(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 3 月 9 日 (09.03.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/030509 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 13/00 (2006.01) *A61K 103/40* (2006.01)
C07K 5/037 (2006.01) *A61K 103/00* (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 103/30 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/116897

(22) 国际申请日: 2022 年 9 月 2 日 (02.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111031423.6 2021年9月3日 (03.09.2021) CN

(71) 申请人: 晶核生物医药科技（南京）有限公司 (**BIVISION PHARMACEUTICALS, INC**) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区药谷大道11号加速器二期08栋1层, Jiangsu 211500 (CN)。

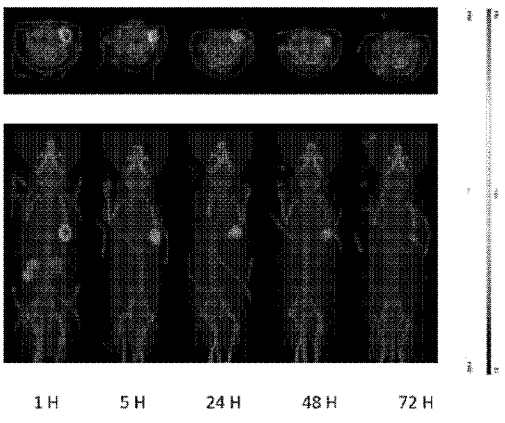
(72) 发明人: 余海华 (**YU, Haihua**); 中国江苏省南京市江北新区药谷大道11号加速器二期08栋1层, Jiangsu 211500 (CN)。 王彦军 (**WANG, Eric Yanjun**); 中国江苏省南京市江北新区药谷大道11号加速器二期08栋1层, Jiangsu 211500 (CN)。 王羽 (**WANG, Kevin Yu**); 中国江苏省南京市江北新区药谷大道11号加速器二期08栋1层, Jiangsu 211500 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (**SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE**); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

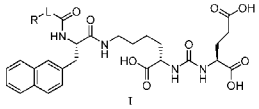
(54) **Title:** PEPTIDE-UREA DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用



^{177}Lu-E18

图 I4



I

(57) **Abstract:** A peptide-urea derivative, a pharmaceutical composition containing same and an application thereof are provided, the derivative being as shown in formula I. The derivative can be used for preoperative imaging diagnosis and grading of PSMA-positive prostate cancer, and can also be used for the treatment of various types and stages of prostate cancer, achieving the integration of diagnosis and treatment, and having broad application prospects.

(57) 摘要: 提供一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用，该衍生物如式(I)所示。该衍生物既可以用于PSMA阳性前列腺癌的手术前显影诊断及分级，也可以用于各个分型和分期的前列腺癌的治疗，达到诊疗一体化，具有广泛的应用前景。

WO 2023/030509 A1

[见续页]

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

根据细则4.17的声明：

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用

本申请要求申请日为2021年9月3日的中国专利申请2021110314236的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种肽脲素衍生物、含其的药物组合物及其应用。

背景技术

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

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

合方法主要用于各种非金属放射性同位素如 125I、131I 等的标记。而使用双官能螯合剂(BFCA)的方法主要用于各种金属放射性同位素的标记，双官能螯合剂(BFCA)的种类可以根据配体和放射性同位素的性质进行选择。

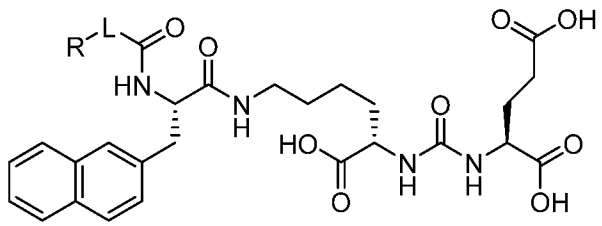
目前去势手术、抗雄激素去势方法以及雄激素受体抑制剂是前列腺癌症的主流治疗方案。虽然这些治疗方案在初始阶段是非常有效的，但是有很大一部分患者会发展成去势抵抗的前列腺癌（Castration Resistant Prostate Cancer，简称 CRPC），甚至是转移性去势抵抗的前列腺癌（Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer，mCRPC）。mCRPC 是一种治疗选择有限且存在重大未满足医疗需求的疾病，所以以 PSMA 为靶点的放射性药物成为近年来的研究热点。

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

发明内容

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

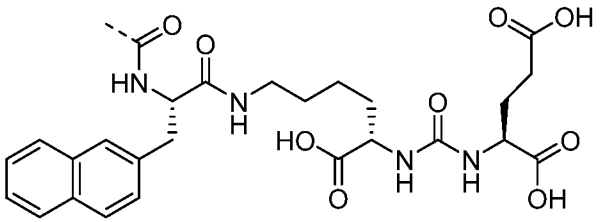
本发明提供了一种如式 **I** 所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；



I

其中，L 为-L^1-L^2-或-L^3-L^4-L^5-；

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

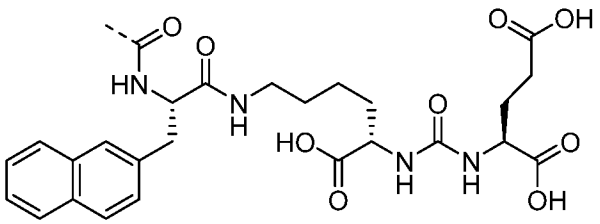
L^2 为键、5~12 元碳环、5~12 元碳杂环、6~14 元芳环、5~12 元杂芳环、被 R^{2-1} 取代的 5~12 元碳环、被 R^{2-2} 取代的 5~12 元碳杂环、被 R^{2-3} 取代的 6~14 元芳环或被 R^{2-4} 取代的 5~12 元杂芳环；所述的碳杂环中，杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种；所述的杂芳环中，杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种；R^{2-1}、R^{2-2}、R^{2-3} 和 R^{2-4} 独立地为 F、Cl、Br 或 C_1~C_3 烷基；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

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

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

L^{3-1} 为 C_1~C_3 亚烷基；

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

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

R 为含有放射性金属离子的基团或能够光学成像的基团。

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

L^1 为双环，其中与 R 直接相连的环不具备芳香性。

在某一方案中，L^1 为稠环，其中与 R 直接相连的环不具备芳香性。

在某一方案中，L^1 为单环。

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

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

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

在某一方案中，L^1 中，所述的 5~12 元碳杂环中，杂原子可为 N。

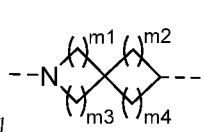
在某一方案中，L^1 中，所述的 5~12 元碳杂环为双环。

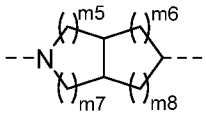
在某一方案中，L^1 中，所述的 5~12 元碳杂环为双环，所述的双环为桥环或螺环。

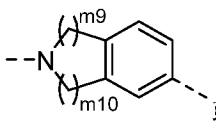
在某一方案中，L^1 中，所述的 5~12 元杂芳环为 9~10 元杂芳环。

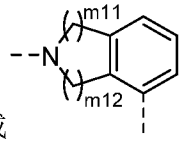
在某一方案中，L^1 中，所述的 5~12 元杂芳环为双环。

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

在某一方案中，L^1 为 

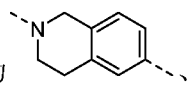
、

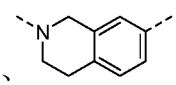
、

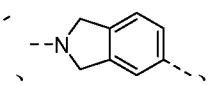
或

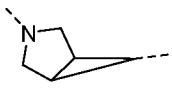
；

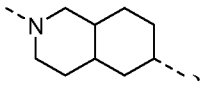
其中，m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m9、m10、m11 和 m12 独立地为 0、1、2、3 或 4，m1+m3=1、2、3 或 4，m2+m4=1、2、3 或 4，m5+m7=0、1、2 或 3，m6+m8=0、1、2 或 3，m9+m10=0、1、2 或 3，m11+m12=0、1、2 或 3。

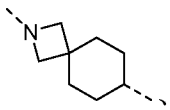
在某一方案中，L^1 为 

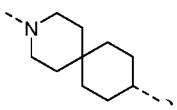
、

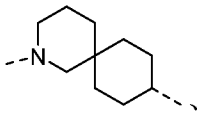
、

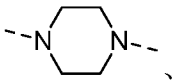
、

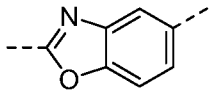
、

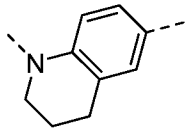
、

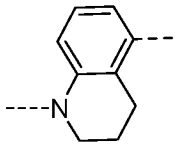
、

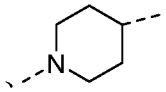
、

、

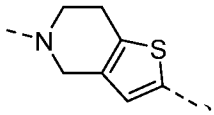
、

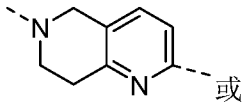
、

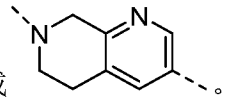
、

、

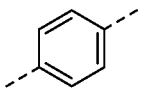
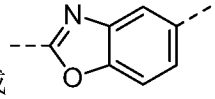
、

、

、

或

。

在某一方案中，L^2 为键、
或

。

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

在某一方案中，L^2 中，所述的 5~12 元杂芳环可为双环。

在某一方案中，L^2 中，所述的 5~12 元杂芳环可为稠环。

在某一方案中，L^2 中，所述的杂芳环中，杂原子的数量可为 2 个。

在某一方案中，L^2 中，所述的杂芳环中，杂原子可为 N 和/或 O。

在某一方案中，L^2 中，所述的 6~14 元芳环可为苯环或萘环。

在某一方案中，L^3 为-NH-或-NH-CH_2-。

在某一方案中，所述的 L^4 通过 C 原子与 L^3 相连。

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

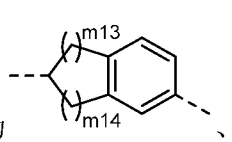
在某一方案中，L^4 中，所述的 6~14 元芳环为 9~10 元芳环。

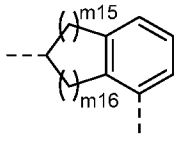
在某一方案中，L^4 中，所述的 6~14 元芳环为双环。

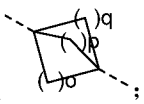
在某一方案中，L^4 中，所述的 6~14 元芳环为稠环。

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

在某一方案中，L^4 中，所述的 5~12 元杂芳环为单环或双环。

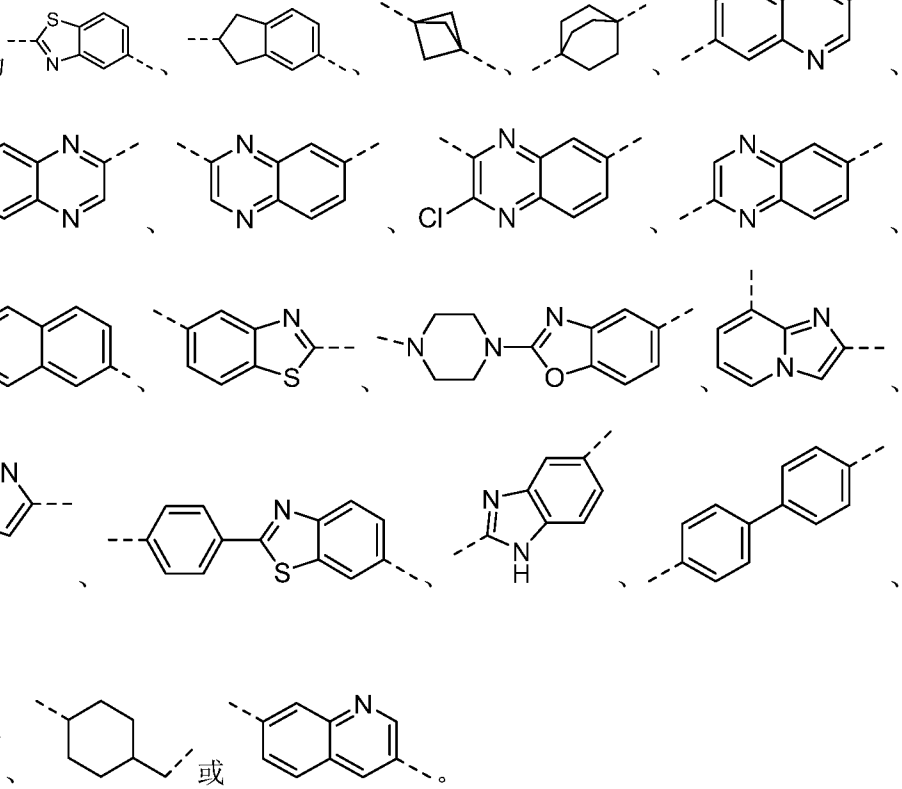
在某一方案中，L^4 为 

、

或

；

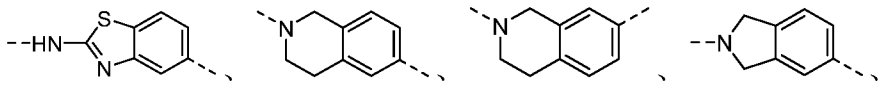
其中，m13、m14、m15 和 m16 独立地为 0、1、2 或 3，m13+m14=0、1、2 或 3，m15+m16=0、1、2 或 3；o、p 和 q 独立地为 1 或 2。

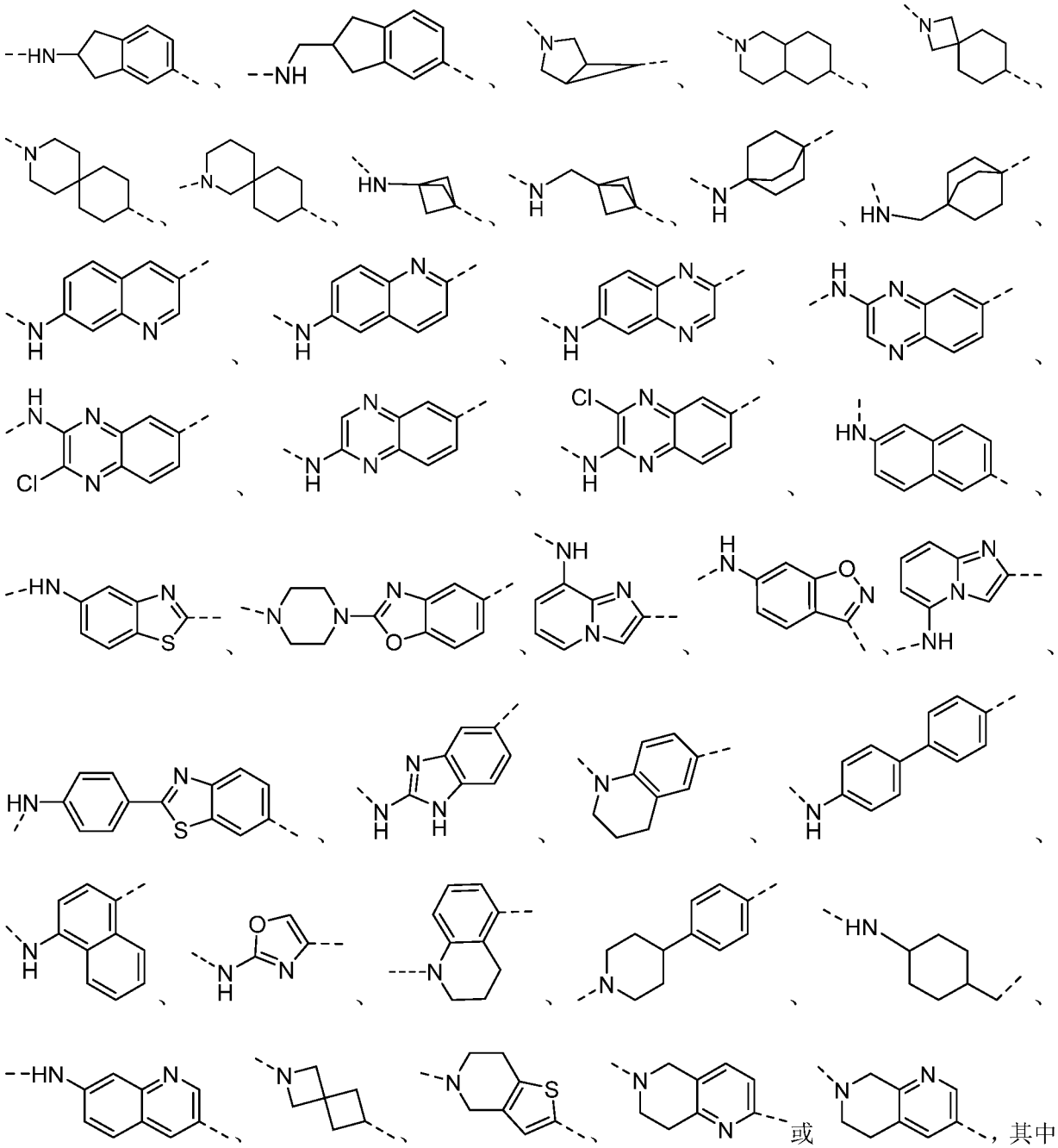
在某一方案中，L^4 为 

或

在某一方案中，L^5 中，所述的 6~14 元芳环可为苯环或萘环。

在某一方案中，L^5 为键或苯环。

在某一方案中，L 为 

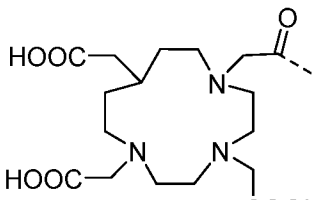


的 N 原子与 R 相连。

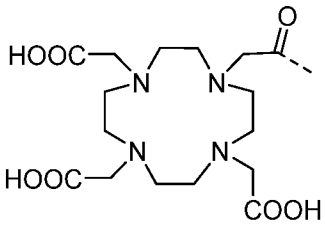
在某一方案中，所述的 C_1~C_3 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中，所述的 C_1~C_3 亚烷基为亚甲基、亚乙基或亚丙基。

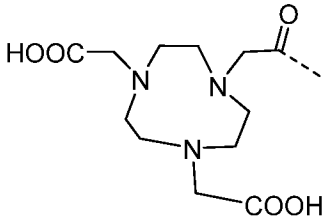
在某一方案中，所述的含有放射性金属离子的基团由放射性金属离子与具有螯合金属离子功能的基团组成，所述的放射性金属离子与所述的具有螯合金属离子功能的基团螯合形成含有放射性金属例子螯合物。



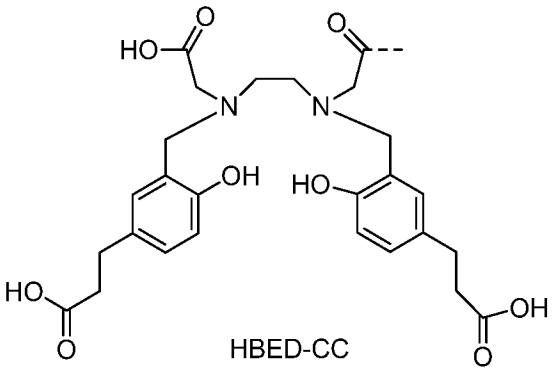
在某一方案中，所述的具有螯合金属离子功能的基团为 、DOTA、NOTA、HBED-CC、NODAGA、NOTAGA、DOTAGA、TRAP、NOPO、PCTA、DFO、DTPA、CHX-DTPA、AAZTA 或 DEDPA。



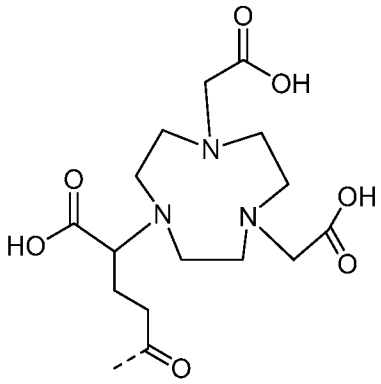
DOTA、



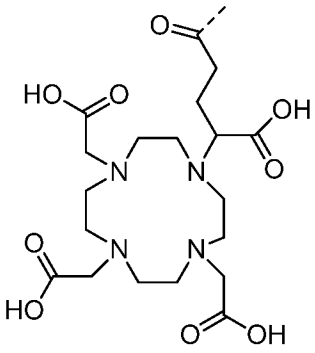
NOTA、



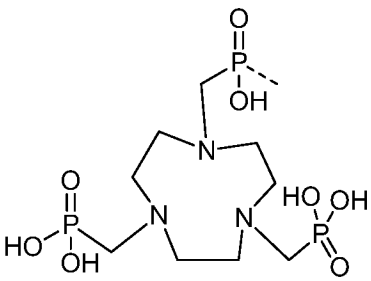
HBED-CC、



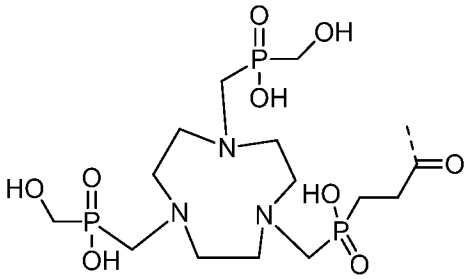
NODAGA、



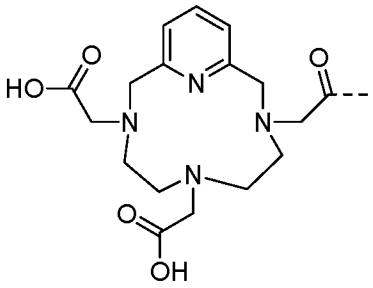
DOTAGA、



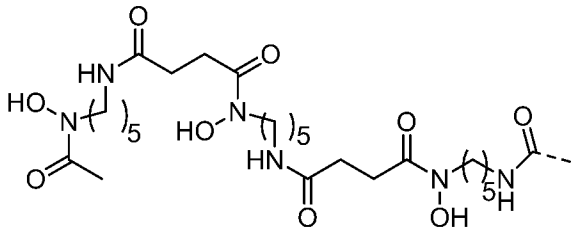
TRAP、



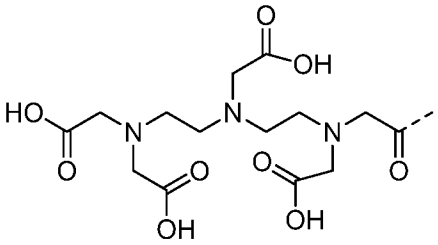
NOPO、



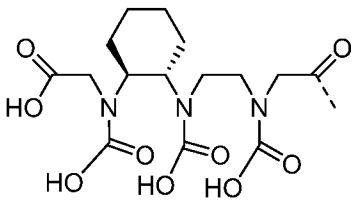
PCTA、



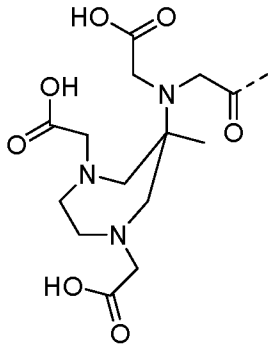
DFO、



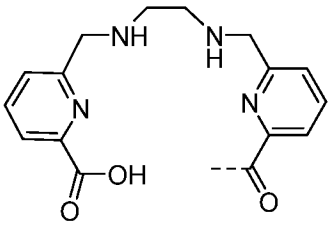
DTPA、



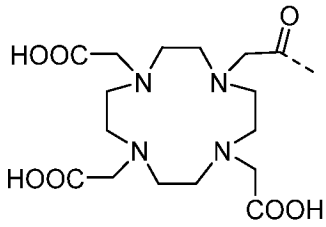
CHX-DTPA、



AAZTA、

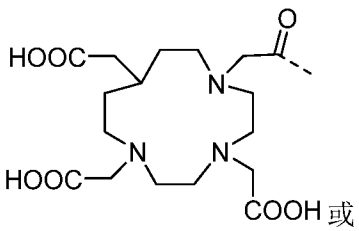


DEDPA。

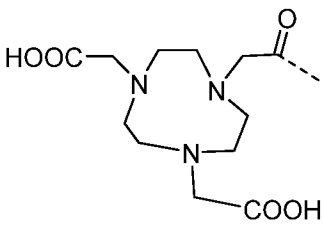


DOTA、

在某一方案中，所述的具有螯合金属离子功能的基团为

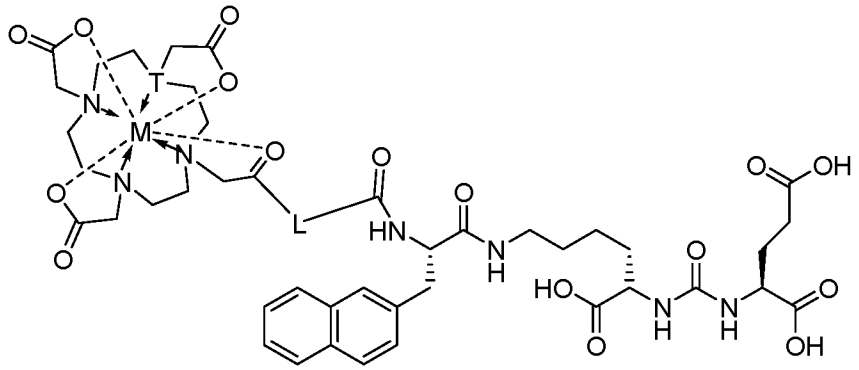


或



NOTA。

在某一方案中，



I–1

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

在某一方案中，当 L^4 为苯环时，L^3 为-N(R^{3-1})-或 L^5 不为键。

在某一方案中，所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个：

（1）PET 成像；

（2）SPECT 成像；

（3）放射性治疗。

在某一方案中，所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个：

（1）示踪；

（2）递送；

（3）成像；

（4）治疗。

在某一方案中，所述的放射性金属离子为释放α、β或γ射线的放射性金属离子。

在某一方案中，所述的放射性金属离子为 ^{68}Ga、^{89}Zr、^{64}Cu、^{86}Y、^{99m}Tc、^{111}In、^{90}Y、^{67}Ga、^{177}Lu、^{211}At、^{153}Sm、^{186}Re、^{188}Re、^{67}Cu、^{212}Pb、^{225}Ac、^{223}Ra、^{213}Bi、^{212}Bi 或 ^{212}Pb。

在某一方案中，所述的放射性金属离子为 $^{68}Ga^{3+}$、$^{89}Zr^{4+}$、$^{64}Cu^{2+}$、$^{86}Y^{3+}$、$^{99m}Tc^{4+}$、$^{111}In^{3+}$、^{90}Y、$^{67}Ga^{3+}$、$^{177}Lu^{3+}$、^{211}At、^{153}Sm、^{186}Re、^{188}Re、$^{67}Cu^{2+}$、$^{212}Pb^{2+}$、$^{225}Ac^{3+}$、^{223}Ra、$^{213}Bi^{3+}$、^{212}Bi 或 $^{212}Pb^{2+}$。

在某一方案中，所述的放射性金属离子为 ^{68}Ga 或 ^{177}Lu。

在某一方案中，所述的放射性金属离子为 $^{68}Ga^{3+}$或 $^{177}Lu^{3+}$。

在某一方案中，所述的能够光学成像的基团可为具有荧光性的基团，例如 cy3、cy5 或 cy7。

在某一方案中，L 为-L^1-L^2-或-L^3-L^4-L^5-；

L^1 为 5~12 元碳杂环或 5~12 元杂芳环；

L^2 为键；

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

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

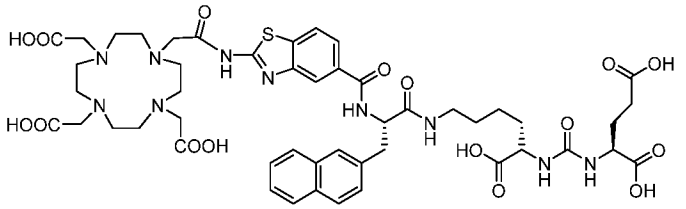
L^{3-1} 为 C_1~C_3 亚烷基；

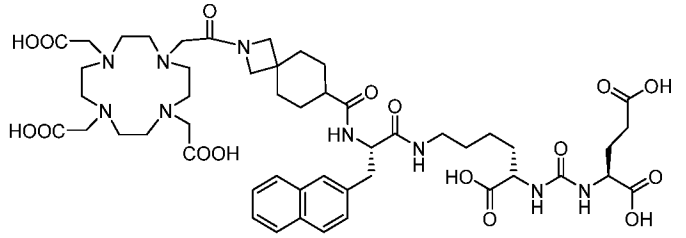
L^4 为 5~12 元桥环碳环或 5~12 元杂芳环；

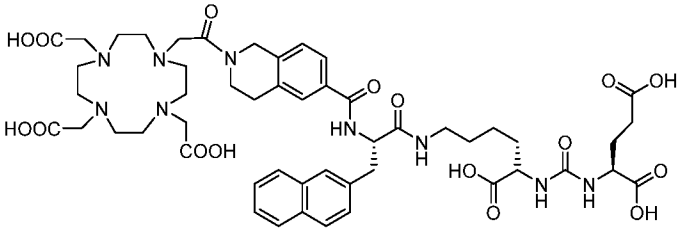
L^5 为键；

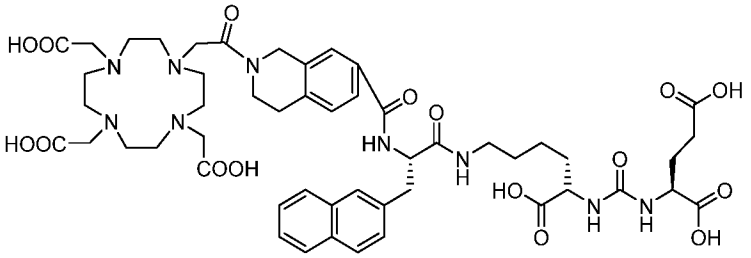
R 为含有放射性金属离子的基团。

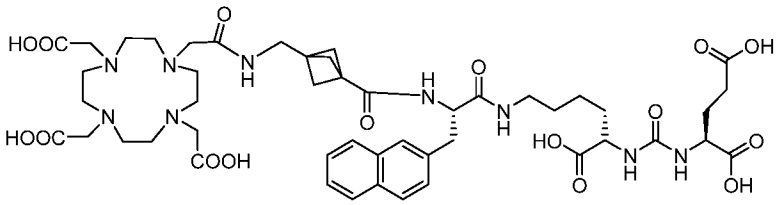
在某一方案中，所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物为化合物 **A** 与所述的放射性金属离子（例如 $^{68}Ga^{3+}$或 $^{177}Lu^{3+}$）螯合形成的化合物，所述的化合物 **A** 的结构如下任一所示：

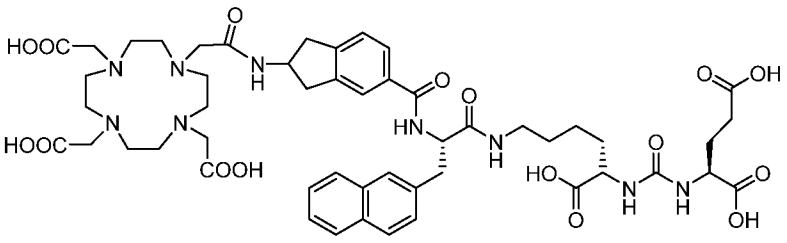


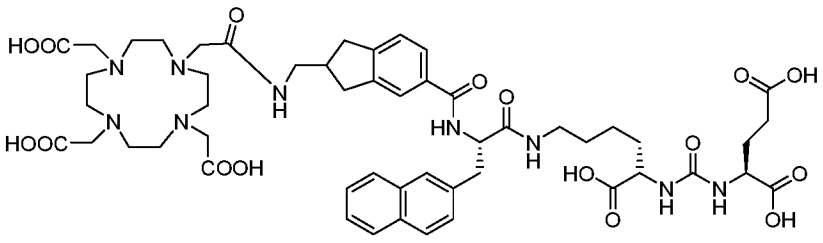


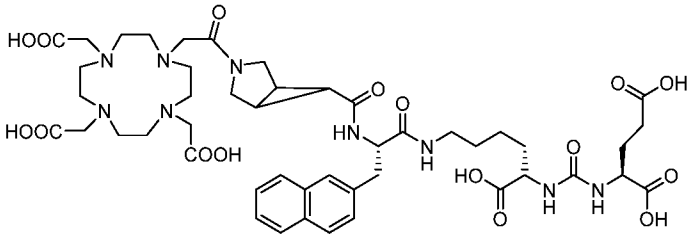


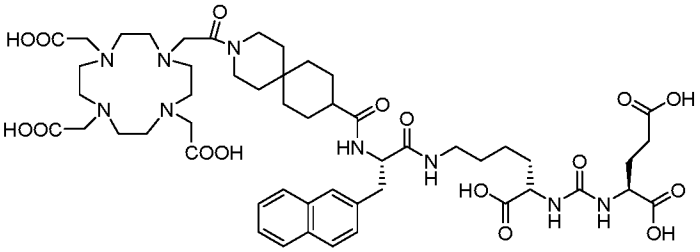


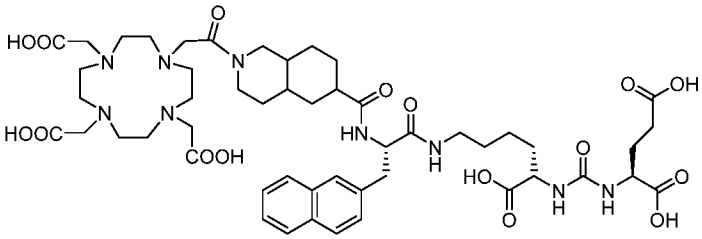


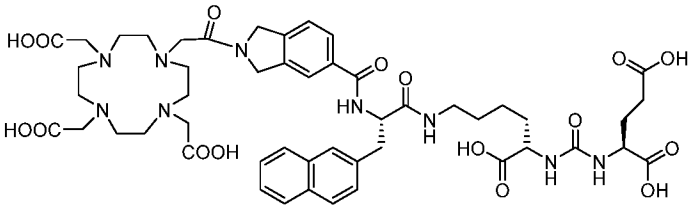


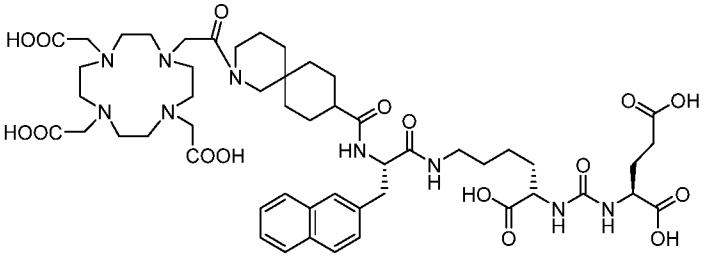


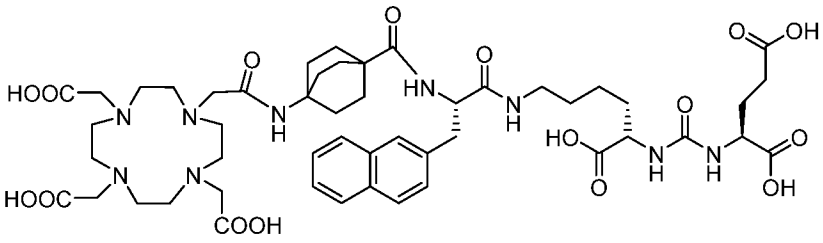


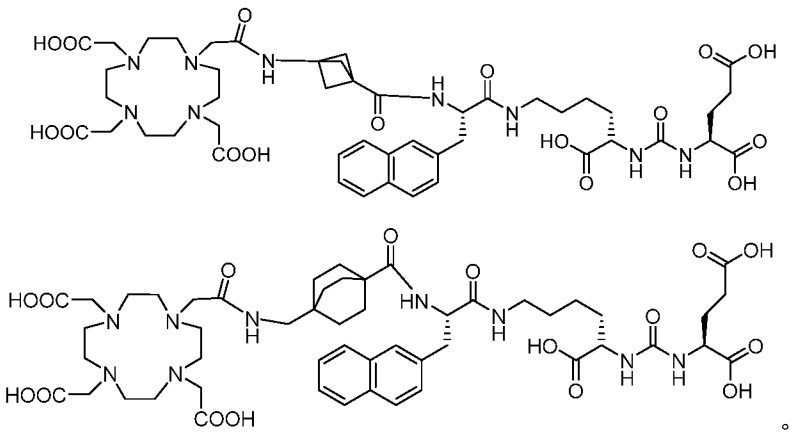




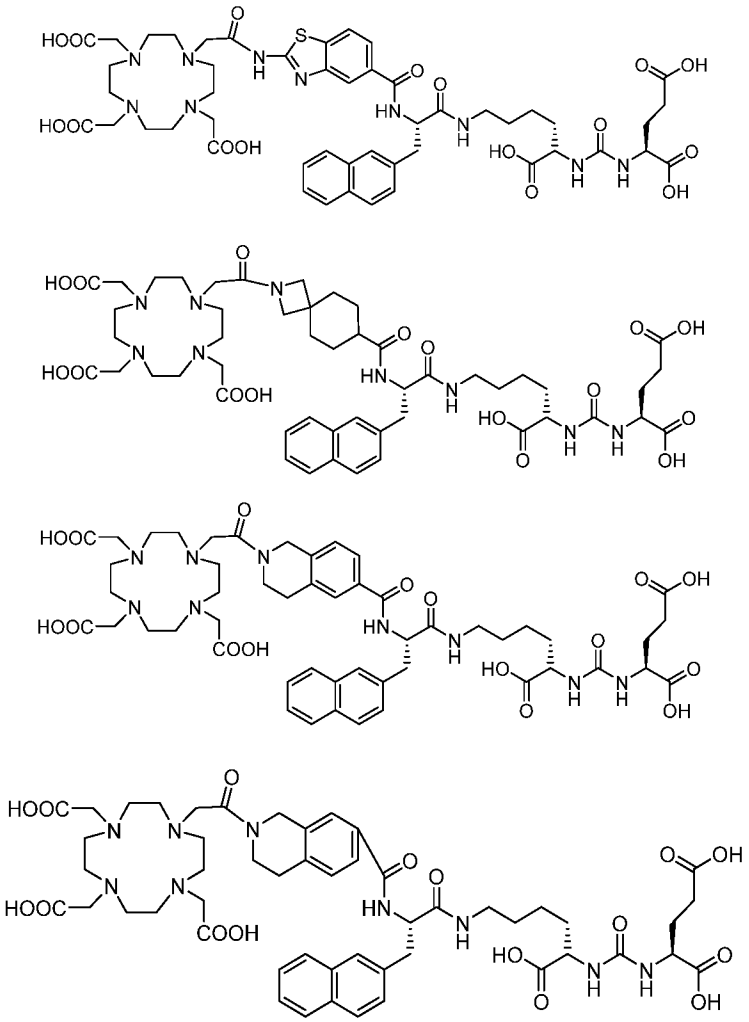


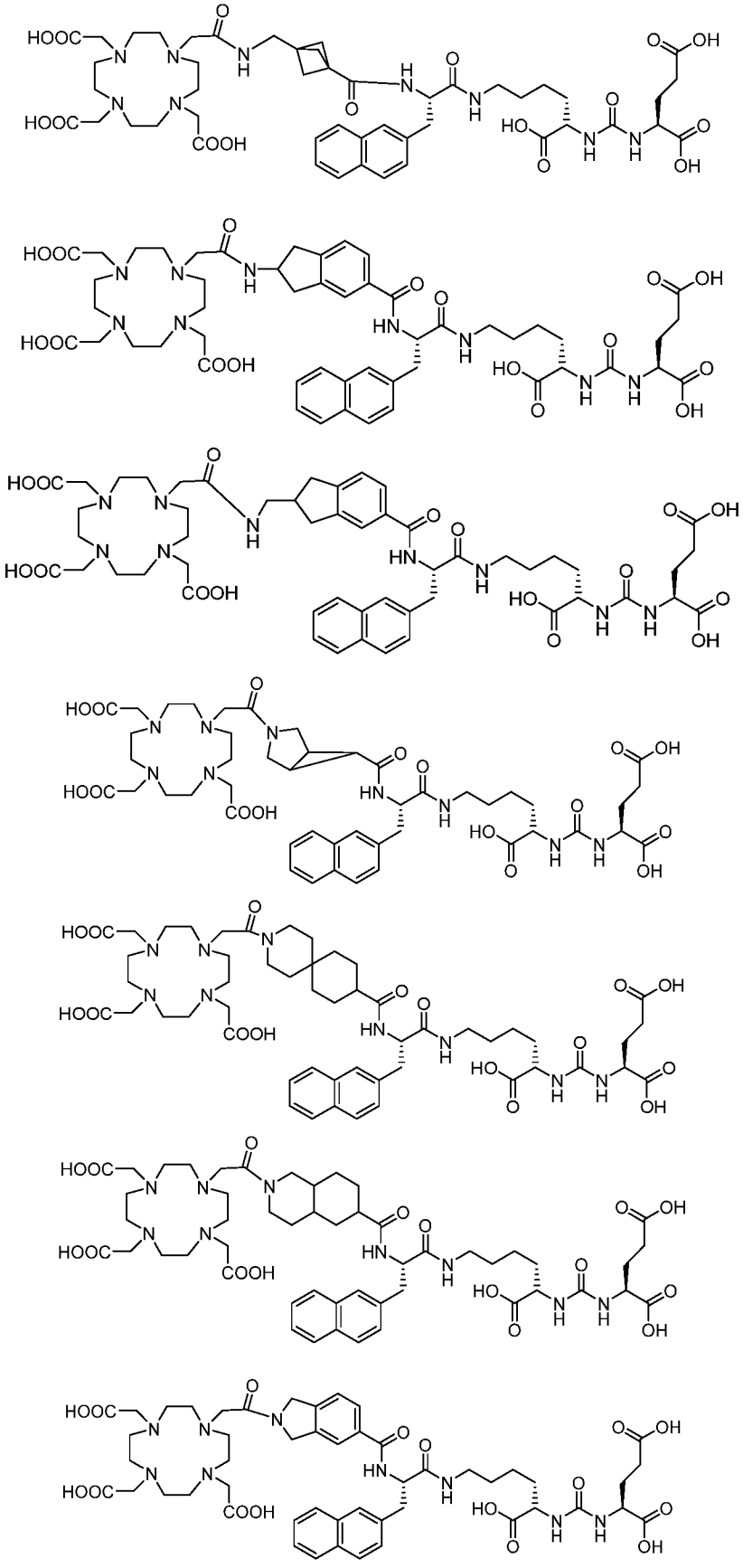


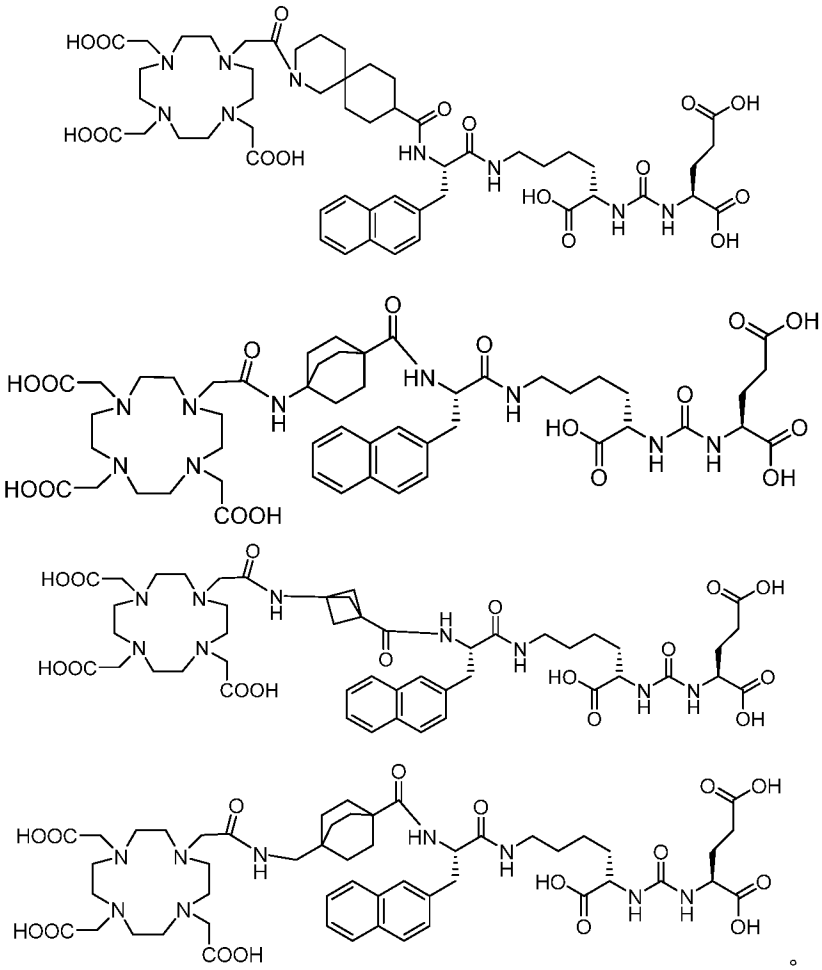




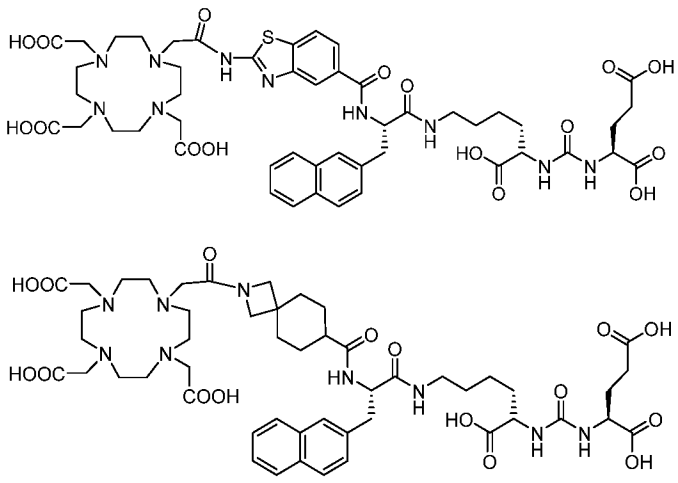
在某一方案中，所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物为化合物 **A** 与 $^{68}Ga^{3+}$螯合形成的化合物，所述的化合物 **A** 的结构如下任一所示：

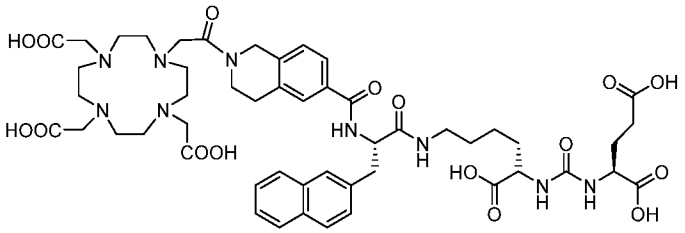


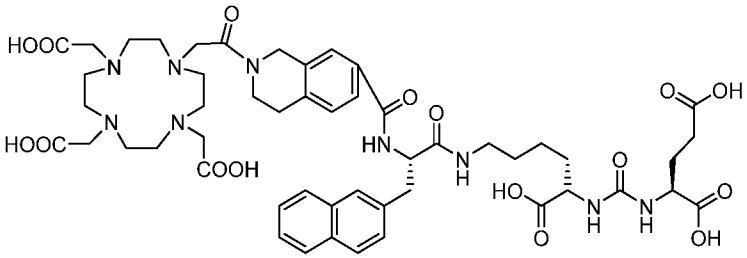


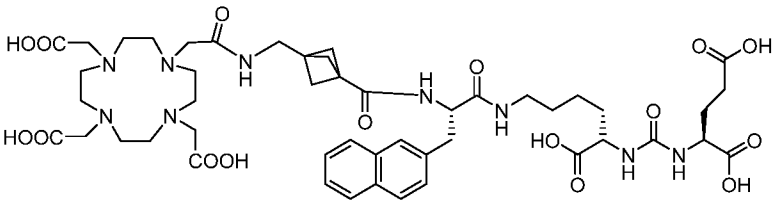


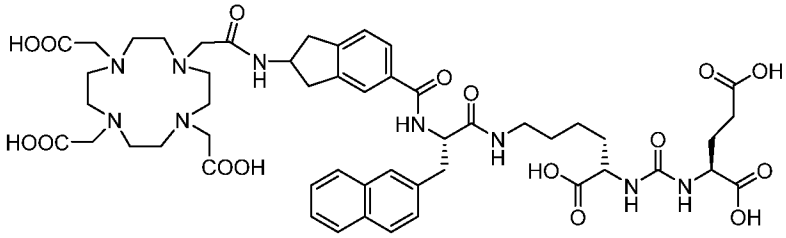
在某一方案中，所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物为化合物 **A** 与 $^{177}Lu^{3+}$螯合形成的化合物，所述的化合物 **A** 的结构如下任一所示：

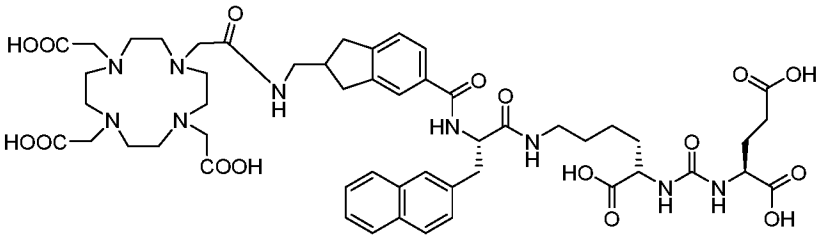


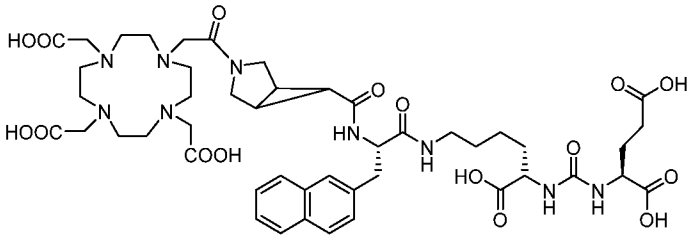


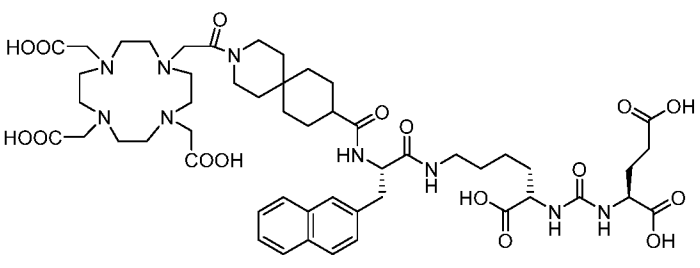


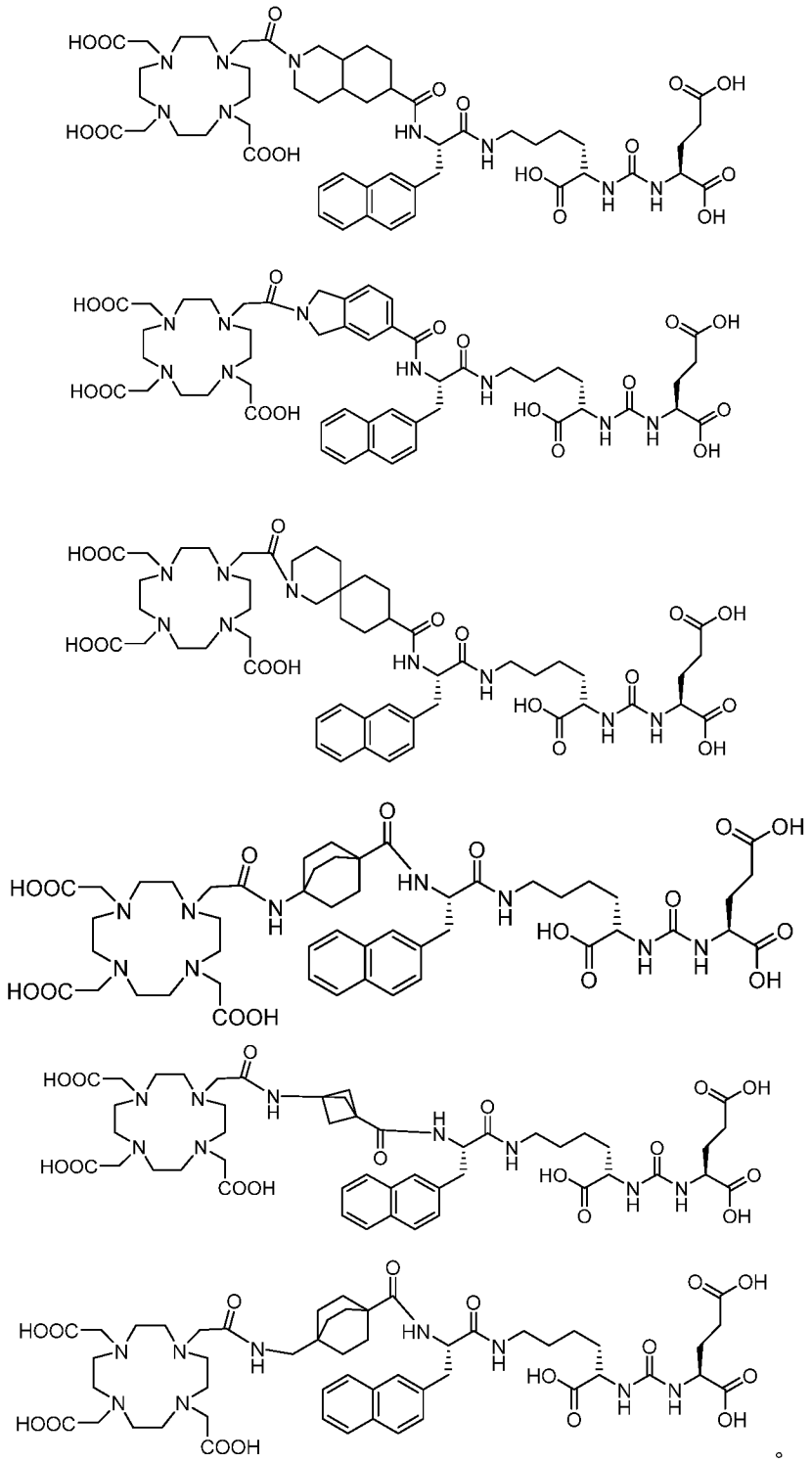




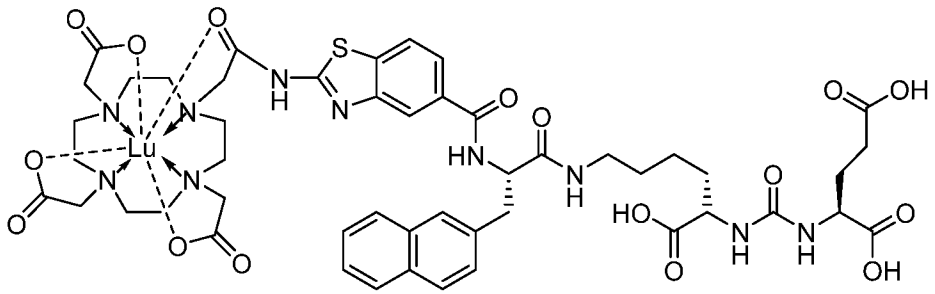




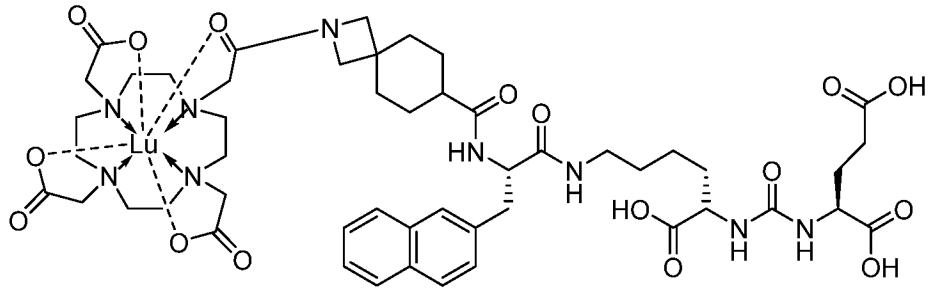




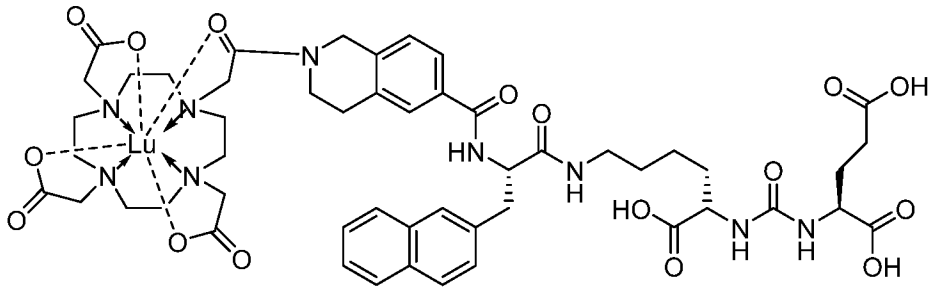
在某一方案中，所述的如式 I 所示的肽脲素衍生物的结构如下任一所示：



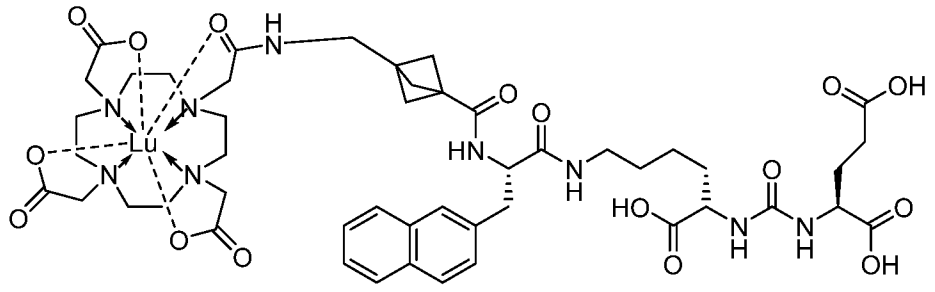
177Lu-E1



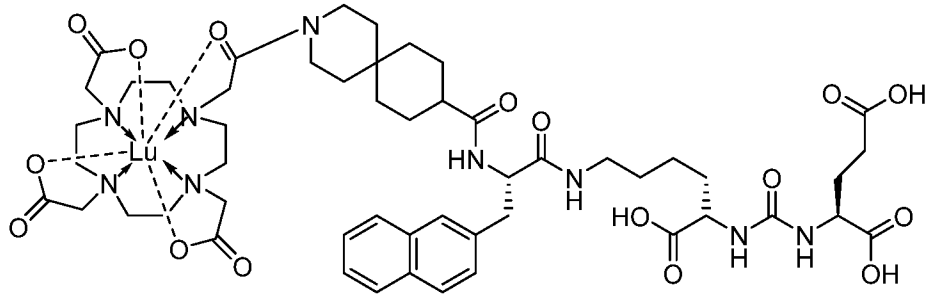
177Lu-E2



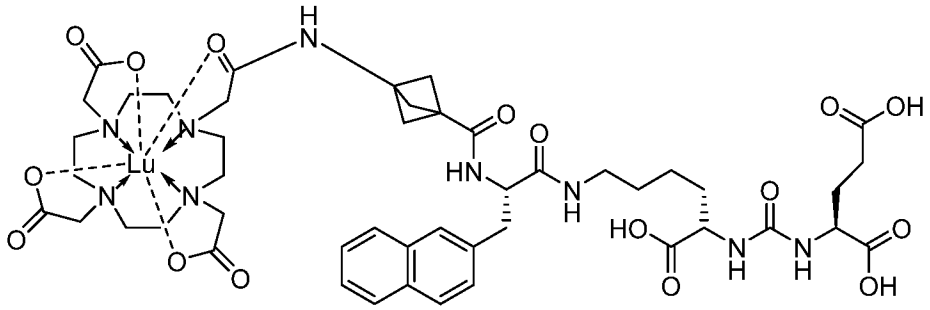
177Lu-E3



177Lu-E5



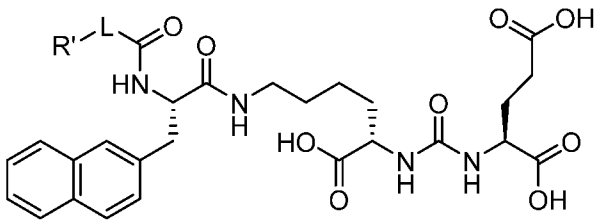
177Lu-E9



177Lu-E14

。

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

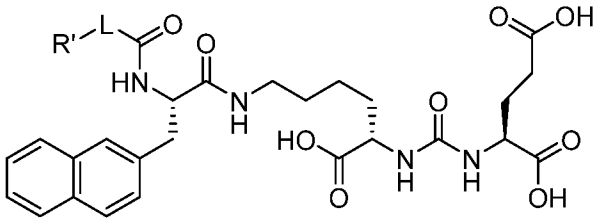


II

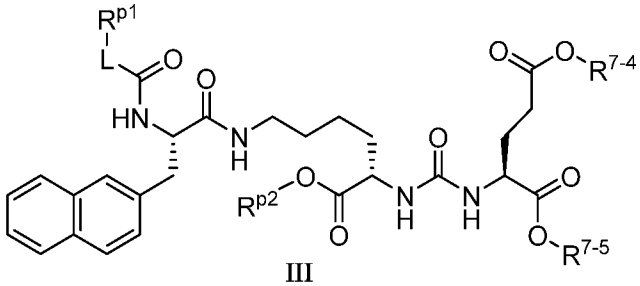
所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物中，R 为含有放射性金属离子的基团；所述的如式 **II** 所示的化合物中，R'为具有螯合金属离子功能的基团。

在某一方案中，所述螯合条件为本领域常规螯合条件。

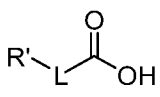
本发明还提供了一种如式 **II** 所示的化合物、如式 **III** 所示的化合物或如式 **IV** 所示的化合物；



II



III



IV

其中，R'为具有螯合金属离子功能的基团，L 的定义如前所述；R^{p1} 为氢或氨基保护基，R^{p2} 为氢

或树脂基，R^{7-4} 和 R^{7-5} 独立地为氢或 C_1~C_4 烷基。

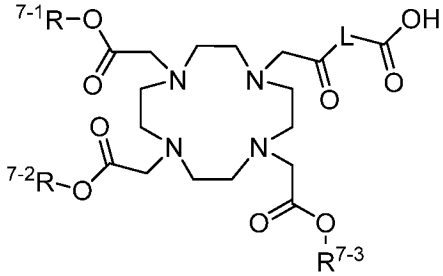
所述的如式 **III** 所示的化合物中，所述的氨基保护基为本领域常规的氨基保护基，例如 Fmoc。

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

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

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

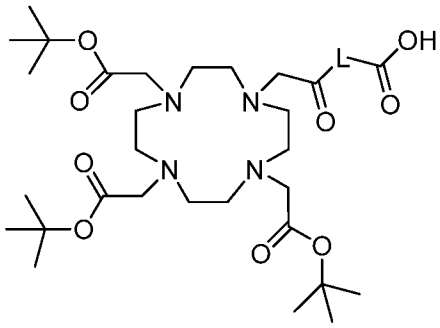
所述的如式 **IV** 所示的化合物中，所述的具有螯合金属离子功能的基团的定义可如前所述。



IV-1

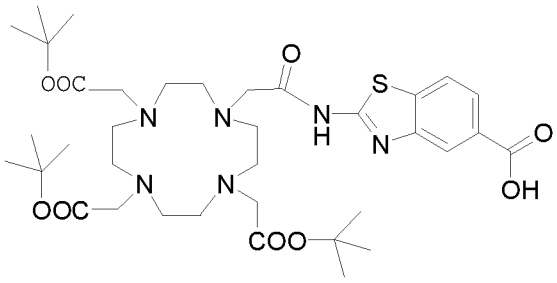
所述的如式 **IV** 所示的化合物可为 ，R^{7-1}、R^{7-2} 和 R^{7-3} 独立地为 C_1~C_4 烷基。

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



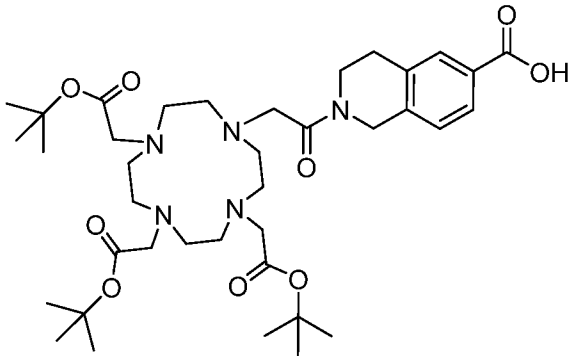
IV-2

所述的如式 **IV** 所示的化合物可为 。

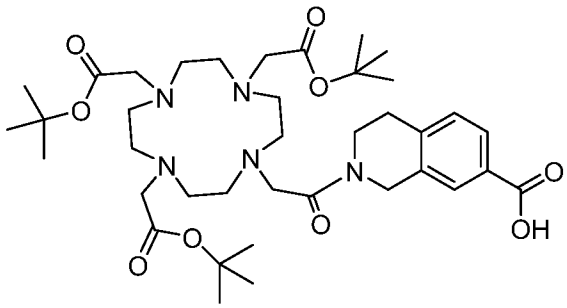


M2

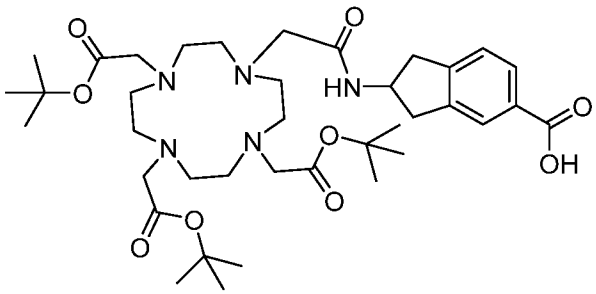
所述的如式 **IV** 所示的化合物可为



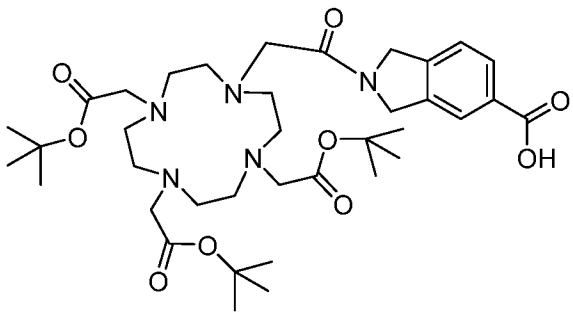
B3、



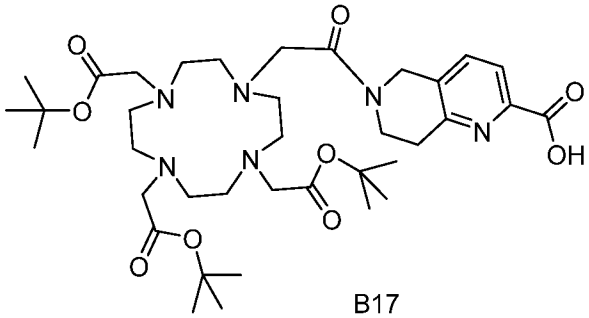
B4、



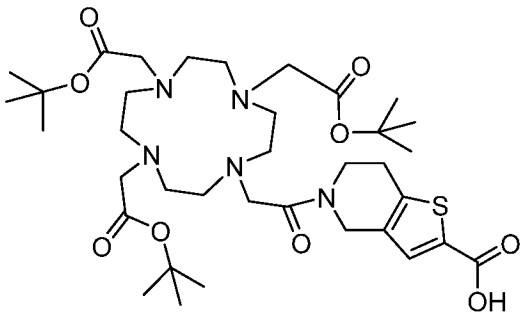
B6、



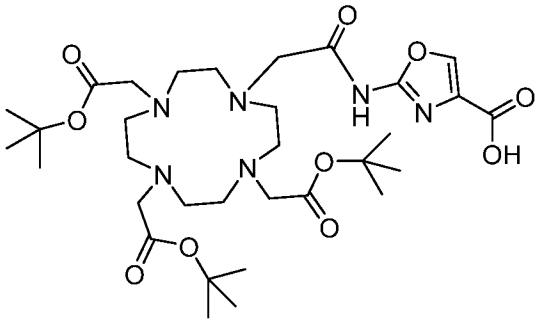
B11、



B17、

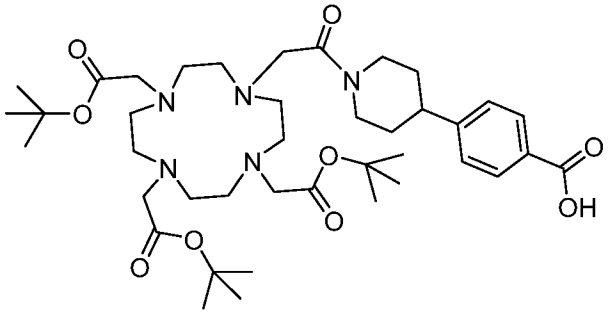


B18、



B23

或

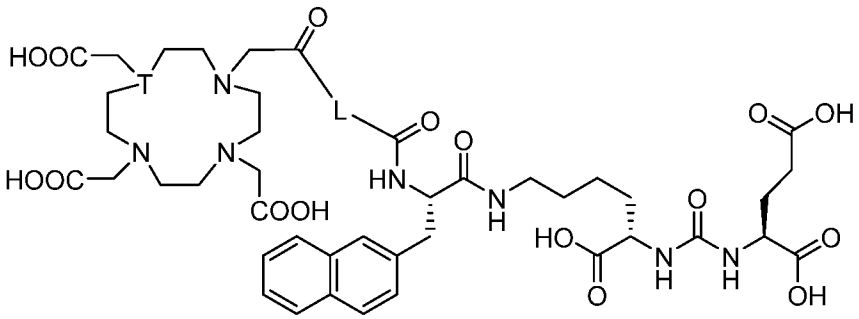


B24。

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

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

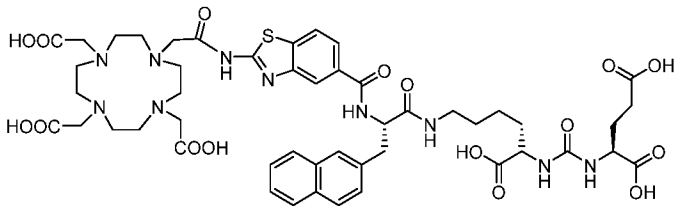
所述的如式 **II** 所示的化合物可为如式 **II-1** 所示的化合物：

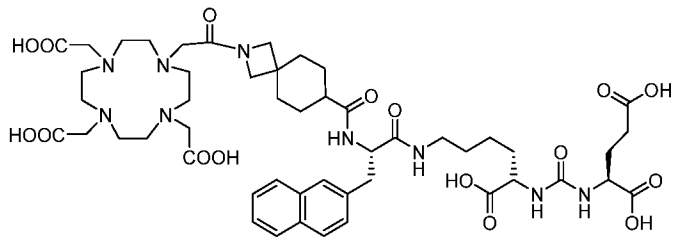


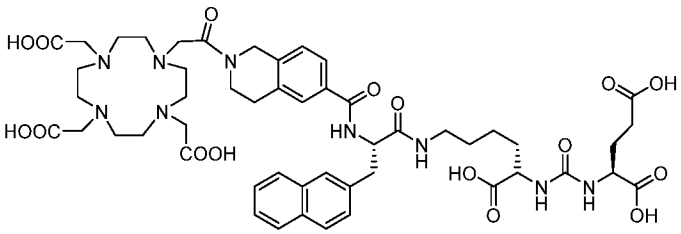
II–1

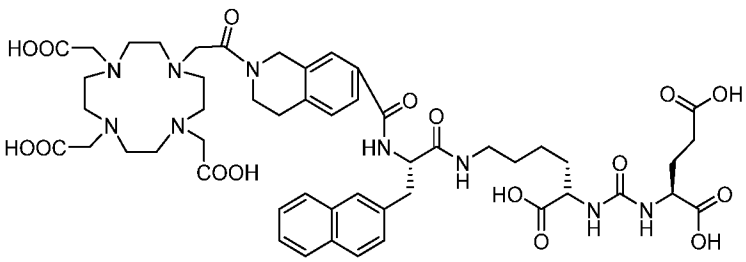
其中，T 为 N 或 CH。

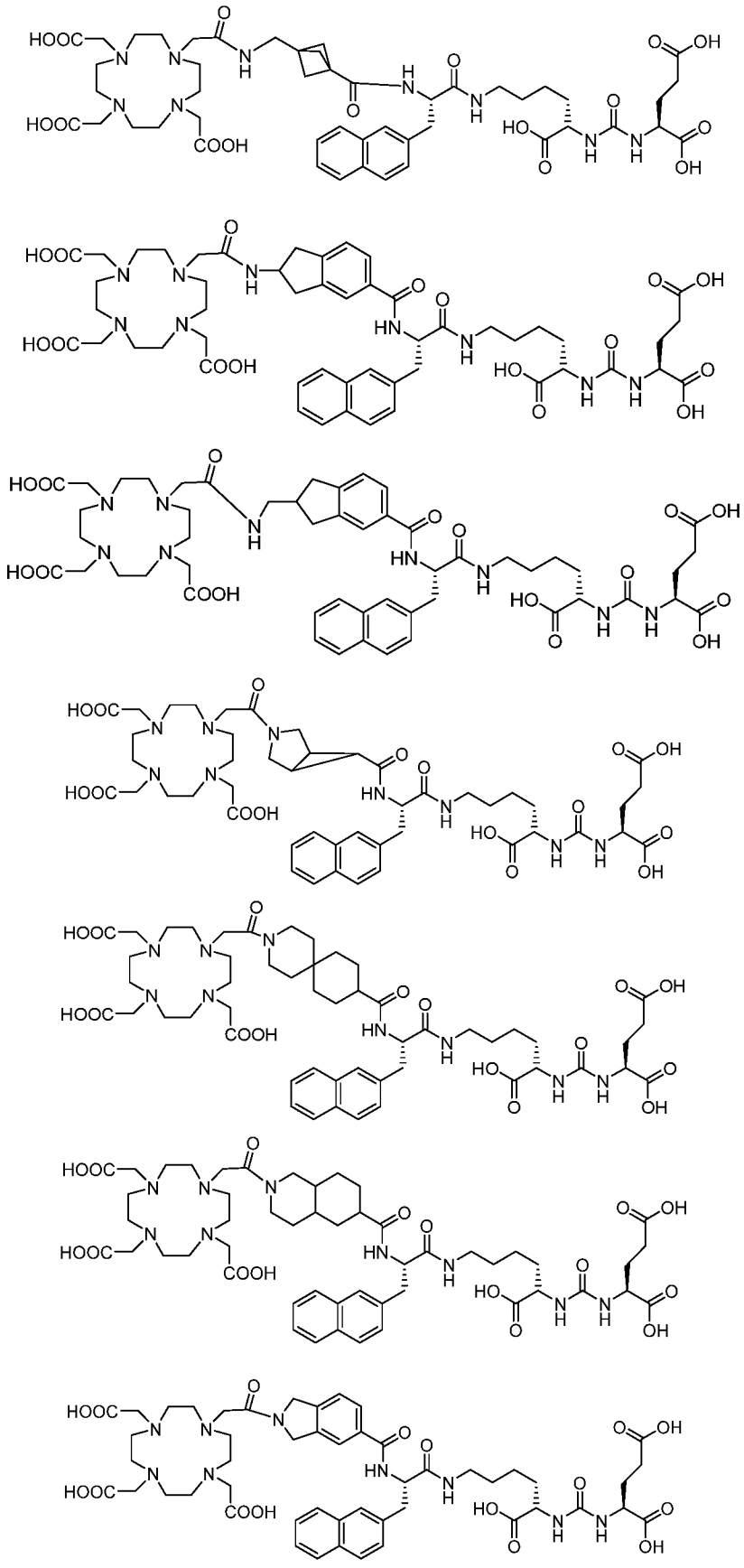
所述的如式 **II** 所示的化合物的结构可如下任一所示：

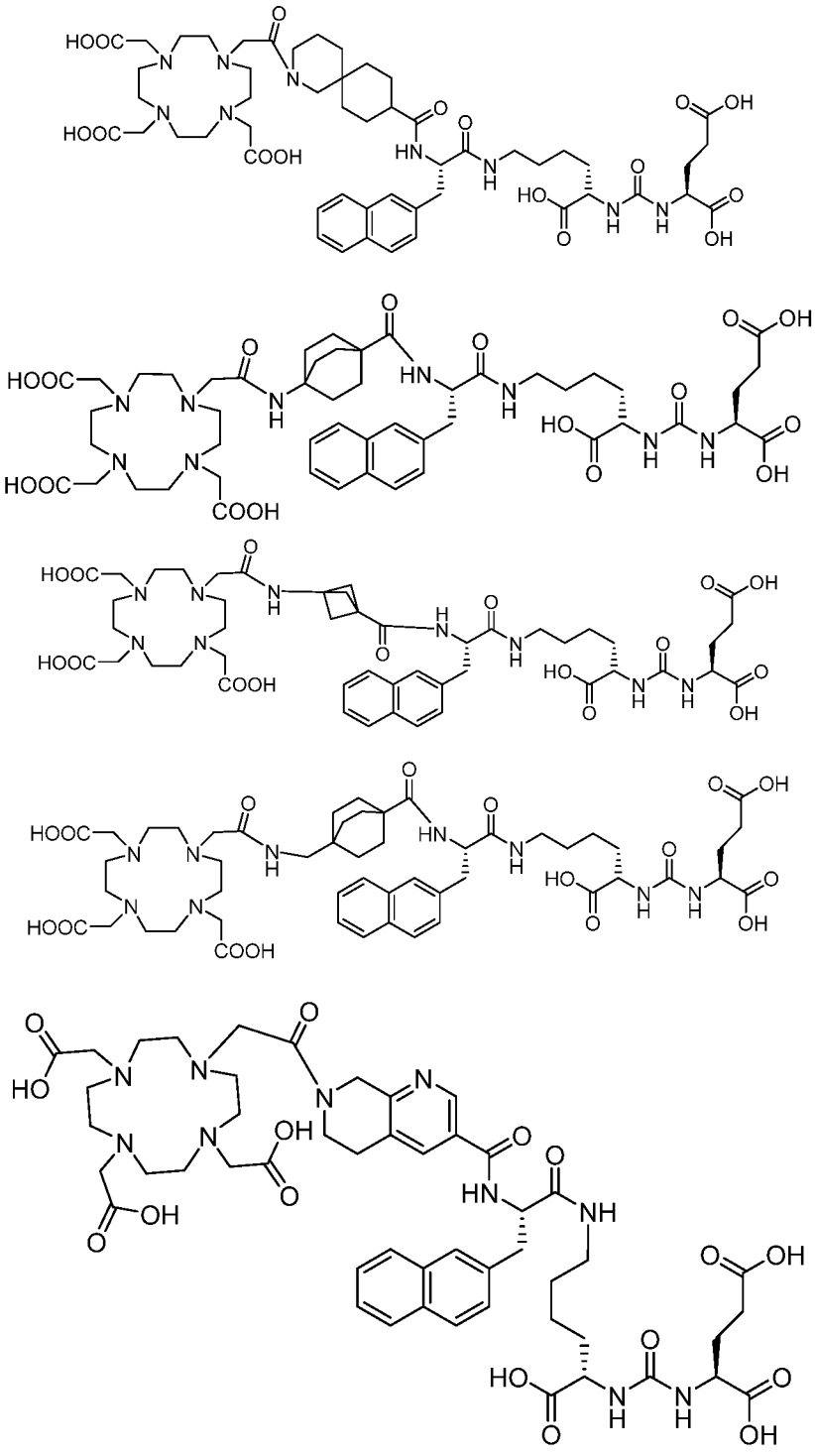




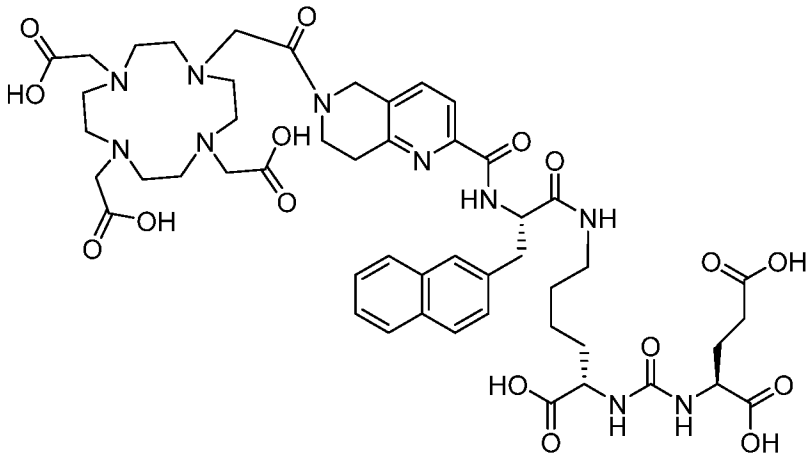




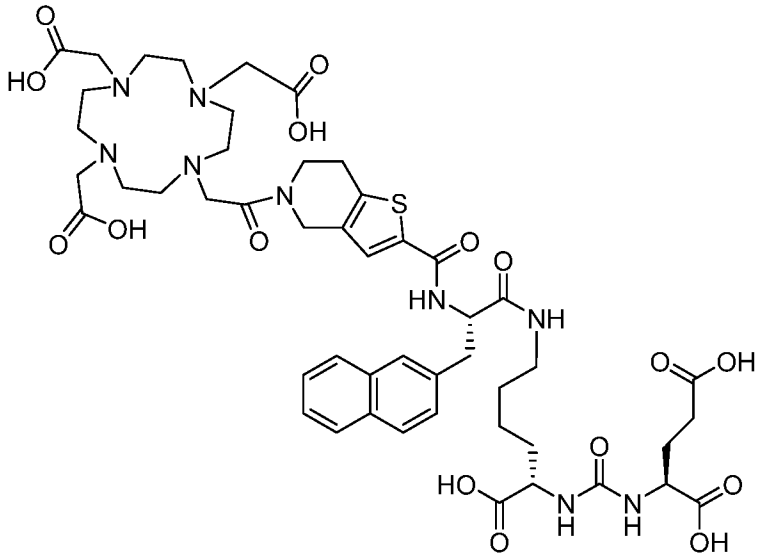




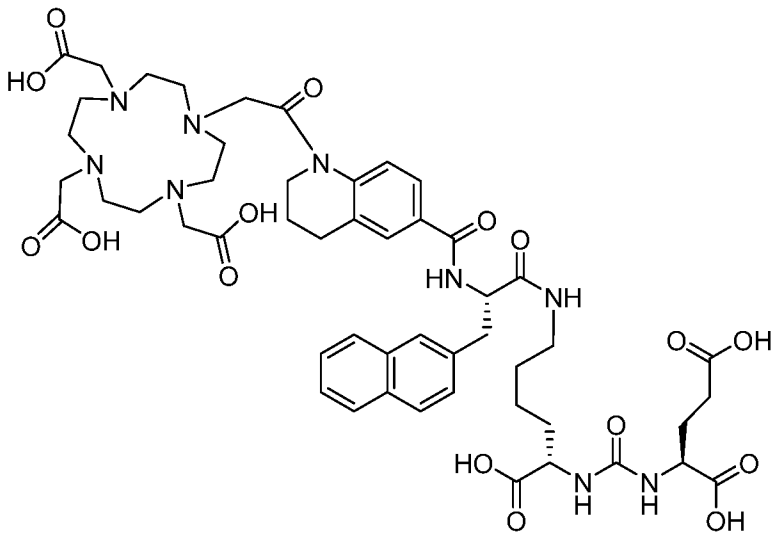
E16



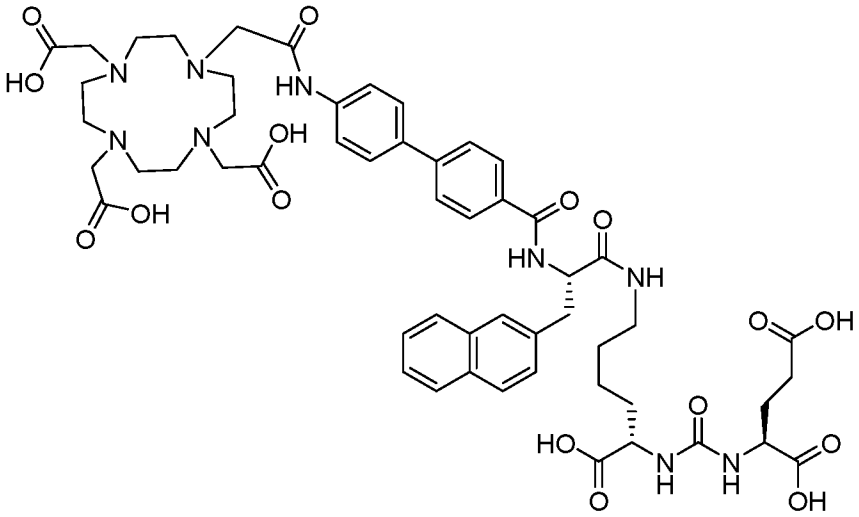
E17



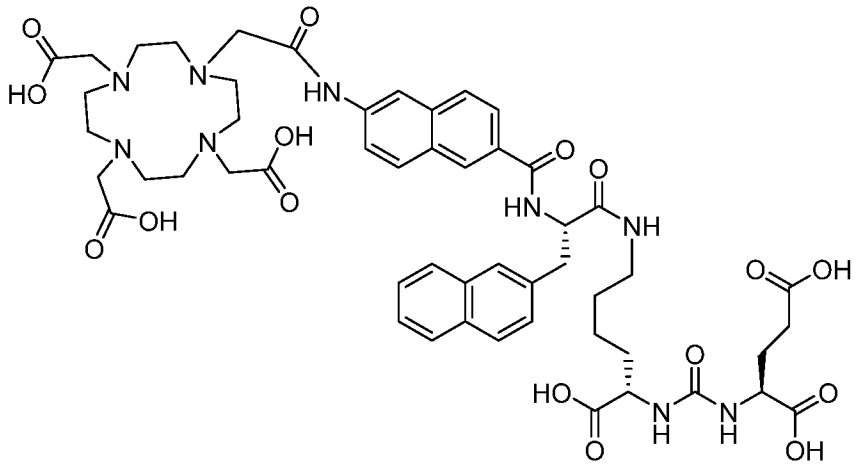
E18



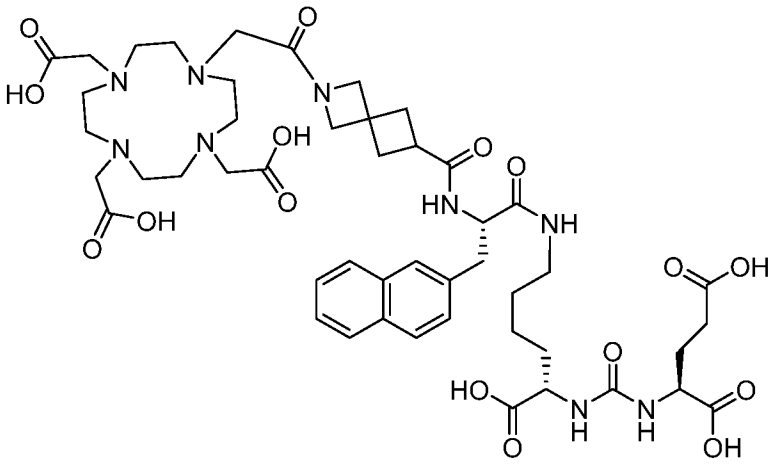
E19



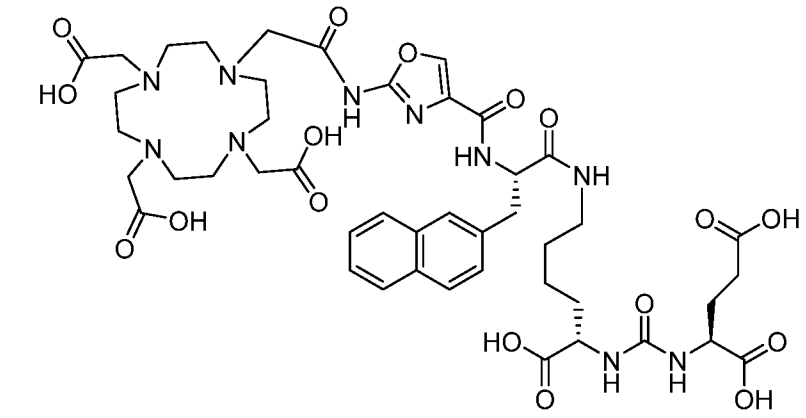
E20



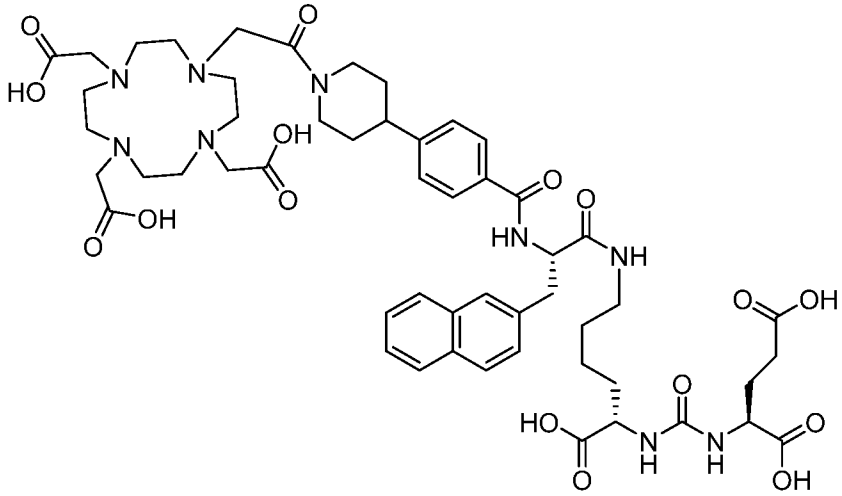
E21



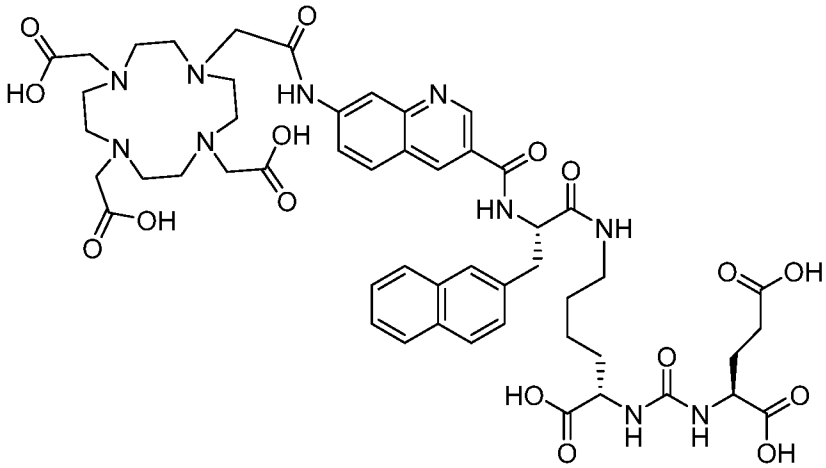
E22



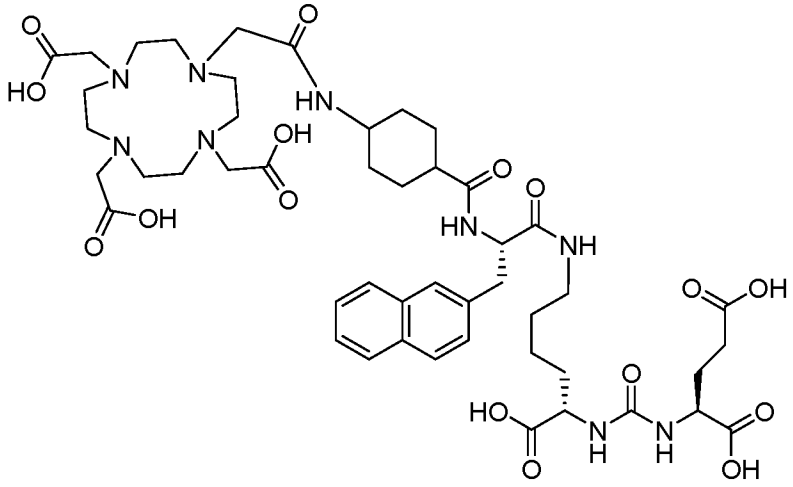
E23



E24



E25



E26

。

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

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

在某一方案中，所述的药物组合物可为治疗或诊断前列腺癌的药物组合物。

在某一方案中，所述的药物组合物可为使前列腺癌成像的药物组合物。

在某一方案中，所述的前列腺癌为去势抵抗的前列腺癌。

在某一方案中，所述的前列腺癌为转移性去势抵抗的前列腺癌。

在某一方案中，所述的前列腺癌为 PSMA 阳性前列腺癌。

在某一方案中，所述的物质 **X** 为治疗有效量的物质 **X**。

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

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

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

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

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

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

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

在某一方案中，所述的前列腺癌为去势抵抗的前列腺癌。

在某一方案中，所述的前列腺癌为转移性去势抵抗的前列腺癌。

在某一方案中，所述的前列腺癌为 PSMA 阳性前列腺癌。

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

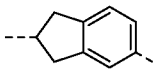
术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结晶后形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

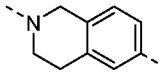
术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的（相对无毒、安全、适合于患者使用）酸或碱、溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质，其中，药学上可接受的盐与上文术语“药学上可接受的盐”的含义相同，溶剂为化学计量的或非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于盐酸盐一水合物。

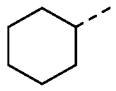
术语“烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 C_1~C_6）的直链或支链烷基。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

术语“环烷基”或“碳环”是指具有指定的碳原子数（例如 C_3~C_6）的、仅由碳原子组成的、饱和的环状基团，其为单环、桥环或螺环。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

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

术语“芳基”或“芳环”是指具有指定的碳原子数（例如 C_6~C_{10}）的、仅由碳原子组成的环状基团，其为单环或稠环，且至少一个环具有芳香性（符合休克尔规则）。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。芳基包括但不限于苯基、萘基、等。

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

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

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

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

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

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

术语“预防”是指降低发生疾病的风险。

本发明采用以下缩略词：

DMF 表示 N,N-二甲基甲酰胺。

DMAP 表示 4-二甲基吡啶。

Fmoc 表示 9-芴基甲氧基羰基保护基。

H-Glu(OtBu)-OH 表示 L-谷氨酸-5-叔丁基酯。

Lys 表示 L-赖氨酸。

Dde 表示 1-(4,4-二甲基-2，6-二氧环亚己基)乙基。

DOTA 表示 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸

HATU 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

TCEP 三（2-羟乙基）膦

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

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

本发明的积极进步效果在于：本发明所包括的衍生物克服了目前同类其他化合物所存在的缺点，在进入动物体内后，这类衍生物在非靶向器官，如肾脏等的摄取及滞留时间均大大降低，而在靶向细胞上的摄取及滞留时间明显提高，既可以用于 PSMA 阳性前列腺癌的手术前显影诊断及分级，也可以用于各个分型和分期的前列腺癌的治疗，达到诊疗一体化，具有广泛的应用前景。

附图说明

图 1 为效果实施例 5 细胞结合实验。

图 2 为效果实施例 5 细胞内吞实验。

图 3 为效果实施例 6 给药后用 PET/CT 扫描。

图 4 为效果实施例 6 E 系列化合物特异性实验。

图 5 为效果实施例 6 的 LogP 的测试结果。

图 6 为效果实施例 8 的与 PPB 结合的测试结果。

图 7 为效果实施例 9 中 ^{177}Lu-E3 在正常 SD 大鼠各个器官的组织分布。

图 8 为效果实施例 9^{177}Lu-E3 在 22RV1 荷瘤小鼠各个器官的组织分布。图 9 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-PSMA-617 的 SPECT 成像。

图 10 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-E3 的 SPECT 成像。

图 11 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-E4 的 SPECT 成像。

图 12 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-E8 的 SPECT 成像。

图 13 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-E16 的 SPECT 成像。

图 14 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-E18 的 SPECT 成像。

图 15 为效果实施例 10 的 ^{177}Lu-E24 的 SPECT 成像。

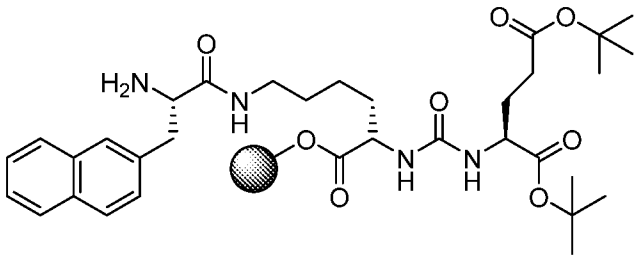
图 16 为效果实施例 11^{177}Lu-E3 药效学研究的动物体重变化。

图 17 为效果实施例 11^{177}Lu-E3 药效学研究的肿瘤大小变化。

具体实施方式

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

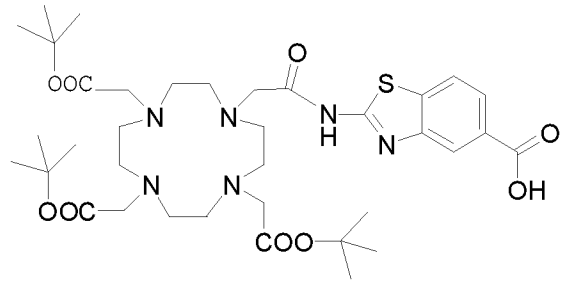
中间体化合物 M1 的合成



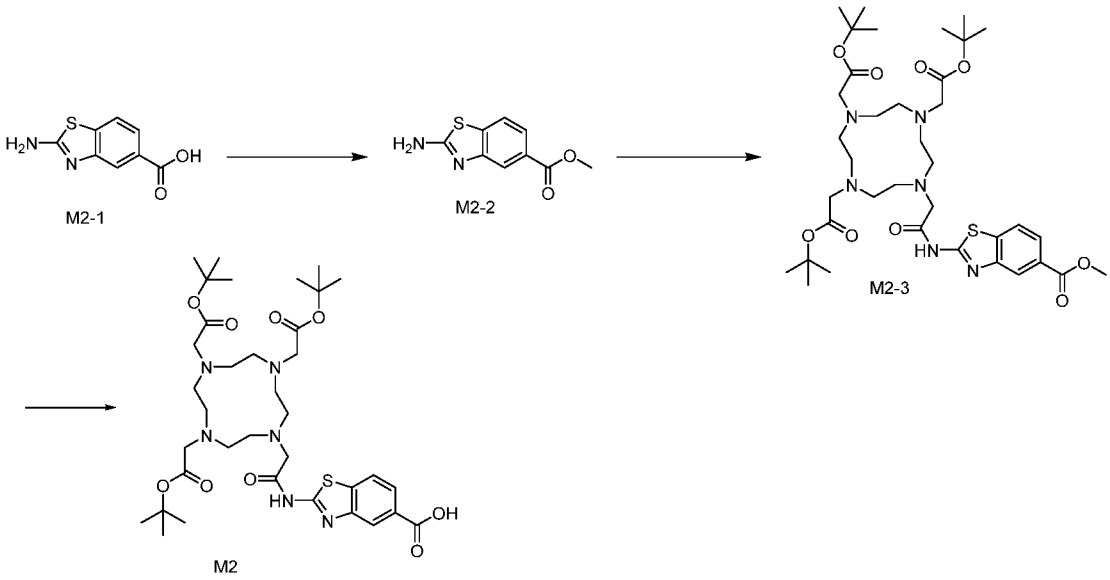
M1

通用合成方法 A：以 Fmoc-Lys(Dde)-Wang resin（0.3mmol/g）为起始原料，加入至反应容器中，再加入 25%六氢吡啶/DMF（体积比），搅拌 30min，以茚三酮检测显示深蓝色，抽干过滤反应液，用 DMF 洗涤 5 次，去除 N 端 Fmoc 保护基使 N 端成为自由氨基；以 DMF 为溶剂，按比例（1：2：2）投入 N,N 二琥珀酰亚胺基碳酸酯（1 当量），N,N-二异丙基乙胺 DIPEA（2 当量）和 4-二甲氨基吡啶 DMAP（2 当量），在氮气保护下，反应 1h，再加入 H-Glu(OtBu)-OH（1.1 当量），搅拌 24 小时。用 2%水合肼/DMF 溶液去除 Lys 的侧链 Dde 保护基后，加入 Fmoc-2-Nal-OH/HOBt/DIC（3 当量）与树脂进行接枝引入 2-Nal 氨基酸残基。随后再次用 25%六氢吡啶/DMF（体积比）去除 Fmoc 保护基使 2-Nal 的 N 端成为自由氨基，合成得到产物 **M1**。

中间体化合物 M2 的合成方法：



M2



M2-1 M2-2 M2-3 M2

中间体 M2-2 的合成：

将化合物 M2-1（250 mg，1.29 mmol），以及 $TMSCH_2N_2$（445 mg，3.86 mmol）滴加到 MeOH（10 ml）中，反应与 100 mL 圆底瓶中室温搅拌 2 小时， LCMS 监测反应完成。将反应倒入水（50 mL）中淬灭，用乙酸乙酯（50 mL × 3）萃取，合并有机相，有机相用饱和氯化钠（50 mL × 1）洗涤，硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。粗产物经厚制备板纯化后得到化合物 **M2-2**（200 mg，74.6%)。

中间体 M2-3 的合成：

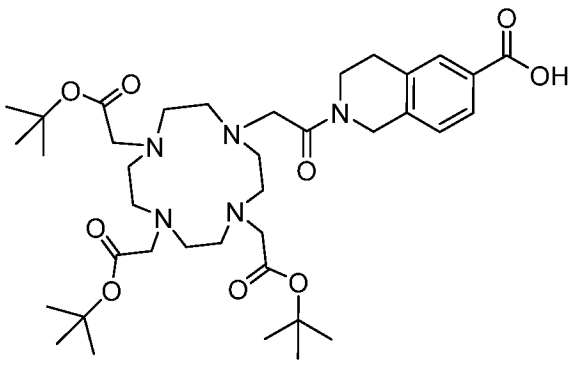
将化合物 **M2-2**（200 mg，0.96 mmol），HATU（2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯）（437 mg，1.15 mmol）以及 DIEA（N,N-二异丙基乙胺）（247 mg，1.92 mmol）加入到 DCM（5 mL）中，反应与 100 mL 圆底瓶中室温搅拌 5min，然后加入化合物 DOTA（549 mg, 0.96 mmol），继续于该温度下搅拌反应 1h，LCMS 监测反应完成。将反应倒入水（50 mL）中淬灭，用 DCM（50 mL × 3）萃取，合并有机相，有机相用饱和氯化钠（50 mL * 1）洗涤，硫酸钠干燥，过滤，滤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

中间体 M2 的合成：

将化合 **M2-3**（500 mg，0.655 mmol），以及 LiOH（32 mg，1.31 mmol）加入到 MeOH（8 ml）/H_2O (2 mL)中，反应于 100 mL 圆底瓶中室温搅拌 2 hrs， LCMS 监测反应完成。将反应倒入水（50 mL）中淬灭，用 EtOAc（50 mL × 3）萃取，合并有机相，有机相用饱和氯化钠（50 mL × 1）洗涤，硫酸

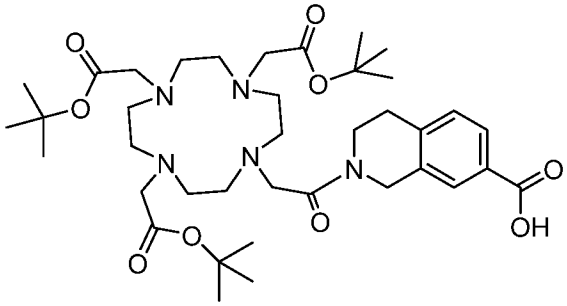
钠干燥，过滤，滤液浓缩。粗产物经厚制备板纯化后再经 pre-HPLC 纯化得到化合物 M2（60 mg，12.2%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13-12.51 (brs, 1.0H), δ 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.5 Hz, 8H), 2.94 – 2.66 (m, 17H), 1.31 (s, 27H). LCMS:$[M-1]^+$=747.4

下列中间体用上述中间体 M2 的合成方法合成得到：



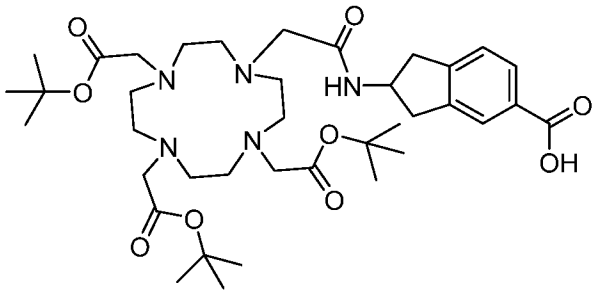
B3

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



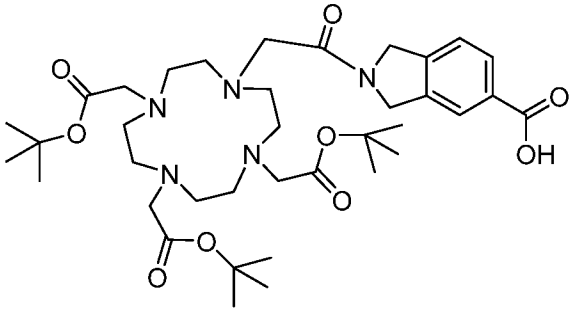
B4

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



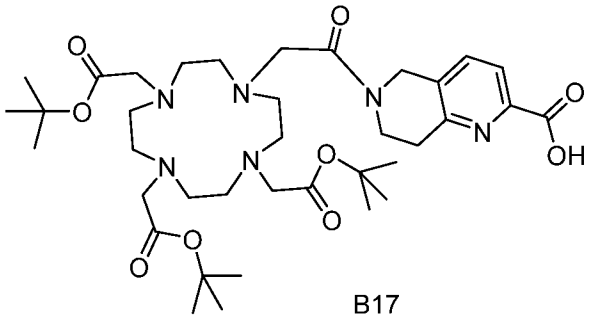
B6

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



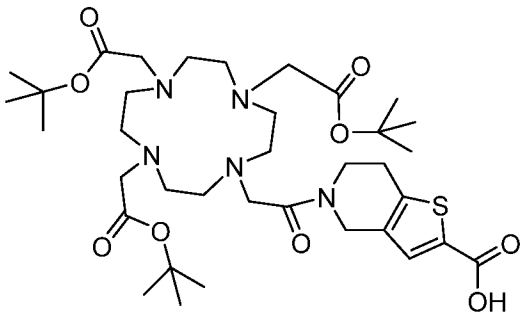
B11

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



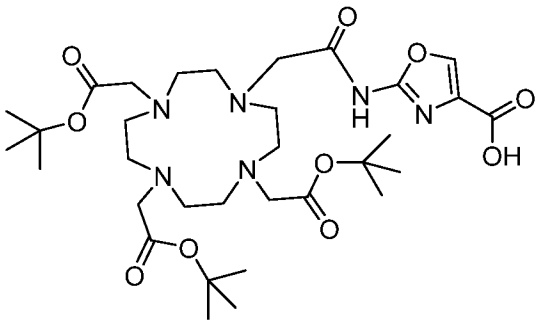
B17

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



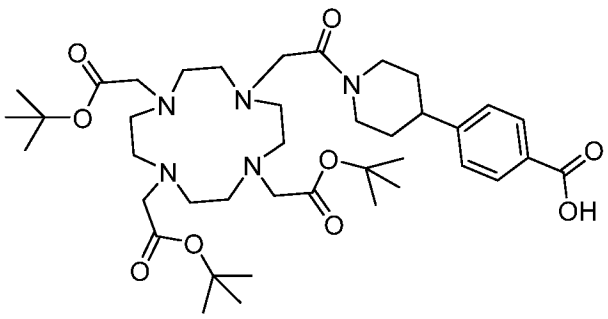
B18

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



B23

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

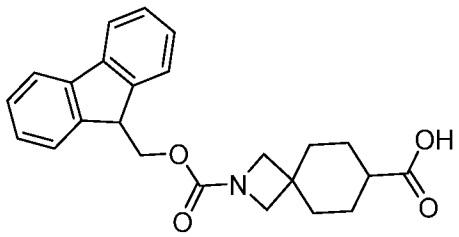


B24

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

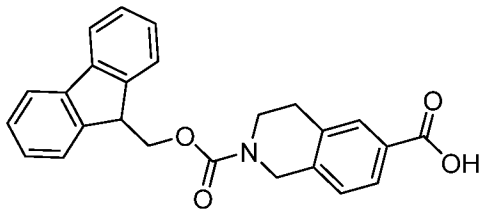
Fmoc 保护的中间体化合物的合成

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



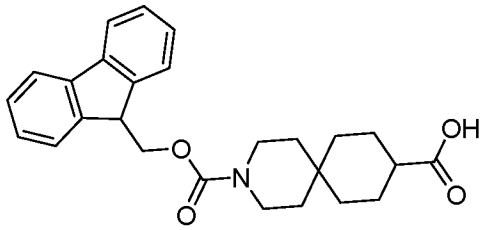
M3

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



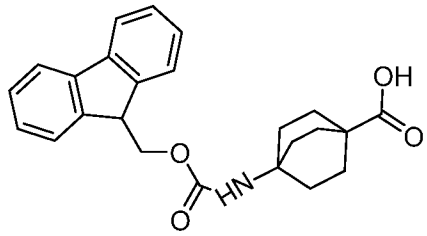
M4

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



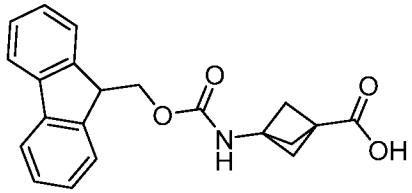
M5

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



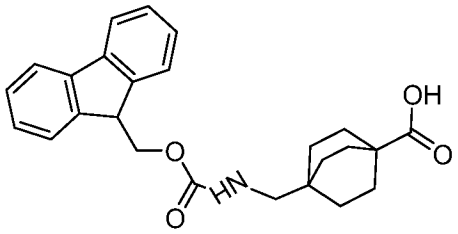
M6

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



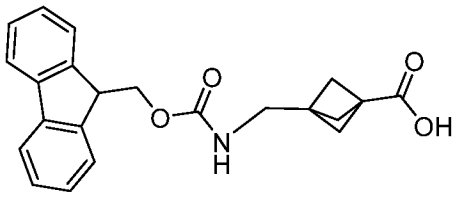
M7

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



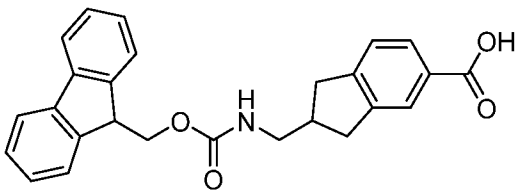
M8

使用通用合成方法 B 得到化合物 **M8**（151mg，89.9%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.89 (d, J = 2.7 Hz, 2H)，1.75 (s, 12H); LCMS:$[M-1]^+$=404.2。



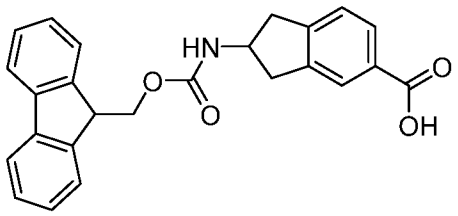
M9

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



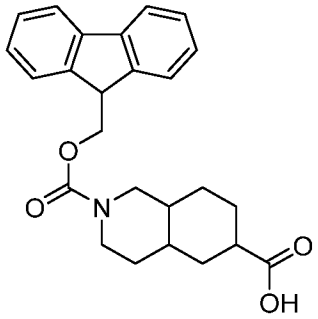
M10

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



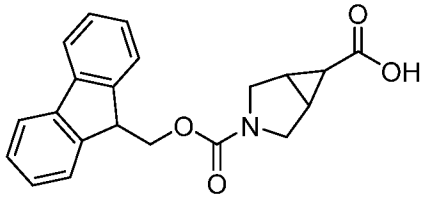
M11

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



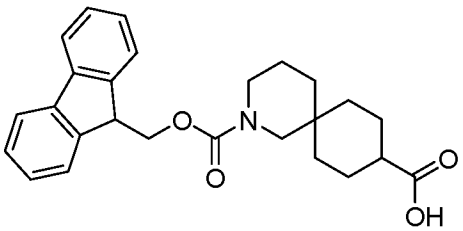
M12

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



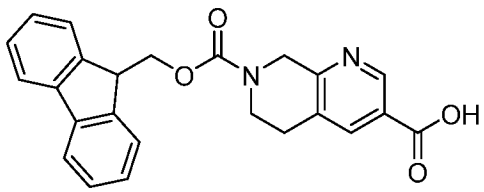
B8

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



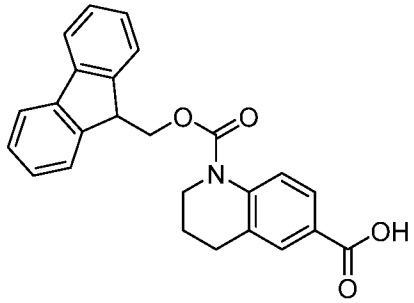
B12

使用通用合成方法 B 得到化合物 B12（210mg，76.5%）；^{1}HNMR(400MHZ, DMSO-d6) δ 12.02（s, 1H），7.89 （d, J = 7.6 Hz，2H）， 7.62 （d, J = 7.6 Hz, 2H），7.41 （d, J = 7.6 Hz, 2H）, 7.33(d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.33-4.52(m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.18-3.25 （m, 4H）, 2.02-2.21 (m, 1H), 1.16-1.68 (m, 12H). MS： $[M + 1]^+$ = 42。



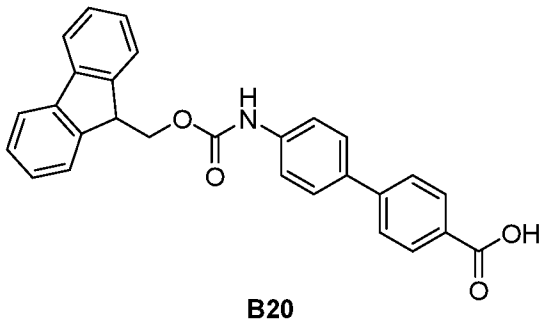
B16

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



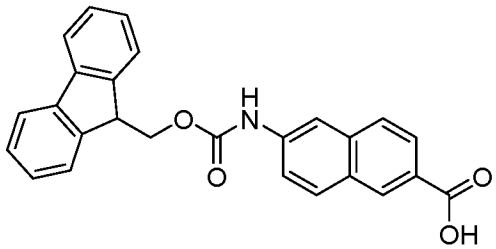
B19

使用通用合成方法 B 得到化合物 **B19** (300 mg, 80%), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 12 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (br s, 1H), 4.69 (d J = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.49-3.56 (m, 2H), 2.52-2.77 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H), MS: $[M+1]^+ = 400.1$。



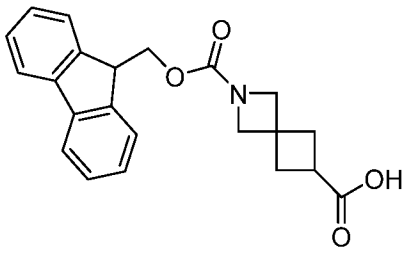
B20

使用通用合成方法 B 得到化合物 **B20 (450 mg, 79%),** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.21-8.02 (m, 16H), 4.30-4.61 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H); MS: $[M+1]^+ = 436.2$。



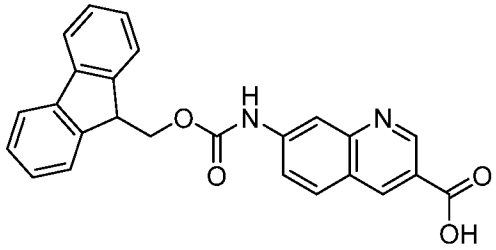
B21

使用通用合成方法 B 得到化合物 **B21(500 mg, 87%)**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71-8.12 (m, 4H), 7.50-7.69(m, 1H), 7.30-7.49 （m, 4H），4.45-4.58 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H); MS: $[M+1]^+ = 410.2$。



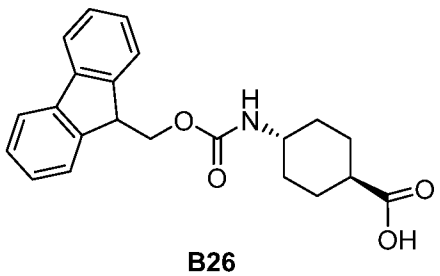
B22

使用通用合成方法 B 得到化合物 **B22** (300 mg, 75%). ^{1}H NMR (400MHZ, DMSO-d6) δ 12.11 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.22-4.33(m, 3H)，3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.82-2.95(m, 1H), 2.25-2.41 (m, 4H). MS: $[M+1]^+$ = 364.3。



B25

使用通用合成方法 B 得到化合物 **B25 (620 mg, 67%),** ^{1}H NMR (400MHZ, DMSO-d6) δ 12.32 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.75-7.76(m, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H)，4.36 (t, J = 6.8 Hz, 1H). MS: $[M+1]^+$ = 411.1。

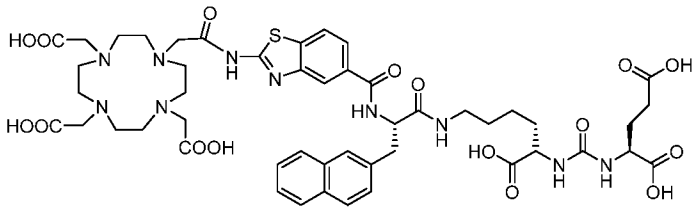


B26

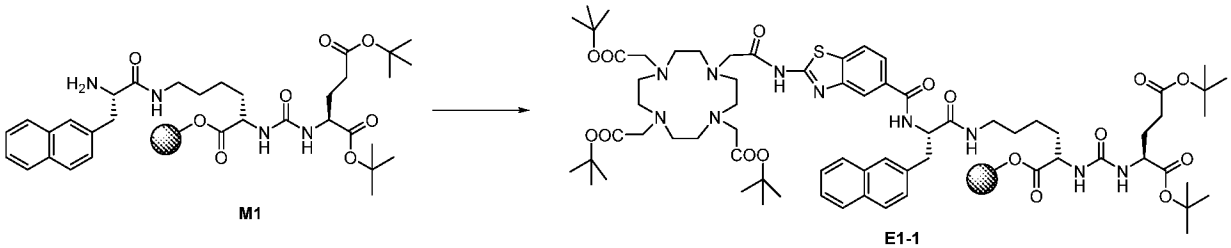
使用通用合成方法 B 得到化合物 **B26 (700 mg, 81%), MS： $[M+1]^+$ = 366.2。**

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

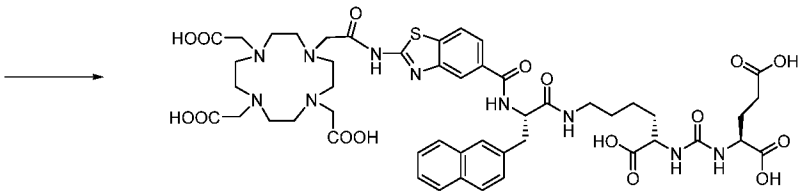
实施例 1. 化合物 E1 的合成



E1



M1 E1-1



E1

通用合成方法 C：

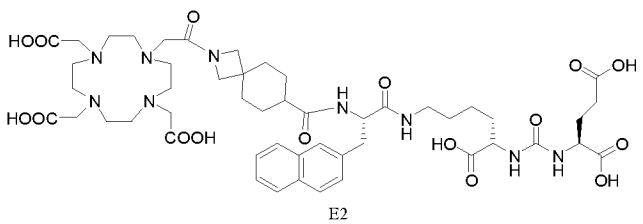
1)中间体 E1-1 的合成：

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

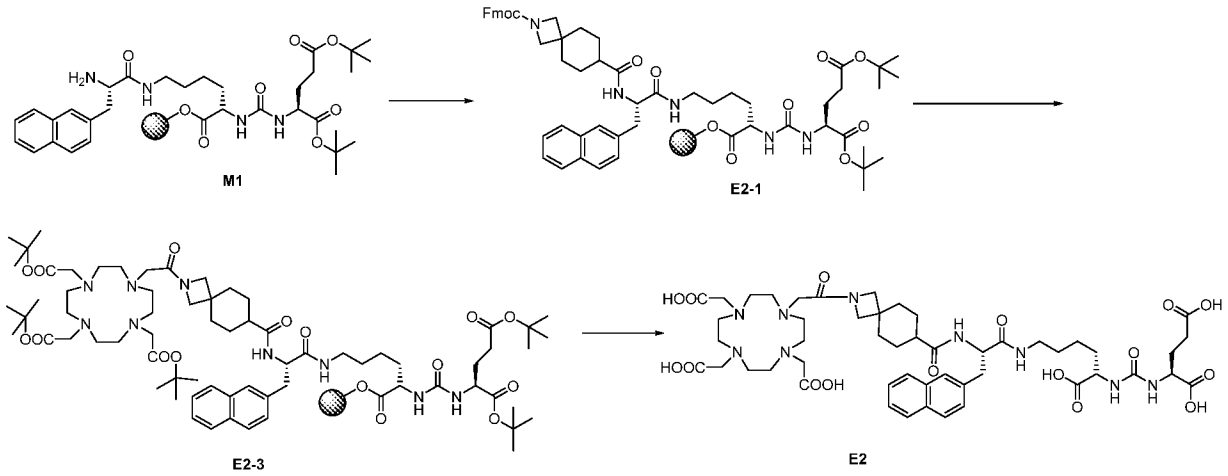
2)化合物 E1 的合成：

使用切割试剂 (三氟乙酸：H_2O：三异丙基硅烷= 90 : 5 : 5，v/v)将目标多肽从化合物 E1-1 树脂上裂解下来并除去侧链保护基（30℃下切割 3 小时）。滤液加入到大量冷的无水乙醚中使多肽沉淀析出，离心。用乙醚洗涤数次后干燥，即得到多肽粗品，采用反相高效液相色谱仪对粗品进行制备纯化得到化合物 E1。色谱柱型号：Agela C18 (10 μm, 100 Å, 50 × 250 mm)。色谱操作条件：流动相 A 为含 0.05 % 三氟乙酸和 2 %乙腈的水溶液，流动相 B 为 90%乙腈水溶液，流速为每分钟 25 毫升，紫外检测波长 220 纳米。冻干溶剂后得到蓬松状态的多肽纯品，其化学结构由 MALDI-TOF 质谱进行表征，而其纯度则由分析型高效液相色谱仪（Agela C18-10 × 250 mm, 流速：每分钟 1 毫升）测试。MS: $[M+2]^+$ =1080.3, $[M+Na]^+$=1102.4

实施例 2. 化合物 E2 的合成



E2



通用合成方法 D：

1)中间体 **E2-1** 的合成：

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

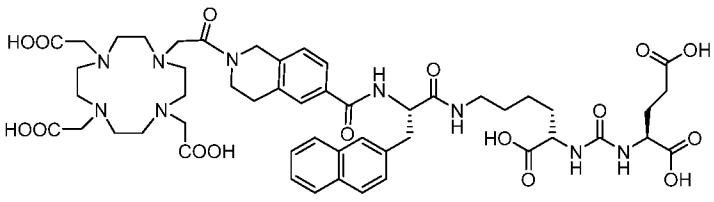
2)中间体 **E2-2** 的合成：

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

3)化合物 E2 的合成：

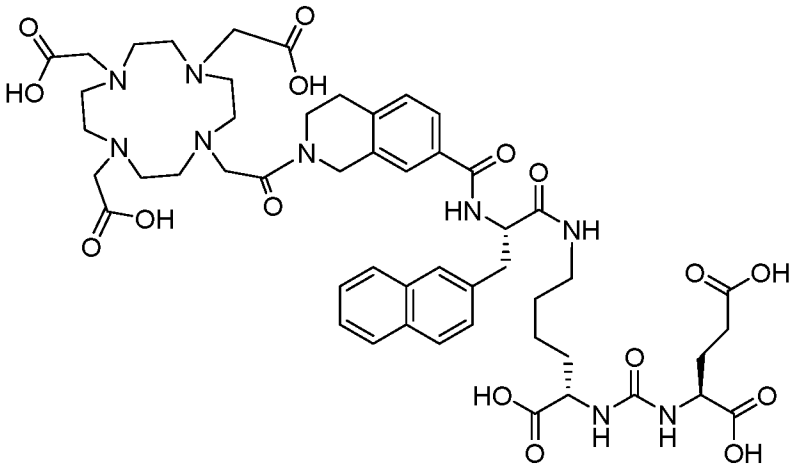
在含有中间体 **E2-3** 的反应瓶中加入切割试剂 (三氟乙酸：H_2O：三异丙基硅烷= 90 : 5 : 5，v/v)将目标多肽从树脂上裂解下来并除去侧链保护基（30^0C 下切割 3 小时）。滤液加入到大量冷的无水乙醚中使多肽沉淀析出，离心。用乙醚洗涤数次后干燥，即得到多肽粗品，采用反相高效液相色谱仪对粗品进行制备纯化得到化合物 **E2**. 色谱柱型号：Agela C18 (10 μm, 100 Å, 50 × 250 mm)。色谱操作条件：流动相 A 为(含 0.05 %三氟乙酸，2 %乙腈的水溶液)，流动相 B 为 90%乙腈水溶液，25 分钟内从 0%B 到 100%B)。流速为每分钟 25 毫升，紫外检测波长 220 纳米。冻干溶剂后得到蓬松状态的多肽纯品，其化学结构由 MALDI-TOF 质谱进行表征，而其纯度则由分析型高效液相色谱仪（Agela C18-10 × 250 mm, 流速：每分钟 1 毫升）测试，流动相 A 为(含 0.05 %三氟乙酸，2 %乙腈的水溶液)，流动相 B 为 90%乙腈水溶液，（10 分钟内从 0%B 到 100%B）。MS: $[M+1]^+$ =1054.6, $[M+Na]^+$=1075.8

实施例 3：化合物 E3 的合成



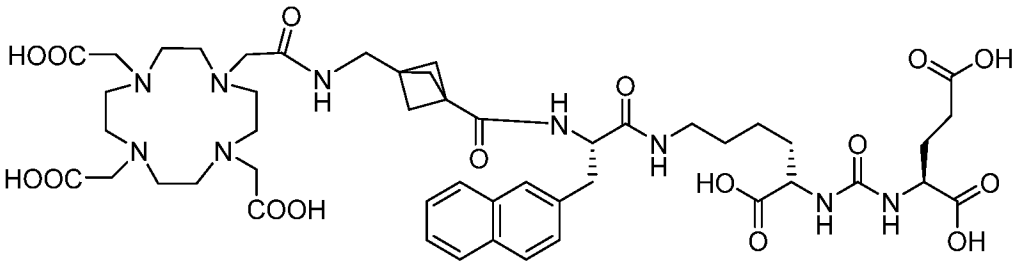
使用通用合成方法 C，D 均可得到化合物 E3；MS: $[M+1]^+$=1062.1, $[M+Na]^+$=1084.7

实施例 4：化合物 E4 的合成



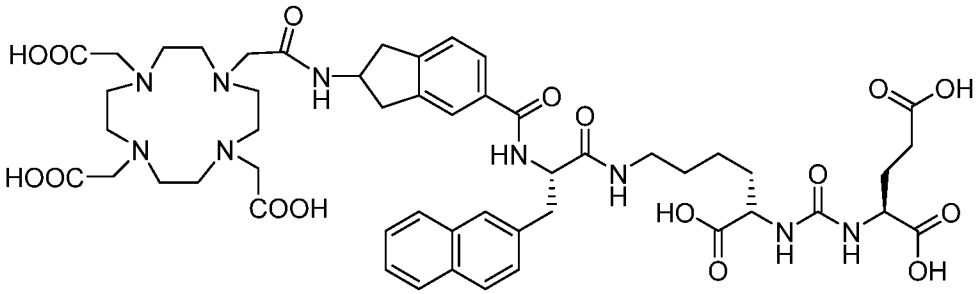
使用通用合成方法 C 得到化合物 E4；

实施例 5：化合物 E5 的合成



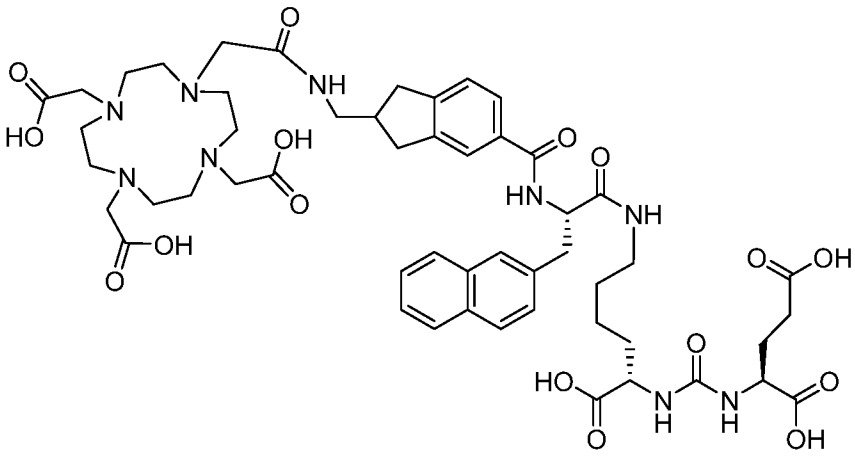
使用通用合成方法 D 得到化合物 E5；MS: $[M+1]^+$=1027.6, $[M+Na]^+$=1049.8

实施例 6：化合物 E6 的合成



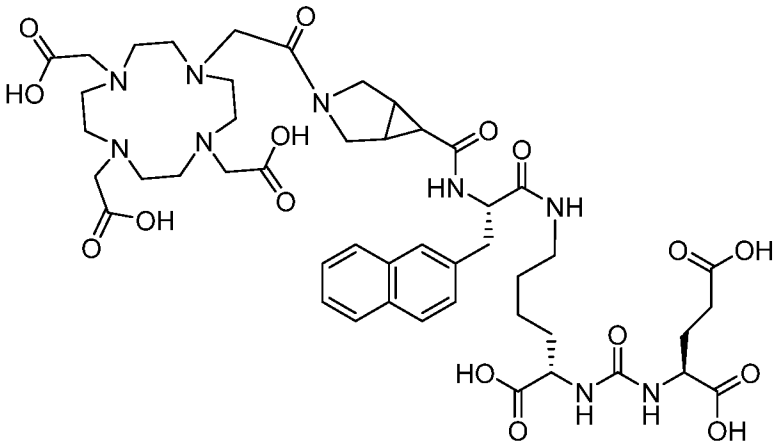
使用通用合成方法 C，D 均可得到化合物 E6；MS: $[M+1]^+$=1063.5, $[M+Na]^+$=1085.4

实施例 7：化合物 E7 的合成



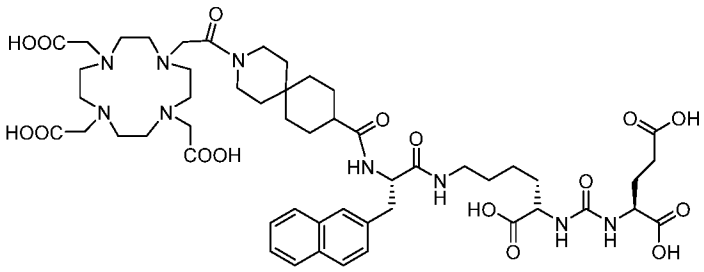
使用通用合成方法 D 得到化合物 E7；MS: $[M + 1]^+ = 1077.2$

实施例 8：化合物 E8 的合成



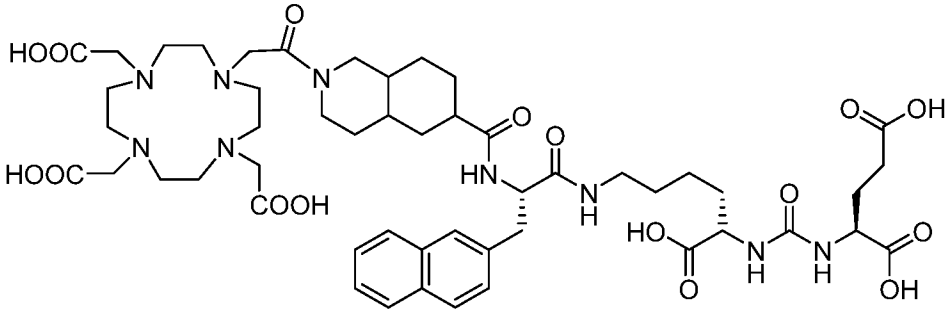
使用通用合成方法 D 得到化合物 E8；MS: $[M + 1]^+ = 1013.07$

实施例 9：化合物 E9 的合成



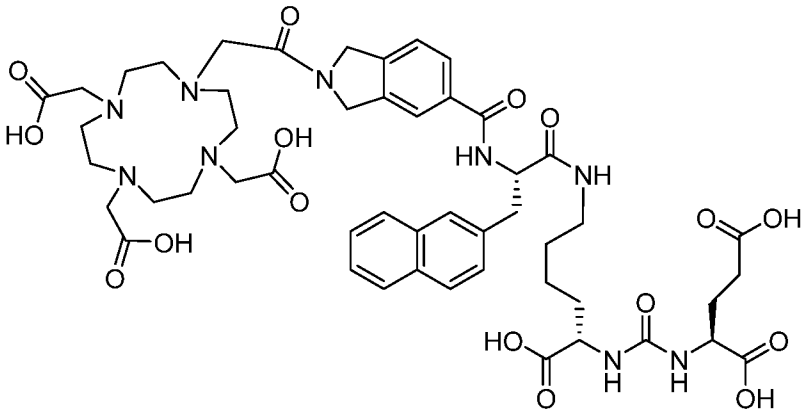
使用通用合成方法 D 得到化合物 E9；MS: $[M+1]^+ =1084.2$, $[M+Na]^+ =1105.3$

实施例 10: 化合物 E10 的合成



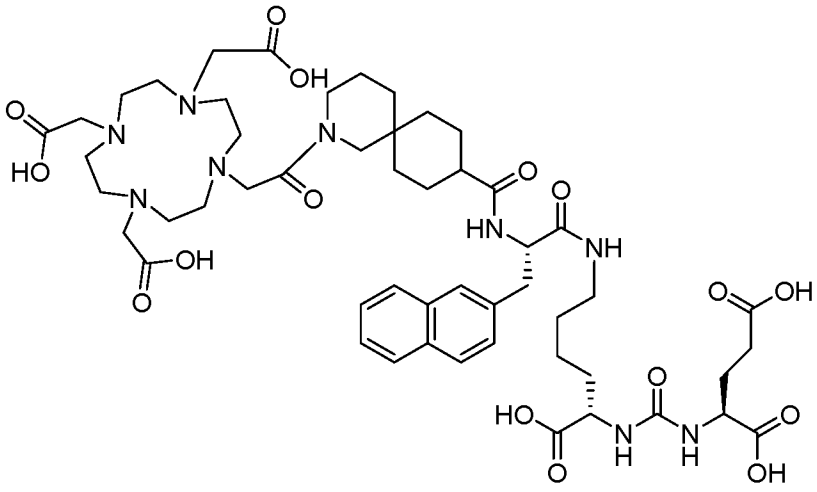
使用通用合成方法 D 得到化合物 E10: MS：$[M+1]^+ = 1069.5$, $[M+Na]^+ = 1090.5$

实施例 11：化合物 E11 的合成



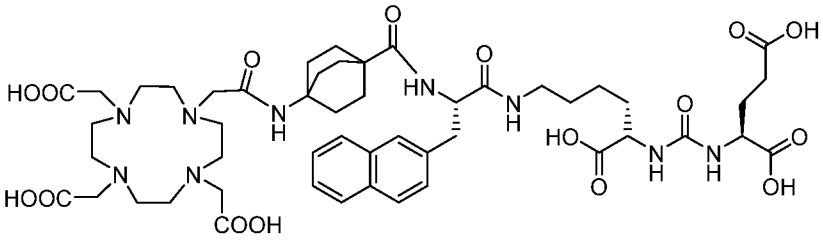
使用通用合成方法 C 得到化合物 E11；MS: $[M + 1]^+ = 1048.4$

实施例 E12：化合物 E12 的合成



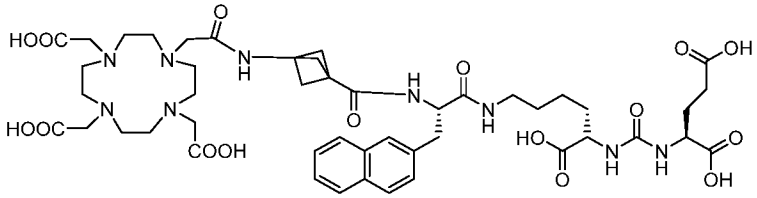
使用通用合成方法 D 得到化合物 E12；MS: $[M + 1]^+ = 1082.5$

实施例 13：化合物 E13 的合成



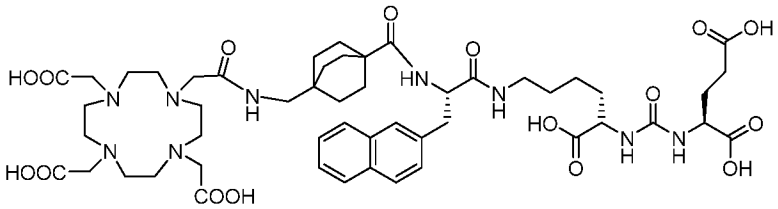
使用通用合成方法 D 得到化合物 E13；MS: $[M+1]^+$=1055.2, $[M+Na]^+$=1076.5

实施例 14：化合物 E14 的合成



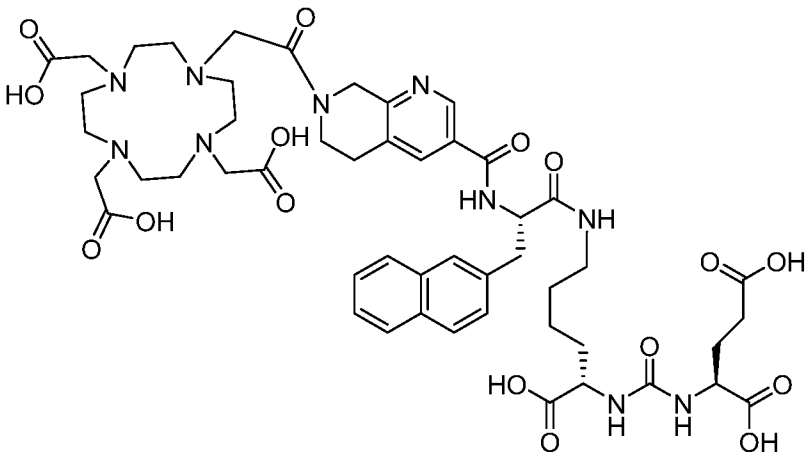
使用通用合成方法 D 得到化合物 E14；MS: $[M+1]^+$=1013.1, $[M+Na]^+$=1034.4

实施例 15：化合物 E15 的合成



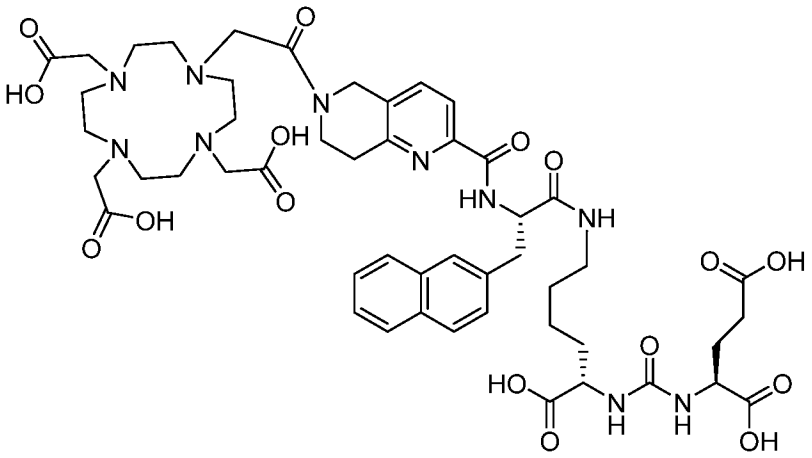
使用通用合成方法 D 得到化合物 E15；MS: $[M+1]^+$=1069.1, $[M+Na]^+$=1090.5

实施例 16：化合物 E16 的合成



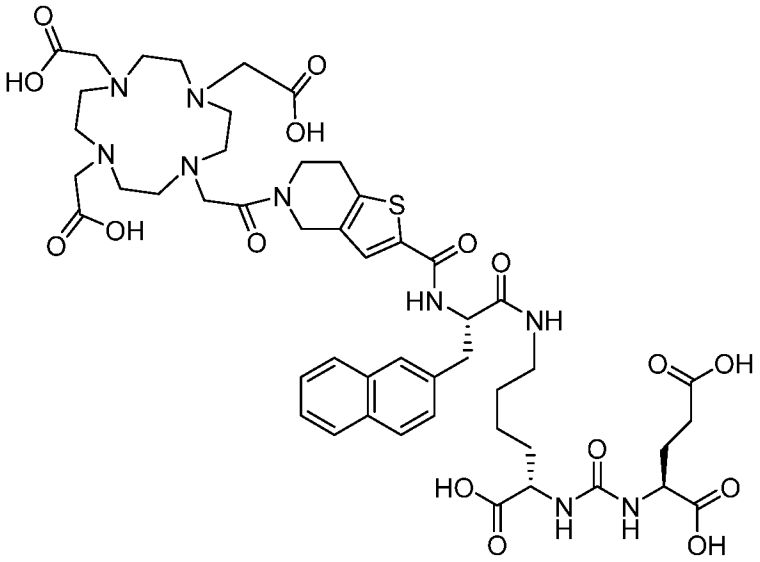
使用通用合成方法 D 得到化合物 E16；MS: $[M + 1]^+$ = 1063.4

实施例 17：化合物 E17 的合成



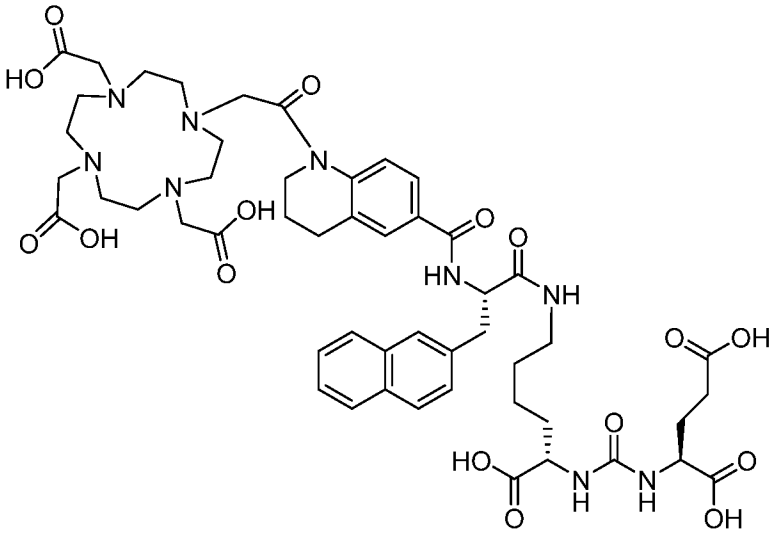
使用通用合成方法 C 得到化合物 E17；MS: $[M+1]^+ = 1063.5$

实施例 18：化合物 E18 的合成



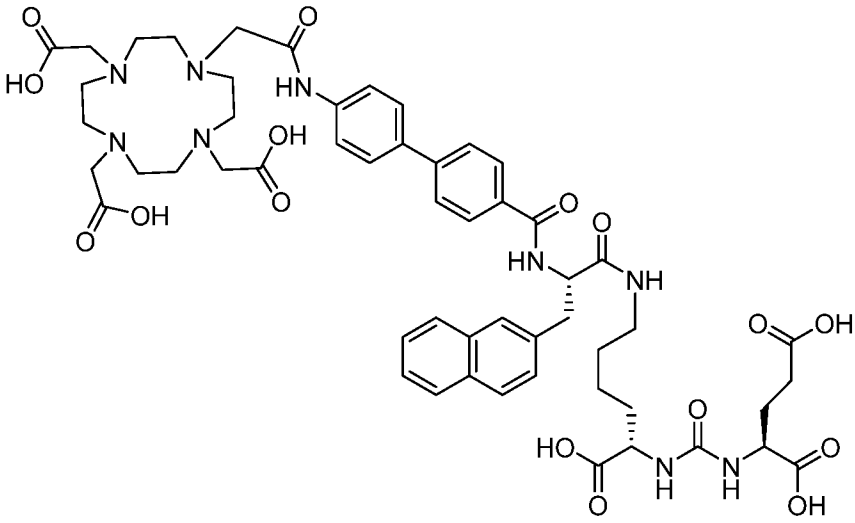
使用通用合成方法 C 得到化合物 E18；MS: $[M+1]^+ = 1068.6$

实施例 19: 化合物 E19 的合成



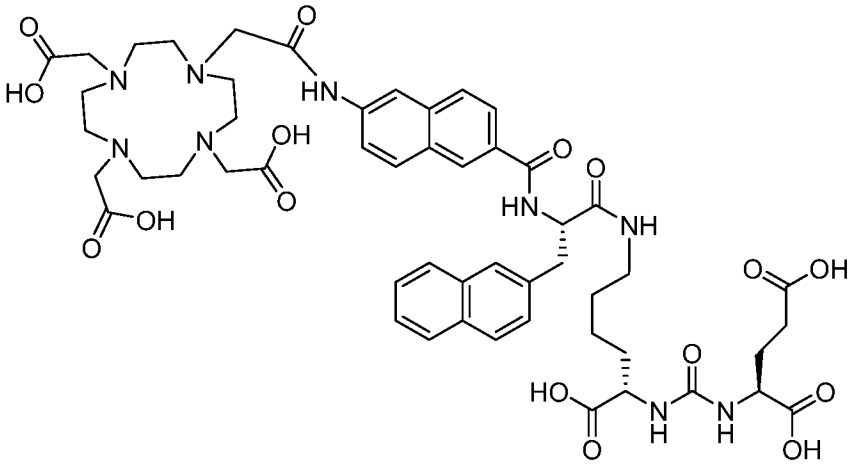
使用通用合成方法 D 得到化合物 E19；MS: $[M + 1]^+ = 1063.2$

实施例 20：化合物 E20 的合成



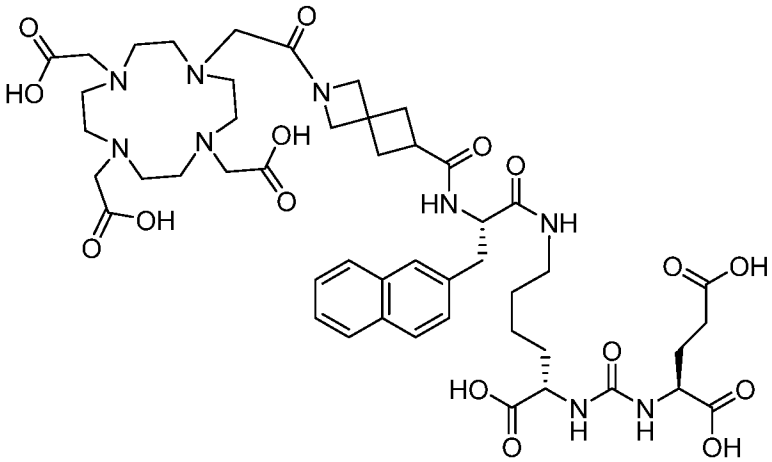
使用通用合成方法 D 得到化合物 E20；MS: $[M + 1]^+ = 1099.4$

实施例 21：化合物 E21 的合成



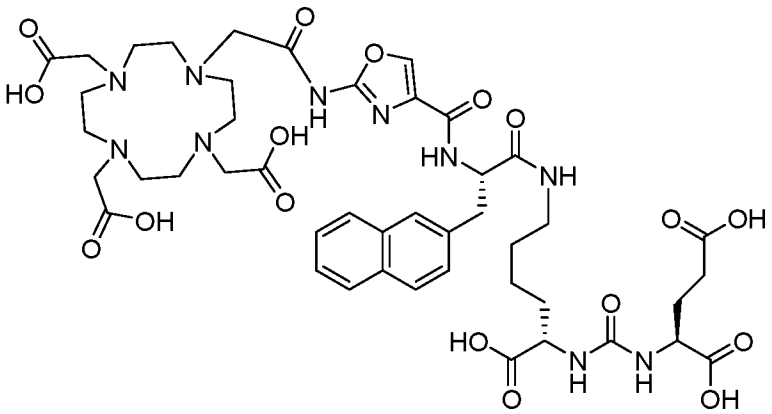
使用通用合成方法 D 得到化合物 E21；MS: $[M+1]^+ = 1073.5$

实施例 22：化合物 E22 的合成



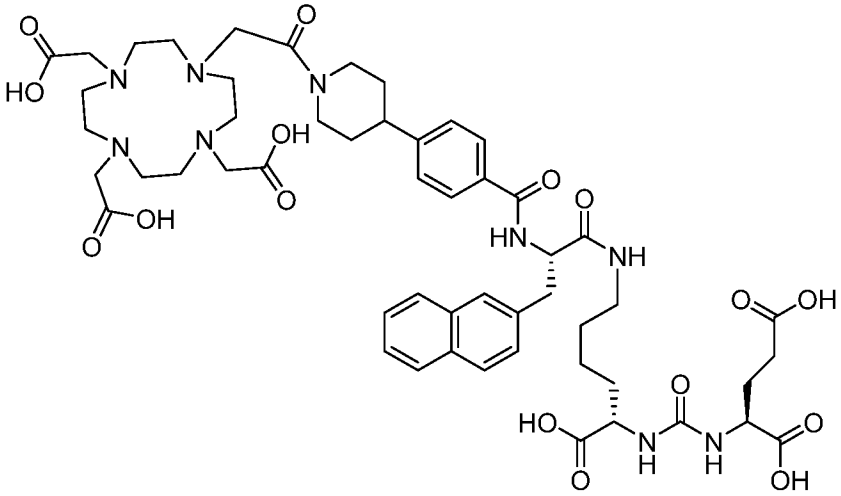
使用通用合成方法 D 得到化合物 E22；MS: $[M+1]^+ = 1026.5$

实施例 23：化合物 E23 的合成



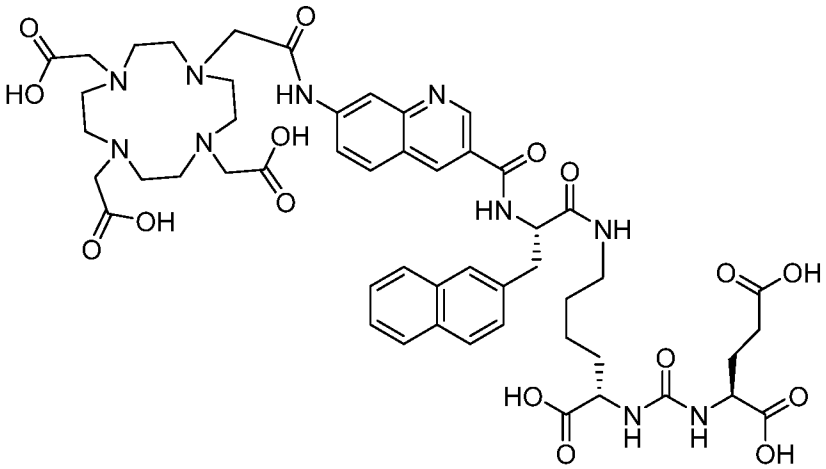
使用通用合成方法 C 得到化合物 E23；MS: $[M+1]^+ = 1014.1$

实施例 24：化合物 E24 的合成



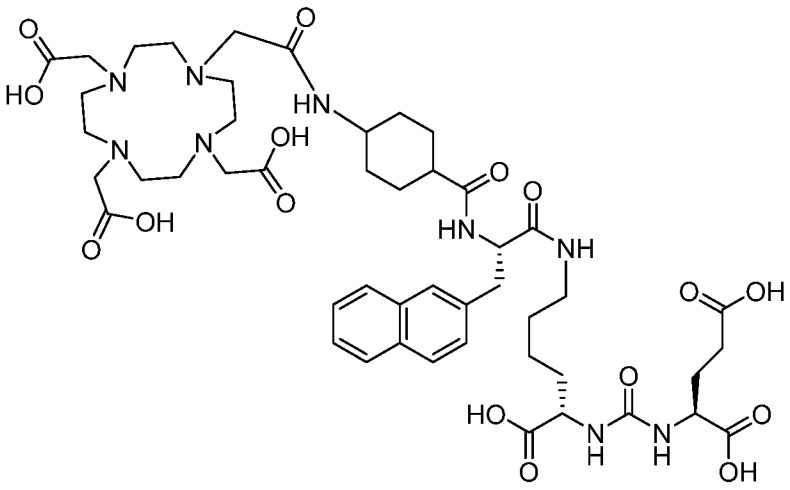
使用通用合成方法 C 得到化合物 E24；MS: $[M+1]^+ = 1090.5$

实施例 25：化合物 E25 的合成



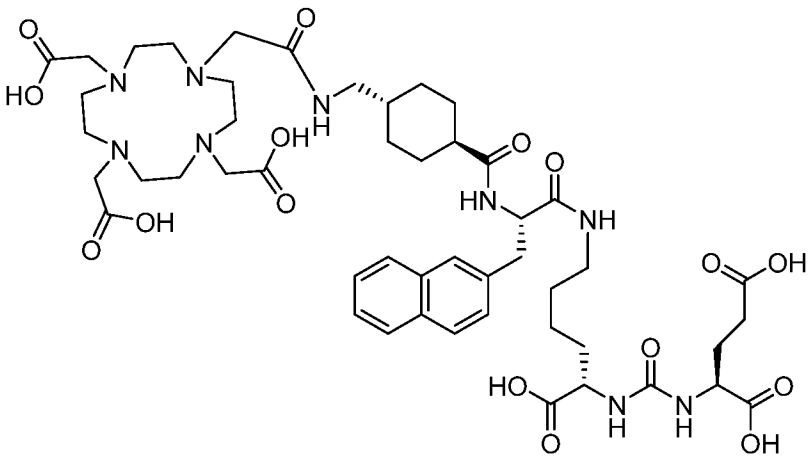
使用通用合成方法 D 得到化合物 E25；MS: $[M+1]^+ = 1073.5$

实施例 E26：化合物 E26 的合成



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

实施例 27： 参比化合物 PSMA-617 的合成



PSMA-617

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

所有化合物的制备方法及表征总结如表 1 所示

表 1 合成化合物方法及表征

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

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

[1]表示采用 LCMS 检测方法 1

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

[2]表示采用 LCMS 检测方法 2

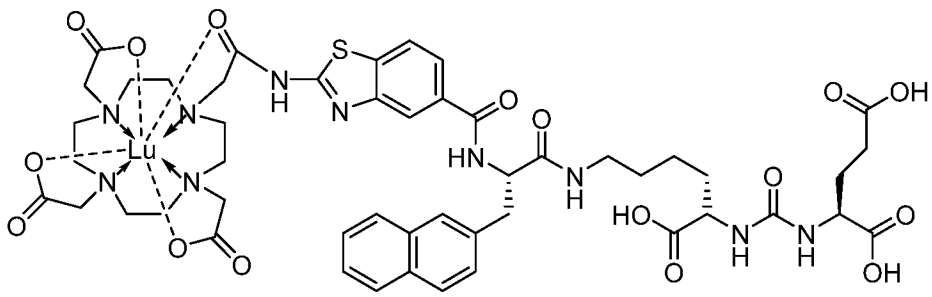
LCMS 检测方法 2，化合物的表征由 MS 来进行，而其纯度则由分析型高效液相色谱仪（Agela C18-10 × 250 mm, 流速：每分钟 1 毫升）测试，流动相 A 为(含 0.05 %三氟乙酸，2 %乙腈的水溶液)，流动相 B 为 90%乙腈水溶液，（25 分钟内从 0%B 到 100%B）。

[3]表示采用 LCMS 检测方法 3

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

动相 B 为 90%乙腈水溶液，（35 分钟内从 8%B 到 43%B），检测器波长为 220nm。

实施例 28：金属络合物 ^{177}Lu-E1 合成



177Lu-E1

通用合成方法 E：

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

2）分别称量前体化合物 **E1**（1mg），分别加入 1000μL 的醋酸钠溶液，充分溶解后得 1μg/μL 的前体溶液。取前体溶液 10μL（10μg），再加入 240μL 的醋酸钠溶液稀释。然后分别加入 250μCi 的 $^{177}LuCl_3$ 溶液，混匀后置于 95℃的反应器上反应 30min，使用 C18 Sep-Pak 进行纯化。

3）称取 EDTA 钠盐 0.5g，加入 50mL 生理盐水，充分溶解，得 1%EDTA 钠盐水溶液。取 $^{177}LuCl_3$ 溶液 2μL，点在瞬时薄层色谱层析硅胶板上距底部 1cm 处，吹干。取反应后的溶液 2μL，点在瞬时薄层色谱层析硅胶板距上底部 1cm 处，吹干。以 0.5mL 的 1%EDTA 钠盐溶液为展开剂，将硅胶板底部置于玻璃试管的展开剂中，硅胶板底部伸入展开剂液面不超过 5mm。盖上橡胶塞，待展开剂展开至 9-10cm 时取出硅胶板，吹干。γ 扫描仪扫描硅胶板，对比 $^{177}LuCl_3$ 溶液和反应后的溶液，通过峰面积计算放化纯度和标记率。

如表 2 所示，$^{177}LuCl_3$ 溶液在展开剂中展开至硅胶板顶部。

表 2 ：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 2400 Counts

平均背景: 0 Counts

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

表 3 ：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

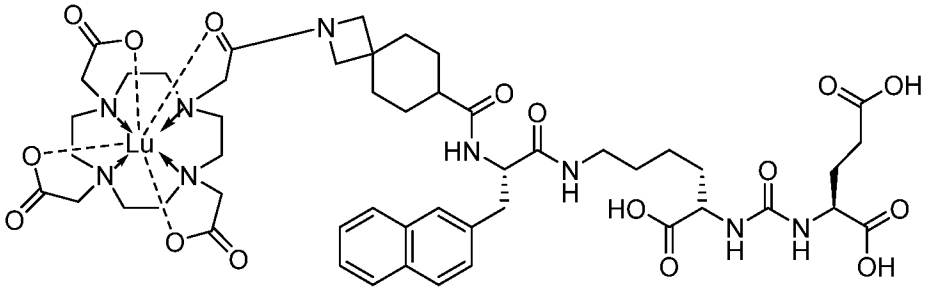
名称	开始 (mm)	结束 (mm)	比移值 (RF)	面积 (Counts)	%ROI (%)	%总占比 (%)

区域 1	10.6	30.8	0.163	2386	100.00	96.91
1 峰				2386	100.00	96.91

总面积: 2462 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 29：金属络合物 ^{177}Lu-E2 的合成



177Lu-E2

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

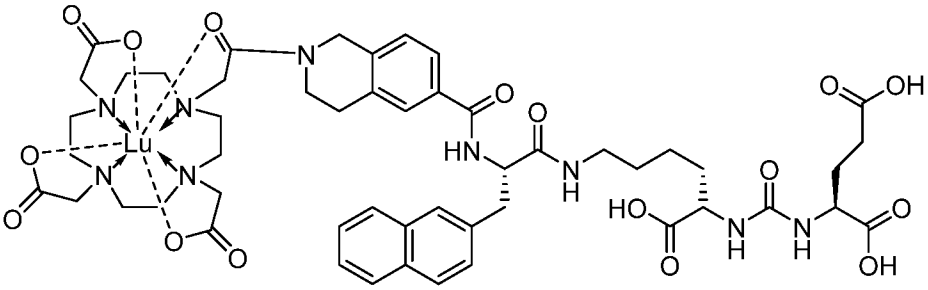
表 4 ：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 3456 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 30：金属络合物 ^{177}Lu-E3 的合成



177Lu-E3

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

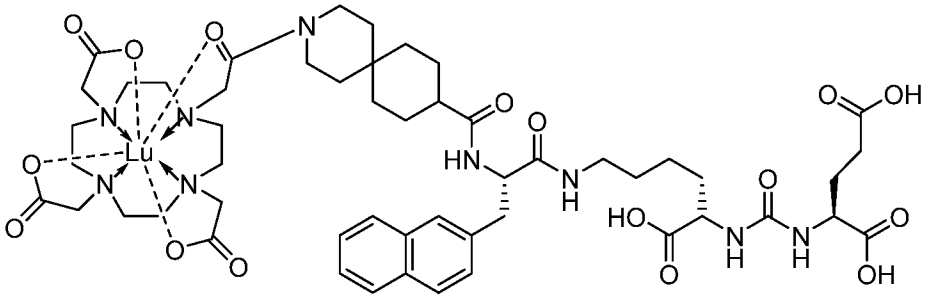
表 5：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 4501 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 31：金属络合物 ^{177}Lu-E9 的合成



177Lu-E9

使用通用合成方法 E，得到放化纯为 98.4%的 ^{177}Lu-E9 如表 6 所示，标记率为 100%。

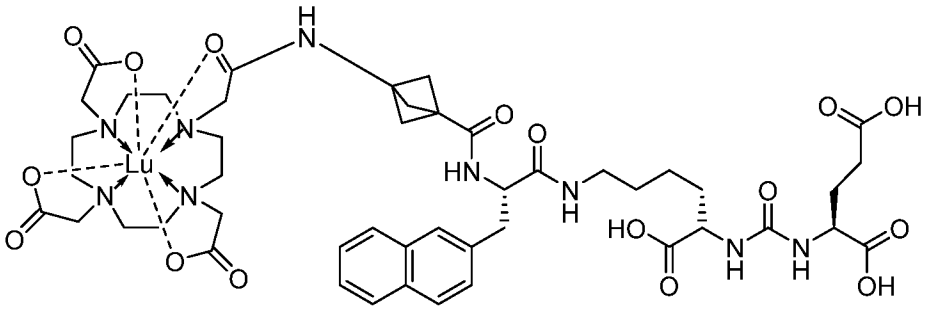
表 6：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 5103 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 32：金属络合物 ^{177}Lu-E14 的合成



177Lu-E14

使用通用合成方法 E，得到放化纯为 98.5%的 ^{177}Lu-E14 如表 7 所示，标记率为 100%。

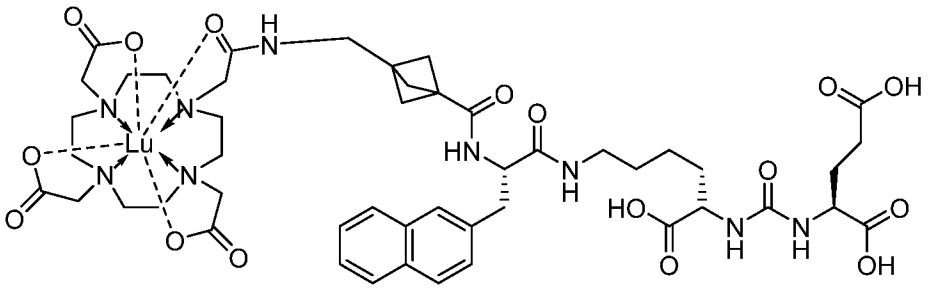
表 7：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 5782 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 33：金属络合物 ^{177}Lu-E5 的合成



177Lu-E5

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

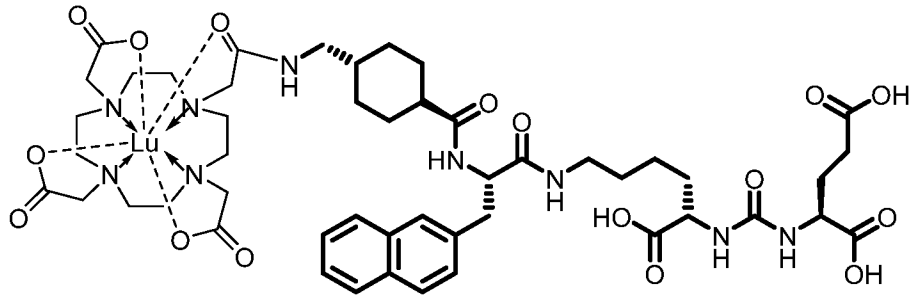
表 8 ：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 23725 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 34：金属络合物 ^{177}Lu-PSMA-617 的合成



177Lu-PSMA 617

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

表 9 ：区域: ^{177}Lu 检测器: PMT

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

总面积: 12855 Counts

平均背景: 0 Counts

实施例 35：化合物 ^{68}Ga 的标记实验

将所选择的 E 系列化合物用 DMSO 溶解，制成为 1 mg/mL 的溶液，取出部分并用 PBS 稀释为浓

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

效果例 1　PSMA 阳性细胞 LNCap 对标记后化合物摄取实验

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

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

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

效果例 2　^{177}Lu 标记络合物在 SD 大鼠体内的代谢实验

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

标记后的化合物在 SD 大鼠体内的代谢情况如下表所示：

化合物	大鼠编号	0.083333333 h（cpm）	0.5 h（cpm）	1 h（cpm）	2 h（cpm）	4 h（cpm）	8 h（cpm）	24 h（cpm）

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

效果例 3 SPECT 影像

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

表 10

^{177}Lu-E3	1h	4h	8h	1d	3d
	Averaged	Averaged	Averaged	Averaged	Averaged

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

表 11

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

效果实施例 4. 化合物与 PSMA 蛋白 in vitro 结和力测试：

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

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

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

表 12 化合物对 PSMA 蛋白结合力

化合物	pK_D
E1	-
E2	9.64
E3	9.26
E4	9.57

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

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

效果实施例 5. 细胞结合及内吞实验：

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

洗涤 2 次，收集氢氧化钠(0.5mL)和 PBS(0.5mL×2)溶液，测定摄取计数。

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

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

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

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

效果实施例 6. E 系列化合物特异性实验

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

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

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

效果实施例 7. cLogP 的测定

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

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

效果实施例 8. E 化合物与血浆蛋白（PPB）结合实验

取 3 个 EP 管，每管中分别加入血浆 0.2 mL 和 50μL 的 177Lu 标记化合物，在 37℃恒温器中温育 10 min 后，取出分别加入到超滤管中，把超滤管在 13000rpm 离心 45 min，然后加入 50 μL 生理盐水，继续离心 15min。然后测量各管套管和滤过液的每分钟放射性计数， 并计算 PPB，记录 3 管的均值。PPB=[(上层计数-本底计数）]/(下清计数+上层计数-2*本底计数)]*100。

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

效果实施例 9. E 系列化合物的生物分布:

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

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

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

PSMA 阳性荷瘤小鼠组织分布：将 6-9 周左右的（nod scid）小鼠 （江苏华景分子影像与药物研究院有限公司）用 5x10^6 细胞的 22rv1(在 50%基质胶中，康宁)皮下接种在动物右侧肩部。待肿瘤生长至约 150-350mm^3 的尺寸时，将 ^{177}Lu-E3 放射性标记化合物从小鼠的尾部静脉注入（约 7.4MBq/鼠，比活度为：22423.82 KBq/μg），动物给药后分别在 0.25、0.5、1、6、24、72、144、168h 使用二氧化碳吸入的方式对动物进行安乐死，安乐死后采集动物血液和脏器（血、肝、脾、肺、心、肌肉、胰腺、睾丸、肿瘤）。

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

经静脉给药后，^{177}Lu-E3 快速分布到荷瘤小鼠的各个器官，在血液中的清除速率较快，且是

经肾脏代谢排出体外。^{177}Lu-E3 在肿瘤里的摄取在给药 2 小时后达到最高，随后随时间而递减，但即使 7 天后，肿瘤中仍含有较高的药物浓度，另外，在非靶向器官中摄取量始终较低且很快被代谢出体内。

效果实施例 10.

将 4-5 周左右的（balb/c nude, 北京维通利华）小鼠用 5x106 细胞的 22rv1(在 50%基质胶中，康宁)在动物右侧肩胛骨皮下接种。待肿瘤生长至约 150-350mm3 的尺寸时，用异氟烷麻醉后，将 177Lu-PSMA-617, 177Lu-E3, 177Lu-E4, 177Lu-E8, 177Lu-E16, 177Lu-E18, 177Lu-E24 放射性标记化合物分别从小鼠的尾部静脉注入（约 7.4MBq/鼠，比活度为：22423.82 KBq/μg），随后分别在 1h, 5h, 24h, 48h 和 72h 用小动物 SPECT-CT 成像系统（U-SPECT+/CT, MI Labs）进行 SPECT 成像，177Lu-PSMA-617 如图 9，177Lu-E3 如图 10，177Lu-E4 如图 11, 177Lu-E8 如图 12, 177Lu-E16 如图 13, 177Lu-E8 如图 14, 177Lu-E24 如图 15。影像实验的结果显示这些 ^{177}Lu 标记的 E 化合物经动物尾部静脉进入动物体内后，可快速分布到动物的各个器官并被快速代谢出体内，其代谢的主要途径是经肾脏来完成的，其中 ^{177}Lu-E8，^{177}Lu-E16，^{177}Lu-E24 在动物体内及表达 PSMA 的肿瘤上的滞留时间均较短，1 个小时后，这些化合物基本被代谢掉。而与 ^{177}Lu-PSMA-617 相比，^{177}Lu-E3，^{177}Lu-E4，^{177}Lu-E8 在进入动物体内也可被快速代谢，除了在 PSMA 表达的肿瘤上有较高的吸收外，在其他器官上均与背景相似，^{177}Lu-E3 和 ^{177}Lu-E18 在 72 小时后在表达 PSMA 肿瘤上仍表现出较高的特异性吸收。

效果实施例 11

将 4-5 周左右的（nod scid, 江苏华景分子影像与药物研究院有限公司）小鼠用 1x10^6 细胞的 22rv1(在 50%基质胶中，康宁)在动物右侧肩胛骨皮下接种。待肿瘤生长至实验要求的尺寸时，将动物按肿瘤体积随机分配到 5 个实验组中，每组 7 只，对动物体重和肿瘤大小进行测量，分组当天按 control 组（生理盐水），组 1（^{177}Lu-PSMA-617 300mCi/只），组 2（^{177}Lu-PSMA-617 600mCi/只），组 3（^{177}Lu-E3 300mCi/只），组 4（^{177}Lu-E3 600mCi/只）开始给药，实验开始后每天进行一般健康和外观观察，在每个样品采样时间点前测量动物体重和肿瘤大小。在整个研究期间若发现任何异常观察结果都将需要被记录在原始数据中。动物体重结果如图 16，肿瘤大小结果如图 17 和表 13。

组别	受试品	肿瘤体积（mm^3）[a]			P[b]
		给药前	分组给药 第 19 天	TGI$_{TV}$ (%)	
G1	Control	126.09 ± 29.31	1,727.18±435.06	-	-
G2	300μCi（PSMA-617）	126.96 ± 29.56	1,480.09±446.83	15.49%	0.3547

G3	600μCi（PSMA-617）	127.86 ± 29.25	1,389.81±598.96	21.18%	0.2904
G4	300μCi（E3)	126.41 ± 26.77	590.66±103.97	71.00%	<0.0001
G5	600μCi（E3)	133.60 ± 35.46	447.12±47.84	80.42%	<0.0001

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

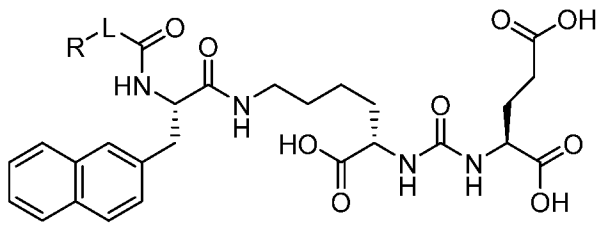
其中相对肿瘤抑制率以 TGI_{TV} (%) = [1-(T_i-T_0)/(V_i-V_0)]×100%来表示(T_i：治疗组在给药第 i 天的肿瘤体积均值， T_0：治疗组在给药第 0 天的肿瘤体积均值；V_i：溶剂对照组在给药第 i 天的肿瘤体积均值， V_0：溶剂对照组在给药第 0 天的肿瘤体积均值。

实验结果表明 ^{177}Lu-E3 在小鼠移植瘤模型上的药效提升显著，对比 ^{177}Lu-PSMA-617 的肿瘤抑制率的 15-21%，^{177}Lu-E3 的肿瘤生长抑制率达到了 71-80%。而且，用 ^{177}Lu-E3 处理的两组动物表现出在用药 10 天内两个剂量对肿瘤生长的抑制作用没有明显差别，对比两组 ^{177}Lu-E3 的数据有较明显的与剂量相关的差别，这种差别具有统计学上意义。这个实验结果表明在相同剂量下 ^{177}Lu-E3 比 ^{177}Lu-PSMA-617 具有更好的抑制表达 PSMA 的肿瘤生长作用，其高效的抑制作用可以降低其在使用时的药物剂量，这不仅降低了潜在的与放射性相关的药物毒性，同时也可以降低药物成本。

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

权利要求

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

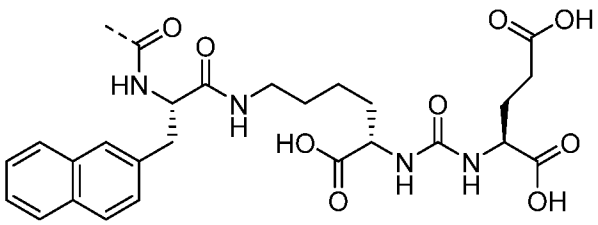


I

其中，L 为-L^1-L^2-或-L^3-L^4-L^5-；

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

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



相连；

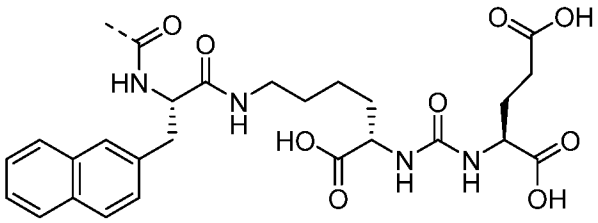
L^3 为-N(R^{3-1})-或-N(R^{3-2})-L^{3-1}-；所述的 L^3 通过 N 原子与 R 相连；

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

L^{3-1} 为 C_1~C_3 亚烷基；

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

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

芳环中，杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种；R^{5-1}、R^{5-2}、R^{5-3}和R^{5-4}独立地为F、Cl、Br或C_1~C_3烷基；所述的L^5与相连；当L^4为 3~6 元单环碳环时，L^3为-N(R^{3-1})-；

R 为含有放射性金属离子的基团或能够光学成像的基团。

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

（1）L^1中，所述的 5~12 元碳杂环为 6~11 元碳杂环；

（2）L^1中，所述的 5~12 元碳杂环为双环；

（3）L^1为稠环，其中与 R 直接相连的环不具备芳香性；

（4）L^1为单环；

（5）L^1中，所述的 5~12 元碳杂环为 3~6 元碳单杂环；

（6）L^1中，所述的 5~12 元碳杂环中，杂原子的数量为 1 个或 2 个；

（7）L^1中，所述的 5~12 元碳杂环中，杂原子为 N；

（8）L^1中，所述的 5~12 元杂芳中，杂原子的数量为 1 个或 2 个；

（9）L^1中，所述的 5~12 元杂芳环为 9~10 元杂芳环；

（10）L^1中，所述的 5~12 元杂芳环为双环；

（11）L^2中，所述的 5~12 元杂芳环为 9~10 元杂芳环；

（12）L^2中，所述的 5~12 元杂芳环为双环；

（14）L^2中，所述的 5~12 元杂芳环为稠环；

（15）L^2中，所述的杂芳环中，杂原子的数量为 2 个；

（16）L^2中，所述的杂芳环中，杂原子为 N 和/或 O；

（17）L^2中，所述的 6~14 元芳环为苯环或萘环；

（18）L^3为-NH-或-NH-CH_2-；

（19）所述的L^4通过 C 原子与L^3相连；

（20）L^4中，所述的 5~12 元桥环碳环为 5~8 元桥环碳环；

（21）L^4中，所述的 6~14 元芳环为 9~10 元芳环；

（22）L^4中，所述的 6~14 元芳环为双环；

（23）L^4中，所述的 6~14 元芳环为稠环；

（24）L^4中，所述的 5~12 元杂芳环为 5~10 元杂芳环；

（25）L^4中，所述的 5~12 元杂芳环为单环或双环；

（26）L^5中，所述的 6~14 元芳环为苯环或萘环

（27）所述的 C_1~C_3 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基；

（28）所述的含有放射性金属离子的基团由放射性金属离子与具有螯合金属离子功能的基团组成，所述的放射性金属离子与所述的具有螯合金属离子功能的基团螯合；

（29）L^1 为双环，其中与 R 直接相连的环不具备芳香性；

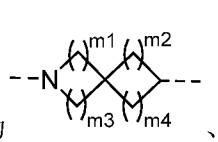
（30）所述的能够光学成像的基团为 cy3、cy5 或 cy7；

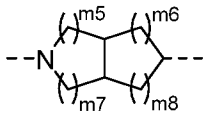
（31）所述的放射性金属离子为释放α、β或γ射线的放射性金属离子；

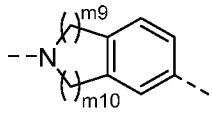
（32）所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个：1. PET 成像；2. SPECT 成像；3. 放射性治疗；

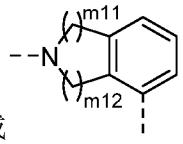
（33）所述的放射性金属离子具有下述作用中的一个或多个：1. 示踪；2. 递送；3. 成像；4. 治疗。

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

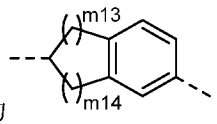
（1）L^1 为 

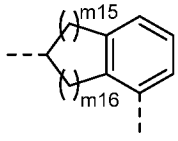
、

、

或

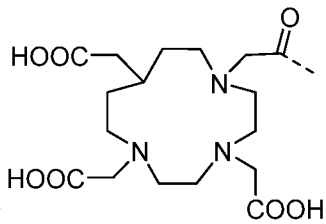
；其中，m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m9、m10、m11 和 m12 独立地为 0、1、2、3 或 4，m1+m3=1、2、3 或 4，m2+m4=1、2、3 或 4，m5+m7=0、1、2 或 3，m6+m8=0、1、2 或 3，m9+m10=0、1、2 或 3，m11+m12=0、1、2 或 3；

（2）L^4 为 

、

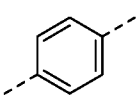
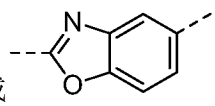
或

；其中，m13、m14、m15 和 m16 独立地为 0、1、2 或 3，m13+m14=0、1、2 或 3，m15+m16=0、1、2 或 3；o、p 和 q 独立地为 1 或 2；

（3）所述的具有螯合金属离子功能的基团为 

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

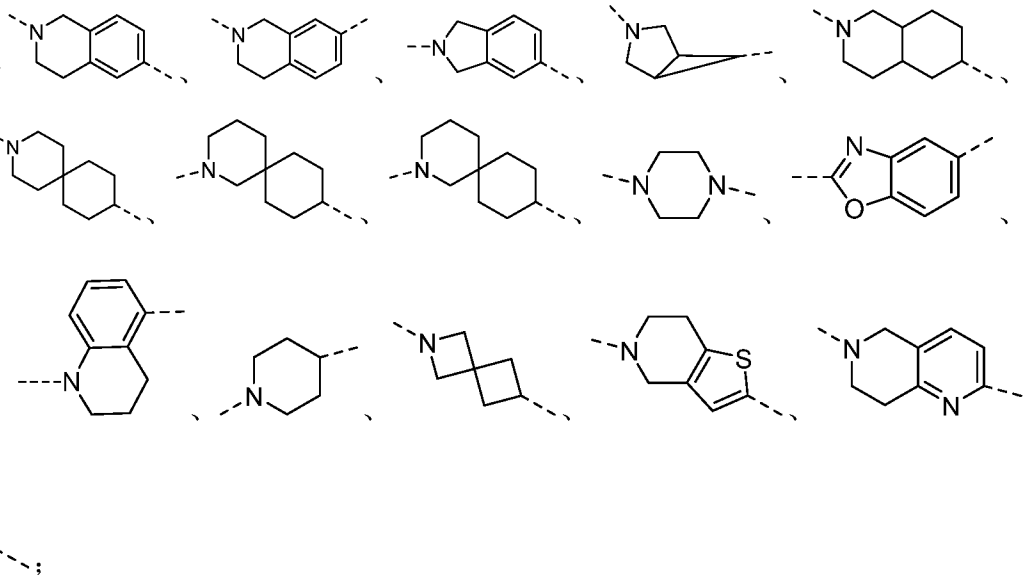
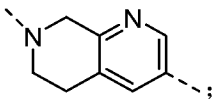
（4）所述的放射性金属离子为 ^{68}Ga、^{89}Zr、^{64}Cu、^{86}Y、^{99m}Tc、^{111}In、^{90}Y、^{67}Ga、^{177}Lu、^{211}At、^{153}Sm、^{186}Re、^{188}Re、^{67}Cu、^{212}Pb、^{225}Ac、^{213}Bi、^{223}Ra、^{212}Bi 或 ^{212}Pb；

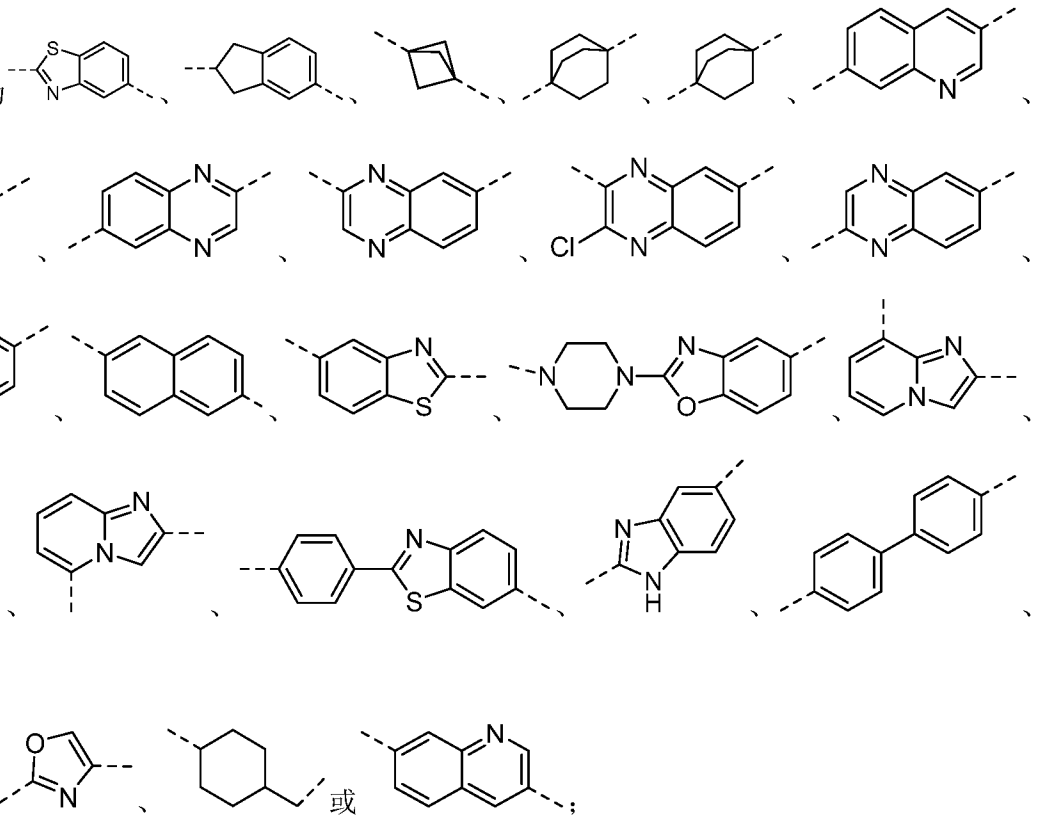
（5）L^2 为键 
或

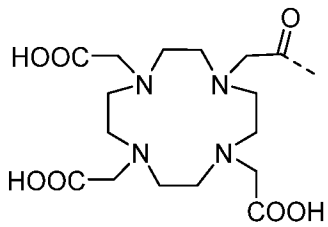
；

（6）L^5为键或苯环。

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

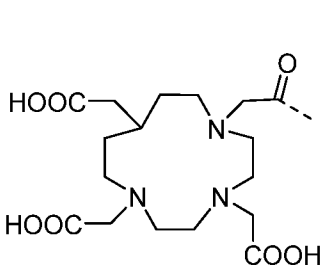
（1）L^1为 
或 ；

（2）L^4为 
或 ；

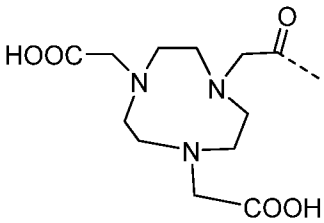


DOTA

（3）所述的具有螯合金属离子功能的基团为 、

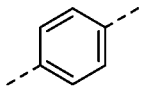
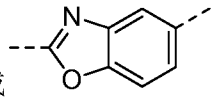


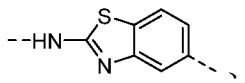
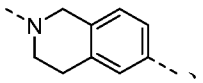
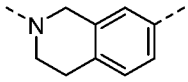
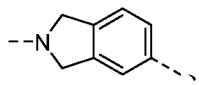
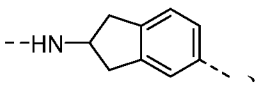
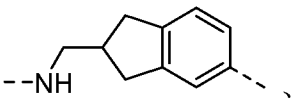
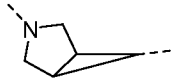
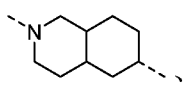
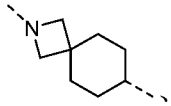
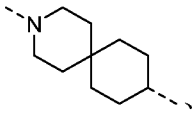
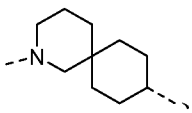
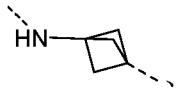
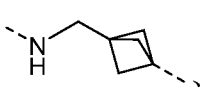
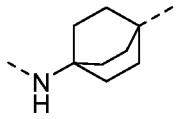
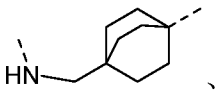
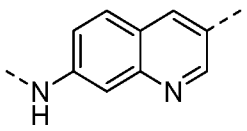
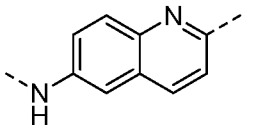
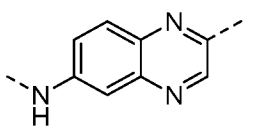
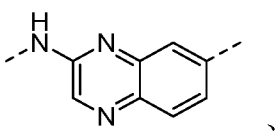
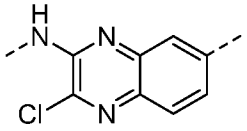
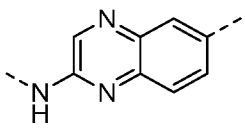
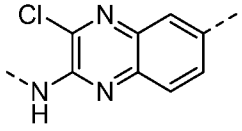
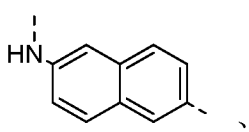
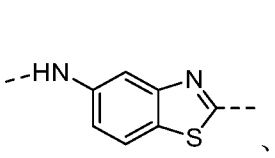
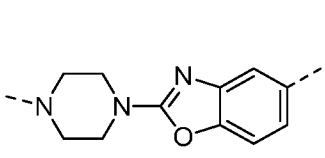
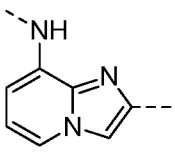
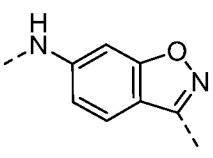
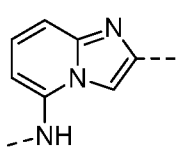
或

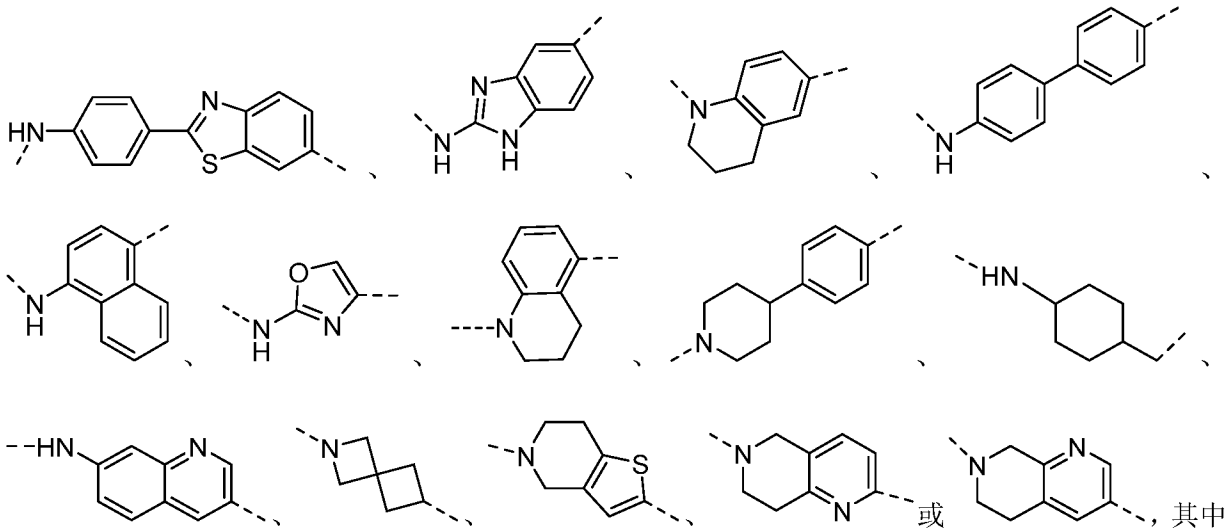


NOTA ；

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

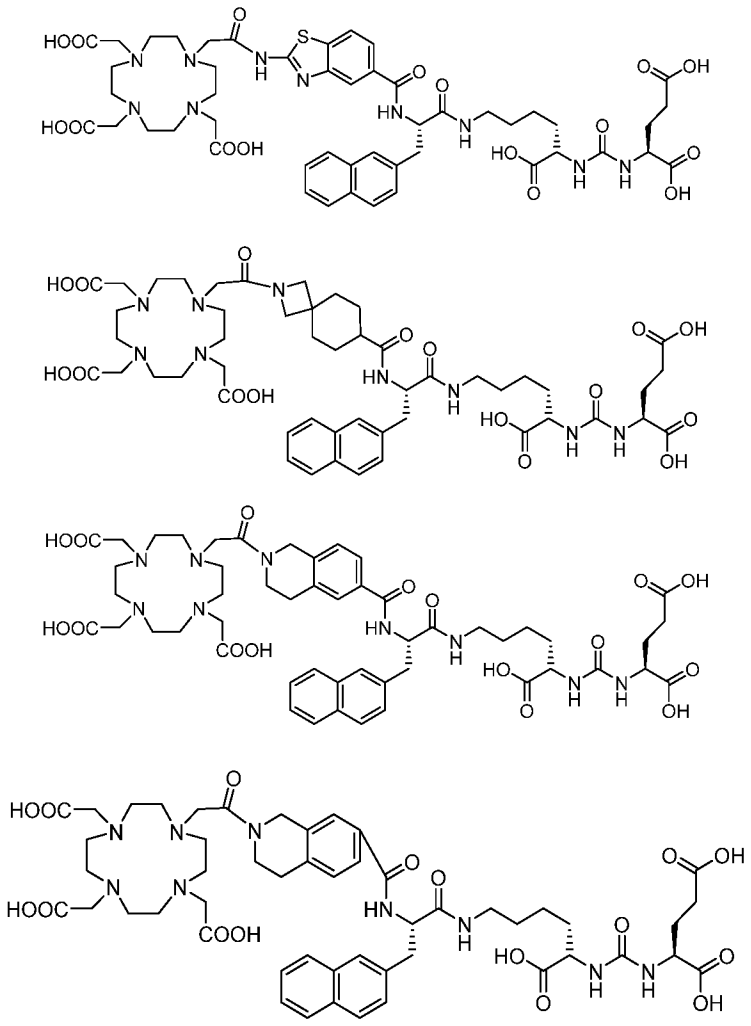
（5）L^2 为键、  或  ；

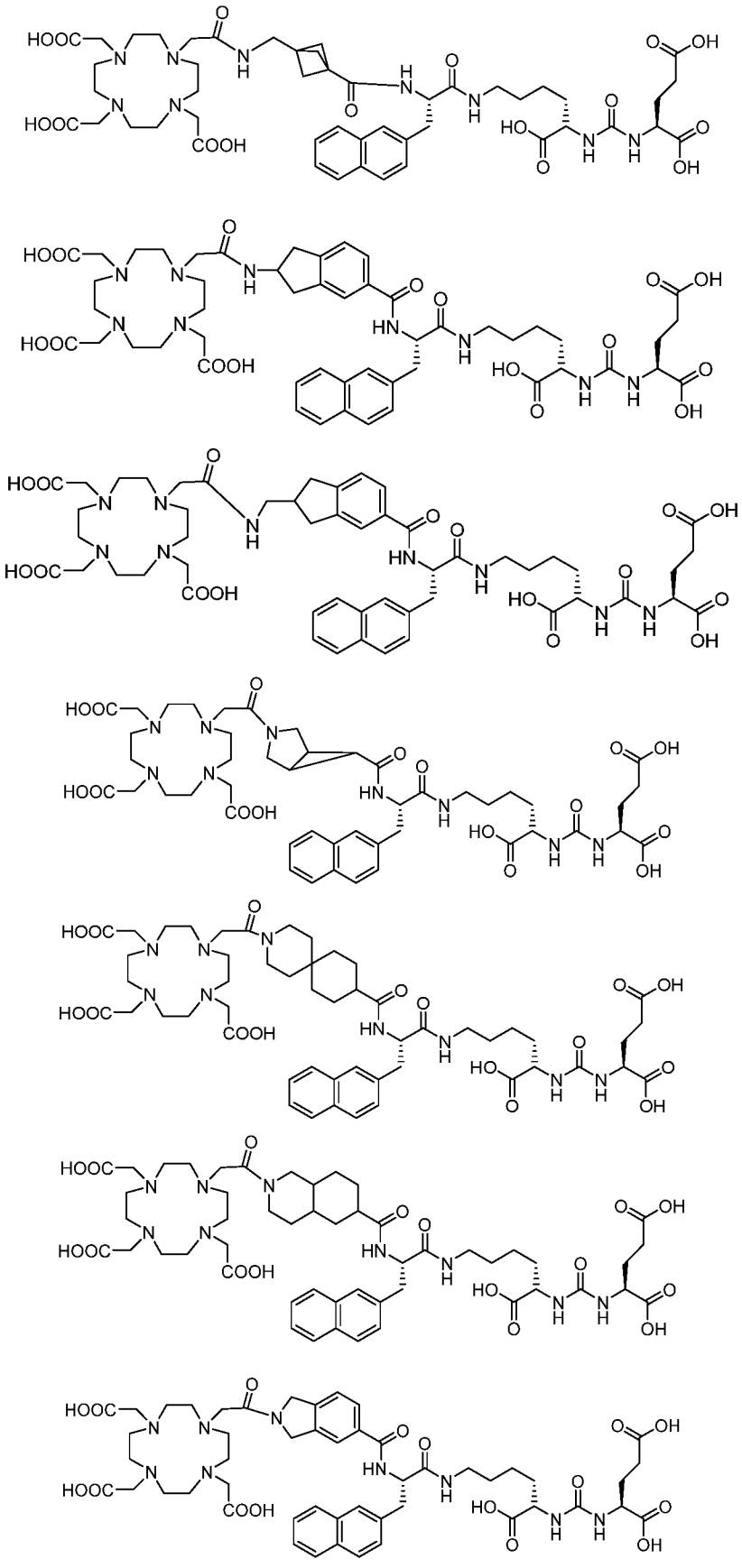
较佳地，L 为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

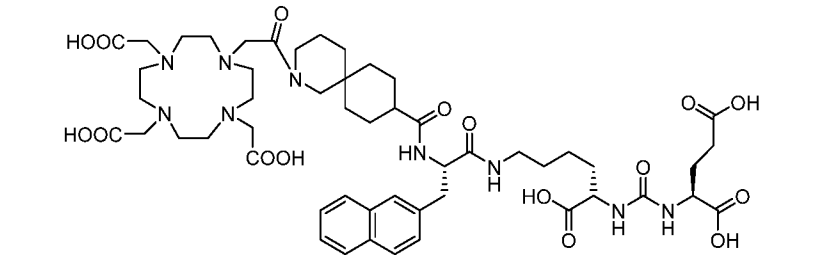


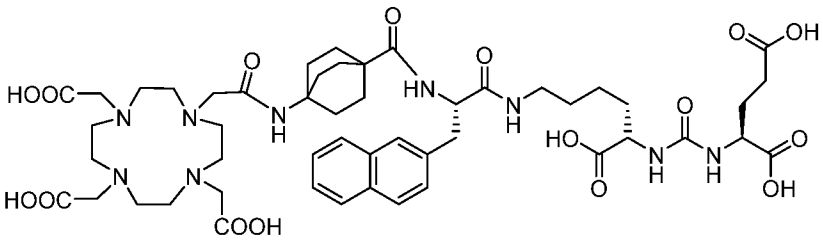
的 N 原子与 R 相连。

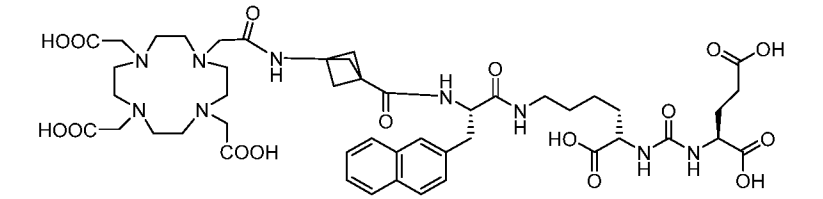
5. 如权利要求 1 所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物为化合物 **A** 与 $^{68}Ga^{3+}$螯合形成的化合物，所述的化合物 **A** 的结构如下任一所示：

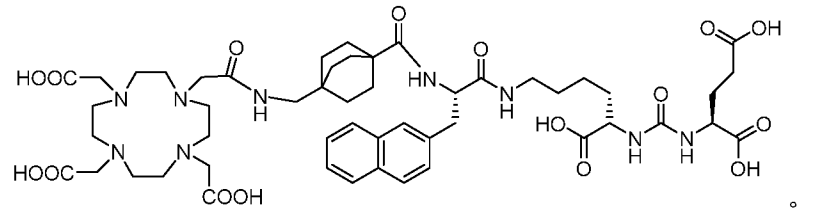






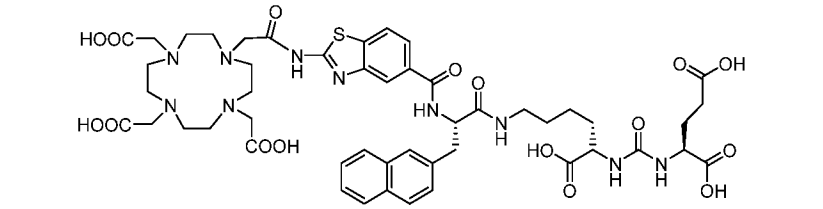


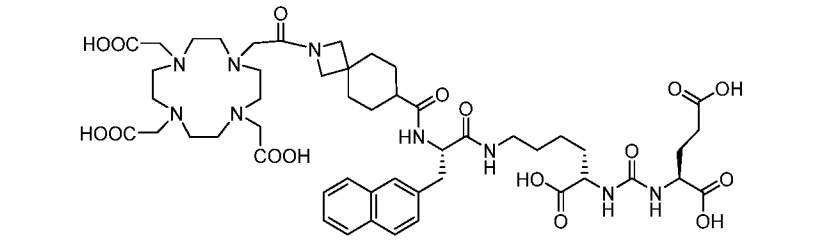


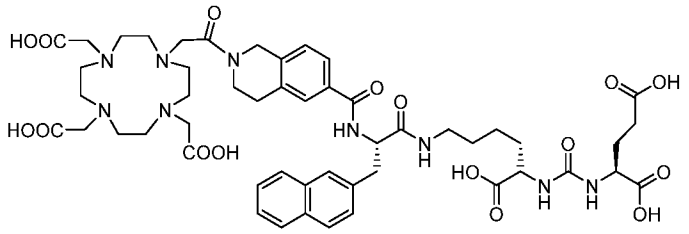


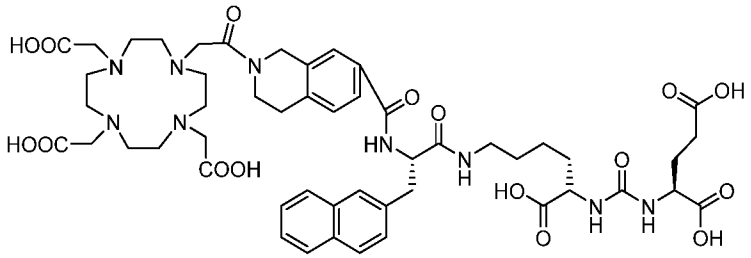
。

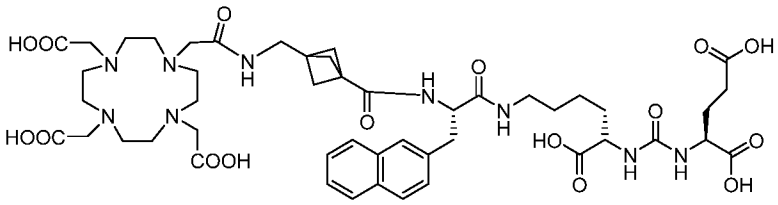
6. 如权利要求 1 所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物为化合物 **A** 与 $^{177}Lu^{3+}$螯合形成的化合物，所述的化合物 **A** 的结构如下任一所示：

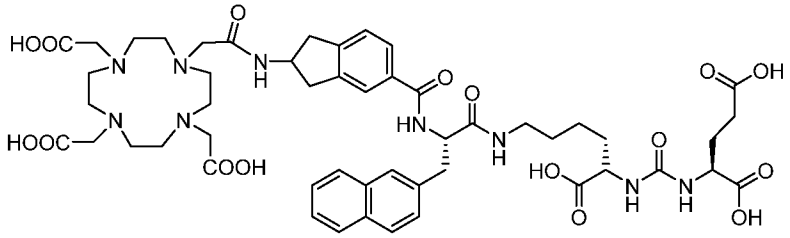


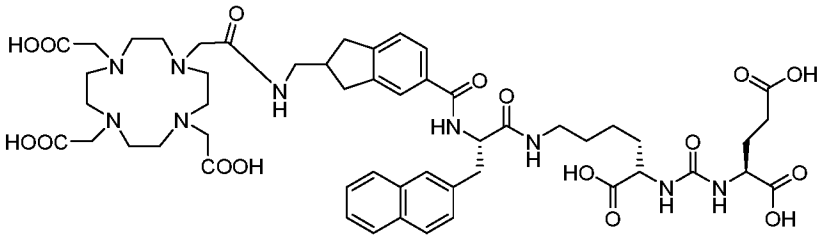


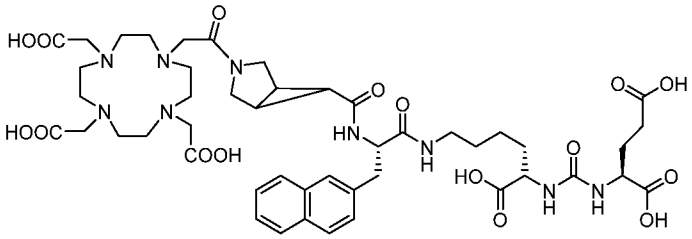


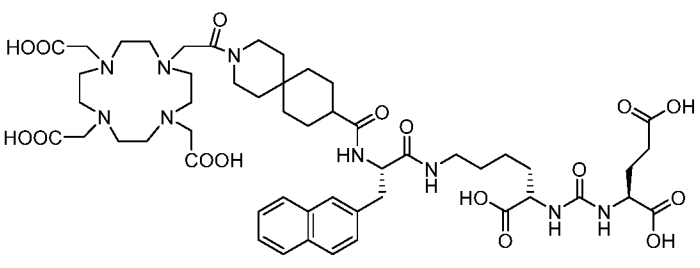


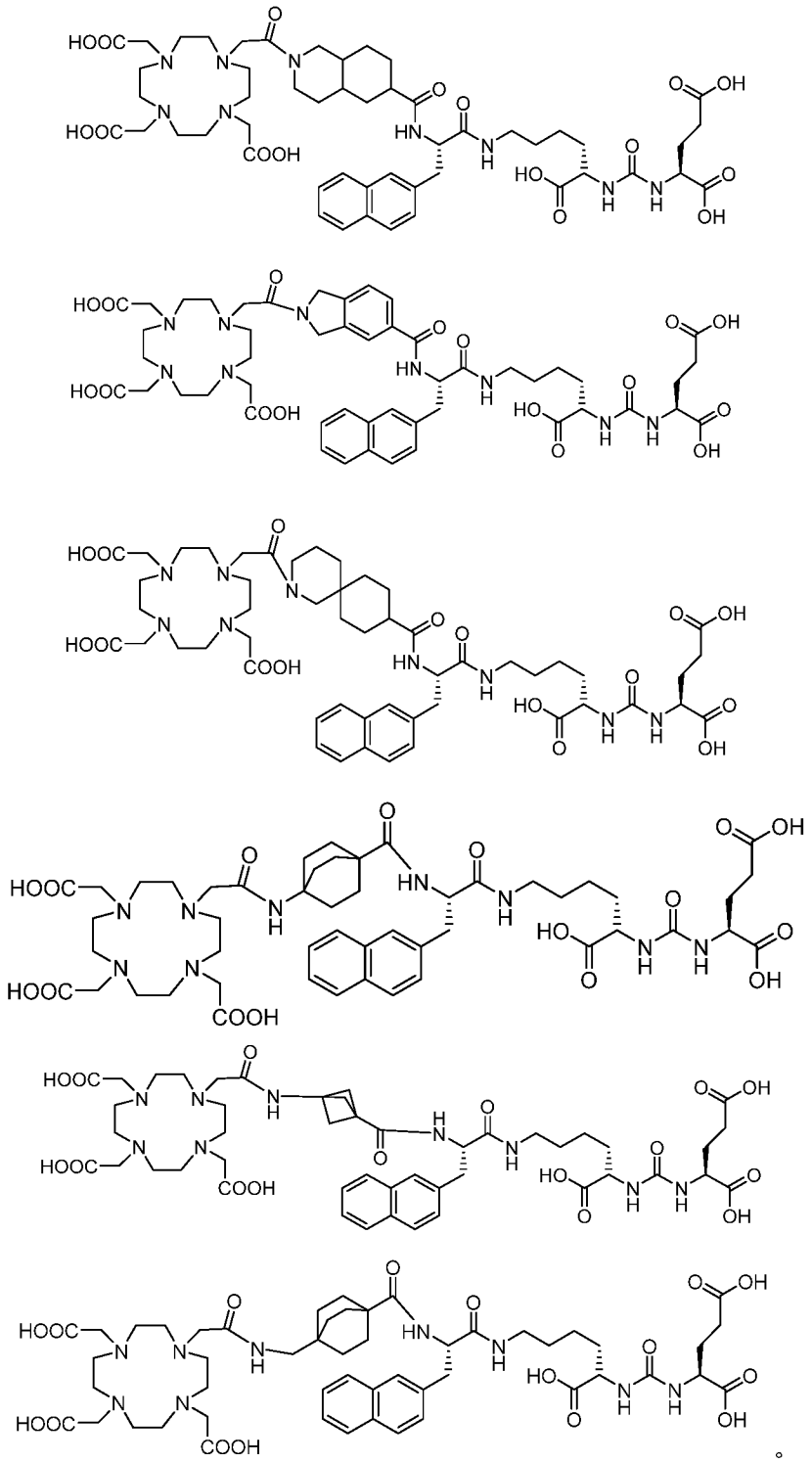




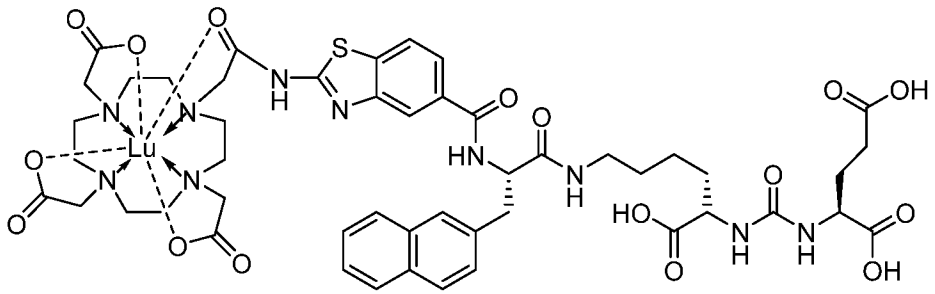




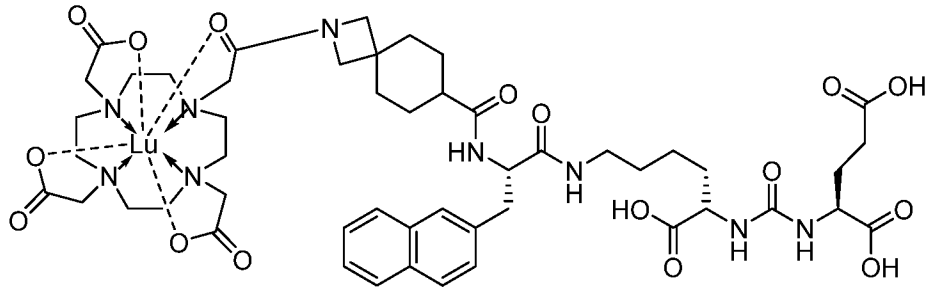




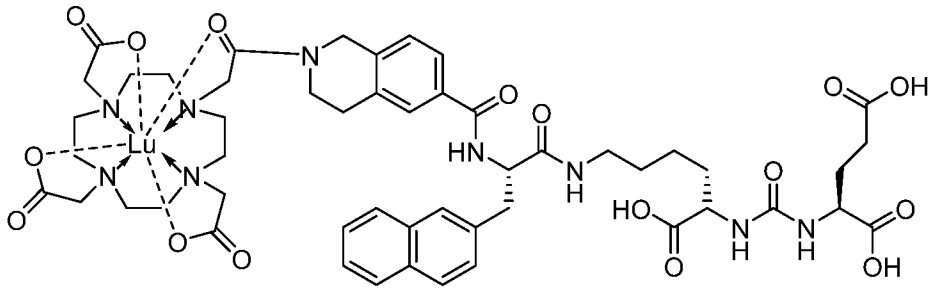
7. 如权利要求 1 所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物的结构如下任一所示：



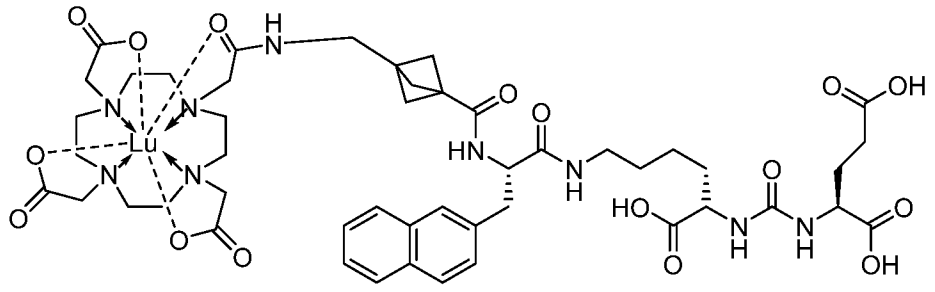
177Lu-E1



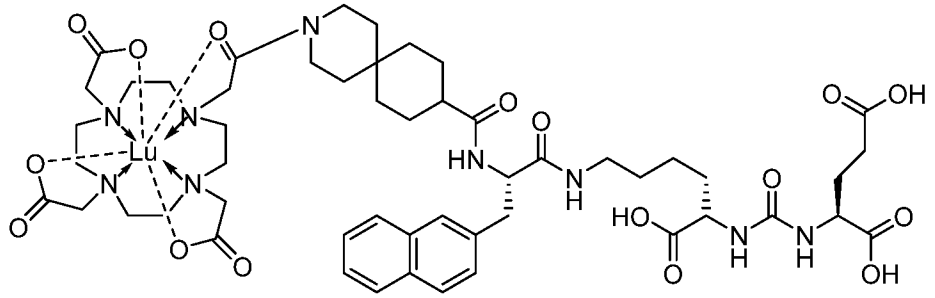
177Lu-E2



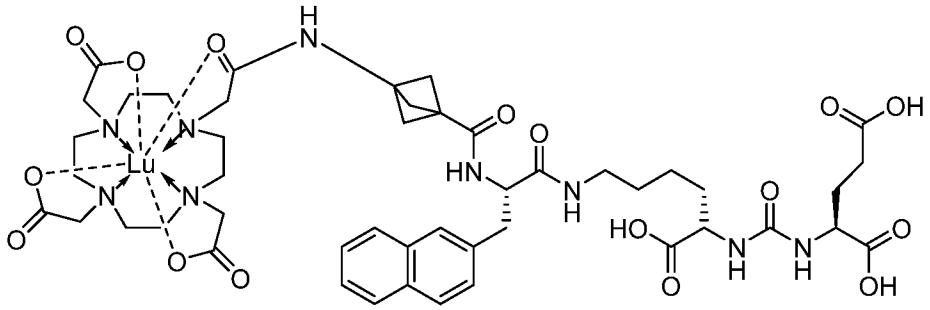
177Lu-E3



177Lu-E5



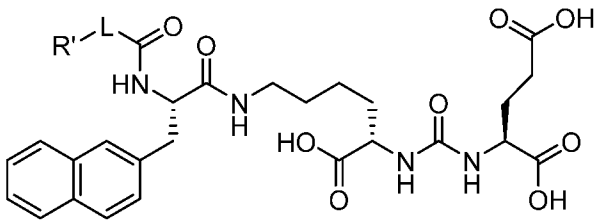
177Lu-E9



177Lu-E14

。

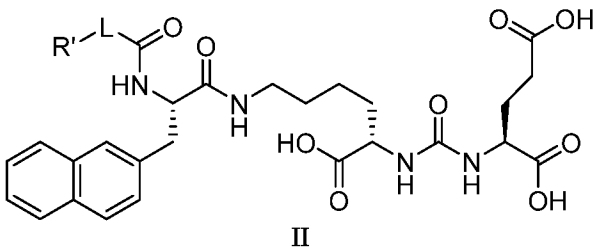
8. 一种如权利要求 1~7 中任一项所述的如式 **I** 所示的肽脲素衍生物的制备方法，其包括下述步骤：将放射性金属离子与如式 **II** 所示的化合物螯合，即可；



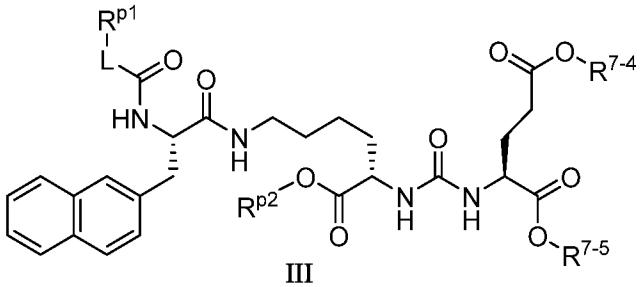
II

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

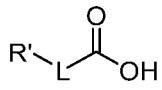
9. 一种如式 **II** 所示的化合物、如式 **III** 所示的化合物或如式 **IV** 所示的化合物；



II



III



IV

其中，R'为具有螯合金属离子功能的基团，L 的定义如权利要求 1~7 中任一项所述；R^{p1} 为氢或氨基保护基，R^{p2} 为氢或树脂基，R^{7-4} 和 R^{7-5} 为氢或 C_1~C_4 烷基。

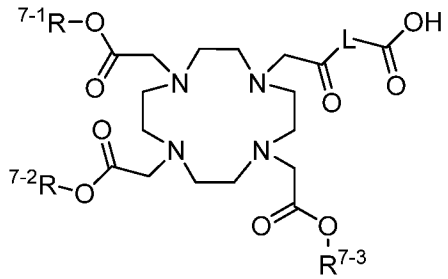
10. 如权利要求 9 所述的如式 **II** 所示的化合物、如式 **III** 所示的化合物或如式 **IV** 所示的化合物，其特征在于，其满足下述条件中的一个或多个：

（1）所述的如式 **III** 所示的化合物中，所述的氨基保护基为 Fmoc；

（2）所述的如式 **III** 所示的化合物中，所述的树脂基为 Wang resin；

（3）所述的如式 **III** 所示的化合物中，R^{7-4} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基；

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

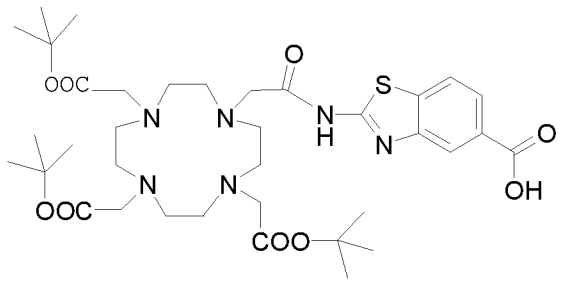


IV-1

（5）所述的如式 **IV** 所示的化合物为 ，R^{7-1}、R^{7-2} 和 R^{7-3} 独立地为 C_1~C_4 烷基；

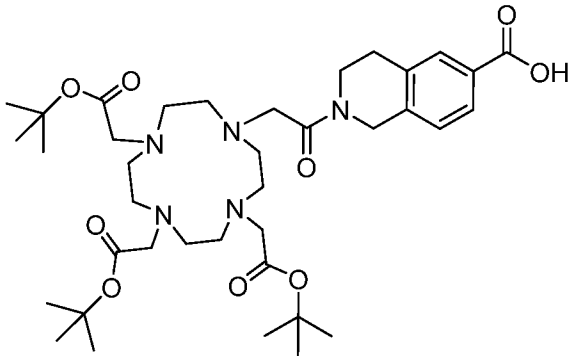
（6）所述的如式 **II** 所示的化合物中，所述的具有螯合金属离子功能的基团的定义如权利要求 2 或 3 所述；

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

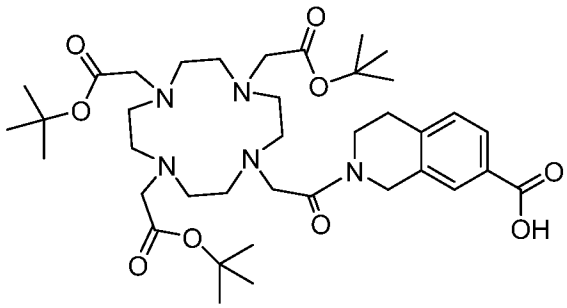
11. 如权利要求 9 所述的如式 **II** 所示的化合物或如式 **IV** 所示的化合物，其特征在于，所述的如式 **IV** 所示的化合物为 

M2

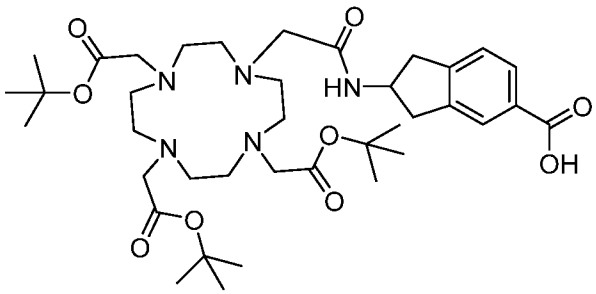
、



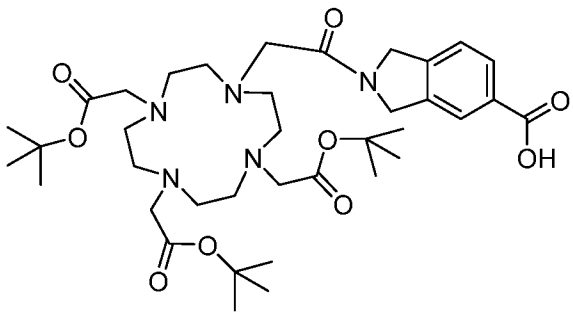
B3、



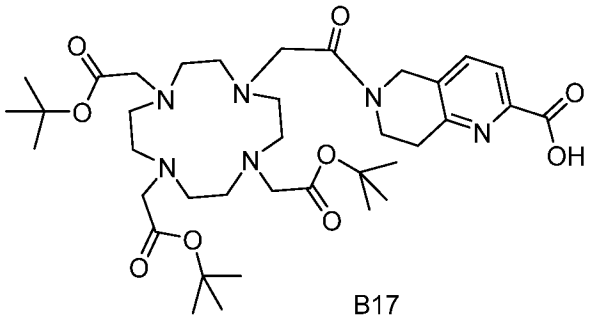
B4、



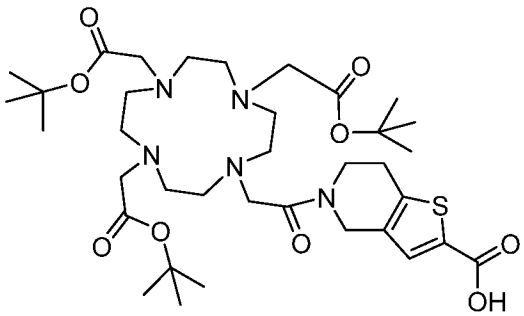
B6、



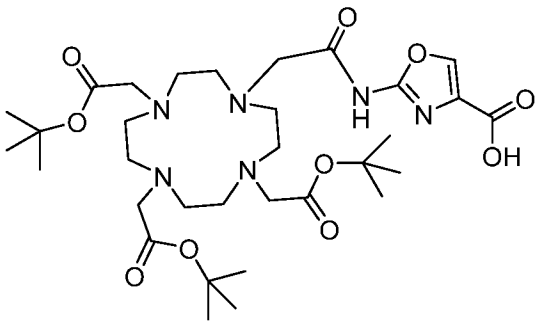
B11、



B17、

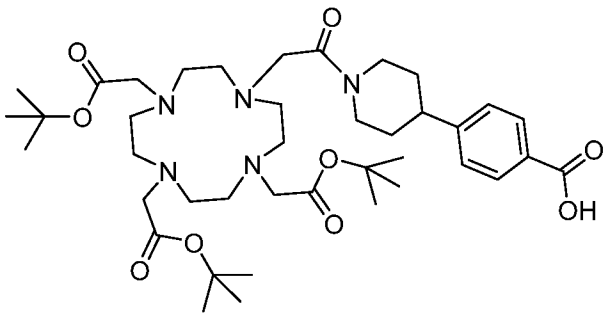


B18、



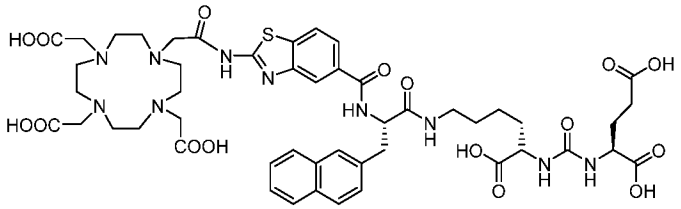
B23

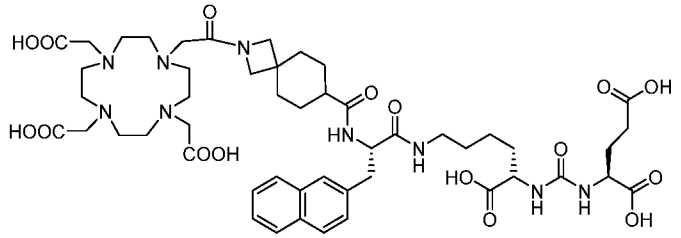
或

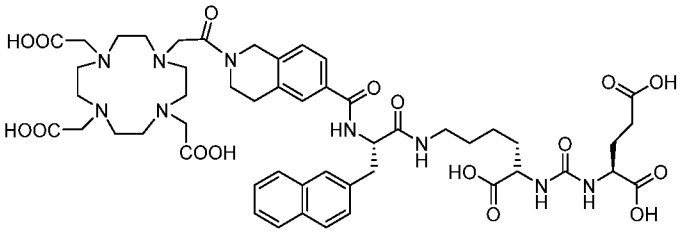


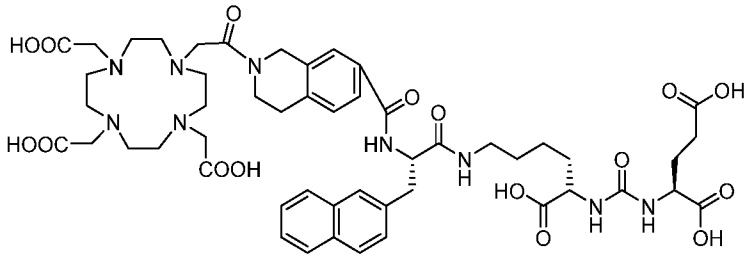
B24；

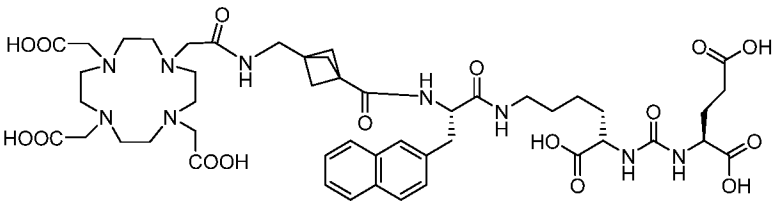
和/或，所述的如式 **II** 所示的化合物的结构如下任一所示：

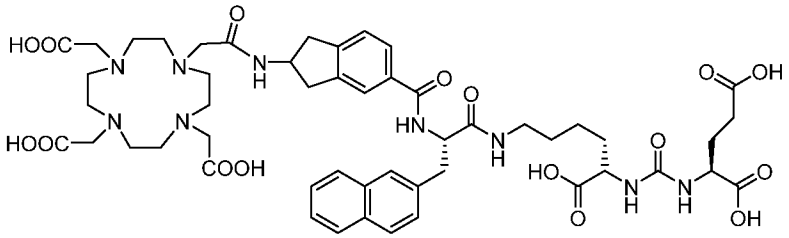


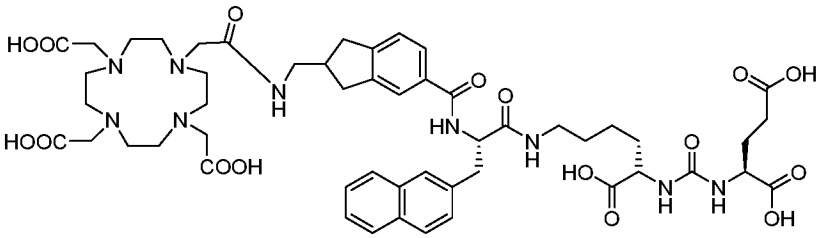


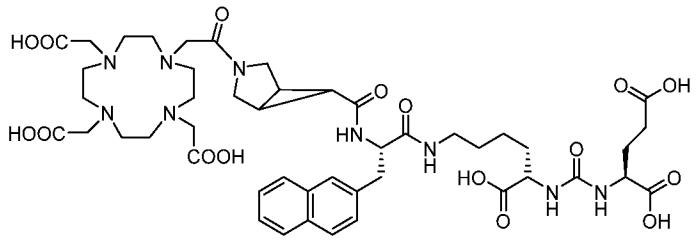


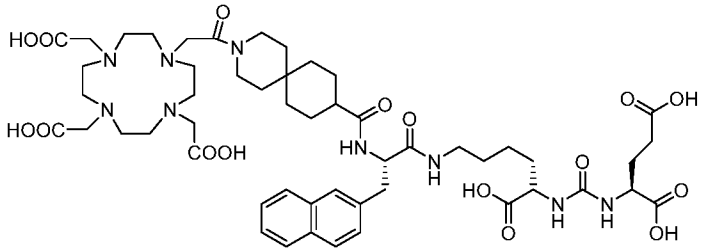


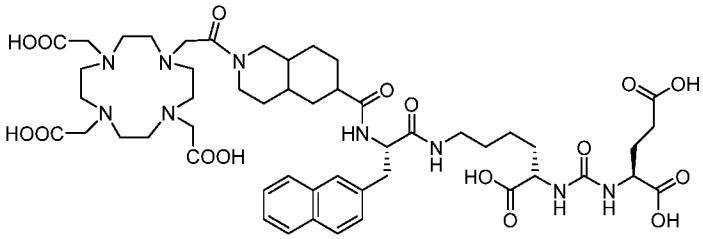


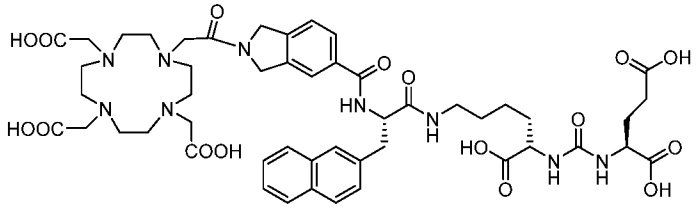


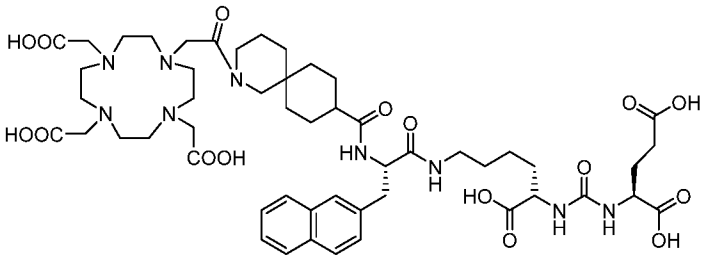


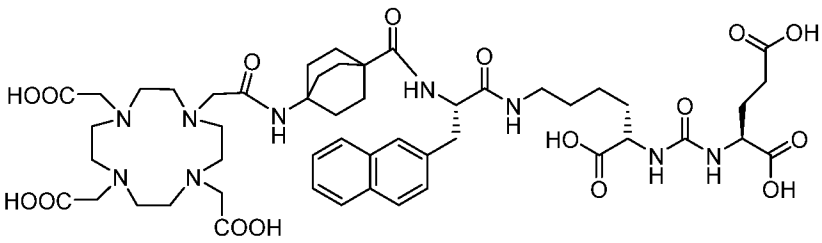


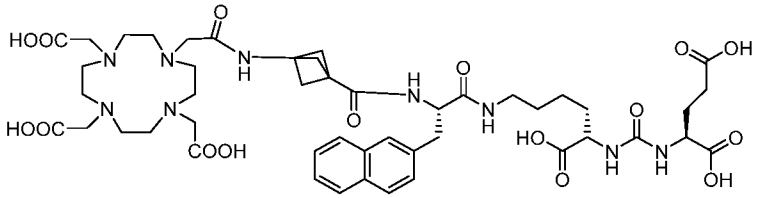


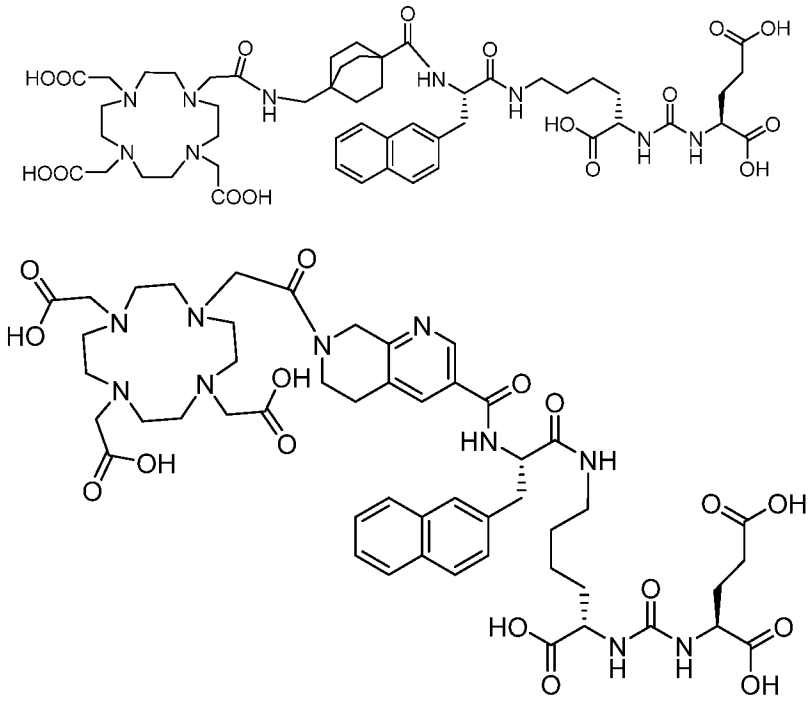




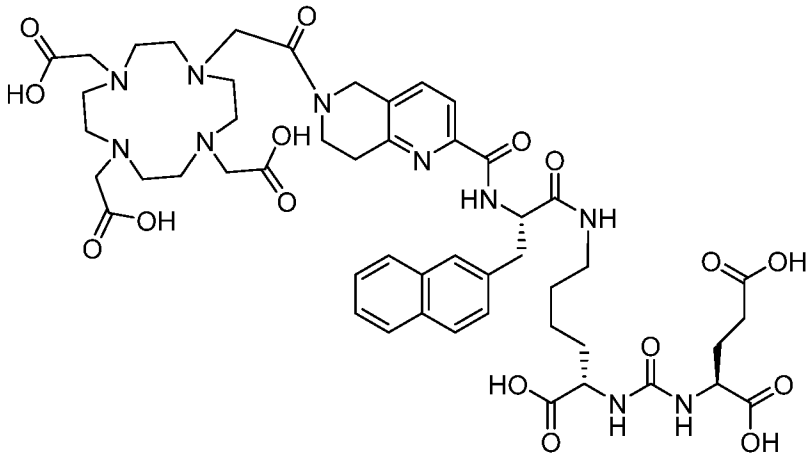




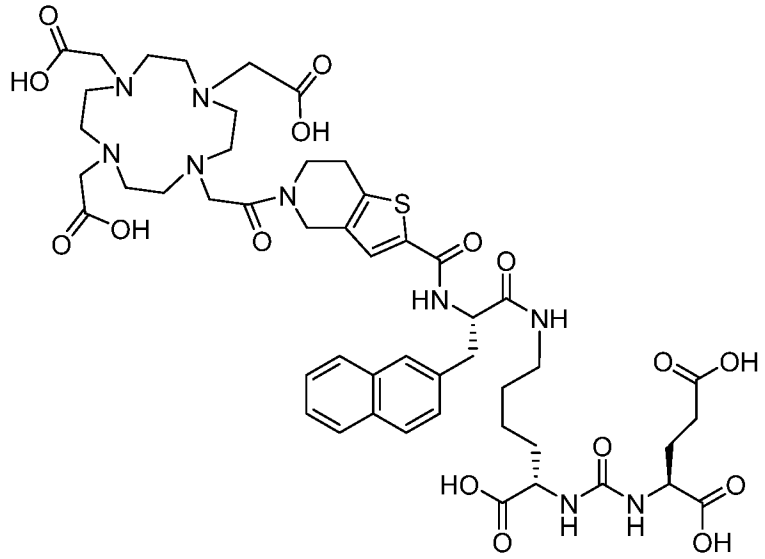




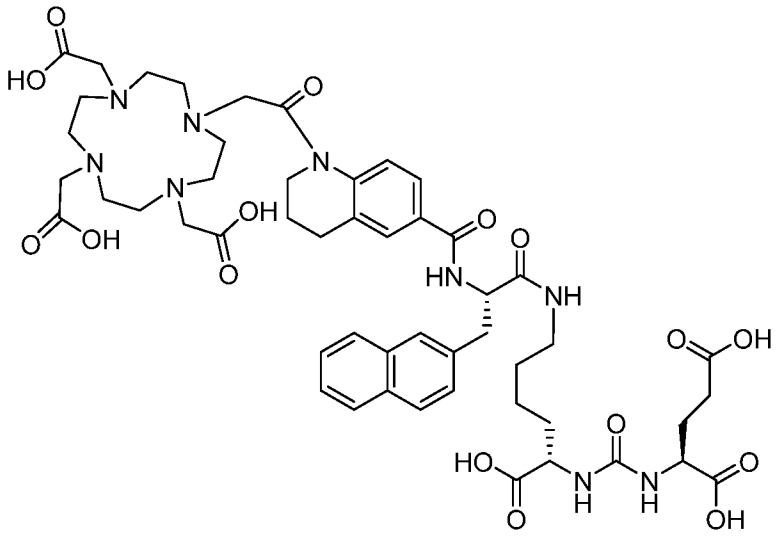
E16



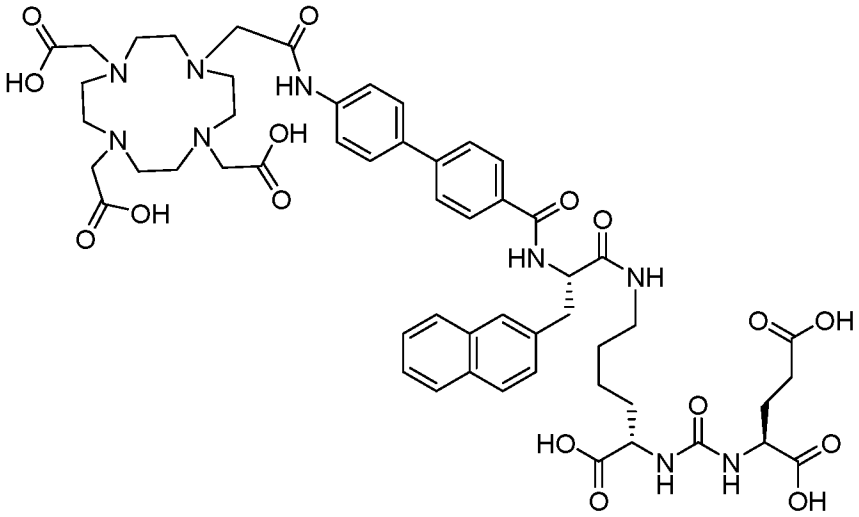
E17



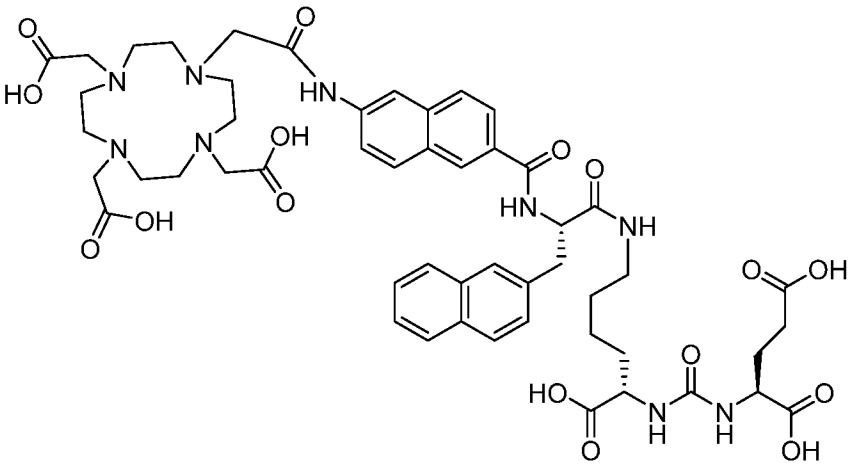
E18



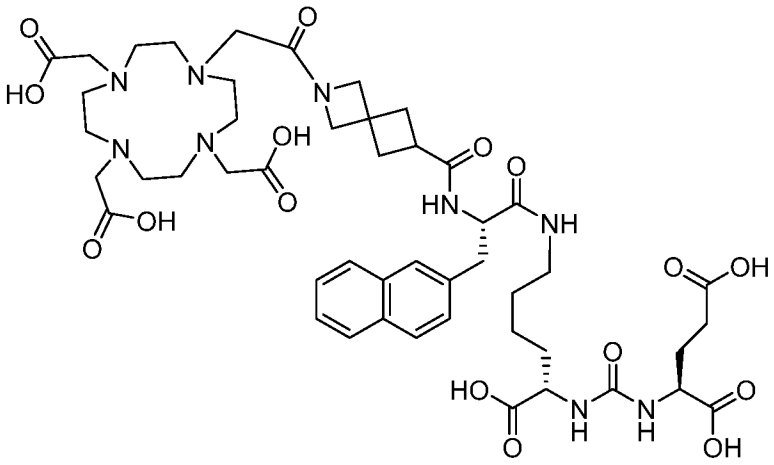
E19



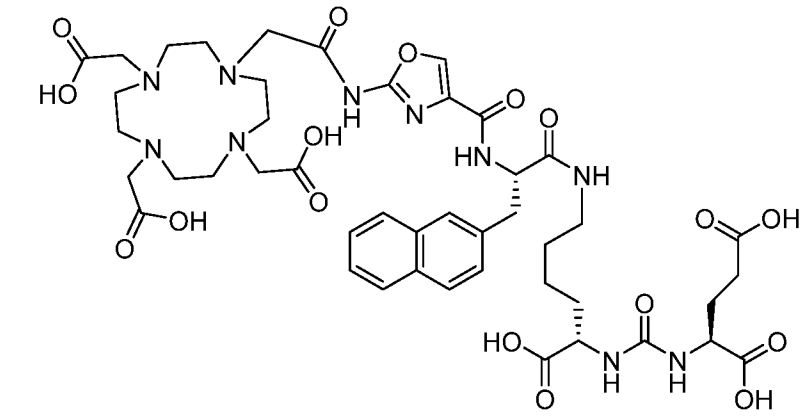
E20



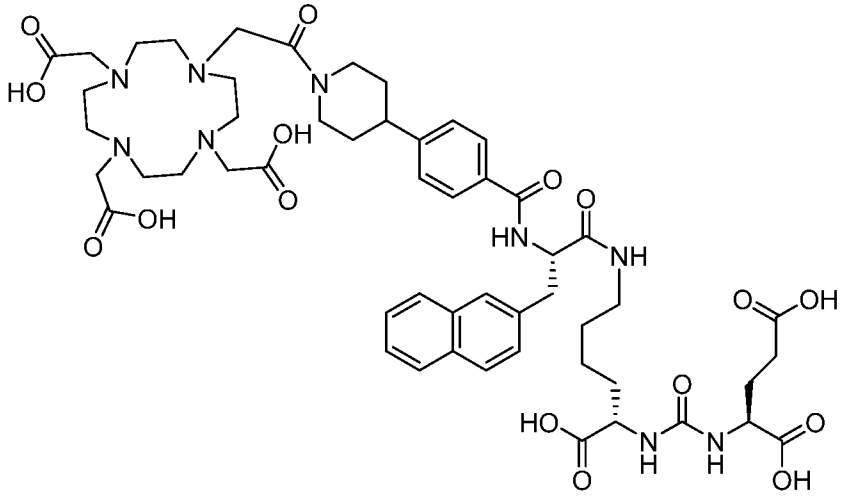
E21



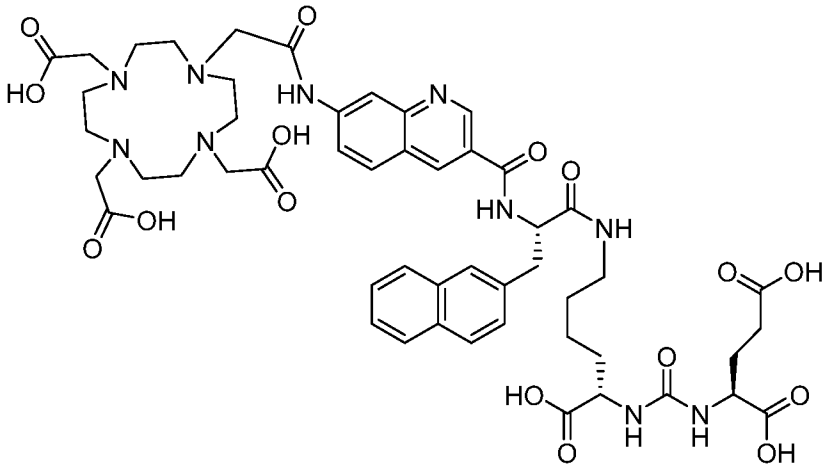
E22



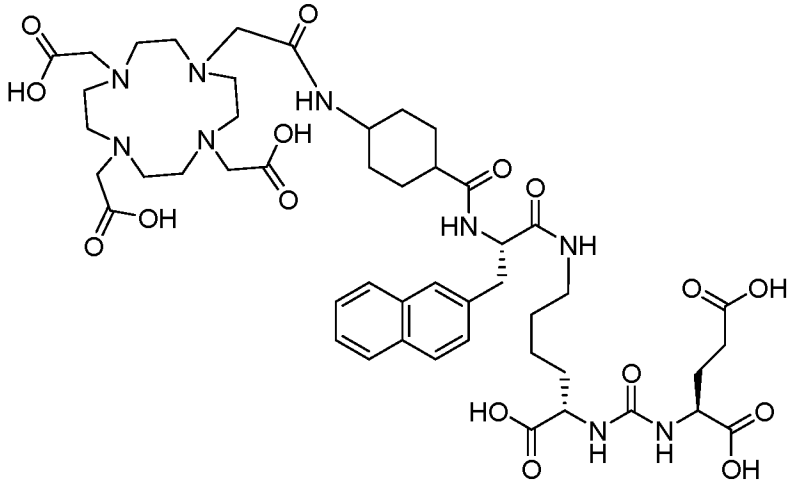
E23



E24



E25



E26

。

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

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

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

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

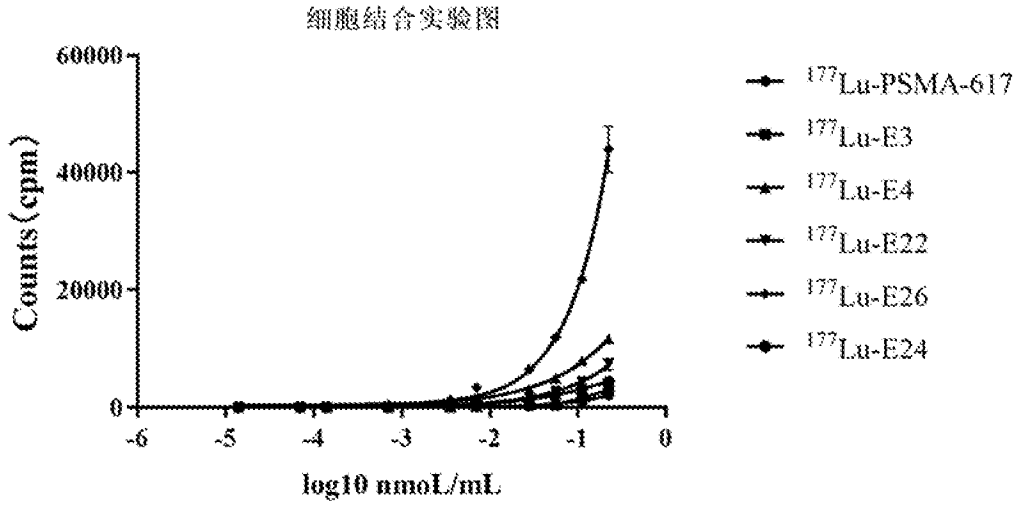

细胞结合实验图
60000
40000
20000
0
Counts (cpm)
-6
-5
-4
-3
-2
-1
0
log10 nmoL/mL
177Lu-PSMA-617
177Lu-E3
177Lu-E4
177Lu-E22
177Lu-E26
177Lu-E24

图 1

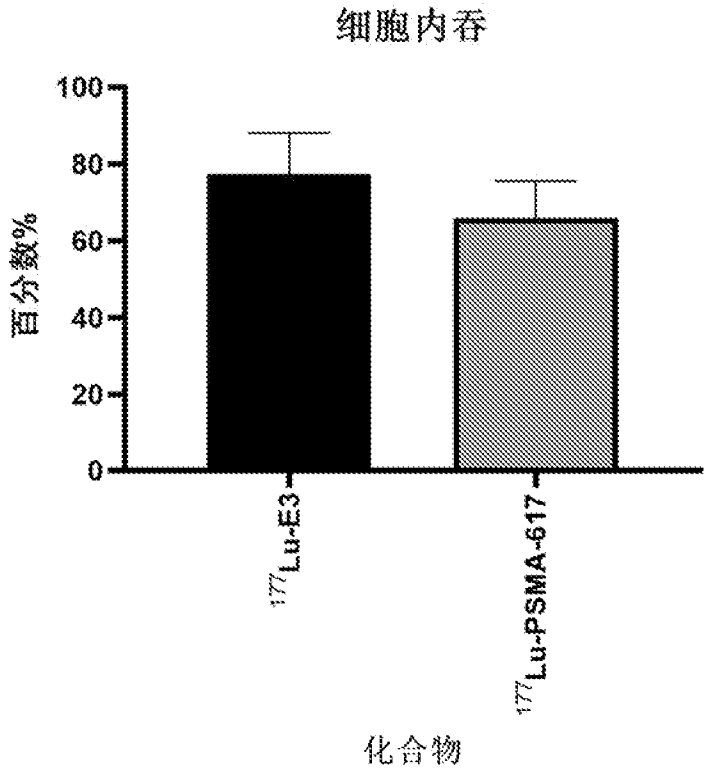

细胞内吞
100
80
60
40
20
0
百分数%
177Lu-E3
177Lu-PSMA-617
化合物

图 2

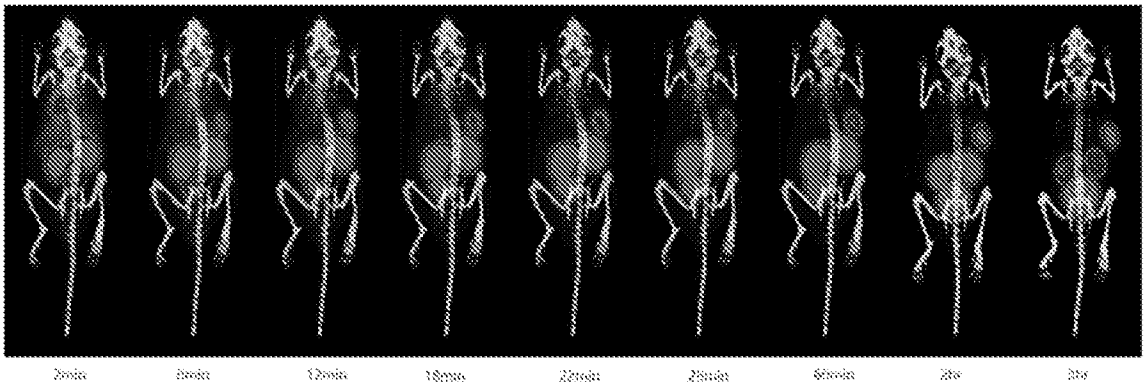


图 3

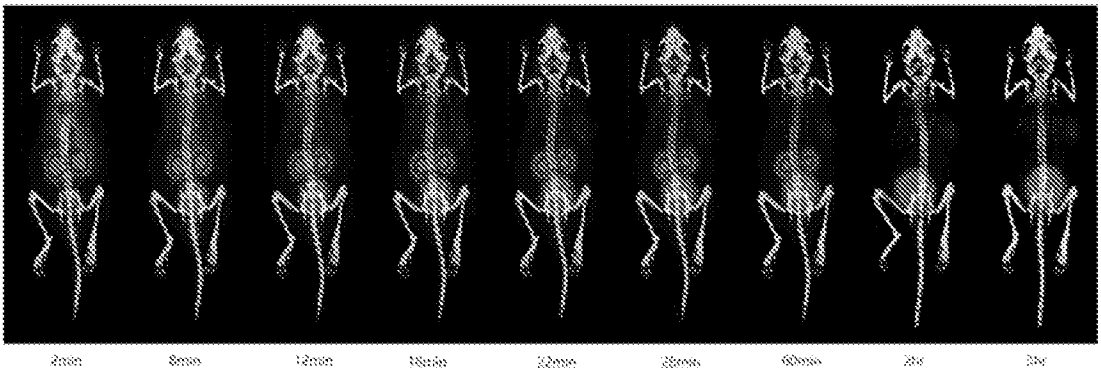


图 4

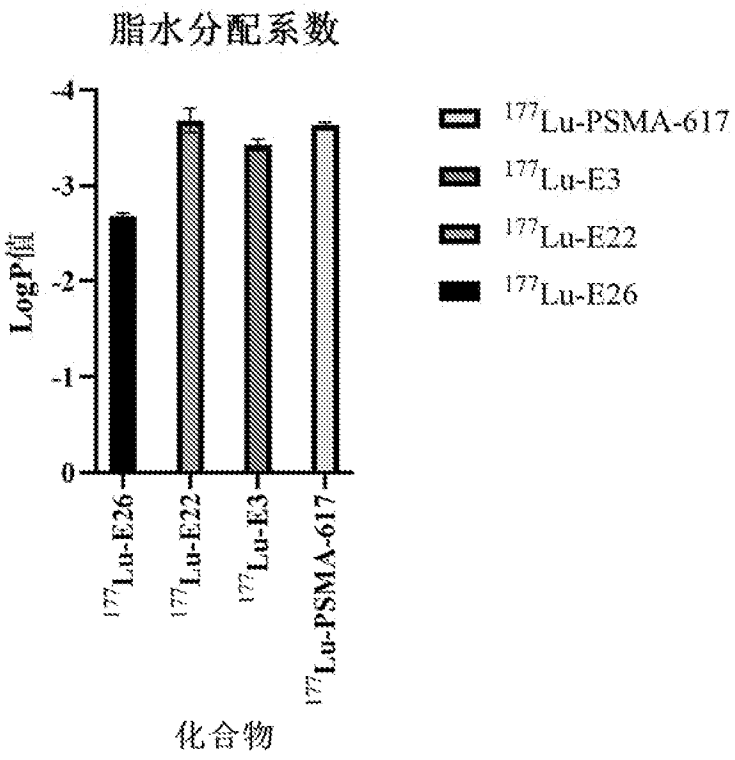

脂水分配系数
LogP值
-4
-3
-2
-1
0
177Lu-E26
177Lu-E22
177Lu-E3
177Lu-PSMA-617
化合物
177Lu-PSMA-617
177Lu-E3
177Lu-E22
177Lu-E26

图 5

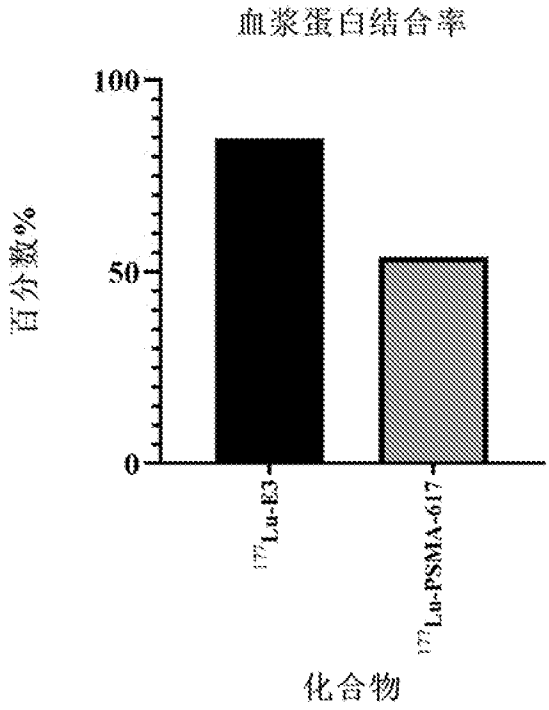

血浆蛋白结合率
100
50
0
百分数%
^{177}Lu-E3
^{177}Lu-PSMA-617
化合物

图 6

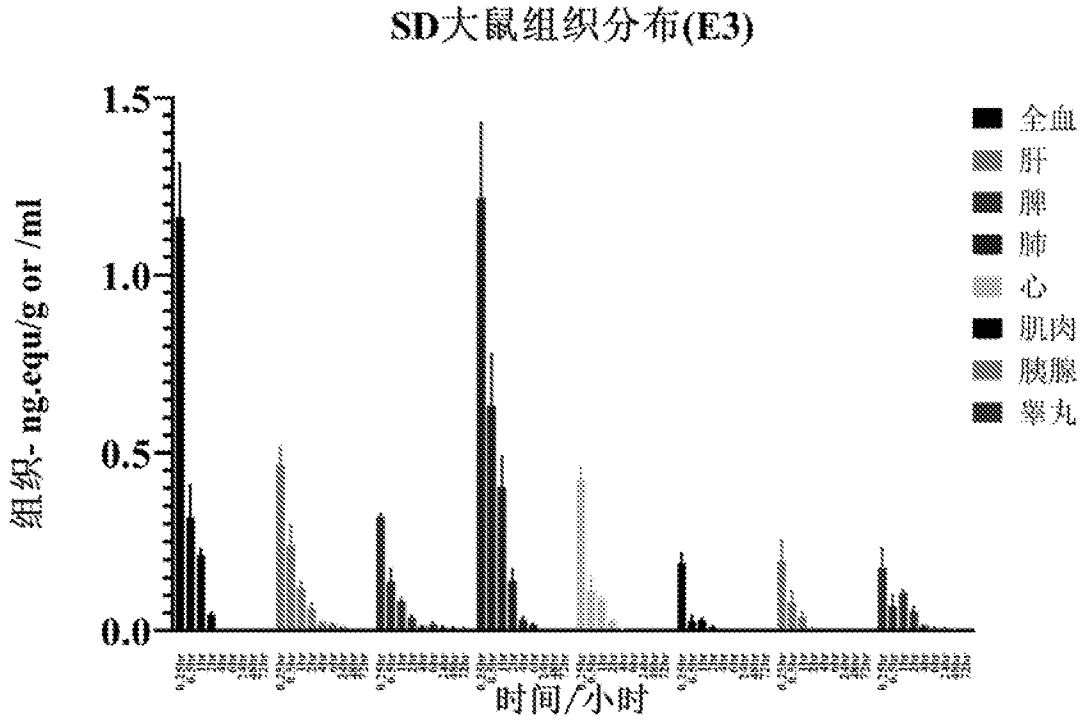

SD大鼠组织分布(E3)
1.5
1.0
0.5
0.0
组织- ng.equ/g or /ml
时间/小时
全血
肝
脾
肺
心
肌肉
胰腺
睾丸

图 7

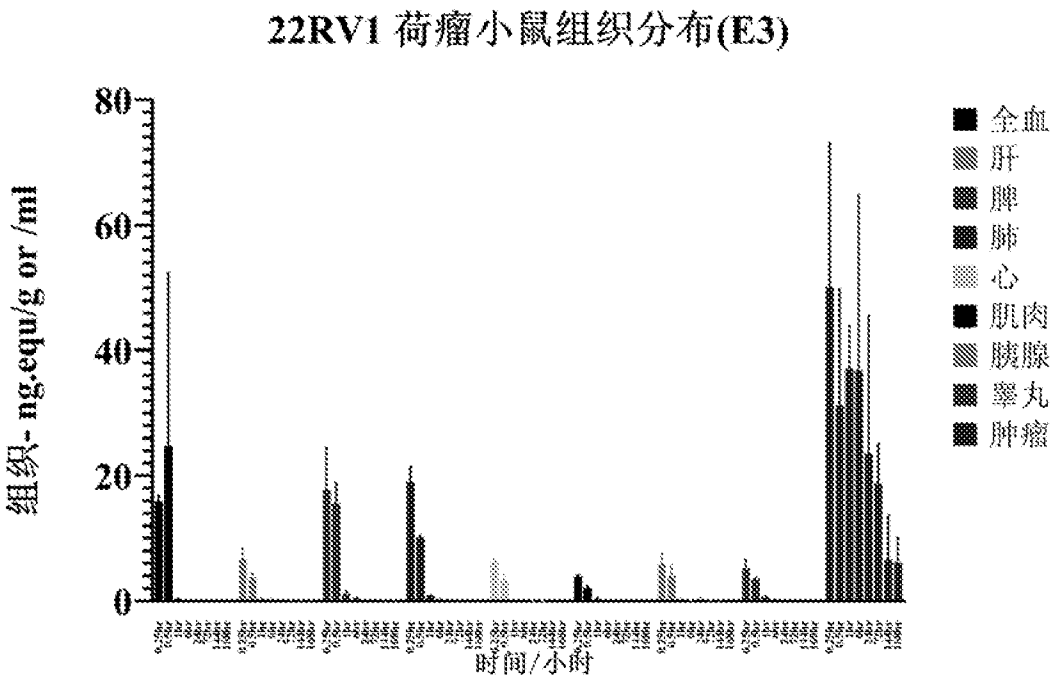
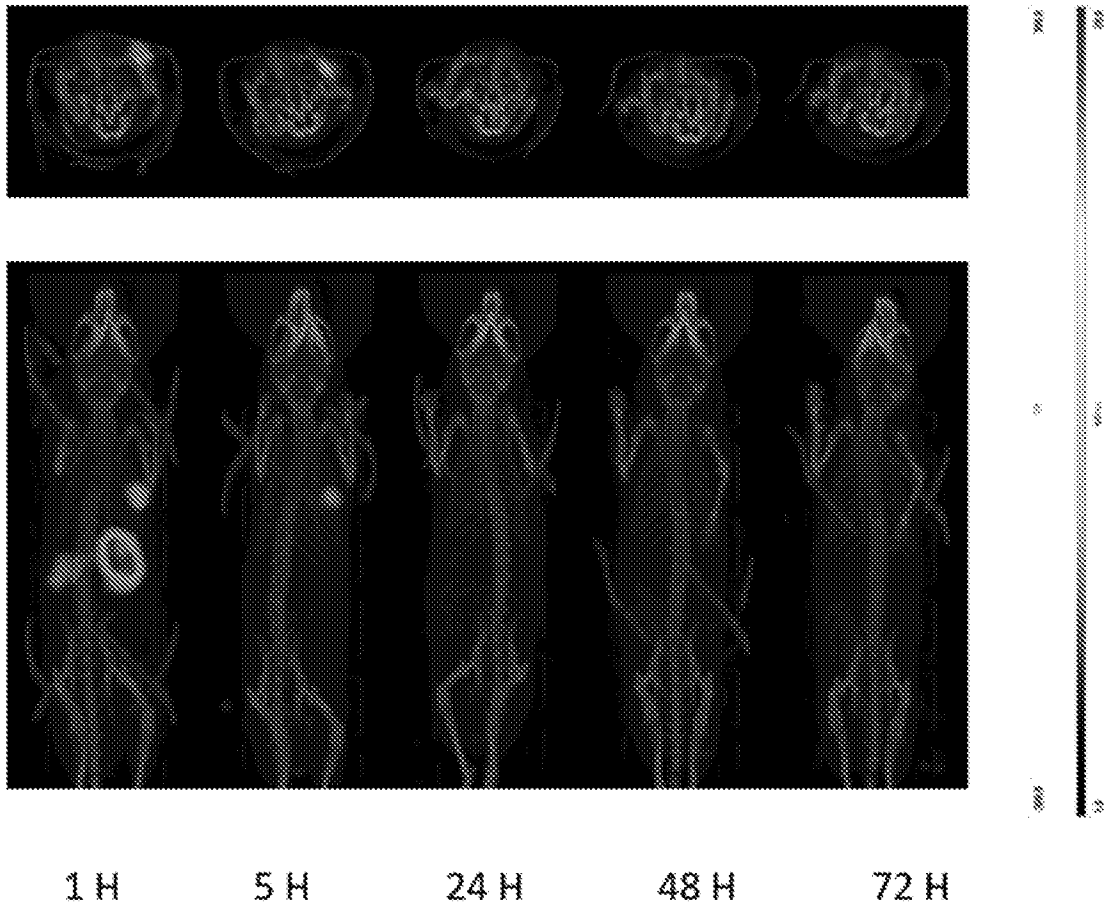
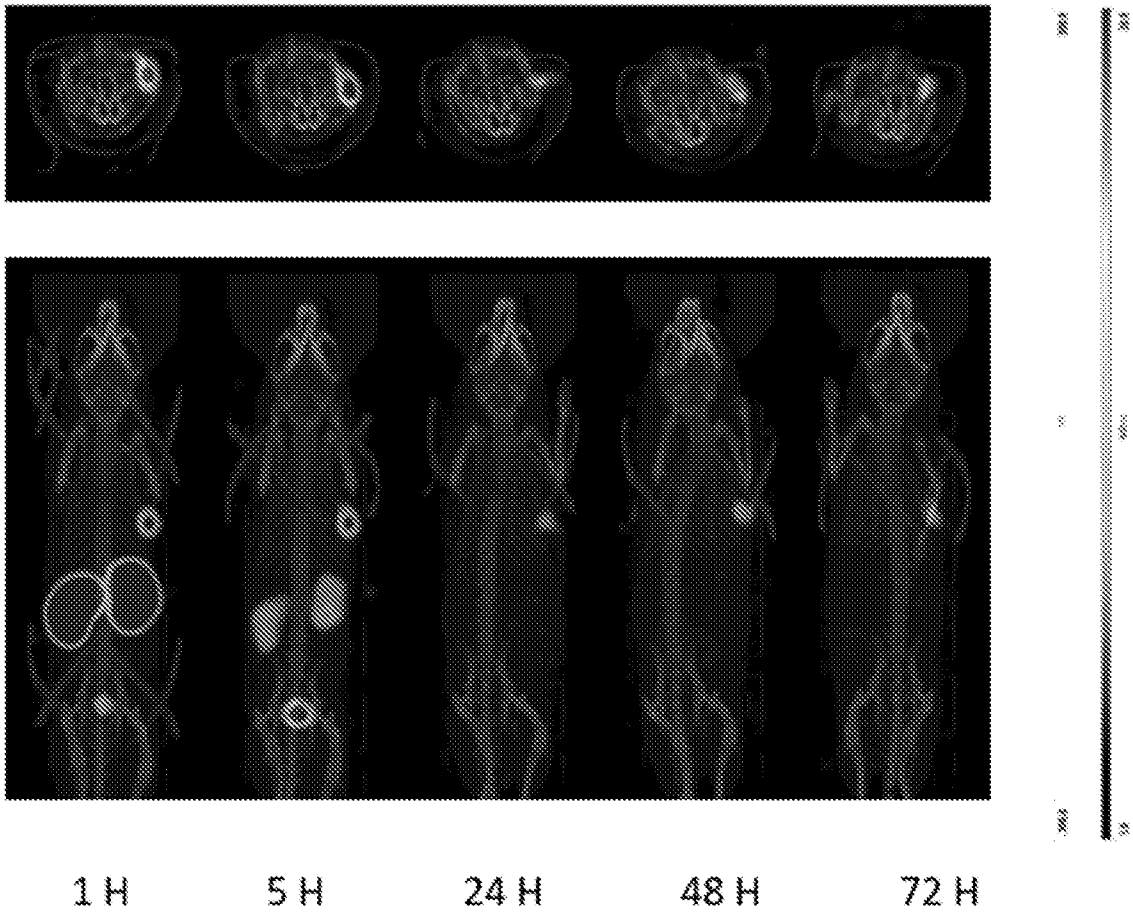

22RV1 荷瘤小鼠组织分布(E3)
组织- ng.equ/g or /ml
80
60
40
20
0
时间/小时
全血
肝
脾
肺
心
肌肉
胰腺
睾丸
肿瘤

图 8



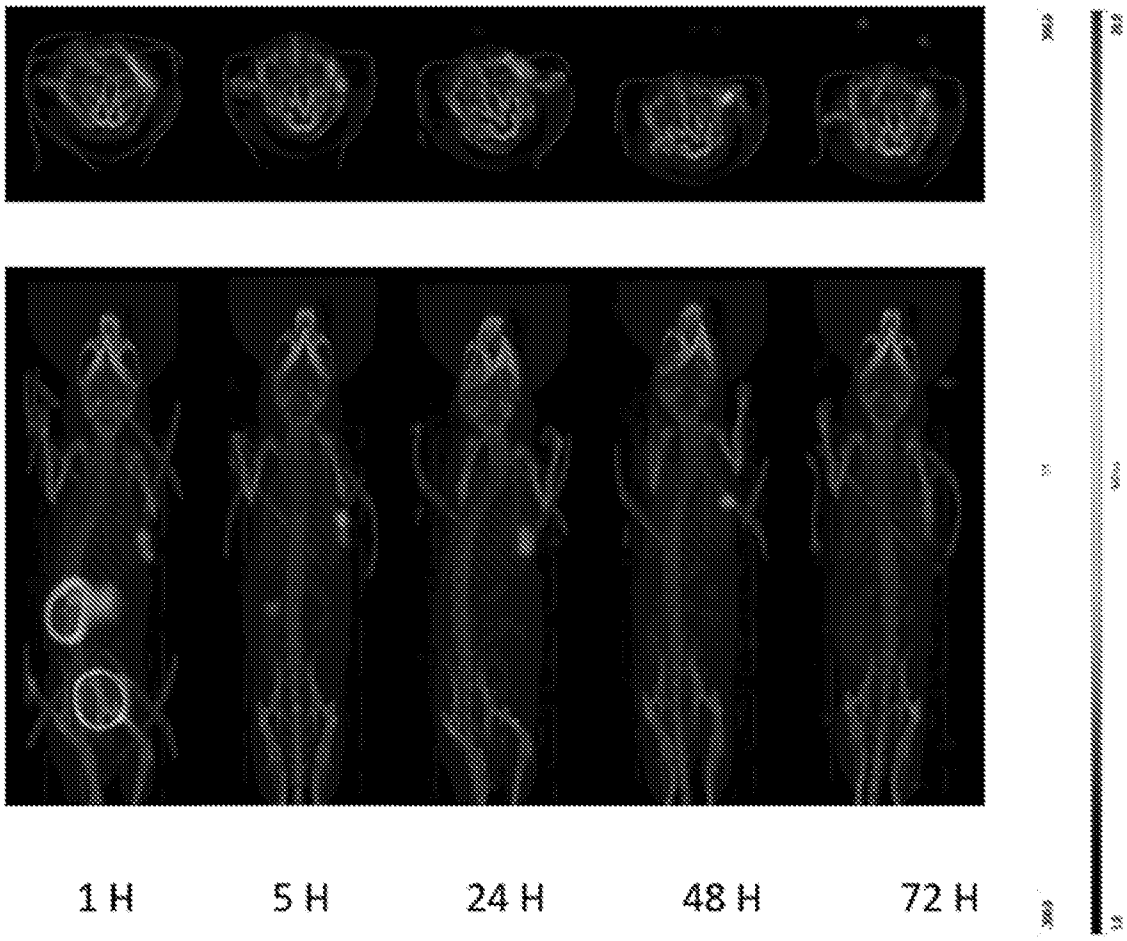
^{177}Lu-PSMA-617

图 9



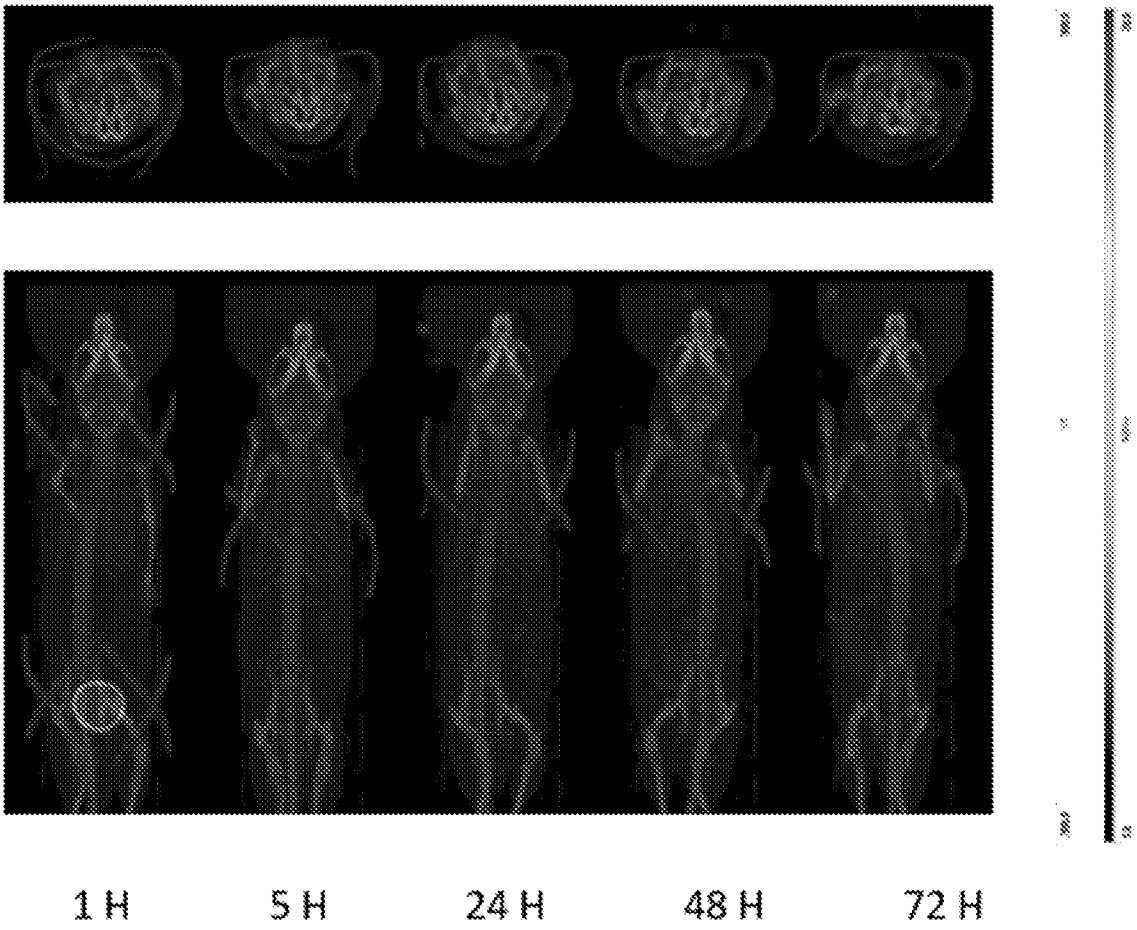
^{177}Lu-E3

图 10



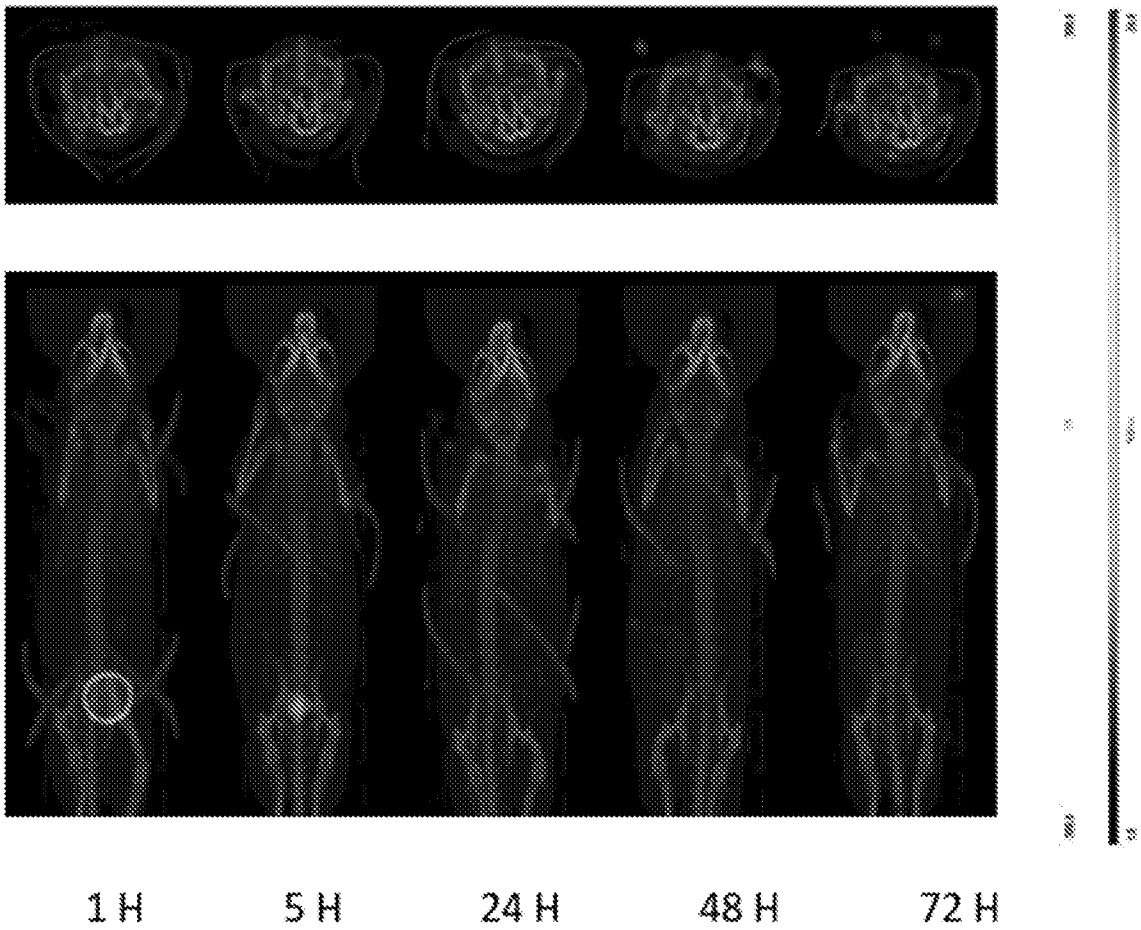
^{177}Lu-E4

图 11



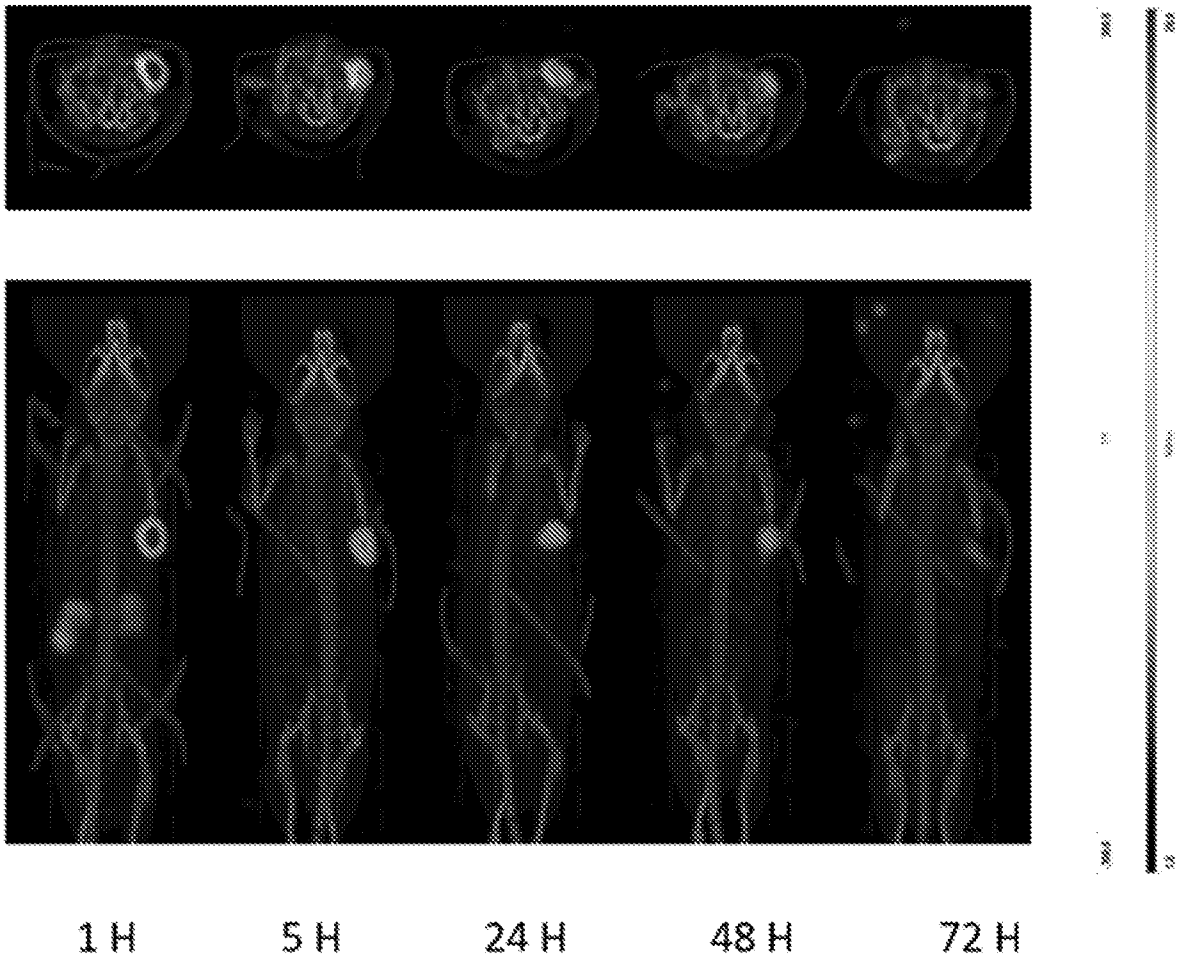
^{177}Lu-E8

图 12



^{177}Lu-E16

图 13



^{177}Lu-E18

图 14

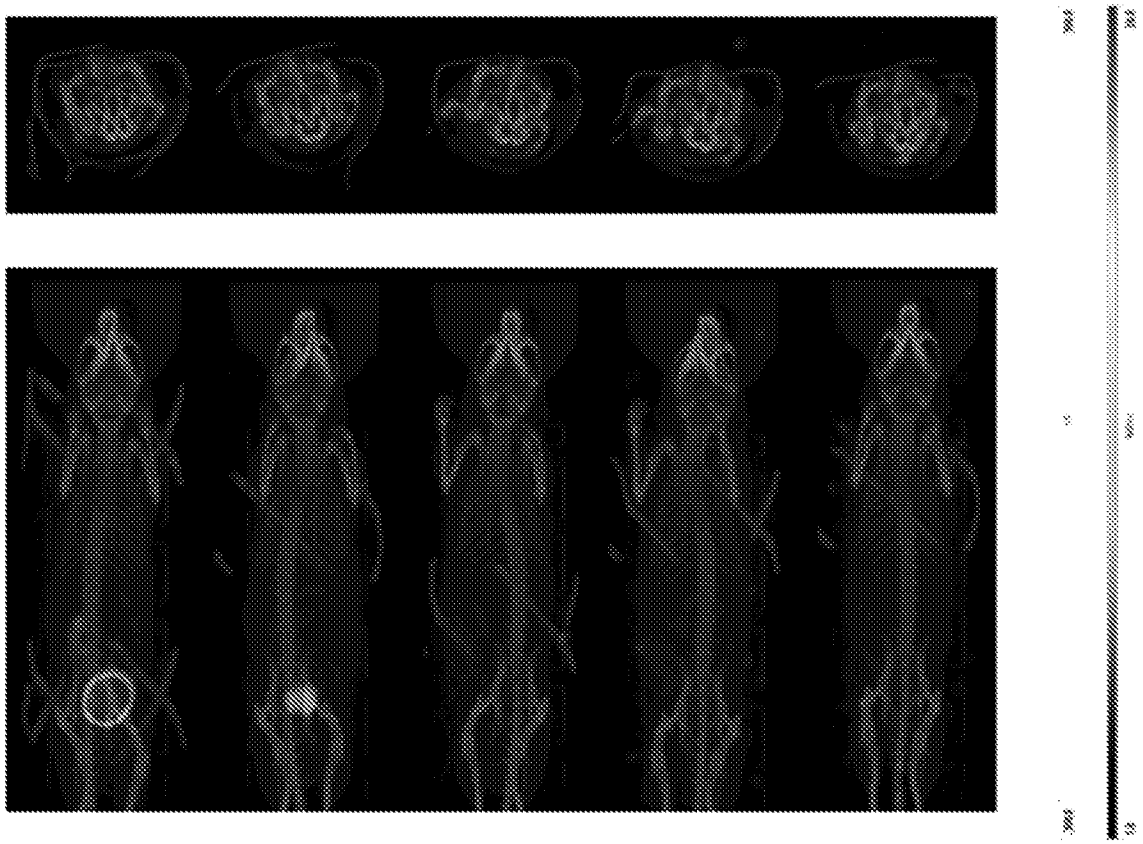


图 15

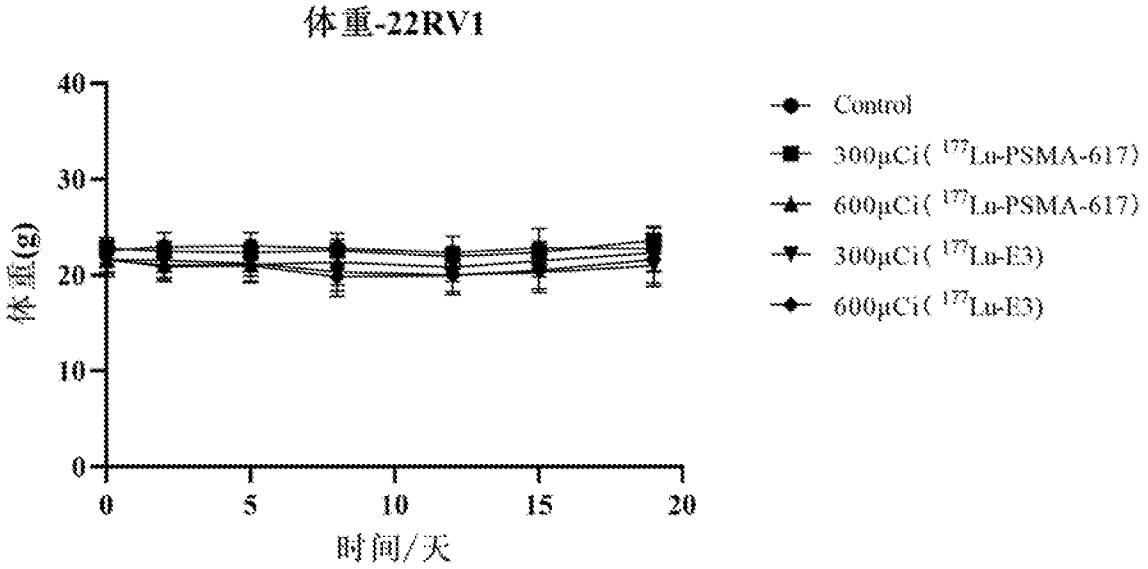

体重-22RV1
体重(g)
时间/天
Control
300μCi(177Lu-PSMA-617)
600μCi(177Lu-PSMA-617)
300μCi(177Lu-E3)
600μCi(177Lu-E3)

图 16

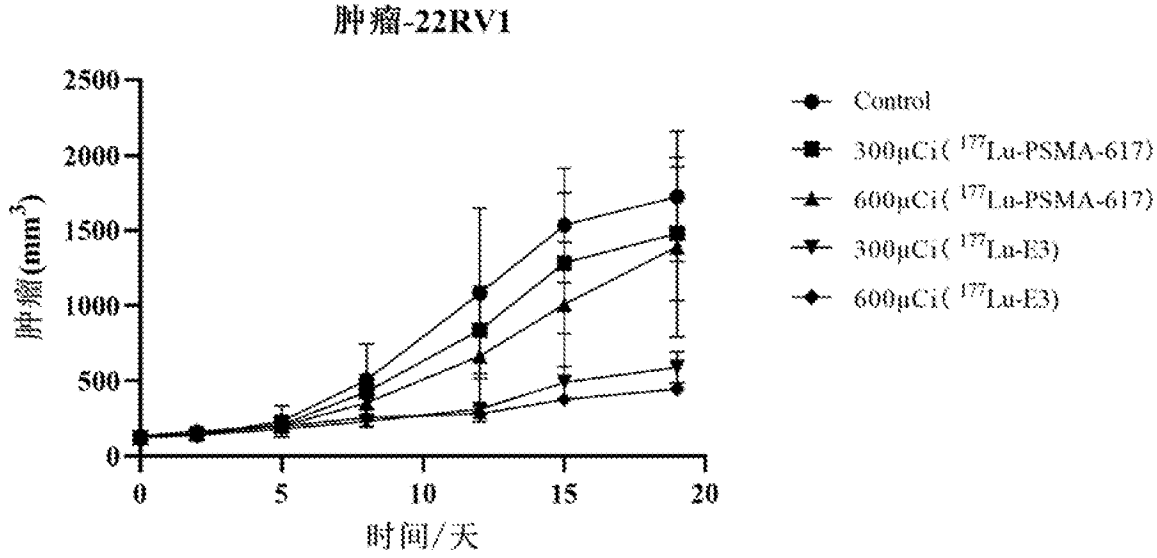

肿瘤-22RV1
肿瘤(mm3)
时间/天
Control
300μCi(177Lu-PSMA-617)
600μCi(177Lu-PSMA-617)
300μCi(177Lu-E3)
600μCi(177Lu-E3)

图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/116897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 13/00(2006.01)i; C07K 5/037(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 103/30(2006.01)i; A61K 103/40(2006.01)i; A61K 103/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F, C07K, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 晶核生物, 余海华, 肽脲素, 萘, 前列腺癌, PSMA, 靶向, 放射性, 光学成像, DOTA, 螯合, peptide ureatin, naphthalene, prostate cancer, target+, radioact+, optical imag+, chelat+, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022101352 A1 (ABX ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS GMBH) 19 May 2022 (2022-05-19) description, pp. 4-5, 13-17 and 38-39, and description, figure 1	1-4, 8-14
X	WO 2021013978 A1 (BAYER AS et al.) 28 January 2021 (2021-01-28) description, pp. 1, 6-9, 32-35, 50-52 and 82-432	1-14
X	CN 111253465 A (FUDAN UNIVERSITY SHANGHAI CANCER CENTER) 09 June 2020 (2020-06-09) description, pp. 2-29	1-14
X	CN 112074526 A (INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES) 11 December 2020 (2020-12-11) description, pp. 6-7, and claims 1-3	1-14
X	CN 109641924 A (INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES) 16 April 2019 (2019-04-16) description, pp. 5-6, and claims 1-3	1-14
A	CN 112770785 A (UNIVERSITÄT HEIDELBERT et al.) 07 May 2021 (2021-05-07) description, pp. 3-4, 9, 17-18 and 34-35, and description, drawings, pp. 1-19	1-14

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 November 2022	**02 December 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105636924 A (GERMAN CANCER RESEARCH CENTER et al.) 01 June 2016 (2016-06-01) description, pp. 5-26	1-14
A	CN 111491668 A (SCIENCONS AS) 04 August 2020 (2020-08-04) claims 1-18	1-14
A	CN 110740757 A (ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIEN MUNCHEN AG et al.) 31 January 2020 (2020-01-31) description, pp. 6-34	1-14
A	CN 111630059 A (BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY BRANCH et al.) 04 September 2020 (2020-09-04) claims 1-52	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/116897

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022101352	A1	19 May 2022	None			
WO	2021013978	A1	28 January 2021	CA	3148382	A1	28 January 2021
				AR	119479	A1	22 December 2021
				TW	202116733	A	01 May 2021
				EP	4003959	A1	01 June 2022
CN	111253465	A	09 June 2020	CN	111777663	A	16 October 2020
				AU	2021229984	A1	27 October 2022
				US	2022315507	A1	06 October 2022
				EP	4011903	A1	15 June 2022
				WO	2021175338	A1	10 September 2021
CN	112074526	A	11 December 2020	US	2021015949	A1	21 January 2021
				WO	2019177449	A1	19 September 2019
				EP	3766893	A1	20 January 2021
				MX	2018003175	A	16 September 2019
				CA	3093819	A1	19 September 2019
				BR	112020018155	A2	02 February 2021
				MA	52029	A	20 January 2021
				ZA	202005600	B	25 August 2021
				EA	202092176	A1	24 February 2021
CN	109641924	A	16 April 2019	ZA	201807828	B	31 March 2021
				FI	3486249	T3	14 January 2022
				PT	3486249	T	02 February 2022
				EP	4083049	A2	02 November 2022
				EA	201892668	A1	31 October 2019
				ES	2906332	T3	18 April 2022
				MX	2016008466	A	25 December 2017
				WO	2017222362	A1	28 December 2017
				CA	3059545	A1	28 December 2017
				DK	3486249	T3	07 February 2022
				PL	3486249	T3	23 May 2022
				BR	112018076593	A2	16 April 2019
				US	2021187132	A1	24 June 2021
				MA	45687	A	31 March 2021
				EP	3486249	A1	22 May 2019
				US	2019343970	A1	14 November 2019
				HU	E057891	T2	28 June 2022
CN	112770785	A	07 May 2021	BR	112021005931	A2	29 June 2021
				US	2021393809	A1	23 December 2021
				JP	2022502422	A	11 January 2022
				EP	3856261	A1	04 August 2021
				WO	2020065045	A1	02 April 2020
CN	105636924	A	01 June 2016	ZA	201603380	B	27 May 2020
				WO	2015055318	A1	23 April 2015
				HK	1221711	A1	09 June 2017
				CN	109053616	A	21 December 2018
				PE	20211760	A1	07 September 2021
				AU	2018200419	A1	08 February 2018
				NZ	718812	A	25 August 2017
				SA	516370842	B1	07 June 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/116897

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 3415489 A1	19 December 2018
		AU 2014336638 A1	14 April 2016
		KR 20190016133 A	15 February 2019
		US 2019008988 A1	10 January 2019
		PH 12016500656 A1	13 June 2016
		CA 2924360 A1	23 April 2015
		US 2019060491 A1	28 February 2019
		IL 268974 A	31 October 2019
		EP 3456700 A1	20 March 2019
		KR 20210013350 A	03 February 2021
		JP 2018058847 A	12 April 2018
		US 2016228587 A1	11 August 2016
		US 2019374660 A1	12 December 2019
		AU 2020201086 A1	05 March 2020
		SG 11201602249 R A	30 May 2016
		EP 3495355 A1	12 June 2019
		MX 2016005013 A	28 February 2017
		KR 20160063398 A	03 June 2016
		JP 2019218351 A	26 December 2019
		JP 2016535013 A	10 November 2016
		PE 20160678 A1	06 August 2016
		EA 201690495 A1	31 October 2016
		CL 2016000883 A1	21 October 2016
		US 2021283279 A1	16 September 2021
		GE P20217330 B	10 December 2021
		US 2021177996 A1	17 June 2021
		JP 2021059557 A	15 April 2021
		IL 245113 D0	30 June 2016
		JP 2022159345 A	17 October 2022
		ZA 201907607 B	26 May 2021
		JP 2019011368 A	24 January 2019
		US 2019336622 A1	07 November 2019
		EP 3038996 A1	06 July 2016
		TN 2016000137 A1	06 October 2017
CN 111491668 A	04 August 2020	PH 12020550898 A1	22 March 2021
		SG 11202005511V A	29 July 2020
		KR 20200111169 A	28 September 2020
		RU 2020120946 A	13 January 2022
		BR 112020011789 A2	24 November 2020
		ZA 202003877 B	28 July 2021
		EP 3498308 A1	19 June 2019
		CA 3085205 A1	20 June 2019
		IL 275317 A	30 July 2020
		JP 2021506784 A	22 February 2021
		US 2019177345 A1	13 June 2019
		WO 2019115684 A1	20 June 2019
		IL 295190 A	01 September 2022
		AU 2018382539 A1	02 July 2020
		EP 3723816 A1	21 October 2020
		US 2020297877 A1	24 September 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/116897

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110740757	A	31 January 2020	US	2021009715	A1	14 January 2021
				WO	2018215627	A1	29 November 2018
				JP	2020520902	A	16 July 2020
				CA	3060143	A1	29 November 2018
				RU	2019141963	A	24 June 2021
				KR	20200009091	A	29 January 2020
				AU	2018274184	A1	07 November 2019
				EP	3630204	A1	08 April 2020
CN	111630059	A	04 September 2020	KR	20200100043	A	25 August 2020
				AU	2018352731	A1	21 May 2020
				EP	3700917	A1	02 September 2020
				JP	2021503490	A	12 February 2021
				US	2020339625	A1	29 October 2020
				WO	2019075583	A1	25 April 2019
				CA	3079906	A1	25 April 2019

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/116897

A. 主题的分类

C07F 13/00(2006.01)i; C07K 5/037(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 103/30(2006.01)i; A61K 103/40(2006.01)i; A61K 103/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07F, C07K, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY（STN）, CAPLUS（STN）：晶核生物，余海华，肽脲素，萘，前列腺癌，PSMA，靶向，放射性，光学成像，DOTA，螯合，peptide ureatin, naphthalene, prostate cancer, target+, radioact+, optical imag+, chelat+，结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022101352 A1 (ABX ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS GMBH) 2022年5月19日 (2022-05-19) 说明书第4-5，13-17，38-39页，说明书附图图1	1-4，8-14
X	WO 2021013978 A1 (BAYER AS等) 2021年1月28日 (2021-01-28) 说明书第1，6-9，32-35，50-52，82-432页	1-14
X	CN 111253465 A (复旦大学附属肿瘤医院) 2020年6月9日 (2020-06-09) 说明书第2-29页	1-14
X	CN 112074526 A (国家核研究所) 2020年12月11日 (2020-12-11) 说明书第6-7页，权利要求1-3	1-14
X	CN 109641924 A (国家核研究所) 2019年4月16日 (2019-04-16) 说明书第5-6页，权利要求1-3	1-14
A	CN 112770785 A (海德堡大学等) 2021年5月7日 (2021-05-07) 说明书第3-4，9，17-18，34-35页，说明书附图第1-19页	1-14
A	CN 105636924 A (德国癌症研究中心等) 2016年6月1日 (2016-06-01) 说明书第5-26页	1-14

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年11月20日	2022年12月2日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 郭晓赟 电话号码 86-(10)-53962336

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/116897

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 111491668 A（塞控斯公司）2020年8月4日（2020-08-04） 权利要求1-18	1-14
A	CN 110740757 A（同位素技术慕尼黑公司等）2020年1月31日（2020-01-31） 说明书第6-34页	1-14
A	CN 111630059 A（省卫生服务机构等）2020年9月4日（2020-09-04） 权利要求1-52	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/116897

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022101352	A1	2022年5月19日	无			
WO	2021013978	A1	2021年1月28日	CA	3148382	A1	2021年1月28日
				AR	119479	A1	2021年12月22日
				TW	202116733	A	2021年5月1日
				EP	4003959	A1	2022年6月1日
CN	111253465	A	2020年6月9日	CN	111777663	A	2020年10月16日
				AU	2021229984	A1	2022年10月27日
				US	2022315507	A1	2022年10月6日
				EP	4011903	A1	2022年6月15日
				WO	2021175338	A1	2021年9月10日
CN	112074526	A	2020年12月11日	US	2021015949	A1	2021年1月21日
				WO	2019177449	A1	2019年9月19日
				EP	3766893	A1	2021年1月20日
				MX	2018003175	A	2019年9月16日
				CA	3093819	A1	2019年9月19日
				BR	112020018155	A2	2021年2月2日
				MA	52029	A	2021年1月20日
				ZA	202005600	B	2021年8月25日
				EA	202092176	A1	2021年2月24日
CN	109641924	A	2019年4月16日	ZA	201807828	B	2021年3月31日
				FI	3486249	T3	2022年1月14日
				PT	3486249	T	2022年2月2日
				EP	4083049	A2	2022年11月2日
				EA	201892668	A1	2019年10月31日
				ES	2906332	T3	2022年4月18日
				MX	2016008466	A	2017年12月25日
				WO	2017222362	A1	2017年12月28日
				CA	3059545	A1	2017年12月28日
				DK	3486249	T3	2022年2月7日
				PL	3486249	T3	2022年5月23日
				BR	112018076593	A2	2019年4月16日
				US	2021187132	A1	2021年6月24日
				MA	45687	A	2021年3月31日
				EP	3486249	A1	2019年5月22日
				US	2019343970	A1	2019年11月14日
				HU	E057891	T2	2022年6月28日
CN	112770785	A	2021年5月7日	BR	112021005931	A2	2021年6月29日
				US	2021393809	A1	2021年12月23日
				JP	2022502422	A	2022年1月11日
				EP	3856261	A1	2021年8月4日
				WO	2020065045	A1	2020年4月2日
CN	105636924	A	2016年6月1日	ZA	201603380	B	2020年5月27日
				WO	2015055318	A1	2015年4月23日
				HK	1221711	A1	2017年6月9日
				CN	109053616	A	2018年12月21日
				PE	20211760	A1	2021年9月7日
				AU	2018200419	A1	2018年2月8日
				NZ	718812	A	2017年8月25日
				SA	516370842	B1	2020年6月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/116897

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	3415489	A1	2018年12月19日
				AU	2014336638	A1	2016年4月14日
				KR	20190016133	A	2019年2月15日
				US	2019008988	A1	2019年1月10日
				PH	12016500656	A1	2016年6月13日
				CA	2924360	A1	2015年4月23日
				US	2019060491	A1	2019年2月28日
				IL	268974	A	2019年10月31日
				EP	3456700	A1	2019年3月20日
				KR	20210013350	A	2021年2月3日
				JP	2018058847	A	2018年4月12日
				US	2016228587	A1	2016年8月11日
				US	2019374660	A1	2019年12月12日
				AU	2020201086	A1	2020年3月5日
				SG	11201602249R	A	2016年5月30日
				EP	3495355	A1	2019年6月12日
				MX	2016005013	A	2017年2月28日
				KR	20160063398	A	2016年6月3日
				JP	2019218351	A	2019年12月26日
				JP	2016535013	A	2016年11月10日
				PE	20160678	A1	2016年8月6日
				EA	201690495	A1	2016年10月31日
				CL	2016000883	A1	2016年10月21日
				US	2021283279	A1	2021年9月16日
				GE	P20217330	B	2021年12月10日
				US	2021177996	A1	2021年6月17日
				JP	2021059557	A	2021年4月15日
				IL	245113	D0	2016年6月30日
				JP	2022159345	A	2022年10月17日
				ZA	201907607	B	2021年5月26日
				JP	2019011368	A	2019年1月24日
				US	2019336622	A1	2019年11月7日
				EP	3038996	A1	2016年7月6日
				TN	2016000137	A1	2017年10月6日
CN	111491668	A	2020年8月4日	PH	12020550898	A1	2021年3月22日
				SG	11202005511V	A	2020年7月29日
				KR	20200111169	A	2020年9月28日
				RU	2020120946	A	2022年1月13日
				BR	112020011789	A2	2020年11月24日
				ZA	202003877	B	2021年7月28日
				EP	3498308	A1	2019年6月19日
				CA	3085205	A1	2019年6月20日
				IL	275317	A	2020年7月30日
				JP	2021506784	A	2021年2月22日
				US	2019177345	A1	2019年6月13日
				WO	2019115684	A1	2019年6月20日
				IL	295190	A	2022年9月1日
				AU	2018382539	A1	2020年7月2日
				EP	3723816	A1	2020年10月21日
				US	2020297877	A1	2020年9月24日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/116897

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110740757	A	2020年1月31日	US	2021009715	A1	2021年1月14日
				WO	2018215627	A1	2018年11月29日
				JP	2020520902	A	2020年7月16日
				CA	3060143	A1	2018年11月29日
				RU	2019141963	A	2021年6月24日
				KR	20200009091	A	2020年1月29日
				AU	2018274184	A1	2019年11月7日
				EP	3630204	A1	2020年4月8日
CN	111630059	A	2020年9月4日	KR	20200100043	A	2020年8月25日
				AU	2018352731	A1	2020年5月21日
				EP	3700917	A1	2020年9月2日
				JP	2021503490	A	2021年2月12日
				US	2020339625	A1	2020年10月29日
				WO	2019075583	A1	2019年4月25日
				CA	3079906	A1	2019年4月25日