(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101137398 B
(45)授权公告日 2012.07.04

(21)申请号 200680005698.X

(22)申请日 2006.01.05

(30)优先权数据
60/641,559 2005.01.05 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.08.22

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2006/000269 2006.01.05

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/074272 EN 2006.07.13

(73)专利权人 得克萨斯大学体系董事会
地址 美国得克萨斯

(72)发明人 D·J·杨 于东防 M·常达 A·艾兹达里尼亚 吴昌锡 E·E·金

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 陈铁兰

(51)Int.Cl.
A61K 51/04(2006.01)
A61K 49/08(2006.01)

(56)对比文件
US 5538712 A,1996.07.23, 权利要求 1-31.
US 2003198599 A1,2003.10.23, 说明书第134和135段,实施例8.
WO 03082301 A1,2003.10.09, 说明书第113,114段,实施例6.
US 2003198599 A1,2003.10.23, 说明书第134和135段,实施例8.
Fabrice Perin et al.Influence of Technetium-99m-Labeling Conditions on Physico-Chemical and Related Biological Properties of an AcylatedPoly-Galactosidic Macrophage Targeting Agent forInflammation Imaging.Nuclear Medicine & Biology23 8.1996,23(8),947-955.
Simon R. Bayly, et al.Carbohydrate Conjugates for MolecularImagingandRadiotherapy: 99mTc(I) and 186Re(I) TricarbonylComplexesof N-(2℄-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-D-glucose.Bioconjugate Chem.15 4.2004,15(4),923-926.

审查员 王克伟

权利要求书 4 页 说明书 34 页 附图 9 页

(54)发明名称

用于双重显像和放射化疗的缀合物:组合物、生产和应用

(57)摘要

公开了用于双重显像和双重化学治疗和放射治疗的组合物和方法。更具体地,本发明涉及包含结构X_1-Y-X_2的化合物,其中Y包含2个或多个彼此共价结合的碳水化合物残基,X_1和X_2是共价结合到Y上的诊断或治疗部分,条件是,当Y不包含葡糖胺残基时,X_1和X_2是诊断部分。本发明还涉及这些化合物的合成方法,这些化合物在双重显像和治疗过度增殖疾病中的应用,以及用于制备放射标记的治疗或诊断化合物的试剂盒。

CN 101137398 B

1. 化合物在制备治疗剂和 / 或诊断剂中的用途，所述化合物包含 ：

a) 聚（葡糖胺）主链，其中所述聚（葡糖胺）主链结合内皮细胞 ；

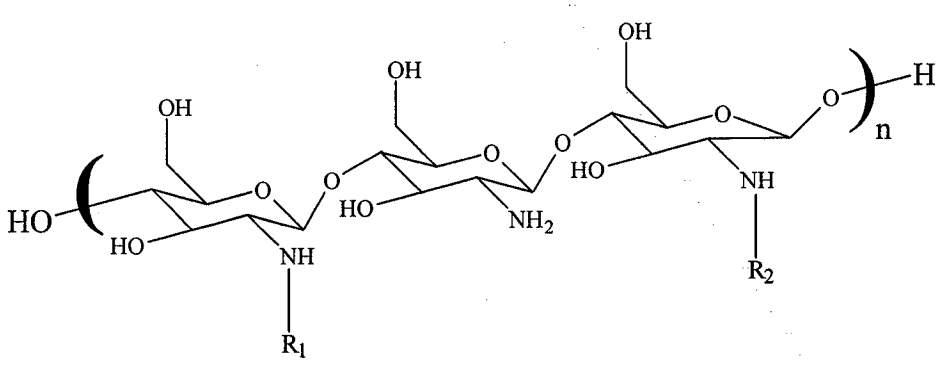
b) 诊断和 / 或治疗部分，其共价结合至所述聚（葡糖胺）主链 ；并且

c) 一个或多个螯合剂部分，其缀合到所述聚（葡糖胺）主链，其中所述一个或多个螯合剂部分是包含 3-5 个选自下述的原子的组合的分子 ：氮原子、硫原子、氧原子和磷原子，并且其中所述一个或多个螯合剂部分可通过与氮原子、硫原子、氧原子和磷原子的配位，螯合任意数目的化合价金属离子。

2. 权利要求 1 的用途，其中所述化合物包含共价结合至所述聚（葡糖胺）主链的诊断部分，或其中所述化合物包含共价结合至所述聚（葡糖胺）主链的治疗部分。

3. 权利要求 1 的用途，其中所述一个或多个螯合剂部分通过与氮原子和 / 或硫原子的配位，螯合所述化合价金属离子。

4. 权利要求 1 的用途，其中所述化合物具有式 (I) ：



其中 R_1 是治疗部分或诊断部分，R_2 是螯合剂部分 ；且

n 是 1 或更大的整数 ；

或 (I) 的立体异构体，或 (I) 的立体异构体的组合，或 (I) 的可药用盐。

5. 权利要求 4 的用途，其中 n 是 3-10,000，或其中所述化合物具有 3,000 道尔顿 -50,000 道尔顿的分子量。

6. 权利要求 1 的用途，其中所述一个或多个螯合剂部分选自 ：N_4 化合物，N_2S_2 化合物，DTPA，DMSA，EDTA，Cy-EDTA，EDTMP，DTPA，CyDTPA，Cy2DTPA，BOPTA，DTPA-MA，DTPA-BA，DTPMP，DOTA，TRITA，TETA，DOTMA，DOTA-MA，HP-DO3A，pNB-DOTA，DOTP，DOTMP，DOTEP，DOTPP，DOTBzP，DOTPME，HEDP，DTTP，N_3S 三酰胺硫醇 (MAG3)，DADS，MAMA，DADT，联胺四硫醇，N_2P_2 双硫醇 - 二膦，6- 肼基烟酸，丙胺肟，四胺，cyclal，和 1,4,8,11- 四 - 吖环四癸烷。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述螯合剂部分是乙二半胱氨酸。

8. 权利要求 1 的用途，其中所述化合物还包含螯合至所述一个或多个螯合剂部分的化合价金属离子。

9. 权利要求 8 的用途，其中所述化合价金属离子选自 ：Tc-99m，Cu-60，Cu-61，Cu-62，In-111，T1-201，Ga-67，Ga-68，As-72，Gd-157，Re-188，Re-186，Ho-166，Y-90，Sr-89 和 Sm-153。

10. 权利要求 2 的用途，其中所述诊断部分进一步定义为显像部分。

11. 权利要求 10 的用途，其中所述显像部分是造影剂。

12. 权利要求 11 的用途，其中所述造影剂选自 ：CT 造影剂，MRI 造影剂，光学造影剂，和

超声造影剂。

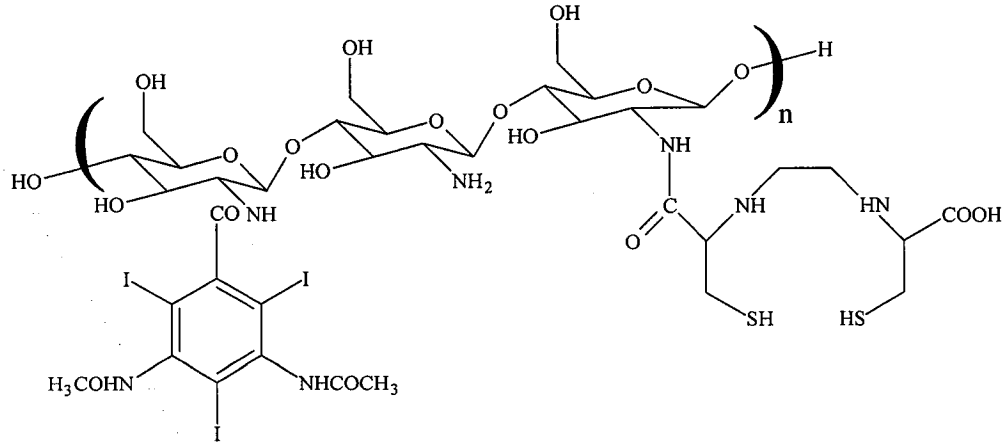
13. 权利要求 12 的用途，其中所述 CT 造影剂是碘酞酸盐，碘海醇，泛影葡胺，碘帕醇，乙碘油制剂，或碘番酸盐。

14. 权利要求 12 的用途，其中所述 MRI 造影剂是钆螯合物，锰螯合物，铬螯合物，或铁颗粒。

15. 权利要求 12 的用途，其中所述光学造影剂选自：荧光素，吲哚氰绿，奥勒冈绿，罗丹明绿，曙红，藻红，德克萨斯红，孔雀绿，纳米金磺基琥珀酰亚胺基酯，cascade 蓝，萘，cascade 黄染料，和 dapoxyl 染料。

16. 权利要求 12 的用途，其中所述超声造影剂是全氟化合物。

17. 权利要求 10 的用途，其中显像部分是造影剂并且所述化合物具有式 (II)：



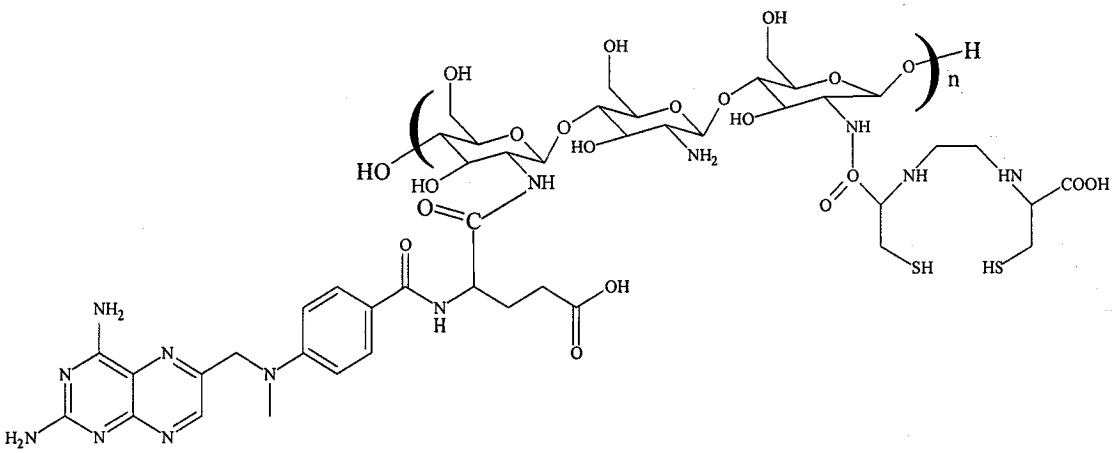
其中 n 是 1 或更大的整数；

或 (II) 的立体异构体，或 (II) 的立体异构体的组合，或 (II) 的可药用盐。

18. 权利要求 17 的用途，其中 n 是 3-10,000，或其中所述化合物具有 3,000 道尔顿 -50,000 道尔顿的分子量。

19. 权利要求 2 的用途，其中所述治疗部分是甲氨蝶呤，鬼臼乙叉甙，长春新碱，多西他赛，紫杉醇，柔红霉素，多柔比星，米托蒽醌，托泊替康，博来霉素，吉西他滨，氟达拉滨，和 5-FUDR。

20. 权利要求 19 的用途，其中所述化合物具有式 (III)：



其中 n 是 1 或更大的整数 ;

或 (III) 的立体异构体,或 (III) 的立体异构体的组合,或 (III) 的可药用盐。

21. 权利要求 20 的用途,其中 n 是 3-10,000,或其中所述化合物具有 3,000 道尔顿 -50,000 道尔顿的分子量。

22. 权利要求 19 的用途,所述治疗抗癌剂是能螯合治疗性放射性金属物质的螯合剂。

23. 权利要求 22 的用途,其中所述治疗性放射性金属物质选自 Re-188, Re-186, Ho-166, Y-90, Sr-89,和 Sm-153。

24. 权利要求 1 的用途,其中所述螯合剂部分能螯合选自下述的治疗性金属 :钴,铜,钆和铂。

25. 权利要求 2 的用途,其中所述化合物进一步定义为适合使用 PET 或 SPECT 显像的显像剂。

26. 权利要求 1 的用途,所述化合物还包含组织靶向部分。

27. 权利要求 26 的用途,其中所述组织靶向部分是靶向配体。

28. 权利要求 27 的用途,其中所述靶向配体是疾病细胞周期靶向化合物,抗代谢物,生物还原剂,信号转导治疗剂,细胞周期特异性试剂,肿瘤血管发生靶向配体,肿瘤细胞凋亡靶向配体,疾病受体靶向配体,基于药物的配体,抗微生物剂,肿瘤缺氧靶向配体,模拟葡萄糖的试剂,氨磷汀,血管他丁, EGF 受体配体,单克隆抗体 C225,单克隆抗体 CD31,单克隆抗体 CD40,卡培他滨, COX-2 抑制剂,脱氧胞苷,富勒烯,赫赛汀,人血清白蛋白,乳糖,促黄体生成激素,吡哆醛,喹唑啉,沙利度胺,转铁蛋白,或三甲基赖氨酸。

29. 合成治疗或诊断剂的方法,其包含下述步骤 :

a) 得到根据权利要求 1、2、7、19 和 26 任一项中记载的化合物 ;和

b) 混合所述化合物与放射性核素和还原剂,得到放射性核素标记的衍生物,其中所述化合物与放射性核素形成螯合物。

30. 权利要求 29 的方法,其中所述还原剂是连二亚硫酸离子,亚锡离子,或亚铁离子。

31. 包含权利要求 1 中的化合物的组合物在制备治疗患有过度增殖疾病的受试者的药物中的用途,其中一个或多个治疗部分连接所述化合物的所述聚 (葡糖胺) 主链。

32. 权利要求 31 的用途,其中所述受试者是患有癌症的人。

33. 权利要求 32 的用途,其中所述癌症是乳腺癌,肺癌,卵巢癌,脑癌,肝癌,子宫颈癌,结肠癌,肾癌,皮肤癌,头颈部癌,骨癌,食管癌,膀胱癌,子宫癌,胃癌,胰腺癌,睾丸癌,淋巴瘤,或白血病。

34. 权利要求 32 的用途,其中所述组合物是与第二种抗癌治疗联合使用。

35. 权利要求 34 的用途,其中所述第二种抗癌治疗是使用第二种试剂的化学治疗,使用其它形式的放射治疗的治疗,外科手术,免疫治疗,或基因治疗。

36. 权利要求 31 的用途,其中 (i) 所述主链是聚 (葡糖胺) 并且 (ii) 所述化合物还包含缀合到所述聚 (葡糖胺) 主链上的靶向配体。

37. 权利要求 36 的用途,其中所述靶向配体是疾病细胞周期靶向化合物,抗代谢物,生物还原剂,信号转导治疗剂,细胞周期特异性试剂,肿瘤血管发生靶向配体,肿瘤细胞凋亡靶向配体,疾病受体靶向配体,基于药物的配体,抗微生物剂,肿瘤缺氧靶向配体,模拟葡萄糖的试剂,氨磷汀,血管他丁, EGF 受体配体,单克隆抗体 C225,单克隆抗体 CD31,单克隆抗

体 CD40，卡培他滨，COX-2 抑制剂，脱氧胞苷，富勒烯，赫赛汀，人血清白蛋白，乳糖，促黄体生成激素，吡哆醛，喹唑啉，沙利度胺，转铁蛋白，或三甲基赖氨酸。

38. 用于制备诊断或治疗化合物的试剂盒，其包含：

a) 密闭容器，其包含权利要求 1 中的化合物；和

b) 还原剂。

39. 权利要求 38 的试剂盒，还包含放射性核素。

40. 权利要求 39 的试剂盒，其中所述放射性核素是 Tc-99m，Cu-60，Cu-61，Cu-62，In-111，Tl-201，Ga-67，Ga-68，As-72，Gd-157，Re-188，Re-186，Ho-166，Y-90，Sr-89 或 Sm-153。

用于双重显像和放射化疗的缀合物:组合物、生产和应用

[0001] 发明背景

[0002] 本专利申请与2005年1月5日提交的美国临时专利60/641,559相关,其以参考的方式整体并入本文。

[0003] 1. 发明领域

[0004] 本发明总体上涉及放射显像、放射治疗、标记、化学治疗和化学合成领域。更具体地,本发明涉及适用于对过度增殖病症的单或多方式显像、放射化疗和治疗的某些新化合物。所述化合物具有通式结构X_1-Y-X_2,其中Y包含2个或多个彼此共价结合的碳水化合物残基,形成碳水化合物主链,X_1和X_2是共价结合到Y上的诊断或治疗部分,条件是,当Y不包含葡糖胺残基时,X_1和X_2是诊断部分。本发明还涉及这些化合物的合成方法和制备这些化合物的试剂盒。

[0005] 2. 相关技术的描述

[0006] 生物医学显像包括被医师和研究人员广泛使用的多种方式,不仅可以用于辅助诊断受试者的疾病,而且可以更好地理解身体的正常结构和功能。

[0007] 一种广泛使用的这样的显像方式是计算机断层扫描(CT)。在二十世纪70年代发展的CT,是标志着医学显像技术的实质性进步的第一种显像方式。通过从不同角度取一系列的X-射线,有时超过一千,然后用计算机合并它们,CT使得建立任意身体部分的三维图像成为可能。医师然后可以指令计算机显示任意角度和任意深度的二维切片。

[0008] 在CT中,当初步CT扫描不能诊断时,静脉内注射不透射线的造影剂,可以辅助鉴别被怀疑的软组织块。类似地,造影剂可以辅助评价软组织的血管供应或骨损伤。例如,使用造影剂可以描绘肿瘤和邻近血管结构的关系。

[0009] 在二十世纪八十年代早期,除CT外又加入了磁共振显像(MRI),后者是一种使用高强度磁和射频信号产生图像的临床诊断和研究方法。在生物组织中最丰富的分子物质是水。水质子核的量子机械"自旋"最终导致显像试验的信号。在MRI中,将待显像的样品置于强静电磁场(1-12特斯拉)中,用射频(RF)辐射脉冲激发自旋,在样品中产生净磁化。不同的磁场梯度和其它RF脉冲然后作用于自旋,以将空间信息编码成记录信号。通过收集和分析这些信号,可以计算机生成三维图像,后者(如CT图像)通常显示在二维切片中。

[0010] 在MR显像中使用的造影剂不同于在其它显像技术中使用的那些。它们的目的是,辅助区分具有相同信号特征的组织组分,和缩短弛豫时间,这会产生T1-加权自旋回波MR图像上的更强信号和T2-加权图像上强度减低的信号。MRI造影剂的实例包括钆螯合物,锰螯合物,铬螯合物,和铁颗粒。尽管CT和MRI可以用于提供损伤的解剖学定位,这些显像方式的造影剂不会提供细胞靶物信息。

[0011] 能提供细胞水平的信息(例如细胞生存力)的显像方式包括正电子发射断层扫描术(PET)和单光子发射计算体层摄影术(SPECT)。在PET中,患者摄取或被注射发射正电子的轻放射性物质,其可随着该物质在体内的移动而受到监视。在一种普通应用中,例如,给患者施用结合有正电子发射体的葡萄糖,并在他们执行不同任务时,监视他们的脑。由于脑在工作时使用葡萄糖,PET图像会显示出哪里的脑活性较高。与PET密切相关的是单光子

发射计算体层摄影术或 SPECT。二者之间的主要不同是，SPECT 使用发射高能光子的放射性示踪剂，而不是正电子发射物质。SPECT 对于诊断冠状动脉疾病是有价值的，在美国每年进行约 250 万 SPECT 心脏研究。

[0012] 光学显像是另一种显像方式，其在特定的医学领域已经获得广泛接受。实例包括荧光素血管造影术和吲哚氰绿血管造影术。

[0013] 已经获得广泛接受的另一种生物医学显像方式是超声。超声显像非侵袭性地用于提供体内软组织结构的实时横断面图像甚至三维图像和血流信息。高频声波和计算机可以建立血管、组织和器官的图像。

[0014] 血流的超声显像会受到许多因素的限制，例如血管的大小和深度。超声造影剂（一种相对较新的发展）包括全氟化的造影剂，它设计为通过辅助增强灰度图像和多普勒信号而克服这些限制 (Deng 和 Lizzi，2002 ；Ophir 和 Parker，1989 ；Goldberg 等，1994 ；Goldberg，1997 ；Forsberg，1997)。

[0015] 超过一种显像方式的组合，可以允许同时采集解剖学信息和细胞信息，从而允许提高目标损伤的分辨率。因此，双重试剂在肿瘤显像中具有特别的价值。而且，这些试剂也具有降低成本和减少患者不便的潜力。患者将不需要注射两次。患者也可以节省成本，因为使用双重显像剂的单次研究可以比 2 次分开的研究更廉价。而且，患者可以节省时间，因为可以预见到，使用双重显像剂的 2 次研究需要的时间比使用两种不同显像剂的 2 次分开的显像研究更少。

[0016] 因此，需要可以用于实现超过一种显像方式的“双重”显像剂。关于用于双重显像的任何试剂的描述非常有限。参见，例如，美国专利 6,521,209（它描述了某些光学活性的磁共振显像剂），美国专利 6,770,259（它涉及包含放射标记的 LTB4 结合剂和放射标记的灌注显像剂的某些组合物），和 WO2004/026344（它描述了包含荧光染料和 MRI 造影剂的试剂）。因而，需要可以用于使用超过一种显像方式的并行显像的新显像剂。

[0017] 另外，考虑到癌症的流行病学显著性，需要改进的治疗。化学治疗和放射治疗是常用于治疗癌症的治疗方式。可以施用于受试者来提供双重化学治疗和放射治疗（“放射化疗”）的化合物，会在单一施用后提供对肿瘤的双重靶向的治疗优势，也会具有其它潜在益处，例如与包含使用 2 种分开的治疗方式的标准治疗相比，更大的患者方便性。

[0018] 发明概述

[0019] 发明人已经合成了某些新的化学缀合物，其可以用作新的诊断和治疗剂。总体而言，这些化合物包括由 2 个或多个彼此共价结合的碳水化合物残基组成的主链结构，其上结合诊断和 / 或治疗部分。发明人已经发现，有些这样的化合物可以用于进行使用超过一种显像方式的显像研究。例如，该双重试剂可以组合标准 CT（或 MRI）显像剂和 PET（或 SPECT）显像剂的动态显像能力。糖主链是无毒的，且结合内皮细胞。因而，新化合物具有靶向肿瘤的能力。这些新试剂在局灶性损害（例如肿瘤）的显像中是特别有益的。与单独的 CT 或 MRI 相比，分辨率提高。而且，关于显像，这些试剂允许评价细胞功能，包括细胞存活力。因而，例如，本文所述的双重试剂可以用于许多种显像方式组合，包括 PET/CT，SPECT/CT，PET/MRI，SPECT/MRI，和光学显像 /MRI。

[0020] 发明人还已经鉴别出了某些新化合物，其可以用作治疗过度增殖疾病例如癌症的试剂。更具体地，包含碳水化合物主链的上述化合物可以与一个或多个治疗部分相组合，所

述治疗部分是化疗剂或用于放射治疗的试剂，例如 β- 发射体或组合 β/γ 发射体。这些新化合物也可以用于执行双重化学治疗和显像。因而，本文所述新试剂允许癌症治疗的新形式和治疗与显像相组合。

[0021] 本发明的新化合物通常包含结构 X_1-Y-X_2，其中 Y 包含 2 个或多个彼此共价结合的碳水化合物残基，X_1 和 X_2 是共价结合到 Y 上的诊断或治疗部分，条件是，当 Y 不包含 2 个或多个连续葡糖胺残基时，X_1 和 X_2 是诊断部分。因而，如上所述，本文所述化合物包含碳水化合物主链，后者包含 2 个或多个碳水化合物残基，其上结合 2 个或多个作为诊断或治疗部分的部分。在有些实施方案中，X_1 和 X_2 都是治疗部分或都是诊断部分。在其它实施方案中，X_1 是治疗部分，且 X_2 是诊断部分。本文所述化合物可以包含至少 2 个治疗和/或诊断部分，至多 10,000 或更多个治疗或诊断部分。

[0022] X_1 和 X_2 可以共价地或离子地结合到 Y 上。在特定的实施方案中，X_1 和 X_2 共价地结合到 Y 上。下面更详细地描述的结合，可以结合到 Y 的任意部分上。例如，结合可以是向碳水化合物残基之一的羟基或氨基上。X_1 和 X_2 与 Y 的缀合方法，是通过本领域普通技术人员已知的任意方法。在下面的说明书中描述了这种方法的实例。

[0023] 构成 Y 的碳水化合物残基可以是本领域普通技术人员已知的任意类型的碳水化合物。实例包括但不限于，葡糖胺，赤藓糖醇，赤藓糖，甘油，核糖，脱氧核糖，阿拉伯糖，葡萄糖，甘露糖，半乳糖，岩藻糖，甘露糖，N- 乙酰神经氨酸，N- 乙酰葡糖胺，和 N- 乙酰半乳糖胺。在具体的实施方案中，Y 包含 2 个或多个连续葡糖胺残基（在下文中称“聚（葡糖胺）”）。该化合物可以包含任意数目的碳水化合物残基，例如 2-2,000 或更多个残基。在更具体的实施方案中，该化合物包含 50-500 个碳水化合物残基。任意数目的其它残基或部分可以包含或不包含在本文所述化学缀合物中。因而，例如，其中 Y 是聚（葡糖胺）的缀合物可以包含任意数目的非葡糖胺残基的其它残基。在下面的说明书中更详细地讨论了碳水化合物残基和其它化学组分。

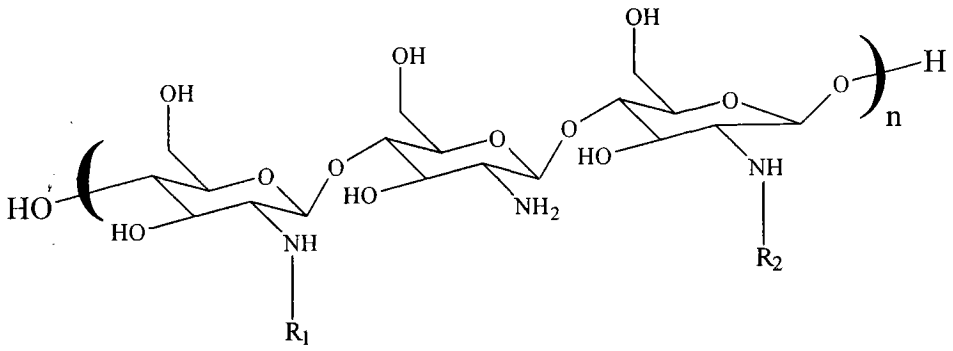
[0024] 本文所述化合物可以包含超过一个 X_1-Y-X_2，它们通过 Y 之间的共价键相连，使得该化合物包含多糖主链，其中该主链包含重复的 Y 单元。主链可以是直链或支链的，线性的或非线性的。重复单元的数目可以是约 2- 约 2,000 或更多个单元。在其它实例中，重复单元的数目是约 50- 约 500。

[0025] 有些本文所述化合物还包含结合到 Y 上的螯合剂部分。结合可以是共价的或离子的。螯合剂部分是包含选自下述的 3-5 个原子的组合的分子：氮原子，硫原子，氧原子和磷原子。这种螯合剂的实例包括 N_4 化合物，N_2S_2 化合物，DTPA，DMSA，EDTA，Cy-EDTA，EDTMP，DTPA，CyDTPA，Cy2DTPA，BOPTA，DTPA-MA，DTPA-BA，DTPMP，DOTA，TRITA，TETA，DOTMA，DOTA-MA，HP-DO3A，pNB-DOTA，DOTP，DOTMP，DOTEP，DOTPP，DOTBzP，DOTPME，HEDP，DTTP，N_3S 三酰胺硫醇 (triamidethiol)(MAG3)，DADS，MAMA，DADT，联胺四硫醇 (diaminetetrathiol)，N_2P_2 双硫醇 - 二膦 (dithiol-bi sphosphine)，6- 肼基烟酸，丙胺肟，四胺 (tetraamine)，cyclal，和 1,4,8,11- 四 - 吖环四癸烷 (cyclam)。在具体的实施方案中，所述螯合剂部分是乙二半胱氨酸 (ethylenedicysteine)。

[0026] 螯合剂可以占化合物的约 5% - 约 50%（按重量计）或更高。诊断和/或治疗部分可以占化合物的约 10% - 约 50%（按重量计）或更高。

[0027] 在本发明的化合物的有些实施方案中，所述化合物具有式 (I)：

[0028]



[0029] (I)

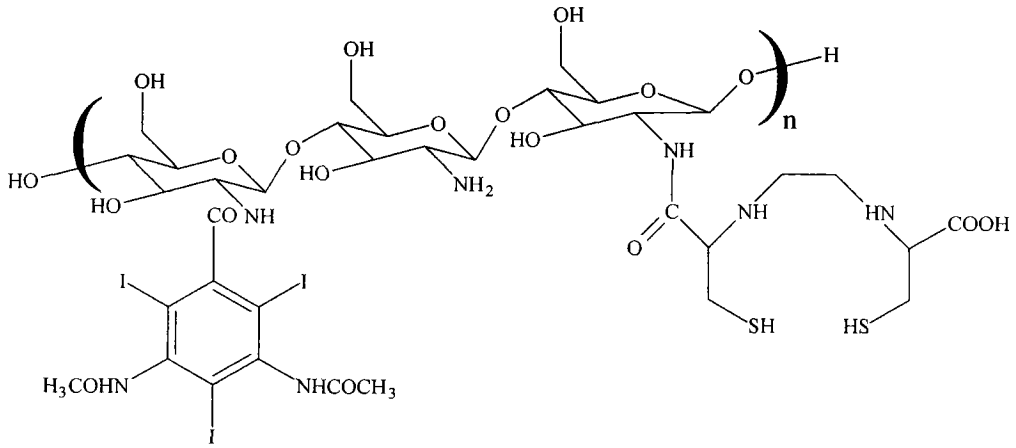
[0030] 其中 R_1 是治疗部分或诊断部分，R_2 是螯合剂部分；且

[0031] 其中 n 是 1 或更大的整数；或 (I) 的立体异构体，或 (I) 的立体异构体的组合，或 (I) 的可药用盐。

[0032] 在包含螯合剂部分的本发明化合物的实施方案中，化合价金属离子 (valent metal ion) 可以结合到螯合剂部分上。预见到任意化合价金属离子都可以螯合到本发明的化合物。例如，化合价金属离子可以是 Tc-99m，Cu-60，Cu-61，Cu-62，Cu-67，In-111，Tl-201，Ga-67，Ga-68，As-72，Re-186，Re-188，Ho-166，Y-90，Sm-153，Sr-89，Gd-157，Bi-212，或 Bi-213。在某些具体的实施方案中，金属离子是 Re-188，Tc-99m，或 Ga-68。

[0033] 本发明的诊断部分包括，可以用于执行诊断受试者疾病的试验的任意试剂。在本发明化合物的某些实施方案中，诊断部分是已知或怀疑可用于显像研究的显像部分。显像部分包括可以用于受试者的细胞或组织（例如肿瘤组织）的显像的试剂。预见到通过本领域普通技术人员已知的任意方式进行的显像在该显像部分定义下。在某些实施方案中，例如，所述显像部分是造影剂，例如 CT 造影剂，MRI 造影剂，和光学造影剂，和超声造影剂。预见到任意 CT 造影剂包含在本发明的化合物中。例如，CT 造影剂可以是碘酞酸盐，碘海醇，泛影葡胺，碘帕醇，乙碘油制剂，和碘番酸盐。在某些具体的实施方案中，CT 造影剂是泛影葡胺。在有些实施方案中，所述化合物具有式 (II)：

[0034]



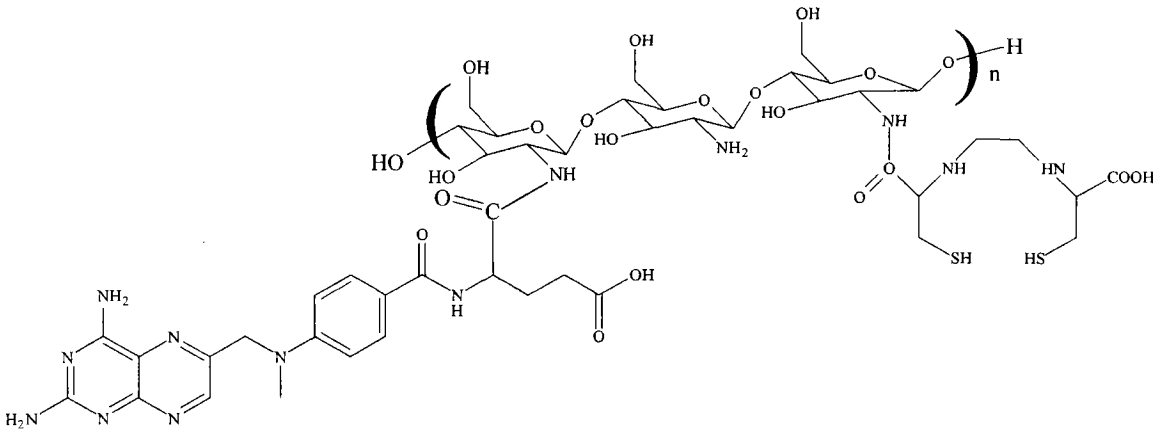
[0035] 其中 n 是 1 或更大的整数；或 (II) 的立体异构体，或 (II) 的立体异构体的组合，或 (II) 的可药用盐。类似地，预见到任意 MRI 造影剂包含在本发明的化合物中。例如，MRI 造影剂可以是钆螯合物，锰螯合物，铬螯合物，或铁颗粒。在有些实施方案中，所述钆螯合物是 Gd-DOTA。在有些实施方案中，所述锰螯合物是 Mn-DPDP。在有些实施方案中，所述铬螯

合物是 Cr-DEHIDA。

[0036] 光学造影剂也可以用作本发明化合物中的诊断剂。例如，所述光学造影剂可以是荧光素，荧光素衍生物，吲哚氰绿，奥勒冈绿，奥勒冈绿衍生物，罗丹明绿，罗丹明绿衍生物，曙红，藻红，德克萨斯红，德克萨斯红的衍生物，孔雀绿，纳米金磺基琥珀酰亚胺基酯，cascade 蓝，香豆素衍生物，萘，吡啶基噁唑衍生物，cascade 黄染料，或 dapoxyl 染料。预见到本领域普通技术人员已知的任何超声造影剂包含在本发明的化合物中。例如，超声造影剂可以是全氟化的试剂，例如全氟化合物 (perfluorine) 或全氟化合物类似物。预见到可以用作超声造影剂的任意全氟化试剂包含在本发明的化合物中。

[0037] 关于治疗部分，预见到可以用于治疗或预防受试者疾病的任意治疗剂，可以用作在本发明的化合物中的治疗部分。例如，治疗部分可以是抗癌剂，例如能螯合治疗性放射性金属 (radiometallic) 物质的螯合剂，甲氨蝶呤，鬼臼乙叉甙，长春新碱，多西他赛，紫杉醇，柔红霉素，多柔比星，米托蒽醌，托泊替康，博来霉素，吉西他滨，氟达拉滨，或 5-FUDR。在某些具体的实施方案中，所述抗癌部分是甲氨蝶呤。在有些实施方案中，所述化合物具有式 (III)：

[0038]



[0039] 其中 n 是 1 或更大的整数；或 (III) 的立体异构体，或 (III) 的立体异构体的组合，或 (III) 的可药用盐。

[0040] 抗癌部分可以是螯合剂部分，例如能螯合选自下述的治疗性放射性金属物质的螯合剂：Re-188，Re-186，Ho-166，Y-90，Sr-89，Sm-153。螯合剂可以能螯合选自下述的治疗性金属：砷，钴，铜，硒，铱和铂。

[0041] 本文所述任意本发明化合物还可以包含组织靶向部分，其可以在施用后将化合物导向特定细胞或组织类型。预见到可以接触组织（例如配体-受体结合）的任意试剂，可以作为组织靶向部分。在有些实施方案中，所述组织靶向部分是靶向配体。例如，所述靶向配体可以作为疾病细胞周期靶向化合物，抗代谢物，生物还原剂，信号转导治疗剂，细胞周期特异性试剂，肿瘤血管发生靶向配体，肿瘤细胞凋亡靶向配体，疾病受体靶向配体，基于药物的配体，抗微生物剂，肿瘤缺氧靶向配体，模拟葡萄糖的试剂，氨磷汀，血管他丁，EGF 受体配体，单克隆抗体 C225，单克隆抗体 CD31，单克隆抗体 CD40，卡培他滨，COX-2 抑制剂，脱氧胞苷，富勒烯，赫赛汀，人血清白蛋白，乳糖，促黄体生成激素，吡哆醛，喹唑啉，沙利度胺，转铁蛋白，或三甲基赖氨酸。在其它实施方案中，组织靶向部分是抗体，例如单克隆抗体 C225，单克隆抗体 CD31，或单克隆抗体 CD40。在下面的说明书中更详细地讨论了这些部分的实

例。

[0042] 本发明的其它实施方案总体上涉及合成治疗或诊断剂的方法，其包含：(a) 得到如上所述的化合物，和 (b) 混合该化合物和放射性核素与还原剂，得到放射性核素标记的衍生物，其中所述化合物与放射性核素形成螯合物。本领域普通技术人员已知的任意还原剂都可以用于这些方法中。例如，所述还原剂可以是连二亚硫酸离子，亚锡离子，或亚铁离子。另外，本领域普通技术人员已知的任意放射性核素，可以用于这些合成方法中。放射性核素的实例包括 Tc-99m，Cu-60，Cu-61，Cu-62，In-111，Tl-201，Ga-67，Ga-68，As-72，和 Gd-157。

[0043] 本发明的其它方法总体上涉及合成放射标记的治疗剂的方法，所述治疗剂用于双重化学治疗和放射治疗，所述方法包含：(a) 得到按照上述任一种化合物的化合物，其包含治疗部分或组织靶向部分，和 (b) 混合该化合物和放射性核素和还原剂，得到放射性核素标记的衍生物，其中所述化合物与放射性核素形成螯合物。本领域普通技术人员已知的任意还原剂可以用于这些方法，包括，例如，连二亚硫酸离子，亚锡离子，或亚铁离子。而且，如上所述，任意放射性核素可以包含在这些方法中，包括例如，作为 β－发射体或 β／γ 发射体的选自 Re-188，Re-186，Ho-166，Y-90，Sr-89，和 Sm-153 的放射性核素。

[0044] 本发明的其它实施方案总体上涉及使用第一种显像方式和第二种显像方式使受试者显像的方法，其包括：(a) 给受试者施用组合物，其包含诊断有效量的根据上述权利要求中的任一项的化合物，所述化合物包含显像部分，和 (b) 通过检测来自该化合物的第一种信号，使用第一种显像方式进行显像；和 (c) 通过检测来自该化合物的第二种信号，使用第二种显像方式进行显像，其中所述第一种显像方式和所述第二种显像方式同时或连续地进行。预见到本领域普通技术人员已知的任意显像方式，可以作为要在本方法中使用的显像方式。例如，所述显像方式可以包括 PET，CT，SPECT，MRI，光学显像，和超声。预见到显像方式的任意组合包含在本发明的方法中。例如，第一种和第二种显像方式可以是 PET 和 CT，SPECT 和 CT，PET 和 MRI，SPECT 和 CT，PET 和 MRI，SPECT 和 MRI，光学显像和 MRI，或 PET 和超声，或 SPECT 和超声。

[0045] 本发明的其它实施方案总体上涉及治疗患有过度增殖疾病的受试者的方法，该方法包括：(a) 获得治疗有效量的上述化合物之一，其包含治疗部分或组织靶向部分，和 (b) 给受试者施用组合物，其包含治疗有效量的所述化合物。预见到任意类型的受试者包含在这些方法中，包括小哺乳动物和人。在某些实施方案中，受试者是患有癌症的人。所述癌症可以是任意类型的癌症，例如，乳腺癌，肺癌，卵巢癌，脑癌，肝癌，子宫颈癌，结肠癌，肾癌，皮肤癌，头颈部癌，骨癌，食管癌，膀胱癌，子宫癌，胃癌，胰腺癌，睾丸癌，淋巴瘤，或白血病。另外，这些方法还可以包含第二种抗癌治疗，例如，外科手术，使用第二种试剂的化学治疗，免疫治疗，使用其它形式的放射治疗的治疗，或基因治疗。

[0046] 本发明的其它实施方案涉及用于制备诊断或治疗化合物的试剂盒，其包含：(a) 密闭容器，其包含预定量的按照上述任一种化合物的化合物，和 (b) 足够量的还原剂。在某些实施方案中，试剂盒还包含放射性核素。本领域普通技术人员已知适用于显像的任意放射性核素，都可以包含在本发明的试剂盒中。例如，所述放射性核素可以是 Tc-99m，Cu-60，Cu-61，Cu-62，Cu-67，In-111，Tl-201，Ga-67，Ga-68，As-72，Re-188，Ho-166，Y-90，Sm-153，Sr-89，Gd-157，Bi-212，或 Bi-213。试剂盒可以包含本文所述组分以外的其它组分。试剂

盒可以是用于制备适用于双重显像的化合物的试剂盒，用于制备化学治疗用化合物的试剂盒，和 / 或用于制备适用于双重化学治疗和放射治疗的化合物的试剂盒。

[0047] 如说明书中使用的，“一个”或“一种”可以指单数或复数。如权利要求中使用的，当与词语“包含”联合使用时，词语“一个”或“一种”可以指单数或复数。本文中使用的“另一种”可以指至少第二种或多种。

[0048] 从下面的详细描述中，可以明白本发明的其它目的、特征和优点。但是，应当理解，当指示本发明的优选实施方案时，提供的详细描述和特定实施例仅仅用作解释，因为本领域技术人员从该详细描述中可以明白在本发明的精神和范围内的各种变化和改进。

[0049] 附图简述

[0050] 下面的附图构成本说明书的一部分，用于进一步展示本发明的某些方面。参考其中的一幅或多幅附图，结合本文提供的特定实施方案的详细描述，可以更好地理解本发明。

[0051] 图 1. EC-OS-DZ 的化学合成。

[0052] 图 2. EC-OS- 甲氨蝶呤的化学合成。

[0053] 图 3. 甲氨蝶呤 (MTX) 的紫外光谱。

[0054] 图 4. EC-OS_2-MTX 的紫外光谱。

[0055] 图 5. MTX 的 HPLC 色谱图。流动相 - 水 (60％)；乙腈 (40％)；流速 1ml/min；柱 C18，4.6x250mm。

[0056] 图 6. EC-OS-MTX(28％ w/w MTX 当量) 的 HPLC 色谱图。流动相 - 水 (60％)，乙腈 (40％)；流速 ：1ml/min；柱 C18，4.6x250mm.

[0057] 图 7. 接受 DZ(C) 和 EC-OS-DZ(F) 的携带乳腺肿瘤的大鼠的 X- 射线。DZ 的剂量是 100mg/ 大鼠，静脉内注射；EC-OSo-DZ 的剂量是 100mg DZ 当量 / 大鼠，静脉内注射。

[0058] 图 8. ^{99m}Tc-EC-OS_2-DZ 的显像。携带乳腺肿瘤的大鼠中的 ^{99m}Tc-EC-OS_2-DZ 的平面闪烁扫描术 (250μCi/ 大鼠，静脉内注射，获得 500,000 计数)，显示了随着时间而增加的肿瘤 / 非肿瘤比。T ＝肿瘤；M ＝肌肉。

[0059] 图 9. ^{68}Ga-EC-OS_2-DZ 的放射自显影图。给携带乳腺肿瘤的大鼠注射 500μCi 的 ^{68}Ga-EC-OS_2-DZ，在注射后 60min 处死。制备 100μm 的切片，并曝光 16 小时。箭头指示肿瘤位置。

[0060] 例示实施方案的描述

[0061] 本发明提供了新化合物，其包含寡糖例如聚 (葡糖胺)，所述寡糖缀合到作为螯合剂部分的第一个部分和作为治疗部分或诊断部分的第二个部分上。这些化合物可以用于实现双重显像，包括，例如，PET/CT，SPECT/CT，PET/MRI，SPECT/MRI，和光学 /MRI，或可以用作双重化学治疗和放射治疗的试剂。治疗部分可以是任意治疗剂，例如抗癌剂。还公开了使用某些这样的新试剂 (其包含治疗剂) 治疗患有过度增殖疾病例如癌症的受试者的方法。

[0062] 本发明也提供了新化合物，其包含缀合到 2 个部分上的寡糖，其中所述部分是诊断部分。如本文所述，这些化合物也可以用于实现双重显像。还公开了合成用于双重显像的放射标记显像剂和用于双重化学治疗和放射治疗的放射标记治疗剂的方法，以及用于制备这些试剂的试剂盒。

[0063] A. 碳水化合物，糖，和多糖

[0064] 本发明涉及化合物，其包含由 2 个或多个彼此共价结合的碳水化合物残基组成的

主链，其上结合诊断和 / 或治疗部分。本文使用的术语“糖”和“多糖”指包含 2 个或多个连续碳水化合物部分 (D-，L- 或 DL- 构型）的化合物，其中所述碳水化合物残基彼此共价连接。所述残基可以连接成直链或分支构型。在本发明的某些优选的实施方案中，所述多糖包含聚（葡糖胺）。如本文所定义的，聚（葡糖胺）指一种分子，它包含任意数目的通过共价键连接到一起的葡糖胺残基。所述葡糖胺残基可以是 D-，L-，或 DL- 构型。例如，本文所述的聚（葡糖胺）可以包含 2 个共价连接的葡糖胺残基。在其它实施方案中，聚（葡糖胺）包含约 3-10,000 或更多个葡糖胺残基，或本文没有具体说明的任意数目的葡糖胺残基。

[0065] 本发明预见到的碳水化合物残基的其它实例包括但不限于，赤藓糖醇，赤藓糖，甘油，核糖，脱氧核糖，阿拉伯糖，葡萄糖，甘露糖，半乳糖，岩藻糖，甘露糖，N- 乙酰神经氨酸，N- 乙酰葡糖胺，和 N- 乙酰半乳糖胺。碳水化合物残基和治疗或诊断部分之间的连接是 α 或 β 。

[0066] 本发明的碳水化合物可以包括任选的取代基。本发明的化合物和方法预见到任意的取代。示例取代包括氢，羟基，羧基，叠氮基，氰基，烷基，被取代的烷基，芳基，被取代的芳基，链烯基，被取代的链烯基，胺，酰胺，羧基，卤素，和巯基。碳水化合物的碳水化合物残基和任意任选的取代基之间的连接是 α 或 β 。取代基可以是 D-，L-，或 DL- 构型。

[0067] 本发明化合物的有些实施方案包括任意数目的“单体单元”。在本发明的上下文中，“单体单元”定义为一种小分子，它具有化学地键合另一分子的能力。在有些实施方案中，本发明的化合物包含单个单体单元。在其它实施方案中，本发明的化合物可以包含超过一个彼此化学键合的单体单元。在有些实施方案中，所述化合物包含超过一个通过共价键连接的单体单元。单体单元包含 2 个或多个共价结合的碳水化合物部分，形成主链，它缀合螯合剂和药物部分。在本发明的某些实施方案中，所述碳水化合物主链是如上所述的聚（葡糖胺）。在其它实施方案中，所述碳水化合物主链是甲壳质，壳聚糖，肝素，软骨素，透明质酸或这些试剂之一的类似物。

[0068] 单体单元可以彼此共价地结合。彼此共价地结合的单体单元可以相同或在某些方面不同，例如不同之处是取代基的类型，取代基的位置，键的构型，螯合剂部分的数目，诊断部分的数目，或结合到单体单元上的治疗部分的数目。本发明的某些化合物可以包含 1 个单体单元至 10,000 个单体单元，或任意更大数目的单体单元，或本文没有具体指出的任意数目的单体单元。所述化合物可以具有任意的分子量。在本发明的某些实施方案中，所述化合物具有约 3,000 道尔顿 - 约 50,000 道尔顿的分子量。在某些具体的实施方案中，所述化合物具有约 10,000 道尔顿的分子量。

[0069] 碳水化合物和螯合剂部分可以占所述化合物的任意重量百分比。在某些实施方案中，碳水化合物和螯合剂部分占所述化合物的约 5％ - 约 50％（按重量计）。在有些实施方案中，碳水化合物和螯合剂部分占所述化合物的约 10％（按重量计）。

[0070] B. 螯合剂部分

[0071] 有些本文所述的新化合物包括一个或多个螯合剂部分。螯合剂部分可以在碳水化合物的胺部分被取代，或在碳水化合物的任意其它残基处被取代。可以有一个螯合剂部分缀合到碳水化合物上，或任意更大数目的螯合剂部分缀合到碳水化合物上。

[0072] 本文使用的术语“部分”指本发明的化合物的一部分。“螯合部分”可以是本领域普通技术人员已知的任意螯合剂。“螯合剂”是结合特定离子的任意物质。在某些实施方案中，

例如，所述螯合剂部分是EC。EC可以根据以前所述的方法（参见Ratner和Clarke，1937；Blondeau等，1967；各自在本文引作参考），在两步合成中制备。可以在制备EC之前，合成前体L-噻唑烷-4-甲酸。EC的结构可以通过^{1}H-NMR和快速原子轰击质谱测定法(FAB-MS)进行证实。

[0073] 螯合剂部分的其它实例包括但不限于，DTPA（二亚乙基三胺五乙酸）；二巯基琥珀酸(DMSA)；乙二胺四乙酸(EDTA)；1,2-环己二胺-N,N,N′,N′--四乙酸(Cy-EDTA)；乙二胺四亚甲基膦酸(EDTMP)；N-[2-[二（羧甲基）氨基]环己基]-N′-(羧甲基)-N,N-′-二甘醇(CyDTPA)；N,N-二[2-[二（羧甲基）氨基]环己基-甘氨酸(Cy_2DTPA)；2,5,8-三（羧甲基）-12-苯基-11-氧杂-2,5,8--三氮杂十二烷-1,9-二甲酸(BOPTA)；二亚乙基三胺五乙酸，单酰胺(DTPA-MA)；二亚乙基三胺五乙酸，二酰胺(DTPA-BA)；二亚乙基三胺-N,N,N′,N″,N″-五亚甲基膦酸(DTPMP)；四氮杂环十二烷-N,N′,N″,N′″-四乙酸(DOTA)；四氮杂环十三烷-N,N′,N″,N′″-四乙酸(TRITA)；四氮杂环十四烷-N,N′,N″,N′″-四乙酸(TETA)；四氮杂环十二烷-.α.,.α.′,.α.″,.α.′″-四甲基-N,N′,N″,N′″-四乙酸(DOTMA)；四氮杂环十二烷-N,N′,N″,N′″-四乙酸，单酰胺(DOTA-MA)；10-(2-羟丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸(HP-DO3A)；1-((对硝基苯基）羧甲基)-4,7,10-三（羧甲基）-1,4,7,10-四氮杂环十二烷(pNB-DOTA)；四氮杂环癸烷-N,N′,N″,N′″-四亚甲基膦酸(DOTP)；四氮杂环十二烷-N,N′,N″,N′″-四亚甲基四甲基次膦酸(DOTMP)；四氮杂环十二烷-N,N′,N″,N′″-四亚甲基四乙基次膦酸(DOTEP)；四氮杂环十二烷-N,N′,N″,N′″-四亚甲基四苯基次膦酸(DOTPP)；四氮杂环十二烷-N,N′,N″,N′″-四亚甲基四苄基次膦酸(DOTBzP)；四氮杂环癸烷-N,N′,N″,N-′″-四亚甲基膦酸-P,P′,P″,P′″-四乙基酯(DOTPME)；羟基亚乙基二膦酸(HEDP)；二亚乙基三胺四亚甲基膦酸(DTTP)；N_{3S}三酰胺硫醇(MAG3)；N_2S_2二酰胺双硫醇(DADS)；N_2S_2单酰胺单胺双硫醇(MAMA)；N_2S_2二胺双硫醇(DADT)；N_2S_2二胺双硫醇酸（乙二半胱氨酸，EC)，N_2S_4联胺四硫醇；N_2P_2双硫醇-二膦；6-肼基烟酸；丙胺肟；四胺；cyclals和1,4,8,11-四-吖环四癸烷。本领域普通技术人员熟知多种可以用作本发明上下文中的螯合剂部分的试剂。

[0074] 本发明的螯合剂部分可以包含任意数目的选自下述的原子的组合：氮原子，硫原子，氧原子，和磷原子。在某些具体的实施方案中，螯合剂部分包括3-5个这样的原子的组合。在有些实施方案中，螯合剂能通过与其它原子（例如氮原子，硫原子，氧原子，和/或磷原子）的配位，螯合到任意数目的化合价金属离子上。在某些实施方案中，螯合剂能螯合3-5个化合价金属离子。预见到任意化合价金属离子可以螯合本发明的螯合剂。这些化合价金属离子的实例包括但不限于，Tc-99m，Cu-60，Cu-61，Cu-62，In-111，Tl-201，Ga-67，和Ga-68。

[0075] 在本发明的某些实施方案中，本发明的双重放射化疗和放射治疗化合物包括螯合剂部分，其中所述螯合剂能螯合到具有化疗剂的β-发射体或双重β/γ发射体上。β发射体的实例包括Re-188，Re-186，Sr-89，Ho-166，Y-90，Sn-153，As-72。在下面更详细地讨论的化疗剂的实例包括抗代谢物，细胞凋亡剂，生物还原剂，信号转导治疗剂，受体响应性试剂或细胞周期特异性试剂。本领域普通技术人员熟知可以用于递送放射治疗的其它这样的β发射体，这在本说明书的其它部分更详细地讨论。

[0076] 关于合成EC缀合物和N_2S_2缀合物的信息，提供在美国专利6,692,724，美国专利申请系列号09/599,152，美国专利申请系列号10/627,763，美国专利申请系列号10/672,142，美国专利申请系列号10/703,405，和美国专利申请系列号10/732,919中，为了说明书的本部分和说明书的所有其它部分，它们各自整体特别以参考的方式并入本文。

[0077] C. 治疗部分

[0078] 本发明的某些实施方案涉及包含聚（葡糖胺）的化合物，所述聚（葡糖胺）缀合到作为螯合剂部分的第一部分和作为治疗或诊断部分的第二部分上。关于治疗部分，预见到本领域普通技术人员已知的任意治疗剂可以作为“治疗部分”。“治疗剂”在本文中定义为，包括为了治疗疾病或病症、或预防疾病或病症、或治疗或预防正常生理过程的改变或中断的目的，可以施用给受试者、或接触细胞或组织的任意化合物或物质或药物。例如，治疗部分可以是抗癌部分，例如化疗剂。

[0079] 抗癌部分的实例包括本领域普通技术人员已知的任意化疗剂。这样的化疗剂的实例包括但不限于，顺铂(CDDP)，卡铂，丙卡巴肼，氮芥，环磷酰胺，喜树碱，异磷酰胺，美法仑，苯丁酸氮芥，白消安，硝基脲，更生霉素，柔红霉素，多柔比星，博来霉素，普卡霉素，丝裂霉素，依托泊苷(VP16)，他莫昔芬，雷洛昔芬，雌激素受体结合剂，紫杉醇，吉西他滨，诺维本，法呢基-蛋白转移酶抑制剂，反铂(transplatinum)，5-氟尿嘧啶，长春新碱，长春碱和甲氨蝶呤，或前述试剂的任意类似物或衍生物变体。在某些具体的实施方案中，所述抗癌部分是甲氨蝶呤，所述螯合部分是EC。

[0080] 抗癌剂的其它实例包括表1中列出的癌症化学治疗的那些选用药。

[0081] 表1

[0082] 癌症化学治疗的选用药

[0083] 下表列出了在美国和加拿大用于治疗癌症的药物，和它们的主要不良作用。选用药列表是基于Medical Letter顾问医生的意见。有些药物列出的适应症还没有获得美国食品药品监管局的批准。抗癌药和它们的不良作用如下。为了本发明的目的，这些列表是示例性的，而非穷尽性的。

[0084]

癌症	选用药	一些替代方案
肾上腺皮质的**	米托坦 顺铂	多柔比星，链佐星，依托泊苷
膀胱*	*局部的*：滴注 BCG *全身的*：甲氨蝶呤 + 长春碱 + 多柔比星 + 顺铂 (MVAC) 顺铂 + 甲氨蝶呤 + 长春碱 (CMV)	滴注丝裂霉素，多柔比星或噻替哌 紫杉醇，用卡铂替代组合中的顺铂
脑		
多形性成胶质细胞瘤*	丙卡巴肼 + 洛莫司汀 + 长春新碱	卡氮芥，顺铂
间变性少突神经胶质细胞瘤*	丙卡巴肼 + 洛莫司汀 + 长春新碱	卡氮芥，顺铂
成神经胶质细胞瘤**	卡氮芥或洛莫司汀	丙卡巴肼，顺铂
成神经管细胞瘤	长春新碱 + 卡氮芥 ± 氮芥± 甲氨蝶呤氮芥+ 长春新碱 + 丙卡巴肼 + 泼尼松 (MOPP) 长春新碱 + 顺铂 ± 环磷酰铵	依托泊苷
原发性中枢神经系统淋巴瘤	甲氨蝶呤（高剂量静脉内和/或鞘内）± 阿糖胞苷（静脉内和/或鞘内） 环磷酰铵 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 (CHOP)	
乳腺	*佐剂*[1]：环磷酰铵 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶 (CMF)；环磷酰铵 + 多柔比星 ± 氟尿嘧啶 (AC 或 CAF)；他莫昔芬 转移：环磷酰胺+甲氨蝶呤氟尿嘧啶（CMF）或环磷酰胺+多柔比星±氟尿嘧啶（AC 或 CAF）用于受体阴性和/或激素不应；他莫昔芬用于受体阳性和/或激素敏感[2]	紫杉醇；噻替哌+多柔比星+长春碱；丝裂霉素+长春碱；丝裂霉素+甲氨蝶呤+米托蒽醌；氟尿嘧啶通过持续灌注；骨髓移植[3]
子宫颈**	顺铂 异环磷酰胺 with means 博来霉素 + 异环磷酰胺 with means + 顺铂	苯丁酸氮芥，长春新碱，氟尿嘧啶，多柔比星，甲氨蝶呤，六甲蜜胺
绒毛膜癌	甲氨蝶呤 ± 甲酰四氢叶酸 更生霉素	甲氨蝶呤 + 更生霉素 + 环磷酰铵 (MAC) 依托泊苷+ 甲氨蝶呤 + 更生霉素 + 环磷酰铵 + 长春新碱
结直肠*	*辅助结肠*[4]：氟尿嘧啶 + 左旋咪唑；氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸 *转移的*：氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸	肝转移：肝动脉内氟尿苷 丝裂霉素
胚胎性横纹肌肉瘤[5]	长春新碱+放线菌素±环磷酰胺 长春新碱+异环磷酰胺 with means+依托泊苷	同样+多柔比星

[0085] * 化疗只有中度活性。

[0086] ** 化疗只有较低活性。

[0087] [1] 通常推荐他莫昔芬伴或不伴化疗用于绝经后雌激素受体－阳性，中度阳性患者，化疗伴或不伴他莫昔芬用于绝经前中度阳性患者。推荐辅助治疗伴化疗和／或他莫昔芬用于具有大肿瘤或其它不良预后指征的模式－阴性患者。

[0088] [2] 甲地孕酮和其它激素剂可能在某些用他莫昔芬治疗失败的患者中有效。

[0089] [3] 高剂量化疗之后 (Medical Letter,34 ;79,1982)。

[0090] [4] 对于直肠癌，用氟尿嘧啶加上辐射进行术后辅助治疗，之前和之后单独用氟尿嘧

啶治疗。

[0091]

癌症	选用药	一些替代方案
	长春新碱 + 异环磷酰胺 with means + 依托泊苷	
子宫内膜**	甲地孕酮或另一种孕激素 多柔比星 + 顺铂 ± 环磷酰胺	氟尿嘧啶，他莫昔芬，六甲蜜胺
食道*	顺铂 + 氟尿嘧啶	多柔比星，甲氨蝶呤，丝裂霉素
尤因肉瘤[5]	环磷酰铵（或异环磷酰胺 with means）+ 多柔比星 + 长春新碱（CAV）± 更生霉素	CAV + 依托泊苷
胃**	氟尿嘧啶 ± 甲酰四氢叶酸	顺铂 多柔比星，依托泊苷，甲氨蝶呤 + 甲酰四氢叶酸，丝裂霉素
头和颈部鳞状细胞*[6]	顺铂 + 氟尿嘧啶 甲氨蝶呤	博来霉素，卡铂，紫杉醇
胰岛细胞**	链佐星 + 多柔比星	链佐星 + 氟尿嘧啶；氯脲菌素†；奥曲肽
卡波西肉瘤*（爱滋病相关）	依托泊苷或干扰素 a 或长春碱 多柔比星 + 博来霉素 + 长春新碱或长春碱（ABV）	长春新碱，多柔比星，博来霉素
白血病		
急性淋巴细胞性白血病（ALL）[7]	诱导：长春新碱+ 泼尼松+天冬酰胺酶± 柔红霉素 *CNS 预防：* 鞘内甲氨蝶呤 ± 全身的 高剂量甲氨蝶呤及甲酰四氢叶酸± 鞘内阿糖胞苷 ± 鞘内阿糖胞苷 *维持：* 甲氨蝶呤 + 巯基嘌呤 骨髓移植.[3 8]	*诱导：* 相同 ± 高剂量甲氨蝶呤 ± 阿糖胞苷；培门冬酶代替天冬酰胺酶 替尼泊苷或依托泊苷 高剂量阿糖胞苷 *维持：* 相同 + 定期长春新碱 + 泼尼松
急性髓细胞性白血病（AML）[9]	*诱导：* 阿糖胞苷 + 柔红霉素或伊达比星 *诱导后：* 高剂量阿糖胞苷 ± 其它药物例如依托泊苷 骨髓移植[3].	阿糖胞苷 + 米托蒽醌 高剂量阿糖胞苷
慢性淋巴细胞性白血病（CLL）	苯丁酸氮芥 ± 泼尼松 氟达拉滨	克拉屈滨，环磷酰胺，喷司他丁，长春新碱，多柔比星
慢性髓细胞性白血病（CML）[10]	骨髓移植[3] 干扰素 a	白消安
慢速期	羟基脲	

[0092] [5] 仅当与手术切除、放疗或两者结合时，药物才具有较大活性。

[0093] [6] 维生素 A 类似物 lactratinoln(Acgutana) 能控制瘤前病变（粘膜白斑）和减低第二原发肿瘤的速率 (SE Banner 等，J Natl Cancer Inst,88 :140,1994)。

[0094] ，在美国仅用于研究使用。

[0095] [7] 高危患者（如，高计数，细胞遗传异常，成人）可能需要额外的药物用于诱导、维持和“强化”（在达到缓解后使用额外药物）。额外的药物包括环磷酰胺、米托蒽醌和硫鸟嘌呤。在英国进行的一项大型对照试验的结果提示强化可提高所有患 ALL 儿童的存活率（JM

Chasselle 等，Lancet，34B：143，Jan21，1995）。

[0096] [8] 最初预后差的患者或在缓解后复发的患者。

[0097] [9] 某些急性前髓细胞白血病患者对维 A 酸曾具有完全反应。这种治疗可引起一种主要特征为发热和呼吸窘迫的毒性综合征（Warrell，Jretal，1993）。

[0098]

癌症	选用药	一些替代方案
加速期[11]	骨髓移植[3]	羟基脲，白消安
原始细胞危象[11]	淋巴性：长春新碱+强的松+L-天冬酰胺酶+鞘内氨甲蝶呤（±用甲氨蝶呤 8-巯基嘌呤维持）	维 A 酸[†] 安吖啶，[†] 阿扎胞苷 长春新碱 ± 普卡霉素
毛细胞白血病	喷司他丁或克拉屈滨	干扰素 α，苯丁酸氮芥，氟达拉滨
肝**	多柔比星 氟尿嘧啶	肝动脉内氟尿苷或顺铂
肺，小细胞（燕细胞）	顺铂 + 依托泊苷(PE) 环磷酰铵 + 多柔比星 + 长春新碱(CAV) PE 与 CAV 交替 环磷酰铵 + 依托泊苷+ 顺铂 (CEP) 多柔比星 + 环磷酰铵 + 依托泊苷(ACE)	异环磷酰胺 with means + 卡铂 + 依托泊苷(ICE) 每日口服依托泊苷 依托泊苷+ 异环磷酰胺 with means + 顺铂 (VIP 紫杉醇
肺 （非小细胞） **	顺铂 + 依托泊苷 顺铂 + 长春碱 ± 丝裂霉素 顺铂 + 长春新碱	顺铂 + 氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸 卡铂 + 紫杉醇
淋巴瘤 霍奇金氏[12]	多柔比星 + 博来霉素 + 长春碱 + 达卡巴嗪(ABVD) ABVD 与 MOPP 交替 氮芥 + 长春新碱 + 丙卡巴肼 (± 泼尼松) + 多柔比星 + 博来霉素 + 长春碱(MOP[P]-ABV)	氮芥 + 长春新碱 + 丙卡巴肼 + 泼尼松 (MOPP) 苯丁酸氮芥 + 长春碱 + 丙卡巴肼 + 泼尼松 ± 卡氮芥 依托泊苷+ 长春碱 + 多柔比星 骨髓移植[3]
非霍奇金氏 伯基特淋巴瘤	环磷酰铵 + 长春新碱 + 甲氨蝶呤 环磷酰铵 + 高剂量阿糖胞苷 ± 甲氨蝶呤与甲酰四氢叶酸 鞘内甲氨蝶呤或阿糖胞苷	异环磷酰胺 with means 环磷酰铵 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 (CHOP)
弥漫性大细胞淋巴瘤	环磷酰铵 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 (CHOP)	地塞米松有时替换强的松 其它组合方案，可包括甲氨蝶呤，依托泊苷，阿糖胞苷，博来霉素，丙卡巴肼，异环磷酰胺和米托蒽醌 骨髓移植[3]
滤泡性淋巴瘤	环磷酰铵或苯丁酸氮芥	相同 ± 长春新碱和泼尼松，± 依托泊苷 干扰素 a，克拉屈滨，氟达拉

[0099] [10] 同种异体 HLA- 相同同胞骨髓移植可治愈 40％ -70％处在慢性期的 CML 患者，18-28％加速期 CML 患者，和 <15％处于原始细胞危象的患者。骨髓移植后无病生存受到年龄 >50 岁、疾病持续时间从诊断起 >3 年和使用一个抗原 - 错配或匹配 - 不相关供体骨髓的

不利影响。干扰素也可治疗获得完全细胞遗传反应（约 10％）的慢性期 CML 患者；它是 >80 岁新诊断出慢性期 CML 的患者和所有不是同种异体骨髓移植候选者的患者的所选治疗。单独化疗是姑息性的。

[0100] [11] 如果用这些组合种的任何一种达到第 2 慢性期，应该考虑同种异体骨髓移植。在第 2 慢性期进行骨髓移植可治愈 30％ -35％的 CML 患者。

[0101] [12] 有限阶段的霍奇金病（阶段 1 和 2）通过放疗是可以治愈的。弥散性疾病（阶段 3b 和 4）需要化疗．某些中间阶段和选择的临床情形可受益于这两种治疗。

[0102]

癌症	选用药	一些替代方案
		滨 骨髓移植[3] 环磷酰铵 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 (CHOP)
黑素瘤**	干扰素 a 达卡巴嗪	卡氮芥，洛莫司汀，顺铂 达卡巴嗪+顺铂 +卡氮芥+他莫昔芬 阿地白介素
蕈样肉芽肿病*	PUVA（补骨脂内酯+紫外线 A） 氮芥（局部） 干扰素α 光子束放射治疗 甲氨蝶呤	异维 A 酸，局部卡氮芥，喷他司丁，氟达拉滨，克拉屈滨，光分离复置法(体外光化学疗法）， 如非霍奇金淋巴瘤的化疗
粘液瘤*	美法仑（或环磷酰胺）+强的松 美法仑±卡氮芥+环磷酰胺+强的松+长春新碱 地塞米松+多柔比星+长春新碱（VAD） 长春新碱+卡氮芥+多柔比星+强的松（VBAP）	干扰素 a 骨髓移植[3] 高剂量地塞米松
神经母细胞瘤*	多柔比星 + 环磷酰铵 + 顺铂 + 替尼泊苷或依托泊苷 多柔比星 + 环磷酰铵 顺铂 + 环磷酰铵	卡铂，依托泊苷 骨髓移植[3]
成骨肉瘤[5]	多柔比星 + 顺铂 ±依托泊苷±异环磷酰胺	异环磷酰胺 with means，依托泊苷，卡铂，高剂量甲氨蝶呤与甲酰四氢叶酸 环磷酰铵 + 依托泊苷
卵巢	顺铂（或卡铂）+ 紫杉醇 顺铂（或卡铂）+ 环磷酰铵（CP)±多柔比星（CAP）	异环磷酰胺 with means，紫杉醇，他莫昔芬，美法仑，六甲蜜胺
胰腺 **	氟尿嘧啶±甲酰四氢叶酸	吉西他滨
前列腺	亮丙瑞林（或戈舍瑞林）±氟他氨	雌莫司汀±长春碱， 氨鲁米特+氢化可的松，雌莫司汀+依托泊苷， 己烯雌酚，尼鲁米特
肾**	阿地白介素 干扰素α	长春碱，氟尿苷
视网膜母细胞瘤[5*]	多柔比星 + 环磷酰铵 ± 顺铂 ±依托泊苷± 长春花新碱 a	卡铂，依托泊苷，异环磷酰胺 with means
肉瘤，软组织，成人 *	多柔比星±达卡巴嗪±环磷酰胺±异环磷酰胺 with means	丝裂霉素 + 多柔比星 + 顺铂 长春花新碱 a，依托泊苷
睾丸	顺铂 + 依托泊苷± 博来霉素 (PEB)	长春碱（或依托泊苷）+异环磷酰胺 with means+顺铂（VIP） 骨髓移植[3]
肾母细胞瘤[5]	放线菌素 D+长春新碱±多柔比星±环磷酰胺	异环磷酰胺 with means，依托泊苷，卡铂

[0103] + 只在美国可以得到,用于研究。

[0104]

抗癌药物和激素

药物	急性毒性††	延迟毒性††
阿地白介素（白介素-2；Proleukin-Cetus Oncology）	发热；液体潴留；高血压；呼吸窘迫；皮疹；贫血；血小板减少；恶心和呕吐；腹泻；毛细血管渗漏综合征；肾毒性；心肌毒性；肝毒性；结节性红斑；中性白细胞趋化缺陷	神经精神障碍；甲状腺功能减退；肾病综合征；可能造成急性脑白质病；臂丛病；肠穿孔
六甲蜜胺（六甲基-蜜胺；Hexalen-U Bioscience）	恶心和呕吐	骨髓抑制；CNS 抑制；周围神经病；幻视；STEXIS；震颤；脱发；皮疹
氨鲁米特（Cytadren-Ciba）	嗜睡；恶心；头晕；皮疹	甲状腺功能减退（罕见）；骨髓抑制；发热；低血压；男性化
†安吖啶（m-AMSA；amaidine；AMSP P-D-Parke-Davis，Amsidyl-Warner-Lambert）	恶心和呕吐；腹泻；输液时产生疼痛和静脉炎；过敏	骨髓抑制；肝损伤；惊厥；口炎；室颤；脱发；充血性心衰；肾功能障碍
天冬酰胺酶（Elspar-merck；Kidrolase in Canada）	恶心和呕吐；发热；寒战；头痛；过敏；腹痛；高血糖导致昏迷	CNS 抑制或兴奋性过度；急性出血性胰腺炎；凝血缺陷；血栓；肾损伤；肝损伤
子宫颈**	顺铂 异环磷酰胺 with means 博来霉素 + 异环磷酰胺 with means + 顺铂	苯丁酸氮芥，长春新碱，氟尿嘧啶，多柔比星，甲氨蝶呤，六甲蜜胺
绒毛膜癌	甲氨蝶呤 ± 甲酰四氢叶酸 更生霉素	甲氨蝶呤 + 更生霉素 + 环磷酰铵（MAC） 依托泊苷+ 甲氨蝶呤 + 更生霉素 + 环磷酰铵 + 长春新碱
结直肠*	*辅助结肠*：氟尿嘧啶 + 左旋咪唑；氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸 *转移的*：氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸	肝转移：肝动脉内氟尿苷 丝裂霉素
胚胎性横纹肌肉瘤	长春新碱+放线菌素±环磷酰胺 长春新碱+异环磷酰胺 with means+依托泊苷 长春新碱 + 异环磷酰胺 with means + 依托泊苷	同样+多柔比星
子宫内膜**	甲地孕酮或另一种孕激素 多柔比星 + 顺铂 ± 环磷酰胺	氟尿嘧啶，他莫昔芬，六甲蜜胺
食道*	顺铂 + 氟尿嘧啶	多柔比星，甲氨蝶呤，丝裂霉素
尤因肉瘤[5]	环磷酰铵（或异环磷酰胺 with means）+ 多柔比星 + 长春新碱（CAV）± 更生霉素	CAV + 依托泊苷
胃**	氟尿嘧啶 ± 甲酰四氢叶酸	顺铂 多柔比星，依托泊苷，甲氨蝶呤 + 甲酰四氢叶酸，丝裂霉素
头和颈部鳞状细胞*	顺铂 + 氟尿嘧啶 甲氨蝶呤	博来霉素，卡铂，紫杉醇

[0105]

卡波西肉瘤* （爱滋病相关）	依托泊苷或干扰素 a 或长春碱多柔比星 + 博来霉素 + 长春新碱或长春碱 (ABV)	长春新碱，多柔比星，博来霉素
白血病		
急性淋巴细胞性白血病 (ALL)	诱导：长春新碱+ 泼尼松+天冬酰胺酶±柔红霉素 *CNS 预防：* 鞘内甲氨蝶呤 ± 全身的 高剂量甲氨蝶呤及甲酰四氢叶酸± 鞘内阿糖胞苷 ± 鞘内阿糖胞苷 *维持：* 甲氨蝶呤 + 巯基嘌呤 骨髓移植.[3]	*诱导：* 相同 ± 高剂量甲氨蝶呤 ± 阿糖胞苷；培门冬酶代替天冬酰胺酶替尼泊苷或依托泊苷 高剂量阿糖胞苷 *维持：* 相同 + 定期长春新碱 + 泼尼松
急性髓细胞性白血病 (AML)	*诱导：* 阿糖胞苷 + 柔红霉素或伊达比星 *诱导后：* 高剂量阿糖胞苷 ± 其它药物例如依托泊苷 骨髓移植[3].	阿糖胞苷 + 米托蒽醌 高剂量阿糖胞苷
慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)	苯丁酸氮芥 ± 泼尼松 氟达拉滨	顺铂，环磷酰胺，喷司他丁，长春西丁，多柔比星

[0106] †只在美国可以得到，用于研究。

[0107] ††高剂量限制效应以粗体表示。实际上所有的非激素抗癌药都已报道了皮肤反应（有时严重），色素沉着过度和眼毒性。关于与其它药物的不良相互作用，参见 the Medical Letter Handbook ofAdverse Drug Interaction，1995。

[0108] [1] 仅在美国可以得到，用于研究。

[0109] [2] 甲地孕酮和其它激素剂可能在某些用他莫昔芬治疗失败的患者中有效。

[0110] [3] 高剂量化疗之后 (Medical Letter，34 ；79，1982)。

[0111] [4] 对于直肠癌，用氟尿嘧啶加上辐射进行术后辅助治疗，之前和之后单独用氟尿嘧啶治疗。

[0112] [5] 仅当与手术切除、放疗或两者结合时，药物才具有较大活性。

[0113] [6] 维生素 A 类似物异维 A 酸 (Accutane) 能控制瘤前病变（粘膜白斑）和减低大鼠第二原发肿瘤的速率 (senner 等，1994)。

[0114] [7] 高危患者（如，高计数，细胞遗传异常，成人）可能需要额外的药物用于诱导、维持和“强化”（在达到缓解后使用额外药物）。额外的药物包括环磷酰胺、米托蒽醌和硫鸟嘌呤。在英国进行的一项大型对照试验的结果提示强化可提高所有患 ALL 儿童的存活率 (Chassella 等，1995)。

[0115] [8] 最初预后差的患者或在缓解后复发的患者。

[0116] [9] 某些急性前髓细胞白血病患者对维 A 酸曾具有完全反应。这种治疗可引起一种主要特征为发热和呼吸窘迫的毒性综合征 (Warrell，Jr 等 1993)。

[0117] [10] 同种异体 HLA- 相同同胞骨髓移植可治愈 40％ -70％处在慢性期的 CML 患者，15-25％加速期 CML 患者，和 <15％处于原始细胞危象的患者。骨髓移植后无病生存受到年龄 >50 岁、疾病持续时间从诊断起 >3 年和使用一个抗原 - 错配或匹配 - 不相关供体骨髓的

不利影响。干扰素也可治疗获得完全细胞遗传反应（约10％）的慢性期CML患者；它是>50岁新诊断出慢性期CML的患者和所有不是同种异体骨髓移植候选者的患者的所选治疗。单独化疗是姑息性的。

[0118] D. 诊断部分

[0119] 在本发明的某些具体实施方案中，本发明的化合物包括诊断部分。

[0120] 预见到本领域普通技术人员已知的任意诊断剂可以作为显像部分。“部分”在本文中定义为分子的一部分。如本文所定义的，“诊断部分”是分子的一部分，所述分子是可以为进行试验而施用给受试者或接触组织的化学试剂或化合物，所述试验可以促进诊断受试者的疾病或与异常细胞生理学有关的状况。诊断部分的一个实例是显像部分。如本文所定义的，“显像部分”是分子的一部分，所述分子是可以施用给受试者、接触组织或施用于细胞的试剂或化合物，其目的是促进使用显像方式来显现观察受试者、组织或细胞的特定特征或方面。显像方式在下面更详细地讨论。预见到本领域普通技术人员已知的任意显像剂可以作为本发明的显像部分。

[0121] 在某些实施方案中，显像部分是造影剂。实例包括CT造影剂，MRI造影剂，光学造影剂，超声造影剂，或本领域普通技术人员已知的任何其它形式的显像方式中使用的任何其它造影剂。在上面的背景技术部分和发明概述部分，阐述了这些造影剂的特定具体实例，它们特别地引入本部分。实例包括泛影葡胺（一种CT造影剂），钆螯合物（一种MRI造影剂），和荧光素钠（一种光学造影剂）。

[0122] E. 组织靶向部分

[0123] 本发明的有些化合物还包含组织靶向部分。“组织靶向部分”在本文中定义为，可以结合或附着到组织上的分子的一部分。所述结合可以是通过本领域普通技术人员已知的任意结合机理。实例包括抗代谢物，细胞凋亡剂，生物还原剂，信号转导治疗剂，受体响应剂，或细胞周期特异性试剂。所述组织可以是任意类型的组织，例如细胞。例如，所述细胞可以是受试者的细胞，癌细胞，或细菌。

[0124] 在有些实施方案中，组织靶向部分是“靶向配体”。“靶向配体”在本文中定义为，特异性地结合另一种分子的分子或分子的一部分。预见到可以包含本领域普通技术人员已知的任意靶向配体作为包括在本发明的靶向配体内的靶向配体。

[0125] 靶向配体的实例包括，疾病细胞周期靶向化合物，肿瘤血管发生靶向配体，肿瘤细胞凋亡靶向配体，疾病受体靶向配体，基于药物的配体，抗微生物剂，肿瘤缺氧靶向配体，模拟葡萄糖的试剂，氨磷汀，血管他丁，EGF受体配体，卡培他滨，COX-2抑制剂，脱氧胞苷，富勒烯，赫赛汀，人血清白蛋白，乳糖，促黄体生成激素，吡哆醛，喹唑啉，沙利度胺，转铁蛋白，和三甲基赖氨酸。

[0126] 在本发明的其它实施方案中，组织靶向部分是抗体。预见到任意抗体可以作为本发明上下文中的组织靶向部分。例如，所述抗体可以是单克隆抗体。本领域普通技术人员熟知单克隆抗体，制备单克隆抗体的方法，和使用单克隆抗体作为配体的方法。在本发明的某些实施方案中，单克隆抗体是针对肿瘤标记的抗体。在有些实施方案中，单克隆抗体是单克隆抗体C225，单克隆抗体CD31，或单克隆抗体CD40。

[0127] 本发明的化合物可以包括单个组织靶向部分，或超过一个这样的组织靶向部分。组织靶向部分可以共价结合到本发明化合物的碳水化合物主链上或不结合。组织靶向部分

可以结合到胺部分，羟基部分，或本发明化合物的任意其它部分。本领域普通技术人员熟知这些试剂的化学性质，和掺入这些试剂作为本发明化合物的部分的方法。合成本发明化合物的方法在下面详细讨论。

[0128] 关于组织靶向部分和与化合物和螯合剂缀合的信息，提供在美国专利6,692,724，美国专利申请系列号09/599,152，美国专利申请系列号10/627,763，美国专利申请系列号10/672,142，美国专利申请系列号10/703,405，美国专利申请系列号10/732,919，为了说明书的本部分和说明书的所有其它部分，它们各自整体特别以参考的方式并入本文。

[0129] 下面讨论了组织靶向部分的代表性实例。

[0130] 1. 疾病细胞周期靶向化合物

[0131] 疾病细胞周期靶向指增殖细胞中增量调节的试剂的靶向。“疾病细胞周期靶向化合物”是用于测量在增殖细胞中增量调节或减量调节的试剂的化合物。例如，细胞可以是癌细胞。用于该目的的化合物可以用于测量细胞中的多种参数，例如肿瘤细胞DNA含量。

[0132] 许多这样的试剂是核苷类似物。例如，嘧啶核苷（例如，2′-氟-2′-脱氧-5-碘-1-β-D-阿拉伯呋喃糖尿嘧啶[FIAU]，2′-氟-2′-脱氧-5-碘-1-β-D-核糖呋喃糖-尿嘧啶[FIRU]，2′-氟-2′-5-甲基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖尿嘧啶[FMAU]，2′-氟-2′-脱氧-5-碘乙烯基-1-β-D-核糖呋喃糖尿嘧啶[IVFRU]）和无环鸟苷：9-[(2-羟基-1-(羟甲基）乙氧基）甲基]鸟嘌呤(GCV)和9-[4-羟基-3-(羟甲基）丁基]鸟嘌呤(PCV)(Tjuvajev等，2002；Gambhir等，1998；Gambhir等，1999)和其它^{18}F-标记的无环鸟苷类似物，例如8-氟-9-[(2-羟基-1-(羟甲基）乙氧基）甲基]鸟嘌呤(FGCV)(Gambhir等，1999；Namavari等，2000)，8-氟-9-[4-羟基-3-(羟甲基）丁基]鸟嘌呤(FPCV)(Gambhir等，2000；Iyer等，2001)，9-[3-氟-1-羟基-2-丙氧基甲基]鸟嘌呤(FHPG)(Alauddin等，1996；Alauddin等，1999)，和9-[4-氟-3-(羟甲基）丁基]鸟嘌呤(FHBG)(Alauddin和Conti，1998；Yaghoubi等，2001)，已经被开发为将野生型和突变型(Gambhir等，2000)HSV1-tk表达显像的报告底物。本发明化合物的具体实施方案包括作为疾病细胞周期靶向配体的腺苷和喷昔洛韦（鸟嘌呤）。本领域普通技术人员熟知用于疾病细胞周期靶向的这些和其它试剂。

[0133] 2. 血管发生靶向配体

[0134] “血管发生靶向配体”指可以结合新生血管（例如肿瘤细胞的新生血管）的试剂。用于该目的的试剂是本领域普通技术人员已知用于进行各种肿瘤测量的试剂，所述肿瘤测量包括测量肿瘤血管床的大小和测量肿瘤体积。有些这样的试剂会结合血管壁。本领域普通技术人员熟知可用于该目的的试剂。

[0135] 在本申请中，“肿瘤血管发生靶向”指使用试剂来结合肿瘤新生血管和肿瘤细胞。用于该目的的试剂是本领域普通技术人员已知用于进行各种肿瘤测量的试剂，所述肿瘤测量包括测量肿瘤血管床的大小和测量肿瘤体积。有些这样的试剂会结合血管壁。本领域普通技术人员熟知可用于该目的的试剂。肿瘤血管发生靶向配体是用于上面定义的肿瘤血管发生靶向目的的配体。实例包括COX-2抑制剂，抗-EGF受体配体，赫赛汀，血管他丁，C225，和沙利度胺。COX-2抑制剂包括，例如，塞来考昔，罗非考昔，艾托考昔，和这些试剂的类似物。

[0136] 3. 肿瘤细胞凋亡靶向配体

[0137] “肿瘤细胞凋亡靶向”指使用试剂来结合正在经历细胞凋亡或处于经历细胞凋亡的危险中的细胞。这些试剂通常用于提供细胞群体（例如肿瘤）中的细胞凋亡或程序性细胞死亡的程度或危险的指示。本领域普通技术人员熟知用于该目的的试剂。“肿瘤细胞凋亡靶向配体”是能进行本段定义的“肿瘤细胞凋亡靶向”的配体。本发明的靶向配体可以包括 TRAIL(TNF- 相关的细胞凋亡诱导配体）单克隆抗体。TRAIL 是肿瘤坏死因子配体家族的成员，它会在许多种转化的细胞系中快速诱导细胞凋亡。本发明的靶向配体也可以包含胱天蛋白酶 -3 的底物，例如包含四氨基酸序列天门冬氨酸 - 谷氨酸 - 缬氨酸 - 天门冬氨酸（胱天蛋白酶 -3 底物）的肽或多肽（例如，包含氨基酸序列天门冬氨酸 - 谷氨酸 - 缬氨酸 - 天门冬氨酸的肽或多肽），和 Bcl 家族的任意成员。Bcl 家族成员的实例包括，例如，Bax，Bcl-xL，Bid，Bad，Bak，和 Bcl-2)。本领域普通技术人员熟知 Bcl 家族，和它们各自的底物。

[0138] 细胞凋亡抑制剂是药物开发的目标，其构思是消除它们的细胞保护功能和恢复对肿瘤细胞的细胞凋亡敏感性 (Reed，2003)。

[0139] 4. 疾病受体靶向配体

[0140] 在“疾病受体靶向”中，利用某些试剂的结合在疾病状态（例如癌症）中过表达的某些细胞受体的能力。这些被靶向的受体的实例包括雌激素受体，雄激素受体，脑垂体受体，转铁蛋白受体，和孕酮受体。可以应用于疾病 - 受体靶向的试剂的实例包括雄激素，雌激素，生长激素抑制素，孕酮，转铁蛋白，促黄体生成激素，和促黄体生成激素抗体。

[0141] 放射标记的配体，例如喷曲肽，奥曲肽，转铁蛋白，和脑垂体肽，会结合细胞受体，其中有些受体在某些细胞上过表达。因为这些配体不是免疫原性的，且从血浆中迅速清除，受体显像似乎比抗体显像更有前途。

[0142] 叶酸受体在本文中包含为疾病受体的另一个实例。叶酸受体 (FR) 在许多肿瘤细胞类型（例如，肺肿瘤，乳腺肿瘤，卵巢肿瘤，子宫颈肿瘤，结直肠肿瘤，鼻咽肿瘤，肾腺癌，恶性黑素瘤和室管膜瘤）中过表达，但是主要仅在几种正常分化的组织（例如，脉络丛，胎盘，甲状腺和肾）中表达 (Orr 等，1995 ；Weitman 等，1992a ；Campbell 等，1991 ；Weitman 等，1992b ；Holm 等，1994 ；Ross 等，1994 ；Franklin 等，1994 ；Weitman 等，1994)。FR 已经用于将叶酸 - 缀合的蛋白毒素、药物 / 反义寡核苷酸和脂质体递送进过表达叶酸受体的肿瘤细胞中 (Ginobbi 等，1997 ；Leamon 和 Low，1991 ；Leamon 和 Low，1992 ；Leamon 等，1993 ；Lee 和 Low，1994)。而且，含有与抗 -T 细胞受体抗体相连接的抗 -FR 抗体的双特异性抗体已经用于将 T 细胞靶向 FR- 阳性的肿瘤细胞，目前在临床试验中用于卵巢癌 (Canevari 等，1993 ；Bolhuis 等，1992 ；Patrick 等，1997 ；Coney 等，1994 ；Kranz 等，1995)。

[0143] 叶酸受体靶向配体的实例包括叶酸和叶酸类似物。优选的叶酸受体靶向配体包括叶酸，甲氨蝶呤和拓优得。除了经典的还原型叶酸载体系统以外，叶酸以及抗叶酸例如甲氨蝶呤会通过高亲和力叶酸受体（糖基磷脂酰肌醇 - 连接的膜叶酸结合蛋白）进入细胞 (Westerhof 等，1991 ；Orr 等，1995 ；Hsueh 和 Dolnick，1993)。

[0144] 5. 药物评定

[0145] 某些基于药物的配体可以用于测量受试者对药物的药理学响应。在确定受试者对药物施用的响应时，可以测量许多参数。本领域普通技术人员熟知可以测量的响应的类型。这些响应部分地取决于多种因素，包括待评价的具体药物，所治疗的受试者的具体疾病或

状况，和受试者的特性。基于药物的配体的实例包括肉碱和噁唑霉素。

[0146] 6. 抗微生物剂

[0147] 预见到任意抗微生物剂可以作为靶向配体。优选的抗微生物剂包括，用于革兰氏阳性和阴性细菌的氨苄西林、阿莫西林、青霉素、头孢菌素、克林霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、那他霉素、萘夫西林、利福平、四环素、万古霉素、博来霉素和多西环素；以及用于真菌的两性霉素B、金刚烷胺、制霉菌素、酮康唑、多粘菌素、阿昔洛韦和更昔洛韦。本领域普通技术人员熟知可以视作抗微生物剂的各种试剂。

[0148] 7. 模拟葡萄糖的试剂

[0149] 也预见到模拟葡萄糖的试剂可以作为靶向配体。优选的模拟葡萄糖的试剂或碳水化合物包括，新霉素、卡那霉素、庆大霉素、巴龙霉素、阿米卡星、妥布霉素、奈替米星、核糖霉素、西索米星、小诺米星 (micromicin)、利维霉素、地贝卡星、异帕米星、阿司米星、氨基糖苷类、葡萄糖或葡糖胺。

[0150] 8. 肿瘤缺氧靶向配体

[0151] 在本发明的有些实施方案中，靶向配体是肿瘤缺氧靶向配体。在有氧存在时，肿瘤细胞对常规辐射的敏感性比没有氧时更高；肿瘤内甚至小量缺氧细胞也会限制对辐射的响应 (Hall，1988；Bush 等，1978；G 射线等，1958)。已经在许多动物肿瘤中证实了缺氧辐射抗性，但是仅仅在少数人肿瘤类型中得到证实 (Dische，1991；Gatenby 等，1988；Nordsmark 等，1996)。在大多数情况下，已经从组织学发现和动物肿瘤研究中推断出人肿瘤中缺氧的发生。体内证实缺氧需要用氧电极进行组织测量，这些技术的侵入性已经限制了它们的临床应用。

[0152] 米索硝唑（肿瘤缺氧靶向配体的一个实例）是缺氧细胞敏化剂，用不同的放射性同位素（例如，^{18}F，^{123}I，^{99m}Tc）标记 MISO，可以用于通过 PET 或平面闪烁扫描术，区分缺氧但是有代谢活性的肿瘤和较好供氧的活性肿瘤。[^{18}F] 氟米索硝唑 (FMISO) 已经与 PET 一起用于评价肿瘤缺氧。最近的研究已经显示，PET 能通过 [^{18}F]FMISO 监视细胞氧含量，具有预测肿瘤对辐射的响应的高潜力 (Koh 等，1992；Valk 等，1992；Martin 等，1989；Rasey 等，1989；Rasey 等，1990；Yang 等，1995)。PET 会产生更高的分辨率，无需校正，但是，在临床环境中使用 PET 同位素的成本难以接受。

[0153] F. 化合价金属离子和放射性核素

[0154] 已知许多种化合价金属离子或放射性核素可以用于放射显像。实例包括 ^{67}Ca，^{68}Ga，^{99m}Tc，^{111}In，^{123}I，^{125}I，^{131}I，^{169}Yb，^{60}Cu，^{61}Cu，^{62}Cu，$^{201}T1$，^{72}A，和 ^{157}Gd。由于更好的显像特性和更低的价格，已经尝试在可能时用相应的 ^{99m}Tc 标记的化合物替代 ^{123}I，^{131}I，^{67}Ga 和 ^{111}In 标记的化合物。由于有利的物理特性以及非常低的价格 ($0.21/mCi)，已优选用 ^{99m}Tc 标记放射性药物。

[0155] 为了在人体中实现最佳放射显像，必须考虑多个因素。为了使检测的效率达到最大，优选发射 γ 能量在 100-200ke V 范围内的化合价金属离子。“γ 发射体”在本文中定义为能发射任意范围的 γ 能量的试剂。本领域普通技术人员熟知作为 γ 发射体的各种化合价金属离子。为了使患者吸收的辐射剂量最低，放射性核素的物理半衰期应该短至显像过程所允许的程度。为了使检查能在任何一天和在一天中的任何时间进行，在临床地点总能得到放射性核素来源是有利的。^{99m}Tc 是优选的放射性核素，因为它发射的 γ 辐射为 140ke

V，物理半衰期为 6 小时，并且容易在现场用钼 -99/ 锝 -99m 发生器得到。本领域普通技术人员熟知确定在人体中的最佳放射显像的方法。

[0156] 在本发明化合物（包括适用于双重化学治疗和放射治疗的化合物）的其它实施方案中，螯合剂部分可以螯合到治疗性放射性核素上。例如，在本发明的有些实施方案中，治疗性放射性核素是 β - 发射体。本文定义的 β 发射体是能发射任意范围的 β 能量的任何试剂。β 发射体的实例包括 Re-188，Re-186，Ho-166，Y-90，Bi-212，Bi-213，和 Sn-153。β 发射体可以也是或不是 γ 发射体。本领域普通技术人员熟知 β 发射体在治疗过度增殖疾病例如癌症中的应用。

[0157] 在本发明化合物的其它实施方案中，化合价金属离子是非 β 发射体或 γ 发射体的治疗性金属离子。例如，治疗性金属离子可以是铂，钴，铜，砷，硒和铊。包含这些治疗性金属离子的化合物可以应用于本发明旨在治疗过度增殖疾病（例如治疗癌症）的方法中。在下面更详细地讨论了使用本发明化合物进行双重化学治疗和放射治疗的方法。

[0158] G. 合成方法

[0159] 1. 本发明化合物的试剂来源

[0160] 可以从任意来源得到用于制备本发明化合物的试剂。许多来源是本领域普通技术人员已知的。例如，如下面的实施例所述，基于葡糖胺的碳水化合物可以从在 40％氢氧化钠中水解壳聚糖、软骨素、透明质酸而得到。试剂可以是合成的，或从天然来源得到。试剂可以是任意纯度。例如，使用本领域普通技术人员已知的任意技术，可以分离和纯化试剂。例如，使用特定的透析膜，可以分离特定分子量的碳水化合物。

[0161] 2. 诊断部分、治疗部分或组织靶向部分与碳水化合物的缀合

[0162] 本领域普通技术人员已知的任意方法，可以用于将诊断部分、治疗部分或组织靶向部分缀合到要求保护的化合物的糖主链的碳水化合物部分上。具有酸部分的化学基团（例如叶酸或泛影酸）可以缀合到寡糖例如聚（葡糖胺）或壳聚糖的氨基上。具有氨基或羟基部分的化学基团（例如多柔比星或紫杉醇）可以缀合到碳水化合物例如软骨素或透明质酸的酸部分上。可以用或不用螯合剂，将金属物质（例如钆，镓，铼，锝或铂）螯合到碳水化合物上。形式上的螯合物会提供更好的稳定性。反应可以在水性介质或非水性介质中进行。更优选地，缀合在水性介质中进行。在反应混合物中可以使用任意试 . 剂比。例如，在有些实施方案中，在水中碳水化合物与部分之比是 1 :1。不同的比例可以改变在水性溶液中的溶解度和粘度。在本方法的有些实施方案中，使用偶联剂来将诊断、治疗或组织靶向部分偶联到寡糖单体上，其中所述单体包含约 2- 约 7 个碳水化合物残基。在某些实施方案中，在水性条件中使用的偶联剂是 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基）碳化二亚胺 -HCl(EDC)。其它在非水性条件中使用的偶联剂的实例是 1,3- 二环己基碳化二亚胺 (DCC)。在本方法的有些实施方案中，诊断、治疗或组织靶向部分可以首先溶于水中。然后，可以将包含诊断、治疗或组织靶向部分的水性溶液加入包含寡糖单体的水性溶液中。然后，可在室温搅拌反应混合物 25 小时。通过本领域普通技术人员已知的任意方法，可以从溶液中分离产物。例如，使用具有 5,000 道尔顿的截止值的透析膜，可以从溶液透析产物。然后，可以将产物立即使用，或冷冻干燥并保藏。

[0163] 诊断、治疗或组织靶向部分可以缀合到糖主链的碳水化合物部分的任意残基上。在某些优选的实施方案中，缀合到胺或酸基团上。

[0164] 可以将超过一种类型的治疗、诊断或组织靶向部分缀合到糖主链上。例如，在某些实施方案中，将治疗和组织靶向部分缀合到主链结构的碳水化合物部分上。治疗剂，例如甲氨蝶呤或多柔比星，可以缀合到糖主链的氨基或酸部分上。诊断剂例如泛影酸，碘酞酸和碘番酸，可以缀合到主链的氨基或酸部分上。组织靶向部分例如缺氧标志物（甲硝唑，米索硝唑），糖酵解标志物（碳水化合物），氨基酸（例如，酪氨酸，赖氨酸），细胞周期标志物（例如，腺苷，鸟苷），或受体标志物（例如，雌激素，叶酸，雄激素）可以缀合到糖主链的氨基或酸部分上。在其它实施方案中，2 个或多个不同的治疗或诊断部分缀合到同一个糖主链上。例如，在某些实施方案中，诊断剂（例如，x- 射线造影剂或光学造影剂）和放射性金属物质都缀合。它可以用于 PET/CT，SPECT/CT，或光学 /CT 应用。例如，在某些实施方案中，放射性试剂或光学造影剂和非放射性金属物质（例如，钆，铁，或锰）都缀合到同一个主链结构上。它可以用于任意形式的显像，包括 PET/MRI，SPECT/MRI，或光学 /MRI 应用。例如，在某些实施方案中，治疗剂和放射治疗金属物质缀合到同一个糖主链结构上。这样的试剂可以用于放射化疗。

[0165] 3. 螯合剂部分与碳水化合物部分的缀合

[0166] 本领域普通技术人员已知的任意方法可以用于将螯合剂部分缀合到碳水化合物残基上。在某些具体的实施方案中，首先按照上述的方式，给碳水化合物缀合一个或多个诊断、治疗或组织靶向部分。

[0167] 例如，制备缀合到治疗、诊断或组织靶向部分上的碳水化合物的水性溶液。向该溶液中，可以加入碳酸氢钠，以及偶联剂和一种或多种要偶联到碳水化合物上的螯合剂试剂。可以在室温搅拌反应混合物任何一段时间，例如 24 小时。然后可以使用本领域技术人员已知的任意方法，从溶液中分离螯合剂部分 - 碳水化合物 - 治疗 / 诊断 / 组织靶向部分缀合物。例如，在有些实施方案中，通过透析，从溶液中分离产物。在有些实施方案中，用 5,000 道尔顿分子量的截止值，透析反应混合物 48 小时，然后冷冻干燥。如上所述，得到的本发明化合物可以立即使用，或保藏备用。

[0168] 在其它实施方案中，使用偶联剂，在相同反应混合物中将螯合剂和诊断、治疗或组织靶向部分缀合到碳水化合物上。可以使用本领域普通技术人员已知的任意偶联剂。例如，在某些具体的实施方案中，偶联剂是 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基）碳化二亚胺 -HCl(EDC)（对于水性条件）和 1,3- 二环己基碳化二亚胺 (DCC)（对于非水性条件）。

[0169] 4. 本发明化合物的放射性标记

[0170] 本领域普通技术人员已知的任意放射性标记方法，可以用于放射标记本发明的任意化合物。在本发明的有些实施方案中，例如，可以将螯合物 - 碳水化合物 - 治疗 / 诊断 / 组织靶向部分缀合物溶于水，然后加入氯化锡 (II) 溶液。然后可以添加放射标记（例如，$Na^{99m}TcO_4$ 或 $Na^{186/188}ReO_4$）。其它金属（氯化镓，氯化钆，氯化铜，氯化钴，铂）可能不需要氯化锡 (II) 溶液。本领域普通技术人员已知的任意方法可以用于测量放射化学纯度。例如，可以使用薄层色谱法 (TLC) 测量，用甲醇 :乙酸铵 (1 :4) 洗脱。

[0171] 本领域普通技术人员已知的任意方法可以用于从溶液中分离放射标记的缀合物。例如，在有些实施方案中，可以将反应混合物蒸发至干，日后在水中重配进行使用。

[0172] H. 显像方式和显像剂

[0173] 本发明的某些实施方案涉及对受试者显像的方法，其中在施用包含本文所述缀合

物之一的组合物以后，使用第一种显像方式和第二种显像方式。本发明预见到本领域普通技术人员已知的任意显像方式。显像方式的实例如下所述。

[0174] 1. 显像方式的实例

[0175] 本发明的某些实施方案涉及使用第一种显像方式和第二种显像方式对受试者显像的方法，其包含给受试者施用包含诊断有效量的本发明化合物之一的组合物。本发明预见到本领域普通技术人员已知的任意显像方式。例如，在某些实施方案中，所述第一种显像方式和所述第二种显像方式选自包括 PET，CT，SPECT，MRI，光学显像，和超声的组。显像方式的其它实例包括数字减影血管造影术和 x- 射线血管造影术。

[0176] a. 计算机断层扫描 (CT)

[0177] 预见到计算机断层扫描 (CT) 作为本发明上下文中的显像方式。通过从不同角度取一系列的 X- 射线，有时超过一千，然后用计算机合成它们，CT 使得建立任意身体部位的三维图像成为可能。将计算机编程，以展示任意角度和任意深度的二维切片。

[0178] 在 CT 中，当初步 CT 扫描不能诊断时，静脉内注射不透射线的造影剂，可以辅助鉴别和描绘软组织块。类似地，造影剂可以辅助评价软组织的血管供应或骨损伤。例如，使用造影剂可以辅助描绘肿瘤和邻近血管结构的关系。

[0179] CT 造影剂包括，例如，碘化的造影剂。这些试剂的实例包括碘酞酸盐，碘海醇，泛影葡胺，碘帕醇，乙碘油制剂，和碘番酸盐。还已经报道，钆试剂可以用作 CT 造影剂（参见，例如，Henson 等，2004）。例如，已将钆喷酸盐 (gadopentate) 用作 CT 造影剂（讨论见 Strunk 和 Schild，2004）。

[0180] b. 磁共振显像 (MRI)

[0181] 磁共振显像 (MRI) 是一种比 CT 更新的显像方式，它使用高强度磁和射频信号来产生图像。在生物组织中最丰富的分子物质是水。水质子核的量子机械“自旋”，最终产生显像试验的信号。在 MRI 中，将待显像的样品置于强静电磁场 (1-12 特斯拉）中，用射频 (RF) 辐射脉冲激发自旋，在样品中产生净磁化。不同的磁场梯度和其它 RF 脉冲然后作用于自旋，以将空间信息编码成记录信号。通过收集和分析这些信号，可以计算机生成三维图像，后者（如 CT 图像）通常显示在二维切片中。

[0182] 在 MR 显像中使用的造影剂不同于在其它显像技术中使用的那些。它们的目的是，辅助区分具有相同信号特征的组织组分，和缩短弛豫时间（这会产生 T1- 加权自旋回波 MR 图像上的更强信号和 T2- 加权图像上强度降低的信号）。MRI 造影剂的实例包括钆螯合物，锰螯合物，铬螯合物，和铁颗粒。

[0183] CT 和 MRI 都可以提供用于辅助区分组织边界和血管结构的解剖学信息。与 CT 相比，MRI 的缺点包括，更低的患者耐受性，禁忌起搏器和某些其它植入金属装置，和与多种原因有关的伪像，其中并非最少的原因是移动 (Alberico 等，2004）。另一方面，CT 是快速的、良好耐受的、且容易得到的，但是具有比 MRI 低的对比度分辨率，且需要碘化的造影剂和电离辐射 (Alberico 等，2004）。CT 和 MRI 都有的缺点是，这两种显像方式都不能提供细胞水平的功能信息。例如，这两种方式都不能提供关于细胞存活力的信息。

[0184] c. PET 和 SPECT

[0185] 能提供细胞水平的信息（例如细胞存活力）的显像方式包括，正电子发射断层扫描术 (PET) 和单光子发射计算体层摄影术 (SPECT)。在 PET 中，患者摄取或被注射发射正电

子的轻放射性物质，随着该物质在体内的移动，可以进行监视。在一种普通应用中，例如，给患者施用结合有正电子发射体的葡萄糖，并在他们执行不同任务时，监视他们的脑。由于脑在工作时使用葡萄糖，PET 图像会显示出哪里的脑活性较高。

[0186] 与 PET 密切相关的是单光子发射计算体层摄影术或 SPECT。二者之间的主要不同是，SPECT 使用发射高能光子的放射性示踪剂，而不是正电子发射体。SPECT 对于诊断冠状动脉疾病是有价值的，在美国每年进行约 250 万 SPECT 心脏研究。

[0187] 通常用正电子－发射体例如 ^{11}C，^{13}N，^{15}O，^{18}F，^{82}Rb，^{62}Cu，和 ^{68}Ga，标记用于显像的 PET 放射性药物。通常用正电子发射体例如 ^{99m}Tc，$^{201}T1$，和 ^{67}Ga，标记 SPECT 放射性药物。关于脑显像，根据血脑屏障穿透能力、脑灌注和代谢受体－结合、和抗原－抗体结合，分类 PET 和 SPECT 放射性药物 (Saha 等，1994)。血脑屏障 SPECT 试剂，例如 $^{99m}TcO4$-DTPA，$^{201}T1$，和 [^{67}(Ga] 柠檬酸盐会被正常脑细胞排除，但是因为改变的 BBB 会进入肿瘤细胞。SPECT 灌注试剂例如 [^{123}I]IMP，[^{99m}Tc]HMPAO，[^{99m}Tc]ECD 是亲脂试剂，因此会扩散进正常脑中。重要的受体－结合 SPECT 放射性药物包括 [^{123}I]QNE，[^{123}I]IBZM，和 [^{123}I]iomazenil。这些示踪剂会结合特定受体，对于评价受体相关疾病是重要的。

[0188] d. 光学显像

[0189] 光学显像是另一种显像方式，其在特定的医学领域已经获得广泛接受。实例包括对细胞组分的光学标记，和血管造影术，例如荧光素血管造影术和吲哚氰绿血管造影术。光学显像剂的实例包括，例如，荧光素，荧光素衍生物，吲哚氰绿，奥勒冈绿，奥勒冈绿衍生物，罗丹明绿，罗丹明绿衍生物，曙红，藻红，德克萨斯红，德克萨斯红衍生物，孔雀绿，纳米金磺基琥珀酰亚胺基酯，cascade 蓝，香豆素衍生物，萘，吡啶基噁唑衍生物，cascade 黄染料，dapoxyl 染料。

[0190] e. 超声

[0191] 已经获得广泛接受的另一种生物医学显像方式是超声。超声显像已经非侵袭性地用于提供体内软组织结构的实时横断面图像甚至三维图像和血流信息。高频声波和计算机可以建立血管、组织和器官的图像。

[0192] 血流的超声显像会受到许多因素的限制，例如血管的大小和深度。超声造影剂（一种相对较新的发展）包括全氟化合物和全氟化合物类似物，它设计为通过辅助增强灰度图像和多普勒信号而克服这些限制。

[0193] 2. 双重显像操作

[0194] 例如，如上所述，显像方式可以包括但不限于，CT，MRI，PET，SPECT，超声，或光学显像。本发明预见到本领域普通技术人员已知的显像方式的其它实例。

[0195] 在施用组合物的过程中或之后的任意时间，进行显像方式，所述组合物包含诊断有效量的化合物，该化合物包含缀合到 2 个显像部分上的碳水化合物。例如，可以在施用本发明的双重显像化合物的过程中，或此后的任意时间，进行显像研究。在有些实施方案中，第一种显像方式与施用双重显像剂同时开始进行，或在施用双重显像剂后约 1 秒、1 小时、1 天、或任意更长的时间段，或在任何这些所述时间之间的任意时间进行。

[0196] 第二种显像方式可以与所述第一种显像方式同时进行，或在所述第一种显像方式之后的任意时间进行。例如，所述第二种显像方式可以在结束所述第一种显像方式后约 1 秒、约 1 小时、约 1 天、或任意更长的时间段，或在任何这些所述时间之间的任意时间进行。

在本发明的某些实施方案中，第一种和第二种显像方式同时进行，使得它们在施用双重显像剂后的相同时间开始。本领域普通技术人员熟知本发明预见到的各种显像方式的实施。

[0197] 在双重显像的本方法的有些实施方案中，同一显像装置用于执行第一种显像方式和第二种显像方式。例如，在某些实施方案中，将诊断剂（x-射线造影剂或光学造影剂）和放射性金属物质缀合到同一碳水化合物上。它可以用于 PET/CT，SPECT/CT，或光学 /CT 应用。例如，在某些实施方案中，放射性试剂或光学造影剂和非放射性金属物质（例如，钆，铁，或锰）都缀合到同一个碳水化合物上。它可以用于 PET/MRI，SPECT/MRI，或光学 /MRI 应用。例如，在某些实施方案中，治疗剂和放射治疗金属物质缀合到同一个碳水化合物上。它可以用于放射化疗。在其它实施方案中，使用不同的显像装置执行所述第二种显像方式。本领域普通技术人员熟知可用于执行第一种显像方式和第二种显像方式的显像装置，熟练的技术人员熟知如何使用这些装置来产生图像。

[0198] I. 放射标记的试剂

[0199] 本发明的某些实施方案涉及合成用于双重显像的放射标记的显像剂的方法，和合成用于双重化学治疗和放射治疗的治疗剂的方法。本发明的其它实施方案涉及用于制备这些放射标记的试剂的试剂盒。本发明提供的放射标记的试剂、化合物和组合物，以适当量的放射性提供。例如，在制备 ^{99m}Tc 放射性复合物时，通常优选地在含有浓度为约 0.01 毫居里 (mCi)- 约 300mCi/mL 的放射性的溶液中，制备放射性复合物。

[0200] 本发明提供的放射标记的双重显像试剂可以用于显现观察哺乳动物体内的部位。根据本发明，通过本领域普通技术人员已知的任意方法，施用显像剂。例如，施用可以是在单个单位的注射剂量中。可以在放射性标记后，使用本领域技术人员已知的任意普通载体，例如无菌盐水溶液或血浆，来制备注射用本发明化合物。通常，要施用的单位剂量具有约 0.01mCi- 约 300mCi、优选 10mCi- 约 200mCi 的放射性。要以单位剂量注射的溶液是约 0.01mL- 约 10mL。

[0201] 静脉内施用作为显像剂的本发明化合物后，可以进行体内器官或肿瘤显像，如果需要，在将放射标记试剂导入患者体内后数小时或更长。在大多数情况下，足量的施用剂量会在 1 小时的约 0.1 之内积聚在待显像的区域。如上所述，可以使用本领域普通技术人员已知的任意方法，进行显像。实例包括 PET，SPECT，和 γ 闪烁显像。在 γ 闪烁显像中，放射标记是发射 γ- 辐射的放射性核素，并使用 γ- 辐射检测照相机定位放射性示踪剂（该方法经常称作 γ 闪烁显像）。显像的部位是可检测的，因为选择的放射性示踪剂会定位在病变部位（称作阳性造影剂），或者，特别选择放射性示踪剂不会定位在这样的病变部位（称作阴性造影剂）。

[0202] J. 试剂盒

[0203] 本发明的某些实施方案总体上涉及用于制备组合物的试剂盒，所述组合物包含用于双重显像的放射标记的显像剂；或用于制备组合物的试剂盒，所述组合物包含用于双重化学治疗和放射治疗的放射标记的试剂。试剂盒包含密闭小瓶，其含有预定量的本发明的化合物和足够量的还原剂，以便用放射性核素标记化合物。在本发明的有些实施方案中，试剂盒包含放射性核素。在某些其它的实施方案中，放射性核素是 ^{99m}Tc。

[0204] 试剂盒也可以含有常规的药物辅料，例如，用于调节渗透压的可药用盐，缓冲剂，防腐剂，抗氧化剂，等。

[0205] 在某些实施方案中，在组合物中包含抗氧化剂和 transition 螯合剂，以预防螯合剂部分的氧化。在某些实施方案中，抗氧化剂是维生素 C（抗坏血酸）。但是，预见到也可以使用本领域普通技术人员已知的任意其它抗氧化剂，例如生育酚，维生素 B6，硫胺素或芦丁。试剂盒的组分可以是液体、冷冻或干燥形式。在一个优选的实施方案中，试剂盒组分以冻干形式提供。

[0206] K. 过度增殖疾病

[0207] 本发明的某些方面总体上涉及使用本发明的化合物，治疗受试者的过度增殖疾病的方法。过度增殖疾病在本文中定义为与异常细胞生长或异常细胞更新有关的任意疾病。例如，过度增殖疾病可以是癌症。本文使用的术语“癌症”定义为组织中细胞的失控的和渐进的生长。熟练的技术人员知道存在其它同义术语，例如赘生物或恶性瘤或肿瘤。预见到通过本发明的方法可以治疗任意类型的癌症。例如，癌症可以是乳腺癌，肺癌，卵巢癌，脑癌，肝癌，子宫颈癌，结肠癌，肾癌，皮肤癌，头颈部癌，骨癌，食管癌，膀胱癌，子宫癌，胃癌，胰腺癌，睾丸癌，淋巴瘤，或白血病。在本发明的其它实施方案中，癌症是转移性癌症。

[0208] L. 双重化学治疗和放射治疗（“放射化疗”）

[0209] 本发明的某些实施方案涉及治疗患有过度增殖疾病的受试者的方法，其包含，给受试者施用包含治疗有效量的本发明化合物的组合物，所述化合物是包含治疗部分的聚（葡糖胺）。例如，在某些实施方案中，治疗部分是抗癌部分。治疗部分在本说明书的其它地方详细讨论。

[0210] 例如，螯合剂部分可以螯合到 β－发射体上。本文定义的 β 发射体是能发射任意范围的 β 能量的任何试剂。β 发射体的实例包括 Re-188，Re-186，Ho-166，Y-90，和 Sn-153。本领域普通技术人员熟知可以用于治疗过度增殖疾病例如癌症的这些试剂。

[0211] 本领域普通技术人员熟知可以应用于本发明化合物的施用的化疗方案和放射治疗方案的设计。如下所述，这些试剂可以与用于治疗过度增殖疾病例如癌症的其它治疗方式联合使用。而且，本领域普通技术人员熟知如何选择施用给受试者的适合剂量。方案可以包含单个剂量，或多个剂量。使用本领域普通技术人员熟知的方案，监视患者的毒性和对治疗的反应。

[0212] M. 药物制剂

[0213] 本发明的药物组合物包含治疗或诊断有效量的本发明的双重显像剂或双重治疗剂。短语“药用的或药理学上可接受的”或“治疗有效的”或“诊断有效的”指，当根据需要适宜地施用给动物例如人时，不会产生不利的、过敏性的和其它不良反应的分子实体和组合物。本领域技术人员参考本发明的公开内容，会知道治疗有效的或诊断有效的组合物的制备，如以参考方式并入本文的 Remington’s Pharmaceutical Sciences，18thEd. Mack Printing Company，1990 所例示的。而且，对于动物（例如人）给药，应当理解，制剂应当满足 FDA 生物标准办公室所要求的无菌性、热原性、一般安全性和纯度标准。

[0214] 本文使用的“包含治疗有效量的组合物”或“包含诊断有效量的组合物”包括任意和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂（例如，抗细菌剂，抗真菌剂）、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、凝胶、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等物质和其组合，如本领域普通技术人员已知的。除了与活性成分不相容的任意常规载体以外，预见到它在本发明的组合物中的应用。

[0215] 本发明的组合物可以包含不同类型的载体，这取决于它要以固体、液体或是气溶胶形式给药，以及是否需要对于注射等给药途径是无菌的。本发明的双重显像试剂和双重治疗剂可以如下给药：静脉内地，皮内地，动脉内地，腹膜内地，病灶内地，颅内地，关节内地，前列腺内地，胸膜内地，气管内地，鼻内地，玻璃体内地，阴道内地，直肠内地，局部的，肿瘤内地，肌肉内地，腹膜内地，皮下地，结膜下地，囊泡内地，粘膜地，心包内地，脐带内地，眼内地，经口地，局部地，外用地，注射，输注，连续输注，局部灌注浸泡靶细胞（直接，通过导管，通过灌洗），在液体组合物（例如，脂质体）中，或通过其它方法或前述方法的任意组合，如本领域普通技术人员已知的。

[0216] 施用给患者的本发明组合物的实际需要量，可以根据身体和生理因素确定，例如体重，状况的严重性，待治疗的疾病的类型，以前的或并行的治疗干预，患者的特发病和给药途径。在任何情况下，负责给药的工作人员会确定组合物中活性成分的浓度和个体受试者的适宜剂量。

[0217] 在某些实施方案中，药物组合物可以包含，例如，至少约 0.1％的双重显像剂或双重治疗剂。在其它实施方案中，例如，活性化合物可以占约 2％－约 75％单位重量，或约 25％－约 60％，和其中可导出的任意范围。在其它非限制性实例中，剂量也可以包含约 0.1mg/kg/ 体重－约 1000mg/kg/ 体重或该范围内的任意量，或大于每次给药 1000mg/kg/ 体重的任意量。

[0218] 在任何情况下，组合物可以包含各种抗氧化剂，以延缓一种或多种组分的氧化。另外，可以用防腐剂来预防微生物的作用，所述防腐剂例如各种抗细菌和抗真菌试剂，包括但不限于对羟基苯甲酸酯类（例如，对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯），三氯叔丁醇，苯酚，山梨酸，硫柳汞或其组合。

[0219] 本发明的双重显像试剂和双重治疗剂可以以游离碱、中性或盐形式配制成组合物。可药用盐包括与源自无机碱（例如，氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化铵，氢氧化钙或氢氧化铁）或有机碱（例如，异丙胺，三甲基胺，组氨酸或普鲁卡因）的游离羧基形成的盐。

[0220] 在液体形式的组合物的实施方案中，载体可以是溶剂或分散介质，包含但不限于，水，乙醇，多元醇（例如，甘油，丙二醇，液体聚乙二醇，等），脂质（例如，甘油三酯，植物油，脂质体）和其组合。可以维持适当的流动性，例如，通过使用包衣，例如卵磷脂；通过分散在载体（例如液体多元醇或脂质）中而维持所需的粒度；通过使用表面活性剂，例如羟丙基纤维素；或这类方法的组合。在许多情况下，优选地包含等渗剂，例如，碳水化合物，氯化钠或其组合。

[0221] 如下制备无菌注射溶液：混合在需要量的适当溶剂中的放射标记的乙二半胱氨酸衍生物和不同量的上述其它成分，根据需要，然后过滤除菌。通常，如下制备分散系：将各种无菌的活性成分掺入无菌介质中，后者含有基础分散介质和 / 或其它成分。在用于制备无菌注射溶液、悬浮液或乳状液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥或冷冻干燥技术，它会产生活性成分与来自以前无菌过滤的液体介质的任何其它需要的成分的粉末。如果需要，应当适宜地缓冲液体介质，在注射前用足够的盐水或葡萄糖首先使液体稀释剂等渗。也预见到用于直接注射的高度浓缩的组合物的制备，其中预见到使用 DMSO 作为溶剂，以产生非常迅速的穿透，将高浓度的活性剂递送到小区域。

[0222] 组合物在生产和保藏条件下必须稳定，且避免微生物（例如细菌和真菌）的污染

作用。应当理解，应当将内毒素污染最低限度地控制在安全水平，例如，低于 0.5ng/mg 蛋白。

[0223] 在具体的实施方案中，通过在组合物中使用延迟吸收的试剂，例如单硬脂酸铝、明胶或其组合，可以实现注射组合物的延长吸收。

[0224] N. 联合治疗

[0225] 本发明的一个方面是，用于双重化学治疗和放射治疗的要求保护的试剂可以与另一种试剂或治疗方法（优选地，另一种癌症治疗）联合使用。用要求保护的双重治疗剂进行的治疗，可以在其它治疗方法之前或之后，间隔数分钟至数周。在施用另一种试剂的实施方案中，通常需要确保，在每次递送的时间之间，没有经过显著的时间段，使得试剂仍然能对细胞发挥有利地联合的作用。例如，预见到可以与本发明的双重治疗剂基本上同时地（即在小于约 1 分钟内）施用 2、3、4 或更多剂量的一种试剂。在其它方面，可以在施用本发明的双重治疗剂之前和 / 或之后约 1 分钟 - 约 48 小时或更久之内，或在本文没有指出的任意数量的时间之前和 / 或之后，施用治疗剂或方法。在某些其它实施方案中，可以在施用另一种治疗方式（例如外科手术或基因治疗）之前和 / 或之后约 1 天 - 约 21 天内，施用本发明的双重治疗剂。但是，在有些情况下，当在各次给药之间间隔几周（例如，约 1-8 周或更久）时，可能需要显著延长治疗的时间段。

[0226] 可以采用多种组合，用于双重化学治疗和放射治疗的要求保护的试剂指代为“A”，第二种试剂（它可以是任何其它治疗剂或方法）是“B”：

[0227] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0228] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

[0229] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0230] 本发明的双重治疗剂向患者的给药，将遵循施用化疗的一般方案，并考虑这些试剂的毒性（如果存在）。预见到，可以根据需要重复治疗周期。还预见到，可以与所述砷剂联合应用各种标准治疗，以及手术干预。这些治疗包括但不限于，其它化学治疗，其它放射治疗，免疫治疗，基因治疗和手术。

[0231] a. 化学治疗

[0232] 癌症治疗也包括许多与基于化学和放射的治疗的联合治疗。联合化疗包括，例如，顺铂 (CDDP)，卡铂，丙卡巴肼，氮芥，环磷酰胺，喜树碱，异磷酰胺，美法仑，苯丁酸氮芥，白消安，硝基脲，更生霉素，柔红霉素，多柔比星，博来霉素，普卡霉素，丝裂霉素，依托泊苷 (VP16)，他莫昔芬，雷洛昔芬，雌激素受体结合剂，紫杉醇，吉西他滨，诺维本，法呢基 - 蛋白转移酶抑制剂，反铂，5- 氟尿嘧啶，长春新碱，长春碱和甲氨蝶呤，或前述试剂的任意类似物或衍生物变体。

[0233] b. 放射治疗

[0234] 会造成 DNA 损伤并已广泛应用的其它因素包括通常称作 γ - 射线、X- 射线的那些，和 / 或放射性同位素向肿瘤细胞的定向递送。也预见到其它形式的 DNA 损伤因素，例如微波和紫外辐射。很可能所有这些因素导致对 DNA、DNA 前体、DNA 复制和修复、和染色体的装配和维持的广范围损伤。X- 射线的剂量范围是，长期 (3-4 周）每日剂量 50-200 伦琴，至单次剂量 2000-6000 伦琴。放射性同位素的剂量范围较宽，取决于同位素的半衰期、发射的辐射的强度和类型、和肿瘤细胞的摄入。当应用于细胞时，术语“接触”和“暴露”在本文中用

于描述将治疗构建体和化疗或放疗剂递送到靶细胞或将它置于与靶细胞直接接触的过程。为了实现细胞杀死或停滞，以能有效杀死细胞或阻止它分裂的联合量，将两种试剂递送给细胞。

[0235] c. 免疫治疗

[0236] 免疫治疗通常依赖于使用免疫效应细胞和分子来靶向和破坏癌细胞。免疫效应物可以是，例如，对肿瘤细胞表面上的有些标志物特异性的抗体。单独的该抗体可以用作治疗的效应物，或它可以募集其它细胞来实际上导致细胞杀死。该抗体也可以缀合到药物或毒素（化疗剂，放射性核苷酸，篦麻毒素 A 链，霍乱毒素，百日咳毒素，等）上，并仅仅用作靶向剂。或者，效应物可以是携带表面分子的淋巴细胞，所述表面分子会与肿瘤细胞靶物直接或间接相互作用。各种效应细胞包括细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞。

[0237] 免疫治疗因而可以用作联合治疗的一部分，与基因治疗相联合。下面讨论了联合治疗的一般方案。通常，肿瘤细胞必须携带一些适合靶向的标志物，即不存在于大多数其它细胞上。存在许多肿瘤标志物，其中的任一种可以适用于本发明上下文中的靶向。常见的肿瘤标志物包括癌胚抗原，前列腺特异性抗原，泌尿肿瘤相关抗原，胎儿抗原，酪氨酸酶 (p97)，gp68，TAG-72，HMFG，SialylLewis 抗原，MucA，MucB，PLAP，雌激素受体，层粘连蛋白受体，erb B 和 p155。

[0238] d. 基因

[0239] 在另一个实施方案中，第二种治疗是基因治疗，其中在双重治疗剂之前、之后或同时，施用治疗性多核苷酸。双重治疗剂与编码基因产物的载体的联合递送，对靶组织具有联合的抗过度增殖作用。

[0240] e. 手术

[0241] 约 60％的癌症患者会经历某些类型的外科手术，包括预防、诊断或分期、治疗和缓解性的外科手术。治疗性外科手术是可以与其它治疗联合使用的癌症治疗，所述其它治疗例如本发明的治疗，化学治疗，放射治疗，激素治疗，基因治疗，免疫治疗和 / 或替代治疗。治疗性外科手术包括切除，其中物理地去除、切离和 / 或破坏癌性组织的全部或一部分。肿瘤切除指物理去除肿瘤的至少一部分。除了肿瘤切除以外，外科手术治疗包括激光外科手术，冷冻手术，电外科手术，和显微镜控制的外科手术 (Mohs 外科手术）。还预见到，本发明可以与浅表癌、初癌或附带量的正常组织的去除联合使用。

[0242] 0. 实施例

[0243] 下列实施例是为了展示本发明的优选实施方案。本领域的技术人员应该理解，在以下实施例中公开的技术代表发明人发现在实施本发明中运行良好的技术，并因此可被认为构成其实施的优选模式。但是，本领域的技术人员应该理解，根据本发明公开的内容，可以在公开的特定技术方案中作许多改变，并仍获得相似或类似的结果，而不偏离本发明的精神和范围。

[0244] 实施例 1

[0245] 寡糖 - 泛影葡胺 (OS-DZ) 缀合物的合成

[0246] 通过在 40％氢氧化钠中水解壳聚糖，制备基于葡糖胺的寡糖 (OS)。水解后，使用透析膜分离希望的分子量级分。在一个典型的实施例中，使用分子量截止值为 10,000 道尔顿的透析膜。透析 24 小时后，低压冻干溶液，得到的产物是浅褐色粉末。使用在水中 1 :1 摩

尔比的药物 :OS,进行泛影葡胺 (一种 CT 造影剂) 向 OS 的缀合。使用 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 -HCl(EDC) 作为偶联剂。在一个典型的操作中,将泛影葡胺 (0.9g,1.4mmol) 溶于水 (6ml) 中,并加入 EDC(324mg,1.7mmol)。然后,将该混合物加入 OS(1g,在 10ml 水中)。在室温搅拌反应物 24 小时。在蒸馏水中透析 (截止值 5,000 道尔顿) 后,冻干产物,并称重 ;0.64g。通过 238nm 紫外线测得,产物含有 35% DZ。在图 1 中显示了将 EC 和 DZ 缀合到 OS 上的合成方案。

[0247] 实施例 2

[0248] 乙二半胱氨酸 - 寡糖 - 泛影葡胺 (EC-OS-DZ) 缀合物的合成

[0249] 将 OS-DZ(460mg,35% DZ) 溶于 4ml 水。向该褐色溶液中,加入碳酸氢钠 (1N,1ml),和搅拌的 EC(69mg,0.25mmol) 和 EDC(98mg,0.5mmol) 的溶液。在室温搅拌混合物 24 小时。用分子量为 5,000 道尔顿的截止值,透析混合物 48 小时。透析后,冻干产物。得到的产物称重 350mg。

[0250] 实施例 3

[0251] EC-OS- 甲氨蝶呤的合成

[0252] 类似于 OS-DZ,使用在水中 1 :2 摩尔比的药物 :OS,进行甲氨蝶呤 (MTX) 向 OS 的缀合。在一个典型的操作中,将 MTX(0.5g,0.98mmol) 溶于氢氧化钠 (1N,3.4ml),加入 BDC(470mg,2.45mmol)。然后将该混合物加入在 5ml 水中的 OS(1g)。在室温搅拌反应物 24 小时。透析 (5,000 道尔顿的截止值,在蒸馏水中) 后,冻干产物,并称重。得到的产物称重 700mg。通过 370nm 紫外线测得,产物含有 28% MTX。然后,以类似于 EC-OS-DZ 的方式,将 10% (w/w)EC 缀合到 OS- 甲氨蝶呤上。在图 2 中显示了将 EC 和 MTX 缀合到 OS 上的合成方案。

[0253] 实施例 4

[0254] EC-OS-DZ 的放射性标记

[0255] 将 EC-OS-DZ(5-300mg) 溶于 0.2-0.8ml 水。加入氯化锡 (II) 溶液 (0.1ml,1mg/ml)。加入高锝酸钠 ($Na^{99m}TcO_4$,37-370MBq,MallinckrodtHouston,TX)。最后,向该溶液中加入水,调节体积至 1ml。通过 TLC(ITLCSG,Gelman Sciences,Ann Arbor,MI) 测定放射化学纯度,用甲醇 :乙酸铵 (1 :4) 洗脱。通过放射性 -TLC 分析 (Bioscan,Washington,DC),放射化学纯度大于 97%。关于 ^{68}Ga- 标记,使用 1N HCL,从 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 发生器 (Isotope Products Laboratories,Valencia,CA) 洗脱 ^{68}Ga。将酸性溶液蒸发至干,加入 $GaCl_3$ 载体或不加载体。在水中重配溶液。然后,向放射性溶液中加入溶于 0.2-0.8ml 水中的 EC-OS-DZ(5-300mg)。最后,向该溶液中加入水,调节体积至 1ml。

[0256] 实施例 5

[0257] 闪烁法显像研究

[0258] 对雌性 Fischer344 大鼠 (150±25g)(Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) 的后腿皮下接种 0.1ml 来自 13762 肿瘤细胞系悬液的乳腺肿瘤细胞 (10^6 细胞 / 大鼠,对 Fischer 大鼠特异性的肿瘤细胞系)。接种后 12 至 15 天,进行显像研究。测得肿瘤大小约 1-1.5cm。使用来自 Siemens Medical Systems(Hoffman estates,IL) 的 m- 照相机,获得闪烁法图像。该照相机配有低能平行孔型准直器。视野是 53.3cmx38.7cm。固有空间分辨率是 3.2mm,像素大小是 19.18mm(32x32,缩放 = 1) 至 0.187mm(1024x1024,缩放 =

3.2)。利用低能高分辨率准直器(根据^{99m}mTc的需要),将该系统设计成至少172计数/分钟(cpm)/μCi的平面敏感度和4-20mm的空间分辨率。UPET或放射自显影用于PET显像研究(0.5mCi/大鼠)。在静脉内注射^{99m}Tc-EC-OS-DZ(0.25mCi/大鼠,100mg DZ当量/大鼠)后0.5-4小时后,立即得到平面闪烁扫描。使用肿瘤和肌肉之间的ROI(兴趣区,计数/像素)计数,计算肿瘤/非肿瘤比。在^{68}Ga-EC-OS-DZ施用后1小时,得到放射自显影图。为了证实EC-OS-DZ(一种功能性CT造影剂)在肿瘤中积累,在静脉内注射DZ和EC-OS-DZ(300mg/大鼠,100mg DZ当量/大鼠)后不同的时间点,进行x-射线。

[0259] 实施例6

[0260] EC和药物向寡糖的缀合

[0261] 在含有偶联剂(碳化二亚胺)的水中,进行EC和前面实施例所述的药物向OS的缀合。药物/OS比是在1:1至1:4的范围内。通过紫外线分析测得,药物含量是在20-45%(w/w)的范围内。然后,将10%(w/w)EC缀合到OS-药物缀合物上。使用简单的透析技术,可以分离产物。在图3-6中显示了MTX和EC-OS-MTX的HPLC分析。MTX当量的缀合产率是28%(w/w)。

[0262] 实施例7

[0263] 双重显像评价

[0264] 在以100mg DZ当量/大鼠的单次剂量施用EC-OS-DZ的大鼠中,与造影剂(DZ)相比,接受EC-OS-D的大鼠中存在持续的摄入(图7)。在施用^{99m}Tc-EC-OS-DZ的相同大鼠中,可以在0.5-6小时通过静态平面显像观察肿瘤(图8),且对于^{68}Ga-EC-OS-DZ,通过放射自显影图在1小时观察(图9)。结果表明,EC-OS-DZ是PET/CT和SPECT/CT的双重显像剂。

[0265] 根据本发明公开的内容,无需进行过度实验即可制备和实施此处公开和要求保护的所有组合物及方法。尽管已经就优选实施方案描述了本发明的组合物和方法,在不偏离本发明的构思、精神和范围的前提下,可对此处所述组合物和方法的步骤或步骤顺序进行改变,这对本领域技术人员是显而易见的。更具体而言,可将此处所述试剂替换为化学和生理学相关的某些试剂,同时获得相同或相似结果,这是显而易见的。认为对本领域技术人员显而易见的所有这种相似的替换和改进,均落在由权利要求所限定的本发明的精神、范围和构思之内。

[0266] 参考文献

[0267] 下列参考文献,就其对本文内容提供示例性程序细节或其它细节补充的程度而言,特别以参考方式并入本文。

[0268] 美国专利6,521,209

[0269] 美国专利6,692,724

[0270] 美国专利6,770,259

[0271] 美国专利申请09/599,152

[0272] 美国专利申请10/627,763

[0273] 美国专利申请10/672,142

[0274] 美国专利申请10/703,405

[0275] 美国专利申请10/732,919

[0276] Alauddin and Conti,Nucl.Med.Biol.,25:175-180,1998.

[0277] Alauddin et al.,Nucl.Med.Biol.,23:787-792,1996.

[0278] Alauddin et al.,Nucl.Med.Biol.,26:371-376,1999.

[0279] Alberico et al.,Surg.Oncol.Clin.N.Am.,13(1):13-35,2004.

[0280] Banner et al,J.Natl.Cancer Inst.,88:140,1994.

[0281] Blondeau et al.,Can.J.Chem.,45:49-52,1967.

[0282] Bolhuis et al.,Int.J.Cancer Suppl.,7:78-81,1992.

[0283] Bush et al.,Br.J.Cancer Suppl.,37(3):302-306,1978.

[0284] Campbell et al.,Cancer Res.,;51(19):5329-5338 1991.

[0285] Canevari et al.,Hybridoma.,12(5):501-507,1993.

[0286] Chasselle et al,Lancet,34B:143,1995.

[0287] Coney et al.,Cancer Res.,54(9):2448-2455,1994.

[0288] Deng and Lizzi,Ultrasound Med.Biol.,28(3):277-286,2002.

[0289] Dische,Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,20(1):147-152,1991.

[0290] Forsberg et al.,Ultrasound Med.Biol.,23(8):1201-1208,1997.

[0291] Franklin et al.,Int.J.Cancer Suppl.,8:89-95,1994.

[0292] Gambhir et al.,J.Nucl.Med.,39:2003-2011,1998.

[0293] Gambhir et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,96(5):2333-2338,1999.

[0294] Gambhir et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,97:2785-2790,2000.

[0295] Gatenby et al.,Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,14(5):831-838,1988.

[0296] Ginobbi et al.,Anticancer Res.,17(1A):29-35,1997.

[0297] Goldberg et al.,Ultrasound Med.Biol.,20(4):319-333,1994.

[0298] Goldberg,Heart,78(3):209-210,1997.

[0299] Gray et al.,Nature,182(4640):952-953,1958.

[0300] Hall et al.,Radiat.Res.,114(3):415-4241988.

[0301] Henson et al.,AJNR Am.J.Neuroradiol.,25(6):969-972,2004.

[0302] Holm et al.,APMIS,102(6):413-419,1994.

[0303] Holm,et al.,APMIS,102(11):828-836,1994.

[0304] Hsueh and Dolnick,Biochem.Pharmacol.,45(12):2537-2545,1993.

[0305] Iyer et al.,J.Nucl.Med,42(1):96-105,2001.

[0306] Koh et al.,Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,22:199-212,1992.

[0307] Kranz et al.,Proc.Natl.Acad.SciUSA,92(20):9057-90611995.

[0308] Leamon and Low,Biochem.J.,291(Pt3):855-860,1993.

[0309] Leamon and Low,J.Biol.Chem.,267(35):24966-24971,1992.

[0310] Leamon and Low,J.Drug Target.,2(2):101-112,1994.

[0311] Leamon and Low,Proc.Natl.Acad.Scl.USA,88(13):5572-55761991.

[0312] Martin et al.,J.Nucl.Med.,30:194-201,1989.

[0313] Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions,1995.

[0314] Medical Letter,34:78;34:791992.

[0315] Namavari et al.,Nucl.Med.Biol.,27:157-162,2000.

[0316] Nordsmark et al.,Radiother.Oncol.,41(1):31-39,1996.

[0317] Ophir and Parker,Ultrasound Med.Biol.,15(4):319-333,1989.

[0318] Orr et al.,J.Natl.Cancer Insl.,87(4):299-303,1995.

[0319] Orr et al.,J.Natl.Cancer Inst.,87(4):299-303,1995.

[0320] Patrick et al.,J.Neurooncol.,32(2):111-123,1997.

[0321] PCT Appln.WO2004/026344

[0322] Rasey et al.,Inl.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,17(5):985-991,1989.

[0323] Rasey et al.,Radiother.Oncol.,17(2):167-173,1990.

[0324] Ratner and Clarke,J.AM Chem.Soc.,59:200-206,1937.

[0325] Reed,Cancer Cell,3:17-22,2003.

[0326] Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.Mack Printing Company, 1990.

[0327] Ross et al.,Cancer,73(9):2432-2443,1994.

[0328] Saha et al.,Semin.Nucl.Med.,24(4):324-349,1994.

[0329] Senner et al.,J.Natl.Cancer Inst.,88:140,1994.

[0330] Strunk and Schild,Eur.Radiol.,14(6):1055-1062,2004.

[0331] Tjuvajev et al.,J.Nucl.Med.,43(8):1072-1083,2002.

[0332] Valk et al.,J.Nucl.Med.,33(12):2133-2137,1992.

[0333] Warrell,Jr et al,N.Engl.J.Med.,329:177,1993.

[0334] Weitman et al.,Cancer Res.,52(12):3396-34011992b.

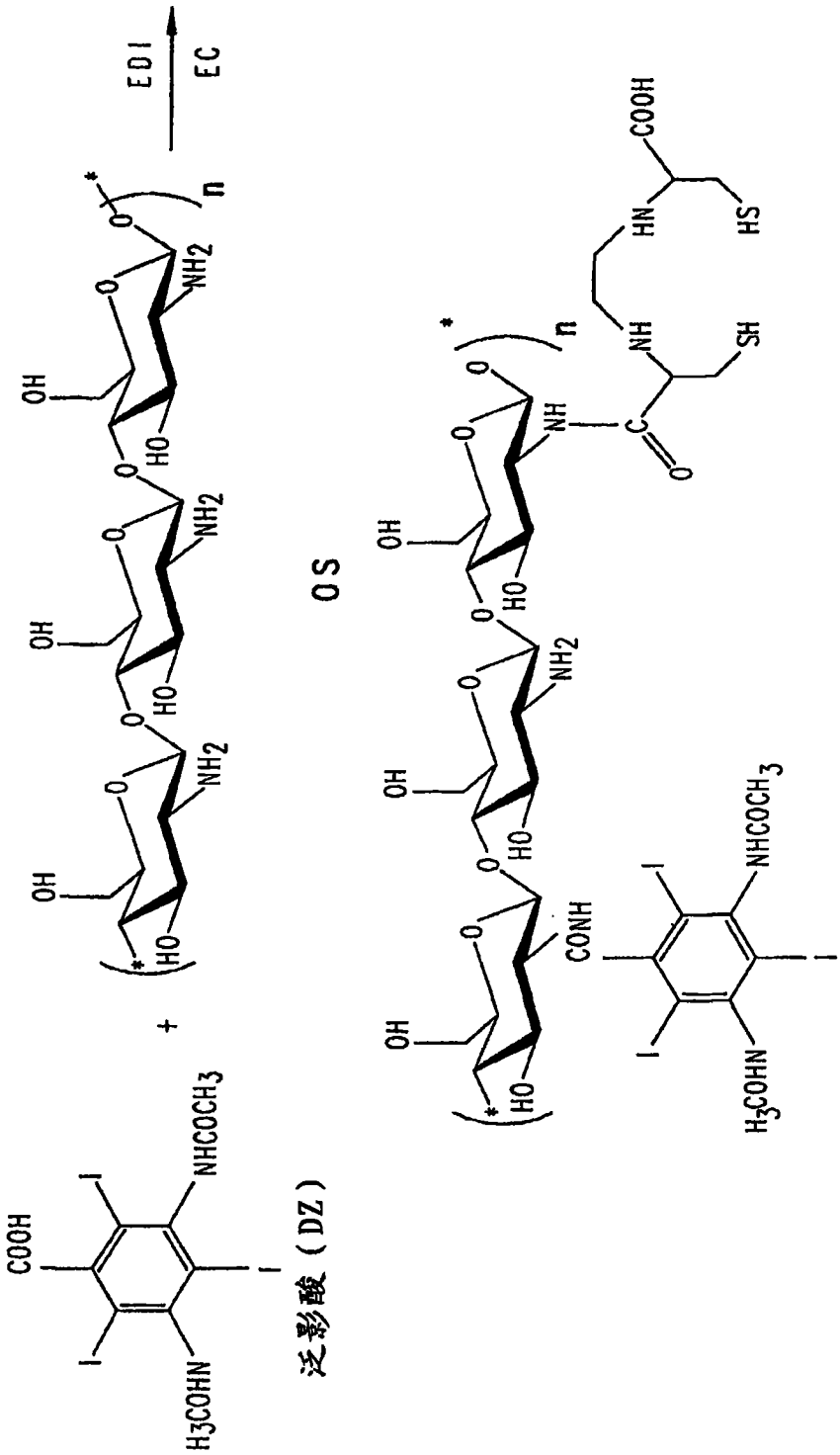
[0335] Weitman et al.,Cancer Res.,52(23):6708-6711,1992a.

[0336] Weitman et al.,JNeurooncol.,21(2):107-112,1994.

[0337] Westerhof et al.,Cancer Res.,51(20):5507-5513,1991.

[0338] Yaghoubi et al.,J.Nucl.Med.,42:1225-1234,2001.

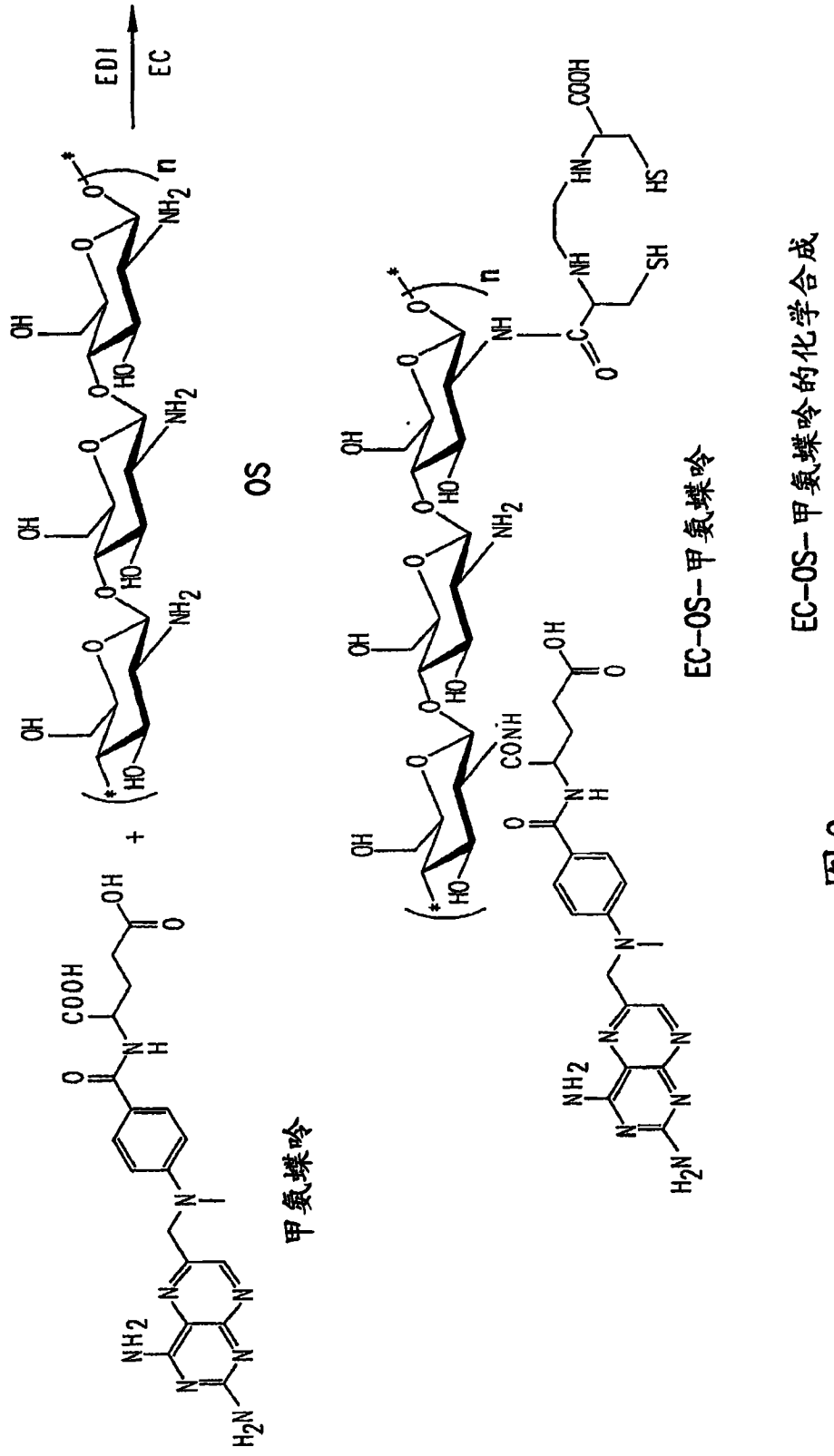
[0339] Yang et al.,Anticancer Res.,15:2479-2488,1995.



泛影酸（DZ）

EC-OS-DZ的化学合成

图1



EC-OS-甲氨蝶呤的化学合成

图 2

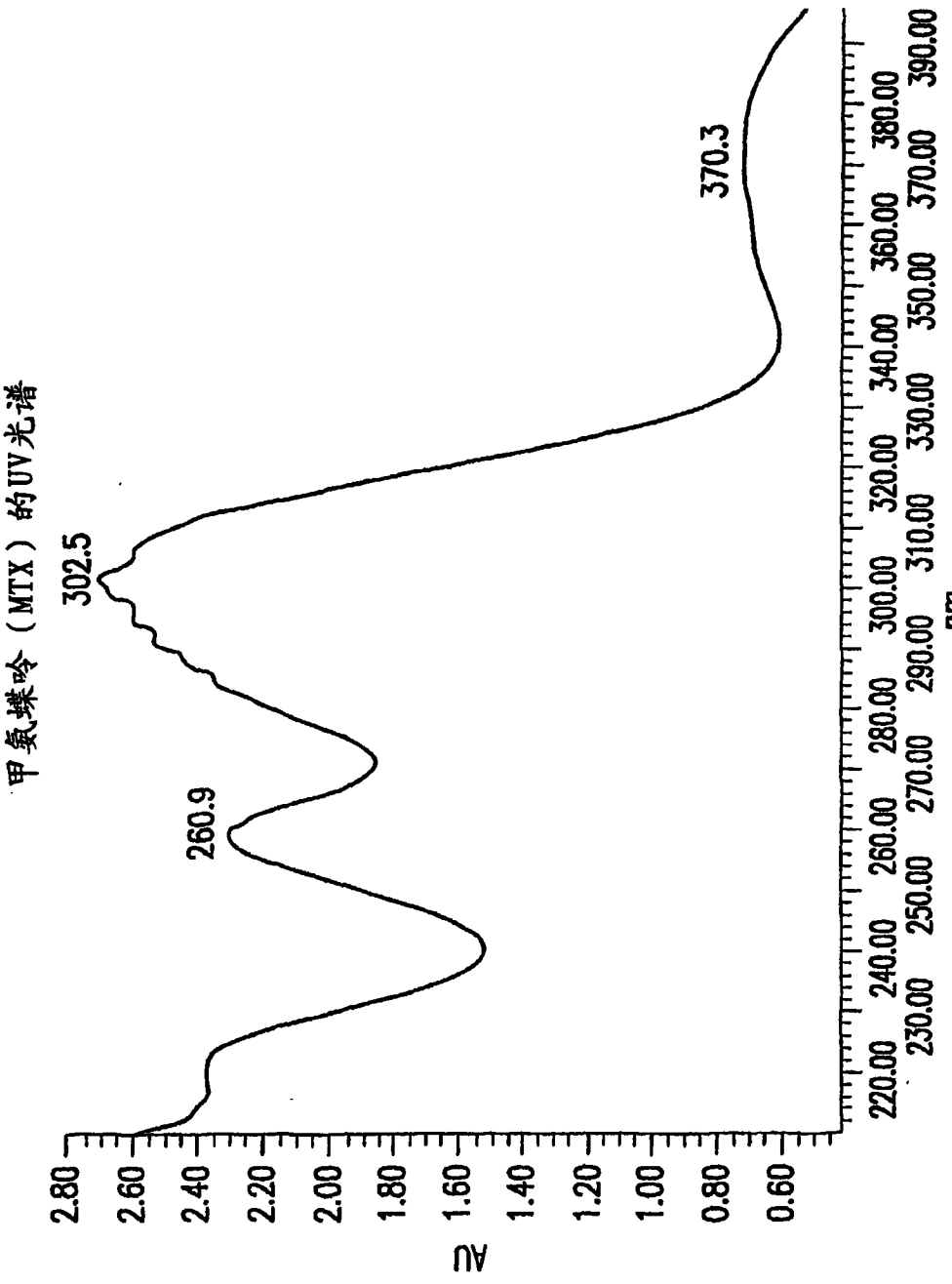

甲氨蝶呤（MTX）的UV光谱
302.5
260.9
370.3
AU
2.80
2.60
2.40
2.20
2.00
1.80
1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
220.00
230.00
240.00
250.00
260.00
270.00
280.00
290.00
300.00
310.00
320.00
330.00
340.00
350.00
360.00
370.00
380.00
390.00
nm

图 3

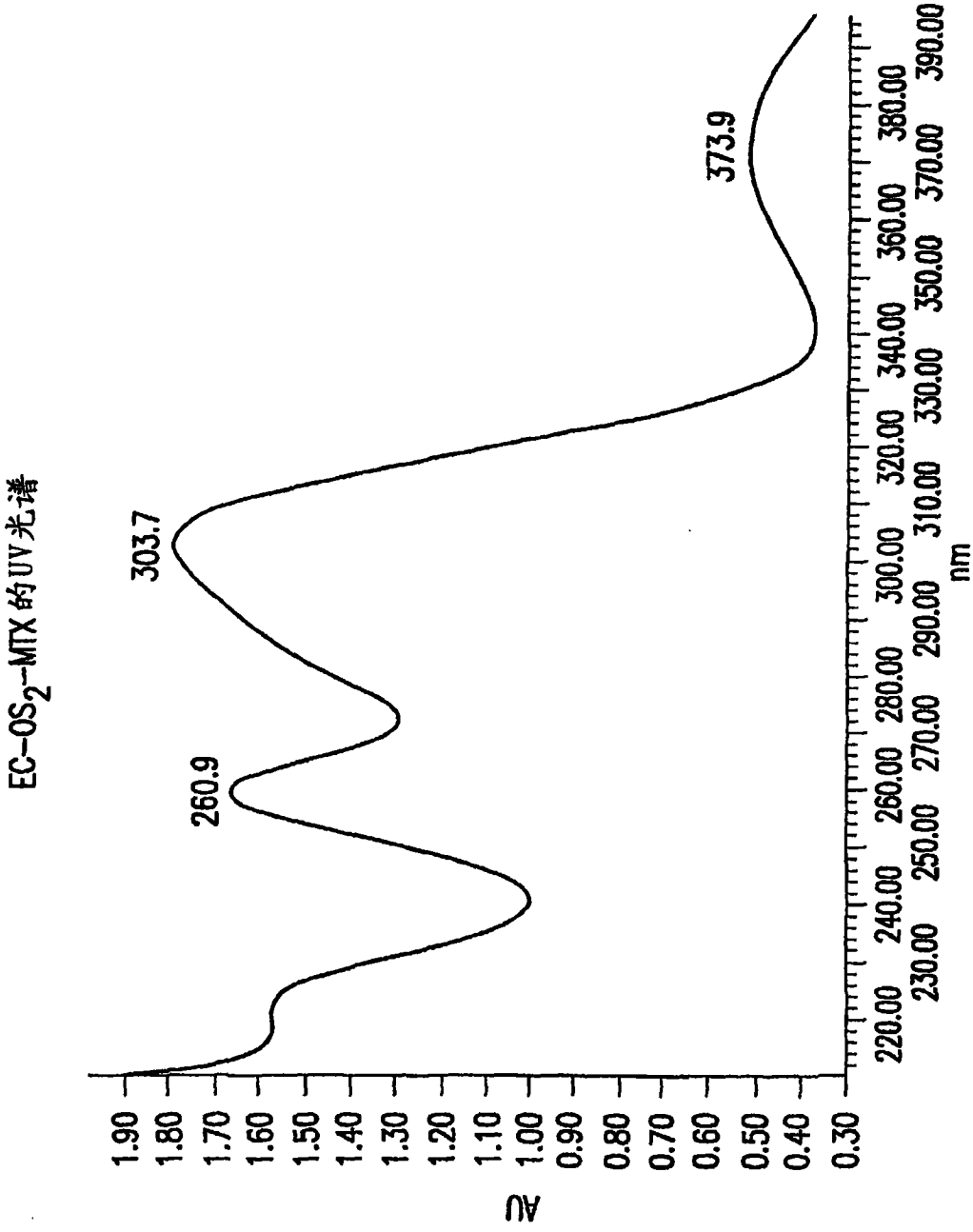

EC-OS2-MTX的UV光谱
303.7
260.9
373.9
AU
nm
1.90
1.80
1.70
1.60
1.50
1.40
1.30
1.20
1.10
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
220.00
230.00
240.00
250.00
260.00
270.00
280.00
290.00
300.00
310.00
320.00
330.00
340.00
350.00
360.00
370.00
380.00
390.00

图 4

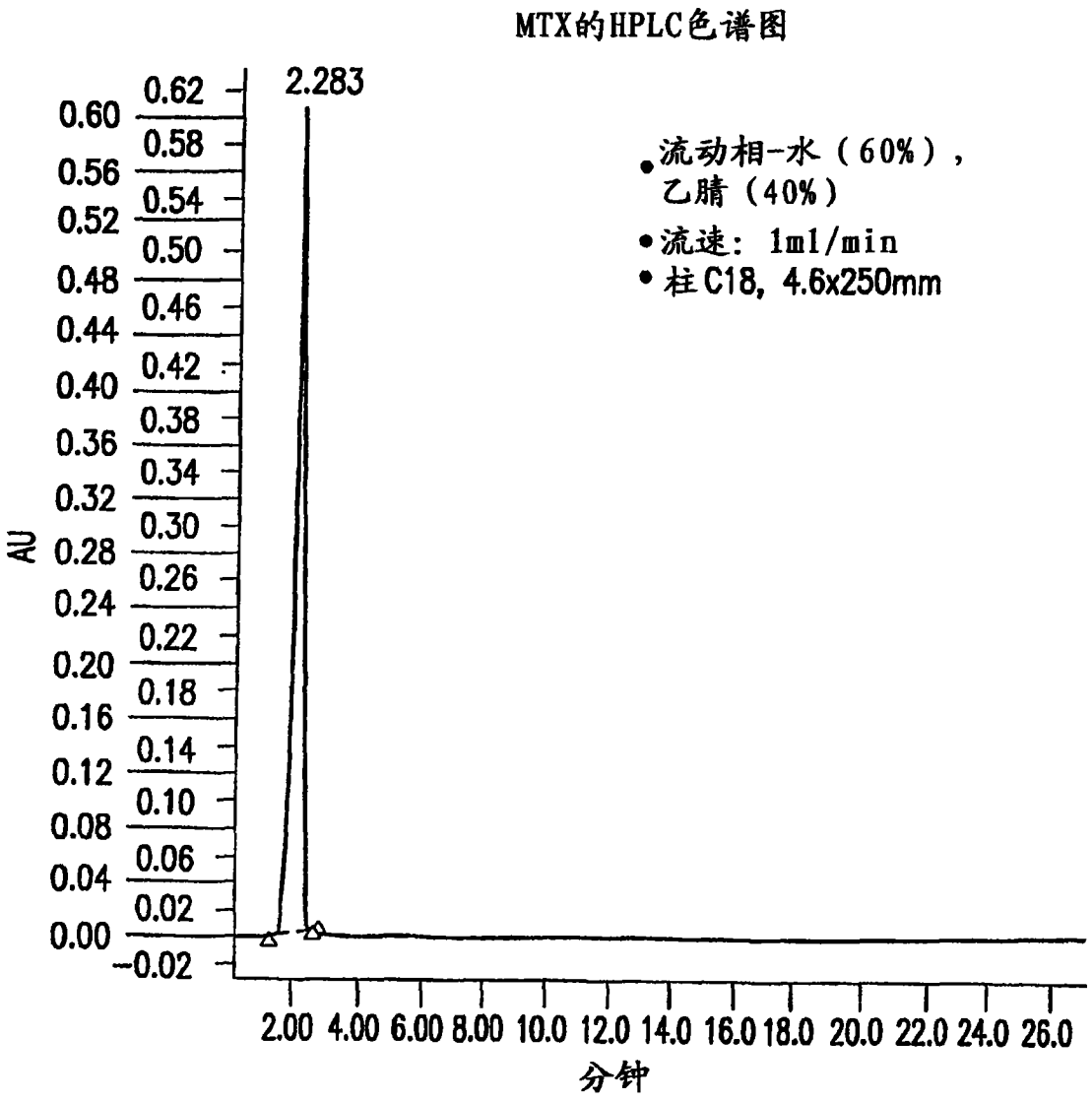

MTX的HPLC色谱图
2.283
流动相-水（60%），
乙腈（40%）
流速：1ml/min
柱C18，4.6x250mm
AU
0.62
0.60
0.58
0.56
0.54
0.52
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
2.00 4.00 6.00 8.00 10.0 12.0 14.0 16.0 18.0 20.0 22.0 24.0 26.0
分钟

图 5

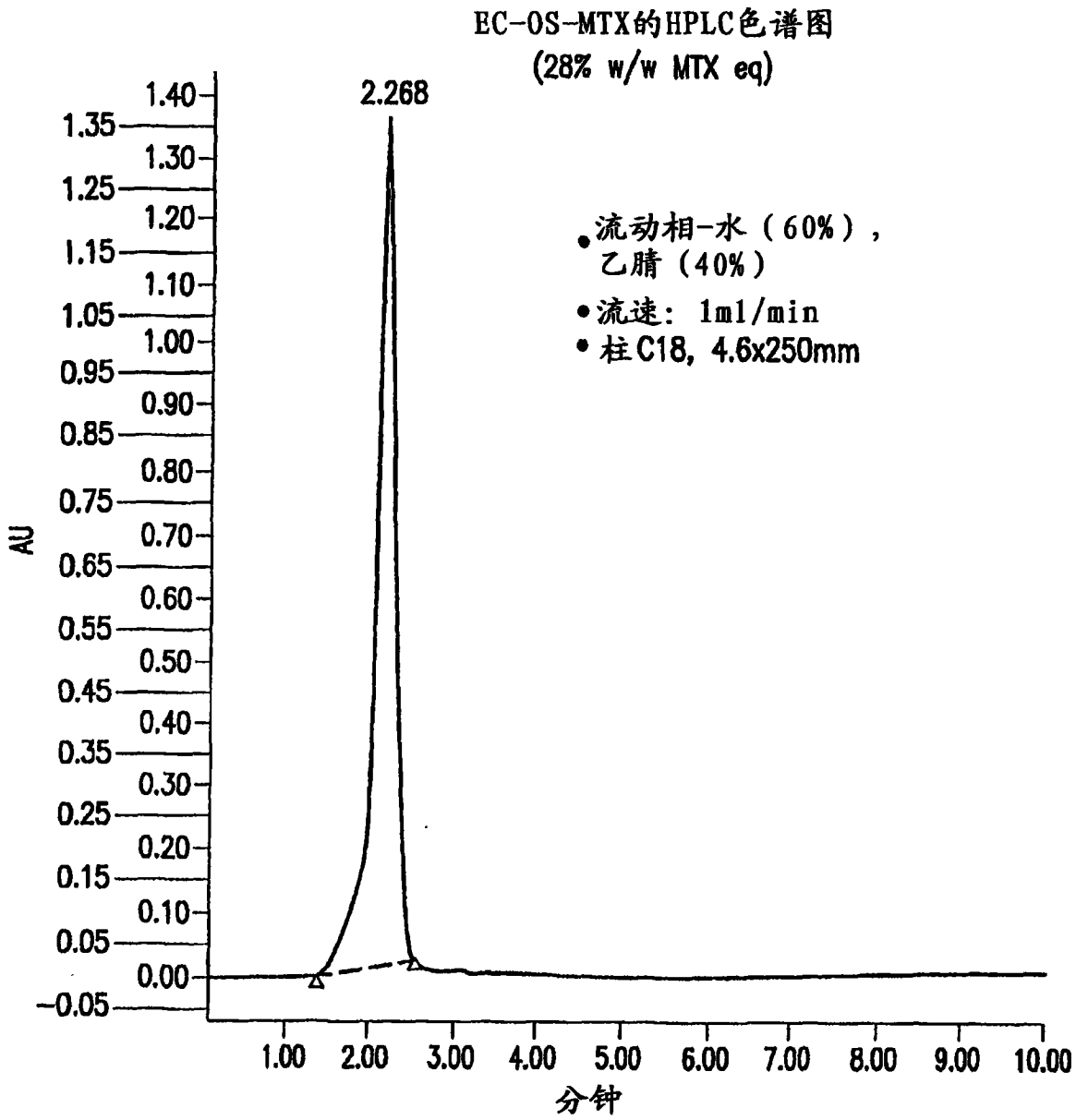

EC-OS-MTX的HPLC色谱图
(28% w/w MTX eq)
2.268
•流动相-水（60%），
乙腈（40%）
•流速：1ml/min
•柱C18, 4.6x250mm
AU
1.40
1.35
1.30
1.25
1.20
1.15
1.10
1.05
1.00
0.95
0.90
0.85
0.80
0.75
0.70
0.65
0.60
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
分钟

图 6

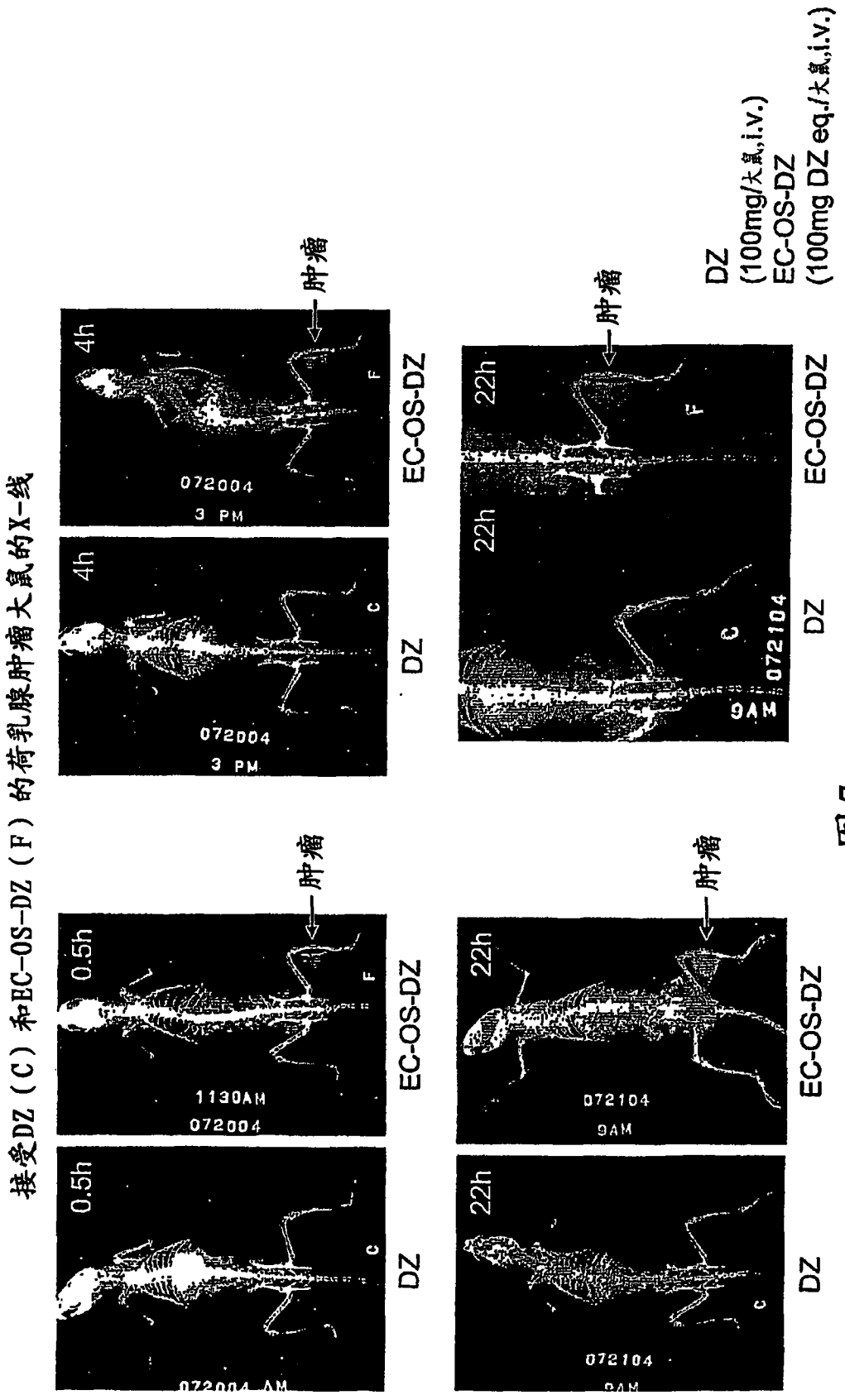
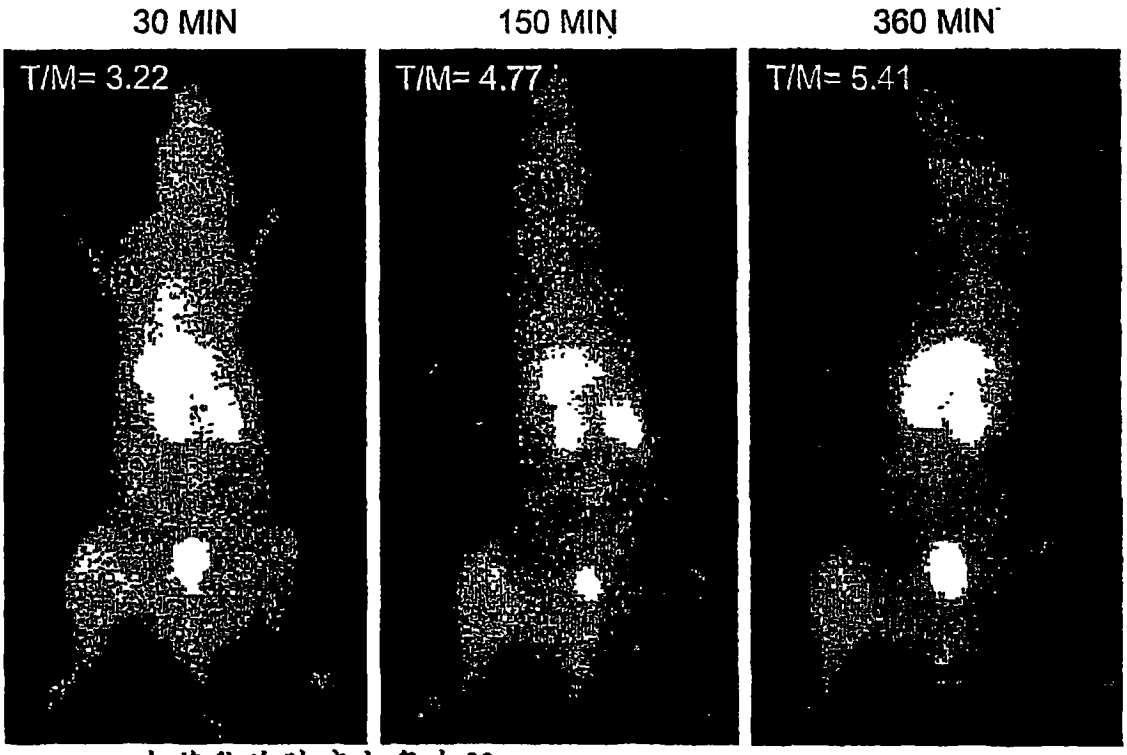

接受DZ（C）和EC-OS-DZ（F）的荷乳腺肿瘤大鼠的X-线
肿瘤
4h
072004
3 PM
EC-OS-DZ
4h
072004
3 PM
DZ
0.5h
1130AM
072004
EC-OS-DZ
0.5h
072004 AM
DZ
肿瘤
22h
22h
072104
9AM
EC-OS-DZ
22h
072104
DZ
(100mg/大鼠,i.v.)
EC-OS-DZ
(100mg DZ eq./大鼠,i.v.)

图 7

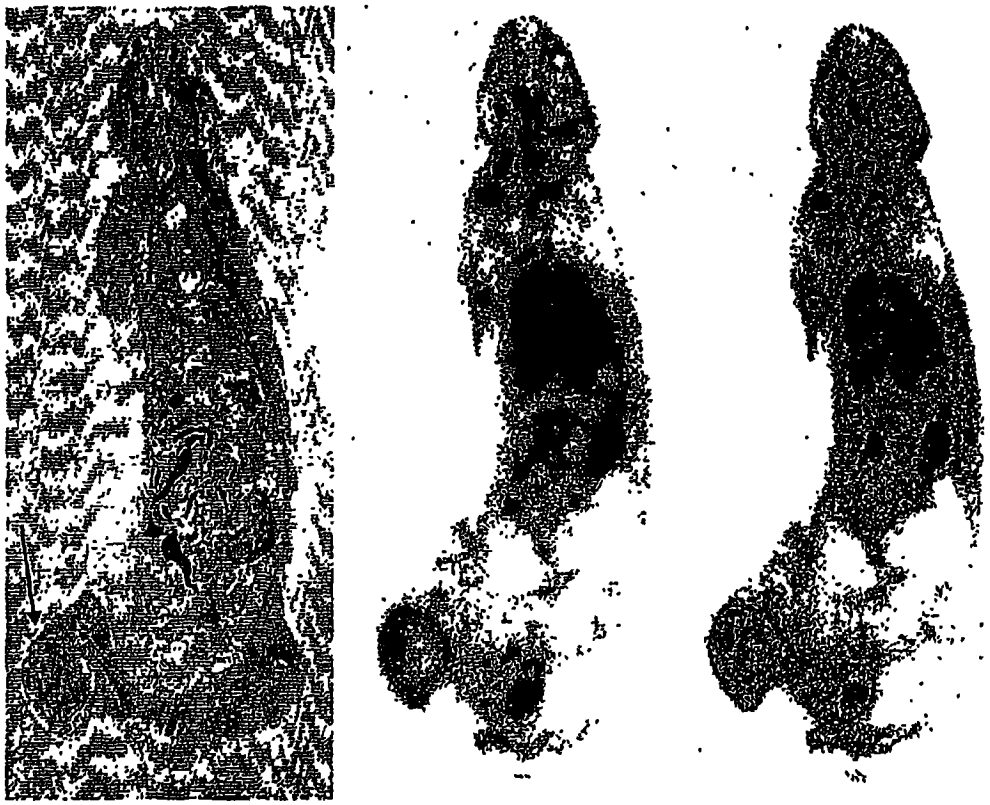
^{99m}Tc-EC-OS$_2$ -DZ的显像



在荷乳腺肿瘤大鼠中^{99m}Tc-EC-OS$_2$-DZ的平面闪烁显像
(250 μCi/大鼠,i.v.,获取500,000计数)显示,
肿瘤对非肿瘤之比随时间而增加。
T=肿瘤, M=肌肉

图8

^{68}Ga-EC-OS$_2$-DZ 的放射自显影图



对荷哺乳动物肿瘤的大鼠注射500μCi的^{68}Ga-EC-OS$_2$-DZ并在注射后60 min处死。以100μm切取切片并曝光16小时。箭头表明肿瘤部位。

图 9