



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115745903 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 07

(21) 申请号 202211073924.5

(22) 申请日 2022.09.02

(66) 本国优先权数据

202111031423.6 2021.09.03 CN

(71) 申请人 晶核生物医药科技(南京)有限公司

地址 211500 江苏省南京市江北新区药谷
大道11号加速器二期08栋1层

(72) 发明人 余海华 王彦军 王羽

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 蒲小秋 陈卓

(51) Int. Cl.

C07D 257/02 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 101/00 (2006.01)

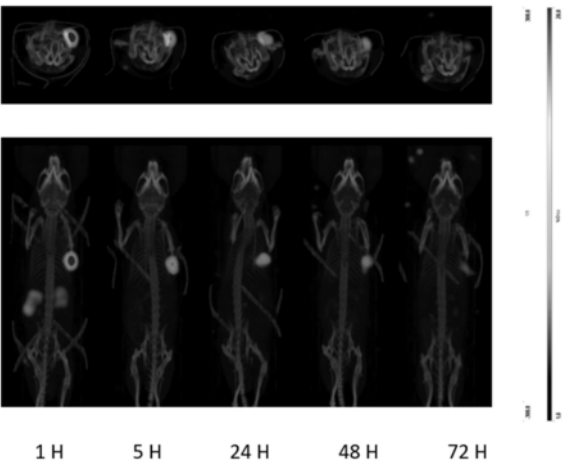
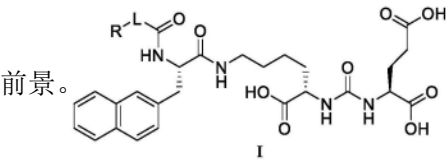
权利要求书20页 说明书60页 附图12页

(54) 发明名称

一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其
应用

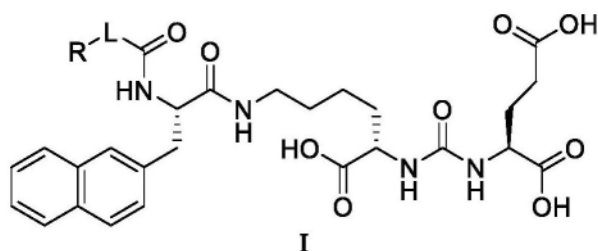
(57) 摘要

本发明公开了一种肽脲素衍生物、含其的
药物组合物及其应用。该衍生物如式I所示。
该衍生物既可以用于PSMA阳性前列腺癌的
手术前显影诊断及分级,也可以用于各个分
型和分期的前列腺癌的治疗,达到诊疗一体
化,具有广泛的应用



¹⁷⁷Lu-E18

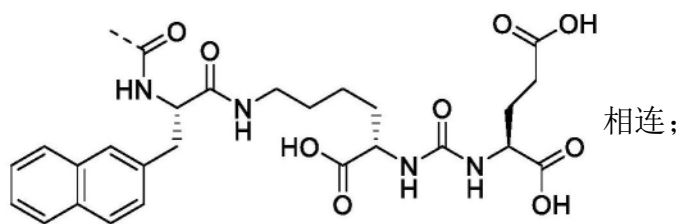
1. 一种如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；



其中, L为 $-L^1-L^2-$ 或 $-L^3-L^4-L^5-$;

L^1 为5~12元碳杂环、5~12元杂芳环、被 R^{1-1} 取代的5~12元碳杂环或被 R^{1-2} 取代的5~12元杂芳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为F、Cl、Br或 $C_1\sim C_3$ 烷基;所述的 L^1 通过N原子与R相连;

L^2 为键、5~12元碳环、5~12元碳杂环、6~14元芳环、5~12元杂芳环、被 R^{2-1} 取代的5~12元碳环、被 R^{2-2} 取代的5~12元碳杂环、被 R^{2-3} 取代的6~14元芳环或被 R^{2-4} 取代的5~12元杂芳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 和 R^{2-4} 独立地为F、Cl、Br或 $C_1\sim C_3$ 烷基;所述的 L^2 与



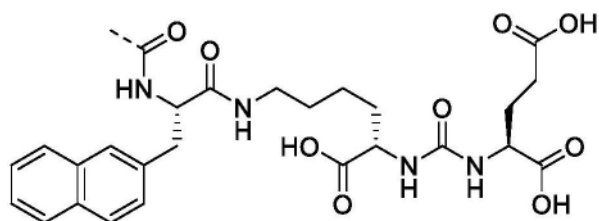
L^3 为 $-N(R^{3-1})-$ 或 $-N(R^{3-2})-L^{3-1}-$;所述的 L^3 通过N原子与R相连;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为H或 $C_1\sim C_3$ 烷基;

L^{3-1} 为 $C_1\sim C_3$ 亚烷基;

L^4 为3~6元单环碳环、5~12元桥环碳环、5~12元碳杂环、6~14元芳环、5~12元杂芳环、被 R^{4-1} 取代的5~12元碳杂环、被 R^{4-2} 取代的6~14元芳环、被 R^{4-3} 取代的5~12元杂芳环或被 R^{4-4} 取代的5~12元桥环碳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{4-1} 、 R^{4-2} 、 R^{4-3} 和 R^{4-4} 独立地为F、Cl、Br或 $C_1\sim C_3$ 烷基;

L^5 为键、5~12元碳环、5~12元碳杂环、6~14元芳环、5~12元杂芳环、被 R^{5-1} 取代的5~12元碳环、被 R^{5-2} 取代的5~12元碳杂环、被 R^{5-3} 取代的6~14元芳环或被 R^{5-4} 取代的5~12元杂芳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 和 R^{5-4} 独立地为F、Cl、Br或 $C_1\sim C_3$ 烷基;所述的 L^5 与



相连;当 L^4 为3~6元单环碳环时, L^3 为 $-N(R^{3-1})-$;

R为含有放射性金属离子的基团或能够光学成像的基团。

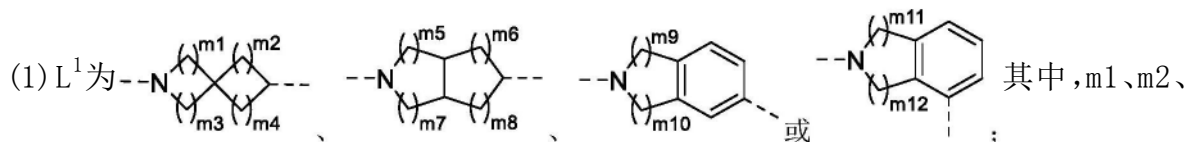
2. 如权利要求1所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,其特征在于,其满足下述条件中的一个或多个:

- (1) L^1 中,所述的5~12元碳杂环为6~11元碳杂环;
- (2) L^1 中,所述的5~12元碳杂环为双环;
- (3) L^1 为稠环,其中与R直接相连的环不具备芳香性;
- (4) L^1 为单环;
- (5) L^1 中,所述的5~12元碳杂环为3~6元碳单杂环;
- (6) L^1 中,所述的5~12元碳杂环中,杂原子的数量为1个或2个;
- (7) L^1 中,所述的5~12元碳杂环中,杂原子为N;
- (8) L^1 中,所述的5~12元杂芳中,杂原子的数量为1个或2个;
- (9) L^1 中,所述的5~12元杂芳环为9~10元杂芳环;
- (10) L^1 中,所述的5~12元杂芳环为双环;
- (11) L^2 中,所述的5~12元杂芳环为9~10元杂芳环;
- (12) L^2 中,所述的5~12元杂芳环为双环;
- (14) L^2 中,所述的5~12元杂芳环为稠环;
- (15) L^2 中,所述的杂芳环中,杂原子的数量为2个;
- (16) L^2 中,所述的杂芳环中,杂原子为N和/或O;
- (17) L^2 中,所述的6~14元芳环为苯环或萘环;
- (18) L^3 为 $-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$;
- (19) 所述的 L^4 通过C原子与 L^3 相连;
- (20) L^4 中,所述的5~12元桥环碳环为5~8元桥环碳环;
- (21) L^4 中,所述的6~14元芳环为9~10元芳环;
- (22) L^4 中,所述的6~14元芳环为双环;
- (23) L^4 中,所述的6~14元芳环为稠环;
- (24) L^4 中,所述的5~12元杂芳环为5~10元杂芳环;
- (25) L^4 中,所述的5~12元杂芳环为单环或双环;
- (26) L^5 中,所述的6~14元芳环为苯环或萘环;
- (27) 所述的 $C_1 \sim C_3$ 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基;
- (28) 所述的含有放射性金属离子的基团由放射性金属离子与具有螯合金属离子功能的基团组成,所述的放射性金属离子与所述的具有螯合金属离子功能的基团螯合;
- (29) L^1 为双环,其中与R直接相连的环不具备芳香性;
- (30) 所述的能够光学成像的基团为cy3、cy5或cy7;
- (31) 所述的放射性金属离子为释放 α 、 β 或 γ 射线的放射性金属离子;

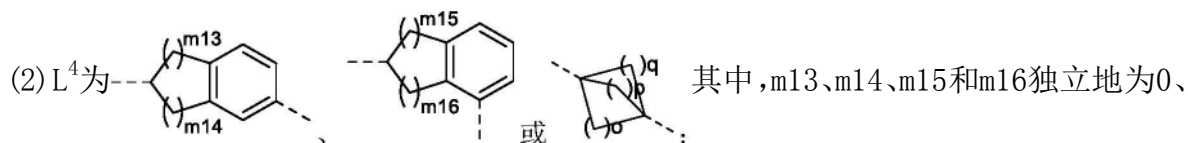
(32) 所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个: 1. PET 成像; 2. SPECT 成像; 3. 放射性治疗;

(33) 所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个: 1. 示踪; 2. 递送; 3. 成像; 4. 治疗。

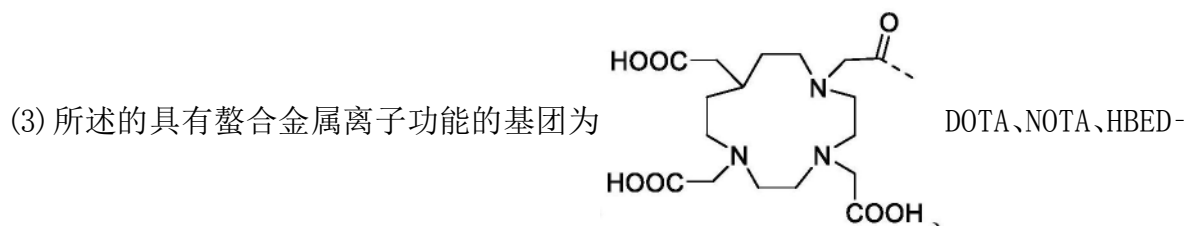
3. 如权利要求2所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足下述条件中的一个或多个:



m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 m_7 、 m_8 、 m_9 、 m_{10} 、 m_{11} 和 m_{12} 独立地为 0、1、2、3 或 4, $m_1+m_3=1, 2, 3$ 或 4, $m_2+m_4=1, 2, 3$ 或 4, $m_5+m_7=0, 1, 2$ 或 3, $m_6+m_8=0, 1, 2$ 或 3, $m_9+m_{10}=0, 1, 2$ 或 3, $m_{11}+m_{12}=0, 1, 2$ 或 3;

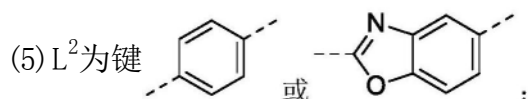


1、2 或 3, $m_{13}+m_{14}=0, 1, 2$ 或 3, $m_{15}+m_{16}=0, 1, 2$ 或 3; o 、 p 和 q 独立地为 1 或 2;



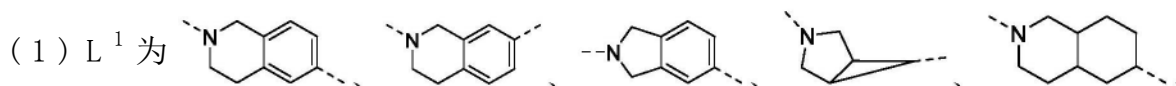
CC、NODAGA、NOTAGA、DOTAGA、TRAP、NOPO、PCTA、DFO、DTPA、CHX-DTPA、AAZTA 或 DEDPA;

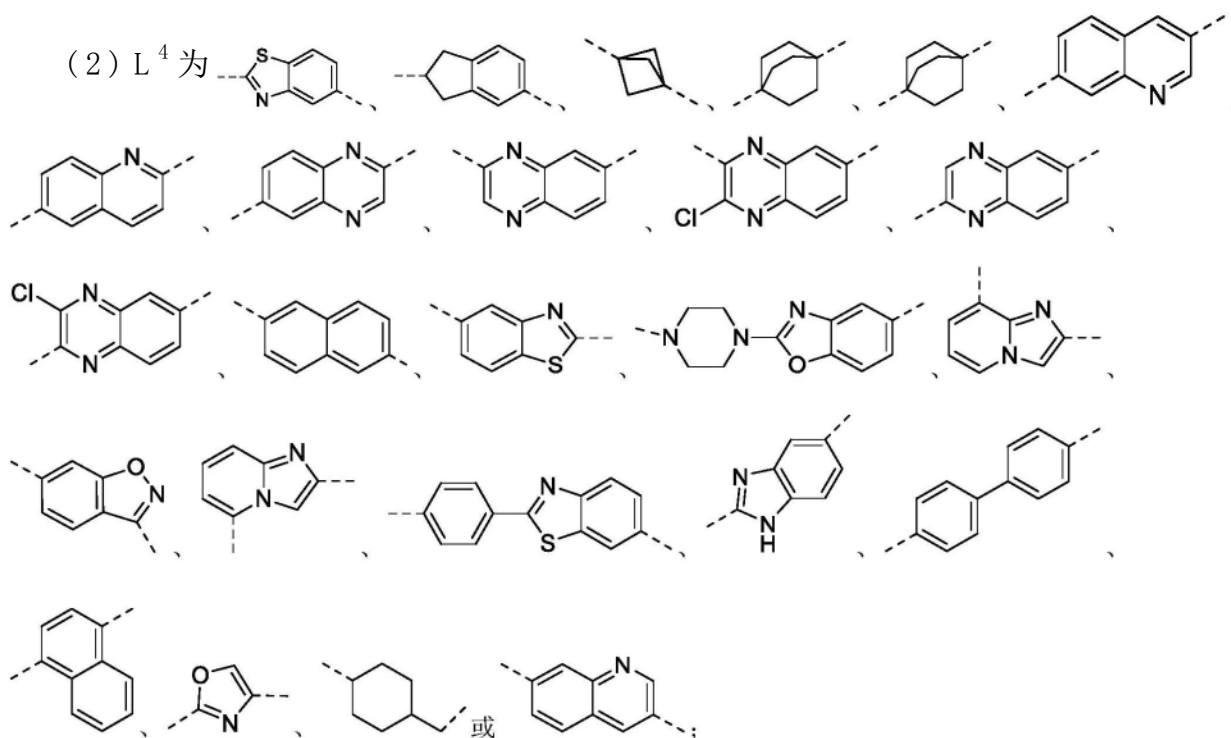
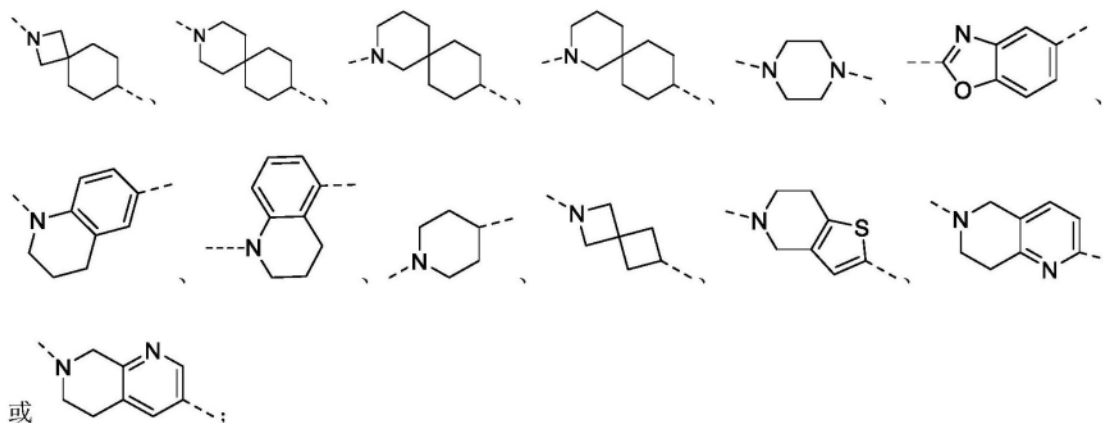
(4) 所述的放射性金属离子为 ^{68}Ga 、 ^{89}Zr 、 ^{64}Cu 、 ^{86}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{67}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{211}At 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{212}Bi 或 ^{212}Pb ;



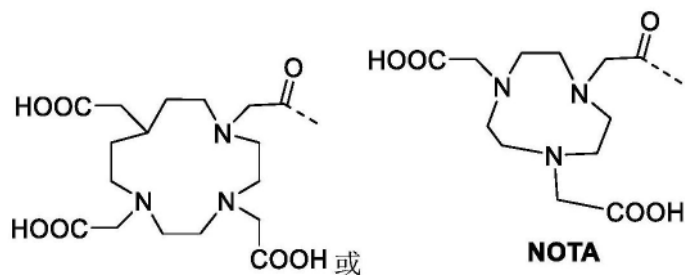
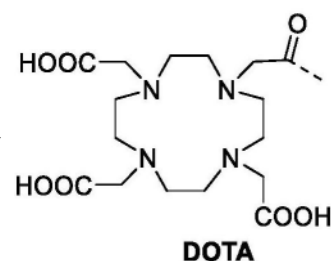
(6) L^5 为键或苯环。

4. 如权利要求3所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足下述条件中的一个或多个:





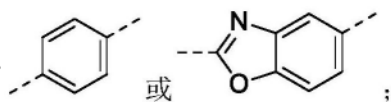
(3) 所述的具有螯合金属离子功能的基团为



(4) 所述的放射性金属离子为 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 、 $^{89}\text{Zr}^{4+}$ 、 $^{64}\text{Cu}^{2+}$ 、 $^{86}\text{Y}^{3+}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{4+}$ 、 $^{111}\text{In}^{3+}$ 、 ^{90}Y 、 $^{67}\text{Ga}^{3+}$ 、 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 、 ^{211}At 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 $^{67}\text{Cu}^{2+}$ 、 $^{212}\text{Pb}^{2+}$ 、 $^{225}\text{Ac}^{3+}$ 、 $^{213}\text{Bi}^{3+}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{212}Bi 或 $^{212}\text{Pb}^{2+}$ ，例如 $^{225}\text{Ac}^{3+}$ 、 $^{68}\text{Ga}^{3+}$

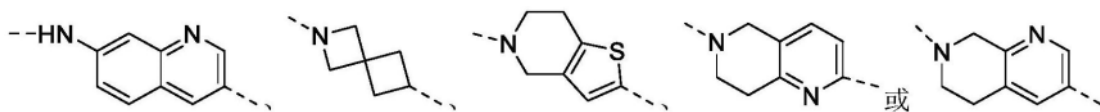
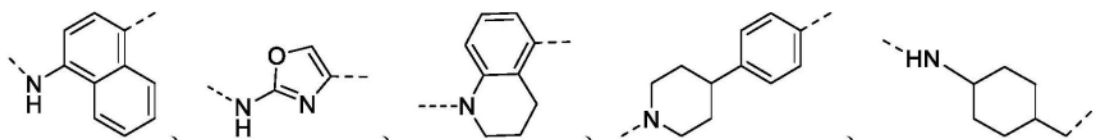
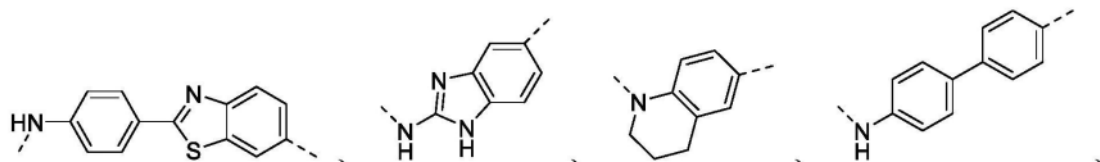
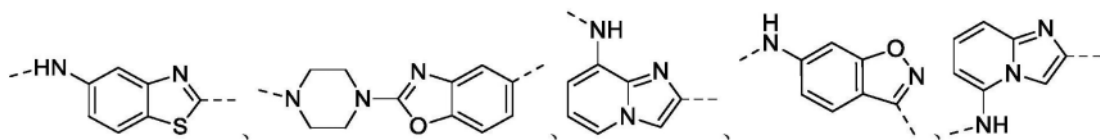
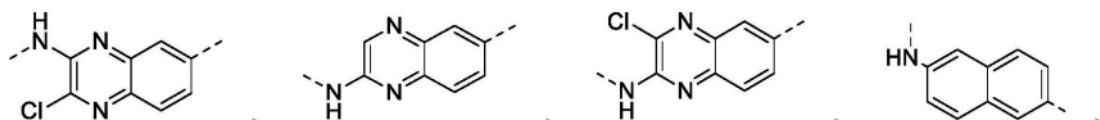
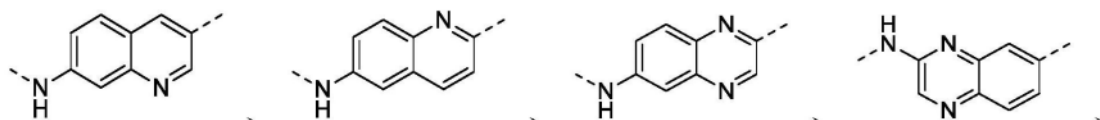
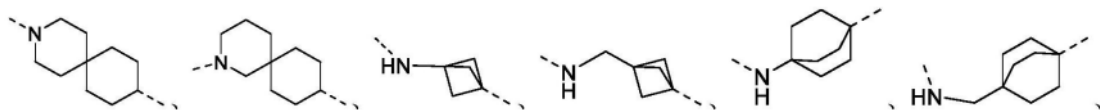
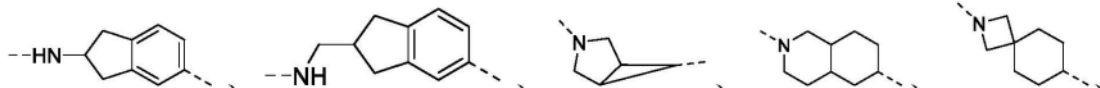
⁺或Gd³⁺;

(5) L^2 为键、



或

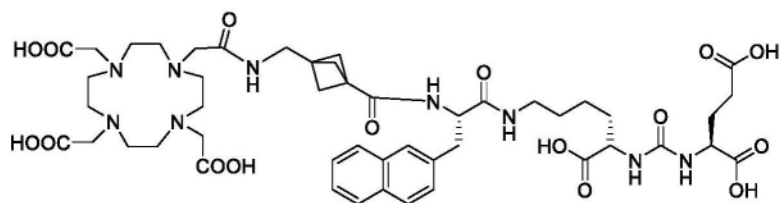
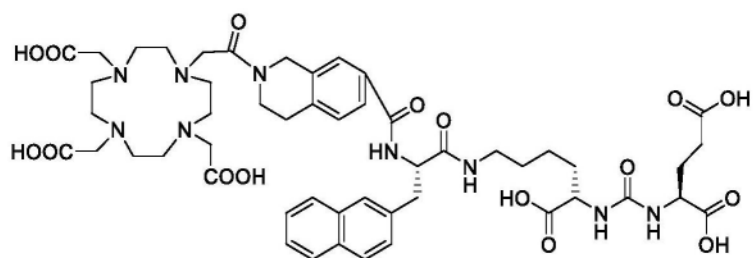
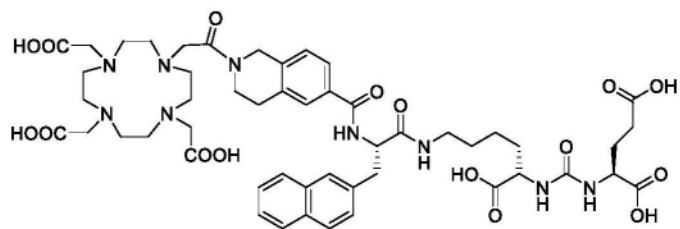
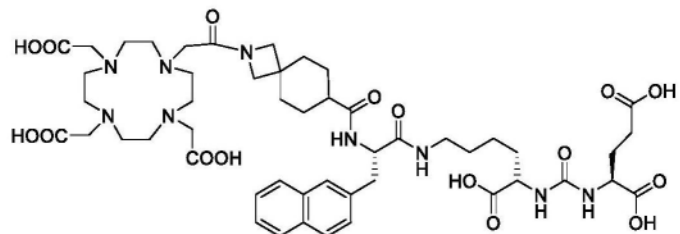
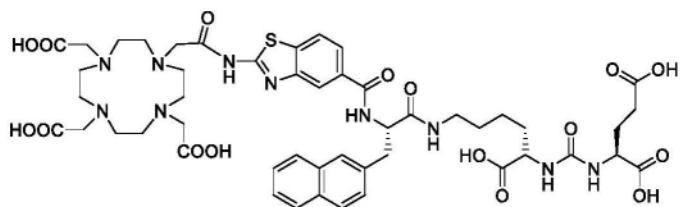
较佳地, L 为

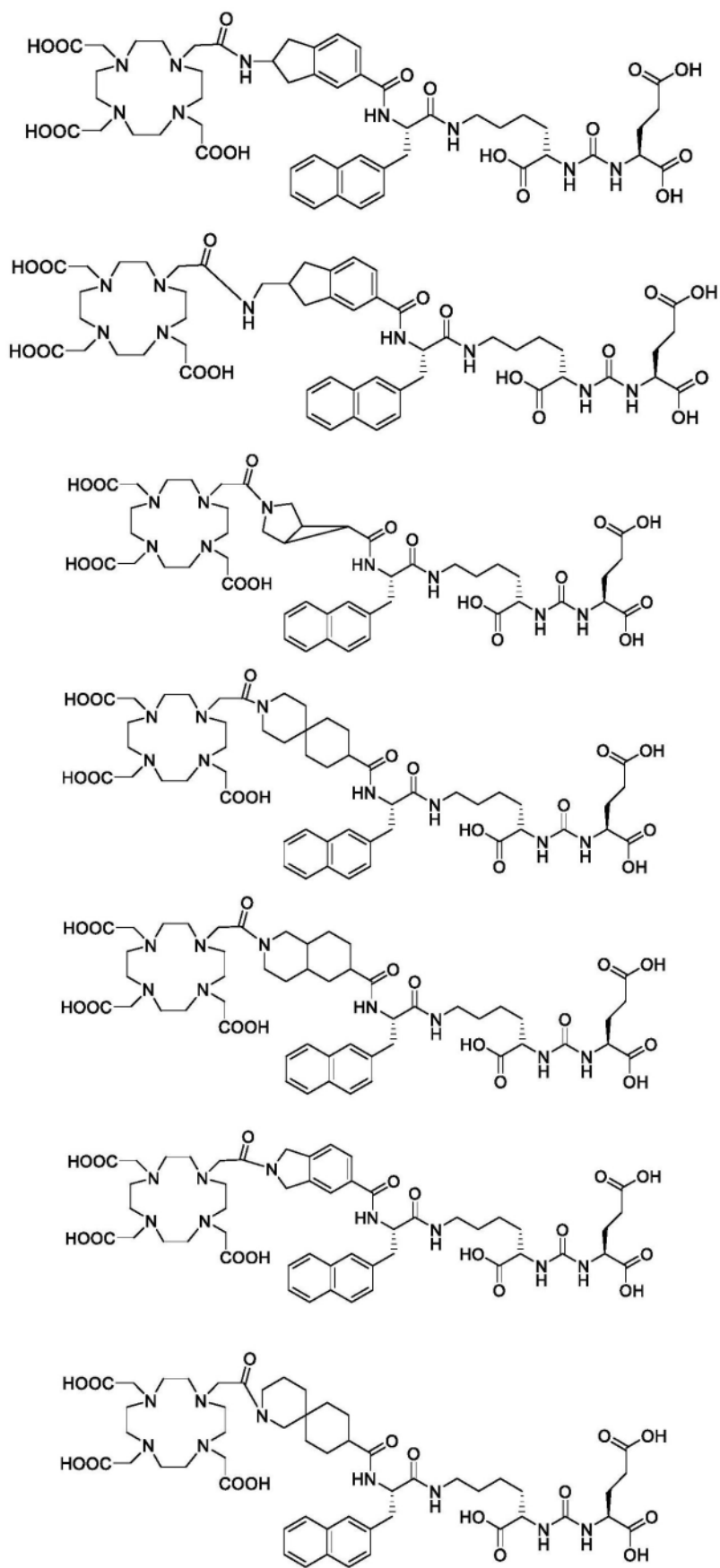


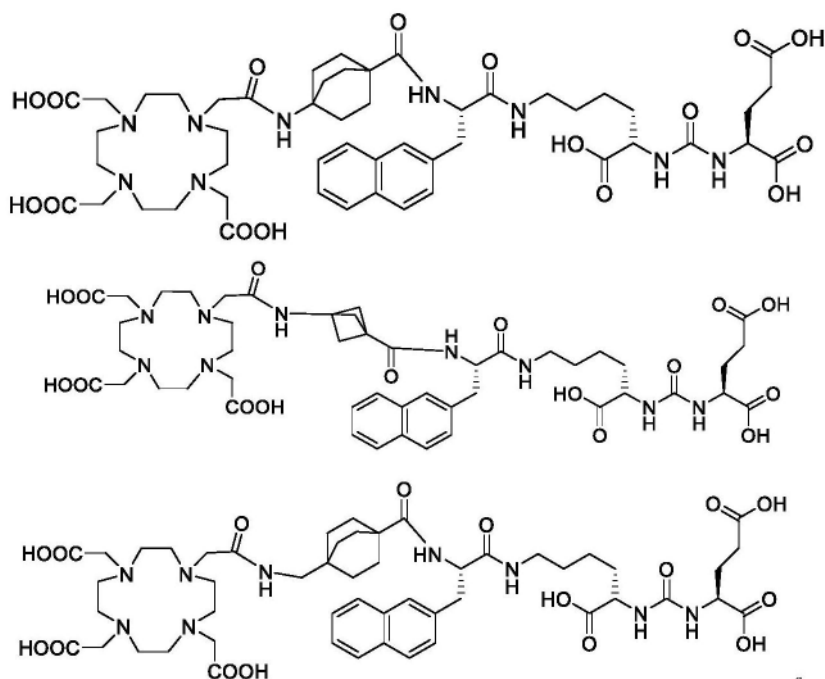
其中的N

原子与R相连。

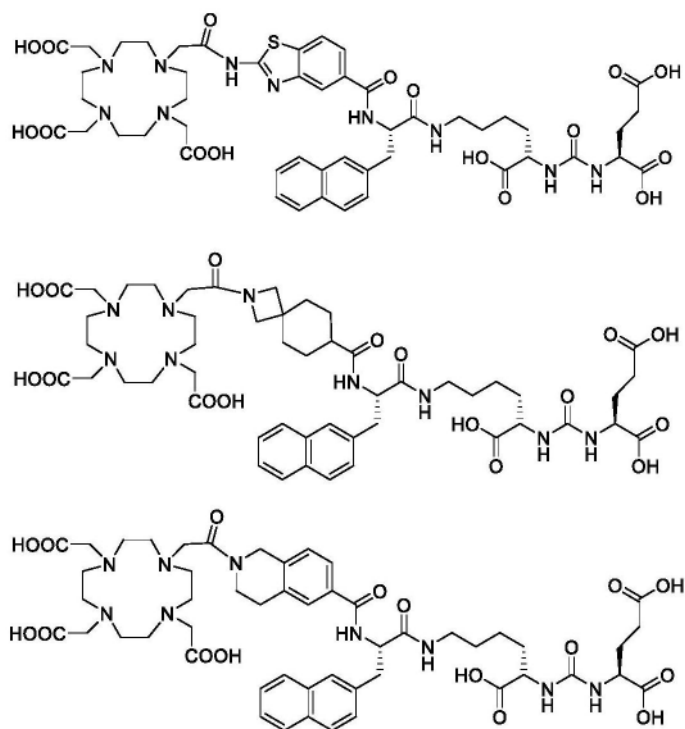
5. 如权利要求1所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,其特征在于,所述的如式I所示的肽脲素衍生物为化合物A与 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 螯合形成的化合物,所述的化合物A的结构如下任一所示:

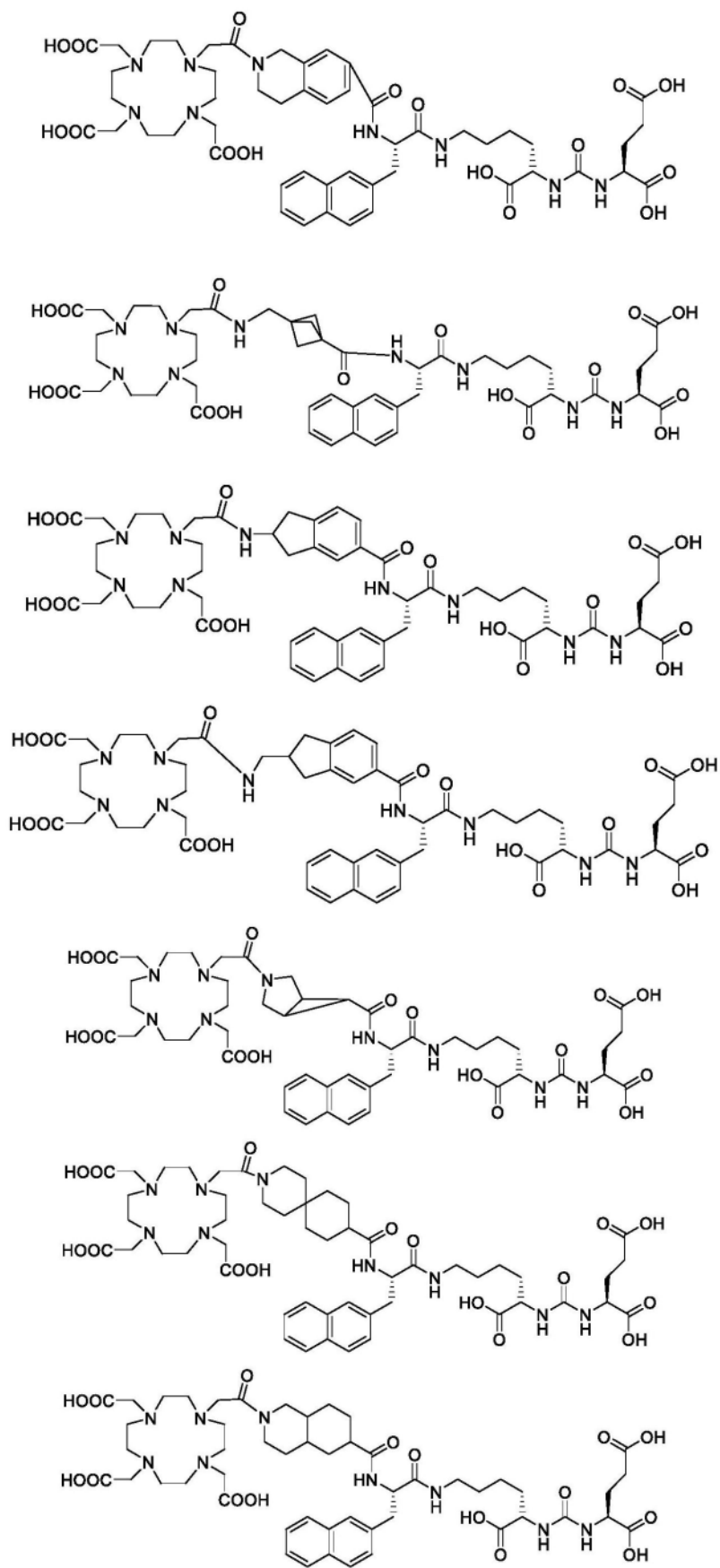


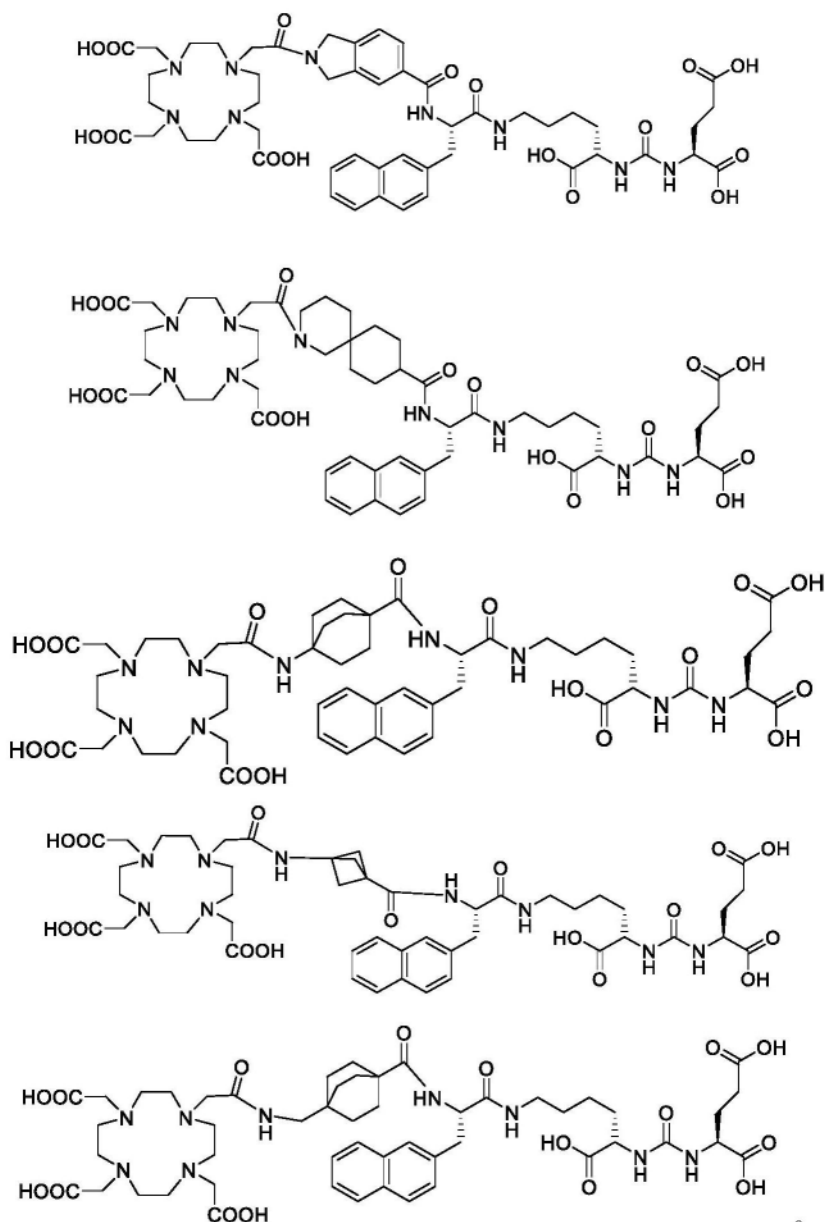




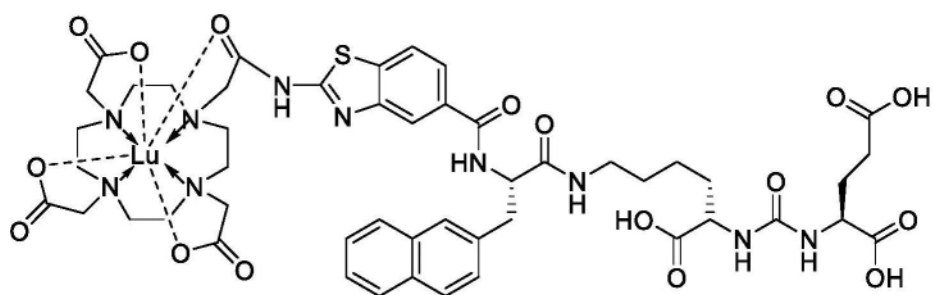
6. 如权利要求1所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,其特征在于,所述的如式I所示的肽脲素衍生物为化合物A与 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 螯合形成的化合物,所述的化合物A的结构如下任一所示:



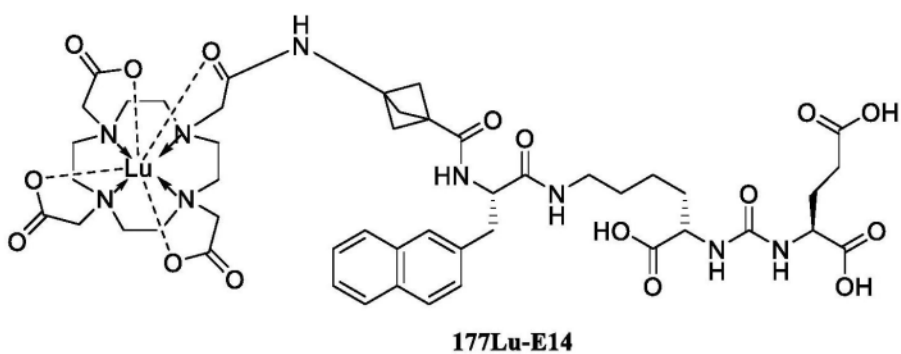




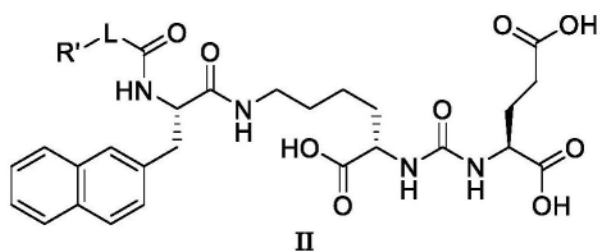
7. 如权利要求1所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,其特征在于,所述的如式I所示的肽脲素衍生物的结构如下任一所示:



¹⁷⁷Lu-E1

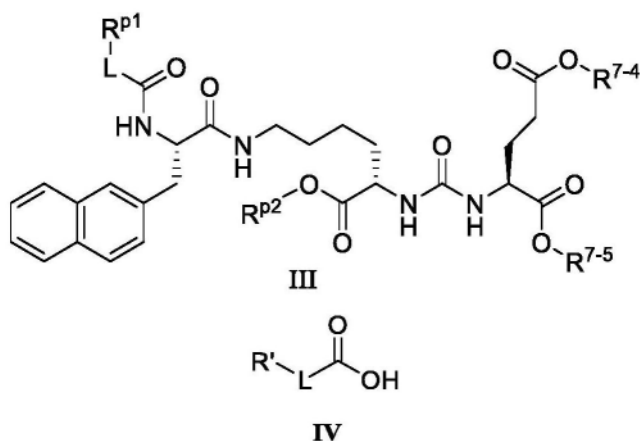
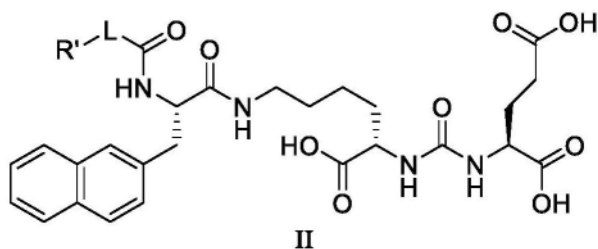


12



所述的如式I所示的肽脲素衍生物中,R为含有放射性金属离子的基团;所述的如式II所示的化合物中,R' 为具有螯合金属离子功能的基团。

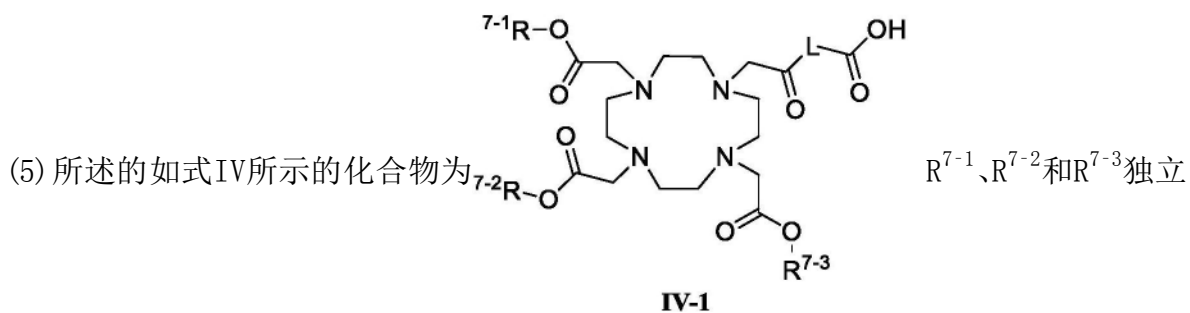
9. 一种如式II所示的化合物、如式III所示的化合物或如式IV所示的化合物;



其中,R' 为具有螯合金属离子功能的基团,L的定义如权利要求1~7中任一项所述; $\text{R}^{\text{p}1}$ 为氢或氨基保护基, $\text{R}^{\text{p}2}$ 为氢或树脂基, R^{7-4} 和 R^{7-5} 为氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基。

10. 如权利要求9所述的如式II所示的化合物、如式III所示的化合物或如式IV所示的化合物,其特征在于,其满足下述条件中的一个或多个:

- (1) 所述的如式III所示的化合物中,所述的氨基保护基为Fmoc;
- (2) 所述的如式III所示的化合物中,所述的树脂基为Wang resin;
- (3) 所述的如式III所示的化合物中, R^{7-4} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;
- (4) 所述的如式IV所示的化合物中,所述的具有螯合金属离子功能的基团的定义如权利要求2或3所述;

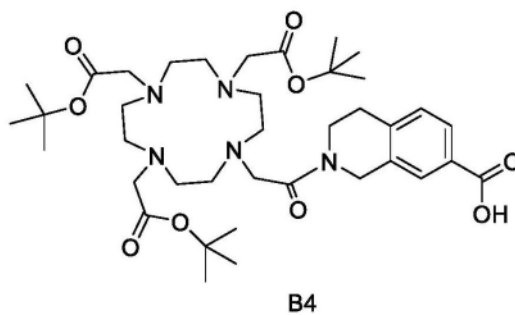
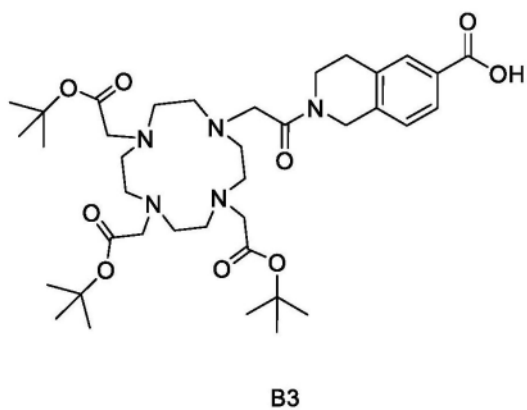
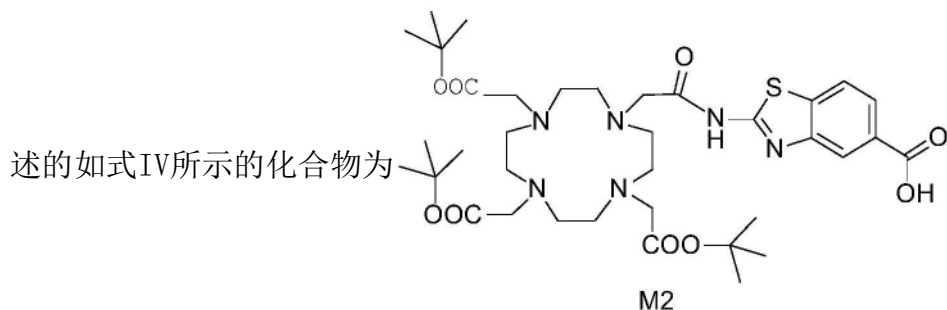


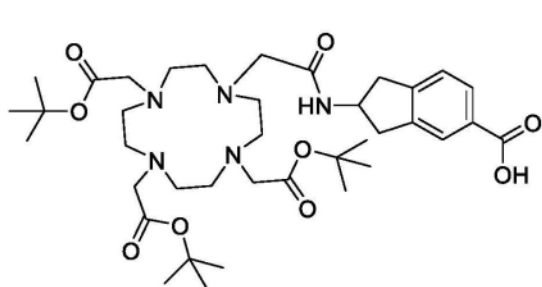
地为 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

(6) 所述的如式II所示的化合物中，所述的具有螯合金属离子功能的基团的定义如权利要求2或3所述；

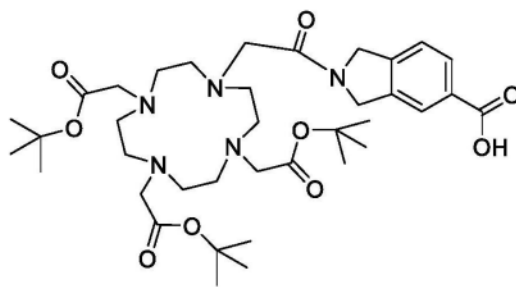
(7) 所述的如式III所示的化合物中， R^{7-5} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

11. 如权利要求9所述的如式II所示的化合物或如式IV所示的化合物，其特征在于，所

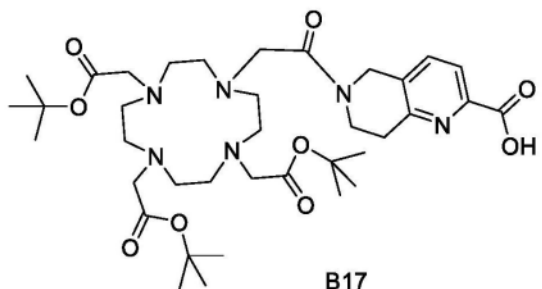




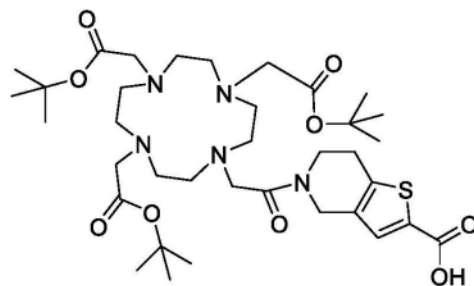
B6



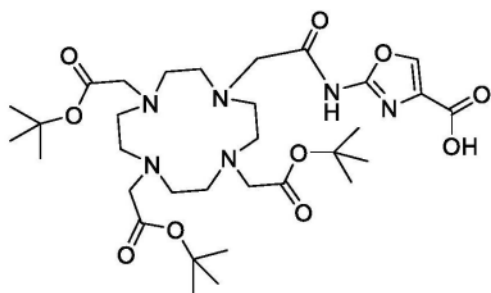
B11



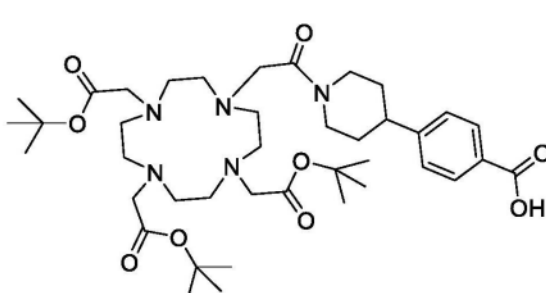
B17



B18



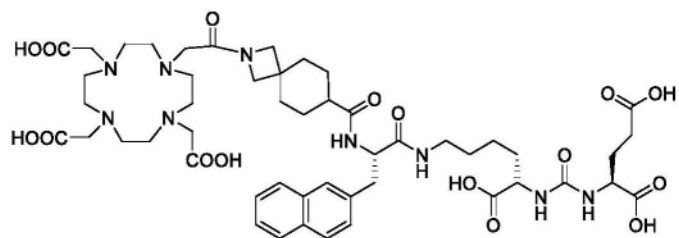
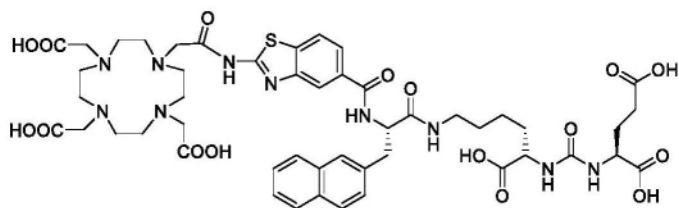
B23

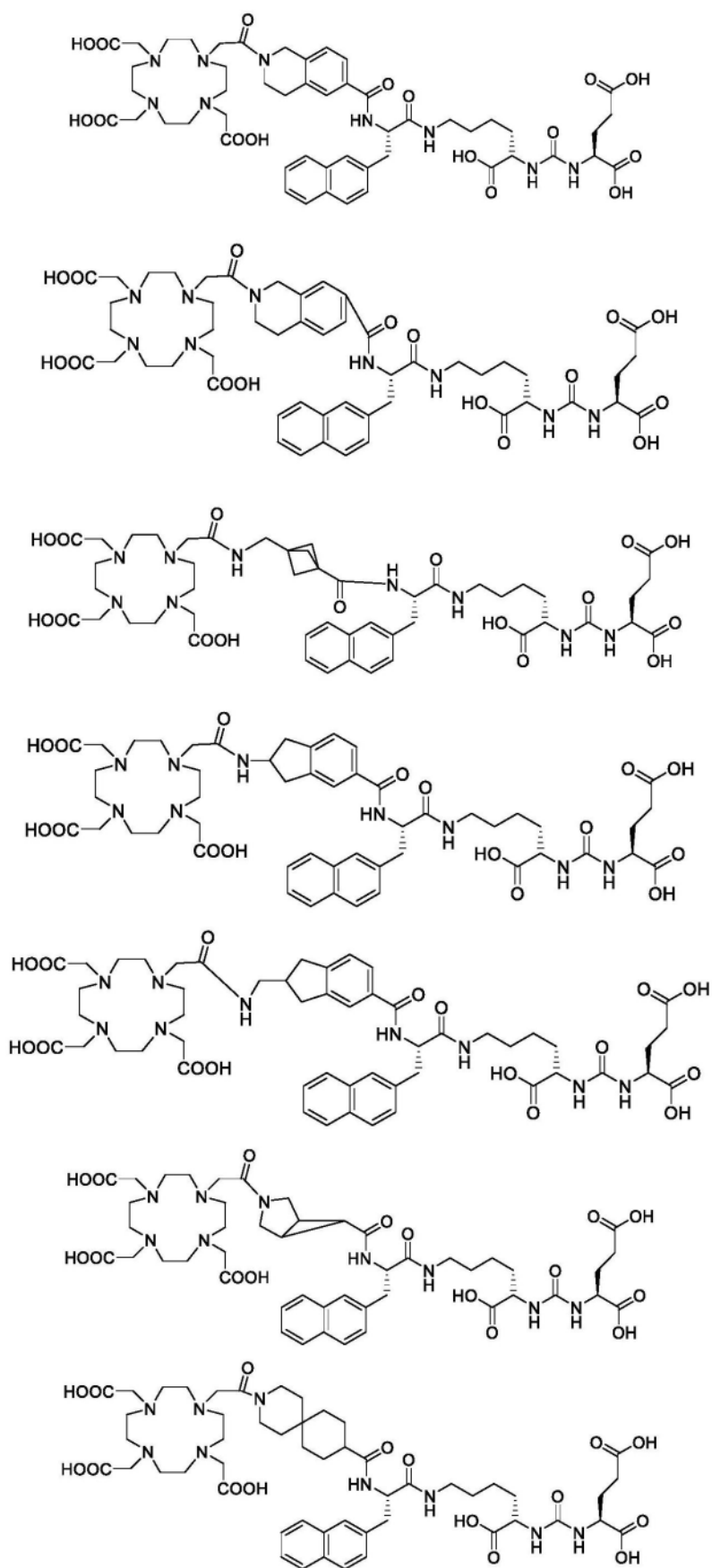


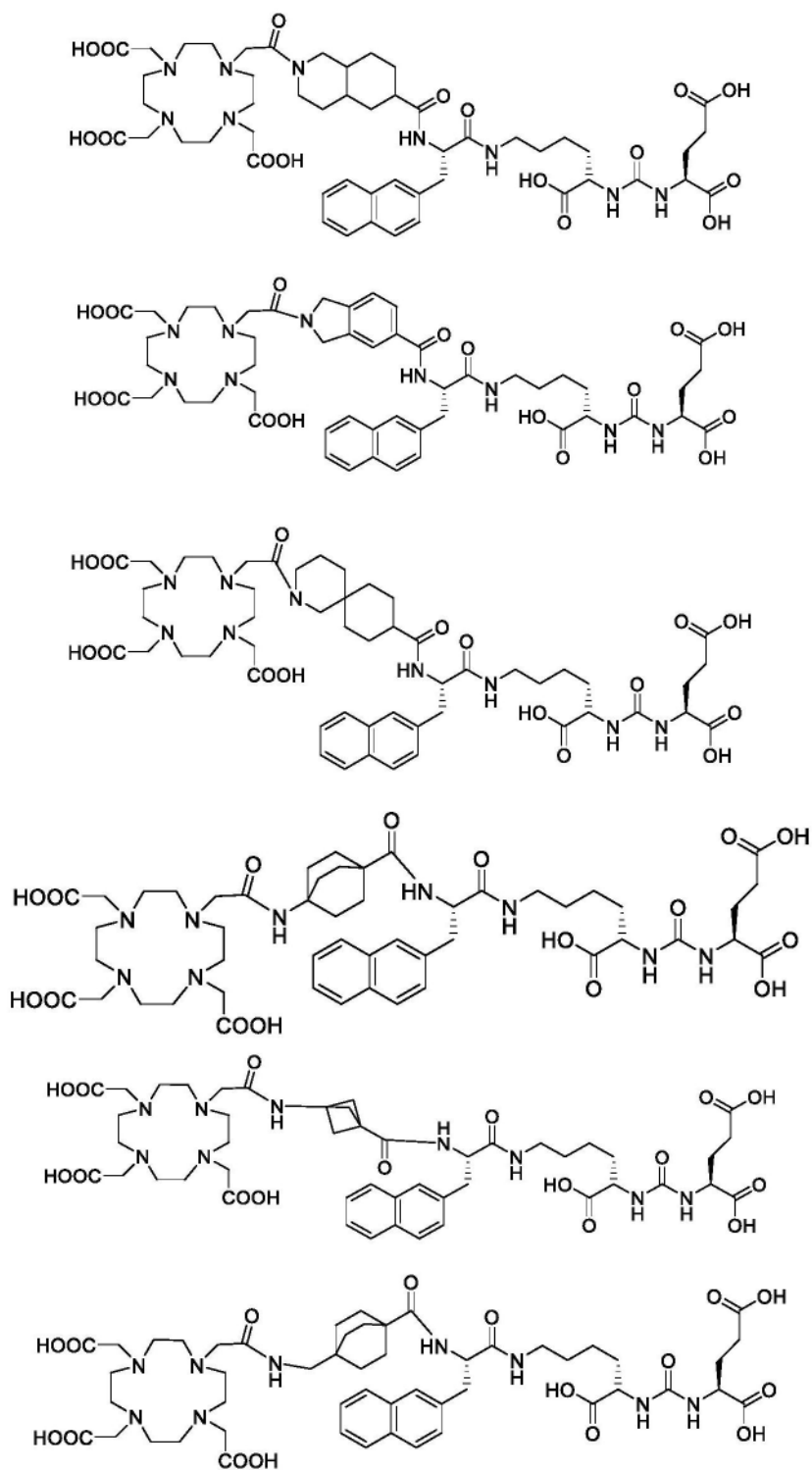
B24

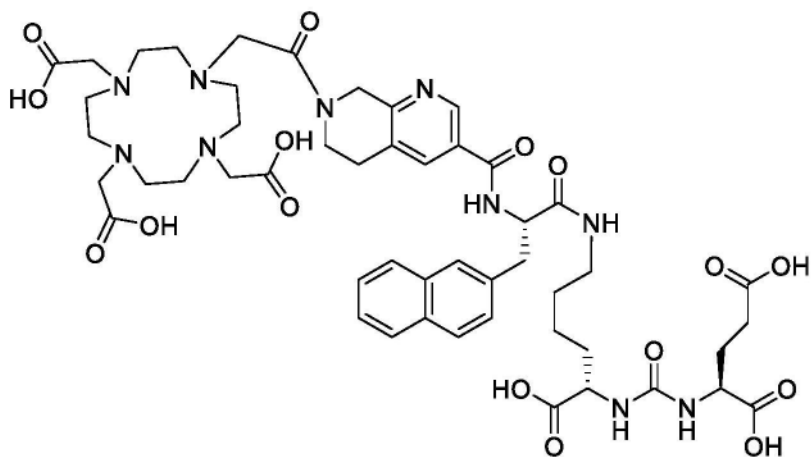
或

和/或,所述的如式II所示的化合物的结构如下任一所示:

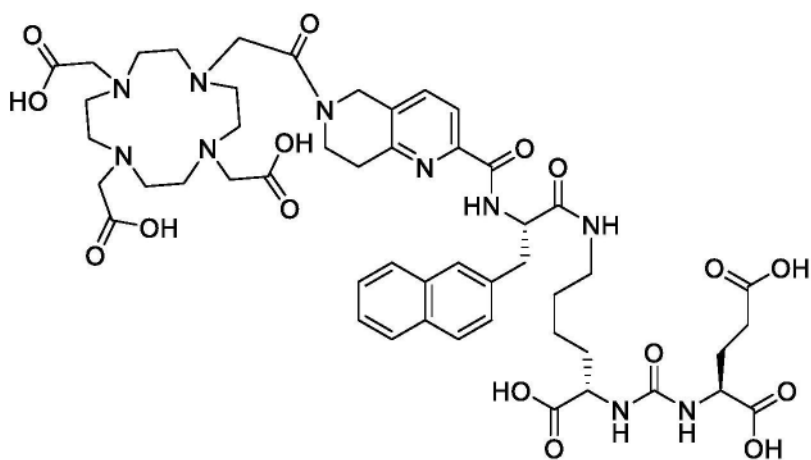




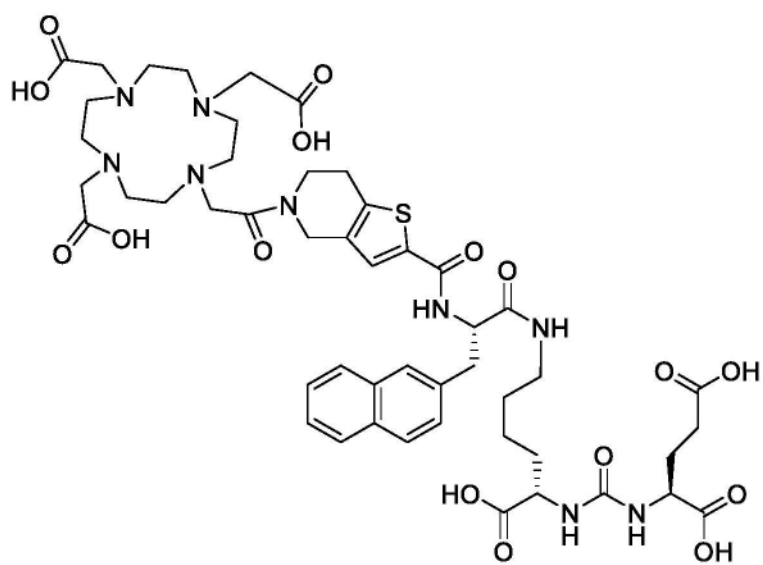




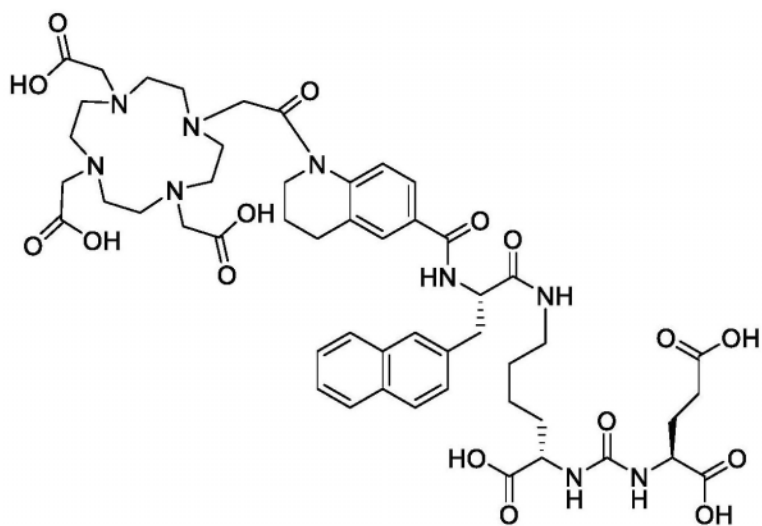
E16



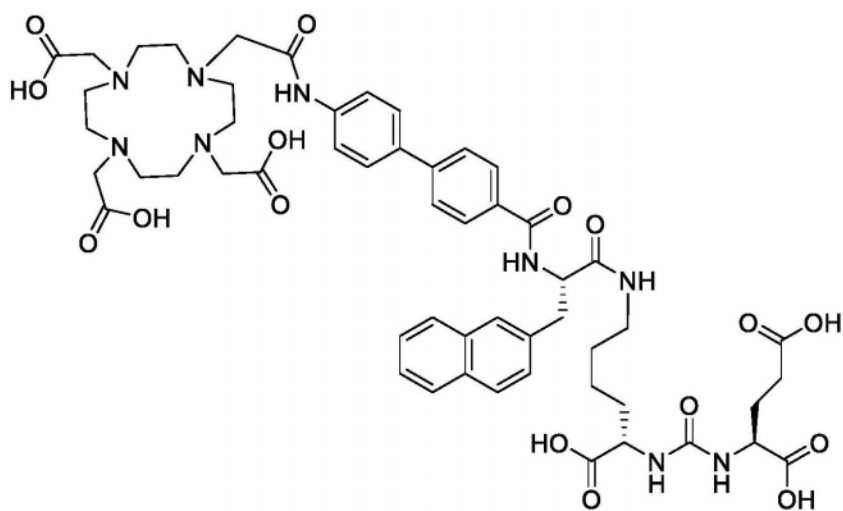
E17



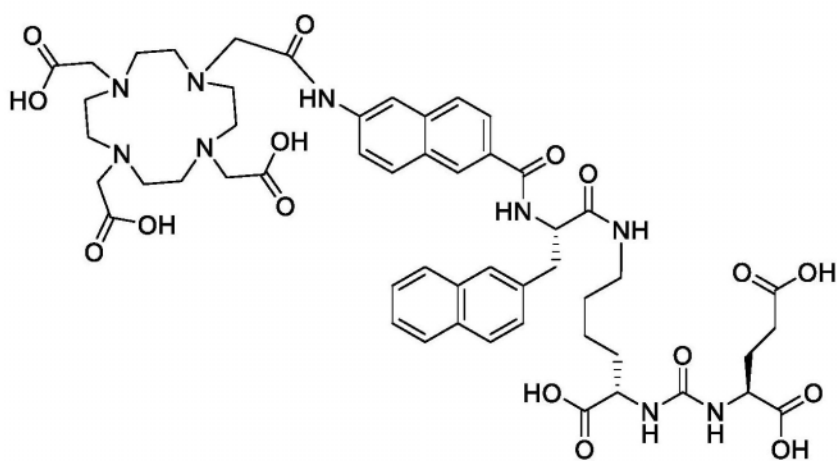
E18



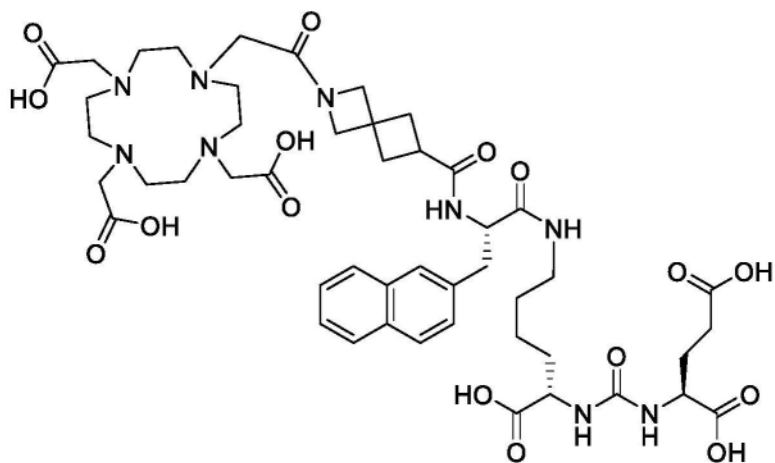
E19



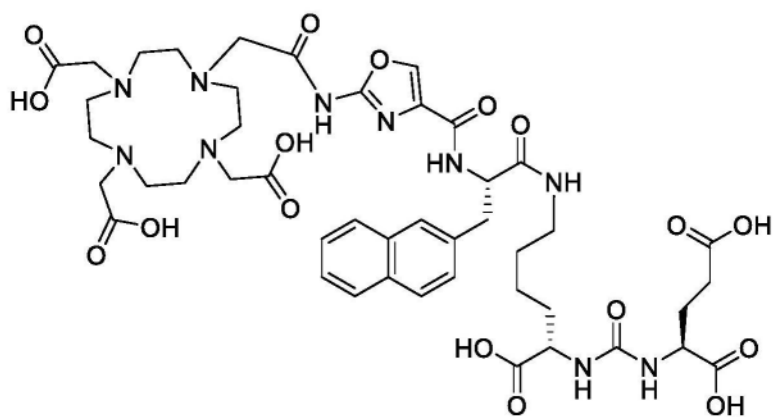
E20



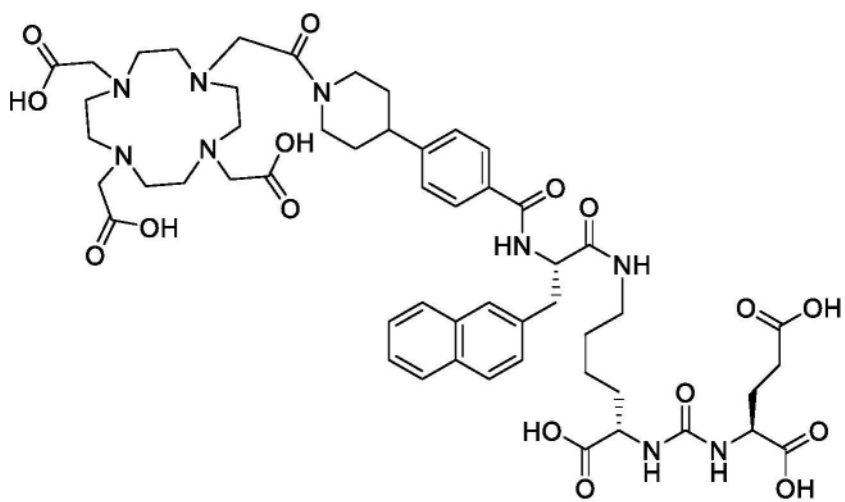
E21



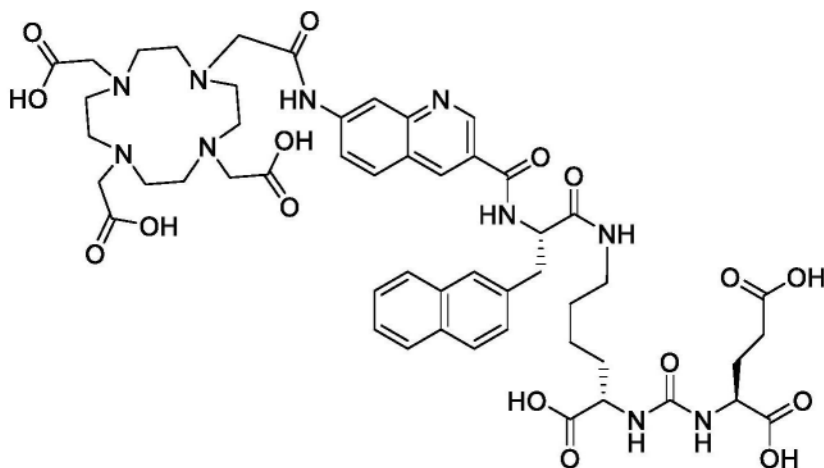
E22



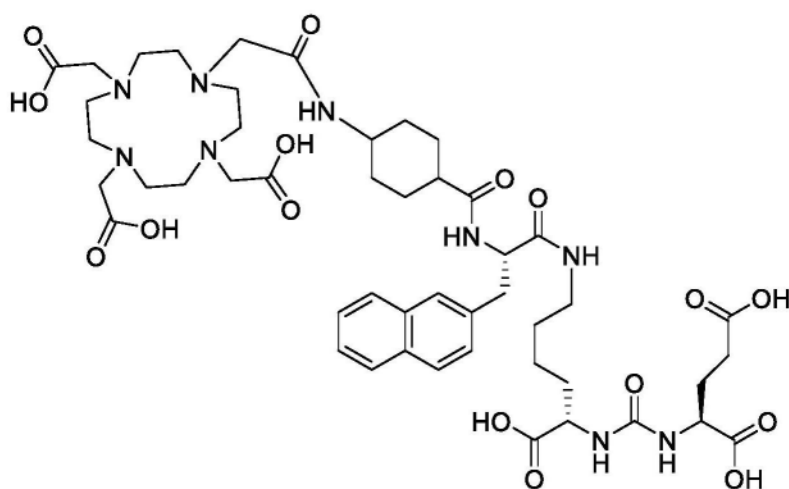
E23



E24



E25



E26

12. 一种药物组合物,其包括物质X和药用辅料;所述的物质X为如权利要求1~7中任一项所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,较佳地,所述药用辅料选自DTPA、抗坏血酸、抗坏血酸钠和水中的一种或多种;更佳地,所述药用辅料选自DTPA、抗坏血酸、抗坏血酸钠和水。

13. 一种物质X在制备药物中的应用;所述的物质X为如权利要求1~7中任一项所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物;

所述的药物为治疗或诊断前列腺癌的药物,或者,所述的药物为使前列腺癌成像的药物。

14. 如权利要求13所述的应用,所述的前列腺癌为去势抵抗的前列腺癌、转移性去势抵抗的前列腺癌或PSMA阳性前列腺癌。

一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用。

背景技术

[0002] 根据美国癌症学会官方期刊《临床医师癌症杂志》在线发表的“2018年全球癌症统计数据”报告,对185个国家中的36种癌症发病率和死亡率的评估结果发现:前列腺癌是男性中发病率第二高的癌症,仅次于肺癌。美国的“2018年癌症统计”报告中预测美国男性的前列腺癌发病率约占肿瘤发生率的19%,高居第一。中国国家癌症中心发布的2014年全国癌症统计数据显示前列腺癌在中国男性中的发病率为3.25%,居第六位,但是在近年来有逐步升高的趋势。所以无论在世界范围还是中国国内,前列腺癌都是一个高发的癌种。

[0003] 前列腺癌的早期影像诊断和治疗在中国乃至整个世界都已成为一个需要迫切解决的问题。前列腺癌开始在前列腺周围的组织发生,随着其生长,逐渐转移至其他重要器官例如肺部和骨骼部位。在早期,没有比较明显的症状,但随着前列腺癌的生长,会引起例如尿道压迫和尿路梗阻等问题,并进一步转移至脊柱或盆骨。对于前列腺癌的诊断,目前已经在使用SPECT(单光子发射计算机断层术)和PET(正电子发射断层照相术)等的成像诊断方法,其原理是通过使用发射 γ 射线或正电子的放射性同位素标记PSMA靶向的多肽物质,通过前列腺癌特异性靶向分布从而在断层图像和三维图像中显示出肿瘤细胞的存在和分布。这些成像诊断方法最近由于在组合了CT或MRI的SPECT-CT/MRI和PET-CT/MRI的发展下,图像质量有了大幅度提高从而得到极大推广。目前用于前列腺癌特异显影的放射性药物是以PSMA配体为靶向基团的,该配体可以与前列腺癌中特异性表达的蛋白质PSMA(前列腺特异性膜抗原,prostate-specific membrane antigen)结合。PSMA是一种II型跨膜糖蛋白,又称谷氨酸羧肽酶,是前列腺癌特异性分子标志,在肾、小肠、脑组织有极少量表达,肿瘤组织中的表达水平远高于正常组织中的表达。PSMA的代表性的配体是例如Glu-脲-Lys(GUL)或Glu-脲-Cys(GUC)等的肽衍生物。因此,通过将放射性同位素标记到含有这种肽配体上来,制备的放射性药物可以用于PET或SPECT的前列腺癌成像、或用于治疗前列腺癌(Meder, 等人, Bioconjugate Chem 2012, 23:688-697)。用于标记肽的放射性同位素主要是发射 α 射线的放射性核素、发射 β 射线的放射性核素、发射 γ 射线的放射性核素、和发射正电子束的放射性核素。其中,发射 α 射线的放射性核素和发射 β 射线的放射性核素用于治疗,发射 γ 射线的放射性核素和发射正电子束的放射性核素用于通过核成像诊断。放射性同位素标记配体的方法一般有以下两种:配体与放射性同位素直接结合的方法,或配体通过DTPA、DOTA、TETA、HYNIC、N2S2、和MAG3等双官能螯合剂(BFCA)螯合放射性同位素的方法。直接结合方法主要用于各种非金属放射性同位素如 ^{125}I 、 ^{131}I 等的标记。而使用双官能螯合剂(BFCA)的方法主要用于各种金属放射性同位素的标记,双官能螯合剂(BFCA)的种类可以根据配体和放射性同位素的性质进行选择。

[0004] 目前去势手术、抗雄激素去势方法以及雄激素受体抑制剂是前列腺癌的主流治疗方案。虽然这些治疗方案在初始阶段是非常有效的,但是有很大一部分患者会发展成去

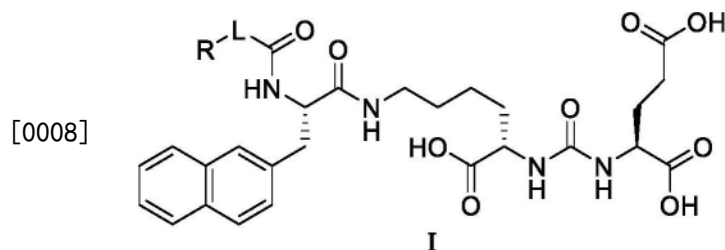
势抵抗的前列腺癌(Castration Resistant Prostate Cancer,简称CRPC),甚至是转移性去势抵抗的前列腺癌(Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer,mCRPC)。mCRPC是一种治疗选择有限且存在重大未满足医疗需求的疾病,所以以PSMA为靶点的放射性药物成为近年来的研究热点。

[0005] 用PSMA作为靶点的放射性药物来治疗mCRPC病人已进行了一系列临床研究,虽然 ^{177}Lu -PSMA-617和 ^{177}Lu -PSMA I&T等放射性药物的初步临床结果令人鼓舞,但也存在一些问题,比如有近30%的病人对此治疗方法并无响应,一种可能的解释是由于不理想的药代导致没有足够的放射性药物被输送到肿瘤病灶,另一个值得关注的是 ^{177}Lu -PSMA-617等放射性药物在肾脏,唾液腺等器官内的长时间累计。因此,一个以PSMA为靶点的高活性,高选择性,同时具有更好药代动力学的放射性药物是在治疗及诊断mCRPC领域的持续热点。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是现有的肽脲素衍生物的结构单一,且由其制备的放射性药物在肾脏等器官的摄取及滞留时间过长可能对人体造成潜在的伤害,而在靶向肿瘤细胞上滞留时间不够长。为此,本发明提供了一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用。该衍生物具有较目前已知的其他同类肽脲素衍生物更好的化学及生物性能,在非靶向细胞上如肾脏等摄取和滞留时间都大大降低,在靶向细胞上的摄取及滞留时间均明显提高,既可以用于PSMA阳性前列腺癌的手术前显影诊断及分级,也可以用于各个分型和分期的前列腺癌的治疗,达到诊疗一体化,具有广泛的应用前景。

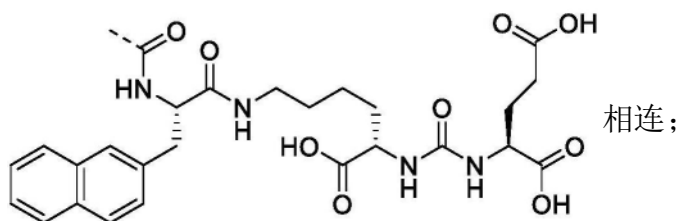
[0007] 本发明提供了一种如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物;



[0009] 其中,L为 $-\text{L}^1-\text{L}^2-$ 或 $-\text{L}^3-\text{L}^4-\text{L}^5-$;

[0010] L^1 为5~12元碳杂环、5~12元杂芳环、被 R^{1-1} 取代的5~12元碳杂环或被 R^{1-2} 取代的5~12元杂芳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为F、Cl、Br或 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 烷基;所述的 L^1 通过N原子与R相连;

[0011] L^2 为键、5~12元碳环、5~12元碳杂环、6~14元芳环、5~12元杂芳环、被 R^{2-1} 取代的5~12元碳环、被 R^{2-2} 取代的5~12元碳杂环、被 R^{2-3} 取代的6~14元芳环或被 R^{2-4} 取代的5~12元杂芳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 和 R^{2-4} 独立地为F、Cl、Br或 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 烷基;所述的 L^2 与



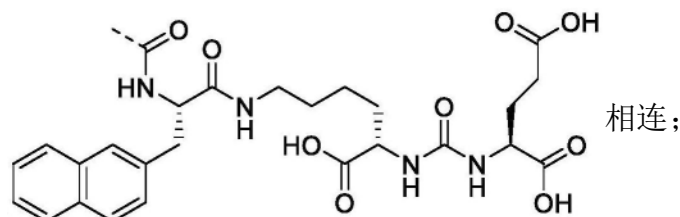
[0012] L^3 为 $-N(R^{3-1})-$ 或 $-N(R^{3-2})-L^{3-1}-$;所述的 L^3 通过N原子与R相连;

[0013] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为H或 $C_1\sim C_3$ 烷基;

[0014] L^{3-1} 为 $C_1\sim C_3$ 亚烷基;

[0015] L^4 为3~6元单环碳环、5~12元桥环碳环、5~12元碳杂环、6~14元芳环、5~12元杂芳环、被 R^{4-1} 取代的5~12元碳杂环、被 R^{4-2} 取代的6~14元芳环、被 R^{4-3} 取代的5~12元杂芳环或被 R^{4-4} 取代的5~12元桥环碳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{4-1} 、 R^{4-2} 、 R^{4-3} 和 R^{4-4} 独立地为F、Cl、Br或 $C_1\sim C_3$ 烷基;当 L^4 为3~6元单环碳环时, L^3 为 $-N(R^{3-1})-$;

[0016] L^5 为键、5~12元碳环、5~12元碳杂环、6~14元芳环、5~12元杂芳环、被 R^{5-1} 取代的5~12元碳环、被 R^{5-2} 取代的5~12元碳杂环、被 R^{5-3} 取代的6~14元芳环或被 R^{5-4} 取代的5~12元杂芳环;所述的碳杂环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种;所述的杂芳环中,杂原子的数量为1个、2个或3个,杂原子选自N、O和S中的一种或多种; R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 和 R^{5-4} 独立地为F、Cl、Br或 $C_1\sim C_3$ 烷基;所述的 L^5 与



[0017] R为含有放射性金属离子的基团或能够光学成像的基团。

[0018] 在某一方案中,所述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物里,某些基团的定义如下所述,其余基团的定义其他任一方案所述(以下简称为“在某一方案中”):

[0019] L^1 为双环,其中与R直接相连的环不具备芳香性。

[0020] 在某一方案中, L^1 为稠环,其中与R直接相连的环不具备芳香性。

[0021] 在某一方案中, L^1 为单环。

[0022] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元碳杂环为6~11元碳杂环。

[0023] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元碳杂环为3~6元碳单杂环。

[0024] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元碳杂环中,杂原子的数量可为1个或2个。

[0025] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元碳杂环中,杂原子可为N。

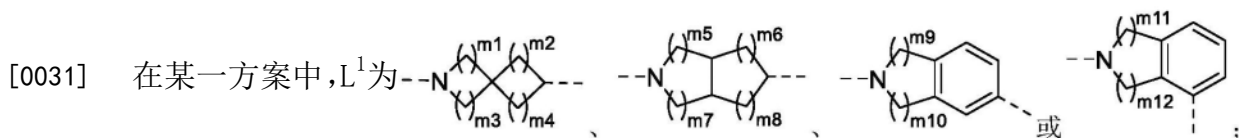
[0026] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元碳杂环为双环。

[0027] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元碳杂环为双环,所述的双环为桥环或螺环。

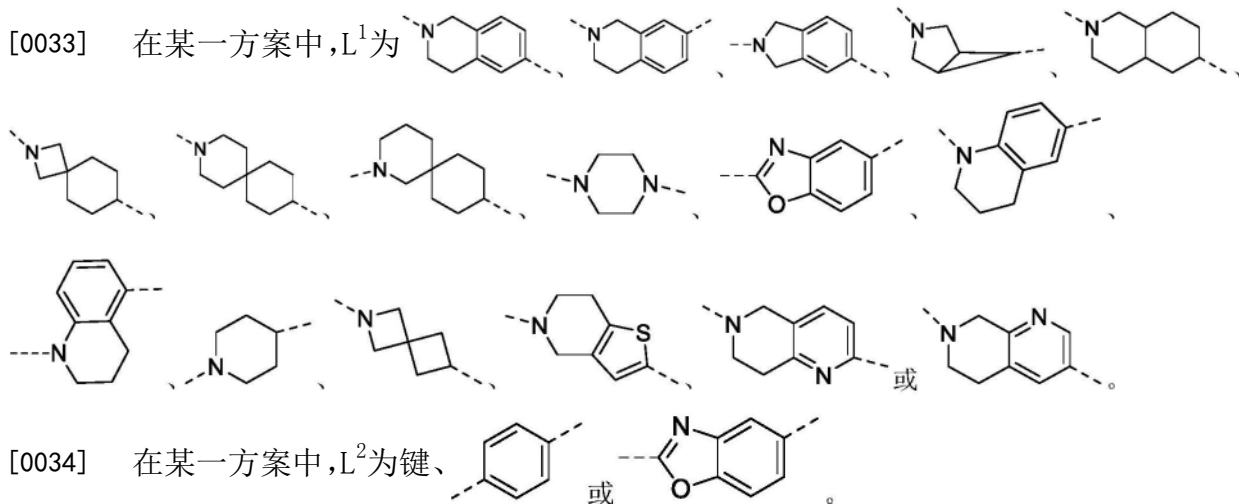
[0028] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元杂芳环为9~10元杂芳环。

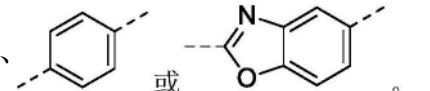
[0029] 在某一方案中, L^1 中,所述的5~12元杂芳环为双环。

[0030] 在某一方案中, L^1 中, 所述的5~12元杂芳中, 杂原子的数量可为1个或2个。



[0032] 其中, $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_9, m_{10}, m_{11}$ 和 m_{12} 独立地为0、1、2、3或4, $m_1+m_3=1, 2, 3$ 或4, $m_2+m_4=1, 2, 3$ 或4, $m_5+m_7=0, 1, 2$ 或3, $m_6+m_8=0, 1, 2$ 或3, $m_9+m_{10}=0, 1, 2$ 或3, $m_{11}+m_{12}=0, 1, 2$ 或3。



[0034] 在某一方案中, L^2 为键、 。

[0035] 在某一方案中, L^2 中, 所述的5~12元杂芳环可为9~10元杂芳环。

[0036] 在某一方案中, L^2 中, 所述的5~12元杂芳环可为双环。

[0037] 在某一方案中, L^2 中, 所述的5~12元杂芳环可为稠环。

[0038] 在某一方案中, L^2 中, 所述的杂芳环中, 杂原子的数量可为2个。

[0039] 在某一方案中, L^2 中, 所述的杂芳环中, 杂原子可为N和/或O。

[0040] 在某一方案中, L^2 中, 所述的6~14元芳环可为苯环或萘环。

[0041] 在某一方案中, L^3 为 $-NH-$ 或 $-NH-CH_2-$ 。

[0042] 在某一方案中, 所述的 L^4 通过C原子与 L^3 相连。

[0043] 在某一方案中, L^4 中, 所述的5~12元桥环碳环为5~8元桥环碳环。

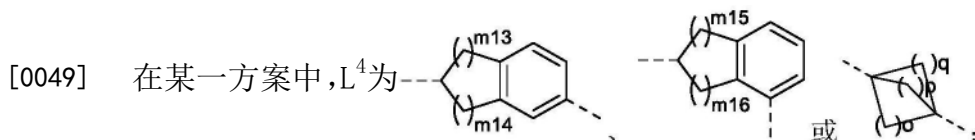
[0044] 在某一方案中, L^4 中, 所述的6~14元芳环为9~10元芳环。

[0045] 在某一方案中, L^4 中, 所述的6~14元芳环为双环。

[0046] 在某一方案中, L^4 中, 所述的6~14元芳环为稠环。

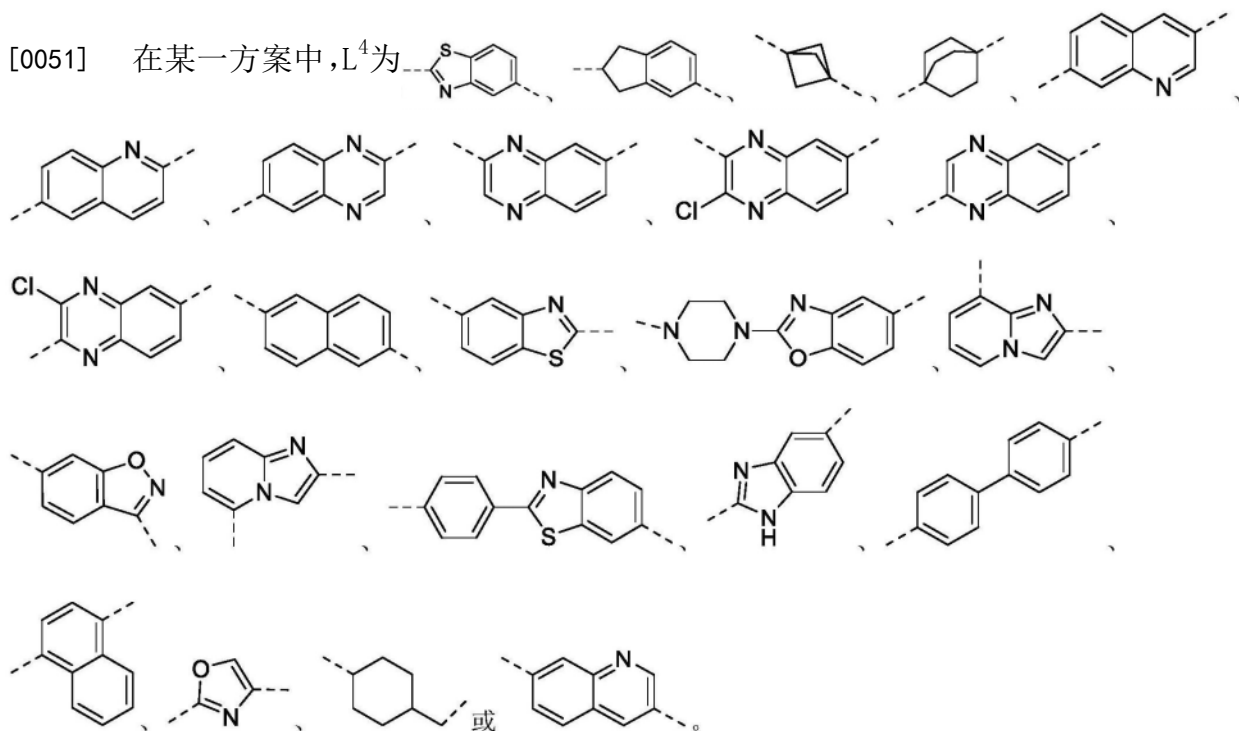
[0047] 在某一方案中, L^4 中, 所述的5~12元杂芳环为5~10元杂芳环。

[0048] 在某一方案中, L^4 中, 所述的5~12元杂芳环为单环或双环。



[0050] 其中, m_{13}, m_{14}, m_{15} 和 m_{16} 独立地为0、1、2或3, $m_{13}+m_{14}=0, 1, 2$ 或3, $m_{15}+m_{16}=0, 1, 2$ 或3; o, p 和 q 独立地为1或2。

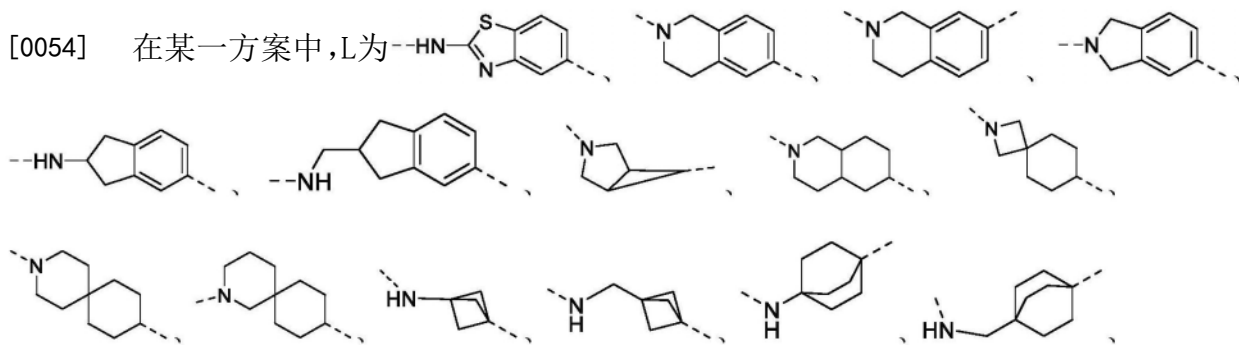
[0051] 在某一方案中, L^4 为

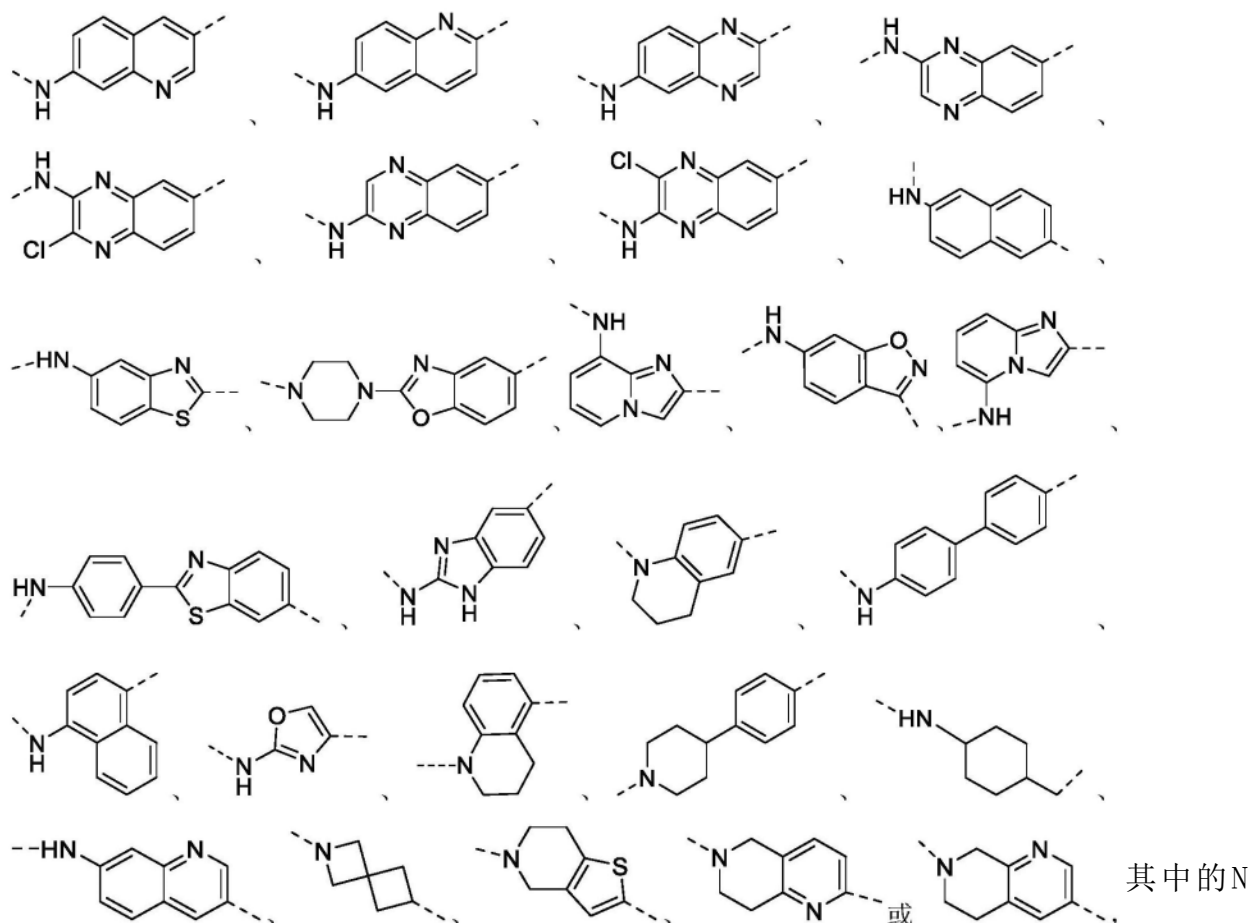


[0052] 在某一方案中, L^5 中, 所述的6~14元芳环可为苯环或萘环。

[0053] 在某一方案中, L^5 为键或苯环。

[0054] 在某一方案中, L 为





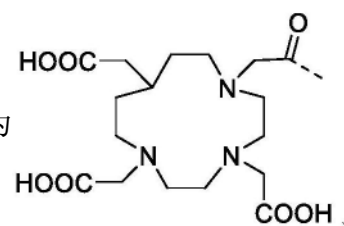
原子与R相连。

[0055] 在某一方案中,所述的 $C_1 \sim C_3$ 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

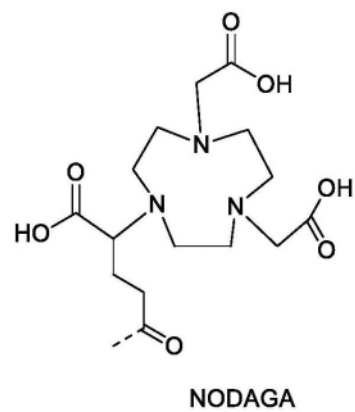
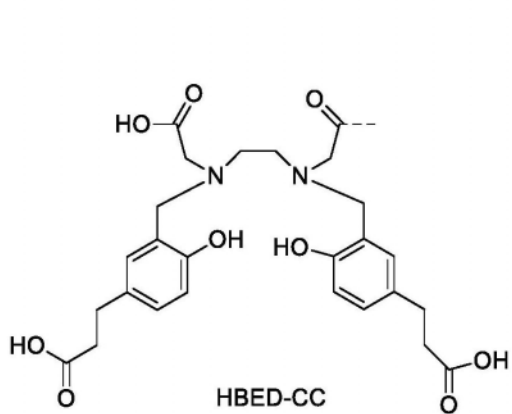
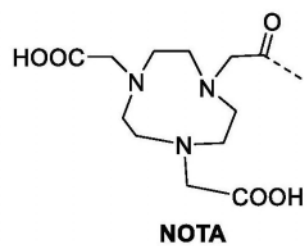
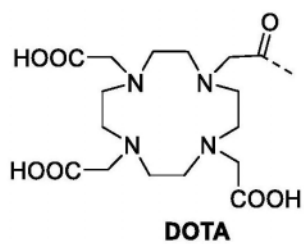
[0056] 在某一方案中,所述的 $C_1 \sim C_3$ 亚烷基为亚甲基、亚乙基或亚丙基。

[0057] 在某一方案中,所述的含有放射性金属离子的基团由放射性金属离子与具有螯合金属离子功能的基团组成,所述的放射性金属离子与所述的具有螯合金属离子功能的基团螯合形成含有放射性金属例子螯合物。

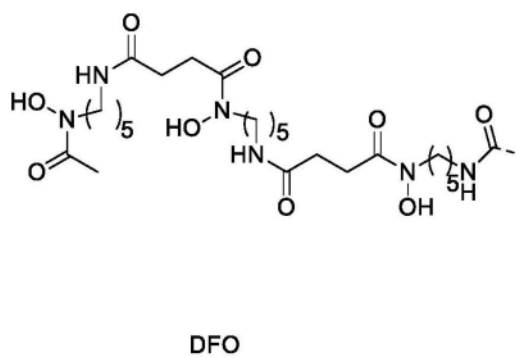
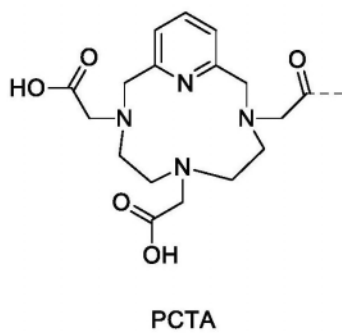
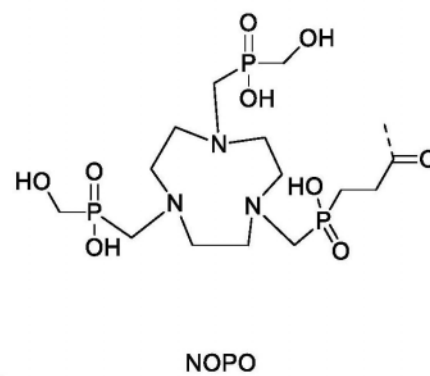
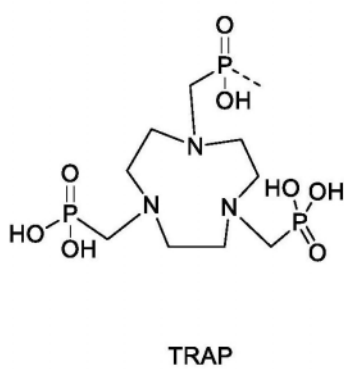
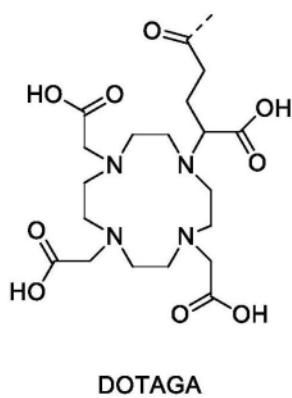
[0058] 在某一方案中,所述的具有螯合金属离子功能的基团为

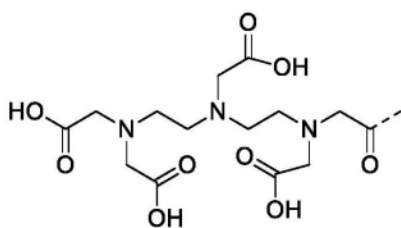


DOTA、NOTA、HBED-CC、NODAGA、NOTAGA、DOTAGA、TRAP、NOPO、PCTA、DFO、DTPA、CHX-DTPA、AAZTA或DEDPA。

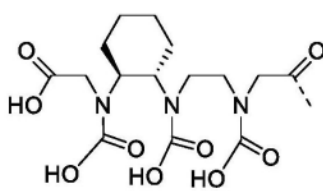


[0059]

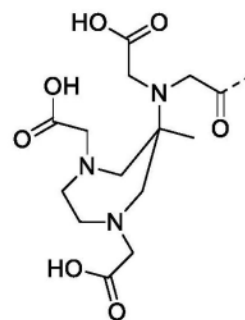




DTPA

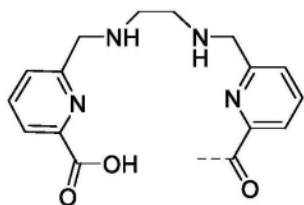


CHX-DTPA



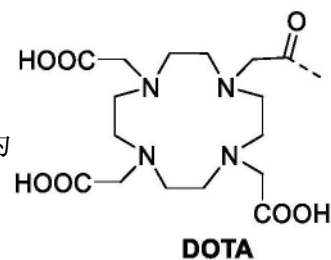
AAZTA

[0060]

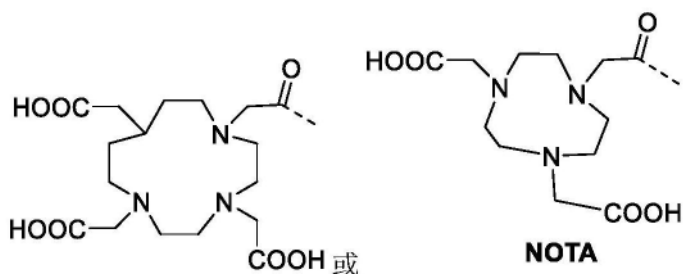


DEDPA

[0061] 在某一方案中,所述的具有螯合金属离子功能的基团为



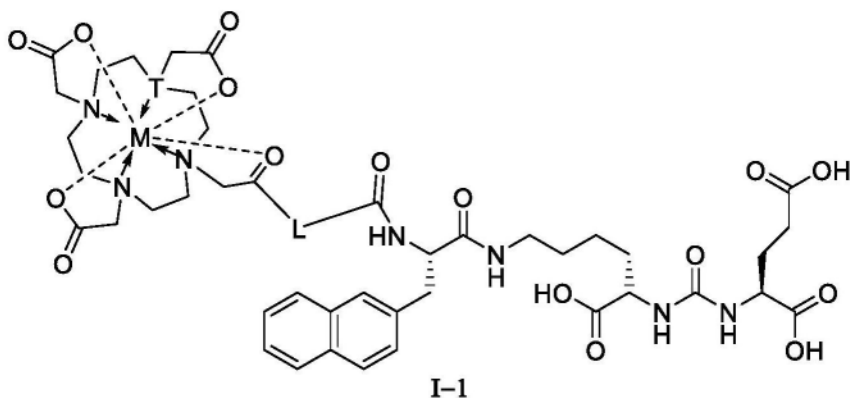
DOTA



NOTA

[0062] 在某一方案中,

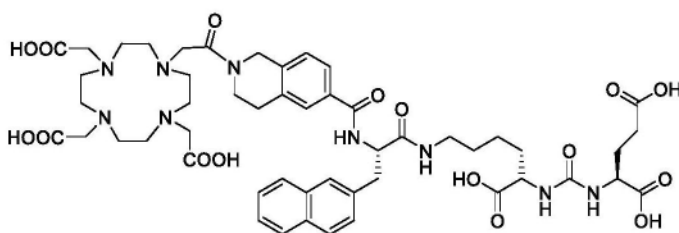
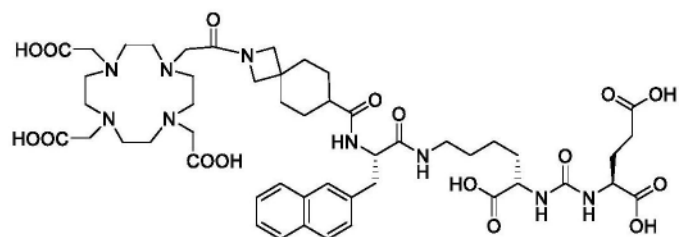
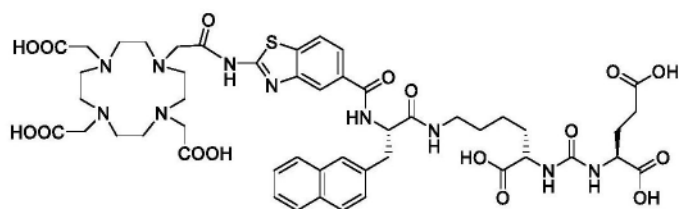
[0063]



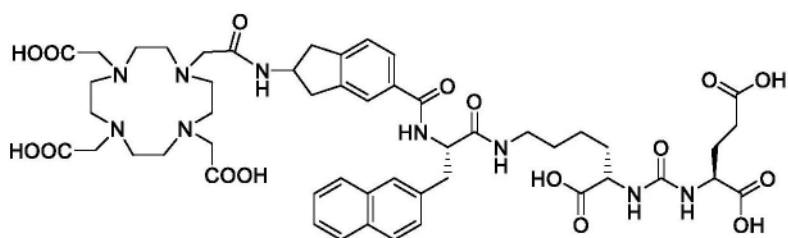
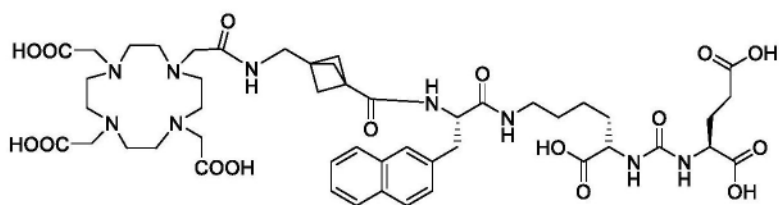
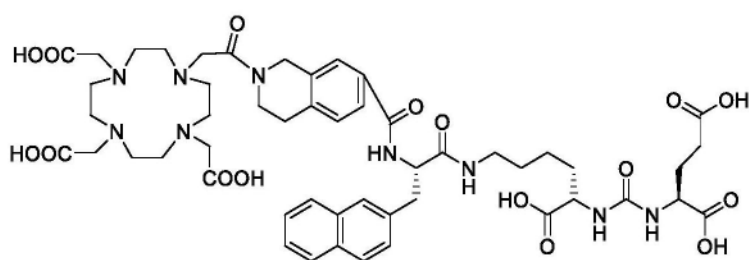
I-1

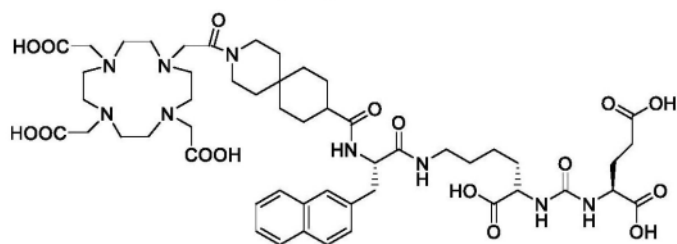
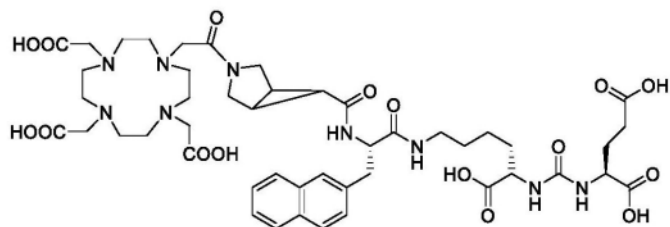
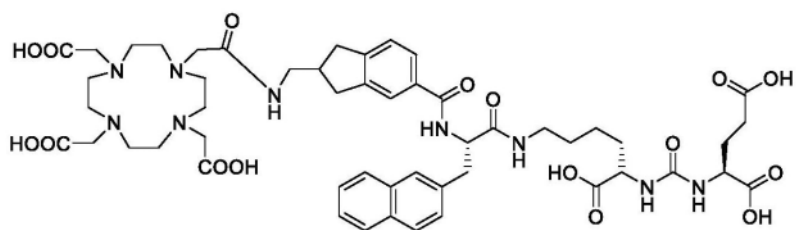
[0064] 所述的如式I所示的肽脲素衍生物为如式I-1所示的肽脲素衍生物,其中,T为N或CH,M为所述的放射性金属离子。

- [0065] 在某一方案中,当 L^4 为苯环时, L^3 为 $-N(R^{3-1})-$ 或 L^5 不为键。
- [0066] 在某一方案中,所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个:
- [0067] (1) PET成像;
- [0068] (2) SPECT成像;
- [0069] (3) 放射性治疗。
- [0070] 在某一方案中,所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个:
- [0071] (1) 示踪;
- [0072] (2) 递送;
- [0073] (3) 成像;
- [0074] (4) 治疗。
- [0075] 在某一方案中,所述的放射性金属离子为释放 α 、 β 或 γ 射线的放射性金属离子。
- [0076] 在某一方案中,所述的放射性金属离子为 ^{68}Ga 、 ^{89}Zr 、 ^{64}Cu 、 ^{86}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{67}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{211}At 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 、 ^{212}Pb 、 ^{225}Ac 、 ^{223}Ra 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Bi 或 ^{212}Pb 。
- [0077] 在某一方案中,所述的放射性金属离子为 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 、 $^{89}\text{Zr}^{4+}$ 、 $^{64}\text{Cu}^{2+}$ 、 $^{86}\text{Y}^{3+}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{4+}$ 、 $^{111}\text{In}^{3+}$ 、 ^{90}Y 、 $^{67}\text{Ga}^{3+}$ 、 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 、 ^{211}At 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 $^{67}\text{Cu}^{2+}$ 、 $^{212}\text{Pb}^{2+}$ 、 $^{225}\text{Ac}^{3+}$ 、 ^{223}Ra 、 $^{213}\text{Bi}^{3+}$ 、 ^{212}Bi 或 $^{212}\text{Pb}^{2+}$ 。
- [0078] 在某一方案中,所述的放射性金属离子为 ^{68}Ga 或 ^{177}Lu 。
- [0079] 在某一方案中,所述的放射性金属离子为 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 或 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 。
- [0080] 在某一方案中,所述的能够光学成像的基团可为具有荧光性的基团,例如cy3、cy5或cy7。
- [0081] 在某一方案中, L 为 $-L^1-L^2-$ 或 $-L^3-L^4-L^5-$;
- [0082] L^1 为5~12元碳杂环或5~12元杂芳环;
- [0083] L^2 为键;
- [0084] L^3 为 $-N(R^{3-1})-$ 或 $-N(R^{3-2})-L^{3-1}-$;所述的 L^3 通过N原子与R相连;
- [0085] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为H或 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 烷基;
- [0086] L^{3-1} 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 亚烷基;
- [0087] L^4 为5~12元桥环碳环或5~12元杂芳环;
- [0088] L^5 为键;
- [0089] R为含有放射性金属离子的基团。
- [0090] 在某一方案中,所述的如式I所示的肽脲素衍生物为化合物A与所述的放射性金属离子(例如 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 或 $^{177}\text{Lu}^{3+}$)螯合形成的化合物,所述的化合物A的结构如下任一所示:

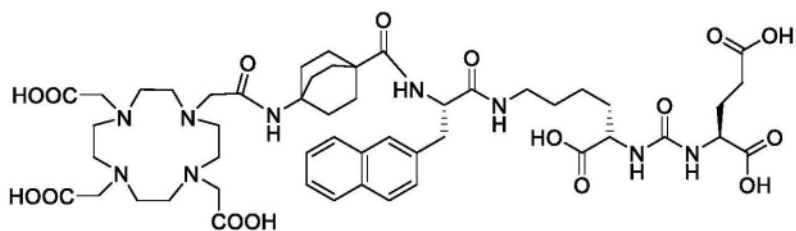
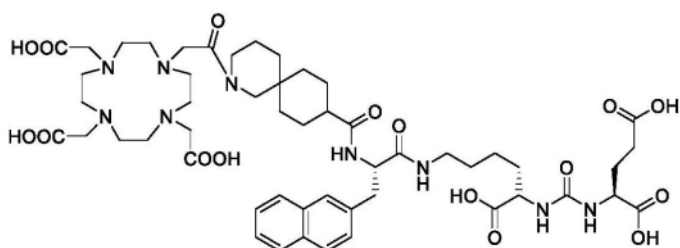
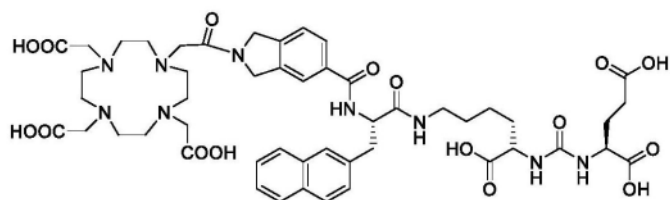
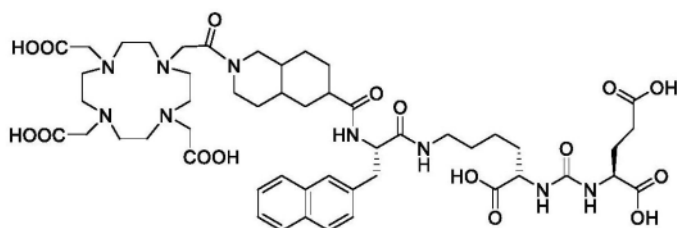


[0091]

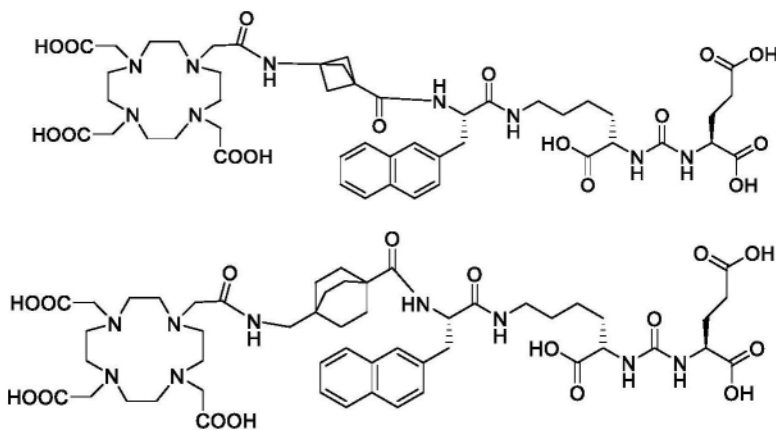




[0092]

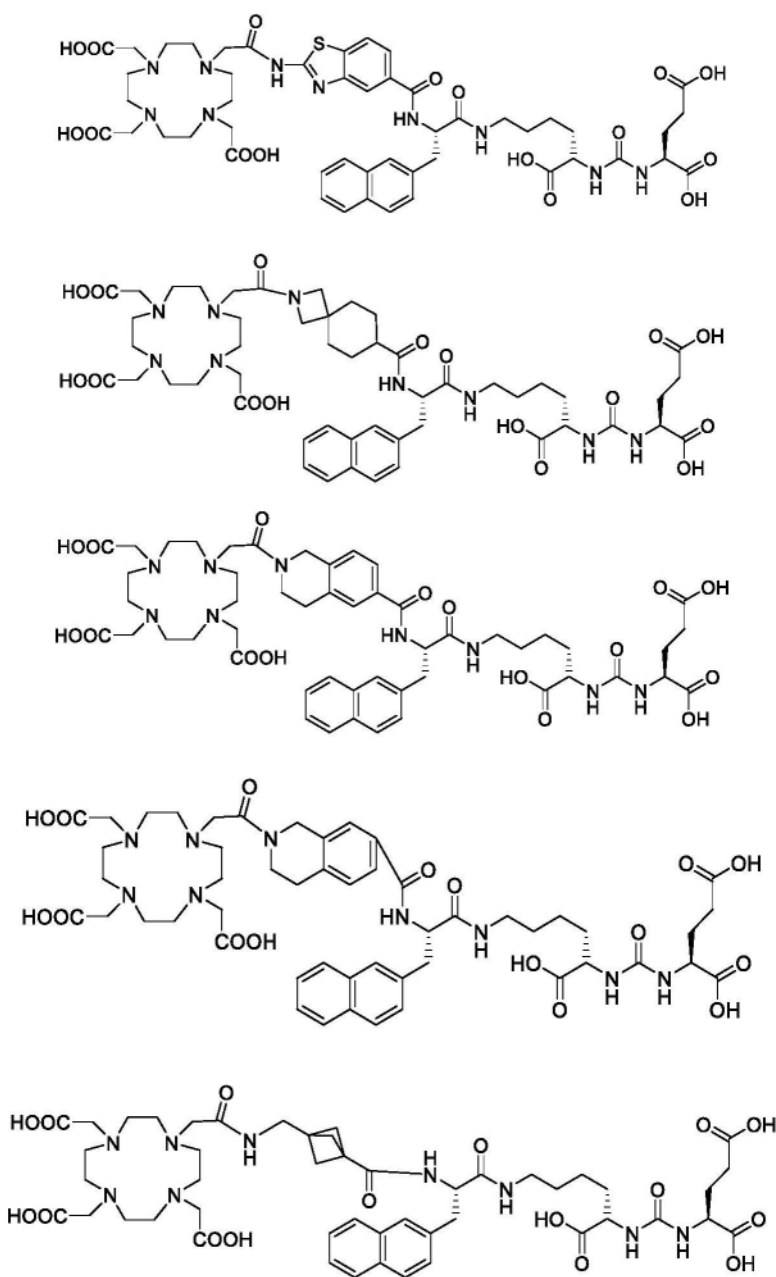


[0093]

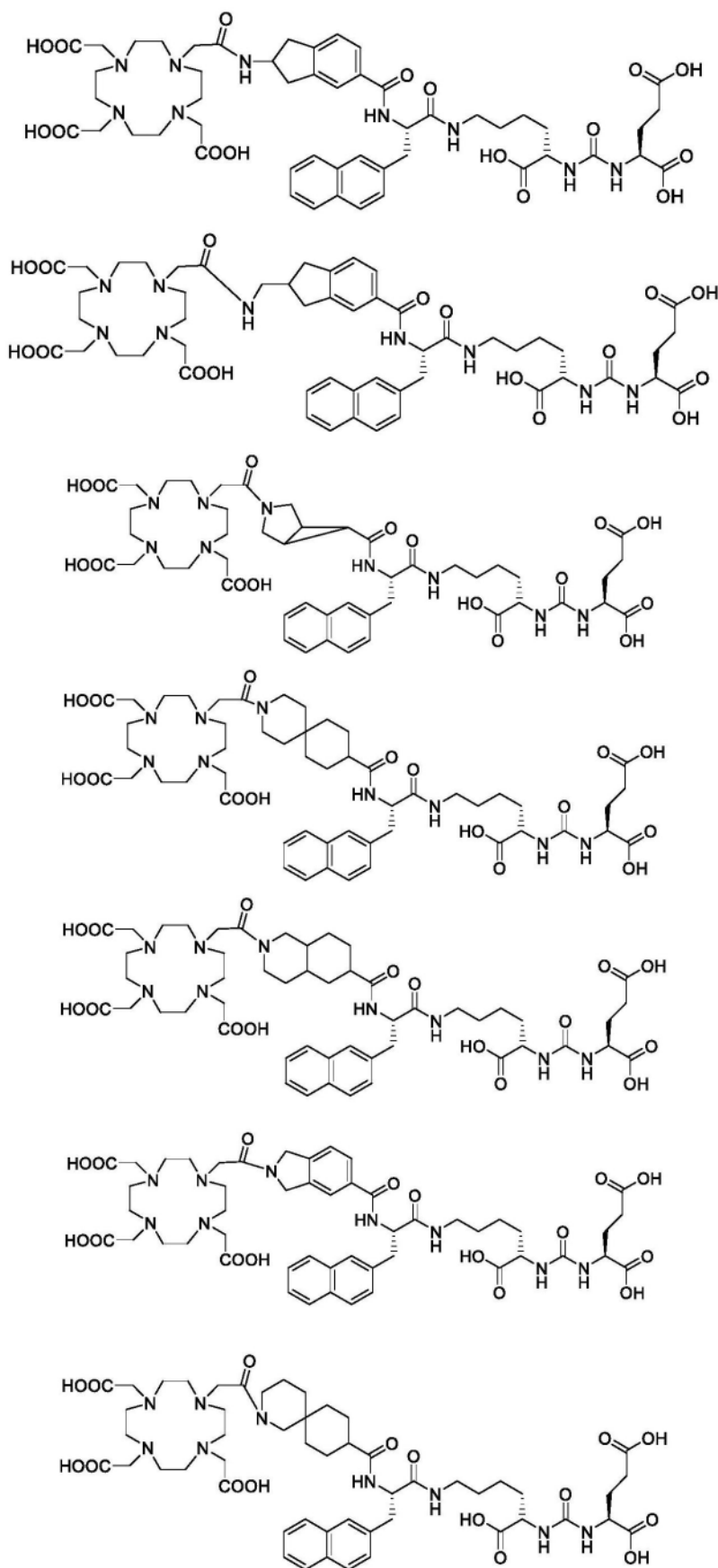


[0094] 在某一方案中,所述的如式I所示的肽脲素衍生物为化合物A与 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 螯合形成的化合物,所述的化合物A的结构如下任一所示:

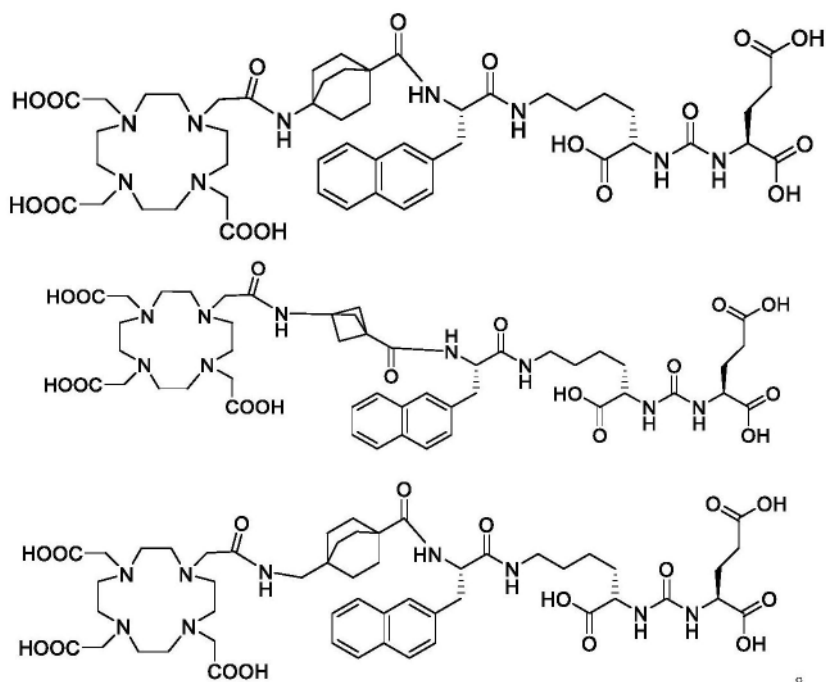
[0095]



[0096]

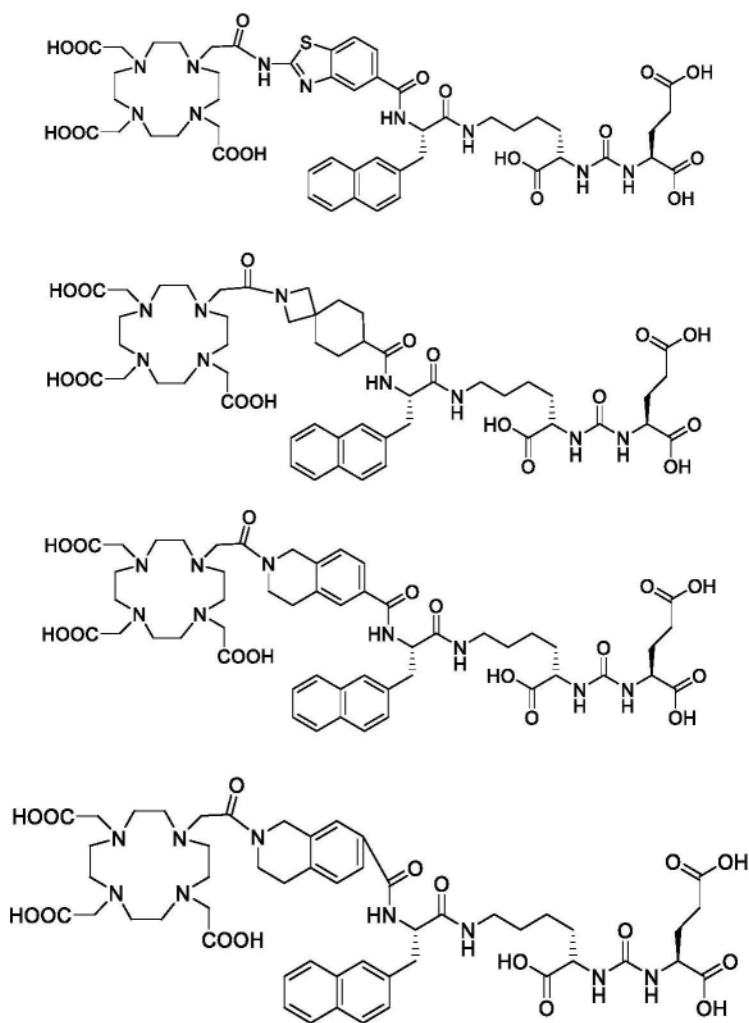


[0097]

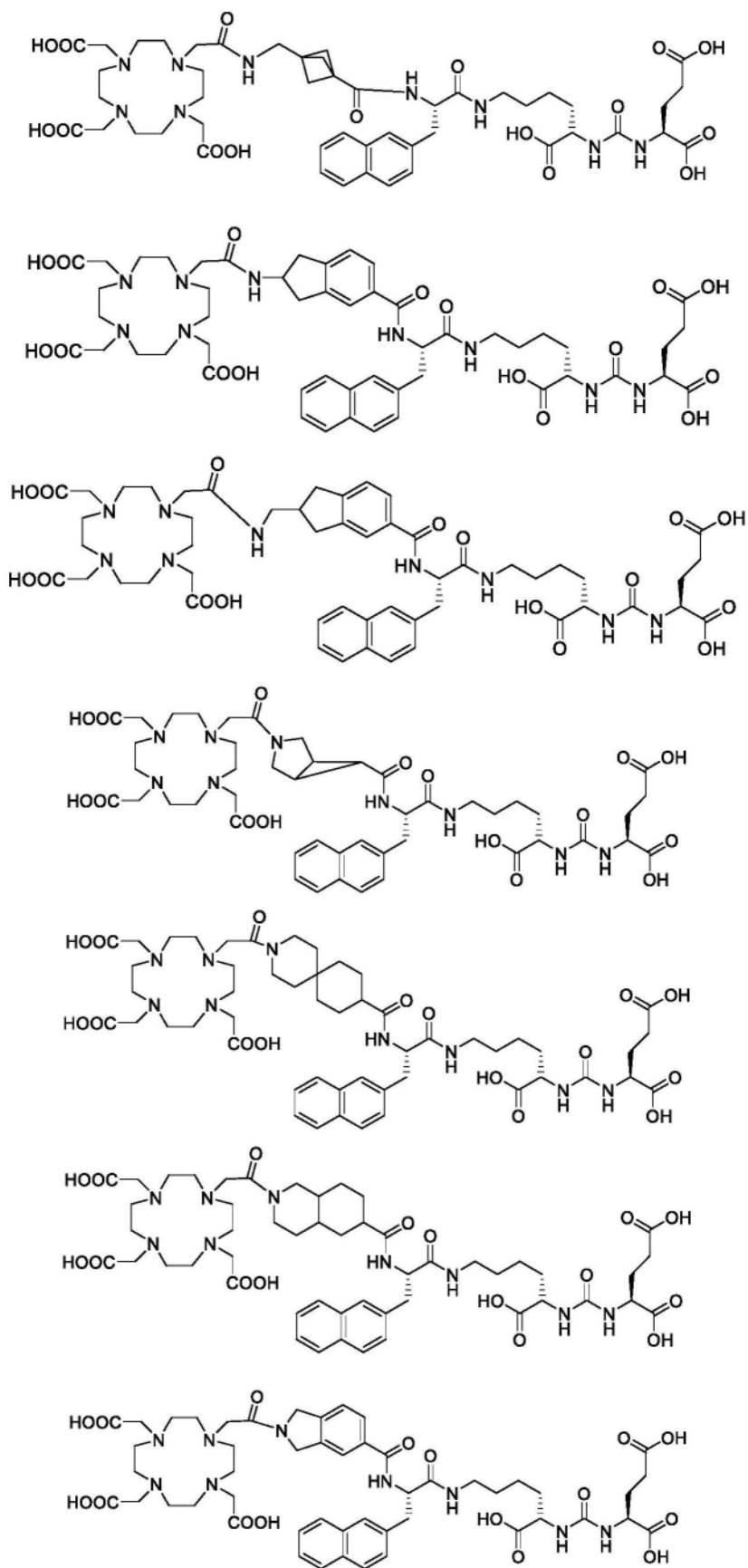


[0098] 在某一方案中,所述的如式I所示的肽脲素衍生物为化合物A与 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 螯合形成的化合物,所述的化合物A的结构如下任一所示:

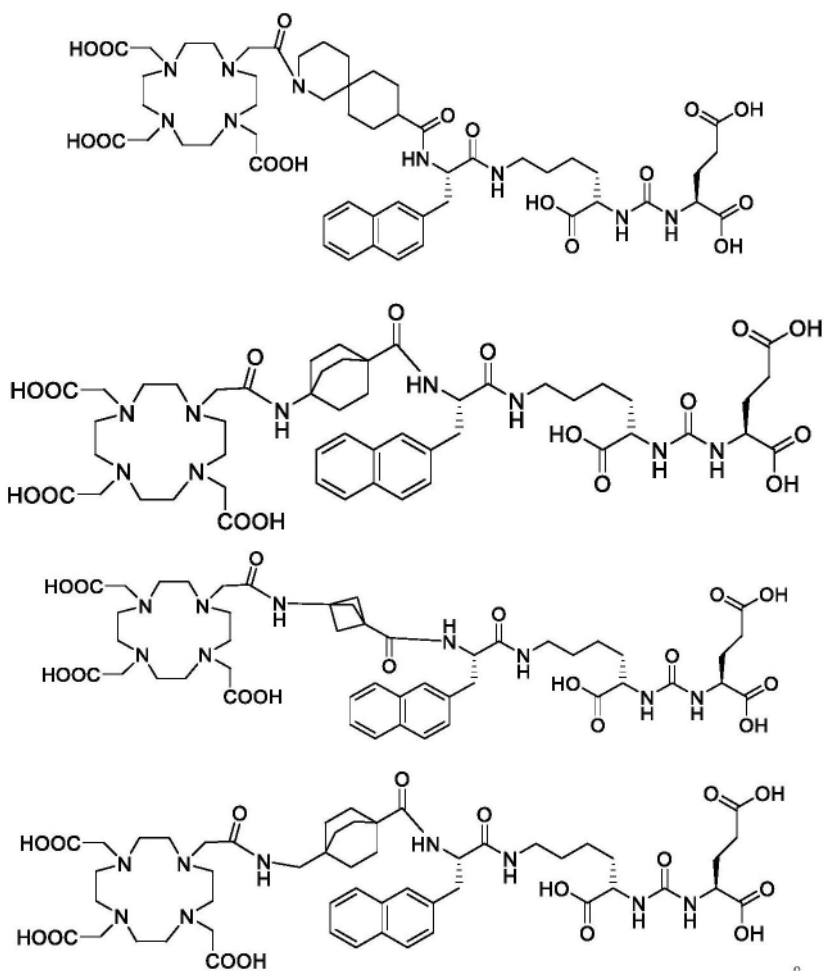
[0099]



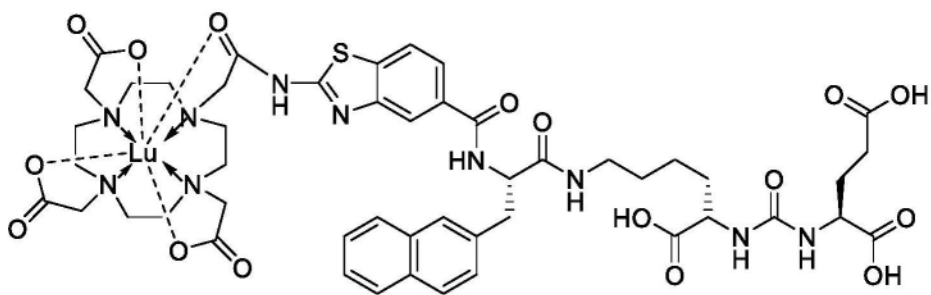
[0100]



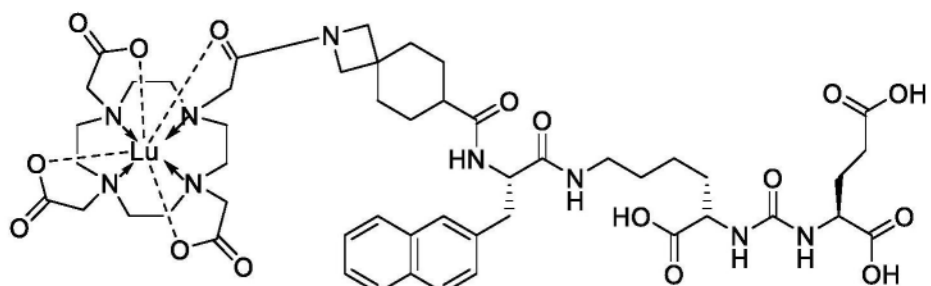
[0101]

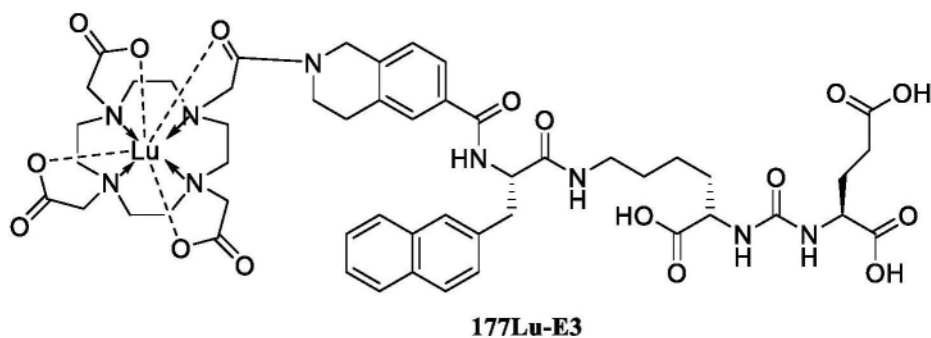


[0102] 在某一方案中,所述的如式I所示的肽脲素衍生物的结构如下任一所示:

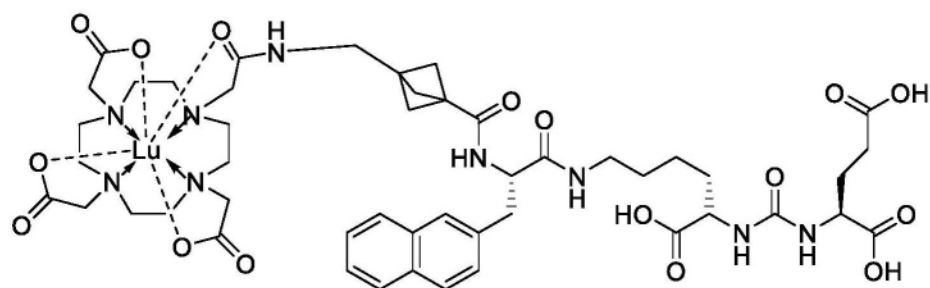


[0103]

¹⁷⁷Lu-E1**¹⁷⁷Lu-E2**

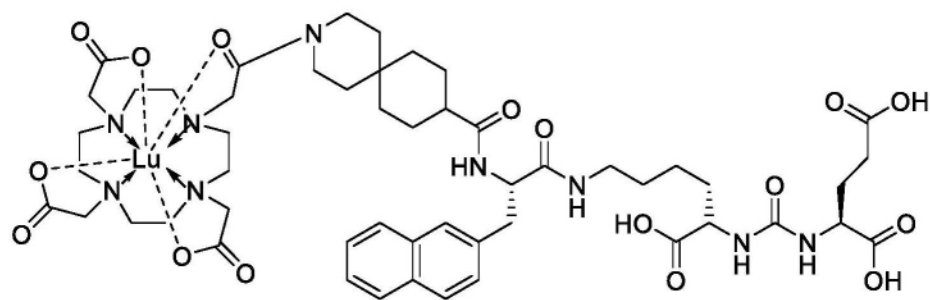


177Lu-E3

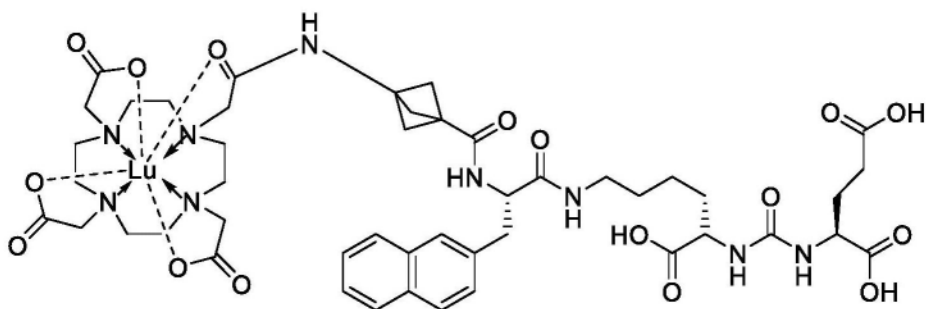


177Lu-E5

[0104]

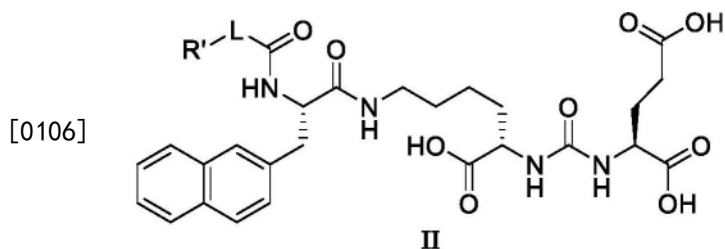


177Lu-E9



177Lu-E14

[0105] 本发明还提供了一种上述的如式I所示的肽脲素衍生物的制备方法,其包括下述步骤:将放射性金属离子与如式II所示的化合物进行螯合,即可;

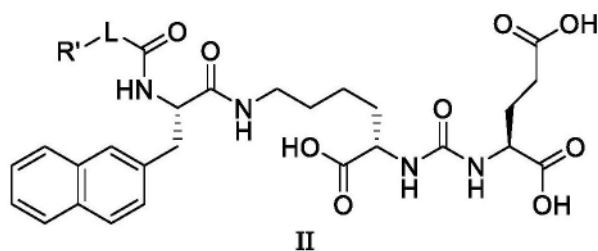


[0107] 所述的如式I所示的肽脲素衍生物中,R为含有放射性金属离子的基团;所述的如

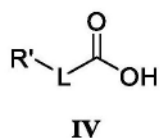
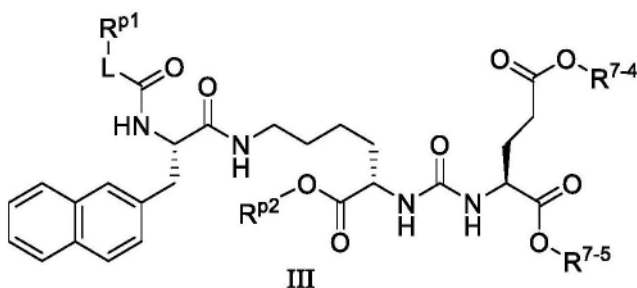
式II所示的化合物中, R' 为具有螯合金属离子功能的基团。

[0108] 在某一方案中, 所述螯合条件为本领域常规螯合条件。

[0109] 本发明还提供了一种如式II所示的化合物、如式III所示的化合物或如式IV所示的化合物;



[0110]



[0111] 其中, R' 为具有螯合金属离子功能的基团, L的定义如前所述; R^{p1} 为氢或氨基保护基, R^{p2} 为氢或树脂基, R^{7-4} 和 R^{7-5} 独立地为氢或 $C_1 \sim C_4$ 烷基。

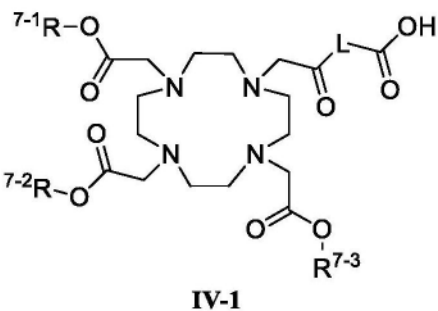
[0112] 所述的如式III所示的化合物中, 所述的氨基保护基为本领域常规的氨基保护基, 例如Fmoc。

[0113] 所述的如式III所示的化合物中, 所述的树脂基可以是但不限于Wang resin。

[0114] 所述的如式III所示的化合物中, R^{7-4} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0115] 所述的如式III所示的化合物中, R^{7-5} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0116] 所述的如式IV所示的化合物中, 所述的具有螯合金属离子功能的基团的定义可如前所述。

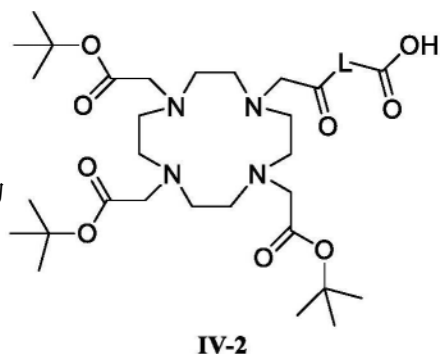


[0117]

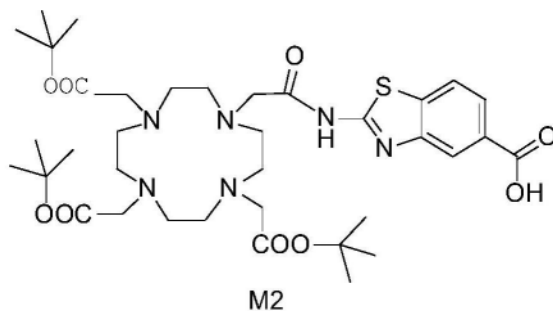
所述的如式IV所示的化合物可为 R^{7-1} 、 R^{7-2} 和 R^{7-3}

独立地为 $C_1 \sim C_4$ 烷基。

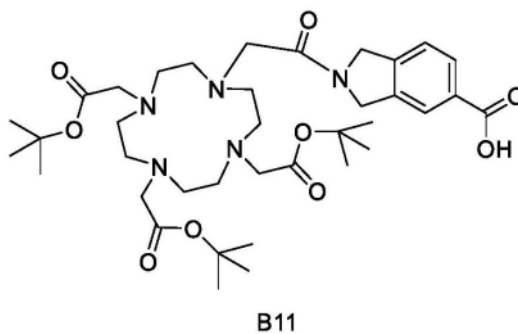
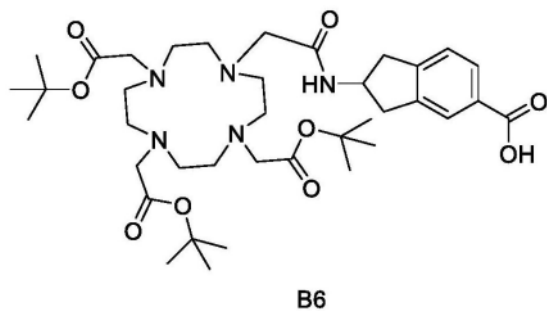
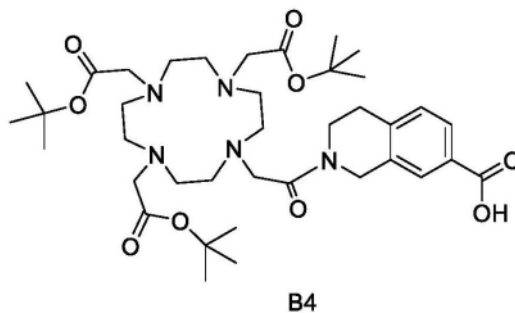
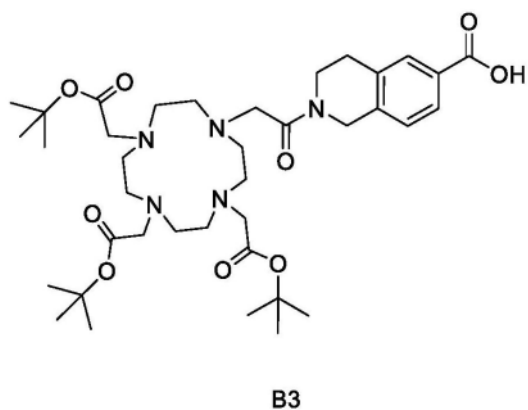
[0118] 所述的如式IV所示的化合物中, R^{7-1} 、 R^{7-2} 和 R^{7-3} 独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

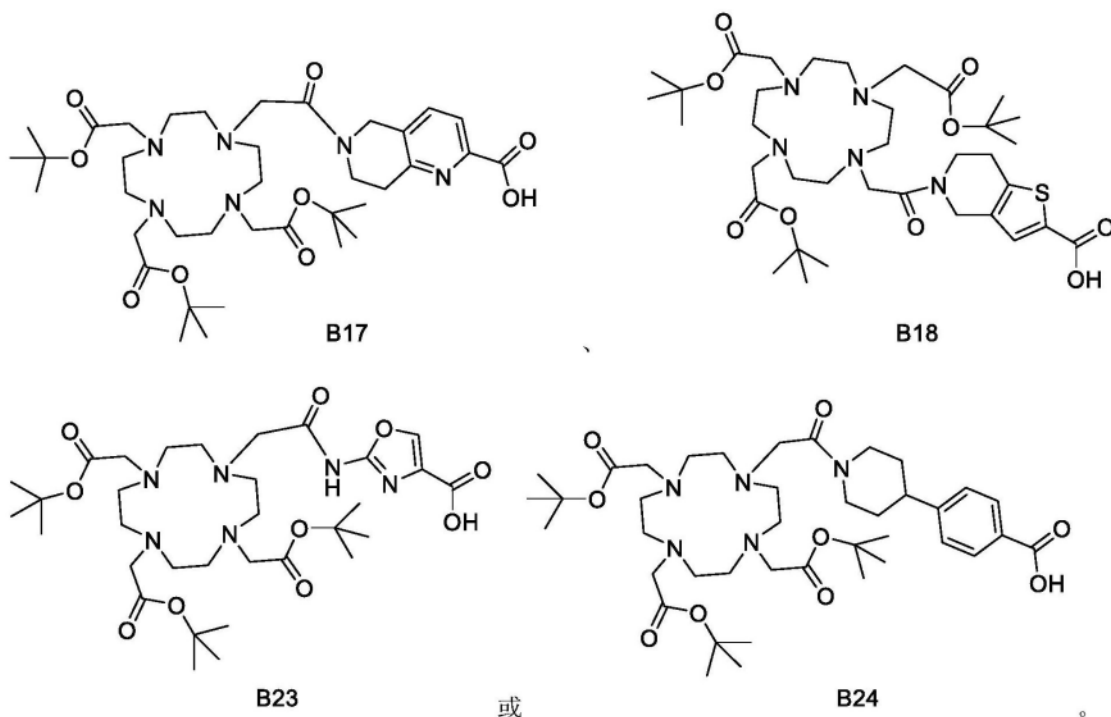


[0119] 所述的如式IV所示的化合物可为



[0120] 所述的如式IV所示的化合物可为

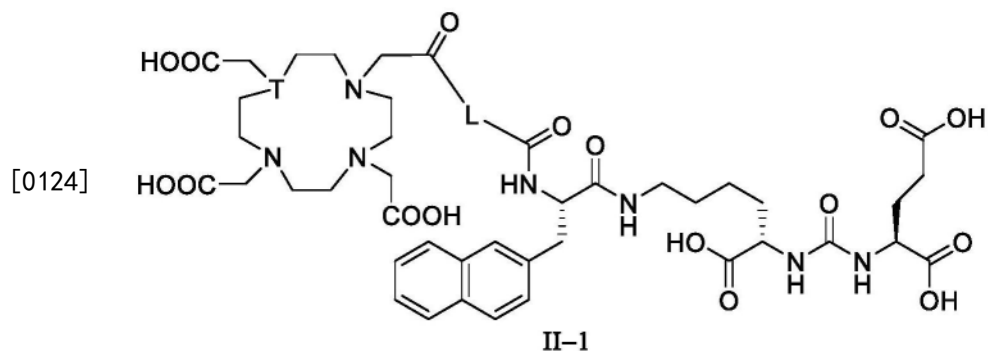




[0121] 所述的如式II所示的化合物中,所述的具有螯合金属离子功能的基团的定义可如前所述。

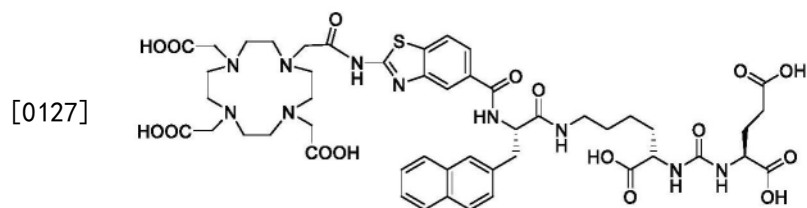
[0122] 所述的如式II所示的化合物中,所述的具有螯合金属离子功能的基团未与金属离子螯合。

[0123] 所述的如式II所示的化合物可为如式II-1所示的化合物:

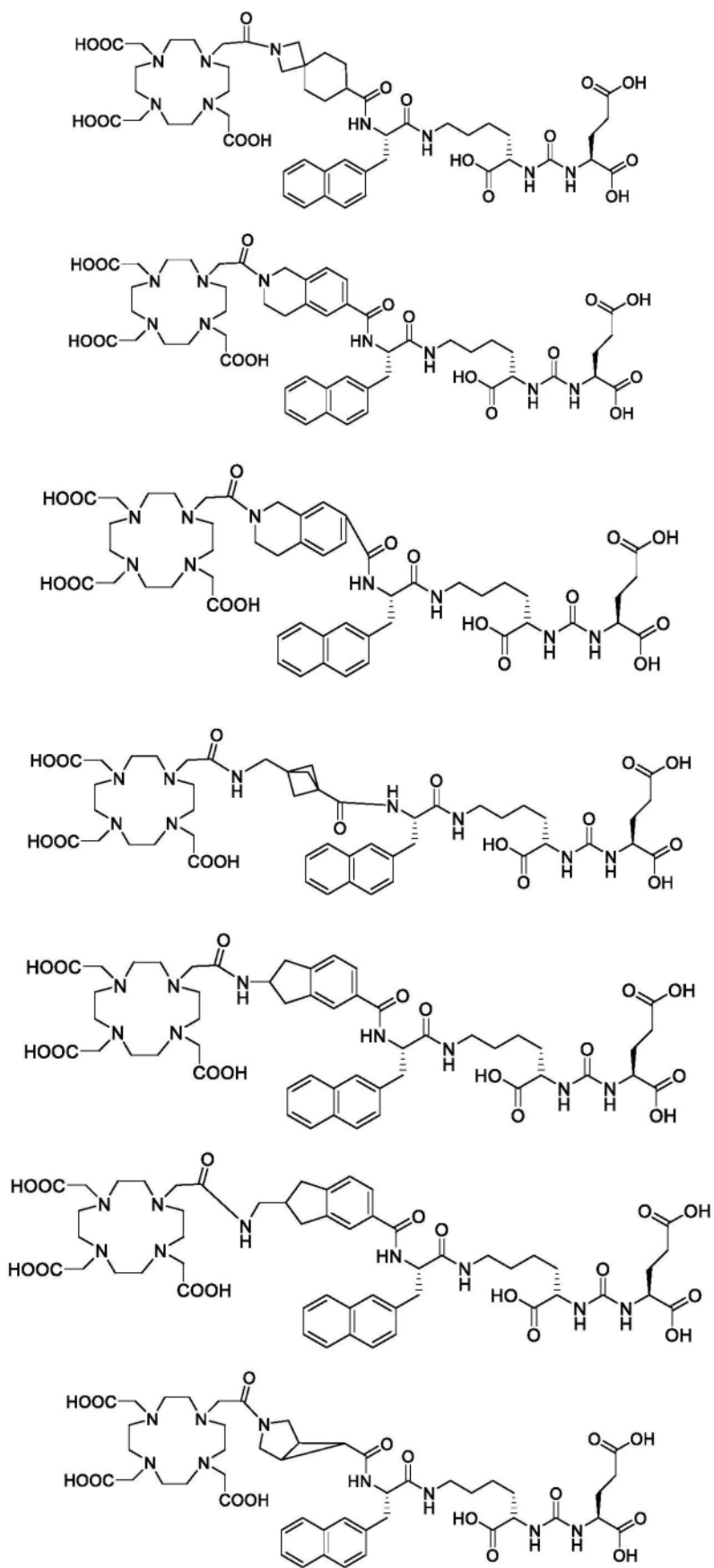


[0125] 其中,T为N或CH。

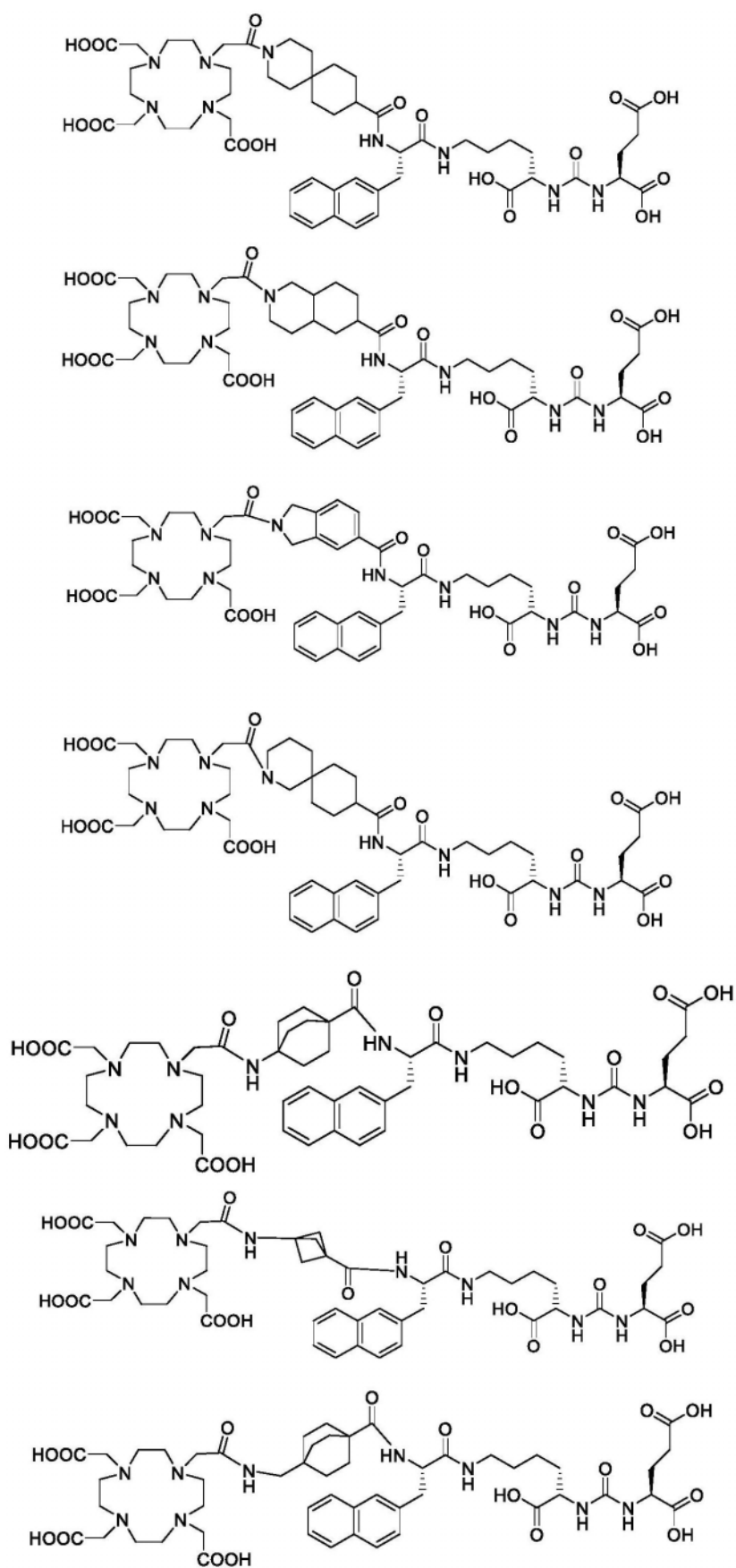
[0126] 所述的如式II所示的化合物的结构可如下任一所示:

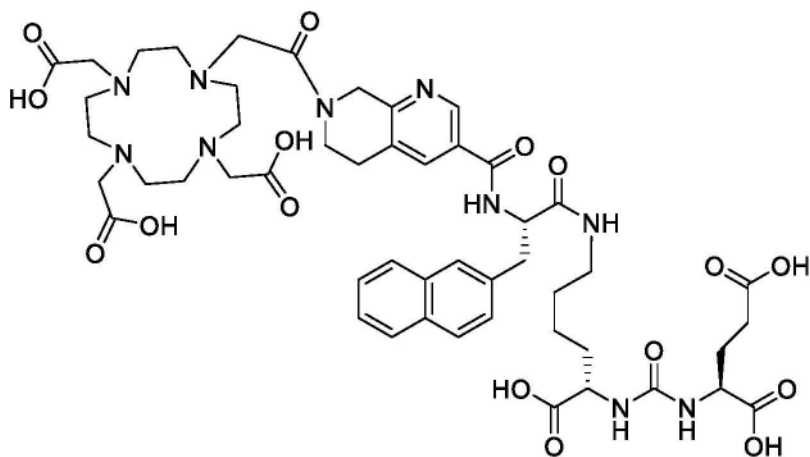


[0128]

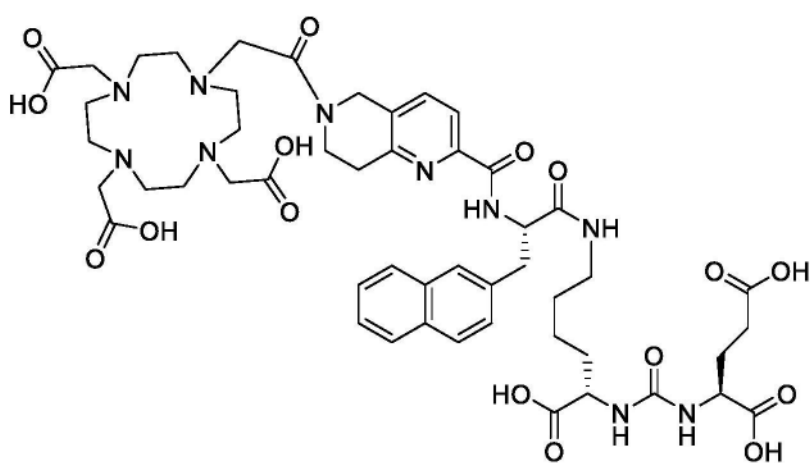


[0129]



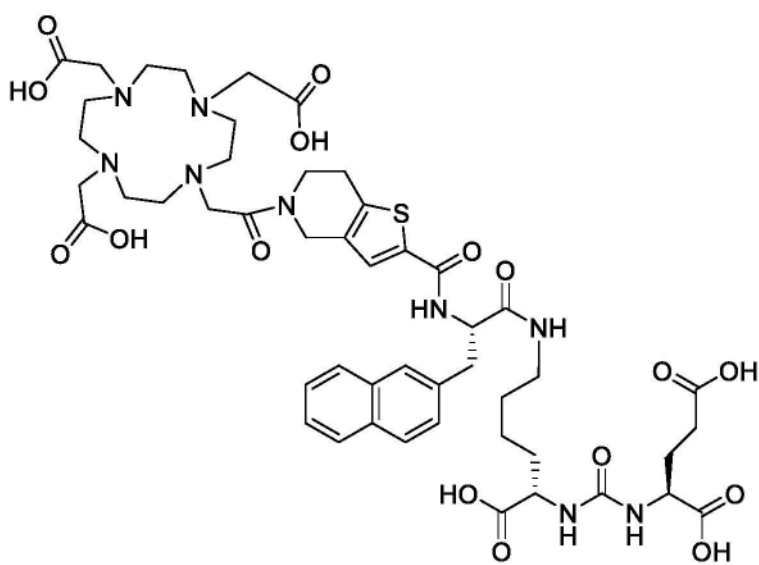


E16

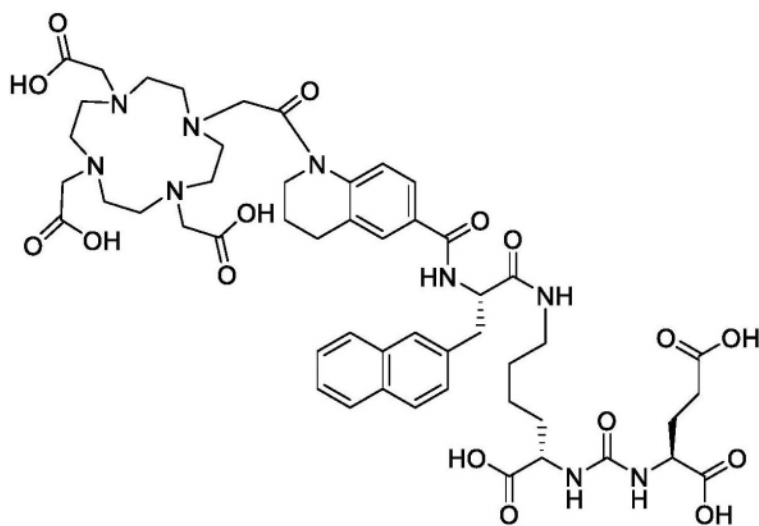


[0130]

E17

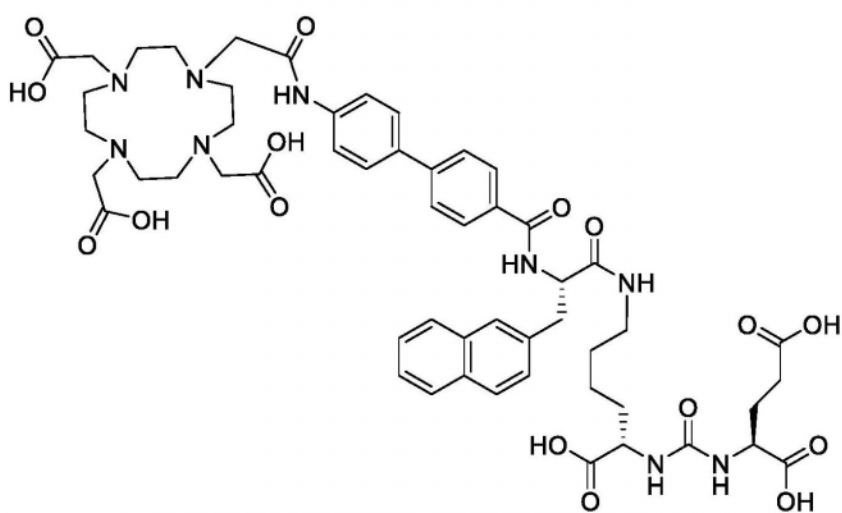


E18

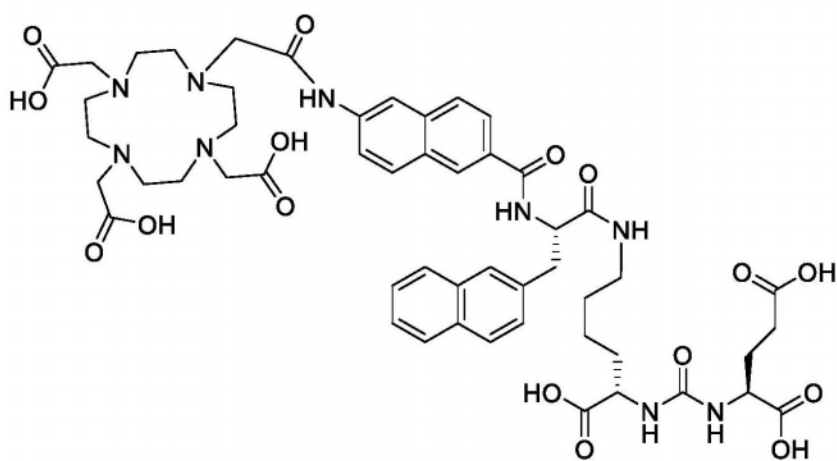


E19

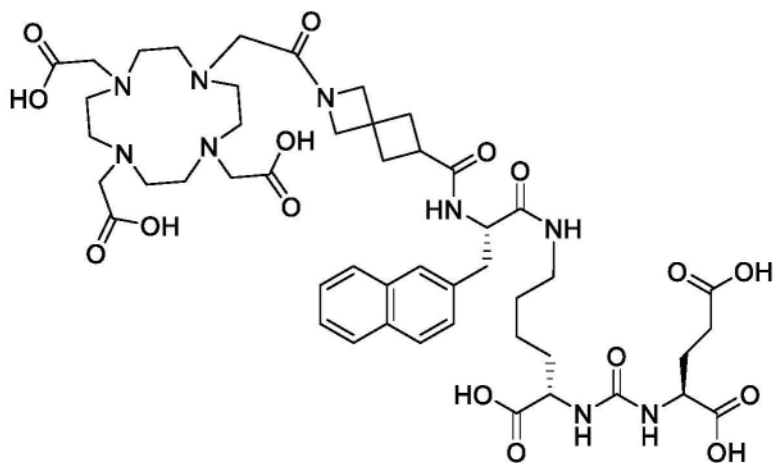
[0131]



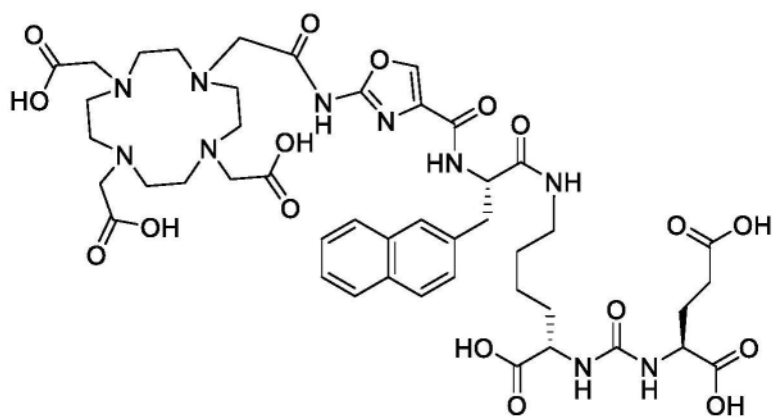
E20



E21

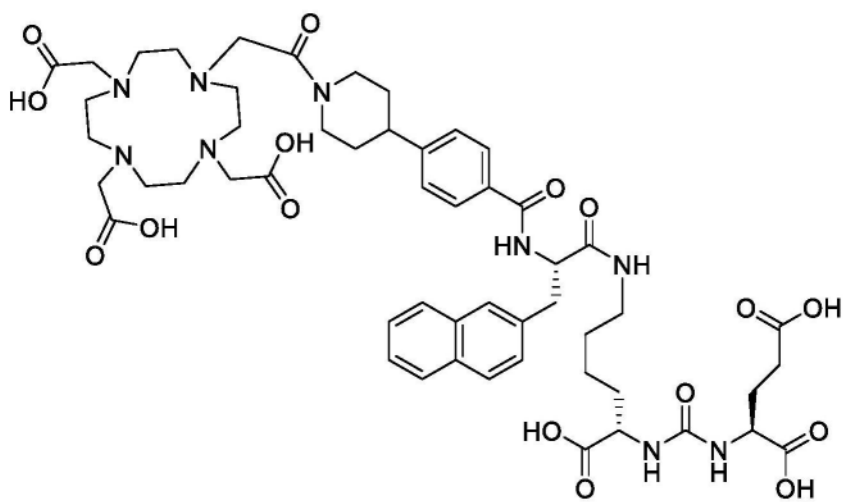


E22

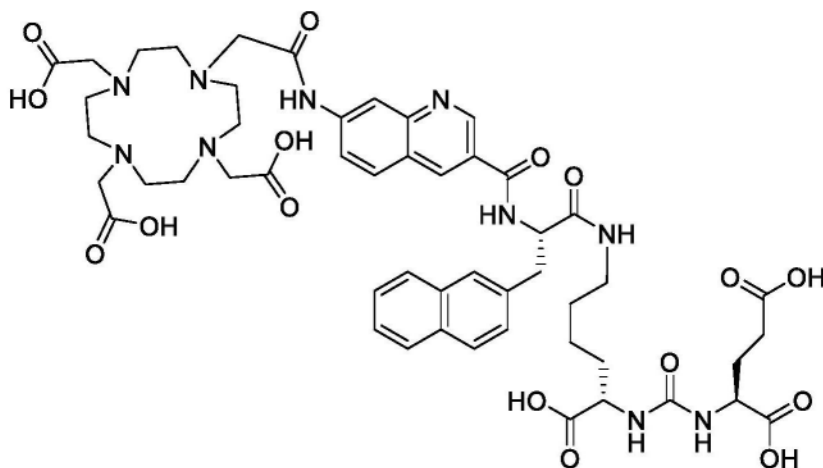


[0132]

E23

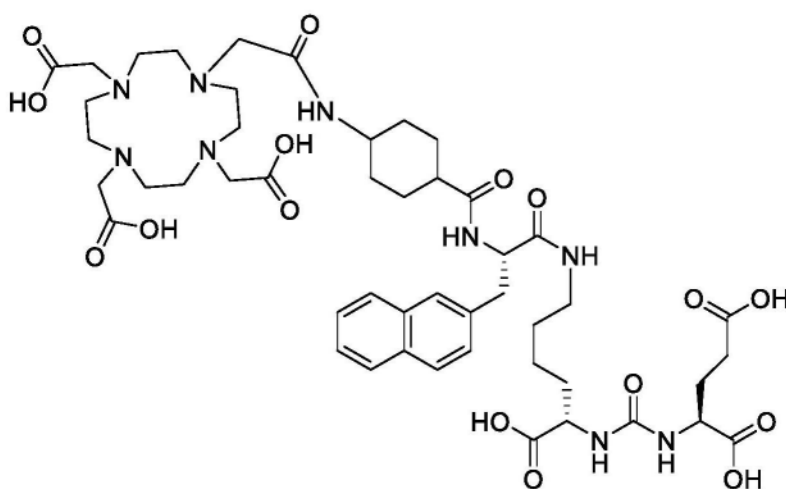


E24



E25

[0133]



E26

[0134] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括物质X和药用辅料;所述的物质X为上述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

[0135] 在某一方案中,所述药用辅料为DTPA(二乙基三胺五乙酸)、抗坏血酸、抗坏血酸钠和水中的一种或多种;更佳地,所述药用辅料选自DTPA、抗坏血酸、抗坏血酸钠和水。

[0136] 在某一方案中,所述的药物组合物可为治疗或诊断前列腺癌的药物组合物。

[0137] 在某一方案中,所述的药物组合物可为使前列腺癌成像的药物组合物。

[0138] 在某一方案中,所述的前列腺癌为去势抵抗的前列腺癌。

[0139] 在某一方案中,所述的前列腺癌为转移性去势抵抗的前列腺癌。

[0140] 在某一方案中,所述的前列腺癌为PSMA阳性前列腺癌。

[0141] 在某一方案中,所述的物质X为治疗有效量的物质X。

[0142] 本发明还提供了一种物质X在制备药物中的应用;所述的物质X为上述的如式I所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物;

[0143] 所述的药物为治疗或诊断前列腺癌的药物,或者,所述的药物为使前列腺癌成像的药物。

[0144] 在某一方案中,所述的药物为治疗前列腺癌的药物,所述的放射性金属离子为释放 γ 射线的放射性金属离子。

[0145] 在某一方案中,所述的药物为治疗前列腺癌的药物,所述的放射性金属离子为 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 。

[0146] 在某一方案中,所述的药物为诊断前列腺癌的药物,所述的放射性金属离子为释放 α 或 β 射线的放射性金属离子。

[0147] 在某一方案中,所述的药物为治疗前列腺癌的药物,所述的放射性金属离子为 $^{225}\text{Ac}^{3+}$ 。

[0148] 在某一方案中,所述的药物为诊断前列腺癌的药物,所述的放射性金属离子为 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ 或 Gd^{3+} 。

[0149] 在某一方案中,所述的前列腺癌为去势抵抗的前列腺癌。

[0150] 在某一方案中,所述的前列腺癌为转移性去势抵抗的前列腺癌。

[0151] 在某一方案中,所述的前列腺癌为PSMA阳性前列腺癌。

[0152] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的(相对无毒、安全、适合于患者使用)酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时,可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物的游离形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、铋盐、铵盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物的游离形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、三氟乙酸盐等。具体参见Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, 2002)。

[0153] 术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂(包括但不限于:水、甲醇、乙醇等)结晶后形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

[0154] 术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的(相对无毒、安全、适合于患者使用)酸或碱、溶剂(包括但不限于:水、甲醇、乙醇等)结合形成的物质,其中,药学上可接受的盐与上文术语“药学上可接受的盐”的含义相同,溶剂为化学计量的或非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于盐酸盐一水合物。

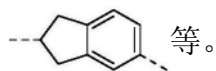
[0155] 术语“烷基”是指具有指定的碳原子数(例如 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$)的直链或支链烷基。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

[0156] 术语“环烷基”或“碳环”是指具有指定的碳原子数(例如 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$)的、仅由碳原子组成的、饱和的环状基团,其为单环、桥环或螺环。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0157] 术语“杂环烷基”或“碳杂环”是指具有指定环原子数(例如5~10元)的、指定杂原子数(例如1个、2个或3个)的、指定杂原子种类(N、O和S中的一种或多种)的环状基团,其为单环、桥环或螺环,且每一个环均为饱和的。杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基等。

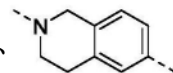
[0158] 术语“芳基”或“芳环”是指具有指定的碳原子数(例如 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$)的、仅由碳原子组成的环状基团,其为单环或稠环,且至少一个环具有芳香性(符合休克尔规则)。芳基通过具有

芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。芳基包括但不限于苯基、萘基、



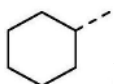
等。

[0159] 术语“杂芳基”或“杂芳环”是指具有指定环原子数(例如5~10元)的、指定杂原子数(例如1个、2个或3个)的、指定杂原子种类(N、O和S中的一种或多种)的环状基团,其为单环或稠环,且至少一个环具有芳香性(符合休克尔规则)。杂芳基通过具有芳香性的环或稠环中不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。杂芳基包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咪基、



等。

[0160] 结构片段中的“”是指该结构片段通过该位点与分子中的其他片段连接。例如,



是指环己基。

[0161] 术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂,是除活性成分以外,包含在药物制剂中的所有物质。具体参见中华人民共和国药典(2020年版)或 Handbook of Pharmaceutical Excipients(Raymond C Rowe,2009)。

[0162] 术语“治疗有效量”是指给予患者的、足以有效治疗疾病的化合物的量,放射剂量。治疗有效量将根据化合物、疾病种类、疾病的严重度、患者的年龄等变化,但可由本领域技术人员视情况调整。

[0163] 术语“患者”是指已经或即将接受治疗的任何动物,优选哺乳动物,最优选人类。哺乳动物包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人类等。

[0164] 术语“治疗”是指下述任一情形:(1)缓解疾病的一种或多种生物学表现;(2)干扰引发疾病的生物级联中的一个或多个点;(3)减缓疾病的一种或多种生物学表现发展。

[0165] 术语“预防”是指降低发生疾病的风险。

[0166] 本发明采用以下缩略词:

[0167] DMF表示N,N-二甲基甲酰胺。

[0168] DMAP表示4-二甲基吡啶。

[0169] Fmoc表示9-苄基甲氧基羰基保护基。

[0170] H-Glu(OtBu)-OH表示L-谷氨酸-5-叔丁基酯。

[0171] Lys表示L-赖氨酸。

[0172] Dde表示1-(4,4-二甲基-2,6-二氧环亚己基)乙基。

[0173] DOTA表示1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸

[0174] HATU 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

[0175] TCEP三(2-羟乙基)膦

[0176] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0177] 本发明所用常用试剂和原料均市售可得或用市售可得的原料经过本领域技术人员所熟知的反应制得。

[0178] 本发明的积极进步效果在于:本发明所包括的衍生物克服了目前同类其他化合物所存在的缺点,在进入动物体内后,这类衍生物在非靶向器官,如肾脏等的摄取及滞留时间

均大大降低,而在靶向细胞上的摄取及滞留时间明显提高,既可以用于PSMA阳性前列腺癌的手术前显影诊断及分级,也可以用于各个分型和分期的前列腺癌的治疗,达到诊疗一体化,具有广泛的应用前景。

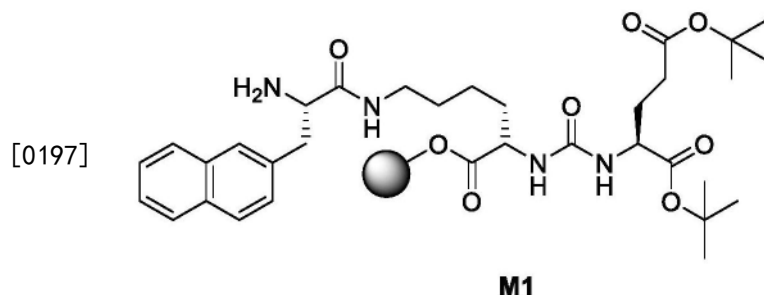
附图说明

- [0179] 图1为效果实施例5细胞结合实验。
 [0180] 图2为效果实施例5细胞内吞实验。
 [0181] 图3为效果实施例6给药后用PET/CT扫描。
 [0182] 图4为效果实施例6E系列化合物特异性实验。
 [0183] 图5为效果实施例6的LogP的测试结果。
 [0184] 图6为效果实施例8的与PPB结合的测试结果。
 [0185] 图7为效果实施例9中 ^{177}Lu -E3在正常SD大鼠各个器官的组织分布。
 [0186] 图8为效果实施例9 ^{177}Lu -E3在22RV1荷瘤小鼠各个器官的组织分布。图9为效果实施例10的 ^{177}Lu -PSMA-617的SPECT成像。
 [0187] 图10为效果实施例10的 ^{177}Lu -E3的SPECT成像。
 [0188] 图11为效果实施例10的 ^{177}Lu -E4的SPECT成像。
 [0189] 图12为效果实施例10的 ^{177}Lu -E8的SPECT成像。
 [0190] 图13为效果实施例10的 ^{177}Lu -E16的SPECT成像。
 [0191] 图14为效果实施例10的 ^{177}Lu -E18的SPECT成像。
 [0192] 图15为效果实施例10的 ^{177}Lu -E24的SPECT成像。
 [0193] 图16为效果实施例11 ^{177}Lu -E3药效学研究的动物体重变化。
 [0194] 图17为效果实施例11 ^{177}Lu -E3药效学研究的肿瘤大小变化。

具体实施方式

[0195] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

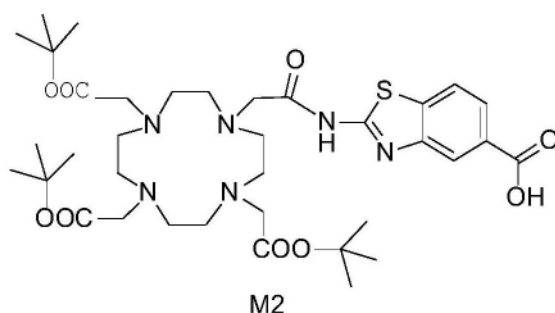
[0196] 中间体化合物M1的合成



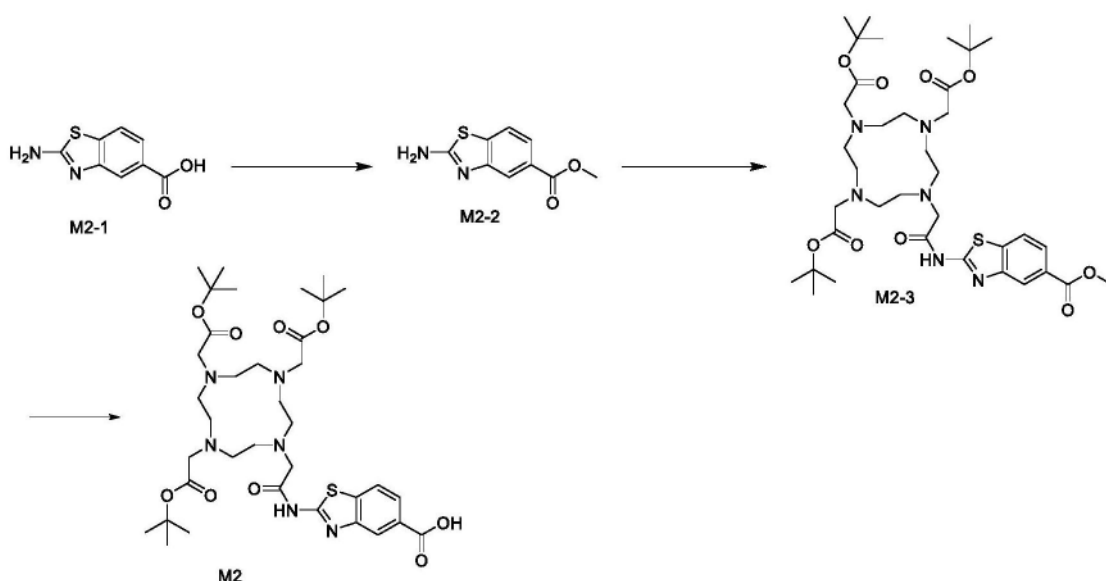
[0198] 通用合成方法A:以Fmoc-Lys(Dde)-Wang resin(0.3mmol/g)为起始原料,加入至反应容器中,再加入25%六氢吡啶/DMF(体积比),搅拌30min,以茚三酮检测显示深蓝色,抽干过滤反应液,用DMF洗涤5次,去除N端Fmoc保护基使N端成为自由氨基;以DMF为溶剂,按比例(1:2:2)投入N,N-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(1当量),N,N-二异丙基乙胺DIPEA(2当量)和4-二甲氨基吡啶DMAP(2当量),在氮气保护下,反应1h,再加入H-Glu(OtBu)-OH(1.1当量),搅

拌24小时。用2%水合肼/DMF溶液去除Lys的侧链Dde保护基后,加入Fmoc-2-Nal-OH/HOBt/DIC (3当量) 与树脂进行接枝引入2-Nal氨基酸残基。随后再次用25%六氢吡啶/DMF (体积比) 去除Fmoc保护基使2-Nal的N端成为自由氨基,合成得到产物M1。

[0199] 中间体化合物M2的合成方法:



[0200]



[0201] 中间体M2-2的合成:

[0202] 将化合物M2-1 (250mg, 1.29mmol), 以及TMSCH₂N₂ (445mg, 3.86mmol) 滴加到MeOH (10ml) 中, 反应与100mL圆底瓶中室温搅拌2小时, LCMS监测反应完成。将反应倒入水 (50mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠 (50mL×1) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。粗产物经厚制备板纯化后得到化合物M2-2 (200mg, 74.6%)。

[0203] 中间体M2-3的合成:

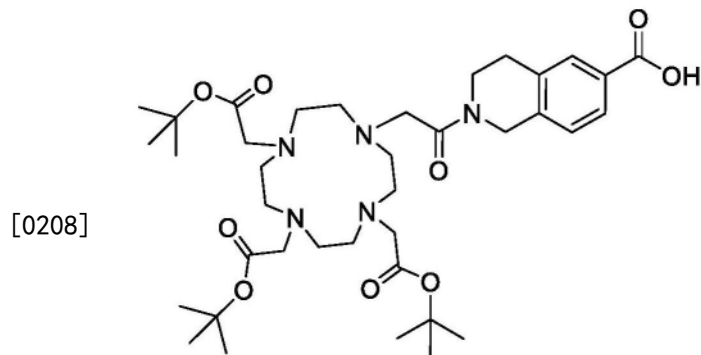
[0204] 将化合物M2-2 (200mg, 0.96mmol), HATU (2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯) (437mg, 1.15mmol) 以及DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (247mg, 1.92mmol) 加入到DCM (5mL) 中, 反应与100mL圆底瓶中室温搅拌5min, 然后加入化合物DOTA (549mg, 0.96mmol), 继续于该温度下搅拌反应1h, LCMS监测反应完成。将反应倒入水 (50mL) 中淬灭, 用DCM (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠 (50mL×1) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。粗产物经厚制备板纯化得到化合物M2-3 (500mg, 68.23%)。

[0205] 中间体M2的合成:

[0206] 将化合物M2-3 (500mg, 0.655mmol), 以及LiOH (32mg, 1.31mmol) 加入到MeOH (8ml) / H₂O (2mL) 中, 反应于100mL圆底瓶中室温搅拌2hrs, LCMS监测反应完成。将反应倒入水

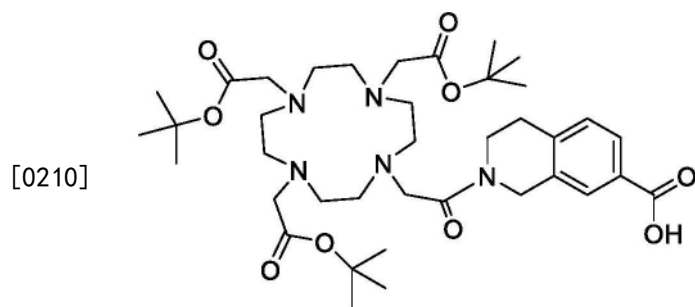
(50mL) 中淬灭, 用EtOAc (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠 (50mL×1) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。粗产物经厚制备板纯化后再经pre-HPLC纯化得到化合物M2 (60mg, 12.2%); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.13-12.51 (brs, 1.0H), δ 8.24 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), δ 8.04 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), δ 7.84 (dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), δ 3.42 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 8H), δ 2.94-2.66 (m, 17H), δ 1.31 (s, 27H). LCMS: $[\text{M}-1]^+=747.4$

[0207] 下列中间体用上述中间体M2的合成方法合成得到:



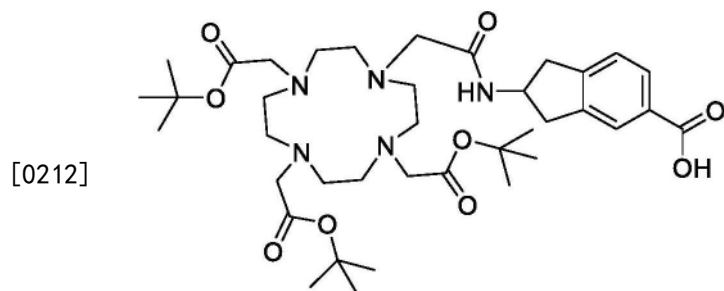
B3

[0209] 使用通用中间体M2的合成方法获得B3 (820mg, 28.5%), MS: $[\text{M}+1]^+=683.5$ 。



B4

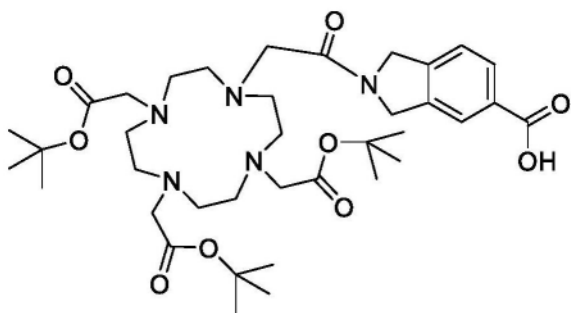
[0211] 使用通用中间体M2的合成方法获得B4 (568mg, 35.8%), MS: $[\text{M}+1]^+=683.5$ 。



B6

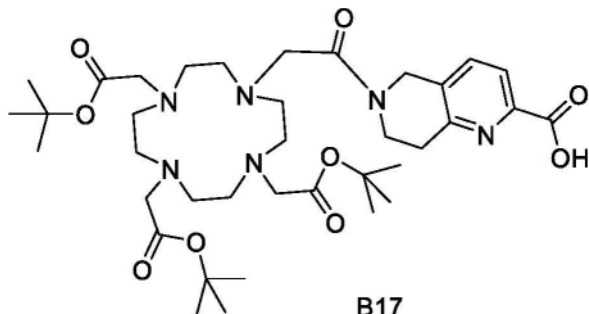
[0213] 使用通用中间体M2的合成方法获得B6 (768mg, 39%), MS: $[\text{M}+1]^+=683.5$ 。

[0214]

**B11**

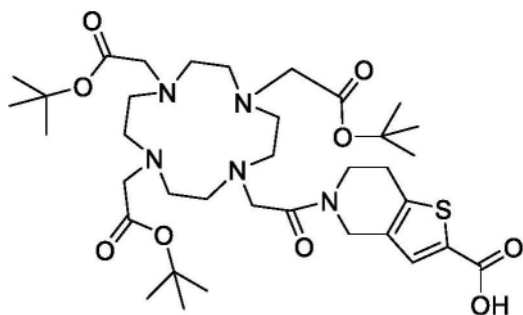
[0215] 使用通用中间体M2的合成方法获得B11 (368mg, 26%), MS: $[M+1]^+ = 683.5$ 。

[0216]

**B17**

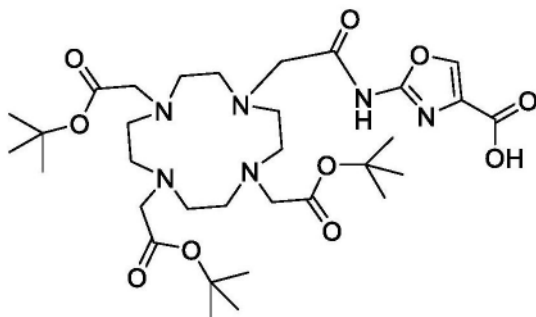
[0217] 使用通用中间体M2的合成方法获得B17 (612mg, 29.9%), MS: $[M+1]^+ = 683.5$ 。

[0218]

**B18**

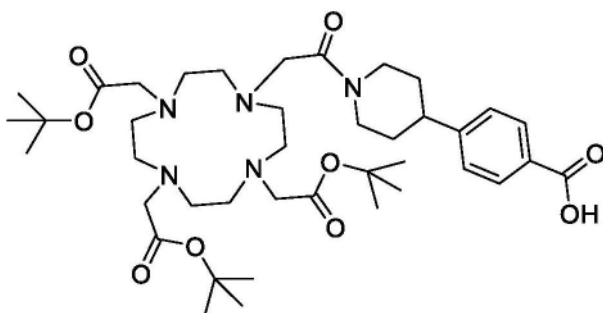
[0219] 使用通用中间体M2的合成方法获得B18 (712mg, 30.9%), MS: $[M+1]^+ = 683.5$ 。

[0220]

**B23**

[0221] 使用通用中间体M2的合成方法获得B23 (568mg, 37.9%), MS: $[M+1]^+ = 683.5$

[0222]

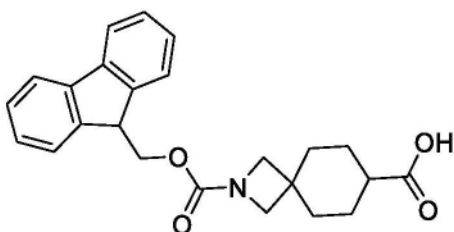
**B24**

[0223] 使用通用中间体M2的合成方法获得B24 (658mg, 45.9%), MS: $[M+1]^+ = 761.1$

[0224] Fmoc保护的中间体化合物的合成

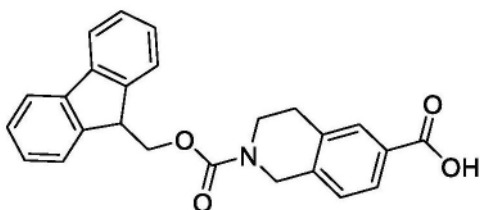
[0225] 通用合成方法B: 化合物Fomc-Osu (1当量) 和含氨基化合物 (1当量) 溶解在1,4-二氧六环 (4mL) 和水 (2mL) 中, 加入碳酸钠 (1.85当量), 室温搅拌10h, TLC检测, 原料反应完全。减压抽干溶剂, 加入0.1mol/L浓度 NH_4Cl 溶液调节pH至3-4, EtOAc萃取2次, 干燥, 浓缩, 粗品 pre-HPLC纯化得到的相应Fmoc保护的化合物。

[0226]

**M3**

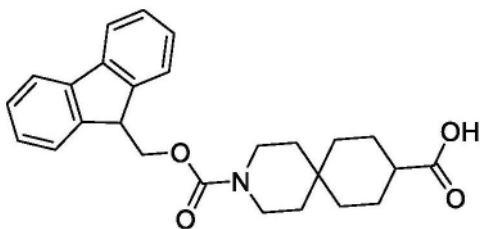
[0227] 使用通用合成方法B获得M3 (168mg, 57.9%); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.42 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.34 (td, $J=7.4, 0.9\text{Hz}$, 2H), 4.31 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.23 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=17.9\text{Hz}$, 4H), 2.16 (s, 1H), 1.75 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 4H), 1.39 (ddd, $J=28.9, 17.8, 6.8\text{Hz}$, 4H); LCMS: $[M-1]^+ = 390.2$ 。

[0228]

**M4**

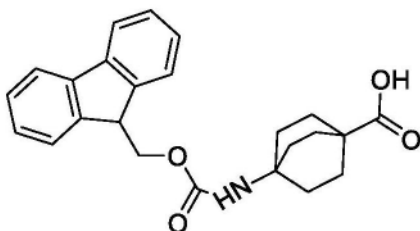
[0229] 使用通用合成方法B得到化合物M4 (107mg, 97.7%); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18-12.22 (m, 1H), 7.78 (dd, $J=76.9, 28.8\text{Hz}$, 6H), 7.46-7.16 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.31 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.75 (s, 2H); LCMS: $[M-1]^+ = 398.1$ 。

[0230]

**M5**

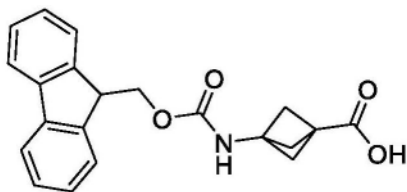
[0231] 使用通用合成方法B得到化合物M5 (150mg, 98.2%) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.45-11.54 (m, 1H) , 7.90 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.63 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H) , 7.35 (dd, $J=7.4, 0.7\text{Hz}$, 2H) , 4.39 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H) , 4.27 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H) , 3.28-3.19 (m, 4H) , 2.16 (ddd, $J=14.8, 7.5, 3.8\text{Hz}$, 1H) , 1.63 (ddd, $J=23.0, 12.6, 8.8\text{Hz}$, 4H) , 1.513-1.421 (m, 2H) , 1.28-1.05 (m, 6H) ; LCMS: $[\text{M}-1]^+=418.2$ 。

[0232]

**M6**

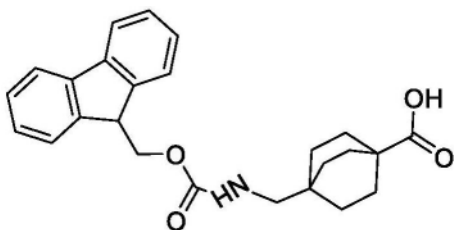
[0233] 使用通用合成方法B得到化合物M6 (168mg, 57.91%) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H) , 7.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.69 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 7.32 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 7.02 (s, 1H) , 4.19 (s, 3H) , 1.75 (s, 12H) ; LCMS: $[\text{M}-1]^+=390.1$ 。

[0234]

**M7**

[0235] 使用通用合成方法B得到化合物M7 (121mg, 98.7%) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H) , 7.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.67 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H) , 7.33 (td, $J=7.4, 1.0\text{Hz}$, 2H) , 4.24 (d, $J=27.0\text{Hz}$, 3H) , 2.08 (t, $J=18.1\text{Hz}$, 5H) , 1.58 (s, 1H) , 1.23 (s, 1H) ; LCMS: $[\text{M}-1]^+=348.2$ 。

[0236]

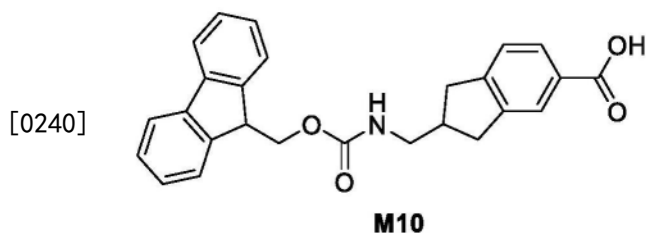
**M8**

[0237] 使用通用合成方法B得到化合物M8 (151mg, 89.9%) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H) , 7.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.69 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) , 7.32 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 7.02 (s, 1H) , 4.19 (s, 3H) , 2.89 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 2H) , 1.75 (s, 12H) ; LCMS:

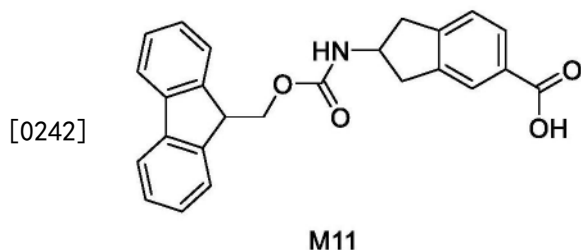
$[M-1]^+ = 404.2$ 。



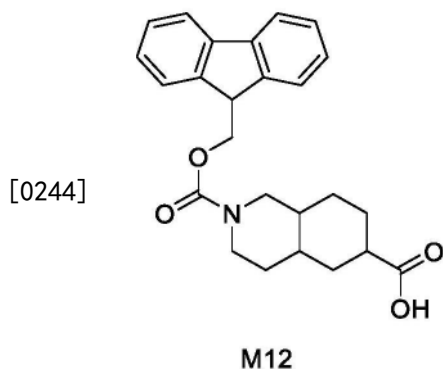
[0239] 使用通用合成方法B得到化合物M9 (110mg, 56.7%) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H) , 7.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.67 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H) , 7.33 (td, $J=7.4, 1.0\text{Hz}$, 2H) , 4.24 (d, $J=27.0\text{Hz}$, 3H) , 2.99 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 2H) 2.08 (t, $J=18.1\text{Hz}$, 5H) , 1.58 (s, 1H) , 1.23 (s, 1H) ; LCMS: $[M-1]^+ = 362.2$ 。



[0241] 使用通用合成方法B得到化合物M10 (1155mg, 63.3%) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.18-12.22 (m, 1H) , 7.78 (dd, $J=76.9, 28.8\text{Hz}$, 6H) , 7.46-7.16 (m, 5H) , 4.54 (s, 2H) , 3.17 (d, $J=1.37\text{Hz}$, 2H) , 2.75 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) , 2.73 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) , 1.99 (m, 1H) .

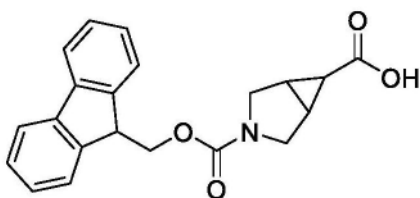


[0243] 使用通用合成方法B得到化合物M11 (165mg, 86.7%) ; MS: $[M-1]^+ = 398.2$ 。



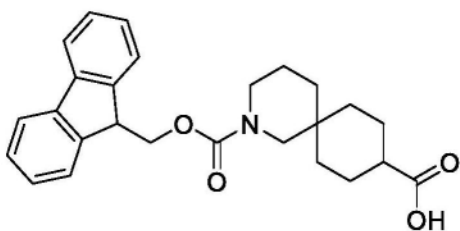
[0245] 使用通用合成方法B得到化合物M12 (210mg, 76.5%) ; MS: $[M-1]^+ = 404.2$ 。

[0246]

**B8**

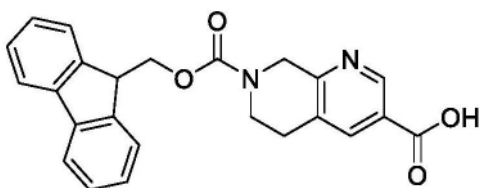
[0247] 使用通用合成方法B得到化合物B8 (820mg, 65%) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.37 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.28 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 4.31-4.45 (m, 2H) , 4.18-4.22 (m, 1H) , 3.68-3.75 (m, 1H) , 3.61-3.71 (m, 1H) , 3.48-3.58 (m, 2H) , 2.16-2.21 (m, 2H) , 1.45-1.48 (m, 1H) .MS: $[\text{M}+1]^+=350.1$ 。

[0248]

**B12**

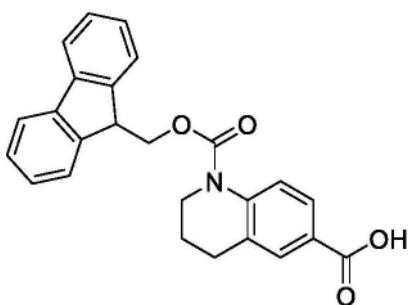
[0249] 使用通用合成方法B得到化合物B12 (210mg, 76.5%) ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.02 (s, 1H) , 7.89 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 7.33 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 4.33-4.52 (m, 2H) , 4.22-4.31 (m, 1H) , 3.18-3.25 (m, 4H) , 2.02-2.21 (m, 1H) , 1.16-1.68 (m, 12H) .MS: $[\text{M}+1]^+=42$ 。

[0250]

**B16**

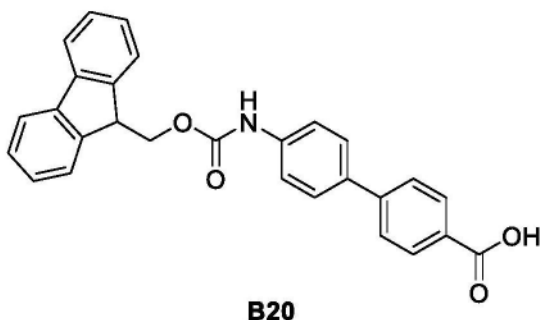
[0251] 使用通用合成方法B得到化合物B16 (300mg, 79%) ,MS: $[\text{M}+1]^+=401.1$ 。

[0252]

**B19**

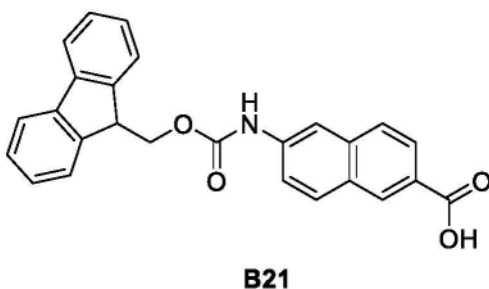
[0253] 使用通用合成方法B得到化合物B19 (300mg, 80%) , ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.71 (s, 1H) , 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.42 (t, $J=12\text{Hz}$, 2H) , 7.33 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.21 (br s, 1H) , 4.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 4.35 (s, 1H) , 3.49-3.56 (m, 2H) , 2.52-2.77 (m, 2H) , 1.65-1.79 (m, 2H) ,MS: $[\text{M}+1]^+=400.1$ 。

[0254]



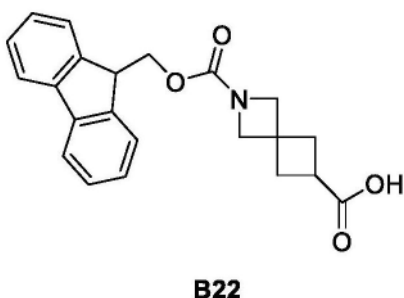
[0255] 使用通用合成方法B得到化合物B20 (450mg, 79%), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.21-8.02 (m, 16H), 4.30-4.61 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H); MS: $[\text{M}+1]^+=436.2$ 。

[0256]



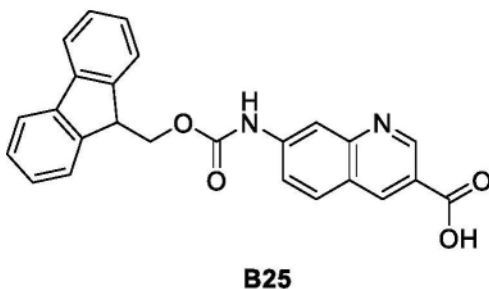
[0257] 使用通用合成方法B得到化合物B21 (500mg, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71-8.12 (m, 4H), 7.50-7.69 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 4H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H); MS: $[\text{M}+1]^+=410.2$ 。

[0258]



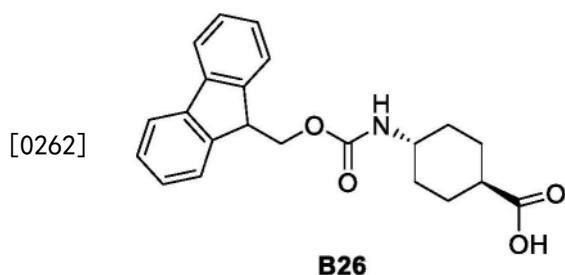
[0259] 使用通用合成方法B得到化合物B22 (300mg, 75%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (br s, 1H), 7.89 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 4H). MS: $[\text{M}+1]^+=364.3$ 。

[0260]



[0261] 使用通用合成方法B得到化合物B25 (620mg, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$,

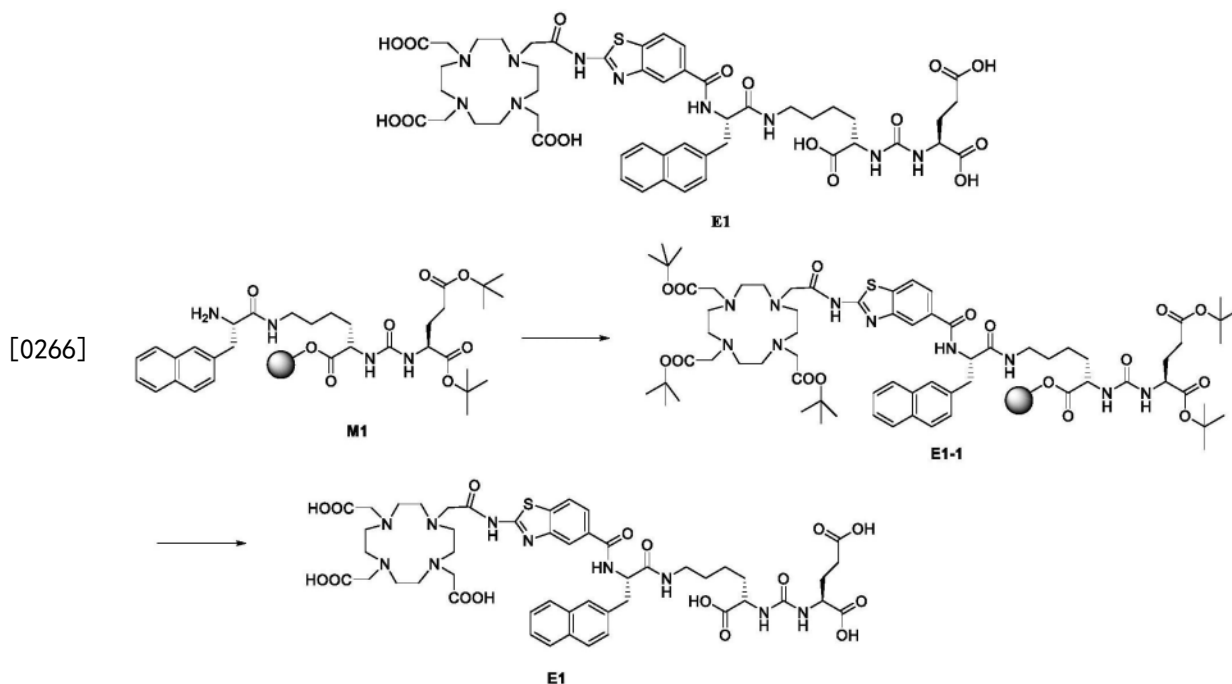
2H), 7.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.58 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.8Hz, 1H). MS: $[M+1]^+ = 411.1$ 。



[0263] 使用通用合成方法B得到化合物B26 (700mg, 81%), MS: $[M+1]^+ = 366.2$ 。

[0264] 通用Fmoc保护基去保护步骤: 将含有5% piperidine, 1.25% DBU和1% HOBt的DMF (v/v/w/v) 溶液 (大约6毫升溶液/克树脂) 与树脂混合并在室温下搅拌10分钟, 过滤后再加入相同溶液在室温下搅拌20分钟, 过滤随后树脂按下列顺序进行洗涤2x DMF, 2x MTBE, 2x DMF, 洗涤后树脂备用。

[0265] 实施例1. 化合物E1的合成



[0267] 通用合成方法C:

[0268] 1) 中间体E1-1的合成:

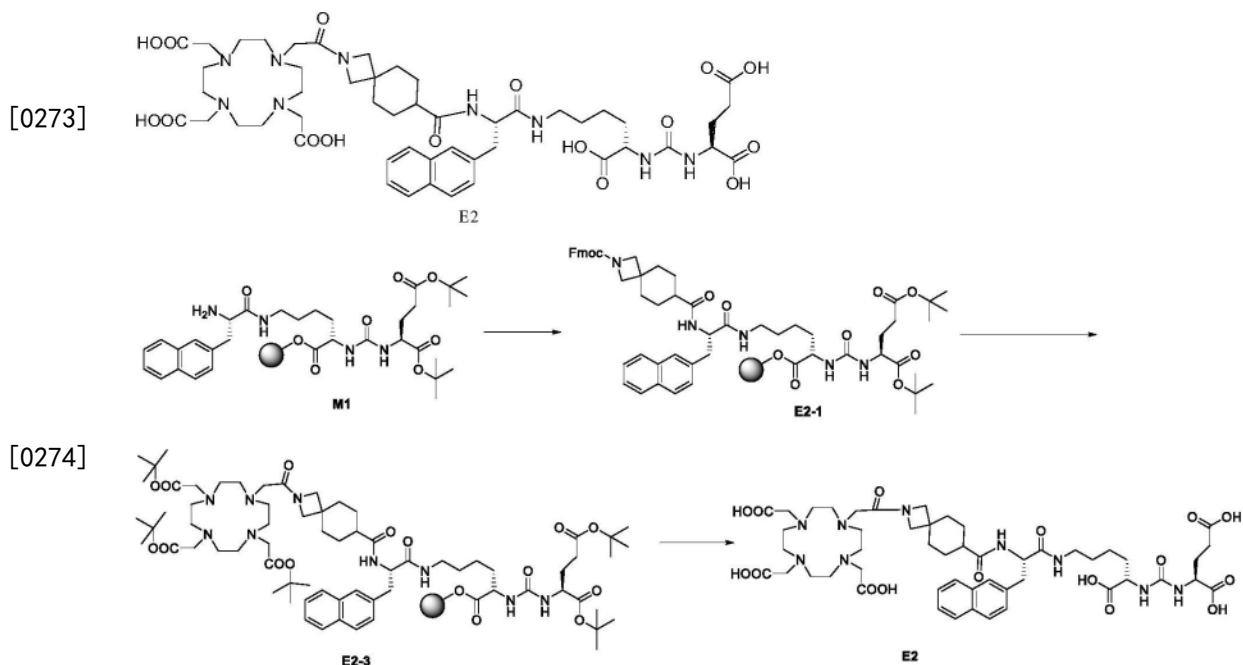
[0269] 将树脂负载的化合物M1和化合物M2以等倍当量比加入到反应瓶中, DMF为溶剂, 分别加入等当量的HOBt和DIC进行缩合偶联树脂, 在常温下搅拌2.5小时, 以茚三酮检测显示深蓝色为检测方法, 监测反应完全后, 过滤, 用DMF洗涤3-5次, 得到中间体E1-1, 直接用于下一步。

[0270] 2) 化合物E1的合成:

[0271] 使用切割试剂 (三氟乙酸:H₂O:三异丙基硅烷=90:5:5, v/v) 将目标多肽从化合物E1-1树脂上裂解下来并除去侧链保护基 (30℃下切割3小时)。滤液加入到大量冷的无水乙醚中使多肽沉淀析出, 离心。用乙醚洗涤数次后干燥, 即得到多肽粗品, 采用反相高效液相

色谱仪对粗品进行制备纯化得到化合物E1。色谱柱型号:Agela C18 (10 μ m, 100 Å, 50 \times 250mm)。色谱操作条件:流动相A为含0.05%三氟乙酸和2%乙腈的水溶液,流动相B为90%乙腈水溶液,流速为每分钟25毫升,紫外检测波长220纳米。冻干溶剂后得到蓬松状态的多肽纯品,其化学结构由MALDI-TOF质谱进行表征,而其纯度则由分析型高效液相色谱仪(Agela C18-10 \times 250mm,流速:每分钟1毫升)测试。MS: $[M+2]^+ = 1080.3$, $[M+Na]^+ = 1102.4$

[0272] 实施例2. 化合物E2的合成



[0275] 通用合成方法D:

[0276] 1) 中间体E2-1的合成:

[0277] 将树脂负载的化合物M1和化合物M3 (1.5倍当量) 分别加入到反应瓶中,DMF为溶剂,再加入1.5当量的HOBt和1.5当量DIC进行缩合偶联树脂,在常温下搅拌2.5小时,以茚三酮检测显示深蓝色为检测方法,监测反应完全后,过滤,用DMF洗涤3-5次得到化合物E2-1;

[0278] 2) 中间体E2-2的合成:

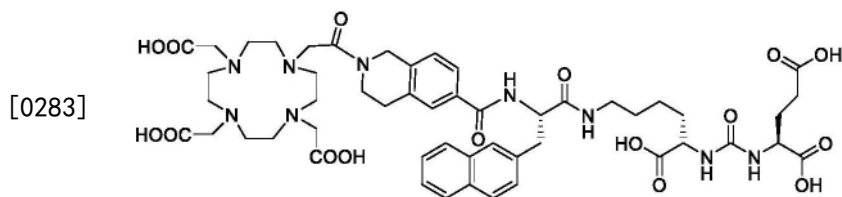
[0279] 将中间体E2-1加入到反应瓶中,用25%六氢吡啶/DMF (体积比) 脱除其Fmoc保护基,再过滤,用DMF洗涤3-5次,将洗涤干燥的化合物加入到含有DMF的反应瓶中,分别加入2倍当量的DOTA-Tris (t-Bu) ester,2倍当量HOBt和2倍当量DIC,在室温下搅拌2.0小时,以茚三酮检测显示深蓝色为检测方法,反应完全后,过滤,用DMF洗涤3-5次得到中间体化合物E2-3;

[0280] 3) 化合物E2的合成:

[0281] 在含有中间体E2-3的反应瓶中加入切割试剂(三氟乙酸:H₂O:三异丙基硅烷=90:5:5,v/v)将目标多肽从树脂上裂解下来并除去侧链保护基(30℃下切割3小时)。滤液加入到大量冷的无水乙醚中使多肽沉淀析出,离心。用乙醚洗涤数次后干燥,即得到多肽粗品,采用反相高效液相色谱仪对粗品进行制备纯化得到化合物E2。色谱柱型号:Agela C18 (10 μ m, 100 Å, 50 \times 250mm)。色谱操作条件:流动相A为(含0.05%三氟乙酸,2%乙腈的水溶液),流动相B为90%乙腈水溶液,25分钟内从0%B到100%B)。流速为每分钟25毫升,紫外检测波长220纳米。冻干溶剂后得到蓬松状态的多肽纯品,其化学结构由MALDI-TOF质谱进行表征,而

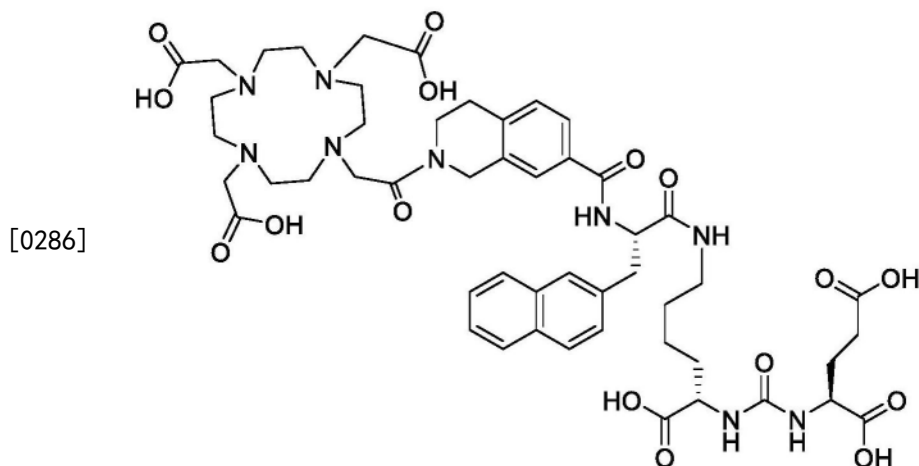
其纯度则由分析型高效液相色谱仪 (Agela C18-10×250mm, 流速: 每分钟1毫升) 测试, 流动相A为(含0.05%三氟乙酸, 2%乙腈的水溶液), 流动相B为90%乙腈水溶液, (10分钟内从0%B到100%B)。MS: $[M+1]^+ = 1054.6$, $[M+Na]^+ = 1075.8$

[0282] 实施例3:化合物E3的合成



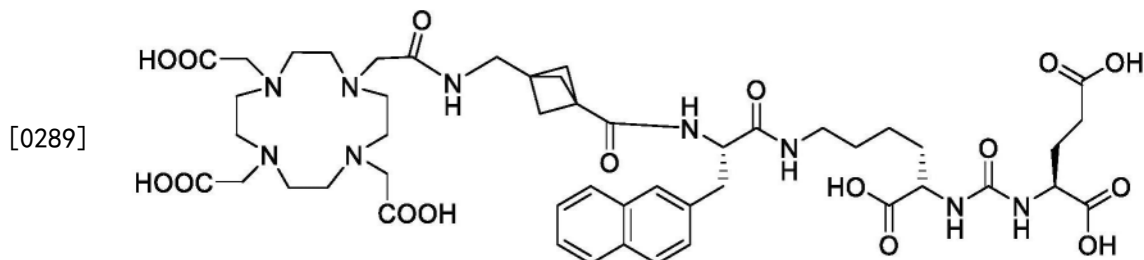
[0284] 使用通用合成方法C,D均可得到化合物E3;MS: $[M+1]^+ = 1062.1$, $[M+Na]^+ = 1084.7$

[0285] 实施例4:化合物E4的合成



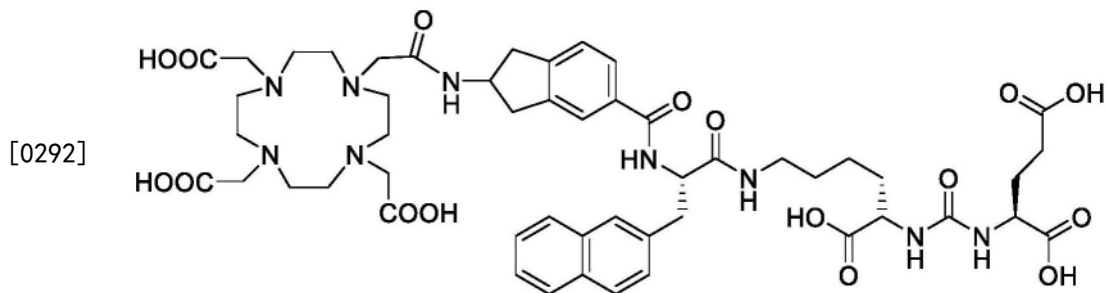
[0287] 使用通用合成方法C得到化合物E4:

[0288] 实施例5:化合物E5的合成



[0290] 使用通用合成方法D得到化合物E5; MS: $[M+1]^+ = 1027.6$, $[M+Na]^+ = 1049.8$

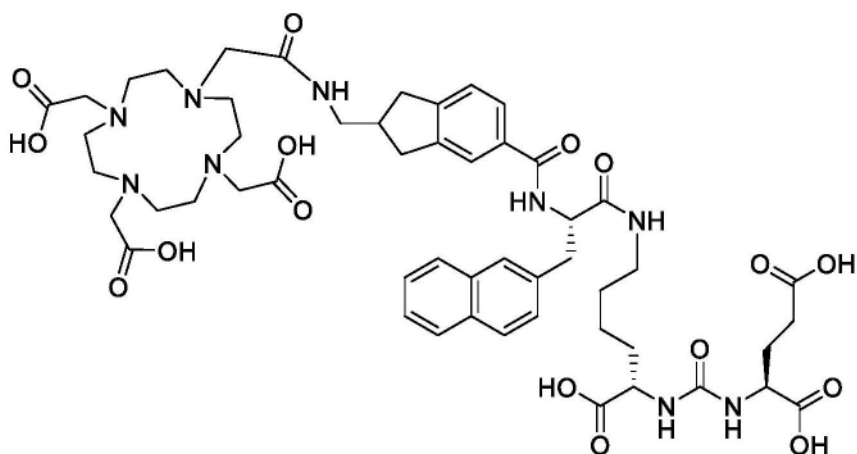
[0291] 实施例6:化合物E6的合成



[0293] 使用通用合成方法C,D均可得到化合物E6;MS: $[M+1]^+ = 1063.5$, $[M+Na]^+ = 1085.4$

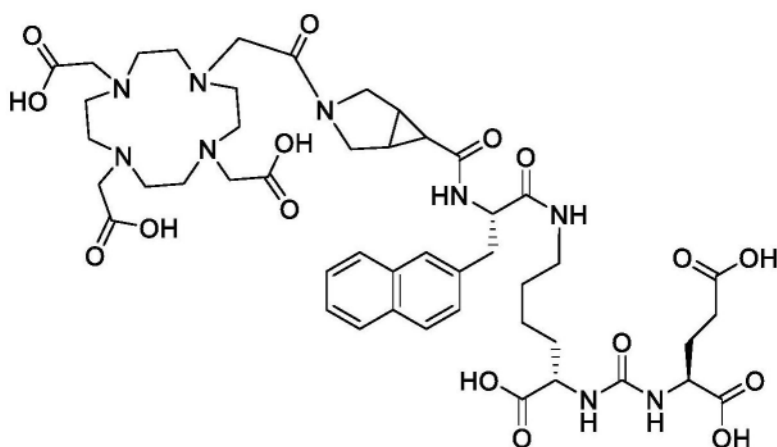
[0294] 实施例7:化合物E7的合成

[0295]

[0296] 使用通用合成方法D得到化合物E7;MS: $[M+1]^+ = 1077.2$

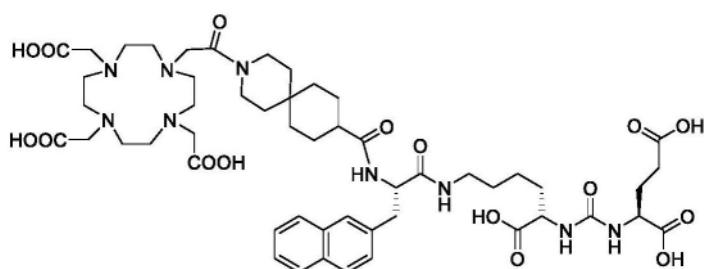
[0297] 实施例8:化合物E8的合成

[0298]

[0299] 使用通用合成方法D得到化合物E8;MS: $[M+1]^+ = 1013.07$

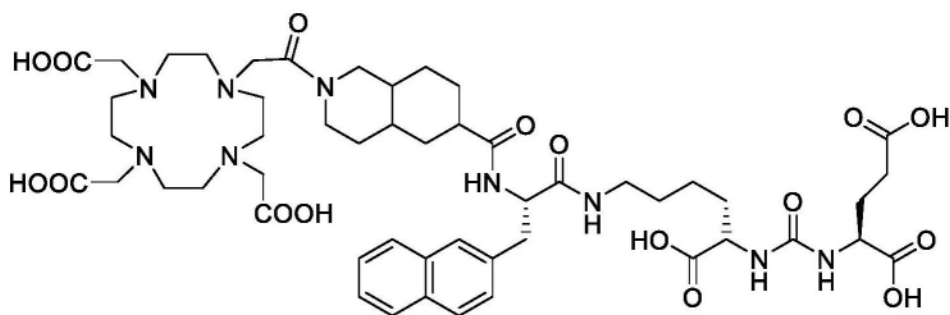
[0300] 实施例9:化合物E9的合成

[0301]

[0302] 使用通用合成方法D得到化合物E9;MS: $[M+1]^+ = 1084.2$, $[M+Na]^+ = 1105.3$

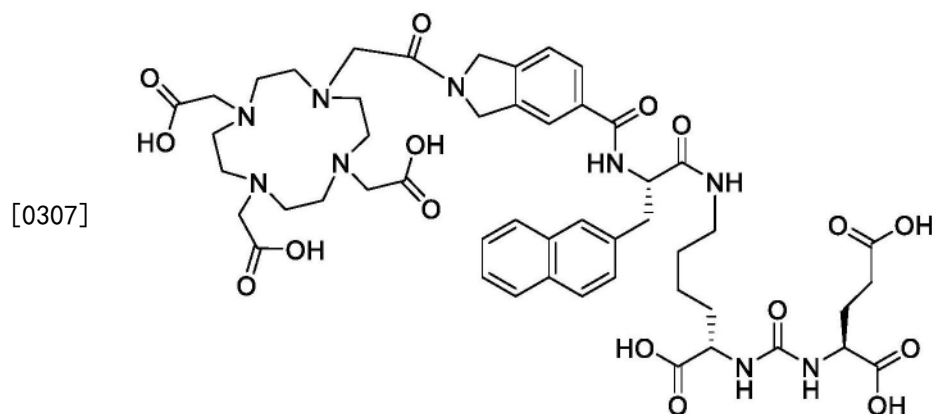
[0303] 实施例10:化合物E10的合成

[0304]



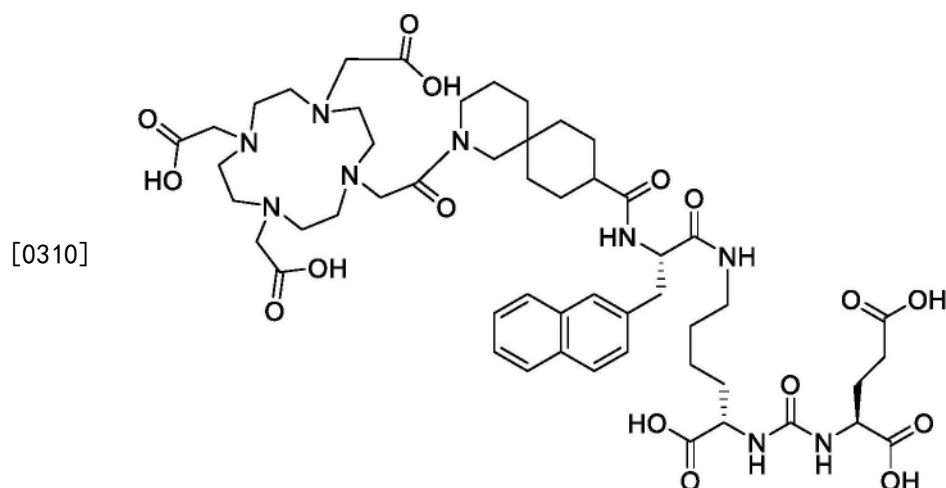
[0305] 使用通用合成方法D得到化合物E10;MS: $[M+1]^+ = 1069.5$, $[M+Na]^+ = 1090.5$

[0306] 实施例11:化合物E11的合成



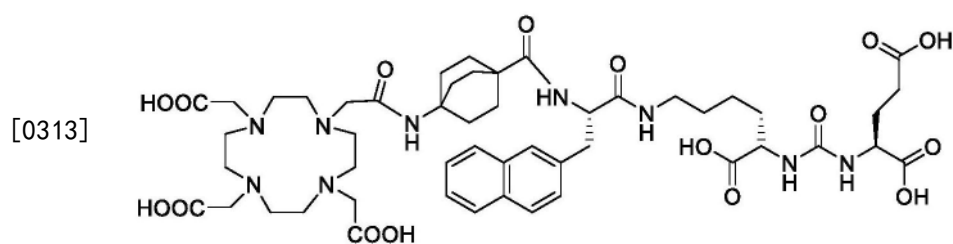
[0308] 使用通用合成方法C得到化合物E11;MS: $[M+1]^+ = 1048.4$

[0309] 实施例E12:化合物E12的合成



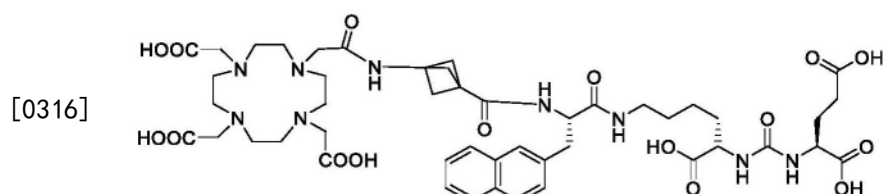
[0311] 使用通用合成方法D得到化合物E12;MS: $[M+1]^+ = 1082.5$

[0312] 实施例13:化合物E13的合成



[0314] 使用通用合成方法D得到化合物E13;MS: $[M+1]^+ = 1055.2$, $[M+Na]^+ = 1076.5$

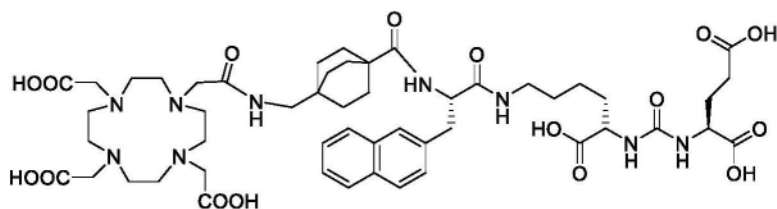
[0315] 实施例14:化合物E14的合成



[0317] 使用通用合成方法D得到化合物E14;MS: $[M+1]^+ = 1013.1$, $[M+Na]^+ = 1034.4$

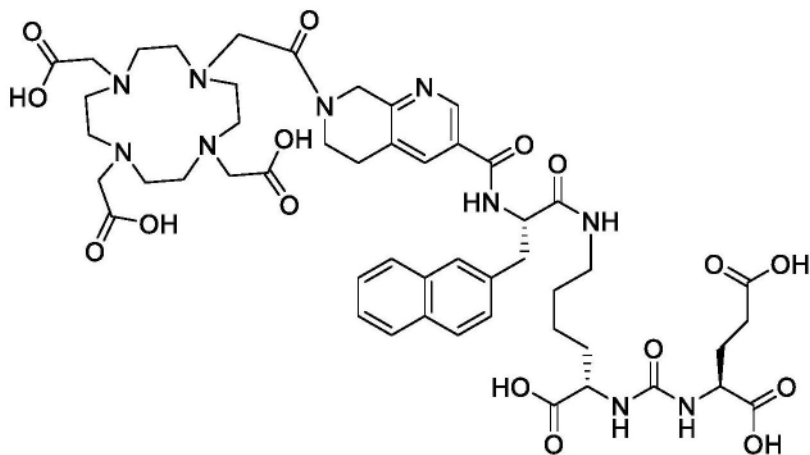
[0318] 实施例15:化合物E15的合成

[0319]

[0320] 使用通用合成方法D得到化合物E15;MS: $[M+1]^+ = 1069.1$, $[M+Na]^+ = 1090.5$

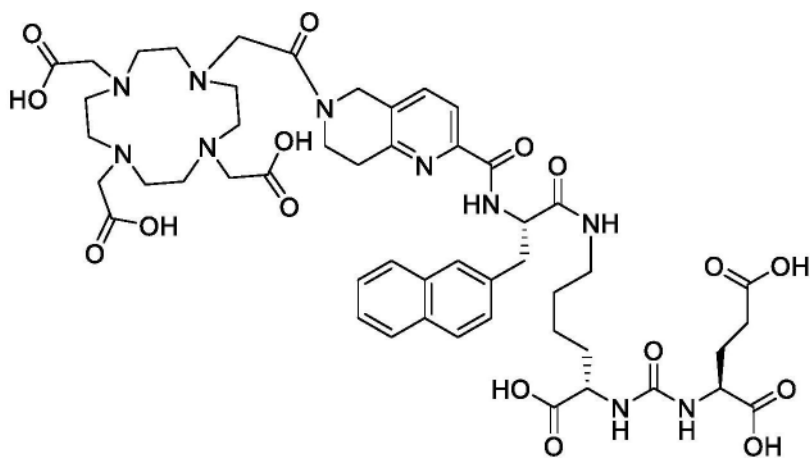
[0321] 实施例16:化合物E16的合成

[0322]

[0323] 使用通用合成方法D得到化合物E16;MS: $[M+1]^+ = 1063.4$

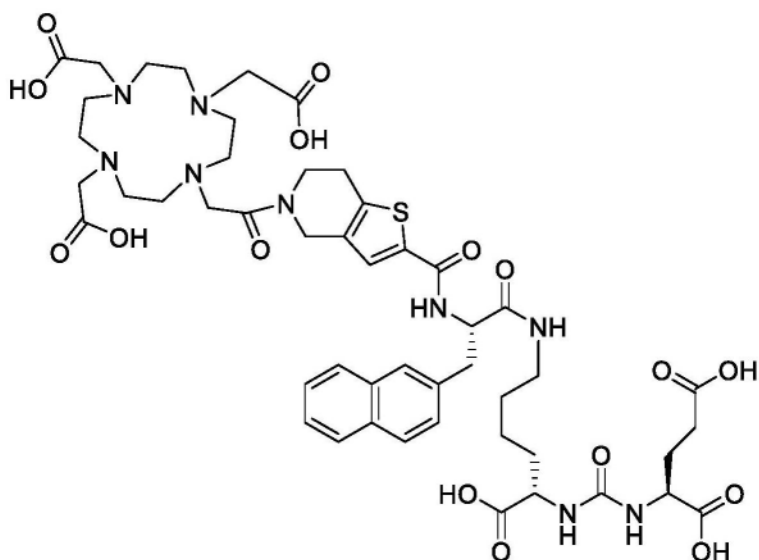
[0324] 实施例17:化合物E17的合成

[0325]

[0326] 使用通用合成方法C得到化合物E17;MS: $[M+1]^+ = 1063.5$

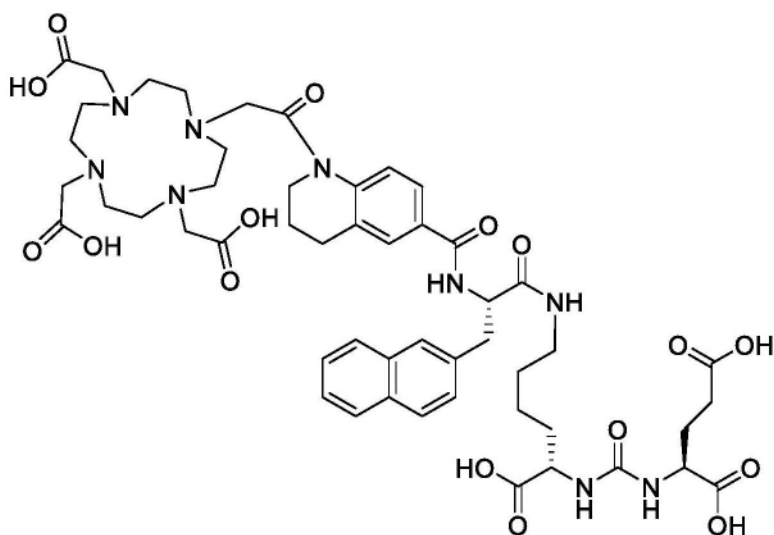
[0327] 实施例18:化合物E18的合成

[0328]

[0329] 使用通用合成方法C得到化合物E18;MS: $[M+1]^+ = 1068.6$

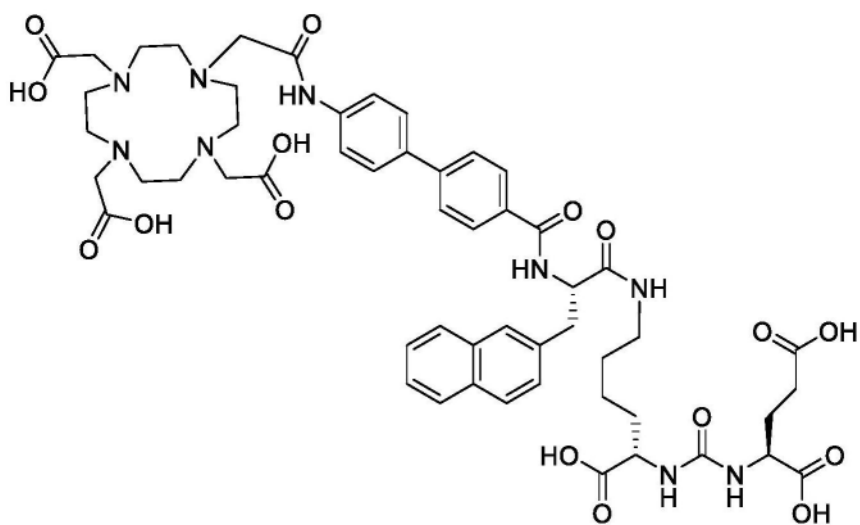
[0330] 实施例19:化合物E19的合成

[0331]

[0332] 使用通用合成方法D得到化合物E19;MS: $[M+1]^+ = 1063.2$

[0333] 实施例20:化合物E20的合成

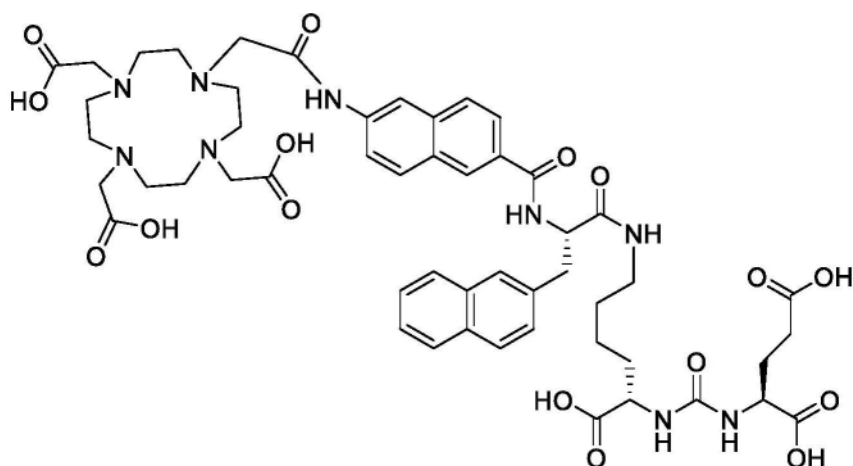
[0334]



[0335] 使用通用合成方法D得到化合物E20;MS: $[M+1]^+ = 1099.4$

[0336] 实施例21:化合物E21的合成

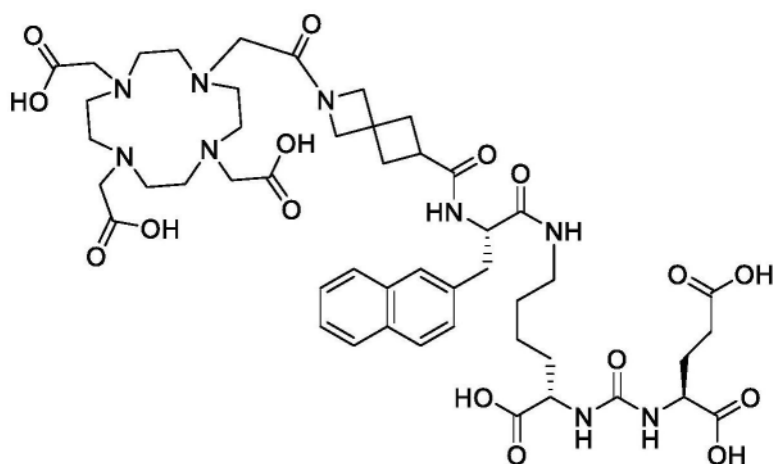
[0337]



[0338] 使用通用合成方法D得到化合物E21;MS: $[M+1]^+ = 1073.5$

[0339] 实施例22:化合物E22的合成

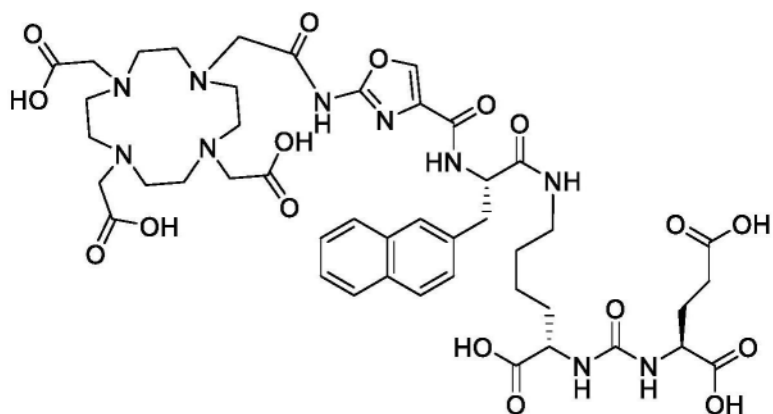
[0340]



[0341] 使用通用合成方法D得到化合物E22;MS: $[M+1]^+ = 1026.5$

[0342] 实施例23:化合物E23的合成

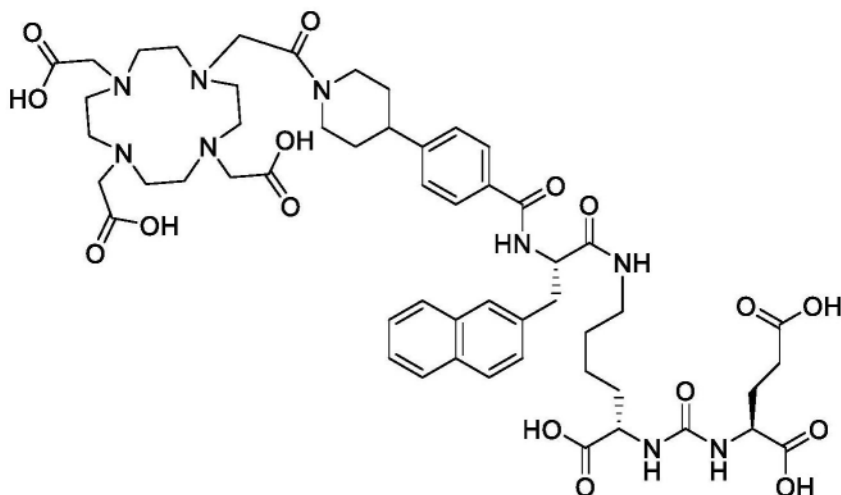
[0343]



[0344] 使用通用合成方法C得到化合物E23;MS: $[M+1]^+ = 1014.1$

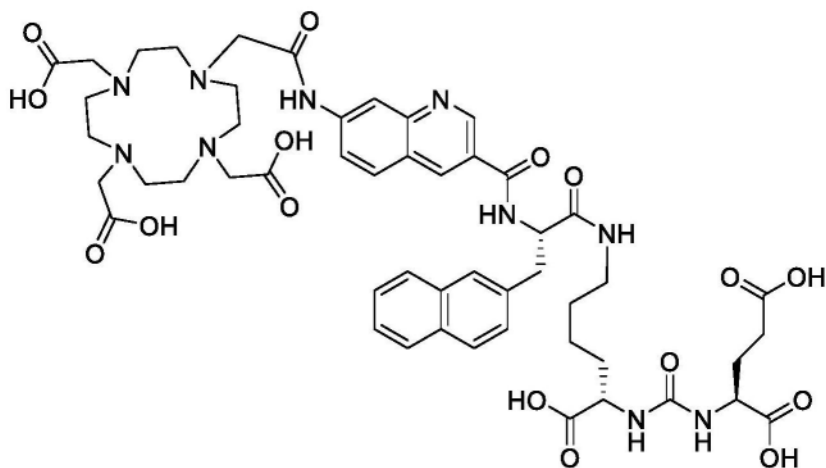
[0345] 实施例24:化合物E24的合成

[0346]

[0347] 使用通用合成方法C得到化合物E24;MS: $[M+1]^+ = 1090.5$

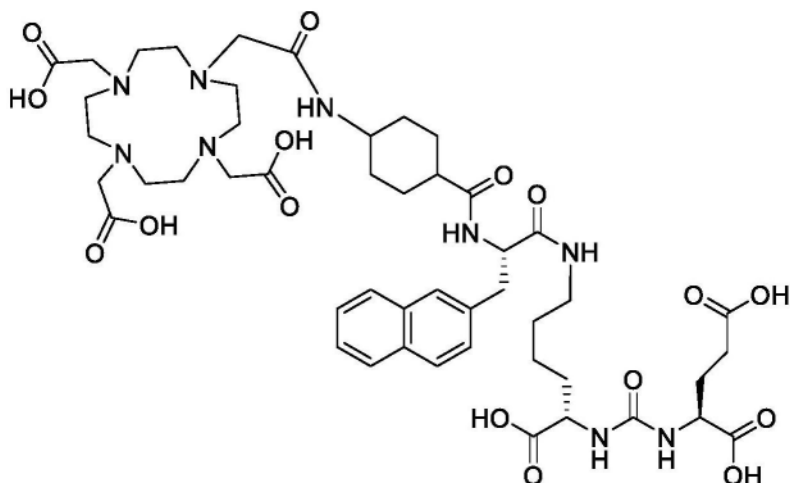
[0348] 实施例25:化合物E25的合成

[0349]

[0350] 使用通用合成方法D得到化合物E25;MS: $[M+1]^+ = 1073.5$

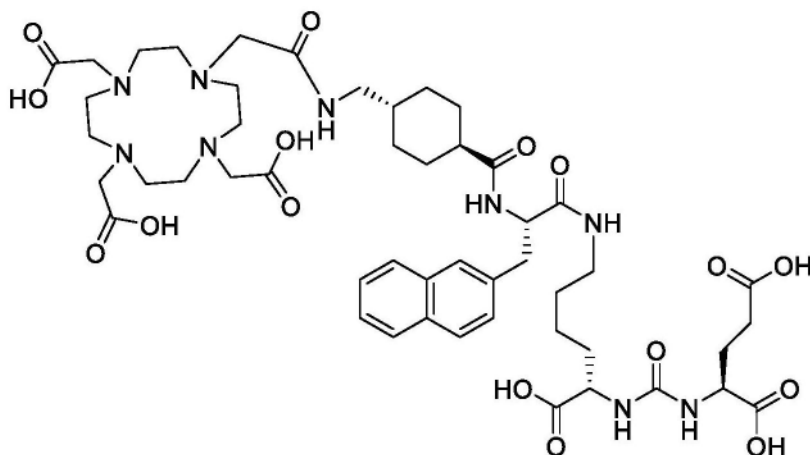
[0351] 实施例E26:化合物E26的合成

[0352]

[0353] 使用通用合成方法D得到化合物E26;MS: $[M+1]^+ = 1029.1$

[0354] 实施例27:参比化合物PSMA-617的合成

[0355]

**PSMA-617**

[0356] 使用通用合成方法D得到化合物PSMA-617;MS: $[M+1]^+ = 1043.1$

[0357] 所有化合物的制备方法及其表征总结如表1所示

[0358] 表1合成化合物方法及其表征

[0359]

化合物	合成方法	HPLC t_r (min)	MS $[M+1]^+$
E1	C	25.90 ³	1080.1
E2	D	12.83 ²	1055.1
E3	C, D	11.82 ²	1062.5
E4	C	12.45 ²	1062.5

[0360]

E5	D	13.89 ²	1013.2
E6	C, D	12.16 ²	1049.2
E7	D	7.34 ¹	1077.2
E8	D	6.17 ¹	1013.07
E9	D	14.71 ²	1083.2
E10	D	13.62 ²	1069.2
E11	C	11.47 ²	1048.4
E12	D	12.42 ²	1082.5
E13	D	11.67 ²	1055.2
E14	D	13.89 ²	1013.1
E15	D	12.85 ²	1069.2
E16	D	10.14 ²	1064.1
E17	C	11.36 ²	1064.1
E18	C	11.39 ²	1068.6
E19	D	12.05 ²	1063.2
E20	D	7.63 ¹	1099.4
E21	D	12.27 ²	1073.5
E22	D	9.66 ²	1026.5
E23	C	12.11 ²	1014.1
E24	C	13.65 ²	1090.5
E25	D	9.96 ²	1073.5
E26	D	9.78 ²	1029.1
PSMA-617	D	12.08 ²	1043.1

[0361] ¹表示采用LCMS检测方法1

[0362] LCMS检测方法1,化合物的表征由MS来进行,而其纯度则由分析型高效液相色谱仪(Agela C18-10×250mm,流速:每分钟1毫升)测试,流动相A为(含0.05%三氟乙酸,2%乙腈的水溶液),流动相B为90%乙腈水溶液,检测波长为220nm。(10分钟内从0%B到100%B)。

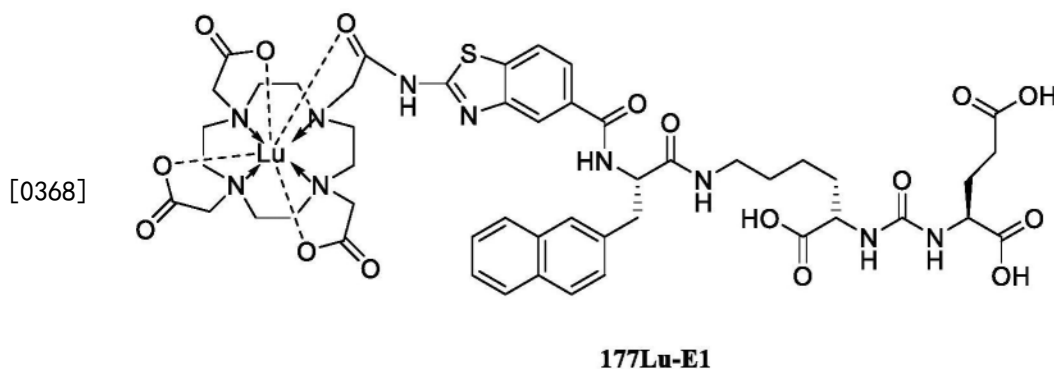
[0363] ²表示采用LCMS检测方法2

[0364] LCMS检测方法2,化合物的表征由MS来进行,而其纯度则由分析型高效液相色谱仪(Agela C18-10×250mm,流速:每分钟1毫升)测试,流动相A为(含0.05%三氟乙酸,2%乙腈的水溶液),流动相B为90%乙腈水溶液,(25分钟内从0%B到100%B)。

[0365] ³表示采用LCMS检测方法3

[0366] LCMS检测方法2,化合物的表征由MS来进行,而其纯度则由分析型高效液相色谱仪(Agela C18-10×250mm,流速:每分钟1毫升)测试,流动相A为(含0.05%三氟乙酸,2%乙腈的水溶液),流动相B为90%乙腈水溶液,(35分钟内从8%B到43%B),检测器波长为220nm。

[0367] 实施例28:金属络合物¹⁷⁷Lu-E1合成



[0369] 通用合成方法E:

[0370] 1) 称取醋酸钠4.1g,加入45mL超纯水,完全溶解后,用冰醋酸调pH至4.0,再补超纯水至50mL,得1M的醋酸钠溶液。打开金属浴反应器,预热至95℃。

[0371] 2) 分别称量前体化合物E1 (1mg),分别加入1000μL的醋酸钠溶液,充分溶解后得1μg/μL的前体溶液。取前体溶液10μL (10μg),再加入240μL的醋酸钠溶液稀释。然后分别加入250μCi的¹⁷⁷LuCl₃溶液,混匀后置于95℃的反应器上反应30min,使用C18 Sep-Pak进行纯化。

[0372] 3) 称取EDTA钠盐0.5g,加入50mL生理盐水,充分溶解,得1%EDTA钠盐水溶液。取¹⁷⁷LuCl₃溶液2μL,点在瞬时薄层色谱层析硅胶板上距底部1cm处,吹干。取反应后的溶液2μL,点在瞬时薄层色谱层析硅胶板距上底部1cm处,吹干。以0.5mL的1%EDTA钠盐溶液为展开剂,将硅胶板底部置于玻璃试管的展开剂中,硅胶板底部伸入展开剂液面不超过5mm。盖上橡胶塞,待展开剂展开至9-10cm时取出硅胶板,吹干。γ 扫描仪扫描硅胶板,对比¹⁷⁷LuCl₃溶液和反应后的溶液,通过峰面积计算放化纯度和标记率。

[0373] 如表2所示,¹⁷⁷LuCl₃溶液在展开剂中展开至硅胶板顶部。

[0374] 表2:区域:¹⁷⁷Lu检测器:PMT

名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)
区域 1	79.6	97.8	0.988	2284	100.00	95.17
1 峰				2284	100.00	95.17

[0376] 总面积:2400Counts

[0377] 平均背景:0Counts

[0378] 如表3所示,标记化合物¹⁷⁷Lu-E1在展开剂中只能展开至硅胶板底部,其放化纯度为96.0%,标记率也是100%。

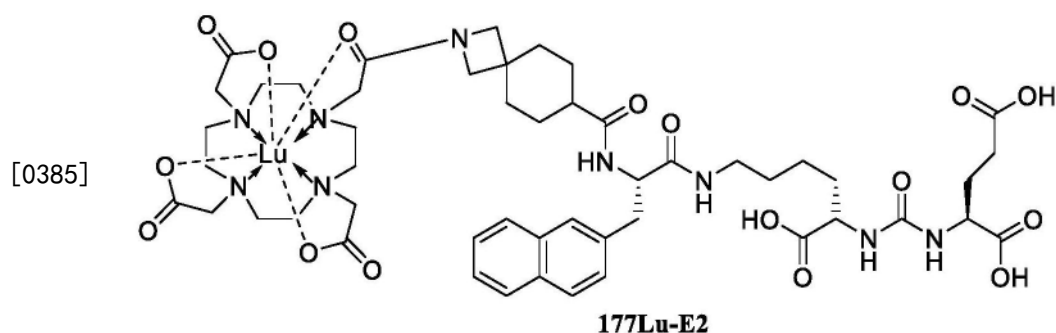
[0379] 表3:区域:¹⁷⁷Lu检测器:PMT

名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)
区域 1	10.6	30.8	0.163	2386	100.00	96.91
1 峰				2386	100.00	96.91

[0382] 总面积:2462Counts

[0383] 平均背景:0Counts

[0384] 实施例29:金属络合物 ^{177}Lu -E2的合成



[0386] 使用通用合成方法E,得到放化纯为97.4%的 ^{177}Lu -E2如表4所示,标记率为100%。

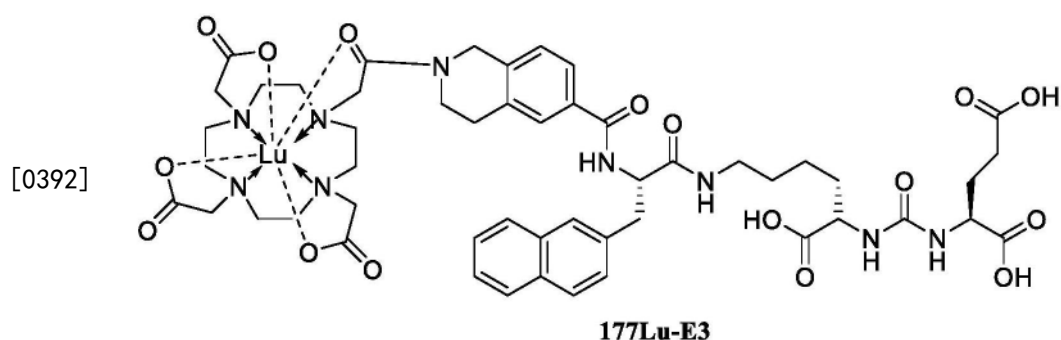
[0387] 表4:区域: ^{177}Lu 检测器:PMT

名称	开始	结束	比移值	面积	%ROI	%总占比
	(mm)	(mm)	(RF)	(Counts)	(%)	(%)
区域 1	5.2	21.8	0.040	3367	100.00	97.42
1 峰				3367	100.00	97.42

[0389] 总面积:3456Counts

[0390] 平均背景:0Counts

[0391] 实施例30:金属络合物 ^{177}Lu -E3的合成



[0393] 使用通用合成方法E,得到放化纯为98.2%的 ^{177}Lu -E3如表5所示,标记率为100%。

[0394] 表5:区域: ^{177}Lu 检测器:PMT

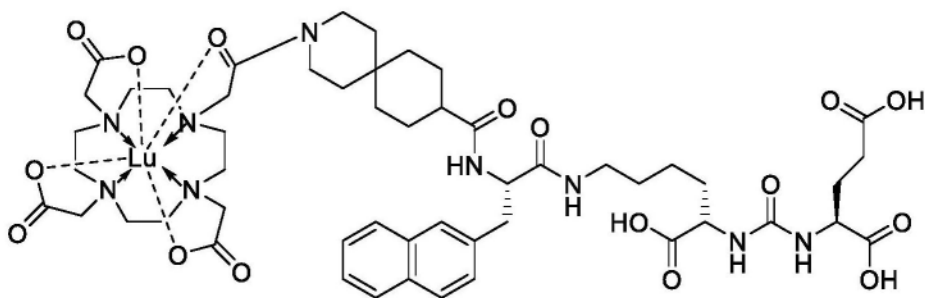
名称	开始	结束	比移值	面积	%ROI	%总占比
	(mm)	(mm)	(RF)	(Counts)	(%)	(%)
区域 1	4.8	20.8	0.033	4420	100.00	98.20
1 峰				4420	100.00	98.20

[0396] 总面积:4501Counts

[0397] 平均背景:0Counts

[0398] 实施例31:金属络合物 ^{177}Lu -E9的合成

[0399]

**¹⁷⁷Lu-E9**[0400] 使用通用合成方法E,得到放化纯为98.4%的¹⁷⁷Lu-E9如表6所示,标记率为100%。[0401] 表6:区域:¹⁷⁷Lu检测器:PMT

[0402]

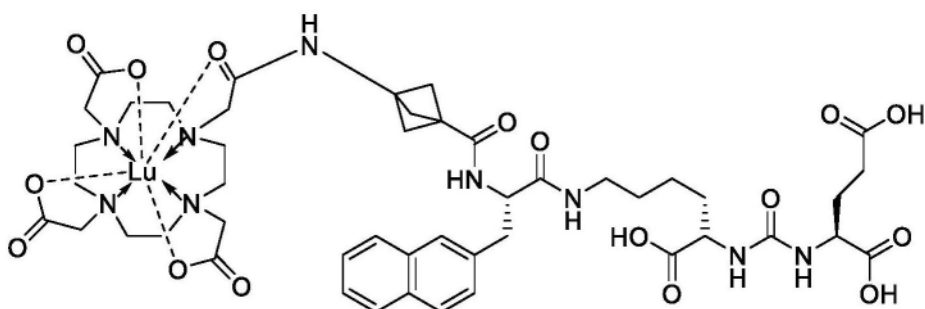
名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)
区域 1	7.2	23.6	0.078	5019	100.00	98.35
1 峰				5019	100.00	98.35

[0403] 总面积:5103Counts

[0404] 平均背景:0Counts

[0405] 实施例32:金属络合物¹⁷⁷Lu-E14的合成

[0406]

**¹⁷⁷Lu-E14**[0407] 使用通用合成方法E,得到放化纯为98.5%的¹⁷⁷Lu-E14如表7所示,标记率为100%。[0408] 表7:区域:¹⁷⁷Lu检测器:PMT

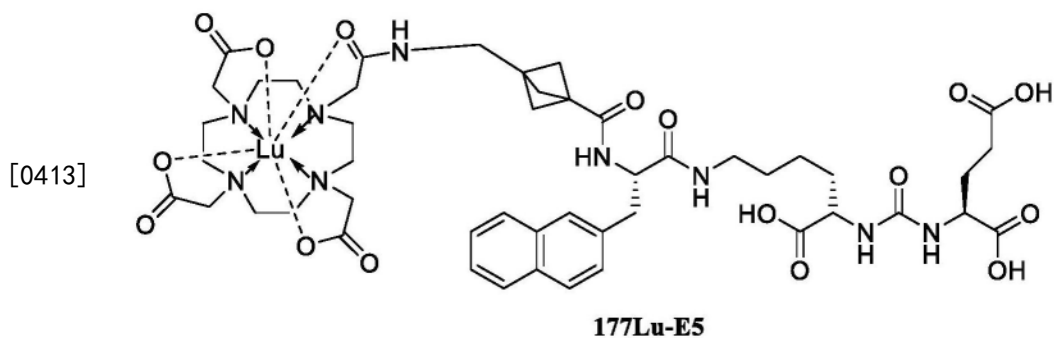
[0409]

名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)
区域 1	6.8	25.2	0.080	5697	100.00	98.53
1 峰				5697	100.00	98.53

[0410] 总面积:5782Counts

[0411] 平均背景:0Counts

[0412] 实施例33:金属络合物¹⁷⁷Lu-E5的合成



[0414] 使用通用合成方法E,得到放化纯为96.8%的¹⁷⁷Lu-E5如表8所示,标记率为100%。

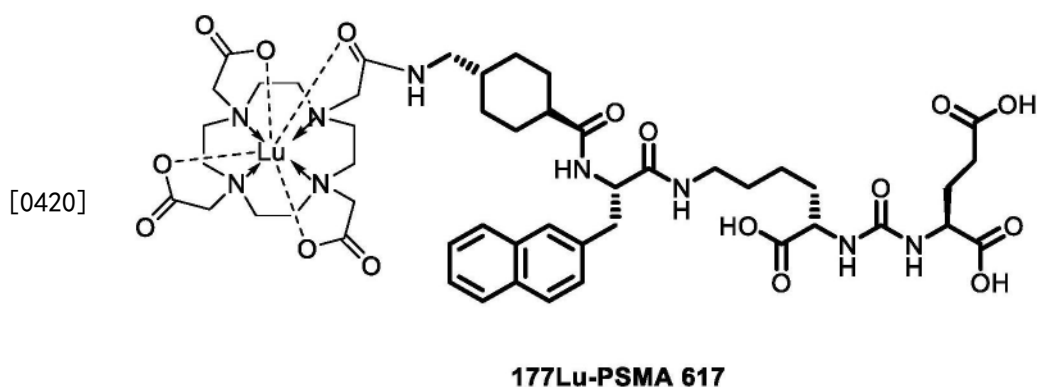
[0415] 表8:区域:¹⁷⁷Lu检测器:PMT

	名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)
[0416]	区域 1	0.2	30.4	-0.013	22956	100.00	96.76
	1 峰				22956	100.00	96.76

[0417] 总面积:23725Counts

[0418] 平均背景:0Counts

[0419] 实施例34:金属络合物¹⁷⁷Lu-PSMA-617的合成



[0421] 使用通用合成方法E,得到放化纯为98.9%的¹⁷⁷Lu-PSMA-617如表9所示,标记率为100%。

[0422] 表9:区域: ^{177}Lu 检测器:PMT

	名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)
[0423]	区域 1	0.0	30.8	0.003	12598	99.14	98.00
	区域 2	82.0	94.0	0.970	110	0.86	0.85
	2 峰				12708	100.00	98.85

[0424] 总面积:12855Counts

[0425] 平均背景:0Counts

[0426] 实施例35:化合物⁶⁸Ga的标记实验

[0427] 将所选择的E系列化合物用DMSO溶解,制成为1mg/mL的溶液,取出部分并用PBS稀

释为浓度为0.1mg/mL的溶液备用。用5mL 0.1M HCl分段淋洗锆镓发生器,取活度最高部分(0.5mL),加入0.5mL的pH=4.5无金属醋酸钠缓冲液,以1.5mL离心管为反应器,加入一定量前体(0.1mg/mL),旋涡混匀10s,95℃800rpm加热15min,冷却至室温,将反应液通过用无水乙醇和水活化的C18小柱,收集标记的组分备用。用TLC方法检测标记化合物的放化纯度。

[0428] 效果例1PSMA阳性细胞LNCap对标记后化合物摄取实验

[0429] 复苏LNCap细胞(商城北纳创联生物科技有限公司,河南省信阳市商城县城关镇产业集聚区工业园区)并传代扩增,待细胞扩增至足够量,以 1×10^4 个细胞/孔的密度接种于24孔板中。细胞长至80%-90%融合时进行摄取实验。

[0430] 将上述标记的化合物 ^{177}Lu -E1、 ^{177}Lu -E2、 ^{177}Lu -E3、 ^{177}Lu -E5、 ^{177}Lu -E9、 ^{177}Lu -E14和 ^{177}Lu -PSMA-617用无血清培养基稀释成10000、1000、100、10、1、0.1和0nM。取稀释后的溶液1mL加至24孔板中,37℃孵育0.5h。弃去上清,用PBS洗细胞3次。每孔加入1M的NaOH溶液250 μL ,吹打细胞至完全溶解并转移至闪烁瓶中。每孔再次加入NaOH溶液250 μL ,清洗孔底并转移至闪烁瓶中。每个闪烁瓶中加入2mL闪烁液并充分摇匀。液体闪烁计数器检测每个瓶子的放射性计数。LNCap细胞对不同浓度的前体化合物摄取情况如下表所示:

	0 nM (cpm)	0.1 nM (cpm)	1 nM (cpm)	10 nM (cpm)	100 nM (cpm)	1000 nM (cpm)	10000 nM (cpm)
^{177}Lu -E1	47	39	169	77	121	331	1595
^{177}Lu -E2	47	29	91	344	596	775	1328
^{177}Lu -E3	47	48	95	346	555	903	3150
^{177}Lu -E5	47	52	70	271	420	520	880
^{177}Lu -E9	47	56	55	84	140	405	1194
^{177}Lu -E14	47	28	82	220	345	479	362
^{177}Lu PSMA-617	47	49	67	225	389	599	1625

[0432] 效果例2 ^{177}Lu 标记络合物在SD大鼠体内的代谢实验

[0433] SD大鼠18只(杭州子源实验动物科技有限公司),雄性,体重180-200g,随机分成6组,每组3只。每只分别尾静脉注射标记后的前体化合物10 μCi ,给药后5min、0.5h、1h、2h、4h、8h和24h眼眶采血250 μL 至抗凝管中。3000rpm离心10min,取血浆100 μL 至闪烁瓶中。每个闪烁瓶中加入2mL闪烁液并充分摇匀。液体闪烁计数器检测每个瓶子的放射性计数。

[0434] 标记后的化合物在SD大鼠体内的代谢情况如下表所示:

化合物	大鼠编号	0.08333333 3 h (cpm)	0.5 h (cpm)	1 h (cpm)	2 h (cpm)	4 h (cpm)	8 h (cpm)	24 h (cpm)
))))))

[0436]

¹⁷⁷Lu-E1	1	28305	9829	3505	615	163	174	151
	2	17143	8252	3389	1288	315	179	169
	3							
	MEAN	22724	9041	3447	952	239	177	160
¹⁷⁷Lu-E2	4	37703	18427	7473	1863	296	178	167
	5	41406	15030	5428	1189	219	190	170
	6							
	MEAN	39555	16729	6451	1526	258	184	169
¹⁷⁷Lu-E3	13	26791	10681	3448	539	178	154	191
	14	31372	8675	3676	559	135	191	175
	15	27797	8026	2916	458	181	184	179
	MEAN	28653	9127	3347	519	165	176	182
¹⁷⁷Lu-E9	19	30764	10391	4483	892	210	171	164
	20	38134	12249	4139	652	196	184	162
	21	30001	8575	2519	346	197	161	183
	MEAN	32966	10405	3714	630	201	172	170
¹⁷⁷Lu-E14	7	42150	18047	7200	1415	203	201	196
	8	41058	18268	6304	1686	198	206	175
	9	45756	18614	6154	1863	259	203	159
	MEAN	42988	18310	6553	1655	220	203	177
¹⁷⁷Lu-PSMA-617	10	24449	9783	3865	679	207	188	173
	11	23276	13738	6988	1346	219	187	176
	12	22010	14589	7736	1544	225	170	178
	MEAN	23245	12703	6196	1190	217	182	176

[0437] 效果例3SPECT影像

[0438] 将100 μ Ci ¹⁷⁷Lu标记的¹⁷⁷Lu-E3和¹⁷⁷Lu-PSMA-617分别经尾部静脉注入携带LNCaP PSMA阳性肿瘤的小鼠(江苏华景分子影像与药物研究院有限公司),小鼠用2%异氟烷/98%氧气实施麻醉进行SPECT影像对比研究,其结果见表10和表11。从表10和表11可以看出,较¹⁷⁷Lu-PSMA-617而言,¹⁷⁷Lu-E3在进入动物体内后,可迅速分布至各器官,其代谢主要是通过肾进行排泄,随时间进行,¹⁷⁷Lu-E3在PSMA阳性肿瘤内的累计大大高于注射¹⁷⁷Lu-PSMA-617的参照动物。

[0439] 表10

[0440]

¹⁷⁷Lu-E3	1h	4h	8h	1d	3d
	Averaged	Averaged	Averaged	Averaged	Averaged

[0441]

	(%ID/cc)	(%ID/cc)	(%ID/cc)	(%ID/cc)	(%ID/cc)
肿瘤	23.56	28.79	31.79	34.01	32.84
心脏	6.44	2.41	1.39	3.23	2.03
肝	3.08	2.03	2.54	1.94	1.80
肾	165.36	129.55	87.74	8.03	3.74
肺	5.52	3.26	1.82	2.71	2.68

[0442] 表11

[0443]

¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	1h	4h	8h	1d	3d
	Averaged	Averaged	Averaged	Averaged	Averaged
	(%ID/cc)	(%ID/cc)	(%ID/cc)	(%ID/cc)	(%ID/cc)
肿瘤	19.42	10.68	9.4	2.19	4.76
心脏	1.59	1.47	0.53	1.45	0.46
肝	1.61	1.27	1.04	1.43	0.96
肾	58.17	8.37	4.35	1.16	1.55
肺	3.30	1.54	0.86	0.85	3.74

[0444] 效果实施例4. 化合物与PSMA蛋白in vitro结合和力测试:

[0445] Biacore 8K(Cytiva) 仪器用于检测PSMA蛋白(Sinobiological)的配体结合。在SA芯片上捕获PSMA蛋白。在固定配体之前(流动路径1、2,流速为10 μ L/min),用流动缓冲液在流动路径2上固定PSMA蛋白(10 μ g/ml,流速为5 μ L/min,注射时间为600s),在50mM NaOH中连续注入三次1M NaCl,调节传感器表面。在每次配体注射后,包括在1M NaCl和50mM NaOH中使用异丙醇进行额外清洗(流动路径1、2,流速为10 μ L/min,注射时间为60s)。

[0446] 所有化合物溶解在100%二甲基亚砜中并稀释至10mM,然后在分析缓冲液(PBS,pH 7.4,1mM TCEP(三-(2-羟乙基)膦),0.05%P20,2%二甲基亚砜)中以适当的最高浓度稀释。使用以下条件运行分析物:15 $^{\circ}$ C分析温度,分析步骤=全部设置为LMW动力学;循环类型=单循环(90s接触时间,1800s分离时间,30 μ L/min流速,流道1,2);流道检测=2-1)。使用Biacore Insight评估软件进行数据评估,数据适合1:1绑定模型。

[0447] Biacore结果见12表: $pK_D = -\log K_D$,其中 K_D 是用Biacore测得的化合物对PSMA蛋白的结合力。用 $K_D(M) = K_d(1/s)/K_a(1/Ms)$ 来表达。

[0448] 表12化合物对PSMA蛋白结合力

[0449]

化合物	pK_D
E1	-
E2	9.64
E3	9.26
E4	9.57

[0450]

E5	-
E6	-
E7	-
E8	9.49
E9	9.55
E10	-
E11	-
E12	-
E13	12.46
E14	-
E15	-
E16	-
E17	-
E18	12.28
E19	-
E20	12.46
E21	9.82
E22	10.00
E23	-
E24	15.53
E25	10.15
E26	9.44
PSMA-617	11.69

[0451] 上述测试的结果显示以芳香稠环,桥环碳环,仲胺化合物作为连接子而得到的PSMA抑制剂不仅具有良好的针对PSMA蛋白的生物活性,而且与参照物PSMA-617相比有数个化合物表现出更好的体外生物活性。

[0452] 效果实施例5.细胞结合及内吞实验:

[0453] 将对数生长期的LNCAP细胞(和元生物技术(上海)股份有限公司),制成细胞悬液,细胞密度调整为 2×10^5 /ml接种1mL至24孔细胞培养板中。37℃孵箱中培养48小时。于实验前3小时更换无血清RPMI1640培养基(NEWZERUM),吸去细胞培养液,并用PBS洗涤细胞1次。用无血清RPMI1640培养基配制32、16、8、4、1、0.5、0.1、0.02、0.01、0.002uCi/mL浓度的 ^{177}Lu -E系列化合物,弃去原培养基后每孔加1mL含有 ^{177}Lu -E系列化合物的配制溶液。板在冰上放置2小时,然后用0.5mL冰冷的PBS洗涤细胞三次,吸去洗涤液,用0.5mL 1M氢氧化钠裂解细胞,用0.5mL PBS洗涤2次,收集氢氧化钠(0.5mL)和PBS(0.5mL \times 2)溶液,测定摄取计数。

[0454] 细胞结合实验的结果如图1。由图1可知细胞结合实验表明所测试的化合物具有良好的与PSMA细胞结合的能力,尤其是化合物E26具有优异的细胞结合率。

[0455] 细胞内吞的实验:将对数生长期的LNCAP细胞(商城北纳创联生物科技有限公司),制成细胞悬液,细胞密度调整为和 1×10^5 /mL接种1mL至12孔细胞培养板中。37℃孵箱中培养48小时。于实验前3小时更换无血清1640培养基。吸去细胞培养液,用PBS洗涤细胞1次。

[0456] 将用 ^{177}Lu 标记的E系列化合物和参照化合物PSMA-617的液体用生理盐水(含0.05%BSA)配制成47.36MBq($\sim 1280\text{uci}$)/mL的溶液。用无血清培养基稀释上述溶液并加入到板中,使每孔中标记化合物浓度为(5uci/孔);37℃孵箱中培养2小时,随后用冰的PBS洗涤细胞三次,吸去洗涤液,加入0.5M甘氨酸缓冲液(100mM NaCl, pH2, 8, 盐酸调节),孵育10分钟并用0.5M甘氨酸缓冲液洗涤细胞三次,吸去洗涤液,并收集,用0.5mL 1M氢氧化钠裂解细胞,用0.5mL PBS洗涤2次,收集氢氧化钠(0.5mL)和PBS(0.5mL $\times 2$)溶液,测定摄取计数

[0457] 图2显示了细胞内吞实验的结果,结合上述实例的结果,E系列化合物不仅具有较高的细胞亲和力,而且在37℃的内吞实验中也表现出了比参照化合物PSMA-617具有更易被细胞内吞的性质。内吞性能对于标记化合物在肿瘤细胞内的吸收和滞留具有重要意义,因为它直接影响到含放射性物质的化合物在肿瘤治疗方面的应用。

[0458] 效果实施例6.E系列化合物特异性实验

[0459] 将 ^{68}Ga -E3放射性标记化合物从PSMA阳性(22RV1)荷瘤小鼠(江苏华景分子影像与药物研究院有限公司)的尾部静脉注入(约7.4MBq/鼠,比活度为:22423.82KBq/ μg)(50uCi),给药后用PET/CT进行1h动态扫描、中分辨率全身CT,2h、3h静态扫描10min。从图3可以清晰看到给药后药物快速分布到动物体内,随时间药物被迅速经肾代谢并排出体内,而药物在PSMA表达的肿瘤上的富集在给药30分钟左右达到最高,随后虽逐渐被代谢,但180分钟时在肿瘤上仍有较高的 ^{68}Ga -E3富集。

[0460] 隔天,将 ^{68}Ga -E3与PSMA标样PMPA(2mg/Kg)的混合物从PSMA阳性荷瘤小鼠的尾部静脉注入(约7.4MBq/鼠,比活度为:22423.82KBq/ μg)(50uCi),给药后用PET/CT进行1h动态扫描、中分辨率全身CT,2h、3h静态扫描10min,结果详见图4。

[0461] 由于PMPA是PSMA的特异抑制剂,当其与 ^{68}Ga -E3一起给药时, ^{68}Ga -E3和PMPA迅速分布到动物体内各器官,而PMPA占据了肿瘤上的PSMA靶点,因而阻碍了 ^{68}Ga -E3与肿瘤上PSMA的结合。这个结果反映了E3具有针对PSMA高效的特异性。

[0462] 效果实施例7.cLogP的测定

[0463] 取3个EP管,各加入0.5mL饱和正辛醇和480 μL 的超纯水,然后分别加入20 μL (约1MBq)的JHP化合物和对照品溶液,振荡均匀后室温离心(2000r/min,5min,离心半径10cm),各管从脂层和水层分别取100 μL ,测量两相的每分钟放射性计数,并计算LogP值,结果取均值。

[0464] LogP的测试结果如图5显示所测试的E系列化合物均具有良好的亲水性,其中E3,E22与参照化合物PSMA-617相比具有相似的亲脂性,而E26具有更好的亲水性。另外,ClogP的数值显示所测试的化合物均具有良好的水溶性。

[0465] 效果实施例8.E化合物与血浆蛋白(PPB)结合实验

[0466] 取3个EP管,每管中分别加入血浆0.2mL和50 μL 的 ^{177}Lu 标记化合物,在37℃恒温器中温育10min后,取出分别加入到超滤管中,把超滤管在13000rpm离心45min,然后加入50 μL

生理盐水,继续离心15min。然后测量各管套管和滤过液的每分钟放射性计数,并计算PPB,记录3管的均值。 $PPB = [(上层计数 - 本底计数)] / (下清计数 + 上层计数 - 2 * 本底计数) * 100$ 。

[0467] 化合物与血浆蛋白 (PPB) 的结合率的程度对于化合物在血液内循环有重要的作用。虽然无论从化合物结构,还是从化合物的LogP结果(图6)看,E3与参照化合物PSMA-617具有类似的亲脂性,但E3表现出异常高的PPB结合率,这对于化合物在血液内的滞留具有重要意义。

[0468] 效果实施例9.E系列化合物的生物分布:

[0469] 健康大鼠的体内分布:将E放射性标记化合物从6-9周龄大的SD大鼠(杭州子源实验动物科技有限公司)的尾部静脉注入(约7.4MBq/鼠,比活度为:84200.14kBq/μg),在SD大鼠给药后的不同时间节点(0.25、0.5、1、2、4、6、24、48、72h)使用二氧化碳吸入对动物进行安乐死,安乐死后采集动物血液和16种脏器(血、肝、脾、肺、心、肌肉、胰腺、睾丸)。

[0470] 血液通过腹主动脉采血,采集后立即定量100μL到指定离心管中(称重)。脏器采集后使用去离子水清洗两次并擦干,放入事先称重的试管中,再次称重,计算样本重量,样本于采集当天进行测定。所有血液样本和组织样本使用伽马计数器测量放射性计数。

[0471] 实验结果图7表明在静脉给药后,¹⁷⁷Lu-E3可快速分布到健康大鼠的各个器官并被快速代谢出体内,其代谢的主要途径是经肾脏来完成的,在各个器官中¹⁷⁷Lu-E3的摄取量均较低,且具有良好的代谢性质。

[0472] PSMA阳性荷瘤小鼠组织分布:将6-9周左右的(nod scid)小鼠(江苏华景分子影像与药物研究院有限公司)用5x10⁶细胞的22rv1(在50%基质胶中,康宁)皮下接种在动物右侧肩部。待肿瘤生长至约150-350mm³的尺寸时,将¹⁷⁷Lu-E3放射性标记化合物从小鼠的尾部静脉注入(约7.4MBq/鼠,比活度为:22423.82KBq/μg),动物给药后分别在0.25、0.5、1、6、24、72、144、168h使用二氧化碳吸入的方式对动物进行安乐死,安乐死后采集动物血液和脏器(血、肝、脾、肺、心、肌肉、胰腺、睾丸、肿瘤)。

[0473] 血液通过腹主动脉采血,采集后立即定量100μL到指定离心管中(称重)。脏器采集后使用去离子水清洗两次并擦干,放入事先称重的试管中,再次称重,计算样本重量,样本于采集当天进行测定。所有血液样本和组织样本使用伽马计数器测量放射性计数,结果如图8。

[0474] 经静脉给药后,¹⁷⁷Lu-E3快速分布到荷瘤小鼠的各个器官,在血液中的清除速率较快,且是经肾脏代谢排出体外。¹⁷⁷Lu-E3在肿瘤里的摄取在给药2小时后达到最高,随后随时间而递减,但即使7天后,肿瘤中仍含有较高的药物浓度,另外,在非靶向器官中摄取量始终较低且很快被代谢出体内。

[0475] 效果实施例10.

[0476] 将4-5周左右的(balb/c nude,北京维通利华)小鼠用5x10⁶细胞的22rv1(在50%基质胶中,康宁)在动物右侧肩胛骨皮下接种。待肿瘤生长至约150-350mm³的尺寸时,用异氟烷麻醉后,将¹⁷⁷Lu-PSMA-617,¹⁷⁷Lu-E3,¹⁷⁷Lu-E4,¹⁷⁷Lu-E8,¹⁷⁷Lu-E16,¹⁷⁷Lu-E18,¹⁷⁷Lu-E24放射性标记化合物从小鼠的尾部静脉注入(约7.4MBq/鼠,比活度为:22423.82KBq/μg),随后分别在1h,5h,24h,48h和72h用小动物SPECT-CT成像系统(U-SPECT+CT,MI Labs)进行SPECT成像,¹⁷⁷Lu-PSMA-617如图9,¹⁷⁷Lu-E3如图10,¹⁷⁷Lu-E4如图11,¹⁷⁷Lu-E8如图12,¹⁷⁷Lu-E16如图13,¹⁷⁷Lu-E8如图14,¹⁷⁷Lu-E24如图15。影像实验的结果

显示这些¹⁷⁷Lu标记的E化合物经动物尾部静脉进入动物体内后,可快速分布到动物的各个器官并被快速代谢出体内,其代谢的主要途径是经肾脏来完成的,其中¹⁷⁷Lu-E8,¹⁷⁷Lu-E16,¹⁷⁷Lu-E24在动物体内及表达PSMA的肿瘤上的滞留时间均较短,1个小时后,这些化合物基本被代谢掉。而与¹⁷⁷Lu-PSMA-617相比,¹⁷⁷Lu-E3,¹⁷⁷Lu-E4,¹⁷⁷Lu-E8在进入动物体内也可被快速代谢,除了在PSMA表达的肿瘤上有较高的吸收外,在其他器官上均与背景相似,¹⁷⁷Lu-E3和¹⁷⁷Lu-E18在72小时后在表达PSMA肿瘤上仍表现出较高的特异性吸收。

[0477] 效果实施例11

[0478] 将4-5周左右的(nod scid,江苏华景分子影像与药物研究院有限公司)小鼠用 1×10^6 细胞的22rv1(在50%基质胶中,康宁)在动物右侧肩胛骨皮下接种。待肿瘤生长至实验要求的尺寸时,将动物按肿瘤体积随机分配到5个实验组中,每组7只,对动物体重和肿瘤大小进行测量,分组当天按control组(生理盐水),组1(¹⁷⁷Lu-PSMA-617 300mCi/只),组2(¹⁷⁷Lu-PSMA-617 600mCi/只),组3(¹⁷⁷Lu-E3 300mCi/只),组4(¹⁷⁷Lu-E3 600mCi/只)开始给药,实验开始后每天进行一般健康和外观观察,在每个样品采样时间点前测量动物体重和肿瘤大小。在整个研究期间若发现任何异常观察结果都将需要被记录在原始数据中。动物体重结果如图16,肿瘤大小结果如图17和表13。

[0479]

组别	受试品	肿瘤体积 (mm ³) ^a			P ^b
		给药前	分组给药	TGI _{TV} (%)	
			第 19 天		
G1	Control	126.09 ± 29.31	1,727.18 ± 435.06	-	-
G2	300μCi (PSMA-617)	126.96 ± 29.56	1,480.09 ± 446.83	15.49%	0.3547
G3	600μCi (PSMA-617)	127.86 ± 29.25	1,389.81 ± 598.96	21.18%	0.2904
G4	300μCi (E3)	126.41 ± 26.77	590.66 ± 103.97	71.00%	<0.0001

[0480]

G5	600μCi (E3)	133.60 ± 35.46	447.12 ± 47.84	80.42%	<0.0001
----	-------------	----------------	----------------	--------	---------

[0481] 注:a:平均数±标准误;b:给药组肿瘤体积与Control对照肿瘤体积在分组给药后第19天做统计学比较,T-test。

[0482] 其中相对肿瘤抑制率以 $TGI_{TV}(\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100\%$ 来表示(T_i :治疗组在给药第i天的肿瘤体积均值, T_0 :治疗组在给药第0天的肿瘤体积均值; V_i :溶剂对照组在给药第i天的肿瘤体积均值, V_0 :溶剂对照组在给药第0天的肿瘤体积均值)。

[0483] 实验结果表明¹⁷⁷Lu-E3在小鼠移植瘤模型上的药效提升显著,对比¹⁷⁷Lu-PSMA-617的肿瘤抑制率的15-21%,¹⁷⁷Lu-E3的肿瘤生长抑制率达到了71-80%。而且,用¹⁷⁷Lu-E3处理的两组动物表现出在用药10天内两个剂量对肿瘤生长的抑制作用没有明显差别,对比两组¹⁷⁷Lu-E3的数据有较明显的与剂量相关的差别,这种差别具有统计学上意义。这个实验结

果表明在相同剂量下¹⁷⁷Lu-E3比¹⁷⁷Lu-PSMA-617具有更好的抑制表达PSMA的肿瘤生长作用,其高效的抑制作用可以降低其在使用时的药物剂量,这不仅降低了潜在的与放射性相关的药物毒性,同时也可以降低药物成本。

[0484] 最后,上述文中的一般性说明以及具体的实施实例对本发明作了详尽的描述,通过这些描述,本领域技术人员显而易见地可在本发明的基础上,对本发明做一些修改或改进,因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的任何修改或改进,均属于本发明所要求保护的范畴。

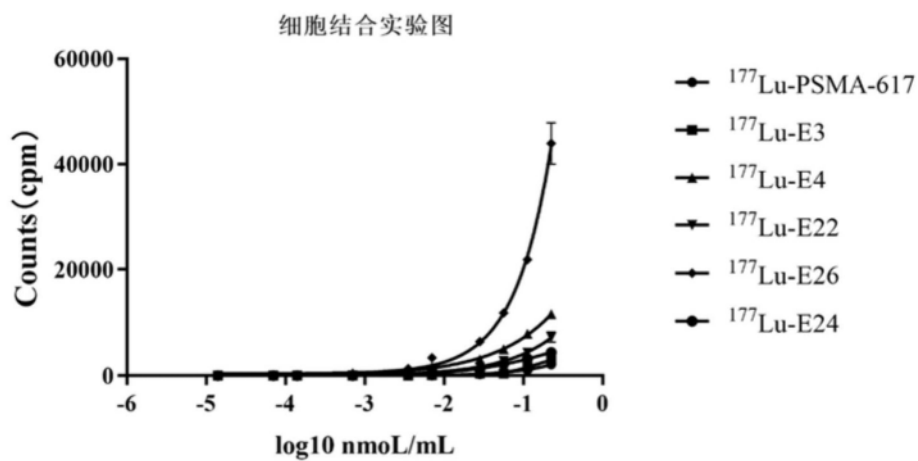


图1

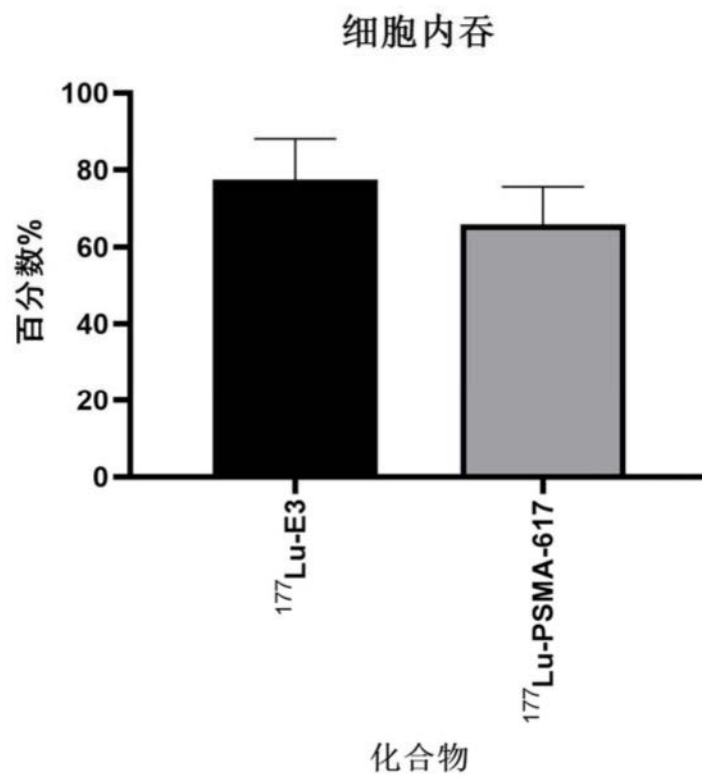


图2

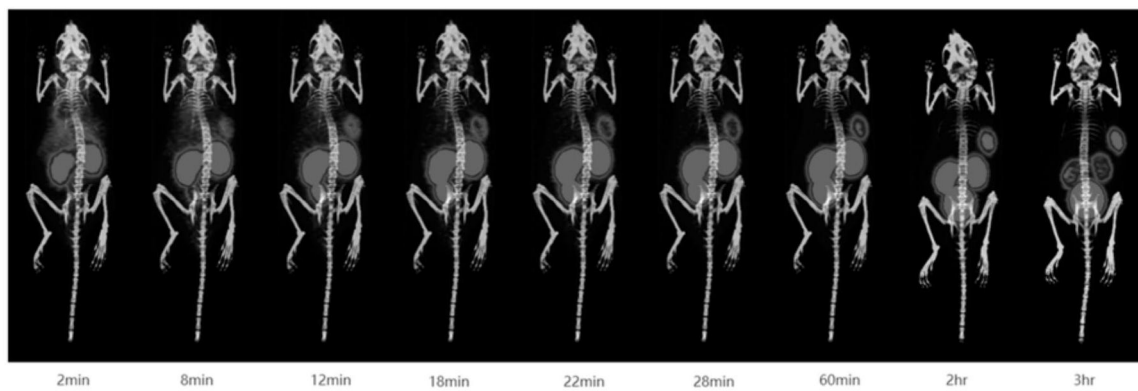


图3

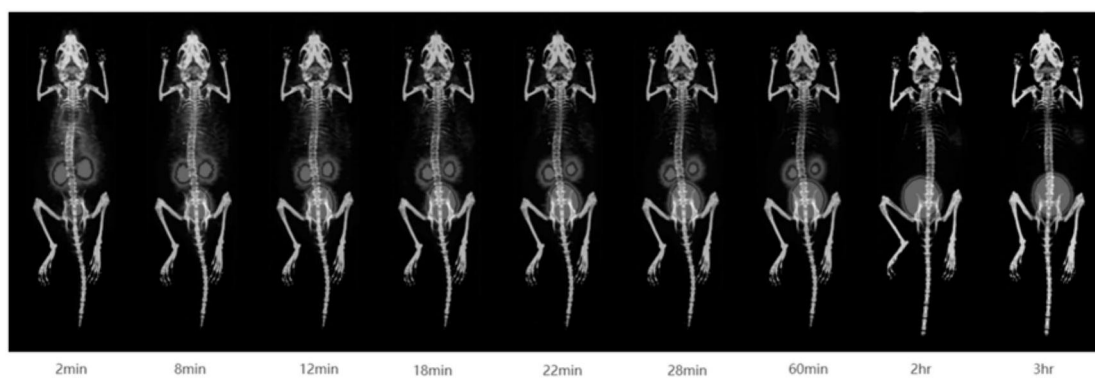


图4

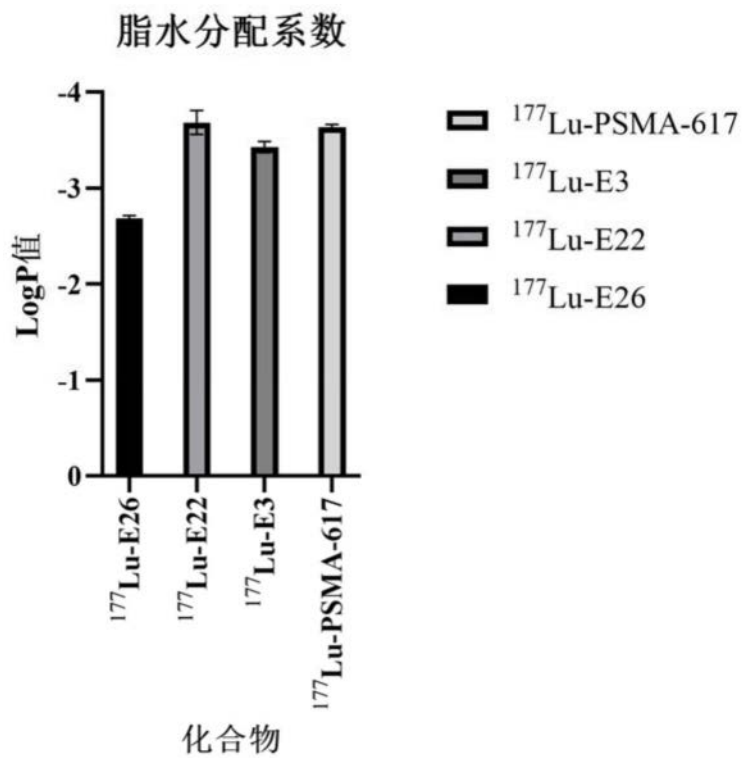


图5

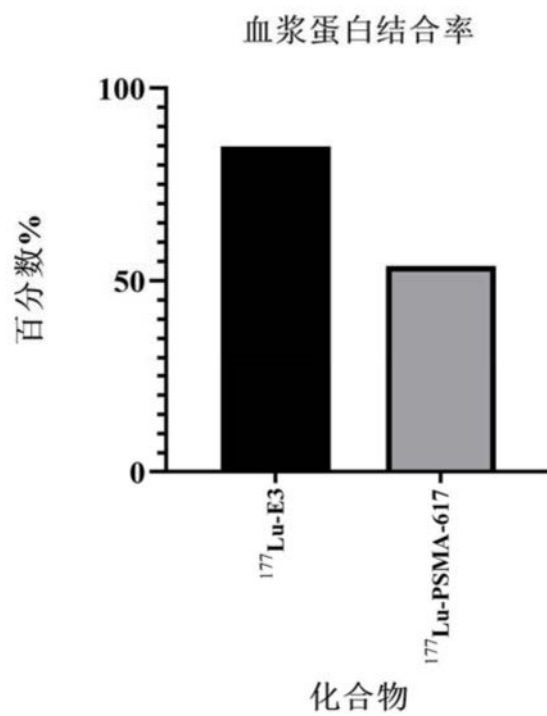


图6

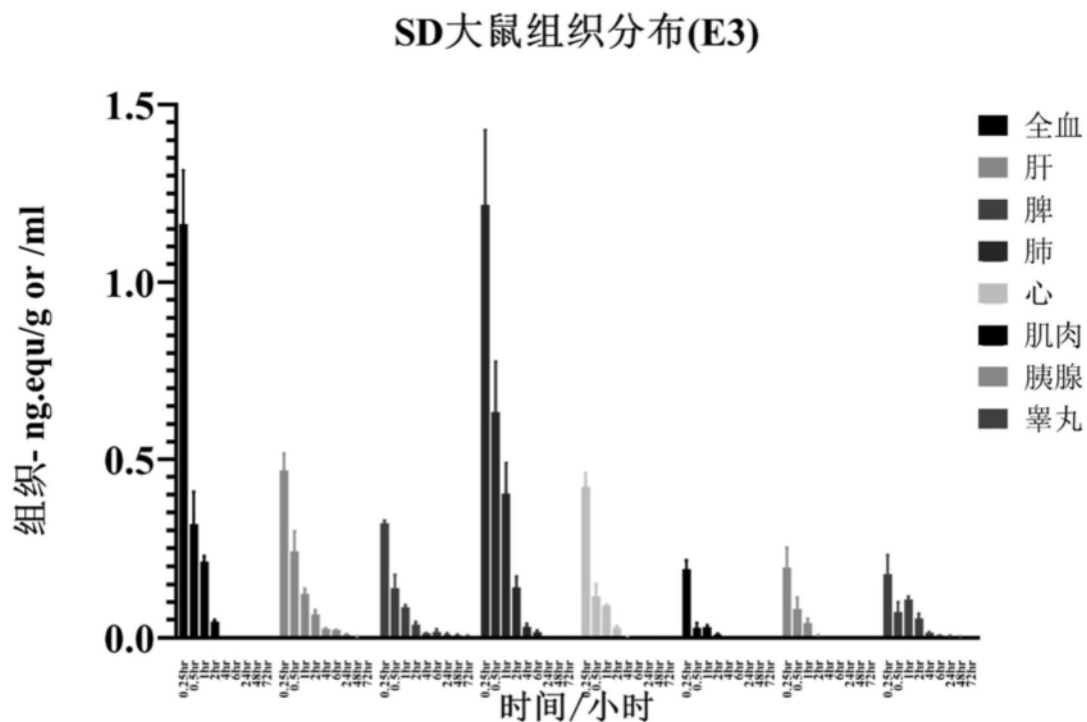


图7

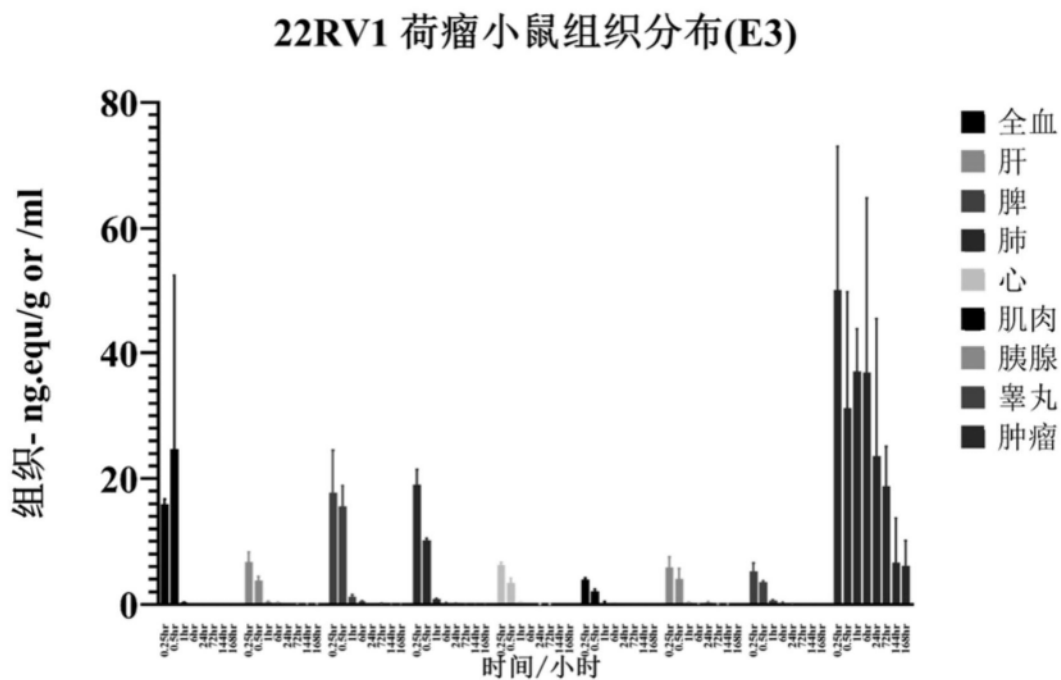


图8

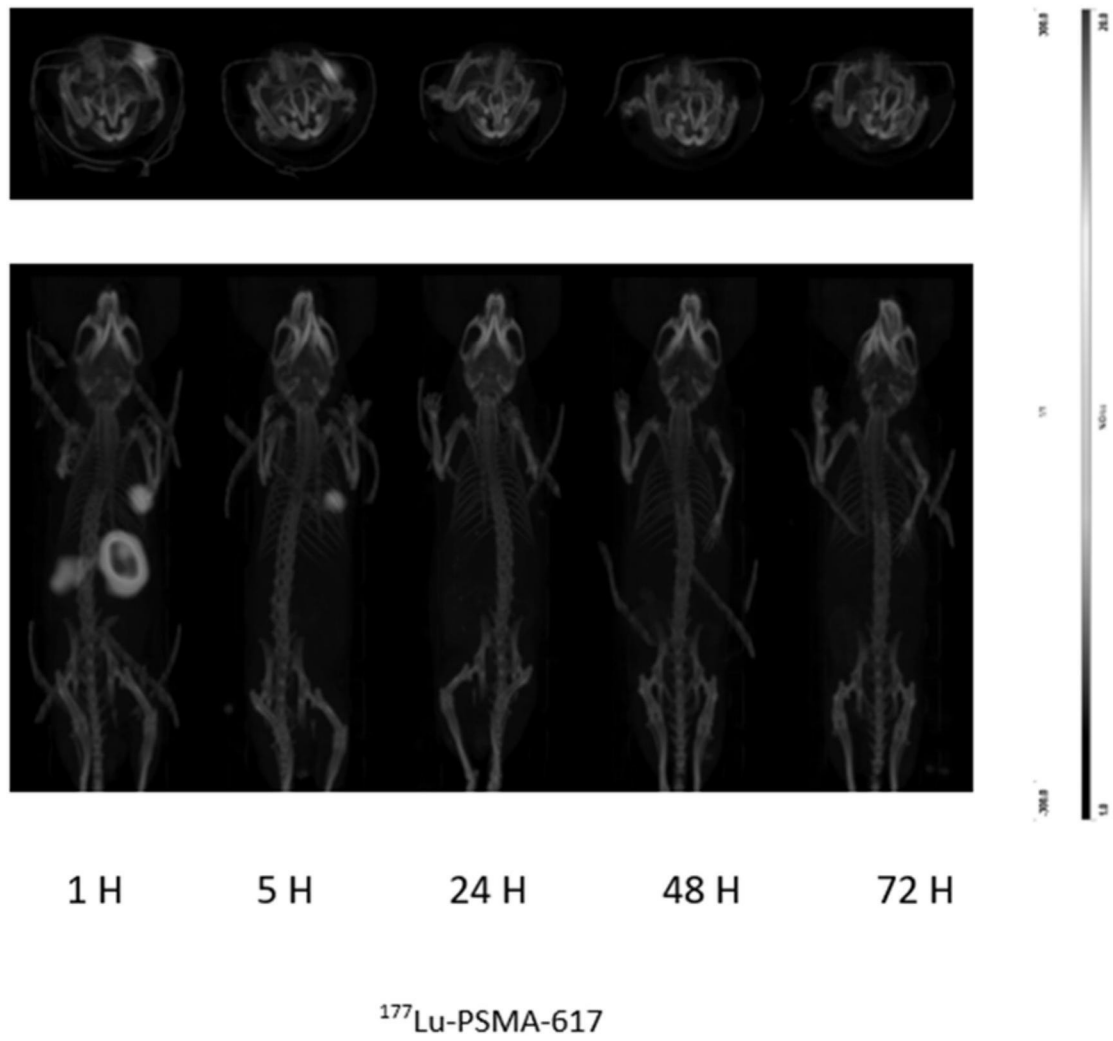


图9

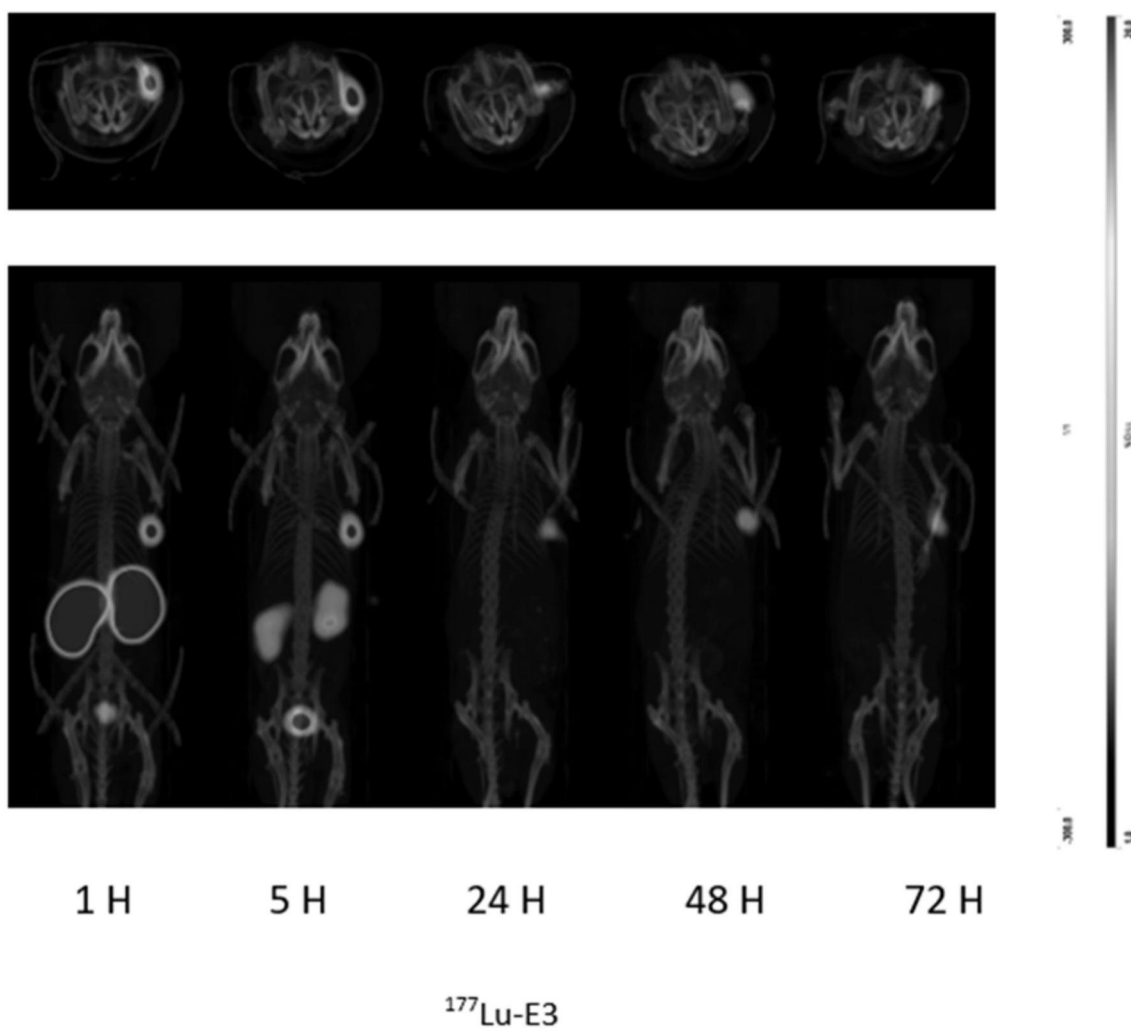


图10

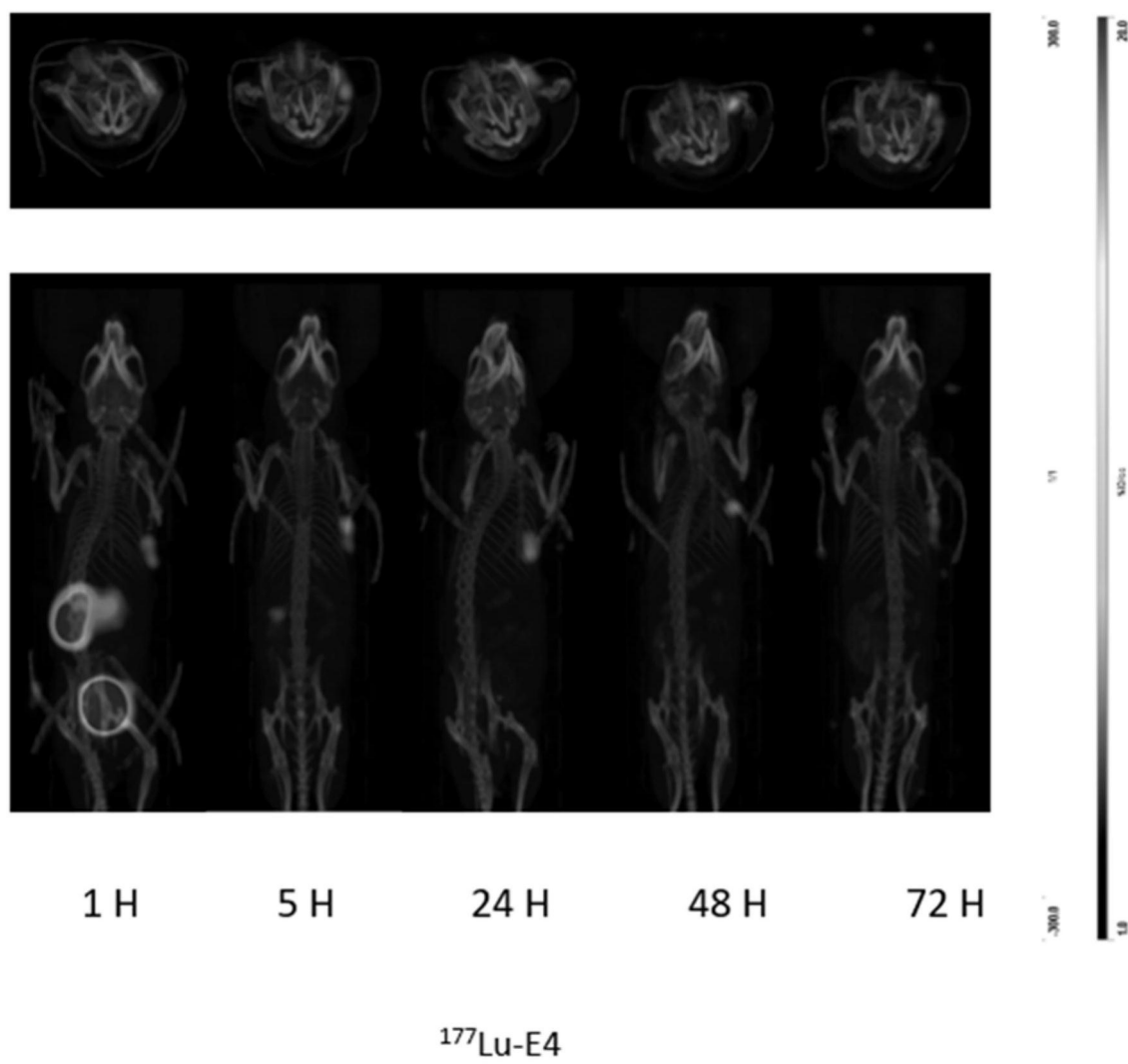


图11

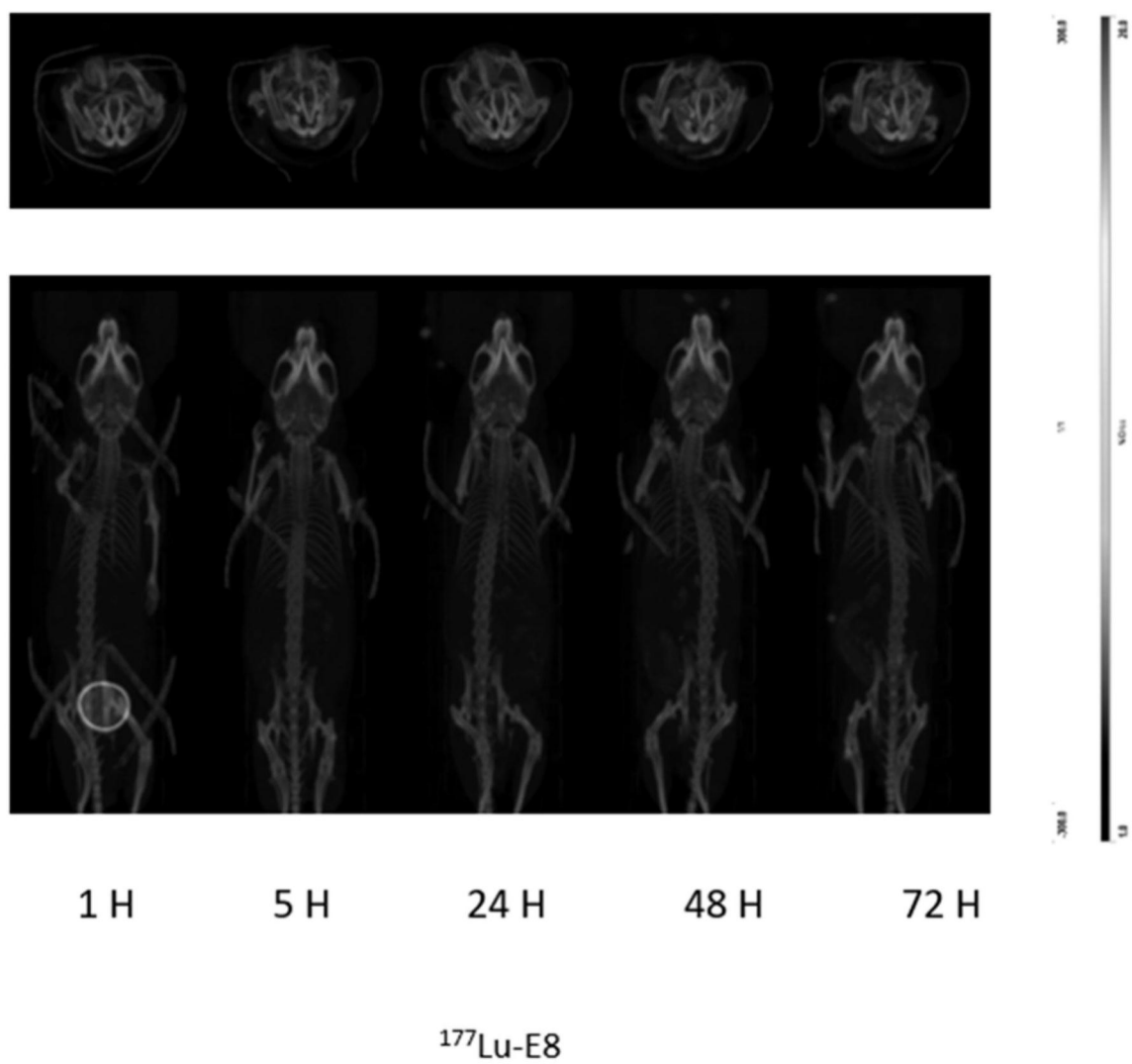


图12

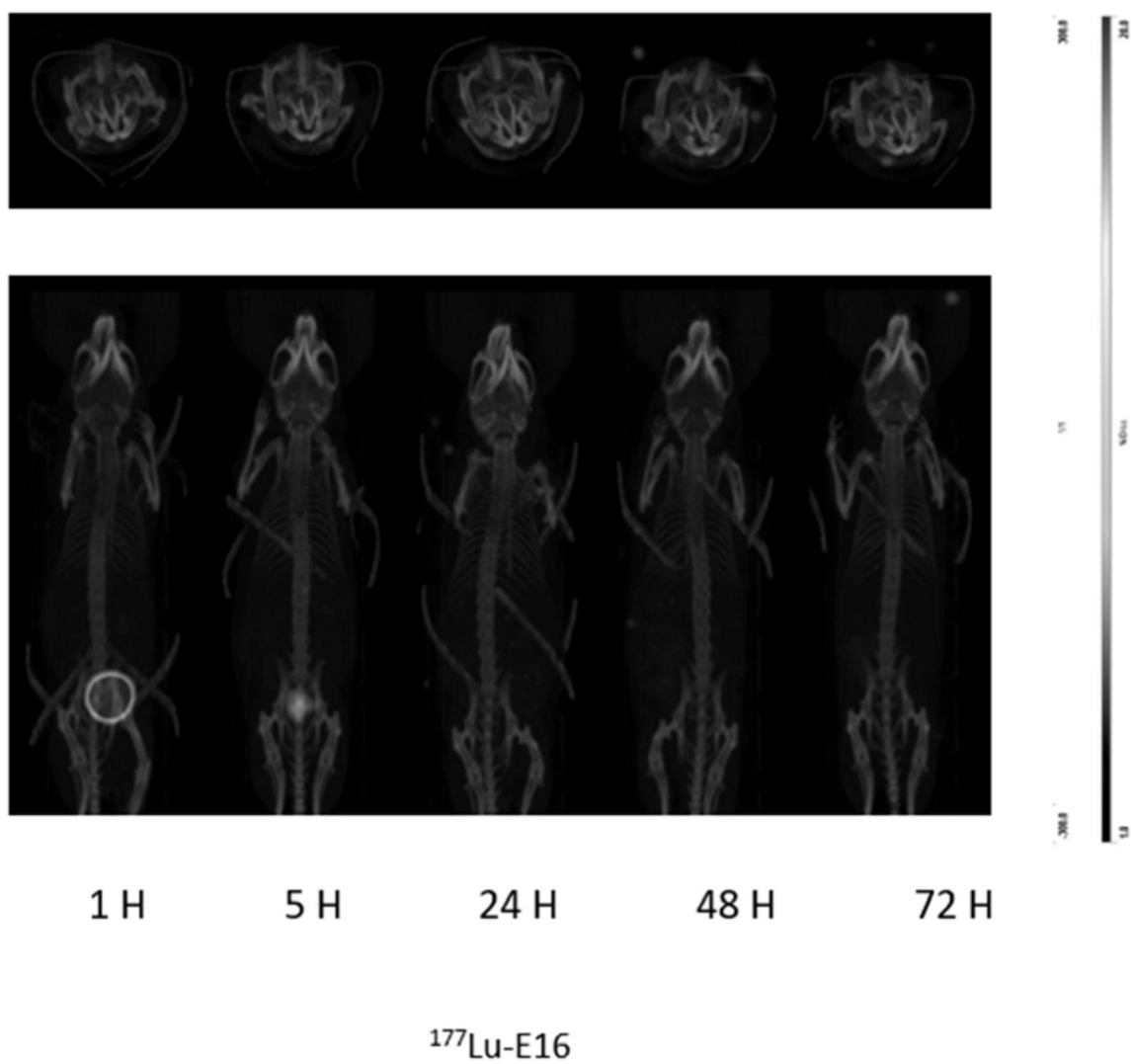
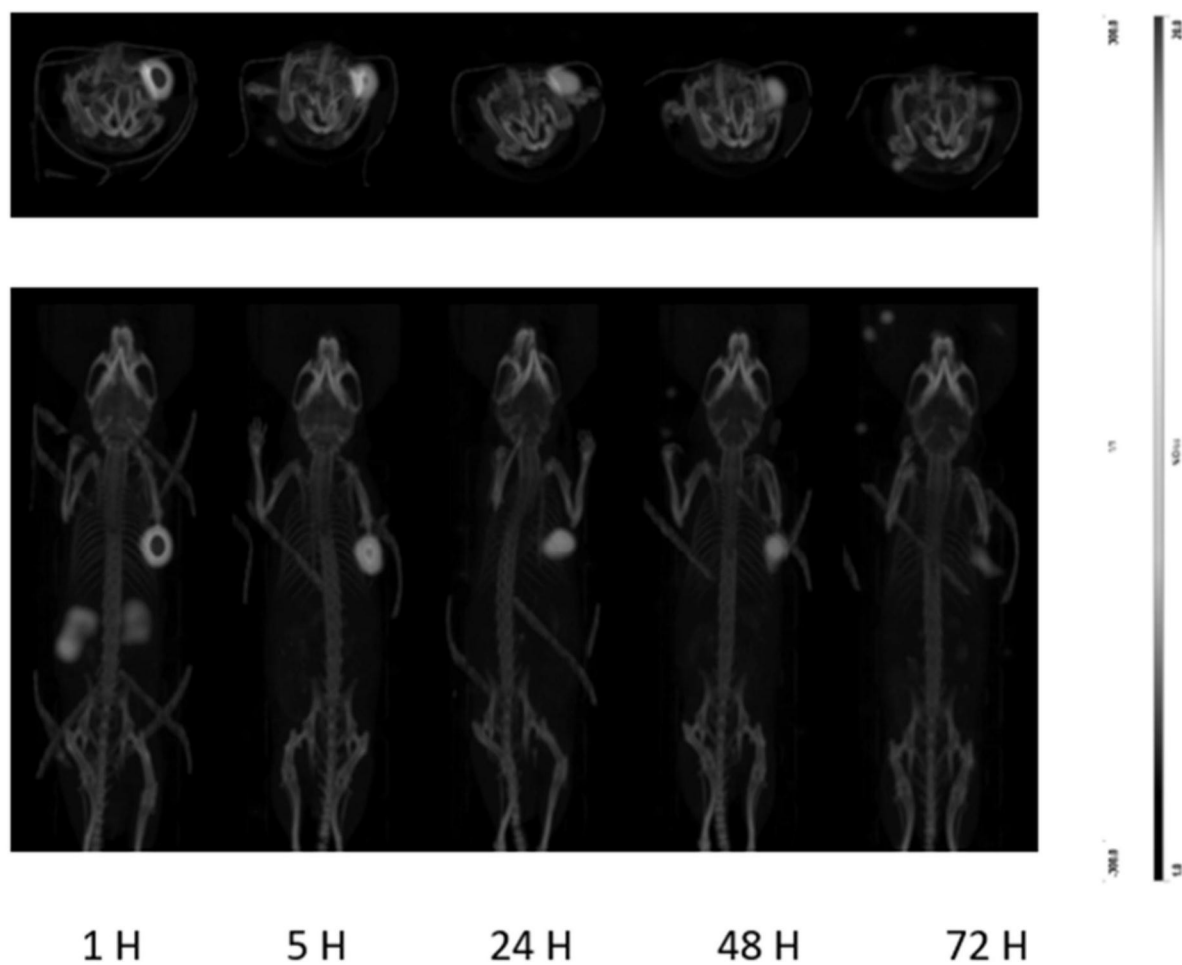


图13



$^{177}\text{Lu-E18}$

图14

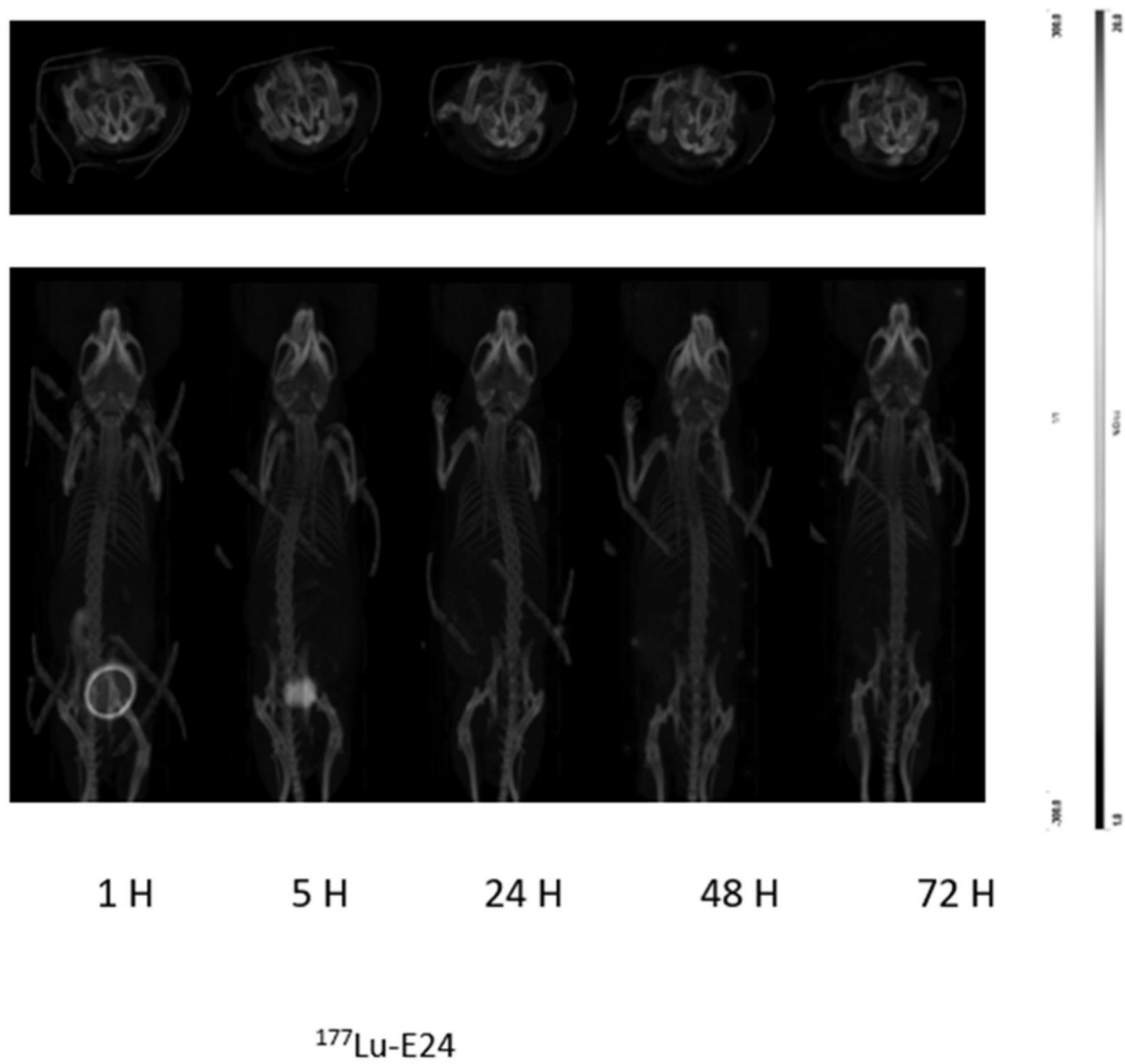


图15

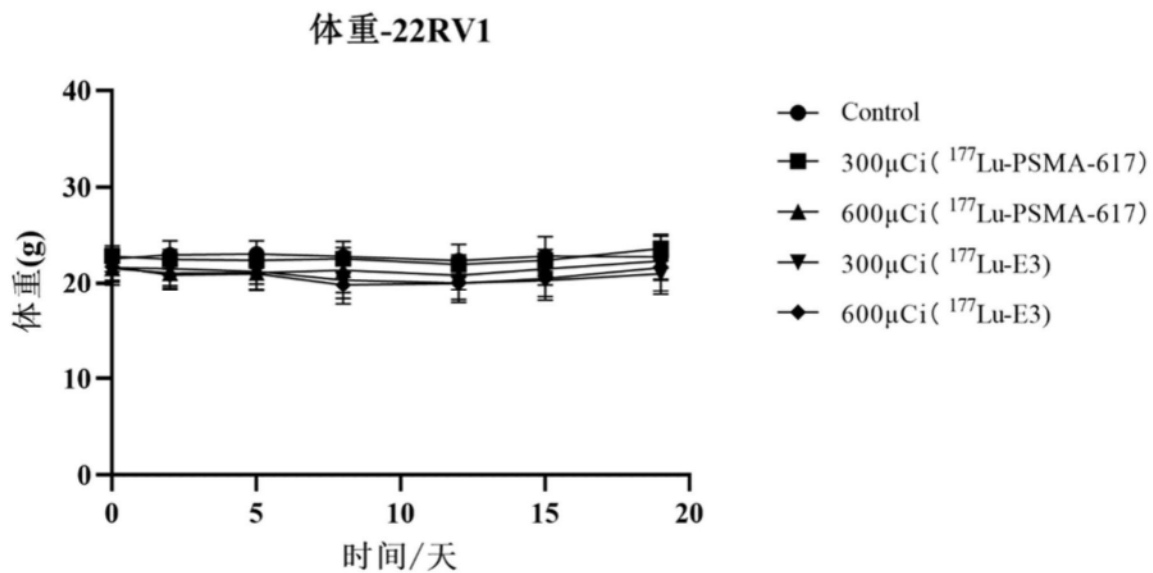


图16

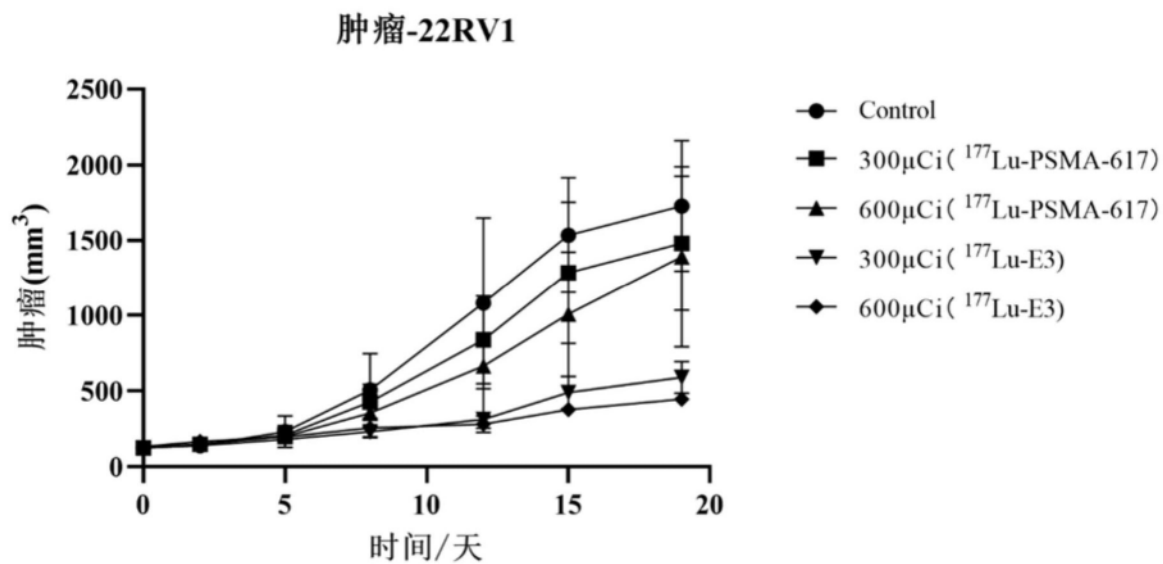


图17