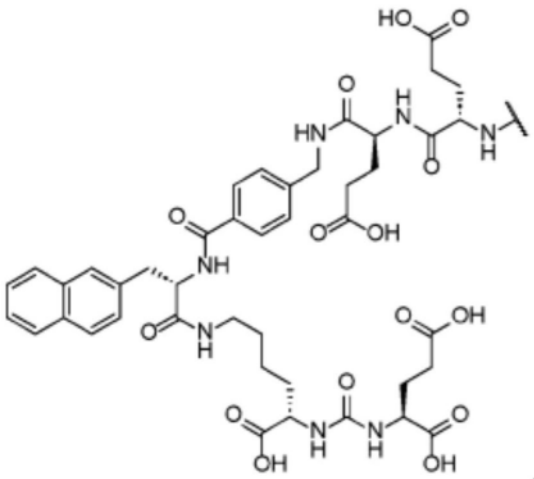
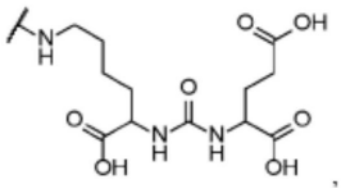
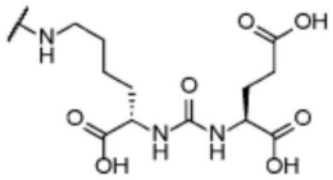
[0274] 4.2.4.1.3.靶标:PSMA

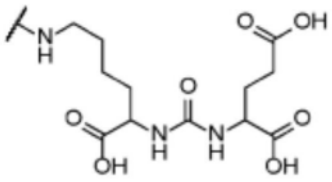
[0275] 前列腺特异性膜抗原(PSMA)是一种750个氨基酸的II型跨膜糖蛋白,其在前列腺腺癌中高度表达,在良性和前列腺外组织中仅表现出有限的表达,因此代表了前列腺癌诊断和管理的理想靶标。

[0276] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包含与尿素基前列腺特异性膜抗原(PSMA)结合的肽。在某些实施方案中,所述靶向部分包含基于L-赖氨酸-尿素-谷氨酸的PSMA抑制剂,例如Lys-尿素-Glu,或KuE基序。

[0277] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,V是靶向部分。在某些实施方案中,V是选自由如下各项组成的组的部分:

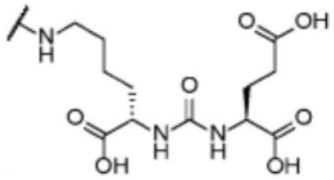
[0278]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[0279] ，，，，，，和。

[0280] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，所述靶向部分包含

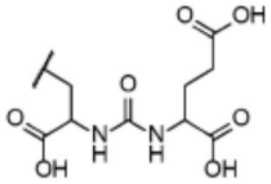
在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中，所述靶向部分包含

。



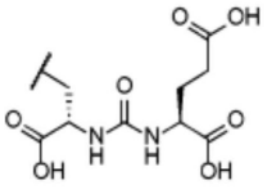
在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包含

。



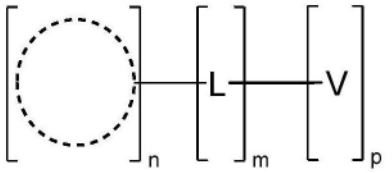
在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包含

。



。

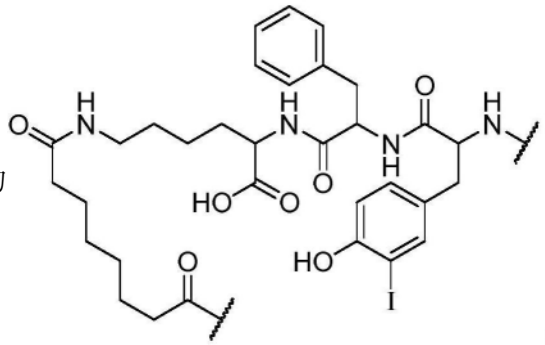
[0281] 在某些实施方案中,所述化合物具有式X:

[0282] 

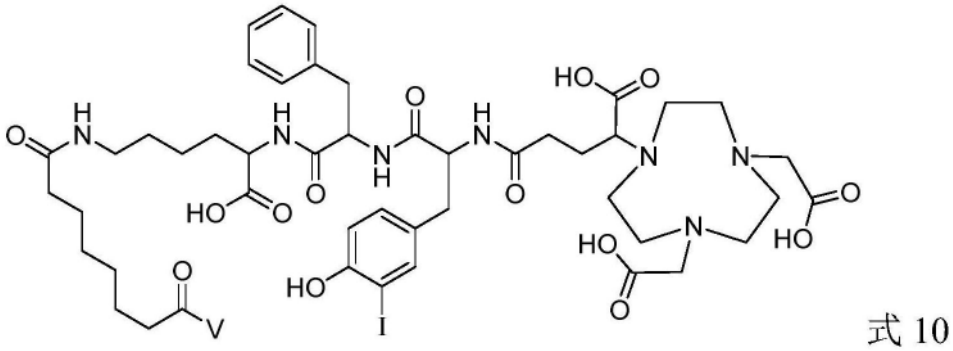
式X

[0283] 或为其药学上可接受的盐,

[0284] 其中:螯合部分是NODAGA;

[0285] L为  ;V为与PSMA结合的靶向部分;n为1;m为1;p为1。

[0286] 在某些实施方案中,式X的化合物具有式10:

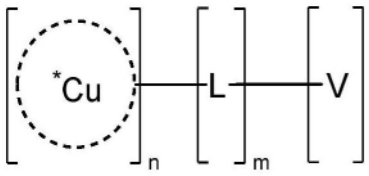
[0287] 

式10

[0288] 或为其药学上可接受的盐;

[0289] 其中V包含与PSMA结合的靶向部分。

[0290] 在某些实施方案中,所述化合物具有式X*:

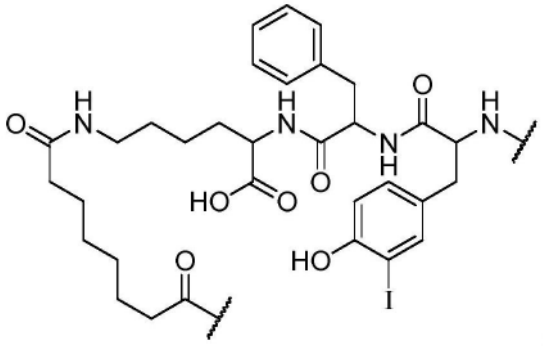
[0291] 

式 X*

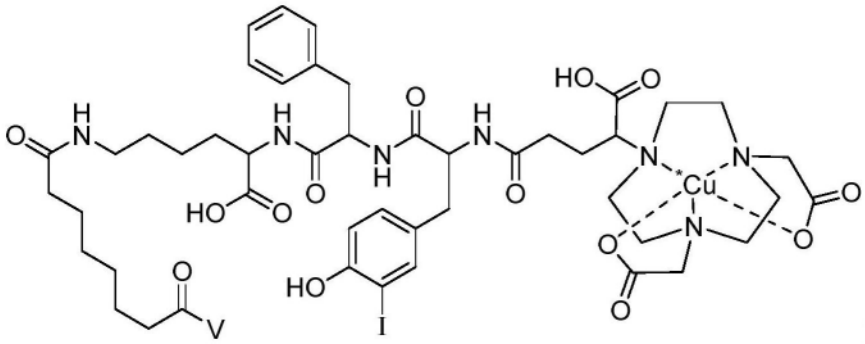
[0292] 或为其药学上可接受的盐,

[0293] 其中:螯合部分是NODAGA;

[0294] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素;

[0295] L为  V为与PSMA结合的靶向部分;n为1;m为1;p为1。

[0296] 在某些实施方案中,化合物包含被实施方案1的化合物螯合的铜原子,其中所述化合物具有式10*的结构:

[0297] 
式 10*

[0298] 或为其药学上可接受的盐;

[0299] 其中*Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

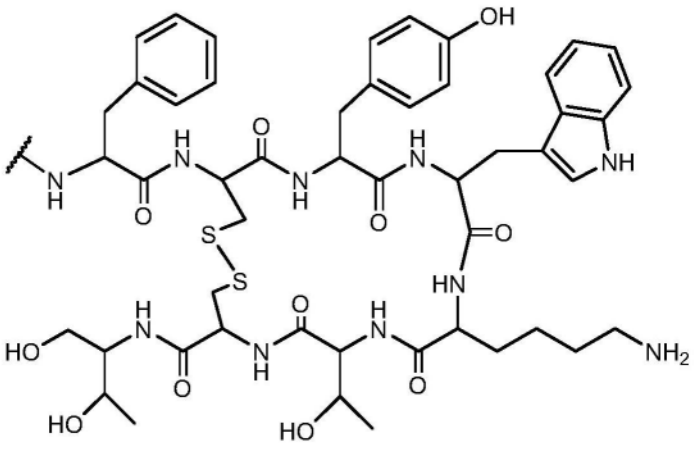
[0300] 4.2.4.1.4靶标:SSTR

[0301] 神经内分泌肿瘤(NET)是最常发生于胃肠道、胰腺或肺部的肿瘤。由于初始症状多变且不具特异性,NET的诊断通常会延迟直到疾病晚期。因此,对于大多数患者来说,手术切除治愈不是一种选择。促生长素抑制素类似物是患有NET的患者治疗的基石。

[0302] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包括靶向促生长素抑制素受体2(SSTR2)的靶向部分SST。在某些实施方案中,所述靶向部分包括促生长素抑制素类似物(SSA)。在某些实施方案中,所述靶向部分包括促生长素抑制素的环状八肽类似物,例如D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr(ol)(Tyr^3-奥曲肽)和D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr(Tyr^3-奥曲肽)。在某些实施方案中,所述靶向部分包括D-Phe-c

(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol),即TOC。在某些实施方案中,所述靶向部分符合下面的结构1,其中⁓表示与螯合部分或连接基连接的点。

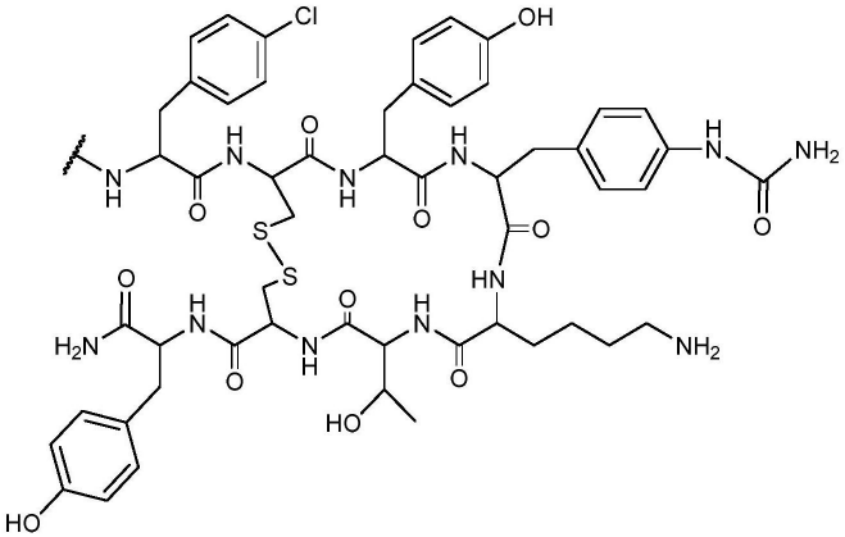
[0303] a.



结构 1.TOC

[0304] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包括p-Cl-Phe-环(D-Cys-Tyr-D-4-氨基-Phe(氨基甲酰基)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH_2,即LM3。LM3是本领域中众所周知的(Fani M等人,J NuClMed 2011;52:1110-8),并且可从商业来源或通过常规合成轻松获得。在某些实施方案中,所述靶向部分符合下面的结构2,其中⁓表示与螯合部分或连接基连接的点。

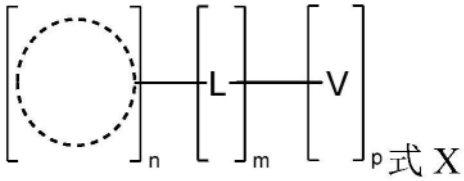
[0305]



结构 2. LM3

[0306] 在某些实施方案中,所述化合物具有式X:

[0307]



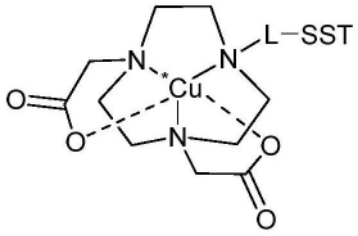
式 X

[0308] 或为其药学上可接受的盐,

[0309] 其中:螯合部分是NODAGA;

[0310] L是连接基部分;V是与SSTR结合的靶向部分SST;n为1;m为1;p为1。

[0311] 在某些实施方案中,所述化合物具有式X在某些实施方案中,式X*的化合物具有式20:

[0312] 

式20

[0313] 或为其药学上可接受的盐;

[0314] 其中:

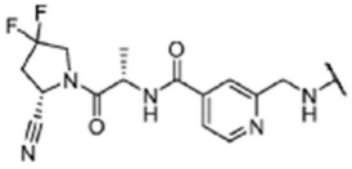
[0315] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素;

[0316] L是键或连接基部分;并且

[0317] SST是与促生长素抑制素受体结合的靶向部分。

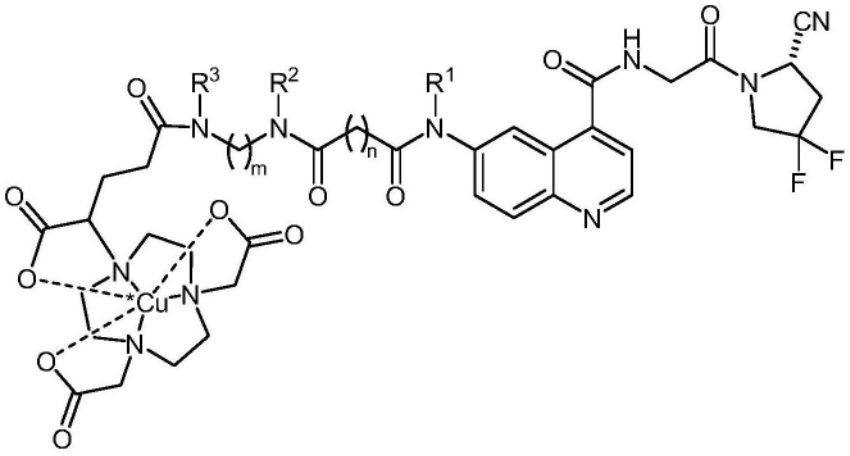
[0318] 4.2.4.1.5靶标FAP

[0319] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包含与成纤维细胞活化蛋白(FAP)同源的肽。FAP由几种肿瘤实体的癌症相关成纤维细胞过度表达。在本公开的放射示踪剂的某些实施方案中,所述靶向部分包含FAP抑制剂结构,例如Val-boroPro、利格列汀、FAPI-02或其中任何一种的功能衍生物。还包括在Roy等人DesigNand validatioNof fibroblastactivatioNproteiNalpha targeted imaging and therapeutic agents, Theranostics 2020,10(13),5778-5789中公开的FAP同源物,该文献通过引用整体并入本申请,包括但不限于:

[0320] 。

[0321] 2019年8月15日公布的Haberkorn等人关于FAP抑制剂的国际PCT专利申请No.WO2019/154886中公开合适的FAP抑制剂,该专利申请通过引用整体并入本申请。

[0322] 本公开提供了包含化合物的组合物,其中所述化合物具有式30:

[0323] 

(式30)

[0324] 其中：

[0325] R^1是R^a；

[0326] R^2和R^3各自为R^a或与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环；

[0327] R^a每次出现独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基；

[0328] n是1至20的整数；并且

[0329] m为1至20的整数；

[0330] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素；

[0331] 或为其药学上可接受的盐，

[0332] 在式30化合物的某些实施方案中，R^1为H。在式30化合物的某些实施方案中，R^1选自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。在式30化合物的某些实施方案中，R^1选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0333] 在式30化合物的某些实施方案中，R^1选自H和C_{1-10}烷基。在式30化合物的某些实施方案中，R^1为H。在式30化合物的某些实施方案中，R^1为C_{1-10}烷基。在式30化合物的某些实施方案中，R^1为C_1-C_6烷基。在式30化合物的某些实施方案中，R选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基和己基。在式30化合物的某些实施方案中，R^1为甲基。

[0334] 在式30化合物的某些实施方案中，R^2为H。在式30化合物的某些实施方案中，R^2选自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0335] 在式30化合物的某些实施方案中，R^3为H。在式30化合物的某些实施方案中，R^3选自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0336] 在式30化合物的某些实施方案中，R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环。在式30化合物的某些实施方案中，C_{2-9}杂环为5-、6-或7-元杂环。在式30化合物的某些实施方案中，C_{2-9}杂环为选自吡咯烷、吡唑烷和咪唑啉的5-元杂环。在式30化合物的某些实施方

案中,C_{2-9}杂环为选自哌嗪、六氢嘧啶、六氢哒嗪、1,2,3-三嗪烷、1,2,4-三嗪烷和1,3,5-三嗪烷的6-元杂环。在式30化合物的某些实施方案中,C_{2-9}杂环为哌嗪。

[0337] 在式30化合物的某些实施方案中,n为1至10的整数。在式30化合物的某些实施方案中,n为1至5的整数。在式30化合物的某些实施方案中,n为1、2、3、4或5。在式30化合物的某些实施方案中,n为2。

[0338] 在式30化合物的某些实施方案中,m为1至10的整数。在式30化合物的某些实施方案中,m为1至5的整数。在式30化合物的某些实施方案中,m为1、2、3、4或5。在式30化合物的某些实施方案中,m为2。

[0339] 在式30化合物的某些实施方案中,*Cu为选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,*Cu为^{61}Cu。在式30化合物的某些实施方案中,*Cu为^{62}Cu。在式30化合物的某些实施方案中,*Cu为^{64}Cu。在式30化合物的某些实施方案中,*Cu为^{62}Cu。在式30化合物的某些实施方案中,*Cu为^{67}Cu。

[0340] 在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2为H,R^3为H,n为1至20的整数,m为1至20的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2为H,R^3为H,n为1至10的整数,m为1至10的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2为H,R^3为H,n为1至5的整数,m为1至5的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2为H,R^3为H,n为2,m为2,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

[0341] 在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,n为1至20的整数,m为1至20的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,n为1至10的整数,m为1至10的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,n为1至5的整数,m为1至5的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,n为2,m为2,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

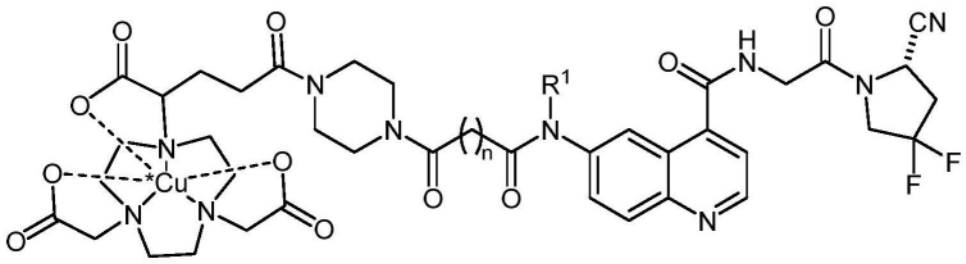
[0342] 在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为5-、6-或7-元杂环,n为1至20的整数,m为1至20的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为5-、6-或7-元杂环,n为1至10的整数,m为1至10的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为5-、6-或7-元杂环,n为1至5的整数,m为1至5的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为5-、6-或7-元杂环,n为2,m为2,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

[0343] 在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为6元杂环,n为1至20的整数,m为1至20的整数,且*Cu为

选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为6元杂环,n为1至10的整数,m为1至10的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为6元杂环,n为1至5的整数,m为1至5的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为6元杂环,n为2,m为2,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

[0344] 在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为哌嗪,m为1至20的整数,n为1至20的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为哌嗪,m为1至10的整数,n为1至10的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为哌嗪,m为1至5的整数,n为1至5的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环,其中C_{2-9}杂环为哌嗪,m为2,n为2,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

[0345] 在式30化合物的某些实施方案中,R^2和R^3与它们所连接的氮原子一起形成哌嗪,并且m为2,从而提供式30a化合物:

[0346] 

(式 30a)

[0347] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、n和*Cu如上文对式30所述。

[0348] 在式30a化合物的某些实施方案中,R^1为H。在式30a化合物的某些实施方案中,R^1选自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$,其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0349] 在式30a化合物的某些实施方案中,R^1选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$,其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0350] 在式30a化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基。在式30a化合物的某些实施方案中,R^1为H。在式30a化合物的某些实施方案中,R^1为C_{1-10}烷基。在式30a化合物的某些实施方案中,R^1为C_1-C_6烷基。在式30a化合物的某些实施方案中,R选自甲基、乙基、丙基、异

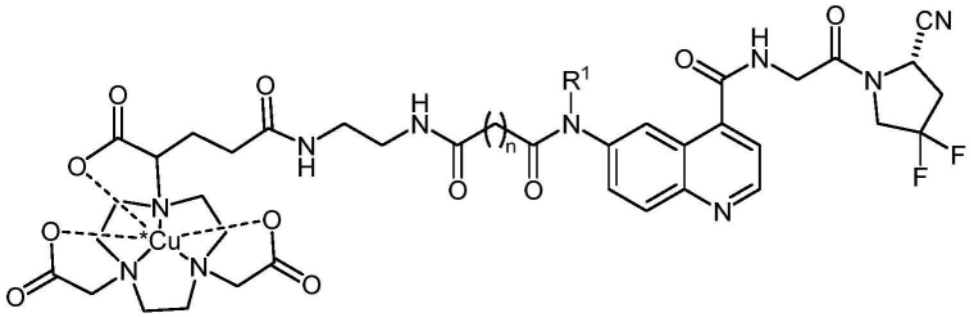
丙基、丁基、异丁基、戊基和己基。在式30a化合物的某些实施方案中，R^1为甲基。

[0351] 在式30a化合物的某些实施方案中，n为1至10的整数。在式30a化合物的某些实施方案中，n为1至5的整数。在式30a化合物的某些实施方案中，n为1、2、3、4或5。在式30a化合物的某些实施方案中，n为2。

[0352] 在式30a化合物的某些实施方案中，*Cu为选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30a化合物的某些实施方案中，*Cu为^{61}Cu。在式30a化合物的某些实施方案中，*Cu为^{62}Cu。在式30a化合物的某些实施方案中，*Cu为^{64}Cu。在式30a化合物的某些实施方案中，*Cu为^{62}Cu。在式30a化合物的某些实施方案中，*Cu为^{67}Cu。

[0353] 在式30a化合物的某些实施方案中，R^1选自H和C_{1-10}烷基，n为1至20的整数，且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30a化合物的某些实施方案中，R^1选自H和C_{1-10}烷基，n为1至10的整数，且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30a化合物的某些实施方案中，R^1选自H和C_{1-10}烷基，n为1至5的整数，且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30a化合物的某些实施方案中，R^1选自H和C_{1-10}烷基，n为2，且*Cu是选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

[0354] 在式30化合物的某些实施方案中，R^2和R^3为H且m为2，从而提供式30b化合物：

[0355] 

(式 30b)

[0356] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、n和*Cu如上文对式30所述。

[0357] 在式30b化合物的某些实施方案中，R^1为H。在式30b化合物的某些实施方案中，R^1选自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0358] 在式30b化合物的某些实施方案中，R^1选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'和$-SO_2R'$，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基。

[0359] 在式30b化合物的某些实施方案中，R^1选自H和C_{1-10}烷基。在式30b化合物的某些实施方案中，R^1为H。在式30b化合物的某些实施方案中，R^1为C_{1-10}烷基。在式30b化合物的某些实施方案中，R^1为C_1-C_6烷基。在式30b化合物的某些实施方案中，R选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基和己基。在式30b化合物的某些实施方案中，R^1为甲基。

[0360] 在式30b化合物的某些实施方案中，n为1至10的整数。在某些实施方案中，n为1至5

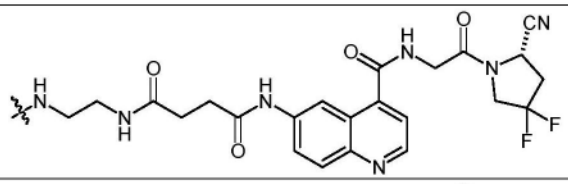
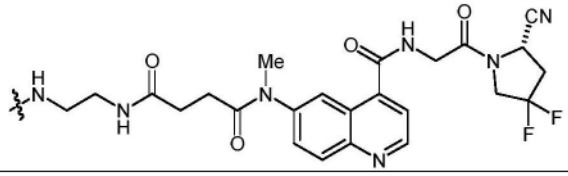
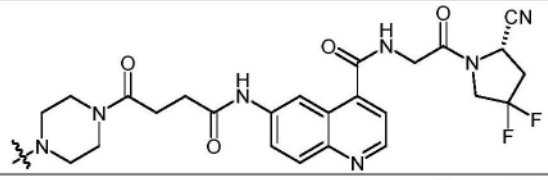
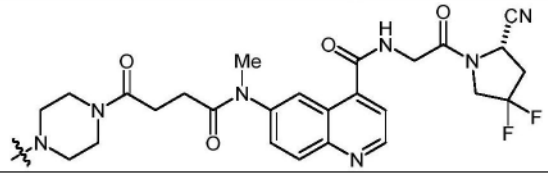
的整数。在某些实施方案中,n为1、2、3、4或5。在某些实施方案中,n为2。

[0361] 在式30b化合物的某些实施方案中,*Cu为选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30b化合物的某些实施方案中,*Cu为^{61}Cu。在式30b化合物的某些实施方案中,*Cu为^{62}Cu。在式30b化合物的某些实施方案中,*Cu为^{64}Cu。在式30b化合物的某些实施方案中,*Cu为^{62}Cu。在式30b化合物的某些实施方案中,*Cu为^{67}Cu。

[0362] 在式30b化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,n为1至20的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30b化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,n为1至10的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30b化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,n为1至5的整数,且*Cu为选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。在式30b化合物的某些实施方案中,R^1选自H和C_{1-10}烷基,n为2,且*Cu是选自^{61}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

[0363] 在式X、X*、A和A*化合物的某些实施方案中,所述靶向部分包括(S)-6-氨基-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺)。在某些实施方案中,所述靶向部分和连接基部分符合下表中所示的F1、F2、F3、F4,其中~~表示与螯合部分连接的点。

[0364]

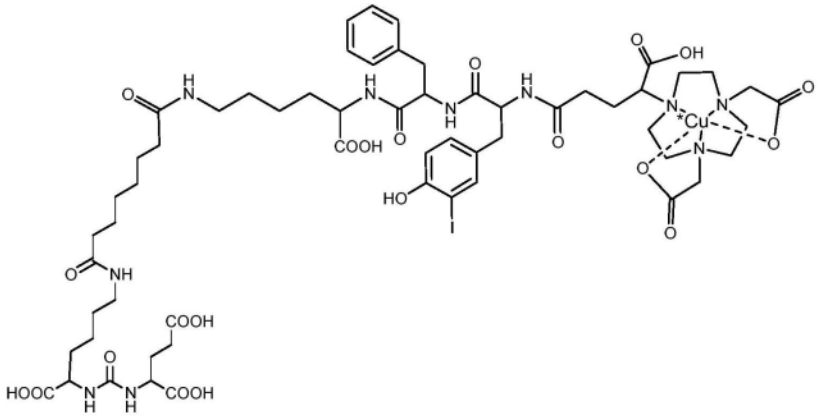
源自	靶向部分
F1	
F2	
F3	
F4	

[0365]

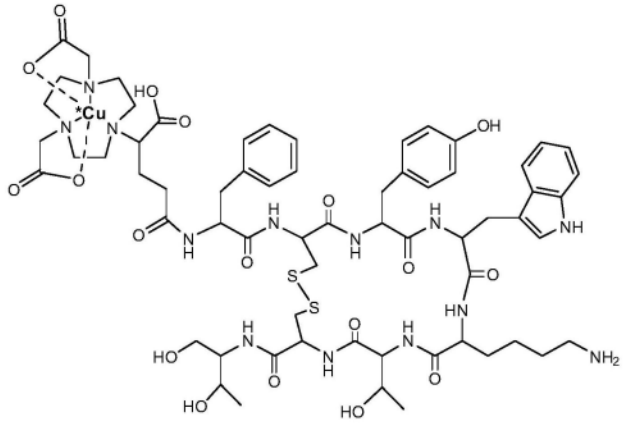
[0366] 4.2.4.2示例性化合物

[0367] 在式X和A化合物的某些实施方案中,所述化合物为结构1-19之一或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,Cu*为II氧化态,选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu。在某些实施方案中,Cu*为^{61}Cu。在某些实施方案中,Cu*为^{67}Cu。

[0368]

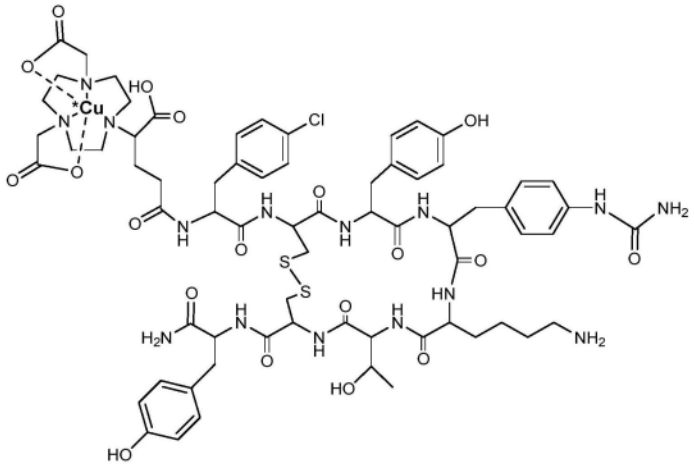


结构 1. *Cu-NODAGA-PSMA-I&T

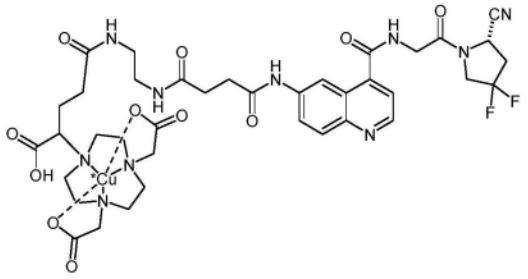


结构 2. *Cu-NODAGA-TOC

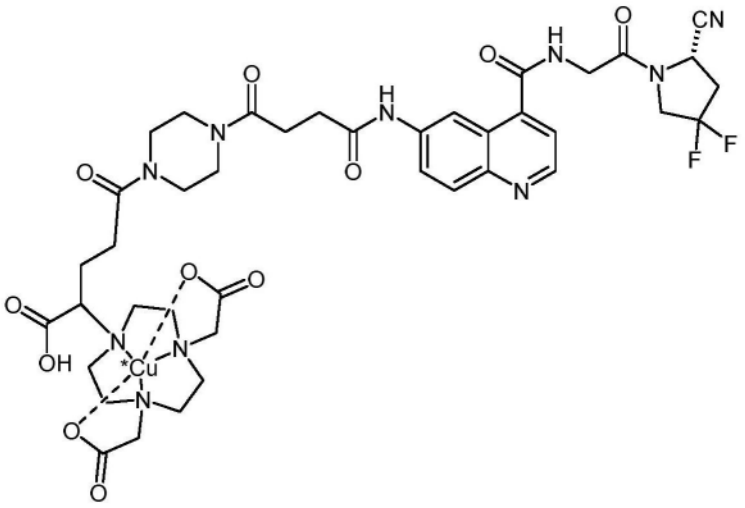
[0369]



结构 3.*Cu-NODAGA-LM3

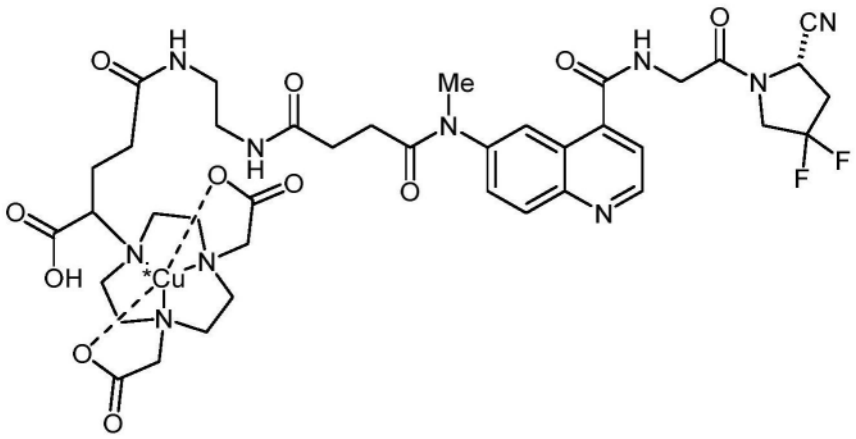


结构 4. *Cu-NODAGA-F1

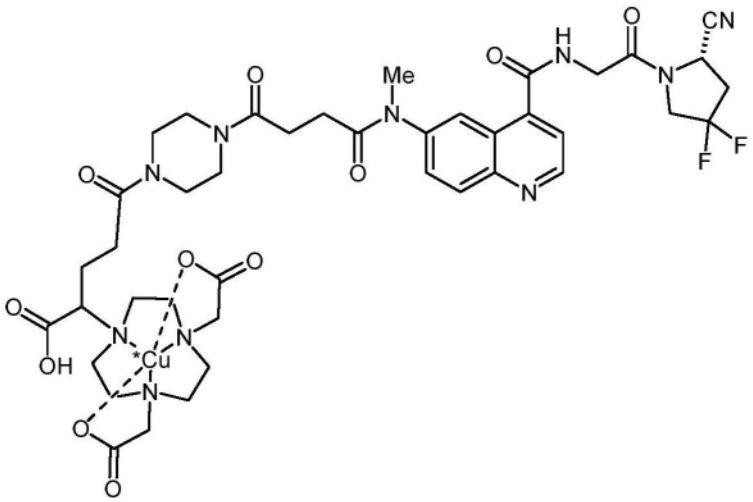


结构 5. *Cu-NODAGA-F3

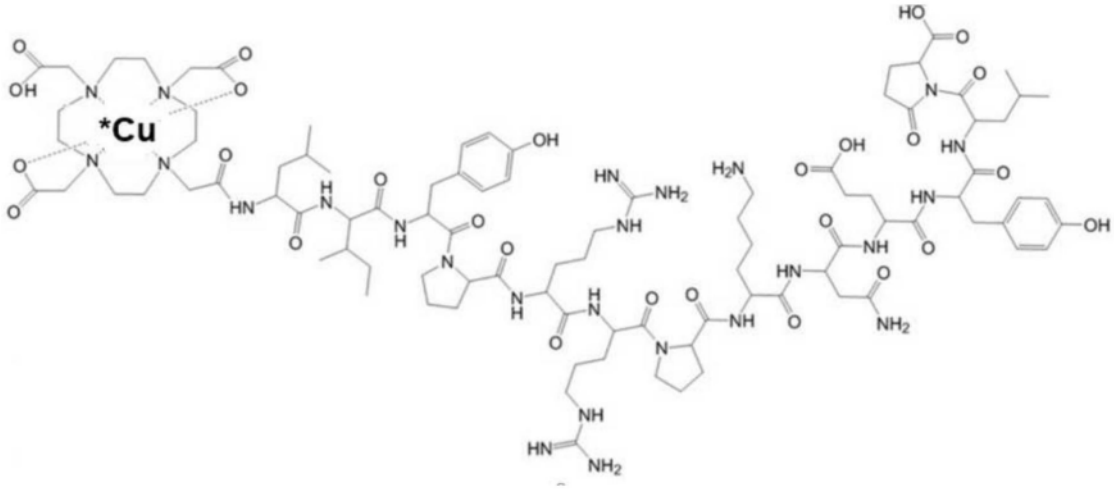
[0370]



结构 6. *Cu-NODAGA-F2

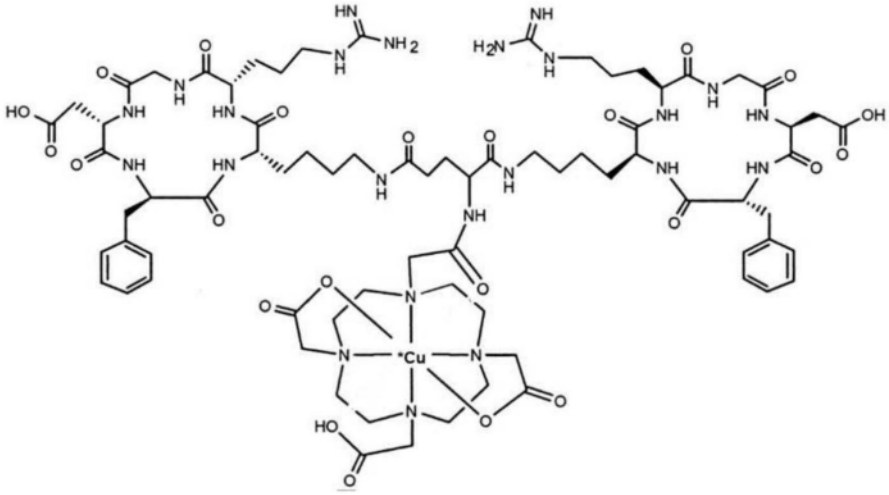


结构 7. *Cu-NODAGA-F4

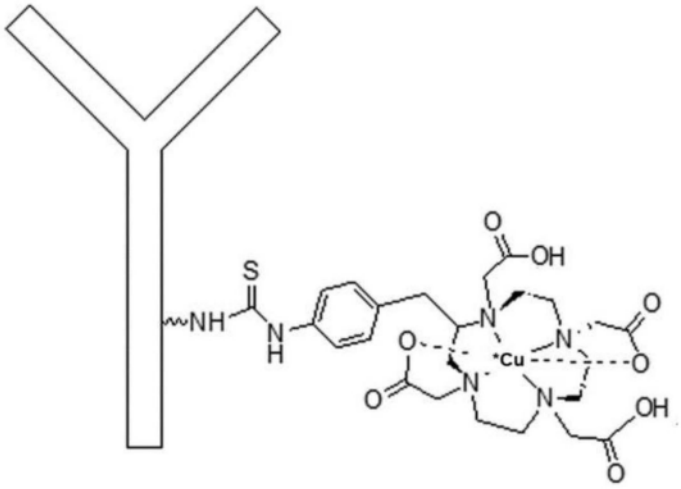


结构 8. *Cu-DOTA-神经降压肽

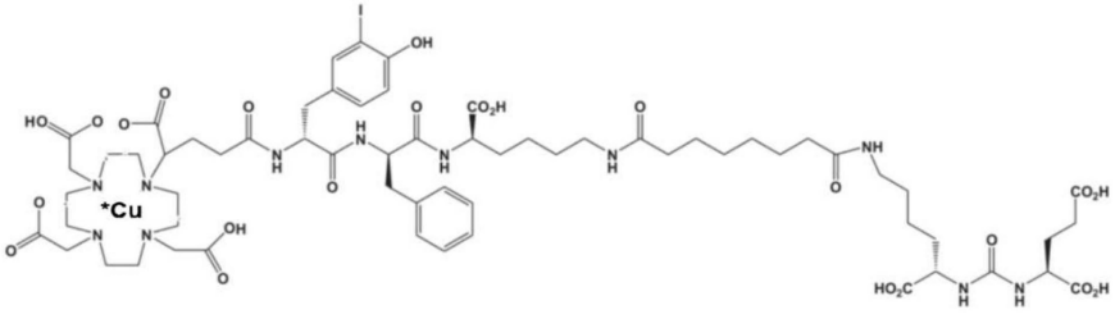
[0371]



结构 9. *Cu-DOTA-E-[c(RGDfK)]$_2$



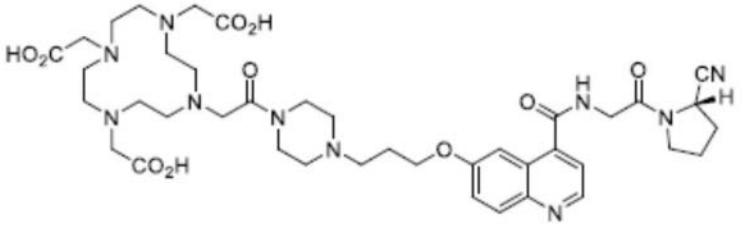
结构 10. *Cu-DOTAGA-HER2

[0372] 

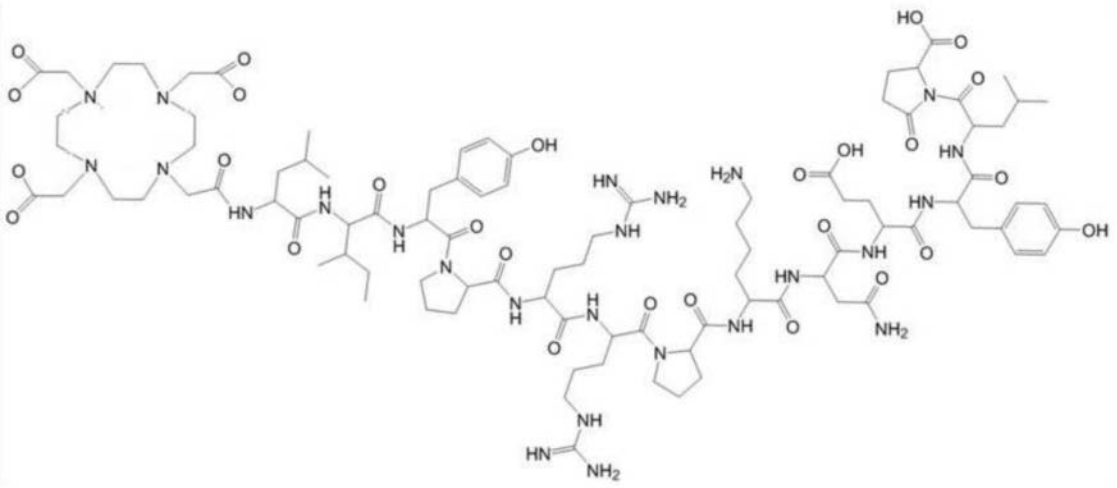
结构 11. *Cu-DOTAGA-PSMA-I&T

[0373] 在某些实施方案中,用于医学成像和/或治疗的组合物包含本领域中已知可用于螯合某些放射性核素(例如,^{64}Cu、^{68}Ga或^{177}Lu)的靶向螯合剂构建体,以用于医学成像或治疗。

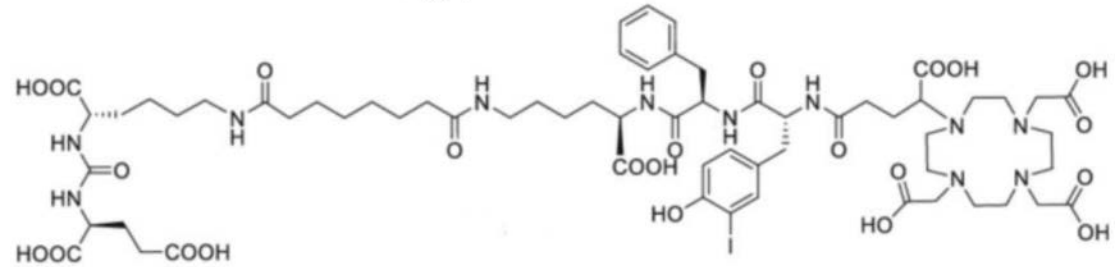
[0374] 此类靶向螯合剂构建体包括如下所示的结构8-14的化合物。



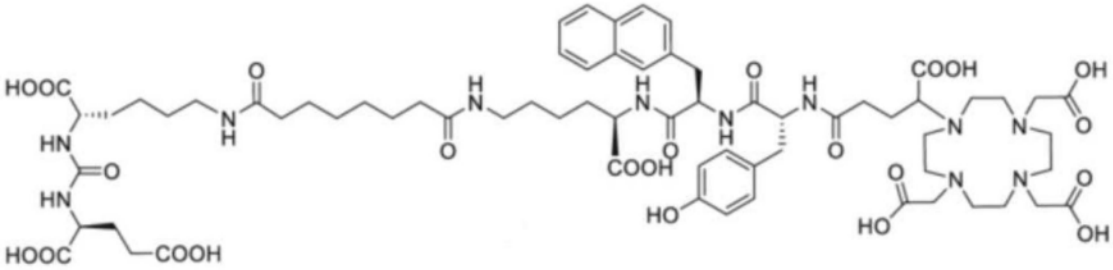
结构 12. DOTA-FAPI-02

[0375] 

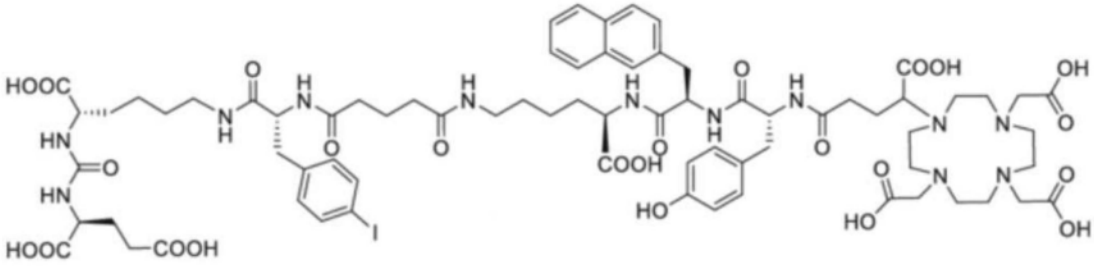
结构 13. DOTA–NT



结构 14. DOTAGA-PSMA-I&T

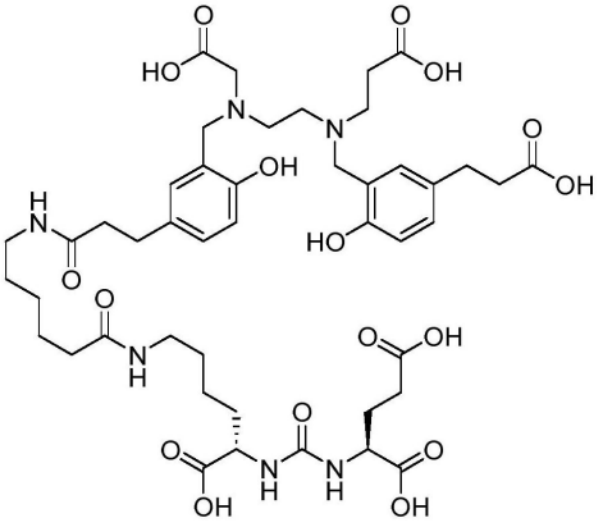


结构 15. DOTAGA-PSMA 10

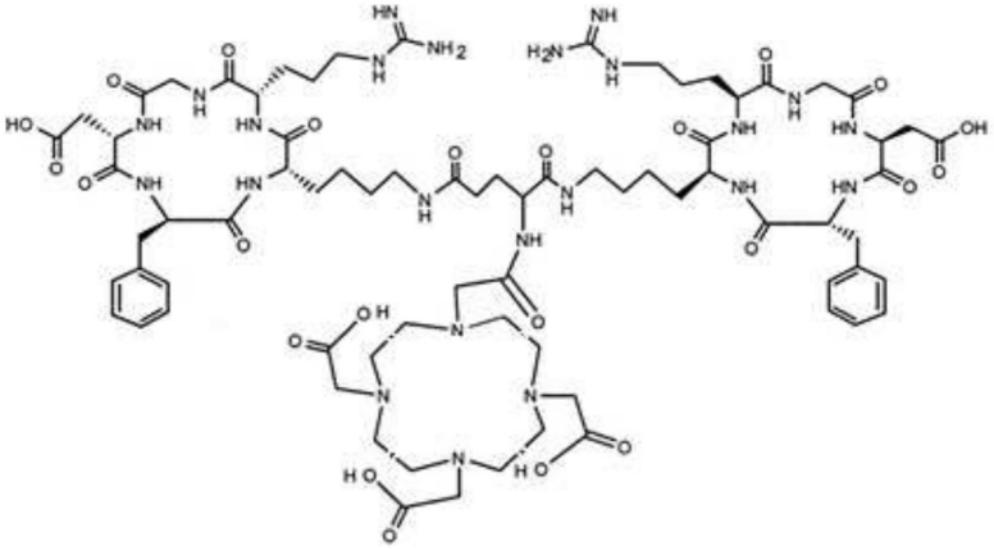


[0376]

结构 16. DOTAGA-PSMA 11

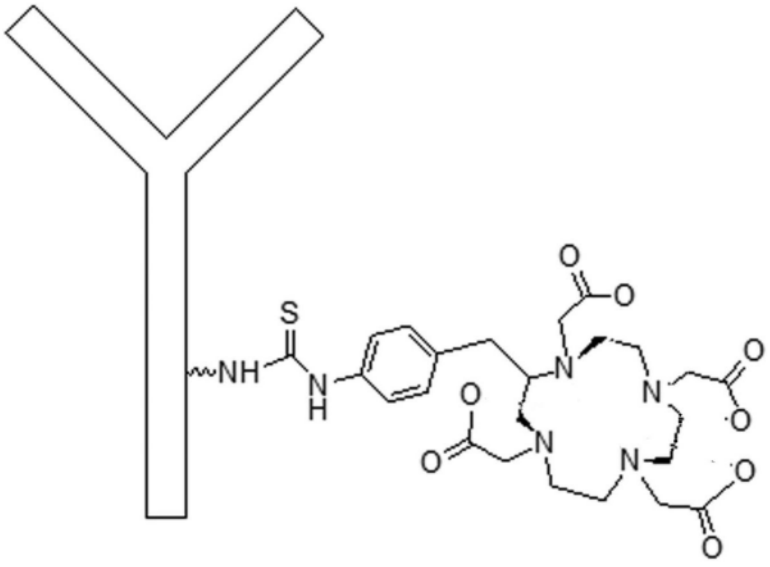


结构 17. PSMA-11



结构 18. DOTA-E-[c(RDKfD)]2

[0377]

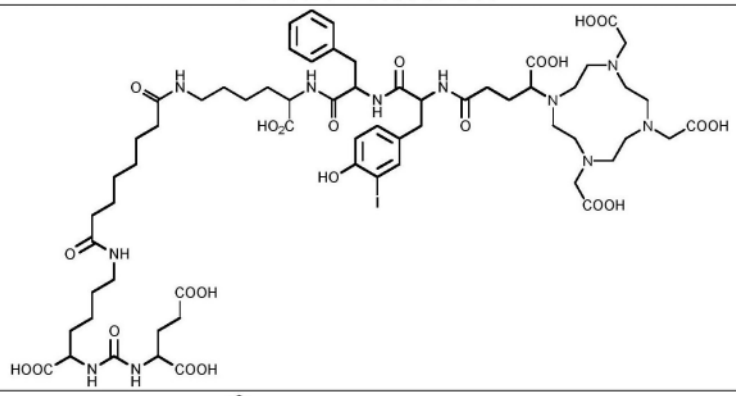
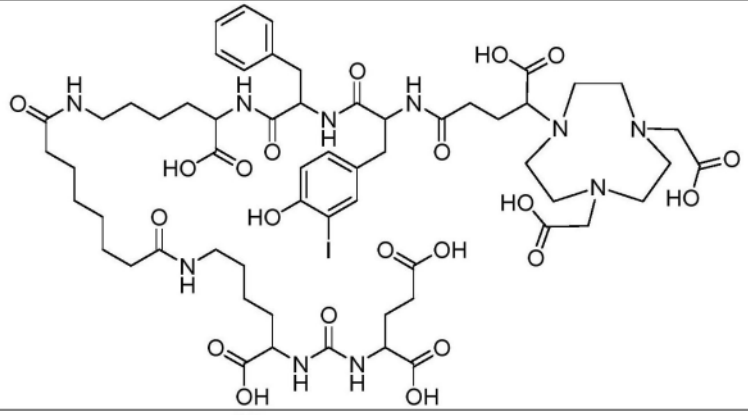
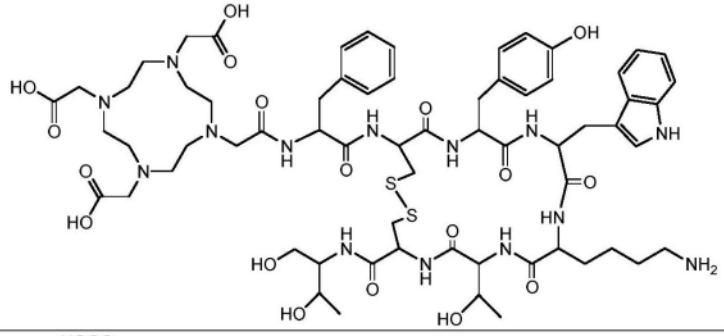
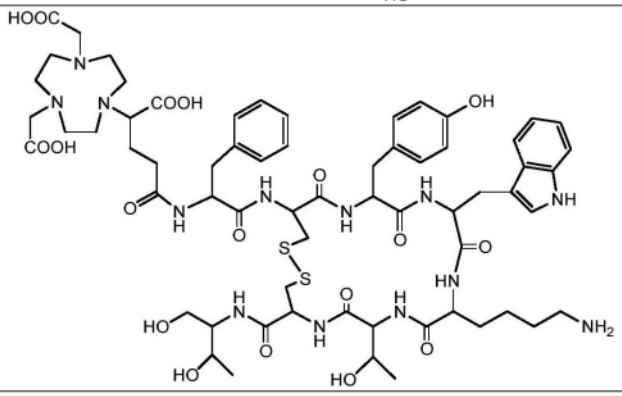


结构 19. DOTA-HER2

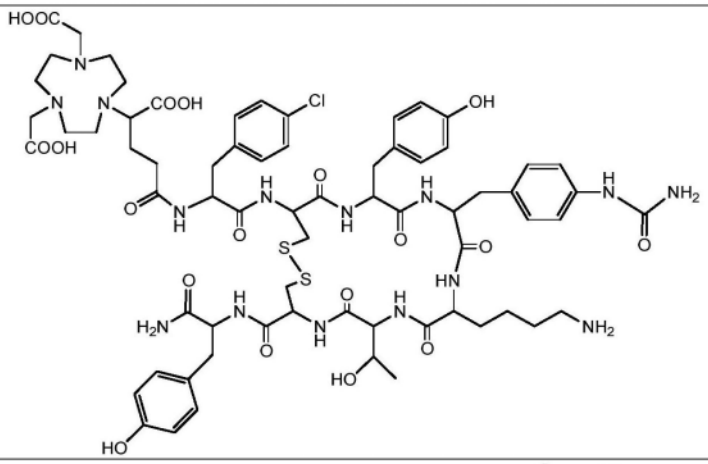
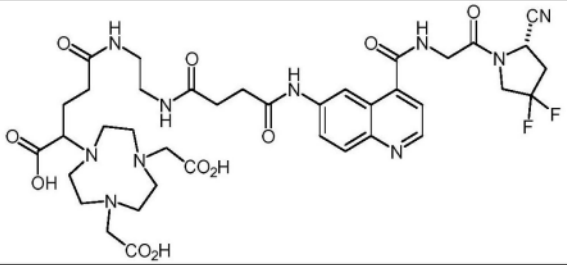
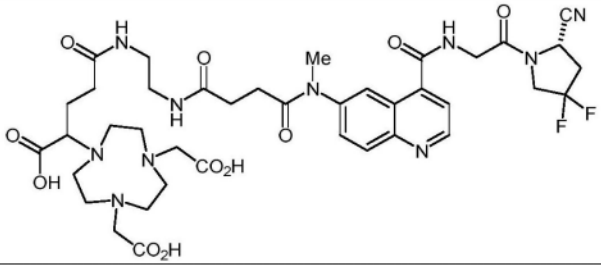
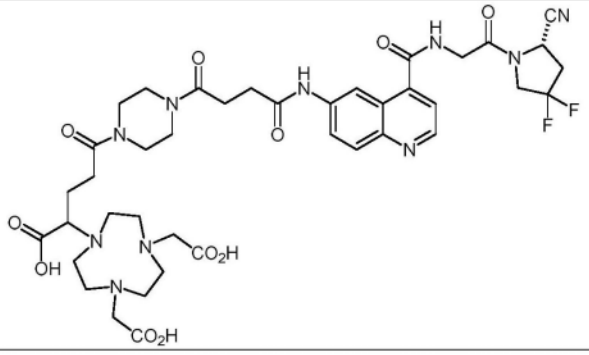
[0378] 在式X和A化合物的某些实施方案中,化合物选自上述结构1-19,或者是其药学上可接受的盐,其中螯合部分被已知螯合Ga、Lu或Cu的任何螯合部分,或本申请中题为螯合部分的部分中示例的螯合部分所替代。

[0379] 在式X和A化合物的某些实施方案中,化合物选自下面所示的结构15-24之一,或为其药学上可接受的盐。

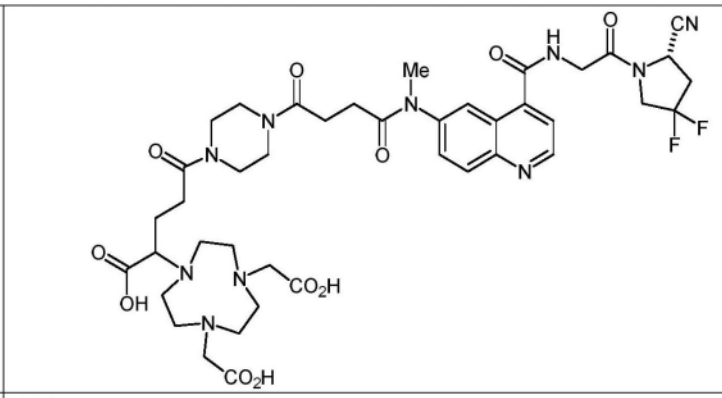
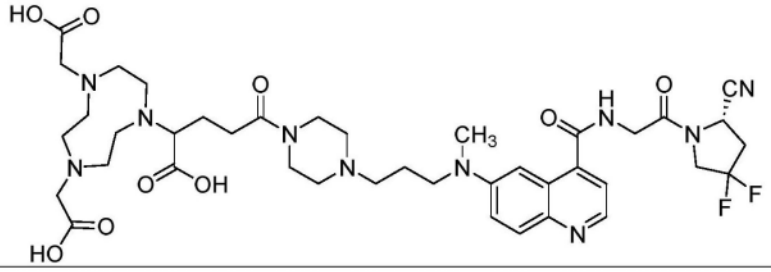
[0380]

结构#	名称	靶向螯合剂构建体
15	DOTAGA-PSMA-I&T	
16	NODAGA-PSMA-I&T	
17	DOTA-TOC	
18	NODAGA	

[0381]

19	NODAGA -LM3	
20	NODAGA -F1	
21	NODAGA -F2	
22	NODAGA -F3	

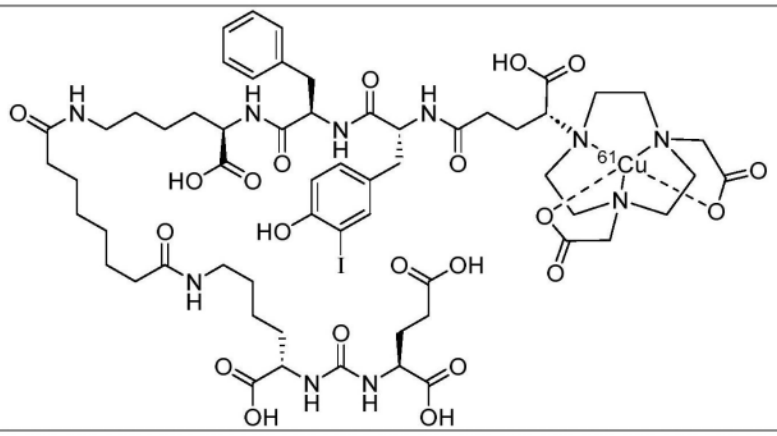
[0382]

23	NODAGA-F4	
24	NODAGA-FAP-46	

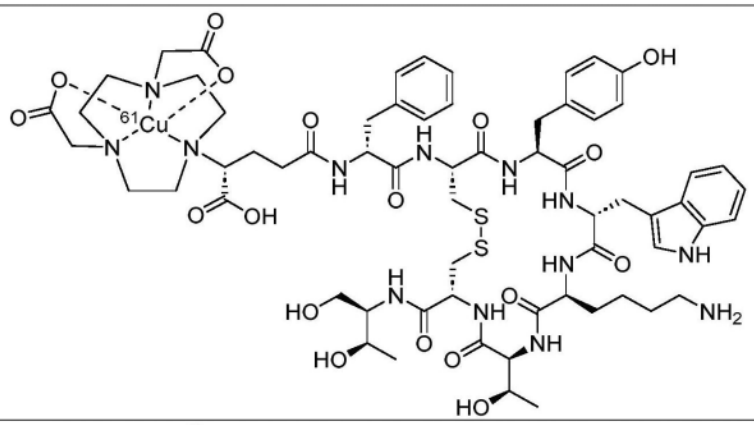
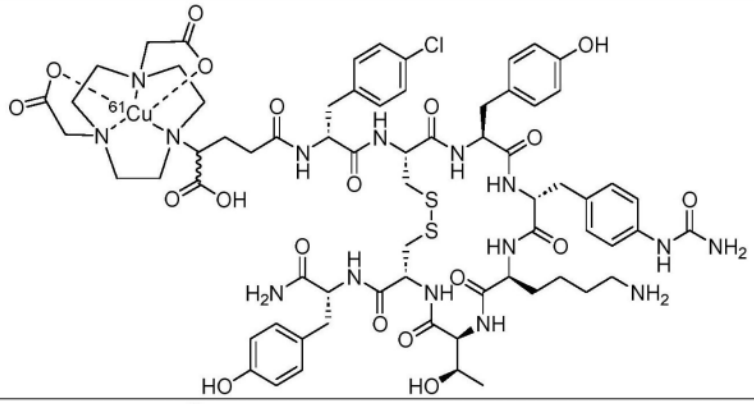
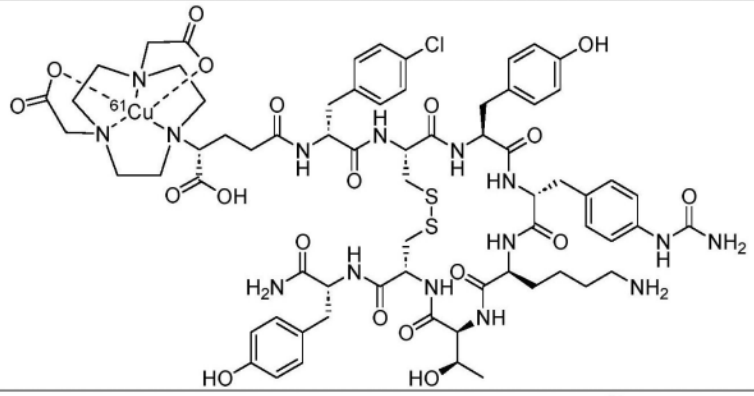
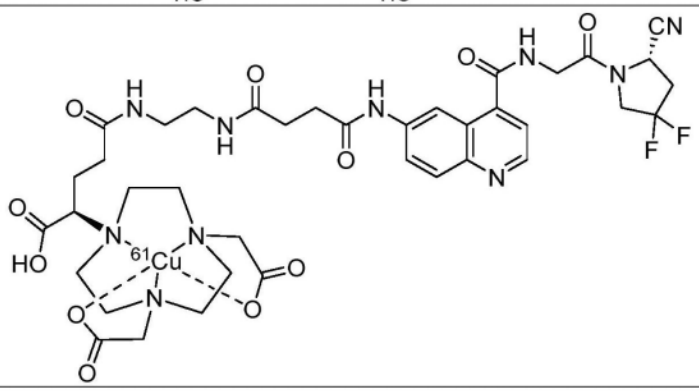
[0383] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中,所述化合物选自下面所示的结构25-34之一,或为其药学上可接受的盐。

[0384] 在某些实施方案中,诊断性放射示踪剂选自化合物25-34。

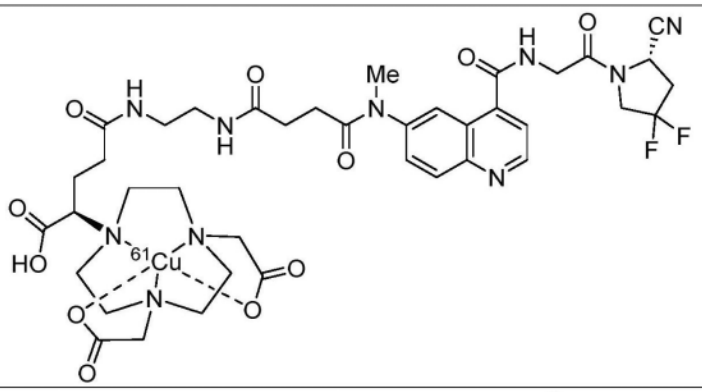
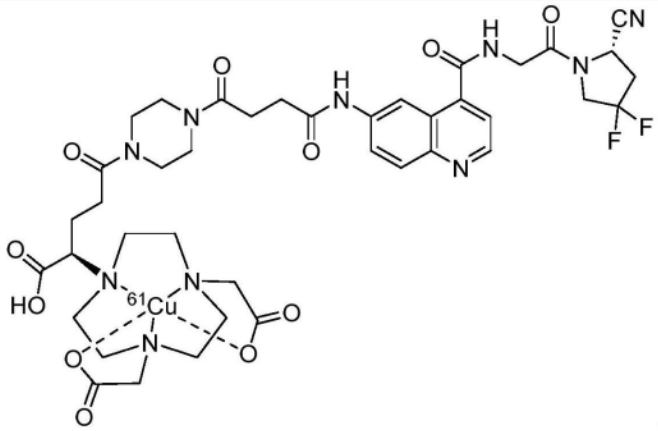
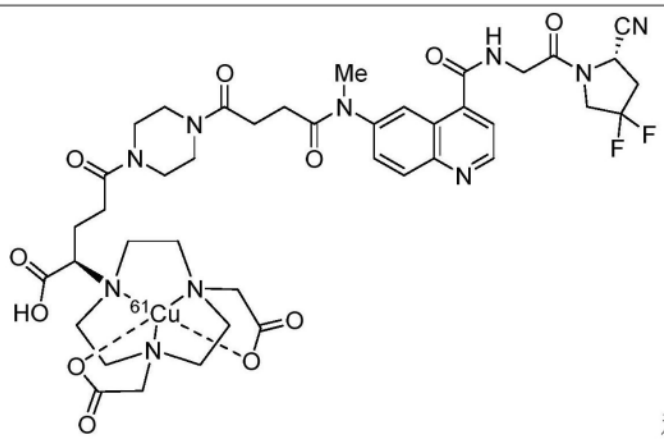
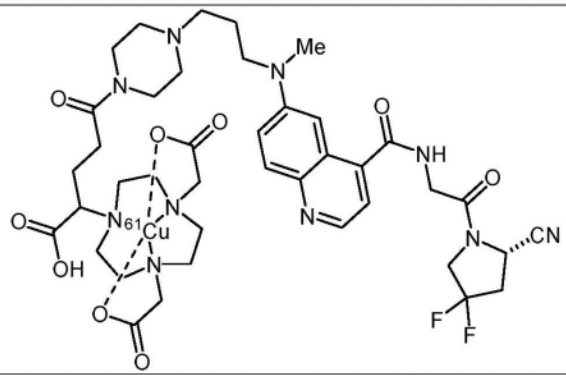
[0385]

化合物编号	名称	结构
25	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	

[0386]

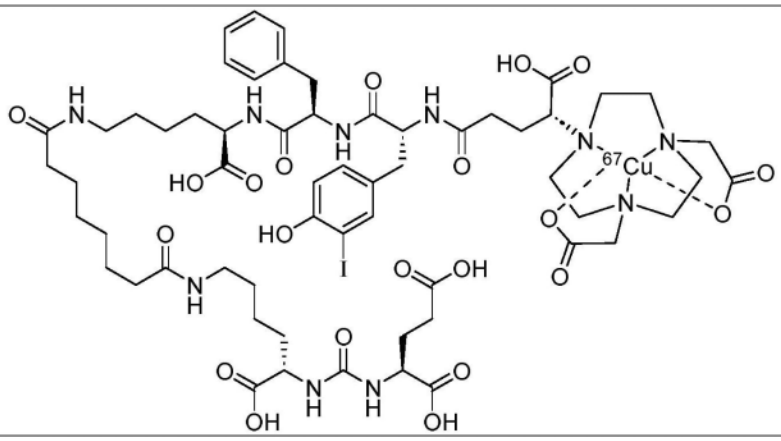
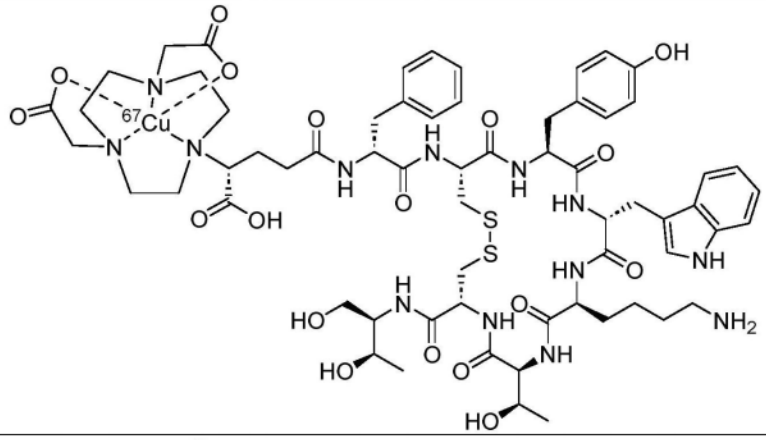
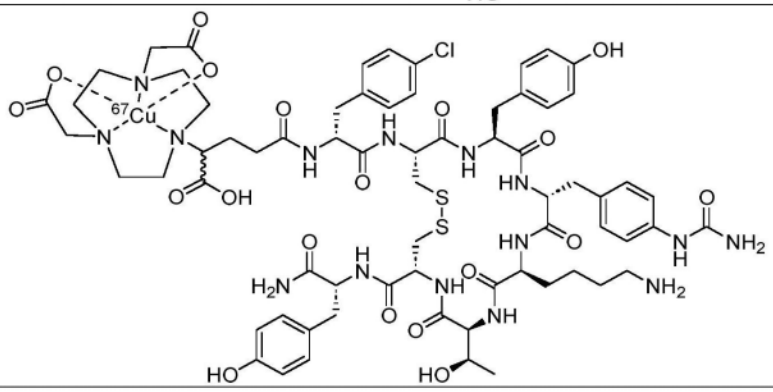
26	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC	
27	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3	
28	[^{61}Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3	
29	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	

[0387]

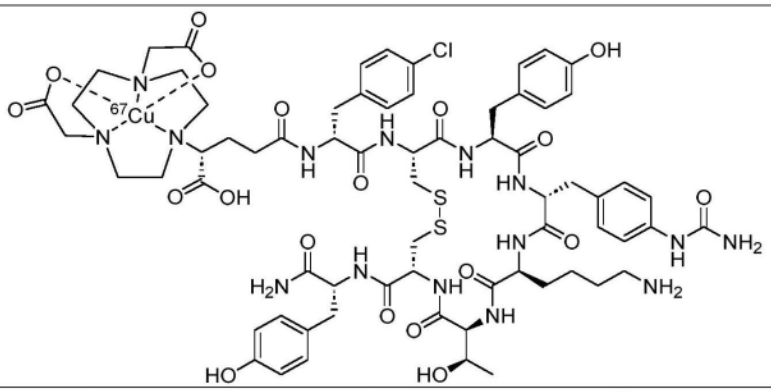
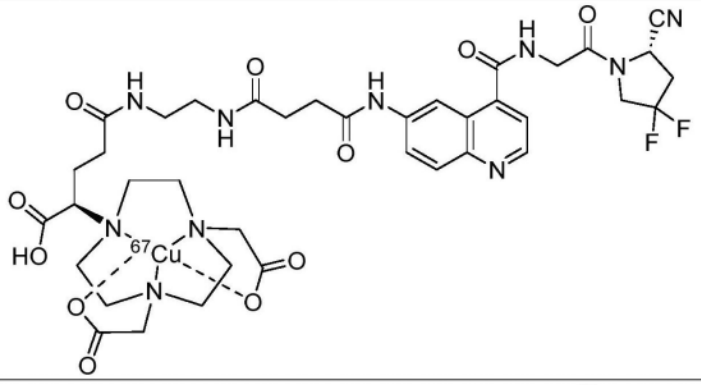
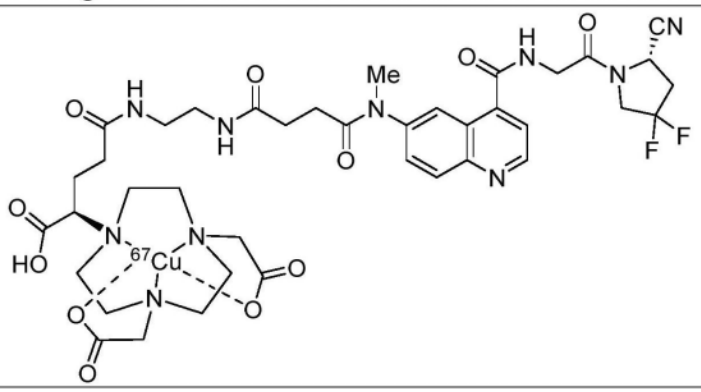
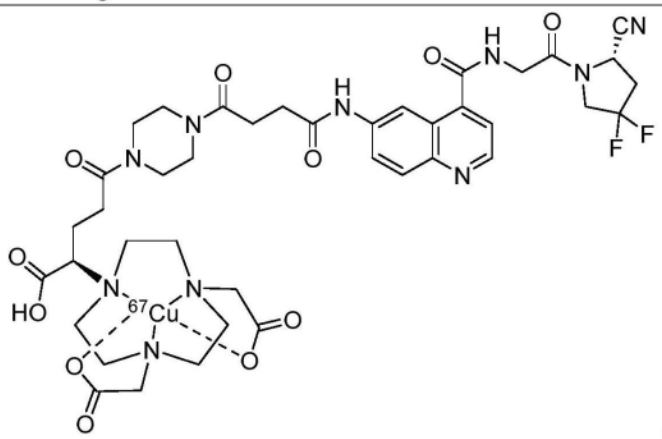
30	[^{61}Cu]Cu-NODAG A-F2	
32	[^{61}Cu]Cu-NODAG A-F3	 ,
33	[^{61}Cu]Cu-NODAG A-F4	 和
34	[^{61}Cu]Cu-NODAG A-FAPI-46	

[0388] 在式X*和A*化合物的某些实施方案中,化合物选自以下所示的结构35-43之一,或为其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物是治疗性放射示踪剂。

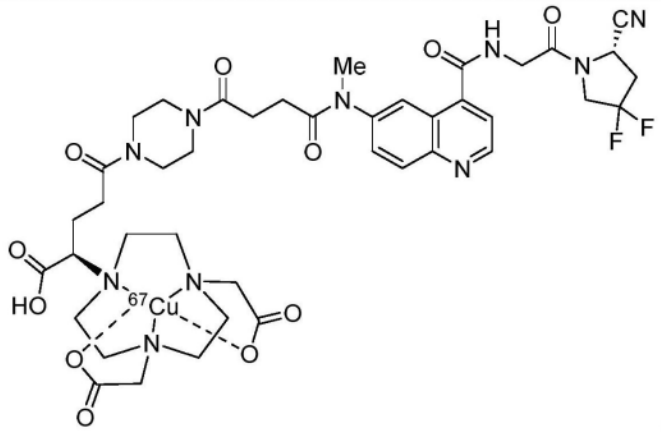
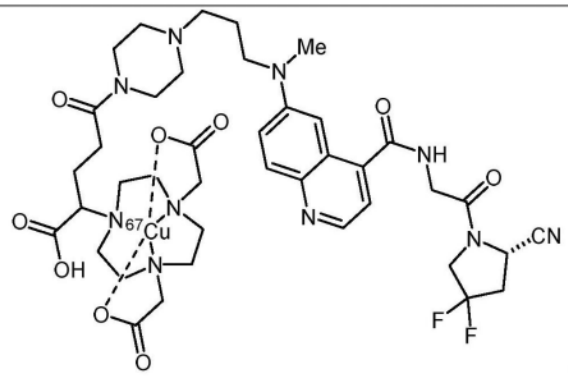
[0389]

化合物编号	名称	结构
35	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	
36	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-TOC	
37	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-LM3	

[0390]

38	[^{67}Cu]Cu-(R)NODAGA-LM3	
39	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F1	
40	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F2	
41	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F3	 ，和

[0391]

42	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F4	
43	[^{67}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	

，和

。

[0392] 4.3.药物组合物

[0393] 本公开的一方面是提供包含式X*、式A*化合物或其药学上可接受的盐的高纯度药物组合物。在某些实施方案中，这些组合物用于医学成像(诊断成像)和/或治疗。在另一方面，本发明提供包含与药学上可接受的赋形剂(例如，载体)组合的本公开的化合物(包括式X*和A*以及实施例的化合物)的药物组合物。

[0394] 所述药物组合物包含本申请中公开的抑制剂的光学异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐。

[0395] 本申请中所用的“药学上可接受的载体”是指药物赋形剂，例如，适用于肠内或胃肠外应用的药学上、生理学上可接受的有机或无机载体物质，其不与活性剂发生有害反应。合适的药学上可接受的载体包括水、盐溶液(如林格氏溶液)、醇、油、明胶和碳水化合物，如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。这些制剂可以是经灭菌的，并且如果需要，可以与不与本发明化合物发生有害反应的助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等混合。

[0396] 本发明的化合物可以单独施用给受试者，或可以共同施用给受试者。共同施用意指包括同时或依次单独或联合(超过一种)施用所述化合物。如果需要，制剂还可以与其他活性物质联合使用(例如，为了减少代谢降解)。

[0397] 在某些实施方案中，可以将本申请中所述的化合物掺入药物组合物，以通过本领域技术人员已知的方法和本申请中针对所提供的化合物描述的方法进行施用。

[0398] 在某些实施方案中，根据本公开的药物组合物包含式X、X*、A和A*的化合物，该组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0399] 在某些实施方案中，根据本公开的药物组合物的特征在于如下所述的活度和纯度

特征中的一种或多种。

[0400] 4.3.1.放射性

[0401] 本申请中所用的术语“放射性”(也称为活度或总活度)是指定义为特定放射性核素中发生的每秒放射性转化数的物理量。本申请中所用的放射性单位是贝克勒尔(符号Bq),其定义等于秒的倒数(1/秒或s^{-1})。

[0402] 4.3.2.摩尔活度

[0403] 本申请中所用的术语“摩尔活度”是指每单位摩尔放射性标记化合物的放射性量(例如,每秒核衰变的数),以Bq/mol表示,例如GBq/μmol,用于已知标记材料的分子量的情况。

[0404] 在某些实施方案中,所述组合物具有1至280MBq/nmol,例如5至265MBq/nmol、10至250MBq/nmol、15至235MBq/nmol、20至220MBq/nmol、25至205MBq/nmol、30至190MBq/nmol、35至175MBq/nmol、40至160MBq/nmol、45至150MBq/nmol、50至135MBq/nmol、55至120MBq/nmol、1至50MBq/nmol、2至48MBq/nmol、4至46MBq/nmol、6至44MBq/nmol、8至42MBq/nmol、10至40MBq/nmol、12至38MBq/nmol、14至36MBq/nmol、16至34MBq/nmol、18至32MBq/nmol、20至30MBq/nmol或22至28MBq/nmol的摩尔活度。在某些实施方案中,所述组合物具有24MBq/nmol±3MBq/nmol的摩尔活度。

[0405] 在某些实施方案中,所述组合物具有≥35MBq/nmol、≥40MBq/nmol、≥45MBq/nmol、≥50MBq/nmol、≥55MBq/nmol、≥60MBq/nmol、≥65MBq/nmol、≥70MBq/nmol、≥75MBq/nmol、≥80MBq/nmol、≥85MBq/nmol、≥90MBq/nmol、≥95MBq/nmol、≥100MBq/nmol、≥105MBq/nmol、≥110MBq/nmol、≥115MBq/nmol、≥120MBq/nmol、≥125MBq/nmol、≥130MBq/nmol、≥135MBq/nmol、≥140MBq/nmol、≥145MBq/nmol、≥150MBq/nmol、≥155MBq/nmol、≥160MBq/nmol、≥165MBq/nmol、≥170MBq/nmol、≥175MBq/nmol、≥180MBq/nmol、≥185MBq/nmol、≥190MBq/nmol、≥195MBq/nmol或≥200MBq/nmol的摩尔活度。

[0406] 在某些实施方案中,所述组合物具有1至250MBq/nmol,例如1至200MBq/nmol、1至150MBq/nmol、1至100MBq/nmol、1至50MBq/nmol、50至250MBq/nmol、50至200MBq/nmol、50至150MBq/nmol、50至100MBq/nmol、100至250MBq/nmol、100至150MBq/nmol、150至250MBq/nmol、150至200MBq/nmol或200至250MBq/nmol的摩尔活度。在某些实施方案中,所述放射示踪剂组合物的特征在于摩尔活度为1至150MBq/nmol。

[0407] 在某些实施方案中,所述组合物具有≥90MBq/nmol、≥88MBq/nmol、≥86MBq/nmol、≥84MBq/nmol、≥82MBq/nmol、≥80MBq/nmol、≥78MBq/nmol、≥76MBq/nmol、≥74MBq/nmol、≥72MBq/nmol、≥70MBq/nmol、≥68MBq/nmol、≥66MBq/nmol、≥64MBq/nmol、≥62MBq/nmol、≥60MBq/nmol、≥58MBq/nmol、≥56MBq/nmol、≥54MBq/nmol、≥52MBq/nmol、≥50MBq/nmol、≥48MBq/nmol、≥46MBq/nmol、≥44MBq/nmol或≥42MBq/nmol的摩尔活度。

[0408] 在所述组合物的某些实施方案中,所述组合物具有≥3MBq/nmol、≥4MBq/nmol、≥5MBq/nmol、≥6MBq/nmol、≥7MBq/nmol、≥8MBq/nmol、≥9MBq/nmol、≥10MBq/nmol、≥11MBq/nmol、≥12MBq/nmol、≥13MBq/nmol、≥14MBq/nmol、≥15MBq/nmol、≥16MBq/nmol、≥17MBq/nmol、≥18MBq/nmol或≥19MBq/nmol的摩尔活度。

[0409] 在所述组合物的某些实施方案中,所述组合物具有≥3MBq/nmol、≥5MBq/nmol、≥

10MBq/nmol、≥15MBq/nmol、≥20MBq/nmol、≥25MBq/nmol、≥30MBq/nmol、≥35MBq/nmol、≥40MBq/nmol、≥45MBq/nmol、≥50MBq/nmol、≥55MBq/nmol、≥60MBq/nmol、≥65MBq/nmol、≥70MBq/nmol、≥75MBq/nmol、≥80MBq/nmol、≥85MBq/nmol、≥90MBq/nmol、≥95MBq/nmol、≥100MBq/nmol,≥105MBq/nmol、≥110MBq/nmol、≥115MBq/nmol、≥120MBq/nmol、≥125MBq/nmol、130MBq/nmol、135MBq/nmol、140MBq/nmol、145MBq/nmol、150MBq/nmol、155MBq/nmol、≥160MBq/nmol、≥165MBq/nmol、≥170MBq/nmol、≥175MBq/nmol、≥180MBq/nmol、≥185MBq/nmol、≥190MBq/nmol、≥195MBq/nmol、≥200MBq/nmol、≥205MBq/nmol、≥210MBq/nmol、≥215MBq/nmol、220≥MBq/nmol、≥225MBq/nmol、≥230MBq/nmol、≥235MBq/nmol、≥240MBq/nmol、≥245MBq/nmol、≥250MBq/nmol、≥255MBq/nmol、≥260MBq/nmol、≥265MBq/nmol、≥270MBq/nmol、≥275MBq/nmol或≥280MBq/nmol的摩尔活度。在某些实施方案中,所述组合物具有≥24MBq/nmol的摩尔活度。

[0410] 在某些实施方案中,所述组合物具有1至250MBq/nmol,例如1至200MBq/nmol、1至150MBq/nmol、1至100MBq/nmol、1至50MBq/nmol、50至250MBq/nmol、50至200MBq/nmol、50至150MBq/nmol、50至100MBq/nmol、100至250MBq/nmol、100至150MBq/nmol、150至250MBq/nmol、150至200MBq/nmol或200至250MBq/nmol的摩尔活度。

[0411] 4.3.3.放射性浓度

[0412] 本申请中所用的术语“放射性浓度”是指单位体积的放射性总量。在某些实施方案中,放射性浓度以Bq/L或其量级(例如MBq/mL)表示。

[0413] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度≥8MBq/mL。在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的特征在于放射性浓度为8至10MBq/mL、10至20MBq/mL、20至30MBq/mL、30至40MBq/mL、40至50MBq/mL、50至60MBq/mL、60至70MBq/mL、70至80MBq/mL、80至90MBq/mL、90至100MBq/mL、100至110MBq/mL、110至120MBq/mL、120至130MBq/mL、130至140MBq/mL、140至150MBq/mL、150至160MBq/mL、160至170MBq/mL、170至180MBq/mL、180至190MBq/mL、190至200MBq/mL、200至210MBq/mL、210至220MBq/mL、220至230MBq/mL、230至240MBq/mL、240至250MBq/mL、250至260MBq/mL、260至270MBq/mL、270至280MBq/mL、280至290MBq/mL、290至300MBq/mL、300至310MBq/mL、310至320MBq/mL、320至330MBq/mL、330至340MBq/mL、340至350MBq/mL,350至360MBq/mL、360至370MBq/mL、370至380MBq/mL、380至390MBq/mL、390至400MBq/mL、400至410MBq/mL、410至420MBq/mL、420至430MBq/mL、430至440MBq/mL、440至450MBq/mL、450至460MBq/mL、460至470MBq/mL、470至480MBq/mL、480至490MBq/mL、490至500MBq/mL、500至510MBq/mL、510至520MBq/mL、520至530MBq/mL、530至540MBq/mL、540至550MBq/mL、550至560MBq/mL、560至570MBq/mL、570至580MBq/mL、580至590MBq/mL、590至600MBq/mL、600至610MBq/mL、610至620MBq/mL、620至630MBq/mL、630至640MBq/mL、640至650MBq/mL、650至660MBq/mL、660至670MBq/mL、670至680MBq/mL、680至690MBq/mL、690至700MBq/mL、700至710MBq/mL、710至720MBq/mL、720至730MBq/mL、730至740MBq/mL、740至750MBq/mL、750至760MBq/mL、760至770MBq/mL、770至780MBq/mL、780至790MBq/mL、790至800MBq/mL、800至810MBq/mL、810至820MBq/mL、820至830MBq/mL、830至840MBq/mL、840至850MBq/mL、850至860MBq/mL、860至870MBq/mL,870至880MBq/mL、880至890MBq/mL、890至900MBq/mL、900至910MBq/mL、910至920MBq/mL、920至930MBq/mL、930至940MBq/mL、940至950MBq/mL、950至960MBq/mL、960至970MBq/mL、970至980MBq/mL、

980至990MBq/mL或990至1000MBq/mL。

[0414] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度≥8MBq/mL。在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度为5至500MBq/mL、20至480MBq/mL、40至460MBq/mL、60至440MBq/mL、80至420MBq/mL、100至400MBq/mL、120至380MBq/mL、140至360MBq/mL、160至340MBq/mL、180至320MBq/mL或200至300MBq/mL。

[0415] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度≥3MBq/mL、≥4MBq/mL、≥5MBq/mL、≥6MBq/mL、≥7MBq/mL、≥8MBq/mL、≥9MBq/mL、≥10MBq/mL、≥12MBq/mL、≥15MBq/mL、≥20MBq/mL、≥25MBq/mL、≥30MBq/mL、≥35MBq/mL、≥40MBq/mL、≥45MBq/mL、≥50MBq/mL、≥55MBq/mL、≥60MBq/mL、≥65MBq/mL、≥70MBq/mL、≥75MBq/mL、≥80MBq/mL、≥85MBq/mL,≥90MBq/mL,≥95MBq/mL,≥100MBq/mL,≥105MBq/mL,≥110MBq/mL,≥115MBq/mL,≥120MBq/mL,≥125MBq/mL,130MBq/mL,135MBq/mL,140MBq/mL、145MBq/mL、150MBq/mL、155MBq/mL、≥160MBq/mL、≥165MBq/mL、≥170MBq/mL、≥175MBq/mL、≥180MBq/mL、≥185MBq/mL、≥190MBq/mL、≥195MBq/mL,≥200MBq/mL,≥205MBq/mL、≥210MBq/mL、≥215MBq/mL、220≥MBq/mL、≥225MBq/mL、≥230MBq/mL、≥235MBq/mL、≥240MBq/mL、≥245MBq/mL、≥250MBq/mL、≥255MBq/mL、≥260MBq/mL、≥265MBq/mL、≥270MBq/mL、≥275MBq/mL或≥280MBq/mL。

[0416] 在某些实施方案中,所得药物组合物的放射性浓度可以稀释(例如,稀释3至10倍),只要放射性浓度≥8MBq/mL即可。在某些实施方案中,组合物的放射性浓度为8至20MBq/mL、9至19MBq/mL、10至18MBq/mL、11至19MBq/mL、12至18MBq/mL、13至15MBq/mL、14至15MBq/mL、8至14MBq/mL、8至13MBq/mL、8至12MBq/mL、8至11MBq/mL、8至10MBq/mL、8至9MBq/mL、9至14MBq/mL、10至13MBq/mL或11至12MBq/mL。

[0417] 在某些实施方案中,提供的药物制剂组合物的特征是放射性浓度为0.3至0.75GBq/mL。

[0418] 4.3.4.放射化学纯度

[0419] 本申请中所理解的“放射化学纯度”是放射性药物组合物中所需放射性核素(例如,本申请中所述在放射示踪剂中螯合的所需放射性核素)的放射性与包含该放射性药物的组合物的总放射性之比(以百分比表示)。重要的是要知道,放射性同位素大多数附接在示踪剂构建体上,而不是游离的或附接在另一化学实体上,因为这些形式可能具有不同的生物分布。放射化学纯度(RCP)测量确定了用于制备放射性药物的相同放射性核素标记但化学形式不同的杂质的含量。对于大多数放射性药物,放射化学纯度的下限为95%,即至少95%的放射性同位素必须附接在配体上。放射化学纯度测定可以通过多种色谱方法进行。

[0420] 放射化学纯度根据本领域技术人员熟知的方法,例如放射性HPLC、iTLC和/或γ谱法来确定。如本领域所理解的,放射化学纯度的测定并非严格定量的,而是将其计算为所需放射性药物的峰面积与放射性色谱图中所有检测到的峰的总面积(经衰减校正)之间的比率。使用HPLC(放射性HPLC)测定放射化学纯度的仪器是放射性检测器(放射性检测器),其具有与UV或其他物理化学检测器串联连接的在线检测器。放射性检测器可以是盖革-米勒探针、闪烁检测器或PIN二极管。与放射性HPLC相比,它具有大优势,即检测到所有所应用的放射性,并且无回收担忧。

[0421] 在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射化学纯度≥90%。在某些实施方

案中,所述组合物的特征在于放射化学纯度≥91%、≥92%、≥93%、≥94%、95%、≥96%、≥97%、≥98%,或≥99%。在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射化学纯度≥90%。在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射化学纯度≥95%。在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射化学纯度≥96%。在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射化学纯度≥98%。

[0422] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射化学纯度≥94.0%、≥94.5%、≥95.0%、≥95.5%、≥96.0%、≥96.5%、≥97.0%、≥97.5%、≥98.0%、≥98.5%、≥99.0%或≥99.5%。

[0423] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射化学纯度≥95.2%、≥95.4%、≥95.6%、≥95.8%、≥96%、≥96.2%、≥96.4%、≥96.6%、≥96.8%、≥97%、≥97.2%、≥97.4%、≥97.6%、≥97.8%、≥98%、≥98.2%、≥98.4%、≥98.6%、≥98.8%、≥99%、≥99.2%、≥99.4%、≥99.6%或≥99.8%。

[0424] 4.3.5.放射性核素纯度

[0425] 本申请中所用的术语“放射性核素纯度”是指所需放射性核素的放射性与样品(例如,用于制备放射性标记药物的起始材料)的总放射性之比(以百分比表示)。如本申请中所报告,除非另有说明,放射性核素纯度通过高分辨率γ谱法(例如,高纯度锗(HPGe)检测器)在过期(例如,>8小时或>3周)后对样品进行测定,然后进行外推(例如,根据本领域众所周知的程序使用TENDLE-2019数据库),并在本申请中报告为放射性核素合成结束时(EoB+2小时)的值。

[0426] 在某些实施方案中,该组合物的特征在于合成结束时化合物的放射性核素纯度≥85%,例如≥86%、≥87%、≥88%、≥89%、≥90%、≥91%、≥92%、≥93%、≥94%、≥95%、≥96%、≥97%、≥98%或≥99%。

[0427] 在某些实施方案中,该组合物的特征在于合成结束时化合物的放射性核素纯度≥90.5%,例如≥91%、≥91.5%、≥92%、≥92.5%、≥93%、≥93.5%、≥94%、≥94.5%、≥95%、≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%或≥99.5%。

[0428] 在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射性核素纯度≥95.1%,例如≥95.2%、≥95.3%、≥95.4%、≥95.5%、≥95.6%、≥95.7%、≥95.8%、≥95.9%、≥96%、≥96.1%、≥96.2%、≥96.3%、≥96.4%、≥96.5%、≥96.6%、≥96.7%、≥96.8%、≥96.9%、≥97%、≥97.1%、≥97.2%、≥97.3%、≥97.4%、≥97.5%、≥97.6%、≥97.7%、≥97.8%、97.9%、≥98%、≥98.1%、≥98.2%、≥98.3%、≥98.4%、≥98.5%、≥98.6%、≥98.7%、≥98.8%、≥98.9%、≥99%、≥99.1%、≥99.2%、≥99.3%、≥99.4%、≥99.5%、≥99.6%、≥99.7%、≥99.8%或≥99.9%。

[0429] 在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射性核素纯度≥97%(合成结束时)。在某些实施方案中,所述组合物的特征在于放射性核素纯度≥93%、≥94%、≥95%、≥96%、≥98%或≥99%(合成结束时)。

[0430] 4.3.6.制剂

[0431] 可以以广泛多种经口剂型、肠胃外剂型和局部剂型制备和施用本发明的化合物。因此,本发明的化合物可以通过注射施用(例如,静脉内注射、肌肉内注射、皮内注射、皮下

注射、十二指肠内注射或腹膜内注射)。在某些实施方案中,经口施用本公开的化合物。此外,本申请中所述的化合物可以通过吸入施用,例如鼻内吸入。此外,本发明的化合物可以经皮施用。还想到可以使用多种施用途径(例如,肌肉内、口服、经皮)来施用本发明的化合物。因此,本发明还提供包含药学上可接受的载体或赋形剂和一种或多种本发明的化合物的药物组合物。

[0432] 为制备本发明化合物的药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,它们也可以充当稀释剂、矫味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0433] 在散剂中,载体是与细碎的活性成分混合的细碎固体。在片剂中,活性成分与具有必要粘合性能的载体以适当的比例混合,并压制成所需的形状和大小。

[0434] 4.3.7.有效剂量

[0435] 本公开提供的药物组合物包括其中含有治疗有效量(即,有效实现其预期目的的量)的活性成分的组合物。特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的病症或生成的图像。例如,当在治疗癌症的方法中施用时,此类组合物将包含有效实现所需结果例如,对癌组织进行成像和/或减少受试者的癌组织量)的量的活性成分(。

[0436] 所施用化合物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可以根据多种因素而变化,包括给药途径;接受者的体型、年龄、性别、健康状况、体重、身体质量指数和饮食;所治疗疾病的症状的性质和程度(例如,疾病反应性治疗;以及任何疾病或治疗方案的并发症)。其他治疗方案或药剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0437] 对于任何提供的化合物或试验试剂,诊断有效量或治疗有效量可首先通过细胞培养试验和/或动物测试进行确定。目标浓度将是能够诊断、监测和/或治疗患者或受试者的癌症的活性化合物浓度。

[0438] 人类使用的治疗有效量可根据动物模型剂型确定。例如,可以制定人类剂量以达到经发现对动物有效的浓度。可以通过监测癌症生长、增殖和/或转移并向上或向下调整剂量来调整人类剂量,如上所述。

[0439] 剂量可以变化,这取决于患者的要求和所用的化合物。在本发明的背景下,给予患者的剂量应足以随着时间的推移在患者中产生有益的治疗反应。剂量的大小也将通过临床试验阶段的剂量递增试验来确定。

[0440] 在一方面,与参比化合物相比时,本申请中提供的化合物表现出一种或多种改进的药物动力学(PK)特性(例如,Cmax、tmax、Cmin、t1/2、AUC、CL、生物利用度等)。在某些实施方案中,参比化合物是PSMA、SSTR2或FAP PET放射示踪剂。

[0441] 在某些实施方案中,本公开的化合物或包含该化合物的药物组合物以单位剂量提供。在某些实施方案中,本公开的化合物或包含该化合物的放射性药物组合物以单位剂量(例如,摩尔活度)提供。

[0442] 在某些实施方案中,本公开的药物组合物与袢利尿剂(例如,呋塞米)一起施用。在某些实施方案中,将本公开的药物组合物施用给受试者,该受试者还被施用螺内酯、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米、氢氯噻嗪、呋塞米或美托拉宗中的任一种。

[0443] 在某些实施方案中,将本公开的药物组合物施用给受试者,该受试者还被施用选自赖氨酸、佳乐施、多西他赛、依维莫司、醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺、奥拉帕尼、替莫唑胺、乙

酰唑胺或琥珀酰丙酮的药物中的任一种。

[0444] 4.4.使用方法

[0445] 本公开提供了化合物以及包含该化合物的药物组合物,其用于医学用途,即用于治疗、成像、诊断、伴随诊断等。本公开还提供了本申请中所述的任何化合物用于靶向放射治疗的用途,这将有利于癌症的诊断和/或治疗。

[0446] 在某些实施方案中,本公开的化合物或药物组合物每天一次、每天两次、每天或每隔一天向该受试者施用。在某些实施方案中,本公开的化合物或药物组合物一周两次、一周一次、每十天、每两周、每三周、每四周、一月一次、每六周、每八周、每三个月、每四个月、每六个月、每八个月、每九个月或每年向该受试者施用。施用的化合物或药物组合物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可以根据多种因素而变化,包括施用途径;接受者的体型、年龄、性别、健康状况、体重、身体质量指数和饮食;所治疗疾病的症状的性质和程度(例如,疾病反应性治疗)以及任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或药剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0447] 对于任何提供的化合物或药物组合物,有效量(例如,诊断有效量或治疗有效量)可首先通过细胞培养试验和/或动物测试确定。目标浓度将是能够诊断、监测和/或治疗患者或受试者的癌症的活性化合物的浓度。

[0448] 化合物的治疗效果可通过动物模型确定。临床试验期间,可经由剂量递增研究通过监测安全性和功效来调整人体用药剂量。

[0449] 剂量可以变化,这取决于患者的需求和所用的化合物或药物组合物。在本发明的背景下,给予患者的剂量应足以随着时间的推移在患者中产生有益的治疗反应。剂量的大小还将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。

[0450] 与参比化合物相比,本申请中提供的化合物表现出一种或多种改善的药物动力学(PK)特性(例如,Cmax、tmax、Cmin、t1/2、AUC、CL、生物利用度等)。

[0451] 在一些实施方案中,本公开的化合物或包含该化合物的药物组合物以单位剂量提供。

[0452] 在另一方面,本公开提供了如上文提供的新型放射示踪剂和/或新型放射示踪剂组合物,其用于对癌症进行成像、诊断和/或分期的方法中。在某些实施方案中,癌症选自乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

[0453] 在某些实施方案中,癌症是前列腺癌。前列腺癌不是唯一表达PSMA的癌症。已知证实PSMA表达的非前列腺癌包括乳腺癌、肺癌、结直肠癌和肾细胞癌。因此,本申请中所述的任何具有PSMA结合部分的化合物均可用于诊断、成像或治疗具有PSMA表达的癌症。优选的适应症是癌症的检测或分期,例如但不限于高级别神经胶质瘤、肺癌,尤其是前列腺癌和转移性前列腺癌,中风险至高风险的原发性前列腺癌患者的转移性疾病检测,以及转移部位的检测,即使在生化复发性前列腺癌患者的血清PSA值低的情况下也是如此。另一个优选的适应症是新血管生成的成像和可视化。

[0454] 在经受治疗,特别是放射治疗的医学适应症方面,癌症是优选的适应症。前列腺癌

是特别优选的适应症。

[0455] 在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者(例如,人类患者等受试者)施用本申请中所述的任何化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用本申请中提供的式X*、A*、10*化合物、结构24-36化合物或这些化合物中的任一种的药学上可接受的盐或组合物。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用包含所提供的式X*或A*化合物、结构24-36化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0456] 4.4.1.1影像与诊断

[0457] 在本公开的一方面,提供了生成受试者(例如,身体的某个区域或部分)的图像的方法,该方法包括向该受试者施用本申请中所述的包含放射性核素的化合物。在某些实施方案中,放射性核素选自^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu。在某些实施方案中,放射性核素为^{61}Cu。在某些实施方案中,放射性核素为^{67}Cu。

[0458] 在某些实施方案中,提供了产生受试者的一个或多个图像的方法(例如,受试者身体的某个区域或部分),该方法包括向该受试者施用有效量的包含本申请中所述放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物,并生成受试者的身体至少一部分的一个或多个图像。在某些实施方案中,生成受试者的两个或更多个图像,例如,三个或更多个图像、四个或更多个图像或五个或更多个图像。在某些实施方案中,向该受试者施用诊断有效量的包含放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物,即,足以(视觉或计算)识别放射性核素在受试者身体区域或部分内的定位的量。在一些实施方案中,放射性核素是金属放射性核素。在某些实施方案中,放射性核素选自^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu。在一些实施方案中,放射性核素是^{61}Cu。

[0459] 在某些实施方案中,一个或多个图像是使用正电子发射断层扫描术(PET)生成的。在某些实施方案中,一个或多个图像是使用PET计算机断层扫描术(PET-CT)生成的。在某些实施方案中,一个或多个图像是使用单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成的。

[0460] 在某些实施方案中,所述图像是使用PET或PET-CT生成的,其中放射性核素为^{61}Cu。在某些实施方案中,所述图像是使用SPECT生成的,其中放射性核素为^{61}Cu或^{67}Cu。

[0461] 在某些实施方案中,在生成了一个或多个图像后,所述方法还包括基于受试者身体的一个或多个图像中放射性核素定位的存在与否来确定受试者中疾病的存在与否。

[0462] 在本公开的另一方面,提供了一种监测癌症治疗对患有癌症的受试者的影响的方法,该方法包括向该受试者施用本申请中所述的包含放射性核素的化合物,使用例如PET或SPECT检测化合物在受试者体内的定位,并确定癌症治疗的效果。在某些实施方案中,将化合物施用给受试者并在多个时间点观察定位,即在较早时间点(例如,在癌症治疗开始之前(t=0))和较晚时间点,例如,开始治疗后1个月、开始治疗后2个月、开始治疗后3个月、开始治疗后4个月、开始治疗后5个月或开始治疗后6个月或更长时间。如果与较早时间点相比,在较晚时间点观察到的定位较少,则确定癌症治疗是有益的(即,积极作用)。如果与较早时间点相比,在较晚时间点观察到更多的定位,则确定癌症治疗不是有益的(即负面影响)。如果在较晚时间点与较早时间点相比定位没有差异,则确定癌症治疗无效。

[0463] 在某些实施方案中,所检测的疾病包括癌症,例如表达促生长素抑制素受体的肿瘤如神经内分泌肿瘤、前列腺癌、恶性脑膜瘤、过度表达FAP的上皮癌包括非小细胞肺癌、三

阴性乳腺癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌;心肌梗塞和间质性肺病。在某些实施方案中,所述癌症选自乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

[0464] 在本公开的另一方面,提供了一种监测癌症治疗对患有癌症的受试者的影响的方法。该方法包括向该受试者施用有效量的包含本申请中所述放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物;使用例如PET、PET-CT或SPECT检测受试者体内放射性核素的定位;并确定癌症治疗的效果。在某些实施方案中,将包含放射性核素的化合物或包含放射性核素的药物组合物施用于受试者,并在多个时间点观察到定位,即在较早时间点(例如,在癌症治疗开始之前(t=0))和较晚时间点,例如,开始治疗后2周、开始治疗后3周、开始治疗后1个月、开始治疗后2个月、开始治疗后3个月、开始治疗后4个月、开始治疗后5个月或开始治疗后6个月或更长时间。在某些但并非所有的实施方案中,如果与较早时间点相比,在较晚时间点观察到较少的定位,则确定癌症治疗是有益的(即,积极作用)。在某些但并非所有的实施方案中,如果与较早时间点相比,在较晚时间点观察到更多的定位,则确定癌症治疗不是有益的(即,消极作用)。在某些但并非所有的实施例中,如果在较晚时间点与在较早时间点相比定位没有差异,则确定癌症治疗没有效果。

[0465] 4.4.1.2治疗

[0466] 在某方面本公开提供了一种治疗患有疾病的患者的疾病的方法,该方法包括向所述患者施用有效量的本申请中所述的化合物或药物组合物。

[0467] 在某些实施方案中,提供了一种向有需要的癌症患者提供放射性核素治疗的方法,该方法包括向该癌症患者施用有效量的如本申请中所述的高纯度放射示踪剂组合物,其中*Cu是^{64}Cu或^{67}Cu。

[0468] 在某些实施方案中,所施用的化合物具有式X,其中所述化合物包含选自^{64}Cu和^{67}Cu的放射性核素。此类实施方案可用于治疗癌症,例如乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

[0469] 在上述方法的进一步实施方案中,所述癌症选自表达促生长素抑制素受体的肿瘤如神经内分泌肿瘤、前列腺癌、恶性脑膜瘤、过度表达FAP的上皮癌包括非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、头颈癌、结直肠癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌。

[0470] 4.4.1.3治疗诊断学

[0471] 在本公开的一方面,治疗诊断方法包括使用本申请中提供的一对*Cu放射示踪剂(“治疗诊断对”),用于对同一患者进行疾病的成像/诊断和治疗,其中放射示踪剂的治疗诊断对仅在放射性核素方面不同,即它们是不同的放射性同位素。在某些实施方案中,治疗诊断对包括用于成像/诊断(例如,使用PET、PET-CT或SPECT)的放射示踪剂中的γ或正电子发射放射性核素和用于治疗的放射示踪剂中的β发射放射性核素。

[0472] 在某些实施方案中,治疗诊断对包括^{61}Cu(用于成像/诊断)和^{67}Cu(用于治疗)。在

某些实施方案中,这被称为^{61}/^{67}Cu治疗诊断对。

[0473] 治疗诊断方法的某些实施方案包括施用诊断形式的放射示踪剂(例如,对于PET其中*Cu为^{61}Cu,或对于SPECT其中*Cu为^{67}Cu),使得在转换为放射性标记的治疗对应物之前,例如,其中*Cu为^{64}Cu或^{67}Cu,能够使用伴随成像方法在体内可视化治疗靶标的表达。

[0474] 在某些实施方案中,治疗诊断方法包括:

[0475] (a)向该受试者施用有效量的本申请中所述包含^{61}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物;

[0476] (b)生成受试者(例如,受试者身体的某个区域或部分)的一个或多个图像;以及

[0477] (c)向该受试者施用有效量的本申请中所述包含^{67}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物,其中步骤(a)和(c)的化合物仅在放射性同位素身份方面不同。

[0478] 在某些实施方案中,在步骤(a)中施用的本申请中所述包含^{61}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物的量有效产生受试者的一个或多个图像(即,“可检测有效量”)。在某些实施方案中,在步骤(a)中施用的本申请中所述包含^{61}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物的量有效诊断疾病的存在与否(即,“诊断有效量”)。

[0479] 在某些实施方案中,所述方法还包括基于受试者体内^{61}Cu放射性核素的定位存在与否,通过受试者的一个或多个图像,确定受试者是否患有疾病。在受试者未被确定患有疾病的情况下,不执行所述方法中的步骤(c)。

[0480] 在某些实施方案中,所述方法还包括计算在步骤(c)中向该受试者施用的本申请中所述包含^{67}Cu放射性核素的化合物的有效治疗量。在某些实施方案中,所述方法还包括计算在步骤(c)中向该受试者施用的本申请中所述包含^{67}Cu放射性核素的化合物的有效治疗剂量。

[0481] 在某些实施方案中,步骤(c)中施用的本申请中所述包含^{67}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物的量治疗上有效治疗受试者的疾病(即“治疗有效量”)。

[0482] 在某些实施方案中,治疗诊断方法包括:

[0483] (a)生成受试者(例如,受试者身体的某个区域或部分)的一个或多个图像,包括向该受试者施用有效量的包含本申请中描述的^{61}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物;

[0484] (b)基于受试者体内^{61}Cu放射性核素的定位存在与否,通过受试者的一个或多个图像,确定所述受试者体内是否存在疾病;以及

[0485] (c)当确定受试者存在疾病时,向该受试者施用有效量的本申请中所述包含^{67}Cu放射性核素的化合物或包含该化合物的药物组合物,其中步骤(a)和(c)中的化合物仅在放射性核素身份方面有所不同。

[0486] 4.5.制作组合物的方法

[0487] 在某些实施方案中,本申请中提供的制备根据式X*和A*的化合物和组合物的方法包括以下步骤

[0488] (a)将高纯度放射性铜溶液与:

[0489] (b)本申请中提供的化合物,例如根据式X,例如式A的化合物合并,其中所述化合物包含*Cu。

[0490] 在某些实施方案中,在升高的温度(80-95℃)下,在15分钟的反应时间内发生所述

合并。在某些实施方案中,在室温下,在15分钟的反应时间内发生所述合并。在某些实施方案中,在室温下,在2-5分钟的反应时间内发生所述合并。在某些实施方案中,在合适的缓冲溶液(例如,醋酸铵缓冲液,0.5M,pH=8)中发生所述合并。

[0491] 在某些实施方案中,不需要进一步的纯化步骤来去除未络合的^{61}Cu反应混合物,允许直接使用所形成的化合物。

[0492] 4.5.1.放射性标记收率(放射化学产额)

[0493] 放射化学产额是产品中的活度量,以所考虑过程(例如,合成、分离等)中使用的起始活度的百分比(%)表示。两者的量必须涉及相同的放射性核素,并在进行计算之前衰减校正到相同的时间点(另见附录A)。应该理解,根据此定义,放射化学产额仅与所考虑的放射性核素有关,并且它不包括用所有可能进行与目的放射性核素相同反应的放射性核素(例如,^{68}Ga制剂中的^{68}Ge)标记的化合物。使用产物和起始化合物的衰减校正的放射性值计算的"放射化学产额"与"化学收率"的概念相同。从逻辑上讲,衰减校正的参考时间必须相同以描述特定反应,无论选择它是放射性核素生产的结束、轰击的结束、合成的开始、合成的结束还是任何其他方便的参考时间点。

[0494] 在某些实施方案中,本公开的组合物的特征在于标记结束时放射性标记收率≥80%。在进一步的实施方案中,该所述组合物的特征在于放射性标记收率≥95%或更高。在进一步的实施方案中,所述组合物的特征在于室温下放射性标记收率≥95%。

[0495] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性标记收率大于85%,例如大于85.5%、86.0%、86.5%、87.0%、87.5%、88.0%、88.5%、89.0%、89.5%、90.0%、90.5%、91.0%、91.5%、92.0%、92.5%、93.0%、93.5%、94.0%、94.5%、95.0%、95.5%、96.0%、96.5%、97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、99.0%或99.5%。在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性标记收率大于90%。在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性标记收率大于92%。在某些实施方案中,该组合物的特征在于放射性标记收率大于95%。

[0496] 4.5.2.放射性核素起始物质的性质

[0497] 通过氘核、质子或α粒子轰击包含高纯Nb背衬和包含稳定镍或锌同位素的靶涂层的靶盘并使用粒子加速器(例如,医用回旋加速器),产生包含一种或多种铜放射性核素Cu*(例如,^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu)的高纯度组合物。例如,在2022年9月23日提交的美国临时专利申请号63/409,684中描述了用于制备包含铜放射性核素的高纯度组合物的方法,该申请在此通过引用全文并入本申请。

[0498] 在某些实施方案中,所述放射性铜溶液包含溶解为其氯化物盐的放射性铜。在某些实施方案中,用HCl溶液溶解经辐照的靶材料。在某些实施方案中,HCl溶液为≥4M、≥5M或≥6M。

[0499] 在各种实施方案中,放射性核素组合物在合成结束时(EOB加2小时)的放射性核素纯度为≥95.0%。在某些实施方案中,高纯度组合物包含^{6X}Cu放射性核素,例如^{61}Cu、^{64}Cu或^{67}Cu。在某些实施方案中,高纯度组合物包含^{64}Cu,例如,用作治疗剂。在其他实施方案中,高纯度组合物包含^{67}Cu。在某些实施方案中,高纯度组合物包含^{61}Cu,例如,用作放射示踪剂,例如用于诊断成像。

[0500] 在各种实施方案中,高纯度组合物包含^{61}Cu并且在合成结束时具有≥97.0%的放

射性核素纯度。

[0501] 在某些实施方案中,放射性核素组合物,例如高纯度放射性核素,包含^{61}Cu、^{64}Cu或^{67}Cu,特别是^{61}Cu,其特征在于以下纯度要求中的一个或多个:

[0502] ^{110m}Ag≤0.1Bq/g;

[0503] ^{108m}Ag≤0.1Bq/g;以及

[0504] ^{109}Cd≤0.1Bq/g。

[0505] 考虑到放射性钴杂质,^{64}Ni(p,α)反应产生^{61}Co(t1/2=1.649h),其他放射性钴杂质(例如,^{55}Co等)主要来自同位素富集起始材料中少量其他(A≠64)Ni同位素。然而,就^{61}Cu而言,在其他对其他Ni同位素的反应中,主要的^{61}Ni(p,α)和^{60}Ni(d,α)反应将产生长寿命^{58}Co(t1/2=70.86d),与^{61}Cu相比,分别分别产生0.05%和0.11%的^{58}Co相对活度。因此,在^{61}Cu纯化方面,从放射性钴副产物中高效纯化放射性核素组合物可能证明更为重要。在考虑^{61}Cu的质量控制时,国际原子能机构放射性同位素和放射性药物报告第1号[INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY,CyclotroNproduced radionuclides:Emerging positroNemitters for medical applications:^{64}Cu and ^{124}I,Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports 1,IAEA,VienNa(2016)63,将其全文并入本申请]的第2.6节详细介绍了^{64}Cu放射性核素纯度和摩尔活度。

[0506] 在某些实施方案中,高纯度放射性核素组合物是通过氘核辐照天然镍或^{60}Ni,或通过质子辐照^{61}Ni产生的,其中所述组合物包括以下一项或多项:

[0507] ^{56}Co≤1500Bq/g;

[0508] ^{57}Co≤100Bq/g;

[0509] ^{58}Co≤15000Bq/g;

[0510] ^{60}Co≤15Bq/g。

[0511] 在某些实施方案中,高纯度放射性核素组合物是通过氘核辐照天然镍或^{60}Ni,或通过质子辐照^{61}Ni产生的,其中所述组合物包括以下两项或更多项:

[0512] ^{56}Co≤1500Bq/g;

[0513] ^{57}Co≤100Bq/g;

[0514] ^{58}Co≤15000Bq/g;

[0515] ^{60}Co≤15Bq/g;以及/或

[0516] 具有以下两项或更多项:

[0517] ^{110m}Ag≤1Bq/g;

[0518] ^{108m}Ag≤1Bq/g;且

[0519] ^{109}Cd≤1Bq/g。

[0520] 在某些实施方案中,高纯度放射性核素组合物是通过氘核辐照天然镍或^{60}Ni,或通过质子辐照^{61}Ni产生的,其中放射性核素不是Cu放射性核素,并且该组合物包含以下一项或多项:

[0521] ^{110m}Ag≤0.1Bq/g;

[0522] ^{108m}Ag≤0.1Bq/g;以及

[0523] ^{109}Cd≤0.1Bq/g。

[0524] 4.5.2.1放射性核素的比活度

[0525] 提供了用于生产本公开药物组合物的[^{61}Cu]$CuCl_2$起始材料的比活度测量。测定比活度的方法是本领域中已知的，

[0526] 在某些实施方案中，所提供的组合物的特征在于比活度≥0.5GBq/mg，例如≥1GBq/mg、≥1.5GBq/mg、≥2.0GBq/mg、≥3.0GBq/mg、≥4.0GBq/mg、≥5.0GBq/mg、≥6.0GBq/mg、≥7.0GBq/mg、≥8.0GBq/mg、≥9.0GBq/mg或≥10.0GBq/mg。

[0527] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物的比活度为0.5至10.0GBq/mg，例如1.0至10.0GBq/mg、2.0至10.0GBq/mg、3.0至10.0GBq/mg、4.0至10.0GBq/mg、5.0至10.0GBq/mg、6.0至10.0GBq/mg。GBq/mg、7.0至10.0GBq/mg、8.0至10.0GBq/mg、9.0至10.0GBq/mg、0.5至5.0GBq/mg、1.0至5.0GBq/mg、2.0至5.0GBq/mg、3.0至5.0GBq/mg或4.0至5.0GBq/毫克。

[0528] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物的比活度为0.5至1.9GBq/mg、0.55至1.85GBq/mg、0.6至1.8GBq/mg、0.65至1.75GBq/mg、0.7至1.7GBq/mg、0.75至1.65GBq/mg、0.8至1.6GBq/mg，0.85至1.55GBq/mg、0.9至1.5GBq/mg、0.95至1.45GBq/mg、1至1.4GBq/mg、1.05至1.35GBq/mg、1.1至1.3GBq/mg、1.15至1.25GBq/mg、0.6至1.3GBq/mg、0.65至1.25GBq/mg、0.7至1.2GBq/mg、0.75至1.15GBq/mg、0.8至1.1GBq/mg或0.85至1.05GBq/mg。

[0529] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物具有至少0.5GBq/mg的比活度，例如至少1GBq/mg、至少1.5GBq/mg、至少2.0GBq/mg、至少3.0GBq/mg、至少4.0GBq/mg、至少5.0GBq/mg、至少6.0GBq/mg、至少7.0GBq/mg、至少8.0GBq/mg、至少9.0GBq/mg或至少10.0GBq/mg的比活度。

[0530] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物的比活度为0.5GBq/mg至10.0GBq/mg，例如1.0GBq/mg至10.0GBq/mg、2.0GBq/mg至10.0GBq/mg、3.0GBq/mg至10.0GBq/mg、4.0GBq/mg至10.0GBq/mg、5.0GBq/mg至10.0GBq/mg、6.0GBq/mg至10.0GBq/mg、7.0GBq/mg至10.0GBq/mg、8.0GBq/mg至10.0GBq/mg、9.0GBq/mg至10.0GBq/mg、0.5GBq/mg至5.0GBq/mg、1.0GBq/mg至5.0GBq/mg、2.0GBq/mg至5.0GBq/mg、3.0GBq/mg至5.0GBq/mg或4.0GBq/mg至5.0GBq/mg。

[0531] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物的比活度为0.5GBq/mg至1.9GBq/mg、0.55GBq/mg至1.85GBq/mg、0.6GBq/mg至1.8GBq/mg、0.65GBq/mg至1.75GBq/mg、0.7GBq/mg至1.7GBq/mg、0.75GBq/mg至1.65GBq/mg、0.8GBq/mg至1.6GBq/mg、0.85GBq/mg至1.55GBq/mg、0.9GBq/mg至1.5GBq/mg、0.95GBq/mg至1.45GBq/mg、1GBq/mg至1.4GBq/mg、1.05GBq/mg至1.35GBq/mg、1.1GBq/mg至1.3GBq/mg、1.15GBq/mg至1.25GBq/mg、0.6GBq/mg至1.3GBq/mg、0.65GBq/mg至1.25GBq/mg，其特征在于比活度为0.7至1.2GBq/mg、0.75至1.25GBq/mg、0.8至1.1GBq/mg或0.85GBq/mg至1.05GBq/mg。

[0532] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物的比活度为0.7GBq/mg至1.2GBq/mg、0.75GBq/mg至1.15GBq/mg、0.8GBq/mg至1.1GBq/mg或0.85GBq/mg至1.05GBq/mg。

[0533] 在某些实施方案中，所提供的组合物的特征在于比活度≥0.5GBq/mg，例如≥1GBq/mg、≥1.5GBq/mg、≥2.0GBq/mg、≥3.0GBq/mg、≥4.0GBq/mg、≥5.0GBq/mg、≥6.0GBq/mg、≥7.0GBq/mg、≥8.0GBq/mg、≥9.0GBq/mg或≥10.0GBq/mg。

[0534] 在某些实施方案中，本申请中提供的组合物的比活度为0.5至10.0GBq/mg，例如1.0至10.0GBq/mg、2.0至10.0GBq/mg、3.0至10.0GBq/mg、4.0至10.0GBq/mg、5.0至10.0GBq/mg、6.0至10.0GBq/mg、7.0至10.0GBq/mg、8.0至10.0GBq/mg、9.0至10.0GBq/mg、0.5至

5.0GBq/mg、1.0至5.0GBq/mg、2.0至5.0GBq/mg、3.0至5.0GBq/mg或4.0至5.0GBq/毫克。

[0535] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5至1.9GBq/mg、0.55至1.85GBq/mg、0.6至1.8GBq/mg、0.65至1.75GBq/mg、0.7至1.7GBq/mg、0.75至1.65GBq/mg、0.8至1.6GBq/mg,0.85至1.55GBq/mg、0.9至1.5GBq/mg、0.95至1.45GBq/mg、1至1.4GBq/mg、1.05至1.35GBq/mg、1.1至1.3GBq/mg、1.15至1.25GBq/mg、0.6至1.3GBq/mg、0.65至1.25GBq/mg、0.7至1.2GBq/mg、0.75至1.15GBq/mg、0.8至1.1GBq/mg或0.85至1.05GBq/mg。

[0536] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物具有至少0.5GBq/mg的比活度,例如至少1GBq/mg、至少1.5GBq/mg、至少2.0GBq/mg、至少3.0GBq/mg、至少4.0GBq/mg、至少5.0GBq/mg、至少6.0GBq/mg、至少7.0GBq/mg、至少8.0GBq/mg、至少9.0GBq/mg或至少10.0GBq/mg的比活度。

[0537] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5GBq/mg至10.0GBq/mg,例如1.0GBq/mg至10.0GBq/mg、2.0GBq/mg至10.0GBq/mg、3.0GBq/mg至10.0GBq/mg、4.0GBq/mg至10.0GBq/mg、5.0GBq/mg至10.0GBq/mg、6.0GBq/mg至10.0GBq/mg、7.0GBq/mg至10.0GBq/mg、8.0GBq/mg至10.0GBq/mg、9.0GBq/mg至10.0GBq/mg、0.5GBq/mg至5.0GBq/mg、1.0GBq/mg至5.0GBq/mg、2.0GBq/mg至5.0GBq/mg、3.0GBq/mg至5.0GBq/mg或4.0GBq/mg至5.0GBq/mg。

[0538] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5GBq/mg至1.9GBq/mg、0.55GBq/mg至1.85GBq/mg、0.6GBq/mg至1.8GBq/mg、0.65GBq/mg至1.75GBq/mg、0.7GBq/mg至1.7GBq/mg、0.75GBq/mg至1.65GBq/mg、0.8GBq/mg至1.6GBq/mg、0.85GBq/mg至1.55GBq/mg、0.9GBq/mg至1.5GBq/mg、0.95GBq/mg至1.45GBq/mg、1GBq/mg至1.4GBq/mg、1.05GBq/mg至1.35GBq/mg、1.1GBq/mg至1.3GBq/mg、1.15GBq/mg至1.25GBq/mg、0.6GBq/mg至1.3GBq/mg、0.65GBq/mg至1.25GBq/mg,其特征在于比活度为0.7至1.2GBq/mg、0.75至1.15GBq/mg、0.8至1.1GBq/mg或0.85GBq/mg至1.05GBq/mg。

[0539] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.7GBq/mg至1.2GBq/mg、0.75GBq/mg至1.15GBq/mg、0.8GBq/mg至1.1GBq/mg或0.85GBq/mg至1.05GBq/mg。

[0540] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于比活度≥0.5GBq/μg,例如≥1GBq/μg、≥1.5GBq/μg、≥2.0GBq/μg、≥3.0GBq/μg、≥4.0GBq/μg、≥5.0GBq/μg、≥6.0GBq/μg、≥7.0GBq/μg、≥8.0GBq/μg,≥9.0GBq/μg或≥10.0GBq/μg。

[0541] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5至10.0GBq/μg,例如1.0至10.0GBq/μg、2.0至10.0GBq/μg、3.0至10.0GBq/μg、4.0至10.0GBq/μg、5.0至10.0GBq/μg、6.0至10.0GBq/μg、7.0至10.0GBq/μg、8.0至10.0GBq/μg、9.0至10.0GBq/μg、0.5至5.0GBq/μg、1.0至5.0GBq/μg、2.0至5.0GBq/μg、3.0至5.0GBq/μg或4.0至5.0GBq/μg。

[0542] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5至1.9GBq/μg、0.55至1.85GBq/μg、0.6至1.8GBq/μg、0.65至1.75GBq/μg、0.7至1.7GBq/μg、0.75至1.65GBq/μg、0.8至1.6GBq/μg、0.85至1.55GBq/μg、0.9至1.5GBq/μg、0.95至1.45GBq/μg、1至1.4GBq/μg、1.05至1.35GBq/μg、1.1至1.3GBq/μg、1.15至1.25GBq/μg、0.6至1.3GBq/μg、0.65至1.25GBq/μg、0.7至1.2GBq/μg、0.75至1.15GBq/μg、0.8至1.1GBq/μg或0.85至1.05GBq/μg。

[0543] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为至少0.5GBq/μg,例如至少1GBq/μg、至少1.5GBq/μg、至少2.0GBq/μg、至少3.0GBq/μg、至少4.0GBq/μg、至少5.0GBq/μ

g、至少6.0GBq/μg、至少7.0GBq/μg、至少8.0GBq/μg、至少9.0GBq/μg或至少10.0GBq/μg。

[0544] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5GBq/μg至10.0GBq/μg,例如1.0GBq/μg至10.0GBq/μg、2.0GBq/μg至10.0GBq/μg、3.0GBq/μg至10.0GBq/μg、4.0GBq/μg至1.0GBq/μg、5.0GBq/μg至10.0GBq/μg、6.0GBq/μg至10.0GBq/μg、7.0GBq/μg至10.0GBq/μg、8.0GBq/μg至10.0GBq/μg、9.0GBq/μg至10.0GBq/μg、0.5GBq/μg至5.0GBq/μg、1.0GBq/μg至5.0GBq/μg、2.0GBq/μg至5.0GBq/μg、3.0GBq/μg至5.0GBq/μg或4.0GBq/μg至5.0GBq/μg。

[0545] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.5GBq/μg至1.9GBq/μg、0.55GBq/μg至1.85GBq/μg、0.6GBq/μg至1.8GBq/μg、0.65GBq/μg至1.75GBq/μg、0.7GBq/μg至1.7GBq/μg、0.75GBq/μg至1.65GBq/μg、0.8GBq/μg至1.6GBq/μg、0.85GBq/μg至1.55GBq/μg、0.9GBq/μg至1.5GBq/μg、0.95GBq/μg至1.45GBq/μg、1GBq/μg至1.4GBq/μg、1.05GBq/μg到1.35GBq/μg、1.1GBq/μg到1.3GBq/μg、1.15GBq/μg到1.25GBq/μg、0.6GBq/μg到1.3GBq/μg、0.65GBq/μg到1.25GBq/μg,其特征在于比活度为0.7至1.2GBq/μg、0.75至1.15GBq/μg、0.8至1.1GBq/μg或0.85GBq/μg至1.05GBq/μg。

[0546] 在某些实施方案中,本申请中提供的组合物的比活度为0.7GBq/μg至1.2GBq/μg、0.75GBq/μg至1.15GBq/μg、0.8GBq/μg至1.1GBq/μg或0.85GBq/μg至1.05GBq/μg。

[0547] 4.5.2.2化学纯度

[0548] 在某些实施方案中,放射性核素组合物的特征在于“化学纯度”,在本申请中其被理解为所识别或所需要的放射性核素与样品中所有金属的摩尔百分比。通过本申请中公开的方法制备的放射性核素组合物表现出高化学纯度,这有利于生产具有高放射化学纯度的放射性药物。放射化学纯度,如本申请中所理解的,是放射性药物中所需放射性核素的反应性与包括该放射性药物的样品的总放射性的比率或百分比。金属的非放射性同位素(“冷”金属)不会对样品的总放射性产生贡献,但它们可以与所需放射性核素竞争包含在放射性药物中,例如,竞争放射性药物中的螯合位点。

[0549] 在某些实施方案中,根据本公开的放射性核素组合物具有≥99.0摩尔%的化学纯度。在某些实施方案中,根据本申请中提供的方法制备放射性核素组合物。

[0550] 在某些实施方案中,放射性核素组合物是水溶液并且特征是具有以下一项或多项:

[0551] Fe≤2μg/L;

[0552] ^{69}Cu和^{65}Cu合计≤1μg/L;

[0553] Zn(II)≤2μg/L;

[0554] Sn(IV)≤0.01μg/L;

[0555] Ti(IV)≤0.01μg/L;

[0556] Al(III)≤2μg/L;

[0557] As≤1μg/L;

[0558] Ni≤1μg/L;以及

[0559] 其中Cr、Cd、Co和Y中任意一种为≤0.1μg/mL。

[0560] 在某些实施方案中,放射性核素组合物的特征在于包含Fe≤2μg/L。在某些实施方案中,铁的含量为≤3μg/L、≤2.9μg/L、≤2.8μg/L、≤2.7μg/L、≤2.6μg/L、≤2.5μg/L、≤2.4μg/L、≤2.3μg/L、≤2.2μg/L、≤2.1μg/L、≤2μg/L、≤1.9μg/L、≤1.8μg/L、≤1.7μg/L、

≤1.6μg/L、≤1.5μg/L、≤1.4μg/L、≤1.3μg/L、≤1.2μg/L、≤1.1μg/L、≤1μg/L、≤0.9μg/L、≤0.8μg/L、≤0.7μg/L、≤0.6μg/L、≤0.5μg/L、≤0.4μg/L、≤0.3μg/L、≤0.2μg/L或≤0.1μg/L。

[0561] 在某些实施方案中,放射性核素组合物的特征在于包含Cu(非放射性)≤1μg/L。在某些实施方案中,Cu(非放射性)的含量为≤2μg/L、≤1.9μg/L、≤1.8μg/L、≤1.7μg/L、≤1.6μg/L、≤1.5μg/L、≤1.4μg/L、≤1.3μg/L、≤1.2μg/L、≤1.1μg/L、≤1μg/L、≤0.9μg/L、≤0.8μg/L、≤0.7μg/L、≤0.6μg/L、≤0.5μg/L、≤0.4μg/L、≤0.3μg/L、≤0.2μg/L或≤0.1μg/L。

[0562] 在某些实施方案中,放射性核素组合物的特征在于包含Ni≤1μg/L。在某些实施方案中,镍的含量为≤4.5μg/L、≤4.4μg/L、≤4.3μg/L、≤4.2μg/L、≤4.1μg/L、≤4μg/L、≤3.9μg/L、≤3.8μg/L、≤3.7μg/L、≤3.6μg/L、≤3.5μg/L、≤3.4μg/L、≤3.3μg/L、≤3.2μg/L、≤3.1μg/L、≤3μg/L、≤2.9μg/L、≤2.8μg/L、≤2.7μg/L、≤2.6μg/L、≤2.5μg/L、≤2.4μg/L、≤2.3μg/L、≤2.2μg/L、≤2.1μg/L、≤2μg/L、≤1.9μg/L、≤1.8μg/L、≤1.7μg/L、≤1.6μg/L、≤1.5μg/L、≤1.4μg/L、≤1.3μg/L、≤1.2μg/L、≤1.1μg/L、≤1μg/L、≤0.9μg/L、≤0.8μg/L、≤0.7μg/L、≤0.6μg/L、≤0.5μg/L、≤0.4μg/L、≤0.3μg/L、≤0.2μg/L或≤0.1微克/升。

[0563] 在某些实施方案中,放射性核素组合物是如上所述的实施方案,其进一步特征在于以下一项或多项:EoB+2小时时的放射性浓度为0.60-0.66GBq/mL;在EoB+2小时时摩尔活度为10-100MBq/nmol;以及在EoB+2小时时活度为>500MBq。如上所述的实施方案,其进一步特征在于以下一项或多项:在EoB+2小时时放射性浓度为>25MBq/mL、在EoB+2小时时摩尔活度为10-150MBq/nmol以及在EoB+2小时时活度为>150MBq。

[0564] 如上所述的实施方案,其进一步特征在于以下一项或多项:EoB+2小时时的放射性浓度为0.60-0.66GBq/mL;EoB+2小时时的摩尔活度为10-100MBq/nmol;以及合成结束时的活度为>500MBq。

[0565] 4.5.3.放射性浓度

[0566] 放射性浓度是每单位体积[^{61}Cu]$CuCl_2$起始材料的放射性总量。

[0567] 在某些实施方案中,≥0.5GBq/mL,例如≥1GBq/mL、≥1.5GBq/mL、≥2.0GBq/mL、≥3.0GBq/mL、≥4.0GBq/mL、≥5.0GBq/mL、≥6.0GBq/mL、≥7.0GBq/mL、≥8.0GBq/mL、≥9.0GBq/mL或≥10.0GBq/mL。

[0568] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度为0.5至10.0GBq/mL,例如1.0至10.0GBq/mL、2.0至10.0GBq/mL、3.0至10.0GBq/mL、4.0至10.0GBq/mL、5.0至10.0GBq/mL、6.0至10.0GBq/mL、7.0至10.0GBq/mL、8.0至10.0GBq/mL、9.0至10.0GBq/mL、0.5至5.0GBq/mL、1.0至5.0GBq/mL、2.0至5.0GBq/mL、3.0至5.0GBq/mL或4.0至5.0GBq/mL毫升。

[0569] 在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度为0.5至1.9GBq/mL、0.55至1.85GBq/mL、0.6至1.8GBq/mL、0.65至1.75GBq/mL、0.7至1.7GBq/mL、0.75至1.65GBq/mL、0.8至1.6GBq/mL、0.85至1.55GBq/mL、0.9至1.5GBq/mL、0.95至1.45GBq/mL、1至1.4GBq/mL、1.05至1.35GBq/mL、1.1至1.3GBq/mL、1.15至1.25GBq/mL、0.6至1.3GBq/mL,0.65至1.25GBq/mL、0.7至1.2GBq/mL、0.75至1.15GBq/mL、0.8至1.1GBq/mL或0.85至

1.05GBq/mL。

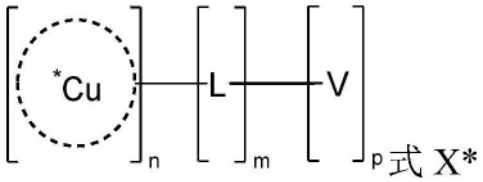
[0570] 在某些实施方案中,所提供的药物制剂组合物的特征是放射性浓度为0.3至0.75GBq/mL。

[0571] 所得药物组合物的放射性浓度将被稀释3至10倍,只要放射性浓度≥8MBq/mL。在某些实施方案中,所提供的组合物的特征在于放射性浓度为8至20MBq/mL、9至19MBq/mL、10至18MBq/mL、11至19MBq/mL、12至18MBq/mL、13至15MBq/mL、14至15MBq/mL、8至14MBq/mL、8至13MBq/mL、8至12MBq/mL、8至11MBq/mL、8至10MBq/mL、8至9MBq/mL、9至14MBq/mL、10至13MBq/mL或11至12MBq/mL。

[0572] 4.6.列举的实施方案

[0573] 列举的实施方案A组

[0574] 实施方案1a:化合物,其中该化合物具有式X*:

[0575] 

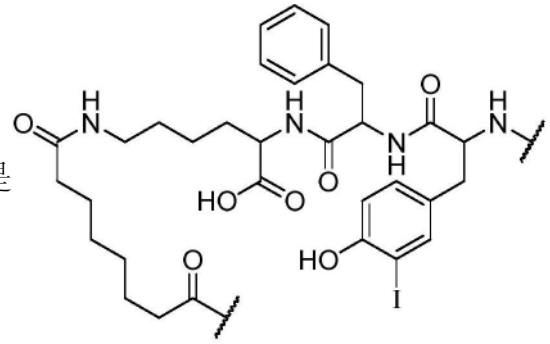
式 X*

[0576] 或为其药学上可接受的盐,

[0577] 其中:

[0578] 螯合部分是NODAGA;

[0579] *Cu为^{61}Cu或^{67}Cu;

[0580] L是 

;

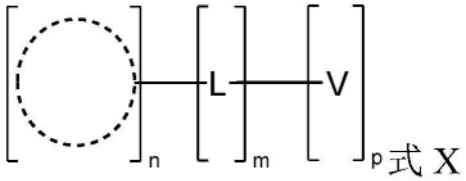
[0581] V是与PSMA结合的靶向部分;

[0582] n是1;

[0583] m是1;并且

[0584] p 1。

[0585] 实施方案1b:任一前述实施方案的化合物,其中该化合物具有式X:

[0586] 

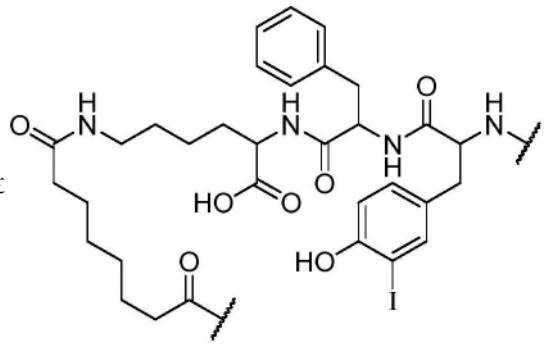
式 X

[0587] 或为其药学上可接受的盐,

[0588] 其中:

[0589] 螯合部分是NODAGA;

[0590] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素；

[0591] L是  ；

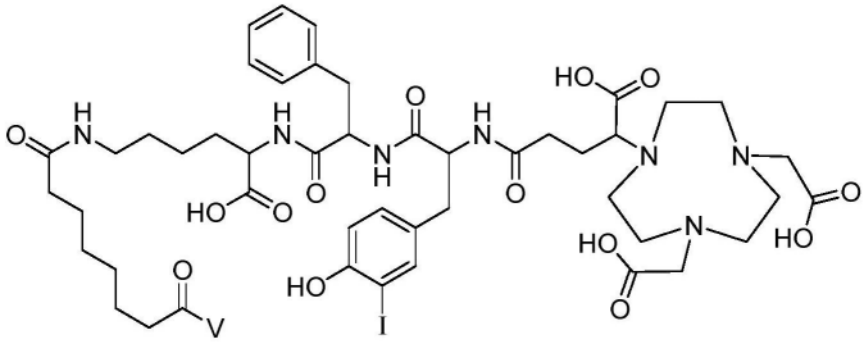
[0592] V是与PSMA结合的靶向部分；

[0593] n是1；

[0594] m是1;并且

[0595] p 1。

[0596] 实施方案1.任一前述实施方案的化合物,其中该化合物具有式10：

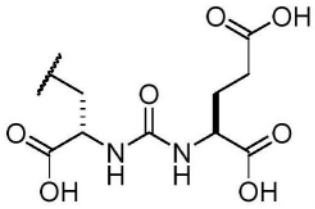
[0597]  式 10

[0598] 或为其药学上可接受的盐；

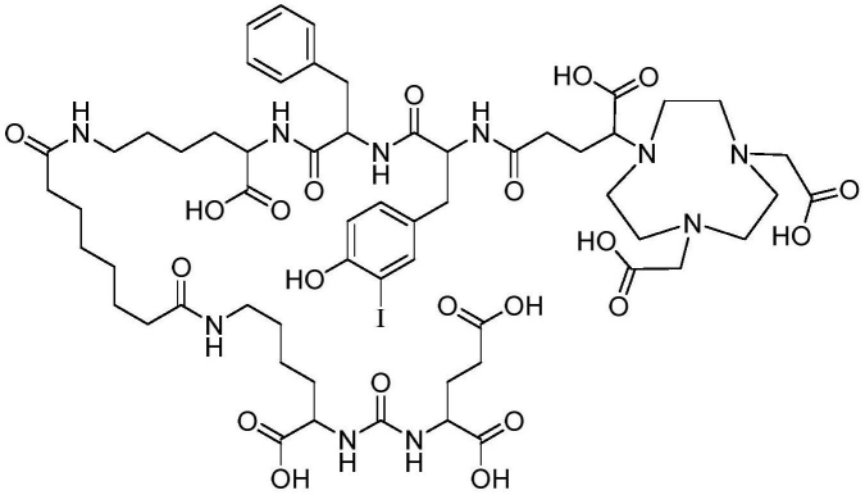
[0599] 其中V包含与PSMA结合的靶向部分。

[0600] 实施方案2.任一前述实施方案的化合物,其中V包含用于结合PSMA的工具。

[0601] 实施方案3.任一前述实施方案的化合物,其中V包含以下结构：

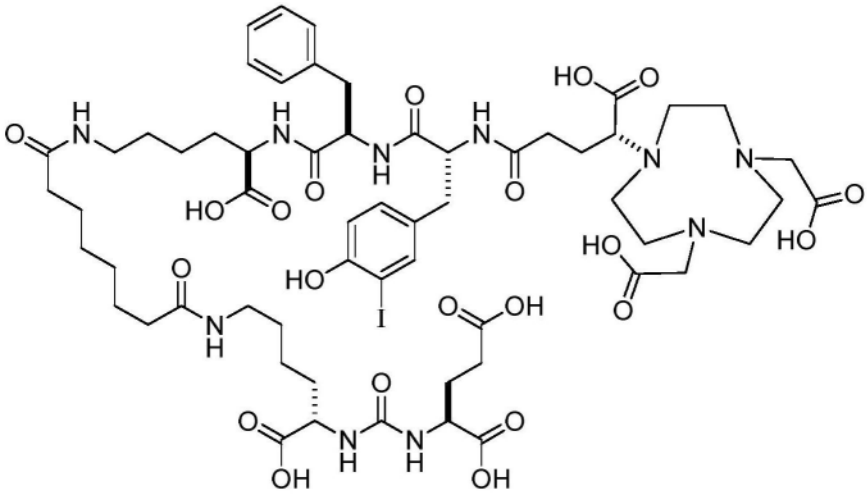
[0602]  。

[0603] 实施方案4.该化合物任一前述实施方案,其中所述化合物具有以下结构：

[0604] 

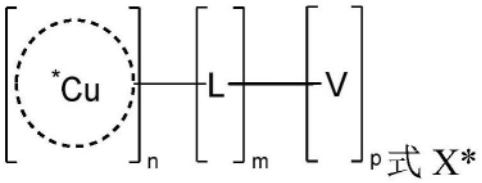
[0605] 或为其药学上可接受的盐。

[0606] 实施方案5.任一前述实施方案的化合物,其中该化合物具有以下结构:

[0607] 

[0608] 或为其药学上可接受的盐。

[0609] 实施方案6a:任一前述实施方案的化合物,其中该化合物具有式X*:

[0610] 

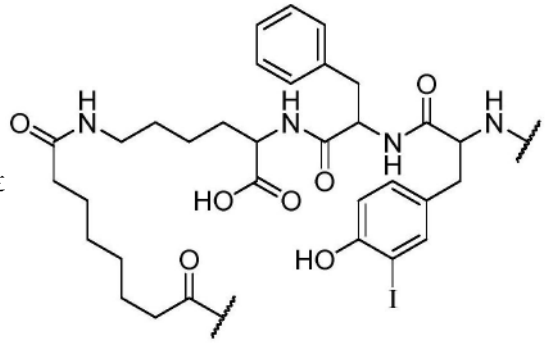
式 X*

[0611] 或为其药学上可接受的盐,

[0612] 其中:

[0613] 螯合部分是NODAGA;

[0614] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素;

[0615] L是  ;

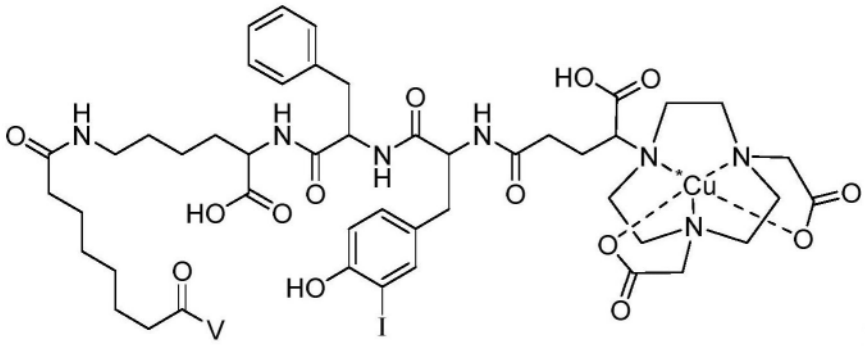
[0616] V是与PSMA结合的靶向部分;

[0617] n是1;

[0618] m是1;并且

[0619] p 1。

[0620] 实施方案6.任一前述实施方案的化合物,其包含被实施方案1的化合物螯合的铜原子,其中所述化合物具有式10*的结构:

[0621]  式 10*

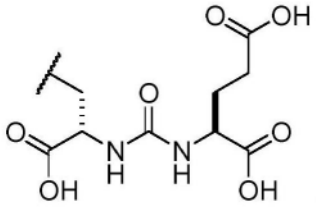
[0622] 或为其药学上可接受的盐;

[0623] 其中*Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素。

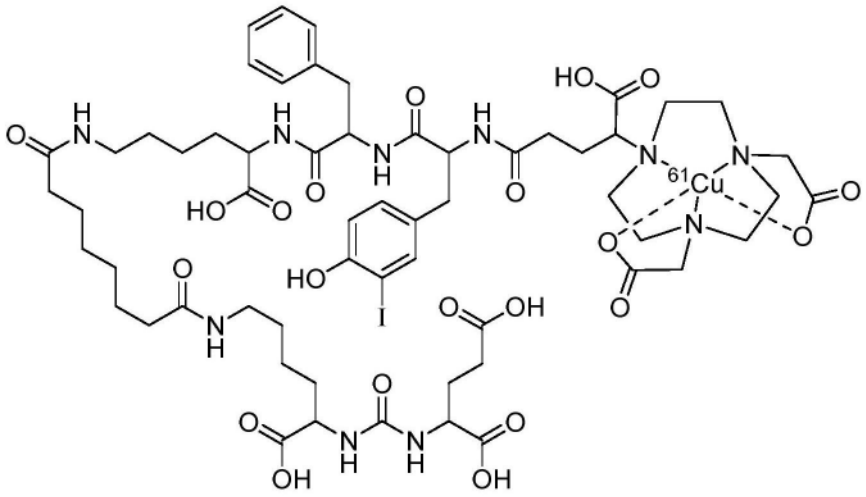
[0624] 实施方案7.实施例6a或6的化合物,其中*Cu是^{61}Cu。

[0625] 实施方案8.实施例6a或6的化合物,其中*Cu是^{67}Cu。

[0626] 实施方案9.任一前述实施方案的化合物,其中V包含以下结构:

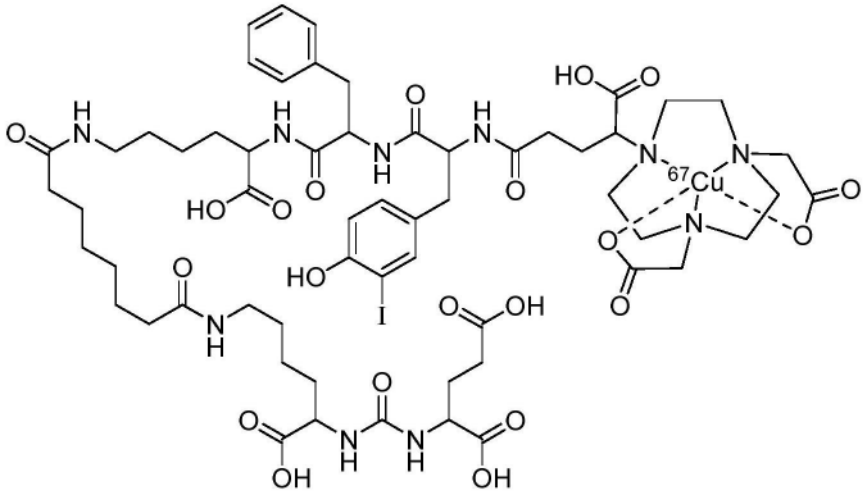
[0627]  。

[0628] 实施方案10.实施方案1-6和8-9的化合物,其中该化合物具有以下结构:

[0629] 

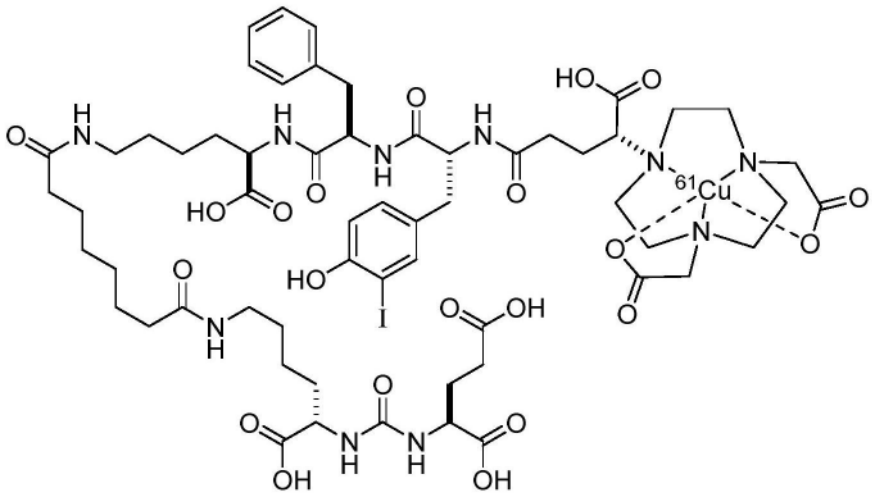
[0630] 或为其药学上可接受的盐。

[0631] 实施方案11.实施方案1-7和9的化合物,其中该化合物具有以下结构:

[0632] 

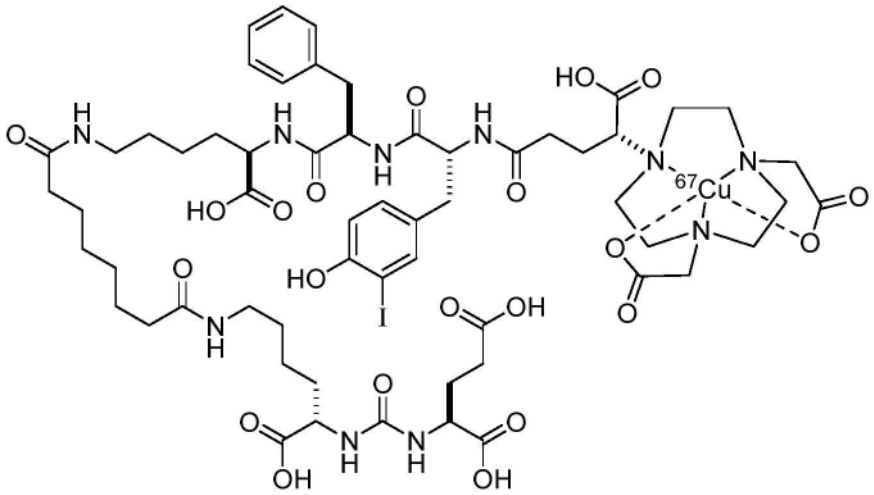
[0633] 或为其药学上可接受的盐。

[0634] 实施方案12.实施方案10的化合物,其中所述化合物具有以下结构:

[0635] 

[0636] 或为其药学上可接受的盐。

[0637] 实施方案13.实施方案11的化合物,其中该化合物具有如下结构:

[0638] 

[0639] 或为其药学上可接受的盐。

[0640] 实施方案14.药物组合物,其包含前述任一实施方案的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物的特征在于以下一项或多项:

[0641] 摩尔活度≥3MBq/nmol;

[0642] 放射化学纯度≥91%;

[0643] 放射性浓度≥8MBq/mL;

[0644] 合成结束时(EoB加2小时)化合物的放射性核素纯度≥95%;以及

[0645] pH为4-7。

[0646] 实施方案15.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于摩尔活度≥3MBq/nmol,例如≥10MBq/nmol、10至250MBq/nmol、20至250MBq/nmol、50至250MBq/nmol、50至200MBq/nmol、50至150MBq/nmol、50至100MBq/nmol、100至250MBq/nmol、100至150MBq/nmol、150至250MBq/nmol、150至200MBq/nmol或200至250MBq/nmol。

[0647] 实施方案16.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于放射化学纯度≥91%,例如≥95%、≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%或≥99.5%。

[0648] 实施方案17.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于放射性浓度≥8MBq/mL,例如8至400MBq/mL、8至350MBq/mL、8至300MBq/mL、8至250MBq/mL、8至200MBq/mL、8至150MBq/mL、8至100MBq/mL、8至100MBq/mL、8至50MBq/mL、8至25MBq/mL或8至15MBq/mL。

[0649] 实施方案18.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于合成结束时化合物的放射性核素纯度≥95%,例如≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%、≥99.1%、≥99.2%、≥99.3%、≥99.4%、≥99.5%、≥99.6%、≥99.7%、≥99.8%、≥99.9%或≥99.99%。

[0650] 实施方案19.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于合成结束时(EoB加2小时)放射性钴化合物总和的放射性核素纯度≤0.05%,例如≤0.04%、≤0.03%、≤0.02%或≤0.01%。

[0651] 实施方案20.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于pH为4-7。

[0652] 实施方案21.组合物,其包含前述任一实施方案的化合物和药学上可接受的赋形

剂,其中该组合物的特征在于以下一项或多项:

[0653] 摩尔活度≥20MBq/nmol;

[0654] 放射化学纯度≥91%;

[0655] 放射性浓度为8至100MBq/mL;

[0656] 合成结束时(EoB加2小时)化合物的放射性核素纯度≥95%;以及

[0657] pH为4-7。

[0658] 实施方案22.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于摩尔活度≥20MBq/nmol,例如20至250MBq/nmol、50至250MBq/nmol、50至200MBq/nmol、50至150MBq/nmol、50至100MBq/nmol、100至250MBq/nmol、100至150MBq/nmol、150至250MBq/nmol、150至200MBq/nmol或200至250MBq/nmol。

[0659] 实施方案23.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于放射化学纯度≥91%,例如≥95%、≥95.5%、≥96.0%、≥96.5%、≥97.0%、≥97.5%、≥98.0%、≥98.5%、≥99.0%或≥99.5%。

[0660] 实施方案24.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于放射性浓度为8至100MBq/mL,例如8至15MBq/mL。

[0661] 实施方案25.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于合成结束时化合物的放射性核素纯度≥95.0%,例如≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%、≥99.1%、≥99.2%、≥99.3%、≥99.4%、≥99.5%、≥99.6%、≥99.7%、≥99.8%或≥99.9%。

[0662] 实施方案26.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于合成结束时(EoB加2小时)放射性钴化合物总和的放射性核素纯度≤0.05%,例如≤0.04%、≤0.03%、≤0.02%或≤0.01%。

[0663] 实施方案27.产生受试者的一个或多个图像的方法,其包括:

[0664] 向该受试者施用有效量的根据实施方案14的组合物;以及

[0665] 生成受试者的身体至少一部分的一个或多个图像。

[0666] 实施方案28.实施方案27的方法,其中使用正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成一个或多个图像。

[0667] 实施方案29.治疗癌症患者的方法,其包括向所述患者施用有效量的实施方案21的组合物。

[0668] 实施方案30.治疗诊断方法,其包括:

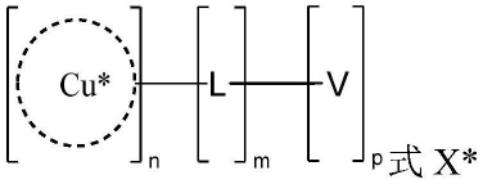
[0669] (a)向该受试者施用有效量的根据实施方案14所述的组合物;

[0670] (b)产生受试者的身体至少一部分的一个或多个图像;以及

[0671] (c)向该受试者施用有效量的包含任一前述实施方案的化合物的组合物。

[0672] 列举的实施方案B组

[0673] 实施例1a.包含化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述化合物具有式X*:

[0674] 

式 X*

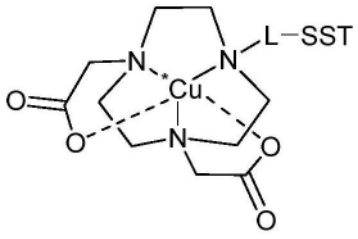
[0675] 或为其药学上可接受的盐，

[0676] 其中:螯合部分是NODAGA;

[0677] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素;

[0678] L是连接基部分;V是与SSTR结合的靶向部分SST;n为1;m为1;p为1。

[0679] 实施方案1.药物组合物,其包含化合物和药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物具有式20:

[0680] 

式 20

[0681] 或为其药学上可接受的盐;

[0682] 其中:

[0683] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素;

[0684] L是键或连接基部分;并且

[0685] SST是与促生长素抑制素受体结合的靶向部分。

[0686] 实施方案2.实施方案1的组合物,其中所述组合物的特征在于以下一项或多项:

[0687] 摩尔活度≥3MBq/nmol;

[0688] 放射化学纯度≥91%;

[0689] 放射性浓度≥8MBq/mL;

[0690] 合成结束时(EoB加2小时)化合物的放射性核素纯度≥95%;以及

[0691] pH值为4-7。

[0692] 实施方案3.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于摩尔活度≥3MBq/nmol,例如≥10MBq/nmol、10至250MBq/nmol、20至250MBq/nmol、50至250MBq/nmol、50至200MBq/nmol、50至150MBq/nmol、50至100MBq/nmol、100至250MBq/nmol、100至150MBq/nmol、150至250MBq/nmol、150至200MBq/nmol或200至250MBq/nmol。

[0693] 实施方案4.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于放射化学纯度≥91%,例如≥95%、≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%或≥99.5%。

[0694] 实施方案5.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于放射性浓度≥8MBq/mL,例如,8至400MBq/mL、8至350MBq/mL、8至300MBq/mL、8至250MBq/mL、8至200MBq/mL、8至150MBq/mL、8至100MBq/mL、8至100MBq/mL、8至50MBq/mL、8至25MBq/mL或8至15MBq/mL。

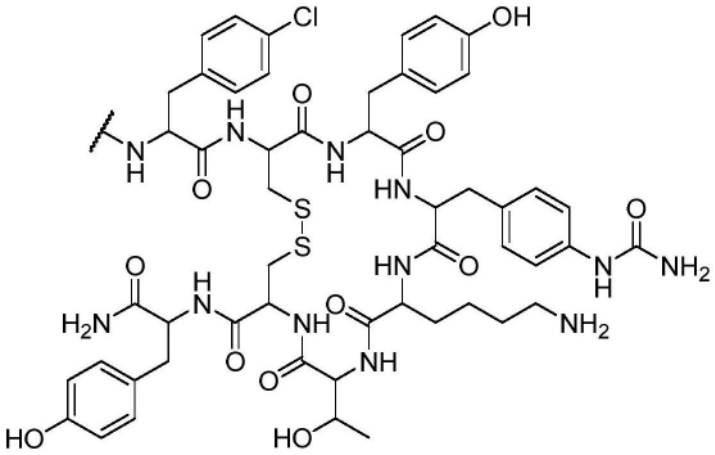
[0695] 实施方案6.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于合成结束时

化合物的放射性核素纯度≥95%,例如≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%、≥99.1%、≥99.2%、≥99.3%、≥99.4%、≥99.5%、≥99.6%、≥99.7%、≥99.8%、≥99.9%或≥99.99%。

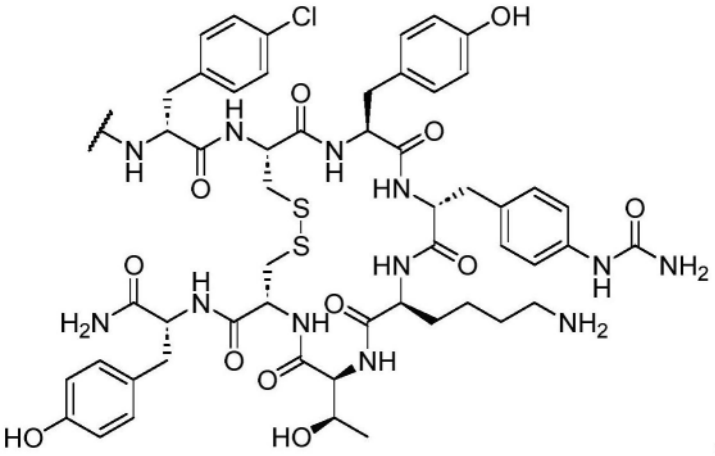
[0696] 实施方案7.任一前述实施方案的组合物,其中所述组合物的特征在于pH值为4-7。

[0697] 实施方案8.任一前述实施方案的组合物,其中SST包含用于结合促生长素抑制素受体的工具。

[0698] 实施方案9.任一前述实施方案的组合物,其中SST包含以下结构:

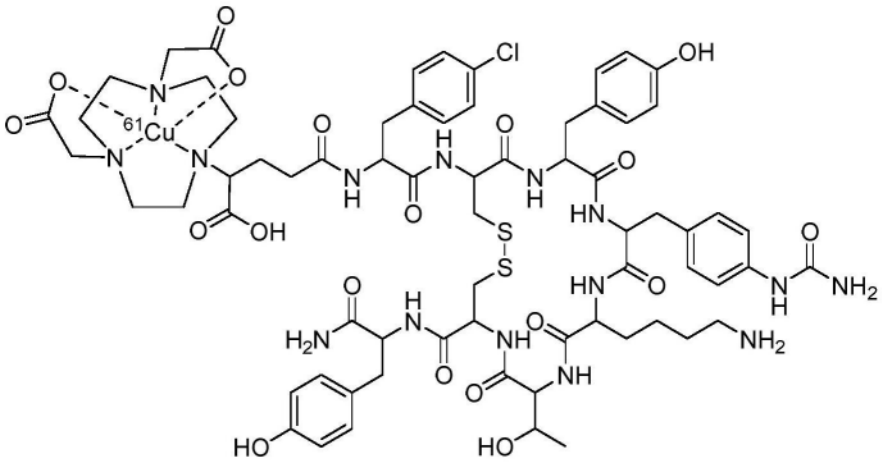
[0699] 

[0700] 实施方案10.任一前述实施方案的组合物,其中SST包含以下结构:

[0701] 

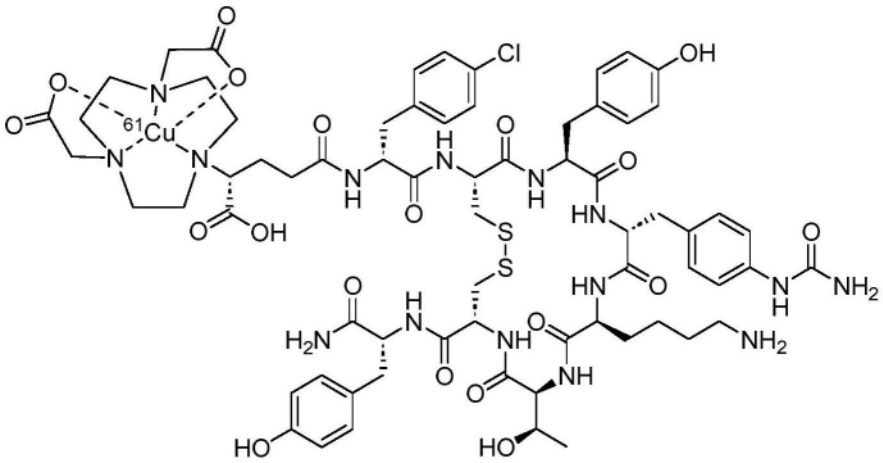
。

[0702] 实施方案11.任一前述实施方案的组合物,其中所述化合物具有以下结构:

[0703] 

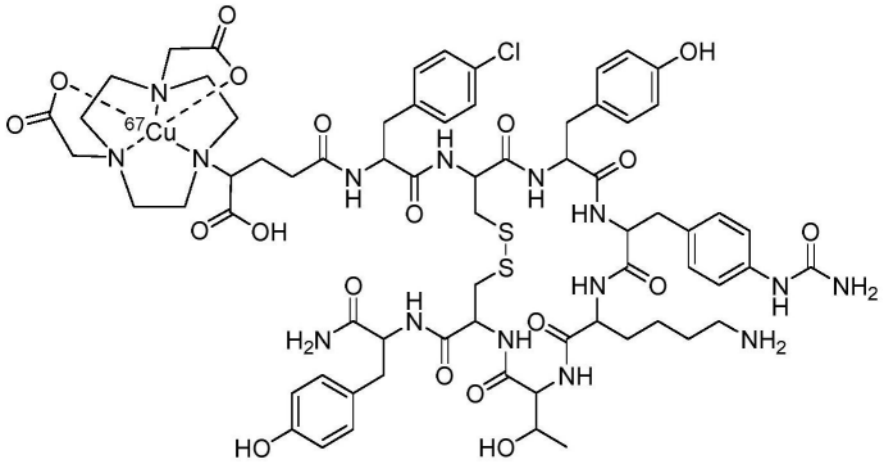
[0704] 或其药学上可接受的盐。

[0705] 实施方案12.任一前述实施方案的组合物,其中所述化合物具有以下结构:

[0706] 

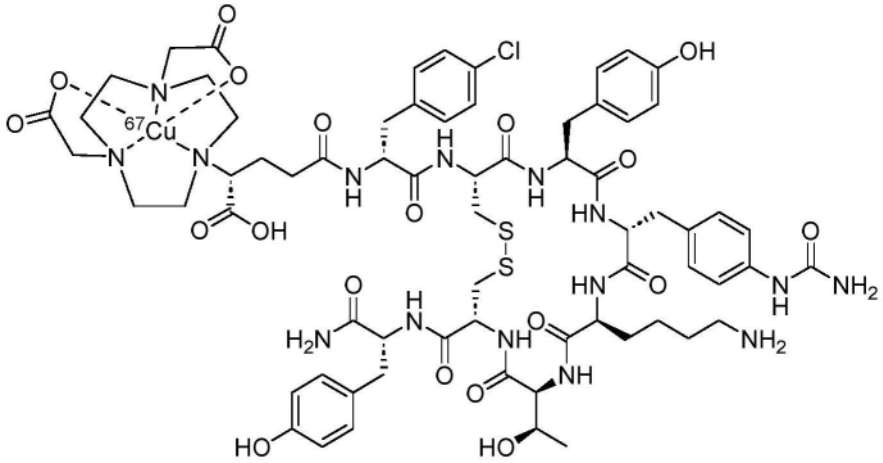
[0707] 或为其药学上可接受的盐。

[0708] 实施方案13.任一前述实施方案的组合物,其中所述化合物具有以下结构:

[0709] 

[0710] 或为其药学上可接受的盐。

[0711] 实施方案14.任一前述实施方案的组合物,其中所述化合物具有以下结构:

[0712] 

[0713] 或为其药学上可接受的盐。

[0714] 实施方案15.产生受试者的一个或多个图像的方法,其包括:

[0715] (a)向该受试者施用有效量的根据实施方案11所述的组合物;以及

[0716] (b)生成该受试者的身体至少一部分的一个或多个图像。

[0717] 实施方案16.实施方案14的方法,其中使用光子发射断层扫描术(PET)生成一个或多个图像。

[0718] 实施方案17.实施方案14的方法,其中使用单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成一个或多个图像。

[0719] 实施方案18.治疗诊断方法,其包括:

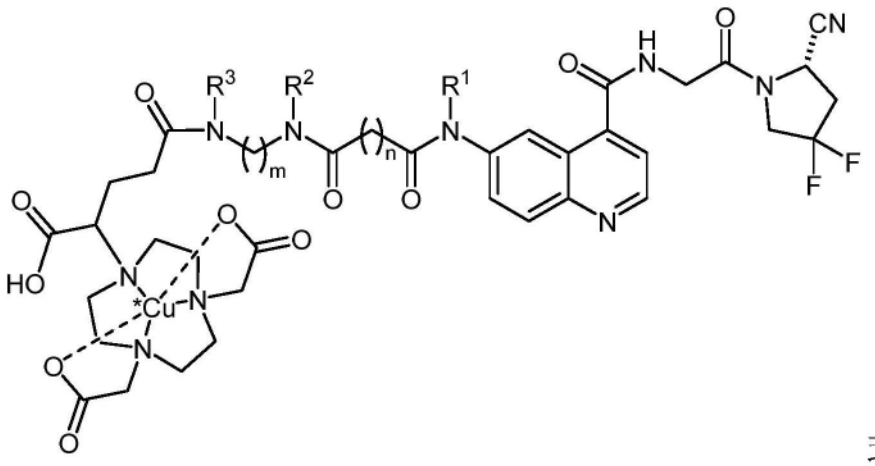
[0720] (a)向受试者施用有效量的第一药物组合物,其中所述组合物是根据实施方案11所述的组合物;

[0721] (b)产生该受试者的身体至少一部分的一个或多个图像;

[0722] (c)向该受试者施用有效量的包含化合物的第二药物组合物,其中所述化合物为实施方案1中所定义的式20的化合物或为其药学上可接受的盐。

[0723] 列举的实施方案C组

[0724] 实施方案1.药物组合物,其包含化合物和药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物具有式30:

[0725] 

式 30

[0726] 其中:

[0727] R^1是R^a;

[0728] R^2和R^3各自为R^a或与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环;

[0729] R^a每次出现独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基,其任选地被一个或多个选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3$ R'、-SOR'和$-SO_2R'$的取代基取代,其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基;

[0730] n是1至20的整数;

[0731] m是1至20的整数;并且

[0732] *Cu是选自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu和^{67}Cu的铜放射性核素;

[0733] 或为其药学上可接受的盐;并且

[0734] 其中所述组合物的特征在于以下一项或多项:

[0735] 摩尔活度≥3MBq/nmol;

[0736] 放射化学纯度≥91%;

[0737] 放射性浓度≥8MBq/mL;且

[0738] 合成结束时(EoB加2小时)化合物的放射性核素纯度≥95%。

[0739] 实施方案2.实施方案1的组合物,其中R^1为甲基或H。

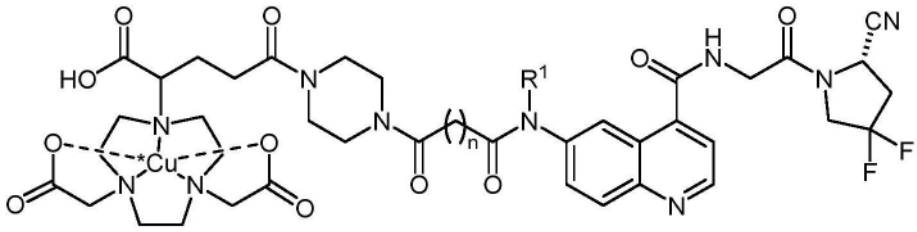
[0740] 实施方案3.实施方案1或2的组合物,其中R^2为H且R^3为H。

[0741] 实施方案4.实施方案1或2的组合物,其中R^2和R^3与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环。

[0742] 实施方案5.实施方案4的组合物,其中C_{2-9}杂环是选自哌嗪、六氢嘧啶、六氢哒嗪、1,2,3-三嗪烷、1,2,4-三嗪烷和1,3,5-三嗪烷的6元杂环。

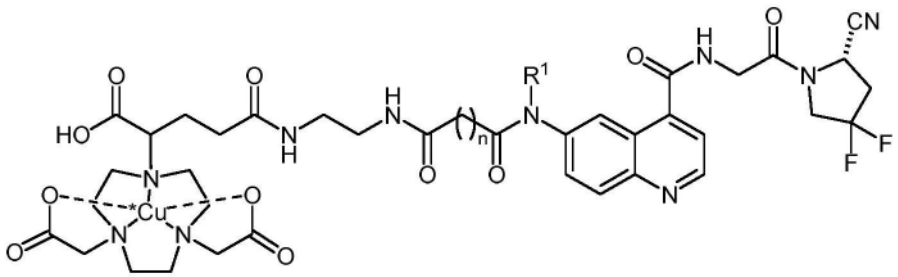
[0743] 实施方案6.实施方案1-5中任一项的组合物,其中放射性核素选自^{61}Cu和^{67}Cu。

[0744] 实施方案7.实施方案1-6中任一项的组合物,其中所述化合物具有式30a或式30b:



(式30a)

[0745]



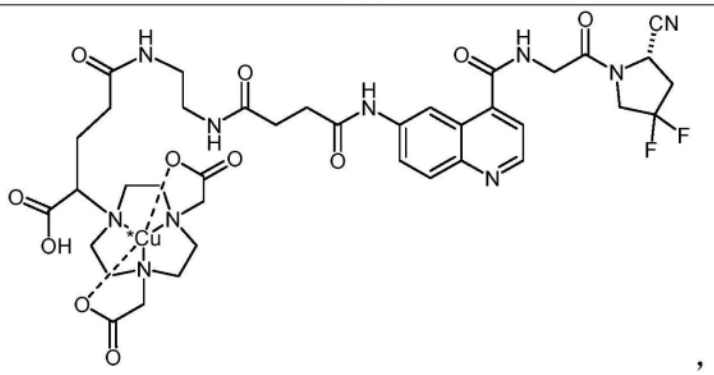
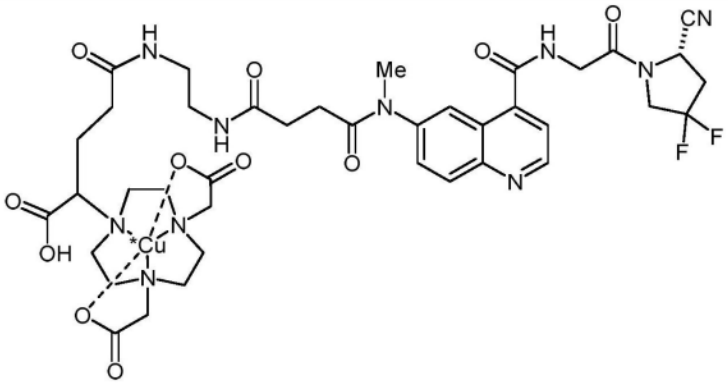
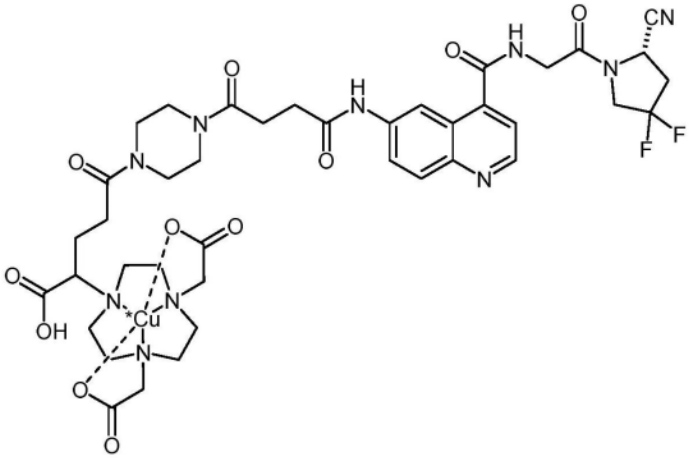
(式30b)。

[0746] 实施方案8.实施方案7的组合物,其中R^1为H或甲基。

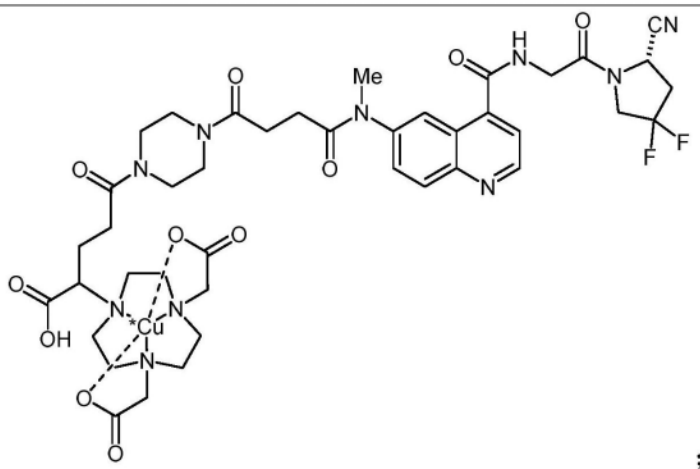
[0747] 实施方案9.实施方案7或8的组合物,其中放射性核素选自^{61}Cu和^{67}Cu。

[0748] 实施方案10.实施方案1-9中任一项的组合物,其中所述化合物选自:

[0749]

化合物	结构
*Cu-NODAGA-F1	 ,
*Cu-NODAGA-F2	 ,
*Cu-NODAGA-F3	 , 和

[0750]

*Cu-NODAGA-F4	 ;

[0751] 或为其药学上可接受的盐。

[0752] 实施方案11.实施方案1-10中任一项的组合物,其中所述组合物的摩尔活度为≥3MBq/nmol,例如≥10MBq/nmol、10至250MBq/nmol、20至250MBq/nmol、50至250MBq/nmol、50至200MBq/nmol、50至150MBq/nmol、50至100MBq/nmol、100至250MBq/nmol、100至150MBq/nmol、150至250MBq/nmol、150至200MBq/nmol或200至250MBq/nmol。

[0753] 实施方案12.实施方案1-11中任一项的组合物,其中所述组合物具有≥91%,例如≥95%、≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%或≥99.5%的放射化学纯度。

[0754] 实施方案13.实施方案1-12中任一项的组合物,其中所述组合物的放射性浓度≥8MBq/mL,例如8至400MBq/mL、8至350MBq/mL、8至300MBq/mL、8至250MBq/mL、8至200MBq/mL、8至150MBq/mL、8至100MBq/mL、8至100MBq/mL、8至50MBq/mL、8至25MBq/mL或8至15MBq/mL。

[0755] 实施方案14.实施方案1-13中任一项的组合物,其中所述组合物的特征在于合成结束时化合物的放射性核素纯度≥95%,例如≥95.5%、≥96%、≥96.5%、≥97%、≥97.5%、≥98%、≥98.5%、≥99%、≥99.1%、≥99.2%、≥99.3%、≥99.4%、≥99.5%、≥99.6%、≥99.7%、≥99.8%、≥99.9%或≥99.99%。

[0756] 实施方案15.实施方案1-14中任一项的组合物,其中所述组合物具有4至7的pH。

[0757] 实施方案16.产生受试者的一个或多个图像的方法,其包括:

[0758] 向该受试者施用有效量的实施方案1-15中任一项的组合物,其中放射性核素是^{61}Cu;并且

[0759] 生成受试者的身体至少一部分的一个或多个图像。

[0760] 实施方案17.实施方案16的方法,其中使用正电子发射断层扫描术(PET)、PET-计算机断层扫描术(PET-CT)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成一个或多个图像。

[0761] 实施方案18.实施方案16或17的方法,其中使用PET-CT生成一个或多个图像。

[0762] 实施方案19.治疗有需要的患者的疾病的方法,其包括向所述患者施用有效量的实施方案1的组合物,其中放射性核素是^{67}Cu。

[0763] 实施方案20.实施方案19的方法,其中所述疾病选自癌症、炎症性疾病、感染性疾病和免疫疾病。

[0764] 实施方案21.实施方案19或20的方法,其中所述疾病是癌症。

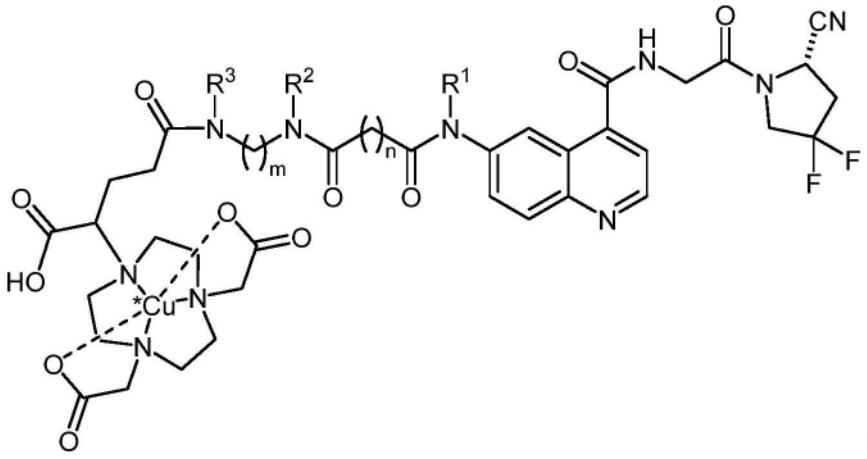
[0765] 实施方案22.实施方案20或21的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、胰腺癌、小肠癌、结肠癌、胃癌、直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌、肝细胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤细胞、膀胱癌、胆管细胞癌、肾透明细胞癌、神经内分泌肿瘤、致癌性骨软化症、肉瘤、CUP(原发灶不明癌)、胸腺癌、纤维样瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、宫颈癌和前列腺癌。

[0766] 实施方案23.治疗诊断方法,其包括:

[0767] (a)向受试者施用有效量的第一药物组合物,其中所述组合物是根据实施方案1的组合物,其中所述放射性核素是^{61}Cu;

[0768] (b)生成该受试者的一个或多个图像;以及

[0769] (c)向所述受试者施用有效量的包含化合物的第二药物组合物,其中所述化合物具有式30:

[0770] 

式 30

[0771] 其中：

[0772] R^1是R^a；

[0773] R^2和R^3各自为R^a或与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环；

[0774] R^a每次出现独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基，其任选地被一个或多个选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'和-SO_2R'的取代基取代，其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基；

[0775] n是1至20的整数；

[0776] m是1至20的整数；并且

[0777] *Cu为^{67}Cu，

[0778] 或为其药学上可接受的盐。

[0779] 实施方案24.实施方案23的方法，其中：

[0780] (a)所述第一药物组合物的化合物为^{61}[Cu]Cu-NODAGA-F1且所述第二药物组合物的化合物为^{67}[Cu]Cu-NODAGA-F1；

[0781] (b)所述第一药物组合物的化合物是^{61}[Cu]Cu-NODAGA-F2且所述第二药物组合物的化合物为^{67}[Cu]Cu-NODAGA-F2；

[0782] (c)所述第一药物组合物的化合物是^{61}[Cu]Cu-NODAGA-F3且所述第二药物组合物的化合物是^{67}[Cu]Cu-NODAGA-F3；或者

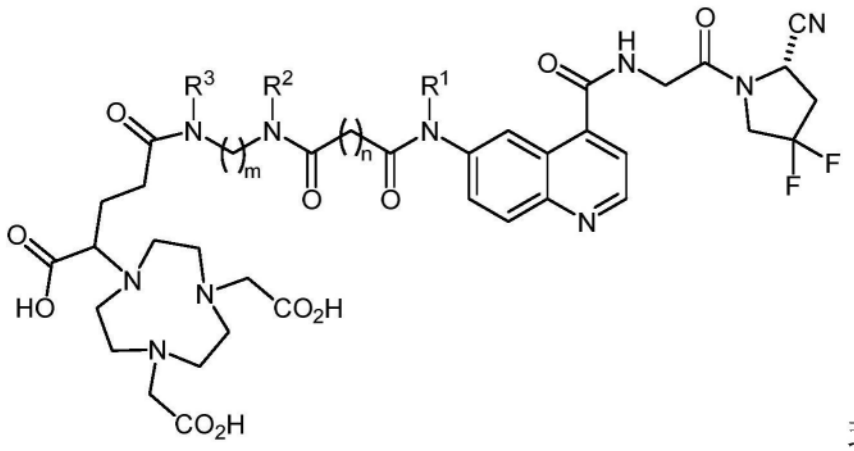
[0783] (d)所述第一药物组合物的化合物是^{61}[Cu]Cu-NODAGA-F4且所述第二药物组合物的化合物为^{67}[Cu]Cu-NODAGA-F4。

[0784] 实施方案25.实施方案23或24的方法，它还包括基于第一化合物的^{61}Cu放射性核素在受试者体内的定位存在与否，经由受试者的一个或多个图像，来确定受试者中疾病的存在与否。

[0785] 实施方案26.实施方案25的方法，其中所述疾病选自癌症、炎症性疾病、感染性疾病和免疫疾病。

[0786] 实施方案27.实施方案23-27中任一项的方法，其中通过使用正电子发射断层扫描术(PET)、PET-计算机断层扫描术(PET-CT)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)生成一个或多个图像。

[0787] 实施方案28.制备实施方案1的组合物的方法,其包括将高纯度放射性铜溶液与式40的化合物合并:

[0788] 

式40

[0789] 其中R^1为R^a;

[0790] R^2和R^3各自为R^a或与它们所连接的氮原子一起形成C_{2-9}杂环;

[0791] R^a每次出现独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}杂环基或C_{5-9}杂芳基,其任选地被一个或多个选自-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、卤素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3$ R'、-SOR'和$-SO_2R'$的取代基取代,其中R'每次出现独立地为C_{1-10}烷基或C_{3-10}环烷基;

[0792] n是1至20的整数;

[0793] m是1至20的整数;并且

[0794] 其中,高纯度放射性铜溶液的特征在于以下一项或多项:

[0795] 化学纯度以摩尔表示≥99%和/或:

[0796] Fe≤2mg/L;

[0797] ^{69}Cu和^{65}Cu合计≤1mg/L;

[0798] ZN≤2mg/L;

[0799] SN≤0.01mg/L;

[0800] Ti≤0.01mg/L;

[0801] Al≤2mg/L;

[0802] As≤1mg/L;

[0803] Ni≤1mg/L;以及

[0804] 其中Cr、Cd、Co和Y任意一种≤0.1mg/mL。

[0805] 实施方案29.实施方案28的方法,其中高纯度放射性铜溶液是$[^{61}Cu]CuCl_2$。

[0806] 实施方案30.实施方案28或29的方法,其中高纯度放射性铜溶液和式40的化合物在80-95℃的温度下合并。

5.实施例

[0807] 实验观察概述

[0808] 鉴于临床对PSMA靶向PET成像的需求不断增加,发生器产生的^{68}Ga示踪剂(2-3个患者剂量)的生产能力非常有限。^{18}F标记衍生物是一种替代方案,但这是以简便的螯合剂为基

础的试剂盒放射性标记和治疗伴侣(治疗诊断剂)的可能性为代价的;^{18}F不提供选项。此外,^{18}F-PSMA放射示踪剂的缺陷引起担忧。^{61}Cu可以在回旋加速器中大规模生产,允许基于试剂盒的放射性标记,并且由于半衰期更长,其分布半径大于^{68}Ga或^{18}F。此外,与现有的PSMA放射示踪剂相比,这可以实现延迟成像,其能够导致图像对比度提高,而不会给患者带来额外的辐射负担。

[0809] 作为概念验证,通过螯合剂(例如NODAGA)和连接基部分将^{61}Cu螯合到靶向部分(例如PSMA-I&T、SS类似物或FAP抑制剂)。本申请中报告,在室温下几分钟内用^{61}Cu标记靶向螯合剂构建体,使生产PET示踪剂的程序快速且简单,遵循"混合和摇晃"方法,无需昂贵的基础设施,如模块辅助放射性合成或纯化系统(常规用于^{18}F和通常用于^{68}Ga放射示踪剂)。该方法为放射药剂师/从业者在一个工作日内用一批^{61}Cu现场生产多个(超过三个)患者剂量提供了增加的灵活性(与^{68}Ga,最多1-3个剂量形成鲜明对比)。

[0810] 通过NODAGA螯合剂,可以将具有相同靶向部分(PSMA-I&T、促生长素抑制素类似物或FAP抑制剂)的构建体缀合,形成一种放射示踪剂,该示踪剂包含相同化学元素的治疗性放射性核素,即^{67}Cu,^{67}Cu是一种β射线发射体,可用于放射治疗。由于属于同一种化学元素,^{67}Cu能够以与^{61}Cu非常相同的化学方式与螯合剂和靶向部分结合。导致化学上相同的放射治疗形式的伴随放射示踪剂[^{67}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-LM3、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F3和[^{67}Cu]Cu-NODAGA-F4和[^{67}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46。这些治疗化合物具有与PET放射示踪剂相同的特性和全身分布,包括抗原靶向病变。此外,与^{177}Lu相比,^{67}Cu的半衰期更短($t_{1/2}$ ^{67}Cu=2.6天相对于^{177}Lu=6.7天),同时具有非常相似的β粒子的能量。因此,^{67}Cu可能更好地符合拟议示踪剂的药物动力学,它允许治疗周期之间更短的时间间隔,最后但同样重要的是,预期它对患者的辐射负担更低,并在医院废物管理方面具有更好的后勤工作。

[0811] 高纯度[^{61}Cu]$CuCl_2$

[0812] 由于放射性核素的半衰期相对短($t_{1/2}$ ^{68}Ga=68分钟;^{18}F=110分钟)和物理特性,PET示踪剂行业面临的关键挑战仍然是a)成像质量,b)以低成本供应和分配放射性药物的可靠性以及c)患者的低辐射负担。使用^{61}Cu作为正电子发射体(例如在PET示踪剂中)的独特优势将不仅确保a)由于其物理特性(低平均正电子能量)而具有良好的成像质量,而且还具有延迟成像的可能性,预期其由于从背景中洗出放射性而提高诊断灵敏度,从而提高图像对比度,b)由于其相对长的半衰期($t_{1/2}$ ^{61}Cu=205.5分钟)而具有大分布半径,同时c)仍将患者的辐射负担保持在最低水平。本申请中提供了生产高纯^{61}Cu(以[^{61}Cu]$CuCl_2$形式)的新工艺的充分说明,其可高放射性浓度和高体积用于放射性药物应用中,例如用作PET示踪剂中的正电子发射体。迄今为止,尚未记录^{61}Cu,尤其是高纯度^{61}Cu在放射示踪剂中的使用。

[0813] 痕量金属和冷铜与^{61}Cu按该顺序竞争结合螯合剂(例如,NODAGA):冷Cu(II)(即,稳定的同位素)>Zn(II)>Fe(III)>Sn(IV)>Ti(IV)>Al(III.)。来自这些痕量金属和冷铜的竞争显著地降低了示踪剂的放射性标记收率和放射化学纯度,见Innovative ComplexatioNStrategies for the IntroductioNof Short-lived PET Isotopes into Radiopharmaceuticals(第105页)。痕量金属的常见来源是原料镍金属粉末本身、尤其是同位素富集的镍,试剂和所使用的仪器中的任何金属,诸如铁。纯化过程(离子交换柱)除去了除了冷金属(特别相关的是稳定的同位素^{69}Cu和^{65}Cu)之外的大部分痕量金属,该冷金属通

过作为与所期望的^{61}Cu相同的元素传递进到产物级分中。防止冷铜污染和相关化学纯度降低的一种方式是使溶解的镍原材料(稳定的同位素)通过该过程并且在镀敷之前将冷铜与镍分离(对于ICP-MS分析,见图8),并且表4显示了通过轰击铌背衬上^{nat}Ni或^{61}Ni的[^{61}Cu]$CuCl_2$的化学纯度和所得杂质分布。

[0814] 表4.由^{nat}Ni相对于^{61}Ni嬗变的^{61}Cu的化学纯度

[0815]

	ng / MBq	
	由 nat-Ni 嬗变的 Cu-61	由 Ni-61 嬗变的 Cu-61
铝（Al）	1.1	0.3
钴（Co）	N/D	0.2
铜（Cu）	0.3	0.6
铁（Fe）	1.6	1.5
铅（Pb）	0.4	0.7
镍（Ni）	3.4	0.1
锌（Zn）	0.7	0.1

[0816] 放射性核素纯度

[0817] 放射性核素纯度在放射药剂学中很重要,因为任何放射性核素杂质增加患者接受的辐射剂量并且还可能使所进行的任何成像程序的品质劣化。例如,如果存在显著水平的其他放射性核素,则生物学分布可能改变。放射性核素样品含有起源于制备过程或主要放射性同位素的衰变的一些污染物。放射性核素杂质可能作为制造过程的结果出现,例如,对于由回旋加速器所产生的核素,可能存在由于靶中的杂质或由反应的能量而产生的污染物。为了控制这些污染物对由患者所接受的辐射剂量的影响,对所允许的最大污染水平设定限值。这些限值由政府机构界定,例如,在药典专论中,并且取决于相关放射性核素和可能污染物的物理衰变特性而有所不同。在轰击之后,可以使用伽马射线谱法对样品孔进行高分辨率的放射性核素纯度的测量。然后,将长寿命同位素的活度外推回EoB或EoS或甚至到期时。由长寿命放射性核素杂质发射的高活度大大增加了管理与核素组合物接触的所有耗材的处置的成本和复杂性。

[0818] 通过天然镍和^{60}Ni的氘核辐照和^{61}Ni的质子辐照,制备了钴的长寿命同位素:^{56}Co、^{57}Co、^{58}Co和^{60}Co。其他长寿命放射性核素(诸如^{110m}Ag、^{108m}Ag和^{109}Cd)通过辐照常用的银背衬材料而产生,该银背衬材料在纯化过程期间与起始材料一起溶解。由于它们的长半衰期,与^{61}Cu相比,这些放射性核素的比例随着时间的推移而增加,降低了产物的放射性核素纯度,尤其是在使用^{nat}Ni作为起始材料时在稍后的时间点。尽管大多数钴同位素可以在纯化过程中被分离,但^{110m}Ag、^{108m}Ag和^{109}Cd最终进入^{61}Cu级分和镍溶液中,其进一步被用于经辐照的靶涂层的再循环中。当考虑到对患者的辐射负担和放射性废物的累积时,长寿命放射性核素变得有问题。第三方靶盘制造商未公布来自非铌靶盘背衬(例如,银)的污染。如由本公开所提供的,例如,鉴于亚原子粒子轰击、分离和纯化后所制备的样品的放射性核素纯度和化学纯度,制备和使用包含铌的靶盘的方法体现出优势。下文提供了已知的^{61}Cu产品(经

由Ag背衬和镀敷靶的现有技术方法制备)与如由本公开所提供的^{61}Cu的详细比较。

[0819] 考虑到这些因素,由于其在室温下和在高温下对酸的惰性性质,选择了铌背衬材料。该特性允许铌背衬材料抵抗在溶解和纯化过程期间所使用的酸性介质。通过这样做,可以在放射性金属水溶液中实现更高的放射性核素和化学纯度,最终导致由所期望的^{61}Cu同位素制备的放射性药物的更高纯度。尽管存在铌的镀敷方法,但由于镀敷的Ni材料的粘附差(如上文所讨论的),该元素尚未被用于放射性核素制备。Ni(或用于制备^{68}Ga的^{68}Zn)要求足够的粘附用于靶盘在5巴至7巴的压力下进行辐照和气动梭加速期间以及在头部处突然停止时承受得住热负荷(1200W)。然而,在另一方面,镀敷的Ni(或Zn)在溶解和纯化过程期间必须充分地溶解。尝试了等离子体涂覆的铌背衬用于镀敷镍(Ni)。然而,该工艺导致Ni从铌背衬中损失和不完全溶解。等离子体涂覆中所涉及的热过程改变了铌背衬材料的晶粒结构,导致镀敷的镍与铌之间的强结合。该强结合使得镍难以完全溶解,造成损失。等离子体涂覆工艺本身导致靶涂层的非常高的损失,使该工艺的使用不可行,尤其是在非常昂贵的高度富集的靶金属的情况下。该总结的主要参考文献是关于回旋加速器放射性核素制备的IAEA文件,IAEA RADIOISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS,REPORTS,第1期。(INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY VIENNA,2016)此外,关于用作背衬材料的铌的获得成本的货币评估显示与常用的背衬材料诸如金、银和铂(其中成本在€80至€120/背衬材料(单个靶盘)范围)相比低40%的成本。

[0820] 与此同时,与标记过程的放射化学纯度有关的元素可以通过在本申请中所描述的受控条件下制造镀敷溶液来控制。通过由例如镍的原料基础材料获取镀敷溶液,污染的可能性现在独立于外部来源和供应商。在这些情况下使用的此种材料和设备是惰性玻璃烧杯和falcon管(确保不含有任何不期望的物质)、TraceSelect纯水、纯试剂(痕量金属级)、惰性靶盘适配器和电解池(在电镀单元上)等。通过这种方式,痕量金属的污染物可以全部一起被最小化、减少或避免。99.9%纯度与99.99%纯度之间的这种差异在放射性核素的所得化学纯度中起作用并且因此在由放射性核素所制备的放射性药物的放射化学纯度中起作用,其中冷Cu、Zn、Fe、Sn、Ti或Al或其任何盐的存在是个问题,因为它们将与所期望的放射性核素(^{61}Cu)一起竞争与示踪剂中的螯合剂结合。

[0821] 镀敷的稳健性通过跌落和刮擦试验来测试。该评估确保了背衬上的电沉积基材将承受得住穿梭系统的机械冲击并且确立了在回旋加速器束下生存的概率增加。

[0822] 在某些实施方案中,在GE PET Trace回旋加速器上使用ARTMS或GE穿梭系统,将靶盘在40μA至45μA的范围内用8.4MeV氘核或在40μA至45μA下用13.2MeV氘核辐照持续120分钟的平均持续时间。

[0823] 在某些实施方案中,在GE PET Trace回旋加速器上使用ARTMS或GE穿梭系统,将靶盘在40μA至45μA的范围内用8.4MeV氘核或用10μA至100μA 13MeV质子辐照持续120分钟的平均持续时间。

[0824] 经由利用在10M HCl中的溶解体系,经历Ni从铌背衬中的溶解。然后将后续^{61}Cu在FASTlab合成单元中用两种后续离子交换树脂纯化。用于这些纯化的处理时间可以高达60分钟。

[0825] 镀敷材料的所得[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液具有1.7-4.5GBq的平均活度。该活度使用剂量校准器来测量并且其放射性核素纯度在例如瑞士的PSI由校准的γ谱仪来测量。

[0826] 进行了γ谱法测量以鉴别任何放射性核素杂质、特别是长寿命放射性核素。这些结果显示当利用本申请中所公开的方法时铌背衬材料上的^{nat}Ni和^{61}Ni的杂质相对于银背衬材料减少89.3％和94％。由瑞士的Labor Veritas对冷溶解的产物进行ICP-MS测量以根据ICH-Q3D监测产物中存在的元素杂质。所有检测到的杂质均在规定的ICH-Q3D浓度以内(见ICH-Q3DGuidelines,第25页)。

[0827] 用与如上所述相同的镀敷参数也使得能够镀敷高度富集的^{61}Ni,以使用质子辐照实现更高收率和工业生产(典型地在10μA至100μA下,13MeV质子辐照20分钟至2小时并且直至^{61}Cu的一个半衰期)。

[0828] 在将经辐照的靶盘从回旋加速器自动传输至热室坞站后,用钳子将小舱(capsule)传输至QIS溶解单元。使用1:1 7M HCl:30％ H_2O_2(超痕量分析,Merck)(4mL)将嬗变的靶金属从铌背衬材料中溶解。使酸-过氧化物混合物循环,将靶盘和靶金属表面浸没以在约60℃下以2mL/min溶解所有经辐照的元素持续约23分钟。当靶金属完全溶解时,排出含有溶解的金属的酸性溶液并且将QIS系统用10M HCl(3mL)冲洗。然后将合并的酸性溶液向前进料至FASTlab纯化单元。

[0829] 新的^{61}Cu放射示踪剂

[0830] 尚未报告包含与^{61}Cu组合的PSMA-I&T、SS(促生长素抑制素)类似物和FAP抑制剂的放射示踪剂。因此,本申请中所讨论的NODAGA-PSMA-I&T、NODAGA-LM3、NODAGA-F1、NODAGA-F2、NODAGA-F3和NODAGA-F4是新的前体或中间体。同样,放射示踪剂[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46也是新颖的。

[0831] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T:一种用于前列腺癌PET成像的新型放射示踪剂

[0832] 近几年,靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)的放射示踪剂已对前列腺癌的成像和治疗产生了影响。^{68}Ga标记的尿素基PSMA抑制剂是此类疾病实体中最常用的放射示踪剂。^{18}F标记衍生物已成为一种替代方案,主要为了满足对PSMA靶向PET成像日益增长的需求。然而,这是以简便基于螯合剂的试剂盒放射性标记和治疗伴侣(治疗诊断剂)的可能性为代价的;放射性金属是可能的选项。作为替代方案,在某些实施方案中,本申请中公开了回旋加速器生产的^{61}Cu(Eβ$^+$平均值＝500keV,Eβ$^+$最大值＝1216keV,$t_{1/2}$＝3.34h),其组合了^{18}F、基于螯合剂的放射化学和其他治疗选择(例如^{67}Cu)的有利后勤。这里报告了关于[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T放射示踪剂的最初临床前数据。

[0833] [^{61}Cu]$CuCl_2$由苏黎世大学医院回旋加速器上的辐照Ni靶材制备,然后按照先前描述的方法进行基于盒式自动分离(1)。DOTAGA-(I-y)fk(Sub-KuE)(PSMA-I&T,本申请中DOTAGA-PSMA-I&T)(2)和NODAGA-(I-y)fk(Sub-KuE)(NODAGA-PSMA-I&T)在室温(DOTAGA螯合剂为95℃)用[^{61}Cu]$CuCl_2$在pH为8的醋酸铵缓冲液中标记。两种[^{61}Cu]Cu-PSMA放射示踪剂均在体外使用LNCaP细胞并在LNCaP异种移植裸鼠中通过动态和静态PET/CT成像和生物分布研究,进行了头对头评估。

[0834] 制备了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T,其摩尔活度均为24MBq/nmol,制备后无需纯化。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T比[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T更亲水(logD分别为-2.95±0.08和-2.69±0.44)。体外实验中,这两种放射示踪剂均表现出相似的PSMA介导细胞摄取(37℃下2小时后约35％),其中50-60％被内化。[^{61}Cu]Cu-

NODAGA-PSMA-I&T与[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T的PET/CT图像显示出明显的差异。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T在肿瘤中蓄积,从注射后15分钟到60分钟逐渐增加,并在肾脏中蓄积。通过调节注射量可以降低肾脏的摄取。[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T显示出比[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T更低的肿瘤摄取量,而且更低的肾脏摄取,且在肝脏中显示出高活度。肝脏中的蓄积可能是由于[^{61}Cu]Cu-DOTAGA络合物在体内的不稳定性造成的。提供了这两种放射示踪剂在LNCaP异种移植瘤中的全面生物分布研究。

[0835] 与DOTAGA螯合剂相比,NODAGA螯合剂被证实是基于[^{61}Cu]Cu的放射示踪剂的完美匹配。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T表现出比[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T更好的特性,包括但不限于更高的肿瘤摄取和更低的背景活度,这可能归因于其更高的体内稳定性。因此,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T是基于[^{61}Cu]Cu的PSMA靶向PET成像临床转化的潜在候选药物。

[0836] [^{61}Cu]Cu-PSMA-I&T与[^{68}Ga]Ga-PSMA-I&T

[0837] 用于前列腺癌PET成像的比较

[0838] 靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)是高度相关靶向,与前列腺癌的检测和治疗(治疗诊断)高度相关。为此目的,已开发了许多低分子量PSMA抑制剂,其中[^{68}Ga]Ga-PSMA-11最近获得了批准。其他抑制剂,如[^{68}Ga]Ga-PSMA-617和[^{68}Ga]Ga-PSMA-I&T,在用^{177}Lu标记时另外提供了治疗诊断剂的可能性。鉴于临床需求的不断增长,发生器生产的^{68}Ga示踪剂(2-3个患者剂量)的生产能力引起了一些担忧。一种有价值的替代品是^{61}Cu(Eβ^+平均值=500keV,Eβ^+最大值=1216keV,$t_{1/2}$=3.34小时)。^{61}Cu可在回旋加速器中大规模生产,同时与^{68}Ga相比,其更低的能量、更长的半衰期(能够实现延迟成像),可产生更精细的成像质量。此外,^{61}Cu还具有治疗伴侣^{67}Cu。基于PSMA-I&T系统,本申请中报告了[^{61}Cu]Cu-PSMA与[^{68}Ga]Ga-PSMA的比较。

[0839] 由于与Cu-DOTAGA相比,Cu-NODAGA络合物在体内稳定,因此用NODAGA代替PSMA-I&T上的螯合剂DOTAGA(本申请中称为DOTAGA-PSMA--I&T)进行^{61}Cu标记。[^{61}Cu]$CuCl_2$是在苏黎世大学医院回旋加速器上由辐照Ni靶生产,然后进行基于盒式自动分离,如先前所述(1)。在亲脂性、LNCaP细胞体外细胞摄取、LNCaP异种移植裸鼠中的PET/CT成像和定量生物分布方面,对[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{68}Ga]Ga-DOTAGA-PSMA-I&T进行了头对头评估。结果:制备了这两种放射示踪剂,其摩尔活度均为24-30MBq/nmol。与[^{68}Ga]Ga-DOTAGA-PSMA-I&T相比,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T显示出更高的亲水性(分别地logD=-2.95±0.08和-2.79±0.41)和更高的体外细胞摄取(37℃下1小时后为26.6±0.9%,12±1.9%被内化,分别对比细胞摄取20.6±2.3%,内化部分9.8±1.3%)。注射后1小时的PET/CT图像显示这两种放射示踪剂的生物分布模式相同,特征在于主要在肿瘤中蓄积-[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T显示更高的摄取-以及在肾脏中蓄积。在注射后4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T的生物分布模式在PET/CT图像上是相同的。通过增加注射量(200至400至1000pmol),可以显著降低[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T的肾脏摄取,在注射后1小时96%分别降至72%至34% IA/g。结论:就全身分布而言,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T在PET/CT图像上与[^{68}Ga]Ga-DOTAGA-PSMA-I&T相比效果相当,同时显示出更高的肿瘤摄取并提供了延迟成像的可能性。与已建立的[^{68}Ga]Ga-PSMA示踪剂相比,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T被考虑用于临床评估。参考文献:1.J.Svedjehed等人,EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry 2020;5:21。

[0840] 本申请中提供了制造用于医用回旋加速器(粒子加速器)的靶盘的方法、使用该靶

盘生产高纯度放射性铜组合物的方法;制备靶向螯合剂构建体的方法和使用高纯度放射性铜组合物制备放射示踪剂的方法。本申请中还提供了各种临床前研究中的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46构建体的体外和体内广泛表征;包括[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T与目前临床中使用的以下放射示踪剂的直接比较:[^{68}Ga]Ga-PSMA-I&T、[^{68}Ga]Ga-PSMA-11和[^{18}F]F-PSMA-1007。(关于[^{18}F]F-PSMA-1007的已知结构,参见Katzschmann等人2021Pharmaceuticals 14(3):188)还提供了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC与[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3与[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC(目前在临床使用)的直接比较以及放射示踪剂[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3的工艺开发,准备I期临床试验(正在进行)。

[0841] 5.1.实施例1.来自Ni/Nb靶盘的高纯度[^{61}Cu]$CuCl_2$

[0842] 5.1.1.制备镀敷溶液

[0843] 5.1.1.1缓冲溶液的制备

[0844] 将氯化铵(4.6g,Aldrich:326372,Trace Select)称重到干净的(无金属)Falcon管(50mL)中,并且添加先前清洁过的磁力搅拌棒。在一个等分试样中添加6mL的Trace Select水(Honeywell 95305)以冲洗Falcon的壁,以防任何盐粘至Falcon管壁。用带有相应移液器吸头的1000μL移液器添加1mL的28%氢氧化铵(Sigma 338818),8次。将Falcon的盖子闭合,并且使Falcon依次涡旋(1-2分钟)(浸入超声波浴中是可能的替代方案,持续1-2分钟)并且振荡,直到所有盐都溶解。也可以使Falcon管升温(例如,通过在双手之间滚动)以提高溶解度、温度(例如,约23℃,优选地在23℃-25℃之间)。在盐完全溶解之后,需要通过在室温下对溶液进行pH测量(例如,用电子pH计)来验证pH验收标准,pH范围为9.28-9.62。将Falcon管用石蜡膜封闭并且在室温下储存。在使用之前,重新溶解任何固体盐形成。

[0845] 5.1.1.2硝酸镍镀敷溶液的制备

[0846] 将50mL玻璃烧杯用硝酸(Trace Select)洗涤,随后用水(Trace Select)洗涤。在通风橱中,通过将烧杯放置在设定至150℃的加热板上来干燥烧杯。向烧杯中添加210μg的天然(同位素分布)镍(粉末,Sigma-Aldrich<50μm,99.7%痕量金属基准,除了铁之外基本上不含任何杂质。铜杂质的量<0.3ppm。)称重到烧杯中,并且使用移液器添加4mL的65%硝酸。将烧杯放回主动式加热板上并且将搅拌设定至300rpm。确保通风橱的通风功能正常(NO_2的释放)。在溶解期间,溶液变绿。通过蒸发将溶液减少至≈600μL的体积并且从加热板拿开以冷却至室温。将剩余溶液转移至50mL无金属的Falcon管中。将玻璃烧杯以0.8mL、1mL和1mL的步阶用总共2.8mL的Trace Select水冲洗,其中在添加下一个洗涤级分之前将每个步阶转移至Falcon管中。将缓冲溶液(4mL)、11mL的Trace Select水和3mL的28%氢氧化铵(Sigma 338818)添加至Falcon管中。测量溶液的pH并且通过使用无菌B-Braun注射器添加28%氢氧化铵(Aldrich 338818)调节至所需pH。

[0847] 5.1.1.3制备^{60}Ni和^{61}Ni电镀溶液的合适起始材料的实例

[0848] 以下是^{60}Ni和^{61}Ni的实例批次(如由美国Isoflex于2018年3月所提供的证书):

[0849] 表5.

[0850]

同位素	^{61}Ni									
富集	86.20%									
形式	金属锭/粉末									
证书	6275									
同位素分布	同位素	Ni-58	Ni-60	Ni-61	Ni-62	Ni-64				
	含量(%)	1.17	0.8	86.2	11.7	0.14				
化学掺合物	元素	Al	Bi	Ca	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	K	Mg
	含量(ppm)	10	<10	20	10	<10	<10	20	40	<10	<50
	元素	Mo	Mn	Na	Pb	Si	Sn	Zn			
	含量(ppm)	<8	<50	<10	<10	20	30	50			

[0851] 表6.

[0852]

同位素	^{61}Ni										
富集	99.39%										
形式	金属粉末										
证书	TBD/未指定										
同位素分布	同位素	Ni-58	Ni-60	Ni-61	Ni-62	Ni-64					
	含量(%)	0.01	0.29	99.39	0.29	0.02					
化学掺合物	元素	Al	Co	Cr	Cu	Fe	Mg	Mn	Pb	Si	Ti
	含量(ppm)	12	<10	<10	14	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	元素	Zn	C	S							
	含量(ppm)	<10	157	<10							

[0853] 表7.

[0854]

同位素	^{60}Ni										
富集	99.31%										
形式	金属粉末										
证书	TBD/未指定										
同位素分布	同位素	Ni-58	Ni-60	Ni-61	Ni-62	Ni-64					
	含量(%)	0.21	99.31	0.46	0.015	0.005					
化学掺合物	元素	Al	Co	Cr	Cu	Fe	Mg	Mn	Pb	Si	Ti
	含量(ppm)	<10	70	20	25	<10	<10	<10	<10	15	<10
	元素	Zn	C	S	P						
	含量(ppm)	15	114	20	30						

[0855] 来自Sigma-Aldrich的天然镍的样品除了铁之外基本上不含任何杂质。铜杂质的量<0.3ppm。请见如实施例2中所描述的分析证书。天然Ni的另外合适来源包括:

[0856] 镍粉末,<50μm,99.7%痕量金属基准

[0857] 镍棒,直径6.35mm,=99.99%痕量金属基准

[0858] 镍箔,厚度0.5mm,99.98%痕量金属

[0859] 5.1.1.4硝酸锌镀敷溶液的制备

[0860] 将50mL玻璃烧杯用硝酸(Trace Select)洗涤,随后用水(Trace Select)洗涤。在通风橱中,通过将烧杯放置在设定至150℃的加热板上来干燥烧杯。将210μg的天然(同位素分布)锌(锌粉末,Sigma-Aldrich<10μm,>98%)称重到烧杯中,并且使用移液器添加4mL的65%硝酸。将烧杯放回主动式加热板上并且将搅拌设定至300rpm。确保通风橱的通风功能正常(NO_2的释放)。在溶解期间,溶液变绿。通过蒸发将溶液减少至≈600μL的体积并且从加热板拿开以冷却至室温。将剩余溶液传输至50mL无金属的Falcon管中。将玻璃烧杯以0.8mL、1mL和1mL的步阶用总共2.8mL的Trace Select水冲洗,其中在添加下一个洗涤级分之前将每个步阶转移至Falcon管中。将4mL的缓冲溶液(在第5.2.1.1部分中制备)、11mL的Trace Select水和3mL的28%氢氧化铵(Sigma 338818)添加至Falcon管中。测量溶液的pH并且通过使用无菌B-Braun注射器添加28%氢氧化铵(Aldrich 338818)调节至所需pH。

[0861] 5.1.2.电镀背衬表面

[0862] 如本申请中所描述的由高纯度Nb获得了圆盘形铌背衬并且用乙醇(高纯度)清洁(28mm×1.0mm),并且插入Comecer Electroplating Unit V21204中。放置铂丝阳极,使得相对于靶盘表面的距离在约1至3mm之间,由聚合物间隔物调节。靶盘质量被确定为5.25克。铌背衬(22mm×1.0mm,重量3.3g)。将镀敷溶液装入电解质容器并且附接至装置。将电压设定至4.5V。在5min稳定化之后,电流读数是180μA。将泵的占空比设定至45%。镀敷液从蓝色转变为透明,在120分钟的时间段观察到电流缓慢降至160μA。使镀敷工艺停止。将靶盘从电

解池中取出并且测量其重量。靶盘还经历了显微镜评价,图1和2使用DINOLite数字显微镜来观察表面的晶体结构和均匀性。将靶盘(图2)在氮气气氛下储存在无金属的Falcon管中。

[0863] 5.1.3.电镀的结果

[0864] 电镀完成后,靶盘经历了显微镜评价,使用DINOLite数字显微镜来观察表面的晶体结构和均匀性。如图1(子图A-C)中可以看出的,获得了具有耐久粘附的均匀靶涂层,也参见图2。

[0865] 5.1.4.用于高纯度[^{61}Cu]Cl_2制备的一般指南

[0866] 本实施例的目的是使得能够由天然镍和/或富集的^{60}Ni的氘核辐照批量制备铜-61(^{61}Cu)。该努力是概念验证,并且因此,对于^{61}Cu没有基准规格。然而,我们优化了靶性能、靶几何形状/材料使用、辐照参数和化学加工方法以在富集的^{60}Ni辐照或对于^{nat}Ni辐照进行相应地缩放后制备[^{61}Cu]$CuCl_2$。对于放射性铜明确没有药典规格,然而,测试QC方法包括评估放射性核素纯度和摩尔活度(以证明所萃取的[^{61}Cu]$CuCl_2$的可利用性)。

[0867] 本实施例考虑使用两种不同类型的靶,天然镍(^{nat}Ni)靶和高度富集的镍-60(^{60}Ni)靶,这两种靶都适用于氘核轰击。然而,^{nat}Ni廉价并且以高纯度可得,而^{60}Ni仍然昂贵并且要求效率措施。如果期望甚至更高的收率,靶制备努力可以被直接转变成基于质子的^{61}Ni(p,n)^{61}Cu路径,然而,考虑到富集的^{61}Ni的成本(约$25USD/μg),此种方法要求靶再循环。

[0868] 以下一套指南使得能够在^{61}Cu的制备中允许所有类型的靶,包括本申请中所提供的由Nb靶盘在其上电镀Zn或Ni(任何同位素富集)涂层制备高纯度[^{61}Cu]$CuCl_2$。还分别提供了氘核和质子辐照的具体细节。遵循了该方案来生成以下实施例中所评价的所有^{61}Cu组合物。

[0869]

<table>
<tr><td>靶背衬
几何形状</td><td>扁平靶盘 - 圆盘形。靶背衬形式的尺寸是：
靶盘背衬：
• 直径 Ø = 20 - 30 ± 0.1 mm
• 厚度 H = 1.5 mm
靶 Ni 层或涂层
a. 直径 13 mm（氘核）或 10 mm（质子）
b. 质量 70-100 μg，例如，约 100 ± 40 μg（氘核）或约 50 ± 20 μg（质子）
c. 厚度（H）全密度（d=8.9）
i. H_{miN}= 0.1 mm；H_{max} = 0.14 mm，相当于沉积 70-100 μg
除非另有说明，否则公差/光洁度如下：
表面光洁度：Ra 1.6
一般公差：ISO 2768-m
符合 ISO 13 715 的锐边和角</td></tr>
<tr><td>靶背衬表面</td><td>任选的 - 表面用由粉色刚玉磨石进行的磨光来处理 – 无杂质</td></tr>
<tr><td>靶背衬材料</td><td>铌箔，99.8%（金属基准），1.0 mm（0.04 英寸）厚，退火，
货号：10257
批号：C15P07
<table><tr><th>元素</th><th>ppm</th></tr><tr><td>碳</td><td>24</td></tr><tr><td>氢</td><td>1</td></tr><tr><td>钼</td><td>2</td></tr><tr><td>镍</td><td>4</td></tr><tr><td>硅</td><td>1</td></tr><tr><td>钛</td><td>2</td></tr><tr><td>锆</td><td>3</td></tr></table></td></tr>
</table>

[0870]

<table>
<tr><td></td><td><table>
<tr><td>铁</td><td>1</td></tr>
<tr><td>铪</td><td>2</td></tr>
<tr><td>氮</td><td>14</td></tr>
<tr><td>氧</td><td>56</td></tr>
<tr><td>钽</td><td>785</td></tr>
<tr><td>钨</td><td>4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>靶背衬材料</td><td>铌 99.9% 典型的分析结果证书，Goodfellows
产品编号 931-627-20<table>
<tr><th>元素</th><th>ppm</th></tr>
<tr><td>B</td><td><10 ppm</td></tr>
<tr><td>Ni</td><td><5 ppm</td></tr>
<tr><td>O</td><td>100 ppm</td></tr>
<tr><td>Si</td><td>100 ppm</td></tr>
<tr><td>Zr</td><td><10 ppm</td></tr>
<tr><td>Ta</td><td>500 ppm</td></tr>
<tr><td>H</td><td><10 ppm</td></tr>
<tr><td>W</td><td><100 ppm</td></tr>
<tr><td>C</td><td>25 ppm</td></tr>
<tr><td>N</td><td>20 ppm</td></tr>
<tr><td>Fe</td><td>30 ppm</td></tr>
<tr><td>Cu</td><td><5 ppm</td></tr>
<tr><td>Mo</td><td>10 ppm</td></tr>
<tr><td>Ti</td><td><10 ppm</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>传输系统兼容性</td><td>由于靶可以借助于气动靶传输系统自动传输至回旋加速器/从回旋加速器传输，因此至关重要的是，所沉积的 Ni 对引导气流和突然的机械运动是稳健的。</td></tr>
</table>

[0871]

	在某些实施方案中，在向回旋加速器气动传输和从回旋加速器气动传输二者期间，靶涂层仍然粘附至背衬。此种气动系统典型地由~6-7 巴的压缩空气连接件并且以 360 SLPM 最小流量进料。此种系统是“双推式的（push-push）”，并且因此，压缩空气典型地分别吹在靶盘的正面和背面二者上，这取决于传输方向。靶盘在其到达靶站或热室时也会突然停止。 在某些实施方案中，显示靶涂层耐久性的合适测试包括以下内容，凭此所合计的所有测试的总质量损失应当是可忽略不计的（例如<1 μg）：目视检查，在白纸之上的台面上轻轻敲击/轻敲以检查靶涂层颗粒是否松动，用经酸洗的特氟龙（Teflon）抹刀轻轻磨擦沉积的靶涂层并且检查靶涂层颗粒是否松动，和/或将一条 Scotch 胶带抵靠靶涂层放置并且轻轻下压。 如果有途径进入回旋加速器装置，建议多次来回传输靶盘并且确保靶涂层稳定性（即，无质量损失）。此种测试可以在降能器就位的情况下进行。
制备方法	从具有显著高 pH（例如，9.9-10.8）的浴电沉积
靶金属形式	为了承受得住沉积的束功率，靶金属优选地是金属镍（不是例如氧化镍）。 取决于靶制备的手段（例如电镀），原料镍起始材料不一定需要是金属的。然而，用于制备 ^{nat}Ni 靶的方法最终应当是直接可转变于制备 ^{60}Ni 或 ^{61}Ni 靶。目前，据了解，富集的 Ni 典型地呈盐的形式。
靶添加剂	如果它们不存在于最终金属靶盘中并且如果已经进行了基于逐个情况的评估以了解对产物品质的潜在影响（例如对粘合剂材料的 ICP-MS），则不一定必需避免使用粘合剂。 用于靶制备的任何试剂（例如电镀试剂）必须具有最高品质，特别是在痕量金属方面。

[0872]

金属含量	优选地，应当使用最高等级的试剂，以避免靶涂层的痕量金属污染，因为每 100 μg 靶金属超过十分之一微克（即，靶金属的 1 ppm）已经是可能使靶盘无法用于制备高纯度放射性核素的严重污染。在制备放射性铜的情况下，添加超过 0.1 ppm 的冷 Cu 是不被接受的，因为这会降低所制备的放射性核素组合物的纯度。优选地，该工艺允许被添加至初始镍中的杂质的最大水平： • 铜（Cu）： 0.1 ppm • 高亲和力金属（Ga、Lu、Pb、Y）：0.1 ppm • 锌和钴（Zn、Co）：0.3 ppm • 过渡金属和其他金属（Cd、Cr、Al、Mn、Mo、Sn、Ti、V....）：基于逐个情况，1 ppm • 铁（Fe）：10 ppm • 第 I 族和第 II 族（K、Ba、Mg、Be...）：1000 ppm 通过在硝酸中溶解，基于逐批对金属靶盘进行了分析以评估靶盘内的金属污染，该污染在起始镍金属中未发现并且因此来自该工艺。 以上建议的量是良好（尽管并不严格）的指导，因为辐照后的化学纯化将转而进一步去除这些杂质中的一些。因此，随着 Cu/Ni 分离化学被精炼，在这方面的最终规格将是迭代过程。然而，该工艺不应当显著添加原始纯镍材料中没有的杂质。 优选的是在沉积的 Ni 中应当使冷 Cu 最小化，因为这将遵循任何 ^{61}Cu 的化学并且在辐照后无法分离。在所述药物的放射性标记期间，任何此种冷 Cu 都将直接与 ^{61}Cu 竞争。从溶解的靶金属中去除 Cu 的方法是熟知的。
靶的密度	为了承受得住沉积的束功率，Ni 靶应当优选地具有相当高的体积密度（例如，大约≥90%或≥8.0 g/cm^3）。

[0873]

额定功率	用于靶（包括组合的沉积 Ni 和板）的额定功率应当优选地是： • ≥420 W（氖核） • ≥820 W（质子）
靶的负载质量	Ni的负载质量相对于沉积质量（即沉积效率）与技术规格无关，而是与成本有关。在 ^{nat}Ni 沉积的情况下，负载效率对 ^{61}Cu 的成本不会有显著影响。然而，考虑转变为富集的 ^{6x}Ni，应当使损失最小化。对于 ^{60}Ni，损失应当维持在低于~10%，并且对于 ^{61}Ni，应当维持在低于~1%。因此，一些技术诸如磁控溅射不可能用于富集的镍，但用于 ^{nat}Ni 是令人满意的。
镍的质量/厚度	对于氖核（即 ^{nat}Ni 或 ^{60}Ni），厚度应当适用于使氖核停止，材料沉积最大 10%可变性。此类厚度等于： • ≥100 μm（假定 100%密度） • ≥70 μg 或≥89 μg/cm²（假定 10 mm 直径） 对于质子（即 ^{61}Ni），可能希望选择性地限制沉积的材料以使材料成本、收率与背衬材料活化之间的平衡优化。在材料沉积最大 10%可变性的情况下，四个实例注释如下。 ^{61}Ni 方案#1（11→9 MeV） • 78 μm（假定 100%密度） • 55 μg 或 69 μg/cm²（假定 10 mm 直径孔） ^{61}Ni 方案#1（12→8 MeV） • 155 μm（假定 100%密度） • 108 μg 或 138 μg/cm²（假定 10 mm 直径孔） ^{61}Ni 方案#1（13→7 MeV） • 233 μm（假定 100%密度） • 163 μg 或 208 μg/cm²（假定 10 mm 直径孔） ^{61}Ni 方案#1（13→4 MeV） • 309 μm（假定 100%密度）

[0874]

	• 216 μg 或 275 μg/cm²（假定 10 mm 直径孔）
同位素富集	在 ^{61}Cu（t ½ = 3.339 h）的制备期间将被共同制备的 ^{6x}Cu 放射性同位素包括： • ^{57}Cu（t ½ = 0.196 s） ^{58}Cu（t ½ = 3.204 s） • ^{59}Cu（t ½ = 81.5 s） ^{60}Cu（t ½ = 23.7 m） • ^{62}Cu（t ½ = 9.673 m） ^{64}Cu（t ½ = 12.701 h） 从实际处理的角度来看，在使用之前除了 ^{60}Cu 和 ^{64}Cu 之外全部都可能已经衰变。仅 ^{64}Cu 会对 ^{61}Cu 的可能保存期限具有任何影响。 除了 Cu 放射性同位素的制备之外，还将制备其他放射性核素（例如 Co 和 Ni），其比率将取决于同位素组成，以及是否经历氘核或质子辐照。由于这些副产物在化学上不同于铜，因此可以在 ^{61}Cu 纯化/加工期间去除此类放射性核素。例如，经由 GE Healthcare FASTlab 2 模块，通过磷酸三丁酯树脂柱和含有长链醇的基于叔胺的弱离子交换树脂，使 Cu-61 从金属杂质和放射性金属杂质中纯化。
任何其他要求	由于其更好的耐腐蚀性、其在辐照时的低活化量以及由于其允许通过其他工艺诸如熔融或热烧结来沉积镍的高熔融温度，铌优选于银。然而，银具有更高的热导率并且可能适用于某些实施方案。 对于靶背衬制造，以下铌片材适用于激光切割： http:// www. Goodfellow .com NB000400 铌箔，尺寸：150x150 mm 厚度：1.5mm，纯度：99.9%，温度：退火，品质：LT 可以制造一个片材直至 25 个靶背衬。

[0875] 5.1.5.[^{61}Cu]$CuCl_2$的纯化和表征及废物流

[0876] 经由溶解室,在添加30％过氧化氢的情况下,将固体靶经辐照的材料溶解在总体积7mL的6M HCl中。

[0877] 使用基于盒的FASTlab平台,使用TBP(基于磷酸三丁酯的)树脂(1mL)(粒度50-100μm;预先装填,Triskem)然后使用弱碱性(叔胺;TK201)树脂(2mL)(粒度50-100μm;预先装填,Triskem),完成了分离和纯化,每种树脂用H_2O(7mL)和HCl(10M,7mL)预调节。使用浓HCl(Optima Grade,Fischer Scientific)、NaCl(ACS,Fischer Scientific)和milli-Q水

(Millipore系统,18MΩ-cm电阻率)、6M HCl(2x 4.2mL)、在0.05M HCl中的5M NaCl(4.2mL)),制备了盒式试剂小瓶。然后将后续^{61}Cu在FASTlab合成单元中用两种后续离子交换树脂纯化。

[0878] 1)将酸调节的溶解溶液(大约7mL)装载在串联的两个柱上并且被引导到"Ni收集级分"中。TBP树脂充当保护柱,因为其定量地保留Fe^{3+}离子,而Cu^{2+}和Co^{2+}络合物被定量地保留在叔胺(TK201)树脂上。

[0879] 2)将两个柱用6M HCl(4mL)洗涤以使Ni回收率最大化用于未来再循环。

[0880] 3)将TK201柱用4.5M HCl(5.5mL)洗涤以洗脱大部分钴盐。

[0881] 4)将TK201柱用在0.05M HCl中的5M NaCl(4mL)洗涤以减少树脂上的残留酸并且进一步去除任何残留钴盐。

[0882] 5)将TK201柱用0.05M HCl(3mL)洗涤以定量地洗脱[^{61}Cu]$CuCl_2$。

[0883] 镀敷材料的所得[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液具有1.0-4.5GBq的平均活度。使用来自Comecer的剂量校准器测量了该活度并且在瑞士的PSI由γ谱仪测量了其放射性核素纯度。

[0884] 进行了γ谱法测量以鉴别任何放射性核素杂质、特别是长寿命放射性核素。这些结果显示,当利用本申请中所公开的方法时,铌背衬材料上的^{nat}Ni和^{61}Ni的杂质相对于银背衬材料减少89.3%和94%。由瑞士的Labor Veritas对冷溶解的产物进行了ICP-MS测量以根据ICH-Q3D监测产物中存在的元素杂质。所有检测到的杂质均在规定的ICH-Q3D浓度内(见ICH-Q3D Guidelines,第25页)。

[0885] 用与如上所述相同的镀敷参数也使得能够镀敷高度富集的^{61}Ni,以使用质子辐照实现更高收率和工业生产(典型地在80μA至100μA下,13MeV质子辐照1小时至2小时并且直至^{61}Cu的一个半衰期)。

[0886] 5.1.6.使用Nb-背衬靶盘由^{nat}Ni(d,n)^{61}Cu和^{60}Ni(d,n)^{61}Cu制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$组合物的纯度和活度评价。

[0887] 本实施例提供了关于使用Nb背衬、本公开的Ni电沉积靶盘生成的所制备的^{61}Cu的活度的信息;以及钴放射性同位素,其使用包含天然镍靶的靶盘和包含富集的^{60}Ni作为靶的靶盘(即,分别为^{nat}Ni(d,n)^{61}Cu和^{60}Ni(d,n)^{61}Cu)用氘核辐照进行了制备。使经辐照的材料如实施例3中所描述进行了溶解和纯化。

[0888] 通过γ谱法处理和分析了所获得和纯化的^{61}Cu产物和分别在纯化天然镍/Nb靶盘和^{60}Ni/Nb靶盘的氘核辐照产物期间生成的废物,并且将其呈现如下。

[0889] 分别使用天然镍/Nb靶盘和富集的^{60}Ni/Nb靶盘的同位素丰度计算基于TENDL-2019的厚靶收率。

[0890] 5.1.7.放射性钴含量

[0891] 表8包含FASTlab纯化后不同级分中钴放射性同位素的活度,作为使用^{nat}Ni/Nb靶盘的三次测量(N=3次辐照)的平均值。将这些活度外推至EoB(轰击结束)+2h时3h和50μA束。实验确定了这些辐照中[^{61}Cu]$CuCl_2$的活度并且证实其为基于TENDL-2019的估计值的~80%。

[0892] 在8.4MeV下、在50μA下3h、在80%效率下用氘核辐照制备的^{61}Cu的活度(EoB+2h):3052MBq。对于钴放射性同位素随时间的变化以及^{61}Cu纯度的相应变化,还见图3。

[0893] 表8:钴同位素:natNi/Nb靶盘

[0894]

放射性核素	Cu 级分[Bq]	Ni 级分[Bq]	Co-废物 I+II [Bq]	半衰期[天]
^{56}Co	118345	2696	2458071	77
^{57}Co	0	0	474	272
^{58}Co	95395	2145	1940192	71

[0895]

^{60}Co	124	3	2602	1925

[0896] 表9包含将通过使用99％富集的^{60}Ni作为靶金属获得的钴放射性同位素的计算活度。将这些活度外推至EoB(轰击结束)+2h时3h和50μA束。相应地计算了^{61}Cu的活度。

[0897] 在8.4MeV下、在50μA下、在80％效率下用氘核辐照3h制备的^{61}Cu的活度(EoB+2h)：11.552MBq。对于钴放射性同位素随时间的变化和^{61}Cu纯度的相应变化，还见图4。

[0898] 表9:钴同位素:富集的^{60}Ni/Nb靶盘。

[0899]

放射性核素	^{61}Cu 级分 [Bq]	分离的 Ni [Bq]	分离的 Co-废物 I+II [Bq]	半衰期 [天]
^{56}Co	365	8	7583	77
^{57}Co	0	0	1793	272
^{58}Co	242909	5463	4940424	71
^{60}Co	0.5	0	11	1925

[0900] 5.1.7.1活度和化学纯度

[0901] 基于在不同束流(μA)和时间尺度(5-60分钟)下测量的活度(MBq)，发现使用本申请中所述的方法由^{nat}Ni、^{60}Ni的氘核轰击和^{61}Ni的质子轰击产生的测量活度约>80％的使用TENDL-19横截面数据库计算的理论活度。

[0902] 在释放后(轰击后>3周)测量了放射性钴和其他长寿命放射性核素的活度。然后外推长寿命杂质的EOB活度。

[0903] 在表10中，给出了FASTlab纯化后由^{nat}Ni作为靶金属进行50μA、3小时氘核辐照产生的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的外推放射性钴放射性含量和^{61}Cu纯度。

[0904] 表10:天然Ni/Nb靶盘-所制备的[61Cu]CuCl2溶液中^{61}Cu活度和纯度的外推。

[0905]

EoB 后小时数	Cu 级分中的 Co 物质活度 [Bq]	^{61}Cu 活度 [MBq]	^{64}Cu 活度 [MBq]	%纯度 ^{61}Cu	%纯度 PET 核素 ^{61}Cu + ^{64}Cu	%非 Cu 放射性核素

[0906]

0	213864	4622	70		99.995%	0.00456%
1	213784	3756	66	98.261%	99.994%	0.00559%
2	213704	3052	63	97.979%	99.993%	0.00686%
3	213624	2479	59	97.652%	99.992%	0.00841%
4	213544	2015	56	97.274%	99.990%	0.01031%
5	213465	1637	53	96.837%	99.987%	0.01263%
6	213385	1330	50	96.332%	99.985%	0.01545%
7	213305	1081	48	95.750%	99.981%	0.01890%
8	213225	878	45	95.081%	99.977%	0.02309%
9	213145	714	43	94.312%	99.972%	0.02817%
10	213066	580	41	93.432%	99.966%	0.03434%

[0907] 假定产物的到期时间为例如EoB后>3周,铜级分中将留有少于0.03%的非Cu放射性同位素(^{56}Co和^{58}Co)。该值低于药典中规定的Ga-68回旋加速器制备的允许限值(*对于非Ga放射性同位素,到期时0.1%):

[0908] 源自^{nat}Ni辐照的^{64}Cu(到期时含量~5%)将是主要杂质,在较长辐照时间或保存期限时降低^{61}Cu产物的放射性同位素纯度(如图3中的灰色曲线所示)。

[0909] 在表11中:^{60}Ni/Nb靶盘-在FASTlab纯化之后^{61}Cu活度和纯度的外推。图4显示了所制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的外推放射性钴活度含量和^{61}Cu纯度。

[0910] 表11:^{60}Ni/Nb靶盘-所制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中^{61}Cu活度和纯度的外推。

[0911]

EoB 后小时数	Cu 级分中的 Co 物质活度 [Bq]	^{61}Cu 活度 [MBq]	^{64}Cu 活度 [MBq]	%纯度 ^{61}Cu	%纯度 PET 核素 ^{61}Cu + ^{64}Cu	%非 Cu 放射性核素
0	243275	17498	0.378		99.999%	0.00139%
1	243176	14217	0.358	99.996%	99.998%	0.00171%
2	242977	11552	0.339	99.995%	99.998%	0.00210%
3	242680	9386	0.321	99.994%	99.997%	0.00259%
4	242285	7627	0.304	99.993%	99.997%	0.00318%

[0912]

5	241792	6197	0.288	99.991%	99.996%	0.00390%
6	241201	5035	0.272	99.990%	99.995%	0.00479%
7	240514	4091	0.258	99.988%	99.994%	0.00588%
8	239731	3324	0.244	99.985%	99.993%	0.00721%
9	238853	2701	0.231	99.983%	99.991%	0.00884%
10	237882	2195	0.219	99.979%	99.989%	0.01084%

[0913] 假定产物的到期时间为EoB后8h,Cu级分中留有少于0.01%的非Cu放射性同位素(^{56}Co和^{58}Co)。该值是药典中规定的^{68}Ga回旋加速器制备的允许限值(对于非Ga放射性同位素,到期时0.1%*)的十分之一。

[0914] 在EoB后8h的到期时间时,铜级分中留有少于0.02%的^{64}Cu,是^{68}Ga所要求的规格(对于^{68}Ga允许2% Ga放射性同位素)的一百分之一。

[0915] 5.1.8.由Ni/Nb靶盘制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$的纯度:与可商购的放射性核素比较

[0916] 在表12中,给出了关于可商购的放射性核素的纯度的监管规格的比较,以及呈现了由natNi/Nb和富集的^{60}Ni/Nb靶盘的氘核辐照(50μA,3h)和在FASTlab纯化之后制备的高纯度[^{61}Cu]$CuCl_2$的特性。

[0917] 表12:可商购的放射性核素与由^{nat}Ni/Nb靶盘和富集的^{60}Ni/Nb靶盘的辐照所制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液之间的比较。

[0918]

放射性核素	在 EoB+2小时%纯度	在 EoB+2小时同一元素的%最大放射性同位素	在 EoB+2小时%最大其他放射性同位素	主要杂质	到期时%纯度	到期时%最大其他放射性同位素
^{111}In[1]	99.93%	0.075%		^{65}Zn、^{114m}In	99.85%	0.15%
^{18}F[2]				^{56}Co	99.90%	0.10%
^{18}F [3]				^{56}Co	99.99%	0.01%

[0919]

^{68}Ga 回旋加速器 [4]	98%	2%	0.10%			
^{68}Ga 发生器 [5]	99.90%		0.001%	^{68}Ge		
^{177}Lu[6]	99.90%	0.05%				
由 ^{nat}Ni 制备的 ^{61}Cu	97.27% (EoB+ 4 h)	3.16%	0.013%	^{56}Co、^{58}Co	95.08% (EoB+ 8 h)	5%
由 ^{60}Ni 制备的 ^{61}Cu	99.99% (EoB+ 4 h)	0.009%	0.004%	^{56}Co、^{58}Co	99.98% (EoB+ 8 h)	0.02%

[0920] 作为第一个值得注意的比较,由质子辐照回旋加速器制备^{68}Ga也产生长寿命的放射性核素,(见,例如,Applied RadiatioNand Isotopes,65(10),1101-1107,IAEA-TECDOC-1863Gallium-68CyclotroNProduction)尤其是来自^{66}Zn(p,pn)^{65}Zn衰变的^{65}Zn(半衰期=244天)。在富集的^{68}Zn起始靶金属中大约0.365%的^{66}Zn的情况下,约770Bq的^{65}Zn将在厚靶中由具有13MeV能量的50μA、3h束产生(基于TENDL-2019计算)。使用具有27.7%的^{66}Zn丰度的天然Zn,58kBq的^{65}Zn将在50μA持续3h束的一次运行中产生。因此,靶金属中Zn的同位素纯度非常重要。

[0921] 与[^{61}Cu]$CuCl_2$制备类似,由质子辐照回旋加速器制备[^{64}Cu]$CuCl_2$也产生长寿命的

钴放射性核素,即,^{55}Co、^{57}Co、^{58}Co和^{60}Co。(见,例如,Nuclear Medicine&Biology,第24卷,第35-43页,1997;Applied RadiatioNand Isotopes 68(2010)5-13)通过用低于13MeV的降能束操作,^{60}Co(来自$^{64}Ni(p,na)^{60}Co$)被减少至每次50μA、3h的运行1Bq。在束能低于13MeV的情况下,由$^{58}Ni(p,a)^{55}Co$反应形成的^{55}Co将仍然是主要杂质(半衰期=17.53小时)。170Bq的长寿命^{57}Co主要由$^{60}Ni(p,a)^{57}Co$在这些条件下以约170Bq形成。

[0922] 注释:这些估计值使用TENDL-2019截面数据和富集的^{64}Ni的同位素丰度由厚靶收率计算如下:0.00376%^{58}Ni、0.00298%^{60}Ni、0.0058%^{61}Ni、0.135%^{62}Ni、99.858%^{64}Ni。

[0923] 实施例1B.富集的^{61}Ni作为在Nb背衬的靶盘上的靶金属

[0924] 通过^{61}Ni电镀的Nb背衬的靶盘的质子轰击,经由装备有固体靶系统的回旋加速器,辐照镀敷有高纯度^{61}Ni(纯度99.42%)的高纯度铌靶盘,制备了^{61}Cu。所使用的质子束流高达100μA并且束能为13MeV。使用了铝束降能器。

[0925] 在加热的溶解室中,在添加30% H_2O_2的情况下,将固体靶辐照的材料溶解在总体积7mL的6M HCl中。经由GE Healthcare FASTlab 2模块,通过磷酸三丁酯树脂柱和含有长链醇的基于叔胺的弱离子交换树脂,使^{61}Cu从金属和放射性金属杂质中纯化。使产物最终在ISO第5类环境中在3mL0.05M HCl中通过无菌过滤器Millex 4mm Durapore PVDF 0.22μm洗脱到无菌真空小瓶中。将小瓶使用适当的防护屏小心处理并且可以在室温下储存,直到使用,使用适当的防护屏用于运输和处理。

[0926] 表13.$[^{61}Cu]CuCl_2$的规格。

[0927]

参数	测试方法	规格
外观	目视检查	澄清，无色溶液，无微粒物质
体积	重量测量	3 ± 0.3 mL
放射性浓度（EoS）	剂量校准器	0.30 - 2 GBq/mL
pH 值	pH 试纸条	1-1.6
放射化学纯度	放射性-TLC	≥ 99%（作为$[^{61}Cu]CuCl_2$）
放射性核素同一性	γ-谱法（在实验室中在 EoB+90 分钟）	在以下处具有能峰的γ-光子： 283 keV ± 20 keV 511 ± 20 keV（最终和峰在 1022 keV ± 20 keV 处） 656 keV ± 20 keV
	经由剂量校准器的半衰期	200 ± 20 min

[0928]

放射性核素纯度	γ-谱法（发射，评价>3 周，外推至实验室中 EoB+90 分钟时的值）	≥ 99.9%
细菌内毒素含量	LAL 测试（Endosafe）	≤ 17.5 EU/mL
化学纯度	ICP-MS（发射，评价>3 周，与实验室中 EoB+90 分钟相关的值，因为这些不随时间变化）	杂质的总和≤ 15 μg/GBq Cu ≤ 0.5 μg/GBq Al ≤ 2 μg/GBq Co ≤ 1 μg/GBq Fe ≤ 3 μg/GBq Pb ≤ 1 μg/GBq Ni ≤ 2 μg/GBq ZN≤ 1 μg/GBq

[0929] *释放后(≥3周)

[0930] #定期测量

[0931] 如表14和图5中所示,市售[^{61}Cu]$CuCl_2$除了^{110m}Ag和^{109}Cd之外还含有放射性核素杂质,特别是高水平的^{56}Co和^{58}Co。通过用铌代替银作为背衬材料,从Cu-61产品中消除Ag和Cd同位素。对于natNi,^{56}Co同位素减少了9倍,对于Ni-61减少了>2000倍(需要更少的放射性废物屏蔽)。还观察到长寿命钴同位素减少了50％(所产生废物的早期最终处置)。从以下数据可以清楚地看出,通过本公开的方法产生的[^{61}Cu]$CuCl_2$的放射性核素纯度显示优于先前已知的方法和产品。高水平的长寿命Co、Ag和Cd放射性核素会给患者带来辐射负担,并给在放射性药物制造和放射性标记过程中接触[^{61}Cu]$CuCl_2$产品的消耗品带来放射性废物问题。

[0932] 表14.与本公开的高纯度[^{61}Cu]Cl_2相比,可商购的^{61}Cu中存在的详细放射性核素杂质,以Bq/g表示。

[0933]

		现有靶盘	本公开靶盘	
靶盘		Ag 上 nat-Ni	Nb 上 nat-Ni	Nb 上 ^{61}Ni
元素	$T_{1/2}$	Bq/g		
Co-56	77.23 天	5269.2	539.5	2.3
Co-57	271.74 天	1.8	1.5	1.2
Co-58	70.86 天	4586.8	503.8	588.5
Co-60	5.27 年	5.9	2.8	0.9
Ag-108m	439 年	0.9	N/D	N/D
Ag-110m	249.86 天	1.5	N/D	N/D
Cd-109	462.6 天	10	N/D	N/D

[0934] 总放射性核素杂质特性汇总并显示在下表15和图6中,其显示放射性核素杂质减少了83%。当这些杂质存在于[^{61}Cu]$CuCl_2$产品中时,它们会给患者带来辐射负担,造成废物问题,并降低放射性药物的质量。它们还通过与^{61}Cu竞争,干扰螯合过程,这影响示踪剂的放射性标记准确性。将背衬材料从银改为本申请中提供的铌背衬,并使用本申请中所述的镀镍方法后,观察到杂质减少了89.3%。

[0935] 当使用Ni-61作为起始材料时,观察到额外减少46%。

[0936] 表15.源自市售靶盘辐照产生的[^{61}Cu]$CuCl_2$中放射性核素杂质总量与本公开靶盘产生的杂质(以Bq/g表示)比较。

[0937]

	现有靶盘	本公开靶盘	
靶盘	Ag 上 natNi	Nb 上 nat-Ni	Nb 上 ^{61}Ni
贝可/克	9876 ±1.5	1057 ±1.8	593 ±0.2

[0938] 由于在EoB和EoS(EoB+2)时^{61}Cu的纯度,长寿命放射性核素杂质衰变较慢,因此在较长的时间尺度上相对于^{61}Cu而言浓度增加。因此,杂质谱可能基于原材料的同位素丰度、纯度、方法和生产靶盘的工艺的不同而发生很大变化,这影响[^{61}Cu]$CuCl_2$成品中放射性核素杂质的类型和含量。

[0939] 图7对比了采用市售银背衬上natNi靶金属制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核素纯度,与根据本公开在高纯度Nb背衬上电镀的Ni靶金属辐照制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核素纯度,当在t=0h和t=12h采用γ谱法评估时,以Bq/g(放射性核素杂质总量)为单位。所呈现的数据突出说明了根据本公开在高纯度Nb背衬上电镀的Ni靶涂层辐照制备时的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的优异品质,其中12小时后的纯度仍然远高于药典对医用类似放射性核素规定的纯度限值。

[0940] 表16.源于辐照可商购的靶盘或材料的[^{61}Cu]$CuCl_2$与通过本公开的方法制备的[^{61}Cu]$CuCl_2$的放射性核素纯度。如在EOS和EOS+12小时所测量,与本公开的高纯度[^{61}Cu]$CuCl_2$相比可商购的^{61}Cu的放射性核素纯度。

[0941]

	现有靶盘	本公开靶盘	
靶盘	Ag 上 nat-Ni	Nb 上 nat-Ni	Nb 上 ^{61}Ni
纯度% t = 0h	99.998	99.999	99.9999
纯度% t = 12h	99.978	99.993	99.999

[0942] 5.1.9.通过溶变形细胞溶解物(LAL测试)测定内毒素

[0943] 使用Charles River Endosafe™-PTS系统通过LAL测试测定了细菌内毒素。

[0944] 在[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的分配期间,分配了1mL的等分试样用于质量控制测试。这些测试在未分类的质量控制实验室中进行。溶液由[^{61}Cu]$CuCl_2$、0.05M HCl(水溶液)组成。

[0945] 表17:LAL-测试的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液

[0946]

材料	说明
Endosafe™-PTS 柱 灵敏度 5 – 0.05 Eu/mL	Charles River PTS2005F。使用一次性测试柱作为快速动力学显色 LAL 测试的平台。预装有进行该测试所需的所有试剂。

[0947]

材料	说明
不含内毒素的水	Charles River W120
不含内毒素的移液器吸头	Sarstedt Biosphere Quality Tips， 70.762.200 (100-1000 µL)； 70.3031.305（250 µL）； 70.1114.200（0.5 – 20 µL）
不含内毒素的稀释管	Charles River TL1000
不含内毒素的 TRIS 缓冲液	Charles River 100 mM TRIS 缓冲液 BT105

[0948] 在分析之前,将[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液(pH 1.3)使用LAL试剂水和缓冲液稀释以便达到在6-7.6范围内的pH值。为了调节pH,将TRIS缓冲液添加至[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中。

[0949] 如下将试剂在不含内毒素的稀释管中混合,制备了待测试的[^{61}Cu]$CuCl_2$的稀释液:稀释倍数(1:75);[^{61}Cu]$CuCl_2$样品(10µL);TRIS缓冲液(40µL);水(700µL)。混合持续约30秒。

[0950] 5.1.10.结论

[0951] 由TENDL-2019截面数据计算,在氘核辐照之后所制备的^{61}Cu的实验活度是理论收率的约80%。

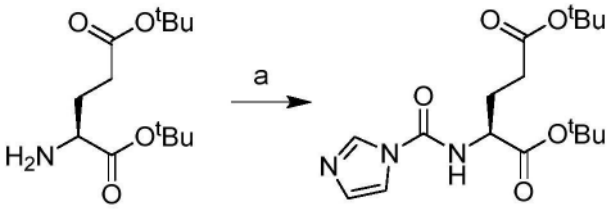
[0952] 来自^{61}Cu的回旋加速器产生的放射性废物级分中的主要长寿命核素是^{56}Co、^{57}Co、^{58}Co和^{60}Co的放射性钴物质。在四年之后,计算^{56}Co、^{57}Co和^{58}Co已经衰变到低于监管清除率限值LL*,仅留下^{60}Co。*清除率限值(LL)意指对应于材料的放射性浓度水平的值,低于该值,该材料的处理不再经受强制许可或监督)。

[0953] 为了提高[^{61}Cu]$CuCl_2$产物的收率和纯度,可以使用具有99%富集的^{60}Ni或^{61}Ni的靶盘。使用这些靶,[^{61}Cu]$CuCl_2$的外推纯度将更高,因为^{64}Cu将不会形成作为放射性同位素杂质。此外,^{56}Co和^{60}Co含量将被减少100倍。在另一方面,^{57}Co量将成四倍(但是以低活度),并且^{58}Co量将加倍(但在^{56}Co/^{58}Co之前将衰减到低于LL)。

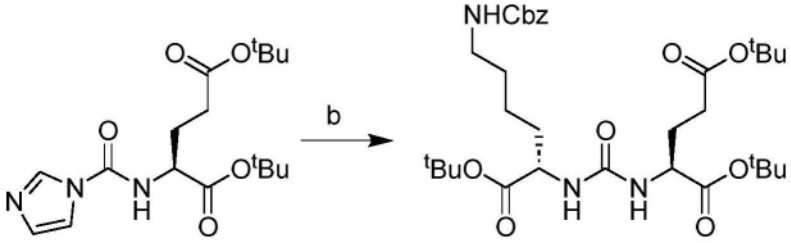
[0954] 实施例2A-NODAGA-PSMA-I&T的制备

[0955] 通用分析型反相高效液相色谱法(RP-HPLC)在Nucleosil 100C18(5μm,125×4.0mm)柱(CS GmbH,Langerwehe,德国)上使用Sykam梯度HPLC系统(Sykam GmbH,Eresing,德国)进行。使用不同梯度的0.1%(v/v)三氟乙酸(TFA)水溶液(溶剂A)和0.1% TFA(v/v)乙腈溶液(溶剂B)以1mL/min的恒定流速洗脱肽(具体梯度在文本中引用)。使用206PHD UV-Vis检测器(Linear™ Instruments Corporation,Reno,美国)在220nm处进行紫外检测。文本中引用了保留时间tR和容量因子K'。制备型RP-HPLC在同一HPLC系统上使用Multospher100 RP 18-5(250×20mm)柱(CS GmbH,德国Langerwehe)以9mL/min的恒定流速进行。放射性碘化参比配体的放射性-HPLC使用Nucleosil 100C18(5μm,125×4.0mm)柱进行。

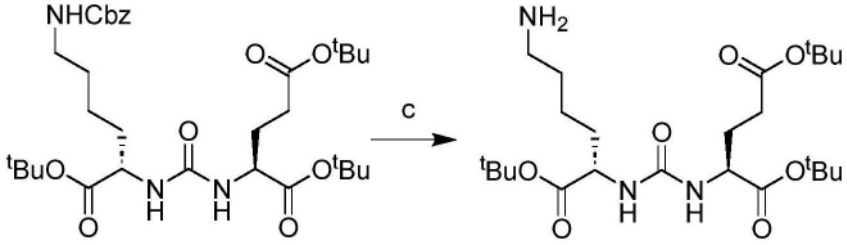
[0956] 羧基保护的Lys-尿素-Glu核心(KuE)的合成

[0957] 

[0958] 步骤a.2-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)戊二酸(S)-二叔丁酯(1)由谷氨酸二叔丁酯合成。在三乙胺(TEA)存在下,在无水条件下,将其与羰基二咪唑(CDI)反应,生成中间体酰基咪唑衍生物。HPLC(15分钟内10%至90% B):tR=12.2分钟;K′=5.78。化合物1($C_{17}H_{27}N_3O_5$)的单同位素质量计算值:353.4;实测值:m/z=376.0[M+Na]+。

[0959] 

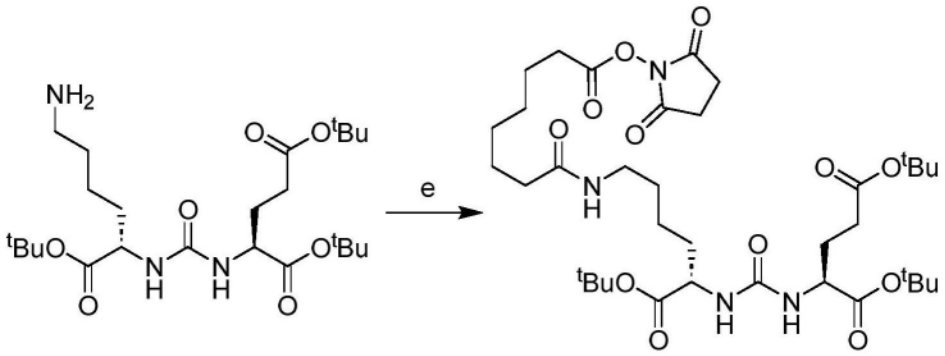
[0960] 步骤b.Cbz-(OtBu)KuE(OtBu)2(2):将3.40g(9.64mmol,1.0eq)化合物1于45mL 1,2-二氯乙烷(DCE)中的溶液冷却至0℃,在剧烈搅拌下加入2.69mL(19.28mmol,2.0eq)三乙胺(TEA)和3.59g(9.64mmol,1.0eq)Cbz-Lys-OtBu HCl。将反应混合物加热至40℃过夜。真空除去溶剂,粗产物经硅胶急骤色谱法纯化,使用乙酸乙酯/己烷/TEA(500/500/0.8(v/v/v))洗脱剂混合物。溶剂蒸发后,得到4.80g无色粘稠油状化合物2(收率:80%,以L-谷氨酸二叔丁酯·盐酸盐计)。HPLC(15分钟内40%至100% B):tR=14.3分钟;K′=8.53。化合物2($C_{32}H_{51}N_3O_9$)的单同位素质量计算值:621.8;实测值:m/z=622.2[M+H]+,644.3[M+Na]+。

[0961] 

[0962] 步骤c.(OtBu)KuE(OtBu)2(3):对于Cbz脱保护,将6.037g(9.71mmol,1.0当量)的

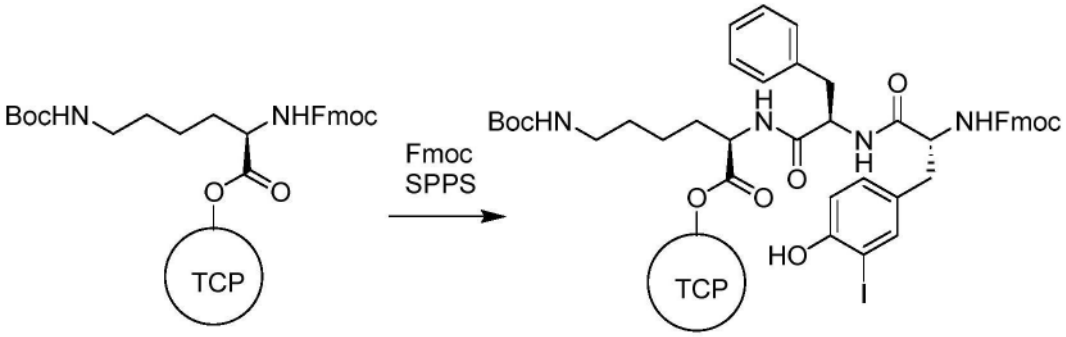
化合物2溶于150mL乙醇(EtOH)中,并加入0.6g(1.0mmol,0.1当量)活性炭载钯(10%)。用氢气吹扫烧瓶后,将溶液在轻氢气压(气球)下搅拌过夜。粗产物经硅藻土过滤,真空蒸发溶剂,得到所需产物,为蜡状固体(4.33g,收率91.5%)。HPLC(15分钟内10%至90% B):tR=12.6分钟;K′=6.41。化合物3($C_{24}H_{45}N_3O_7$)的单同位素质量计算值:487.6;实测值:m/z=488.3[M+H]+,510.3[M+Na]+。

[0963] 经保护的Sub-KuE缀合物的合成

[0964] 

[0965] NHS-Sub-(OtBu)KuE(OtBu)2(4):将化合物3(40μg,0.08mmol,1eq)溶于500μL N,N-二甲基甲酰胺(DMF),并加入57μL(0.41mmol,5eq)TEA。将此溶液逐滴加入(30分钟内)33.2μg(0.09mmol,1.1eq)辛二酸二琥珀酰亚胺酯(DSS)溶液中。在室温(RT)下再搅拌2小时后,将反应混合物真空浓缩,用乙酸乙酯稀释并用水萃取(两次)。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干。由于粗品化合物4的纯度足够,因此没有进一步纯化即将其用于下一步反应。HPLC(15分钟内10%至90% B):tR=16.9分钟;K′=8.39。化合物4($C_{36}H_{60}N_4O_{12}$)的单同位素质量计算值:740.4;实测值:m/z=741.2[M+H]+,763.4[M+Na]+。

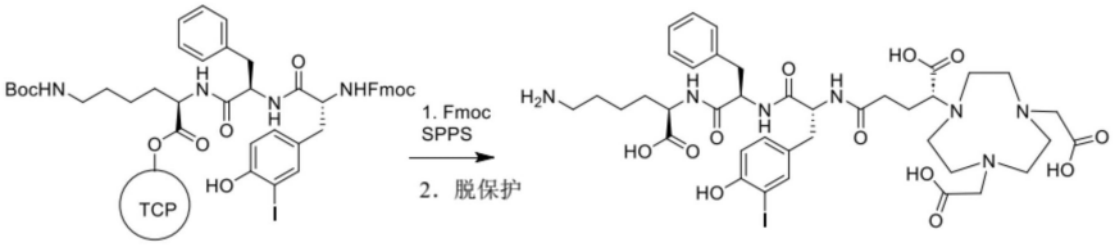
[0966] 肽连接基的合成

[0967] 

[0968] Fmoc-3-碘-D-Tyr-D-Phe-D-Lys(Boc)(Fmoc-(I-y)fk):将Fmoc-Lys(Boc)-OH(1.5当量)溶解于无水二氯甲烷(DCM)中,并加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(1.25当量)。将干TCP树脂悬浮并在室温下搅拌5分钟。再加入2.5当量的DIPEA,继续搅拌90分钟。然后,每克树脂加入1毫升甲醇(MeOH)以封盖未反应的三苯甲基氯基团。15分钟后,滤出树脂,分别用DCM、DMF和MeOH洗涤两次,然后真空干燥。根据重量差计算树脂结合的Fmoc-Lys(Boc)-OH的最终负载量。

[0969] 肽序列H_2N-3-碘-D-Tyr-D-Phe-在树脂结合的Lys(Boc)上的组装,按照标准Fmoc方案,使用1.5当量1-羟基苯并三唑(HOBt)和O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)作为偶联剂以及4.5当量DIPEA进行。偶联最后一个氨基酸后,将树脂清洗、干燥并储存在干燥器中,直至进一步功能化。

[0970] 螯合部分的偶联

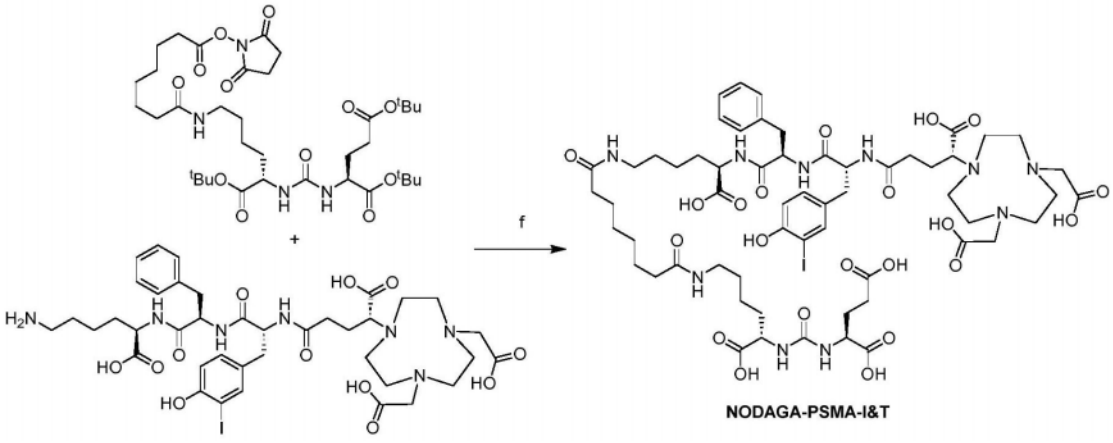
[0971] 

[0972] 让Fmoc-3-碘-D-Tyr-D-Phe-D-Lys(Boc)-TCP树脂在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中预溶胀30分钟。用DMF中的20％哌啶(v/v)裂解N端Fmoc保护基后,用NMP洗涤树脂8次。

[0973] NODAGA-碘-D-酪氨酸-D-苯丙氨酸-D-赖氨酸(NODAGA-(I-y)fk,5):对于38μmol树脂结合肽,将31μg NODAGA-三叔丁基酯(57μmol,1.5当量)、108μg O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU;0.28μmol,5当量)和87μL DIPEA(570μmol,15当量)的NMP溶液加入树脂中。振荡72小时后,用NMP和DCM洗涤树脂。HPLC(15分钟内10％至90％ B):tR＝8.2分钟;K′＝4.13。化合物5(C_{39} H_{54} IN_7O_{12})的计算单同位素质量数:939.29;

[0974] 使用95％ TFA、2.5％三异丁基硅烷(TIBS)和2.5％水的混合物(v/v/v),进行树脂裂解(2×30分钟)和同时进行叔丁基脱保护。然后将合并的产物溶液浓缩,用乙醚沉淀粗肽,并真空干燥。由于粗产物纯度足够,没有进一步纯化即将其用于后续反应步骤。

[0975] 螯合剂缀合的肽和PSMA结合基序的缩合

[0976] 

[0977] NODAGA-(I-y)fk(Sub-KuE)(6):将化合物5(15μg,18μmol,1eq)和TEA(13μL,90μmol,5eq)溶于600μL DMF中,缓慢加入13μg溶于400μLDMF中的化合物4(18μmol,1eq)。室温搅拌2小时后,将反应混合物蒸发至干。随后将粗产品溶解在TFA中并搅拌40分钟,进行tBu保护基去除。在乙醚中沉淀后,将粗产品溶解在水中,并使用制备型RP-HPLC纯化(20分钟内25％至40％ B)。HPLC(15分钟内10％至90％ B):tR＝10.3分钟;K′＝5.44。化合物10($C_{59}H_{85}IN_{10}O_{21}$)的单同位素质量计算值:1396.5。关于^{1}H-NMR波谱及相关化学位移,参见图32A-C。

[0978] 或者,采用Waters XBridge Peptide BEHC18,250×4.6mm,3.5μm柱进行HPLC分析;洗脱剂A:水(0.1％ H_3PO_4);洗脱剂B:乙腈(0.1％H_3PO_4);以1mL/min的流速,15分钟内10％ B线性升至90％;在215nm检测;保留时间为12.4分钟。MALDI-TOF计算值[MH]$^+$ 1397.5m/z。实测值为1397.8m/z。本分析以线性正离子模式,以氰基羟基肉桂酸为基质进

行。

[0979] 实施例2-天然铜(^{nat}Cu)与PSMA配体、促生长素抑制素类似物和FAP配体的NODAGA靶向螯合剂构建体、DOTAGA靶向螯合剂构建体和DOTA靶向螯合剂构建体的络合

[0980] 通过将每个靶向螯合剂构建体与1.5倍过量的$^{nat}CuCl_2\times 2H_2O$在醋酸铵缓冲液(0.5M,pH8)中在95℃下孵育15分钟(对于NODAGA-构建体,NODAGA-PSMA-I&T、NODAGA-TOC、NODAGA-LM3、NODAGA-F1、NODAGA-F2、NODAGA-F3、NODAGA-F4和NODAGA-FAPI-46)或30分钟(对于DOTAGA-构建体和DOTA-构建体、DOTAGA-PSMA-I&T和DOTA-TOC),制备了^{nat}Cu络合物。采用SepPak C-18纯化去除了未络合的^{nat}Cu离子。用甲醇洗脱^{nat}Cu络合物,蒸发至干,重新溶于水并冻干。所有络合物的纯度均通过液相色谱和质谱法(LC-MS)进行了确认。表13呈现了与理论质量比较的保留时间(tR)和所得离子$[M+2H]^{2+}$的质量(质荷比,m/z),确认了所形成的^{nat}Cu络合的缀合物的身份。

[0981] 表13.^{nat}Cu构建体的分析数据。该分析采用液相色谱-质谱(Shimadzu LC2020)系统进行,使用Waters XBridge C18 5μm,150x4.6 mm柱,梯度为15分钟内15-65%乙腈(0.1% TFA)/水(0.1% TFA),流速为2mL/min。对于F1、F2、F3和F4,分析采用液相色谱-质谱(Shimadzu LC2020)系统进行,使用Gemini C6 Phenyl 5μm,250x4.6 mm柱,梯度为15分钟内15-80%乙腈(0.1% TFA)/水(0.1% TFA),流速为2mL/min。

[0982] 表13:^{nat}Cu络合的靶向构建体的分析

[0983]

^{nat}Cu 络合的靶向构建体	计算的 m/z	测量的 m/z	tR（分钟）
^{nat}Cu-DOTAGA-PSMA-I&T	780.9	780.9	11.19
^{nat}Cu-NODAGA-PSMA-I&T	730.4	730.8	11.20

[0984]

^{nat}Cu-DOTA-TOC	742.6	742.5	10.61
^{nat}Cu-NODAGA-TOC	728.1	728.0	10.96
^{nat}Cu-NODAGA-LM3	792.3	792.6	10.92
^{nat}Cu-NODAGA-F1	920.2	920.3	9.77
^{nat}Cu-NODAGA-F3	946.9	946.5	9.94
^{nat}Cu-NODAGA-F2	934.2	934.2	9.44
^{nat}Cu-NODAGA-F4	960.1	960.1	10.46

[0985] m/z＝离子$[M^{+2}H]^{2+}$的质荷比;tR＝保留时间

[0986] 实施例3-PSMA配体和促生长素抑制素类似物以及FAPI抑制剂的NODAGA-放射示踪剂、DOTAGA-放射示踪剂和DOTA-放射示踪剂的^{61}Cu标记

[0987] 将等分试样的NODAGA靶向螯合剂构建体、DOTAGA靶向螯合剂构建体或DOTA靶向螯合剂构建体(3-6nmol,水中1μg/mL)稀释于0.25-0.30mL醋酸铵(或醋酸钠)(0.5M,pH8)中,然后加入0.1-0.7mL$[^{61}Cu]CuCl_2$的0.05M HCl溶液(70-240MBq)。根据螯合剂的不同,将反应混合物在不同温度下孵育15分钟;NODAGA构建体(NODAGA-PSMA-I&T、NODAGA-TOC、NODAGA-LM3、NODAGA-F1、NODAGA-F2、NODAGA-F3、NODAGA-F4和NODAGA-FAPI-46)在室温下(约20-25

℃)孵育,而DOTAGA构建体和DOTA构建体(DOTAGA-PSMA-I&T和DOTA-TOC)在95℃下孵育。反应pH值在5至6之间。

[0988] [^{61}Cu]Cu-NODAGA PSMA-I&T制备和测试方法

[0989] 在分配[^{61}Cu]Cu-NODAGA PSMA-I&T溶液期间,取1毫升等分试样用于质量控制测试。测试在非分级质量控制实验室进行。

[0990] 所述溶液由[^{61}Cu]Cu-NODAGA PSMA-I&T、0.05M HCl、0.5M乙酸钠(含抗坏血酸20μg/mL)和0.9% NaCl无菌注射液组成。

[0991] 表14(实物产品释放(或分布)前测试的质量参数)和表15(释放后测试的质量参数)列出了[^{61}Cu]Cu-NODAGA PSMA-I&T溶液的规格以及测试方法。

[0992] 表14.释放前测试的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T溶液的规格

[0993]

参数	测试方法	规格
外观	目视检查（欧洲药典 2.9.20）	澄清无色溶液
pH 值	pH 指示纸条或 pH 计（欧洲药典 2.2.3）	5.0 – 7.0
放射性浓度	剂量校准器（欧洲药典 2.2.66/计算）	8-30 MBq/mL
鉴别[^{61}Cu]Cu-NODAGA PSMA-I&T	HPLC-UV	符合
放射化学纯度[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	放射性 HPLC	≥ 95%
放射化学纯度[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	放射性 TLC (反相) (欧洲药典 2.2.27)	≥ 95%
游离 ^{61}Cu (II)含量	放射性 TLC (反相) (欧洲药典 2.2.27)	≤5%
无菌过滤器完整性	起泡点测试法	3.0 – 4.5 巴
细菌内毒素含量	动力学显色法 LAL 测试法（欧洲药典 2.6.14）	< 17.5 EU/mL
放射性核素识别	γ-谱法（欧洲药典 2.2.66）	γ-光子，能量峰值在 511 ± 30 keV（最终总峰值在 1022 keV + 283 keV 和 656 keV）
放射性核素识别	半衰期（欧洲药典 0125）	200±20 分钟

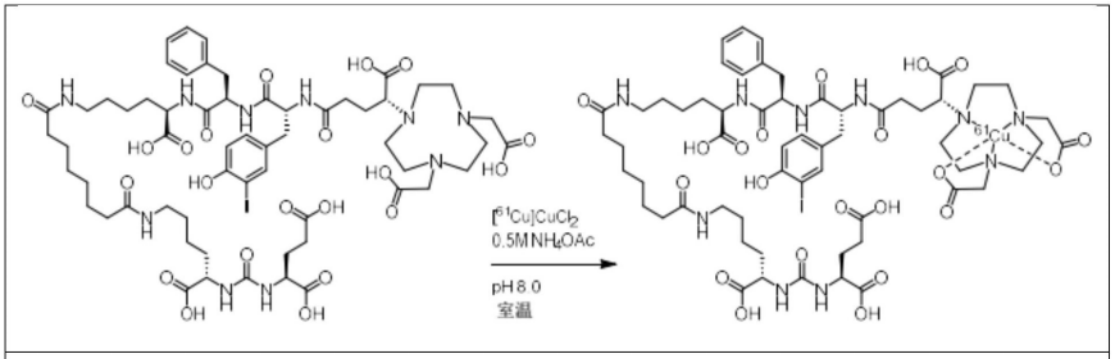
[0994] 表15.释放后测试的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T溶液的规格

[0995]

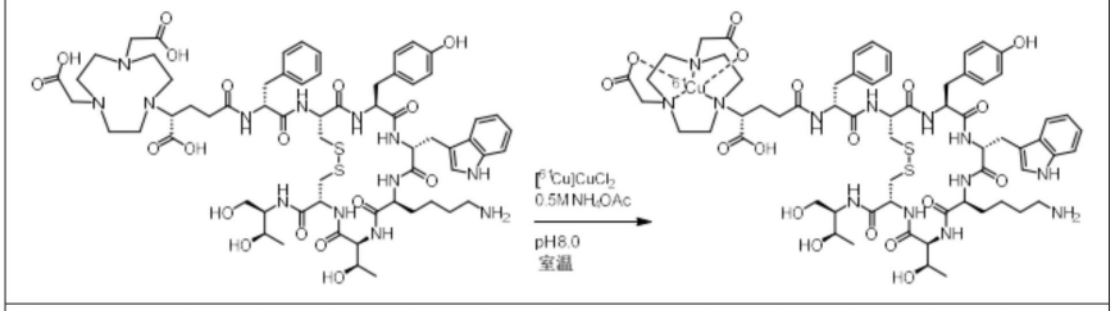
参数	测试方法	规格
放射性核素纯度 ^{61}Cu	γ-谱法（欧洲药典 2.2.66）	≥ 99.99%
放射性核素纯度(RNP) $[^{56,57,58,60}Co]Co$	γ-谱法（欧洲药典 2.2.66）	≤ 0.01%
无菌	无菌测试（欧洲药典 2.6.1）	无微生物生长

[0996] 方案1.NODAGA-PSMA-I&T、NODAGA-TOC、NODAGA-LM3、NODAGA-F1、NODAGA-F3、NODAGA-F2和NODAGA-F4的^{61}Cu标记反应。

[0997]

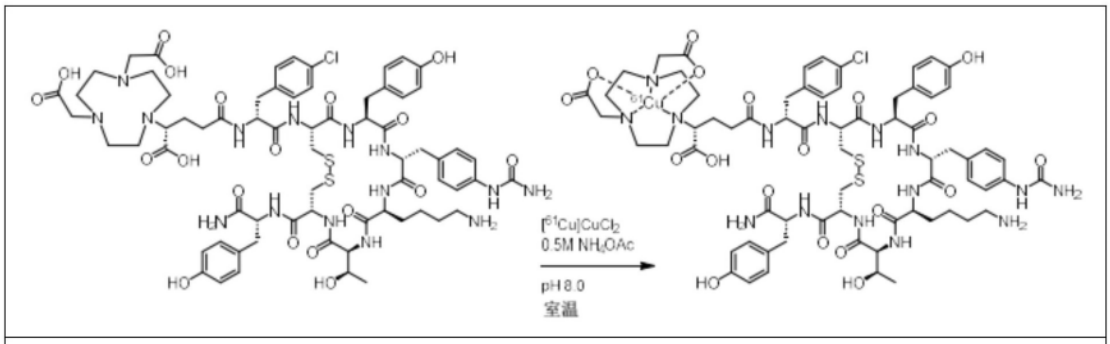


NODAGA-PSMA-I&T [^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T

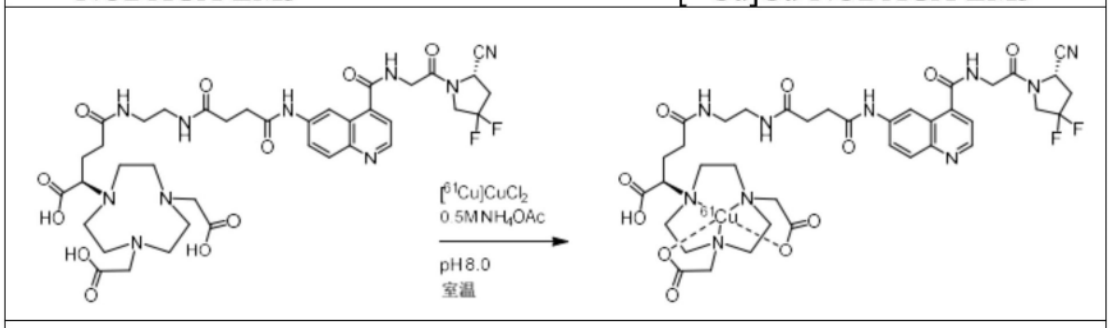


NODAGA-TOC [^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC

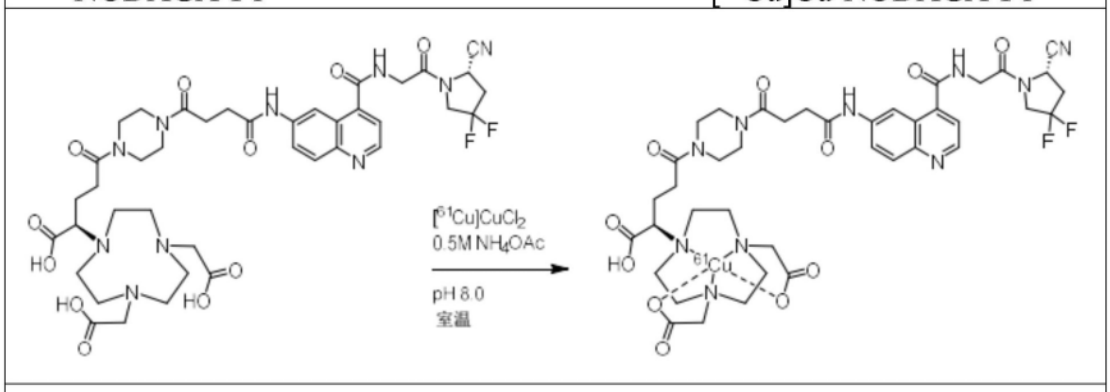
[0998]



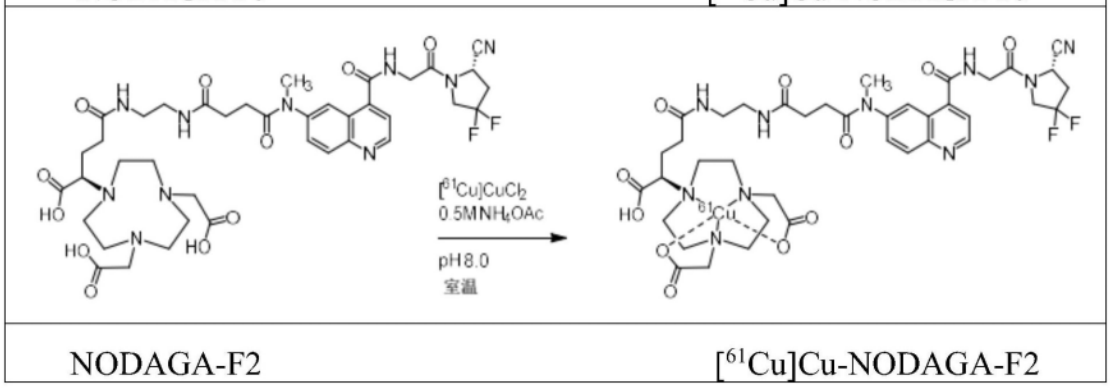
NODAGA-LM3 [^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3



NODAGA-F1 [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1

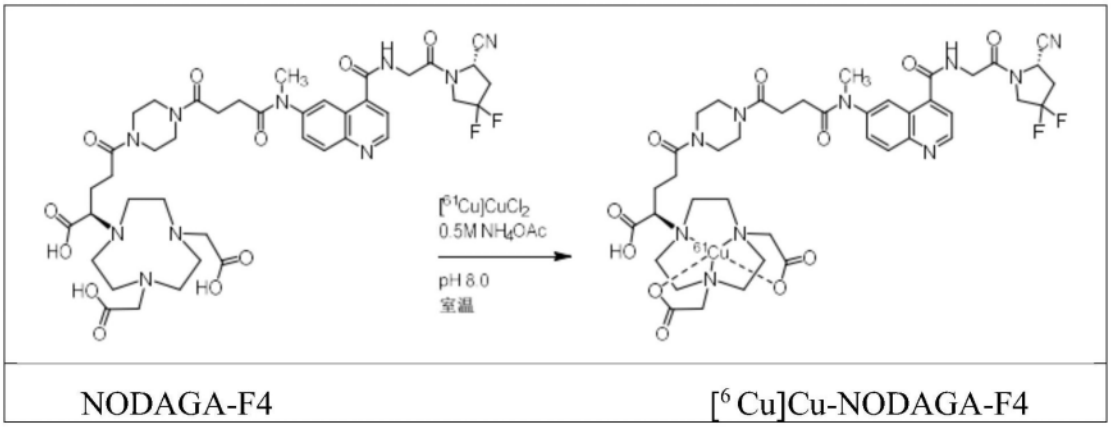


NODAGA-F3 [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3



NODAGA-F2 [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2

[0999]



[1000] 采用连接至放射性检测器的反相高效液相色谱法(RP-HPLC)(放射性-HPLC)进行了质量控制。下表16中提供了放射性-HPLC的结果。

[1001] 以24MBq/nmol的摩尔活度,制备了[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T,无需标记后纯化。

[1002] 表16:^{61}Cu放射示踪剂的放射化学纯度和保留时间(tR),使用标准HPLC方法,增加含甲酸的乙腈水溶液的梯度浓度(Shimadzu LC-20AProminence HPLC系统),其配备了放射性-HPLC流量监测器(Elysia-RaytestGabi Star)柱(125.4.6Nucleosil 100-5-C18 AB)。

[1003]

放射示踪剂	放射化学纯度	tR(分钟)
[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T	≥97%	7.2±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	≥98%	7.1±0.2
[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC	≥98%	9.8±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC	≥98%	10.2±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3	≥98%	10.7±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	≥98%	5.9±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	≥97%	6.1±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	≥98%	6.1±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	≥98%	6.4±0.2
^{61}Cu-NODAGA-FAPI-46	≥95%	5.7±0.2

[1004] 所有构建体均以极高的收率和纯度用^{61}Cu进行了标记。无需进一步纯化步骤从反应混合物中去除未络合的^{61}Cu,允许直接使用所形成的放射示踪剂。

[1005] 实施例4-PSMA配体、促生长素抑制素类似物和FAPI配体的[^{61}Cu]Cu标记的NODAGA放射示踪剂、DOTAGA放射示踪剂和DOTA放射示踪剂的亲脂性以及与其^{68}Ga对应物和参比放射示踪剂的比较

[1006] 按照“摇瓶”法,通过测定水相和有机相之间的分配系数(D)(以log D(pH=7.4)表示)评估了放射示踪剂的亲脂性/亲水性。将放射示踪剂(1μM)加入到50:50预饱和的1-辛醇和磷酸盐缓冲溶液(PBS pH7.4)混合物中。将溶液涡旋30分钟,然后以3,000rpm的速度离心以实现相分离。收集每个相的等分试样并在伽马计数器中测量。分配系数计算为有机相和PBS相中放射性之间比值的对数值的平均值。结果汇总于表17中。

[1007] 表17.^{61}Cu放射示踪剂与^{68}Ga放射示踪剂(参比放射示踪剂)的亲脂性,以对数分配

系数D(log D(辛醇/PBS pH 7.4))表示。结果为最少两次独立实验(每次一式三份)的平均值±标准差。

[1008] 表17:放射示踪剂的亲脂性

[1009]

放射示踪剂	log D（O/PBS pH 7.4）
[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T	-2.69±0.44
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	-2.95±0.08
[^{68}Ga]Ga-DOTAGA-PSMA-I&T	-2.79±0.41
[^{68}Ga]Ga-NODAGA-PSMA-I&T	-2.85±0.29
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11*	-3.89±0.19
[^{18}F]PSMA-1007 #	-3.02±0.11
[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC	-2.81±0.29
[^{61}Cu]Cu- NODAGA-TOC	-2.60±0.24

[1010]

[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3	-2.42±0.04
[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC	-3.18±0.11
[^{68}Ga]Ga-NODAGA-TOC	-2.48±0.30
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	-3.17±0.28
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	-3.32±0.44
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	-3.09±0.08
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	-3.12±0.16
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	-3.10±0.34
[^{68}Ga]Ga-FAPI-46	-3.01±0.18

[1011] *[^{68}Ga]Ga-PSMA-11是已知的,且被公开于Carlucci等人,J.NuCl.Med.62:149-155中。

[1012] #[^{18}F]PSMA-1007是已知的,且被公开于Cardinale等人,J.Nucl.Med.2017:58:425-431中。

[1013] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T的亲脂性处于同一水平。这两种^{61}Cu标记的PSMA放射示踪剂都比[^{68}Ga]Ga-PSMA-11和[^{18F}]F-PSMA-1007(已获批用于PSMA成像的PET示踪剂)(Hennrich U和Eder M Pharmaceuticals 2021;14:713)更具亲脂性。报告比[^{68}Ga]Ga-PSMA-11更高的亲脂性对基于PSMA的放射示踪剂有益(Wirtz M等人,EJNMMI Rese 2018)。此外,^{61}Cu络合对放射示踪剂的亲脂性/亲水性没有显著影响,与

^{68}Ga对应物处于同一水平。类似地,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC和[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC的亲脂性处于同一水平,比临床中使用的[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC更具亲脂性,而在它们之中[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3的亲脂性最强。所有^{61}Cu标记的FAPI构建体的亲脂性彼此大致相同。

[1014] 实施例5-PSMA配体和促生长素抑制素类似物的^{nat}Cu络合的NODAGA构建体、DOTAGA构建体和DOTA构建体的结合亲和力以及与参比化合物的比较

[1015] 通过测定IC_{50}(导致参比放射性配体对相同分子靶标的特异性结合抑制50%的试验构建体的浓度),测量了亲和力。

[1016] 在PSMA构建体的情况下,使用放射性碘化的((S)-1-羧基-5-(4-(-^{125}I-碘-苯甲酰胺基)戊基)氨基甲酰基)-L-谷氨酸([^{125}I-BA]KuE)作为参比放射性配体。该试验在接种于24孔板(1.5X 105个细胞/孔)的LNCaP细胞上进行。在0.2nM[^{125}I-BA]KuE存在下,将细胞与增加浓度的每种^{nat}Cu缀合物(范围从0.1到100nM)一起孵育。在冰上孵育1小时后,通过去除培养基收集未结合的(游离的)[^{125}I-BA]KuE,并用1M NaOH使细胞脱离进行计数(结合的放射性配体)。将非特异性结合定义为在高过量(10μM)的阻断剂2-(膦酰甲基)戊二酸(2-PMPA)存在下结合活性的量。

[1017] 在促生长素抑制素构建体的情况下,使用^{125}I标记的Tyr-促生长素抑制素-14(^{125}I-SS-14)作为参比放射性配体。该试验在96孔板上用表达人SST2的HEK细胞膜(HEK-SST2)细胞膜悬浮液进行。将该细胞膜与增加浓度的每种^{nat}Cu构建体(范围从0.001至100nM)在0.05nM的^{125}I-SS-14存在下一起孵育。在37℃孵育1小时后,接着使用Brandel 48孔细胞收集器进行过滤。收集含有所述细胞膜(结合的放射性配体)的滤器进行测量。将非特异性结合定义为在1,000倍过量的SS-14存在下结合活性的量。

[1018] 使用γ计数器对游离和结合的放射性配体进行定量分析。使用GraphPad Prism 9软件分析了数据,并采用“log(抑制剂)vs响应”公式,基于特异性结合=总结合-非特异性结合,计算了IC_{50}值。IC_{50}值以nM表示,且将它们报告在表18中。

[1019] 表18.通过竞争性试验确定了IC_{50}值。PSMA构建体在LNCaP细胞中在冰上孵育1小时后,使用浓度为0.2nM的放射性配体[^{125}I-BA]KuE进行了评估,且促生长素抑制素构建体在HEK-SST2膜上在37℃孵育1小时后,使用浓度为0.05nM的放射性配体[^{125}I]-Tyr-促生长素抑制素-14进行了评估。结果以最少两次独立实验的平均值±标准差(SD)表示,每次实验一式三份。

[1020] 表18:通过竞争性试验测定的IC_{50}值。

[1021]

^{nat}Cu络合的构建体	IC_{50}(nM)
^{nat}Cu-DOTAGA-PSMA-I&T	11.2±2.3
^{nat}Cu-NODAGA-PSMA-I&T	9.3±1.8
^{nat}Ga-PSMA-11	2.4±0.4
^{nat}Cu-DOTA-TOC	0.23±0.02
^{nat}Cu-NODAGA-TOC	0.34±0.04
NODAGA-LM3	17.8±2.0
^{nat}Cu-NODAGA-LM3	17.7±2.2
^{nat}Ga-DOTA-TOC	0.18±0.02
促生长素抑制素-14	0.11±0.02

[1022] 在两种^{nat}Cu络合的PSMA构建体和两种^{nat}Cu络合的TOC促生长素抑制素类似物之间,螯合剂从DOTAGA(临床中使用的参比构建体DOTAGA-PSMA-I&T)和DOTA(临床中使用的参比构建体DOTA-TOC)交换为螯合剂NODAGA(分别为NODAGA-PSMA-I&T和NODAGA-TOC)没有妨碍^{nat}Cu络合的构建体对其分子靶标(分别为PSMA和SST2)的亲和力。^{nat}Cu络合的NODAGA构建体的IC_{50}值处于相似的低纳摩尔范围内,表明具有非常高的亲和力,与相应的DOTAGA和DOTA构建体以及参比分子^{nat}Ga-PSMA-11(在PSMA I&T构建体的情况下)和^{nat}Ga-DOTA-TOC以及天然激素促生长素抑制素-14(在TOC和LM3构建体的情况下)一样。

[1023] Cu的络合(或用^{61}Cu的放射性标记)不会妨碍NODAGA-LM3构建体对其分子靶标(SST2)的亲和力,正如NODAGA-LM3和^{nat}Cu-NODAGA-LM3的IC_{50}值保持不变所表明的那样。

[1024] 实施例6-^{61}Cu放射示踪剂的体外细胞摄取

[1025] 使用接种于6孔板过夜的完整细胞,进行了体外细胞摄取研究。实验当天,将细胞清洗,与每一种例举的[^{61}Cu]Cu放射示踪剂在不同的时间点孵育,单独或在阻断剂存在下以区分特异性和非特异性摄取。在每个研究时间点,去除含有未结合(游离)放射示踪剂的培养基,然后用冰冷的磷酸盐缓冲盐水进行两次洗涤。然后用冰冷的甘氨酸溶液(0.05M,pH2.8)处理细胞2X 5分钟,以剥离细胞表面结合的放射示踪剂(释放酸)。之后,在37℃下用1M NaOH剥离含有内化放射示踪剂的细胞并收集进行测量。在减去非特异性值后,将特定细胞表面结合和内化的放射示踪剂的量表示为应用的总活度的百分比。

[1026] 在LNCaP细胞中评估了[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(0.5nM),并将其与[^{68}Ga]Ga-对应物进行了比较。2-(膦酰基甲基)-戊二酸(2-PMPA,10μM)用于确定非特异性结合(图14)。

[1027] 在HEK-SST2细胞中评估了[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC(2.5nM)并与它们的[^{68}Ga]Ga对应物进行了比较。促生长素抑制素-14(SS-14,25μM)用于测定非特异性结合。

[1028] 在HT-1080.hFAP(FAP阳性)和HT-1080.wt(FAP阴性)细胞中评估了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46(0.2nM)。

[1029] 表19、表20和表21中报告了所测试放射示踪剂的内化部分和细胞表面结合部分。

[1030] ^{61}Cu标记的PSMA-I&T构建体与它们的^{68}Ga对应物的细胞摄取和在细胞表面(细胞膜结合)部分和内化部分之间的分布(表19)。数值以应用的活度的百分比表示,是指从总值中减去非特异性值(在10μM 2-PMPA存在下测定)后计算出的特异性摄取(特异性值=总值值-非特异性值)。

[1031] 表19:细胞摄取和分布

[1032]

时间点[分钟]	[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T	[^{68}Ga]Ga-DOTAGA-PSMA-I&T	[^{68}Ga]Ga-NODAGA-PSMA-I&T
细胞表面分数				
5	3.7±0.5	4.3±0.7	4.3±0.2	4.7±0.9
15	8.1±0.7	8.2±1.0	8.6±0.8	7.4±1.2
30	11.6±1.0	10.7±1.0	9.5±0.5	8.8±1.3
60	13.4±0.8	10.8±1.8	10.8±1.1	9.3±1.9
120	14.7±1.0	10.2±1.8	10.0±0.5	nd
内化分数				
5	0.7±0.1	1.2±0.2	0.7±0.1	0.6±0.3
15	2.8±0.2	3.9±0.4	2.6±0.2	2.1±0.5
30	6.2±0.5	7.0±1.1	5.0±0.2	4.4±0.6
60	13.3±0.5	11.7±1.6	9.8±1.3	8.8±1.0
120	21.3±0.9	17.6±2.8	15.4±2.1	nd

[1033] n.d.未测定

[1034] ^{61}Cu标记的PSMA放射示踪剂在表达PSMA的细胞中表现出时间依赖性的摄取,在37℃下,细胞表面(膜)部分和内化部分之间的分布大致相等。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T显示出比[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T略微更低但不显著的细胞表面结合和内化。两种^{61}Cu标记的PSMA放射示踪剂构建体的细胞摄取与它们的^{68}Ga对应物在同一范围内。上述发现导致以下结论:总体而言,交换螯合剂或放射性核素不会阻碍PSMA介导的体外细胞摄取。

[1035] 表20.^{61}Cu标记的促生长素抑制素类似物与^{68}Ga标记的促生长素抑制素类似物的细胞摄取和在细胞表面(细胞膜结合)部分和内化部分之间的分布。数值以应用的活度的百分比表示,是指从总值中减去非特异性值(在25μM促生长素抑制素-14存在下测得)后计算出的特异性摄取(特异性值=总值-非特异性值)。

[1036] 表20.细胞摄取和分布

[1037]

时间点[分钟]	[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC	[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC	[^{68}Ga]Ga-NODAGA-TOC
细胞表面分数				
30	2.3±0.2	2.0±0.3	3.6±0.6	2.6±0.3
60	2.2±0.4	2.2±0.4	2.7±0.6	3.0±0.6
120	1.8±0.5	2.0±0.4	2.7±0.5	2.8±0.7
240	1.6±0.4	1.4±0.7	3.2±0.6	2.9±0.6
内化分数				
30	39.1±1.8	27.7±4.0	33.9±4.3	27.4±0.9
60	56.8±1.1	38.9±2.0	52.8±2.4	35.3±4.2
120	71.7±1.4	55.0±3.1	66.1±2.8	46.6±3.8
240	76.7±1.4	69.5±2.9	77.5±6.0	61.4±5.6

[1038] 在37℃下^{61}Cu标记的TOC放射示踪剂几乎完全被表达SST2的细胞以时间依赖性内化,仅有可忽略不计的量残留在细胞表面(细胞膜)上。本申请中在两种^{61}Cu放射示踪剂之间的观察结果以及与其对应^{68}Ga对应物的比较,与上文关于PSMA构建体的发现一致。

[1039] 表21.^{61}Cu标记的FAPI类似物的细胞摄取和在细胞表面(细胞膜结合)部分和内化部分之间的分布。数值以应用的活度的百分比表示,是指从总值中减去非特异性值(在非表达FAP的细胞系HT-1080.wt存在下测量)后计算出的特异性摄取(特异性值=总值-非特异性值)。

[1040] 表21.细胞摄取和分布

[1041]

时间点[分钟]	[^{61}Cu]Cu-NODAGA人-F1	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46
细胞表面分数					
15	1.2±0.3	0.9±0.3	1.2±0.6	1.0±0.7	0.9±0.3
60	1.4±0.3	1.2±0.4	1.4±0.5	1.4±0.4	1.2±0.4

[1042]

240	1.3±0.2	1.4±0.4	1.3±0.5	0.9±0.6	1.7±0.4
内化分数					
30	26.2±3.5	26.6±4.9	20.7±5.5	22.2±7.4	24.3±2.3
60	29.9±1.8	36.9±5.3	27.0±6.9	22.2±5.1	36.1±1.6
240	29.3±1.8	39.4±4.8	28.3±7.5	17.4±4.4	50.0±6.0

[1043] 在37℃下^{61}Cu标记的FAP放射示踪剂快速且几乎完全被表达人类FAP的细胞内化,仅有可忽略不计的量残留在细胞表面(细胞膜)上。

[1044] 实施例7-肿瘤异种移植瘤

[1045] 将4-6周龄无胸腺裸Foxn1nu/Foxn1+小鼠侧腹皮下注射悬浮于1:1培养基和Matrigel中的LNCaP细胞(107个细胞/200μL),或注射悬浮于无菌磷酸盐缓冲液中的HEK-SST2细胞(107个细胞/100μL),或双重注射HT-1080.hFAP细胞(5x106个细胞/100μL,右肩)和HT-1080.wt细胞(5x106个细胞/100μL,左肩)。实验开始前,让肿瘤生长1-3周。LNCap异种移植瘤用于评估基于PSMA的放射示踪剂,SST2异种移植用于评估基于促生长素抑制素的放射示踪剂,HT-1080.hFAP和HT-1080.wt用于评估基于FAP抑制剂的放射示踪剂。

[1046] 实施例8-PET/CT成像

[1047] 将被测试的放射示踪剂经尾静脉静脉内注射至肿瘤异种移植的小鼠中。LNCap异种移植瘤注射100μL/400pmol/4-8MBq ^{61}Cu标记的PSMA放射示踪剂,HEK-SST2异种移植瘤注射100μL/200pmol/3-5MBq ^{61}Cu标记的促生长素抑制素放射示踪剂,HT-1080异种移植瘤注射100μL/500pmol/10-12MBq ^{61}Cu标记的FAP抑制剂放射示踪剂。小鼠用1.5%异氟烷麻醉,并在注射放射示踪剂后1小时期间进行动态PET扫描。小鼠于注射后4小时用二氧化碳安乐死,机械排空膀胱,并获取静态PET扫描30分钟。采用β-CUBE PET扫描仪系统(比利时根特MOLECUBES公司)获取PET图像,并使用VivoQuant 4.0版软件进行衰减校正和重建。CT扫描采用仰卧位头先,使用NanoSPECT/CTTM扫描仪(Bioscan公司)成像。首先使用以下参数获取整个小鼠的定位像图和螺旋CT扫描:X射线管电流:177μA,X射线管电压:45kVp,90秒,每转180帧,螺距1。使用CTReco(版本r1.146)重建CT图像,采用标准滤波反投影算法(精确锥形束)并进行后滤波(RamLak,100%频率截止),得到0.2毫米的像素大小。使用InVivoScope(版本1.43,Bioscan Inc.)用最大强度投影(MIP),对配准后的PET/CT图像进行可视化。结果将在以下实施例中展示。

[1048] 实施例9-生物分布研究

[1049] 在肿瘤异种移植的小鼠中,如下将被测试的放射示踪剂静脉内注射到尾静脉中后进行了定量生物分布研究:[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T在LNCaP异种移植瘤中注射量为100μL/200pmol/1.5-3.5MBq,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC或[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC在HEK-SST2异种移植瘤中注射量为100uL/200pmol/1.5-4.5MBq和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4或[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46在HT-1080.hFAP和HT-1080.wt异种移植瘤中注射量为100uL/500pmol/0.8-1.2MBq。将小鼠随机分配在组中,并于注射后1小时和4小时处死。收集目标器官,冲洗、吸干、称重,并在伽马计数器中计数。结果以每克所注射的活度的百分比(%IA/g)表示,代表每组N=4-8只小鼠的平均值±标准差,并通过从注射溶液中采取的等分试样的计数作为标准外推得到它们。

[1050] 结果示于表22、表23和表24A、24B和24C中。

[1051] 表22.在注射后1小时和4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T在LNCaP异种移植瘤中的生物分布数据。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1052]

	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T*		[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T#	
器官	1 小时	4 小时	1 小时	4 小时
血液	0.28±0.06	0.10±0.03	2.06±0.24	1.12±0.24

[1053]

心脏	0.45±0.15	0.22±0.05	3.73±0.32	2.08±0.33
肺	1.69±0.45	0.74±0.19	6.35±0.35	4.67±0.76
肝脏	1.02±0.28	0.72±0.11	19.3±3.3	13.9±2.2
胰腺	0.97±0.36	0.45±0.09	2.82±0.67	1.71±0.23
脾	6.04±1.87	1.28±0.39	4.64±1.35	2.95±0.73
胃	1.13±0.20	0.66±0.15	7.77±0.62	7.10±0.97
肠	2.11±0.78	1.06±0.50	8.95±0.62	7.74±1.76
肾上腺	17.3±3.26	8.32±2.87	9.35±1.50	6.46±2.38
肾脏	118±13	91±10	57±6	22.1±2.2
肌肉	1.12±0.32	0.50±0.22	1.00±0.05	0.48±0.08
骨	2.73±0.91	1.34±0.48	2.31±0.36	1.69±0.25
唾液腺	2.01±0.33	0.52±0.06	5.60±1.39	2.31±0.19
LNCaP 肿瘤	14.0±5.0	10.7±3.3	6.06±0.25	4.88±0.63
比率				
肿瘤/血液	55.8±20.0	109±43	2.97±0.23	4.56±1.49
肿瘤/肝脏	14.9±4.9	15.4±5.7	0.32±0.05	0.35±0.05
肿瘤/肾脏	0.13±0.03	0.12±0.03	0.11±0.01	0.22±0.04
肿瘤/肌肉	13.6±3.75	25.4±12.0	6.08±0.22	10.5±2.8

[1054] *N＝8,#N＝4

[1055] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T在PSMA阳性(LNCaP)肿瘤和PSMA阳性组织(如肾脏和唾液腺)中表现出高蓄积。与[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T相比,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T表现出更高的肿瘤摄取,也表现出更高的肾脏摄取,而[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T反而在肝脏、胃、肠和血液中表现出不合乎需求的更高摄取,导致整体更高的背景。在这两种放射示踪剂中,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T表现出优势,因为它具有更高的肿瘤摄取和改善的肿瘤与非肿瘤器官比率(4小时时肿瘤与肾脏的比率除外)。在注射后1小时和4小时两个研究时间点之间,4小时表现出优势,因为肿瘤与背景的比率得到显著改善,见图12。

[1056] 表23.注射后1小时和4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC和[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC在HEK-SST2异种移植瘤中的生物分布研究。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1057]

	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC		[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC	
器官	1 小时*	4 小时#	1 小时¥	4 小时*
血液	0.22±0.04	0.04±0.02	0.38±0.09	0.21±0.04
心脏	0.16±0.04	0.07±0.03	0.63±0.07	0.49±0.06
肺	1.09±0.20	0.51±0.24	1.96±0.16	1.25±0.08
肝脏	0.29±0.04	0.27±0.09	3.59±0.49	2.52±0.56
胰腺	2.59±0.49	0.60±0.21	4.29±0.50	0.68±0.07
脾	0.22±0.05	0.10±0.04	0.55±0.08	0.37±0.09
胃	2.34±0.43	1.22±0.25	4.34±0.50	2.09±0.50
肠	0.92±0.12	0.65±0.23	2.94±0.15	2.06±0.92
肾上腺	0.99±0.17	0.67±0.26	2.05±0.58	1.14±0.50
肾脏	12.5±2.25	4.36±0.92	5.32±0.58	2.33±0.39
肌肉	0.16±0.06	0.07±0.04	0.19±0.05	0.16±0.08
骨	0.46±0.17	0.31±0.11	0.60±0.16	0.50±0.19
垂体	3.80±1.35	2.97±0.95	3.00±1.32	2.43±1.27
SST2-肿瘤	8.88±3.19	7.39±1.36	7.44±2.33	6.85±2.48
比率				
肿瘤/血液	40	185	20	33
肿瘤/肝脏	31	二十七	2.1	2.7
肿瘤/肾脏	0.7	1.7	1.4	2.9
肿瘤/肌肉	56	106	三十九	43

[1058] *N＝5,#N＝7,￥N＝4

[1059] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T在SST2阳性(HEK-SST2)肿瘤和SST2阳性组织(如胃和胰腺)中表现出高蓄积,并通过肾脏消除。与[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC相比,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC表现出更高的肾脏摄取,而[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC反而在肝脏、胃、胰腺和肠以及血液中表现出不合乎需求的更高摄取,导致整体更高的背景。在这两种放射示踪剂中,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC表现出优势,因为其改善的肿瘤与非肿瘤器官的比率(肿瘤与肾脏的比率除外)。在两个研究时间点之间,与1小时相比注射后4小时表现出有利,因为肿瘤与背景的比率得到显著改善。

[1060] PSMA异种移植瘤和SST2异种移植瘤中的观察结果是一致的,并代表了[^{61}Cu]Cu-NODAGA螯合物相对于[^{61}Cu]Cu-DOTAGA或[^{61}Cu]Cu-DOTA螯合物与不同靶向部分结合的优势,以及^{61}Cu(半衰期3.33小时)相对于临床常规使用的^{68}Ga(半衰期68分钟)的优势,通过在4小时而不是1小时进行成像。

[1061] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1在FAP阳性(HT-1080.hFAP)肿瘤和鼠-FAP阳性组织如关节中

的滑膜组织(例如与股骨相关的关节)中表现出高度积累。

[1062] 表24A.在注射后1小时和4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3在HT-1080.hFAP和HT-1080.wt异种移植瘤中的生物分布研究。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1063]

器官	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1, 1小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1, 4小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3, 1小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3, 4小时
血液	2.3±0.1	1.2±0.3	1.7±0.1	0.9±0.0
心脏	1.2±0.3	0.7±0.1	0.7±0.1	0.5±0.0
肺	1.8±0.0	0.8±0.2	1.2±0.1	0.7±0.1
肝脏	1.5±0.0	1.0±0.2	0.9±0.1	0.7±0.1
胰腺	2.5±0.3	1.4±0.2	1.6±0.2	0.9±0.0
脾	0.8±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.3±0.0
胃	1.1±0.2	0.7±0.1	0.8±0.1	0.5±0.0
肠	1.7±0.4	1.1±0.4	0.8±0.2	0.4±0.1
肾上腺	2.3±0.5	1.4±0.2	2.1±0.6	1.4±0.3
肾	2.4±0.3	1.5±0.5	1.6±0.3	1.0±0.2
肌肉	2.6±0.7	1.3±0.1	2.1±0.8	1.1±0.1
股骨	10.9±1.1	4.2±1.5	5.4±1.2	3.7±0.3
HT1080.hFAP	12.6±1.5	7.1±3.0	7.9±0.9	6.4±2.0
HT1080.wt	4.5±0.6	2.1±0.5	4.0±2.2	1.8±0.3
肿瘤肿块	0.1±0.0	0.2±0.2	0.1±0.0	0.1±0.1

[1064]

[1065] 表24B.在注射后1小时和4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4在HT-1080.hFAP和HT-1080.wt异种移植瘤中的生物分布研究。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1066]

器官	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2, 1小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2, 4小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4, 1小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4, 4小时
血液	1.2±0.1	0.5±0.1	1.4±0.1	0.4±0.1
心脏	0.6±0.1	0.3±0.0	0.6±0.0	0.2±0.0
肺	0.8±0.1	0.4±0.0	0.9±0.1	0.3±0.0
肝脏	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.4±0.0
胰腺	1.1±0.2	0.5±0.0	1.1±0.1	0.4±0.1
脾	0.4±0.1	0.2±0.0	0.4±0.0	0.2±0.0
胃	0.6±0.1	0.3±0.1	0.5±0.0	0.2±0.0
肠	0.5±0.1	0.3±0.1	0.5±0.2	0.3±0.1
肾上腺	1.5±0.3	0.3±0.1	1.1±0.2	0.5±0.1

[1067]

肾	1.1±0.1	1.0±0.1	1.8±0.2	1.1±0.1
肌肉	0.9±0.1	0.4±0.1	0.8±0.2	0.4±0.1
股骨	2.4±0.3	1.6±0.3	3.2±0.8	1.2±0.1
HT1080.hFAP	**3.5±1.0**	**4.0±0.6**	**7.4±1.6**	**3.0±0.8**
HT1080.wt	1.4±0.2	0.9±0.1	1.7±0.2	0.6±0.0
肿瘤肿块	0.4±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1

[1068] 表24C.在注射后1小时和4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46在HT-1080.hFAP和HT-1080.wt异种移植瘤中的生物分布研究。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1069]

器官	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46, 1 小时	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46, 4 小时
血液	2.6±0.1	1.5±0.1
心脏	1.1±0.0	0.7±0.1
肺	1.5±0。	1.0±0.1
肝脏	0.9±0.0	0.8±0.2
胰腺	2.0±0.2	1.6±0.1
脾	0.7±0.1	0.5±0.1
胃	1.0±0.1	0.6±0.1
肠	1.0±0.4	0.6±0.2
肾上腺	2.2±0.1	2.0±0.2
肾	1.5±0.1	1.0±0.1
肌肉	1.7±0.1	1.4±0.2
股骨	6.5±0.4	4.6±0.4
HT1080.hFAP	8.4±1.4	7.7±0.4
HT1080.wt	3.1±0.0	2.5±0.2
肿瘤肿块	0.1±0.0	0.2±0.0

[1070] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46在FAP阳性(HT-1080.hFAP)肿瘤和小鼠-FAP阳性组织例如关节中的滑膜组织(例如,与股骨相关的关节)中表现出高积累。

[1071] 实施例10-特异性研究

[1072] 在LNCaP异种移植的小鼠中评估了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T的特异性,首先注射1.3μmol(300μg)2-膦酰甲基戊二酸(2-PMPA)作为阻断剂,然后注射放射示踪剂,例如[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T(100μL/400pmol/4-8MBq)或[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(100μL/400pmol/4-8MBq)。注射后一小时,如实施例8中所述采集PET/CT图像。此外,还采集了注射[^{61}Cu]$CuCl_2$(100μL/7MBq)后异种移植瘤的PET/CT图像,以评估游离(未复合)^{61}Cu的全身分布。结果如图10,子图A和子图B中所示。L=肝脏;K=肾脏;T=肿瘤;Bl=膀胱;I=肠道。

[1073] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T和[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T在预先用2-PMPA注射的异种移植瘤中在PSMA阳性肿瘤和肾中的摄取明显较低,这表明PSMA介导的摄取(特异性)(图12,子图A和子图B)。未络合的^{61}Cu的PET/CT图像(图12,子图C)显示在腹部,尤其是肝脏和肠道中蓄积,其与[^{61}Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T的PET/CT图像上的摄取情况相当(除肿瘤和肾脏外),但与[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T的全身分布情况不同(图11,子图A和子图B)。与[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC(图13,子图C和子图D)或[^{61}Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3(图13,子图E和子

图F)相比,类似的是[^{61}Cu]Cu-DOTA-TOC(PET/CT图像(图13,子图A和子图B)的观察结果,与[^{61}Cu]$CuCl_2$具有相同特征。这种直接比较表明[^{61}Cu]Cu-NODAGA放射示踪剂具有高体内稳定性,因此具有优越性,而相反[^{61}Cu]Cu-DOTAGA和[^{61}Cu]Cu-DOTA放射示踪剂的体内稳定性低。

[1074] 实施例11-未携带肿瘤的小鼠中的药物动力学

[1075] [$^{61/64}$Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(表25)和[^{61}Cu]/[^{64}Cu]Cu-NODAGA-TOC(表26)的药物动力学研究在健康雌性BALB/c小鼠中注射100μL/200pmol/4MBq的相应放射示踪剂后1小时至24小时进行。1小时和4小时时间点使用^{61}Cu(半衰期3.33小时),12小时和24小时时间点使用^{64}Cu(半衰期12.7小时)。研究时间点的生物分布情况按实施例9所述进行。由于裸鼠体内的生物分布与健康小鼠相同,因此将数据与注射后1小时和4小时从异种移植瘤组获得的结果合并。结果按实施例10中所述进行表达。

[1076] 表25.Zai注射后1、4、12和24小时[^{61}Cu]/[^{64}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T的生物分布数据。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1077]

器官	1小时*	4小时#	12小时¥	24小时¥
血液	0.33±0.09	0.11±0.03	0.11±0.01	0.08±0.01
心脏	0.49±0.12	0.25±0.06	0.26±0.05	0.21±0.02
肺	1.49±0.45	0.68±0.22	0.52±0.11	0.32±0.12
肝脏	1.12±0.25	0.88±0.25	0.96±0.18	0.84±0.11
胰腺	1.37±0.90	0.55±0.16	0.28±0.04	0.17±0.03
脾	9.33±3.81	2.35±1.45	1.40±0.57	0.58±0.15
胃	1.12±0.15	0.72±0.15	0.52±0.03	0.31±0.05
肠	2.11±0.85	1.12±0.48	0.94±0.41	0.46±0.11
肾上腺	14.38±4.39	7.31±2.76	2.99±0.93	1.17±0.22
肾脏	124±21	94±12	60±9	16.1±4.9
肌肉	0.99±0.30	0.45±0.18	0.25±0.05	0.08±0.02
股骨	2.48±0.97	1.34±0.38	0.50±0.10	0.20±0.05
唾液腺	1.89±0.28	0.58±0.12	0.39±0.05	0.22±0.05

[1078] *N=16,#N=13,¥N=5

[1079] 由于排泄途径和PSMA的表达,[$^{61/64}$Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T血液清除速度快,且在肾脏中蓄积高。具有相当摄取的其他器官包括肾上腺、脾脏和肠。在24小时内该放射示踪剂从除肾脏外的所有器官中洗出。

[1080] 表26.在注射后1、4、12和24小时[$^{61/64}$Cu]Cu-NODAGA-TOC的生物分布数据。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1081]

器官	1小时*	4小时#	12小时¥	24小时¥
血液	0.24±0.08	0.04±0.02	0.04±0.01	0.03±0.00
心脏	0.17±0.03	0.07±0.02	0.09±0.02	0.07±0.02
肺	1.07±0.17	0.50±0.24	0.51±0.12	0.27±0.09
肝脏	0.35±0.08	0.28±0.08	0.37±0.09	0.26±0.02
胰腺	2.71±0.40	0.60±0.19	0.14±0.03	0.07±0.01

脾	0.23±0.04	0.10±0.03	0.10±0.02	0.07±0.02
胃	2.62±0.48	1.35±0.26	0.75±0.19	0.26±0.04
肠	0.96±0.12	0.69±0.19	0.57±0.07	0.31±0.05
肾上腺	1.06±0.24	0.63±0.22	0.32±0.20	0.18±0.10
肾脏	17.2±4.46	7.64±3.85	2.46±0.85	0.66±0.15
肌肉	0.16±0.05	0.07±0.03	0.02±0.01	0.01±0.00
股骨	0.45±0.14	0.28±0.11	0.11±0.04	0.06±0.01
垂体	3.39±1.11	2.71±1.84	0.48±0.25	0.43±0.29

[1082] *N=10,#N=12,¥N=5

[1083] [$^{61/64}$Cu]Cu-NODAGA-TOC的血液清除速度非常快,基本上在24小时内从体内几乎全部排出。

[1084] 实施例12-[^{61}Cu]Cu-NODAGA放射示踪剂与参比化合物的体内比较

[1085] 在相同实验条件下,[^{61}Cu]Cu-NODAGA放射示踪剂的生物分布与患者中使用的参比化合物进行了比较。将小鼠随机分配到组中,注射研究用放射示踪剂,并在注射研究用放射示踪剂后1小时和4小时处死。收集目标器官,冲洗、吸干、称重,并在γ计数器中计数。结果以每克所注射的活度的百分比(%IA/g)表示,代表每组所有小鼠的平均值±标准差,并通过从所注射的溶液中取出的等分试样的计数外推得到它们。表27以及图31和图32显示了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T(100μL/200pmol/1.5-3.5MBq)vs[^{68}Ga]Ga-PSMA-11(100μL/200pmol/3-5MBq),vs[^{18}F]PSMA-1007(100μL/70pmol/15MBq)的直接比较,表28显示了注射后1小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-TOC与[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC的直接比较,以及图33和图34显示了注射后1小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3与[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC的直接比较。

[1086] 表27.LNCap异种移植小鼠注射后1小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T与[^{68}Ga]Ga-PSMA-11的生物分布比较与LNCap异种移植小鼠注射后1小时和4小时[^{18}F]PSMA-1007的对比生物分布,以及选择性肿瘤与非肿瘤器官的比例。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1087]

器官	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T*		[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 #	[^{18}F]PSMA-1007	
	1 小时	4 小时	1 小时	1 小时	4 小时
血液	0.28±0.06	0.10±0.03	0.25±0.07	0.41±0.11	0.17±0.04
心脏	0.45±0.15	0.22±0.05	0.32±0.10	1.25±0.29	0.53±0.23
肺	1.69±0.45	0.74±0.19	1.43±0.43	2.08±0.24	1.61±0.58
肝脏	1.02±0.28	0.72±0.11	0.54±0.27	0.93±0.26	0.32±0.16
胰腺	0.97±0.36	0.45±0.09	0.70±0.12	1.32±0.58	0.80±0.32
脾	6.04±1.87	1.28±0.39	6.38±1.37	11.0±1.1	8.33±2.11
胃	1.13±0.20	0.66±0.15	0.69±0.11	0.75±0.15	0.47±0.16
肠	2.11±0.78	1.06±0.50	1.52±0.60	1.04±0.33	0.43±0.22

[1088]

肾上腺	17.3±3.26	8.32±2.87	19.2±5.35	7.18±2.20	8.03±2.66
肾	118±13	90.9±10.1	159±31	100±17	132±9
肌肉	1.12±0.32	0.50±0.22	0.90±0.36	0.53±0.09	0.27±0.11
骨	2.73±0.91	1.34±0.48	3.69±1.86	0.94±0.13	0.62±0.11
唾液腺	2.01±0.33	0.52±0.06	1.56±0.31	2.54±0.72	1.62±0.43
LNCaP 肿瘤	14.0±5.0	10.7±3.3	10.2±1.53	9.70±2.57	6.28±2.19
比率	**1 小时**	**4 小时**	**1 小时**	**1 小时**	**4 小时**
肿瘤/血液	55.8±20.0	109±43	45.3±19.7	25.8±11.5	42.7±16.4
肿瘤/肝脏	14.9±4.9	15.4±5.7	23.5±12.5	11.3±4.5	18.4±8.5
肿瘤/肾脏	0.13±0.03	0.12±0.03	0.07±0.02	0.10±0.03	0.04±0.01
肿瘤/肌肉	13.6±3.75	25.4±12.0	13.6±8.3	19.2±6.5	20.1±2.5

[1089] 注射1小时后[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T与临床中使用的参比放射示踪剂[^{68}Ga]Ga-PSMA-11相比效果相当(图31)。然而,[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T提供了在注射后4小时成像的可能性,此时肿瘤与背景的比率显著增加。预计这将产生显著更好的图像对比度,从而提高诊断灵敏度。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T与临床中使用的其他参比放射示踪剂[^{18}F]PSMA-1007相比效果也相当,但也有一些例外,例如注射后1小时和4小时[^{18}F]PSMA-1007的脾脏摄取更高且持续。在研究的较晚时间点(注射后4小时),[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T的肿瘤摄取高于临床使用的[^{18}F]PSMA-1007(10.7±3.3vs 6.28±2.19%IA/g,p=0.0145),且肿瘤与背景(肿瘤与血液和肿瘤与肌肉)的比率更好。

[1090] 表28.在注射后1小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC与[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC在HEK-SST2异种移植小鼠中的对比生物分布以及选择性肿瘤与非肿瘤器官的比例。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1091]

器官	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC*	[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC#
血液	0.22±0.04	0.63±0.09
心脏	0.16±0.04	0.27±0.03
肺	1.09±0.20	1.68±0.32
肝脏	0.29±0.04	0.58±0.07
胰腺	2.59±0.49	4.77±1.16
脾	0.22±0.05	0.42±0.05
胃	2.34±0.43	3.73±0.36
肠	0.92±0.12	1.39±0.28
肾上腺	0.99±0.17	2.57±0.78
肾	12.5±2.25	8.37±0.84
肌肉	0.16±0.06	0.23±0.09

骨	0.46±0.17	0.49±0.07
垂体	3.80±1.35	3.29±0.63
HEK-SST2	8.88±3.19	6.64±1.11
比率	1小时(4小时)	1小时
肿瘤/血液	40(185)	11
肿瘤/肝脏	31(27)	12
肿瘤/肾脏	0.7(1.7)	0.8
肿瘤/肌肉	56(106)	29

[1092] *N=5,#N=4

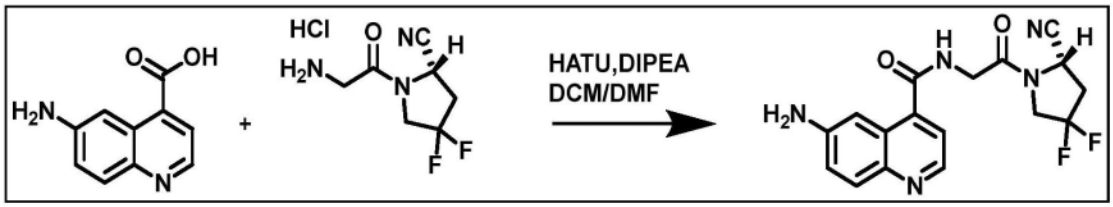
[1093] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-TOC与临床中使用的参比放射示踪剂[^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC相比效果毫不逊色,注射后1小时提供更高的肿瘤与背景比,注射后4小时进一步改善,见图34。

[1094] 总体而言,[^{61}Cu]Cu-NODAGA放射示踪剂适用于4小时成像,这是因为其具有持久的肿瘤摄取和高体内稳定性(参见实施例10),同时与[^{61}Cu]Cu-DOTAGA或[^{61}Cu]Cu-DOTA放射示踪剂相比,其背景更低(参见实施例8和9),这与靶向部分无关。相对于常规用^{68}Ga进行的1小时成像在4小时成像是有优势的,因为当[^{61}Cu]Cu-NODAGA螯合物与靶向部分结合使用时,图像对比度得到提高。

[1095] 实施例13:FAP抑制剂的合成

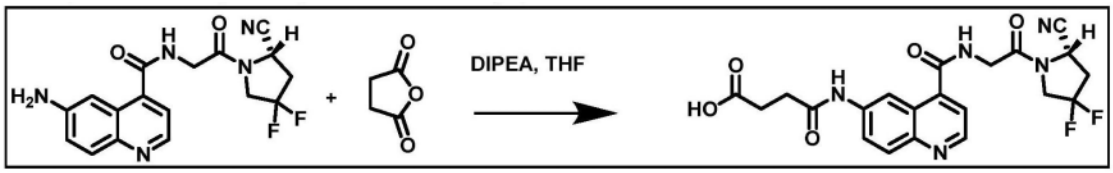
[1096] 5.1.11.(S)-N1-(2-氨基乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)琥珀酰亚胺(1)的合成

[1097] 步骤1:(S)-6-氨基-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(A)

[1098] 

[1099] 将两种前体(购自AstaTech)与HATU一起溶解在DMF中,然后加入DCM。逐滴加入DIPEA,并通过LC/MS监测反应。反应在不到1小时后完成。将粗产物浓缩,用水/乙腈85:15稀释,并直接通过HPLC纯化(LCMS-2020Shimadzu系统,配备Gemini C-6Phenyl柱(10X250 mm,5μm粒径)。所用梯度为15分钟内5-80%溶剂B(A=H_2O[0.1% TFA],B=ACN[0.1% TFA],流速为5.0mL/min),得到纯红色粉末A(38μg,收率84%)。

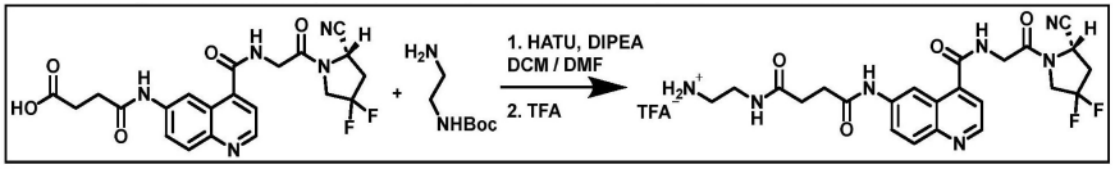
[1100] 步骤2:(S)-4-((4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氨基)-4-氧代丁酸(B)的合成

[1101] 

[1102] 将(S)-6-氨基-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(A)和琥珀酸酐溶于THF。滴加DIPEA,将反应混合过夜,用LC/MS检测。粗产物直接用HPLC

纯化(LCMS-2020Shimadzu系统,配备Gemini C-6Phenyl柱(10X 250mm,5μm粒径)。使用的梯度为8分钟内5-80%溶剂B(A=H_2O[0.1% TFA],B=ACN[0.1% TFA],流速为5.0mL/min),得到黄色粉末B(32.7μg,收率为68%)。

[1103] 步骤3:(S)-N1-(2-氨基乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)琥珀酰亚胺(F1)

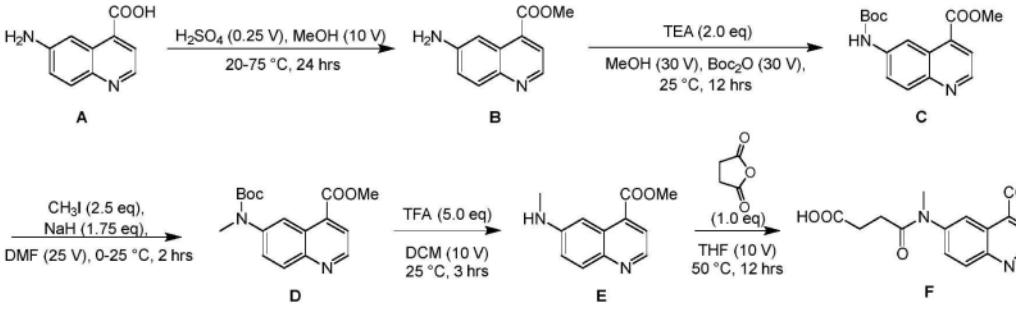
[1104] 

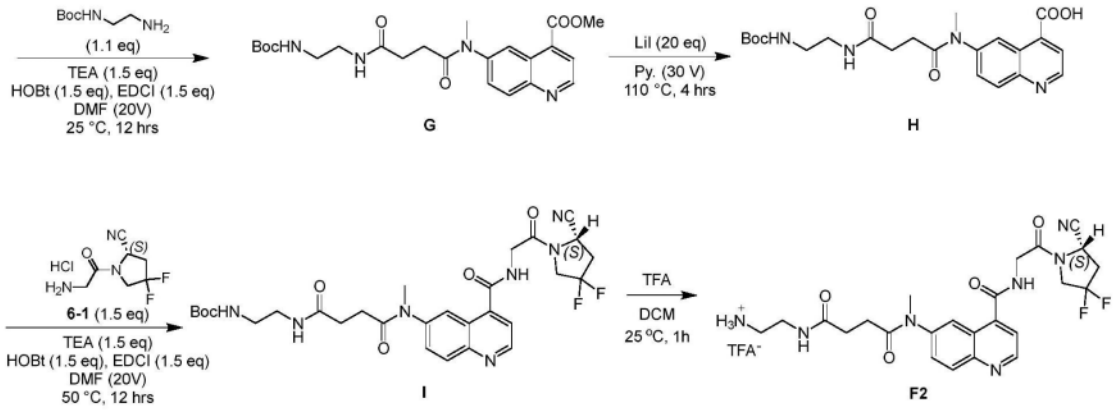
[1105] 将(S)-6-氨基-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲酰胺(B)和琥珀酸酐溶于THF。滴加DIPEA,将反应混合过夜,经LC/MS检测。粗产物直接经HPLC纯化(8分钟内5至80%),得到黄色粉末F1(32.7μg,收率68%)。

[1106] 5.1.12.(S)-N1-(2-氨基乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)-N4-甲基琥珀酰胺(2)的合成

[1107] 如方案2中所示,制备了F2:

[1108] 方案2



[1109] 

[1110] 步骤1:在N2下,于0-5℃下,向化合物A(4.17g,22.2mmol)在MeOH(84.0mL)中的混合物中一次性加入SOCl2(26.4g,222mmol,16.1mL)。将反应液在0-5℃下搅拌0.5小时。将混合物加热至75℃并搅拌12小时。向混合物中加入SOCl2(26.4g,222mmol,16.1mL),并在75℃下搅拌12小时。向混合物中加入SOCl2(26.4g,222mmol,16.1mL),并在75℃下搅拌12小时。向混合物中加入SOCl2(13.2g,111mmol,8.04mL),并在75℃下搅拌12小时。LC-MS显示检测到一个具有所需质量的主峰。将混合物真空浓缩。将粗品与MeCN(300mL)在20℃下研磨1小时,得到棕色固体化合物B(7.05g,粗品)。1H NMR:(400MHz,DMSO-d 6)δ8.81(d,J=4.8Hz,

1H),8.27(d,J＝8.8Hz,1H),8.10(d,J＝4.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.67(d,J＝8.0Hz,1H),3.98(s,3H)。LC-MS(LCMS-2020Shimadzu系统,配备Gemini C-6Phenyl柱(3.5X250 mm,5μm粒径)。所用梯度为8分钟内5-80％溶剂B(A＝H_2O[0.1％ TFA],B＝ACN[0.1％ TFA]),流速为1.0mL/min,产品:RT＝1.262分钟)。

[1111] 步骤2:向B(7.02g,34.7mmol)在MeOH(100mL)、Boc2O(100mL)中的溶液中加入TEA(7.03g,69.4mmol),在25℃下搅拌混合物12小时。LCMS显示化合物B已消耗,检测到一个所需MS的峰。真空浓缩混合物。残余物经柱色谱法纯化(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝100/1至1/1,化合物C Rf＝0.35),得到棕色固体化合物C(4.36g,收率41.5％)。1H NMR:(400MHz,CDCl3)δ8.89(d,J＝4.4Hz,1H),8.78(d,J＝2.4Hz,1H),8.11(d,J＝9.2Hz,1H),7.96-7.89(m,2H),6.83(s,1H),4.04(s,3H),1.57(s,9H)。

[1112] 步骤3:在0℃下,向化合物C(3.36g,11.1mmol)的DMF(84.0mL)溶液中分批加入NaH(778μg,19.5mmol,纯度60％),并在25℃下搅拌混合物20分钟。在25℃下,将MeI(3.94g,27.8mmol)加入反应混合物中,并在25℃下搅拌2小时。LCMS(ET60385-17-P1A3,产品保留时间＝0.562分钟)显示化合物C已消耗,并检测到一个所需MS的峰。将反应混合物冷却至0℃,用盐水(80.0mL)淬灭,用EtOAC(3×100mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色固体化合物D(4.78g,粗品)。

[1113] 步骤4:向化合物D(4.78g,15.1mmol)的DCM(50.0mL)溶液中滴加TFA(8.61g,75.5mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示化合物D已消耗,检测到一个所需MS的峰。用饱和$NaHCO_3$(50.0mL)淬灭反应混合物,用DCM(3×40.0mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物经柱色谱法纯化(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝100/1至1/1,产物Rf＝0.40),得到棕色固体化合物E(2.51g,收率76.8％)。1H NMR:ET60385-19-P1A1(400MHz,CDCl3)δ8.67(d,J＝4.4Hz,1H),7.94(d,J＝9.2Hz,1H),7.85(d,J＝4.4Hz,1H),7.80(d,J＝2.4Hz,1H),7.17-7.14(m,1H),4.02(s,3H),3.01(s,3H)。

[1114] 步骤5:向化合物E(500μg,2.31mmol)的THF(4.00mL)溶液中加入四氢呋喃-2,5-二酮(231μg,2.31mmol),将反应混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示化合物E已消耗,并检测到一个所需MS的峰。真空浓缩混合物,得到棕色固体化合物F(716μg,粗品)。1H NMR:ET60385-43-P1A1(400MHz,CDCl3)δ9.10(d,J＝4.0Hz,1H),8.77(d,J＝2.4Hz,1H),8.28(d,J＝8.8Hz,1H),8.03(d,J＝4.0Hz,1H),7.66-7.64(m,1H),4.06(s,3H),3.42(s,3H),2.69-2.66(m,2H),2.51-2.50(m,2H)。

[1115] 步骤6:向化合物F(716μg,2.26mmol)的DMF(7.00mL)溶液中加入TEA(343μg,3.40mmol)、HOBt(458μg,3.40mmol)、EDCI(650μg,3.40mmol)和N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(398μg,2.49mmol),将反应混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示化合物F已消耗,检测到一个所需MS的峰。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(15.0mL)淬灭,用DCM(25.0mL X3)萃取,用盐水(15.0mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色固体化合物G(1.33g,粗品)。

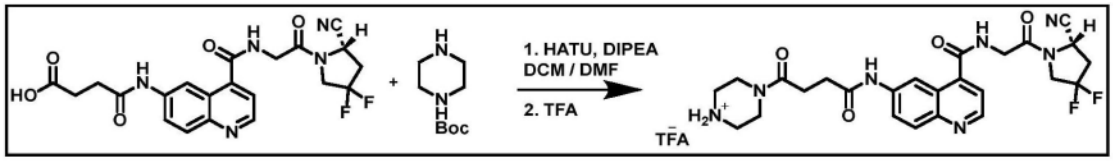
[1116] 步骤7:向化合物G(1.33g,2.90mmol)的Py.(20.0mL)溶液中加入LiI(7.86g,58.6mmol),将混合物在110℃下搅拌4小时。LCMS显示化合物G已消耗,检测到一个所需MS的峰。真空浓缩混合物。残余物经制备型HPLC纯化(色谱柱:Welch Xtimate C18 250*100mm#10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B％:1％-30％,20分钟),得到化合物H(647μg,收率

50.1%),为灰白色固体。

[1117] 步骤8:向化合物H(617μg,1.39mmol)的DMF(6.00mL)溶液中加入DIEA(717μg,5.55mmol)、HATU(791μg,2.08mmol)和化合物6-1(587μg,2.08mmol,纯度80%,HCl),将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示化合物H已消耗,检测到一个所需MS的峰。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(15.0mL)淬灭,用DCM(25.0mL X3)萃取,用盐水(15.0mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色固体化合物I(2.70g,粗品)。

[1118] 步骤9:向化合物I(2.70g,4.39mmol)的DCM(10.0mL)溶液中加入TFA(41.5g,364mmol),在25℃下搅拌混合物1小时。LCMS(ET60385-61-P1A4,产品保留时间=0.490分钟)显示化合物I已消耗完毕,检测到一个所需MS的峰。将混合物真空浓缩。残余物经制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 250*100mm#10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:5%-35%,20分钟),得到化合物F2(260μg,收率11.1%,纯度97.3%),为棕色固体。LCMS(LCMS-2020Shimadzu系统,配备Gemini C-6Phenyl柱(3.5X250 mm,5μm粒径)。所用梯度为8分钟内5-80%溶剂B(A=H_2O[0.1%TFA],B=ACN[0.1% TFA]),流速为1.0mL/min,产品RT=0.493分钟)。

[1119] 5.1.13.(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(4-氧代-4-(哌嗪-1-基)丁酰胺基)喹啉-4-甲酰胺(F3)的合成

[1120] 

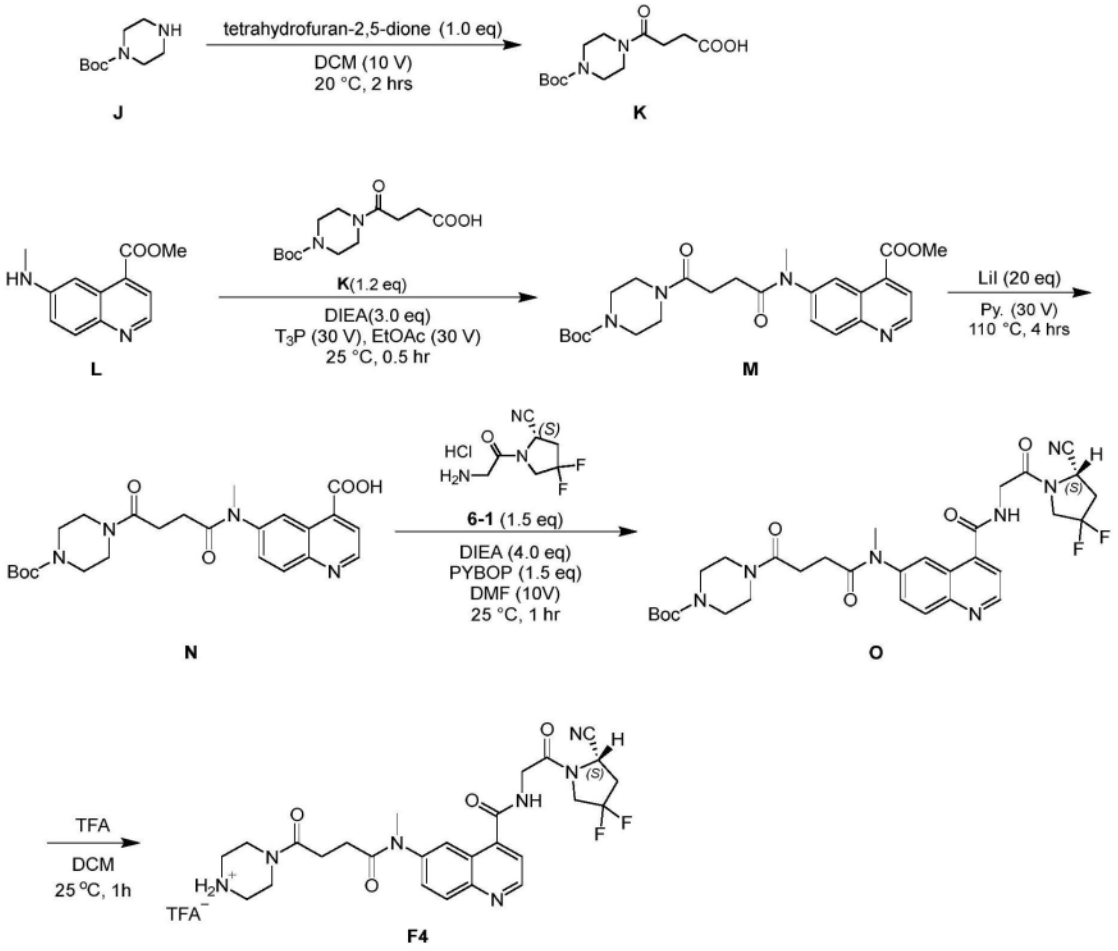
[1121] 将(S)-4-((4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氨基)-4-氧代丁酸、HATU和所述胺溶于DCM和DMF中。滴加DIPEA并检查反应。当所有偶联发生时,将粗产物稍微浓缩,然后加入TIPS。滴加TFA,并通过LC/MC检查混合物直至反应完成。粗产物(F3)按原样使用。

[1122] 5.1.14.(S)-(fN-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(N-甲基-4-氧代-4-(哌嗪-1-基)丁酰胺基)喹啉-4-甲酰胺(F4)的合成

[1123] 如方案3中所示,制备了F4:

[1124] 方案3

[1125]



[1126] 步骤1:向化合物J(10.0g,53.7mmol)的DCM(70.0mL)混合物中加入四氢呋喃-2,5-二酮(5.37g,53.7mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。TLC(二氯甲烷/甲醇/AcOH=9/1/0.01,化合物J Rf=0.0)显示反应完成。真空浓缩混合物。残余物经硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇=100/1,9/1)纯化,得到化合物K(4.75g,收率30.9%),为白色固体。1H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ10.56-11.09(m,1H),3.53-3.62(m,2H),3.45(s,4H),3.36-3.42(m,2H),2.60-2.73(m,4H),1.45(s,9H)。

[1127] 步骤2:向化合物L(300μg,1.39mmol)的EtOAC(10.0mL)溶液中加入DIEA(537μg,4.16mmol)、化合物K(476μg,1.66mmol)和T3P(11.2g,17.7mmol,纯度50%),将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示化合物L已消耗,检测到一个所需MS的峰。然后将反应混合物用EtOAC(20.0mL)稀释,用水(60.0mL)、饱和$NaHCO_3$(60.0mL)和盐水(20.0mL)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到棕色油状化合物M(716μg,粗品)。

[1128] 步骤3:向化合物M(716μg,1.48mmol)的Py.(20.0mL)溶液中加入LiI(3.96g,29.5mmol),将混合物在110℃下搅拌4小时。LCMS显示化合物M已消耗,检测到一个所需MS的峰。将混合物真空浓缩。残余物经制备型HPLC纯化(色谱柱:Welch Xtimate C18 250*100mm#10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:1%-30%,20分钟),得到化合物N(460μg,收率64.4%,纯度97.4%),为灰白色固体。LCMS(LCMS(配备Gemini C-6Phenyl柱(3.5X250mm,5μm粒径的LCMS-2020Shimadzu系统。所用梯度为8分钟内5-80%溶剂B(A=H_2O[0.1%TFA],B=ACN[0.1%TFA]),流速为1.0mL/min,产品RT=0.596分钟)

[1129] 步骤4:向化合物N(460μg,977umol)的DMF(5.00mL)溶液中加入DIEA(505μg,

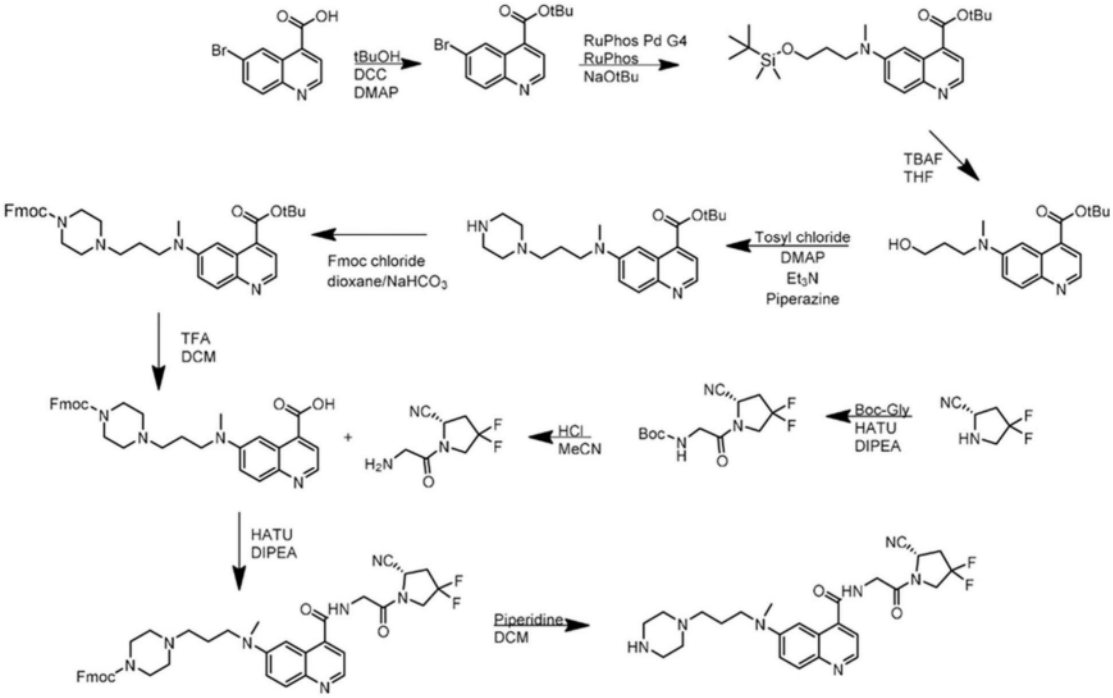
3.91mmol)、PYBOP(763μg,1.47mmol)和化合物6-1(330μg,1.47mmol,HCl),将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示检测到一个所需MS的峰。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(15.0mL)淬灭,用DCM(25.0mL×3)萃取,用盐水(15.0mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色油状化合物O(2.10g,粗品)。

[1130] 步骤5:向化合物O(2.10g,3.27mmol)的DCM(10.0mL)溶液中加入TFA(15.4g,135mmol),将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示化合物O已消耗,检测到一个所需MS的峰。将混合物真空浓缩。残余物经制备型HPLC纯化(柱:Welch Xtimate C18 250*70mm#10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:0%-40%,20分钟),得到化合物F4(196μg,收率11.0%),为灰白色固体。

[1131] 5.1.15.FAPI-46的合成

[1132] 如方案4中所示,制备了FAPI-46:

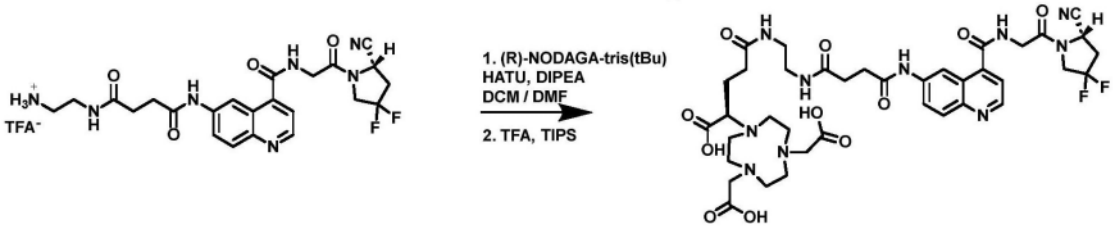
[1133] 方案4

[1134] 

[1135] FAPI-46也可以根据WO2019/154886A1中描述的方法制备。

[1136] 实施例14:FAPI-NODAGA靶向螯合剂构建体的合成

[1137] 5.1.16.2,2'-(7-((R)-1-羧基-4-((2-(4-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氨基)-4-氧代丁酰胺基)乙基)氨基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮环壬烷-1,4-二基)二乙酸((R)-NODAGA-F1)的合成

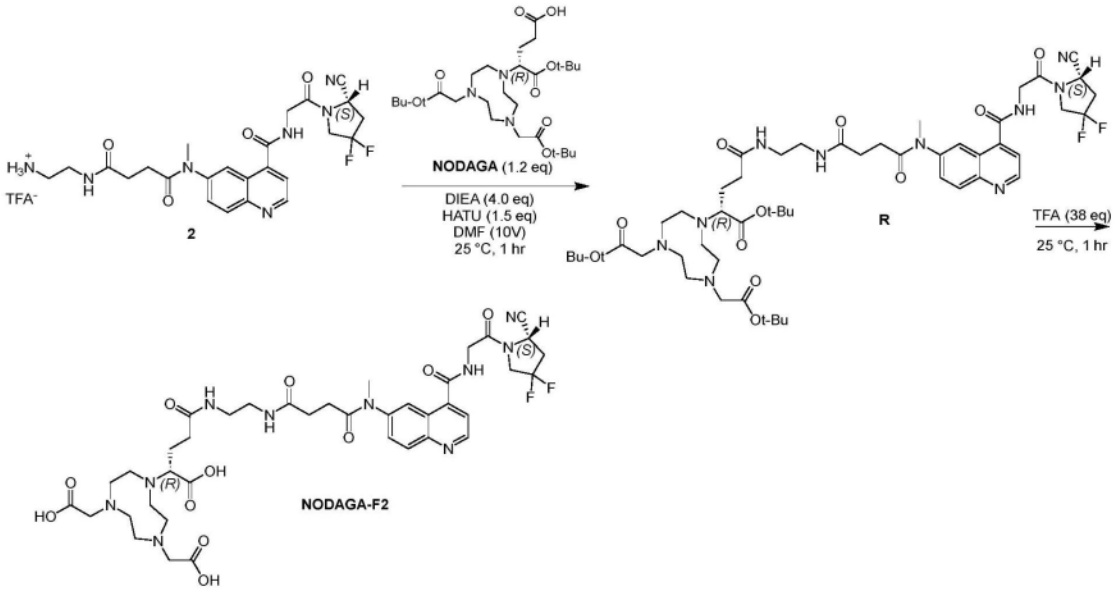
[1138] 

[1139] 向(S)-N1-(2-氨基乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)琥珀酰亚胺(F1)粗溶液中滴加DIPEA以中和TFA。然后,将HATU

和NODAGA-Tris(tBu)以DMSO溶液(150μL)滴加。反应在几分钟后完成。将粗产品浓缩并通过HPLC纯化。向纯物质中添加DCM、TIPS和TFA,反应放置1天直至完成,并通过HPLC纯化得到15.8μg(R)-NODAGA-F1,为淡黄色粉末(收率:51%)。

[1140] 5.1.17.2,2'-(7-((R)-1-羧基-4-((2-(4-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)(甲基)氨基)-4-氧代丁酰胺基)乙基)氨基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸((R)-NODAGA-F2)的合成

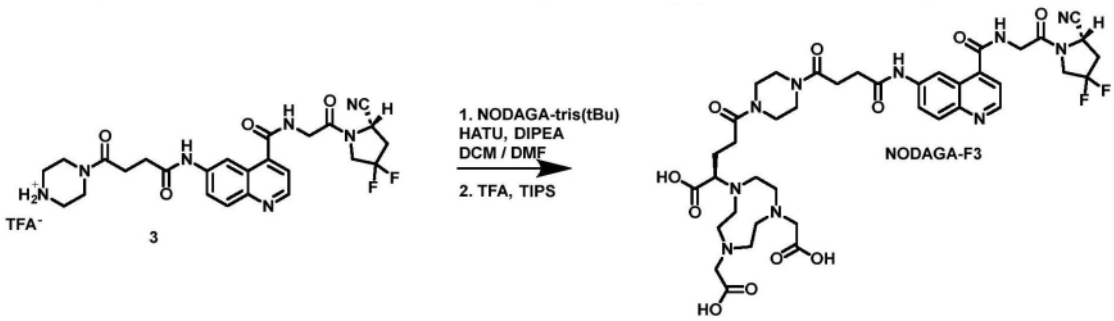
[1141]



[1142] 步骤1:向化合物F2(80.0μg,155μmol)的DMF(1.00mL)溶液中加入DIEA(80.2μg,620μmol)、HATU(121μg,232μmol)和NODAGA-Tris(tBu)(101μg,186μmol),将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示化合物F2已消耗,检测到一个所需MS的峰。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(4.00mL)淬灭,用DCM(10.0mL x3)萃取,用盐水(10.0mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色油状的R(310μg,粗品)。

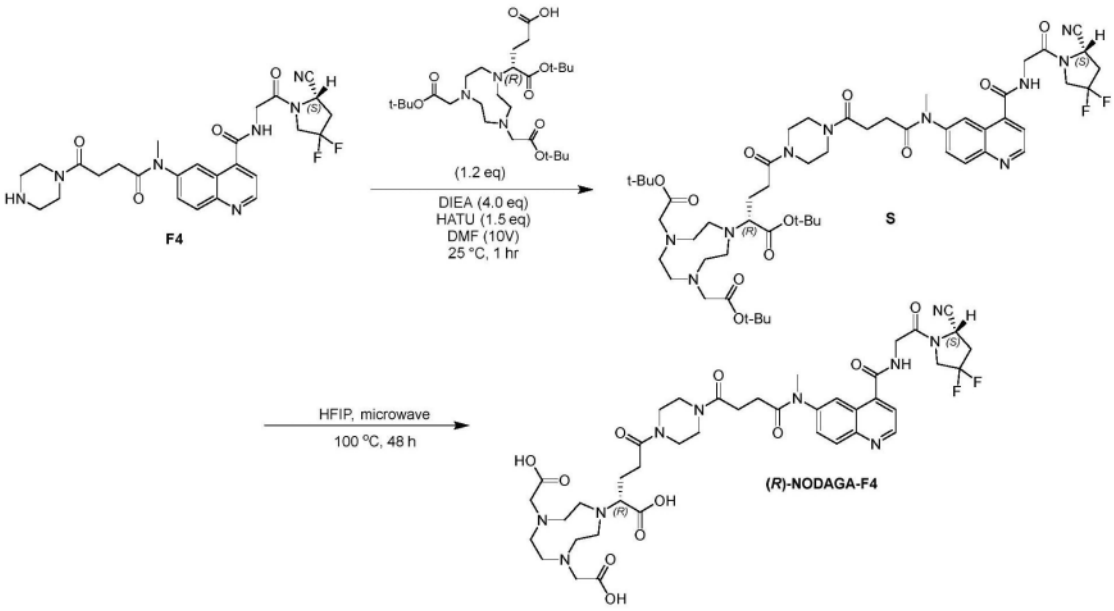
[1143] 步骤2:在25℃向化合物R(310μg,297μmol)的TFA(1.29g,11.3mmol)溶液中,在25℃搅拌混合物1小时。LCMS显示化合物R已消耗,检测到一个所需MS的峰。真空浓缩混合物。将笔记本页面(notebook page)ET60385-73上的粗品(220μg,粗品)和ET60385-78(206μg,粗品)合并,进一步纯化。残余物经制备型HPLC纯化(柱:C18-1150*30mm*5um;流动相:[水(TFA)-乙腈];B%:5%-35%,20分钟),得到(R)-NODAGA-F2(10.01μg,收率3.30%,纯度96.9%,TFA),为棕色固体。1H NMR:ET60385-73-P1A2(400MHz,D2O)δ9.14(d,J=5.2Hz,1H),8.32-9.30(m,2H),8.02-7.98(m,2H),5.18-5.14(m,1H),4.38(s,2H),4.33-4.24(m,1H),4.20-4.10(m,1H),3.76(s,4H),3.51-3.31(m,4H),3.25-3.12(m,12H),3.03-2.87(m,6H),2.49(s,3H),2.30(t,J=7.2Hz,2H),2.03-1.85(m,1H)。LCMS(ET60385-73-P1Z1,产物RT=1.610分钟)。

[1144] 5.1.18.2,2'-(7-((R)-1-羧基-4-(4-(4-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸((R)-NODAGA-F3)的合成

[1145] 

[1146] 向(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(4-氧代-4-(哌嗪-1-基)丁酰胺基)喹啉-4-甲酰胺(F3)粗溶液中滴加DIPEA以中和TFA。然后滴加HATU和NODAGA-Tris(TBu)的DMSO溶液(150μL)。反应几分钟后完成。浓缩粗产物并通过HPLC纯化。向纯物质中添加DCM、TIPS和TFA,反应放置1天直至完成,然后通过HPLC纯化,得到15.8μg(R)-NODAGA-F3,为淡黄色粉末(收率:26%)。

[1147] 5.1.19.2,2'-(7-((R)-1-羧基-4-(4-(4-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)(甲基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸((R)-NODAGA--F4)的合成

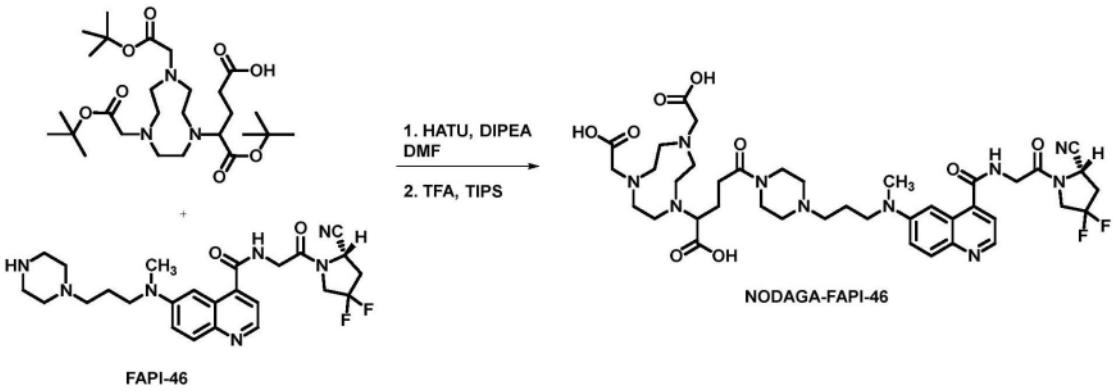
[1148] 

[1149] 步骤1:向化合物F4(40.0μg,73.8μmol)的DMF(0.50mL)溶液中加入DIEA(9.55μg,73.8μmol)、HATU(57.6μg,110μmol)和NODAGA-Tris(tBu)(48.1μg,88.6μmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示检测到一个所需MS的峰。将混合物真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-90%,8分钟),得到化合物S(28.0μg,收率35.5%),为白色固体。

[1150] 步骤2:将化合物S(28.0μg,26.2μmol)溶于微波管中HFIP(4.41μg,26.2μmol)中。将密封的该管在微波下载100℃加热48小时。LCMS显示化合物S消耗完毕,检测到一个所需MS的峰。真空浓缩混合物。残余物经制备型HPLC纯化(色谱柱:Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(TFA)-乙腈];B%:5%-30%,8分钟),得到(R)-NODAGA-F4(9.01μg,收率36.9%,纯度96.6%,TFA),为灰白色固体。1H NMR:(400MHz,D2O)δ9.10(d,J=4.8Hz,1H),8.31-8.27(m,2H),8.00-7.97(m,2H),5.15-5.12(m,1H),4.35(s,2H),4.26-4.22(m,

1H),4.17-4.15(m,1H),3.75(s,4H),3.60-3.50(m,9H),3.22-3.09(m,18H),2.67-2.58(m,6H),2.07-1.96(m,2H)。LCMS(ET56076-48-P1Z2,产物RT=1.640分钟)

[1151] 5.1.20.2,2'-(7-(1-羧基-4-(4-(3-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)喹啉-6-基)(甲基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸(NODAGA-FAPI-46)的合成

[1152] 

[1153] 将(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-6-(4-氧代-4-(哌嗪-1-基)丁酰胺基)喹啉-4-甲酰胺、(R)-NODAGA(tris)tBu和HATU溶于DCM+100μL DMF中。逐滴加入DIPEA,搅拌反应2小时直至完成(通过LC/MS检测,方法15至80% ACN)。当无起始材料剩余时,仅可观察到与产物质量相关的峰(m/z=1025)时,加入TIPS和TFA(600μL)。48小时后,反应完成。粗品经HPLC纯化(15分钟内10-65% CAN,rt=9.5),得到6.8μg红色粉末(收率:36%)。

[1154] 实施例15:放射性标记FAP靶向螯合剂构建体

[1155] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1和^{61}Cu-NODAGA-F3

[1156] 将等分试样的缀合物(3-6nmol,1μg/mL,溶于水)稀释于0.25-0.30mL醋酸铵(或醋酸钠)(0.5M pH 8)中,然后加入0.1-0.7mL于0.05MHCl(70-240MBq)中的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液。将反应混合物在室温(约20-25℃)下孵育15分钟。反应pH值在5至6之间。采用连接至放射性检测器的反相高效液相色谱(RP-HPLC)(放射性HPLC)进行质量控制。放射性HPLC的结果提供在下表29中。

[1157] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4

[1158] ^{61}Cu标记的缀合物制备如下:将1.5-3nmol的相应缀合物(1μg/mL溶液)溶于125-300μL乙酸铵(0.5M,pH8)与50-200μL[^{61}Cu]$CuCl_2$的0.05M HCl(33-70MBq)溶液中。检查pH值以确保反应的必要条件(pH≥5)。将反应混合物在室温下孵育10分钟。采用Radio-HPLC,在连接至GABI放射性HPLC流量监测器γ谱仪(Elysia-raytest,Straubenhardt,德国)的岛津SCL-40上进行质量控制和稳定性研究。使用Phenomenex Jupiter Proteo C12(90 Å,250×4.6mm)柱,使用梯度8分钟内15-80% B(A=H2O[0.1% TFA],B=ACN[0.1% TFA]),进行放射性配体分析,流速为1mL/min。放射性HPLC的结果提供在下表29中。

[1159] 表29:[^{61}Cu]Cu标记的放射示踪剂的放射化学纯度和保留时间(tR)

[1160]

放射示踪剂	放射化学纯度	tR(分钟)
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	≥98%	5.9±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	≥98%	6.1±0.2

[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	≥97%	6.1±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	≥98%	6.4±0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	≥95%	5.7±0.2

[1161] 所有缀合物都用^{61}Cu进行了标记,获得了高放射化学纯度。无需进一步纯化步骤从反应混合物中去除未络合的^{61}Cu,允许直接使用所形成的放射示踪剂。

[1162] 示例16:FAPI放射示踪剂的分配系数(Log D)

[1163] 按照"摇瓶"法,通过测定水相和有机相之间的分配系数(D)(以log D(pH=7.4)表示)评估了放射示踪剂的亲脂性/亲水性。在预先润滑的Eppendorf管中,加入500μL 1-辛醇和500μL PBS pH7.4(磷酸盐缓冲溶液)的预饱和混合物。将10μL放射性配体中的10pmol等分试样添加到此混合物中,振摇30分钟,然后在3000rcf下离心10分钟以实现相分离。从1-辛醇和PBS相中取出100μL等分试样,并在γ计数器中测量活度。将分配系数计算为有机部分和PBS部分中放射性的平均对数比值。结果示于表30和图17中。

[1164] 表30.^{61}Cu标记的缀合物与^{68}Ga标记的缀合物(参比放射示踪剂)的亲脂性,以对数分配系数D(log DO/PBS pH7.4)表示。

[1165]

放射示踪剂	对数$D_{(O/PBS\ pH7.4)}$
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	-3.17±0.28
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	-3.32±0.39
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	-3.09±0.08
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	-3.12±0.16
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	-3.10±0.34
[^{68}Ga]Ga-FAPI-46	-3.01±0.18

[1166] 结果是最少两次独立实验的平均值±标准差,每次实验一式三份。

[1167] 实施例17:体外hFAP抑制试验-FAPI放射示踪剂

[1168] 在室温下,用微量滴定板读数仪测量了hFAP对底物Z-Gly-Pro-AMC的酶活性,在激发波长360nm和发射波长465nm监测荧光。该试验进行如下:将底物(20μM)、hFAP(200pM,恒定)和抑制剂混合在测定缓冲液(50mM Tris、1M NaCl、1μg/mL BSA,pH=7.5)中,将抑制剂按1:2的比例从250nM连续稀释至2fM,总体积为20μL。FAPI-46用作阳性对照。一式三份进行实验,将平均荧光值使用Graph Pad Prism 9拟合(所用方程式:Y=基线+(峰值-基线)/(1+((X^Hill斜率)/(IC_{50}^Hill斜率))))。将IC_{50}值定义为加入底物后,酶活性降低50%所需的抑制剂浓度。结果提供在表31和图18中。

[1169] 表31.体外抑制试验

[1170]

化合物	IC_{50}(pM)	95% CI (pM)

[1171]

[natCu]Cu-NODAGA-F1	141.3	71.9 至 230.0
[natCu]Cu-NODAGA-F3	40.1	26.2 至 54.4
[natCu]Cu-NODAGA-F2	120.5	88.0 至 157.8
[natCu]Cu-NODAGA-F4	105.1	63.3 至 149.4

[1172] 实施例18:体外细胞摄取-FAPI放射示踪剂

[1173] 使用接种于6孔板中过夜的完整细胞研究了体外细胞摄取。实验当天,将细胞清洗后,在不同的时间点与每种^{61}Cu标记的缀合物孵育,单独或在阻断剂存在下进行,以区分特异性和非特异性摄取。在每个研究时间点,去除含有未结合(游离)的放射示踪剂的培养基,然后用冰冷的磷酸盐缓冲盐水进行两次洗涤。然后用冰冷的甘氨酸溶液(0.05M,pH 2.8)处理细胞2X 5分钟,以剥离细胞表面结合的放射示踪剂(释放酸)。之后,在37℃下用1M NaOH剥离含有内化放射示踪剂的细胞并收集进行测量。在减去非特异性值后,将特定细胞表面结合和内化的放射示踪剂的量表示为总应用的活度的百分比。在HT-1080.hFAP(FAP阳性)细胞和HT-1080.wt(FAP阴性)细胞中评估了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3、

[1174] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46(0.2nM)。表32中报告了所测试的放射示踪剂的内化和细胞表面结合分数。这些值以应用的活度的百分比表示,是指从总值中减去非特异性值(在非表达FAP的细胞系HT-1080.wt存在下测量)后计算出的特异性摄取(特异性值=总值-非特异性值)。

[1175] 表32.细胞摄取和分布

[1176]

时间点[分钟]	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46
		细胞表面分数			
15	1.2±0.3	1.2±0.6	0.9±0.3	1.0±0.7	0.9±0.3
60	1.4±0.3	1.4±0.5	1.2±0.4	1.4±0.4	1.2±0.4
240	1.3±0.2	1.3±0.5	1.4±0.4	0.9±0.6	1.7±0.4

[1177]

		内化分数			
30	26.2±3.5	20.7±5.5	26.6±4.9	22.2±7.4	24.3±2.3
60	29.9±1.8	27.0±6.9	36.9±5.3	22.2±5.1	36.1±1.6
240	29.3±1.8	28.3±7.5	39.4±4.8	17.4±4.4	50.0±6.0

[1178] 解冻后,将HT-1080.hFAP(FAP阳性)细胞、HT-1080.wt(FAP阴性)细胞、HEK-293.hFAP细胞和HEK-293.wt细胞置于MEM培养基中培养,培养基中添加胎牛血清(10%,FBS)和青霉素-链霉素(1%),培养条件为37℃,二氧化碳浓度为5%。传代培养:当细胞汇合

度达到90％时,用0.05％胰蛋白酶-EDTA分离,并以1:4/1:12(HT-1080)或1:10/1:20(HEK-293)的稀释度重新接种。

[1179] 实验前24小时,在400μL培养基中将HT-1080.hFAP细胞和HT-1080.wt细胞接种于24孔板中,浓度为1.8x105个细胞/孔。随后,将细胞在360μL测定培养基(不含补充剂的MEM培养基)中于37℃预处理60分钟。加入40μL 2nM ^{61}Cu标记的放射性配体溶液,并在37℃下孵育细胞。在不同时间点(15分钟、1小时和4小时),通过用冰冷PBS洗涤两次,中断细胞摄取。用冰冷的甘氨酸缓冲液(pH2.8)洗涤细胞两次,然后用1MNaOH收集内化部分,以获得细胞表面结合的放射性配体。使用γ计数器(Cobra II)测量每个部分的活度。减去HT-1080.wt细胞中的非特异性摄取后,结果表示为所应用的放射性的百分比(图19,子图A-D和图20)。

[1180] 实施例19:饱和结合实验-FAP靶向放射示踪剂

[1181] 细胞膜制备:使HEK-293.hFAP细胞生长至汇合,机械解离,用PBS(pH7.4)洗涤,并重悬于20mM均质Tris缓冲液(pH7.5)中,该缓冲液含有1.3mM EDTA、0.25M蔗糖、0.7mM杆菌肽、5μM大豆胰蛋白酶抑制剂和0.7mM PMSF。使用Ultra-Turrax匀浆器对细胞进行匀浆,并将匀浆后的悬浮液在4℃下以500×g离心10分钟。将上清液收集于离心管中(Beckman Coulter Inc.,美国加利福尼亚州布雷亚)。然后重复此过程5次。将收集的上清液放入超速离心机(Beckman)中,在4℃下以49,000×g离心55分钟。然后将沉淀物重新悬浮于10mM冰冷的HEPES缓冲液(pH7.5)中,将其等分,且储存于-80℃。采用Bradford法测定那些膜悬浮液的蛋白质浓度,以BSA为标准品。

[1182] 饱和实验:在37℃下,研究^{61}Cu标记的放射性配体在HEK-293.hFAP细胞膜上不同浓度(0.075至50nM)下的结合情况。每个检测管含170μL结合缓冲液(20mM HEPES,pH7.4,含4mMμgCl_2、0.2％ BSA、20μg/L杆菌肽、20μg/L PMSF和200,000KIU/L抑酶肽)。通过加入30μL 10倍终浓度的放射性配体溶液和100μL细胞膜悬浮液以产生每孔10μg蛋白,开始孵育。为了测定非特异性结合,将140μL上述结合缓冲液与30μL FAPI-46(0.1mM)一起加入。将结合分数与平衡时相应的放射性配体浓度作图。解离常数(KD)和最大结合容量(Bmax)值使用Graph Pad Software Inc.,Prism7(美国加利福尼亚州圣地亚哥市)计算(表33和图21)。

[1183] 表33.体外饱和结合

[1184]

化合物	B_{max}	K_D(nM)
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	8.6-9.2	1.7-2.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	7.3-8.1	1.2-1.8
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	7.7-8.4	1.4-2.0
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	9.1-9.8	3.0-3.9
[^{61}Cu]-NODAGA-FAPI-46	9.0-10.3	2.3-3.8

[1185] 实施例20:小鼠研究-FAP靶向放射示踪剂

[1186] 所有动物实验均按照瑞士动物福利法律法规进行,许可证号为30515,由巴塞尔城市州兽医局(卫生部)颁发。

[1187] 肿瘤植入:4-6周龄雌性无胸腺裸Foxn1nu/Foxn1+小鼠(荷兰Envigo公司),在其右肩或右侧腹皮下注射悬浮于100μL PBS中的5-10x106个HT-1080.hFAP细胞,同时在其对侧的肩或侧腹皮下注射悬浮于100μL PBS中的5-10x106个HT-1080.野生型细胞。让肿瘤生长至平均体积100-200mm^3。

[1188] 生物分布研究:将经异种移植的小鼠随机分组(每组5只),经尾静脉静脉内注射^{61}Cu标记的放射性配体(100μL,500pmol,0.8-1MBq)。在注射后1小时和4小时通过二氧化碳窒息处死小鼠。收集目标器官和血液,冲洗掉多余血液,吸干,称重,并在γ计数器中计数。以适当稀释的所注射的溶液的等分试样作为标准品,对样本进行计数,结果以每克组织所注射的活度的百分比(%IA/g)±SD表示。结果显示在表35A和35B以及图22-27中。

[1189] 表35A.生物分布数据

[1190]

	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1		[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	
器官	1 小时	4 小时	1 小时	4 小时
血液	2. 3± 0. 1	1.2±0.3	1. 2± 0. 1	0.5±0.1
心脏	1.2±0.3	0. 7±0.1	0.6±0.1	0. 3± 0. 0
肺	1.8 ± 0.0	0. 8± 0. 2	0.8±0.1	0.4±0.0
肝脏	1. 5± 0. 0	1. 0 ± 0. 2	0.6±0.1	0.6±0.1
胰腺	2.5 ± 0.3	1.4±0.2	1. 1± 0. 2	0.5±0.0
脾	0. 8± 0. 1	0. 5± 0. 1	0.4±0.1	0.2±0.0
胃	1. 1± 0. 2	0. 7± 0. 1	0.6±0.1	0.3±0.1
肠	1.7 ± 0.4	1. 1± 0. 4	0.5±0.1	0.3±0.1
肾上腺	2. 3± 0. 5	1.4 ± 0.2	1.5±0.3	0.3±0.1
肾脏	2.4 ± 0.3	1.5 ± 0.5	1.1±0.1	1.0±0.1
肌肉	2.6 ± 0.7	1.3 ± 0.1	0.9±0.1	0.4±0.1
股骨	10.9 ± 1.1	4.2 ± 1.5	2.4±0.3	1.6±0.3
HT-1080.hFAP	**12.6 ± 1.5**	**7. 1±3.0**	**3.5±1.0**	**4.0±0.6**

[1191]

HT-1080.wt	4.5 ± 0.6	2. 1± 0. 5	1.4±0.2	0.9±0.1
肿瘤肿块	0.1±0.0	0.2±0.2	0.4±0.1	0.3±0.1

[1192] *N=5

[1193] 表35B.生物分布数据

[1194]

	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3		[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	
器官	1 小时	4 小时	1 小时	4 小时
血液	1.7±0.1	0.9±0.0	1.4±0.1	0.4±0.1
心脏	0.7±0.1	0.5±0.0	0.6±0.0	0.2±0.0
肺	1.2±0.1	0.7±0.1	0.9±0.1	0.3±0.0
肝脏	0.9±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1	0.4±0.0
胰腺	1.6±0.2	0.9±0.0	1.1±0.1	0.4±0.1
脾	0.5±0.1	0.3±0.0	0.4±0.0	0.2±0.0
胃	0.8±0.1	0.5±0.0	0.5±0.0	0.2±0.0
肠	0.8±0.2	0.4±0.1	0.5±0.2	0.3±0.1
肾上腺	2.1±0.6	1.4±0.3	1.1±0.2	0.5±0.1
肾脏	1.6±0.3	1.0±0.2	1.8±0.2	1.1±0.1
肌肉	2.1±0.8	1.1±0.1	0.8±0.2	0.4±0.1
股骨	5.4±1.2	3.7±0.3	3.2±0.8	1.2±0.1
HT-1080.hFAP	**7.9±0.9**	**6.4±2.0**	**7.4±1.6**	**3.0±0.8**
HT-1080.wt	4.0±2.2	1.8±0.3	1.7±0.2	0.6±0.0
肿瘤肿块	0.1±0.0	0.1±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1

[1195] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1在FAP阳性(HT-1080.hFAP)肿瘤和鼠FAP阳性组织如关节中的滑膜组织(例如与股骨相关的关节)中表现出高度蓄积。

[1196] PET/CT成像:携带FAP阳性和FAP阴性异种移植瘤的小鼠静脉内注射本公开的^{61}Cu标记的放射性配体或^{61}Cu-NODAGA-FAPI-46(100μL/500pmol/6-12MBq)。小鼠用1.5%异氟烷麻醉,并在注射放射示踪剂后1小时期间进行了动态PET扫描。小鼠在注射后4小时用CO_2安乐死,并获取静态PET扫描30分钟。

[1197] 使用β-CUBE PET扫描仪系统(Molecubes,根特,比利时)获取PET/CT图像,其空间分辨率为0.85毫米,轴向视野为13厘米。获取动态PET扫描60分钟。所有PET扫描都经过衰减校正,并通过有序子集最大化期望(OSEM)算法重建为192×192×384矩阵,使用30次迭代,体素大小为400×400×400μm,每帧15分钟。CT数据用于对PET数据进行衰减校正。使用NanoSPECT/CTTM扫描仪(Bioscan Inc.)以头部先的方式仰卧进行CT成像。首先使用以下参数获取整个小鼠的定位像图和螺旋CT扫描:X射线管电流:177μA,X射线管电压:45kVp,90秒,每转180帧,螺距1。使用CTRec0(版本r1.146)重建CT图像,采用标准滤波反投影算法(精确锥形束)并进行后滤波(Ra mL ak,100%频率截止),像素大小为0.2毫米。使用VivoQuant软件(版本4.0)的最大强度投影(MIP)对配准后的PET/CT图像进行可视化。(图15、16、28-30)。

[1198] 测定了注射后4小时,4小时扫描前小鼠体内PET剩余PET活度(表36)。[^{61}Cu]Cu-

NODAGA-FAPI-46和[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1显示在体内的保留最高,而[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4表现出最低值。由于放射性核素的物理特性,在注射后4小时未评估[^{68}Ga]Ga-FAPI-46。

[1199] 表36.体外PET剩余活度

[1200]

	注射的活度（MBq）	4小时后剩余活度（MBq）	剩余活度百分比
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F1	10.07	1.85	18.4%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F3	7.65	0.86	11.2%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F2	12.12	1.31	10.8%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-F4	10.34	0.76	7.4%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	7.25	1.34	18.9%

[1201]

[^{68}Ga]Ga-FAPI-46	12.23	/	/

[1202] 实施例21.人类中的[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T

[1203] 放射药物制备:在FASTlab 2模块中进行了反应。将40μg(28nmol)冻干的NODAGA-PSMA-I&T(piCHEM,奥地利)的等分试样溶于至多6mL 0.5M乙酸钠(pH8)和抗坏血酸(20μg/mL)中,转移至反应瓶中。然后将0.05M盐酸中的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液(0.3-1.0GBq/mL)(3mL)加入NODAGA-PSMA-I&T溶液中,调节pH值至4.5至6.5之间。将所得反应溶液在室温(约20-25℃)下孵育10分钟,然后通过无菌Cathivex-GV 25mm PVDF 0.22μm滤膜分装至产品瓶(20mL无菌真空瓶)中。最终用0.9%氯化钠注射液(德国B.Braun公司)将产品稀释至12mL。进行质量控制以验证其符合表37中报告的规格。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T以高放射化学纯度(≥95%)生产。因此,无需进一步纯化步骤。所有使用的化学品均为痕量金属级。

[1204] 表37.[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T的规格。

[1205]

参数	测试方法	数值
外观	目视检查	无色透明溶液
细菌内毒素含量	LAL 测试	<17.5 EU/mL
游离 ^{61}Cu	放射性-TLC 测试	≤5%
pH	pH 试纸	5.0-7.0
放射性浓度	剂量校准器	8-15 MBq/mL
放射化学纯度	放射性-TLC 测试 放射性高效液相色谱法	≥95% ≥95%
放射性核素识别	γ 谱法#	峰值位于 511±30 keV 和 656±30 keV
放射性核素纯度* ^{56}Co、^{57}Co、^{58}Co、^{60}Co	γ 谱法#	≤0.01%（总计）

[1206]

放射性核素纯度* ^{61}Cu	γ 谱法#	≥99.99%
摩尔活度	剂量校准器测量	16-80 MBq/nmol
无菌过滤器完整性	起泡点测试	3.0-4.5 巴
无菌*	无菌测试	无微生物生长

[1207] *释放后(即,分析验证完成并且所提供的药物组合物将被施用于患者)。

[1208] #γ谱法数据是从[^{61}Cu]$CuCl_2$起始材料获得的。

[1209] 患者注射

[1210] 向患有已知转移性前列腺癌的48岁患者静脉内施用了2.84mCi(104MBq)[^{61}Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T剂量。同时,该患者还服用了10μg呋塞米(Lasix®,赛诺菲-安万特,德国法兰克福)。在放射示踪剂施用后3小时,使用Biograph Vision 600(德国西门子)PET/CT扫描仪进行了成像。图35所示中的这些图像是从颅骨到大腿中部获取的,并重建为多平面PT、CT和融合PET/CT图像。CT用于衰减校正。

[1211] 结果

[1212] 在多灶性骨转移瘤和肝转移瘤中注意到放射示踪剂蓄积,以及在泪腺、唾液腺、肝脏、脾脏、肾脏、输尿管、膀胱和近端小肠中注意到PSMA靶向示踪剂的预期生理分布,图35。

[1213] 实施例22-对[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3和[^{61}Cu]Cu-(R)-)NODAGA-LM3的生物分布研究

[1214] 在HEK-SST2肿瘤异种移植的小鼠中,通过将如下测试放射示踪剂静脉内注射到尾静脉中,进行了定量生物分布研究:[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3和[^{61}Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3,注射量为100μL/20pmol/1.0-1.2MBq(100μL,20pmol,1.0-1.2MBq)。将小鼠随机分配至组中,并在注射后4小时实施安乐死。收集、冲洗、吸干、称重目标器官,然后在伽马计数器中计算其各自的放射性。表39列出了以每克所注射的活度的百分比(%IA/g)表示的结果,代表每

组n＝4只小鼠的平均值±标准差,它们是通过从所注射的溶液中取出的等分试样的计数作为标准外推获得的。如实施例8中关于[^{61}Cu]Cu标记的促生长素抑制素放射示踪剂在HEK-SST2异种移植瘤(100μL/200pmol/3-5MBq)所述,对[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3和[^{61}Cu]Cu-(R)-)NODAGA-LM3进行PET/CT成像。动态PET/CT成像在注射后0至60分钟进行,静态PET/CT成像在注射后240分钟进行,参见图36。

[1215] 表39.在注射后4小时[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3和[^{61}Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3在HEK-SST2异种移植瘤中的生物分布数据。结果表示为每克组织所注射的活度百分比的平均值(%IA/g)±标准差(SD)。

[1216]

器官	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3	[^{61}Cu]Cu-(R)NODAGA-LM3	p值
血液	0.11±0.02	0.10±0.01	
心脏	0.13±0.02	0.17±0.02	
肺	0.32±0.05	0.42±0.05	
肝脏	0.44±0.06	0.73±0.06	
胰腺	0.43±0.12	0.44±0.24	0.94
脾	0.14±0.01	0.17±0.02	
胃	0.68±0.15	0.78±0.14	0.36
肠	0.43±0.08	0.58±0.13	
肾上腺	0.60±0.15	0.61±0.18	
肾脏	4.59±0.41	3.87±0.51	0.07
肌肉	0.06±0.02	0.10±0.02	
骨	0.31±0.07	0.42±0.12	
垂体	2.96±0.62	3.64±0.31	0.15
SSTR2-肿瘤	20.39±4.20	18.97±2.11	0.57

[1217] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3是由(S)NODAGA和(R)NODAGA部分的对映体混合物制备的构建体,而[^{61}Cu]Cu-(R)NODAGA-LM3是由NODAGA的对映体纯R对映体制备的构建体,它们在SST2阳性(HEK-SST2)肿瘤和SST2阳性组织(如胃和胰腺)中表现出高蓄积,并通过肾脏消除。其余器官中的摄取低,导致肿瘤与背景比率高。通过非配对双尾t检验对[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3结果与[^{61}Cu]Cu-(R)NODAGA-LM3结果进行了统计学评估,在肿瘤、肾脏和SST阳性器官(如胰腺、胃和垂体)中未显示出统计学差异(p值>0.05)。

[1218] 基于这些数据,可以认为对映体纯组合物表现出与对映体混合物相同的药物动力学。在SST2异种移植瘤数据中观察到的生物分布和高肿瘤与背景比率支持了SSTR2拮抗剂相对于SSTR2激动剂的优越性,结合了使用铜的稳定NODAGA螯合剂提供的高稳定性。

[1219] [^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3在排泄器官中的摄取低,这导致肿瘤与背景的对比度提高。

非对映体混合物[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3构建体和纯[^{61}Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3构建体显示出相同的分布模式(图36)。

[1220] 实施例23:饱和结合实验-[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3

[1221] 细胞膜制备:使HEK-SST2细胞生长至汇合,机械解离,用PBS(pH7.4)洗涤,并重悬于20mM均质Tris缓冲液(pH7.5)中,该缓冲液含有1.3mM EDTA、0.25M蔗糖、0.7mM杆菌肽、5μM大豆胰蛋白酶抑制剂和0.7mM PMSF。使用Ultra-Turrax匀浆器对细胞进行匀浆,并将匀浆后的悬浮液在4℃下以500×g离心10分钟。将上清液收集于离心管中(BeckmaNCoulteRInc.,美国加利福尼亚州布雷亚)。重复此过程5次。将收集的上清液放入超速离心机(Beckman)中,在4℃下以49,000×g离心55分钟。然后将沉淀物重新悬浮于10mM冰冷的HEPES缓冲液(pH7.5)中,将其等分,且储存于-80℃。采用Bradford法测定那些膜悬浮液的蛋白质浓度,以BSA为标准品。

[1222] 饱和实验:在37℃下,以0.075至10nM的不同浓度范围,研究了[^{61}Cu]Cu-NODAGA-LM3在HEK-SST2细胞膜上的结合情况。每个检测管含有170μL结合缓冲液(20mM HEPES,pH7.4,含4mMμgCl2、0.2% BSA、20μg/L杆菌肽、20μg/L PMSF和200,000KIU/L抑酶肽)。加入30μL 10倍终浓度的放射性配体溶液和100μL细胞膜悬浮液以产生每孔10μg蛋白,开始孵育。为了测定非特异性结合,加入140μL上述结合缓冲液以及1000倍过量的NODAGA-LM3(最终浓度为0.1μM)。将结合分数与平衡时相应的放射性配体浓度作图。使用GraphPad Software Inc.,Prism 7(美国加利福尼亚州圣地亚哥市)计算了解离常数(K_D)和最大结合容量(Bmax)值(图37)。

[1223] 6.等同物和引用并入

[1224] 尽管已经参考优选实施方案和各种替代实施方案具体显示和描述了所提供的公开内容,但是相关领域的技术人员应当理解,可以在不脱离所提供的公开内容的精神和范围的情况下对其进行形式和细节上的各种改变。

[1225] 本说明书正文中引用的所有参考文献、已公告专利和专利申请,均通过引用以其全部内容并入本申请,用于所有目的。尤其,美国临时专利申请号63/409,684(提交于2022年9月23日);63/409,687(提交于2022年9月23日);63/416,479(提交于2022年10月14日);63/520,329(提交于2023年8月17日);以及63/520,323(提交于2023年8月17日),均通过引用以其全部内容并入本申请。此外,与本申请同时提交的以下美国非临时专利申请也通过引用以其全部内容并入本申请:

[1226] • 名称为“用于生产高纯度放射性核素组合物的固体靶系统”的申请,于2023年9月25日提交,代理律师案卷号为39973-53109(001US);以及

[1227] • 名称为“成纤维细胞活化蛋白(FAP)抑制剂、FAP缀合物及其诊断和治疗用途”,于2023年9月25日提交,代理律师案卷号为39973-56557(003US)。

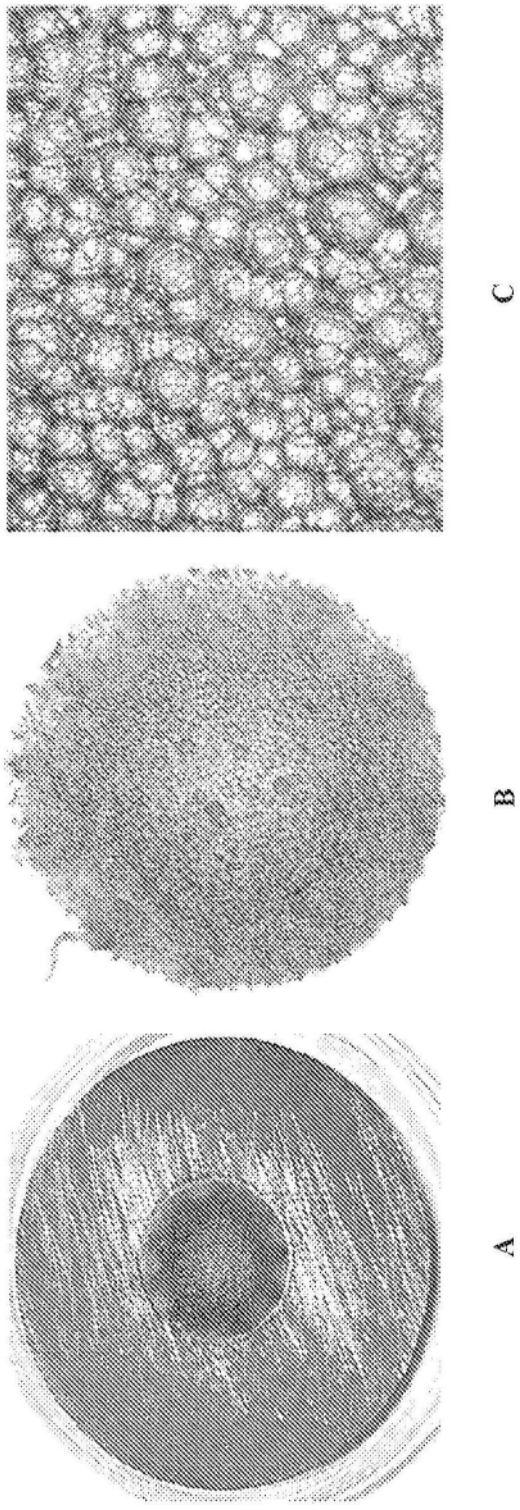


图1

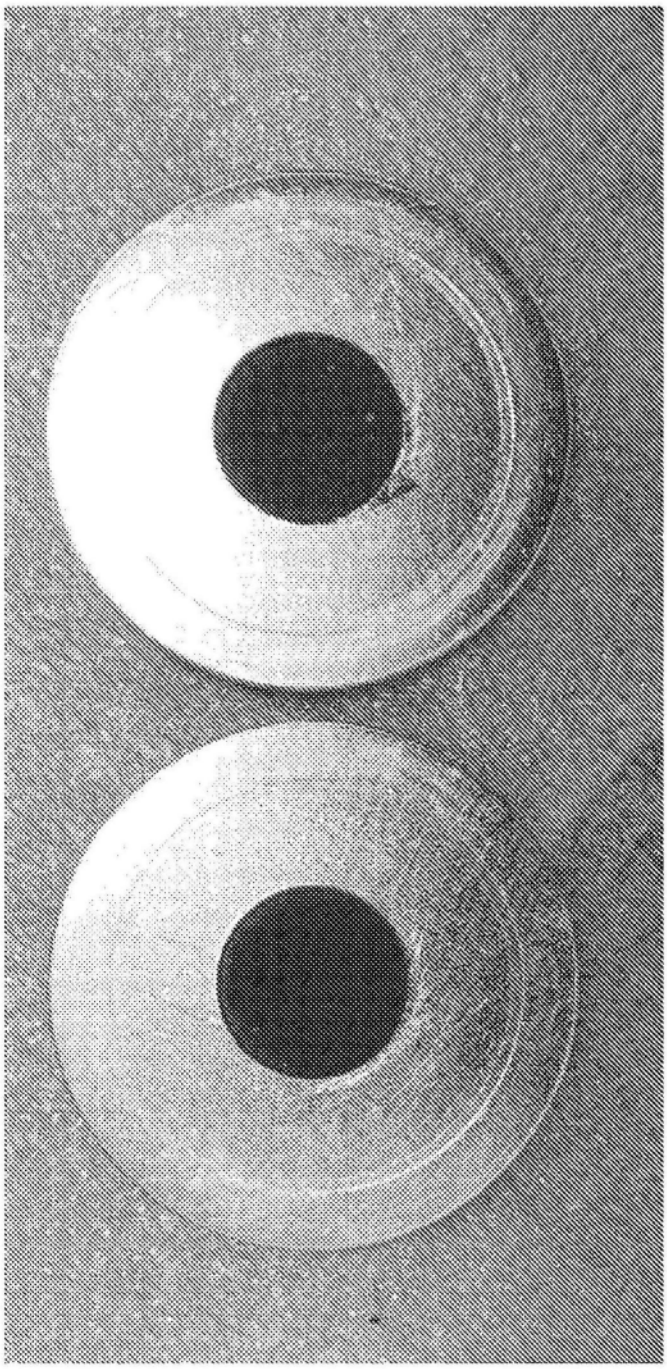


图2

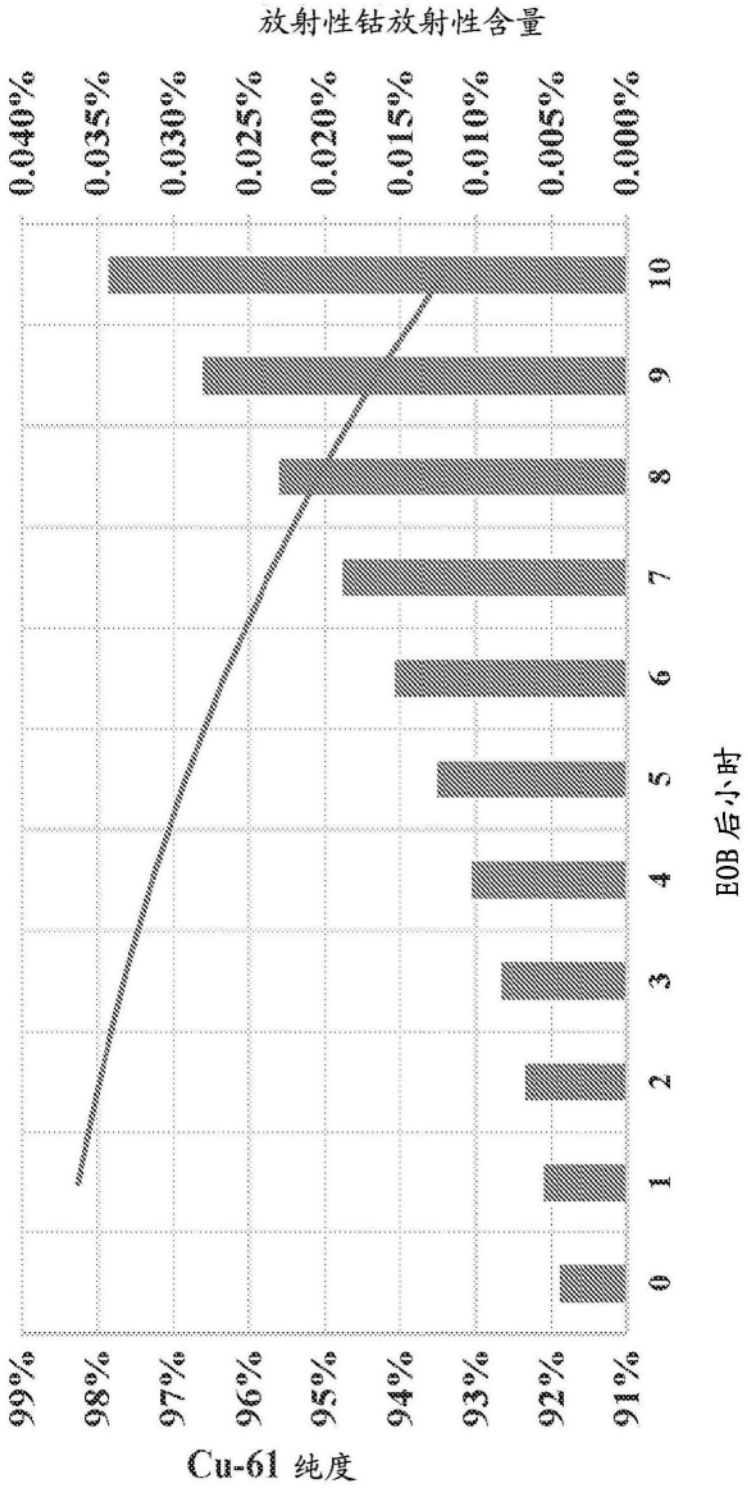

放射性钴放射性含量
0.040%
0.035%
0.030%
0.025%
0.020%
0.015%
0.010%
0.005%
0.000%
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
EOB 后小时
99%
98%
97%
96%
95%
94%
93%
92%
91%
Cu-61 纯度

图3

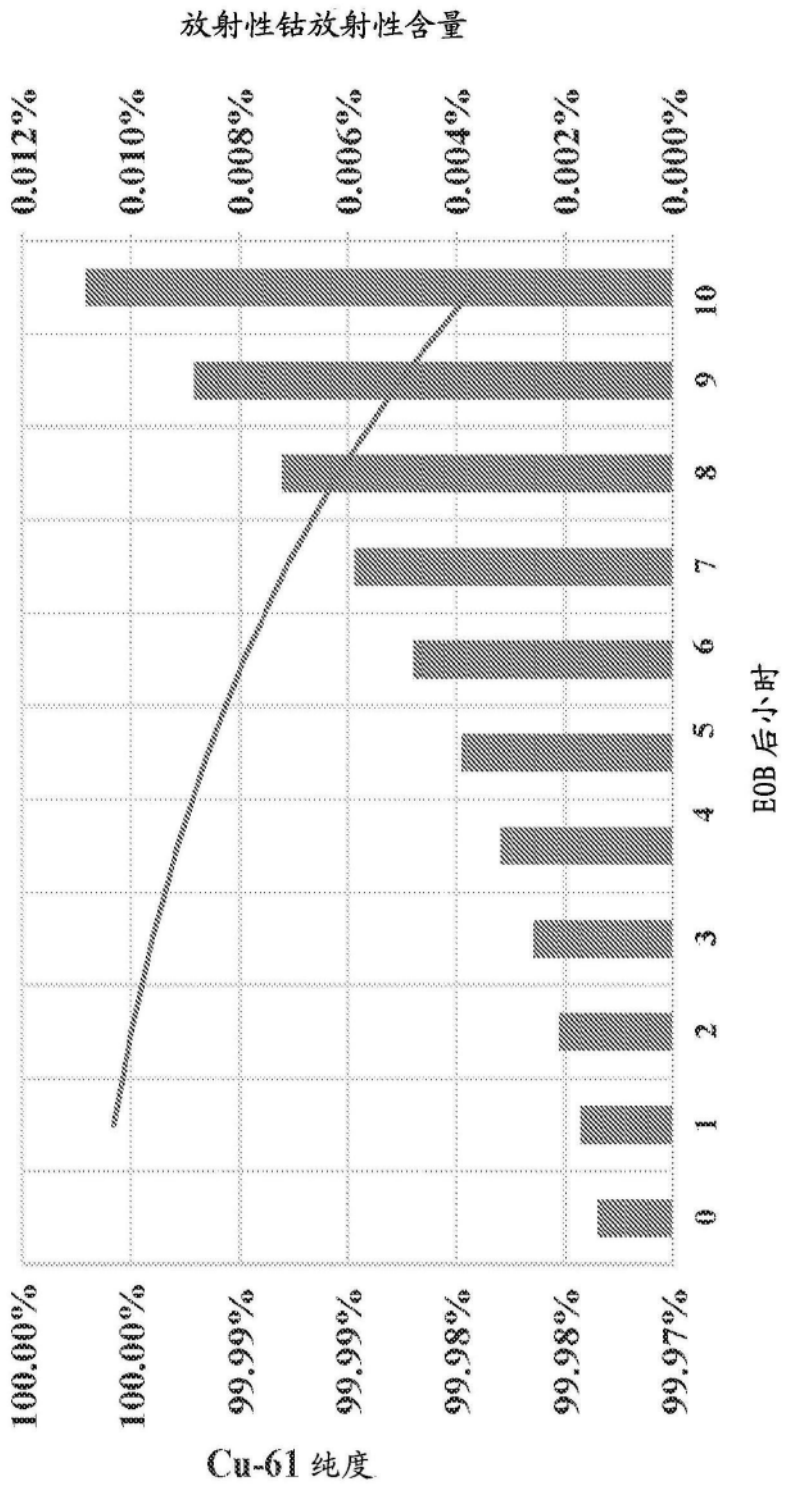

放射性钴放射性含量
0.012%
0.010%
0.008%
0.006%
0.004%
0.002%
0.000%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
EOB后小时
100.00%
100.00%
99.99%
99.99%
99.98%
99.98%
99.97%
Cu-61 纯度

图4

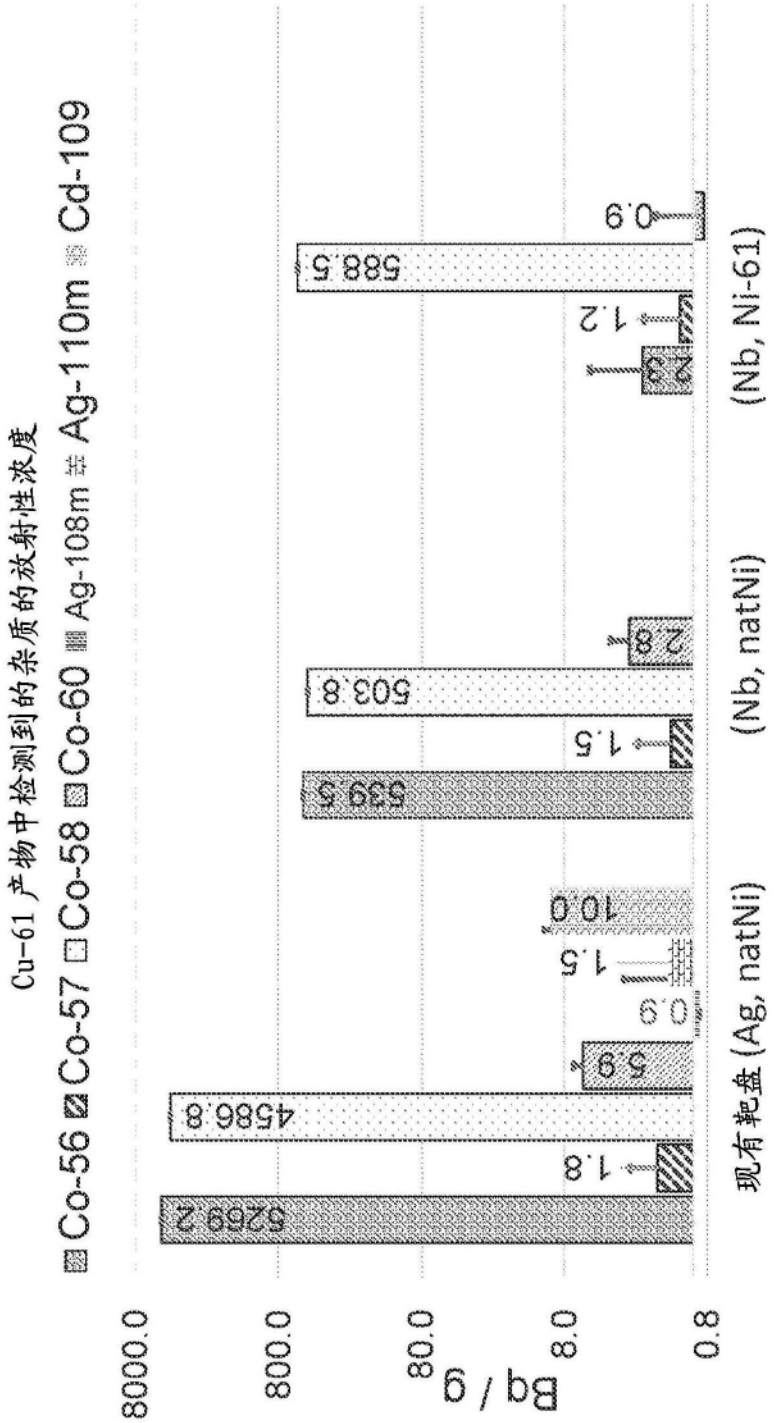

Cu-61 产物中检测到的杂质的放射性浓度
Co-56 Co-57 Co-58 Co-60 Ag-108m Ag-110m Cd-109
Bq / g
8000.0
800.0
80.0
8.0
0.8
5269.2
1.8
4586.8
5.9
0.9
1.5
10.0
539.5
1.5
503.8
2.8
588.5
0.9
1.2
2.3
现有靶盘 (Ag, natNi)
(Nb, natNi)
(Nb, Ni-61)

图5

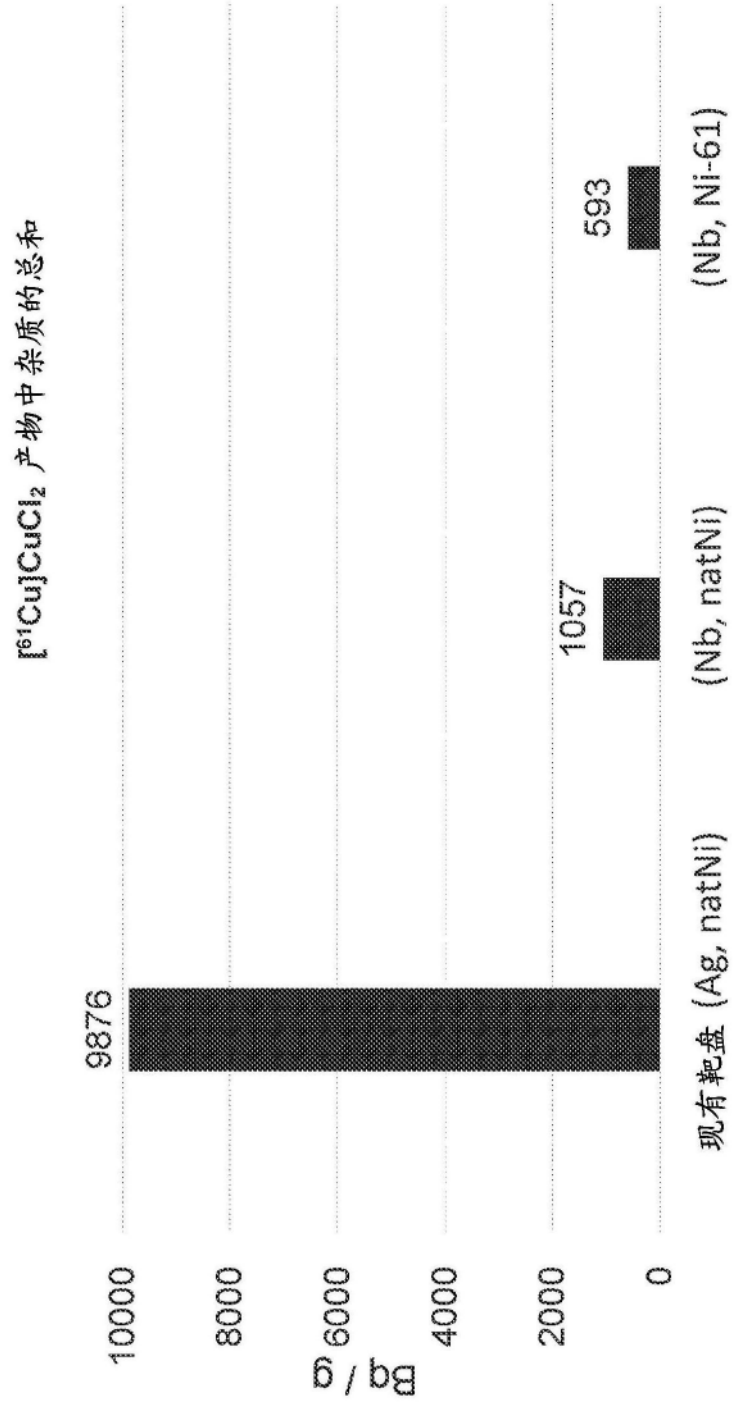

[61Cu]CuCl2 产物中杂质的总和
Bq / g
10000
8000
6000
4000
2000
0
9876
1057
593
现有靶盘 (Ag, natNi)
(Nb, natNi)
(Nb, Ni-61)

图6

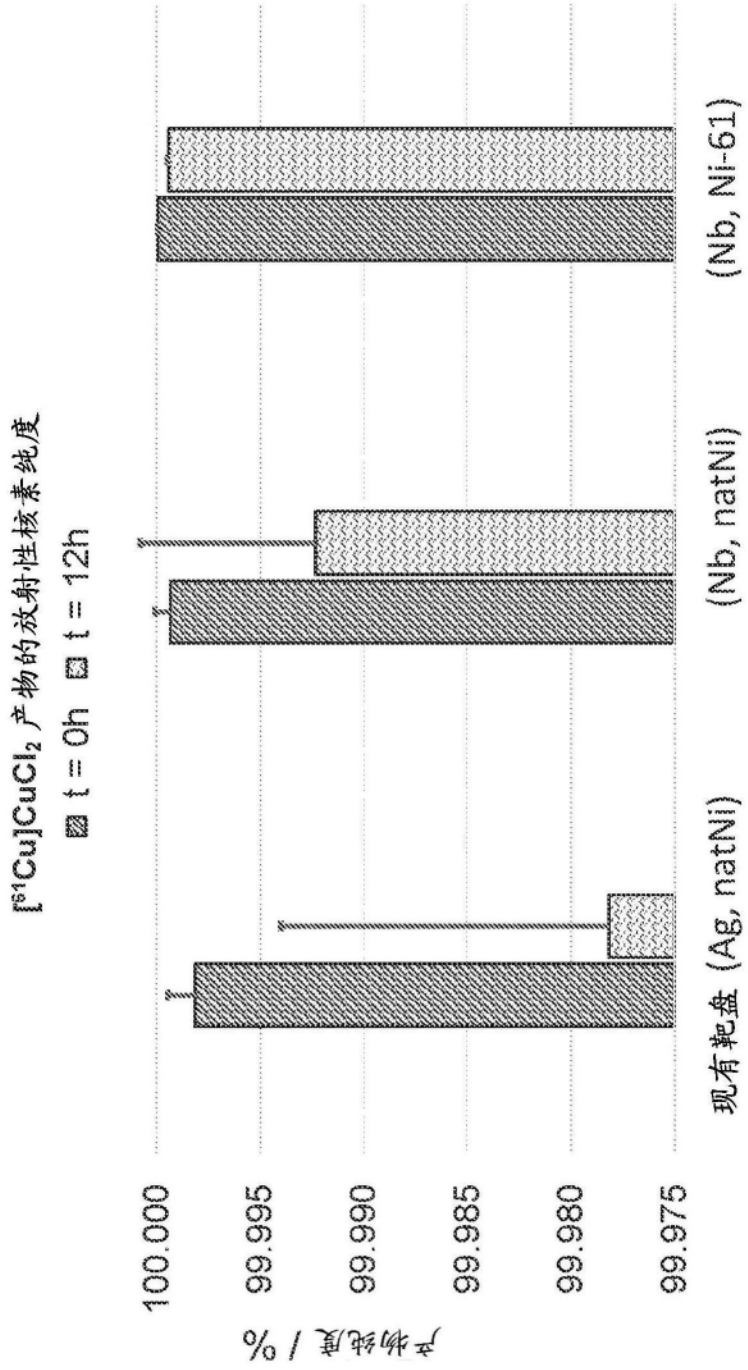

[^{61}Cu]CuCl$_2$ 产物的放射性核素纯度
t = 0h
t = 12h
产物纯度 / %
100.000
99.995
99.990
99.985
99.980
99.975
现有靶盘 (Ag, natNi)
(Nb, natNi)
(Nb, Ni-61)

图7

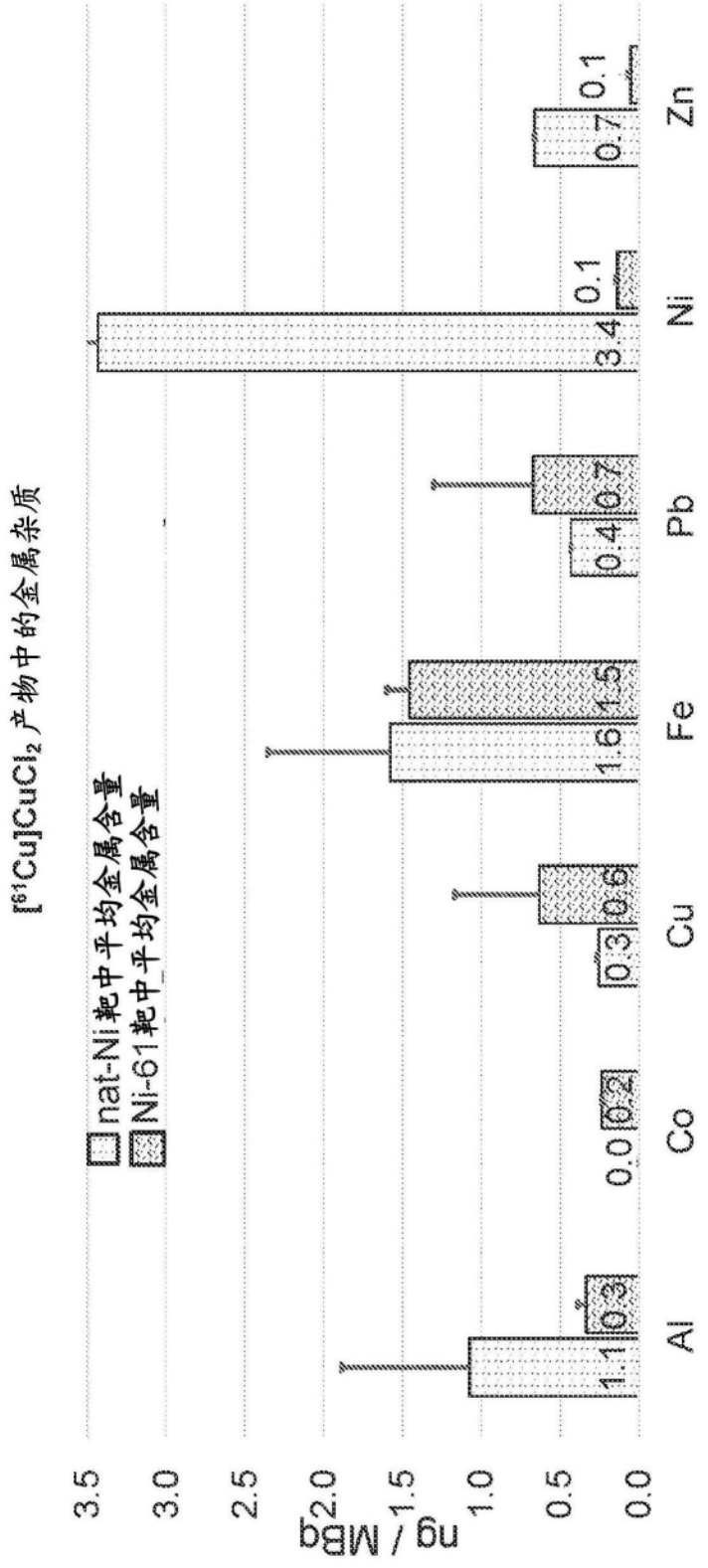

[61Cu]CuCl2 产物中的金属杂质
nat-Ni靶中平均金属含量
Ni-61靶中平均金属含量
ng / MBq
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Al
Co
Cu
Fe
Pb
Ni
Zn
1.1
0.3
0.0
0.2
0.3
0.6
1.6
1.5
0.4
0.7
3.4
0.1
0.7
0.1

图8

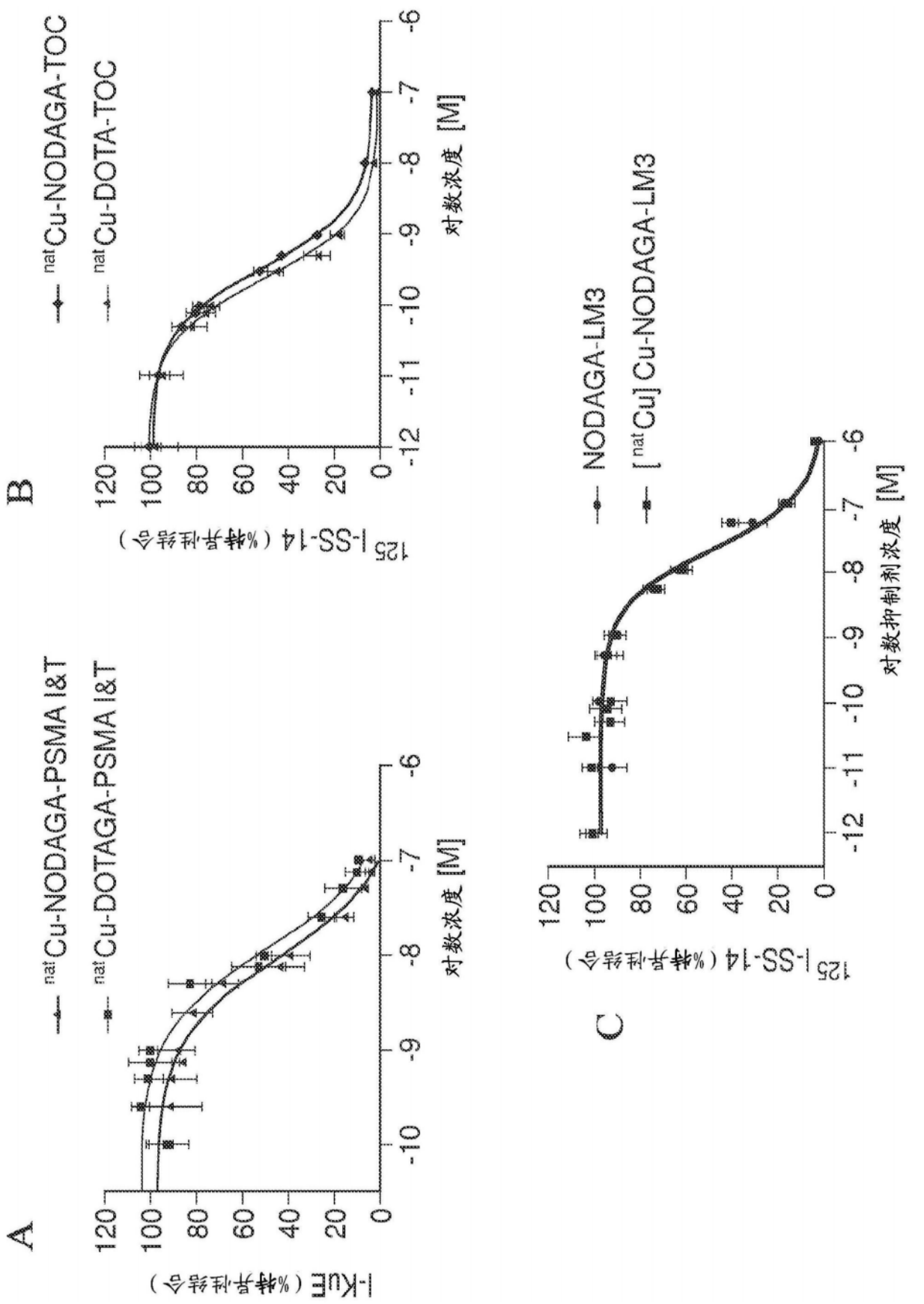

A
B
C
natCu-NODAGA-PSMA I&T
natCu-DOTAGA-PSMA I&T
natCu-NODAGA-TOC
natCu-DOTA-TOC
NODAGA-LM3
[natCu]Cu-NODAGA-LM3
I-KuE（%特异性结合）
125I-SS-14（%特异性结合）
对数浓度 [M]
对数抑制剂浓度 [M]
120
100
80
60
40
20
0
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12

图9

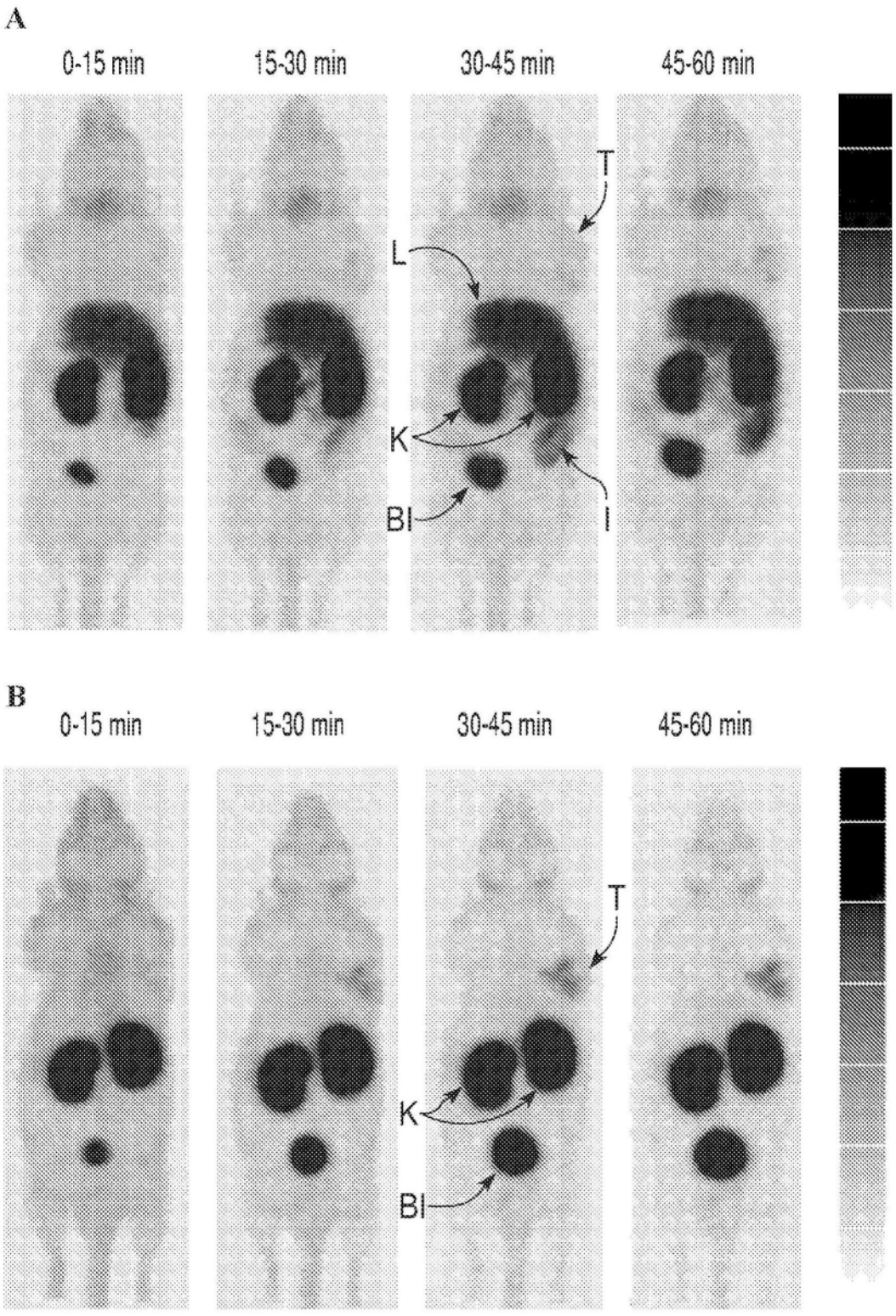

A
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
T
L
K
Bl
I
B
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
T
K
Bl

图10

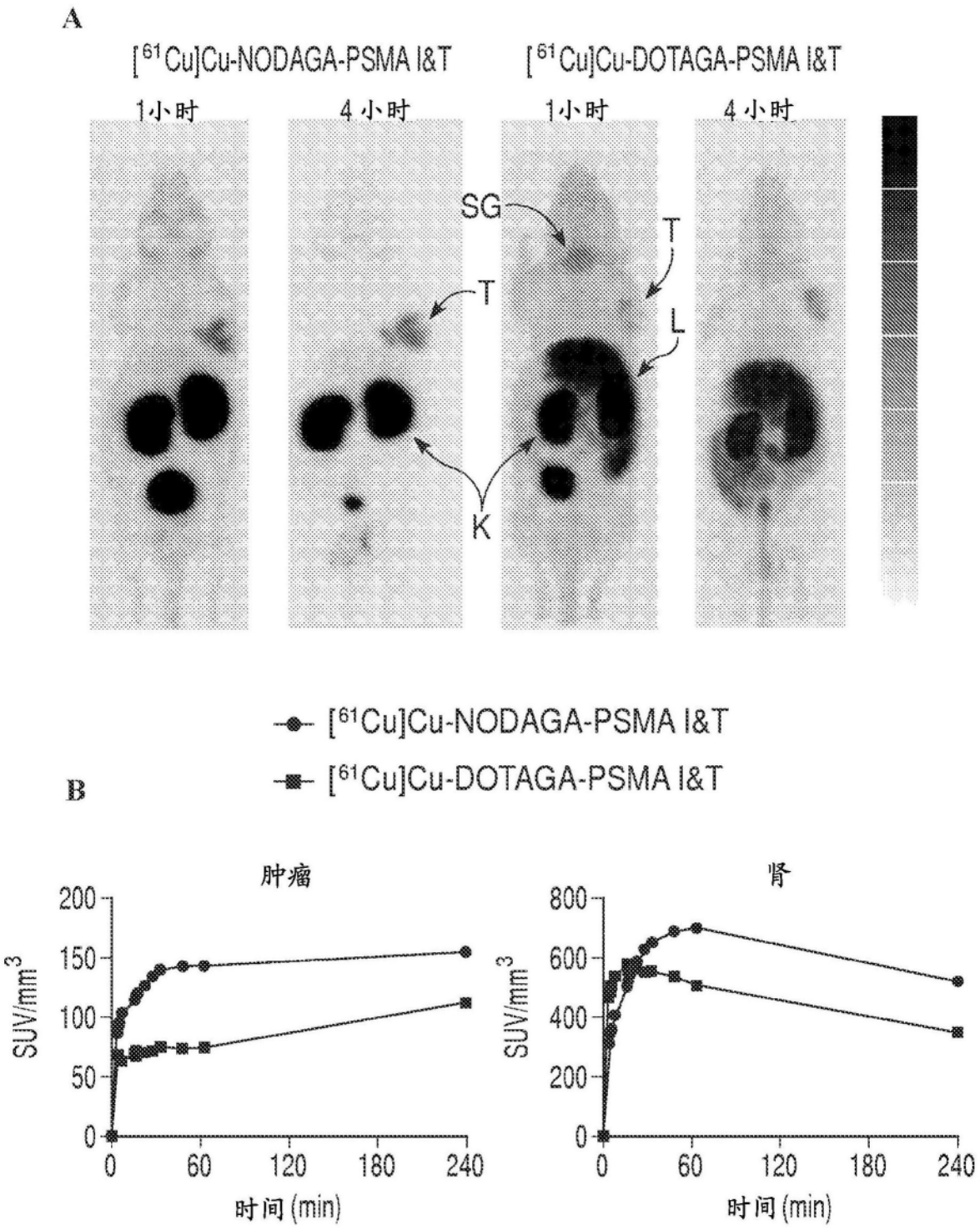

A
[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA I&T
[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA I&T
1小时
4小时
1小时
4小时
SG
T
T
L
K
[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA I&T
[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA I&T
B
肿瘤
肾
SUV/mm3
SUV/mm3
200
150
100
50
0
800
600
400
200
0
0
60
120
180
240
时间 (min)
时间 (min)

图11

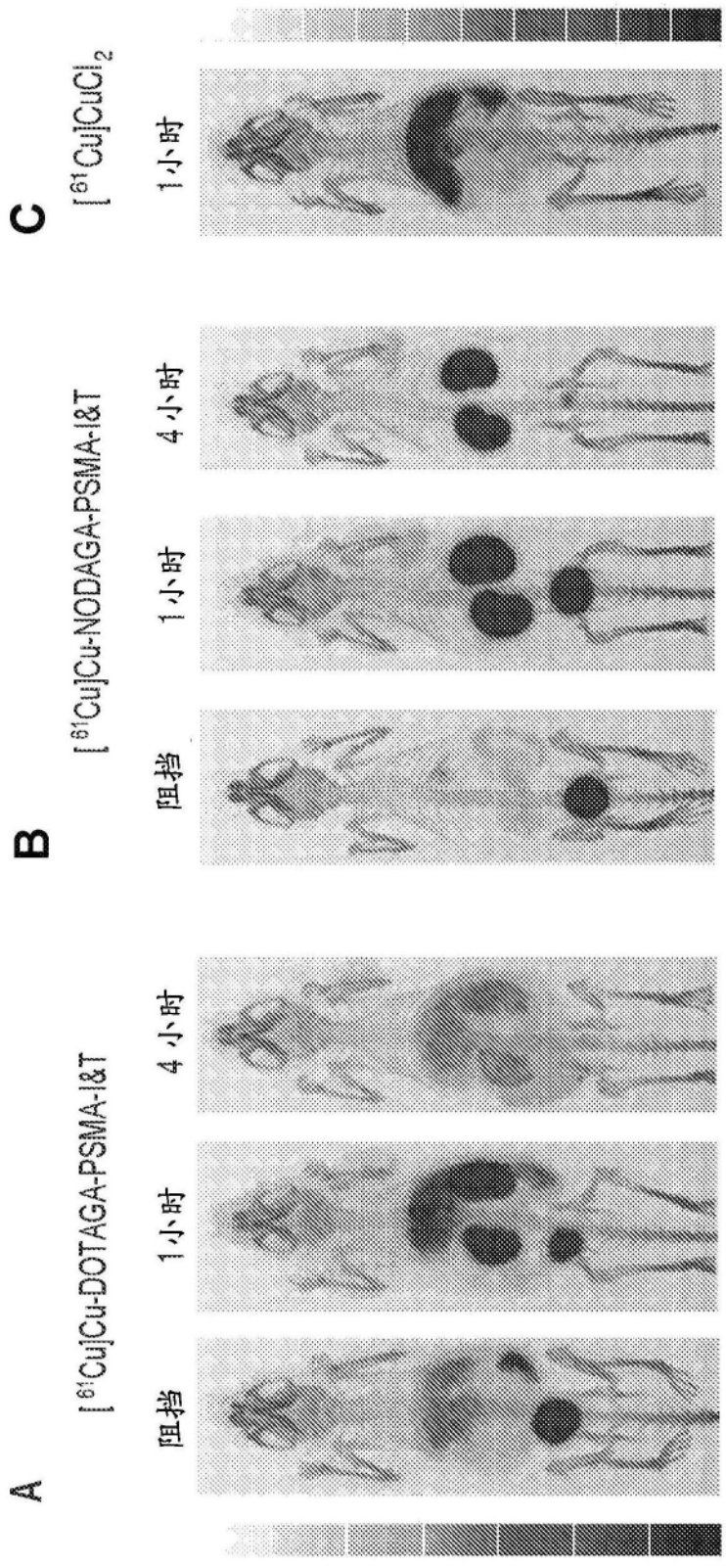

A
[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T
阻挡
1小时
4小时
B
[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&T
阻挡
1小时
4小时
C
[61Cu]CuCl2
1小时

图12

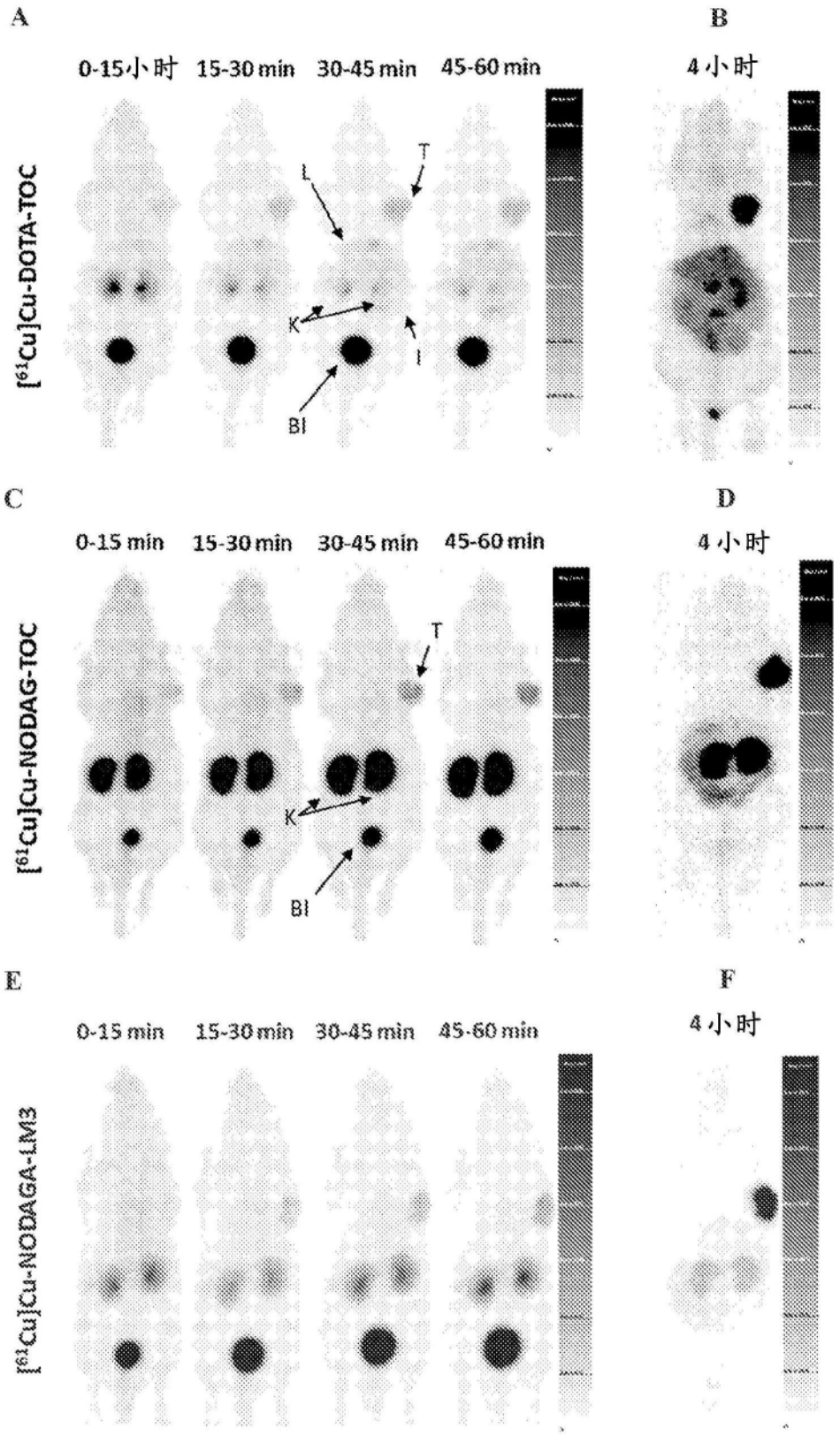

A
B
0-15小时 15-30 min 30-45 min 45-60 min
4 小时
[61Cu]Cu-DOTA-TOC
L
T
K
I
Bl
C
D
0-15 min 15-30 min 30-45 min 45-60 min
4 小时
[61Cu]Cu-NODAG-TOC
T
K
Bl
E
F
0-15 min 15-30 min 30-45 min 45-60 min
4 小时
[61Cu]Cu-NODAGA-LM3

图13

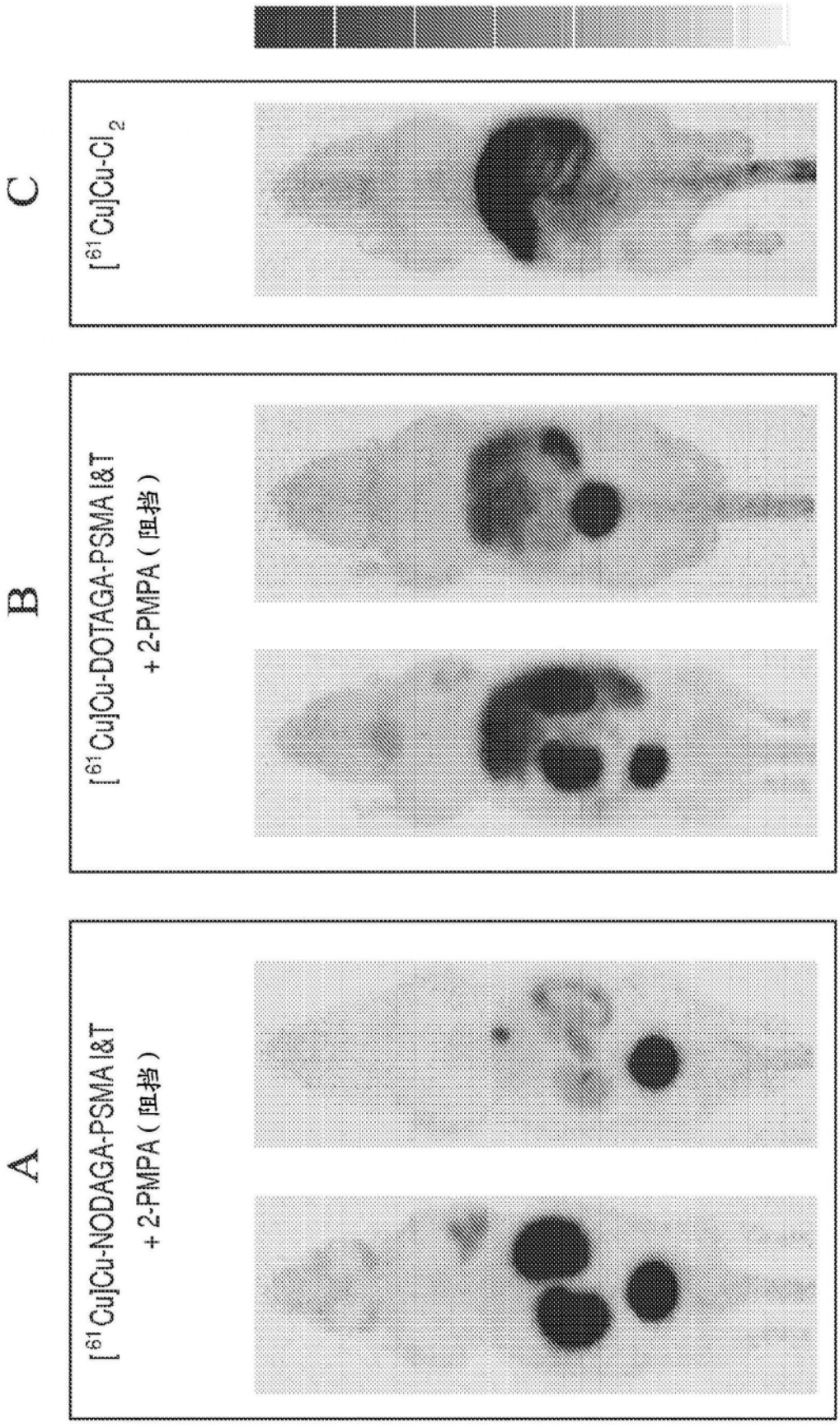

A
[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA I&T
+ 2-PMPA（阻挡）
B
[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA I&T
+ 2-PMPA（阻挡）
C
[61Cu]Cu-Cl2

图14

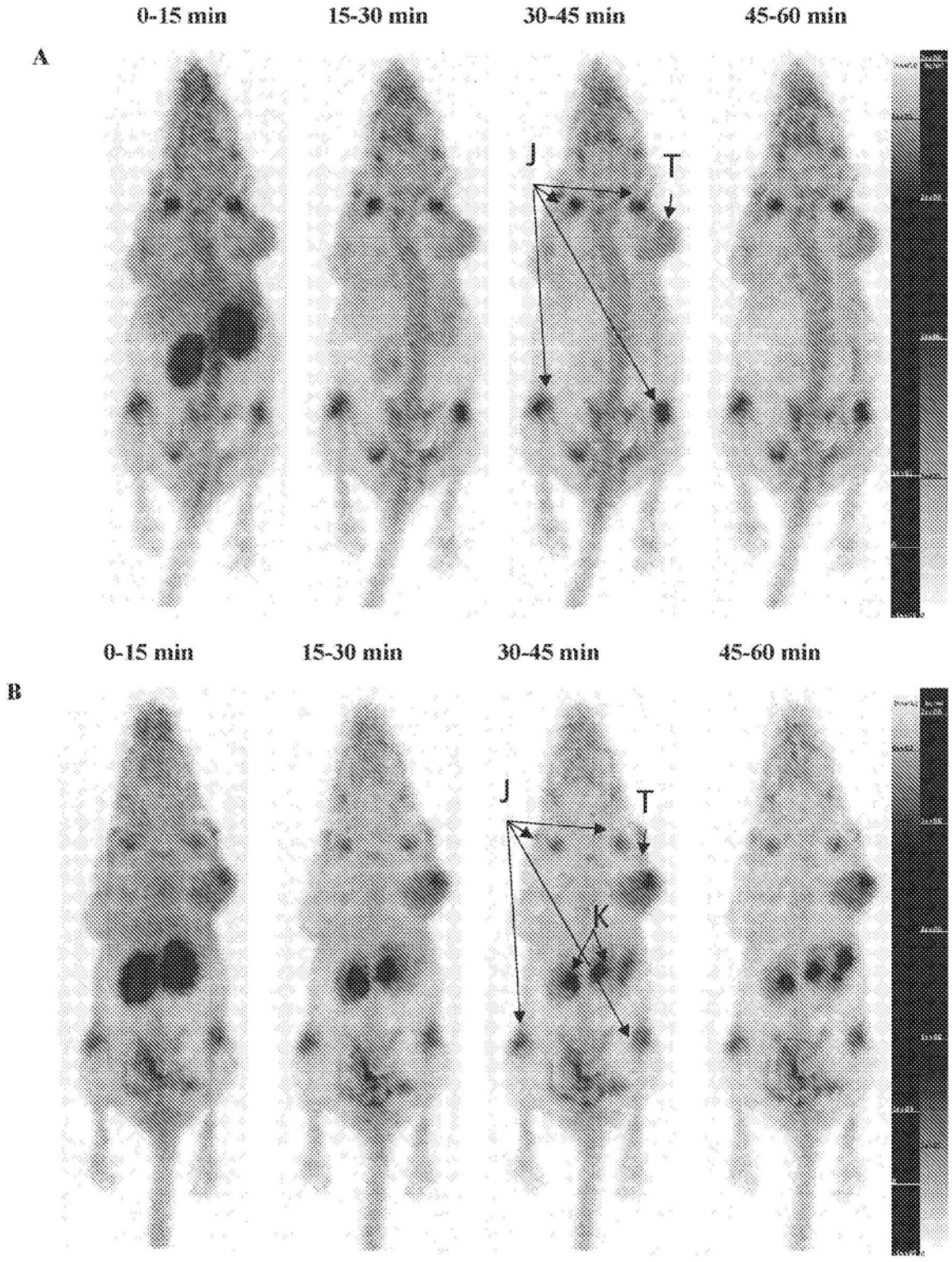

0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
A
J
T
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
B
J
T
K

图15

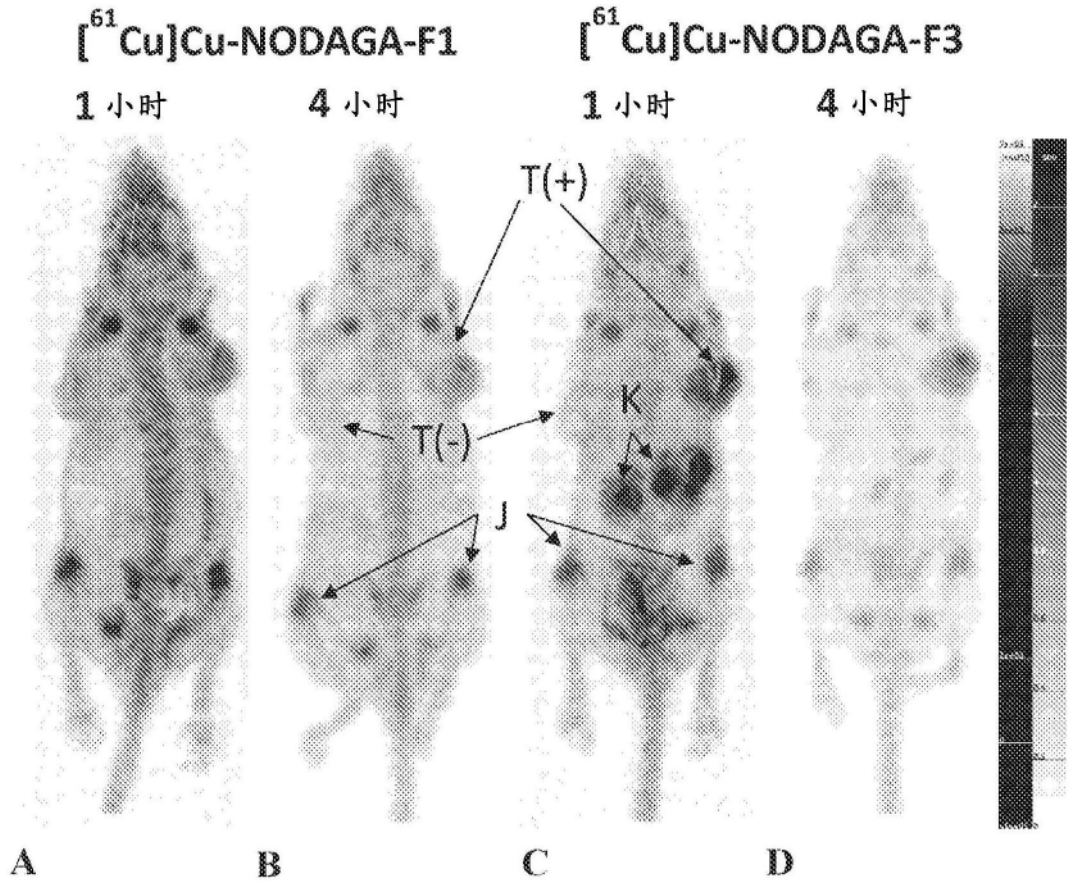

[61Cu]Cu-NODAGA-F1
[61Cu]Cu-NODAGA-F3
1 小时
4 小时
1 小时
4 小时
T(+)
T(-)
K
J
A
B
C
D

图16

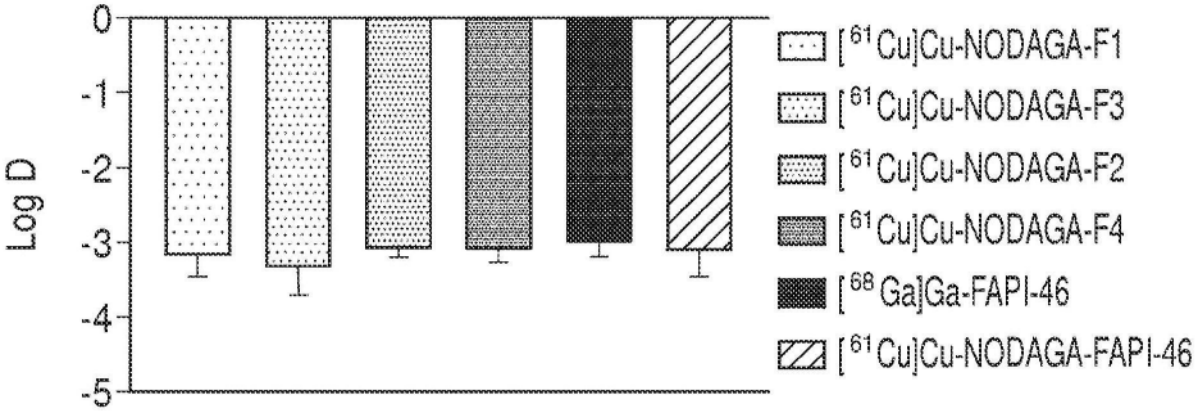

Log D
0
-1
-2
-3
-4
-5
[61Cu]Cu-NODAGA-F1
[61Cu]Cu-NODAGA-F3
[61Cu]Cu-NODAGA-F2
[61Cu]Cu-NODAGA-F4
[68Ga]Ga-FAPI-46
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46

图17

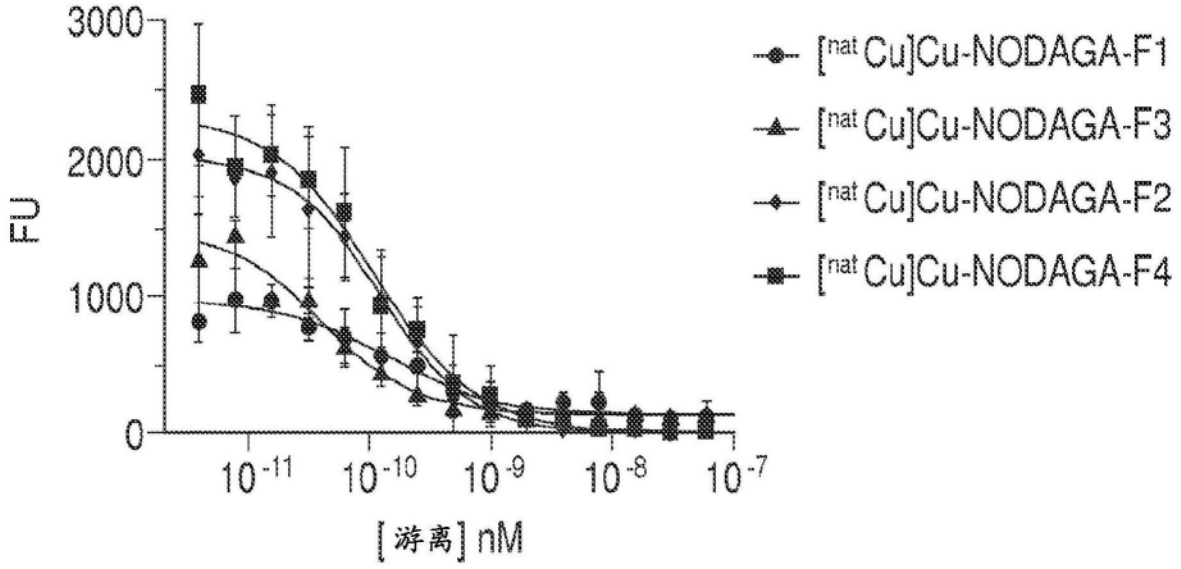
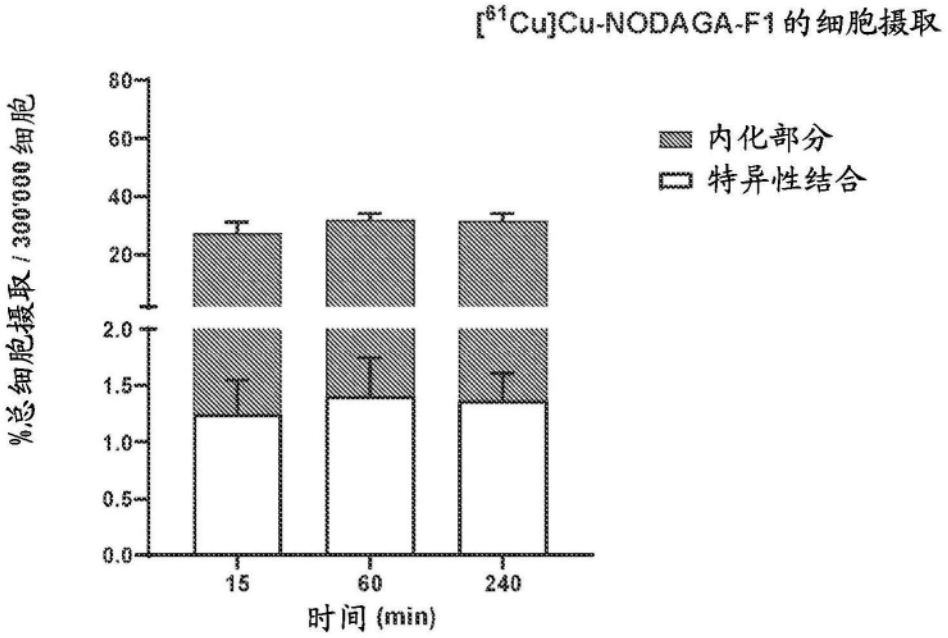

3000
2000
1000
0
FU
10^{-11}
10^{-10}
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
[游离] nM
[natCu]Cu-NODAGA-F1
[natCu]Cu-NODAGA-F3
[natCu]Cu-NODAGA-F2
[natCu]Cu-NODAGA-F4

图18

A


[61Cu]Cu-NODAGA-F1 的细胞摄取
%总细胞摄取 / 300'000 细胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
时间 (min)
内化部分
特异性结合

B

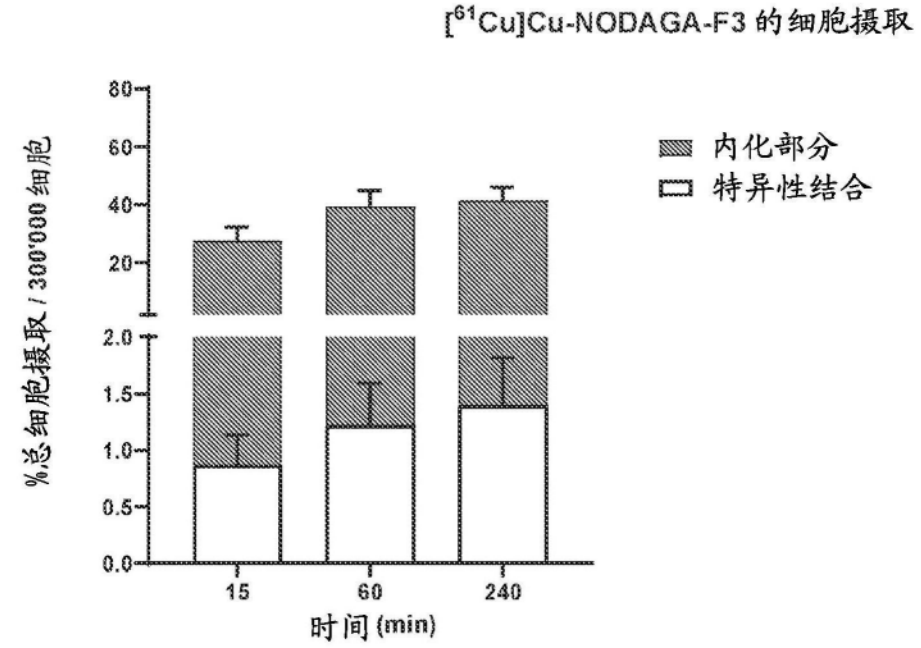
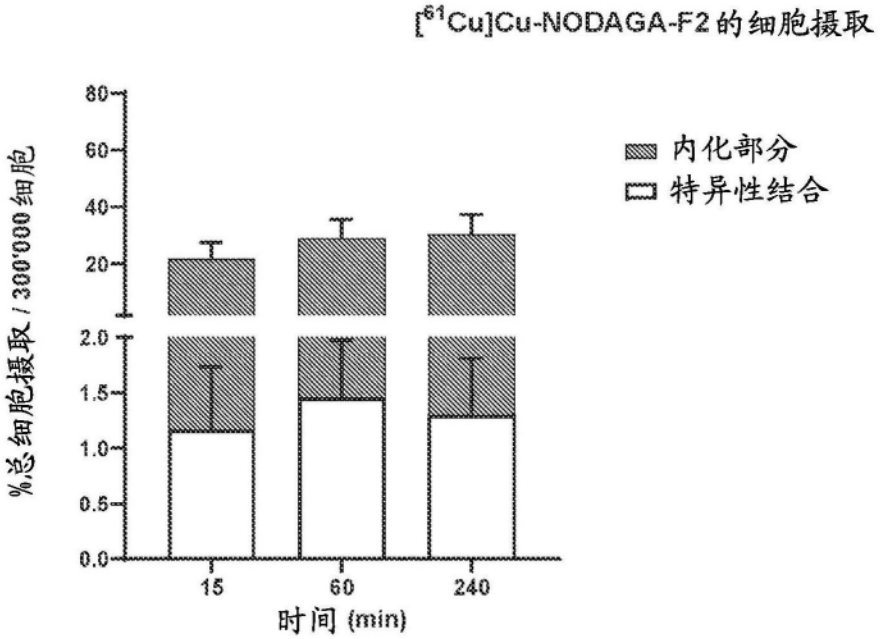

[61Cu]Cu-NODAGA-F3 的细胞摄取
%总细胞摄取 / 300'000 细胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
时间 (min)
内化部分
特异性结合

图19

C


[61Cu]Cu-NODAGA-F2 的细胞摄取
%总细胞摄取 / 300'000 细胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
时间 (min)
内化部分
特异性结合

D

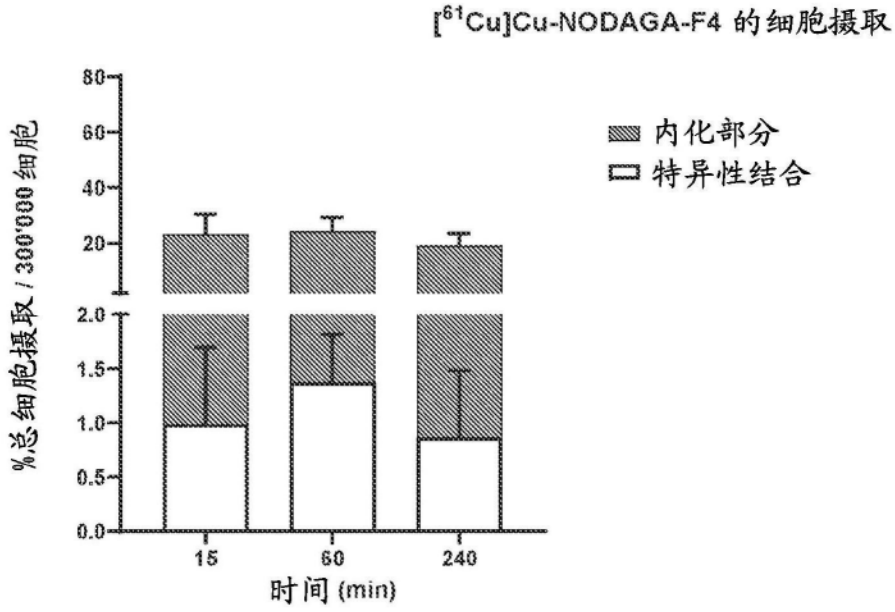

[61Cu]Cu-NODAGA-F4 的细胞摄取
%总细胞摄取 / 300'000 细胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
时间 (min)
内化部分
特异性结合

图19(续)

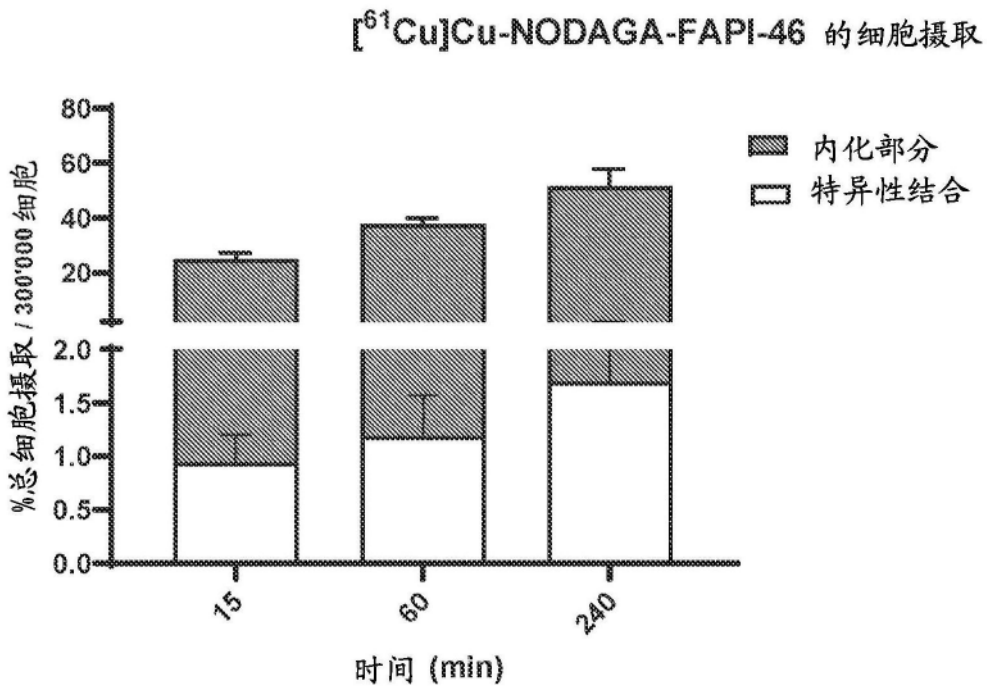

[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46 的细胞摄取
%总细胞摄取 / 300'000 细胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
时间 (min)
内化部分
特异性结合

图20

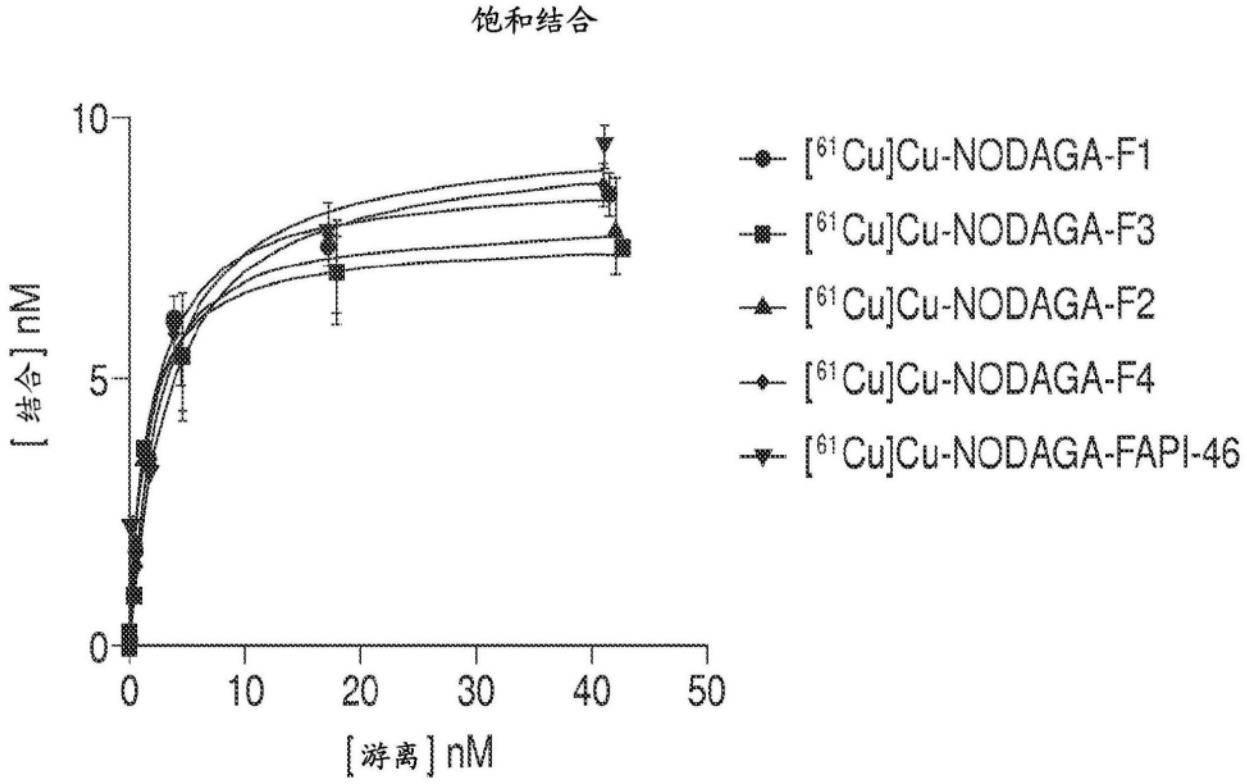
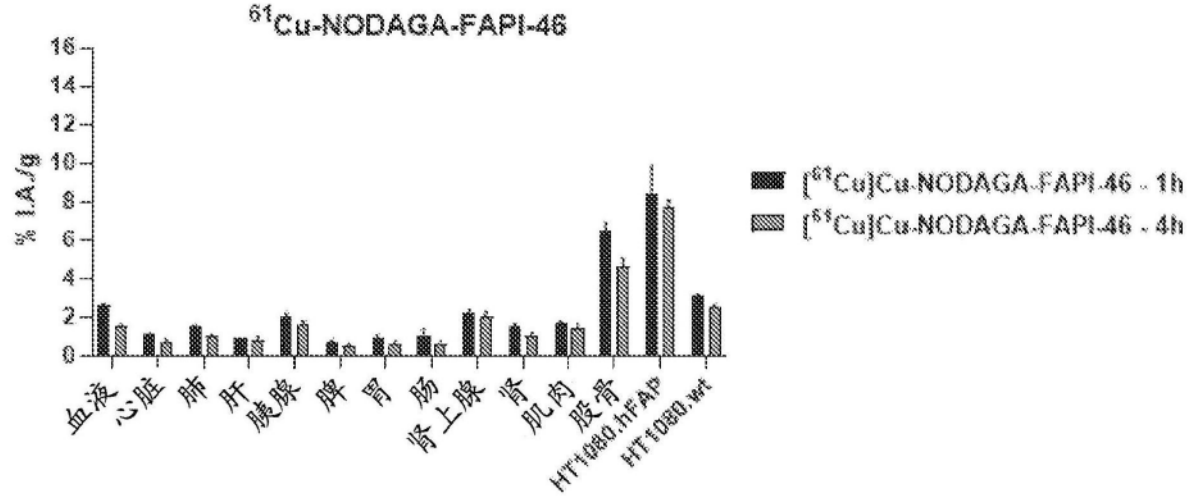

饱和结合
[结合] nM
10
5
0
0
10
20
30
40
50
[游离] nM
[61Cu]Cu-NODAGA-F1
[61Cu]Cu-NODAGA-F3
[61Cu]Cu-NODAGA-F2
[61Cu]Cu-NODAGA-F4
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46

图21

A


61Cu-NODAGA-FAPI-46
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
肌肉
股骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46 - 1h
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46 - 4h

B

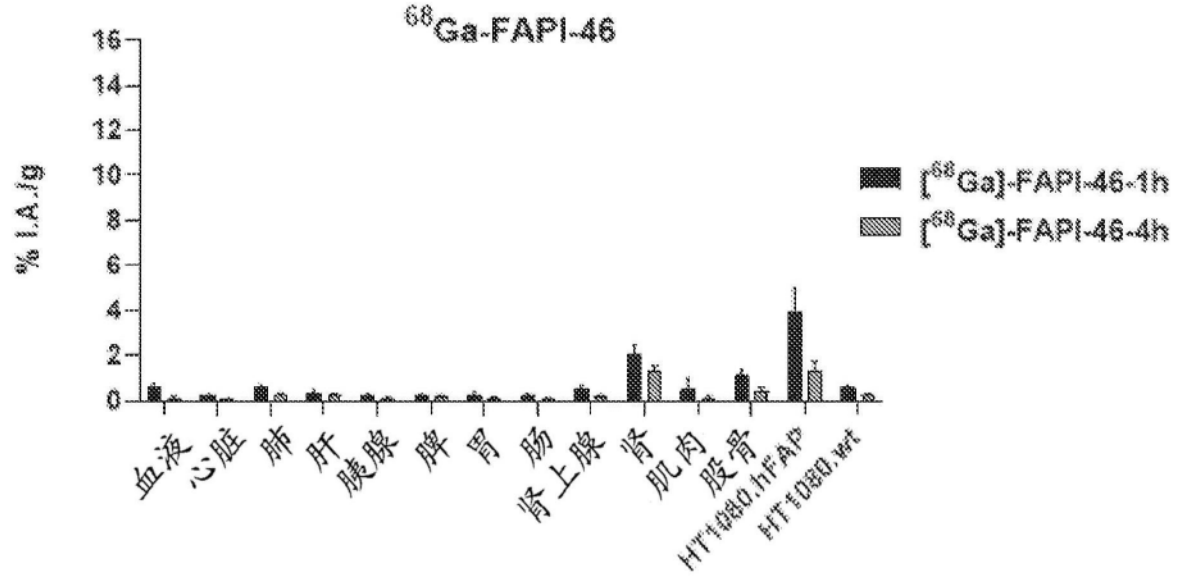
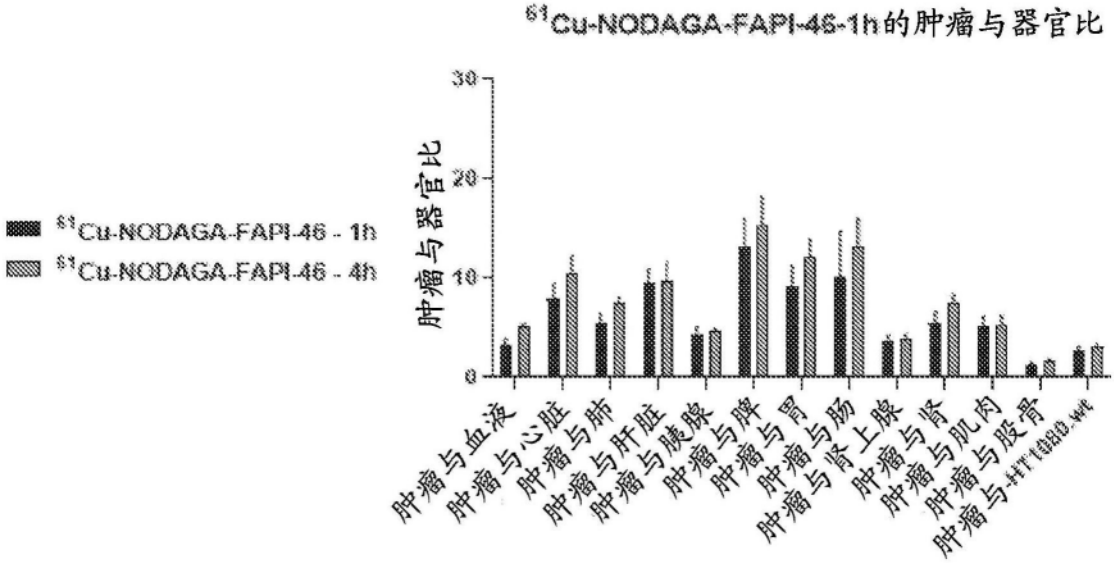

68Ga-FAPI-46
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
肌肉
股骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[68Ga]-FAPI-46-1h
[68Ga]-FAPI-46-4h

图22

A


^{61}Cu-NODAGA-FAPI-46-1h的肿瘤与器官比
^{61}Cu-NODAGA-FAPI-46 - 1h
^{61}Cu-NODAGA-FAPI-46 - 4h
肿瘤与器官比
30
20
10
0
肿瘤与血液
肿瘤与心脏
肿瘤与肺
肿瘤与肝脏
肿瘤与胰腺
肿瘤与脾
肿瘤与胃
肿瘤与肠
肿瘤与肾上腺
肿瘤与肾
肿瘤与肌肉
肿瘤与股骨

B

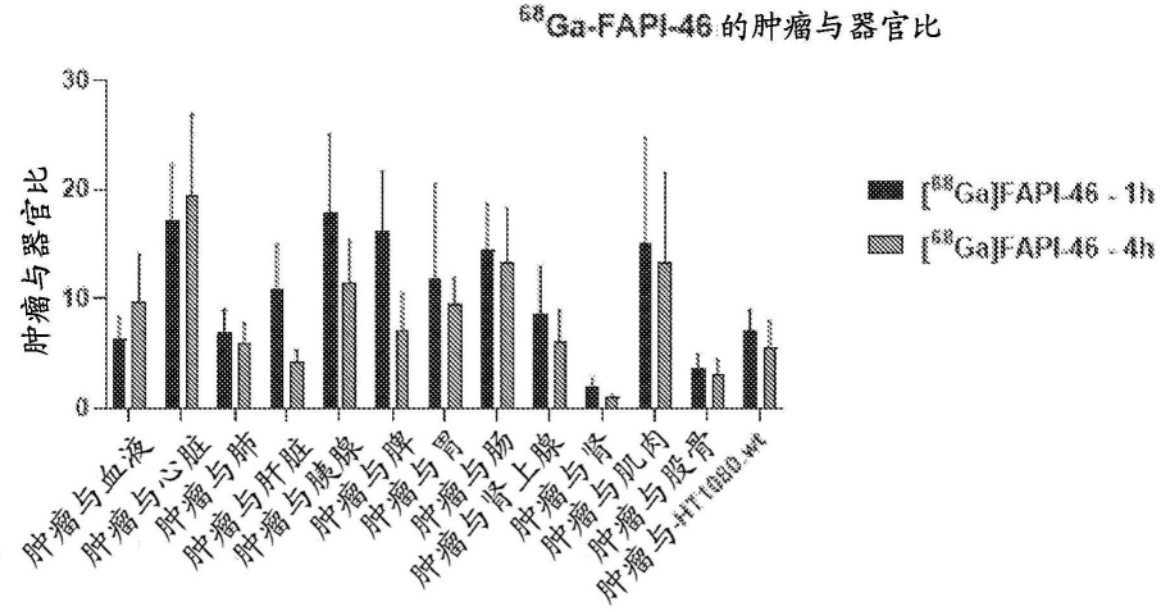

^{68}Ga-FAPI-46 的肿瘤与器官比
[^{68}Ga]FAPI-46 - 1h
[^{68}Ga]FAPI-46 - 4h
肿瘤与器官比
30
20
10
0
肿瘤与血液
肿瘤与心脏
肿瘤与肺
肿瘤与肝脏
肿瘤与胰腺
肿瘤与脾
肿瘤与胃
肿瘤与肠
肿瘤与肾上腺
肿瘤与肾
肿瘤与肌肉
肿瘤与股骨

图23

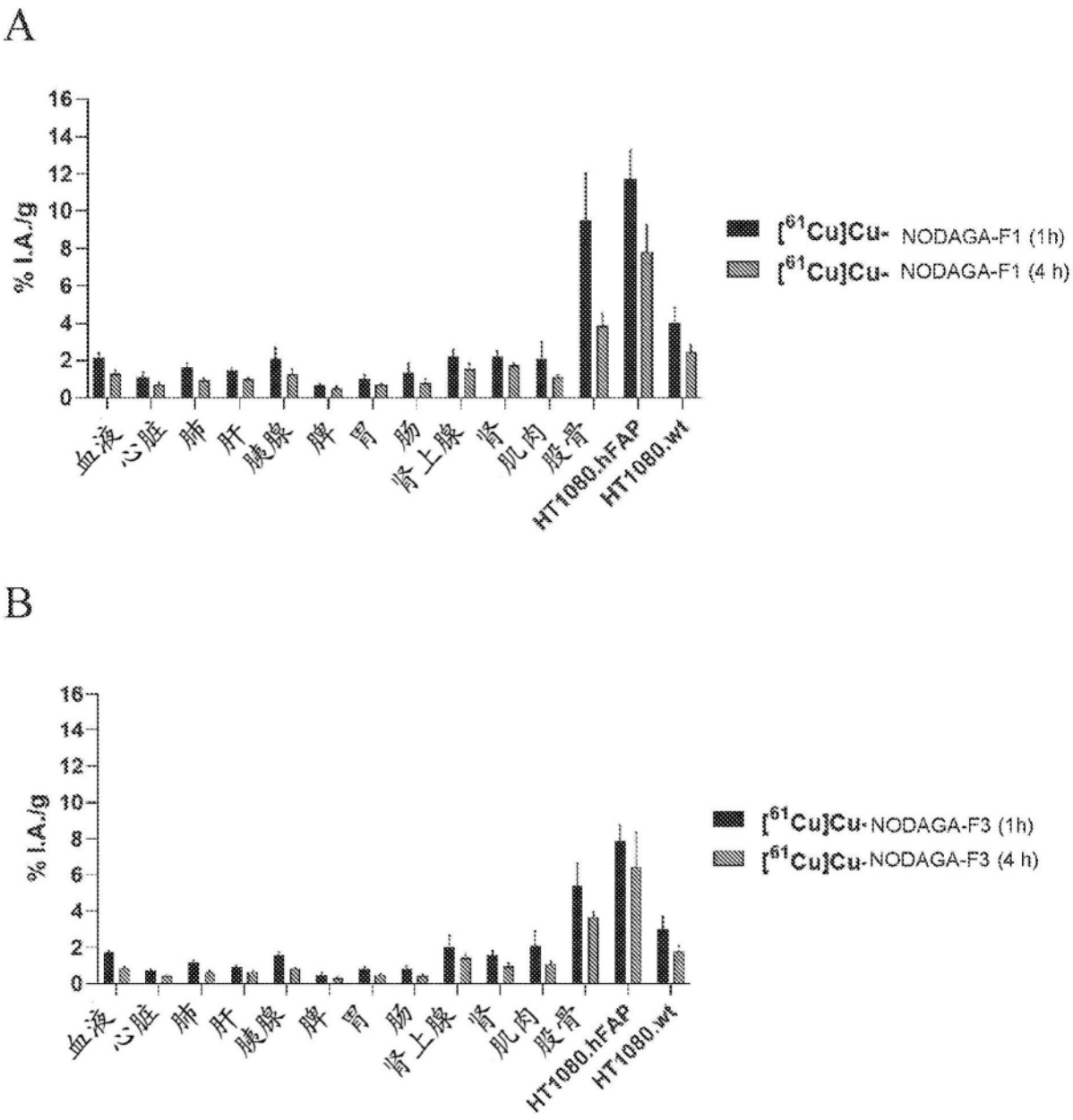

A
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
肌肉
股骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-F1 (1h)
[61Cu]Cu-NODAGA-F1 (4 h)
B
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
肌肉
股骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-F3 (1h)
[61Cu]Cu-NODAGA-F3 (4 h)

图24

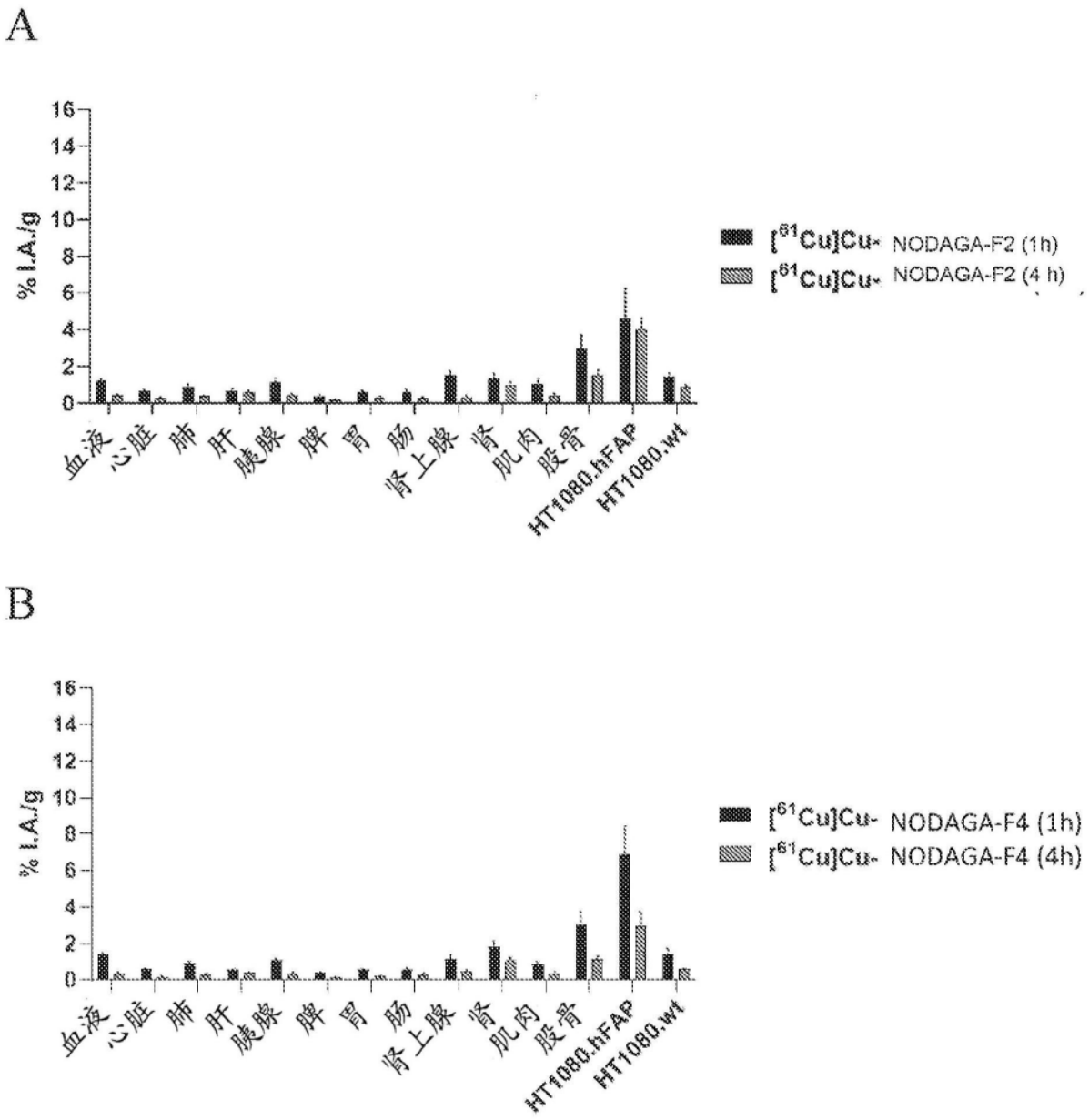
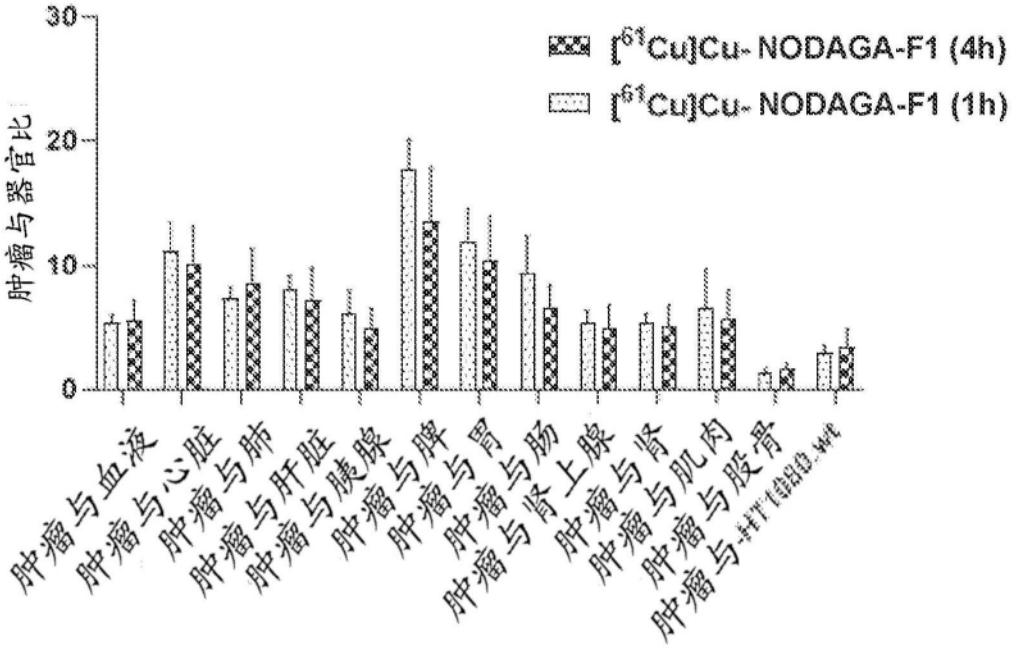

A
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
肌肉
股骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu- NODAGA-F2 (1h)
[61Cu]Cu- NODAGA-F2 (4 h)
B
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
肌肉
股骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu- NODAGA-F4 (1h)
[61Cu]Cu- NODAGA-F4 (4h)

图25

A


30
20
10
0
肿瘤与器官比
[61Cu]Cu-NODAGA-F1 (4h)
[61Cu]Cu-NODAGA-F1 (1h)
肿瘤与血液
肿瘤与心脏
肿瘤与肺
肿瘤与肝脏
肿瘤与胰腺
肿瘤与脾
肿瘤与胃
肿瘤与肠
肿瘤与肾上腺
肿瘤与肾
肿瘤与肌肉
肿瘤与股骨

B

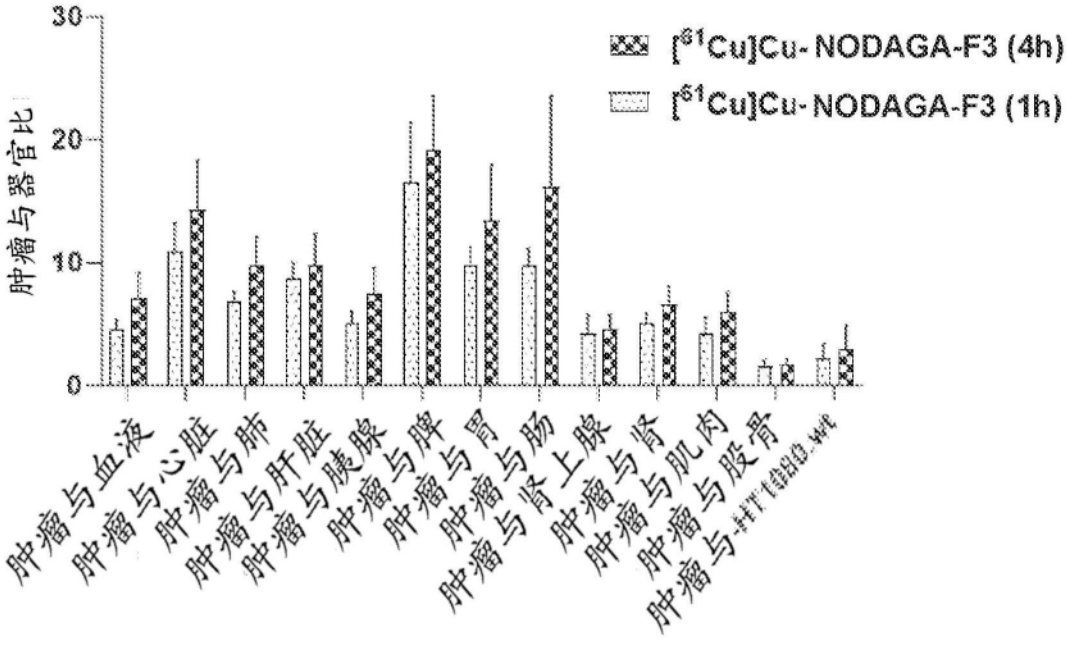

30
20
10
0
肿瘤与器官比
[61Cu]Cu-NODAGA-F3 (4h)
[61Cu]Cu-NODAGA-F3 (1h)
肿瘤与血液
肿瘤与心脏
肿瘤与肺
肿瘤与肝脏
肿瘤与胰腺
肿瘤与脾
肿瘤与胃
肿瘤与肠
肿瘤与肾上腺
肿瘤与肾
肿瘤与肌肉
肿瘤与股骨

图26

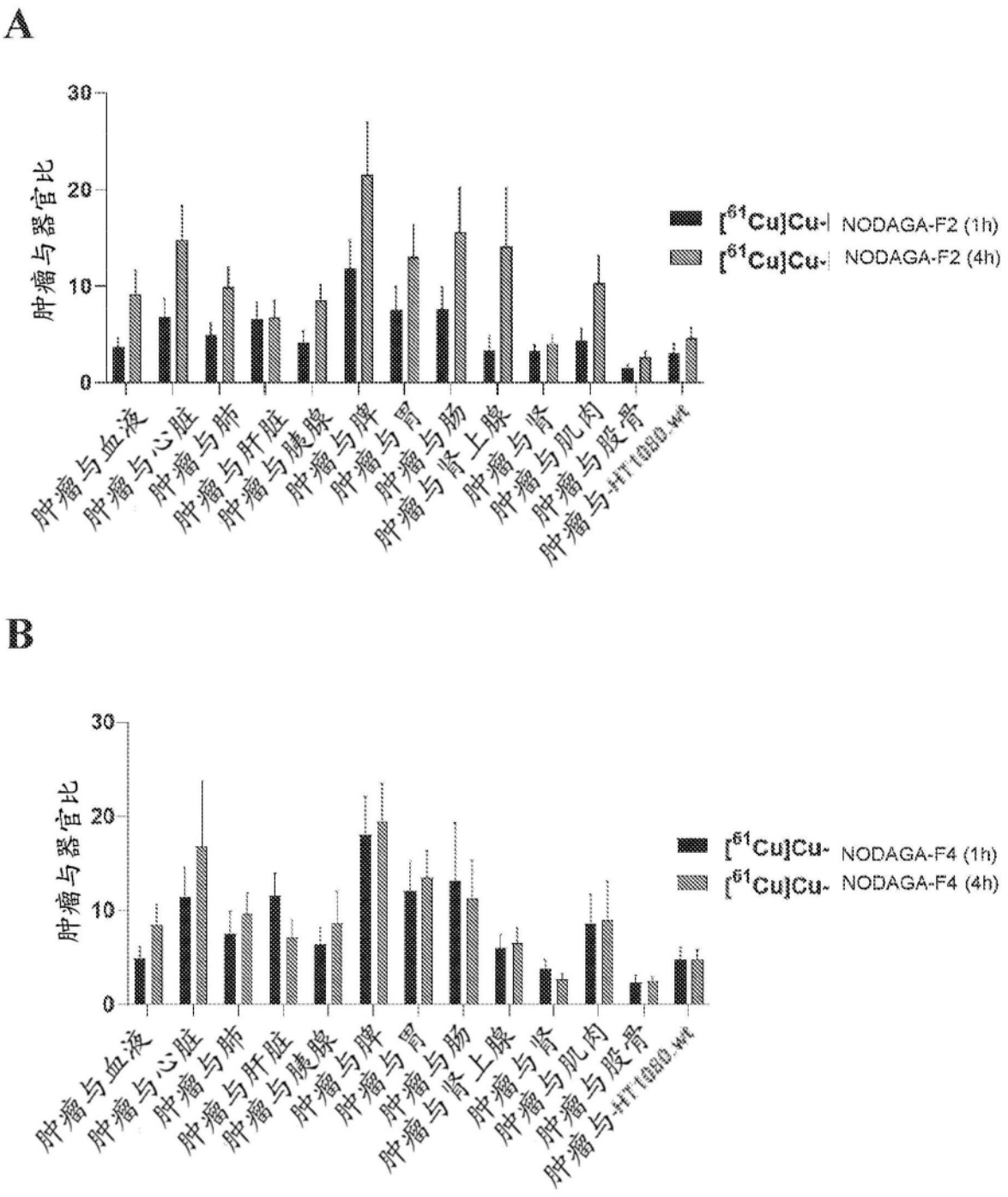

A
肿瘤与器官比
30
20
10
0
肿瘤与血液
肿瘤与心脏
肿瘤与肺
肿瘤与肝脏
肿瘤与胰腺
肿瘤与脾
肿瘤与胃
肿瘤与肠
肿瘤与肾上腺
肿瘤与肾
肿瘤与肌肉
肿瘤与股骨
NODAGA-F2 (1h)
NODAGA-F2 (4h)
B
肿瘤与器官比
30
20
10
0
肿瘤与血液
肿瘤与心脏
肿瘤与肺
肿瘤与肝脏
肿瘤与胰腺
肿瘤与脾
肿瘤与胃
肿瘤与肠
肿瘤与肾上腺
肿瘤与肾
肿瘤与肌肉
肿瘤与股骨
NODAGA-F4 (1h)
NODAGA-F4 (4h)

图27

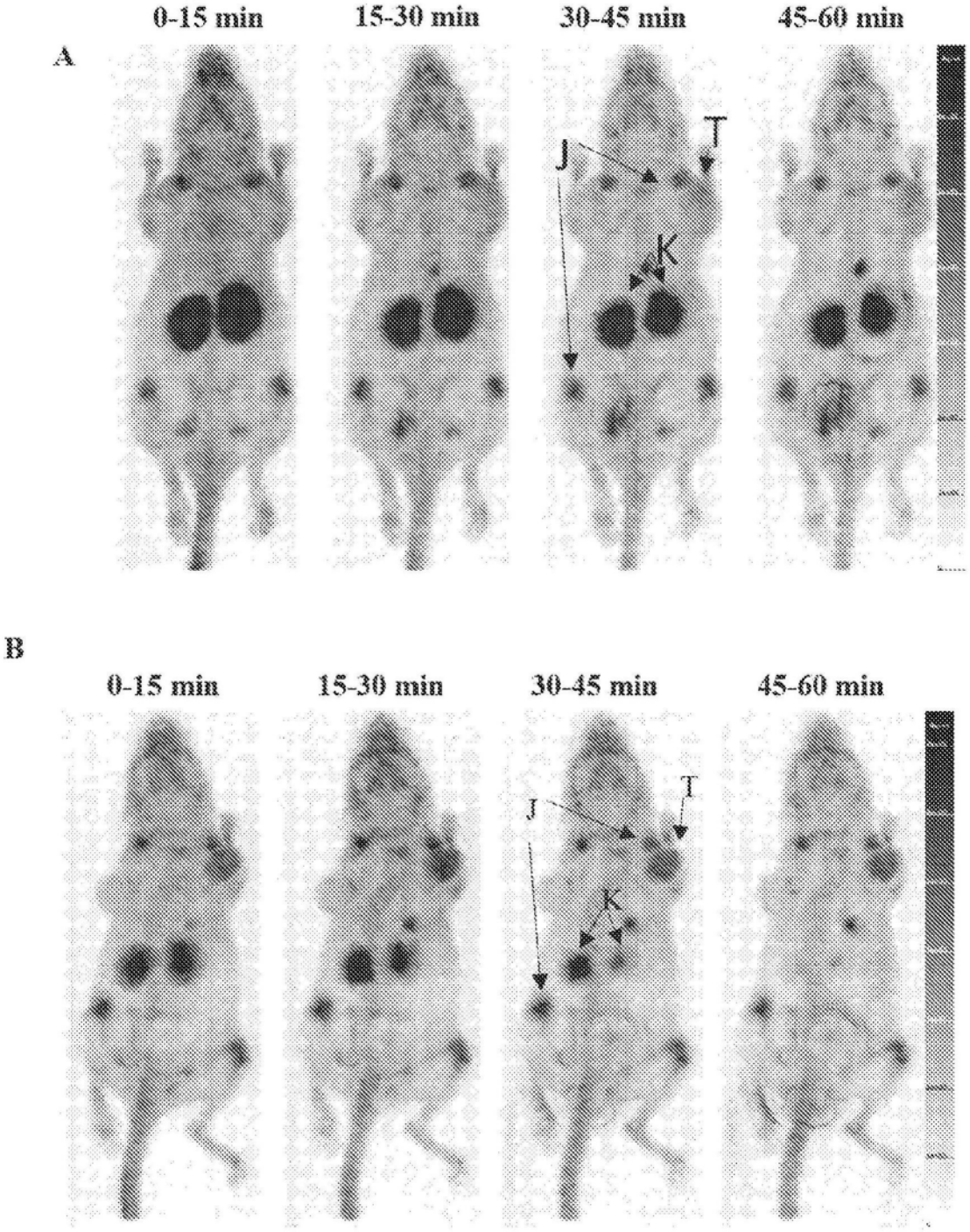

A
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
J
T
K
B
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
J
T
K

图28

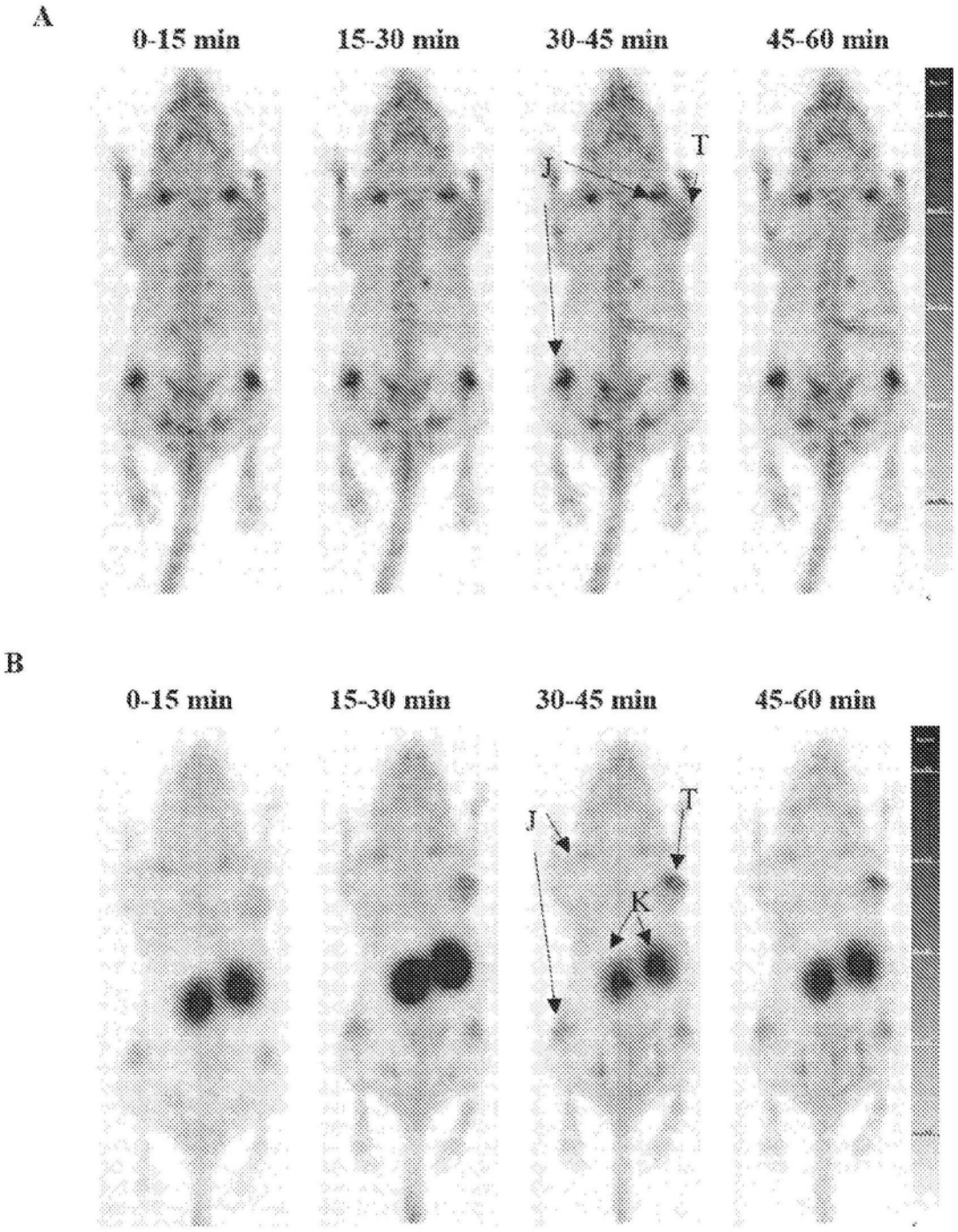

A
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
J
T
B
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
J
T
K

图29

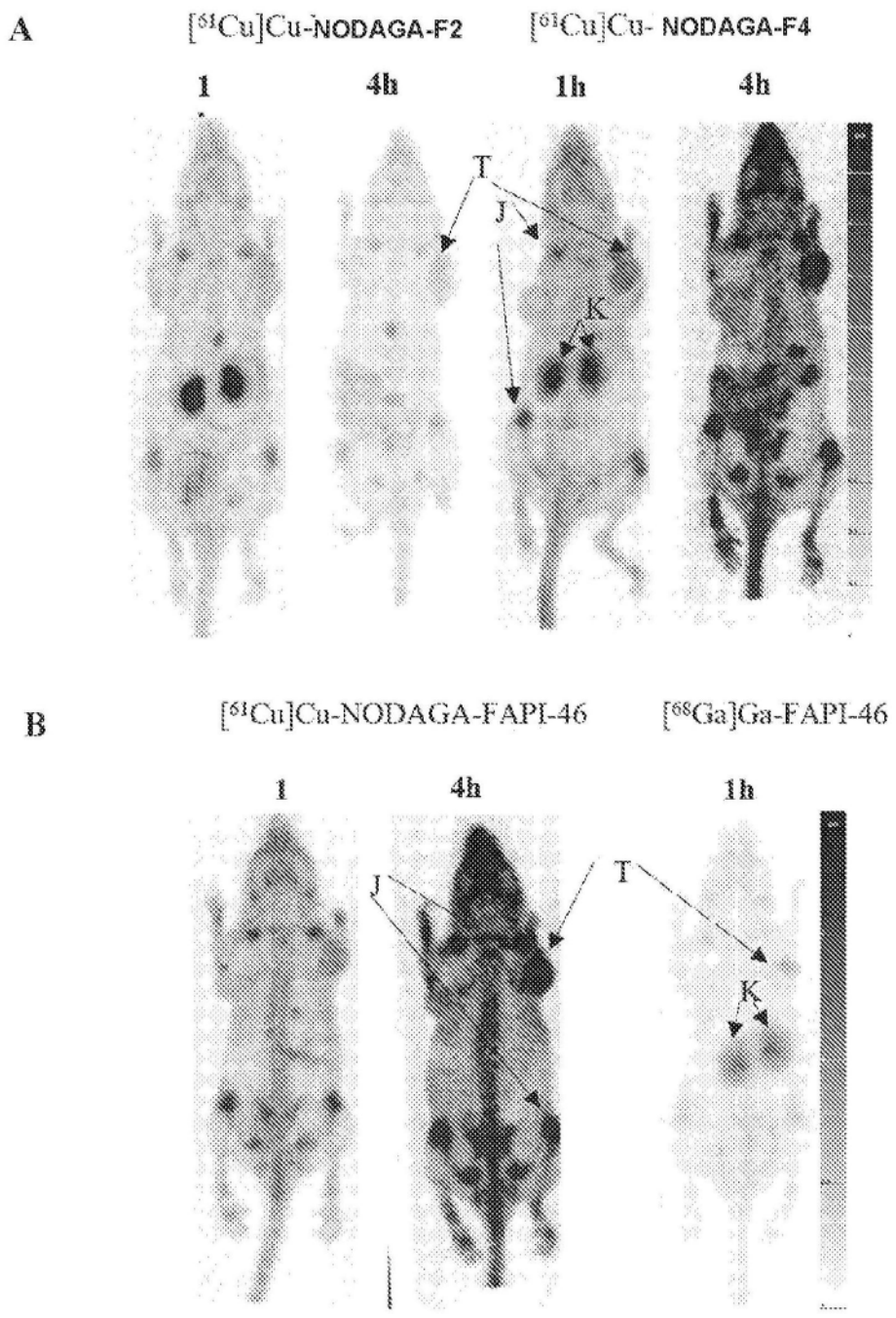

A
[61Cu]Cu-NODAGA-F2
[61Cu]Cu- NODAGA-F4
1
4h
1h
4h
T
J
K
B
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46
[68Ga]Ga-FAPI-46
1
4h
1h
J
T
K

图30

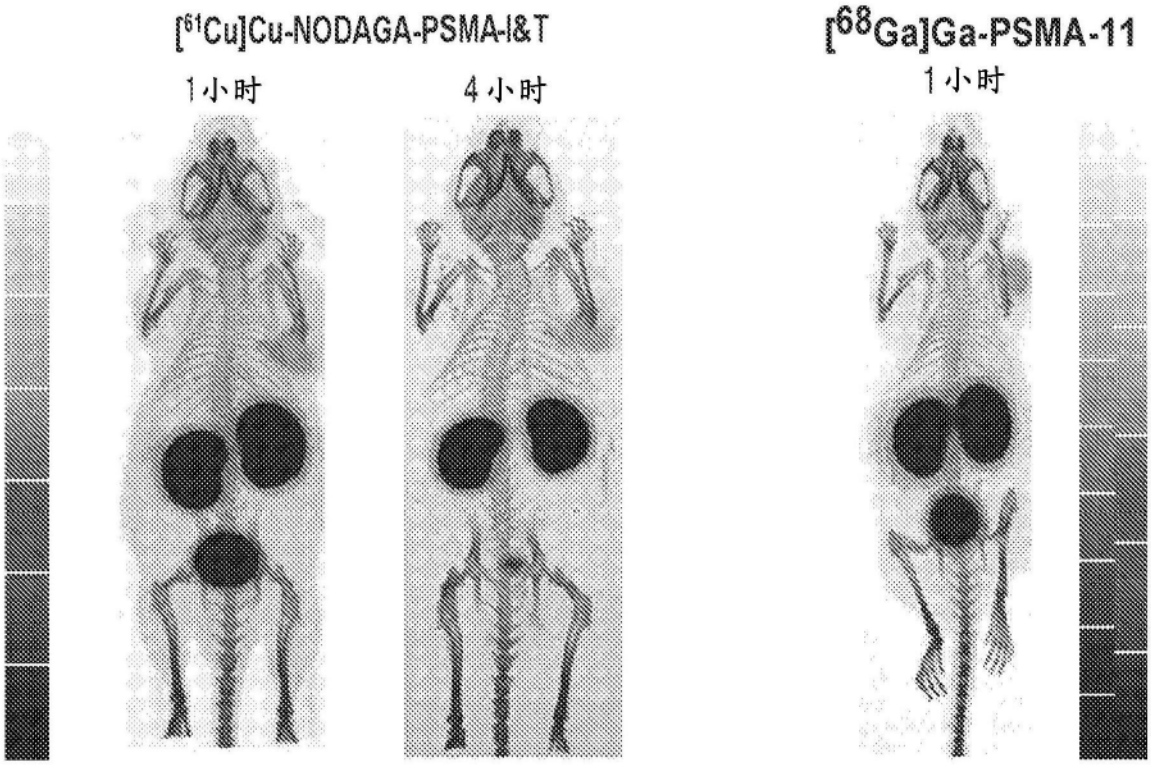


图31

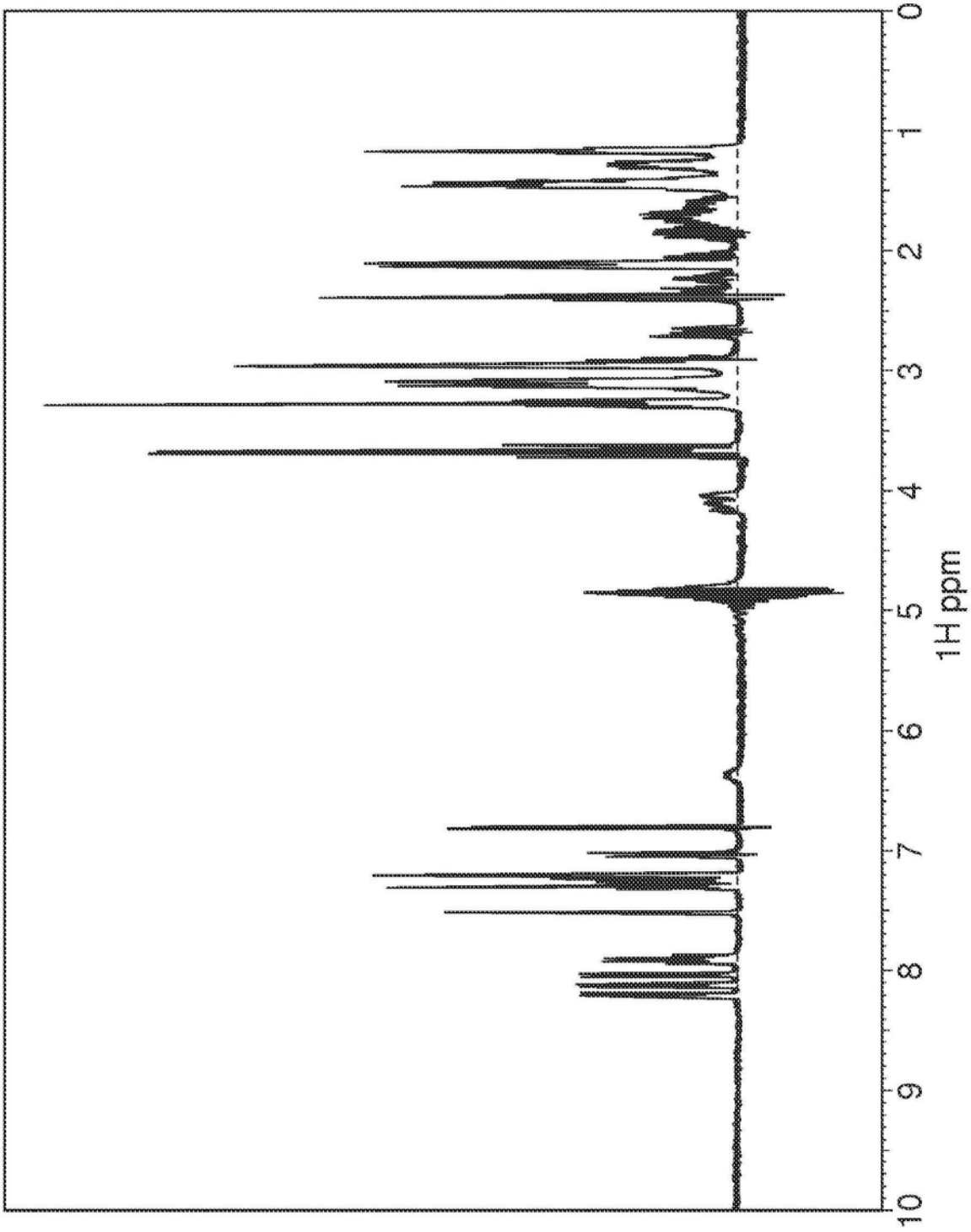


图32A

NODAGA-PSMA-I&T 的 H-NMR 位移

基团	原子	Nuc	位移	SDev	分配
nodaga	c1#	13C	49.171	0	1
nodaga	c2#	13C	53.907	0	1
nodaga	c3#	13C	52.331	0	1
nodaga	ca#	13C	60.107	0	1
nodaga	h1#	1H	2.948	0.005	5
nodaga	h2#	1H	3.128	0.004	4
nodaga	h3#	1H	3.272	0.003	3
nodaga	ha#	1H	3.671	0.005	7
glu1	ca	13C	67.999	0	1
glu1	cb	13C	27.412	0.001	2
glu1	cg	13C	35.297	0.007	2
glu1	ha	1H	3.289	0.011	19
glu1	hba	1H	1.832	0.007	13
glu1	hbb	1H	1.713	0.007	13
glu1	hga	1H	2.333	0.009	18
glu1	hgb	1H	2.24	0.033	22
ltyr2	ca	13C	56.988	0	1
ltyr2	cb	13C	38.222	0.004	2
ltyr2	cd1	13C	142.189	0	1
ltyr2	cd2	13C	133.453	0	1
ltyr2	ce2	13C	117.904	0	1
ltyr2	ha	1H	4.51	0.009	16
ltyr2	hba	1H	2.912	0.008	22
ltyr2	hbb	1H	2.678	0.008	22
ltyr2	hd1	1H	7.518	0.009	11
ltyr2	hd2	1H	7.034	0.009	13
ltyr2	he2	1H	6.813	0.006	5
ltyr2	hn	1H	8.112	0.005	20
ltyr2	n	15N	124.781	0	1
phe3	ca	13C	57.453	0	1
phe3	cb	13C	39.689	0	2
phe3	cd#	13C	132.03	0	1
phe3	ce#	13C	131.348	0	1
phe3	cz	13C	129.767	0	1
phe3	ha	1H	4.558	0.018	12
phe3	hba	1H	3.104	0.01	18
phe3	hbb	1H	2.929	0.012	18
phe3	hd#	1H	7.204	0.004	8
phe3	he#	1H	7.288	0.008	3
phe3	hn	1H	8.194	0.011	16
phe3	hz	1H	7.245	0	1

图32B

NODAGA-PSMA-I&T 的 H-NMR 位移（续）

基团	原子	Nuc	位移	SDev	分配
phe3	n	15N	122.106	0	1
lys4	ca	13C	56.619	0	1
lys4	cb	13C	33.434	0.003	2
lys4	cd	13C	30.557	0	1
lys4	ce	13C	41.853	0	1
lys4	cg	13C	25.13	0	1
lys4	ha	1H	4.168	0.006	24
lys4	hba	1H	1.768	0.012	15
lys4	hbb	1H	1.644	0.009	16
lys4	hd#	1H	1.46	0.007	14
lys4	he#	1H	3.105	0.015	21
lys4	hg#	1H	1.267	0.008	16
lys4	hn	1H	8.018	0.044	22
lys4	hz	1H	7.915	0.03	19
lys4	n	15N	127.014	0	1
lys4	nz	15N	125.593	0	1
ole5	ca#	13C	38.458	0	1
ole5	cb#	13C	27.976	0	1
ole5	cg#	13C	30.446	0	1
ole5	ha#	1H	2.111	0.005	10
ole5	hb#	1H	1.459	0.011	9
ole5	hg#	1H	1.176	0.007	7
lys6	ca	13C	56.829	0	1
lys6	cb	13C	33.833	0.001	2
lys6	cd	13C	30.666	0	1
lys6	ce	13C	42.017	0	1
lys6	cg	13C	25.084	0	1
lys6	ha	1H	4.038	0.008	19
lys6	hba	1H	1.71	0.01	16
lys6	hbb	1H	1.594	0.009	13
lys6	hd#	1H	1.431	0.01	11
lys6	he#	1H	3.083	0.033	21
lys6	hg#	1H	1.306	0.006	12
lys6	hz	1H	7.889	0.016	20
lys6	nz	15N	126.825	0	1
glu7	ca	13C	56.375	0	1
glu7	cb	13C	29.847	0	2
glu7	cg	13C	33.346	0	1
glu7	ha	1H	4.101	0.009	12
glu7	hba	1H	2.026	0.064	14
glu7	hbb	1H	1.873	0.049	14
glu7	hg#	1H	2.382	0.005	11

图32C

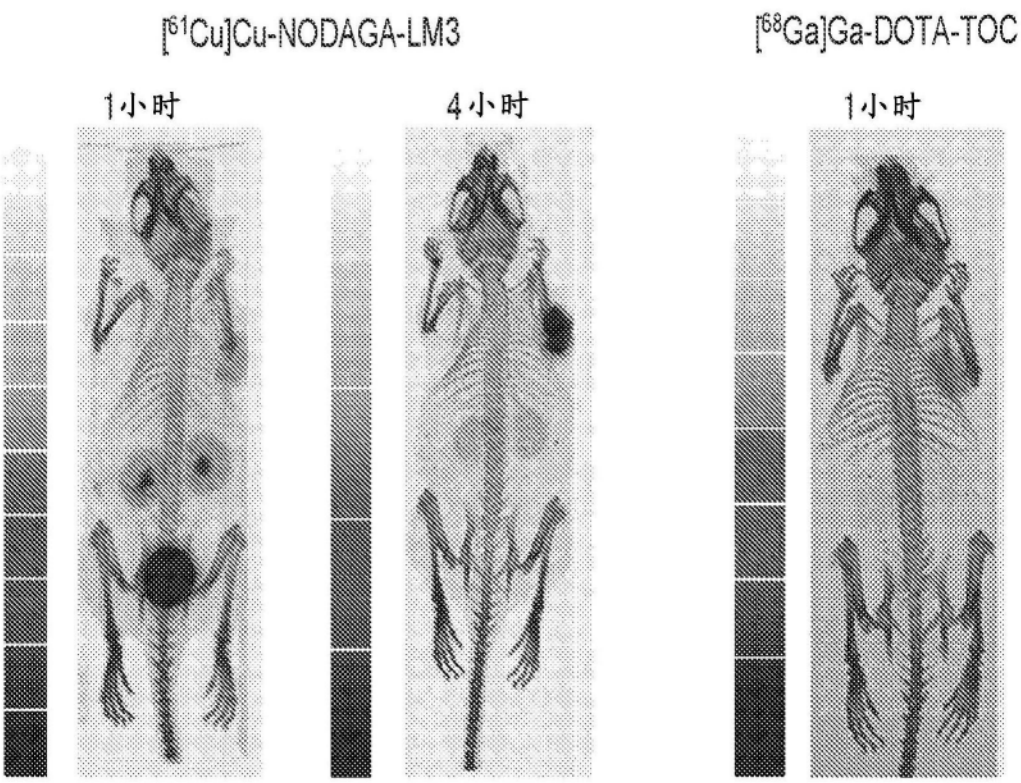


图33

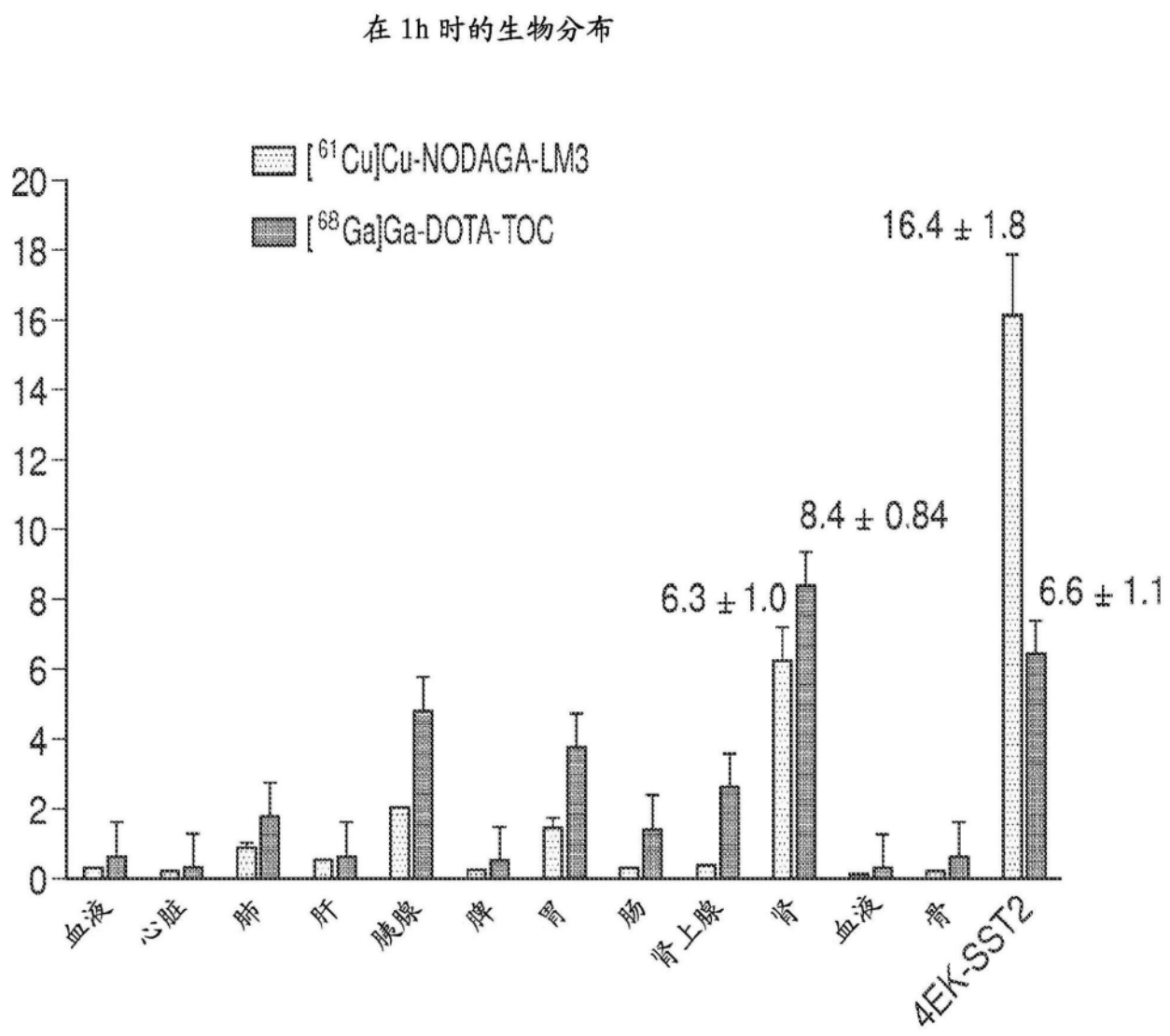

在 1h 时的生物分布
[61Cu]Cu-NODAGA-LM3
[68Ga]Ga-DOTA-TOC
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
16.4 ± 1.8
8.4 ± 0.84
6.3 ± 1.0
6.6 ± 1.1
血液
心脏
肺
肝
胰腺
脾
胃
肠
肾上腺
肾
血液
骨
4EK-SST2

图34

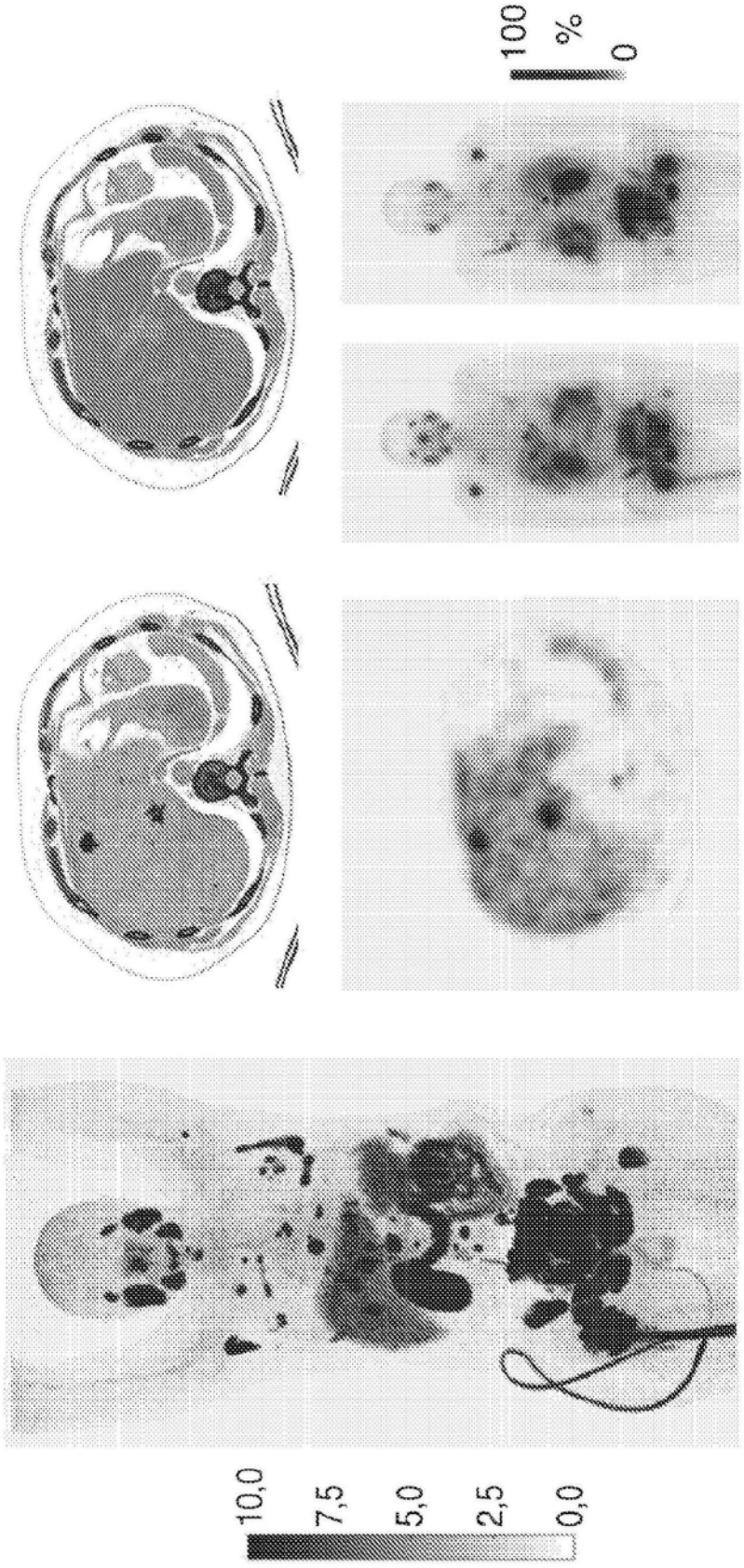


图35

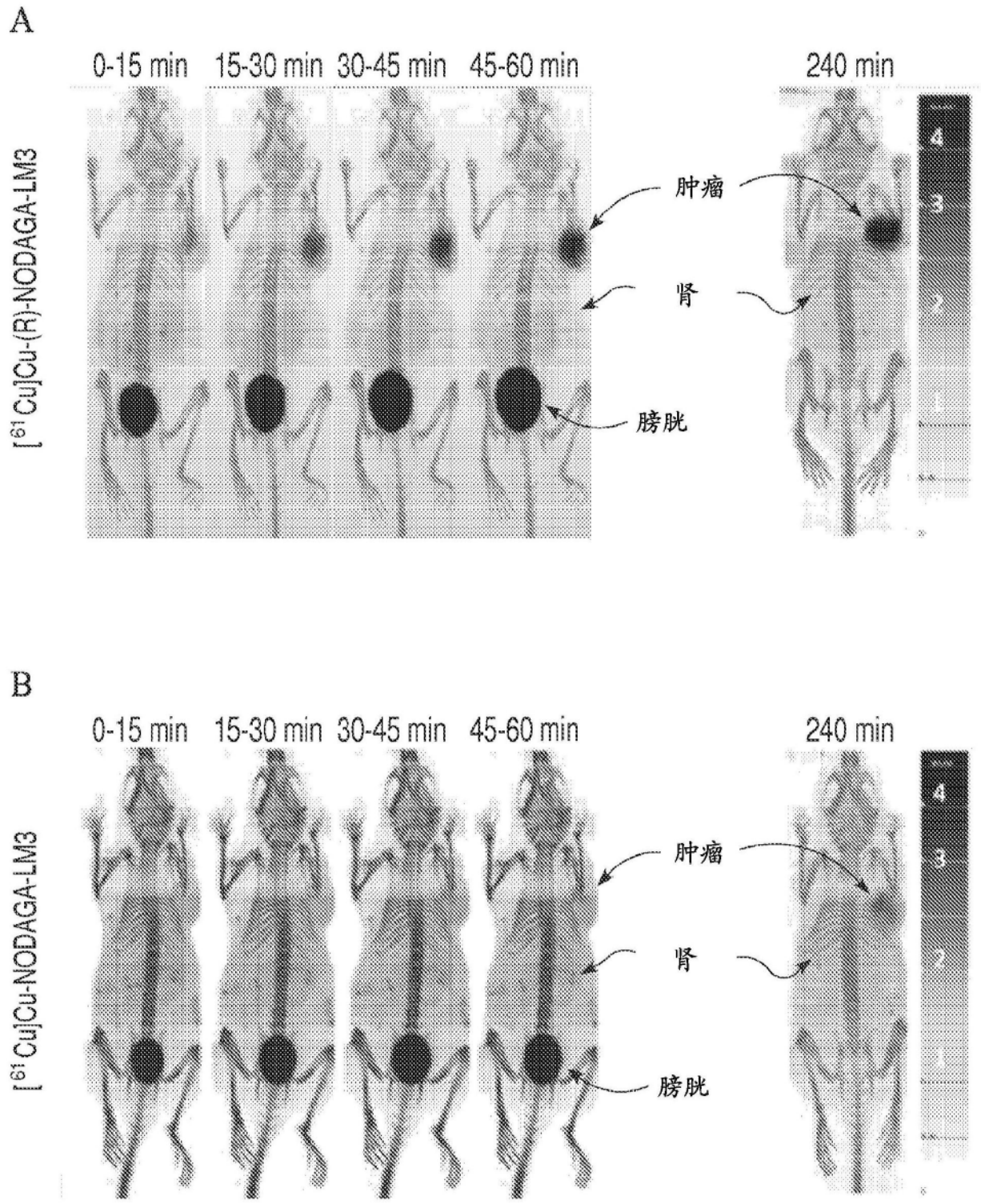

A
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
240 min
[61Cu]Cu-(R)-NODAGA-LM3
肿瘤
肾
膀胱
4
3
2
B
0-15 min
15-30 min
30-45 min
45-60 min
240 min
[61Cu]Cu-NODAGA-LM3
肿瘤
肾
膀胱
4
3
2

图36

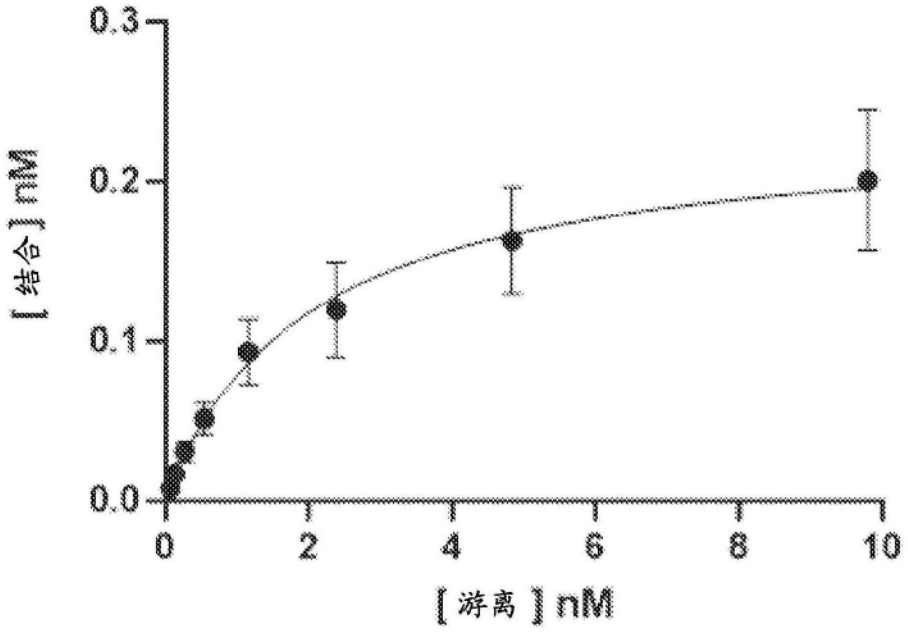


图37