202426433

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202426433 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112136482 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01) *A61K47/54 (2017.01)*
A61K51/04 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61K103/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/23 美國 63/409,687
2022/10/14 美國 63/416,479
2023/08/17 美國 63/520,329
2023/08/17 美國 63/520,323

(71)申請人：瑞士商紐利迪姆股份公司 (瑞士) NUCLIDIUM AG (CH)
瑞士
瑞士巴塞爾大學 (瑞士) UNIVERSITY OF BASEL (CH)
瑞士

(72)發明人：札法 席爾 蕾拉 JAAFAR-THIEL,LEILA (DE)；法尼 莫波梅尼 FANI, MELPOMENI (GR)；米羅 賈柯波 MILLUL, JACOPO (IT)；迪 羅斯 法蘭西斯可 DE ROSE, FRANCESCO (IT)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：136 項 圖式數：23 共 192 頁

(54)名稱

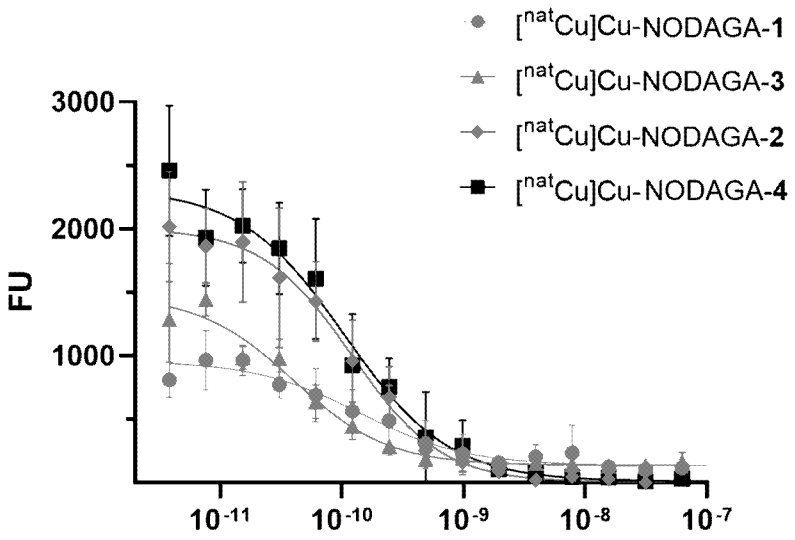
成纖維細胞活化蛋白（ＦＡＰ）抑制劑、ＦＡＰ結合物及其診斷與治療用途

(57)摘要

本發明係關於成纖維細胞活化蛋白(FAP)抑制劑、包含該等新穎 FAP 抑制劑之結合物之領域，包括放射性示蹤劑，用於成像、診斷及治療由 FAP 過度表現為特徵之病況。

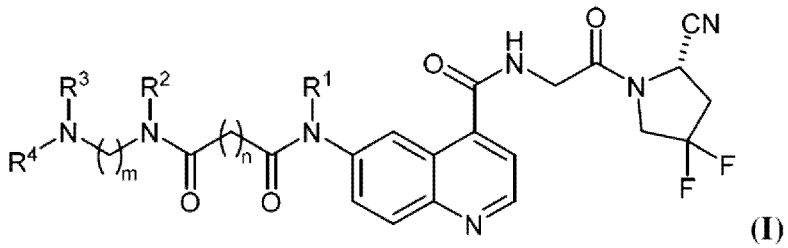
The present disclosure relates to the field of fibroblast activation protein (FAP) inhibitors, conjugates comprising the novel FAP inhibitors, including radiotracers, for the imaging, diagnosis and treatment of conditions characterized by overexpression of FAP.

指定代表圖：


[natCu]Cu-NODAGA-1
[natCu]Cu-NODAGA-3
[natCu]Cu-NODAGA-2
[natCu]Cu-NODAGA-4
FU
3000
2000
1000
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7

【圖2】

特徵化學式：


R3
R2
R1
R4
N
m
n
O
H
CN
F
F

(I)

20242045
20242045
專利案號：112136482

【發明摘要】

【中文發明名稱】

成纖維細胞活化蛋白(FAP)抑制劑、FAP結合物及其診斷與治療用途

【英文發明名稱】

FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN (FAP) INHIBITORS, FAP CONJUGATES, AND DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【中文】

本發明係關於成纖維細胞活化蛋白(FAP)抑制劑、包含該等新穎FAP抑制劑之結合物之領域，包括放射性示蹤劑，用於成像、診斷及治療由FAP過度表現為特徵之病況。

【英文】

The present disclosure relates to the field of fibroblast activation protein (FAP) inhibitors, conjugates comprising the novel FAP inhibitors, including radiotracers, for the imaging, diagnosis and treatment of conditions characterized by overexpression of FAP.

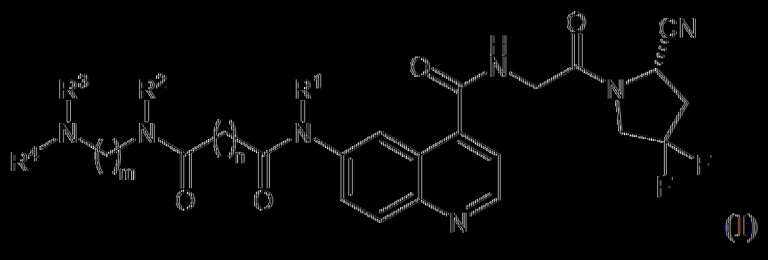
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

成纖維細胞活化蛋白(FAP)抑制劑、FAP結合物及其診斷與治療用途

【英文發明名稱】

FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN (FAP) INHIBITORS, FAP CONJUGATES, AND DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 本發明係有關新穎成纖維細胞活化蛋白(FAP)抑制劑及包含該等新穎FAP抑制劑之結合物，包括放射性示蹤劑，用於診斷及治療由FAP表現為特徵之病況。

【0002】 在核醫學中，放射性示蹤劑用於各種病況及疾病之診斷及治療。放射性示蹤劑為其中放射性核種連接至靶向人體中之特定器官、細胞或生物標記之靶向部分的化合物。

【0003】 放射性示蹤劑可用於靶向放射性核種療法，其中使用靶向部分選擇性定位於惡性細胞、腫瘤或與其相關之微環境中，及使用所選放射性核種發射低範圍的高度電離輻射，例如α或β粒子及歐傑電子。利用靶向具有不同診斷及治療放射性核種之特定生物標記(例如細胞表面受體)之相同或類似生物靶向部分的疾病診斷及治療組合稱為靶向治療診斷。此方法克服經由診斷量化治療所需之個別劑量的困難，使得治療患者高度個別化。使用相同元素之放射性核種，例如銅放射性核種^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu及^{64}Cu作為診斷成像中之正電子發射體及^{67}Cu作為放射性治療中之β發射

體，治療診斷方法得到進一步改良，因為同位素不同之放射性示蹤劑將相同地結合至生物標記。

【0004】 FAP為表現於經活化成纖維細胞，諸如癌症相關成纖維細胞(CAF)上的跨膜醣蛋白，腫瘤微環境的一種主要組分。在結構上，FAP為由760個胺基酸組成之II型跨膜醣蛋白。FAP為絲胺酸蛋白酶，且不同於二肽基肽酶(DPP)家族之其他成員，其具有內肽酶及外肽酶活性，這使其能夠裂解明膠及I型膠原蛋白且在細胞外基質(ECM)重塑中起重要作用。具有FAP表現之CAF發現於各種贅瘤，尤其上皮癌中，且發現於具有較強結締組織增生反應的惡性腫瘤，諸如乳癌、結腸直腸癌、胰臟癌及肺癌中。總體而言，高度FAP表現與腫瘤侵襲性及不良預後相關(Cohen, S.J.; Alpaugh, R.K.; Palazzo, I.; Meropol, N.J.; Rogatko, A.; Xu, Z.; Hoffman, J.P.; Weiner, L.M.; Cheng, J.D. Fibroblast Activation Protein and Its Relationship to Clinical Outcome in Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas* **2008**, *37*, 154-158)。FAP在正常健康成年組織中之可忽略表現使其成為致癌成像及療法之有吸引力的目標(Lindner, T.; Loktev, A.; Giesel, F.; Kratochwil, C.; Altmann, A.; Haberkorn, U. Targeting of Activated Fibroblasts for Imaging and Therapy. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2019**, *4*, 16.)。

【0005】 已使用首先在安特衛普大學開發的具有N-(4-喹啉醯基)-甘胺酸-(2-氰基吡咯啶)架構之小分子FAP抑制劑(亦稱為「FAPI」)靶向FAP過度表現(Hansen, K.; Heirbaut, L.; Cheng, J.D.; Joossens, J.; Ryabtsova, O.; Cos, P.; Maes, L.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Augustyns, K.;等人, Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-

Quinolinoyl)-Glycyl-2-Cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 491-496；Jansen, K.; Heirbaut, L.; Verkerk, R.; Cheng, J.D.; Joossens, J.; Cos, P.; Maes, L.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Augustyns, K.;等人, Extended Structure-Activity Relationship and Pharmacokinetic Investigation of (4-Quinolinoyl)Glycyl-2-Cyanopyrrolidine Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP). *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3053-3074)。此架構經修飾以開發FAPI-01及FAPI-02作為首批基於喹啉之FAPI，其分別經^{125}I及^{68}Ga/^{177}Lu放射性標記。改良腫瘤滯留之進一步嘗試引起**FAPI-46**之開發(Loktev, A.; Lindner, T.; Burger, E.-M.; Altmann, A.; Giesel, F.; Kratochwil, C.; Debus, J.; Marmé, F.; Jäger, D.; Mier, W.;等人, Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J. Nucl. Med.* **2019**, *60*, 1421-1429)。WO 2019/154886描述適用於診斷或治療由FAP過度表現表徵之疾病，例如癌症的FAP抑制劑、FAP抑制劑-螯合劑構築體、經放射性標記之FAP抑制劑-螯合劑構築體。

【0006】 因為FAP過度表現不限於CAF，所以FAP抑制劑與正電子發射斷層攝影術-電腦斷層攝影術(PET-CT)組合之使用可發現應用於廣泛範圍之非致癌病理狀態，例如發炎性、感染性及免疫病變。FAP過度表現亦與心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症(例如類風濕性關節炎)、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病(Crohn's disease)、結核病、類肉瘤病及假體周圍關節感染有關(Chandekar, K.R.; Prashanth, A.; Vinjamuri, S.; Kumar, R. FAPI PET/CT Imaging-An Updated Review. *Diagnostics* **2023**, *13*, 2018)。

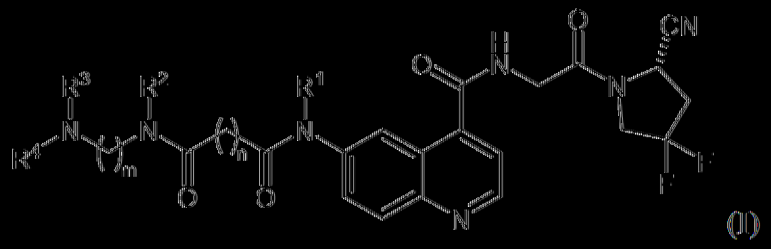
〔0007〕大量FAP抑制劑及放射性示蹤劑之可用性對於核醫學之發展至關重要。

〔0008〕因此，本發明之目標為提供完全或部分克服先前技術中所認識到之一或多種問題的化合物、組合物及方法，涵蓋FAP抑制劑；包含FAP抑制劑之結合物，包括藥品及放射性示蹤劑；及其用途。

〔發明內容〕

〔0009〕本發明係關於經改良之FAP抑制劑、包含經改良之FAP抑制劑的結合物，及其在診斷及治療由FAP過度表現表徵之各種疾病中的用途。

〔0010〕在一個態樣中，本文提供化合物，其中該化合物具有式I：



(I)

其中：

R^1為R^a；

R^2及R^3各自為R^a或與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

R^4為H、胺保護基或L-T；

R^a在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基

或C_{3-10}環烷基；

L為鍵或二價連接子；

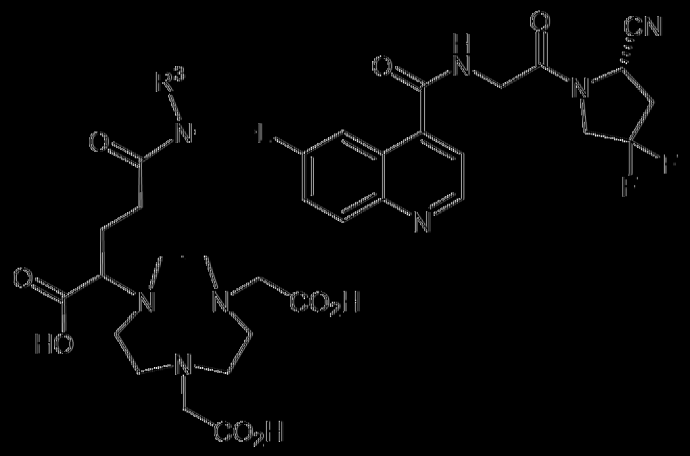
T包含(a)適用於整合放射性核種之整合部分，(b)顯影劑，或(c)藥物；

n為1至20之整數；且

m為1至20之整數；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[0011] 在另一態樣中，化合物具有式II：



(II)

其中：

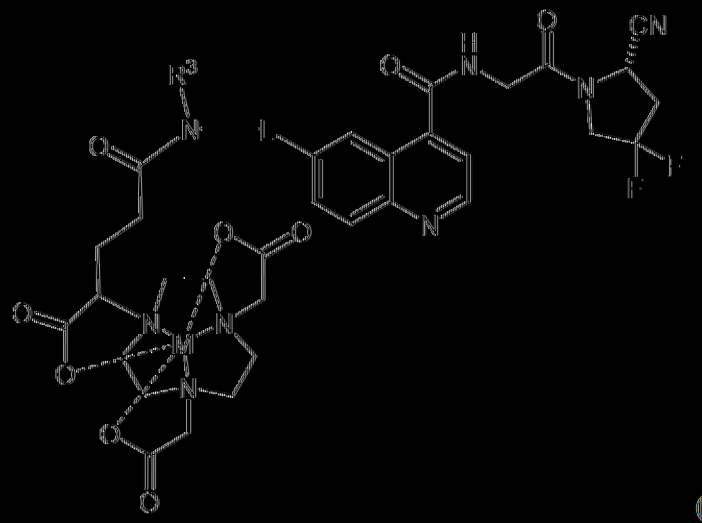
R^3選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；或

R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；且

L為二價連接子，較佳長度為至多20個原子；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[0012] 在另一態樣中，化合物具有式III：



(III)

其中：

R^3選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；或

R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

L為二價連接子，較佳長度為至多20個原子；且

M選自[^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、

^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 在另一態樣中，提供包含本文所描述之化合物的組合物，包括醫藥組合物及放射性示蹤劑組合物。

【0014】 在另一態樣中，提供生成個體之一或多個影像之方法，該方法包含向個體投與有效量的包含放射性核種之本文所描述之化合物或包含該化合物之醫藥組合物；及生成個體身體之至少一部分的一或多個影像，例如使用正電子發射斷層攝影術(PET)、PET-電腦化斷層攝影術(PET-CT)或單光子發射電腦化斷層攝影術(SPECT)。

【0015】 在本發明之另一態樣中，提供偵測個體之疾病之方法，該方法包含向個體投與包含放射性核種之本文所描述之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，使用例如PET、PET-CT或SPECT來偵測個體中之放射性核種之定位，及基於定位之存在或不存在來確定疾病之存在或不存在。

【0016】 在本發明之另一態樣中，提供監測癌症治療對罹患癌症個體之效應之方法，該方法包含向個體投與有效量的包含本文所描述之放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，使用例如PET、PET-CT或SPECT來偵測個體中之放射性核種之定位，及確定癌症治療之效應。

【0017】 在本發明之另一態樣中，提供治療罹患疾病患者之疾病之方法，該方法包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0018】 在本發明之另一態樣中，提供治療診斷方法，該方法包含

(a)生成個體之一或多個影像(例如個體身體之某一區域或部分的一或多個影像)，包含向個體投與有效量的本文所描述之包含^{61}Cu放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物；(b)經由個體之一或多個影像，基於個體身體中^{61}Cu之定位的存在或不存在來確定個體之疾病的存在或不存在；及(c)當確定個體存在疾病時，向個體投與有效量的本文所描述之包含^{67}Cu放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，其中步驟(a)及(c)中之化合物僅因放射性同位素而異。

【圖式簡單說明】

【0019】 參考以下描述及隨附圖式，本發明之此等及其他特點、態樣及優勢將變得更好理解，其中：

【0020】 **圖1**展示經^{61}Cu或^{68}Ga標記之結合物的分配係數(logD PBS/辛醇，pH=7.4)。自左至右：[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3**、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2**、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4**、[^{68}Ga]Ga-**FAPI-46**及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46**。

【0021】 **圖2**展示經^{nat}Cu標記之結合物的抑制(IC_{50})。

【0022】 **圖3**圖A至D展示[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1** (圖A)、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3** (圖B)、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2** (圖C)及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4** (圖D)之細胞表面(細胞膜結合)及內化部分之細胞攝取。值表示為所施加活性之%且係指自總值減去非特異性值(在非FAP表現細胞株HT-1080.wt存在下量測)之後計算出的特異性攝取(特異性值=總值-非特異性值)。

【0023】 **圖4**展示[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46**之細胞表面(細胞膜結合)及內化部分之細胞攝取。值表示為所施加活性之%且係指自總值減去非特異性值(在非FAP表現細胞株HT-1080.wt存在下量測)之後計算出的

特異性攝取(特異性值=總值-非特異性值)。

【0024】 **圖5**展示經^{61}Cu標記之結合物在經分離之HEK-293-hFAP膜上的飽和結合。

【0025】 **圖6**圖A及B展示在投與後1小時及4小時[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46** (圖A)及[^{68}Ga]Ga-**FAPI-46** (圖B)在HT-1080.hFAP腫瘤攜帶小鼠中之生物分佈概況。

【0026】 **圖7**圖A及B展示在投與後1小時及4小時[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46** (圖A)及[^{68}Ga]Ga-**FAPI-46** (圖B)在HT-1080.hFAP腫瘤攜帶小鼠中之腫瘤-器官比率。

【0027】 圖8圖A至B展示在投與後1小時及4小時[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1** (圖A)及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3** (圖B)在HT-1080.hFAP腫瘤攜帶小鼠中之生物分佈概況。

【0028】 **圖9**圖A至B展示在投與後1小時及4小時[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2** (圖A)及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4** (圖B)在HT-1080.hFAP腫瘤攜帶小鼠中之生物分佈概況。

【0029】 **圖10**圖A至B展示在投與後1小時及4小時[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1** (圖A)及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3** (圖B)在HT-1080.hFAP腫瘤攜帶小鼠中之腫瘤-器官比率。

【0030】 **圖11**圖A至B展示在投與後1小時及4小時[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2** (圖A)及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4** (圖B)在HT-1080.hFAP腫瘤攜帶小鼠中之腫瘤-器官比率。

【0031】 **圖12**展示[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3**在攜帶FAP陽性異種移植物之小鼠中的動態PET/CT掃描。

【0032】 **圖13**圖A及B展示[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2** (圖A)及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4** (圖B)在攜帶FAP陽性異種移植物之小鼠中的動態PET/CT掃描。

【0033】 **圖14**圖A及B展示[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46** (圖A)及[^{68}Ga]Ga-**FAPI-46** (圖B)在攜帶FAP陽性異種移植物之小鼠中的動態PET/CT掃描。

【0034】 **圖15**圖A及B展示[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2**及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4** (1小時及4小時) (圖A)與[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46**及^{68}Ga-**FAPI-46** (對於[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46**為1小時及4小時且對於[^{68}Ga]Ga-**FAPI-46**僅為1小時) (圖B)之SUV PET成像。

【0035】 **圖16**圖A至C展現在放大率遞增之情況下在完成電鍍後對鈮硬幣具有持久黏著力之均質Ni塗層，如使用DINOLite數位顯微鏡觀測表面之晶體結構及均質性所評估。

【0036】 **圖17**展示具有電沉積在鈮襯底中心之鎳之目標襯底硬幣的樣品。

【0037】 **圖18**展示對藉由在50 μA用8.4 MeV之氘核射束照射Nb襯底上之^{nat}Ni達3小時所獲得的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液之^{61}Cu純度的分析。曲線對應於隨時間推移^{61}Cu純度%的變化且條柱對應於隨時間推移之放射性鈷活性。

【0038】 **圖19**展示對藉由在50 μA用8.4 MeV之氘核射束照射Nb襯底上之^{60}Ni達3小時所獲得的[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液之^{61}Cu純度的分析。曲線對應於隨時間推移^{61}Cu純度%的變化且條柱對應於隨時間推移之放射性鈷活性。

【0039】 **圖20**在藉由γ光譜測定法以Bq/g為單位評定時比較使用Ag襯底上之可商購^{nat}Ni目標產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核種純度與由本發明之某些實施例產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核種純度。當藉由照射根據本發明電鍍於高純度Nb襯底上之Ni目標產生時，[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中之Ag及Co同位素顯著減少(展示特異性放射性核種雜質)。

【0040】 **圖21**展現在藉由γ光譜測定法以Bq/g為單位評定時，比較使用可商購^{nat}Ni目標(Ag襯底)產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核種純度與藉由照射根據本發明電鍍於高純度Nb襯底上之Ni目標產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核種純度(加總放射性核種雜質)的方法。所呈現之資料突出顯示，尤其在當由本發明之實施例產生時，[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中的總體雜質減少。

【0041】 **圖22**展現在藉由γ光譜測定法以Bq/g (加總放射性核種雜質)為單位在t=0小時及t=12小時評定時，比較使用Ag襯底上之可商購^{nat}Ni目標產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核種純度與藉由照射根據本發明電鍍於高純度Nb襯底上之Ni目標產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的放射性核種純度的方法。所呈現之資料突出顯示，當藉由照射根據本發明電鍍於高純度Nb襯底上之Ni目標產生時，[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液品質優良，其中12小時之後的純度仍遠高於藥典對於醫療用途之類似放射性核種設定的純度極限值。

【0042】 **圖23**展現藉由^{nat}Ni撞擊產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液與藉由照射根據本發明電鍍於高純度Nb襯底上之Ni目標產生之^{61}Ni的以ICP-MS所量測之化學雜質。

【實施方式】

1.定義

【0043】 本發明之實施例可包括化合物及其醫藥學上可接受之鹽、含有此類化合物之醫藥組合物及使用此類化合物及組合物之方法，當描述此等實施例時，除非另有指示，否則以下術語(若存在)具有以下含義。

【0044】 此項技術者應理解，一般而言，本文中且尤其在所附申請專利範圍中所使用之術語(例如，所附申請專利範圍之主體)一般意欲作為「開放式」術語(例如，術語「包括(including)」應解釋為「包括但不限於」，術語「具有(having)」應解釋為「至少具有」，術語「包括(includes)」應解釋為「包括但不限於」等)。此項技術者將進一步理解，若希望特定數目之所引入請求項敍述，則此意圖將明確敍述於請求項中，且在無此敍述的情況下不存在此意圖。例如，作為對理解之輔助，以下隨附申請專利範圍可含有介紹性片語「至少一個」及「一或多個」之使用以介紹技術方案敍述。然而，此等片語之使用不應被理解為暗示由不定冠詞「一(a/an)」對請求項敍述之引入將含有此類所引入請求項敍述之任何特定請求項限制於僅含有一個此類敍述的實施例，即使當同一請求項包括引入片語「一或多個」或「至少一個」以及諸如「一」之不定冠詞時(例如，「一」通常應被解釋為意謂「至少一個」或「一或多個」)；此情況同樣適用於用以引入請求項敍述之定冠詞的使用。另外，即使明確地敍述特定數目個所引入請求項敍述，熟悉此技藝者將認識到，此類敍述通常應被解釋為意謂至少所敍述之數目(例如，不具有其他修飾語的無修飾敍述「兩個敍述」意謂至少兩個敍述或兩個或更多個敍述)。此外，在使用慣用語類似於「A、B及C等中之至少一者」之彼等情況下，一般而言，此構造意欲為熟悉此項技術者應瞭解慣用語之意義(例如，「具有A、B及C中之至少一者的系統」將包括但不限於具有僅A、僅B、僅C、A及B一起、

A及C一起、B及C一起及/或A、B及C一起等的系統)。在使用慣用語類似於「A、B或C中之至少一者等」的彼等情況下，一般而言，此構造意欲為熟悉此項技術者應瞭解慣用語之意義(例如，「具有A、B或C中之至少一者的系統」將包括但不限於具有僅A、僅B、僅C、A及B一起、A及C一起、B及C一起及/或A、B及C一起等的系統)。此項技術者將進一步理解，無論在描述內容、申請專利範圍或圖式中，實際上任何呈現兩個或更多個替代性術語之分離性詞語及/或片語應理解為涵蓋包括該等術語中之一者、該等術語中之任一者或兩個術語之可能性。例如，片語「A或B」應理解為包括「A」或「B」或「A及B」的可能性。

【0045】 另外，在根據Markush群組描述本發明之特徵及態樣時，熟習此項技術者應認識到，本發明亦從而根據Markush群組成員之任何個別成員或子群組進行描述。

【0046】 如熟習此項技術者將理解，出於任何及所有目的，諸如就提供書面描述而言，本文所揭示之所有範圍亦涵蓋其任何及所有可能的子範圍及子範圍之組合。任何列出範圍可因足夠描述且能夠將同一範圍分解為至少相同的兩份、三份、四份、五份、十份等而容易地識別。作為非限制性實例，本文所論述的各範圍可容易地分解為下部三分之一、中間三分之一及上部三分之一等。如熟習此項技術者將理解，所有語言，諸如「至多(up to)」、「至少(at least)」、「大於(greater than)」、「小於(less than)」及其類似語言均包括所敘述之數目且係指可隨後如上文所論述分解為子範圍之範圍。最終，如熟習此項技術者將理解，範圍包括各個別成員。因此，例如，具有1至3個對象之群係指具有1、2或3個對象之群。類似地，具有1至5個對象之群係指具有1、2、3、4或5個對象之群，以此類

推。

【0047】 如本文所使用，術語「烷基(alkyl)」係指直鏈及分支鏈C_1-C_{30}烴且包括飽和及不飽和烴。名稱諸如「C_1-C_{20}」之用途意欲指具有所述範圍碳原子之烷基(例如直鏈或分支鏈且包括烯烴及烷基)。在某些實施例中，烷基具有1至10個碳原子(「C_1-C_{10}烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至9個碳原子(「C_1-C_9烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C_1-C_8烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至7個碳原子(「C_1-C_7烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_1-C_6烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_1-C_5烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_1-C_4烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_1-C_3烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_1-C_2烷基」)。在某些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、己基及類似基團。代表性直鏈烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基及類似基團；而飽和分支鏈烷基包括異丙基、二級丁基、異丁基、三級丁基、異戊基及類似基團。代表性飽和環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及類似基團。

【0048】 如本文所使用，術語「烯基(alkenyl)」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳雙鍵)及視情況一或多個碳-碳參鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳參鍵)之直鏈或分支鏈烴基(「C_2-C_{20}烯基」)。在某些實施例中，烯基不含有任何參鍵。在某些實施例中，烯基具有2至10個碳原子(「C_2-C_{10}烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至9個碳原子(「C_2-C_9烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至8

個碳原子(「C_2-C_8烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至7個碳原子(「C_2-C_7烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C_2-C_6烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C_2-C_5烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C_2-C_4烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C_2-C_3烯基」)。在某些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C_2烯基」)。一或多個碳-碳雙鍵可在內部(諸如在2-丁烯基中)或末端(諸如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基之實例包括乙烯基(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)及類似基團。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及類似基團。烯基之額外實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及類似基團。

【0049】 如本文所使用，術語「伸烷基(alkylene)」、「伸烯基(alkenylene)」及「伸炔基(alkynylene)」分別係指烷基、烯基或炔基之二價基團。當提供用於特定「伸烷基」、「伸烯基」或「伸炔基」之一定範圍或數目之碳時，應理解，該範圍或數目係指直鏈碳二價鏈中之碳的範圍或數目。「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」可經或不經如本文所描述之一或多個取代基取代。

【0050】 如本文所使用，術語「螯合部分(chelating moiety)」或「螯合劑(chelator)」可在本發明之上下文中互換地使用且係指具有可用於供給金屬離子之兩個或更多個未共用電子對的分子，往往為有機分子，且往往為路易斯鹼(Lewis base)。金屬離子通常由兩個或更多個電子對與螯合部分配位。術語「雙牙螯合部分(bidentate chelating moiety)」、「三牙螯合部分(tridentate chelating moiety)」及「四牙螯合部分

(tetradentate chelating moiety)」係指分別具有兩個、三個及四個可容易地用於同時供給由螯合部分配位之金屬離子之電子對的螯合部分。通常，螯合部分之電子對與單一金屬離子形成配位鍵；然而，在某些實例中，螯合部分可與超過一種金屬離子形成配位鍵，其中多種結合模式為可能的。

【0051】 如本文所使用，術語「有效量(effective amount)」、「醫藥學上有效量(pharmaceutically effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」意謂在向個體投與時提供所需效用的足夠量之化合物或組合物。因此，術語「治療有效量」係指當向需要治療之個體投與時足以促進特定效應的化合物或組合物之量。在某些實施例中，有效量包括足以預防或延遲疾病症狀發展、改變疾病症狀過程(例如但不限於減緩疾病症狀進展)或逆轉疾病症狀的化合物或組合物之量。在某些實施例中，有效量包括足以生成個體影像的化合物或組合物之量。在某些實施例中，有效量包括足以診斷個體之疾病的化合物或組合物之量。應理解，對於任何給定情況，可由一般熟習此項技術者使用常規實驗確定適當「有效量」。例如，當在臨床中投與時，此類化合物或組合物將含有可有效地達成所需結果(例如癌組織成像及/或減少個體中之癌組織之量)之量的活性成分。

【0052】 如本文所使用，術語「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclic)」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子的3員至10員非芳環系統之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3-10員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，在價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和的或可為部分不飽

和的。雜環基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中連接點在碳環基或雜環基環上，或如上文所定義之雜環基與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點在雜環基環上，且在此等情況下，環成員之數量繼續指示雜環基環系統中之環成員之數目。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」可互換地使用。雜環包括嗎啉基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基(piperizynyl)、內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基及硫哌喃基及類似雜環。

【0053】如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及類似情況且滿足合理益處/風險比的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。例如，Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法，諸如離子交換所形成之胺基之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天

冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫磺酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及類似鹽。衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及N+(C1-4烷基)4鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用抗衡離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根形成的無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0054】 如本文所使用，術語「放射性部分(radioactive moiety)」係指攜帶放射性核種之分子組裝體。核種藉由共價鍵或配位鍵或其組合結合，其在生理條件下保持穩定。

【0055】 如本文所使用，「放射性(radioactivity)」 (亦稱為「活性(activity)」或「總活性(total activity)」或「A」)係指定義為每秒在特定放射性核種中發生之放射性轉化數目的物理量。本文所使用之放射性單位為貝克(符號Bq)，其定義為等於倒秒(1/秒或s^{-1})。

【0056】 如本文所使用，「放射性同位素(radioisotope)」係指發射例如α、β及/或γ輻射之元素的放射性同位素(包括於術語「放射性核

種」)。

【0057】 如本文所使用，「放射性示蹤劑(radiotracer)」係指包含放射性核種或放射性同位素之本發明化合物。放射性核種可螯合至螯合部分，該螯合部分為放射性示蹤劑之共價結合組分，或放射性核種自身可為放射性示蹤劑之共價結合組分。

【0058】 如本文所使用，術語「經取代(substituted)」，無論之前是否有術語「視情況(optionally)」，均意指存在於基團上之至少一個氫(例如連接至基團之碳或氮原子的氫)經容許取代基，例如取代時產生穩定化合物之取代基置換，例如，諸如藉由重排、環化、消除或其他反應而不自發地經歷轉化的化合物。除非另有指示，否則「經取代」之基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中之多於一個位置經取代時，取代基在各位置處相同或不同。

【0059】 當列出值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。例如，「C_1-C_6烷基」意欲涵蓋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及C_5-C_6烷基。

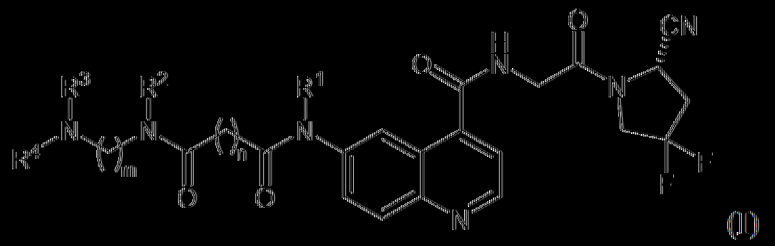
【0060】 在典型實施例中，本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物及此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之酯、互變異構形式、同質異晶物及前驅藥。在某些實施例中，本發明包括本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之加成鹽、醫藥學上可接受之酯、加成鹽之溶劑合物(例如，水合物)、互變異構形式、同質異晶物、鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、立體異構物或立體異構物之混合物(純的或作為外消旋或非外消旋混合物)。

[0061] 本文所描述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因此可以各種異構物形式(例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物)存在。例如，本文所描述之化合物可呈個別鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物形式，或可呈立體異構物之混合物的形式，包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構物之混合物。異構物可利用熟習此項技術者已知之方法，包括手性高壓液相層析(HPLC)及手性鹽的形成及結晶自混合物分離；或較佳異構物可藉由不對稱合成來製備。參見例如Jacques等人，Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen等人，Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions,第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈基本上不含其他異構物之個別異構物形式及或者呈各種異構物之混合物形式的本文所描述之化合物。

2.化合物

[0062] 在一個態樣中，本發明提供FAP抑制劑化合物及包含新穎FAP抑制劑之化合物(亦稱為「結合物」)。FAP抑制劑及其結合物可用於診斷及治療由FAP表現表徵之疾病。

[0063] 本發明提供化合物，其中化合物具有式I：



(I)

其中：R^1為R^a；

R^2及R^3各自為R^a或與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

R^4為H、胺保護基或-L-T；

R^a在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；

L為鍵或二價連接子；

T包含(a)適用於螯合放射性核種之螯合部分，(b)顯影劑，或(c)藥物；

n為1至20之整數；且

m為1至20之整數；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【0064】 在式I之某些實施例中，R^1為H。在式I之某些實施例中，R^1選自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。在式I之某些實施例中，R^1選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷

基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-$N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-$CON(R')_2$、-NO_2、-$OP(O)(OH)_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0065】在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基。在式I之某些實施例中，R^1為H。在式I之某些實施例中，R^1為C_{1-10}烷基。在式I之某些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基。在式I之某些實施例中，R^1選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式I之某些實施例中，R^1為甲基。

【0066】在式I之某些實施例中，R^2為H。在式I之某些實施例中，R^2選自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-$N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-$CON(R')_2$、-NO_2、-$OP(O)(OH)_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0067】在式I之某些實施例中，R^3為H。在式I之某些實施例中，R^3選自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-$N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-$CON(R')_2$、-NO_2、-$OP(O)(OH)_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基

或C_{3-10}環烷基。

【0068】 在式I之某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式I之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式I之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉之5員雜環。在式I之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜環：哌啉、六氫嘧啶、六氫嗒啉、1,2,3-三啉烷、1,2,4-三啉烷及1,3,5-三啉烷。在式I之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌啉。

【0069】 在式I之某些實施例中，R^4為H。

【0070】 在式I之某些實施例中，R^4為胺保護基。在某些實施例中，胺保護基選自苯甲氧羰基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、三級丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、胺基甲酸酯、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、丁二醯亞胺(亦即環狀醯亞胺)及甲苯磺醯基(Ts)。在式I之某些實施例中，胺保護基為Boc。

【0071】 在式I之某些實施例中，R^4為-L-T。

【0072】 在式I之某些實施例中，n為1至10之整數。在式I之某些實施例中，n為1至5之整數。在式I之某些實施例中，n為1、2、3、4或5。在式I之某些實施例中，n為2。

【0073】 在式I之某些實施例中，m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，m為1、2、3、4或5。在式I之某些實施例中，m為2。

【0074】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3

為H，R^4為H，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為H，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為H，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為H，n為2，且m為2。

【0075】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為胺保護基，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為胺保護基，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為胺保護基，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為胺保護基，n為2，且m為2。

【0076】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為-L-T，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為-L-T，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為-L-T，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2為H，R^3為H，R^4為-L-T，n為2，且m為2。

【0077】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為H，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所

連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為H，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為H，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為H，n為2，且m為2。

【0078】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為胺保護基，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為胺保護基，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為胺保護基，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為胺保護基，n為2，且m為2。

【0079】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為-L-T，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為-L-T，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為-L-T，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，R^4為-L-T，n為2，且m為2。

【0080】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其

所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為H，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為H，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為H，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為H，n為2，且m為2。

【0081】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為胺保護基，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為胺保護基，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為胺保護基，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為胺保護基，n為2，且m為2。

【0082】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為-L-T，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例

中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為-L-T，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為-L-T，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環，R^4為-L-T，n為2，且m為2。

【0083】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為H，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為H，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為H，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為H，n為2，且m為2。

【0084】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為胺保護基，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為胺保護基，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之

氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為胺保護基，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為胺保護基，n為2，且m為2。

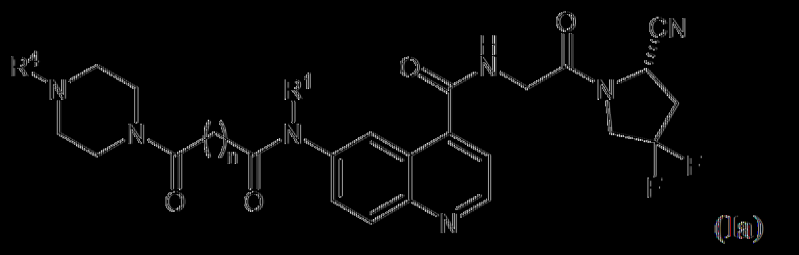
【0085】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為-L-T，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為-L-T，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為-L-T，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為6員雜環，R^4為-L-T，n為2，且m為2。

【0086】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為H，n為1至20之整數，且m為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為H，n為1至10之整數，且m為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為H，n為1至5之整數，且m為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為H，m為2，且n為2。

【0087】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為胺保護基，m為1至20之整數，且n為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為胺保護基，m為1至10之整數，且n為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為胺保護基，m為1至5之整數，且n為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為胺保護基，m為2，且n為2。

【0088】 在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為-L-T，m為1至20之整數，且n為1至20之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為-L-T，m為1至10之整數，且n為1至10之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為-L-T，m為1至5之整數，且n為1至5之整數。在式I之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中C_{2-9}雜環為哌啉，R^4為-L-T，m為2，且n為2。

【0089】 在式I之某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成哌啉且m為2，藉此提供式Ia化合物：



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹、R⁴及n如上文針對式I所描述。

[0090] 在式Ia之某些實施例中，R¹為H。在式Ia之某些實施例中，R¹選自C1-10烷基、C2-10烯基、C3-10炔基、C3-10環烷基、C6-10芳基、C2-9雜環基或C5-9雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH2、-NHR'、-N(R')2、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO2H、-CO2R'、-CHO、-COR'、-CONH2、-CONHR'、-CON(R')2、-NO2、-OP(O)(OH)2、-SO3H、-SO3R'、-SOR'及-SO2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C1-10烷基或C3-10環烷基。

[0091] 在式Ia之某些實施例中，R¹選自H、C1-10烷基、C2-10烯基、C3-10炔基、C3-10環烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH2、-NHR'、-N(R')2、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO2H、-CO2R'、-CHO、-COR'、-CONH2、-CONHR'、-CON(R')2、-NO2、-OP(O)(OH)2、-SO3H、-SO3R'、-SOR'及-SO2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C1-10烷基或C3-10環烷基。

[0092] 在式Ia之某些實施例中，R¹選自H及C1-10烷基。在式Ia之某些實施例中，R¹為H。在式Ia之某些實施例中，R¹為C1-10烷基。在式Ia之某些實施例中，R¹為C1-C6烷基。在式Ia之某些實施例中，R¹選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式Ia之某些實施例中，R¹為甲基。

[0093] 在式Ia之某些實施例中，R⁴為H。

【0094】 在式Ia之某些實施例中，R^4為胺保護基。在式Ia之某些實施例中，胺保護基選自苯甲氧羰基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、三級丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、胺基甲酸酯、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、丁二醯亞胺(亦即環狀醯亞胺)及甲苯磺醯基(Ts)。在式Ia之某些實施例中，胺保護基為Boc。

【0095】 在式Ia之某些實施例中，R^4為-L-T。

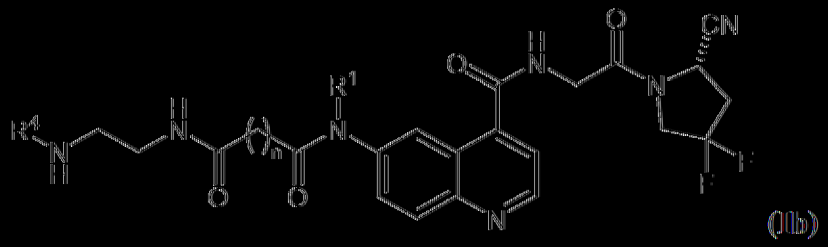
【0096】 在式Ia之某些實施例中，n為1至10之整數。在式Ia之某些實施例中，n為1至5之整數。在式Ia之某些實施例中，n為1、2、3、4或5。在式Ia之某些實施例中，n為2。

【0097】 在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為1至20之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為1至10之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為1至5之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為2。

【0098】 在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為1至20之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為1至10之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為1至5之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為2。

【0099】 在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為1至20之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，

R^4為-L-T，且n為1至10之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為1至5之整數。在式Ia之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為2。在式I之某些實施例中，R^2及R^3為H，且m為2，藉此提供式Ib化合物：



(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^4及n如上文針對式I所描述。

[0100] 在式Ib之某些實施例中，R^1為H。在式Ib之某些實施例中，R^1選自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

[0101] 在式Ib之某些實施例中，R^1選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

[0102] 在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基。在式Ib之某些實施例中，R^1為H。在式Ib之某些實施例中，R^1為C_{1-10}烷基。在式Ib

之某些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基。在式Ib之某些實施例中，R^1選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式Ib之某些實施例中，R^1為甲基。

【0103】 在式Ib之某些實施例中，R^4為H。

【0104】 在式Ib之某些實施例中，R^4為胺保護基。在式Ib之某些實施例中，胺保護基選自苯甲氧羰基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、三級丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、胺基甲酸酯、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、丁二醯亞胺(亦即環狀醯亞胺)及甲苯磺醯基(Ts)。在式Ib之某些實施例中，胺保護基為Boc。

【0105】 在式Ib之某些實施例中，R^4為-L-T。

【0106】 在式Ib之某些實施例中，n為1至10之整數。在某些實施例中，n為1至5之整數。在某些實施例中，n為1、2、3、4或5。在某些實施例中，n為2。

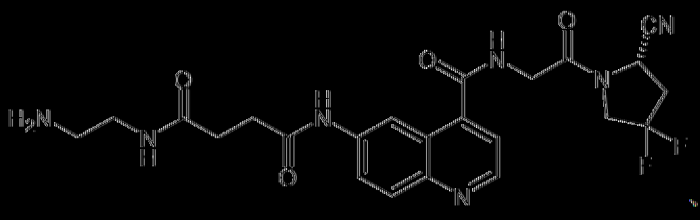
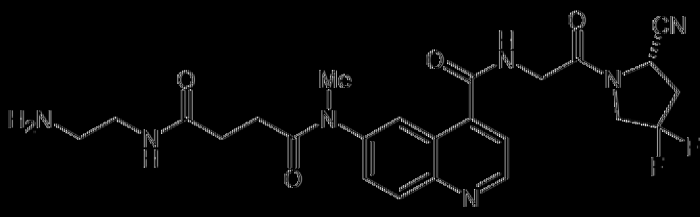
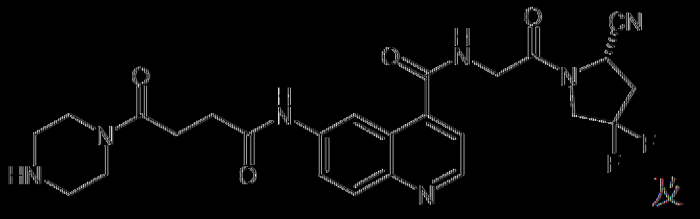
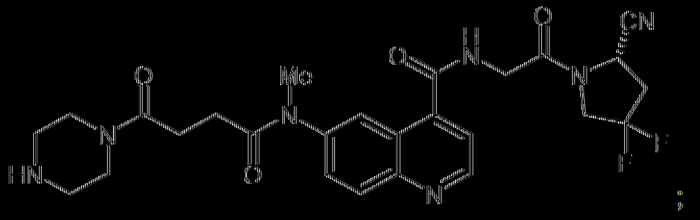
【0107】 在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為1至20之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為1至10之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為1至5之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為H，且n為2。

【0108】 在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為1至20之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為1至10之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選

自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為1至5之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為胺保護基，且n為2。

[0109] 在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為1至20之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為1至10之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為1至5之整數。在式Ib之某些實施例中，R^1選自H及C_{1-10}烷基，R^4為-L-T，且n為2。

[0110] 在某些實施例中，式I-Ib之化合物選自：

化合物	結構
1	
2	
3	
4	

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[0111] 在式I-Ib之某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I-Ib之化合物的無機或有機酸鹽。在式I-Ib之某些實施例中，醫藥學上可接受之

鹽為有機酸鹽，例如，有機酸諸如乙酸、三氟乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸之鹽。在式I-Ib之某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為三氟乙酸鹽(TFA)。

【0112】 在式I-Ib之某些實施例中，如上文所描述，R^4為-L-T，其中L為鍵或二價連接子，且T包含(a)適用於螯合放射性核種之螯合部分，(b)顯影劑，或(c)藥物。在式I-Ib之某些實施例中，T為用於螯合放射性核種之方式。

【0113】 在式I-Ib之某些實施例中，R^4為-L-T，其中L為鍵，使得式I化合物之末端氮直接結合至T。

【0114】 在式I之某些實施例中，R^4為-L-T，其中L為鏈接、連接或鍵結至T之二價連接子。在式I-Ib之某些實施例中，L為可裂解二價連接子。可裂解連接子包括在內化之後由細胞內代謝裂解之連接子，例如經由水解、還原或酶反應裂解。在式I-Ib之某些實施例中，L為不可裂解二價連接子。不可裂解連接子包括在內化之後經由溶酶體降解釋放所連接酬載的連接子。

【0115】 在式I-Ib之某些實施例中，L選自酸不穩定連接子、水解不穩定連接子、酶可裂解連接子、還原不穩定連接子、自分解連接子及不可裂解連接子。

【0116】 在式I-Ib之某些實施例中，L包含一或多種肽、胺基酸、葡萄糖醛酸苷、丁二醯亞胺硫醚、聚乙二醇(PEG)單元、腙、順丁烯二醯亞胺基-己醯基單元(mal-caproyl unit)、二肽單元、纈胺酸-瓜胺酸單元、對胺基苯甲基(PAB)單元或其組合。

【0117】 在式I-Ib之某些實施例中，L包含一或多個胺基酸。適合之

胺基酸包括天然、非天然、標準、非標準、蛋白、非蛋白及L-α-或D-α-胺基酸。在某些實施例中，L連接子包含丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸或瓜胺酸或其衍生物。在一些實施例中，L包含2、3、4、5或6個胺基酸。

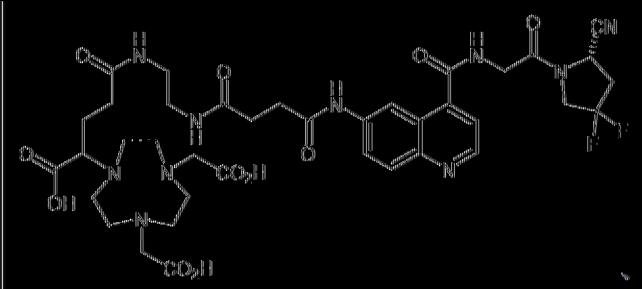
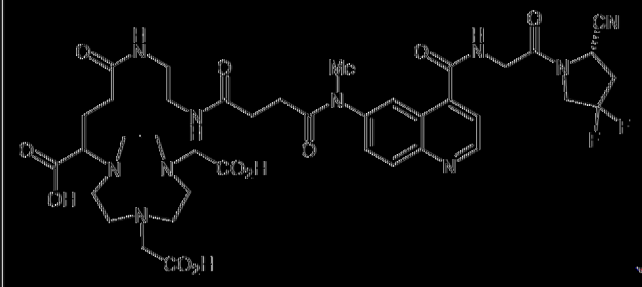
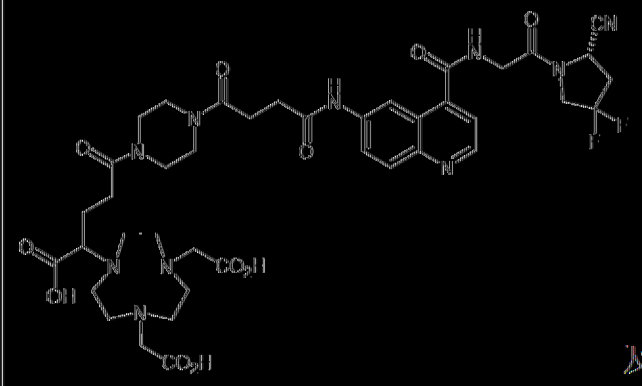
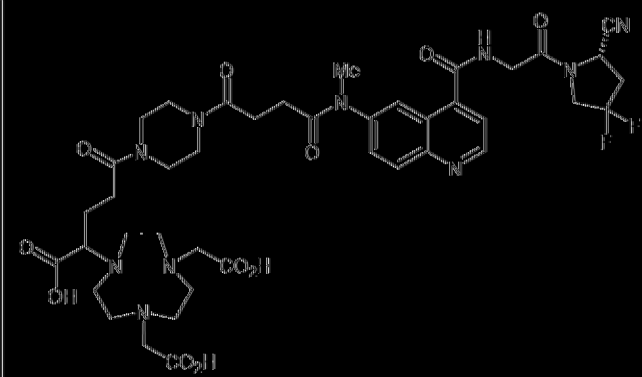
【0118】 在式I-Ib之某些實施例中，R^4為-L-T，其中T包含適用於螯合放射性核種之螯合部分。在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分包含2至8個結合部分。在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸))、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸))、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A ((1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸)、CB-TE2P (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸)、TETA (1,4,8,11-四

氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸) (亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺(NODA Desferoxamine) (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM (N,N',N'',參(2-巰基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar (1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸)及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA。

【0119】 在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分為NODAGA。在式I-Ib之某些實施例中，R^4為-L-NODAGA。在式I-Ib之某些實施例中，R^4為-L-T，其中L為鍵，因此R^4為NODAGA。

【0120】 在式I-Ib之某些實施例中，T包含不包含放射性核種之螯合部分。

【0121】 在某些實施例中，式I-Ib之化合物選自：

化合物	結構
NODAGA-1	
NODAGA-2	
NODAGA-3	
NODAGA-4	

及

；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[0122] 在式I-Ib之某些實施例中，T包含整合至放射性核種之整合部分。在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種選自α粒射發射同位素、β粒射發射同位素、γ粒射發射同位素、歐傑電子發射同位素、X射線發射同位素及螢光發射同位素。在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種選自

^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr。

【0123】在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種為^{61}Cu。在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種為^{67}Cu。

【0124】在式I-Ib之某些實施例中，R^4為-L-NODAGA-*Cu，其中*Cu選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在式I-Ib之某些實施例中，R^4為-L-T，其中L為鍵，因此R^4為NODAGA-*Cu，其中*Cu選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0125】在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0126】在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中放射性核種為^{61}Cu；且n為1至5之整數。

【0127】在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中放射性核種為^{64}Cu；且n為

1至5之整數。

【0128】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中放射性核種為^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0129】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA；且n為1至5之整數。

【0130】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTAGA；且n為1至5之整數。

【0131】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTA；且n為1至5之整數。

【0132】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NOTA；且n為1至5之整數。

【0133】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODAGA；且n為1至5之整數。

【0134】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODA；且n為1至5之整數。

【0135】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，

其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA，其中放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0136】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTAGA且放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0137】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTAGA且放射性核種為^{61}Cu；且n為1至5之整數。

【0138】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTAGA且放射性核種為^{64}Cu；且n為1至5之整數。

【0139】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTAGA且放射性核種為^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0140】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTA且放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0141】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTA且放射性核種為^{61}Cu；且n為1至5之整數。

【0142】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTA且放射

性核種為^{64}Cu；且n為1至5之整數。

【0143】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為DOTA且放射性核種為^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0144】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NOTA且放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0145】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NOTA且放射性核種為^{61}Cu；且n為1至5之整數。

【0146】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NOTA且放射性核種為^{64}Cu；且n為1至5之整數。

【0147】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NOTA且放射性核種為^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0148】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODAGA且放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0149】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODAGA且放射性核種為^{61}Cu；且n為1至5之整數。

【0150】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，

其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODAGA且放射性核種為^{64}Cu；且n為1至5之整數。

【0151】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODAGA且放射性核種為^{67}Cu；且n為1至5之整數。

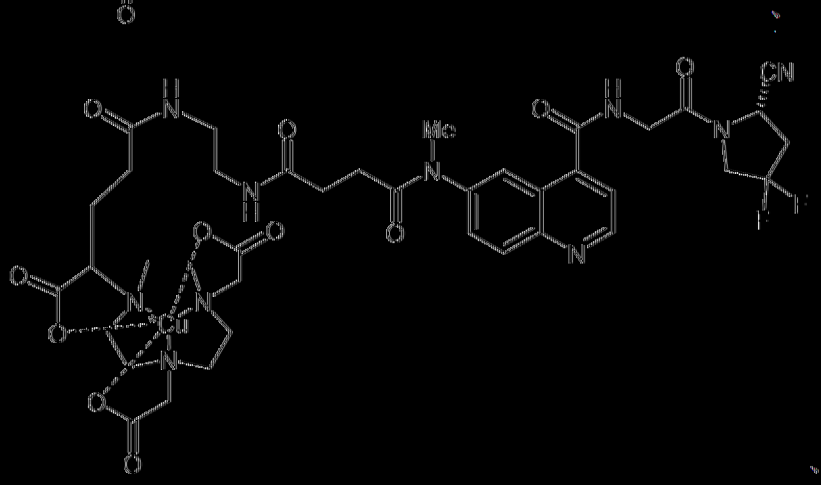
【0152】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODA且放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；且n為1至5之整數。

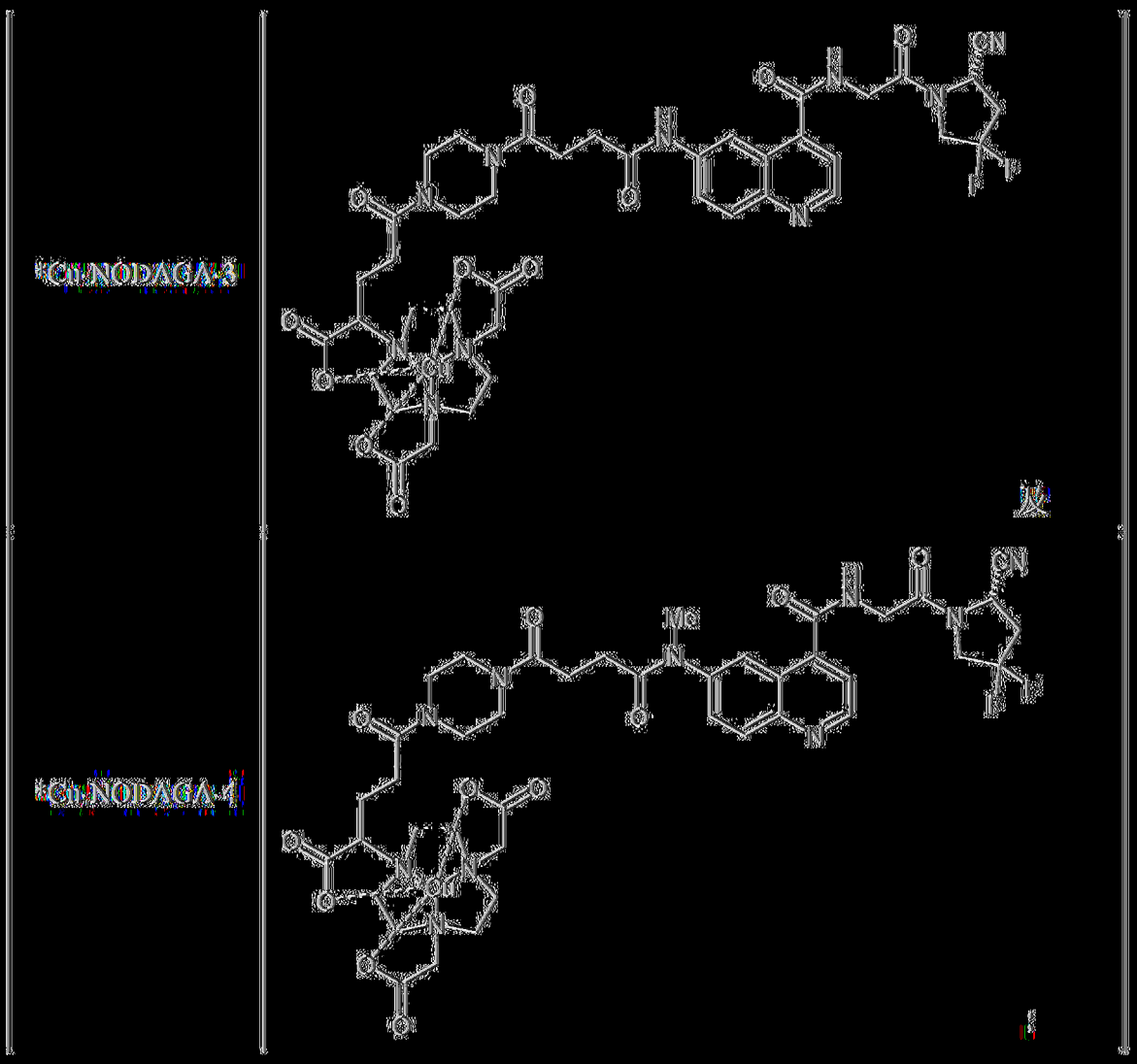
【0153】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODA且放射性核種為^{61}Cu；且n為1至5之整數。

【0154】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODA且放射性核種為^{64}Cu；且n為1至5之整數。

【0155】 在式I-Ib之某些實施例中，R^1選自H及甲基；R^4為-L-T，其中T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中螯合部分為NODA且放射性核種為^{67}Cu；且n為1至5之整數。

【0156】 在某些實施例中，式I-Ib之化合物選自：

化合物	結構
*Cu-NODAGA-1	
*Cu-NODAGA-2	



或為其醫藥學上可接受之鹽，其中*Cu選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu，尤其選自^{61}Cu及^{67}Cu。

[0157] 在式I-Ib之某些實施例中，T包含顯影劑。在式I-Ib之某些實施例中，顯影劑包含放射性核種。在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種選自^{18}F、^{14}C、^{11}C、^{13}N、^{32}P、^{35}S、^{125}I、^{131}I、^{124}I、^{123}I及^{15}O。

[0158] 在式I-Ib之某些實施例中，顯影劑包含非螯合放射性部分。在式I-Ib之某些實施例中，非螯合放射性部分選自[^{11}C]Cu-甲硫胺酸(Mc1)、[^{18}F]F-2-氟基-2-去氧葡萄糖(FDG)、[^{18}F]F標記之C_{6-10}芳基及[^{18}F]F標記之C_{5-9}雜芳基。

[0159] 在式I-Ib之某些實施例中，顯影劑包含螯合全放射性核種

之螯合部分。在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分包含2至8個結合部分。在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸))、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸))、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A ((1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸)、CB-TE2P (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸)、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸) (亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺(1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM (N,N',N'',參(2-巰基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、

Sarar (1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸)及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。在式I-Ib之某些實施例中，螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA。在式I-Ib之一些實施例中，螯合部分為NODAGA。

【0160】 在式I-Ib之某些實施例中，螯合至顯影劑之螯合部分的放射性核種選自α輻射發射同位素、β輻射發射同位素、γ輻射發射同位素、歐傑電子發射同位素、X射線發射同位素及螢光發射同位素。在式I-Ib之某些實施例中，放射性核種選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr。在式I-Ib之某些實施例中，在顯影劑之螯合部分內螯合的放射性核種為^{61}Cu。

【0161】 在式I-Ib之某些實施例中，T包含顯影劑，該顯影劑包含螯合至放射性核種之螯合部分。在式I-Ib之某些實施例中，T包含螯合至NODAGA之^{61}Cu (^{61}Cu-NODAGA)。在式I-Ib之某些實施例中，T為螯合至NODAGA之^{61}Cu (^{61}Cu-NODAGA)。

【0162】 在式I-Ib之某些實施例中，顯影劑為螢光染料。在某些實施例中，螢光染料選自以下類別中之一者：占噸(xanthens)、吖啶、噁吩、菁(cynine)、苯乙烯基染料、香豆素、卟吩、金屬-配位體-複合物、螢光蛋白、奈米晶體、芘、硼-二吡咯亞甲基(dipyrromethenes)，及酞菁(phthalocyanine)。

【0163】 在式I-Ib之某些實施例中，T包含藥物。

【0164】 在式I-Ib之某些實施例中，藥物包含螯合至放射性核種之螯合部分。在某些實施例中，螯合部分包含2至8個結合部分。在某些實施例中，螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸))、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸))、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A ((1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸)、CB-TE2P (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸)、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、

NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸)(亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺(1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸)、TACN-TM (N,N',N'',參(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar (1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸)及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。在某些實施例中，螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA。在某些實施例中，螯合部分為NODAGA。

【0165】 在式I-Ib之某些實施例中，螯合至藥物之螯合部分的放射性核種選自α輻射發射同位素及β輻射發射同位素。在式I-Ib之某些實施例中，螯合至藥物之螯合部分的放射性核種為α輻射發射同位素。在式I-Ib之某些實施例中，螯合至藥物之螯合部分的放射性核種選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、

^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr。在式I-Ib之某些實施例中，螯合至藥物之螯合部分的放射性核種為^{67}Cu。

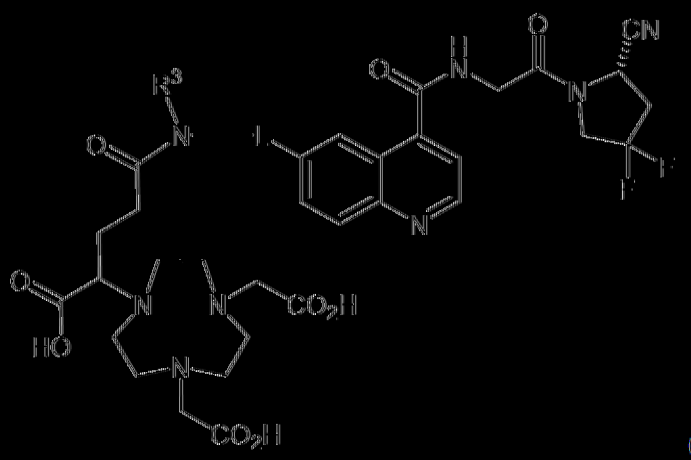
【0166】在式I-Ib之某些實施例中，T包含藥物，該藥物包含螯合至放射性核種之螯合部分。在式I-Ib之某些實施例中，T包含螯合至NODAGA之^{67}Cu (^{67}Cu-NODAGA)。在式I-Ib之某些實施例中，T為螯合至NODAGA之^{67}Cu (^{67}Cu-NODAGA)。

【0167】在式I-Ib之某些實施例中，藥物為細胞毒性劑。在式I-Ib之某些實施例中，細胞毒性劑選自腎上腺皮質素及皮質類固醇、烷基化劑、抗雄激素、抗雌激素、雄激素、阿克拉黴素(aclamycin)及阿克拉黴素衍生物、雌激素、抗代謝物、諸如胞嘧啶阿拉伯醣苷、嘌呤類似物、嘧啶類似物、胺甲喋呤、白消安(busulfan)、卡鉑、苯丁酸氮芥、順鉑及其他鉑化合物、紫杉烷、諸如他莫昔芬(tamoxiphen)、紫杉醇、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇衍生物、Taxoteret®及其類似物、美登素及其類似物與衍生物、環磷醯胺、柔紅黴素(daunomycin)、小紅莓(doxorubicin)、根瘤菌素(rhizoxin)、T2毒素、植物鹼、普賴松、羥基脲、替尼泊甙(teniposide)、絲裂黴素、圓皮海綿內酯(discodermolide)、微管抑制劑、埃博黴素(epothilone)、微管溶素(tubulysin)、環丙基苯并[e]吲哚酮、斷-環丙基苯并[e]吲哚酮、O-Ac-斷-環丙基苯并[e]吲哚酮、博萊黴素及任何其他抗生素、氮芥、亞硝基脲、長春新鹼、長春鹼及其類似物與衍生物，諸如去乙醯長春鹼單醯肼、秋水仙鹼、秋水仙鹼衍生物、別秋水仙鹼、硫代秋水仙鹼、三苯甲基半胱胺酸、軟海綿素B (Halicondrin B)，尾海兔素，諸如尾海兔素10，瓢菌素，諸如α-瓢菌素，喜樹鹼，伊立替康(irinotecan)，及其他喜樹鹼衍生物，格爾德黴素(geldanamycin)及格爾德黴素衍生物、雌

莫司汀(estramustine)、諾考達唑(nocodazole)、MAP4、乙醯甲基秋水仙素、發炎及促發炎劑、肽及肽模擬物信號轉導抑制劑、青黴素、頭孢菌素、萬古黴素、紅黴素、克林達黴素、利福平(rifampin)、氯黴素、胺基醣苷抗生素、慶大黴素、雙性黴素B、阿昔洛韋(acyclovir)、曲氟尿苷(trifluridine)、更昔洛韋(ganciclovir)、齊多夫定(zidovudine)、金剛烷胺及利巴韋林(ribavirin)。

【0168】 在式I-Ib之某些實施例中，藥物選自肽、寡肽、逆反轉寡肽、蛋白、其中至少一個非肽鍵置換肽鍵之蛋白類似物、缺輔基蛋白、醣蛋白、酶、輔酶、酶抑制劑、胺基酸及其衍生物、受體及其他膜蛋白；抗原及其抗體；半抗原及其抗體；激素、脂質、磷脂、脂質體；毒素；抗生素；止痛劑；支氣管擴張劑；β-阻斷劑；抗微生物劑；抗高血壓劑；心臟血管藥劑，包括抗心律不整藥、強心苷、抗心絞痛劑及血管擴張劑；中樞神經系統藥劑，包括刺激劑、精神病藥、抗狂躁藥(antimanic)及鎮定劑；抗病毒劑；抗組織胺；癌症藥物，包括化學治療劑；鎮靜劑；抗抑鬱劑；H-2拮抗劑；抗痙攣劑；止噁心藥；前列腺素及前列腺素類似物；肌肉鬆弛劑；消炎物質；刺激劑；去充血劑；止吐藥；利尿劑；解痙劑；止喘藥；抗帕金森劑；祛痰劑；止咳劑；黏液溶解劑；以及礦物質及營養添加劑。

【0169】 本發明亦提供其他化合物，包括當化合物為式II化合物：



(OI)

其中：

R^3選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；或

R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；且

L為二價連接子，較佳長度為至多20個原子；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[0170] 在式II之某些實施例中，R^3為H。在式II之某些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基。在式II之某些實施例中，R^3為C_1-C_6烷基。在式II之某些實施例中，R^3選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式II之某些實施例中，R^3為甲基。

[0171] 在式II之某些實施例中，L為如上文針對式I所描述之二價連接子。

[0172] 在式II之某些實施例中，L為至多20個原子長(直鏈依序連

接至多20個原子以形成L之主鏈，該L主鏈自L之兩個鍵結位點中之各者延伸至化合物之其餘部分)。在式II之某些實施例中，L為至多15個原子長。在式II之某些實施例中，L長度為至多10個原子。在式II之某些實施例中，L長度為至多5個原子。

【0173】 在式II之某些實施例中，L包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0174】 在式II之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，例如甲基。

【0175】 在式II之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團。

【0176】 在式II之某些實施例中，L包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0177】 在式II之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個-C(=O)-基團。在式II之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式II之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式II之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團、一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0178】 在式II之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之

氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式II之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式II之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉之5員雜環。在式II之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜環：哌啩、六氫嘧啶、六氫嗒啩、1,2,3-三啩烷、1,2,4-三啩烷及1,3,5-三啩烷。在式II之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌啩。

【0179】在式II之某些實施例中，R^3為H，L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：$-N(R^2)-$、-O-、-S-、$-C(=NR^2)-$、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。在式II之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：$-N(R^2)-$、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基。

【0180】在式II之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個$-N(R^2)-$基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，較佳為甲基。

【0181】在式II之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團。

【0182】在式II之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0183】在式II之某些實施例中，R^3為H且L為多至20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式II之某些實施例中，R^3為H且L為多至20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，較佳為甲基。在式II之某些實施例中，R^3為H且L為多至20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，較佳為甲基。在式II之某些實施例中，R^3為H且L為多至20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團、一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，較佳為甲基。

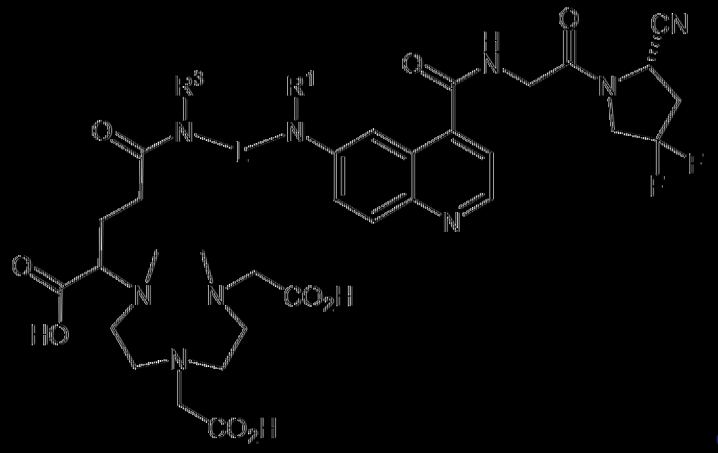
【0184】在式II之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0185】在式II之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之

氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：$N(R^2)$、O、C(=O)、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH、OR'、=O、=S、SH、SR'、NH_2、NHR'、$N(R')_2$、NHCOR'、NR'COR'、鹵素、CN、CO_2H、CO_2R'、CHO、COR'、$CONH_2$、CONHR'、$CON(R')_2$、NO_2、$OP(O)(OH)_2$、SO_3H、SO_3R'、SOR'及SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

[0186] 在式II之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個$N(R^2)$，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。

[0187] 在式II之某些實施例中，化合物為式IIa化合物：



(IIa)

其中：

R^1選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH、OR'、=O、=S、SH、SR'、NH_2、NHR'、$N(R')_2$、NHCOR'、NR'COR'、鹵素、CN、CO_2H、CO_2R'、CHO、COR'、$CONH_2$、CONHR'、$CON(R')_2$、NO_2、$OP(O)(OH)_2$、SO_3H、SO_3R'、

-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；及

R^3及L如上文關於式II所描述；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【0188】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H。在式IIa之某些實施例中，R^1為C_1-C_{10}烷基。在式IIa之某些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基。在式IIa之某些實施例中，R^1選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式IIa之某些實施例中，R^1為甲基。

【0189】 在式IIa之某些實施例中，R^3為H。在式IIa之某些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基。在式IIa之某些實施例中，R^3為C_1-C_6烷基。在式IIa之某些實施例中，R^3選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式IIa之某些實施例中，R^3為甲基。

【0190】 在式IIa之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉之5員雜環。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜環：哌啡、六氫嘧啶、六氫嗒啡、1,2,3-三啡烷、1,2,4-三啡烷及1,3,5-三啡烷。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌啡。

【0191】 在式IIa之某些實施例中，L為如上文針對式I所描述之二價連接子。

【0192】 在式IIa之某些實施例中，L為至多20個原子長。在式IIa之某些實施例中，L為至多15個原子長。在式IIa之某些實施例中，L長度為至多10個原子。在式IIa之某些實施例中，L長度為至多5個原子。

【0193】在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0194】在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，例如甲基。

【0195】在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團。

【0196】在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0197】在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個-C(=O)-基團。在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式IIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團、一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0198】在式IIa之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉之5員雜環。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜

環：哌咁、六氫嘧啶、六氫嗒咁、1,2,3-三咁烷、1,2,4-三咁烷及1,3,5-三咁烷。在式IIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌咁。

【0199】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為多至20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基。

【0200】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。

【0201】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團。

【0202】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0203】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及

L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團、一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。

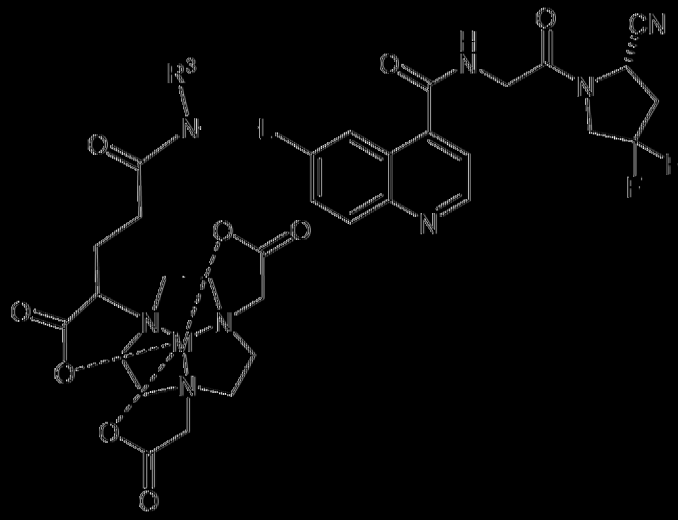
【0204】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；及R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0205】 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基

及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

[0206] 在式IIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；其中L為至多20個原子長且包含一或多個$N(R^2)$，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。

[0207] 本發明亦提供另其他化合物，包括當化合物為式III化合物：



(III)

其中：

R^3選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、

-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；或

R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

L為二價連接子，較佳長度為至多20個原子；且

M選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【0208】 在式III之某些實施例中，R^3為H。在式III之某些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基。在式III之某些實施例中，R^3為C_1-C_6烷基。在式III之某些實施例中，R^3選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式III之某些實施例中，R^3為甲基。

【0209】 在式III之某些實施例中，L為如上文針對式I所描述之二價連接子。

【0210】 在式III之某些實施例中，L為至多20個原子長。在式III之某些實施例中，L為至多15個原子長。在式III之某些實施例中，L長度為至多10個原子。在式III之某些實施例中，L長度為至多5個原子。

【0211】 在式III之某些實施例中，L包含一或多個選自以下之基

團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0212】在式III之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，例如甲基。

【0213】在式III之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團。

【0214】在式III之某些實施例中，L包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0215】在式III之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個-C(=O)-基團。在式III之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式III之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式III之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團、一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0216】在式III之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式III之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式III之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉之5員雜環。在式III之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜環：哌啉、六氫嘧啶、六氫嗒啉、1,2,3-三啉烷、1,2,4-三啉烷及1,3,5-三

咁烷。在式III之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌咁。

【0217】在式III之某些實施例中，M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0218】在式III之某些實施例中，R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在式III之某些實施例中，R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0219】在式III之某些實施例中，R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0220】在式III之某些實施例中，R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0221】在式III之某些實施例中，R^3為H；L為至多20個原子長且

包含一或多個C_{1-10}伸烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0222】 在式III之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式III之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。在式III之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。在式III之某些實施例中，R^3為H且L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團、一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。

【0223】 在式III之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基，及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0224】 在式III之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自

以下之基團：-N(R²)-、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基，及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

[0225] 在式III之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個-N(R²)-，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

[0226] 在式III之某些實施例中，化合物為式IIIa化合物：



(IIIa)

其中：

R^1選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、

$CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；及

R^3、L及M如上文針對式III所描述；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【0227】 在式IIIa之某些實施例中，R^1為H。在式IIIa之某些實施例中，R^1為C_1-C_{10}烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^1選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式IIIa之某些實施例中，R^1為甲基。

【0228】 在式IIIa之某些實施例中，R^3為H。在式IIIa之某些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^3為C_1-C_6烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^3選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基及己基。在式IIIa之某些實施例中，R^3為甲基。

【0229】 在式IIIa之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉之5員雜環。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜環：哌啡、六氫嘧啶、六氫嗒啡、1,2,3-三啡烷、1,2,4-三啡烷及1,3,5-三啡烷。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌啡。

【0230】 在式IIIa之某些實施例中，L為如上文針對式I所描述之二價連接子。

【0231】 在式IIIa之某些實施例中，L為至多20個原子長。在式IIIa之某些實施例中，L為至多15個原子長。在式IIIa之某些實施例中，L長度

為至多10個原子。在式IIIa之某些實施例中，L長度為至多5個原子。

【0232】 在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2R'、-CHO、-COR'、-$CONH_2$、-CONHR'、-CON(R')$_2$、-NO_2、-OP(O)(OH)$_2$、-SO_3H、-SO_3R'、-SOR'及-SO_2R'，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【0233】 在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，例如甲基。

【0234】 在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團。

【0235】 在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0236】 在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個-C(=O)-基團。在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式IIIa之某些實施例中，L包含一或多個-N(R^2)-基團、一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。

【0237】 在式IIIa之某些實施例中，R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自吡咯啶、吡唑啶及

咪唑啉之5員雜環。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為選自以下之6員雜環：哌啉、六氫嘧啶、六氫嗒啉、1,2,3-三啉烷、1,2,4-三啉烷及1,3,5-三啉烷。在式IIIa之某些實施例中，C_{2-9}雜環為哌啉。

【0238】在式IIIa之某些實施例中，M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0239】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：$-N(R^2)-$、-O-、-S-、$-C(=NR^2)-$、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：$-N(R^2)-$、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0240】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個$-N(R^2)-$基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0241】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及

L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0242】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；L為至多20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0243】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個C_{1-10}伸烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3為H；及L為至多20個原子長且包含一或多個-C(=O)-基團、一或多個C_{1-10}伸烷基及一或多個-N(R^2)-基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基。

【0244】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、-CO_2H、-

CO_2R'、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0245】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個選自以下之基團：$-N(R^2)-$、-O-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基及其組合，其中R^2在各次出現時獨立地選自H及C_{1-10}烷基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【0246】在式IIIa之某些實施例中，R^1為H或C_{1-10}烷基；R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環，其中L為至多20個原子長且包含一或多個$-N(R^2)-$基團，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基；及M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

3. 組合物

【0247】在另一態樣中，本發明提供包含上文所描述之式I-III化合物中之一或多者及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的組合物(例如醫藥組合物)。

【0248】醫藥組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備。賦形劑在與組合物之其他成分相容且對其接受者無害之意義上必須為「可接受的」。根據本發明之另一態樣，亦提供用於製備醫藥組合物之方法，該醫藥組合

物包括所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物可用於診斷、治療及/或預防本文所描述之病況中之任一者。

【0249】 一般而言，所提供之醫藥組合物以有效量投與。所投與之量將通常由醫師根據相關情形確定，該等情形包括待治療之病況(例如治療有效量)或待生成之圖像(例如診斷有效量)、所選投與途徑、所投與之醫藥組合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及類似情況。

【0250】 醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型提供。術語「單位劑型(unit dosage forms)」係指適合作為單位劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單位，各單位含有與適合醫藥賦形劑、媒劑或載劑結合的經計算以產生所需治療效果的預定量之活性物質。典型單位劑型包括液體組合物之預填充預量測安瓿或注射器或在固體組合物情形下丸劑、錠劑、膠囊或其類似物。

【0251】 較佳單位劑量組合物為含有每日劑量或子劑量或其適當分數之活性成分的組合物。因此，此等單位劑量可一天投與一次或超過一次。此類醫藥組合物可藉由藥學技術中熟知之方法中之任一者製備。

【0252】 醫藥組合物可經調適以藉由任何適當途徑投與，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、經直腸、吸入、鼻內、局部(包括頰內、舌下或經皮)、經陰道或非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)途徑。此類組合物可藉由藥學技術中已知之任何方法製備，例如藉由使活性成分與載劑或賦形劑結合。

【0253】 在某些實施例中，醫藥組合物包含防腐劑。在某些實施例

中，適合之防腐劑可包括例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉及苯紮氯銨(benzalkonium chloride)。

【0254】 在某些實施例中，醫藥組合物包含緩衝劑。在某些實施例中，適合之緩衝劑可包括例如檸檬酸、檸檬酸鈉、磷酸、磷酸鉀以及各種其他酸及鹽。

【0255】 在某些實施例中，醫藥組合物非經腸(例如皮下、靜脈內、動脈內、肌內、皮內、腹膜內、鞘內或眼內)投與。

【0256】 非經腸醫藥組合物可呈現於單位劑量或多劑量密封容器，諸如安瓿或小瓶中，且可儲存於經冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需要在臨使用之前添加無菌液體賦形劑，例如注射用水。

【0257】 在某些實施例中，本文提供可注射醫藥組合物。對於用於可注射組合物之有效醫藥載劑的要求為一般熟習此項技術者所熟知(參見例如Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers編,第238-250頁(1982)，及ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel,第4版,第622-630頁(1986))。

【0258】 在某些實施例中，本發明提供放射性示蹤劑組合物，亦即包含有包含放射性核種之本發明化合物的組合物。

【0259】 術語「莫耳活性(molar activity)」係指每單位莫耳化合物的放射性量，且表示為Bq/mol (例如，以GBq/μmol標度)且在已知放射性標記化合物之分子量時使用。當提及化合物，諸如放射性示蹤劑時，莫耳活性(以下等式中之A_m)為含有放射性示蹤劑之組合物的放射性量(活性$_{A^*}$)與放射性示蹤劑之莫耳量(n_{A^*})加對應非放射性(冷)化合物之量(n_A)的總和之間的比率。A_m之單位可以Bq/mol報導，例如GBq/μmol。(參見：Luurtsema

G, Pichler V, Bongarzone S, Scimbille Y, Elsinga P, Gee A, Vercouillie J. EANM guideline for harmonization on molar activity or specific activity of radiopharmaceuticals: impact on safety and imaging quality. EJNMMI Radiopharm Chem. 2021 年 10 月 9 日 ;6(1):34. doi: 10.1186/s41181-021-00149-6. PMID: 34628570; PMCID: PMC8502193)。

$$A_m = \frac{\text{活性}_{A^*}\,(GBq)}{n_A\,(\mu mol) + n_{A^*}\,(\mu mol)} \simeq \frac{\text{活性}_{A^*}\,(GBq)}{n_A\,(\mu mol)}$$

[0260] 在此等式中，活性$_{A^*}$為使用活性計(例如，劑量校準器)以貝克(Bq)量測之存在於精確體積組合物中的放射性之量度。n_A為非放射性(或「冷」)化合物之量，而n_{A^*}為相同體積中放射性化合物之量。為了確定n_A之量，通常採用經驗證之分析方法，例如HPLC。

[0261] 在某些實施例中，根據此項技術中熟知之方法(Balaram G, Munjal P, Dhagash AP. Validation of analytical procedures: methodology ICH-Q2B. Int J Pharm Innov. 2011;2249-1031(1):45-50)確定A_m或A_s的HPLC方法，一般使用高效液相層析(HPLC)或超高效液相層析(UPLC)及適合之偵測系統，諸如UV-Vis光譜測定法。其他分析工具包括例如氣相層析/質譜分析(GC/MS)或液相層析/質譜分析(LC/MS)。關於放射性藥物之分析方法驗證的更多資訊，亦參見EANM指南。Gillings, N., Todde, S., Behe, M.等人, EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals (EJNMMI Radiopharm. Chem. 5, 7 (2020))。

[0262] 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有大於或等於130 MBq/nmol之莫耳活性，諸如大於或等於125 MBq/nmol、120 MBq/nmol、118 MBq/nmol、116 MBq/nmol、114 MBq/nmol、112

MBq/nmol、110 MBq/nmol、108 MBq/nmol、106 MBq/nmol、104 MBq/nmol、102 MBq/nmol、100 MBq/nmol、98 MBq/nmol、96 MBq/nmol、94 MBq/nmol、92 MBq/nmol、90 MBq/nmol、88 MBq/nmol、86 MBq/nmol、84 MBq/nmol、82 MBq/nmol、80 MBq/nmol、78 MBq/nmol、76 MBq/nmol、74 MBq/nmol、72 MBq/nmol、70 MBq/nmol、68 MBq/nmol、66 MBq/nmol、64 MBq/nmol、62 MBq/nmol、60 MBq/nmol、58 MBq/nmol、56 MBq/nmol、54 MBq/nmol、52 MBq/nmol、50 MBq/nmol、48 MBq/nmol、46 MBq/nmol、44 MBq/nmol或大於或等於42 MBq/nmol。

[0263] 前驅物殘餘物或其他雜質可存在於最終放射性藥物製劑中，因此引入術語「表觀比活性」或「表觀莫耳活性」(Coenen HH, Gee AD, Adam M, Antoni G, Cutler CS, Fujibayashi Y等人, Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry–setting the record straight. Nucl Med Biol. 2017;55:5-11)。

[0264] 「表觀莫耳活性」(表觀A_m)為有莫耳化合物的所量測放射性且考慮以mol (或μmol)表示的存在之經放射性標記之(化合物A*)及非經放射性標記之放射性示蹤劑(化合物A)、經放射性標記之雜質(化合物B*)以及非經放射性標記之雜質(化合物B)及其餘前驅物(化合物C)的量。根據下式，表觀A_m表示為Bq/mol或GBq/μmol：

$$\text{表觀}A_m = \frac{\text{活性}_{A^*}\,(GBq) + \text{活性}_{B^*}\,(GBq)}{n_A\,(\mu mol) + n_{A^*}\,(\mu mol) + n_{B^*}\,(\mu mol) + n_B\,(\mu mol) + n_C\,(\mu mol)} = \frac{\text{活性}_{A^*}\,(GBq) + \text{活性}_{B^*}\,(GBq)}{n_A\,(\mu mol) + n_B\,(\mu mol) + n_C\,(\mu mol)}$$

[0265] 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有

之表觀莫耳活性在1至280 MBq/nmol範圍內，諸如5 MBq/nmol、10 MBq/nmol、15 MBq/nmol、20 MBq/nmol、25 MBq/nmol、30 MBq/nmol、35 MBq/nmol、40 MBq/nmol、45 MBq/nmol、50 MBq/nmol、55 MBq/nmol、60 MBq/nmol、65 MBq/nmol、70 MBq/nmol、75 MBq/nmol、80 MBq/nmol、85 MBq/nmol、90 MBq/nmol、95 MBq/nmol、100 MBq/nmol、105 MBq/nmol、110 MBq/nmol、115 MBq/nmol、120 MBq/nmol、125 MBq/nmol、130 MBq/nmol、135 MBq/nmol、140 MBq/nmol、145 MBq/nmol、150 MBq/nmol、155 MBq/nmol、160 MBq/nmol、165 MBq/nmol、170 MBq/nmol、175 MBq/nmol、180 MBq/nmol、185 MBq/nmol、190 MBq/nmol、195 MBq/nmol、200 MBq/nmol、205 MBq/nmol、210 MBq/nmol、215 MBq/nmol、220 MBq/nmol、225 MBq/nmol、230 MBq/nmol、235 MBq/nmol、240 MBq/nmol、245 MBq/nmol、250 MBq/nmol、255 MBq/nmol、260 MBq/nmol、265 MBq/nmol、270 MBq/nmol、275 MBq/nmol或280 MBq/nmol，或此清單中任意兩個值所定義的任何範圍，諸如80 MBq/nmol至225 MBq/nmol、5 MBq/nmol至85 MBq/nmol或1至150 MBq/nmol。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有24 MBq/nmol之表觀莫耳活性。

【0266】在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有1至250 MBq/nmol之表觀莫耳活性，諸如1至200 MBq/nmol、1至150 MBq/nmol、1至100 MBq/nmol、1至50 MBq/nmol、50至250 MBq/nmol、50至200 MBq/nmol、50至150 MBq/nmol、50至100 MBq/nmol、100至250 MBq/nmol、100至150 MBq/nmol、150至250 MBq/nmol、150至200 MBq/nmol或200至250 MBq/nmol。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有1至150 MBq/nmol之表觀莫耳活性。在某些

實施例中，放射性核種為^{61}Cu，用於醫學成像及療法中。在某些實施例中，放射性核種為^{67}Cu，用於療法中。

【0267】 活性濃度為每單位體積或質量之放射性總量。

【0268】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有至少0.005 GBq/ml之活性濃度，諸如至少0.01 GBq/ml、至少0.5 GBq/ml、至少1 GBq/ml、至少1.5 GBq/ml、至少2.0 GBq/ml、至少3.0 GBq/ml、至少4.0 GBq/ml、至少5.0 GBq/ml、至少6.0 GBq/ml、至少7.0 GBq/ml、至少8.0 GBq/ml、至少9.0 GBq/ml或至少10.0 GBq/ml。

【0269】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有0.005 GBq/ml至10.0 GBq/ml之活性濃度，諸如0.01 GBq/ml至10 GBq/ml、0.5 GBq/ml至10.0 GBq/ml、1.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、2.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、3.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、4.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、5.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、6.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、7.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、8.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、9.0 GBq/ml至10.0 GBq/ml、0.5 GBq/ml至5.0 GBq/ml、1.0 GBq/ml至5.0 GBq/ml、2.0 GBq/ml至5.0 GBq/ml、3.0 GBq/ml至5.0 GBq/ml或4.0 GBq/ml至5.0 GBq/ml。

【0270】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有之活性濃度為0.001 GBq/ml至1.0 GBq/mL、0.01 GBq/ml至1.0 GBq/ml、0.5 GBq/ml至1.9 GBq/ml、0.55 GBq/ml至1.85 GBq/ml、0.6 GBq/ml至1.8 GBq/ml、0.65 GBq/ml至1.75 GBq/ml、0.7 GBq/ml至1.7 GBq/ml、0.75 GBq/ml至1.65 GBq/ml、0.8 GBq/ml至1.6 GBq/ml、0.85 GBq/ml至1.55 GBq/ml、0.9 GBq/ml至1.5 GBq/ml、0.95 GBq/ml至1.45 GBq/ml、

1 GBq/ml至1.4 GBq/ml、1.05 GBq/ml至1.35 GBq/ml、1.1 GBq/ml至1.3 GBq/ml、1.15 GBq/ml至1.25 GBq/ml、0.6 GBq/ml至1.3 GBq/ml、0.65 GBq/ml至1.25 GBq/ml、0.7 GBq/ml至1.2 GBq/ml、0.75 GBq/ml至1.15 GBq/ml、0.8 GBq/ml至1.1 GBq/ml或0.85 GBq/ml至1.05 GBq/ml。

【0271】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有0.7 GBq/ml至1.2 GBq/ml、0.75 GBq/ml至1.15 GBq/ml、0.8 GBq/ml至1.1 GBq/ml或0.85 GBq/ml至1.05 GBq/ml之活性濃度。

【0272】 如本文所理解，「放射化學純度(radiochemical purity)」為來自放射性示蹤劑中之所需放射性核種(例如螯合於如本文所描述之放射性示蹤劑中的所需放射性核種)的反應性與包含放射性示蹤劑之組合物之總放射性的比率或百分比。金屬之非放射性同位素(「冷」金屬)將不促進樣品之總放射性，但其可與包括於放射性示蹤劑中之所需放射性核種競爭，例如競爭放射性示蹤劑中之螯合位點。大多數放射性同位素連接至示蹤劑構築體且不自由或連接至另一化學實體，因為此等形式可具有不同生物分佈。放射化學純度(RCP)量測使用用於製備放射性示蹤劑、但具有不同化學形式之相同放射性核種標記來確立雜質的含量。對於大多數放射性示蹤劑，放射化學純度之下限為95%，亦即至少95%之放射性同位素必須連接至配位體。放射化學純度確定可藉由多種層析方法進行。

【0273】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有大於或等於80%之放射化學純度，諸如大於或等於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%。

【0274】在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有大於或等於90%之放射化學純度。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或更高的放射化學純度。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有大於或等於91%之放射化學純度。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有大於或等於95%之放射化學純度。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有大於或等於96%之放射化學純度。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有大於或等於98%之放射化學純度。

【0275】在某些此等實施例中，放射化學純度係根據熟習此項技術者熟知之方法，例如放射性-HPLC (radio-HPLC)、放射性-iTLC及/或γ光譜測定法確定。在某些實施例中，放射化學純度藉由放射性-HPLC確定。在某些實施例中，放射化學純度藉由放射性-iTLC確定。在某些此等實施例中，放射化學純度藉由γ光譜測定法量測。

【0276】在某些實施例中，放射化學純度之確定並非嚴格定量的，且其計算為放射層析圖中放射性示蹤劑之峰面積與所有經偵測峰部總面積之間的比率(針對衰變校正)。用於藉由HPLC (放射性-HPLC)確定放射化學純度之儀器為輻射量測偵測器(放射偵測器)，其在一些實施例中為與UV或其他物理化學偵測器串聯連接之直列偵測器。輻射量測偵測器可為蓋革-穆勒探針(Geiger-Müller probe)、閃爍偵測器或PIN二極體。放射性-iTLC為相對簡單的技術，但若正確驗證，則可非常有用。與放射性-HPLC相比，其具有所施加之所有放射性均被偵測到且沒有關於恢復之問題的巨大優點。

【0277】如本文所理解，「放射性核種純度」為「所需放射性核種

之放射性與樣品之總放射性含量的比率，表示為百分比」。放射性核種純度因為影響放射性藥品之安全性及功效而在放射性藥品中很重要。放射性核種雜質可影響患者所接受之劑量、體內活性分佈，例如在未在活體內穩定螯合時，及使所進行之任何成像程序之品質降級。所有放射性核種樣品含有由生產製程或主要放射性同位素衰變產生之某些污染物。為了控制此等污染物對患者所接受之輻射劑量的效應，通常對所允許之最大污染含量設定極限值。此等極限值由政府機構定義，例如在藥典專書中，且視有關放射性核種及可能污染物之物理衰變特徵而變化。通常使用γ射線光譜法來進行放射性核種純度之量測。正電子發射放射性核種亦使用半衰期確定。

【0278】 在某些實施例中，經由高純度鍺(HPGe)偵測器之高解析度γ光譜測定法用於評定合成結束時之放射性核種純度。

【0279】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有大於或等於85%之放射性核種純度，諸如大於或等於86%、大於或等於87%、大於或等於88%、大於或等於89%、大於或等於90%、大於或等於91%、大於或等於92%、大於或等於93%、大於或等於94%、大於或等於95%、大於或等於96%、大於或等於97%、大於或等於98%或大於或等於99%。

【0280】 在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有大於或等於90.5%之放射性核種純度，諸如大於或等於91%、大於或等於91.5%、大於或等於92%、大於或等於92.5%、大於或等於93%、大於或等於93.5%、大於或等於94%、大於或等於94.5%、大於或等於95%、大於或等於95.5%、大於或等於96%、大於或等於96.5%、大於或等於

97%、大於或等於97.5%、大於或等於98%、大於或等於98.5%、大於或等於99%或大於或等於99.5%。

【0281】在某些實施例中，本文所提供之放射性示蹤劑組合物具有大於或等於95.1%之放射性核種純度，諸如大於或等於95.2%、大於或等於95.3%、大於或等於95.4%、大於或等於95.5%、大於或等於95.6%、大於或等於95.7%、大於或等於95.8%、大於或等於95.9%、大於或等於96%、大於或等於96.1%、大於或等於96.2%、大於或等於96.3%、大於或等於96.4%、大於或等於96.5%、大於或等於96.6%、大於或等於96.7%、大於或等於96.8%、大於或等於96.9%、大於或等於97%、大於或等於97.1%、大於或等於97.2%、大於或等於97.3%、大於或等於97.4%、大於或等於97.5%、大於或等於97.6%、大於或等於97.7%、大於或等於97.8%、大於或等於97.9%、大於或等於98%、大於或等於98.1%、大於或等於98.2%、大於或等於98.3%、大於或等於98.4%、大於或等於98.5%、大於或等於98.6%、大於或等於98.7%、大於或等於98.8%、大於或等於98.9%、大於或等於99%、大於或等於99.1%、大於或等於99.2%、大於或等於99.3%、大於或等於99.4%、大於或等於99.5%、大於或等於99.6%、大於或等於99.7%、大於或等於99.8%或大於或等於99.9%。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有至少97%之放射性核種純度(在合成結束時)。在某些實施例中，放射性示蹤劑組合物具有至少93%、94%、95%、96%、98%或99%之放射性核種純度(在合成結束時)。

【0282】在某些實施例中，組合物具有90%或更高的放射性標記產率。在其他實施例中，組合物具有放射性標記95%或更高。在其他實施例

中，組合物在室溫下具有95%或更高的放射性標記產率。

4. 使用方法

【0283】 在一個態樣中，本發明提供用於醫學，亦即用於治療、成像、診斷、伴隨診斷等之化合物及包含其之醫藥組合物。本發明進一步提供本文所描述之任何化合物或醫藥組合物用於靶向放射治療之用途，其將有益於診斷及/或治療癌症。

【0284】 在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物一天一次、一天兩次、每天或每隔一天向個體投與。在某些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物一週兩次、一週一次、每十天、每兩週、每三週、每四週、一月一次、每六週、每八週、每三個月、每四個月、每六個月、每八個月、每九個月或每年向個體投與。所投與之化合物或醫藥組合物的劑量及頻率(單次或多次劑量)可視多種因素而變化，包括投與途徑；接受者之身材、年齡、性別、健康、體重、身體質量指數及飲食；所治療之疾病症狀的性質及程度(例如疾病反應性治療)及任何疾病或治療方案引起之併發症。其他治療方案或藥劑可與本發明之方法及化合物結合使用。

【0285】 對於任何所提供之化合物或醫藥組合物，有效量(例如診斷有效量或治療有效量)可最初根據細胞培養分析及/或動物試驗確定。目標濃度將為能夠診斷、監測及/或治療患者或個體之癌症的活性化合物之彼等濃度。

【0286】 化合物之治療功效可由動物模型確定。人類劑量可在臨床試驗期間經由劑量遞增研究藉由監測安全性及功效來調整。

【0287】 劑量可視患者需求及所採用之化合物或醫藥組合物而變化。在本發明之上下文中，向患者投與之劑量應足以隨時間在患者體內實

現有益治療反應。劑量大小亦將藉由任何不良副作用之存在、性質及程度來確定。

【0288】 在一個態樣中，當與參考化合物相比時，本文所提供之化合物呈現一或多種改良之藥物動力學(PK)性質(例如Cmax、tmax、Cmin、t1/2、AUC、CL、生物可用性等)。

【0289】 在一些實施例中，本發明化合物或包含其之醫藥組合物以單位劑量提供。

4.4.1 成像及診斷

【0290】 在本發明之一態樣中，提供生成個體(例如個體身體之某一區域或部分)之影像之方法，該方法包含向個體投與包含放射性核種的本文所描述之化合物。在某些實施例中，放射性核種為金屬放射性核種。在某些實施例中，放射性核種選自^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在某些實施例中，放射性核種為^{61}Cu。在某些實施例中，放射性核種為^{67}Cu。

【0291】 在某些實施例中，提供生成個體(例如個體身體之某一區域或部分)之一或多個影像之方法，包含向個體投與有效量的包含本文所描述之放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，及生成個體身體之至少一部分的一或多個影像。在某些實施例中，生成個體之兩個或更多個影像，諸如三個或更多個影像、四個或更多個影像或五個或更多個影像。在某些實施例中，向個體投與診斷有效量的包含放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，亦即足以鑑別(目測或計算上)放射性核種在個體身體之區域或部分內之定位的量。在一些實施例中，放射性核種為金屬放射性核種。在某些實施例中，放射性核種選自^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在一些實施例中，放射性核種為^{61}Cu。

【0292】 在某些實施例中，使用正電子發射斷層攝影術(PET)生成一或多個影像。在某些實施例中，使用PET-電腦斷層攝影術(PET-CT)生成一或多個影像。在某些實施例中，使用單光子發射電腦化斷層攝影術(SPECT)生成一或多個影像。

【0293】 在某些實施例中，使用PET或PET-CT生成影像，其中放射性核種為^{61}Cu。在某些實施例中，使用SPECT生成影像，其中放射性核種為^{61}Cu或^{67}Cu。

【0294】 在某些實施例中，在生成一或多個影像之後，該方法進一步包含基於個體身體之一或多個影像中放射性核種之定位的存在或不存在來確定個體之疾病的存在或不存在。

【0295】 在某些實施例中，疾病為癌症。在某些實施例中，癌症選自乳癌(例如三陰性乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌及前列腺癌。

【0296】 在某些實施例中，疾病選自心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症(例如類風濕性關節炎)、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病、結核病、類肉瘤病及假體周圍關節感染。

【0297】 在本發明之另一態樣中，提供偵測個體之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量的包含本文所描述之放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物；使用例如PET、PET-CT或SPECT來偵測個體中之放射性核種之定位，及基於定位之存在或不存在來確定疾病之存在或

不存在。在一些實施例中，放射性核種為金屬放射性核種。在某些實施例中，放射性核種選自^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。在一些實施例中，放射性核種為^{61}Cu。

【0298】 在某些實施例中，待偵測之疾病為過度表現FAP之任何疾病，例如癌症、發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。

【0299】 在某些實施例中，疾病為癌症。在某些實施例中，癌症選自乳癌(例如三陰性乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌及前列腺癌。

【0300】 在某些實施例中，疾病選自心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症(例如類風濕性關節炎)、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病、結核病、類肉瘤病及假體周圍關節感染。

【0301】 在本發明之另一態樣中，提供監測癌症治療對罹患癌症之個體之效應的方法。該方法包含向個體投與有效量的包含本文所描述之放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，使用例如PET、PET-CT或SPECT來偵測個體中之放射性核種之定位，及確定癌症治療之效應。在某些實施例中，向個體投與包含放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物且在多個時間點，亦即在較早時間點(例如在癌症治療開始之前(t=0))及在較晚時間點觀測定位，例如在開始治療之後的第2週、在開始治療之後的第3週、在開始治療之後的1個月、在開始治療之後的2個月、在開始治療之後的3個月、在開始治療之後的4個月、在開始治療之後

的5個月或在開始治療之後的6個月。在某些但非所有實施例中，若在較晚時間點與早期時間點相比觀測到更少的定位，則確定癌症治療為有益的(亦即正面效應)。在某些但非所有實施例中，若在較晚時間點與早期時間點相比觀測到更多的定位，則確定癌症治療不為有益的(亦即負面效應)。在某些但非所有實施例中，若在較晚時間點與早期時間點相比不存在定位差異，則確定癌症治療不具有效應。

4.4.2 療法

【0302】 在本發明之一態樣中，提供治療罹患疾病患者之疾病之方法，該方法包含向患者投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0303】 在某些實施例中，所投與之化合物具有式I，其中T包含並非放射性核種且不含有放射性核種之藥物。此類實施例適用於治療發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。在某些實施例中，疾病選自心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症(例如類風濕性關節炎)、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病、結核病、類肉瘤病及假體周圍關節感染。

【0304】 在某些實施例中，所投與之化合物具有式I，其中T包含具有細胞毒性之藥物。在某些實施例中，化合物包含選自^{64}Cu及^{67}Cu之放射性核種。此等實施例適用於治療癌症，例如乳癌(例如三陰性乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌及前列腺癌。

4.4.3 治療診斷學

【0305】 在本發明之一態樣中，治療診斷方法包含使用如本文所提供之一對*Cu放射性示蹤劑(「治療診斷對」)，以用於成像/診斷疾病及治療同一患者之疾病，其中放射性示蹤劑之治療診斷對僅在放射性核種方面不同，亦即其為不同放射性同位素。在某些實施例中，治療診斷對包含放射性示蹤劑中用於成像/診斷(例如利用PET、PET-CT或SPECT)之γ或正電子發射放射性核種及放射性示蹤劑中用於療法之β發射放射性核種。

【0306】 在某些實施例中，治療診斷對包含^{61}Cu (用於成像/診斷)及^{67}Cu (用於療法)。在某些實施例中，此稱為$^{61/67}$Cu治療診斷對。

【0307】 治療診斷方法之某些實施例包含投與放射性示蹤劑之診斷形式(例如其中*Cu為用於PET之^{61}Cu或其中*Cu為用於SPECT之^{67}Cu)，使得能夠在轉換為經放射性標記之治療性對應體之前使用伴隨成像方法活體內顯現治療目標之表現，例如其中*Cu為^{64}Cu或^{67}Cu。

【0308】 在某些實施例中，治療診斷方法包含：

(a) 生成個體(例如個體身體之某一區域或部分)之一或多個影像，包含向個體投與有效量的包含本文所描述之^{61}Cu放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物；

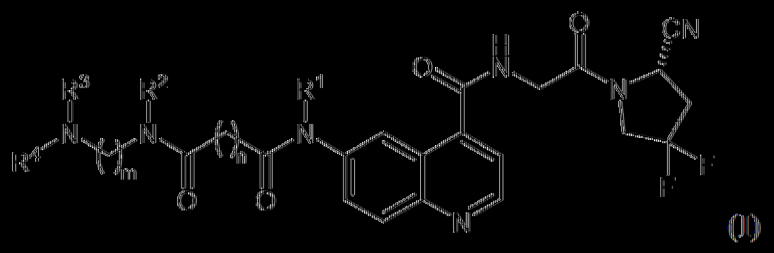
(b) 經由個體之一或多個影像，基於個體身體中^{61}Cu放射性核種之定位的存在或不存在來確定個體之疾病的存在或不存在；及

(c) 當確定個體存在疾病時，向個體投與有效量的包含本文所描述之^{67}Cu放射性核種之化合物或包含該化合物之醫藥組合物。

【0309】 步驟(a)及(c)中之化合物僅在放射性核種身分不同，亦即其為同一式I化合物之不同放射性同位素。

5. 所列舉實施例

實施例1. 一種化合物，其中該化合物具有式I：



(I)

其中：

R^1為R^a；

R^2及R^3各自為R^a或與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

R^4為H、胺保護基或-L-T；

R^a在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；

L為鍵或二價連接子；

T包含(a)適用於整合放射性核種之整合部分，(b)顯影劑，或(c)藥物；

n為1至20之整數；且

m為1至20之整數；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

實施例2. 如實施例1之化合物，其中R^1為H-L-T或H。

實施例3. 如實施例1或2之化合物，其中R^2為H且R^3為H。

實施例4. 如實施例1至3中任一例之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。

實施例5. 如實施例4之化合物，其中該C_{2-9}雜環為6員雜環，較佳選自哌啉、六氫嘧啶、六氫嗒啉、1,2,3-三啉烷、1,2,4-三啉烷及1,3,5-三啉烷。

實施例6. 如實施例1至5中任一例之化合物，其中R^4為H。

實施例7. 如實施例1至5中任一例之化合物，其中R^4為胺保護基。

實施例8. 如實施例1至5中任一例之化合物，其中R^4為-L-T。

實施例9. 如實施例8之化合物，其中L為選自以下之二價連接子：酸不穩定連接子、水解不穩定連接子、酶可裂解連接子、還原不穩定連接子、自分解連接子及不可裂解連接子。

實施例10. 如實施例8或9之化合物，其中T包含適用於螯合放射性核種之螯合部分。

實施例11. 如實施例10之化合物，其中該螯合部分螯合至放射性核種，且該放射性核種選自α輻射發射同位素、β輻射發射同位素、γ輻射發射同位素、歐傑電子發射同位素、X射線發射同位素及螢光發射同位素。

實施例12. 如實施例11之化合物，其中該放射性核種選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、

^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr。

實施例13. 如實施例12之化合物，其中該放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

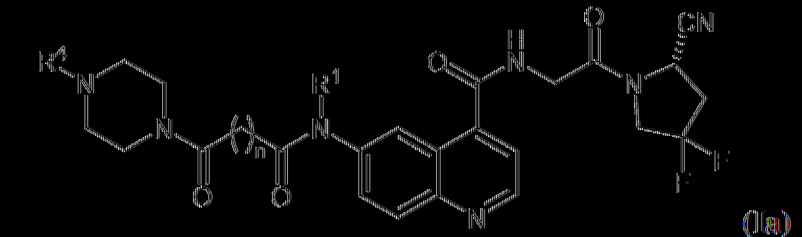
實施例14. 如實施例10至13中任一例之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸))、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸))、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A ((1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸)、CB-TE2P (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸)、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸) (亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺(1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基}-乙酸)、

TACN-TM (N,N',N''-參(2-氨基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二氨基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar (1-N-(4-氨基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-氨基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基氨基)甲基)苯甲酸)及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。

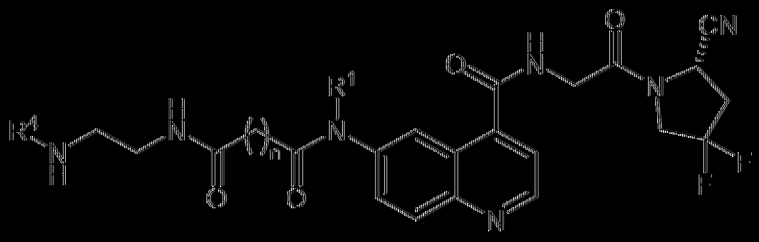
實施例15. 如實施例8或9之化合物，其中T包含顯影劑，其中該顯影劑包含放射性核種或螢光染料。

實施例16. 如實施例8或9之化合物，其中T包含藥物，其中該藥物包含整合至放射性核種之整合部分。

實施例17. 如實施例1之化合物，其中該化合物具有式(Ia)或式(Ib)：



(Ia)



(Ib)。

實施例18. 如實施例17之化合物，其中R^1為H或甲基。

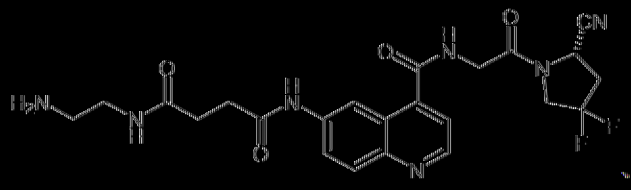
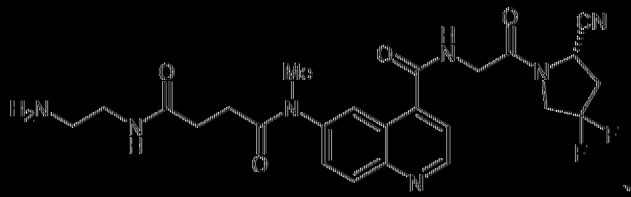
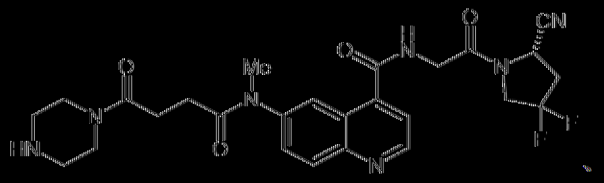
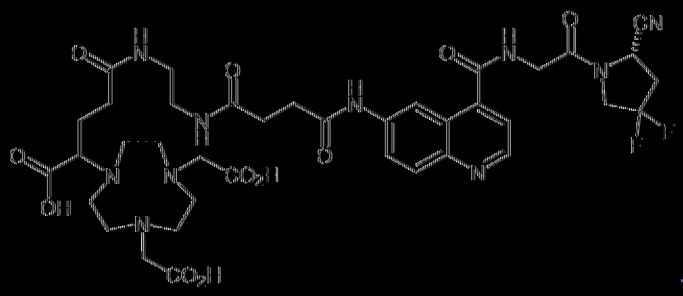
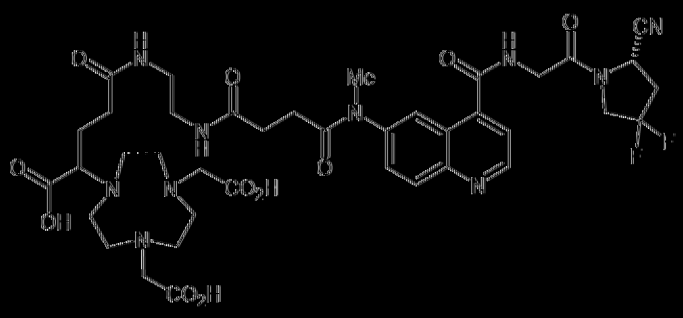
實施例19. 如實施例17或18之化合物，其中R^4為L-T。

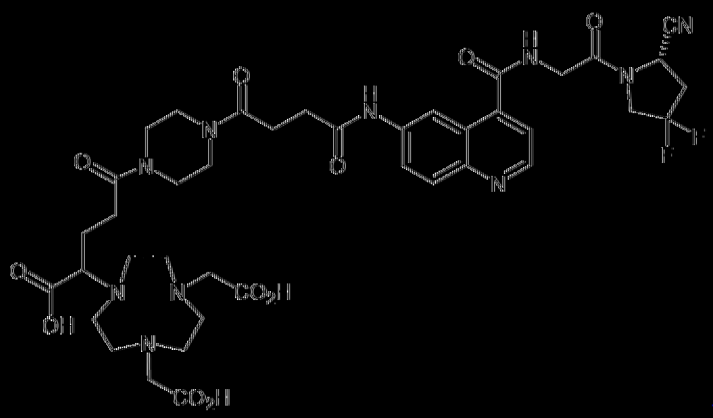
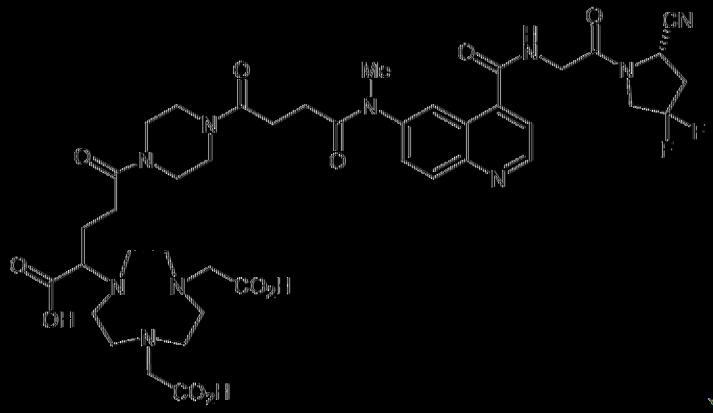
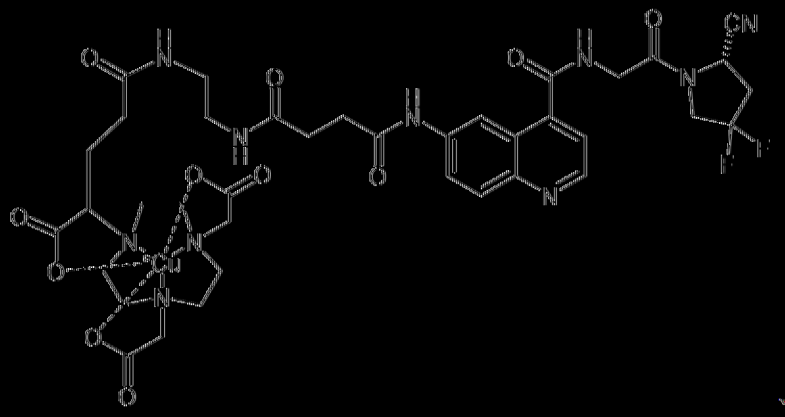
實施例20. 如實施例17至19中任一例之化合物，其中：

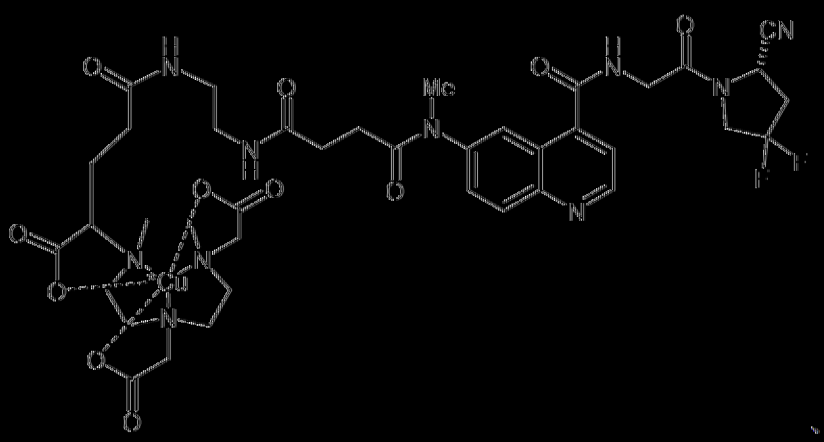
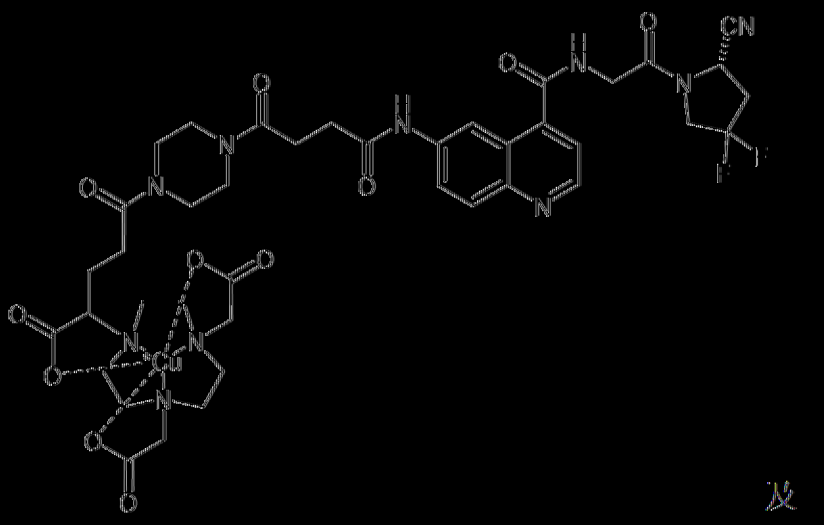
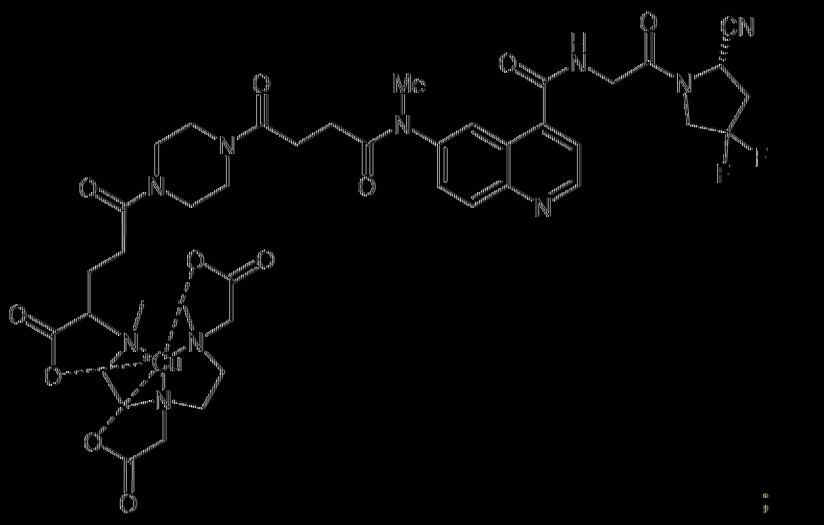
T包含整合至放射性核種之整合部分，其中該整合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA；且

該放射性核種選自^{61}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

實施例21. 如實施例1之化合物，其中該化合物選自：

化合物	結構
1	
2	
3	
4	
NODAGA-1	
NODAGA-2	

NODAGA-3	
NODAGA-4	
*Cu-NODAGA-1	

*Cu-NODAGA-2	
*Cu-NODAGA-3	
*Cu-NODAGA-4	

、

及

；

或為其醫藥學上可接受之鹽，其中*Cu選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu，尤其選自^{61}Cu及^{67}Cu。

實施例22。一種醫藥組合物，其包含如實施例1至21中任一例之化合物。

實施例23. 如實施例11至14中任一例之醫藥組合物，其中R^4為-L-T，該組合物具有1至250 MBq/nmol之表觀莫耳活性及/或其中該組合物具有91%或更高的放射化學純度。

實施例24. 一種生成個體之一或多個影像之方法，其包含：

向個體投與有效量之如實施例13之化合物，其中該放射性核種為^{61}Cu；及

生成該個體身體之至少一部分的一或多個影像。

實施例25. 如實施例24之方法，其中該影像係使用正電子發射斷層攝影術(PET)、PET-電腦斷層攝影術(PET-CT)或單光子發射電腦化斷層攝影術(SPECT)生成。

實施例26. 如實施例24之方法，其進一步包含

基於該個體身體之一或多個影像中放射性核種之定位的存在或不存在來確定該個體之疾病的存在或不存在。

實施例27. 如實施例26之方法，其中當確定該個體患有疾病時，該方法進一步包含向該個體投與治療有效量之如實施例13之相同化合物，其中該放射性核種為^{67}Cu。

實施例28. 如實施例27之方法，其中該疾病選自癌症、發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。

實施例29. 一種治療有需要之患者之疾病之方法，其包含向該患者投與有效量之如實施例1至14或16至20中任一例之化合物。

實施例30. 如實施例29之方法，其中該疾病選自癌症、發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。

5. 實例

實例1：FAP抑制劑之合成

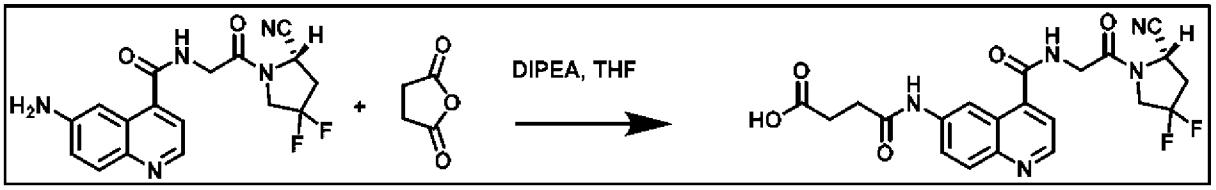
1.1：合成(S)-N1-(2-胺乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)丁二醯亞胺(1)

【0310】 **步驟1**：(S)-6-胺基-N-(2-(2-氰-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲醯胺(A)



【0311】 將兩種前驅物(購自AstaTech)與HATU一起溶解於DMF中且隨後添加DCM。逐滴添加DIPEA且經由LC/MS監測反應。不到1小時後，反應完成。濃縮粗產物，用水/ACN 85:15稀釋且經由HPLC (LCMS-2020 Shimadzu系統，裝配有Gemini C-6 Phenyl管柱(10×250 mm，5 µm粒度)。所用梯度為15分鐘內5%-80%溶劑B (A=H_2O [0.1%TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，流動速率為5.0 mL/min)直接純化，以提供呈純紅色粉末狀之**A** (38 mg，84%產率)。

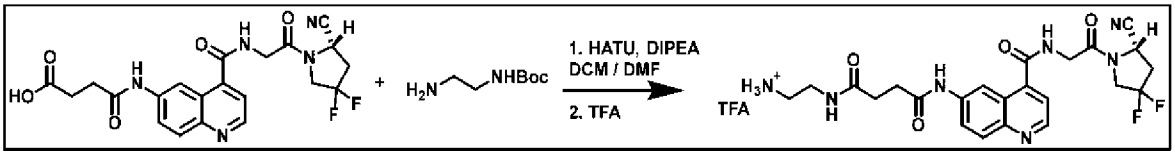
【0312】 **步驟2**：合成(S)-4-((4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)胺基)-4-氧代丁酸(B)



【0313】 將(S)-6-胺基-N-(2-(2-氰-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)喹啉-4-甲醯胺(**A**)及丁二酸酐溶解於THF中。逐滴添加DIPEA且將反應物混合隔夜及經由LC/MS檢查。經由HPLC (LCMS-2020 Shimadzu系統，裝配有Gemini C-6 Phenyl管柱(10×250 mm，5 µm粒度)。所用梯度

為8分鐘內5%-80%溶劑B (A=H_2O [0.1%TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，流動速率為5.0 mL/min)直接純化粗產物，得到呈黃色粉末狀之**B** (32.7 mg，68%產率)。

【0314】 **步驟3**：(S)-N1-(2-胺乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)丁二醯亞胺(1)

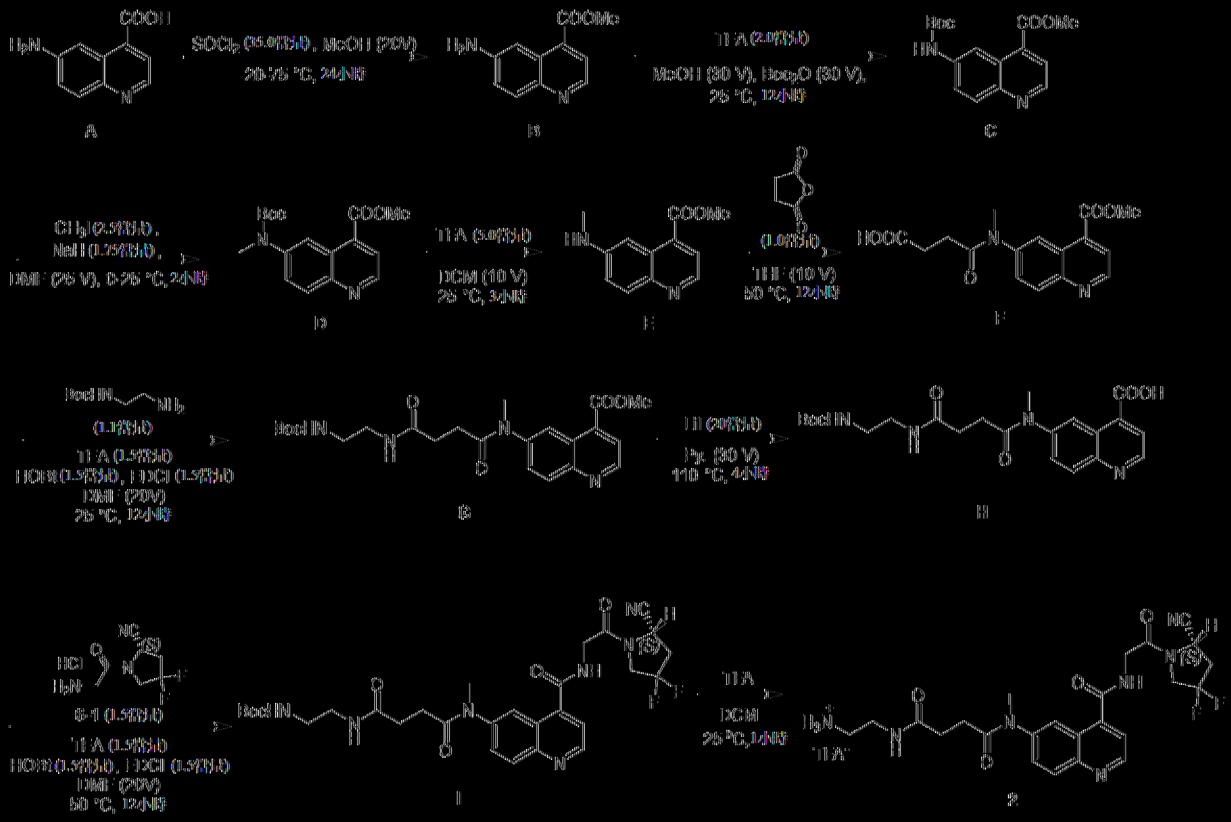


【0315】 將(S)-4-((4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)胺基)-4-氧代丁酸(**B**)、HATU及胺溶解於DCM及DMF中。逐滴添加DIPEA且將反應物混合及經由LC/MS檢查。完成後，添加TIPS且逐滴添加TFA：首先，淬滅DIPEA。在2天內進行脫除保護基步驟。粗物質不經進一步純化即使用。

1.2：合成(S)-N1-(2-胺乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)-N4-甲基丁二醯亞胺(2)

【0316】 如流程1中所示製備化合物**2**：

流程1



[0317] 步驟1：在0-5℃在N_2下向化合物A (4.17 g，22.2 mmol)於MeOH (84.0 mL)中之混合物中一次性添加$SOCl_2$ (26.4 g，222 mmol，16.1 mL)。在0-5℃攪拌反應物0.5小時。將混合物加熱至75℃且攪拌12小時。向混合物添加$SOCl_2$ (26.4 g，222 mmol，16.1 mL)且在75℃攪拌12小時。向混合物添加$SOCl_2$ (13.2 g，111 mmol，8.04 mL)且在75℃攪拌12小時。LC-MS顯示偵測到一個具有所需質量之主峰。真空濃縮混合物。在20℃下用MeCN (300 mL)濕磨粗產物1小時，得到呈棕色固體狀之化合物B (7.05 g，粗物質)。^{1}H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。LC-MS (LCMS-2020 Shimadzu系統，裝配有Gemini C-6 Phenyl管柱(3.5×250 mm，5 μm粒度)。所用梯度為8分鐘內5%-80%溶劑B (A: H_2O [0.1% TFA]，B: ACN [0.1% TFA])，流動速率為1.0 mL/min，產物：RT: 1.262分鐘)。

【0318】 **步驟2**：向**B** (7.02 g，34.7 mmol)於MeOH (100 mL)、Boc_2O (100 mL)中之溶液中，添加TEA (7.03 g，69.4 mmol)，在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示化合物**B**消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1，化合物**C** R_f=0.35)純化殘餘物，得到呈棕色固體之化合物**C** (4.36 g，41.5%產率)。^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

【0319】 **步驟3**：在0℃，向化合物**C** (3.36 g，11.1 mmol)於DMF (84.0 mL)中之溶液中逐份添加NaH (778 mg，19.5 mmol，60%純度)，在25℃攪拌混合物20分鐘。在25℃將MeI (3.94 g，27.8 mmol)添加至反應混合物中且在25℃攪拌2小時。LCMS (ET60385-17-P1A3，產物RT=0.562分鐘)顯示化合物**C**消耗且偵測到一個所需MS峰。將反應混合物冷卻至0℃且用鹽水(80.0 mL)淬滅，用EtOAc (3×100 mL)萃取。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體之化合物**D** (4.78 g，粗物質)。

【0320】 **步驟4**：向化合物**D** (4.78 g，15.1 mmol)於DCM (50.0 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (8.61 g，75.5 mmol)，在25℃攪拌混合物12小時。LCMS顯示化合物**D**消耗且偵測到一個所需MS峰。用飽和$NaHCO_3$ (50.0 mL)淬滅反應混合物，用DCM (3×40.0 mL)萃取。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1，產物R_f=0.40)純化殘餘物，得到呈棕色固體之化合物**E** (2.51 g，76.8%產率)。^{1}H NMR：ET60385-19-P1A1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d,

J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。

【0321】 **步驟5**：向化合物**E** (500 mg，2.31 mmol)於THF (4.00 mL)中之溶液中添加四氫呋喃-2,5-二酮(231 mg，2.31 mmol)，在50℃攪拌反應混合物12小時。LCMS顯示化合物E消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物，得到呈棕色固體之化合物**F** (716 mg，粗物質)。^{1}H NMR：ET60385-43-P1A1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.0 Hz, 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)。

【0322】 **步驟6**：向化合物**F** (716 mg，2.26 mmol)於DMF (7.00 mL)中之溶液中添加TEA (343 mg，3.40 mmol)、HOBt (458 mg，3.40 mmol)、EDCI (650 mg，3.40 mmol)及N-(2-胺乙基)三級丁基胺甲酸酯(398 mg，2.49 mmol)，在25℃下攪拌反應混合物12小時。LCMS顯示化合物**F**消耗且偵測到一個所需MS峰。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$ (15.0 mL)淬滅，用DCM (25.0 mL×3)萃取，用鹽水(15.0 mL)洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物**G** (1.33 g，粗物質)。

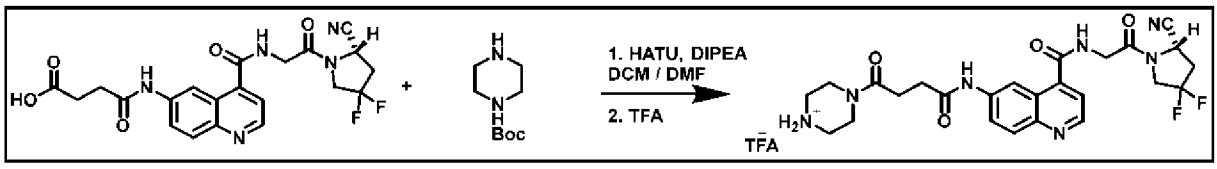
【0323】 **步驟7**：向化合物**G** (1.33 g，2.90 mmol)於Py. (20.0 mL)中之溶液中添加LiI (7.86 g，58.6 mmol)，在110℃下攪拌混合物4小時。LCMS顯示化合物**G**消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*100mm#10um；行動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：1%-30%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈灰白

色固體狀之化合物**H** (647 mg，50.1%產率)。

【0324】 **步驟8**：向化合物**H** (617 mg，1.39 mmol)於DMF (6.00 mL)中之溶液中添加DIEA (717 mg，5.55 mmol)、HATU (791 mg，2.08 mmol)及化合物**6-1** (587 mg，2.08 mmol，80%純度，HCl)，在25℃下攪拌混合物1小時。LCMS顯示化合物**H**消耗且偵測到一個所需MS峰。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$ (15.0 mL)淬滅，用DCM (25.0 mL×3)萃取，用鹽水(15.0 mL)洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物**I** (2.70 g，粗物質)。

【0325】 **步驟9**：向化合物**I** (2.70 g，4.39 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液中添加TFA (41.5 g，364 mmol)，在25℃下攪拌混合物1小時。LCMS (ET60385-61-P1A4，產物RT=0.490分鐘)顯示化合物**I**消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*100mm#10um；行動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：5%-35%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之化合物**2** (260 mg，11.1%產率，97.3%純度)。LCMS (LCMS-2020 Shimadzu系統，裝配有Gemini C-6 Phenyl管柱(3.5×250 mm，5 μm粒度)。所用梯度為8分鐘內5%-80%溶劑B (A=H_2O [0.1%TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，流動速率為1.0 mL/min，產物RT=0.493分鐘)。

1.3：合成(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)-6-(4-氧代-4-(哌啉-1-基)丁醯胺基)喹啉-4-甲醯胺(3)



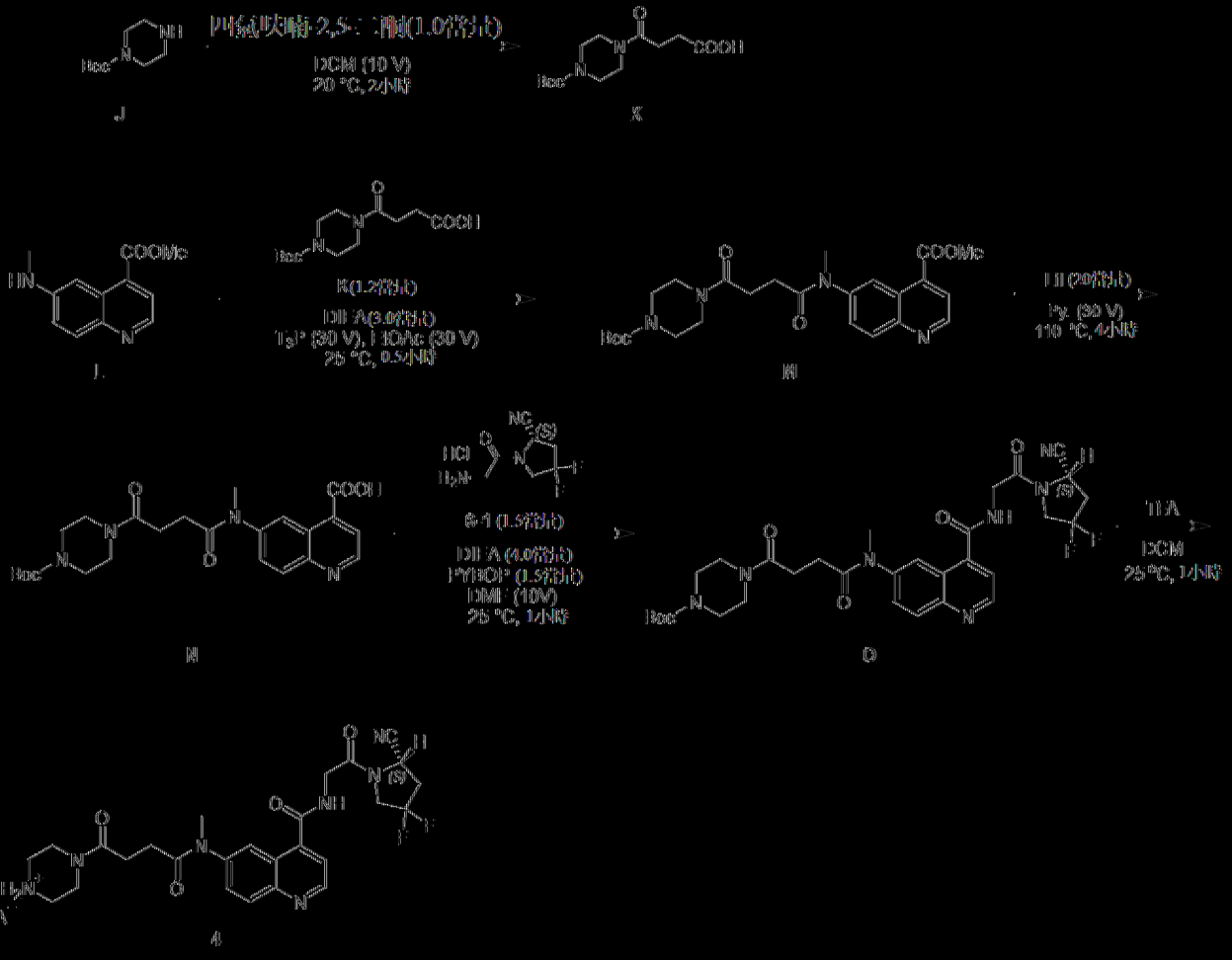
【0326】 將(S)-4-((4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙

基)胺甲醯基)吡咯啉-6-基)胺基)-4-氧代丁酸、HATU及胺溶解於DCM及DMF中。逐滴添加DIPEA且檢查反應。當所有偶合發生時，將粗產物稍微濃縮且隨後添加TIPS。逐滴添加TFA且經由LC/MC檢查混合物直至完成。粗產物(3)按原樣使用。

1.4：合成(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)-6-(N-甲基-4-氧代-4-(吡啶-1-基)丁醯胺基)吡咯啉-4-甲醯胺(4)

[0327] 如流程2中所示製備化合物4：

流程2



[0328] 步驟1：向化合物J (10.0 g，53.7 mmol)於DCM (70.0 mL)中之混合物中添加四氫吡喃-2,5-二酮(5.37 g，53.7 mmol)。在20℃下攪拌混合物2小時。TLC (二氯甲烷/甲醇/AcOH 9/1/0.01，化合物J Rf 0.0)

顯示反應完成。真空濃縮混合物。藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇=100/1，9/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**K** (4.75 g，30.9%產率)。^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56-11.09 (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)。

【0329】 **步驟2**：向化合物**L** (300 mg，1.39 mmol)於EtOAc (10.0 mL)中之溶液中添加DIEA (537 mg，4.16 mmol)、化合物**K** (476 mg，1.66 mmol)及T_3P (11.2 g，17.7 mmol，50%純度)，在25℃下攪拌反應混合物0.5小時。LCMS顯示化合物**L**消耗且偵測到一個所需MS峰。隨後將反應混合物用EtOAc (20.0 mL)稀釋，用水(60.0 mL)、飽和$NaHCO_3$ (60.0 mL)及鹽水(20.0 mL)洗滌。使有機相經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈棕色油狀之化合物**M** (716 mg，粗物質)。

【0330】 **步驟3**：向化合物**M** (716 mg，1.48 mmol)於Py. (20.0 mL)中之溶液中添加LiI (3.96 g，29.5 mmol)，在110℃下攪拌混合物4小時。LCMS顯示化合物**M**消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*100mm#10um；行動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：1%-30%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**N** (460 mg，64.4%產率，97.4%純度)。LCMS (LCMS-2020 Shimadzu系統，裝配有Gemini C-6 Phenyl管柱(3.5×250 mm，5 μm粒度)。所用梯度為8分鐘內5%-80%溶劑B (A=H_2O [0.1% TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，流動速率為1.0 mL/min，產物RT=0.596分鐘)

【0331】 **步驟4**：向化合物**N** (460 mg，977 umol)於DMF (5.00 mL)中之溶液中添加DIEA (505 mg，3.91 mmol)、PYBOP (763 mg，1.47

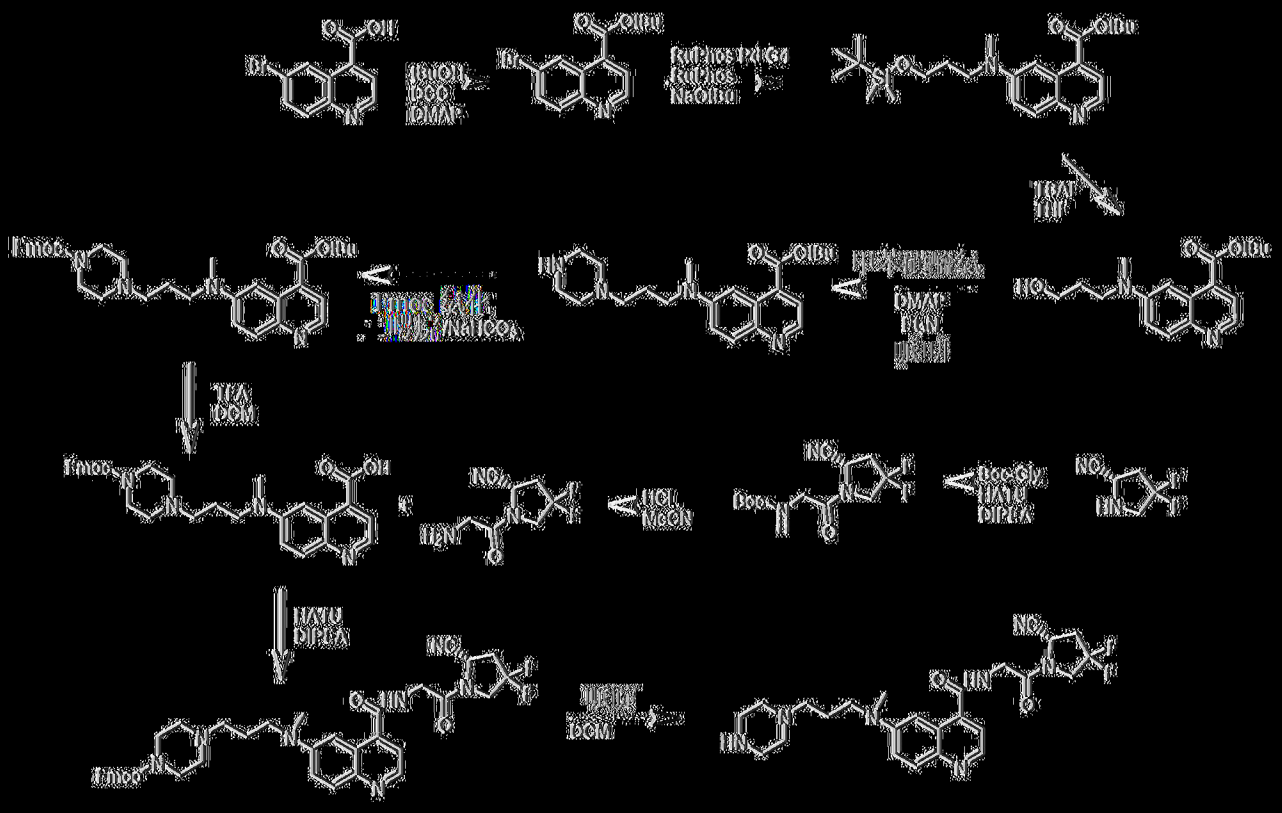
mmol)及化合物**6-1** (330 mg，1.47 mmol，HCl)，在25℃下攪拌混合物1小時。LCMS顯示偵測到一個所需MS峰。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$ (15.0 mL)淬滅，用DCM (25.0 mL×3)萃取，用鹽水(15.0 mL)洗滌。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色油狀之化合物**O** (2.10 g，粗物質)。

【0332】 **步驟5**：向化合物**O** (2.10 g，3.27 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液中添加TFA (15.4 g，135 mmol)，在25℃下攪拌混合物1小時。LCMS顯示化合物**O**消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*70mm#10um；行動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：0%-40%，20分鐘)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**4** (196 mg，11.0%產率)。

1.5：合成FAPI-46

【0333】 如流程3中所示製備**FAPI-46**：

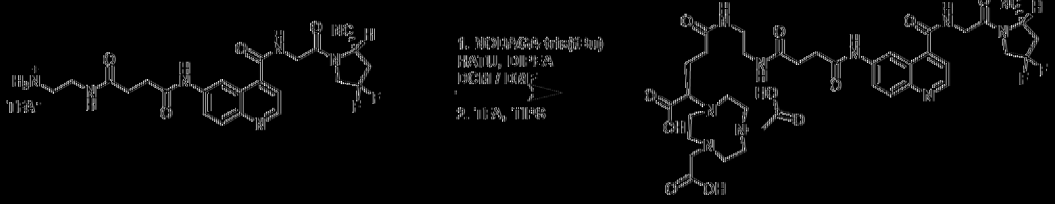
流程3



[0334] FAPI-46亦可根據WO 2019/154886A1中所描述之方法製備。

實例2：FAPI-NODAGA結合物之合成

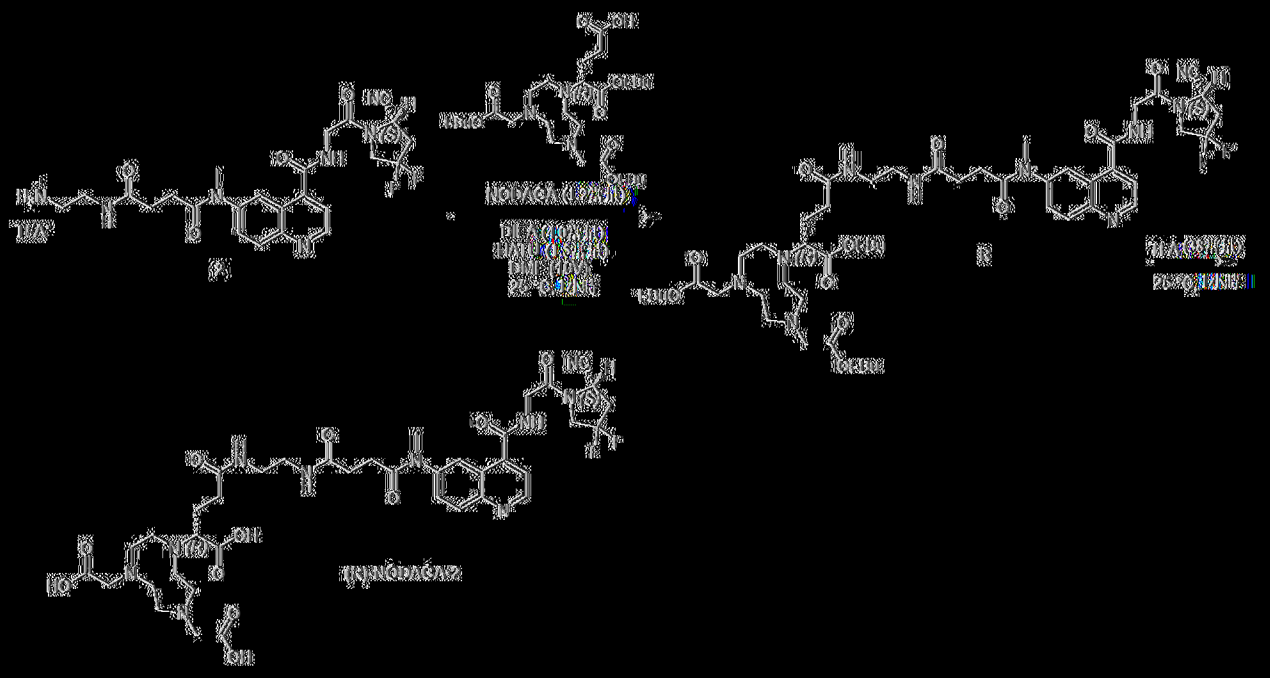
2.1：合成2,2'-(7-((1R)-1-羧基-4-((2-(4-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)哌啶-6-基)胺基)-4-氧代丁胺基)乙基)胺基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸((*R*)-NODAGA-1)



[0335] 向(S)-N1-(2-胺乙基)-N4-(4-((2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)哌啶-6-基)丁二醯胺(1)溶液中逐滴添加DIPEA以中和TFA。隨後，逐滴添加HATU及NODAGA-Tris(tBu)作為DMSO溶液(150 μL)。幾分鐘之後反應完成。濃縮粗產物且經由HPLC純

化。向純物質中添加DCM、TIPS及TFA且靜置反應物1天直至完成且經由HPLC純化，得到15.8 mg之呈淡黃色粉末狀之(*R*)-NODAGA-1（產率：51%）。

2.2：合成2,2'-(7-((*R*)-1-羧基-4-((2-(4-((4-((2-((*S*)-2-氨基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)吡啉-6-基)(甲基)胺基)-4-氧代丁胺基)乙基)胺基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸((*R*)-NODAGA-2)

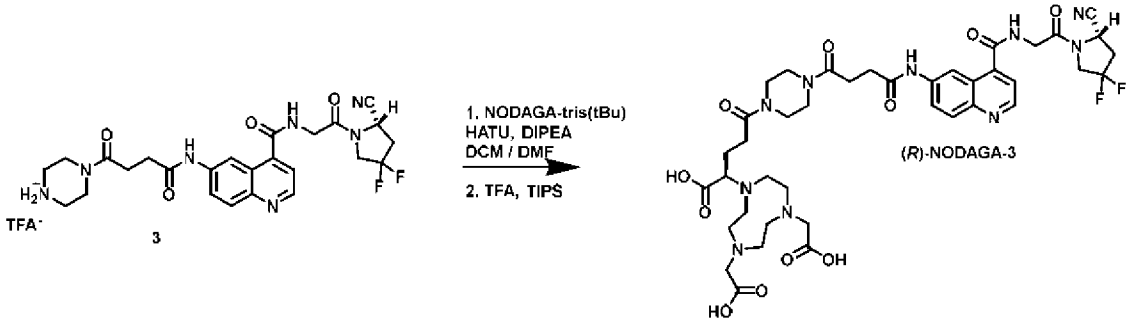


[0336] 步驟1：向化合物2 (80.0 mg，155 μmol)於DMF (1.00 mL)中之溶液中添加DIEA (80.2 mg，620 μmol)、HATU (121 mg，232 μmol)及NODAGA-Tris(tBu) (101 mg，186 μmol)，在25℃下攪拌混合物1小時。LCMS顯示化合物2消耗且偵測到一個所需MS峰。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$ (4.00 mL)淬滅，用DCM (10.0 mL×3)萃取，用鹽水(10.0 mL)洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈棕色油狀物之R (310 mg，粗物質)。

[0337] 步驟2：化合物R (310 mg，297 μmol)於TFA (1.29 g，

11.3 mmol)中在25℃下攪拌1小時。LCMS顯示化合物**R**消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。將筆記本頁上之粗產物ET60385-73 (220 mg，粗物質)與ET60385-78 (206 mg，粗物質)合併以便進一步純化。藉由製備型HPLC (管柱：C18-1 150×30 mm×5 um；行動相：[水(TFA)-ACN]；B%：5%-35%，20分鐘)純化殘餘物，得到棕色固體(*R*)-NODAGA-**2** (10.01 mg，3.30%產率，96.9%純度，TFA)。^{1}H NMR：ET60385-73-P1A2 (400 MHz, D_2O) δ 9.14 (d, J = 5.2 Hz, 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 = 7.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 1H)。LCMS (ET60385-73-P1Z1，產物RT=1.610分鐘)。

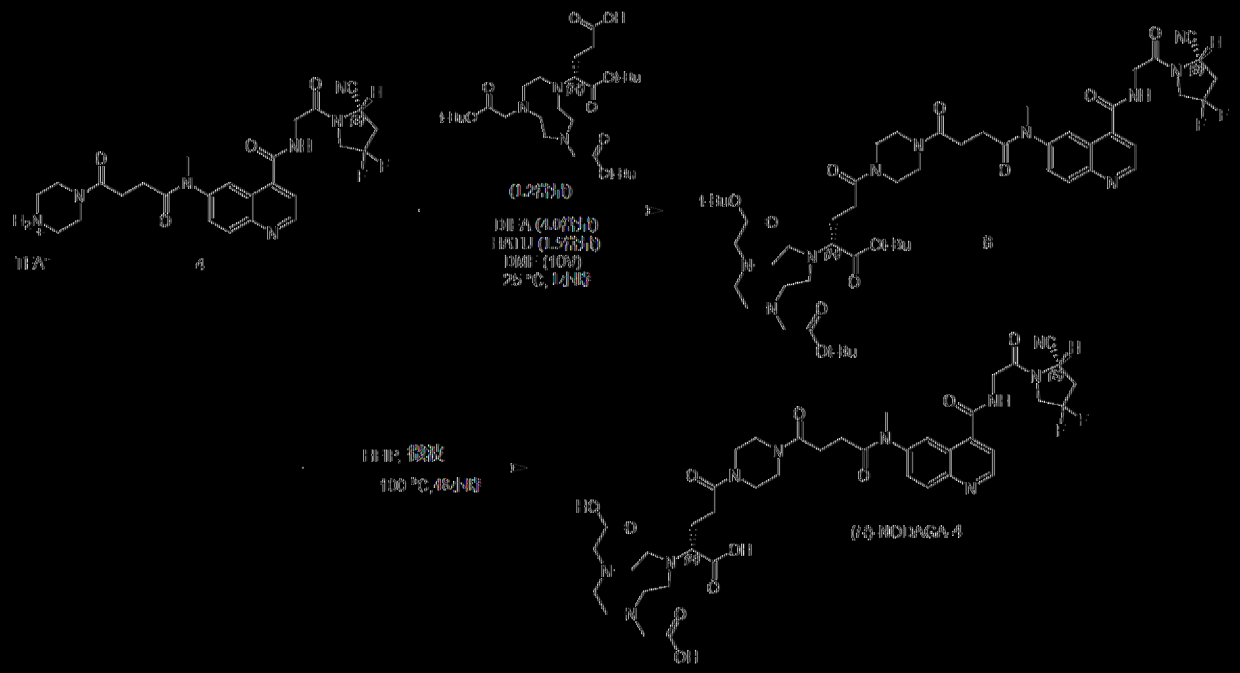
2.3：合成2,2'-(7-((R)-1-羧基-4-(4-(4-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)胺基)-4-氧代丁醯基)哌啉-1-基)-4-氧代丁基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸((*R*)-NODAGA-3)



【0338】向(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)-6-(4-氧代-4-(哌啉-1-基)丁醯胺基)喹啉-4-甲醯胺粗溶液中逐滴添加DIPEA以中和TFA。隨後，逐滴添加HATU及NODAGA-Tris(tBu)作為DMSO溶液(150 µL)。幾分鐘之後反應完成。濃縮粗產物且經由HPLC純化。向純物質中添加DCM、TIPS及TFA且靜置反應物1天直至完成且經由HPLC純

化，得到15.8 mg之呈淡黃色粉末狀之(*R*)-NODAGA-3 (產率：26%)。

2.4：合成2,2'-(7-((R)-1-羧基-4-(4-(4-((4-((2-((S)-2-氧基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)哌啶-6-基)(甲基)胺基)-4-氧代丁醯基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸((*R*)-NODAGA-4)

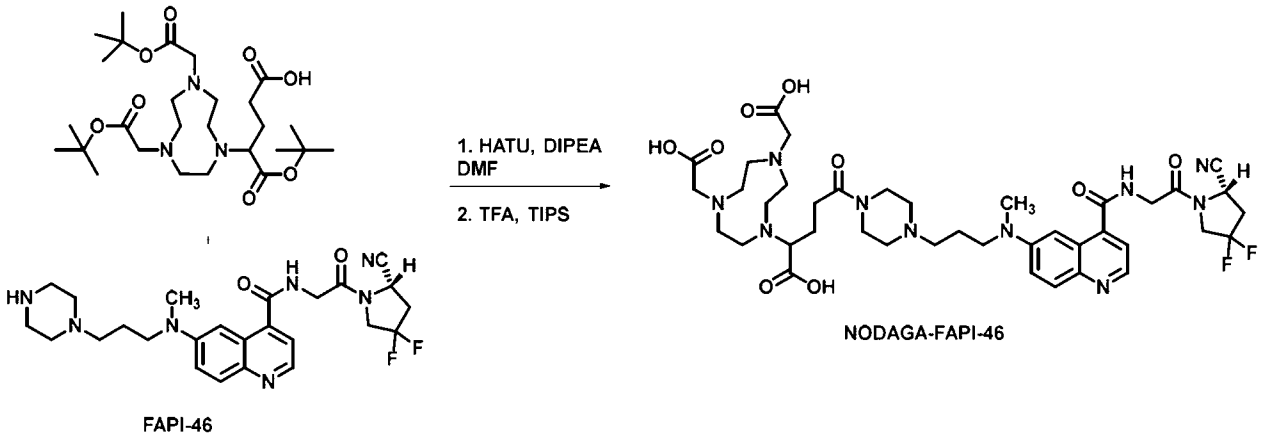


[0339] 步驟1：向化合物4 (40.0 mg，73.8 μmol)於DMF (0.50 mL)中之溶液中添加DIEA (9.55 mg，73.8 μmol)、HATU (57.6 mg，110 μmol)及NODAGA-Tris(tBu) (48.1 mg，88.6 μmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。LCMS顯示偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 um；行動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：50%-90%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物S (28.0 mg，35.5%產率)。

[0340] 步驟2：將化合物S (28.0 mg，26.2 μmol)溶解於微波管中之HFIP (4.41 mg，26.2 μmol)中。在100℃下，在微波下加熱密封管48小時。LCMS顯示化合物S消耗且偵測到一個所需MS峰。真空濃縮混合物。

藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 um；行動相：[水(TFA)-ACN]；B%：5%-30%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-NODAGA-**4** (9.01 mg，36.9%產率，96.6%純度，TFA)。^{1}H NMR：(400 MHz, D_2O) δ 9.10 (d, J = 4.8 Hz, 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 (LCMS-2020 Shimadzu系統，裝配有Gemini C-6 Phenyl管柱(3.5×250 mm，5 μm粒度)。所用梯度為8分鐘內5%-80%溶劑B (A=H_2O [0.1%TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，流動速率為1.0 mL/min，產物RT=1.640分鐘)

2.5：合成2,2'-((R)-7-(1-羧基-4-(4-(3-((4-((2-((S)-2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)胺甲醯基)喹啉-6-基)(甲基)胺基)丙基)哌啡-1-基)-4-氧代丁基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸(NODAGA-FAPI-46)



【0341】將(S)-N-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯啶-1-基)-2-氧代乙基)-6-(4-氧代-4-(哌啡-1-基)丁醯胺基)喹啉-4-甲醯胺、(R)-NODAGA(tris)tBu及HATU溶解於DCM及100 μL之DMF中。逐滴添加DIPEA且攪拌反應物2小時直至完成(經由LC/MS，方法15%至80%於ACN中檢查)。當無起始物質剩餘且僅可觀測到與產物質量相關之峰(m/z=1025)時，添加TIPS及

TFA (600 µL)。在48小時之後，反應完成。經由HPLC (在15分鐘內10%-65% CAN，rt=9.5)純化粗物質，得到6.8 mg之紅色粉末(產率：36%)。

實例3：冷標記

^{nat}Cu-NODAGA-1及^{nat}Cu-NODAGA-3

【0342】藉由在95℃下將各結合物與1.5倍過量之$^{nat}CuCl_2 \times 2\ H_2O$在乙酸銨緩衝液0.5 M，pH 8中培育15分鐘來製備^{nat}Cu複合物。藉由SepPak C-18純化消除未複合之^{nat}Cu離子。將^{nat}Cu複合物用甲醇溶離，蒸發至乾，再溶解於水中且凍乾。藉由液相層析及質譜法(LC-MS)確認所有複合物之純度。表1A呈現與理論質量相比離子$[M+H]^+$之滯留時間(t_R)及所獲得之質量(質荷比，m/z)，從而確認所形成之經^{nat}Cu複合之結合物的特性。在使用Gemini C6 Phenyl 5µm，250×4.6 mm管柱及15分鐘內15%-80%乙腈(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)之梯度，流動速率為2 mL/min的LC-MS (Shimadzu LC2020)系統上進行分析。LC-MS層析圖資料提供於表1A中。

表1A：^{nat}Cu結合物之分析

經^{nat}Cu複合之結合物	m/z計算值	m/z量測值	t_R (分鐘)
NODAGA-1	858.9	859	6.28
^{nat}Cu-NODAGA-**1**	920.2	920.3	9.77
NODAGA-**3**	884.9	885	9.97
^{nat}Cu-NODAGA-**3**	946.9	946.5	9.94

m/z=離子$[M+H]^+$之質荷比；t_R=滯留時間

^{nat}Cu-NODAGA-2及^{nat}Cu-NODAGA-4

【0343】藉由在125-300 µL之乙酸銨(0.5 M，pH 8)中培育1-1.5 mg之各結合物與1.5倍過量之$CuCl_2$來製備^{nat}Cu複合物。進行pH檢查以便保證反應之必要條件(pH≥5)。在室溫下培育反應混合物10分鐘。經由HPLC (Shimadzu SCL-40，Phenomenex Jupiter Proteo C12 (90 Å，250×4.6

mm)管柱，使用8分鐘內15%-80% B (A=H_2O [0.1% TFA]，B=ACN [0.1% TFA]) 之梯度，流動速率為5 ml/min)消除自由金屬離子。

表1B：所描述化合物之LC/MS、HPLC概況

化合物	m/z計算值	m/z量測值	t_R (分鐘)
NODAGA-**2**	872.88	873	10.62
^{nat}Cu-NODAGA-**2**	934.41	934	9.44
NODAGA-**4**	898.92	899	10.73
^{nat}Cu-NODAGA-**4**	960.45	960	10.46

m/z=離子$[M+H]^+$之質荷比；t_R=滯留時間

實例4：高純度銅-61 (^{61}Cu)

1. 製造硬幣之方法

製備緩衝溶液

【0344】 將氯化銨(4.6 g；Aldrich：326372，Trace Select)稱量於潔淨(無金屬)法爾康管(Falcon Tube) (50 mL)中，且添加預先清潔之磁攪拌棒。在法爾康管壁黏有任何鹽之情況下，以一個等分試樣添加6 mL之Trace Select水(Honeywell 95305)以沖洗法爾康管壁。使用帶有各別移液管尖端的1000 µL移液管添加1 mL之氫氧化銨28% (Sigma 338818) 8次。將法爾康管之蓋閉合，且轉而渦旋(1-2分鐘) (浸沒於超音波浴中為渦旋1-2分鐘的可能替代方案)及搖晃法爾康管，直至所有鹽均溶解。亦可使法爾康管升溫(例如藉由雙手搓動)以改善溶解度、溫度(例如約23℃，較佳介於23-25℃之間)。在鹽完全溶解之後，藉由在室溫下例如使用電子pH計之溶液pH量測來驗證pH接受準則，即pH範圍9.28-9.62。用封口膜密封法爾康管且在室溫下儲存。在使用之前，再溶解任何固體鹽形成物。

製備硝酸鎳電鍍溶液

【0345】 用硝酸(Trace Select)繼之用水(Trace Select)洗滌50 mL玻璃燒杯。在通風櫥中，藉由將燒杯置放於設定至150℃之加熱板上來乾燥

燒杯。向燒杯中添加210 mg之天然(同位素分佈)鎳(粉末，Sigma-Aldrich<50 μm，99.7%痕量金屬基底，基本上不含除鐵之外的任何雜質。銅雜質總量<0.3 ppm)，稱量至燒杯中，且使用移液管添加4 mL之65%硝酸。將燒杯放回主動加熱板上且將攪拌設定至300 rpm。確認通風櫥通風良好(NO_2散出)。在溶解期間，溶液變成綠色。藉由蒸發將溶液減少至體積為約600 μL，且自加熱板取下以冷卻至室溫。將剩餘溶液轉移至50 mL無金屬法爾康管。用總共2.8 mL之Trace Select水以0.8 mL、1 mL及1 mL之步驟沖洗玻璃燒杯，其中將各步驟轉移至法爾康管後，再添加下一洗滌部分。將緩衝溶液(4 mL)、11 mL之Trace Select水及3 mL之氫氧化銨28% (Sigma 338818)添加至法爾康管。量測溶液pH且藉由使用無菌B-Braun針筒添加氫氧化銨28% (Aldrich 338818)調節至所要求之pH。

製備^{60}Ni及^{61}Ni電鍍溶液之適合起始物質之實例

【0346】以下表2至表4為^{60}Ni及^{61}Ni之實例批次(如Isoflex，美國在2018年3月提供之證書)：

表2

同位素	^{61}Ni										
濃縮	86.20%										
形態	金屬錠/粉末										
證書	6275										
同位素分佈	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					
化學摻合物	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			

表3.

同位素	^{61}Ni										
濃縮	99.39%										
形態	金屬粉末										
證書	待定/未說明										
同位素分佈	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					
化學摻合物	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							

表4

同位素	^{60}Ni										
濃縮	99.31%										
形態	金屬粉末										
證書	待定/未說明										
同位素分佈	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					
化學摻合物	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						

【0347】 來自Sigma-Aldrich之天然鎳之樣品基本上不含除鐵以外的任何雜質。銅雜質總量<0.3 ppm。下文描述分析證書。其他適合之天然Ni的來源包括：

鎳粉末，<50 μm，99.7%痕量金屬基底

鎳棒，直徑6.35 mm，=99.99%痕量金屬基底

鎳箔，厚度0.5 mm，99.98%痕量金屬

製備硝酸鋅電鍍溶液

【0348】 用硝酸(Trace Select)繼之用水(Trace Select)洗滌50 mL玻璃燒杯。在通風櫥中，藉由將燒杯置放於設定至150℃之加熱板上來乾燥燒杯。將210 mg之天然(同位素分佈)鋅(鋅粉末，Sigma-Aldrich<10 μm，

>98%)稱量至燒杯中，且使用移液管添加4 mL之65%硝酸。將燒杯放回主動加熱板上且將攪拌設定至300 rpm。確認通風櫥通風良好(NO_2散出)。在溶解期間，溶液變成綠色。藉由蒸發將溶液減少至體積為約600 µL，且自加熱板取下以冷卻至室溫。將剩餘溶液轉移至50 mL無金屬法爾康管。用總共2.8 mL之Trace Select水以0.8 mL、1 mL及1 mL之步驟沖洗玻璃燒杯，其中將各步驟轉移至法爾康管後，再添加下一洗滌部分。將4 mL之緩衝溶液(上文所製備)、11 mL之Trace Select水及3 mL之氫氧化銨28% (Sigma 338818)添加至法爾康管。量測溶液pH且藉由使用無菌B-Braun針筒添加氫氧化銨28% (Aldrich 338818)調節至所要求之pH。

電鍍襯底表面

【0349】 自如本文所描述之高純度Nb獲得圓盤形鈮襯底，且將(28 mm×1.0 mm)用乙醇(高純度)清潔及插入Comecer Electroplating Unit V21204中。定位鉑絲陽極以使得藉由聚合物間隔件調節之相對於硬幣表面之距離介於約1至3 mm之間。硬幣質量經測定為5.25公克。鈮襯底(22 mm×1.0 mm)重3.3 g。將電鍍溶液裝填至電解質容器且連接至設備。電壓設定為4.5 V。5分鐘穩定之後的電流讀數為180 µA。泵之負載循環設定為45%。電鍍液體自藍色變成透明，歷經120分鐘之時段觀察到電流緩慢降低至160 µA。停止電鍍製程。自電解單元取出硬幣且量測其重量。亦使用DINOLite數位顯微鏡對硬幣進行微觀評估以觀測晶體結構及表面之均質性(圖16)。將硬幣(圖17)在氮氣氛圍下儲存於無金屬法爾康管中。

【0350】 在電鍍完成後，使用DINOLite數位顯微鏡對硬幣進行微觀評估以觀測晶體結構及表面之均質性。如圖16 (圖A至C)中可見，獲得具有持久黏著力之均質目標塗層。

2. 高純度[^{61}Cu]Cl_2產生之通用準則

【0351】 此實例之目的為自氘核照射天然鎳及/或濃縮^{60}Ni實現銅-61 (^{61}Cu)之大量生產。此工作為概念驗證，且因此不存在用於^{61}Cu之基準規範。然而，吾等最佳化目標效能、目標幾何結構/材料使用、照射參數及化學處理方法以在濃縮^{60}Ni照射之後產生[^{61}Cu]$CuCl_2$，或相應地針對^{nat}Ni照射按比例調整。明確不存在用於放射性銅之藥典規範，然而，測試QC方法包括放射性核種純度及表觀莫耳活性之評定(以證明所萃取[^{61}Cu]$CuCl_2$之可用性)。

【0352】 此實例考慮使用兩種不同類型之目標，天然鎳(^{nat}Ni)目標及高度濃縮鎳-60 (^{60}Ni)目標，兩者均適用於氘核撞擊。然而，^{nat}Ni有成本效益且可以高純度獲得，而^{60}Ni成本高且需要效率措施。若需要甚至更高產率，則目標製備工作可直接轉換成基於質子之^{61}Ni(p,n)^{61}Cu途徑，然而，鑒於濃縮^{61}Ni之成本(約$25 USD/mg)，此方法需要目標再循環。

【0353】 以下一套準則使得所有類型之目標能夠用於^{61}Cu之產生，包括如本文所提供自具有電鍍在其上之Zn或Ni (任何同位素濃縮)塗層之Nb硬幣產生高純度[^{61}Cu]$CuCl_2$。亦分別提供氘核照射及質子照射之特定細節。遵循此文所方案以生成本評估之[^{61}Cu]Cl_2組合物。

目標襯底幾何結構	扁平硬幣-圓盤形。目標襯底形態之尺寸為： 硬幣襯底： •直徑Ø=20-30±0.1 mm •厚度H=1.5 mm 目標Ni層或塗層 a. 直徑13 mm (氘核)或10 mm (質子) b. 質量70-100 mg，例如約100±40 mg (氘核)或約50±20 mg (質子) c.厚度(H)全密度(d=8.9) i.H_{min}=0.1 mm；H_{max}=0.14 mm，對應於沉積之70-100 mg 除非另有說明，否則公差/光潔度如下： 表面光潔度：Ra 1.6 整體公差：ISO 2768-m 根據ISO 13 715之鋒銳邊緣及邊角

<table>
<tr><td>目標襯底表面</td><td>視情況，表面經粉色金剛砂研磨石研磨，不含雜質</td></tr>
<tr><td>目標襯底材料</td><td>鈮箔，99.8% (金屬基底)，1.0 mm (0.04 in)厚，經退火，
庫存編號：10257
批號：C15P07
<table>
<tr><th>元素</th><th>ppm</th></tr>
<tr><td>碳</td><td>24</td></tr>
<tr><td>氫</td><td>1</td></tr>
<tr><td>鉬</td><td>2</td></tr>
<tr><td>鎳</td><td>4</td></tr>
<tr><td>矽</td><td>1</td></tr>
<tr><td>鈦</td><td>2</td></tr>
<tr><td>鋯</td><td>3</td></tr>
<tr><td>鐵</td><td>1</td></tr>
<tr><td>鉿</td><td>2</td></tr>
<tr><td>氮</td><td>14</td></tr>
<tr><td>氧</td><td>56</td></tr>
<tr><td>鉭</td><td>785</td></tr>
<tr><td>鎢</td><td>4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>目標襯底材料</td><td>鈮99.9%典型分析證書結果，Goodfellows
產品編號：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>傳遞系統相容性</td><td>由於目標可藉助於氣動目標傳遞系統自動傳遞至迴旋加速器/自迴旋加速器傳遞，故沉積Ni相對於直接氣流及急劇機械移動穩固至關重要。在某些實施例中，在氣動傳遞至迴旋加速器及自迴旋加速器氣動傳遞之期間，目標塗層保持黏著至襯底。此類氣動系統通常藉由約6-7巴且最少360 SLPM流率之壓縮空氣連接饋送。此系統為「推動-推動」，且因此經壓縮空氣通常視傳遞之方向而分別在硬幣之前側及後側上吹動。硬幣在到達目標台或熱單元時突然停止移動。
在某些實施例中，指示目標耐久性之適合測試包括以下，其中組合之所有測試的總質量損失應可忽略(例如<1 mg)：目視檢查，在工作台面上在白紙上面輕敲/輕拍以檢查目標塗佈顆粒之鬆動，用經酸洗滌之鐵氟龍刮鏟輕輕摩擦沉積塗層及檢查目標塗佈顆粒之鬆動，及/或將一塊</td></tr>
</table>

	Scotch膠帶對著目標塗層置放且輕輕按壓。 若可使用迴旋加速器設備，則推薦多次來回傳遞硬幣且確保目標塗層穩定性(亦即，無質量損失)。此類測試可在適當降解劑之情況下進行。
生產方法	自具有明顯較高pH (例如9.9-10.8)之浴槽電沉積
目標金屬形態	為了耐受所沉積射束功率，目標金屬較佳為金屬鎳(例如，非氧化鎳)。視目標製備方法(例如電鍍)而定，原始鎳起始物質不必一定為金屬。然而，用於製備^{nat}Ni目標之方法應最終可直接轉換為製備^{60}Ni或^{61}Ni目標。目前，應理解，濃縮Ni通常呈鹽之形式。
目標添加劑	若最終金屬硬幣中不存在黏合劑且若已在逐例基礎上完成評定以瞭解對產品品質之潛在影響(例如，對黏合劑材料之ICP-MS)，則不必避免使用黏合劑。 用於目標製備之任何試劑(例如電鍍試劑)必須具有最高品質，尤其對於痕量金屬。
金屬含量	較佳地，應使用最高等級之試劑，以避免目標塗層之痕量金屬污染，因為每100 mg目標金屬大於十分之一微克(亦即，1 ppm之目標金屬)已經為顯著污染，可使得硬幣不可用於產生高純度放射性核種。就產生放射性銅而言，不接受添加超過0.1 ppm之冷Cu，因為此將降低所製備之放射性核種組合物的純度。較佳地，允許藉由製程添加至初始鎳的最大雜質含量如下： •銅(Cu)：0.1 ppm •高親和力金屬(Ga、Lu、Pb、Y)：0.1 ppm •鋅及鈷(Zn、Co)：0.3 ppm •過渡金屬及其他金屬(Cd、Cr、Al、Mn、Mo、Sn、Ti、V……)：1 ppm，逐例 •鐵(Fe)：10 ppm •I及II家族(K、Ba、Mg、Be……)：1000 ppm 藉由溶解於硝酸中按批次分析金屬硬幣，以評定硬幣內之在起始鎳金屬中未發現且因此來源於製程的金屬污染。 上文所提出之量為良好但不嚴格的導引，因為照射之後的化學純化將轉而進一步移除此等雜質中之一些。因此，隨著Cu/Ni分離化學方法改進，此方面之最終規格將係一個迭代過程。然而，製程不應顯著添加起始純鎳材料中沒有之雜質。 由於此將遵循任何^{61}Cu之化學方法且無法在照射後分離，因此應將沉積Ni中之冷Cu減至最少。任何此類冷Cu將在放射性標記期間與^{61}Cu直接競爭。自已溶解目標金屬移除Cu之方法為所熟知。
目標之密度	為了耐受所沉積射束功率，Ni目標應具有相當高的體積密度(例如，大約≥90%或≥8.0 g/cm^3)。
額定功率	目標，包括合併之沉積Ni及板之額定功率應為： •≥420 W (氘核) •≥820 W (質子)
目標之裝載質量	Ni之裝載質量比沉積質量(亦即沉積效率)與技術規格無關，而實際上與成本有關。在^{nat}Ni沉積之情況下，裝載效率對^{61}Cu之成本並不具有顯著影響。然而，考慮到轉化為濃縮^{6x}Ni，損失應減至最少。對於^{60}Ni，損失應維持低於約10%，且對於^{61}Ni，低於約1%。諸如磁控濺鍍之一些技術因此對於濃縮鎳係不可能的，但對於^{nat}Ni而言係令人滿意的。

鎳之質量/厚度	對於氘核(亦即^{nat}Ni或^{60}Ni)，厚度應適合於停止氘核，在材料沉積中具有最大10%變化性。此類厚度等同於： •≥100 μm (假定100%密度) •≥70 mg或≥89 mg/cm^2 (假定10 mm直徑) 對於質子(亦即^{61}Ni)，吾人可能希望選擇性地限制沉積材料以最佳化材料成本、產率及襯底材料活化之間的平衡。在材料沉積中具有最大10%變化性之情況下，下文提到四個實例。 ^{61}Ni情境1(11→9 MeV) •78 μm (假定100%密度) •55 mg或69 mg/cm^2 (假定10 mm直徑孔) ^{61}Ni情境1(12→8 MeV) •155 μm (假定100%密度) •108 mg或138 mg/cm^2 (假定10 mm直徑孔) ^{61}Ni情境1 (13→7 MeV) •233 μm (假定100%密度) •163 mg或208 mg/cm^2 (假定10 mm直徑孔) ^{61}Ni情境1 (13→4 MeV) •309 μm (假定100%密度) •216 mg或275 mg/cm^2 (假定10 mm直徑孔)
同位素濃縮	將在產生^{61}Cu (t ½=3.339小時)期間共產生之^{6x}Cu放射性同位素包括： •^{57}Cu (t ½=0.196秒) ^{58}Cu (t ½=3.204秒) •^{59}Cu (t ½=81.5秒) ^{60}Cu (t ½=23.7分鐘) •^{62}Cu (t ½=9.673分鐘) ^{64}Cu (t ½=12.701小時) 自實用操作觀點看，除^{60}Cu及^{64}Cu之外的全部Cu很可能在使用之前衰變。僅^{64}Cu將對^{61}Cu之可能貯藏期限具有任何影響。 除Cu放射性同位素之產生以外，亦可產生其他放射性核種(例如，Co及Ni)，其比率將視同位素組成及經受氘核照射還是質子照射而定。因為此等副產物在化學上不同於銅，所以可在^{61}Cu純化/處理期間移除此類放射性核種。例如，經由GE Healthcare FASTlab 2模組通過硫酸三丁酯樹脂濾筒及含有長鏈醇之基於三元胺之弱離子交換樹脂自金屬及放射金屬雜質純化^{61}Cu。
任何其他要求	鈮較佳於銀，因為其更好的抗腐蝕性、其較低照射活化量及因為其較高熔融溫度允許藉由諸如熔融或熱燒結之其他製程沉積鎳。然而，銀具有較高熱導率且可適合於某些實施例。 對於目標襯底製造，以下鈮片材適用於雷射切割： http:// www. Goodfellow .com NB000400鈮箔，尺寸：150×150 mm，厚度：1.5 mm，純度：99.9%，回火：退火，品質：LT 可自一個片材製造至多25個目標襯底。

[^{61}Cu]$CuCl_2$及廢物流之純化及特徵化

【0354】將固體目標照射材料溶解於總體積為7 mL之6 M HCl中，其中經由溶解腔室添加30%過氧化氫。

【0355】 使用基於盒之FASTlab平台，使用TBP (基於磷酸三丁酯之)樹脂(1 mL) (粒度50-100 μm；預裝填，Triskem)、隨後使用弱鹼性(三級胺；TK201)樹脂(2 mL) (粒度50-100 μm；預裝填，Triskem)完成分離及純化，樹脂中之各者經H_2O (7 mL)及HCl (10M，7 mL)預調節。使用濃HCl (Optima Grade，Fischer Scientific)、NaCl (ACS，Fischer Scientific)及milli-Q水(Millipore系統，18 MΩ-cm電阻率)製備盒式試劑小瓶。6M HCl (2×4.2 mL)、5M NaCl於0.05 M HCl中(4.2 mL)。隨後在FASTlab合成單元中用兩種後續離子交換樹脂純化後續^{61}Cu。

1)將經酸調節之溶解溶液(大約7 mL)裝載於兩個串聯之管柱上且導引至「Ni收集部分」中。當TBP樹脂定量地保持Fe^{3+}離子時，其充當保護管柱，而Cu^{2+}及Co^{2+}複合物定量地保持在三級胺(TK201)樹脂上。

2)用6M HCl (4 mL)洗滌兩個管柱以最大化Ni回收用於將來再循環。

3)用4.5 M HCl (5.5 mL)洗滌TK201管柱以溶離大部分鈷鹽。

4)用5 M NaCl於0.05 M HCl (4 mL)中洗滌TK201管柱以減少樹脂上之殘餘酸且進一步移除任何殘餘鈷鹽。

5) 用0.05 M HCl (3 mL)洗滌TK201管柱以定量地溶離$[^{61}Cu]CuCl_2$。

【0356】 經鍍覆材料之所得$[^{61}Cu]CuCl_2$溶液具有1.0-4.5 GBq之平均活性(圖20)。使用來自Comecer之劑量校準器量測此活性且在瑞士在PSI藉由γ光譜儀量測其放射性核種純度(圖22)。

【0357】 進行γ光譜測定法量測以鑑別任何放射性核種雜質，尤其長期放射性核種。此等結果指示當利用本文所揭示之方法時，相對於銀襯底材料，鈮襯底材料上之^{nat}Ni及^{61}Ni的雜質減少89.3%及94% (圖20及圖21)。由Labor Veritas在瑞士對冷溶解產物進行ICP-MS量測以根據ICH-

Q3D監測產物中存在之元素雜質(圖23)。所有偵測到的雜質均在受管控ICH-Q3D濃度內(參見ICH-Q3D準則(ICH-Q3D Guidelines)，第25頁)。

【0358】 亦能夠使用如上文所描述之相同鍍敷參數實現高濃縮^{61}Ni之鍍敷，使用質子輻射(通常在80 μA至100 μA下，13 MeV質子歷時1小時至2小時且至多^{61}Cu之一個半衰期)實現更高產率及工業生產。

使用Nb背襯硬幣自^{nat}Ni(d,n)^{61}Cu及^{60}Ni(d,n)^{61}Cu製備之[^{61}Cu]$CuCl_2$組合物的純度及活性評估

【0359】 此實例呈現關於以下之活性的資訊：使用Nb襯底、經Ni電沉積之硬幣生成的所產生之^{61}Cu，以及使用包含天然鎳目標之硬幣及包含濃縮^{60}Ni之硬幣作為目標，亦即分別為^{nat}Ni(d,n)^{61}Cu及^{60}Ni(d,n)^{61}Cu由氘核照射產生的鈷放射同位素。如上文所描述，溶解及純化經輻射材料。

【0360】 在純化期間分別自氘核照射天然鎳/Nb硬幣及^{60}Ni/Nb硬幣之產物產生的所獲得之純化[^{61}Cu]Cu產物及廢物，藉由γ光譜測定法處理及分析且呈現於下文。

【0361】 分別使用天然鎳/Nb硬幣及濃縮^{60}Ni/Nb硬幣之同位素豐度計算基於TENDL-2019之厚目標。

放射性鈷含量

【0362】 表5含有在FASTlab純化後不同部分中之鈷放射性同位素之活性，其表示為使用^{nat}Ni/Nb目標硬幣之三次量測值(n=3次輻射)的平均值。相對於3小時及50 μA射束外推在EoB (撞擊結束)+2小時之活性。以實驗方式確定此等照射中[^{61}Cu]$CuCl_2$之活性且確認為基於TENDL-2019之估計值的約80%。

【0363】 對於用8.4 MeV之氘核在50 μA以80%效率照射3小時所產

生之^{61}Cu的活性(EoB+2小時)為：3052 MBq。對於鈷放射性同位素隨時間推移之改變以及^{61}Cu純度之相應改變，亦參見圖18。

表5：鈷同位素：natNi/Nb目標硬幣

放射性核種	Cu部分[Bq]	Ni部分[Bq]	Co廢物I+II[Bq]	半衰期[天數]
^{56}Co	118345	2696	2458071	77
^{57}Co	0	0	474	272
^{58}Co	95395	2145	1940192	71
^{60}Co	124	3	2602	1925

【0364】 表6含有藉由使用99%濃縮^{60}Ni作為目標金屬將獲得之鈷放射性同位素的經計算活性。相對於3小時及50 μA射束外推在EoB (撞擊結束)+2小時之活性。相應地計算^{61}Cu之活性。

【0365】 對於用8.4 MeV之氘核在50 μA以80%效率照射3小時所產生之^{61}Cu的活性(EoB+2小時)為：11,552 MBq。對於鈷放射性同位素隨時間推移之改變以及^{61}Cu純度之相應改變，亦參見圖19。

表6：鈷同位素：濃縮^{60}Ni/Nb目標硬幣

放射性核種	^{61}Cu部分[Bq]	經分離之Ni[Bq]	經分離之Co廢物 I+II [Bq]	半衰期[天數]
^{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

活性及化學純度

【0366】 基於理論計算及實驗結果之組合，將自氘核照射^{nat}Ni/Nb目標硬幣所產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$與自照射濃縮^{60}Ni/Nb目標硬幣之[^{61}Cu]$CuCl_2$的純度相比較。

【0367】 在表7中，呈現在FASTlab純化之後由^{nat}Ni作為金屬歷經50 μA、3小時氘核照射所產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液的外推放射性鈷活性含量及^{61}Cu純度。

表7：天然Ni/Nb目標硬幣-所產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中之^{61}Cu活性及純度的分析

EoB後之時數	Cu部分中之Co物種活性[Bq]	^{61}Cu活性[MBq]	^{64}Cu活性[MBq]	^{61}Cu純度%	PET核種^{61}Cu+^{64}Cu純度%	非Cu放射性核種%
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%

【0368】 假定產物到期時間為EoB後8小時，少於0.03%非Cu放射性同位素(^{56}Co及^{58}Co)將留在銅部分中。此值小於藥典中所見之迴旋加速器產生之Ga-68的容許極限值(*對於非Ga放射性同位素，到期時為0.1%)。

【0369】 來源於^{nat}Ni照射之^{64}Cu (到期時含量約5%)將為主要雜質，降低^{61}Cu產物在較長照射時間下之放射性同位素純度或貯藏期限(如圖19中之紅色曲線所示)。

【0370】 在表8中：^{60}Ni/Nb目標硬幣-在FASTlab純化之後之^{61}Cu活性及純度的分析。圖19展示所產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液之外推放射性鈷活性含量及^{61}Cu純度。

表8：^{60}Ni/Nb目標硬幣-所產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$溶液中之^{61}Cu活性及純度的分析

EoB後之時數	Cu部分中之Co物種活性[Bq]	^{61}Cu活性[MBq]	^{64}Cu活性[MBq]	^{61}Cu純度%	PET核種^{61}Cu+^{64}Cu純度%	非Cu放射性核種%
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%
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%

【0371】 假定產物到期時間為EoB後8小時，少於0.01%非Cu放射性同位素(^{56}Co及^{58}Co)留在Cu部分中。此值比藥典中所見之迴旋加速器產生之^{68}Ga的容許極限值小十倍(*對於非Ga放射性同位素，到期時為0.1%)。

【0372】 在EoB後8小時之到期時間，少於0.02% ^{64}Cu留在銅部分中，比^{68}Ga所要求之規格低一百倍(對於^{68}Ga，允許2% Ga放射性同位素)。

自Ni/Nb目標硬幣產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$的純度：與可商購放射性核種比較

【0373】 在表9中，給出可商購放射性核種純度之管理規格的比較以及呈現在FASTlab純化之後，由氘核照射natNi/Nb及濃縮^{60}Ni/Nb目標硬幣(50 μA，3小時)所產生之高純度[^{61}Cu]$CuCl_2$的特徵。

表9：可商購放射性核種與自照射^{nat}Ni/Nb硬幣及濃縮^{60}Ni/Nb硬幣所產生之[^{61}Cu]$CuCl_2$之間的比較

放射性核種	校準時之純度%	校準時同一元素之最大放射性同位素%	校準時最大其他放射性同位素%	主要雜質	到期時之純度%	到期時最大其他放射性同位素%
^{111}In	99.93%	0.075%		^{65}Zn，^{114m}In	99.85%	0.15%
^{18}F				^{56}Co	99.90%	0.10%
^{18}F				^{56}Co	99.99%	0.01%
^{68}Ga迴旋加速器	98%	2%	0.10%			
^{68}Ga產生器	99.90%		0.001%	^{68}Ge		
^{177}Lu	99.90%	0.05%				
來自^{nat}Ni之^{61}Cu	97.27% (EoB+ 4 h)	3.16%	0.013%	^{56}Co，^{58}Co	95.08% (EoB+ 8 h)	5%
來自^{60}Ni之^{61}Cu	99.99% (EoB+ 4 h)	0.009%	0.004%	^{56}Co，^{58}Co	99.98% (EoB+ 8 h)	0.02%

【0374】 作為第一個值得注意的比較，自質子輻射之^{68}Ga之迴旋產生亦產生長壽命放射性核種(參見例如Applied Radiation and Isotopes, 65(10), 1101-1107, IAEA-TECDOC-1863 Gallium-68 Cyclotron Production)，特別是來自^{66}Zn(p,pn)^{65}Zn衰變之^{65}Zn (半衰期=244天)。在濃縮^{68}Zn起始目標金屬中具有大致0.365%之^{66}Zn的情況下，自具有13 MeV之能量的50 μA、3小時射束於厚目標中將產生約770 Bq之^{65}Zn (基於TENDL-2019之計算)。使用在^{66}Zn中具有27.7%豐度之天然Zn，在一輪50 μA持續3小時射束中將產生58 kBq之^{65}Zn。因此，目標金屬中Zn之同位素純度為極其重要的。

【0375】 與[^{61}Cu]$CuCl_2$產生類似，來自質子輻射之[^{64}Cu]$CuCl_2$的迴旋產生亦產生長壽命之鈷放射性核種，亦即^{55}Co、^{57}Co、^{58}Co及^{60}Co。(參見例如Nuclear Medicine & Biology,第24卷,第35-43頁, 1997；Applied Radiation and Isotopes 68 (2010) 5-13) 藉由用低於13 MeV之降級射束操作，每輪經歷50 μA，3小時，^{60}Co (來自^{64}Ni(p,na)^{60}Co)降低至1 Bq。在

射束能量低於13 MeV之情況下，由^{58}Ni(p,a)^{55}Co反應形成之^{55}Co將仍為主要雜質(半衰期=17.53小時)。170 Bq之長壽命^{57}Co在此等條件下主要自^{60}Ni(p,a)^{57}Co形成為約170 Bq。

【0376】 注意：此等估計值自厚目標產率使用TENDL-2019橫截面資料及濃縮^{64}Ni之同位素豐度計算如下：0.00376% ^{58}Ni、0.00298% ^{60}Ni、0.0058% ^{61}Ni、0.135% ^{62}Ni、99.858% ^{64}Ni。

5.結論

【0377】 氘核照射之後產生之^{61}Cu的實驗活性為根據TENDL-2019橫截面資料計算之理論產率的約80%。

【0378】 來自^{61}Cu之迴旋產生的放射性廢物分數中之主要長壽命核種為放射性鈷物種^{56}Co、^{57}Co、^{58}Co及^{60}Co。四年後，^{56}Co、^{57}Co及^{58}Co經計算已衰減低於管理清除極限值LL*，僅留下^{60}Co。*清除極限值(LL)意謂對應於材料之比活性水平的值，低於該水平，該材料之處理不再經受強制許可或監督。

【0379】 具有99%濃縮^{60}Ni或^{61}Ni之目標硬幣提高^{61}Cu產物之產率及純度。使用此等目標，^{61}Cu之外推純度較高，因為^{64}Cu未形成為放射性同位素雜質。另外，^{56}Co及^{60}Co含量降低100倍。^{57}Co量增加(但活性低)，且^{58}Co量增加(但比^{56}Co/^{58}Co提前1次衰減至低於LL)。

實例5：放射性標記

[^{61}Cu]Cu-NODAGA-1及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-3

【0380】 將結合物之一等分試樣(3-6 nmol，1 mg/mL於水中)稀釋於0.25-0.30 mL之乙酸銨(或乙酸鈉) (0.5 M pH 8)中，繼之添加0.1-0.7 mL [^{61}Cu]$CuCl_2$於0.05 M HCl (70-240 MBq)中。在室溫(約20-25℃)下培育反

應混合物15分鐘。反應之pH在5與6之間。在連接至放射性偵測器(放射性-HPLC)之逆向相高效液相層析(RP-HPLC)上進行品質控制。使用在8分鐘內15%-80%梯度B (A=H_2O [0.1%TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，具有1 mL/min之流動速率的Phenomenex Jupiter Proteo C12 (90 Å，250×4.6 mm)管柱。放射性-HPLC之結果提供於下表10中。

[^{61}Cu]Cu-NODAGA-2及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-4

【0381】藉由培育1.5-3 nmol之相應結合物(作為1 mg/mL溶液)於125-300 μL之乙酸銨(0.5 M，pH 8)中及50-200 μL之[^{61}Cu]$CuCl_2$於0.05 M HCl (33-70 MBq)中來製備經^{61}Cu標記之結合物。進行pH檢查以便保證反應之必要條件(pH≥5)。在室溫下培育反應混合物10分鐘。藉由放射性-HPLC在連接至GABI放射性-HPLC-流動監測器γ-光譜儀(Elysia-raytest，Straubenhardt，德國)之Shimadzu SCL-40上進行品質控制及穩定性研究。使用利用8分鐘內15%-80%梯度B (A=H_2O [0.1%TFA]，B=ACN [0.1% TFA])，具有1 mL/min之流動速率的Phenomenex Jupiter Proteo C12 (90 Å，250×4.6 mm)管柱分析放射性配位體。結果示於表10中。

表10：經^{61}Cu標記之結合物的放射化學純度及滯留時間(tR)

放射性示蹤劑	放射化學純度	t_R(分鐘)
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**	≥98%	5.9 ± 0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2**	≥98%	6.1 ± 0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3**	≥97%	5.7 ± 0.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4**	≥98%	6.4 ± 0.2
[^{61}Cu]Cu -NODAGA-**FAPI-46**	≥95%	5.7 ± 0.2

【0382】所有結合物均用^{61}Cu標記呈極高產率及純度。不需要進一步純化步驟以自反應混合物移除未複合之^{61}Cu，從而允許直接使用所形成之放射性示蹤劑。

實例6：分配係數(Log D)

【0383】 藉由測定在「搖晃燒瓶」方法之後水相與有機相之間的分佈係數(D)評定放射性示蹤劑之親油性/親水性特性，分佈係數表示為log D (pH=7.4)。在預潤滑之Eppendorf管中，添加500 µL之1-辛醇與500 µL之PBS pH 7.4 (磷酸鹽緩衝鹽水)的預飽和混合物。將一等分試樣之10 pmol於10 µL之放射性配位體添加至此混合物中，搖晃30分鐘，且隨後在3000 rcf下離心10分鐘以達成相分離。自1-辛醇及PBS相移除100 µL之等分試樣，且在γ-計數器中量測活性。分配係數計算為有機部分及PBS部分中放射性之平均對數比值。結果呈現於表11及**圖1**中。

表11.經^{61}Cu標記之結合物與經^{68}Ga標記之結合物(參考放射性示蹤劑)的親脂性，表示為對數分佈係數D (log $D_{O/PBS\ pH7.4}$)

放射性示蹤劑	log $D_{(O/PBS\ pH7.4)}$
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**	-3.17 ± 0.28
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3**	-3.32 ± 0.39
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2**	-3.09 ± 0.08
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4**	-3.12 ± 0.16
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46**	-3.10 ± 0.34
[^{68}Ga]Ga-**FAPI-46**	-3.01 ± 0.18

結果為來自最少兩次獨立實驗，各自一式三份的平均值±標準差。

實例7：活體外hFAP抑制分析

【0384】 在室溫下在微量滴定盤讀取器上量測基質Z-Gly-Pro-AMC上之hFAP的酶活性，監測在360 nm之激勵波長及465 nm之發射波長下之螢光。藉由混合基質(20 µM)、hFAP(200 pM，常量)及抑制劑於分析緩衝液(50 mM Tris，1 M NaCl，1 mg/mL BSA，pH=7.5)中進行分析，其中1：2連續稀釋範圍在250 nM至2 fM之抑制劑，總體積為20 µL。**FAPI-46**用作陽性對照。實驗一式三份地進行，且使用Graph Pad Pri-sm 9擬合平

均螢光值(所用等式：Y=底部+(頂部-底部)/(1+((X^山坡)/(IC50^山坡))))。IC_{50}值定義為在添加基質之後使酶活性降低50%所需的抑制劑濃度。結果呈現於表12及**圖2**中。

表12.活體外抑制分析

化合物	IC_{50} (pM)	95% CI (pM)
[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-**1**	141.3	71.9至230.0
[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-**3**	40.1	26.2至54.4
[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-**2**	120.5	88.0至157.8
[^{nat}Cu]Cu-NODAGA-**4**	105.1	63.3至149.4

實例8：活體外細胞攝取

^{61}Cu-NODAGA-1及^{61}Cu-NODAGA-3

【0385】使用接種於6孔板中隔夜之完好細胞活體外研究細胞攝取。在實驗當天，洗滌細胞且在不同時間點單獨或在阻斷劑存在下與各經^{61}Cu標記之結合物一起培育以區分特異性與非特異性攝取。在各研究時間點，移除含有未結合(自由)放射性示蹤劑之培養基，繼之為使用冰冷磷酸鹽緩衝鹽水之兩個洗滌步驟。隨後用冰冷甘胺酸溶液(0.05 M，pH 2.8)處理細胞2×5分鐘以分離細胞表面結合之放射性示蹤劑(酸釋放)。隨後，在37℃下用1 M NaOH分離含有經內化放射性示蹤劑之細胞且收集以用於量測。特異性細胞表面結合之放射性示蹤劑及經內化放射性示蹤劑之量表示為在減去非特異性值之後的總施加活性之百分比。在HT-1080.hFAP (FAP陽性)及HT-1080.wt (FAP陰性)細胞中評定[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3**及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46** (0.2 nM)。所測試放射性示蹤劑之內化及細胞表面結合部分報導於表13中。值表示為所施加

活性之%且係指自總值減去非特異性值(在非FAP表現細胞株HT-1080.wt存在下量測)之後計算出的特異性攝取(特異性值=總值-非特異性值)。

表13.細胞攝取及分佈

時間點[分鐘]	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-1	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-2	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-3	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-4	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46
		細胞表面部分			
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
		內化部分			
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

[^{61}Cu]Cu-NODAGA-2及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-4

【0386】 解凍後，在37℃及5% CO_2下在補充有胎牛血清(10%，FBS)及青黴素-鏈黴素(1%)之MEM培養基中保持培養HT-1080.hFAP(FAP陽性)、HT-1080.wt (FAP陰性)、HEK-293.hFAP及HEK-293.wt細胞。為了繼代，當達到90%融合度時使用Trypsin-EDTA 0.05%分離細胞且以1:4/1:12 (HT-1080)或1:10/1:20 (HEK-293)之稀釋度再接種。

【0387】 在實驗之前24小時，將HT-1080.hFAP及HT-1080.wt細胞以1.8×10^5個細胞/孔之濃度接種於24孔板中的400 µL之培養基中。隨後在37℃下在360 µL之分析培養基(無補充劑之MEM培養基)中預調節細胞60分鐘。添加40 µL之2 nM經^{61}Cu標記之放射性配位體溶液，且在37℃下培育細胞。藉由用冰冷PBS洗滌兩次，在不同時間點(15分鐘、1小時及4小時)中斷細胞攝取。藉由用冰冷甘胺酸緩衝液(pH 2.8)洗滌細胞兩次獲得細胞表面結合之放射性配位體，繼之用1 M NaOH收集內化部分。在γ-計數器(Cobra II)中量測各部分中之活性。結果表示為減去HT-1080.wt細胞中

之非特異性攝取之後的所施加放射性之百分比(**圖3至圖4**)。

【0388】 經^{61}Cu標記之FAP放射性示蹤劑在37℃下快速且幾乎完全內化於表現人類FAP之細胞上，其中僅可忽略之量保留在細胞表面(細胞膜)上。

實例9：飽和結合實驗

【0389】 **細胞膜製備**：使HEK-293.hFAP細胞生長至融合，以機械方式分解，用PBS (pH 7.4)洗滌且再懸浮於含有1.3 mM EDTA、0.25 M蔗糖、0.7 mM枯草菌素、5 μM大豆胰蛋白酶抑制劑及0.7 mM PMSF之20 mM均質化Tris緩衝液(pH 7.5)中。使用Ultra-Turrax使細胞均質化，且在4℃下以500×g離心均質化懸浮液10分鐘。將上清液收集於離心管(Beckman Coulter Inc.，Brea，CA，美國)中。隨後重複此程序5次。在超離心機(Beckman)中在4℃下以49,000×g離心所收集上清液55分鐘。隨後，將糰粒再懸浮於10 mM冰冷HEPES緩衝液(pH 7.5)中，等分，且在-80℃下儲存。藉由考馬斯亮藍法(Bradford method)，BSA作為標準物確定彼等膜懸浮液之蛋白質濃度。

【0390】 **飽和實驗**：在37℃下在HEK-293.hFAP細胞膜中在0.075至50 nM範圍內之不同濃度研究經^{61}Cu標記之放射性配位體的締合概況。各分析管含有170 μL結合緩衝液(20 mM HEPES，pH 7.4，含有4 mM MgCl2、0.2% BSA、20 mg/L枯草菌素、20 mg/L PMSF及200,000 KIU/L抑肽酶)。藉由添加30 μL之10倍最終濃度的放射性配位體溶液及100 μL之細胞膜懸浮液開始培育，得到每孔10 μg之蛋白質。為了測定非特異性結合，添加140 μL之以上結合緩衝液以及30 μL之**FAPI-46**，得到(0.1 mM)。相對於平衡下之對應放射性配位體濃度繪製結合部分。使用

GraphPad Software Inc.，Prism 7，San Diego，CA，USA計算解離常數(KD)及最大結合能力(Bmax)值(表14及**圖5**)。

表14.活體外飽和結合

化合物	B_{max}	K_D (nM)
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**	8.6 - 9.2	1.7 - 2.2
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**3**	7.3 - 8.1	1.2 - 1.8
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2**	7.7 - 8.4	1.4 - 2.0
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4**	9.1 - 9.8	3.0 - 3.9
[^{61}Cu]-NODAGA-**FAPI-46**	9.0 - 10.3	2.3 - 3.8

實例10：小鼠研究

【0391】 所有動物實驗均根據瑞士動物福祉法律及法規在由巴塞爾城州(Canton Basel-Stadt)獸醫辦公室(Veterinary Office)(衛生部(Department of Health))授予的許可證編號30515下進行。

【0392】 **腫瘤植入**：向4-6週大雌性無胸腺裸-Foxn1nu/Foxn1+小鼠(Envigo，荷蘭)右肩上或右側腹上皮下注射懸浮於100 μL之PBS中的5-10×10^{6}個HT-1080.hFAP細胞，而在對側肩部或側腹上注射懸浮於100 μL PBS中之5-10×10^{6}個HT-1080.野生型細胞。使腫瘤生長至平均體積為100-200 mm^3。

【0393】 **生物分佈研究**：將經異種移植之小鼠隨機分組(每組n=5)且經由尾部靜脈來靜脈內注射經^{61}Cu標記之放射性配位體(100 μL，500 pmol，0.8-1 MBq)。藉由CO_2窒息使小鼠在注射後1小時及4小時安樂死。收集所關注的器官及血液，沖洗過量血液，吸乾，稱重且在γ-計數器中計數。相對於所注射溶液之經適當稀釋的等分試樣作為標準物對樣品進行計數，且結果表示為每公克組織之注入活性的百分比(%I.A./g)±SD。結果示於表15A至表15B及**圖6至圖11**中。

表15A.生物分佈資料

	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-1		[^{61}Cu]Cu-NODAGA-2	
器官	1小時	4小時	1小時	4小時
血液	2.3±0.1	1.2±0.3	1.2±0.1	0.5±0.1
心	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	1.5±0.0	1.0±0.2	0.6±0.1	0.6±0.1
胰臟	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
腸	1.7±0.4	1.1±0.4	0.5±0.1	0.3±0.1
腎上腺	2.3±0.5	1.4±0.2	1.5±0.3	0.3±0.1
腎臟	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**
HT-1080.wt	4.5±0.6	2.1±0.5	1.4±0.2	0.9±0.1
腫瘤塊	0.1±0.0	0.2±0.2	0.4±0.1	0.3±0.1

表15B.生物分佈資料

	[^{61}Cu]Cu-NODAGA-3		[^{61}Cu]Cu-NODAGA-4		[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	
器官	1小時	4小時	1小時	4小時	1小時	4小時
血液	1.7±0.1	0.9±0.0	1.4±0.1	0.4±0.1	2.6±0.1	1.5±0.1
心	0.7±0.1	0.5±0.0	0.6±0.0	0.2±0.0	1.1±0.0	0.7±0.1
肺	1.2±0.1	0.7±0.1	0.9±0.1	0.3±0.0	1.5±0.	1.0±0.1
肝	0.9±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1	0.4±0.0	0.9±0.0	0.8±0.2
胰臟	1.6±0.2	0.9±0.0	1.1±0.1	0.4±0.1	2.0±0.2	1.6±0.1
脾	0.5±0.1	0.3±0.0	0.4±0.0	0.2±0.0	0.7±0.1	0.5±0.1
胃	0.8±0.1	0.5±0.0	0.5±0.0	0.2±0.0	1.0±0.1	0.6±0.1
腸	0.8±0.2	0.4±0.1	0.5±0.2	0.3±0.1	1.0±0.4	0.6±0.2
腎上腺	2.1±0.6	1.4±0.3	1.1±0.2	0.5±0.1	2.2±0.1	2.0±0.2
腎臟	1.6±0.3	1.0±0.2	1.8±0.2	1.1±0.1	1.5±0.1	1.0±0.1
肌肉	2.1±0.8	1.1±0.1	0.8±0.2	0.4±0.1	1.7±0.1	1.4±0.2
股骨	5.4±1.2	3.7±0.3	3.2±0.8	1.2±0.1	6.5±0.4	4.6±0.4
HT-1080.hFAP	**7.9±0.9**	**6.4±2.0**	**7.4±1.6**	**3.0±0.8**	8.4±1.4	7.7±0.4
HT-1080.wt	4.0±2.2	1.8±0.3	1.7±0.2	0.6±0.0	3.1±0.0	2.5±0.2
腫瘤塊	0.1±0.0	0.1±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.1±0.0	0.2±0.0

【0394】 [^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1** 、 [^{61}Cu]Cu-NODAGA-**2** 、 [^{61}Cu]Cu-

NODAGA-**3**、[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4**及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**展示在FAP陽性(HT-1080.hFAP)腫瘤及鼠類FAP陽性組織，諸如骨髓(骨)中之大量累積。

【0395】 **PET/CT成像**：向攜帶FAP陽性及FAP陰性異種移植物之小鼠靜脈內注射本發明之經^{61}Cu標記之放射性配位體或[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46** (100 μL/500 pmol/6-12 MBq)。用1.5%異氟醚麻醉小鼠且在注射放射性示蹤劑後1小時期間獲取動態PET掃描。在注射後4小時藉由CO2使小鼠安樂死，且獲取靜態PET掃描30分鐘。

【0396】 使用β-CUBE PET掃描儀系統(Molecubes，Gent，比利時)獲得PET/CT影像，其中空間解析度為0.85 mm且軸向視野為13 cm。獲取動態PET掃描60分鐘。所有PET掃描經衰變校正且藉由使用30次迭代之有序子集最大化期望(OSEM)演算法重構成192×192×384矩陣，立體像素尺寸為400×400×400 μm，每圖框15分鐘。CT資料用於對PET資料應用衰減校正。使用NanoSPECT/CTTM掃描儀(Bioscan Inc.)首先對仰臥位頭進行CT成像。首先使用以下參數獲取整個小鼠之探查性視圖(topograms)及螺旋CT掃描：X射線管電流：177 μA，X射線管電壓45 kVp，90秒及每旋光度180圖框，間距1。CT影像使用CTReco (版本r1.146)用標準濾波反投影演算法(filtered back projection algorithm) (準確錐形束)重構且經後置過濾(RamLak，100%頻率截留)，產生0.2 mm之像素尺寸。使用最大強度投影(MIP)用VivoQuant軟體(4.0版)顯現共配准之PET/CT圖像。(**圖12至圖15**)。

【0397】 確定注射後4小時在4小時掃描之前小鼠身體中之剩餘PET活性(表16)。[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**FAPI-46**及[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**1**在體

內展示最高保留，而[^{61}Cu]Cu-NODAGA-**4**呈現最低值。由於放射性核種之物理特徵，未在注射後4小時對[^{68}Ga]Ga-FAPI-46評估。

表16.活體外PET剩餘活性

	注入活性(MBq)	4小時後剩餘活性(MBq)	剩餘活性百分比
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-1	10.07	1.85	18.4%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-3	7.65	0.86	11.2%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-2	12.12	1.31	10.8%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-4	10.34	0.76	7.4%
[^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46	7.25	1.34	18.9%
[^{68}Ga]Ga-FAPI-46	12.23	/	/

6. 等效物及以引用之方式併入

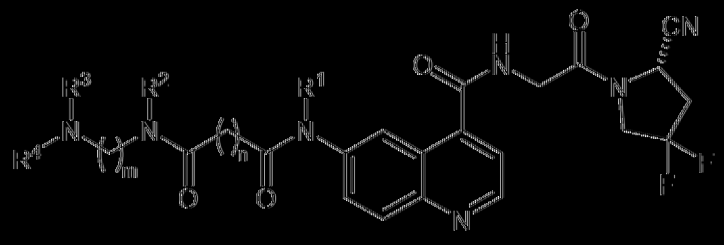
【0398】 雖然已參考較佳實施例及各種替代實施例特定地展示及描述所提供揭露內容，但熟習相關技術者應理解，可在不背離所提供揭露內容的精神及範圍的情況下在其中作出形式及細節的各種改變。

【0399】 本說明書正文內引用之所有參考文獻、發佈專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中用於所有目的。特定言之，美國臨時專利申請案第63/409,684號(2022年9月23日申請)；第63/409,687號(2022年9月23日申請)；第63/416,479號(2022年10月14日申請)；第63/520,329號(2023年8月17日申請)；及第63/520,323號(2023年8月17日申請)以全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物，其中該化合物具有式I：



(I)

其中：

R^1為R^a；

R^2及R^3各自為R^a或與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

R^4為H、胺保護基，或L-T；

R^a在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；

L為鍵或二價連接子；

T包含(a)適用於整合放射性核種之整合部分，(b)顯影劑，或(c)藥物；

n為1至20之整數；且

m為1至20之整數；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中R^1為C_{1-10}烷基。

【請求項3】

如請求項2之化合物，其中R^1為甲基。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其中R^1為H。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^2為H。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^3為H。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。

【請求項8】

如請求項7之化合物，其中該C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。

【請求項9】

如請求項8之化合物，其中該C_{2-9}雜環為6員雜環，較佳選自哌啉、六氫嘧啶、六氫嗒啉、1,2,3-三啉烷、1,2,4-三啉烷，及1,3,5-三啉烷。

【請求項10】

如請求項9之化合物，其中該6員雜環為哌啉。

【請求項11】

如請求項8之化合物，其中該C_{2-9}雜環為5員雜環，較佳選自吡咯啶、吡唑啶，及咪唑啉。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中R^4為H。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中R^4為胺保護基。

【請求項14】

如請求項13之化合物，其中該胺保護基選自苯甲氧羰基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、三級丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、胺基甲酸酯、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、丁二醯亞胺(亦即環狀醯亞胺)，及甲苯磺醯基(Ts)，較佳為三級丁氧基羰基(Boc)。

【請求項15】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中R^4為-L-T。

【請求項16】

如請求項15之化合物，其中L為鍵。

【請求項17】

如請求項15之化合物，其中L為二價連接子。

【請求項18】

如請求項17之化合物，其中L選自酸不穩定連接子、水解不穩定連接子、酶可裂解連接子、還原不穩定連接子、自分解(self-immolative)連接子，及不可裂解連接子。

【請求項19】

如請求項17或18之化合物，其中L包含一或多種肽、胺基酸、葡萄糖

醛酸苷、丁二醯亞胺硫醚、聚乙二醇(PEG)單元、脲、順丁烯二醯亞胺基-己醯基單元(mal-caproyl unit)、二肽單元、纈胺酸-瓜胺酸單元、對胺基苯甲基(PAB)單元，或其組合。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之化合物，其中T包含適用於螯合放射性核種之螯合部分。

【請求項21】

如請求項20之化合物，其中該螯合部分不包含放射性核種。

【請求項22】

如請求項20之化合物，其中該螯合部分螯合至放射性核種。

【請求項23】

如請求項22之化合物，其中該放射性核種選自α輻射發射同位素、β輻射發射同位素、γ輻射發射同位素、歐傑電子(Auger electron)發射同位素、X射線發射同位素，及螢光發射同位素。

【請求項24】

如請求項23之化合物，其中該放射性核種選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr，較

佳選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【請求項25】

如請求項23之化合物，其中該放射性核種為^{61}Cu。

【請求項26】

如請求項23之化合物，其中該放射性核種為^{67}Cu。

【請求項27】

如請求項20至26中任一項之化合物，其中該螯合部分包含2至8個結合部分。

【請求項28】

如請求項27之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸)、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A (1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸))、CB-TE2P

(1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸))、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸) (亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺(NODA Desferoxamine) ((1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷(triazonan)-1-基]-乙酸)、TACN-TM (N,N',N'',參(2-巰基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar (1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸)，及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。

【請求項29】

如請求項28之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA，較佳為NODAGA。

【請求項30】

如請求項15至19中任一項之化合物，其中T包含顯影劑。

【請求項31】

如請求項30之化合物，其中該顯影劑包含放射性核種。

【請求項32】

如請求項31之化合物，其中該放射性核種選自^{18}F、^{14}C、^{11}C、^{13}N、^{32}P、^{35}S、^{125}I、^{131}I、^{124}I、^{123}I及^{15}O。

【請求項33】

如請求項30之化合物，其中該顯影劑包含非螯合放射性部分。

【請求項34】

如請求項33之化合物，其中該非螯合放射性部分選自[^{11}C]Cu-甲硫胺酸(Met)、[^{18}F]F-2-氟基-2-去氧葡萄糖(FDG)、[^{18}F]F標記之C_{6-10}芳基及[^{18}F]F標記之C_{5-9}雜芳基。

【請求項35】

如請求項31之化合物，其中該顯影劑包含螯合至放射性核種之螯合部分。

【請求項36】

如請求項35之化合物，其中該放射性核種為α、β、正電子或γ輻射發射同位素。

【請求項37】

如請求項35之化合物，其中該放射性核種選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr，較佳選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【請求項38】

如請求項37之化合物，其中該放射性核種為^{61}Cu。

【請求項39】

如請求項35至38中任一項之化合物，其中該螯合部分包含2至8個結合部分。

【請求項40】

如請求項39之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸)、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A (1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸))、CB-TE2P (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸))、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸) (亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺(1,4,7-三氮雜

環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO (去鐵胺)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基]-乙酸)、TACN-TM (N,N',N'',參(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar (1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸)，及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸(BaBaSar)。

【請求項41】

如請求項40之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA，較佳為NODAGA。

【請求項42】

如請求項30之化合物，其中該顯影劑為螢光染料。

【請求項43】

如請求項42之化合物，其中該螢光染料選自以下類別中之一者：占噸(xanthens)、吖啶、噁吩、花菁(cynines)、苯乙烯基染料、香豆素、卟吩、金屬-配位體-複合物、螢光蛋白、奈米晶體、芘、硼-二吡咯亞甲基(dipyrromethenes)，及酞菁(phthalocyanines)。

【請求項44】

如請求項15至19中任一項之化合物，其中T包含藥物。

【請求項45】

如請求項44之化合物，其中該藥物包含螯合至放射性核種之螯合部

分。

【請求項46】

如請求項45之化合物，其中該放射性核種選自α輻射發射同位素及β輻射發射同位素。

【請求項47】

如請求項45或46之化合物，其中該放射性核種選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr，較佳選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

【請求項48】

如請求項47之化合物，其中該放射性核種為^{67}Cu。

【請求項49】

如請求項45至48中任一項之化合物，其中該螯合部分包含2至8個結合部分。

【請求項50】

如請求項49之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTASA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(2-丁二

酸)-4,7,10-三乙酸)、CB-DO2A (10-雙(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜雙環[5.5.2]十四烷)、DEPA (7-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-4,10-雙-羧甲基-1,4,7,10-四氮雜-環十二-1-基-乙酸)、3p-C-DEPA (2-[(羧甲基)][5-(4-硝苯基-1-[4,7,10-參(羧甲基)-1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-基]戊-2-基)胺基]乙酸)、TCMC (2-(4-異硫氰基苯甲基)-1,4,7,10-四氮雜-1,4,7,10-四-(2-胺甲醯基甲基)-環十二烷)、oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-三氮雜環十二烷-5-S-(4-異硫氰基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、p-NH2-Bn-Oxo-DO3A (1-氧雜-4,7,10-四氮雜環十二烷-5-S-(4-胺基苯甲基)-4,7,10-三乙酸)、TE2A (1,8-N,N'-雙-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜環十四烷)、MM-TE2A、DM-TE2A、CB-TE2A (4,11-雙(羧甲基)-1,4,8,11-四氮雜雙環[6.6.2]十六烷)、CB-TE1A1P (4,8,11-四氮雜環十四烷-1-(甲膦酸)-8-(甲烷羧酸))、CB-TE2P (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,8-雙(甲膦酸))、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N,N',N''-三乙酸)、NODA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二乙酸酯)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸) (亦稱為NOTAGA)、NODA去鐵胺((1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二基)二乙酸DFO)、NETA ([4-[2-(雙-羧甲基胺基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮雜環壬烷-1-基]-乙酸)、TACN-TM (N,N',N'',參(2-巰基乙基)-1,4,7-三氮雜環壬烷)、Diamsar (1,8-二胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環(6,6,6)二十烷，3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、Sarar (1-N-(4-胺基苯甲基)-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二胺)、AmBaSar (4-((8-胺基-3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1-基胺基)甲基)苯甲酸)，及4,4'-((3,6,10,13,16,19-六氮雜雙環[6.6.6]二十烷-1,8-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))二苯甲酸

(BaBaSar)。

【請求項51】

如請求項50之化合物，其中該螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA，較佳為NODAGA。

【請求項52】

如請求項44之化合物，其中該藥物選自肽、寡肽、逆反轉(retro-inverso)寡肽、蛋白、至少一個非肽鍵置換肽鍵之蛋白類似物、缺輔基蛋白(apoproteins)、醣蛋白、酶、輔酶、酶抑制劑、胺基酸及其衍生物、受體及其他膜蛋白；抗原及其抗體；半抗原及其抗體；激素、脂質、磷脂、脂質體；毒素；抗生素；止痛劑；支氣管擴張劑；β-阻斷劑；抗微生物劑；抗高血壓劑；心臟血管藥劑，包括抗心律不整藥、強心苷、抗心絞痛劑，及血管擴張劑；中樞神經系統藥劑，包括刺激劑、精神病藥(psychotropics)、抗狂躁藥(antimanics)及鎮定劑(depressants)；抗病毒劑；抗組織胺；癌症藥物，包括化學治療劑；鎮靜劑；抗抑鬱劑；H-2拮抗劑；抗痙攣劑；止噁心藥(antinauseants)；前列腺素及前列腺素類似物；肌肉鬆弛劑；消炎物質；刺激劑；去充血劑；止吐藥；利尿劑；解痙劑(antispasmodics)；止喘藥；抗帕金森劑；祛痰劑；止咳劑；黏液溶解劑；以及礦物質及營養添加劑。

【請求項53】

如請求項44之化合物，其中該藥物為細胞毒性劑。

【請求項54】

如請求項53之化合物，其中該藥物為選自以下之細胞毒性劑：腎上腺皮質素及皮質類固醇、烷基化劑、抗雄激素、抗雌激素、雄激素、阿克

拉黴素(aclamycin)及阿克拉黴素衍生物、雌激素、抗代謝物，諸如胞嘧啶阿拉伯醣苷、嘌呤類似物、嘧啶類似物、胺甲喋呤(methotrexate)、白消安(busulfan)、卡鉑、苯丁酸氮芥、順鉑及其他鉑化合物、紫杉烷，諸如他莫昔芬(tamoxiphen)、紫杉醇、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇衍生物、Taxoteret®及其類似物、美登素及其類似物與衍生物、環磷醯胺、柔紅黴素(daunomycin)、小紅莓(doxorubicin)、根瘤菌素(rhizoxin)、T2毒素、植物鹼、普賴松(prednisone)、羥基脲、替尼泊甙(teniposide)、絲裂黴素、圓皮海綿內酯(discodermolide)、微管抑制劑、埃博黴素(epothilone)、微管溶素(tubulysin)、環丙基苯并[e]吲哚酮、斷(seco)-環丙基苯并[e]吲哚酮、O-Ac-斷-環丙基苯并[e]吲哚酮、博萊黴素及任何其他抗生素、氮芥、亞硝基脲、長春新鹼、長春鹼及其類似物與衍生物，諸如去乙醯長春鹼單醯肼、秋水仙鹼、秋水仙鹼衍生物、別秋水仙鹼、硫代秋水仙鹼、三苯甲基半胱胺酸、軟海綿素B (Halicondrin B)，尾海兔素(dolastatins)，諸如尾海兔素10，瓢菌素(amanitins)，諸如α-瓢菌素，喜樹鹼，伊立替康(irinotecan)，及其他喜樹鹼衍生物，格爾德黴素(geldanamycin)及格爾德黴素衍生物、雌莫司汀(estramustine)、諾考達唑(nocodazole)、MAP4、乙醯甲基秋水仙素(colcemid)、發炎及促發炎劑、肽及肽模擬物信號轉導抑制劑、青黴素、頭孢菌素、萬古黴素、紅黴素、克林達黴素、利福平(rifampin)、氯黴素、胺基醣苷抗生素、慶大黴素、雙性黴素B、阿昔洛韋(acyclovir)、曲氟尿苷(trifluridine)、更昔洛韋(ganciclovir)、齊多夫定(zidovudine)、金剛烷胺，及利巴韋林(ribavirin)。

【請求項55】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中n為1至10之整數。

[請求項56]

如請求項55之化合物，其中n為1至5之整數。

[請求項57]

如請求項56之化合物，其中n為2。

[請求項58]

如請求項1至57中任一項之化合物，其中m為1至10之整數。

[請求項59]

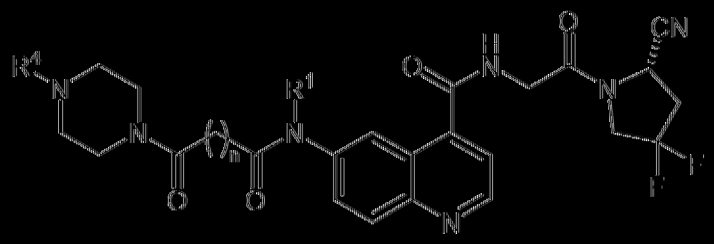
如請求項58之化合物，其中m為1至5之整數。

[請求項60]

如請求項59之化合物，其中m為2。

[請求項61]

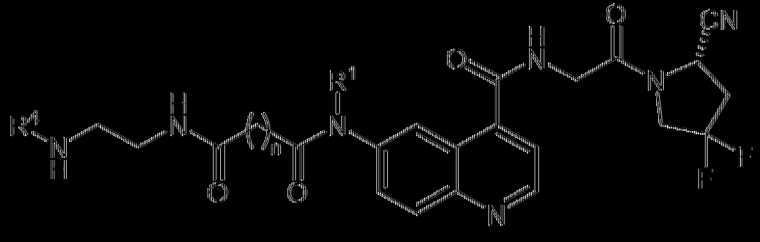
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式Ia：



(Ia)。

[請求項62]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式Ib：



(Ib)。

[請求項63]

如請求項61或62之化合物，其中R^1為H。

【請求項64】

如請求項61或62之化合物，其中R^1為C_{1-10}烷基。

【請求項65】

如請求項64之化合物，其中R^1為甲基。

【請求項66】

如請求項61至65中任一項之化合物，其中R^4為H。

【請求項67】

如請求項61至65中任一項之化合物，其中R^4為胺保護基。

【請求項68】

如請求項67之化合物，其中該胺保護基選自苯甲氧羰基(Cbz)、對甲氧基苯甲基羰基(Moz或MeOZ)、三級丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、乙醯基(Ac)、苯甲醯基(Bz)、苯甲基(Bn)、胺基甲酸酯、對甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、對甲氧基苯基(PMP)、丁二醯亞胺(亦即環狀醯亞胺)，及甲苯磺醯基(Ts)，較佳為三級丁氧基羰基(Boc)。

【請求項69】

如請求項61至65中任一項之化合物，其中R^4為-L-T。

【請求項70】

如請求項69之化合物，其中：

R^1為H或甲基；

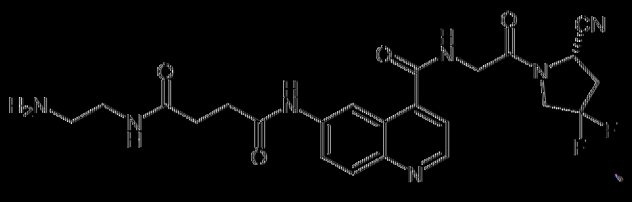
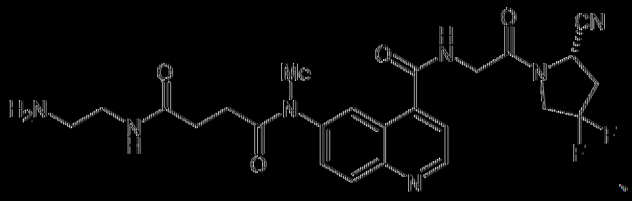
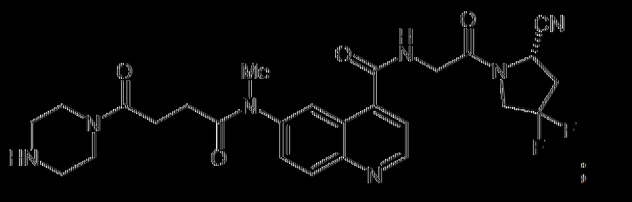
n為1至5之整數；

T包含螯合至放射性核種之螯合部分，其中該螯合部分選自DOTAGA、DOTA、NOTA、NODAGA及NODA；且

該放射性核種選自[^{61}Cu]Cu、[^{64}Cu]Cu及[^{67}Cu]Cu。

[請求項1]

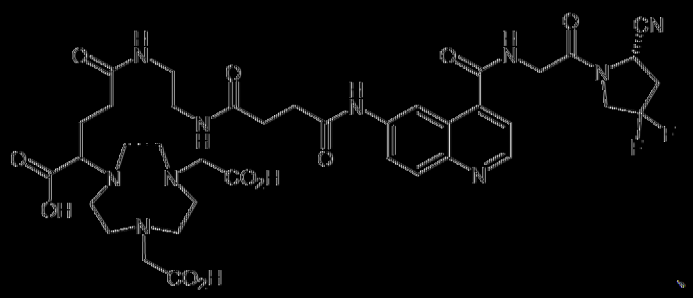
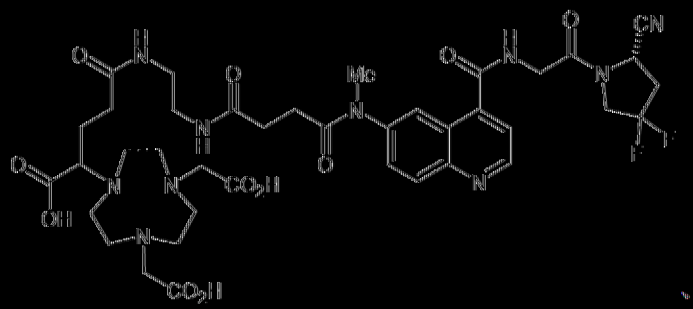
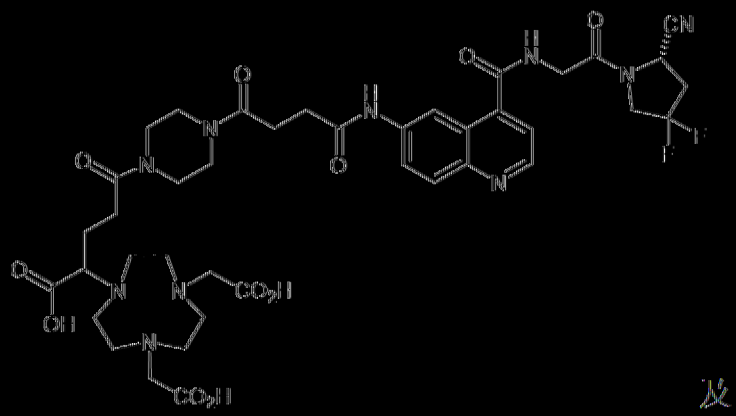
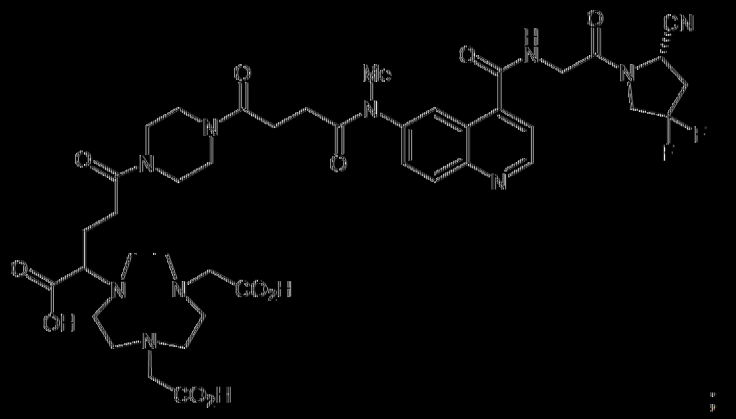
如請求項1之化合物，其中該化合物選自：

化合物	結構
1	
2	
3	
4	

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項2]

如請求項1之化合物，其中該化合物選自：

化合物	結構
NODAGA-1	
NODAGA-2	
NODAGA-3	
NODAGA-4	

、

、

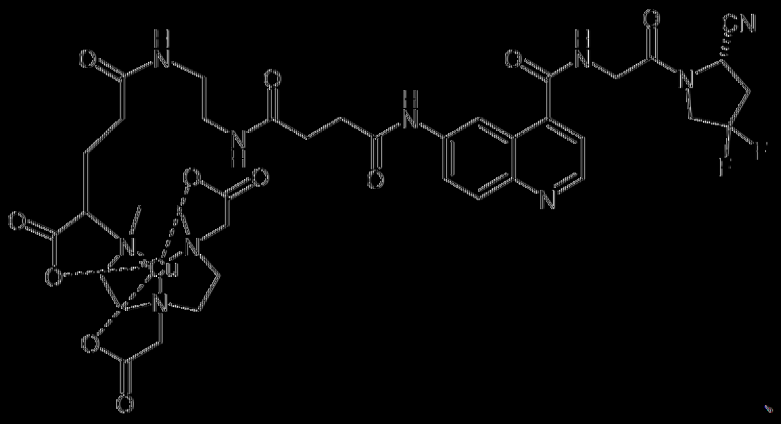
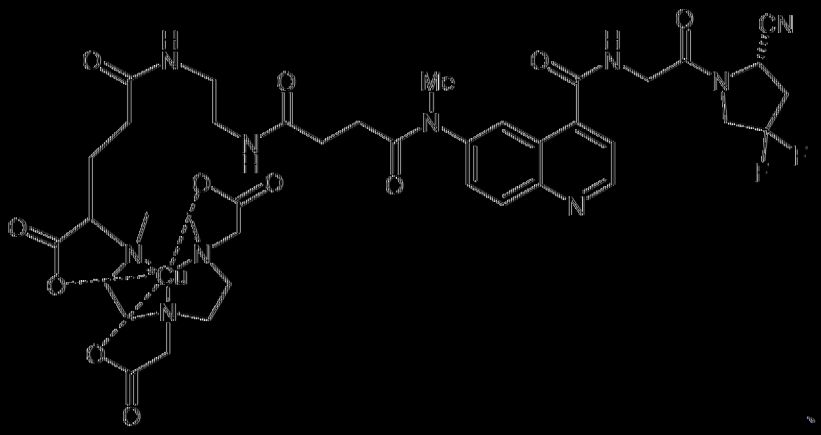
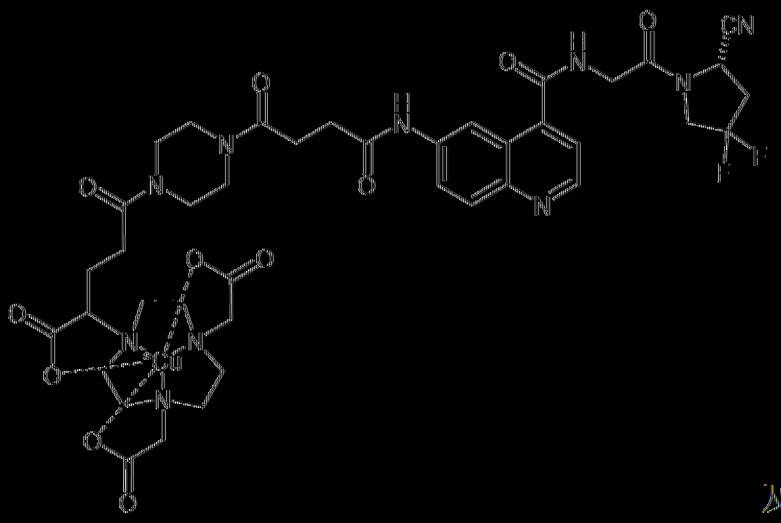
及

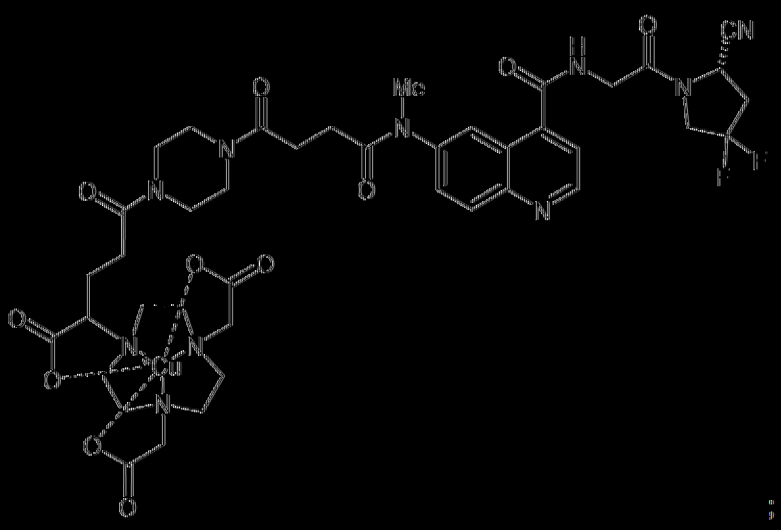
；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項3]

如請求項1之化合物，其中該化合物選自：

化合物	結構
*Cu-NODAGA-1	
*Cu-NODAGA-2	
*Cu-NODAGA-3	

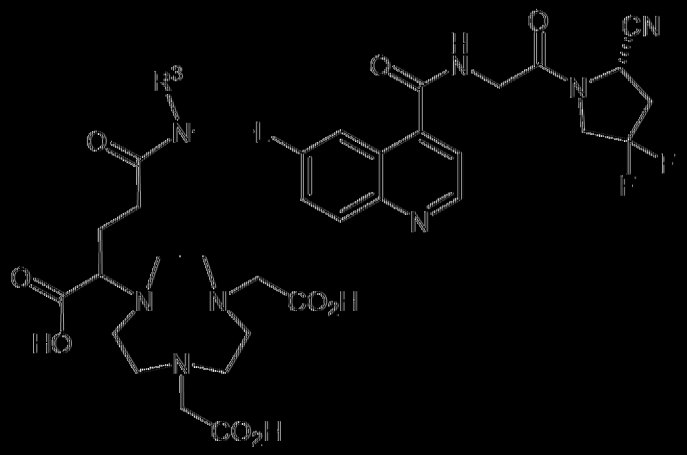
*Cu-NODAGA-4	

；

或為其醫藥學上可接受之鹽，其中*Cu選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu，尤其^{61}Cu及^{67}Cu。

[請求項14]

一種化合物，其中該化合物具有式II：



(II)

其中：

R^3選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-}

$_{10}$烷基或C_{3-10}環烷基；或

R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；且

L為二價連接子，較佳長度多至20個原子；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項75】

如請求項74之化合物，其中R^3為H。

【請求項76】

如請求項74之化合物，其中R^3為C_1-C_{10}烷基。

【請求項77】

如請求項74至76中任一項之化合物，其中L選自酸不穩定連接子、水解不穩定連接子、酶可裂解連接子、還原不穩定連接子、自分解連接子，及不可裂解連接子。

【請求項78】

如請求項74至76中任一項之化合物，其中L包含一或多種肽、葡萄糖醛酸苷、丁二醯亞胺硫醚、聚乙二醇(PEG)單元、脲、順丁烯二醯亞胺基-己醯基單元、二肽單元、纈胺酸-瓜胺酸單元，或對胺基苯甲基(PAB)單元。

【請求項79】

如請求項74至78中任一項之化合物，其中L長度為多至10個原子，較佳長度多至5個原子。

【請求項80】

如請求項74至79中任一項之化合物，其中L包含一或多個選自以下之基團：-N(R^2)-、-O-、-S-、-C(=NR^2)-、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯

基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基，及其組合，

其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基，或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【請求項81】

如請求項80之化合物，其中L包含一或多個$-N(R^2)-$，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，較佳為甲基。

【請求項82】

如請求項80或81之化合物，其中L包含一或多個-C(=O)-。

【請求項83】

如請求項80至82中任一項之化合物，其中L包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【請求項84】

如請求項74或77至83中任一項之化合物，其中R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。

【請求項85】

如請求項84之化合物，其中該C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。

【請求項86】

如請求項85之化合物，其中該C_{2-9}雜環為6員雜環，較佳選自哌啡、

六氫嘧啶、六氫吡啡、1,2,3-三噻烷、1,2,4-三噻烷，及1,3,5-三噻烷。

【請求項87】

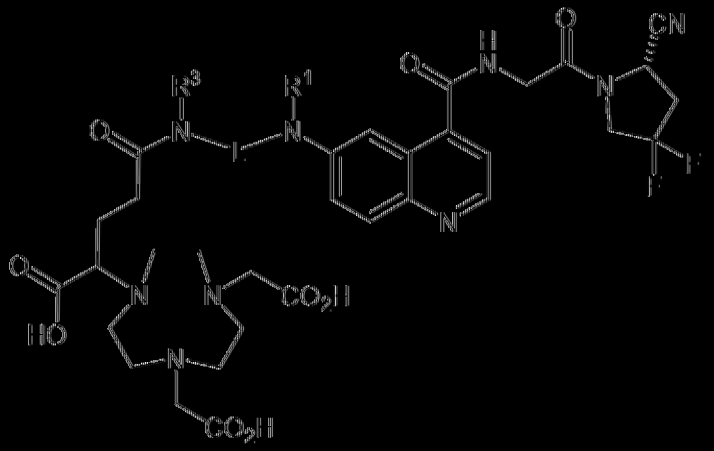
如請求項86之化合物，其中該6員雜環為哌啡。

【請求項88】

如請求項85之化合物，其中該C_{2-9}雜環為5員雜環，較佳選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉。

【請求項89】

如請求項74至88中任一項之化合物，其中該化合物具有式IIa：



(IIa)

其中：

R^1選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項90】

如請求項89之化合物，其中R^1為H。

[請求項91]

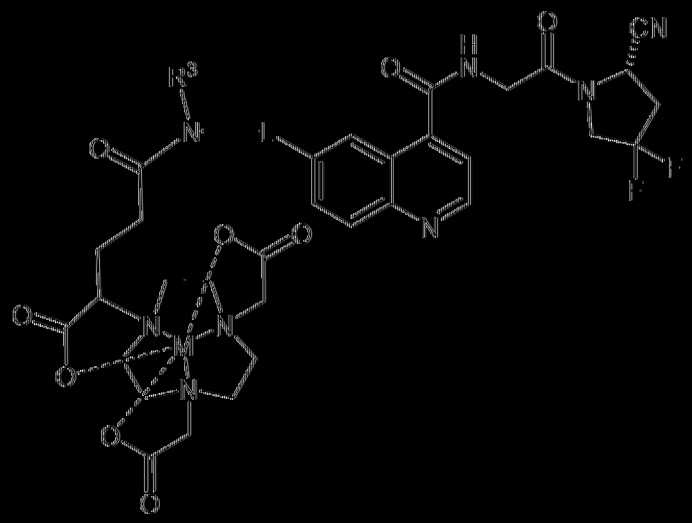
如請求項89之化合物，其中R^1為C_1-C_{10}烷基。

[請求項92]

如請求項91之化合物，其中R^1為甲基。

[請求項93]

一種化合物，其中該化合物具有式III：



(III)

其中：

R^3選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基，或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；或

R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環；

L為二價連接子，較佳長度多至20個原子；且

M選自^{225}Ac、^{51}Cr、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、[^{18}F]AlF、^{111}In、^{113m}In、^{52m}Mn、^{99m}Tc、^{186}Re、^{188}Re、^{139}La、^{140}La、^{175}Yb、^{179}Yb、^{153}Sm、^{177m}Sn、^{166}Ho、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{149}Pm、^{165}Dy、^{169}Er、^{177}Lu、^{52}Fe、^{43}Sc、^{44}Sc、^{46}Sc、^{47}Sc、^{142}Pr、^{157}Gd、^{159}Gd、^{212}Bi、^{213}Bi、^{72}As、^{77}As、^{97}Ru、^{109}Pd、^{105}Rh、^{101m}Rh、^{119}Sb、^{197}Hg、^{151}Eu、^{153}Eu、^{169}Eu、^{201}Tl、^{149}Tb、^{152}Tb、^{155}Tb、^{161}Tb、^{203}Pb、^{212}Pb、^{151}Pm、^{153}Pm、^{142}Pr、^{143}Pr、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{62}Zn、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{227}Th、^{111}Ag、^{199}Ag、^{211}At、^{223}Ra、^{88}Zr及^{89}Zr，較佳選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項94】

如請求項93之化合物，其中R^3為H。

【請求項95】

如請求項93之化合物，其中R^3為C_1-C_{10}烷基。

【請求項96】

如請求項93至95中任一項之化合物，其中L選自酸不穩定連接子、水解不穩定連接子、酶可裂解連接子、還原不穩定連接子、自分解連接子，及不可裂解連接子。

【請求項97】

如請求項93至95中任一項之化合物，其中L包含一或多種肽、葡萄糖醛酸苷、丁二醯亞胺硫醚、聚乙二醇(PEG)單元、腙、順丁烯二醯亞胺基-己醯基單元、二肽單元、纈胺酸-瓜胺酸單元，或對胺基苯甲基(PAB)單元。

【請求項98】

如請求項93至95中任一項之化合物，其中L長度為多至10個原子，較佳長度多至5個原子。

【請求項99】

如請求項93至95中任一項之化合物，其中L包含一或多個選自以下之基團：$-N(R^2)-$、-O-、-S-、$-C(=NR^2)-$、-C(=O)-、C_{1-10}伸烷基、C_{2-10}伸烯基、C_{3-10}伸炔基、C_{4-10}伸環烷基、C_{6-10}伸芳基，及其組合，

其中R^2在各次出現時獨立地選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基，或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基。

【請求項100】

如請求項99之化合物，其中L包含一或多個$-N(R^2)-$，其中R^2在各次出現時獨立地為H或C_{1-10}烷基，較佳為甲基。

【請求項101】

如請求項99或100之化合物，其中L包含一或多個-C(=O)-。

【請求項102】

如請求項99至101中任一項之化合物，其中L包含一或多個C_{1-10}伸烷基。

【請求項103】

如請求項93或96至102中任一項之化合物，其中R^3連同L中之部分與其所連接之氮原子一起形成C_{2-9}雜環。

[請求項104]

如請求項103之化合物，其中該C_{2-9}雜環為5員、6員或7員雜環。

[請求項105]

如請求項103之化合物，其中該C_{2-9}雜環為6員雜環，較佳選自哌啉、六氫嘧啶、六氫吡啉、1,2,3-三噁烷、1,2,4-三噁烷，及1,3,5-三噁烷。

[請求項106]

如請求項105之化合物，其中該6員雜環為哌啉。

[請求項107]

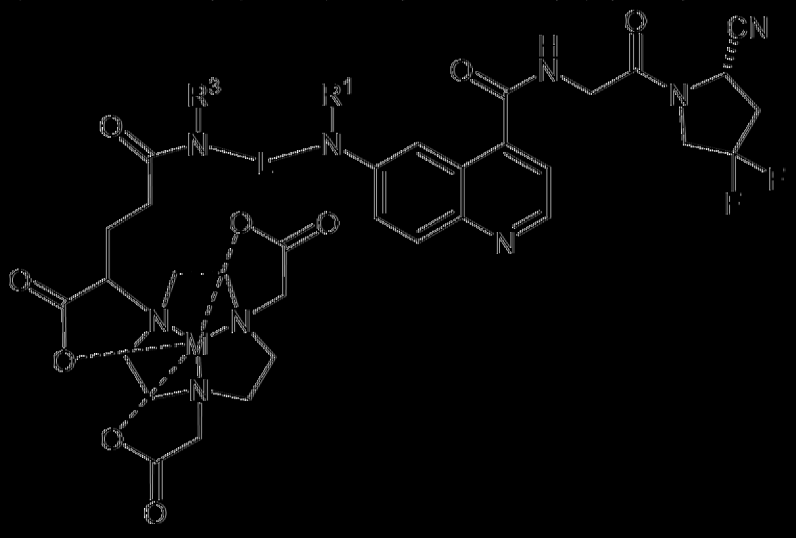
如請求項103之化合物，其中該C_{2-9}雜環為5員雜環，較佳選自吡咯啶、吡唑啶及咪唑啉。

[請求項108]

如請求項93至107中任一項之化合物，其中M選自^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu及^{67}Cu。

[請求項109]

如請求項93至108中任一項之化合物，其中該化合物具有式IIIa：



(IIIa)

其中：

R^1選自H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{3-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{2-9}雜環基，或C_{5-9}雜芳基，視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-OR'、=O、=S、-SH、-SR'、$-NH_2$、-NHR'、$-N(R')_2$、-NHCOR'、-NR'COR'、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2R'$、-CHO、-COR'、$-CONH_2$、-CONHR'、$-CON(R')_2$、$-NO_2$、$-OP(O)(OH)_2$、$-SO_3H$、$-SO_3R'$、-SOR'及$-SO_2R'$，其中R'在各次出現時獨立地為C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基；

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項110】

如請求項109之化合物，其中R^1為H。

【請求項111】

如請求項109之化合物，其中R^1為C_1-C_{10}烷基。

【請求項112】

如請求項111之化合物，其中R^1為甲基。

【請求項113】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至112中任一項之化合物。

【請求項114】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11、15至20、22至41、45至51、73或93至112中任一項之化合物，其中該組合物具有1至250 MBq/nmol之表觀莫耳活性及/或其中該組合物具有91%或更高的放射化學純度。

【請求項115】

一種生成個體之一或多個影像之方法，其包含：

向該個體投與有效量之如請求項1至11、15至20、22至43、73或93至112中任一項之包含放射性核種之化合物，或包含有效量之如請求項1至11、15至20、22至43、73或93至112中任一項之包含放射性核種之化合物之醫藥組合物；及

生成該個體身體之至少一部分的一或多個影像。

【請求項116】

如請求項115之方法，其中向該個體投與如請求項25之化合物。

【請求項117】

如請求項115或116之方法，其中該影像係使用正電子發射斷層攝影術(PET)、PET-電腦斷層攝影術(PET-CT)或單光子發射電腦化斷層攝影術(SPECT)生成。

【請求項118】

如請求項115至117中任一項之方法，其進一步包含基於該個體身體之一或多個影像中該放射性核種之定位存在或不存在來確定該個體之疾病的存在或不存在。

【請求項119】

如請求項118之方法，其中當確定該個體患有疾病時，該方法進一步包含向該個體投與治療有效量之如請求項26之化合物。

【請求項120】

如請求項119之方法，其中該疾病選自癌症、發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。

【請求項121】

如請求項120之方法，其中該疾病為癌症，且該癌症選自乳癌(例如三陰性乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌，及前列腺癌。

【請求項122】

如請求項120之方法，其中該疾病選自心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病(Crohn's disease)、結核病、類肉瘤病，及假體周圍關節感染。

【請求項123】

一種偵測個體之疾病之方法，其包含：

向該個體投與有效量之如請求項1至11、15至20、22至43、73或93至112中任一項之包含放射性核種之化合物，或包含有效量之如請求項1至11、15至20、22至43、73或93至112中任一項之包含放射性核種之化合物之醫藥組合物；

偵測該放射性核種之定位；及

基於該定位之存在或不存在確定該疾病之存在或不存在。

【請求項124】

如請求項123之方法，其中該定位係使用正電子發射斷層攝影術(PET)、PET-電腦斷層攝影術(PET-CT)或單光子發射電腦化斷層攝影術(SPECT)來偵測。

【請求項125】

如請求項123或124之方法，其中該疾病選自癌症、發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。

【請求項126】

如請求項125之方法，其中該疾病為癌症，且該癌症選自乳癌(例如三陰性乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌，及前列腺癌。

【請求項127】

如請求項126之方法，其中該疾病選自心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症(例如類風濕性關節炎)、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病、結核病、類肉瘤病，及假體周圍關節感染。

【請求項128】

一種確定癌症治療對罹患癌症個體之效應之方法，其包含：

在較早時間點及在較晚時間點向該個體投與有效量之如請求項1至11、15至20、22至43、73或93至112中任一項之包含放射性核種之化合物，或包含有效量之如請求項1至11、15至20、22至43、73或93至112中任一項之包含放射性核種之化合物之醫藥組合物；及

在該較早時間點及在該較晚時間點偵測該放射性核種之定位；及

藉由比較該較晚時間點之定位量與該較早時間點之定位量來確定該癌症治療之效應。

【請求項129】

如請求項128之方法，其中該化合物之定位係使用正電子發射斷層攝影術(PET)、PET-電腦斷層攝影術(PET-CT)或單光子發射電腦化斷層攝影術(SPECT)來偵測。

【請求項130】

如請求項128或129之方法，其中該較早時間點係在開始該癌症治療之前，且該較晚時間點係在開始該癌症治療之後至少兩週。

【請求項131】

如請求項128至130中任一項之方法，其中該癌症選自乳癌(例如三陰性乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌，及前列腺癌。

【請求項132】

一種治療有需要患者之疾病之方法，其包含向該患者投與有效量之如請求項1至11、15至20、22至29、44至65、69至73或93至112中任一項之化合物，或包含如請求項1至11、15至20、22至29、44至65、69至73或93至112中任一項之化合物之醫藥組合物。

【請求項133】

如請求項132之方法，其中該疾病選自癌症、發炎性疾病、傳染病及免疫疾病。

【請求項134】

如請求項133之方法，其中該疾病為癌症且選自乳癌(較佳為三陰性

乳癌)、胰臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、直腸癌、肺癌(較佳為非小細胞肺癌)、頭頸癌、卵巢癌、肝細胞癌、上皮癌、食道癌、下咽癌、鼻咽癌、喉癌、骨髓瘤細胞、膀胱癌、膽管細胞癌、透明細胞腎癌、神經內分泌腫瘤、致癌性骨軟化病、肉瘤、CUP (原發灶不明癌)、胸腺癌、硬纖維瘤、神經膠質瘤、星形細胞瘤、子宮頸癌，及前列腺癌。

【請求項135】

如請求項132之方法，其中該疾病選自心臟血管病、肝纖維化及肝硬化、關節炎病症(例如類風濕性關節炎)、IgG4相關疾病、肺纖維化及間質性肺病、克隆氏病、結核病、類肉瘤病，及假體周圍關節感染。

【請求項136】

一種治療診斷(theranostic)方法，其包含：

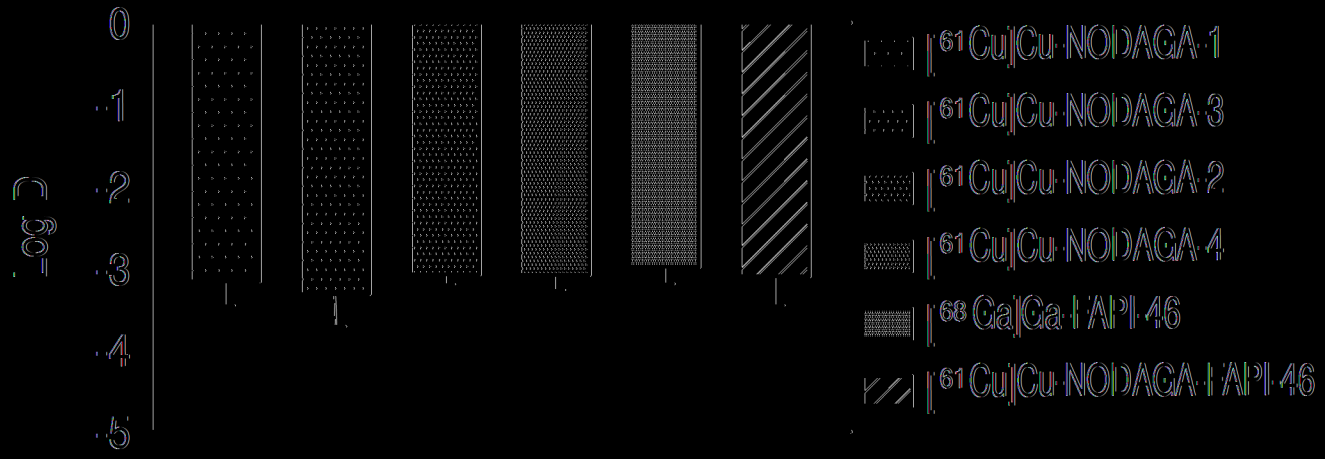
(a)生成個體之一或多個影像，其包含向該個體投與有效量之如請求項1之第一化合物或包含有效量之如請求項1之第一化合物之醫藥組合物，其中R^4為-L-T且T包含螯合至^{61}Cu之螯合部分；

(b)經由該個體之該一或多個影像，基於該個體身體中該^{61}Cu之定位的存在或不存在來確定該個體之疾病的存在或不存在；及

(c)當確定該個體中存在疾病時，向該個體投與有效量之如請求項1之第二化合物或包含有效量之如請求項1之化合物之醫藥組合物，其中R^4為-L-T且T包含螯合至^{67}Cu之螯合部分，

其中如請求項1之第一化合物與如請求項1之第二化合物不同之處僅在於Cu放射性核種之身分(identity)。

[發明圖式]


0
-1
-2
-3
-4
-5
Log D
^{61}Cu/Cu-NODAGA-1
^{61}Cu/Cu-NODAGA-3
^{61}Cu/Cu-NODAGA-2
^{61}Cu/Cu-NODAGA-4
^{68}Ga/Ga-I API-46
^{61}Cu/Cu-NODAGA-I API-46

[圖1]

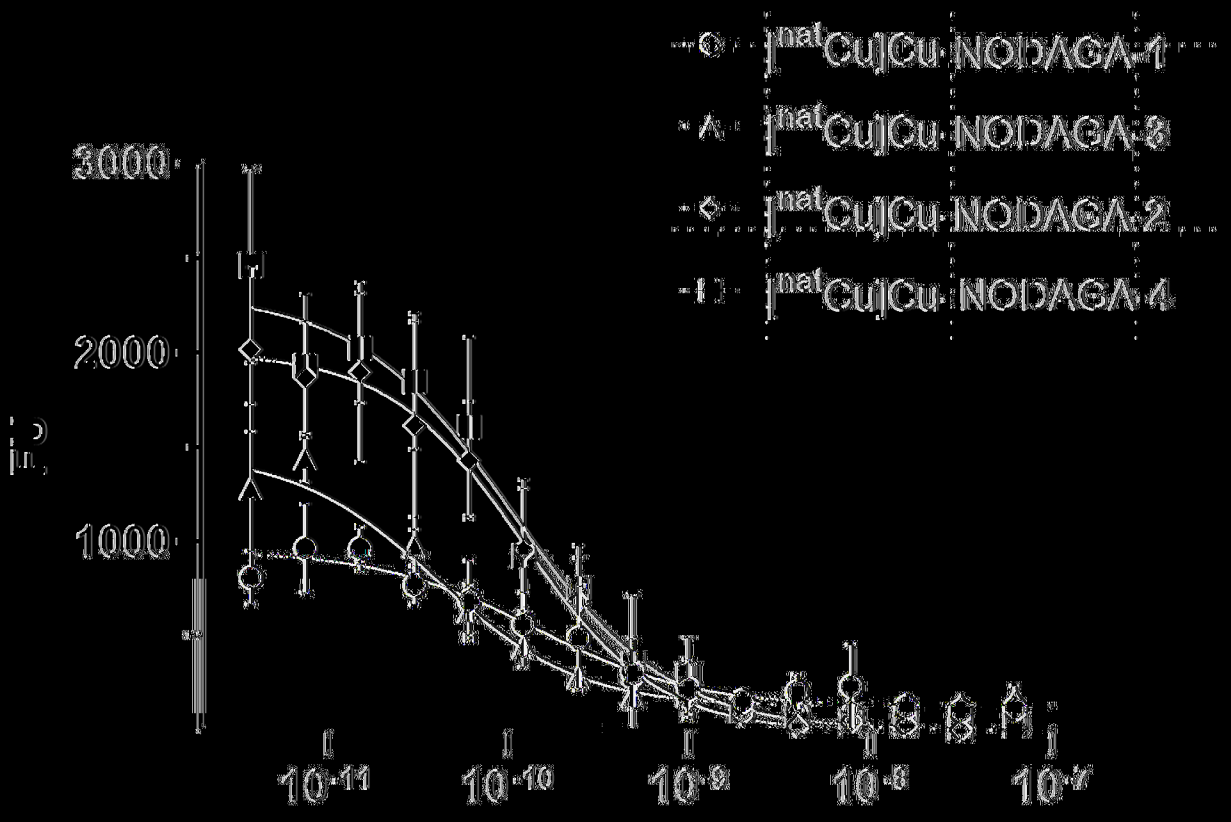
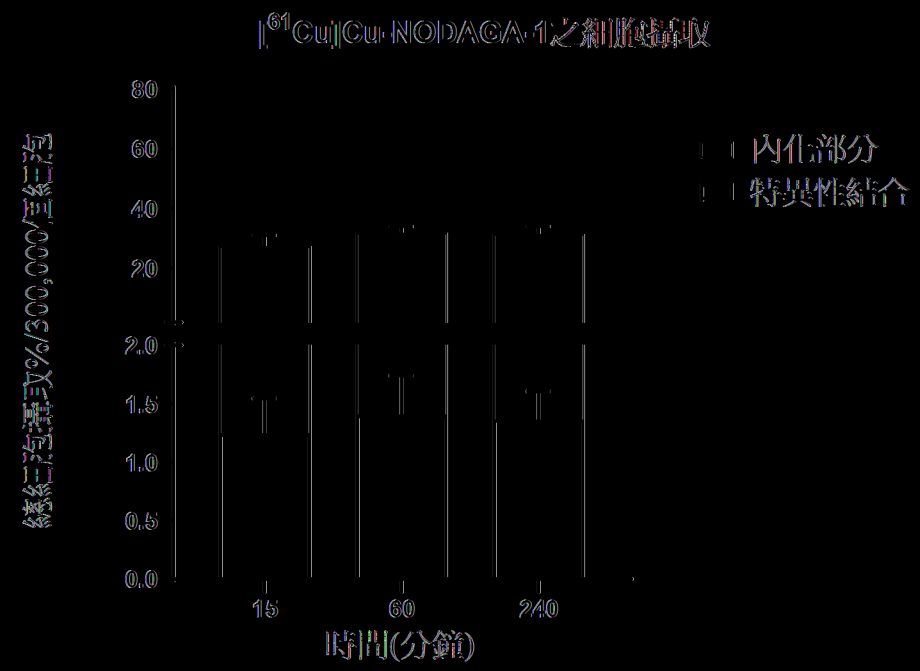
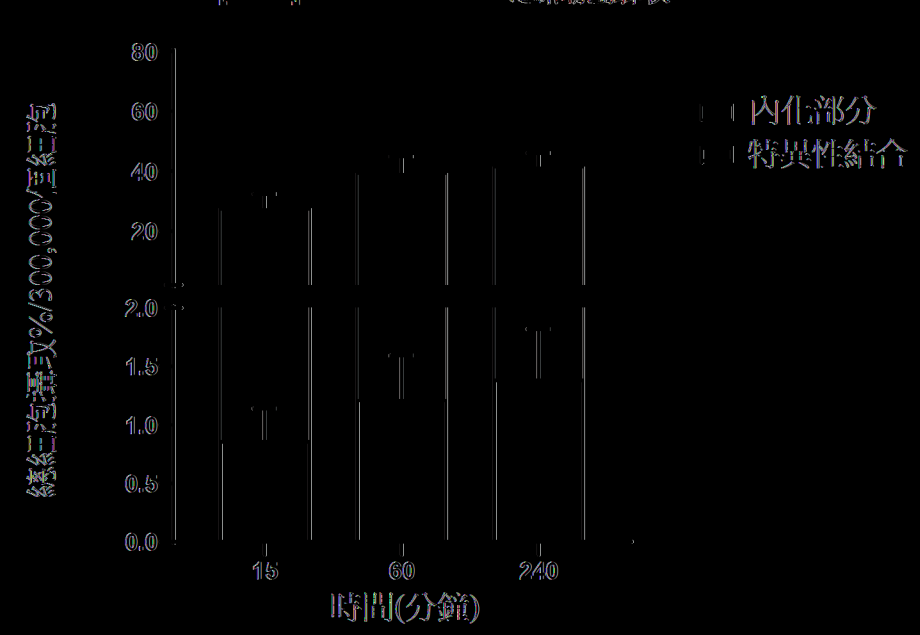

nat Cu/Cu-NODAGA-1
nat Cu/Cu-NODAGA-3
nat Cu/Cu-NODAGA-2
nat Cu/Cu-NODAGA-4
3000
2000
1000
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7

圖2

A

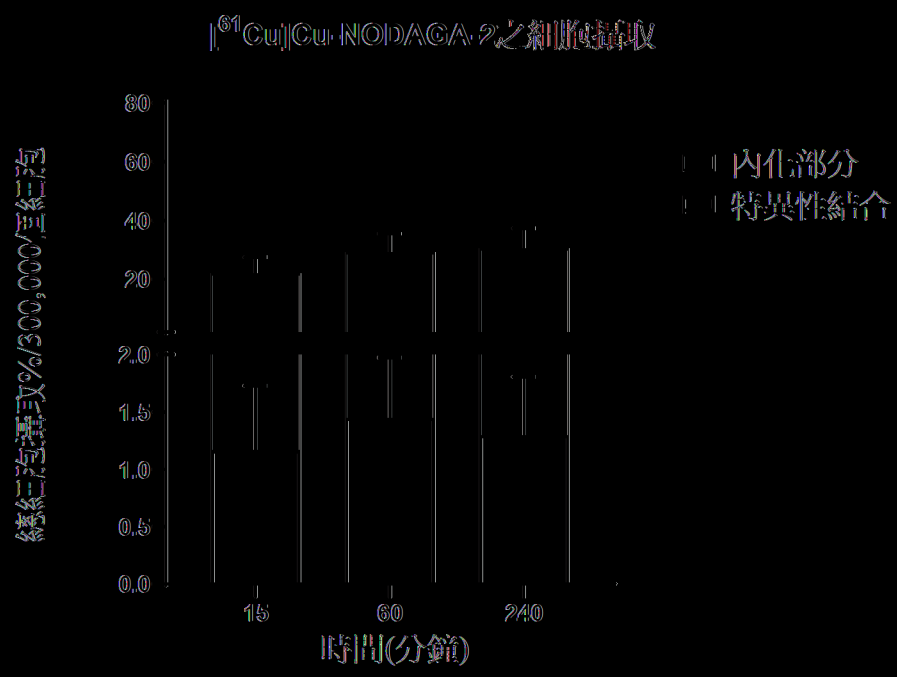

[61Cu]Cu-NODAGA-1之細胞攝取
細胞攝取百分比%/300,000細胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
時間(分鐘)
內化部分
特異性結合

B

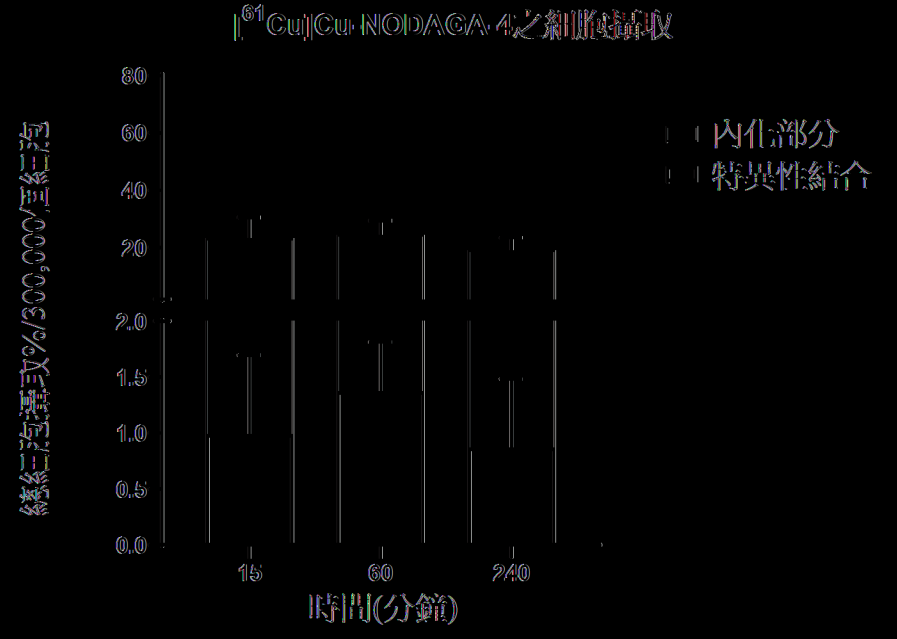

[61Cu]Cu-NODAGA-3之細胞攝取
細胞攝取百分比%/300,000細胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
時間(分鐘)
內化部分
特異性結合

圖(圖3)

C

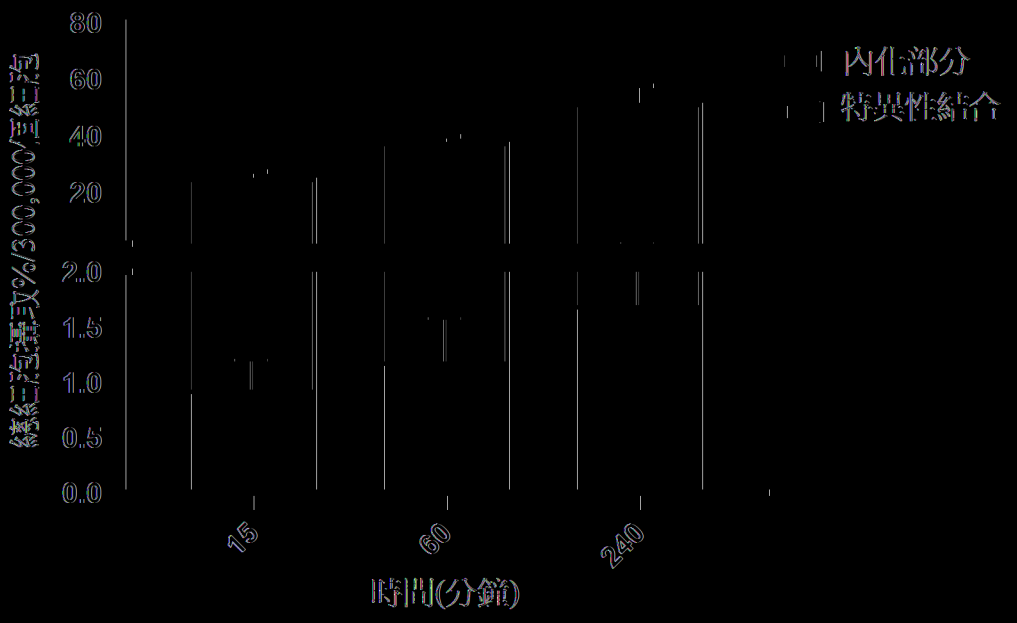

[61Cu]Cu-NODAGA-2之細胞攝取
結合的活度%/300,000個細胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
時間(分鐘)
內化部分
特異性結合

D

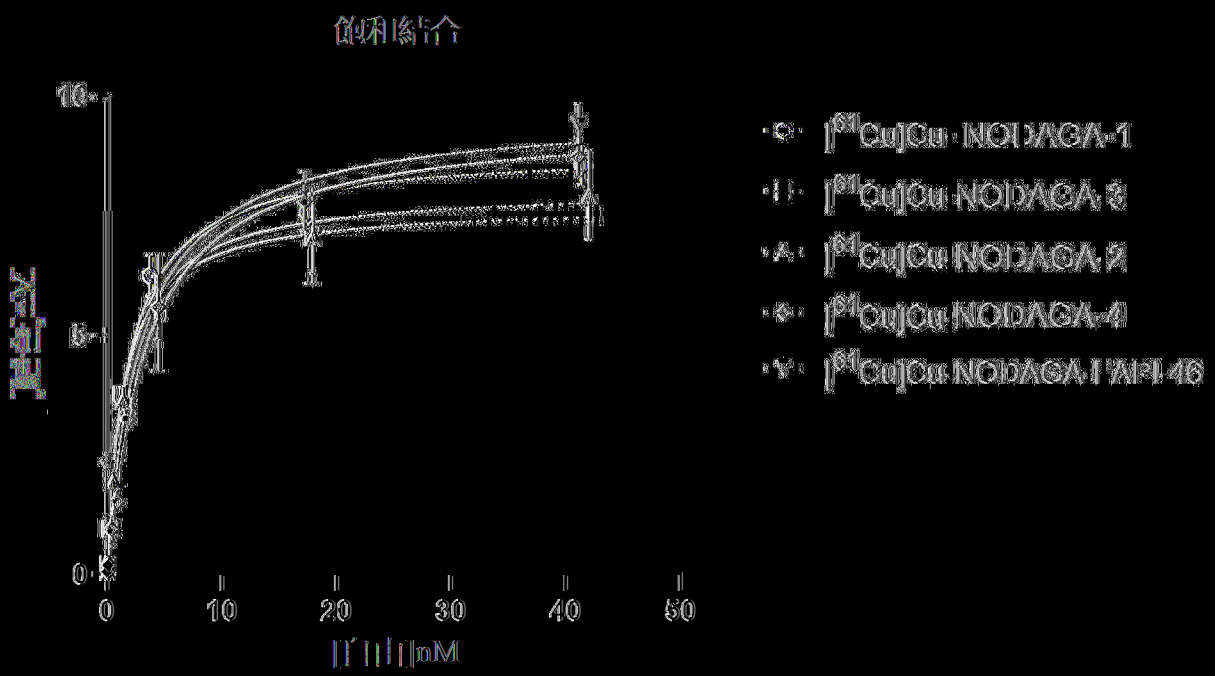

[61Cu]Cu-NODAGA-4之細胞攝取
結合的活度%/300,000個細胞
80
60
40
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
15
60
240
時間(分鐘)
內化部分
特異性結合

[圖3] (續)

|^{61}Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46之細胞攝取

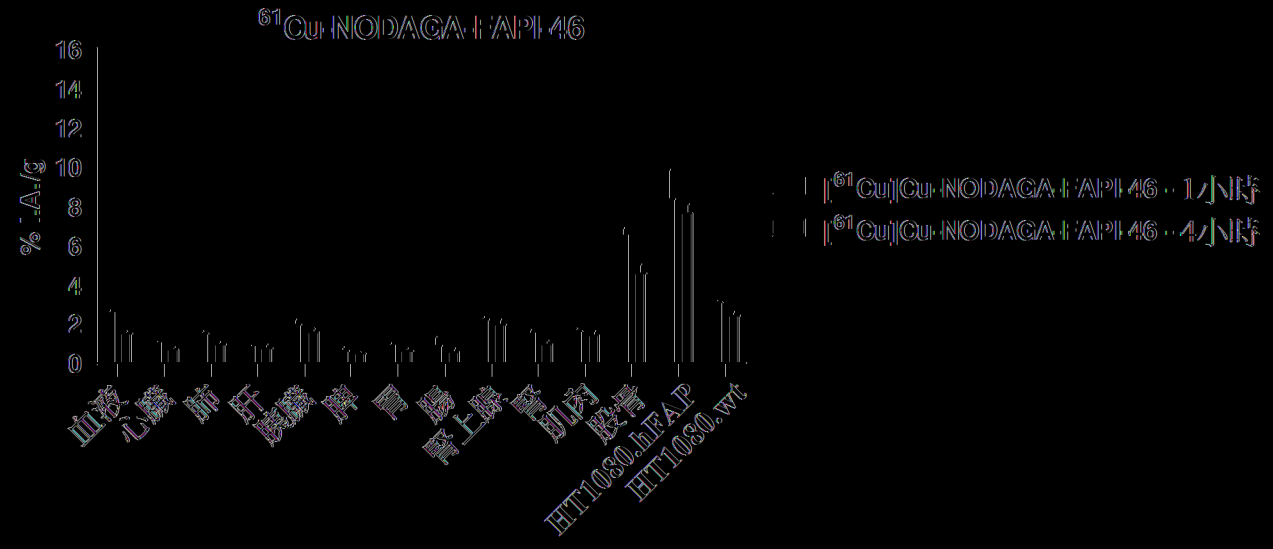


|(|4)|

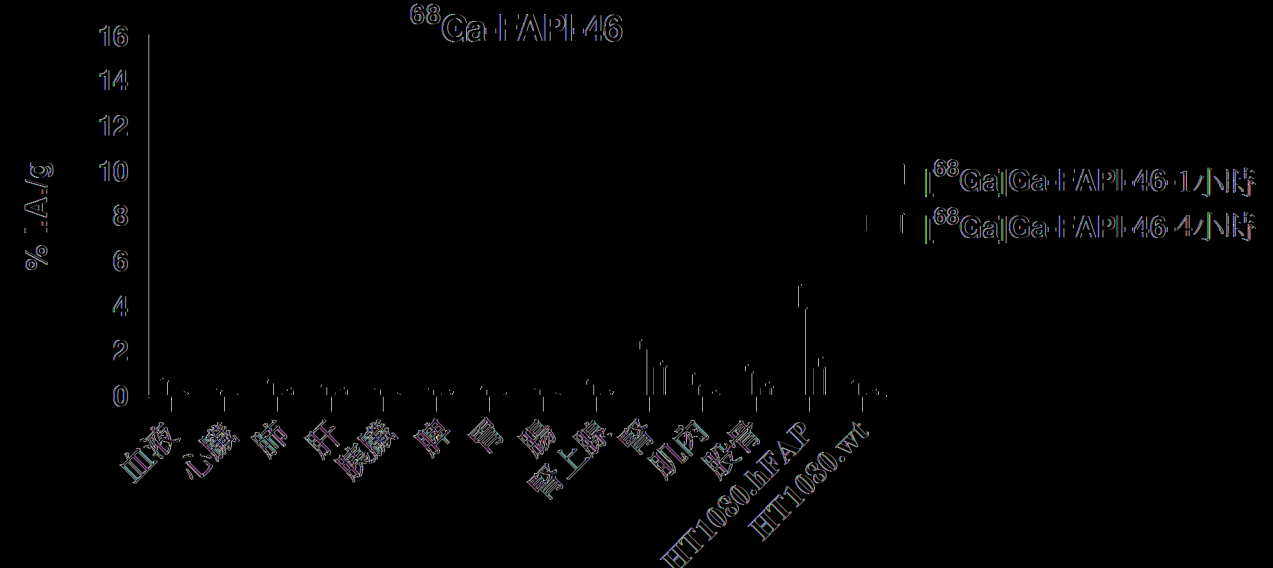

飽和結合
10
5
0
0
10
20
30
40
50
nM
[64Cu]Cu-NODAGA-1
[64Cu]Cu-NODAGA-3
[64Cu]Cu-NODAGA-2
[64Cu]Cu-NODAGA-4
[64Cu]Cu-NODAGA-TATE-46

圖(圖5)

A

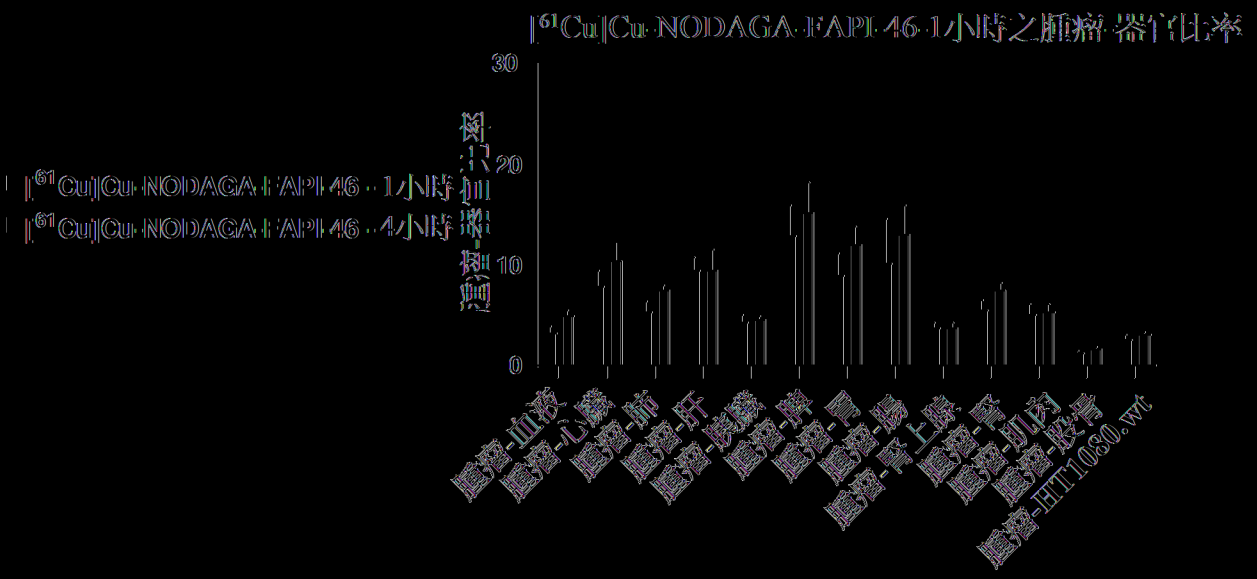

61Cu-NODAGA-exendin-4
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心臟
肺
肝
脾
胃
腸
甲狀腺
骨肌肉
腎臟
HT1080.hEAP
HT1080.wt
61Cu]Cu-NODAGA-exendin-4 1小時
61Cu]Cu-NODAGA-exendin-4 4小時

B

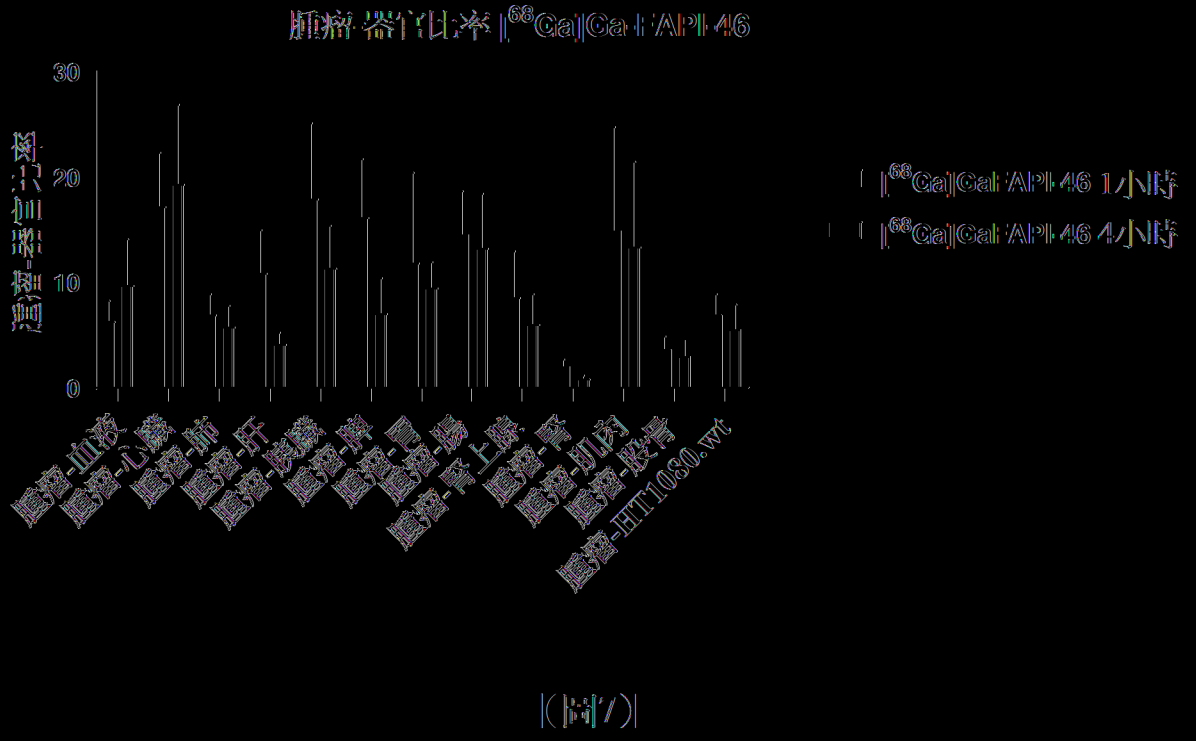

68Ga-exendin-4
% I.A./g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心臟
肺
肝
脾
胃
腸
甲狀腺
骨肌肉
腎臟
HT1080.hEAP
HT1080.wt
68Ga]Ga-exendin-4 1小時
68Ga]Ga-exendin-4 4小時

(圖6)

A

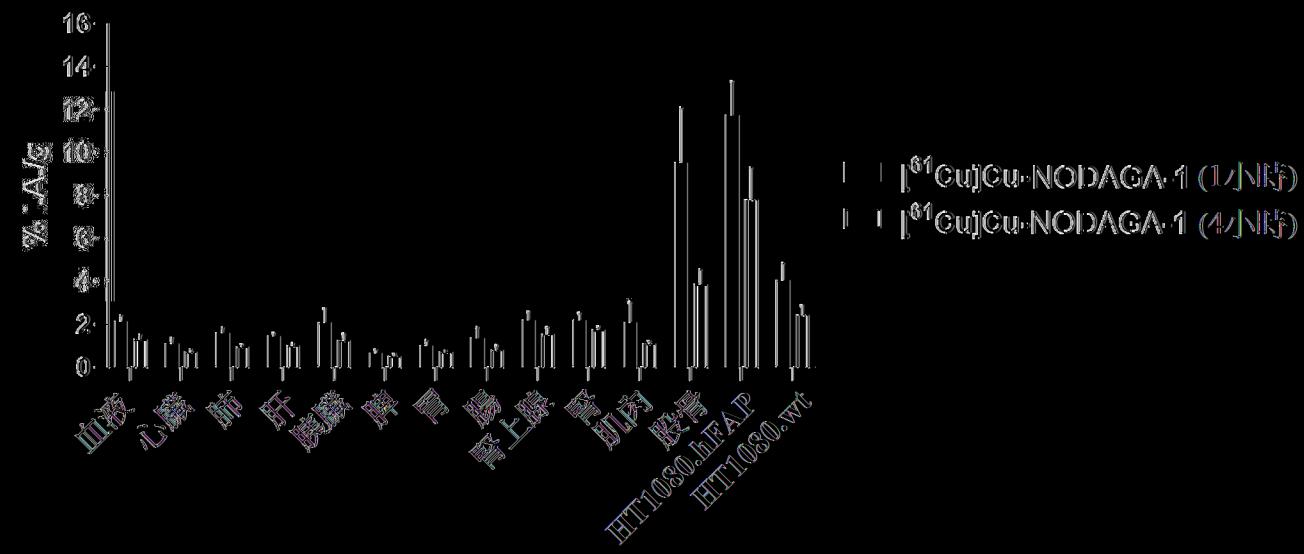

[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46-1小時之腫瘤-器官比率
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46-1小時
[61Cu]Cu-NODAGA-FAPI-46-4小時
腫瘤-器官比率
30
20
10
0
腫瘤-血液
腫瘤-心臟
腫瘤-肺
腫瘤-肝
腫瘤-脾臟
腫瘤-胃
腫瘤-腸
腫瘤-甲狀腺
腫瘤-腎
腫瘤-肌肉
腫瘤-股骨
腫瘤-HT1080.wt

B

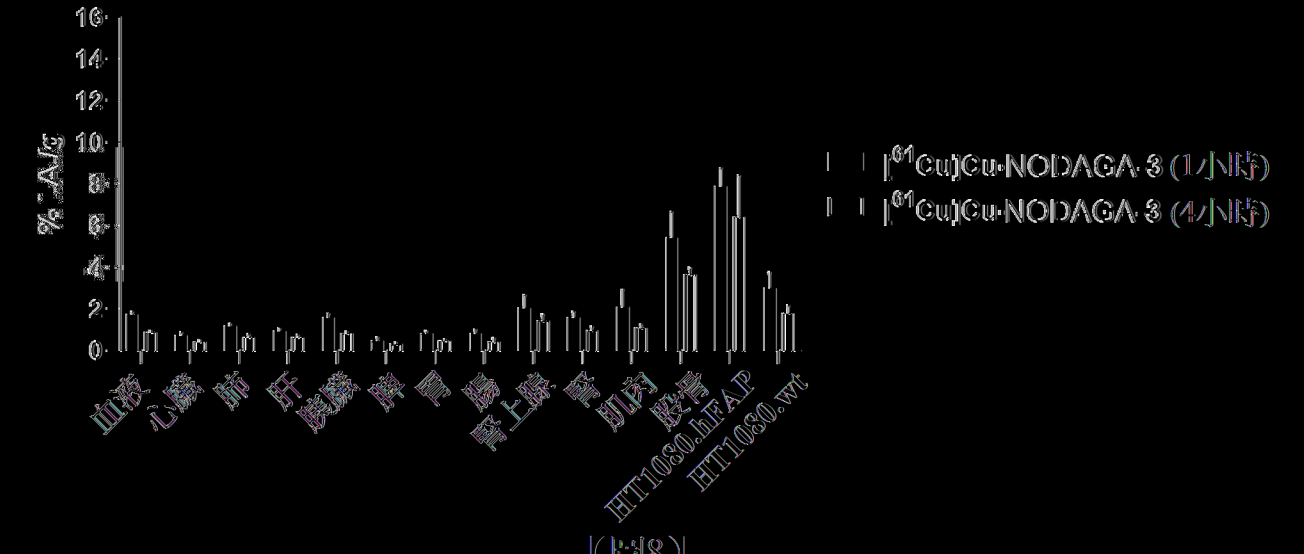

腫瘤-器官比率 [68Ga]Ga-FAPI-46
[68Ga]Ga-FAPI-46 1小時
[68Ga]Ga-FAPI-46 4小時
腫瘤-器官比率
30
20
10
0
腫瘤-血液
腫瘤-心臟
腫瘤-肺
腫瘤-肝
腫瘤-脾臟
腫瘤-胃
腫瘤-腸
腫瘤-甲狀腺
腫瘤-腎
腫瘤-肌肉
腫瘤-股骨
腫瘤-HT1080.wt

(時)

A

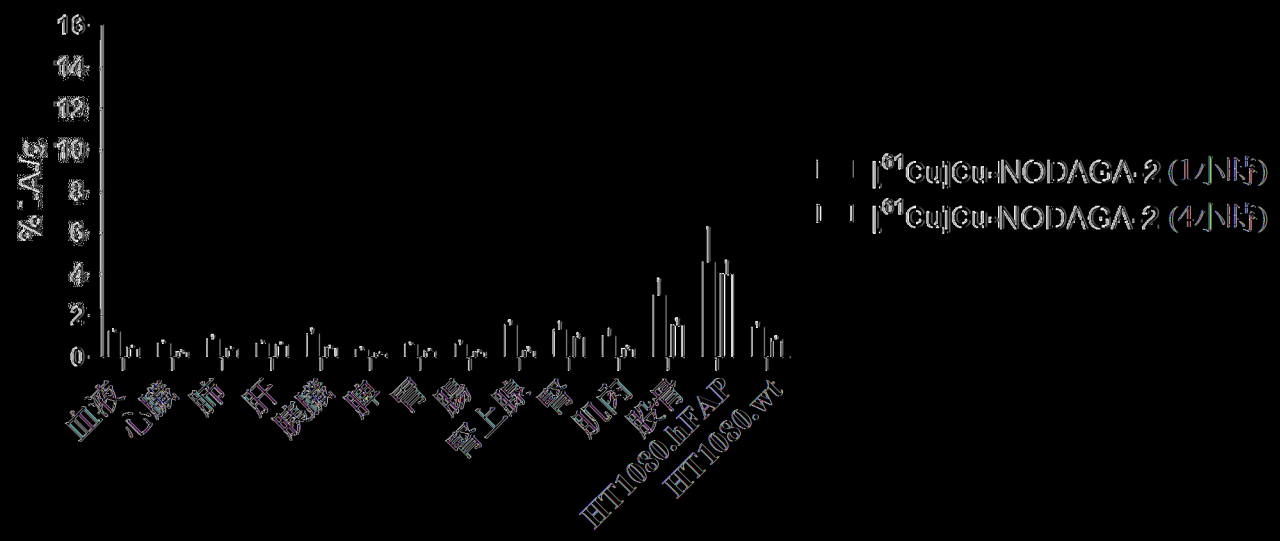

%IA/g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心臟
肺
肝
脾
胰臟
胃
腸
胃上腺
腎
肌肉
腦
骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-1 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-1 (4小時)

B

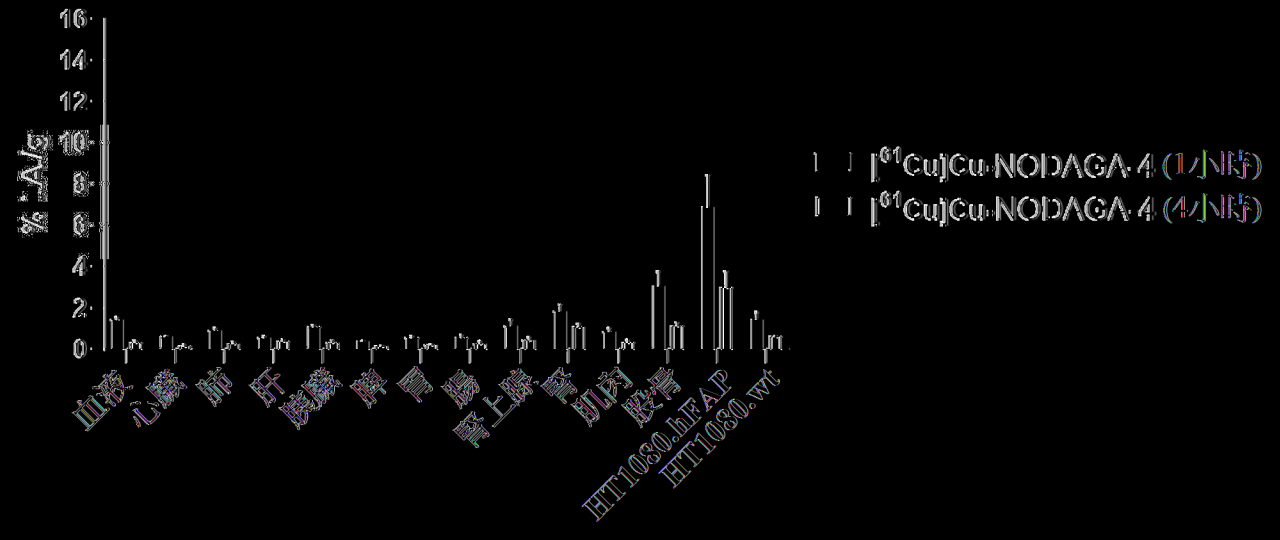

%IA/g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心臟
肺
肝
脾
胰臟
胃
腸
胃上腺
腎
肌肉
腦
骨
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-3 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-3 (4小時)

(圖8)

A

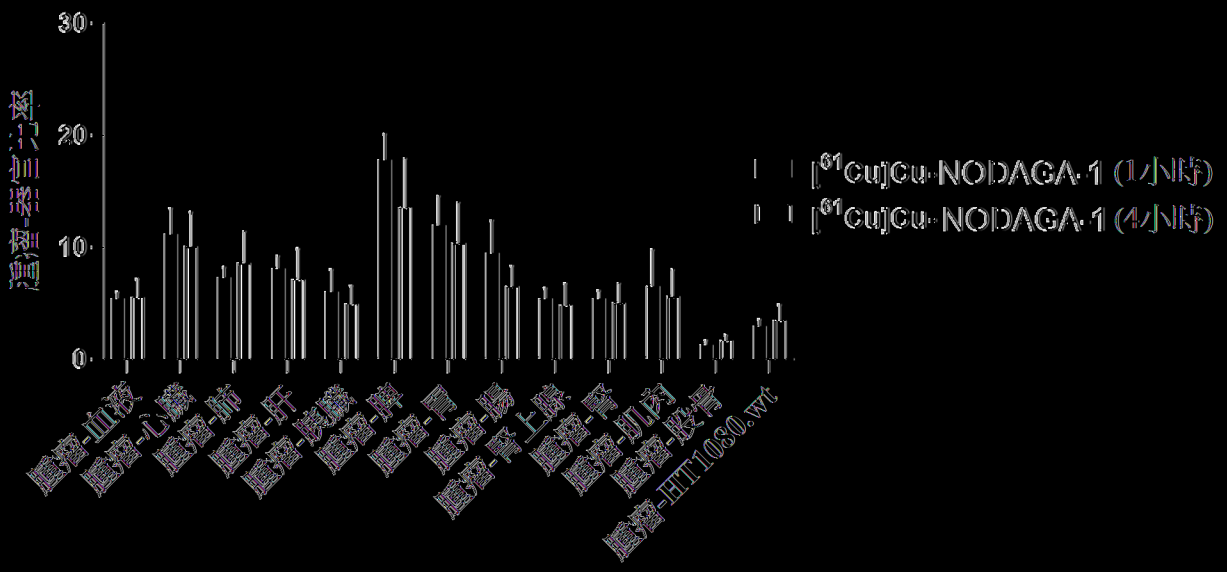

%IA/g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心臟
肺
肝
脾臟
胃
腸
睪上腺
睪丸
肌肉
骨骼
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-2 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-2 (4小時)

B

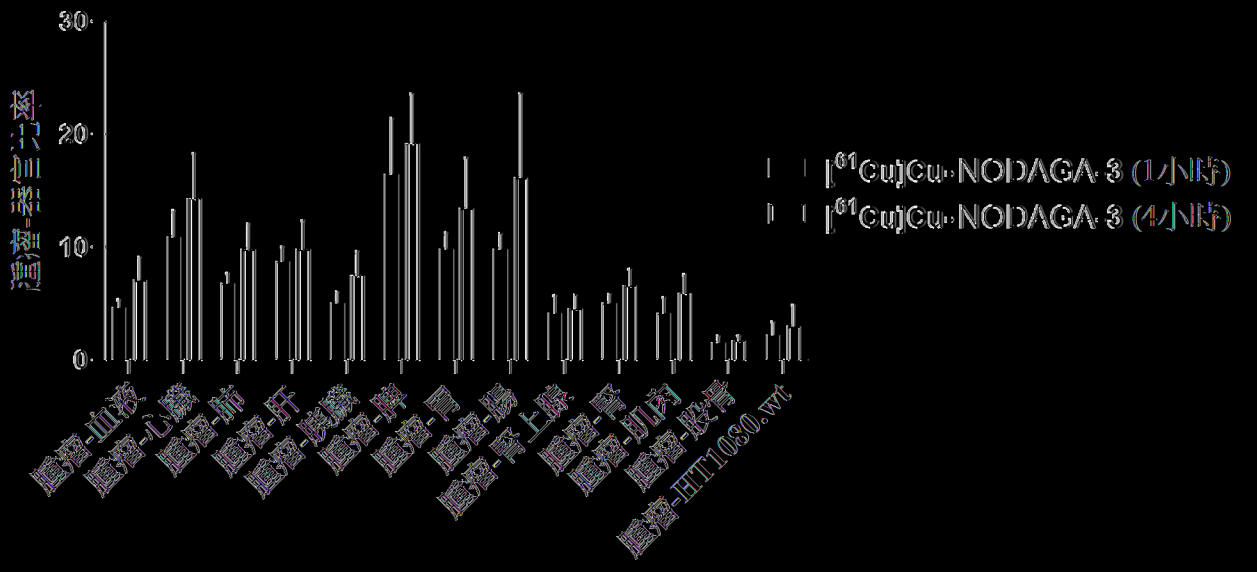

%IA/g
16
14
12
10
8
6
4
2
0
血液
心臟
肺
肝
脾臟
胃
腸
睪上腺
睪丸
肌肉
骨骼
HT1080.hFAP
HT1080.wt
[61Cu]Cu-NODAGA-4 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-4 (4小時)

圖(圖9)

A

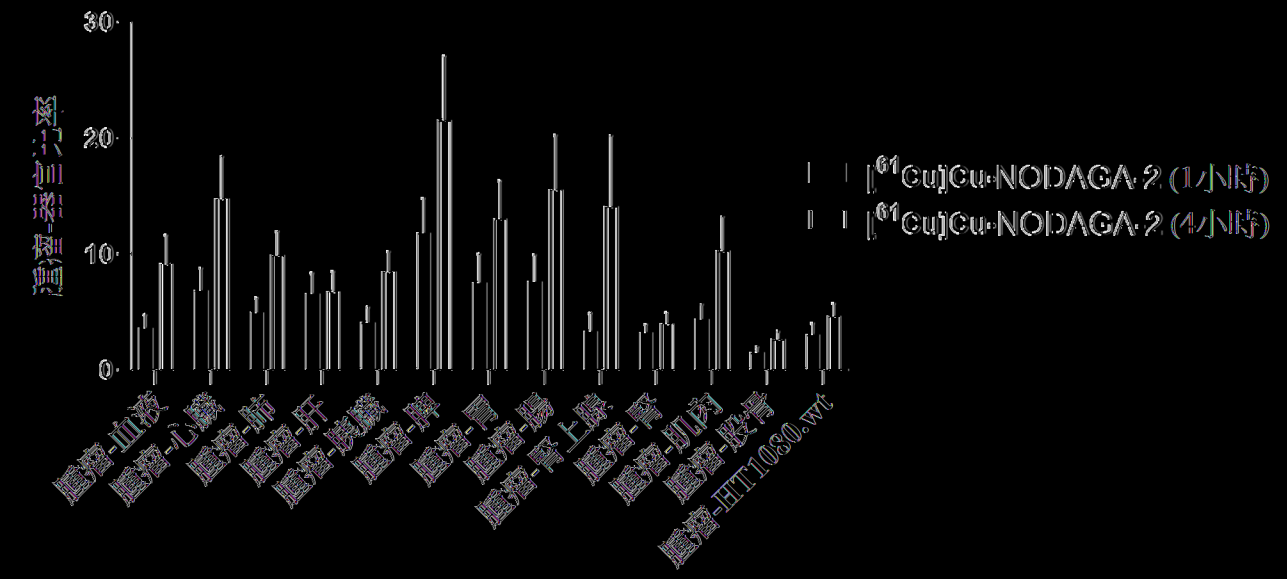

30
20
10
0
[61Cu]Cu-NODAGA-1 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-1 (4小時)
血液
心臟
肺
肝
脾
腎
肌肉
骨
腦
HT1080.wt

B


30
20
10
0
[61Cu]Cu-NODAGA-3 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-3 (4小時)
血液
心臟
肺
肝
脾
腎
肌肉
骨
腦
HT1080.wt

[圖10]

A


30
20
10
0
[61Cu]Cu-NODAGA-2 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-2 (4小時)
血液
心臟
肺
肝
脾
腎
胃
腸
肝上腺
腎上腺
肌肉
骨
腫瘤-HT1080.wt

B

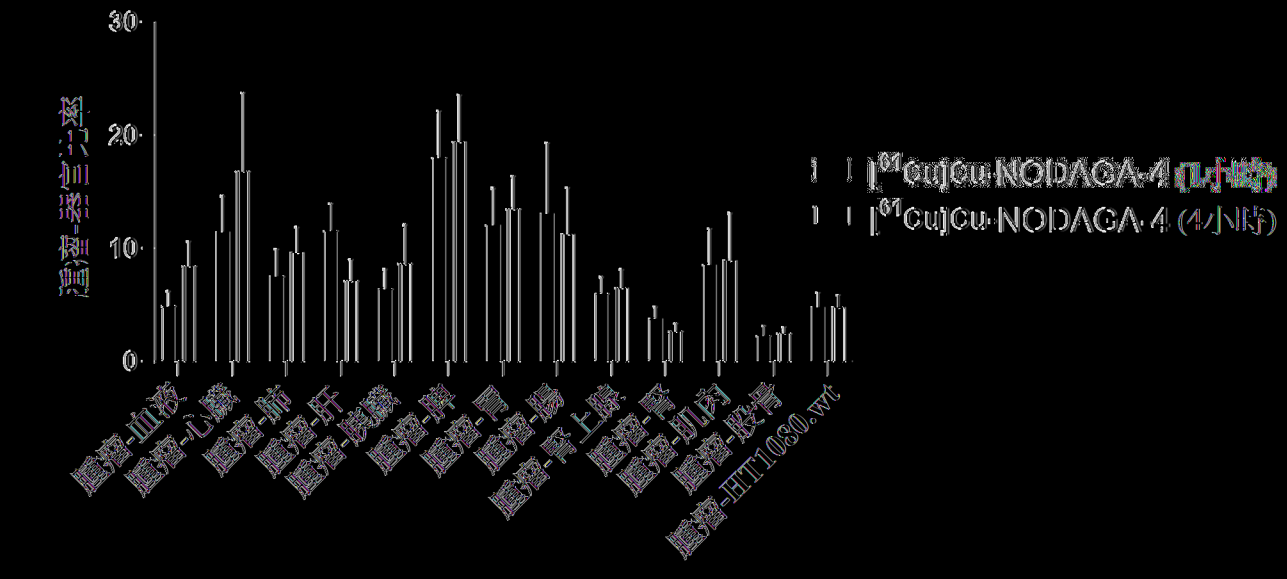
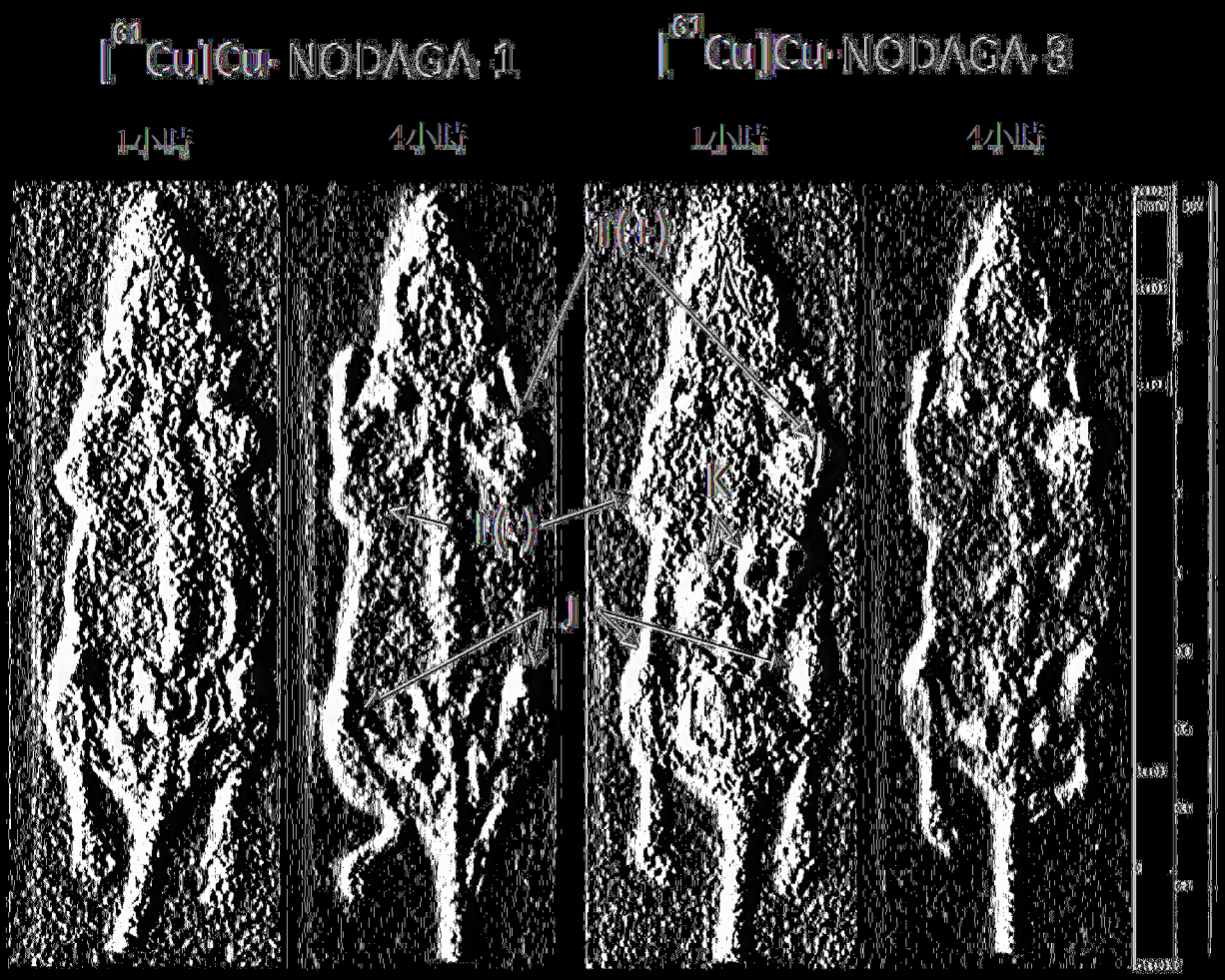

30
20
10
0
[61Cu]Cu-NODAGA-4 (1小時)
[61Cu]Cu-NODAGA-4 (4小時)
血液
心臟
肺
肝
脾
腎
胃
腸
肝上腺
腎上腺
肌肉
骨
腫瘤-HT1080.wt

圖11



[圖12]

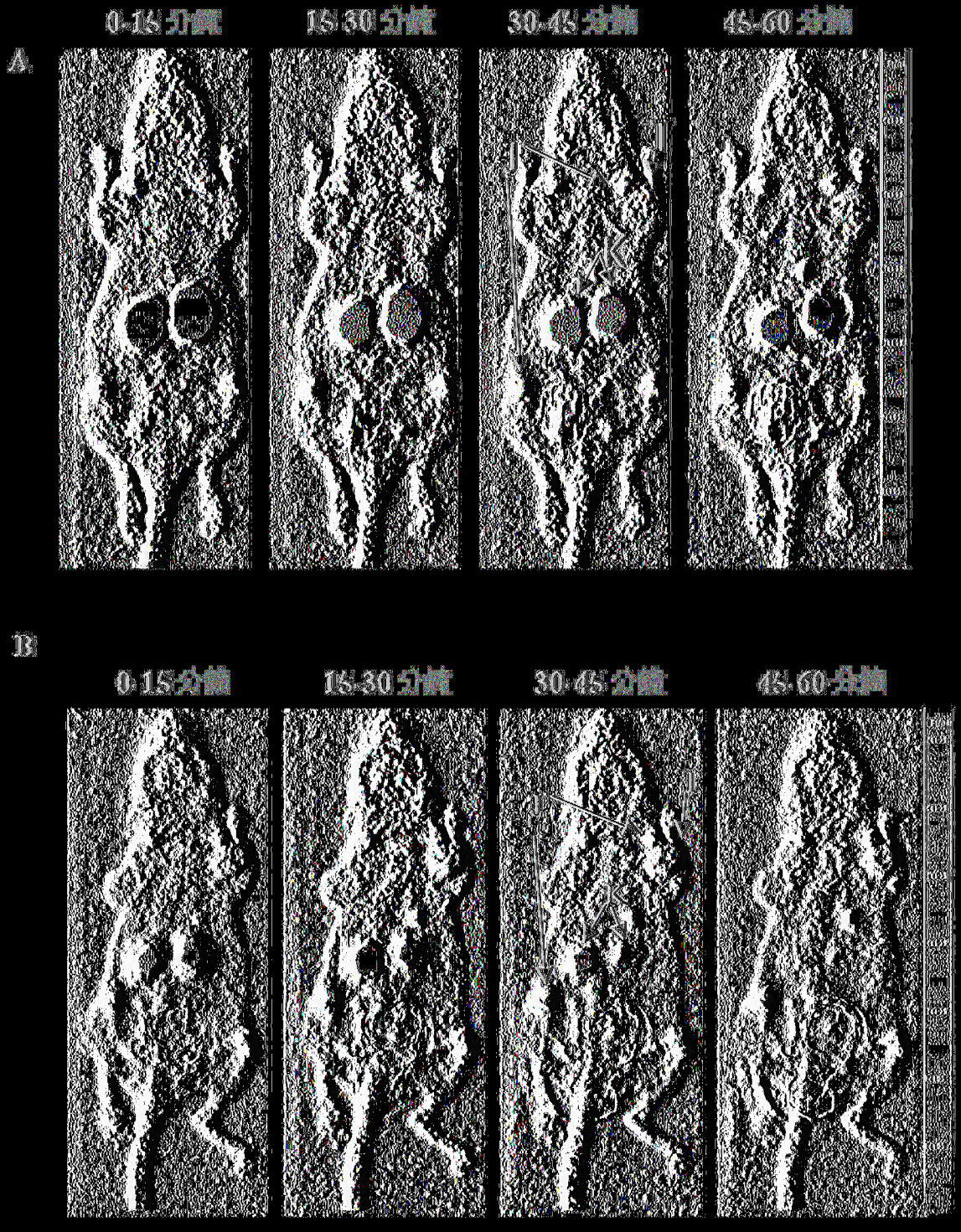
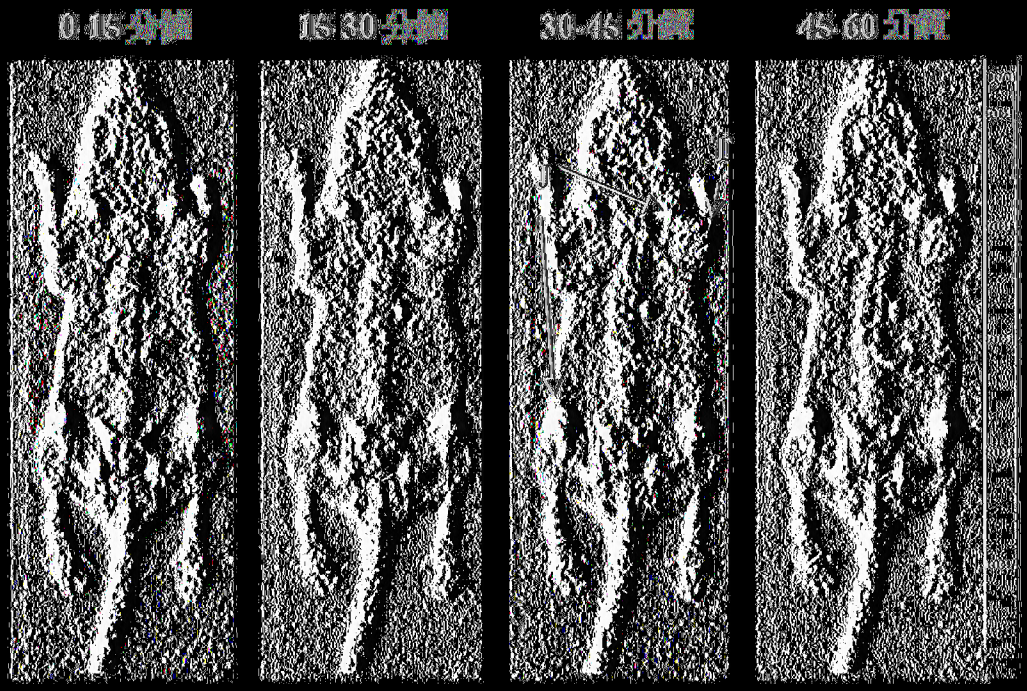


圖13

A



B

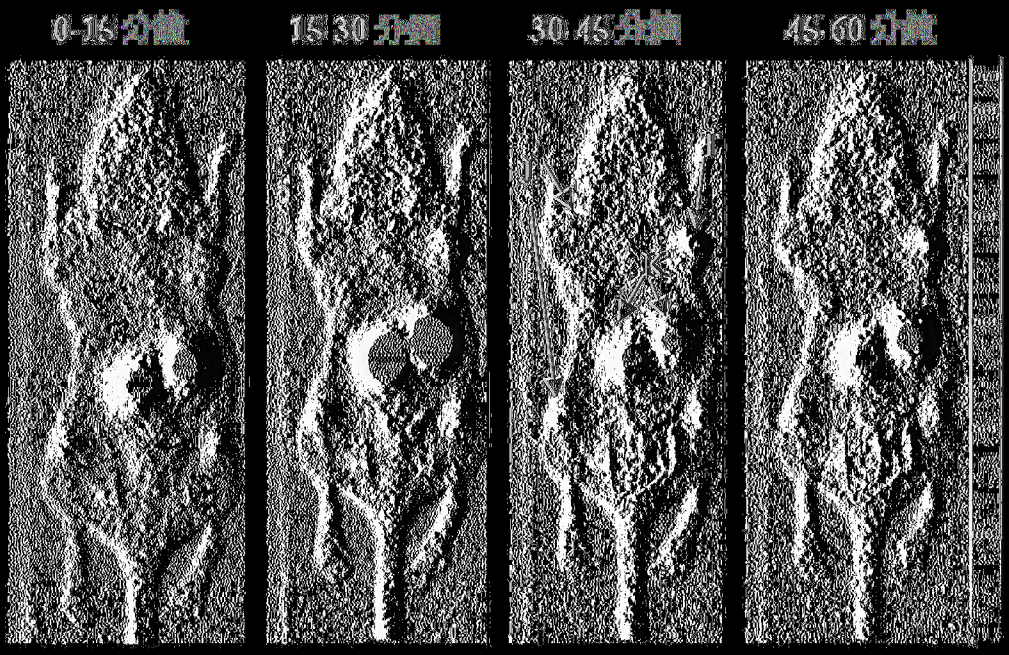
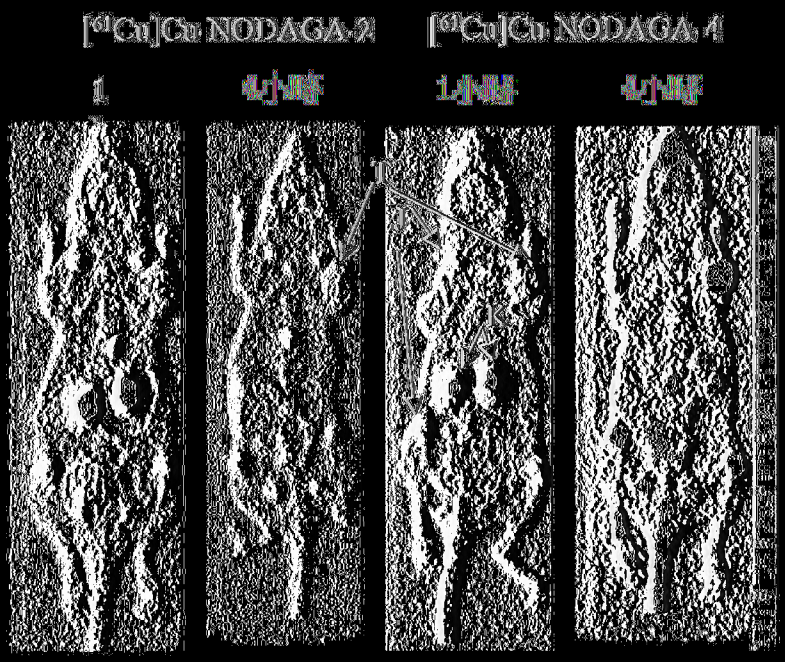
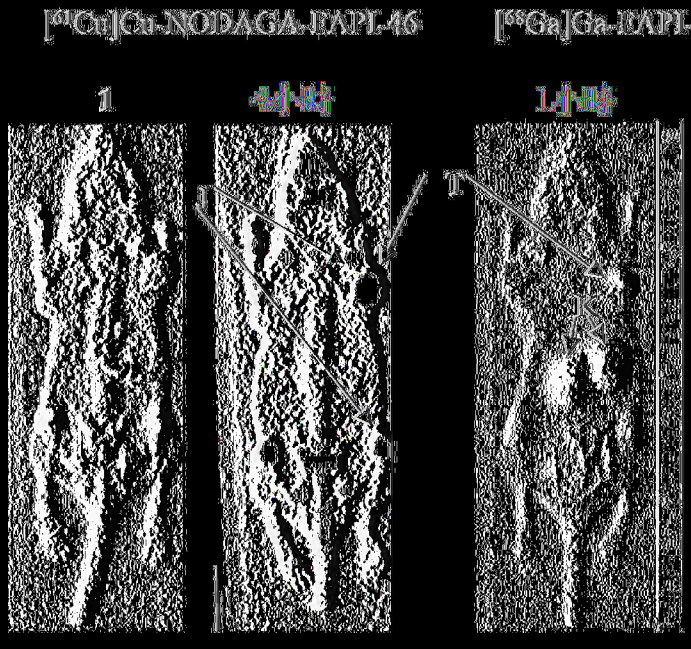


圖14

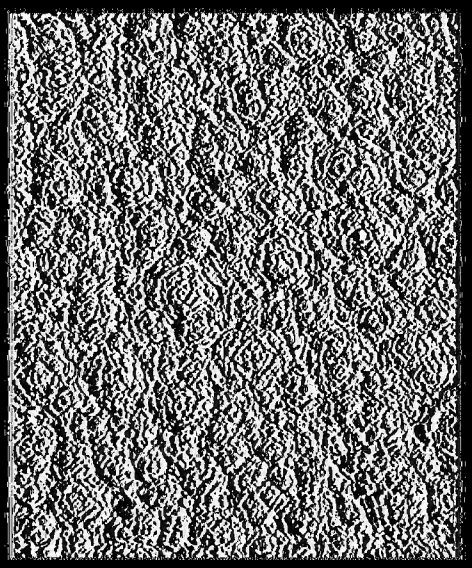
A

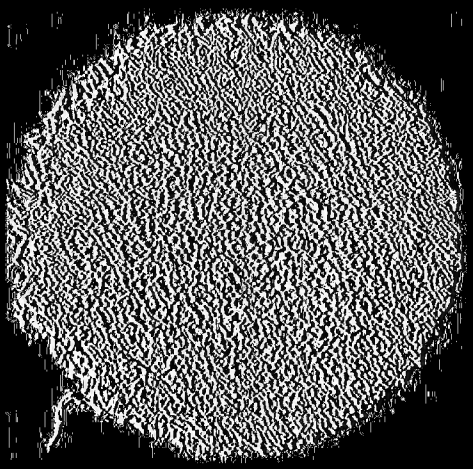

[⁶⁴Cu]Cu-NODAGA-2
[⁶⁴Cu]Cu-NODAGA-4
1小時
4小時
1小時
4小時

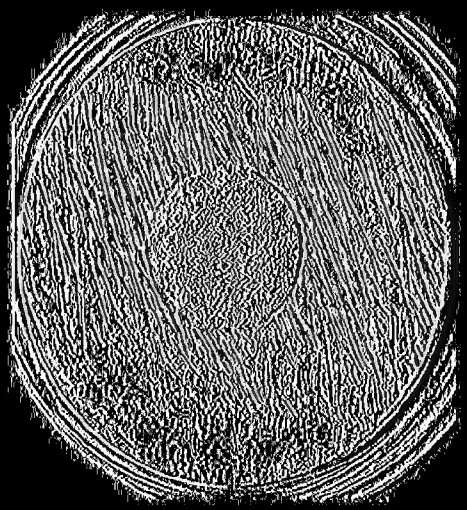
B

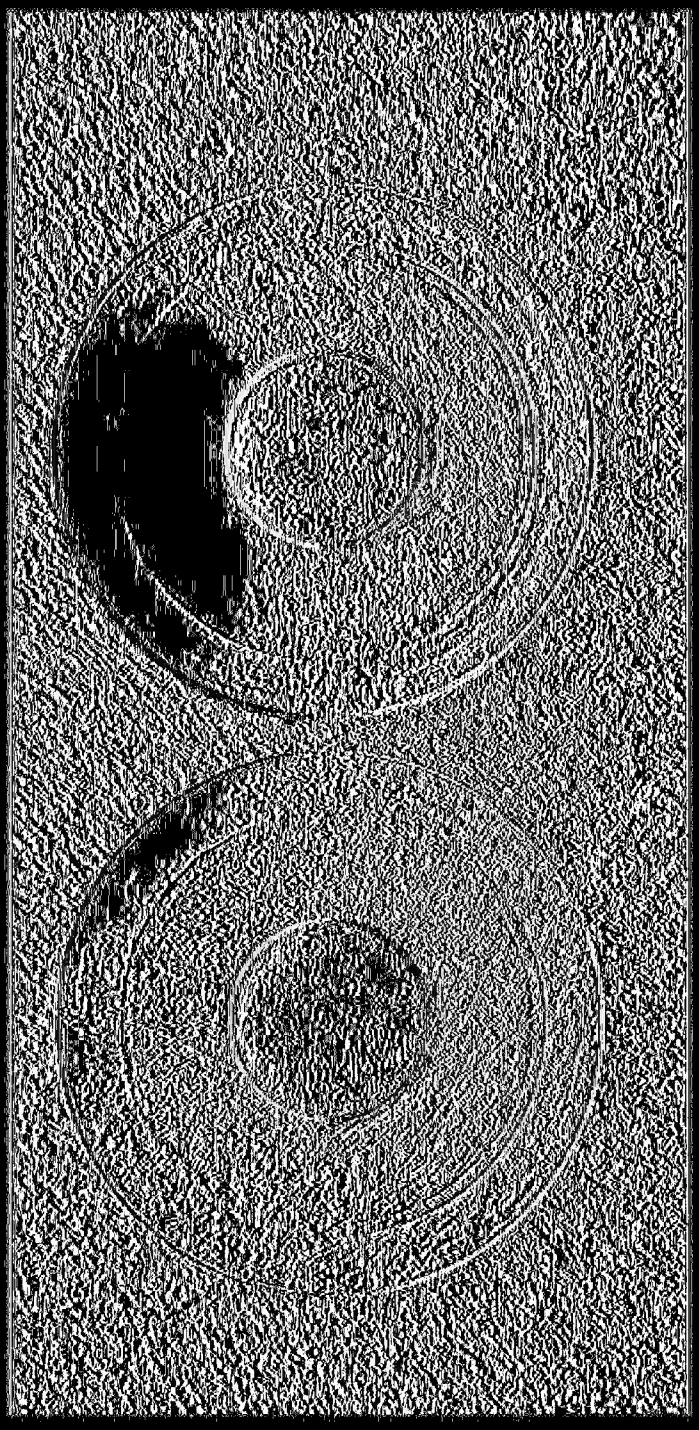

[⁶⁴Cu]Cu-NODAGA-IAPL-46
[⁶⁸Ga]Ga-IAPL-46
1小時
4小時
1小時

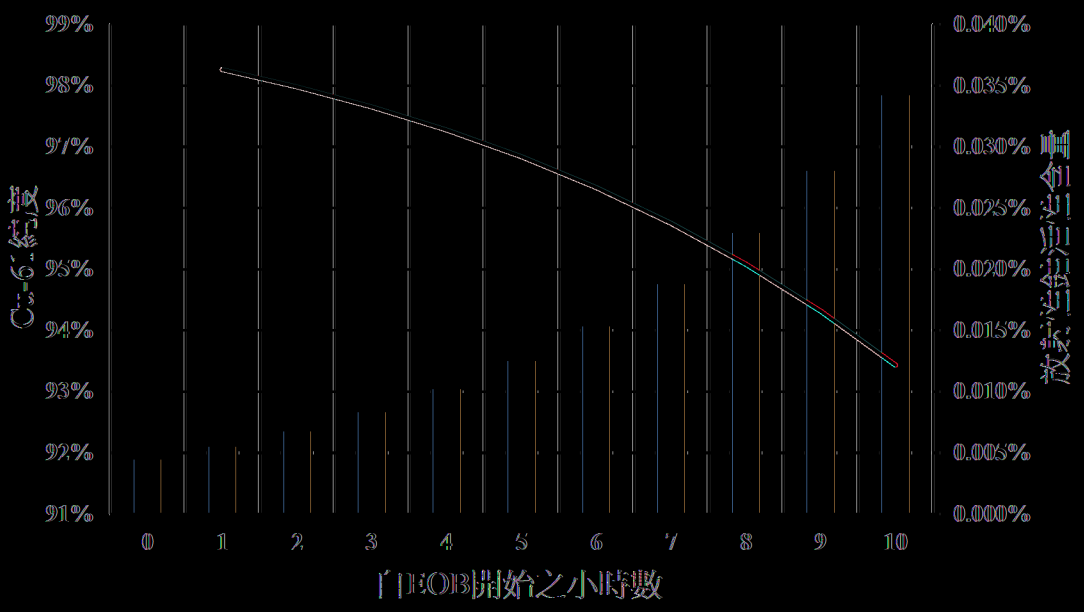
[圖5]



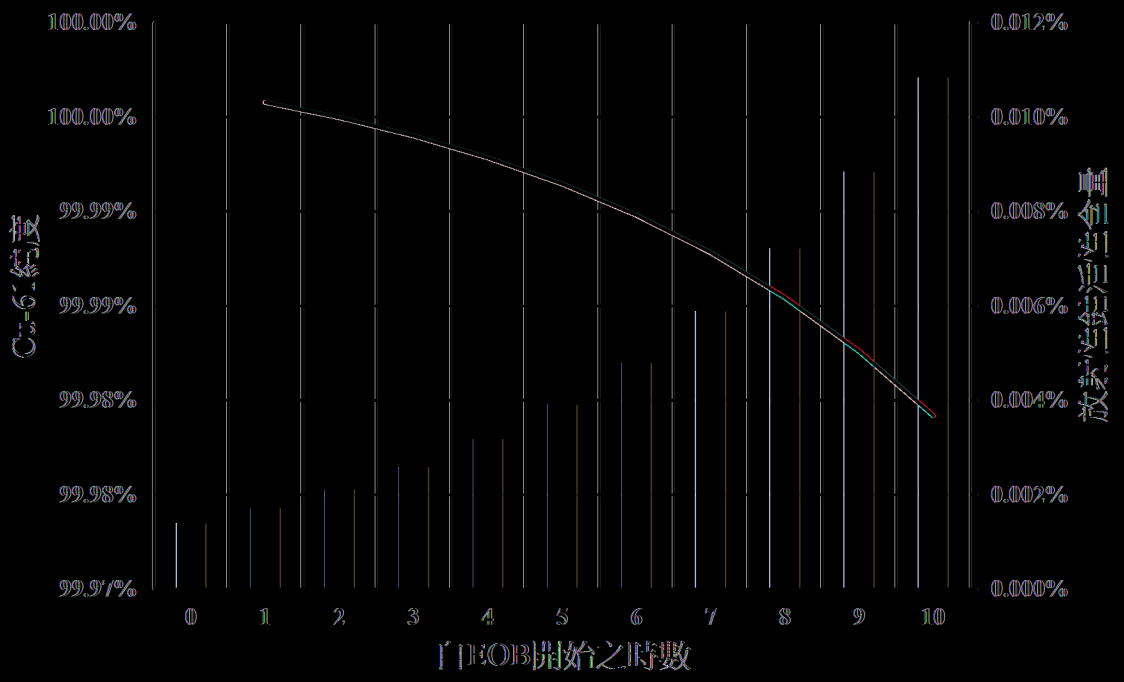







99%
98%
97%
96%
95%
94%
93%
92%
91%
0.040%
0.035%
0.030%
0.025%
0.020%
0.015%
0.010%
0.005%
0.000%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
「EOB開始之小時數

|(圖18)|


100.00%
100.00%
99.99%
99.99%
99.98%
99.98%
99.97%
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
了EOB開始之時數

|(圖19)|

C-56：產物生產系統之流程圖
圖 Co=56 ≈ Co=57 ≡ Co=58 ≡ Co=60 — Ag＇08 ≡ Ag＇1cm ▒ Co=＇09
8000
8000
8000
8000
8000
bq / g
0.9
688.6
1.2
3.8
0.9
503.8
1.6
6.9
6.9
1.5
10.3
0.9
6.9
8.986
1.8
6.9
第2頁（共2頁）

'6'C'C'C'C2產物之熱重分析圖
9676
593
057'
(%) 重量
(°C) 溫度
0
2000
4000
6000
8000
10000
mg / g

圖 2

圖 2 為 C5、C6、C7、C8 產物之放大比例示意結果

C_{n-1}
C_n
C_{n+1}
C_{n+2}
C_{n-1}、C_n、C_{n+1}或C_{n+2}碳原子之金屬錯合物
次三級之立法金屬合金
次三級之立法金屬合金
(先前技術)