

(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
2021 年 9 月 10 日 (10.09.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/175338 A1

(51) 国际专利分类号:

C07K 5/072 (2006.01) *A61K 49/04* (2006.01)
C07K 5/037 (2006.01) *A61K 49/00* (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) *A61K 38/05* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 38/07* (2006.01)
C07F 13/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01) *A61K 103/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/086783

(22) 国际申请日: 2021 年 4 月 13 日 (13.04.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010140466.7 2020 年 3 月 3 日 (03.03.2020) CN

(71) 申请人: 复旦大学附属肿瘤医院 (FUDAN UNIVERSITY SHANGHAI CANCER CENTER) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区东安路 270 号, Shanghai 200032 (CN)。

(72) 发明人: 宋少莉 (SONG, Shaoli); 中国上海市徐汇区东安路 270 号, Shanghai 200032 (CN)。许晓平 (XU, Xiaoping); 中国上海市徐汇区东安路 270 号, Shanghai 200032 (CN)。刘畅 (LIU, Chang); 中国上海市徐汇区东安路 270 号, Shanghai 200032 (CN)。

(74) 代理人: 上海容慧专利代理事务所 (普通合伙) (SHANGHAI RONGHUI PATENT); 中国上海市斜土路 2600 号 801 室于晓菁, Shanghai 200030 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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,

(54) Title: PSMA COMBINER AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种 PSMA 结合剂及其用途

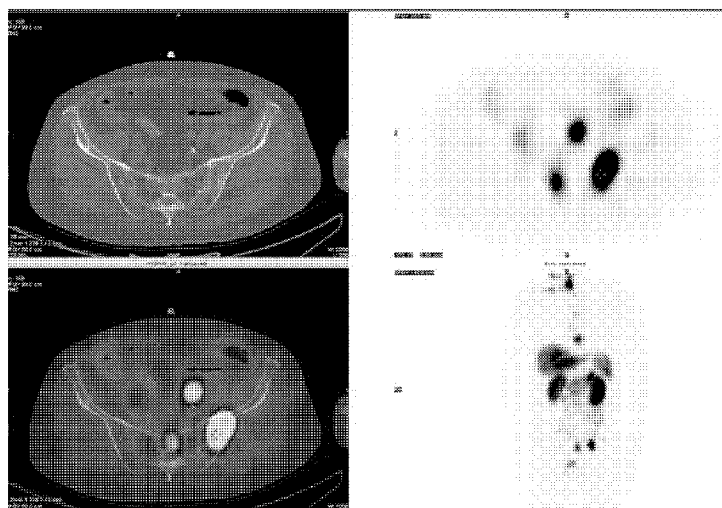


图 17

(57) Abstract: A prostate specific membrane antigen (PSMA) combining compound, a radioactive isotope complex thereof, and the use thereof in nuclear medicine as a tracer and an imaging agent for different disease states of prostate cancer.

(57) 摘要: 一种前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 结合化合物, 以及其放射性同位素络合物, 以及它们在核医学中作为用于前列腺癌的各种疾病状态的示踪剂和成像剂的应用。

[见续页]



WO 2021/175338 A1

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (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:

- 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))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该
修改后将重新公布 (细则48.2(h))。
- 包括关于请求恢复一项或多项优先权要求的信息
(细则26之二.3和48.2(b)(vii))。

一种 PSMA 结合剂及其用途

技术领域

本发明涉及一种放射性同位素标记的前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 结合化合物, 以及其前体化合物。所述化合物在核医学中作为用于前列腺癌的各种疾病状态的示踪剂和成像剂的应用的领域。本发明是以申请号为: 202010140466.7、申请日为 2020 年 03 月 03 日的申请文件作为优先权文本的在后发明专利申请。

背景技术

前列腺癌 (PCa) 是全球范围内男性第二位最常见的癌症, 其死亡率在男性癌症中排名第五, 2018 年全球因 PCa 死亡人数接近 40 万。转移、复发以及雄激素治疗抵抗是导致前列腺癌患者死亡的主要原因。目前临床上对于转移、复发和雄激素治疗抵抗性前列腺癌尚缺乏有效的诊断方法和治疗方案。传统解剖影像方法如计算机断层扫描 (CT)、磁共振 (MR) 成像和超声均存在明显缺陷。分子成像可以从分子水平上理解肿瘤生理学, 从而实现更精确的预后判断和疗效监测。 ^{18}F 标记的脱氧葡萄糖 (FDG) 是临床最常用的分子影像探针, 但由于 PCa 相对低代谢, 所以 ^{18}F -FDG PET/CT 对于 PCa 诊断价值有限。目前临床上正在探索其它放射性分子影像示踪剂对 PCa 进行检测, 包括放射性标记的胆碱类药物 (^{11}C -choline)、放射性标记的乙酸盐 (^{11}C -acetate)、放射性标记的睾酮 (^{18}F -FDHT), 抗-1-氨基-3- ^{18}F 氟环丁基-1-羧酸 (^{18}F -FACBC) 和 1-(2-脱氧-2- ^{18}F -氟-L-阿糖基呋喃糖基)-5-甲基尿嘧啶 (^{18}F -FMAU) 等。它们各自通过不同的机制来反映前列腺癌状态, 但其中没有一种药物是理想的 (即易于合成、极少泌尿系统代谢且具有肿瘤特异性摄取)。

前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 是一种在前列腺癌细胞表面高度特异性表达的蛋白, 在转移性激素抵抗型 PCa 中表达会进一步升高。由于转移性激素抵抗型 PCa 恶性程度高, 预后差, 且是 PCa 发展的必经阶段, 因此 PSMA 是非常优秀的一个 PCa 诊断和治疗的靶标。已经成功市场化的 ProstaScint® 就是一款针对 PSMA 的单抗类核素显像剂, 它早于上世纪 90 年代就被美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准用于前列腺癌显像。然而 ProstaScint® 和 PSMA 结合位点位于细胞膜内, 主要结合肿瘤的坏死部分而不是活的肿瘤细胞, 因此 ProstaScint® 并未得到推广。

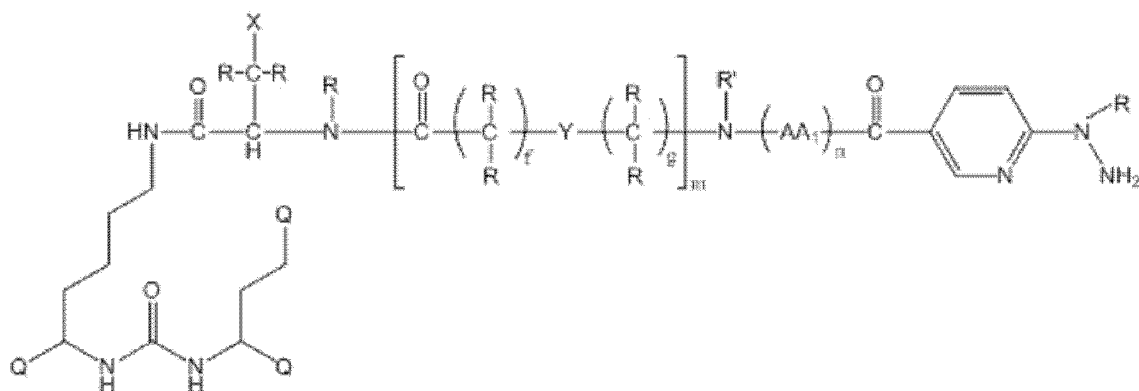
最近研究表明, 基于谷氨酸-脯-谷氨酸 (GUG) 或谷氨酸-脯-赖氨酸 (GUL) 构建的一类小分子化合物呈现出 PSMA 的高亲和力, 借助于各种放射性核素可用于前列腺癌的诊断和治疗。目前临床上进行实验性研究的一些化合物如 ^{68}Ga -PSMA11, ^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -FDCBC, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ALUG 等。然而这些化合物全部或部分从泌

尿系统排泄，会影响 PCa 原发灶及术后前列腺床局部复发的诊断。

发明内容

本发明满足了针对前列腺癌的新的组织特异性的化合物，以及它们在核医学中作为 PCa 的显像剂和示踪剂。特别地，本发明提供了与现有技术在修饰方面不同的成像剂，所述的成像剂在之前未知晓或者未被建议，旨在解决显像剂泌尿系统排泄，膀胱高摄取易掩盖肿瘤病灶的问题。

为解决上述问题，本发明涉及由以下通式（I）表示的化合物：



通式 I

其中：

m 是 0 至 5 的整数；

n 是 0 至 5 的整数；

f, g 为 0 或者 1；

R 和 R'各自独立选自 H、烷基、卤素、-CN、-OH、-NH₂、烷氧基或者环烷基；

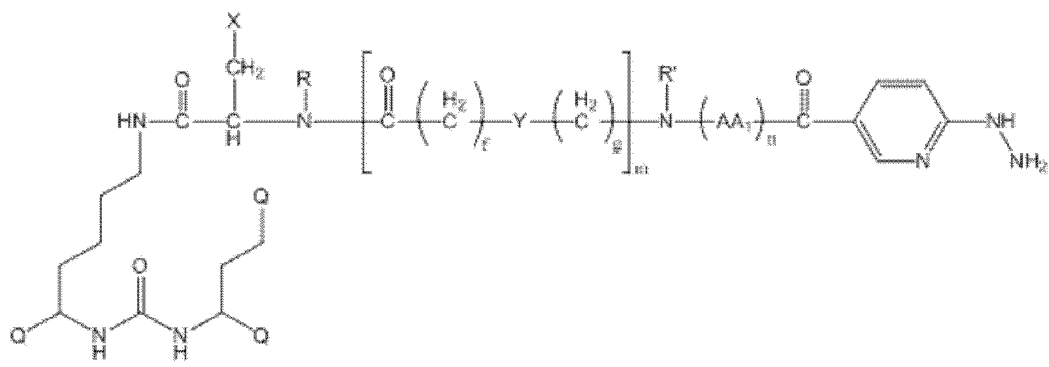
Q 为-COOH、-SOOH、-SO₃H、-SO₄H、-POOH、-PO₃H 或-PO₄H₂；

X 为任选被取代的芳基、杂芳基，所述取代为被至少一个 R 基团取代；

Y 为任选被取代的芳基、任选被取代的杂环芳基、任选被取代的环烷基、或任选被取代的杂环烷基，所述取代为被至少一个 R 基团取代；

AA₁ 为天然或非天然氨基酸、或-CH₂CH₂-。

进一步地，所述式(I)为式(I-1)所示化合物：



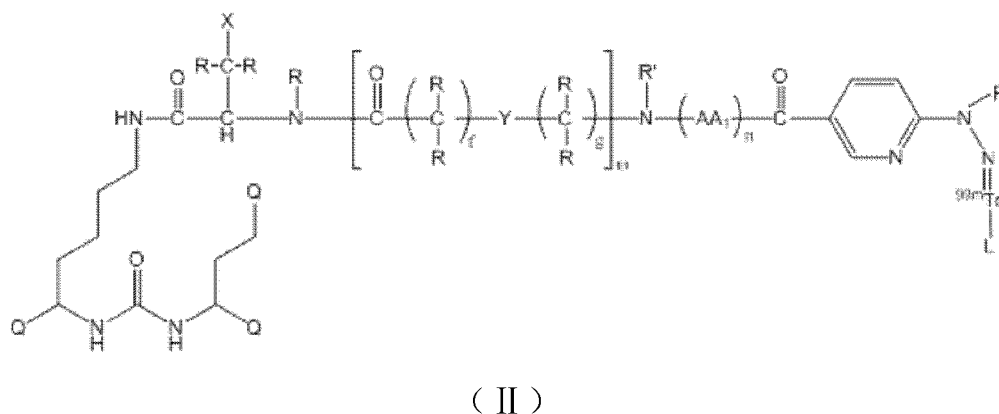
进一步地, 所述 R 和 R' 各自独立选自 H、C₁-C₁₀ 烷基;

所述 X 为任选被取代的苯基、奈基、联苯基、吡啶基、苯并噻唑基或喹啉基;

所述任选被取代的杂环烷基选自 N-哌啶基或 N-甲基化的哌啶基盐。

在此基础上, 本发明还提供一种放射性核素配合物, 所述的配合物可用于靶组织 SPECT/CT 显像。

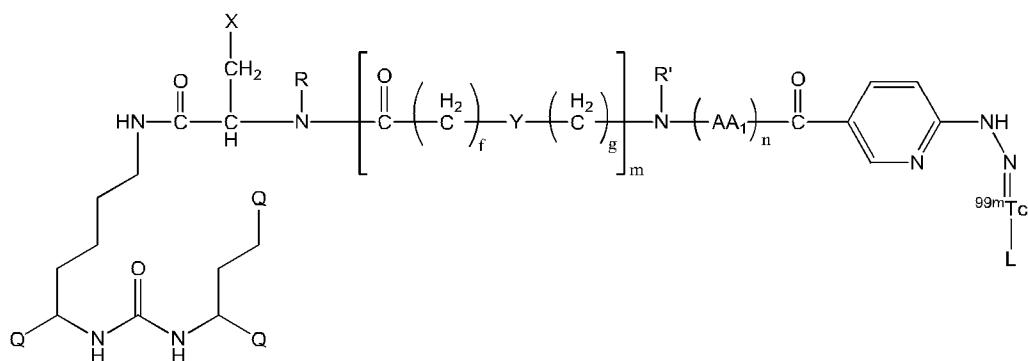
具体地说, 所述的放射性核素配合物包含放射性核素和本发明所述的 PSMA 小分子抑制剂, 其具有通式 (II) 所示的结构:



其中: Q、R、X、f、Y、g、m、R'、AA₁、n 如上所定义,

L 为 N-三(羟甲基)甲基甘氨酸、乙二胺-N,N'-二乙酸、三苯基膦三间磺酸盐、3,3'-(苯基膦二基)二(苯-1-磺酸)二钠, 二苯基膦苯-3-磺酸钠、烟酸、葡庚糖酸盐, 葡糖胺、甘露糖醇、或二苯基膦苯甲酸。

进一步地, 所述配合物为式(II-1)所示化合物:



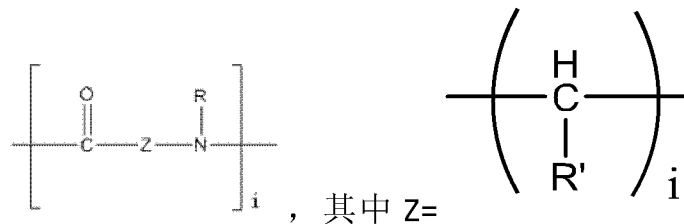
如果没有另行说明, 在本发明中, 术语“烷基”本身或作为另一分子的一部分, 是指直链或支链或环状烃基、或它们的组合, 其可以是完全饱和的、单或多不饱和的, 以及可以包括二价和多价基团。“烷基”残基优选是 C_1 至 C_{10} 并且可以是未取代或取代的(例如用卤素)。优选的烷基残基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基或正辛基等。这同样也适用于优选具有 3 至 10 个碳原子的相应的环烷基化合物, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。不饱和烷基是含有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基、以及高级同系物和异构体。除非另有说明, 否则术语“烷基”还用来包括烷基的那些衍生物, 如“杂烷基”、“卤代烷基”和“高烷基”。

如在本文中所使用的, 术语“芳基”是指闭环结构, 其具有至少一个具有共轭 π 电子系统的环并且包括碳环芳基和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族的”)基团。碳环或杂环芳族基团可以含有 5 至 20 个环原子。上述术语包括共价连接的单环或稠环多环(即, 共享相邻对的碳原子的环)基团。芳族基团可以是未取代或取代的。“芳族”或“芳基”基团的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、蒽基和菲基。用于每种上述芳基和杂芳基环系统的取代基选自本文中所描述的可接受的取代基(例如烷基、羰基、羧基或卤素)。当连同其他术语(包括但不限于芳氧基、芳硫氧基、芳烷基)一起使用时, 术语“芳基”包括芳基和杂芳基环。因此, 术语“芳烷基”或“烷芳基”用来包括那些基团, 其中芳基连接于烷基(包括但不限于苄基、苄乙基、吡啶基甲基等), 其包括那些烷基, 其中碳原子(包括但不限于亚甲基)已被杂原子取代, 仅作为示例, 被氧原子取代。这样的芳基的实例包括但不限于苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等。

“杂芳基”是指这样的芳基, 其含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子; 其中氮和硫原子可以被可选地氧化, 而氮原子可以被可选地季铵化。杂芳基可以是取代或未取代的。可以通过杂原子将杂芳基连接于分子的剩余部分。适宜的基团的非限制性实例包括 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基或 8-喹啉基。

术语“氨基酸”是指天然存在和非天然氨基酸, 以及以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然氨基酸是 20 种常见的处于它们的 D-或 L-形式的氨基酸(丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、

甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸)以及吡咯赖氨酸和硒代半胱氨酸。氨基酸类似物是指这样的化合物,其具有和天然存在的氨基酸相同的基本化学结构,仅作为示例,离碳(ex-carbon),其结合于氢、羧基、氨基和 R 基团。这样的类似物可以具有经修饰的 R 基团(通过举例的方式,正亮氨酸)或可以具有经修饰的肽主链,同时仍保留和天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸类似物的非限制性实例包括高丝氨酸、正亮氨酸、蛋氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。在本文中可以通过它们的名称、它们的通常已知的三字母符号或通过单字母符号(由 IUPAC-IUB 生化命名委员会推荐的)来提及氨基酸。"非天然氨基酸"是指这样的氨基酸,其不是 20 种常见氨基酸或吡咯赖氨酸或硒代半胱氨酸的之一。可以与术语"非天然氨基酸"同义使用的其他术语是"非天然编码的氨基酸"、"非天然氨基酸"、"非天然存在的氨基酸"或"人造氨基酸"。术语"非天然氨基酸"包括但不限于这样的氨基酸,其是通过对天然编码氨基酸在它们的主链或侧链中的修饰而发生。在一些实施方式中,非天然氨基酸包含羰基、乙酰基、氨氧基、胍基团、酰胍基团、氨基脒基、叠氮基或炔基。在一种优选实施方式中,AA₁ 具有以下化学式:



并且 R'=H、COOH、CH₂COOH、C₂H₄COOH、CH(COOH)₂、CH(CH₂COOH)₂、CH(COOH)(CH₂COOH)、CH₂CH(COOH)₂、或 SO₃H;

i=1-3; R=H、CH₃。

优选的是将亲水元素带入通式I的化合物的那些氨基酸。

本文中的一些残基(包括但不限于非天然氨基酸)可以以若干互变异构形式而存在。所有这样的互变异构形式被视为本文中所描述的化合物的一部分。另外,本文中任何化合物的所有烯醇酮形式被视为本文中所描述的组合物的一部分。

可以在分子内通过肽或酰胺键结合AA₁,即,天然氨基酸和/或非天然存在的氨基酸。然而,在酸性氨基酸(例如谷氨酸、天冬氨酸)的情况下,结合可替代地经由α-、β或γ-位置。

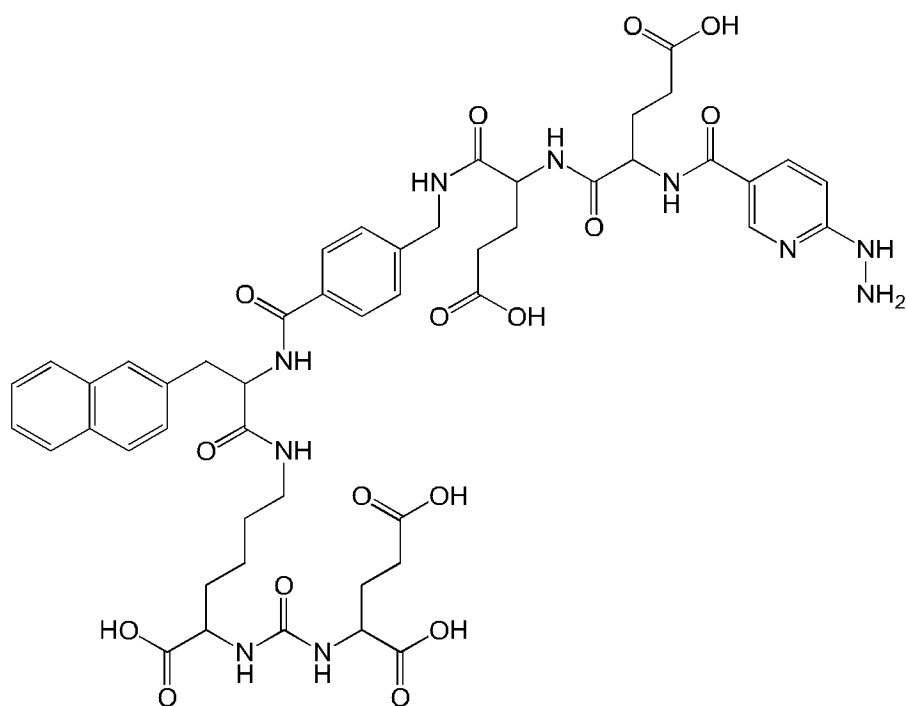
尽管优选的是Z基团是 -COOH,但它可以容易被生物空(biosteric)替代物如-SO₂H、-SO₃H、-SO₄H、-PO₂H、-PO₃H、-PO₄H₂所替换,见例如"The Practice of Medicinal Chemistry"(Academic Press New York,1996),page 203。

在本发明的含义内,除非在残基的定义中另有说明,否则所有残基被认为是可组合的。认为披露了它们的所有可以想象的亚组。

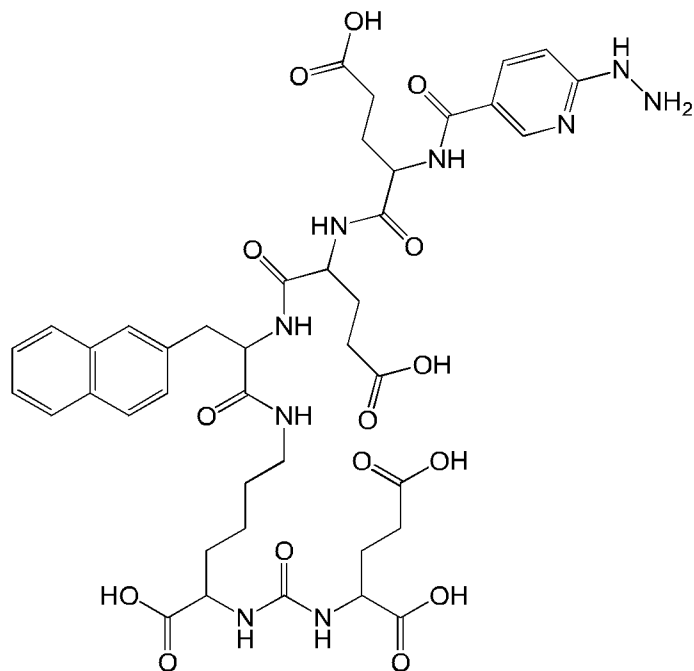
根据本发明,所有手性C原子应具有D-和/或L-构型;此外在一种化合物内的组合应

该是可能的，即一些手性C原子可以是D-构型而其他手性C原子可以是L-构型。

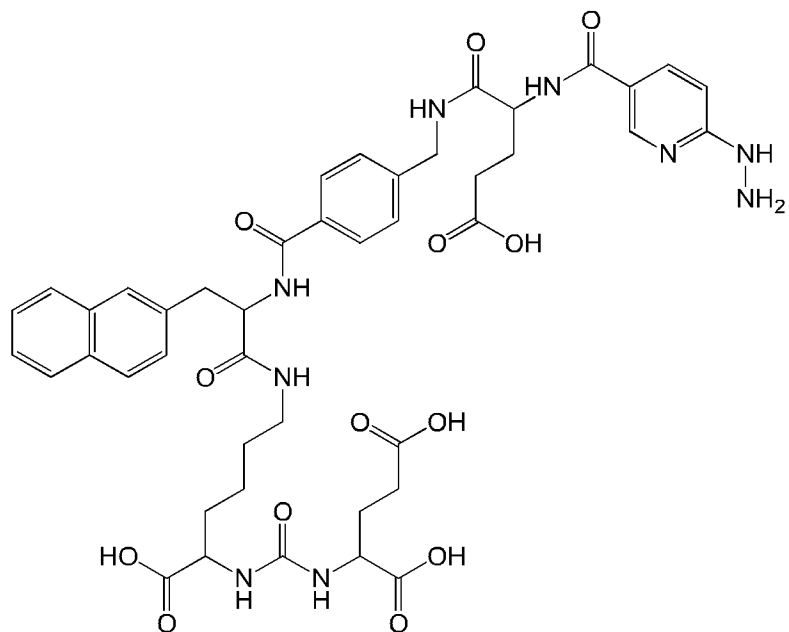
本发明提供的式 (I) 化合物, 可优选自, 但不限于具下述结构的化合物:



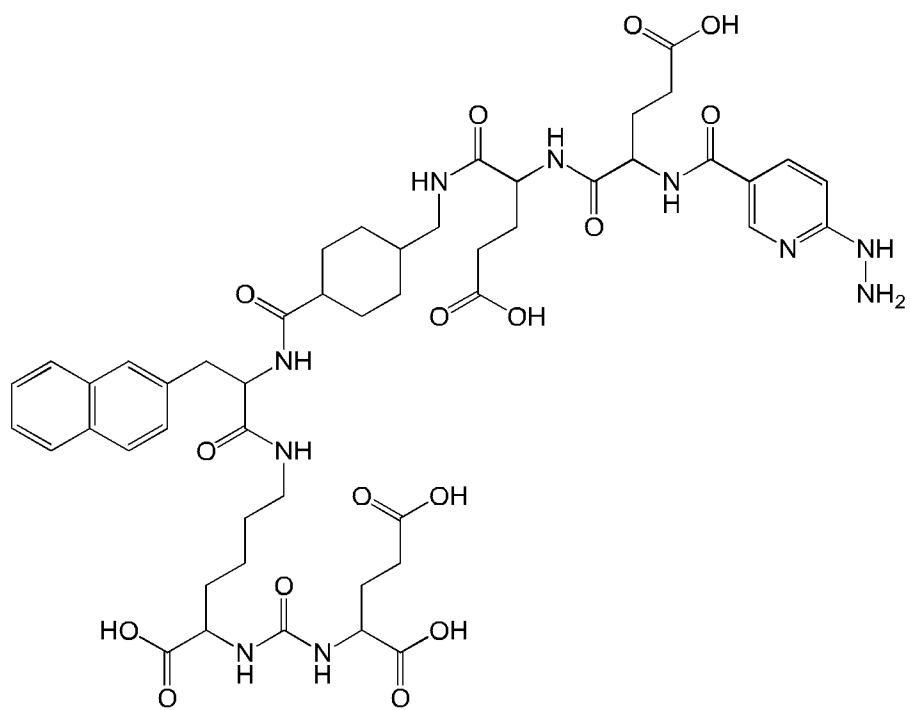
或



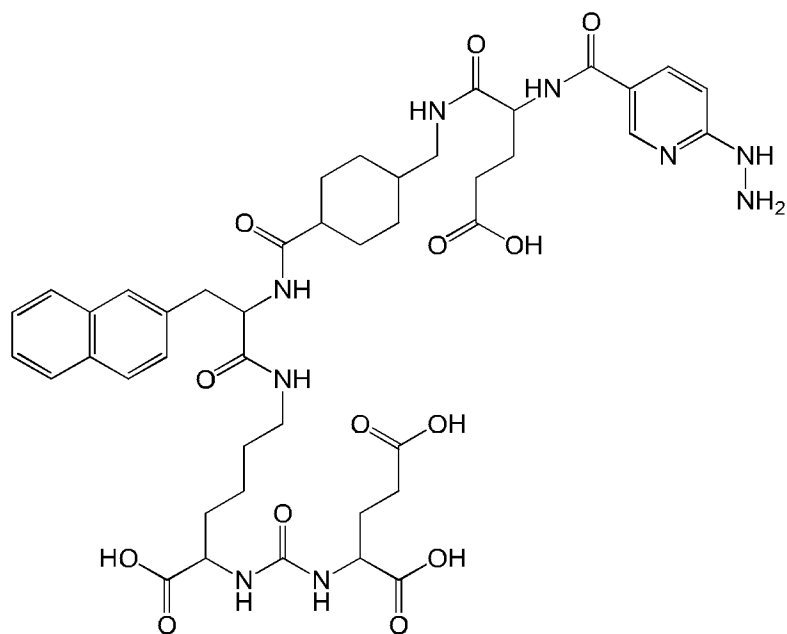
或



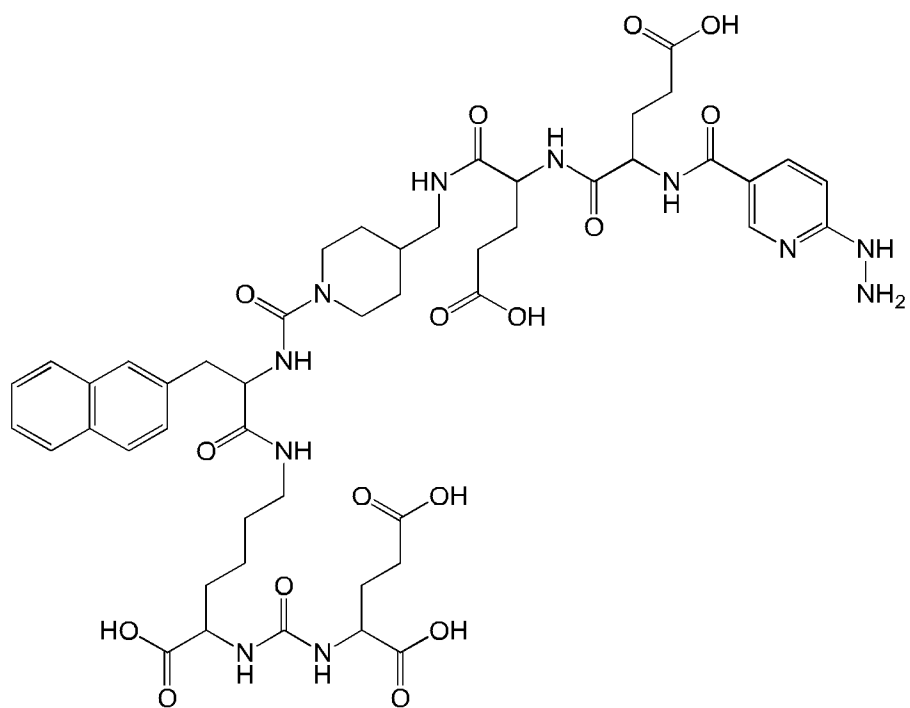
或



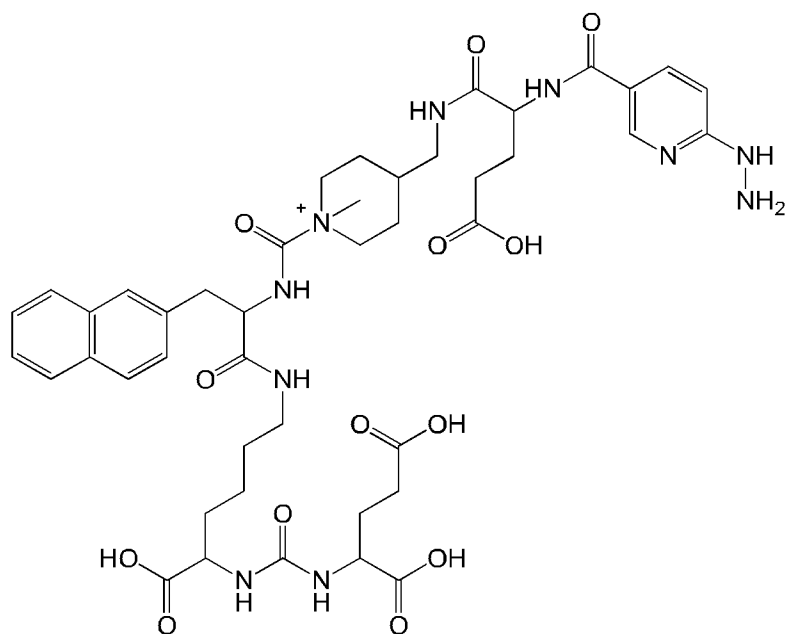
或



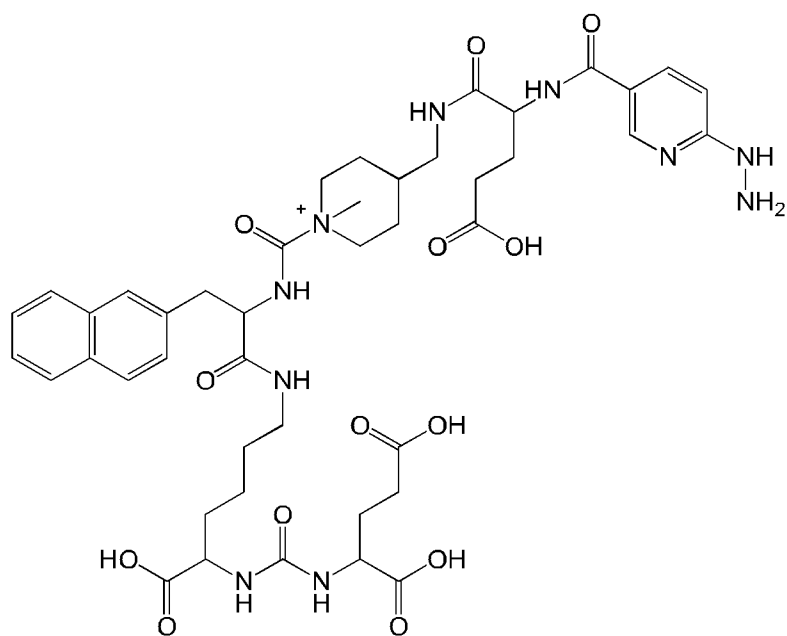
或



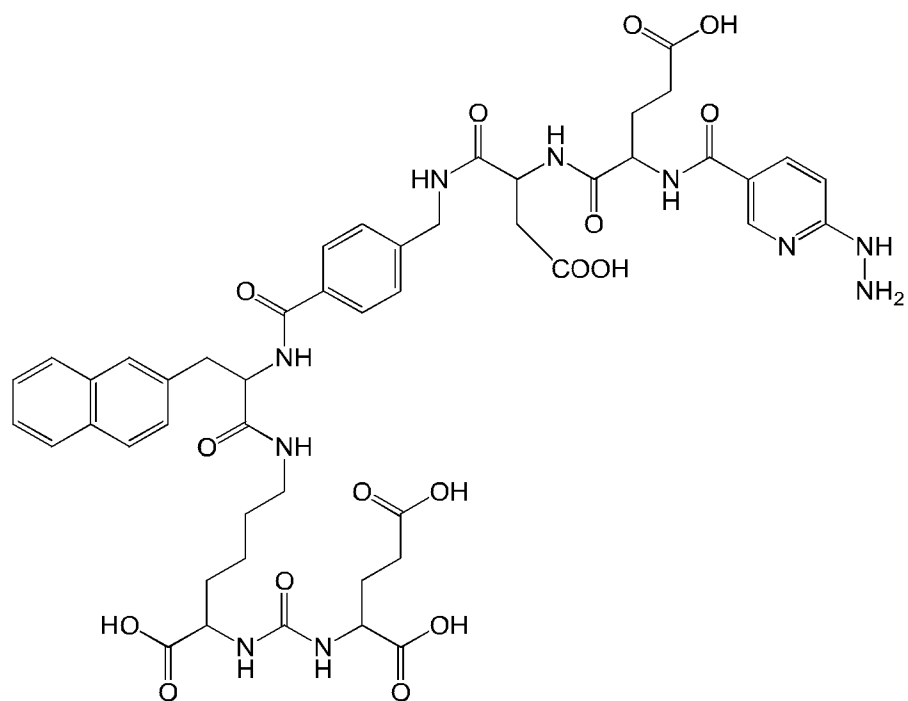
或



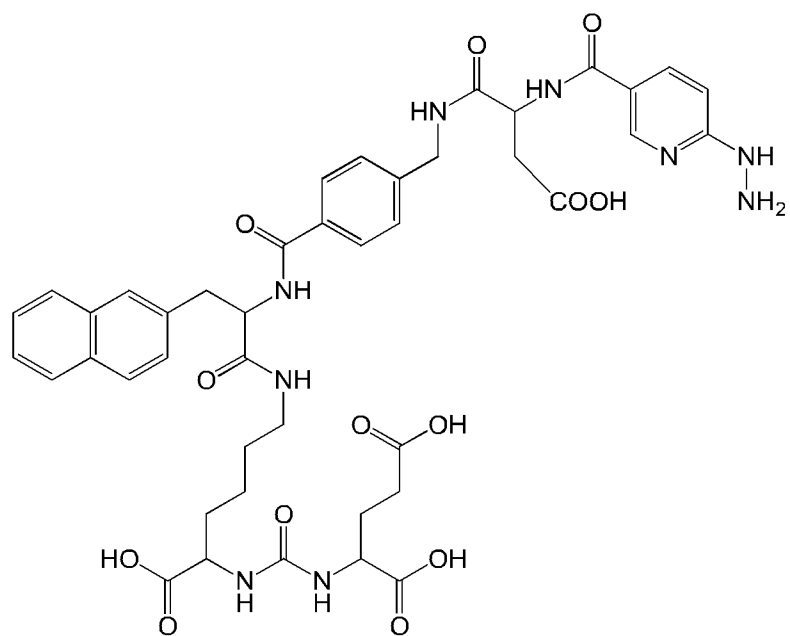
或



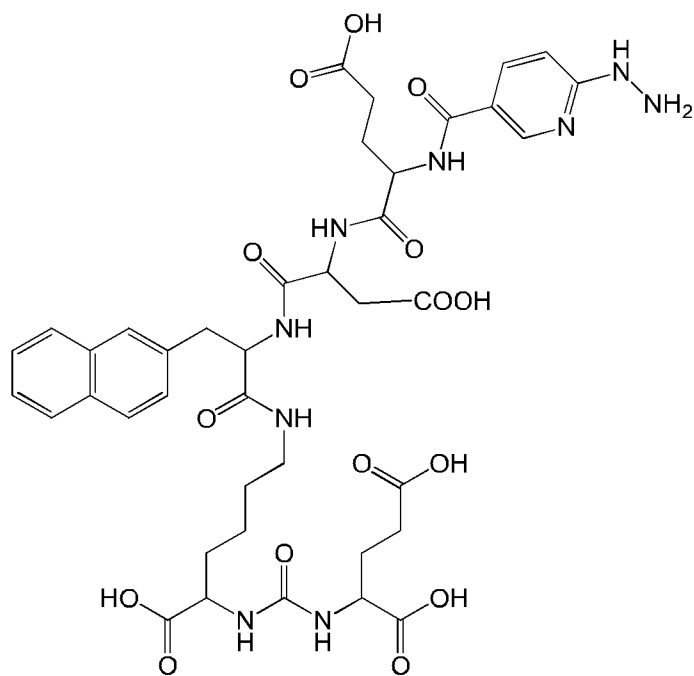
或



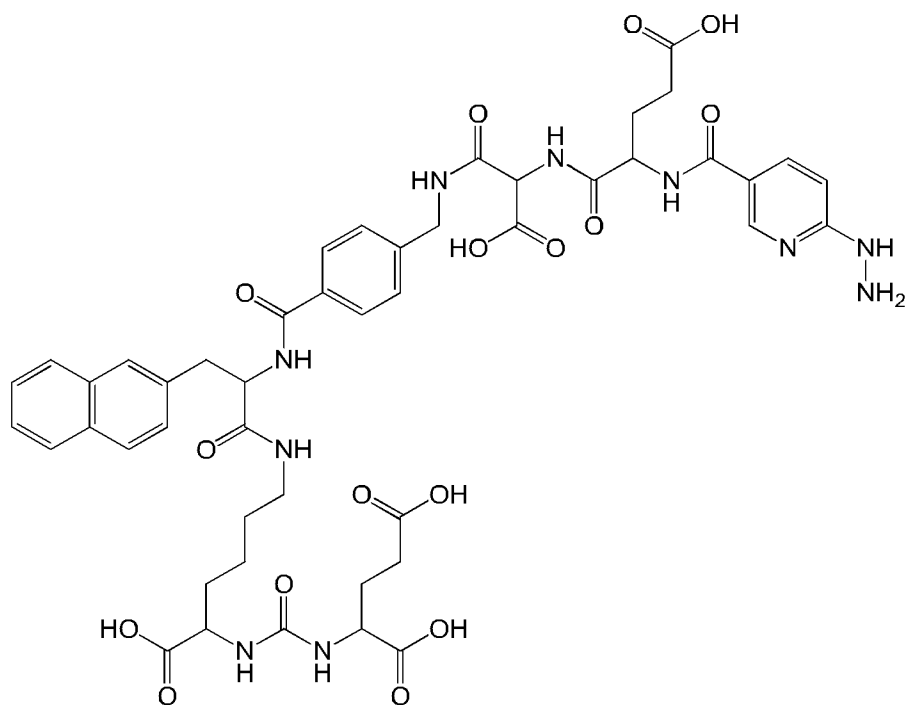
或



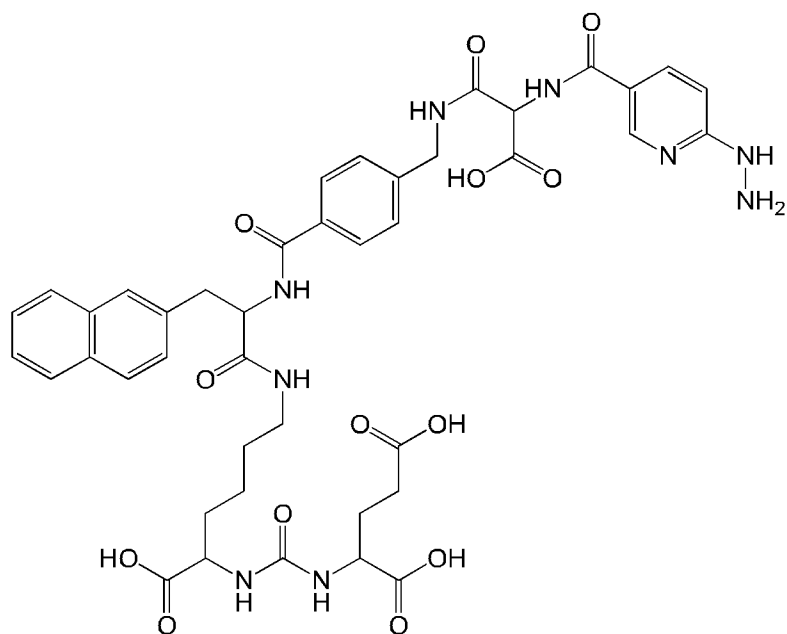
或



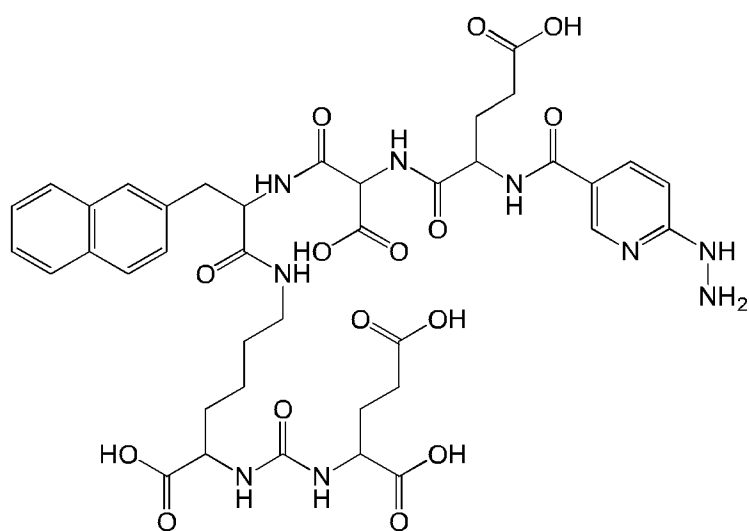
或



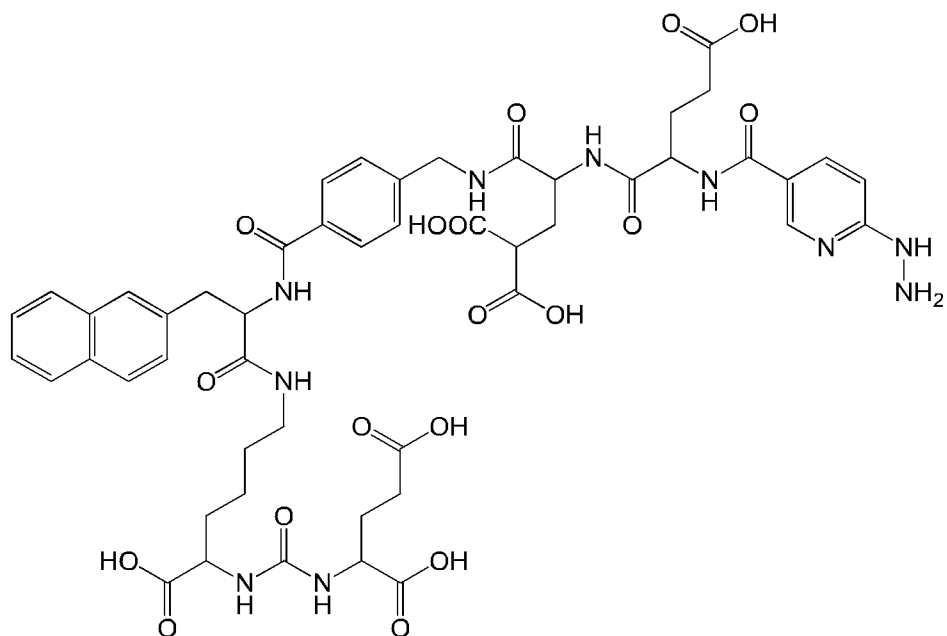
或



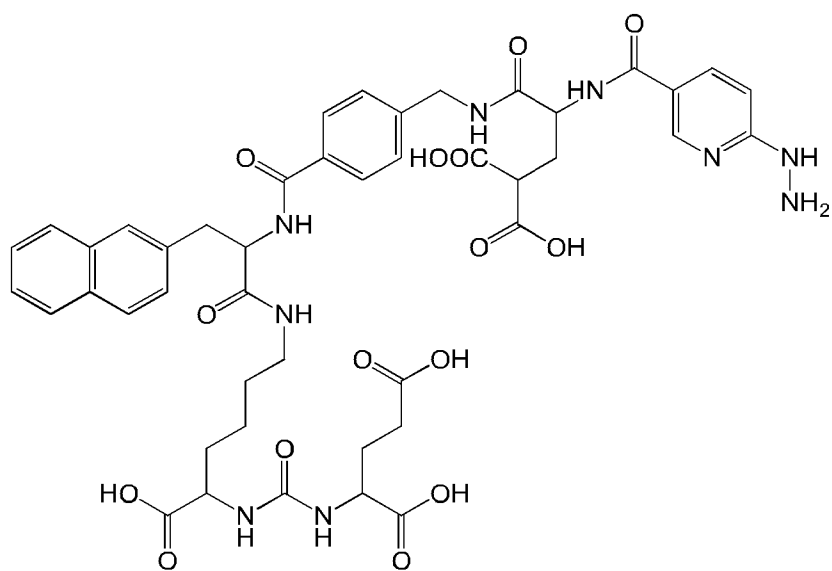
或



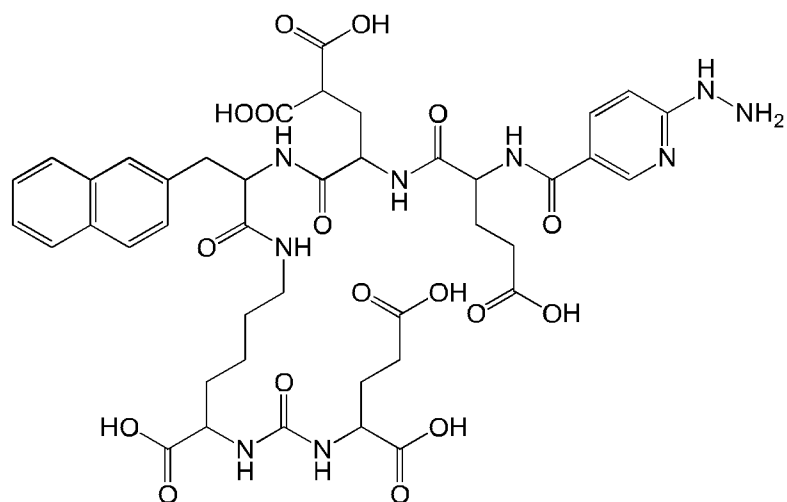
或



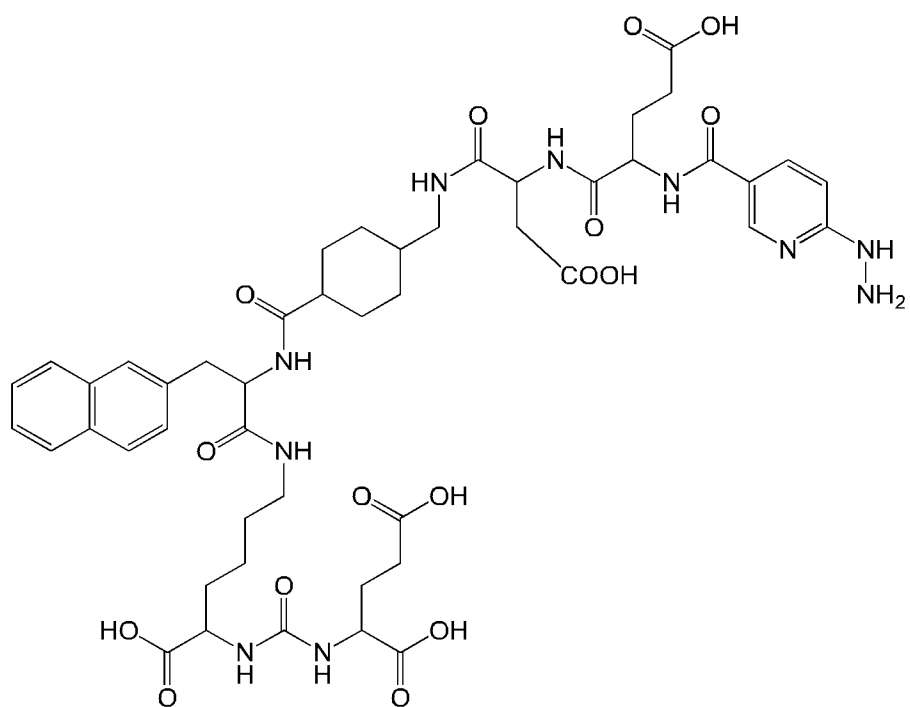
或



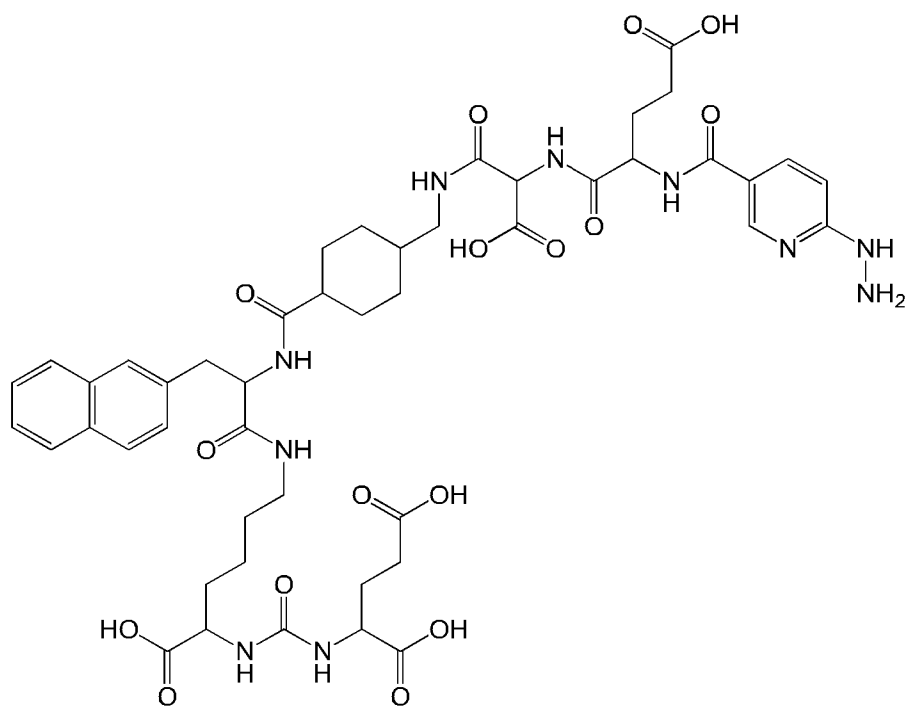
或



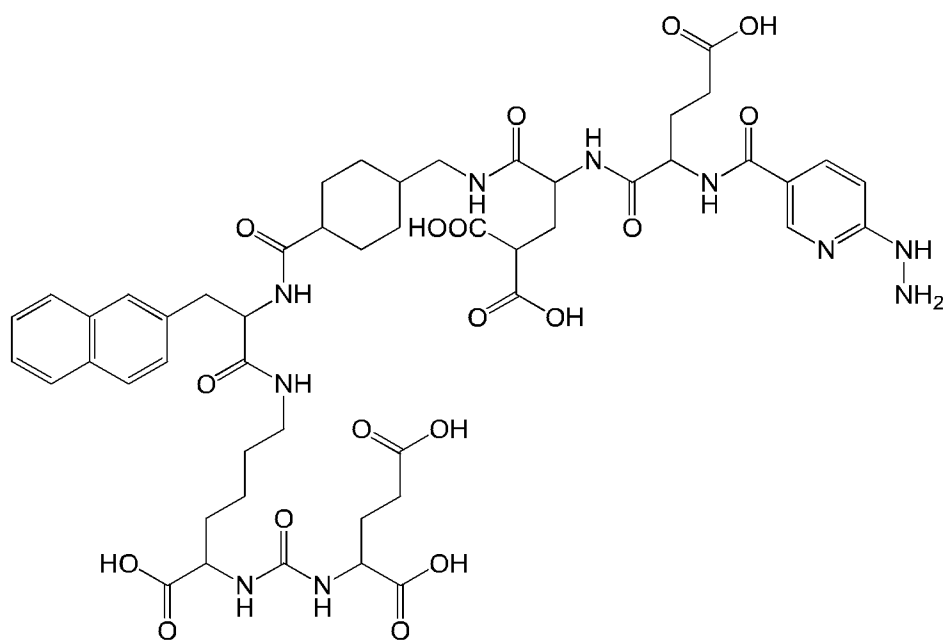
或



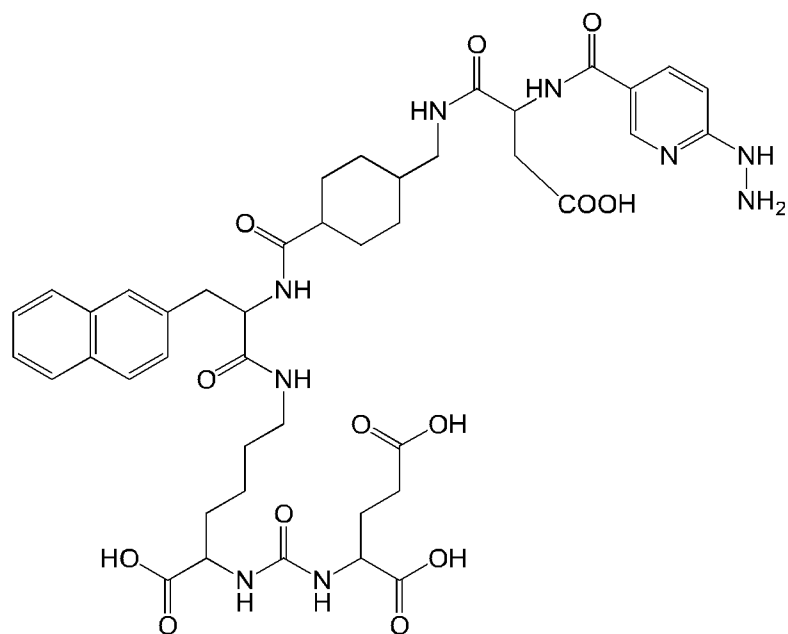
或



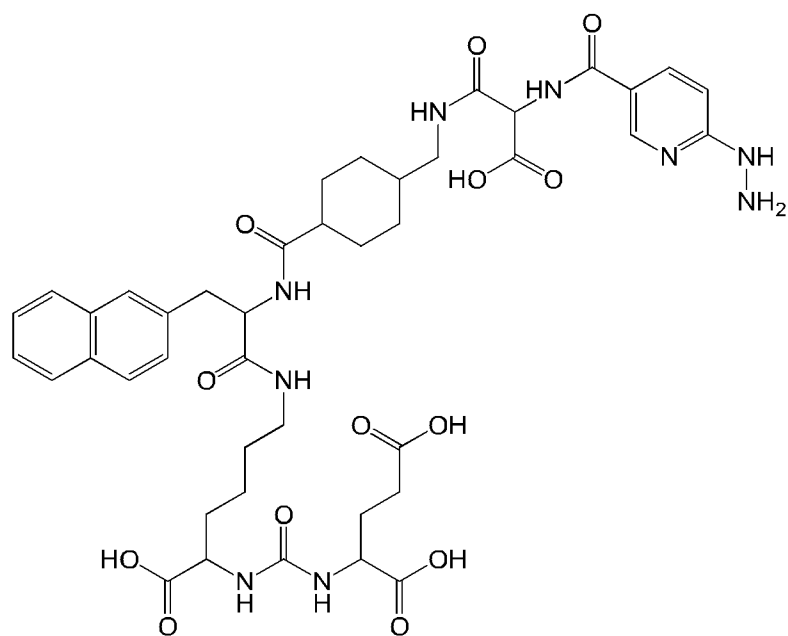
或



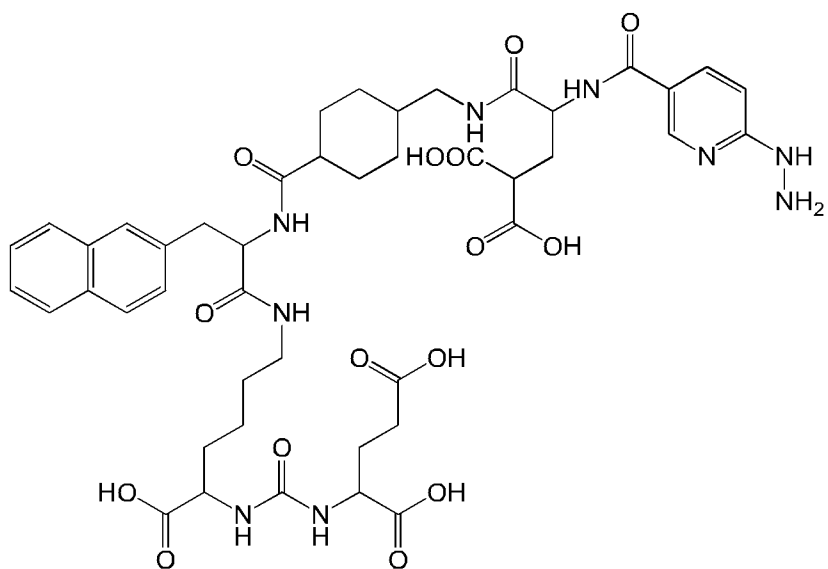
或



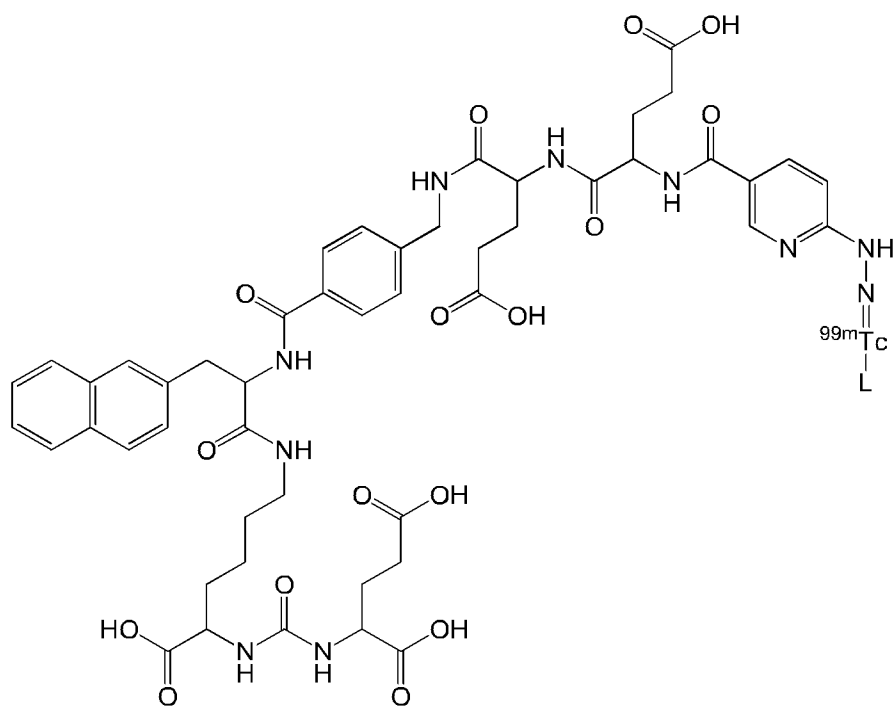
或



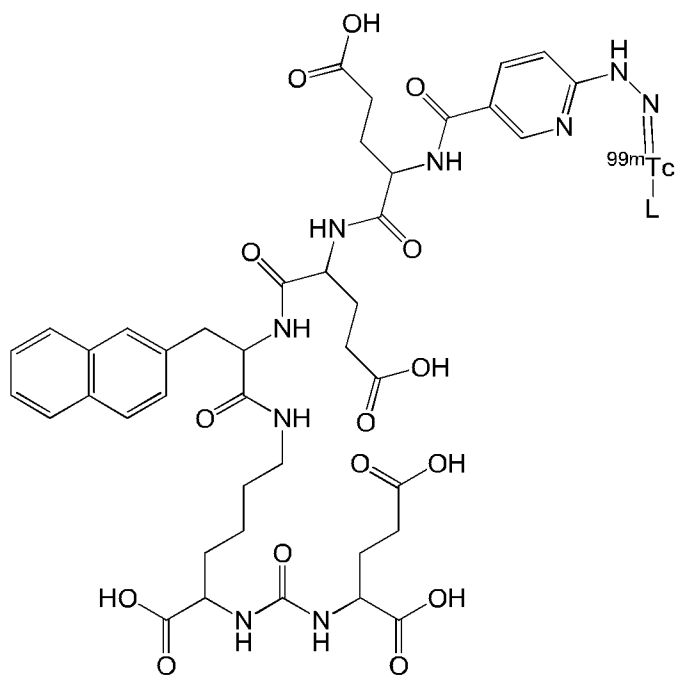
或



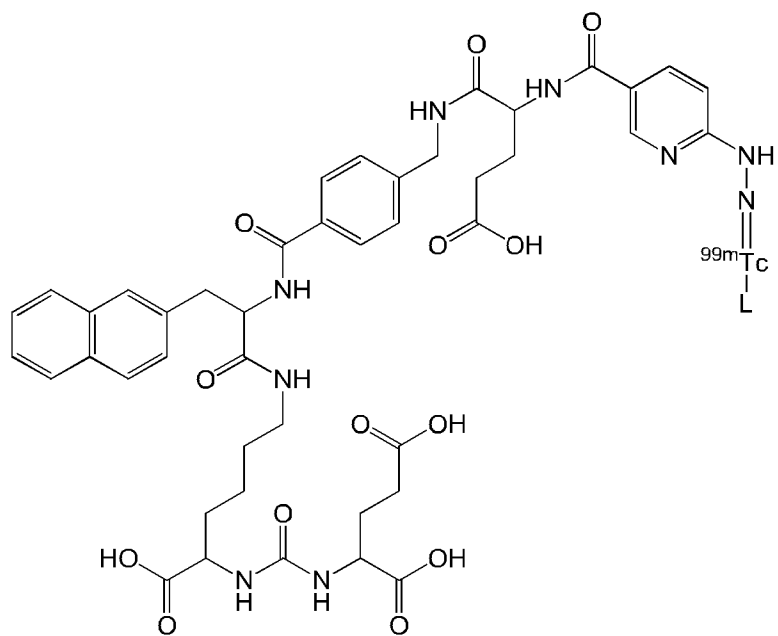
本发明提供的式 (II) 的配合物, 可优选自, 但不限于下述结构的配合物:



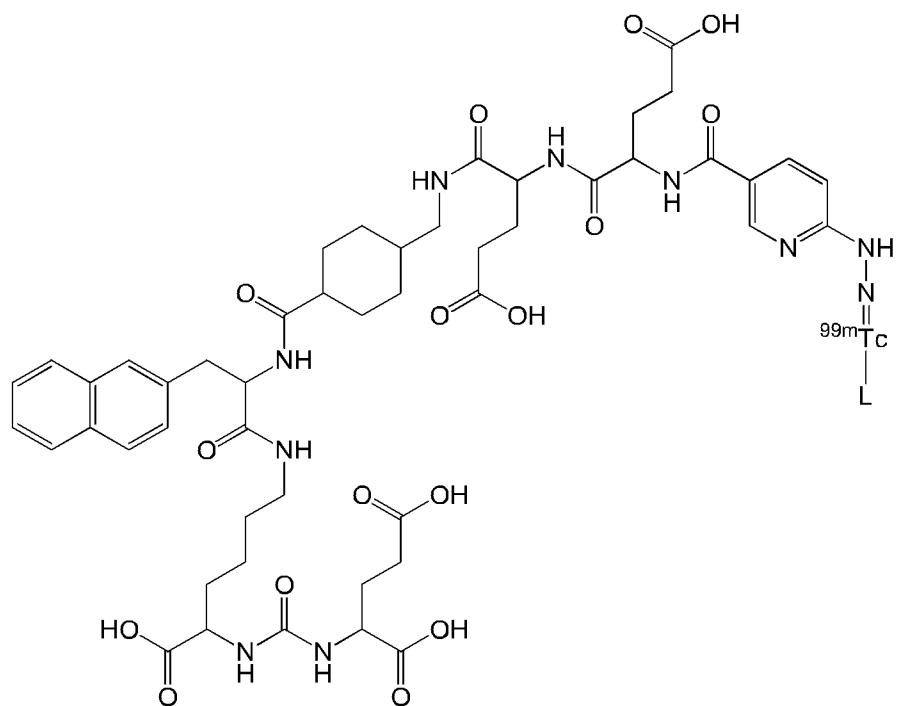
或



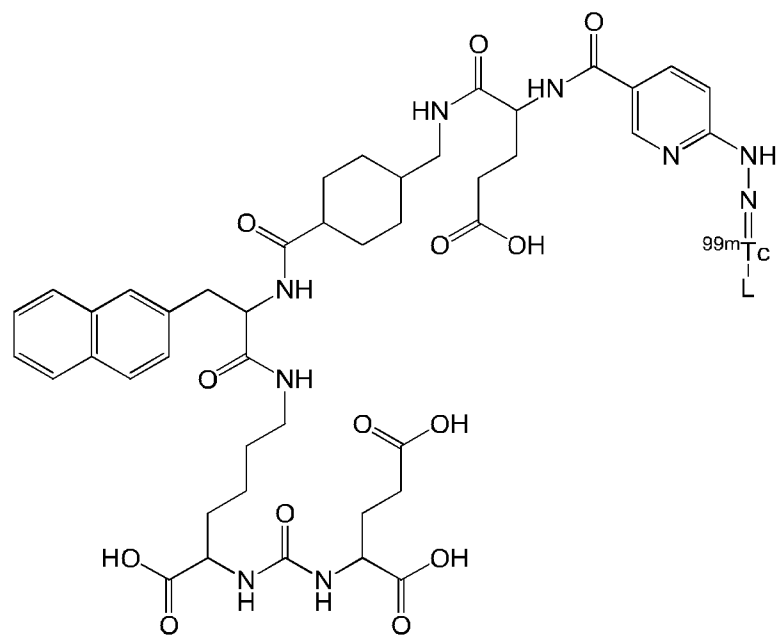
或



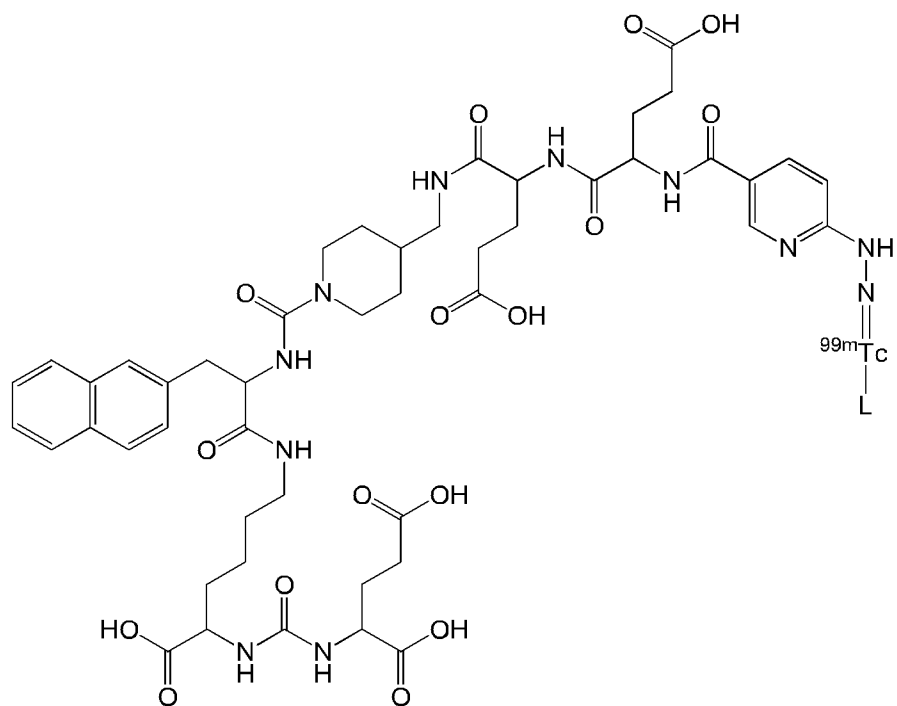
或



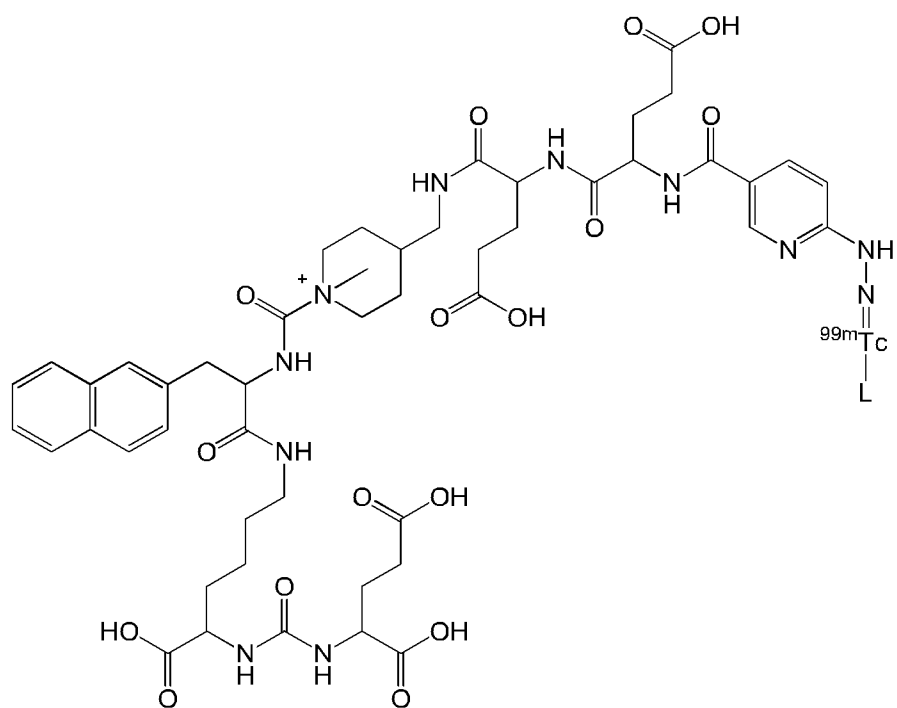
或



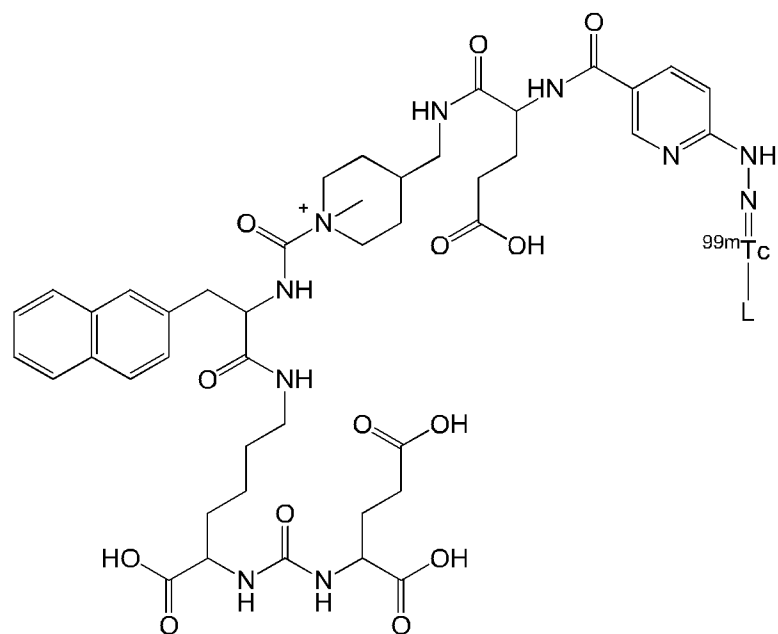
或



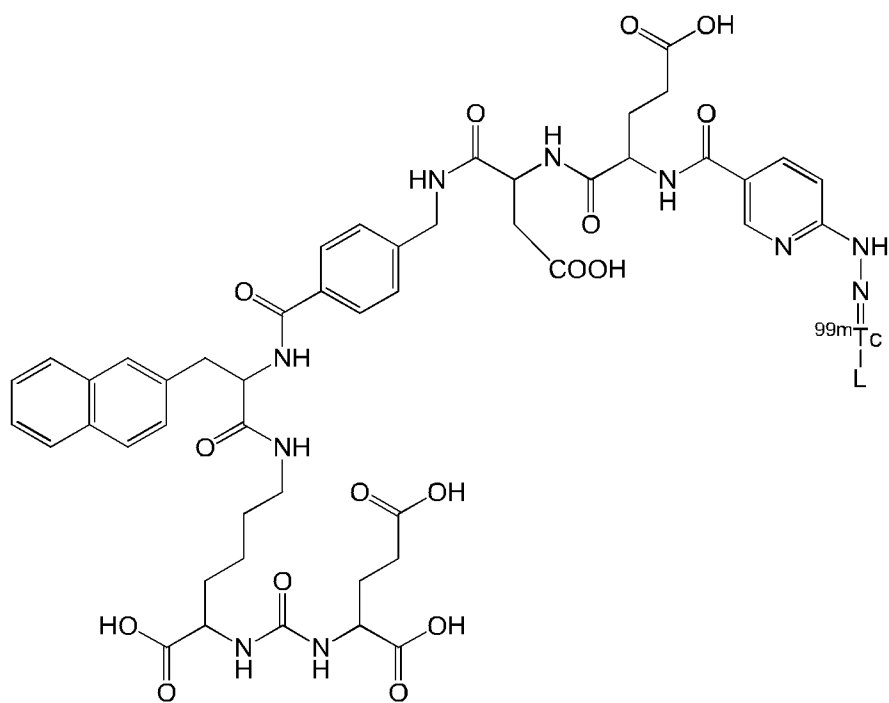
或



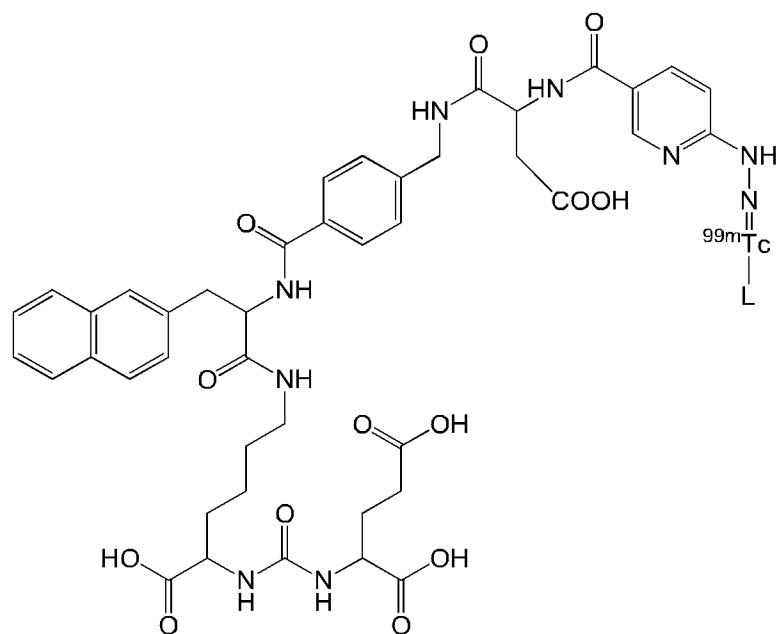
或



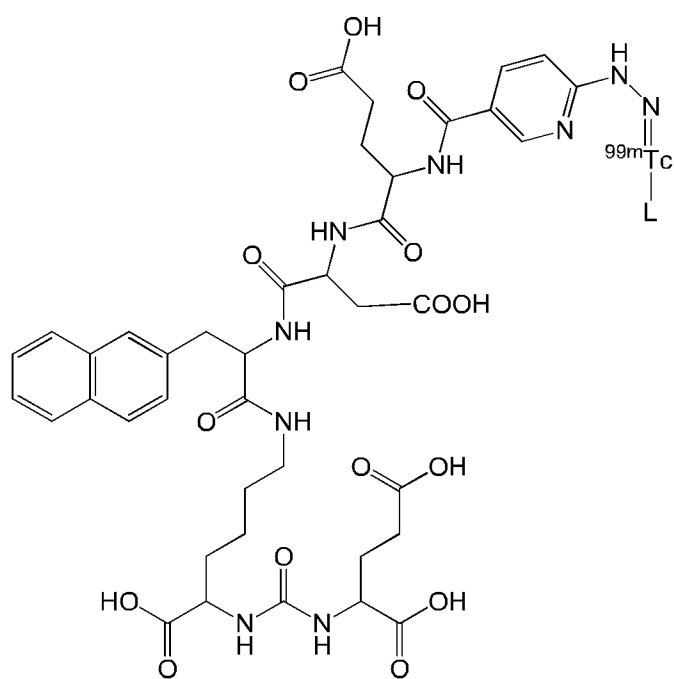
或



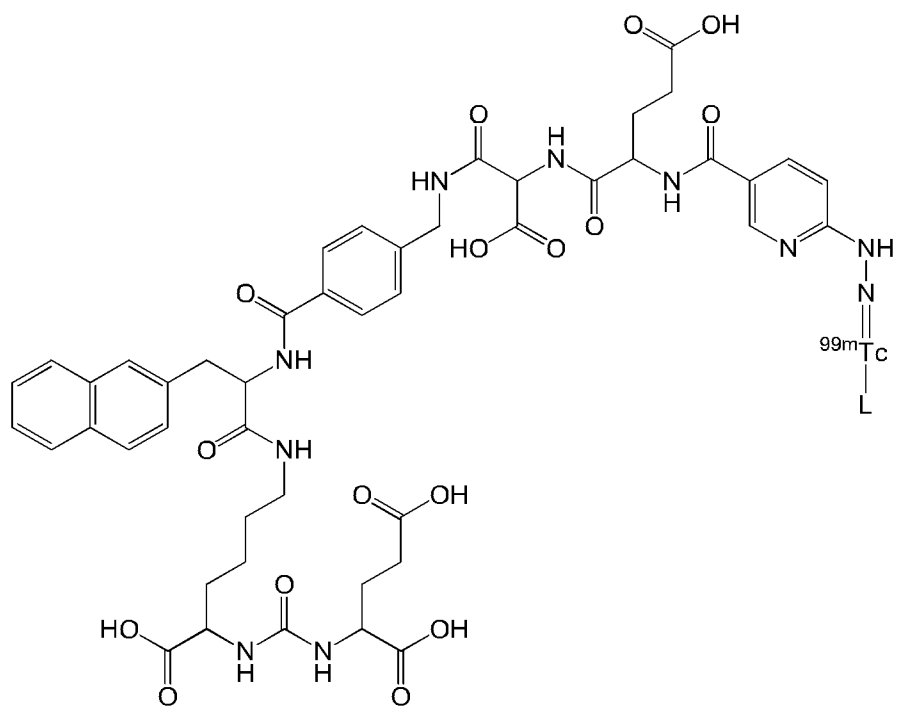
或



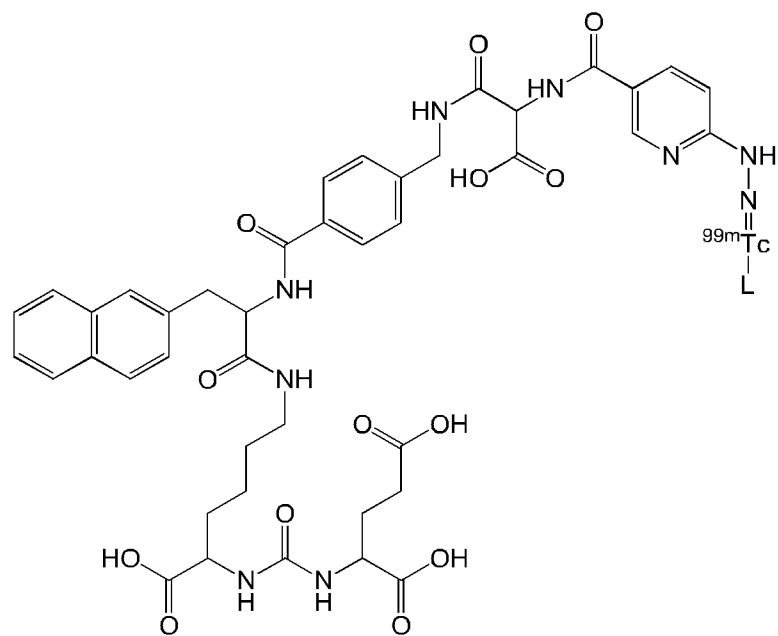
或



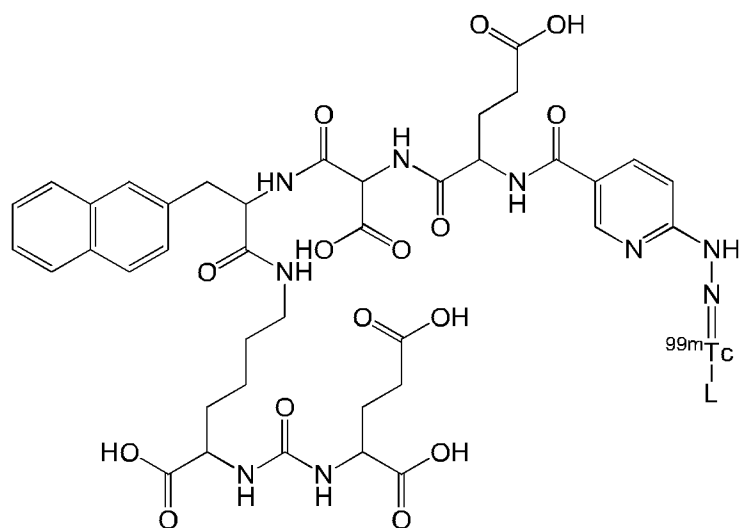
或



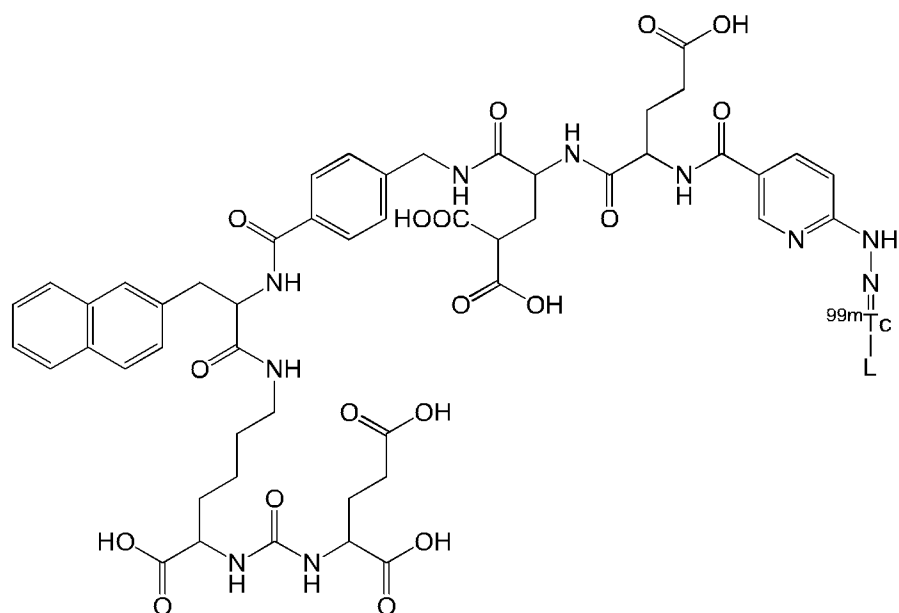
或



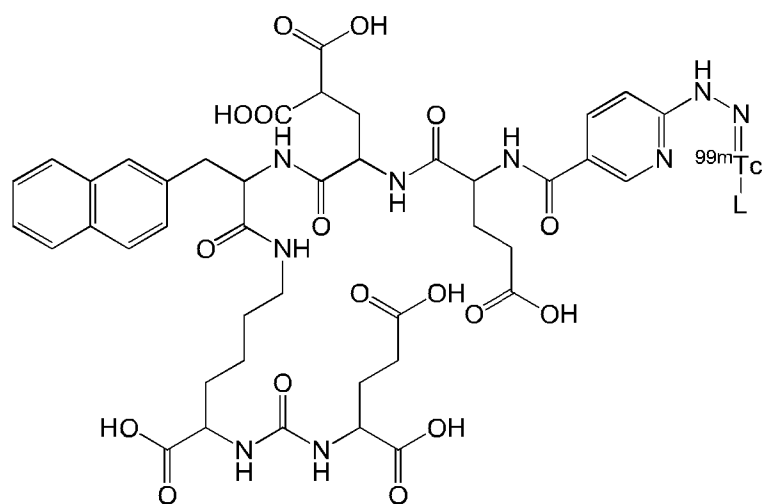
或



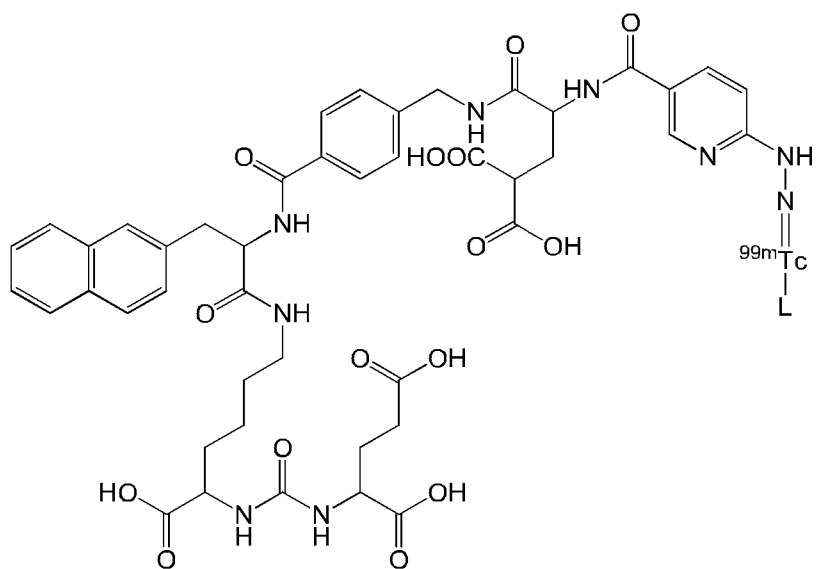
或



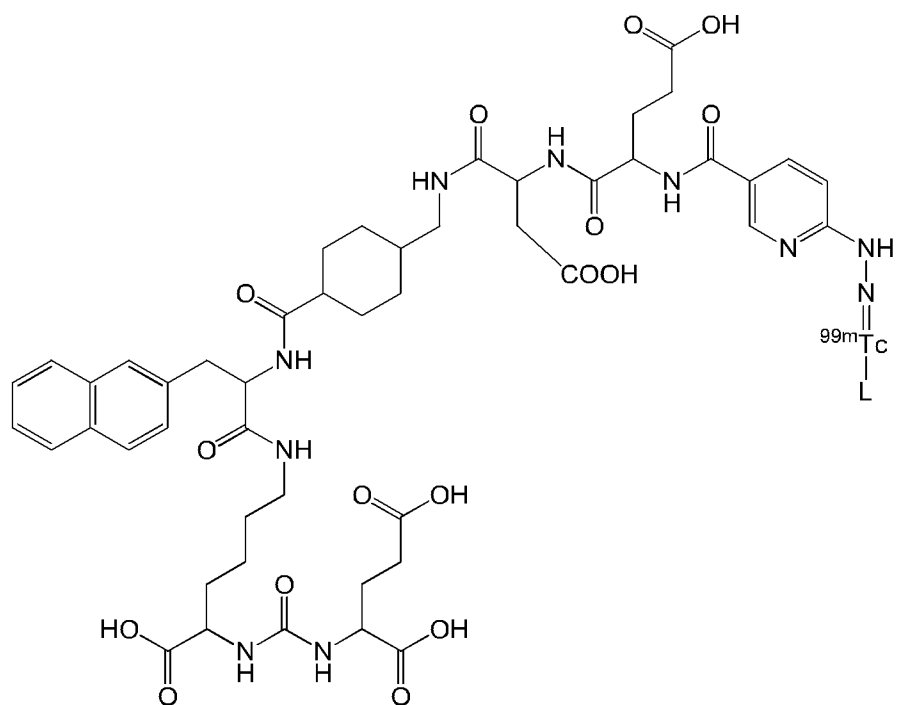
或



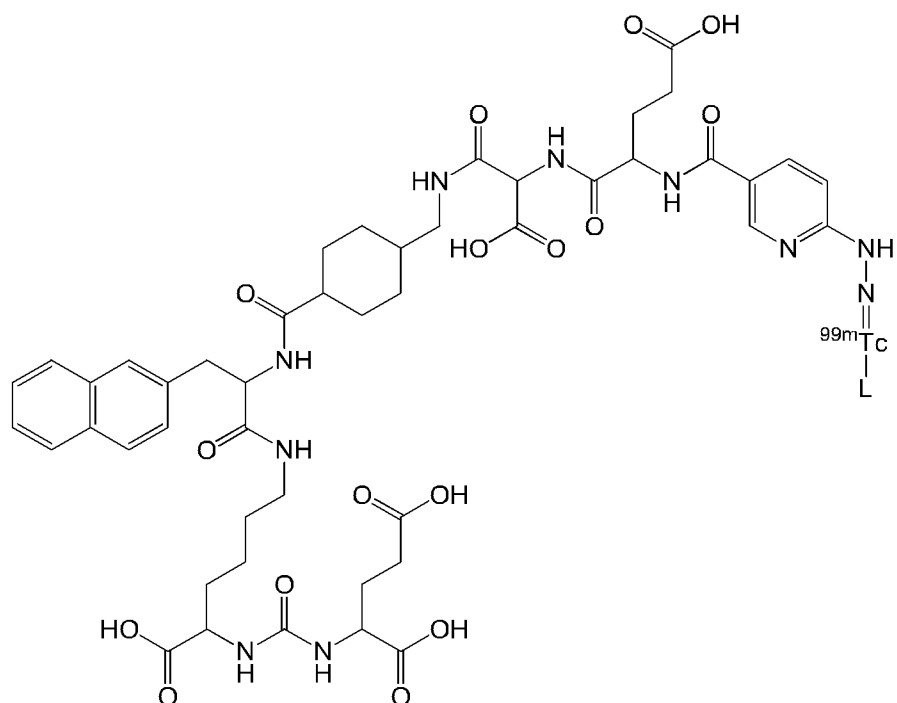
或



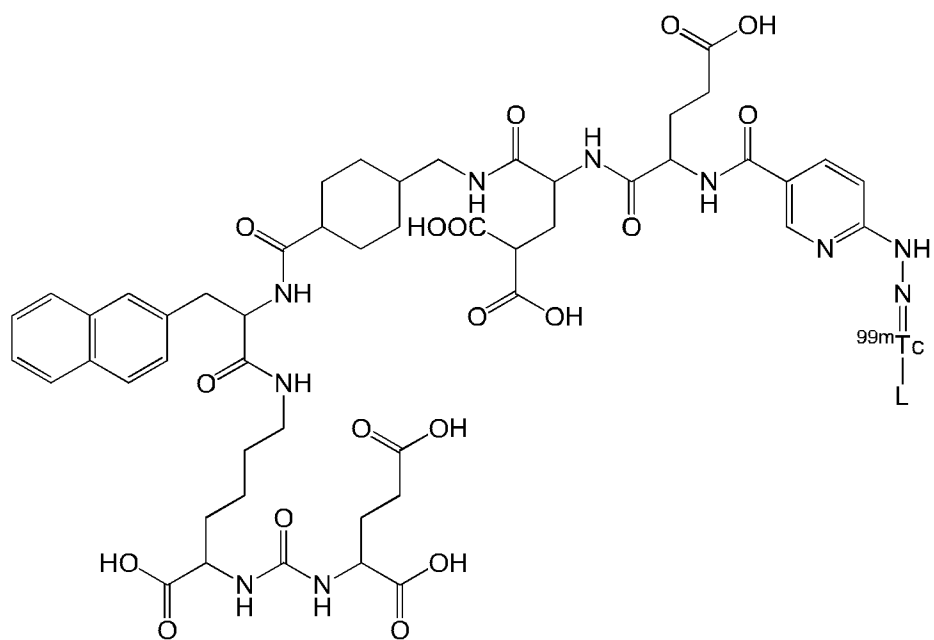
或



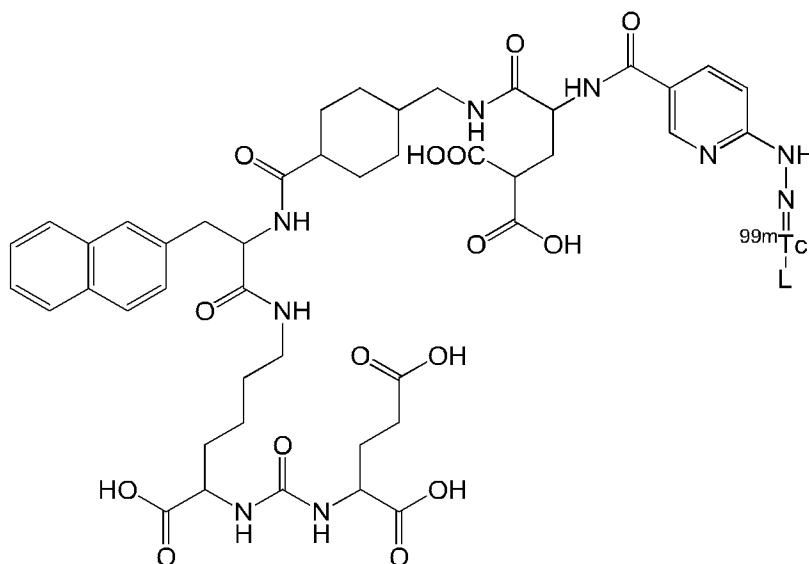
或



或



或



其中：

L为N-三(羟甲基)甲基甘氨酸、乙二胺-N,N'-二乙酸、三苯基膦三间磺酸盐、3,3'-(苯基膦二基)二(苯-1-磺酸)二钠，二苯基膦苯-3-磺酸钠、烟酸、葡庚糖酸盐，葡糖胺、甘露糖醇、或二苯基膦苯甲酸。

本发明提供的上述化合物或配合物，可在患者中成像的方法中使用，在诊断前列腺癌和/或其转移灶的方法中使用，或在治疗前列腺癌和/或其转移灶的方法中使用。

本发明还提供一种药物组合，所述药物组合包括前述的化合物或配合物，或其药用前药、盐或酯，以及药用载体。此类药物组合可在患者中成像的方法中使用，在诊断前列腺癌和/或其转移灶的方法中使用，或在治疗前列腺癌和/或其转移灶的方法中使用。

本发明的通式(II)的 ^{99m}Tc 配合物可用于前列腺癌和/或其转移灶的SPECT/CT显像，为前列腺癌的诊断提供新方法。本发明通过对PSMA药效基团和放射性配位基团中间连接体的修饰，调节整体化合物的亲脂性，提高化合物通过肝胆代谢的比例，减低泌尿系统的排泄，从而避免生理性摄取对显像结果的不良影响。相比于其他重要的PSMA SPECT示踪剂，本发明的化合物，特别是 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3突出的低尿清除使得能极好地评估前列腺癌。因此，根据本发明的示踪剂完全适合于前列腺癌原发和复发的初步诊断。

附图说明

图1为HYNIC-PSMA-XL-2的HPLC紫外谱图。

图2为HYNIC-PSMA-XL-2的质谱谱图。

图3为HYNIC-PSMA-XL-3的HPLC紫外谱图。

图4为HYNIC-PSMA-XL-3的质谱谱图。

图5为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2的Radio-HPLC谱图。

图6为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3的Radio-HPLC谱图。

图 7 为 ^{99m}Tc -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-2 的 Radio-HPLC 谱图。

图 8 为 ^{99m}Tc -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-3 的 Radio-HPLC 谱图。

图 9 为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2 和 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3 体外稳定性。

图 10 为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2 对 LNCaP 肿瘤模型的 SPECT/CT 显像图。

图 11 为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3 对 LNCaP 肿瘤模型的 SPECT/CT 显像图。

图 12 为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2 对 PC-3 肿瘤模型的 SPECT/CT 显像图。

图 13 为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3 对 PC-3 肿瘤模型的 SPECT/CT 显像图。

图 14 为 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3 在 LNCaP 肿瘤模型中的体内分布图。

图 15 为前列腺癌患者注射 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3 后 SPECT/CT 显像不同组织的靶本比值 (TBR) 图。

图 16 原发前列腺癌患者注射 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3 后 SPECT/CT 显像典型图像。

图 17 全身多处转移前列腺癌患者注射 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3 后 SPECT/CT 显像典型图像。

图 18 为前列腺癌患者 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3 SPECT/CT 显像病灶和相应手术标本免疫组化图。显示前列腺癌患者 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3 SPECT/CT 显像病灶与对应手术标本免疫组化 PSMA 表达高度一致。

图 19 前列腺癌患者原发病灶，临床常用 PSMA 分子探针 ^{99m}Tc -HYNIC-ALUG 和 ^{68}Ga -PSMA11 均在膀胱内有较高生理性分布 (图 19 中的 A/B)，影响前列腺肿瘤与膀胱生理性区域分辨。而本专利的 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3，膀胱内放射性分布较少 (图 19 中的 C)，可以明显区分前列腺癌病灶和正常组织结构，为进一步的临床穿刺、手术等应用打下基础。

实施例

下面的实施例更纤细地解释了本发明，但是不以任何方式解释为本发明仅限制于举例说明的实施方式。

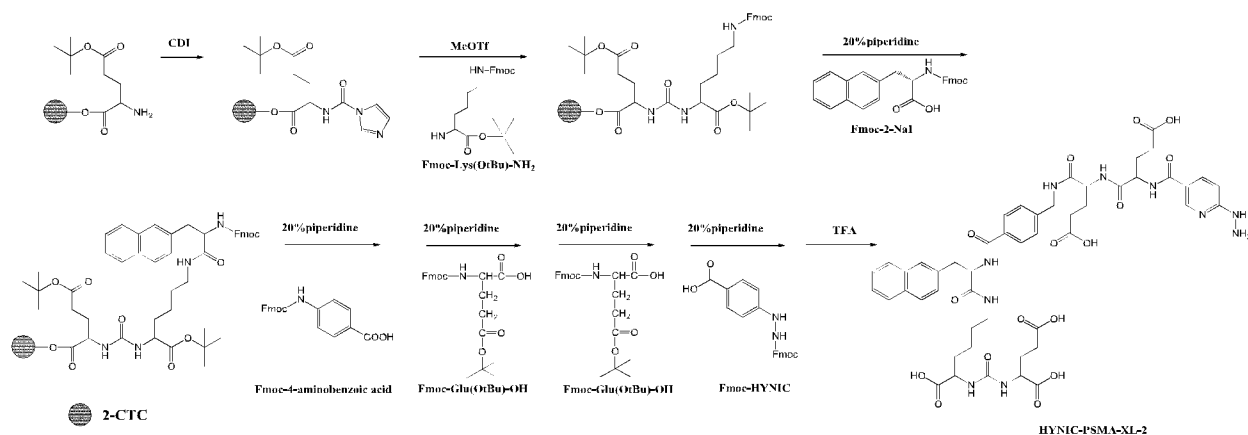
实施例 1

Glu-Urea-Lys-2NaI-AMB-Glu-Glu-HYNIC (HYNIC-PSMA-XL-2) 的合成

采用固相合成法合成，以 2-CTC 树脂固定的 2 mmol 叔丁酯保护的谷氨酸为起始原料，加入 2 mol N,N'-羰基二咪唑，室温下反应过夜，DMF 洗去未反应的 N,N'-羰基二咪唑，然后加入三氟甲 (烷) 磺酸甲酯和三乙胺反应 1h，然后在加入 Fmoc-Lys(OtBu)-NH₂ 反应 2 h。之后在 DMF 中，以 1.96 mmol 的 HOBt 和 2 mmol 的 DIC 作为酰胺化催化剂，依次加入 2 mmol 的 Fmoc-2NaI-OH，Fmoc-4-氨基甲基-苯甲酸，Fmoc-Glu(OtBu)-OH，Fmoc-Glu(OtBu)-OH 和 Boc-HYNIC。最后用三氟乙酸、三异丙基硅烷和水 (95/2.5/2.5) 组成的混合物去除保护

和2-CTC树脂，得到粗产品。

所得粗产品用制备型RP-HPLC分离纯化，并通过分析型RP-HPLC和LC-MS来分析纯化后产品。其HPLC谱图见图1所示，质谱图见图2所示。

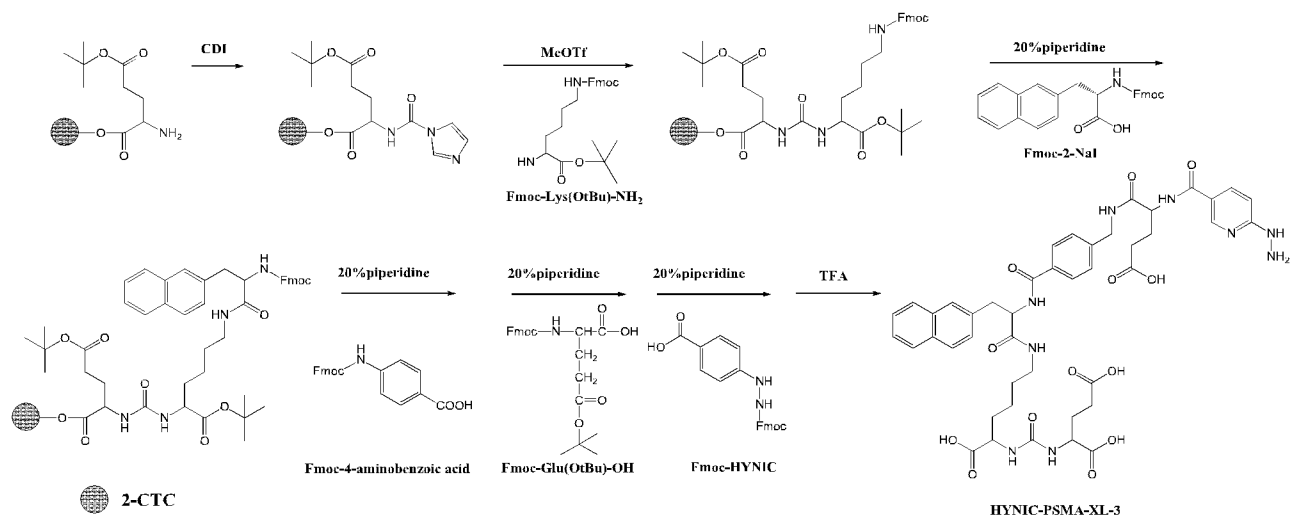


实施例2

Glu-Urea-Lys-2NaI-AMB-Glu-HYNIC (HYNIC-PSMA-XL-3) 的合成

采用固相合成法合成，以2-CTC树脂固定的2 mmol叔丁酯保护的谷氨酸为起始原料，加入2 mol N,N'-羰基二咪唑，室温下反应过夜，DMF洗去未反应的N,N'-羰基二咪唑，然后加入三氟甲(烷)磺酸甲酯和三乙胺反应1h，然后在加入Fmoc-Lys(OtBu)-NH₂反应2 h。之后在DMF中，以1.96 mmol的HOBt和2 mmol的DIC作为酰胺化催化剂，依次加入2 mmol的Fmoc-2NaI-OH，Fmoc-4-氨基苯甲酸，Fmoc-Glu(OtBu)-OH和Boc-HYNIC。最后用三氟乙酸、三异丙基硅烷和水(95/2.5/2.5)组成的混合物去除保护和2-CTC树脂，得到粗产品。

所得粗产品用制备型RP-HPLC分离纯化，并通过分析型RP-HPLC和LC-MS来分析纯化后产品。其HPLC谱图见图3所示，质谱图见图4所示。



HYNIC-PSMA-XL-3合成反应式

实施例3

HYNIC-PSMA-XL-2和HYNIC-PSMA-XL-3亲和力测定

采用表明等离子共振 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 测定HYNIC-PSMA-XL-2和HYNIC-PSMA-XL-3与PSMA蛋白的结合力。因HYNIC-PSMA-XL-2和HYNIC-PSMA-XL-3解离均非常慢, k_d 均超出仪器检测限 ($1E-6$), 根据 k_a 结果计算得出最终HYNIC-PSMA-XL-2结合PSMA蛋白的 K_D 值应小于6.43 pM, HYNIC-PSMA-XL-3结合PSMA蛋白的 K_D 值应小于4.857 pM。为与已报道PSMA抑制剂对比, 同时以相同方法测定了PSMA11, ^{19}F -PSMA1007, 2-PMPA以及本课题组公开报道的HYNIC-ALUG化合物。具体 K_D 值见表1。

表 1 不同PSMA抑制剂与PSMA亲和 K_D 值

化合物	K_D 值 (SPR方法)
HYNIC-PSMA-XL-2	< 6.43 pM
HYNIC-PSMA-XL-3	< 4.897 pM
2-PMPA	9.868 nM
PSMA11	1.255 nM
^{19}F -PSMA1007	64.92 nM
HYNIC-ALUG	299.4 nM

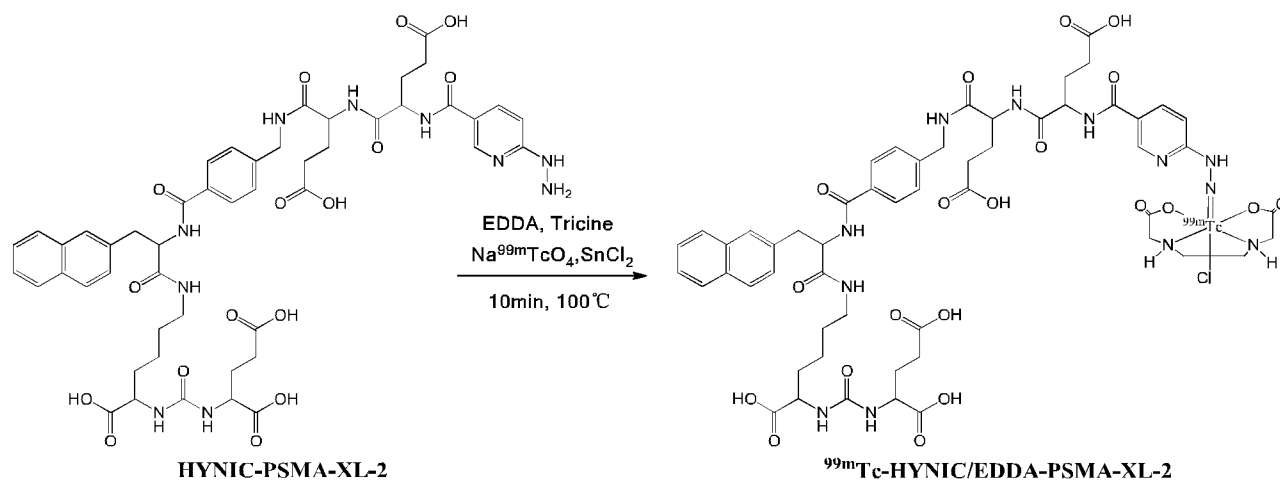
结果证实HYNIC-PSMA-XL-2和HYNIC-PSMA-XL-3与PSMA的亲和力要远远大于已报道化合物。

实施例4

^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2配合物的制备:

取1 μg HYNIC-PSMA-XL-2, 5 mg 乙二胺-N,N'-二乙酸, 50 mg琥珀酸二钠, 30mg琥珀酸, 20 mg Tricine, 100 mg甘露醇和30 μg 氯化亚锡加入1 ml无菌注射水溶解, 然后加入0.5 ml $Na^{99m}TcO_4$ 淋洗液 (1100 MBq), 沸水浴反应20 min, 即得目标化合物

^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2, 采用Radio-HPLC测定其放射化学纯度大于99%, 相关分析谱图见图5所示。

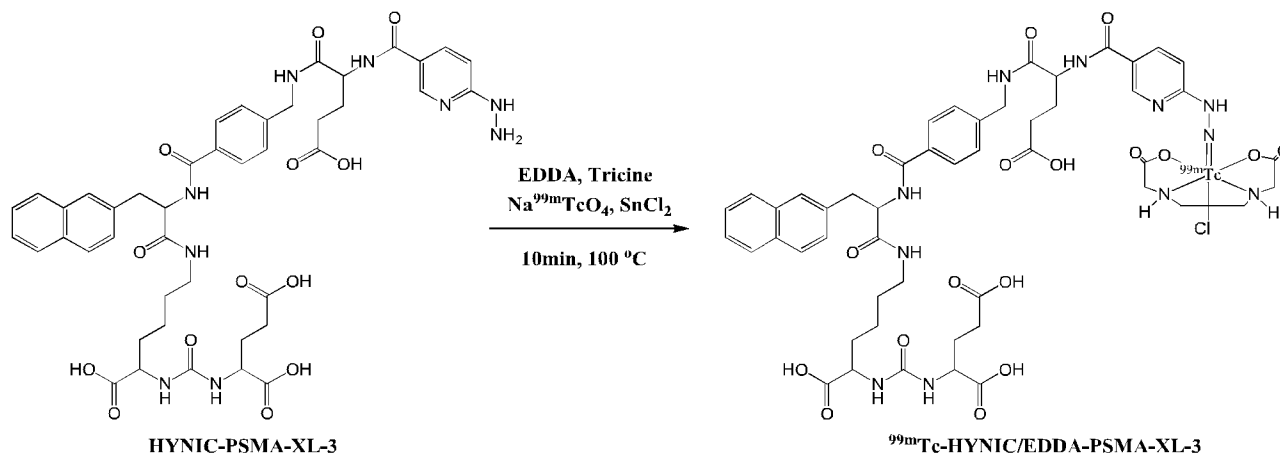


^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2合成反应式

实施例5

^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3配合物的制备:

取10 μg HYNIC-PSMA-XL-3, 50 mg 乙二胺-N,N'-二乙酸, 20 mg琥珀酸二钠, 10mg琥珀酸, 1 mg Tricine, 40 mg甘露醇和500 μg 氯化亚锡加入0.5 ml无菌注射水溶解, 然后加入2 ml $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 淋洗液 (1100 MBq), 沸水浴反应20 min, 即得目标化合物 ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3, 采用Radio-HPLC测定其放射化学纯度大于99%, 相关分析谱图见图6所示。

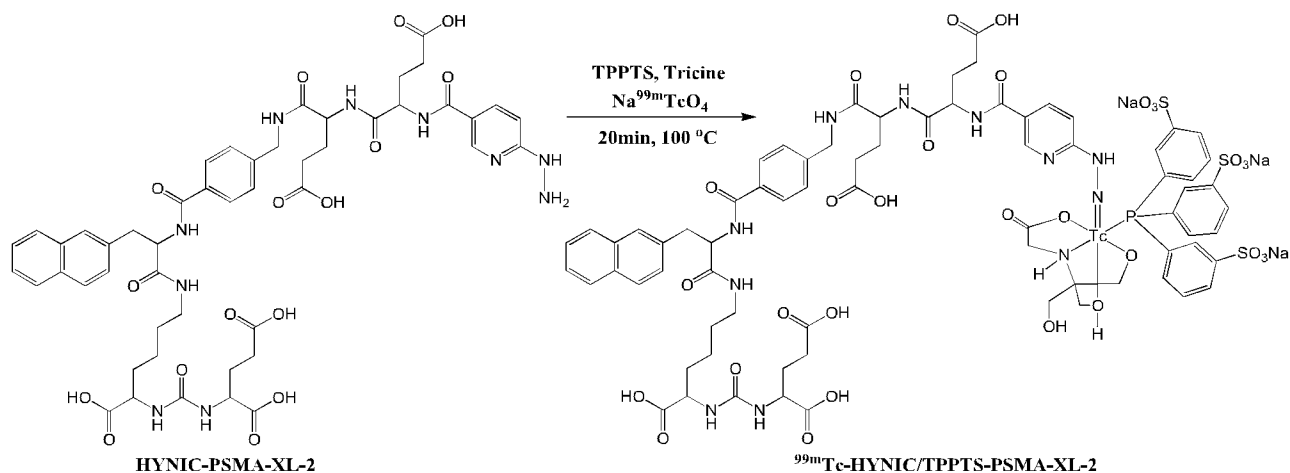


^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3合成反应式

实施例6: ^{99m}Tc -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-2配合物的制备

取50 μg HYNIC-PSMA-XL-2, 1 mg三苯基膦三间磺酸盐, 35 mg琥珀酸二钠, 5 mg琥珀酸, 15 mg Tricine和10 μg 氯化亚锡加入0.8 ml无菌注射水溶解, 然后加入1 ml

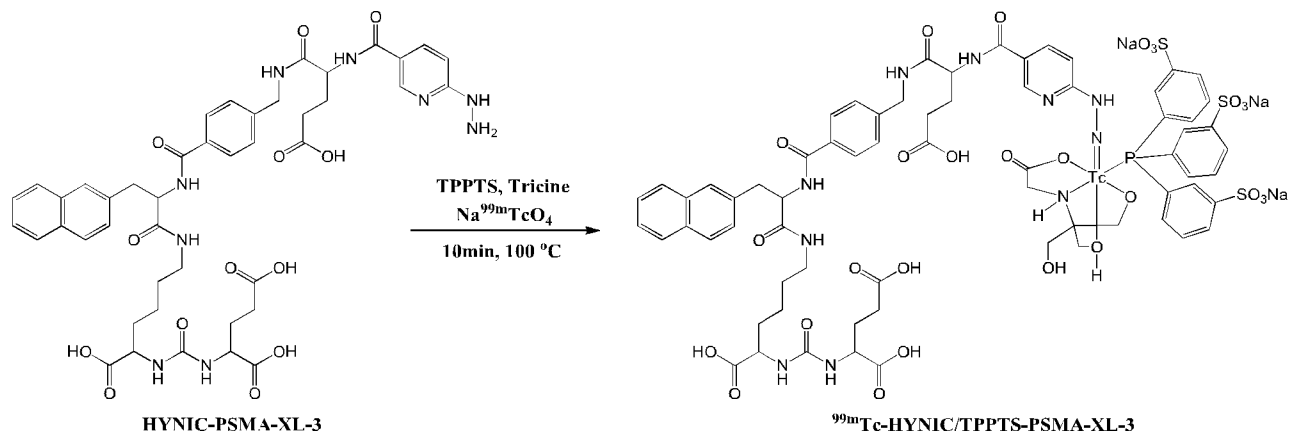
$\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 淋洗液 (1100 MBq)，沸水浴反应 20 min，即得目标化合物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-2，采用Radio-HPLC测定其放射化学纯度大于99%，相关分析谱图见图7所示。



$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-2合成反应式

实施例7: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-3配合物的制备

取100 μg HYNIC-PSMA-XL-3, 25 mg三苯基膦三间磺酸盐, 45 mg琥珀酸二钠, 20 mg琥珀酸和50 mg Tricine和60 mg甘露醇加入2 ml无菌注射水溶解, 然后加入1 ml $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 淋洗液 (1100 MBq)，沸水浴反应 20 min，即得目标化合物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-3，采用Radio-HPLC测定其放射化学纯度大于99%，相关分析谱图见图8所示。



$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/TPPTS-PSMA-XL-3合成反应式

实施例8

配合物体外稳定性实验:

取一定量 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3分别加入到PBS以及新鲜小鼠血清中, 于不同时间点测定放射化学纯度, 检测两个配合物的稳定性。结果见图9, 6 h后两个配合物放射化学纯度均大于90%，保持较高稳定性。

实施例9

细胞摄取实验：

人前列腺癌LNCaP细胞（PSMA阳性）在含10%胎牛血清、1%青霉素—链霉素双抗的RPMI 1640培养液中，于37℃的5% CO₂培养箱中培养，保持饱和湿度，培养。细胞于对数期时，用0.25%胰酶消化收集细胞，经PBS液洗涤2次，制成细胞悬液培养。在24孔细胞培养皿每个孔置入固定细胞数的细胞株（ 1.0×10^6 cell/1ml），经对数生长期后进行实验。

摄取实验分实验组和阻断组，每孔加入0.5 μ Ci配合物^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2或者^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3，其中阻断组提前半小时加入过量的PSMA抑制剂2-PMPA（1000倍摩尔当量），平行6组实验。1h后将培液吸出，置于 γ 计数管中，PBS洗涤3次，洗涤液和培液合并保存。然后胰酶消化细胞，将细胞收集于另一计数管中，采用 γ 计数器测定计数，计算细胞摄取百分比，结果见表2：

表 2 LNCaP细胞摄取实验结果

化合物	实验组	阻断组
HYNIX-PSMA-XL-2	16.54 $\pm$ 1.33%	3.07 $\pm$ 0.80%
HYNIX-PSMA-XL-3	14.01 $\pm$ 1.11%	2.66 $\pm$ 0.51%

结果表明^{99m}Tc-HYNIX-PSMA-XL-2和^{99m}Tc-HYNIX-PSMA-XL-3均能高度特异性结合PSMA阳性的LNCaP细胞。

实施例10

SPECT显像研究：

SCID小鼠，雄性，体重18~20g，由上海斯莱克实验动物有限公司提供，在复旦大学实验动物部SPF级动物实验室饲养。在动物房适应性饲养两天后，于裸鼠腋下注射LNCaP人前列腺癌细胞，注射方式为皮下注射，注射量为0.2ml（ 1×10^7 cells/ml分散于50%基质胶中）。注射后继续培养4-6周，待实体瘤块长至500-600 mm³时用于显像实验。

通过尾静脉注射1mCi/0.2 ml的^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2或^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3配合物至肿瘤鼠体内。注射后2小时用小动物SPECT/CT对实验动物进行成像实验。成像图见附图10和图11。

Balb/c裸小鼠，雄性，体重18~20g，由上海斯莱克实验动物有限公司提供，在复旦大学实验动物部SPF级动物实验室饲养。在动物房适应性饲养两天后，于裸鼠腋下注射PC-3人前列腺癌细胞，注射方式为皮下注射，注射量为0.2ml。注射后继续培养4-6周，待实体瘤块长至500-600 mm³时用于显像实验。

通过尾静脉注射1mCi/0.2 ml的^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-2或^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3配合物至肿瘤鼠体内。注射后2小时用小动物SPECT/CT对实验动物进行成像实验。成像图见附图12和图13。

实施例11：前列腺肿瘤模型鼠体内分布研究

SCID小鼠，雄性，体重18~20g，由上海斯莱克实验动物有限公司提供，在复旦大

学实验动物部SPF级动物实验室饲养。在动物房适应性饲养两天后，于裸鼠腋下注射LNCaP人前列腺癌细胞，注射方式为皮下注射，注射量为0.2ml（ 1×10^7 cells/ml分散于50%基质胶中）。注射后继续培养4-6周，待实体瘤块长至500-600 mm³时用于体内分布实验。

通过尾静脉注射20 μCi/0.2 ml的^{99m}Tc-HYNIC/EDDA-PSMA-XL-3配合物至肿瘤鼠体内。注射后0.5, 1和2小时后麻醉处死小鼠，解剖取各个脏器组织称重并测量放射性计数，计算各组织的药物摄取，结果见图14。

实施例12

^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL-3冻干药盒制备：

1 mg HYNIX-PSMA-XL-3，1 g 琥珀酸二钠，0.3 g 琥珀酸，1 g Tricine，0.5 g EDDA，10 mg SnCl₂，加灭菌注射用水溶解，定容至100 ml。混合溶液经无菌Millipore过滤除菌，等待分装。

取上述溶液1 ml置于10 ml无菌西林瓶中，供分装100瓶，于氮气保护下冷冻干燥，结束后压盖保存。

随机抽取冻干药盒进行无菌以及细菌内毒素检查。

实施例13

供人类应用的^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL-3

取^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL-3冻干药盒一瓶，加入30-100 mCi Na^{99m}TcO₄溶液，100℃反应10min。通过放射性TLC测定^{99m}Tc-HYNIX-PSMA-XL-3的放射化学纯度。通过半衰期测量以及γ能谱法控制放射性核素纯度。测定产物溶液的pH值，澄清度，放射性浓度以及无菌和细菌内毒素。

实施例14

在前列腺癌患者中应用^{99m}Tc-HYNIX-PSMA-XL-3。

对10位前列腺癌患者进行SPECT/CT显像，这10位患者包括初诊前列腺癌5例，生化复发3例，激素抵抗性前列腺癌2例，具体临床信息见表3。患者分别注射约740MBq ^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL-3，2小时后采用Discovery 670（GE，美国）扫描器上机检查。以右侧闭孔内肌作为本底，计算靶本比值（TBR），结果见图15。可以看出膀胱内放射性分布较低，明显低于肿瘤摄取，对于原发灶的诊断效能优良，典型示例见图16。除此之外，肿瘤靶向性强，对淋巴结/骨等转移灶的探测价值很高，典型示例见图17。

表 3 10例前列腺癌患者的临床特征

编号	年龄	原发灶病理	格林森评分	状态	显像前PSA值(ng/ml)	病灶位置
1	77	腺泡腺癌（穿刺）	5+4	治疗前	9.9	前列腺

4	56	腺泡腺癌（穿刺）	4+3	治疗前	15.23	前列腺
5	71	导管腺癌（穿刺）	4+3	治疗前	27.82	前列腺+盆腔淋巴结
6	68	腺泡腺癌（穿刺）	4+4	治疗前	18.22	前列腺+盆腔淋巴结
2	62	腺泡腺癌（穿刺）	3+4	治疗前	34.8	前列腺+多发淋巴结+骨
3	80	腺泡腺癌（根治性手术）	5+4	生化复发	0.78	T12+L5椎体
7	72	腺泡腺癌（根治性手术）	4+5	生化复发	1.22	前列腺窝
8	69	腺泡腺癌（根治性手术）	4+4	生化复发	7.78	右侧髂血管旁
9	59	腺泡腺癌（根治性手术）	4+5	激素抵抗期	34.91	多处骨
10	70	导管腺癌（穿刺）	5+5	激素抵抗期	12.56	淋巴结+骨

5位初诊前列腺癌患者中4位接受了前列腺癌根治术，3例生化复发患者中1例接受了挽救性淋巴结清扫。在未知^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL-3 SPECT/CT的结果下，病理专科医师进行样本病理分析。通过免疫组化染色代表性切片，在二甲苯中对切片进行脱蜡以及在分级乙醇系列中加入再水化。借助于蒸汽锅，并利用修复缓冲液（Target Retrieval Solution, Dako）来进行抗原修复。以1:100稀释度使用针对PSMA的小鼠单克隆抗体（克隆3E6, Dako）并在4°C下温育过夜，随后利用Histostain-Plus检测试剂盒（Invitrogen）进行免疫检测。利用Nanozoomer 2.0-HT Scansystem（Hamamatsu Photonics）来扫描染色的切片以生成数字整体图像。病理PSMA表达与SPECT/CT高摄取病灶一致性较强，典型病例见图18。

实施例15

^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL-3与现有临床常用PSMA类显像剂对比研究

选择15例前列腺癌患者，随机平分为3组。一组行^{99m}Tc-HYNIC-ALUG SPECT/CT，一组行⁶⁸Ga-PSMA11 PET/CT，一组行^{99m}Tc-HYNIC-PSMA-XL3 SPECT/CT。结果显示^{99m}Tc-HYNIC-ALUG SPECT/CT和⁶⁸Ga-PSMA11 PET/CT显像膀胱均呈现较高放射性生理性分

布（图 19 中的 A, B），影响前列腺肿瘤与膀胱生理性区域分辨。而 ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL3 SPECT/CT 膀胱内放射性分布极低（图 19 中的 C），可以清晰区分前列腺病灶和正常组织结构，为进一步的临床穿刺、手术等应用打下基础。

实施例 16

^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-XL-3 SPECT/CT 和 ^{68}Ga -PSMA11 PET/CT 对比

选择 10 例前列腺癌生化复发患者，随机平均分为 2 组，2 组人群临床基本信息相似，均是经过前列腺癌根治性手术后，目前 PSA 在 1-3ng/ml，GS 评分 8-9 分。一组行 ^{68}Ga -PSMA11 PET/CT，另一组行 ^{99m}Tc -PSMA-XL SPECT/CT。

表 4 10例前列腺癌患者的临床特征及检查方式

编号	PSA	GS	检查方式	病灶个数	有无局部复发
1	1.2	8	^{68}Ga -PSMA11	2	无
2	2.2	8	^{68}Ga -PSMA11	1	无
3	2.5	9	^{68}Ga -PSMA11	4	有
4	0.8	8	^{68}Ga -PSMA11	0	无
5	1.7	9	^{68}Ga -PSMA11	1	无
6	2.4	9	^{99m}Tc -PSMA-XL	3	有
7	0.6	8	^{99m}Tc -PSMA-XL	1	无
8	2.1	8	^{99m}Tc -PSMA-XL	2	无
9	1.6	8	^{99m}Tc -PSMA-XL	0	无
10	0.7	9	^{99m}Tc -PSMA-XL	4	无

经过此10例患者的初步统计， ^{68}Ga -PSMA11和 ^{99m}Tc -PSMA-XL显像的阳性率均为80%，且同时均发现1例患者出现前列腺窝的局部复发。在这组患者中 ^{99m}Tc -PSMA-XL显像并不劣于 ^{68}Ga -PSMA11，今后进一步扩大样本量，设计前瞻性随机对照临床试验来佐证。

文中英文缩写含义如表5所示：

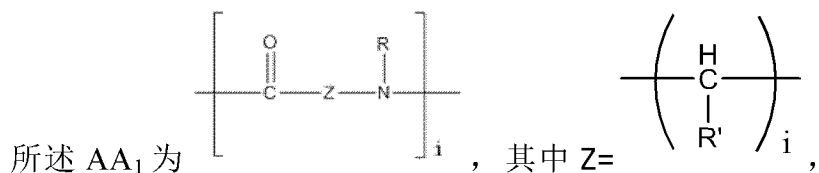
英文缩写	中文全称	英文全称
Glu	谷氨酸	Glutamic acid
Lys	赖氨酸	Lysine
2NaI	2-氨基-3-萘基-丙酸	2-amino-3-(naphthalen-2-yl)propionic acid

AMB	4-氨基苯甲酸	4-aminobenzoic acid
HYNIC	6-胍基烟酸	6-HYDRAZINONICOTINIC ACID
PSMA	前列腺特异性膜抗原	Prostate Specific Membrane Antigen
EDDA	乙二胺-N,N'-二乙酸	Ethylenediamine-N,N'-diacetic acid
TPPTS	三苯基膦三间磺酸钠	Triphenylphosphine-3,3',3''-trisulf onic acid trisodium
2-PMPA		2-(Phosphonomethyl)pentanedioic acid
PSMA11	均为基于 Glu-Urea-Lys 结构合成的 PSMA 抑制剂	
¹⁹ F-PSMA100 7		
HYNIC-ALU G		

本文描述了包括用于实施本发明的本领域人已知最佳模式的本发明的优选实施方案。在阅读前述描述之后，那些优选的实施方案的变化形式对于本领域的普通技术人员而言可以变得明显。本发明人预期技术人员适当地利用这样的变化形式，并且本发明人意图本发明与如本文特别描述的不同地被实施。因此，如被可适用的法律允许，本发明包括在此所附的权利要求中所叙述的主题的所有的变型和等效物。此外，除非本文另外指出或另外明显地与上下文矛盾，否则上面所描述的要素以其所有可能的变化形式的任何组合被本发明包括。

所述任选被取代的杂环烷基选自 N-哌啶基或 N-甲基化的哌啶基盐。

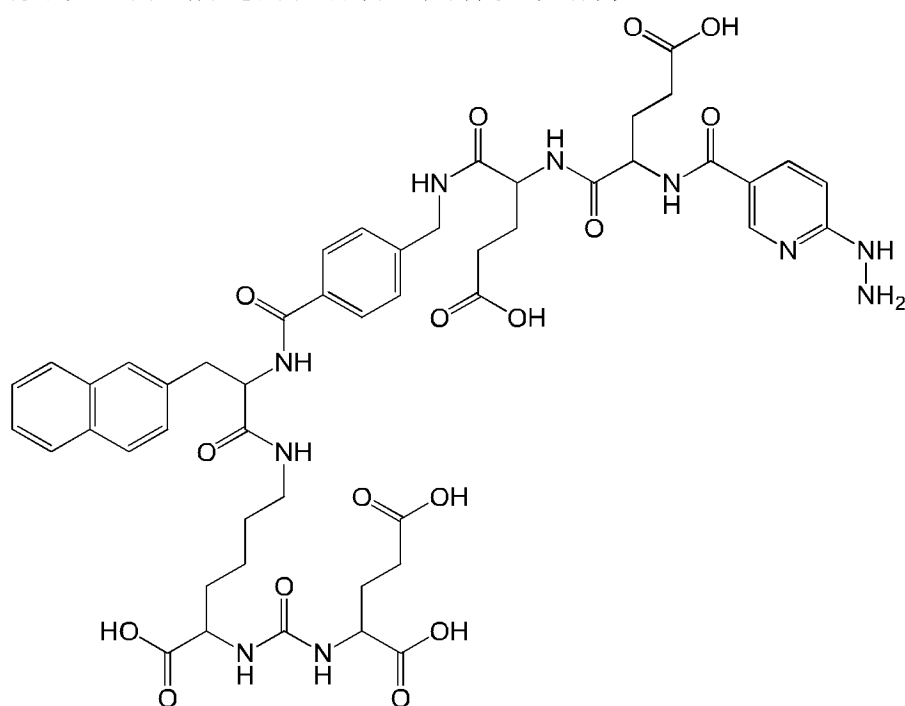
4. 根据权利要求 1 或 2 所述式(I)化合物或其药用盐、前药或酯，其特征在于：



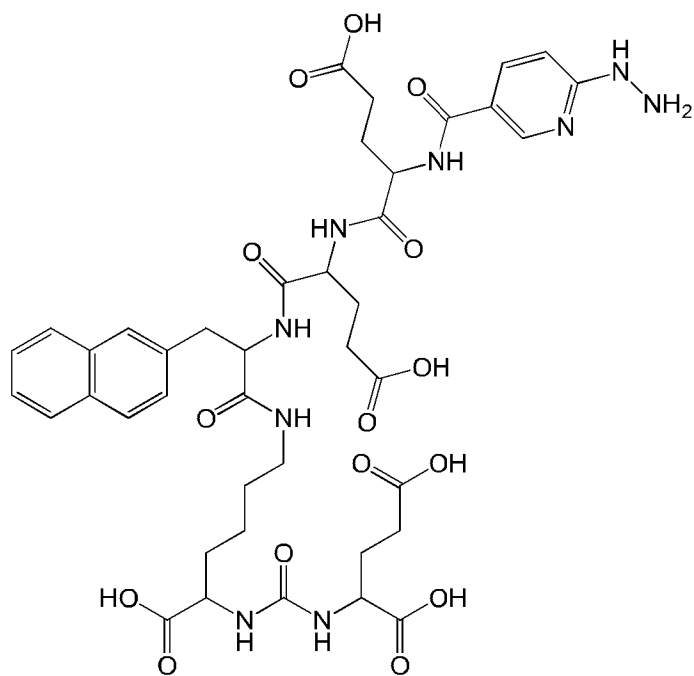
并且 R'=H、COOH、CH₂COOH、C₂H₄COOH、CH(COOH)₂、CH(CH₂COOH)₂、CH(COOH)(CH₂COOH)、CH₂CH(COOH)₂、SO₃H；

i=1-3；R=H、CH₃。

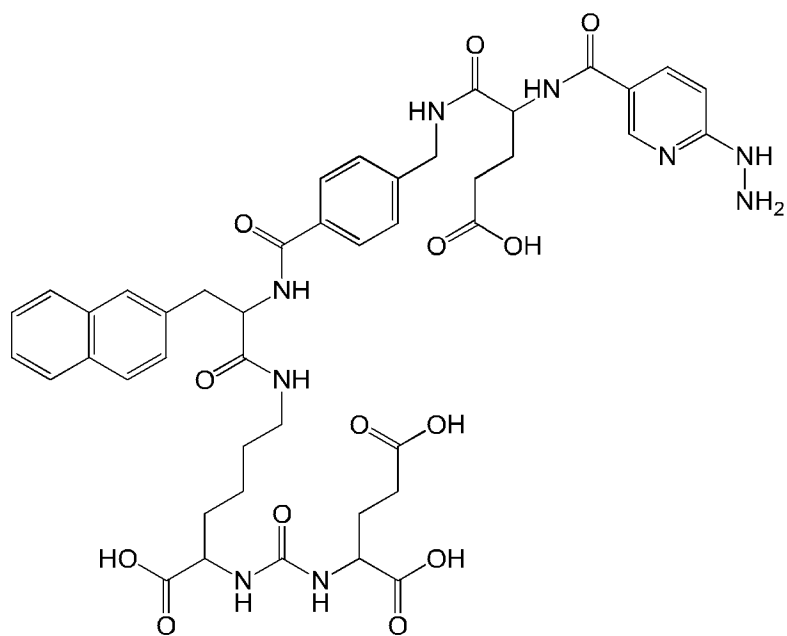
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，具有以下结构：



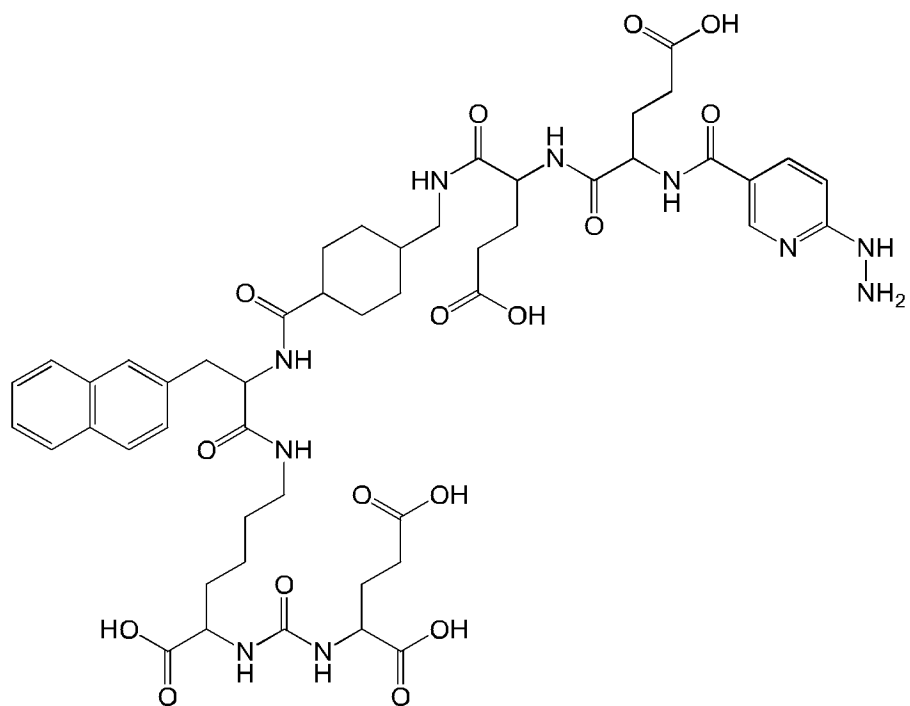
或



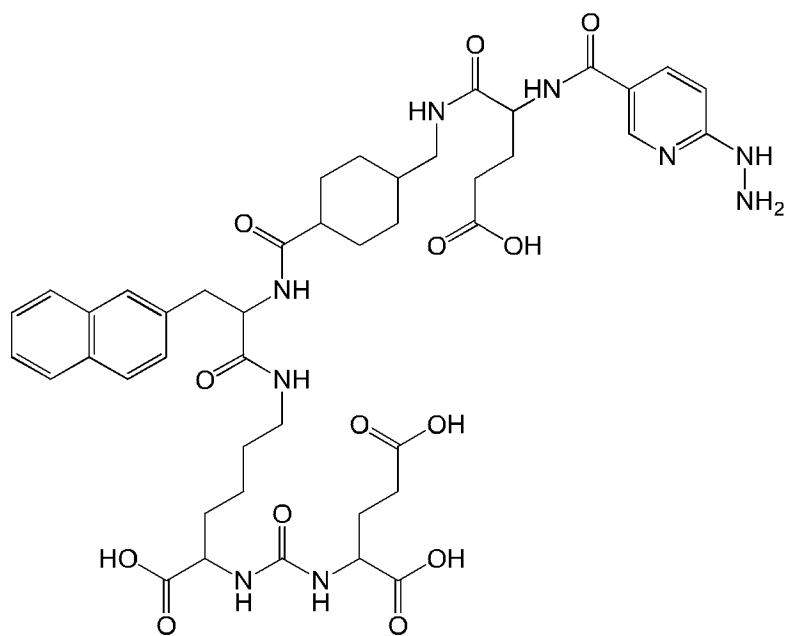
或



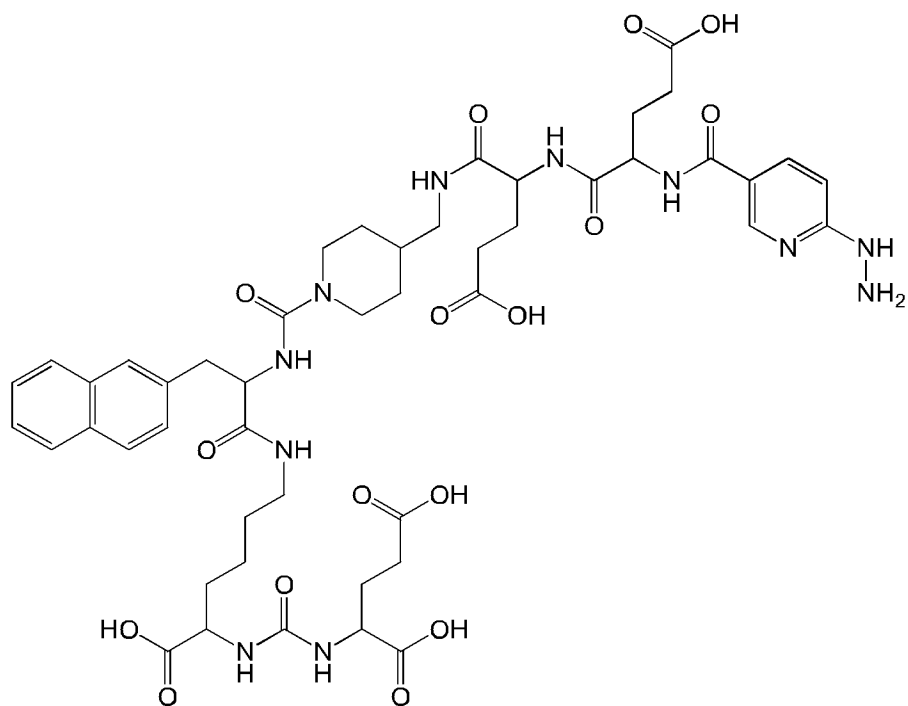
或



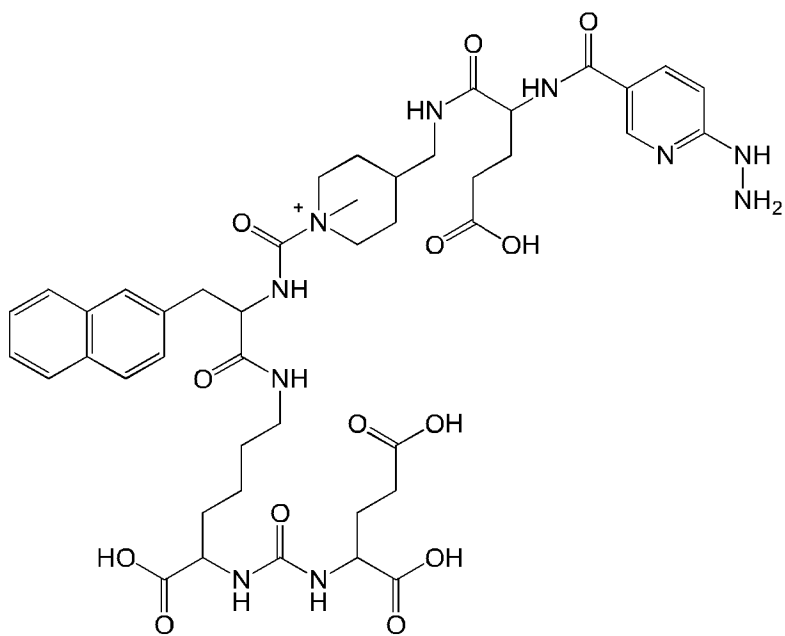
或



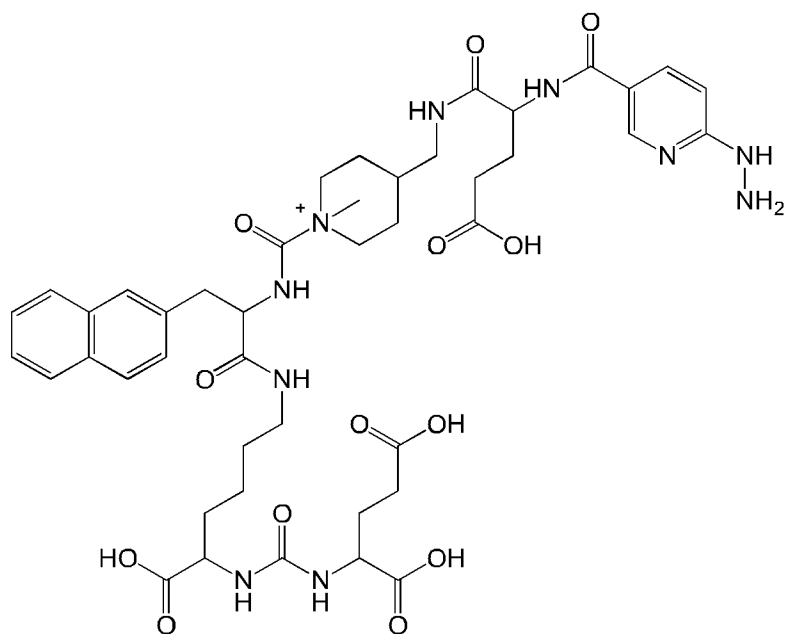
或



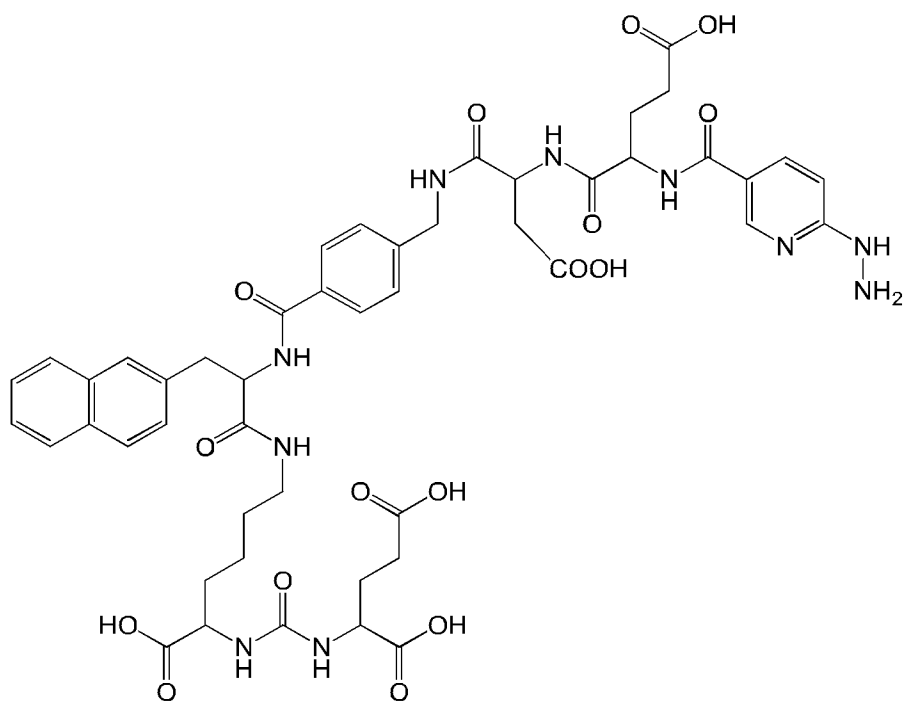
或



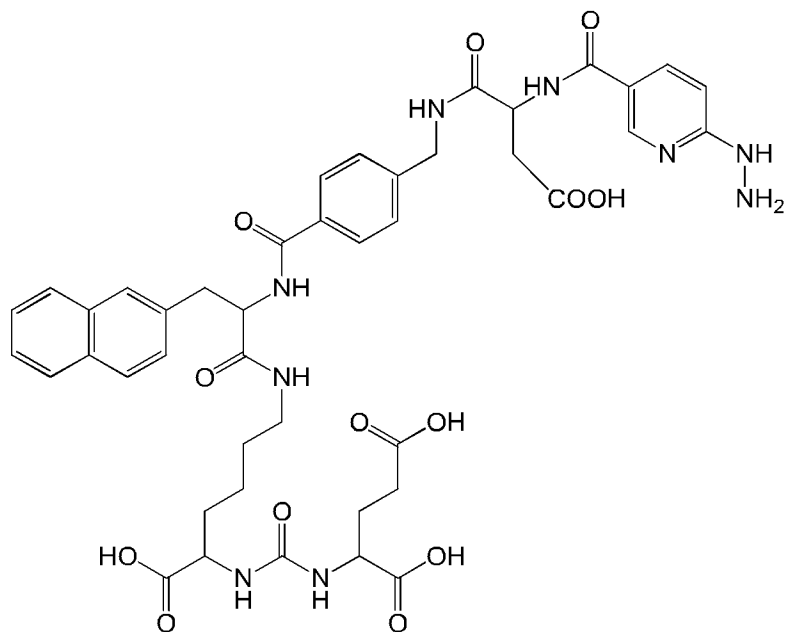
或



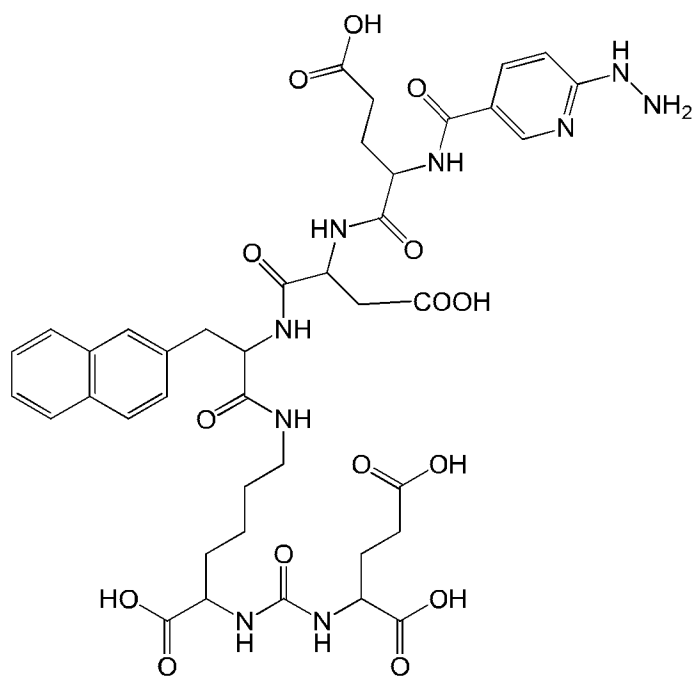
或



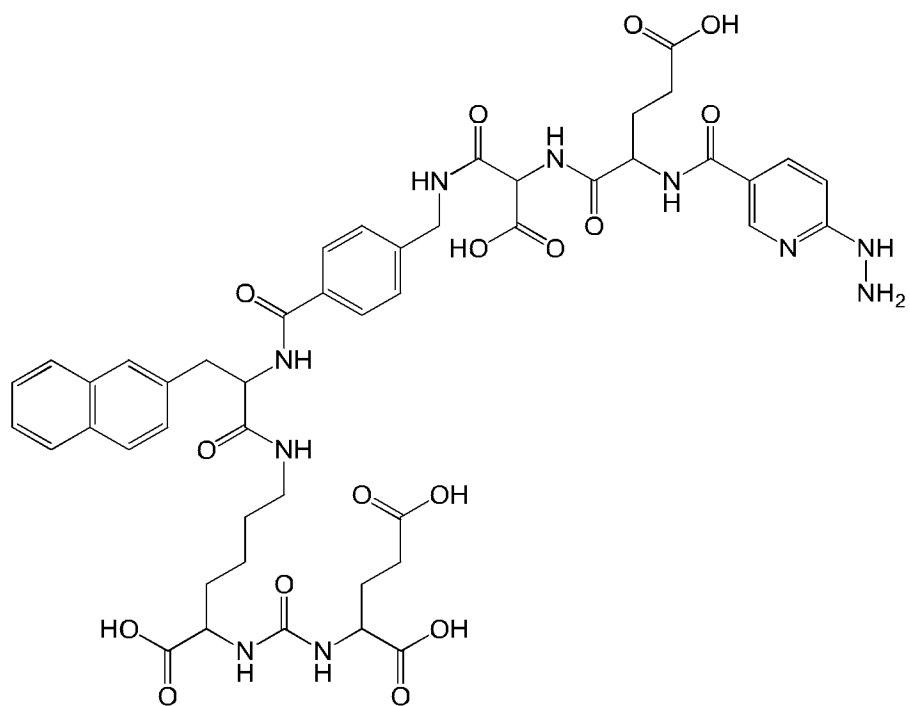
或



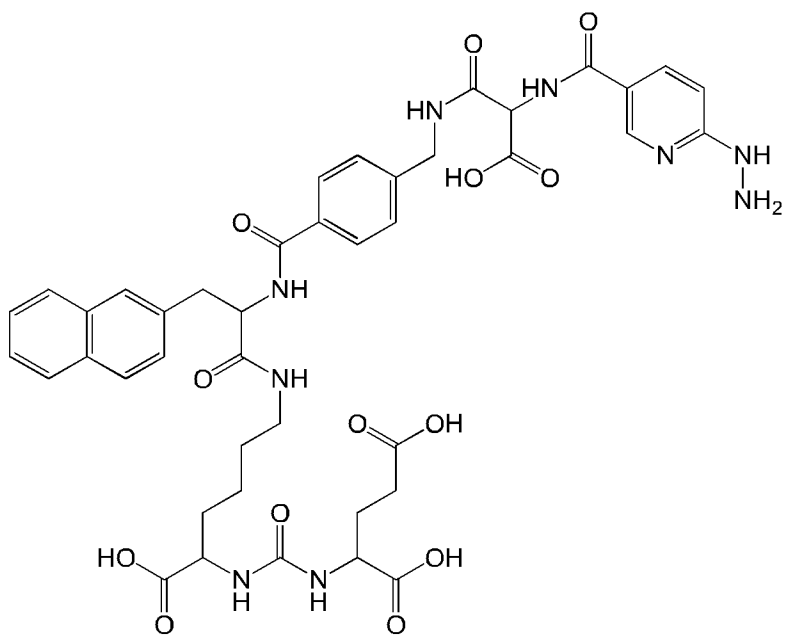
或



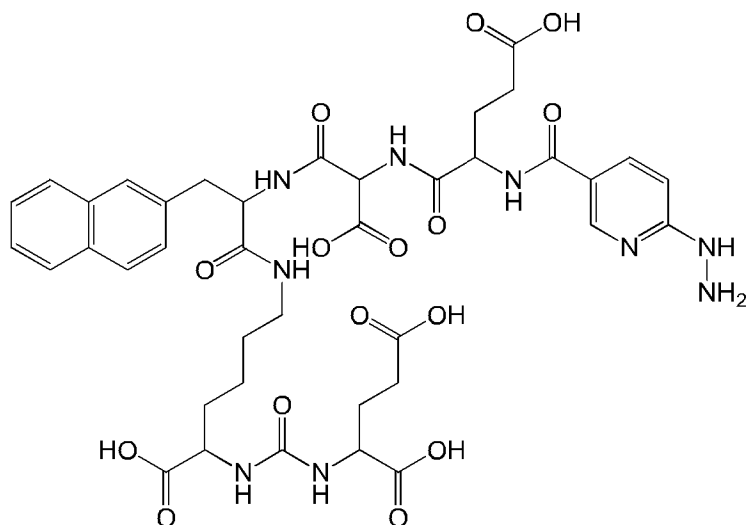
或



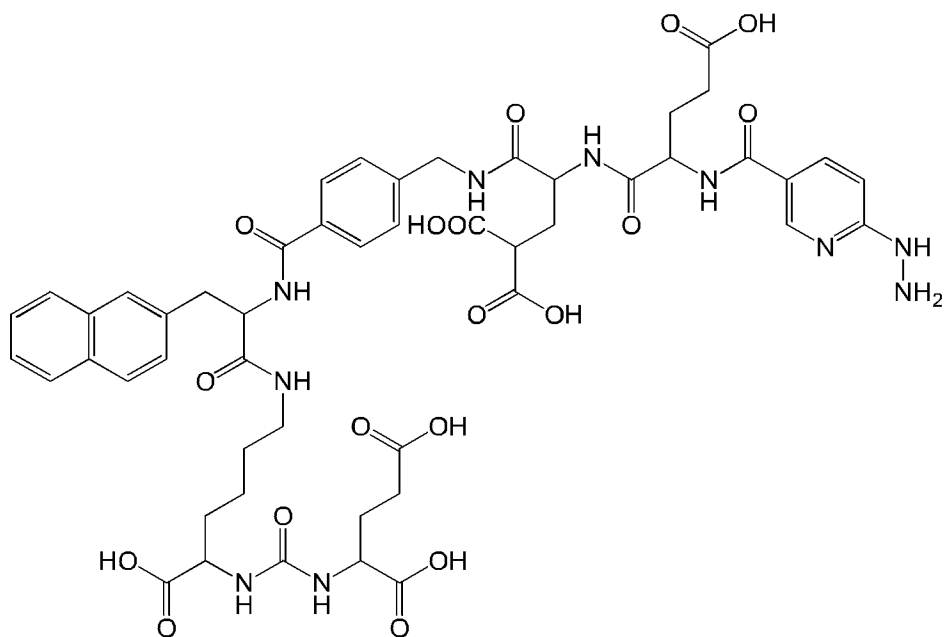
或



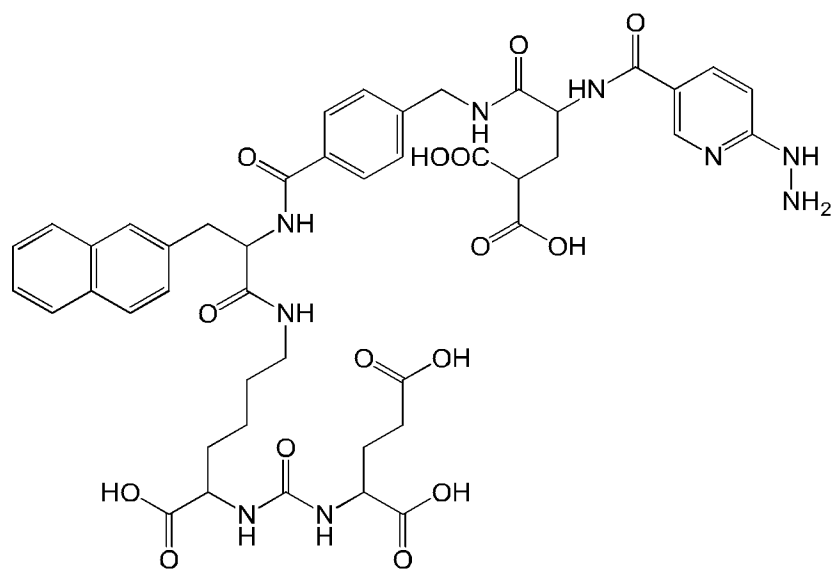
或



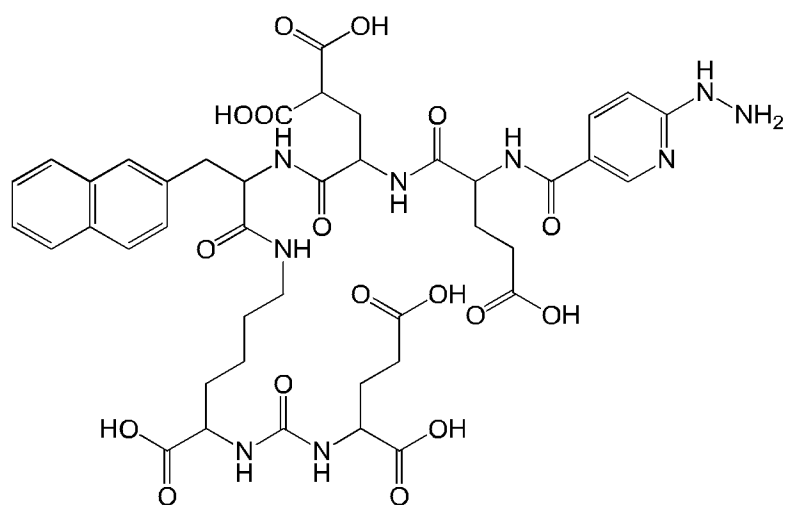
或



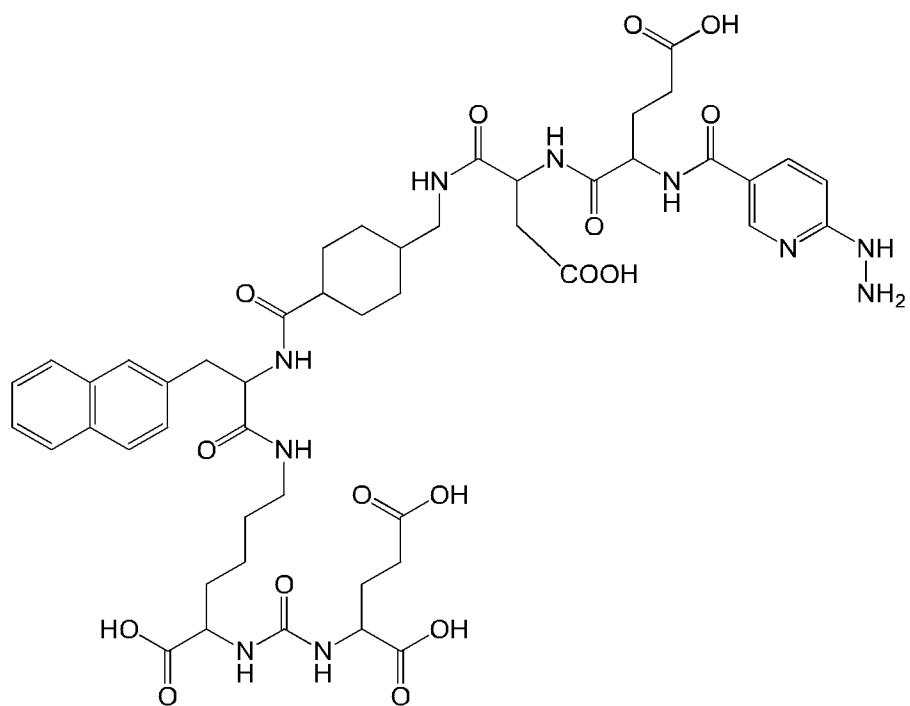
或



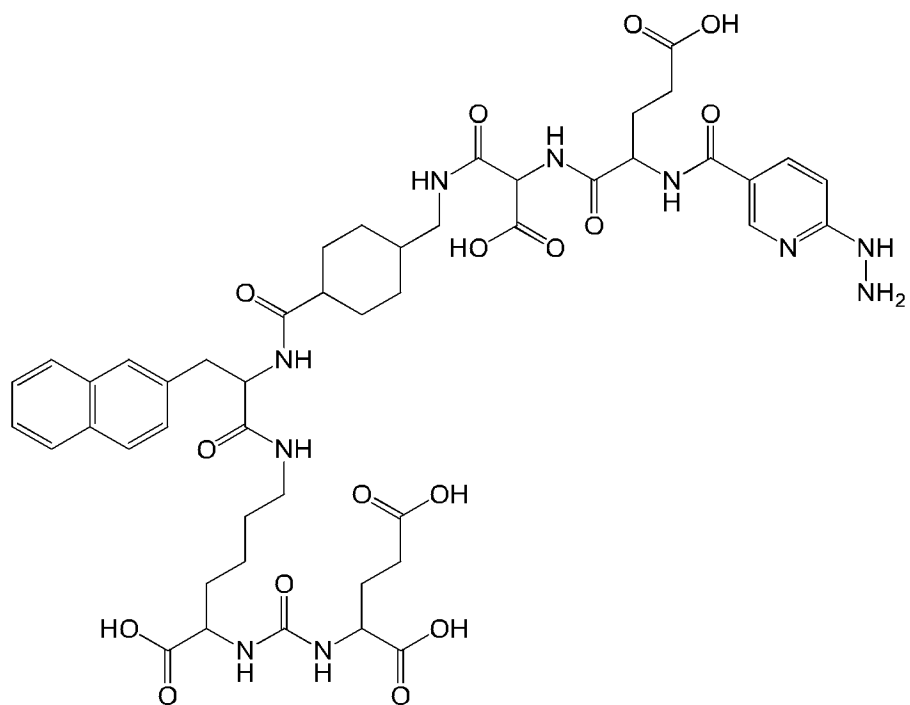
或



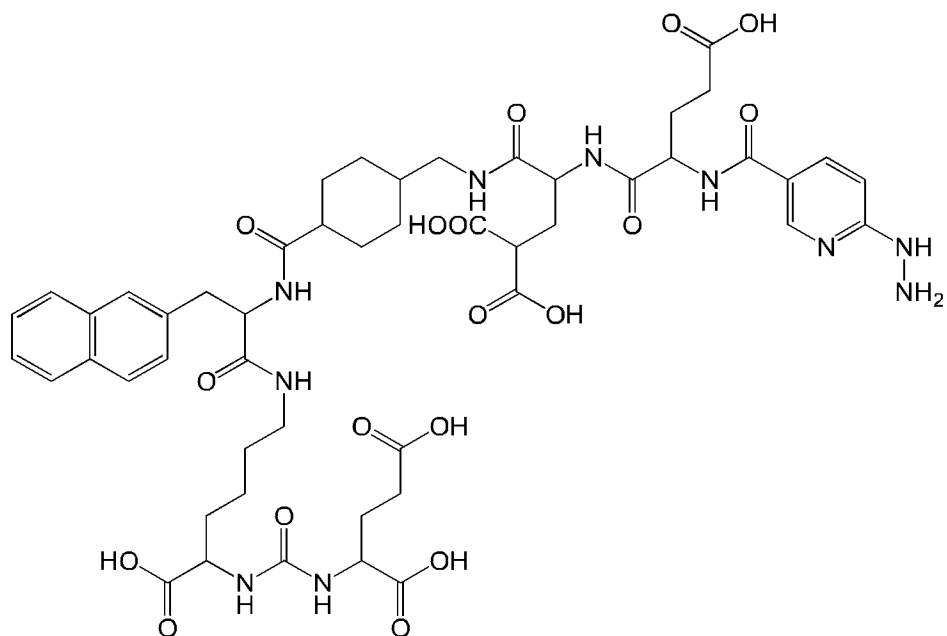
或



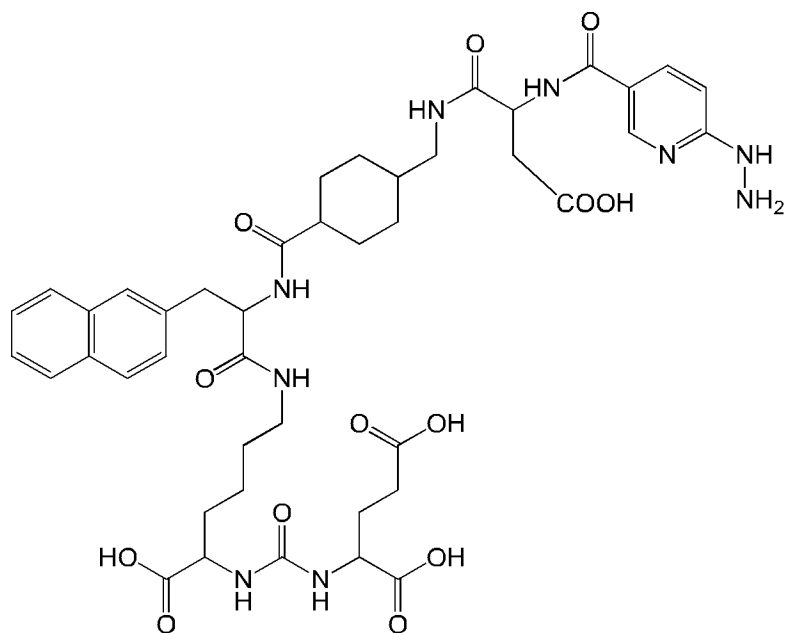
或



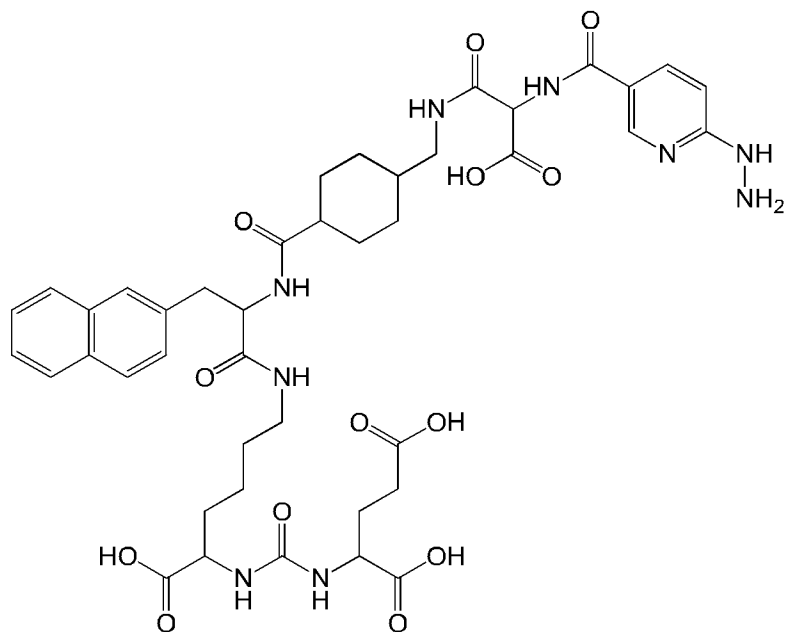
或



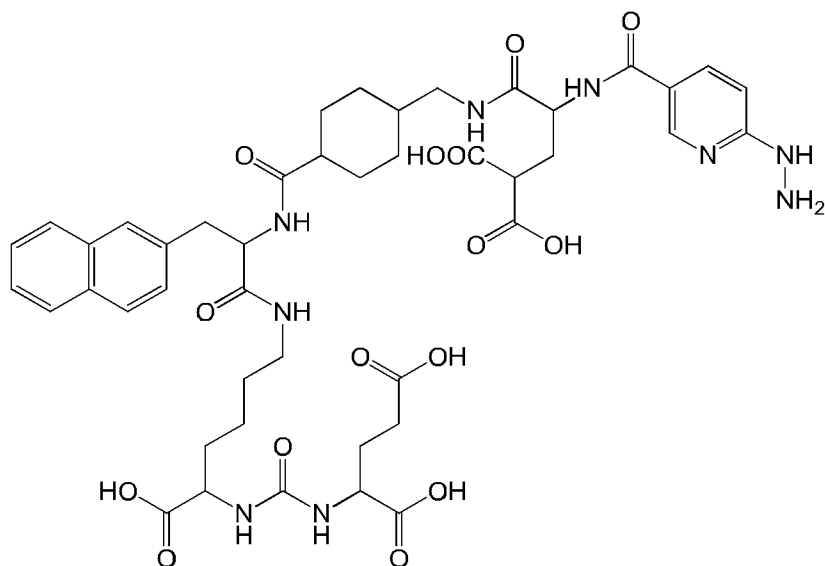
或



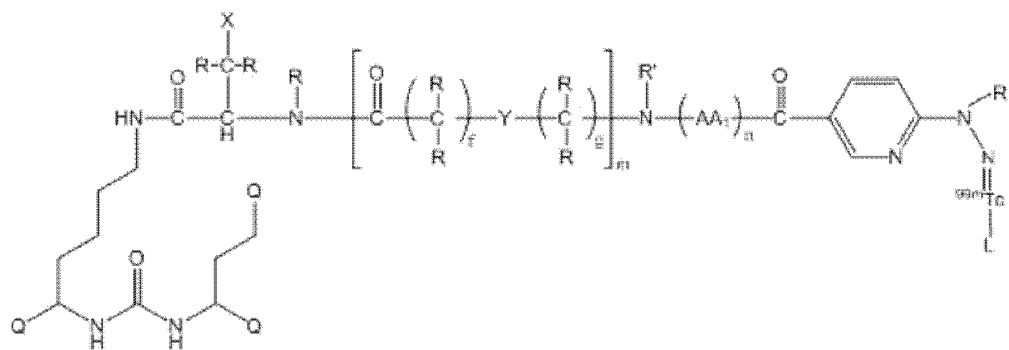
或



或



6. 如权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物的 ^{99m}Tc 配合物, 结构如式 (II) :

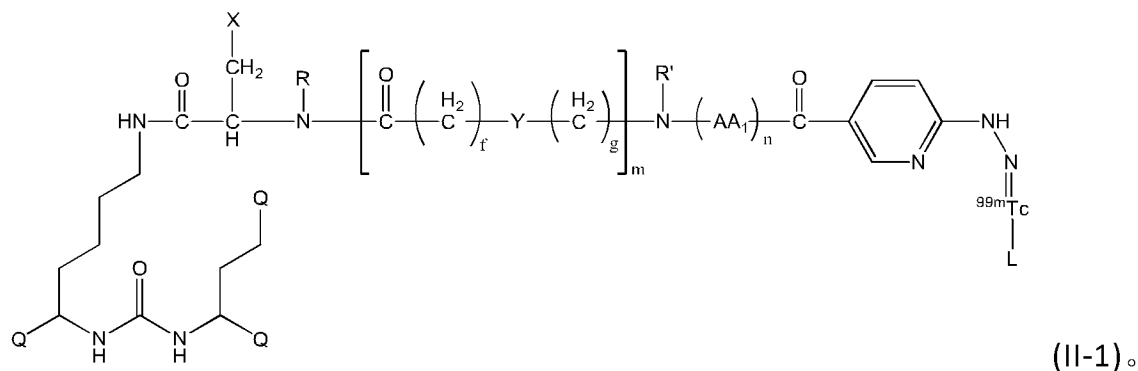


式(II)

其中, Q、R、X、f、Y、g、m、R'、AA₁、n 如权利要求 1 所定义, L 为 N-三(羟甲基)甲基甘氨酸、乙二胺-N,N'-二乙酸、三苯基膦三间磺酸盐、3,3'-(苯基膦二基)二(苯-1-磺酸)

二钠，二苯基膦苯-3-磺酸钠、烟酸、葡庚糖酸盐，葡糖胺、甘露糖醇、或二苯基膦苯甲酸。

7. 根据权利要求 6 所述配合物,其特征在于: 其为式(II-1)所示化合物:



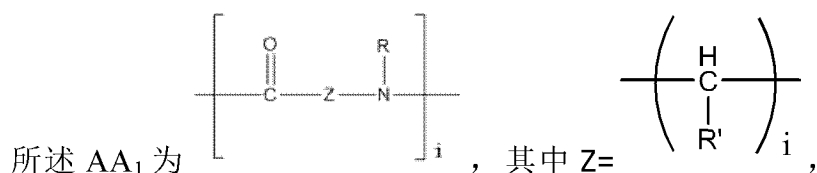
8. 根据权利要求 6 或 7 所述配合物, 其特征在于:

所述 R 和 R'各自独立选自 H、C₁-C₁₀ 烷基;

所述 X 为任选被取代的苯基、奈基、联苯基、吡啶基、苯并噻唑基或喹啉基;

所述任选被取代的杂环烷基选自 N-哌啶基或 N-甲基化的哌啶基盐。

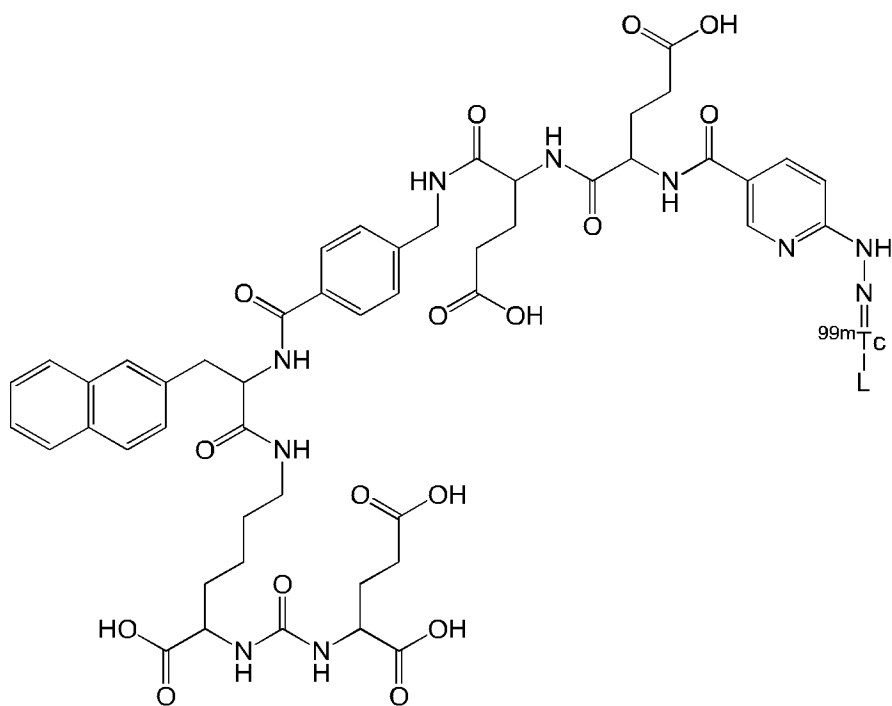
9. 根据权利要求 6 或 7 所述配合物, 其特征在于:



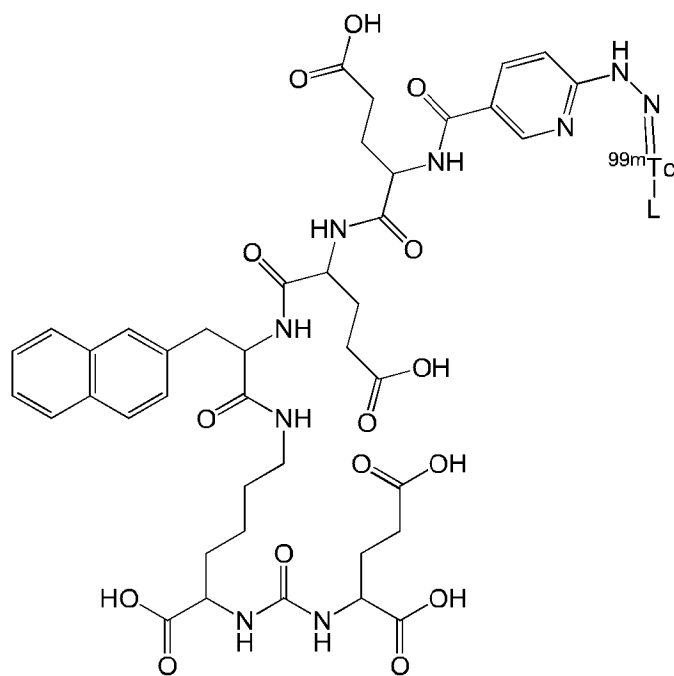
并且 R'=H、COOH、CH₂COOH、C₂H₄COOH、CH(COOH)₂、CH(CH₂COOH)₂、CH(COOH)(CH₂COOH)、CH₂CH(COOH)₂、SO₃H;

i=1-3; R=H、CH₃。

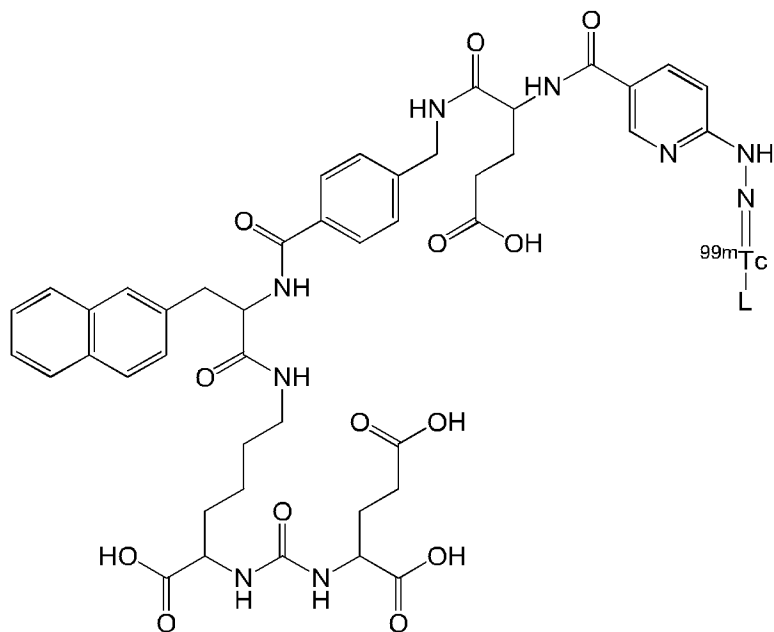
10. 根据权利要求 6 或 7 所述配合物, 其特征在于: 选自以下化合物



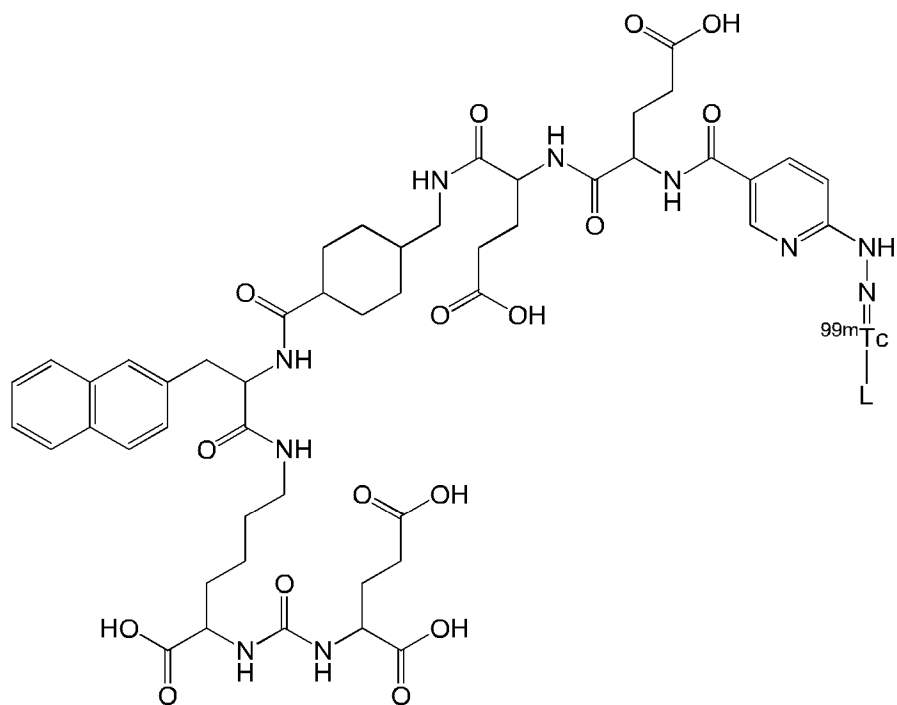
或



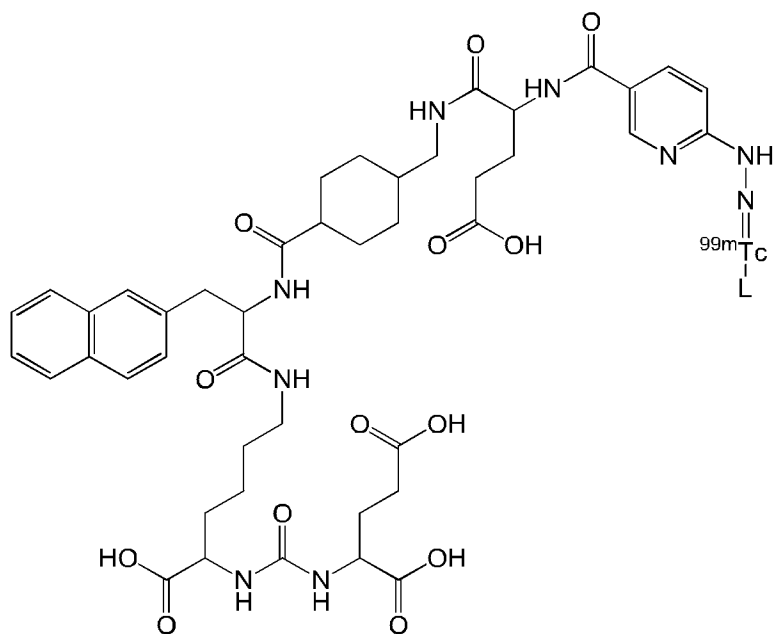
或



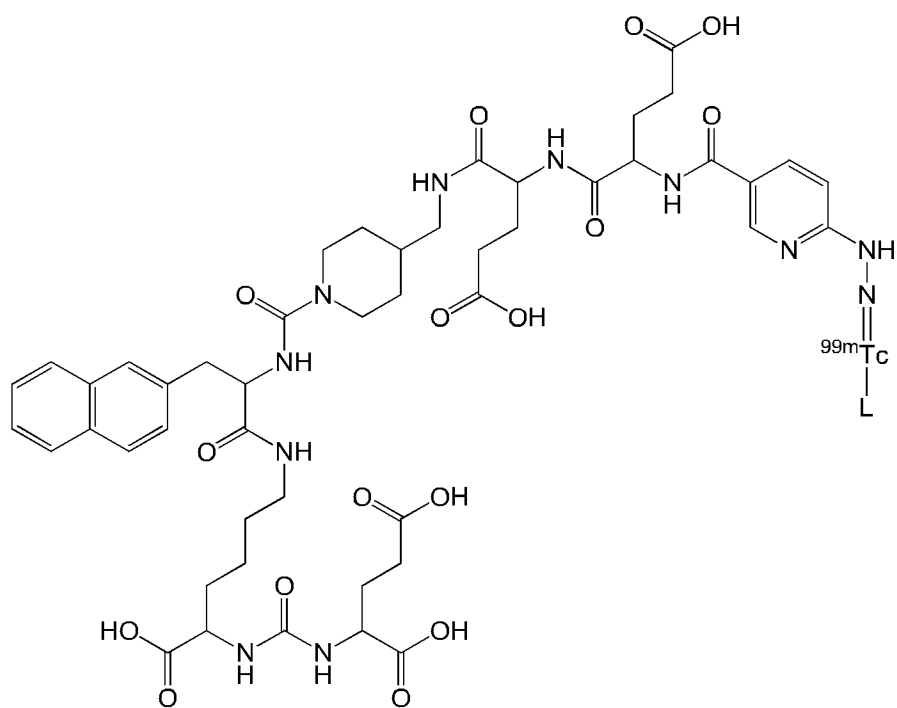
或



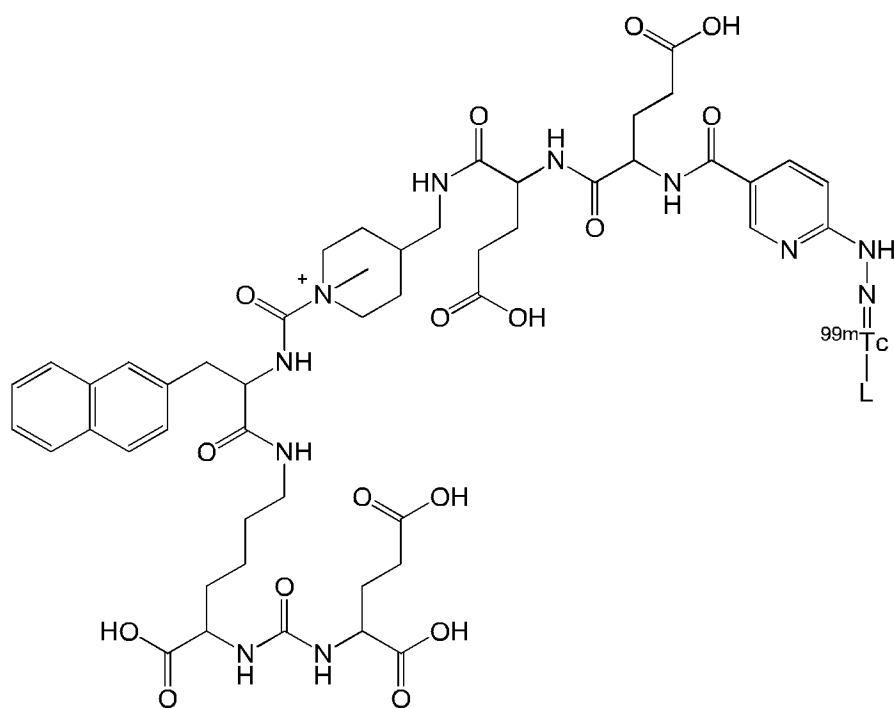
或



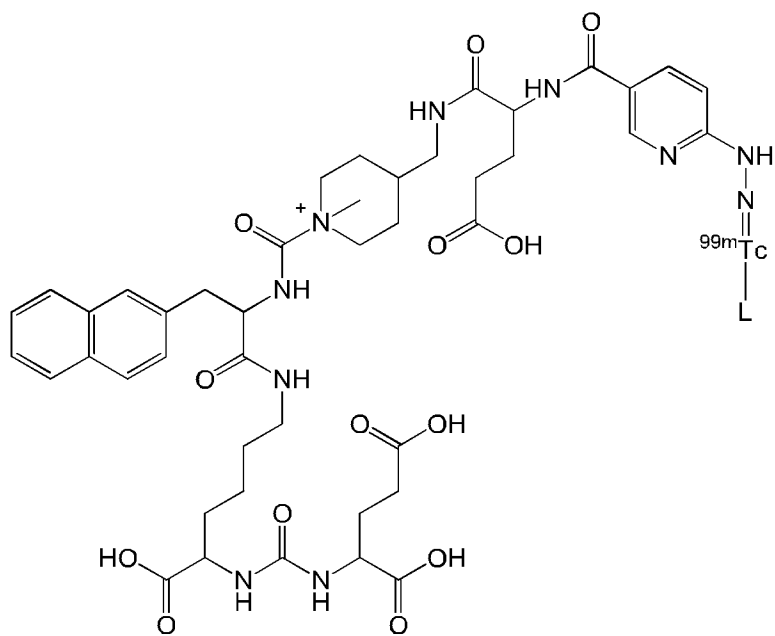
或



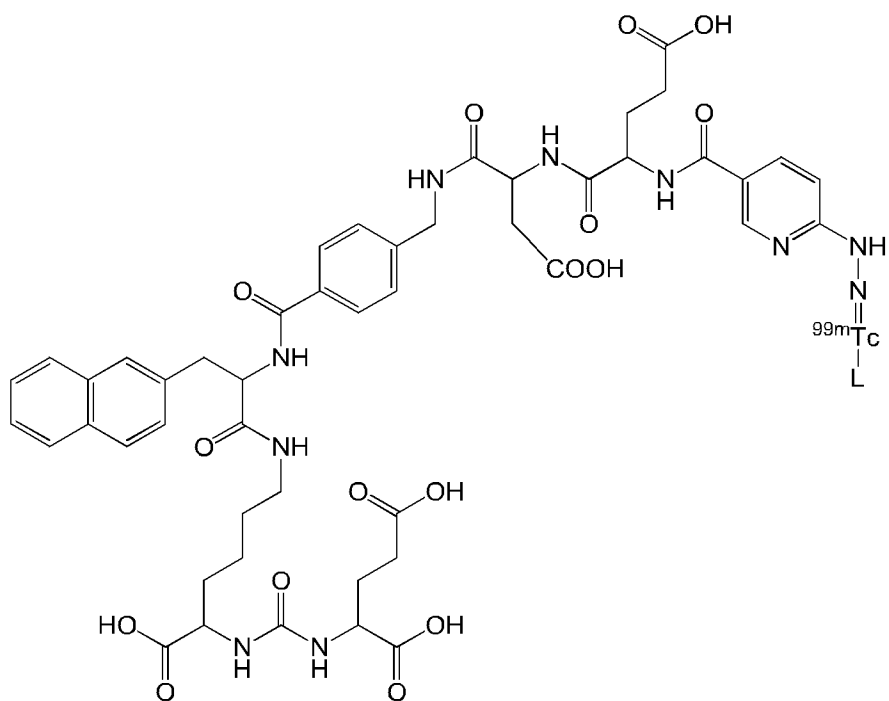
或



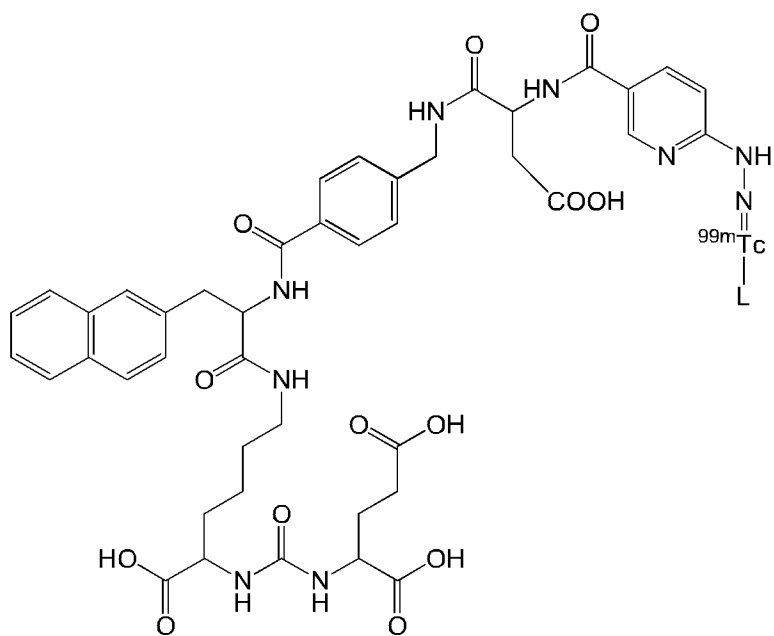
或



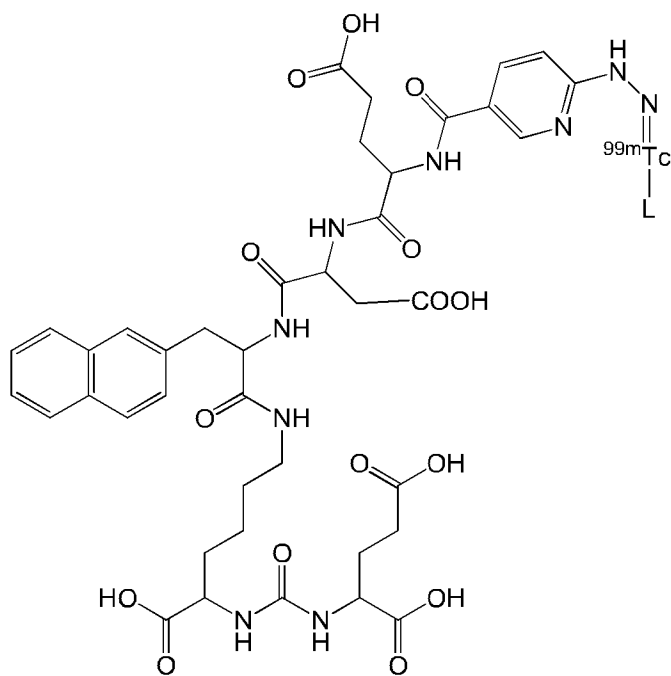
或



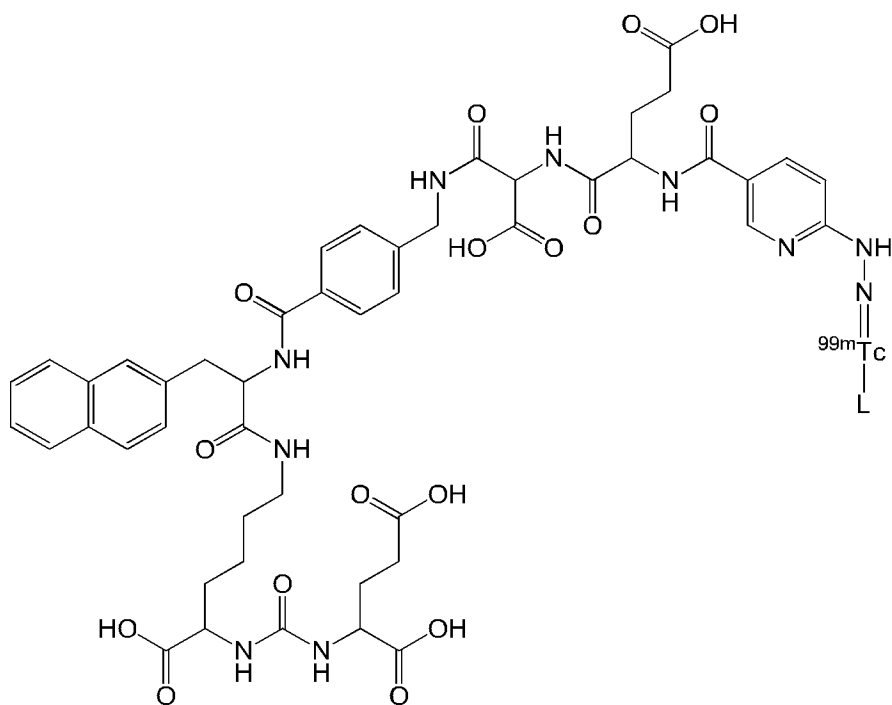
或



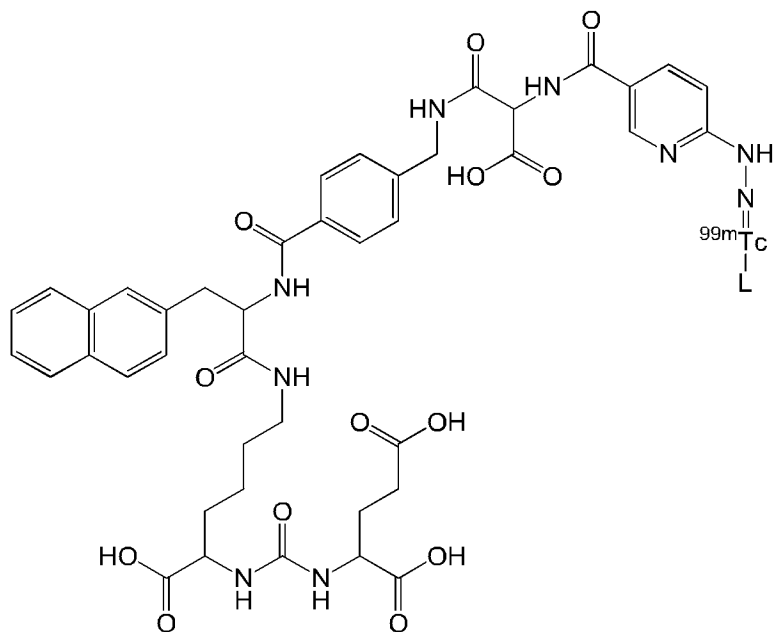
或



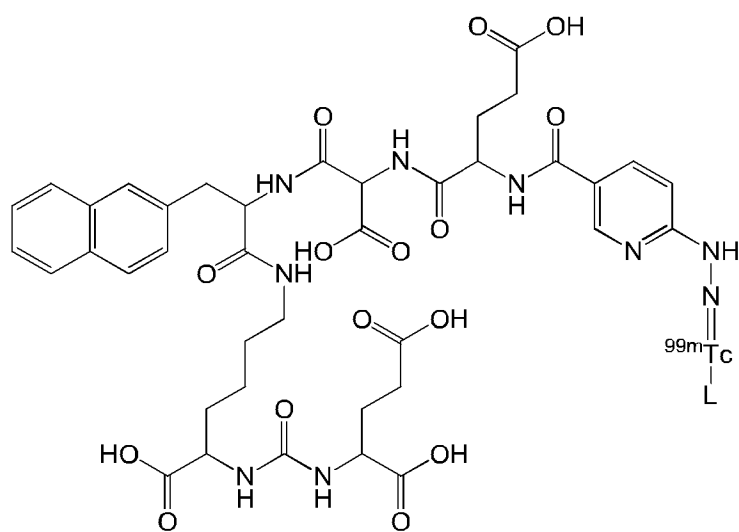
或



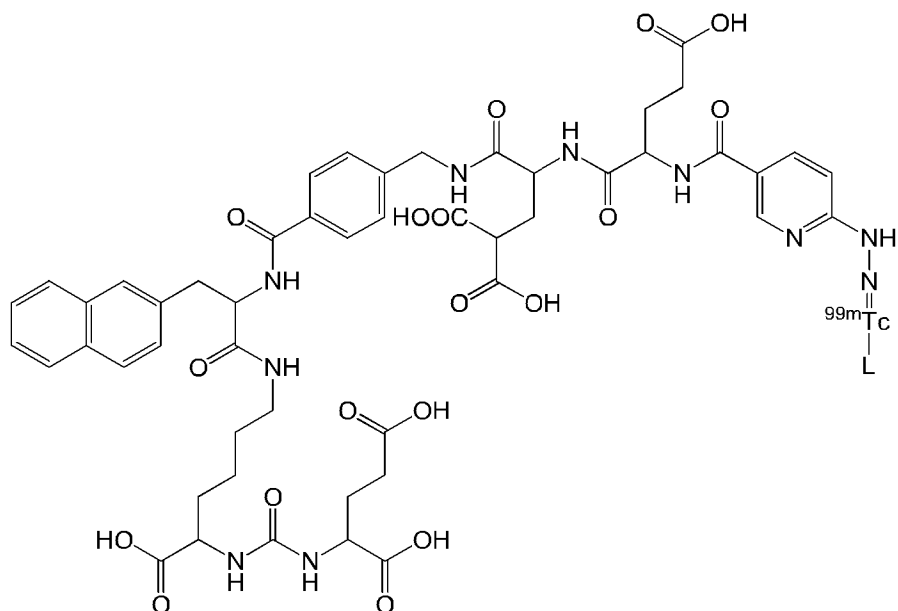
或



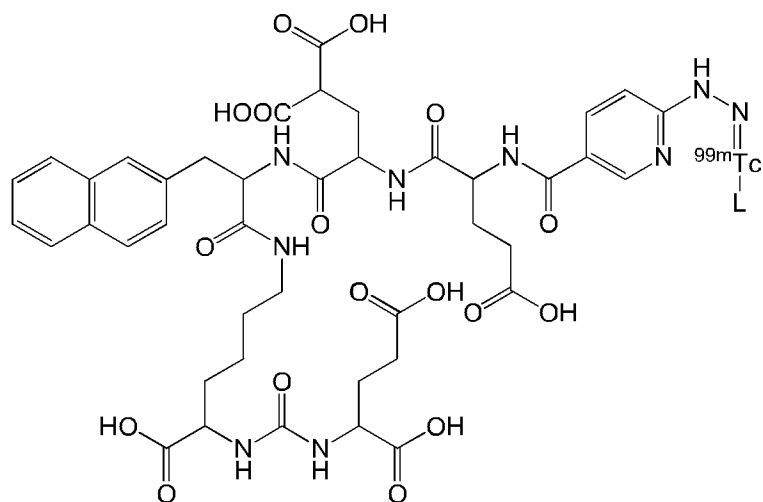
或



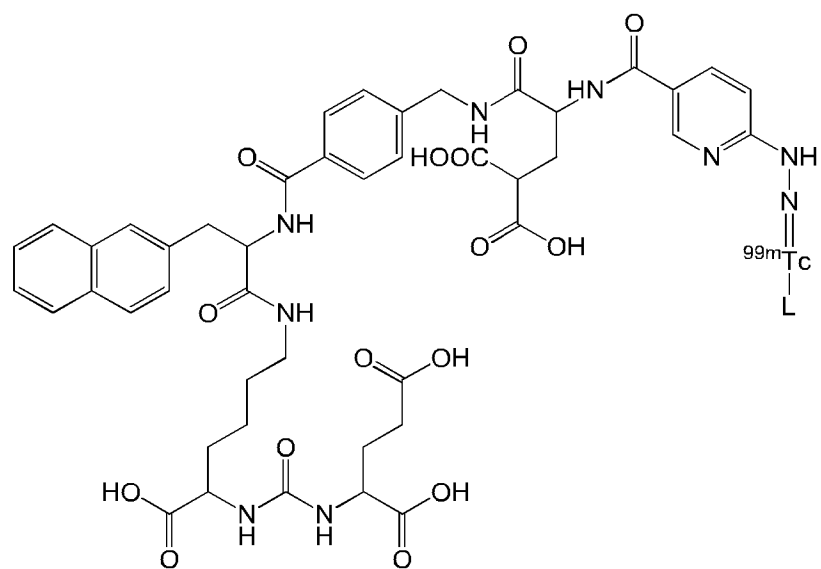
或



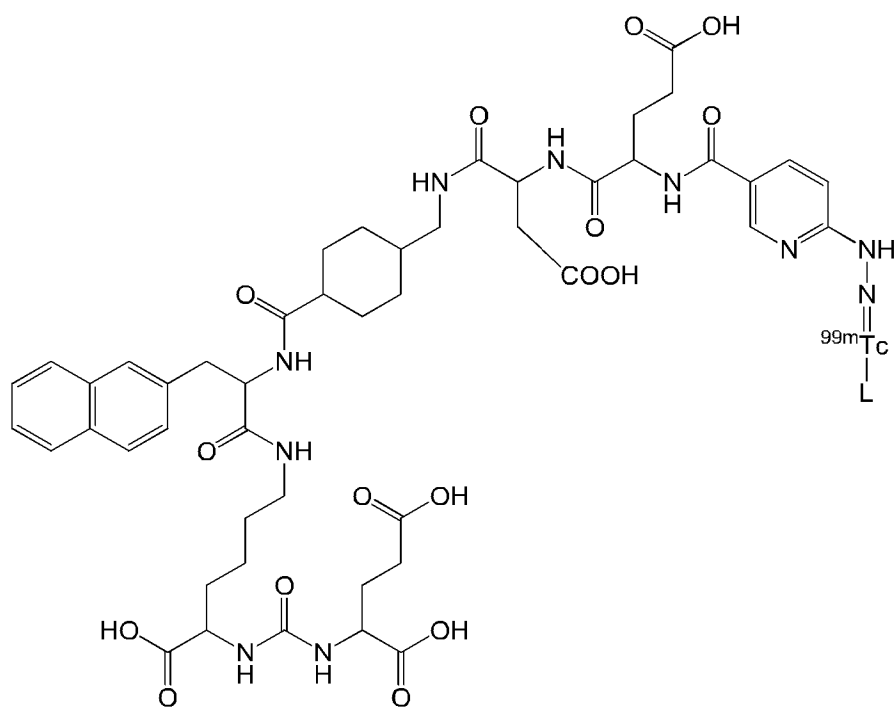
或



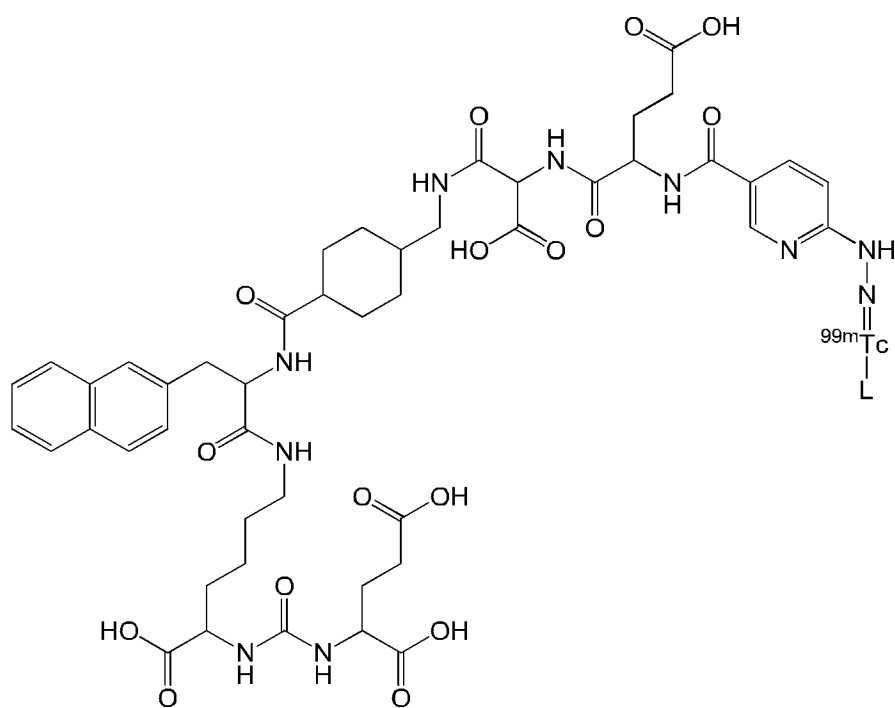
或



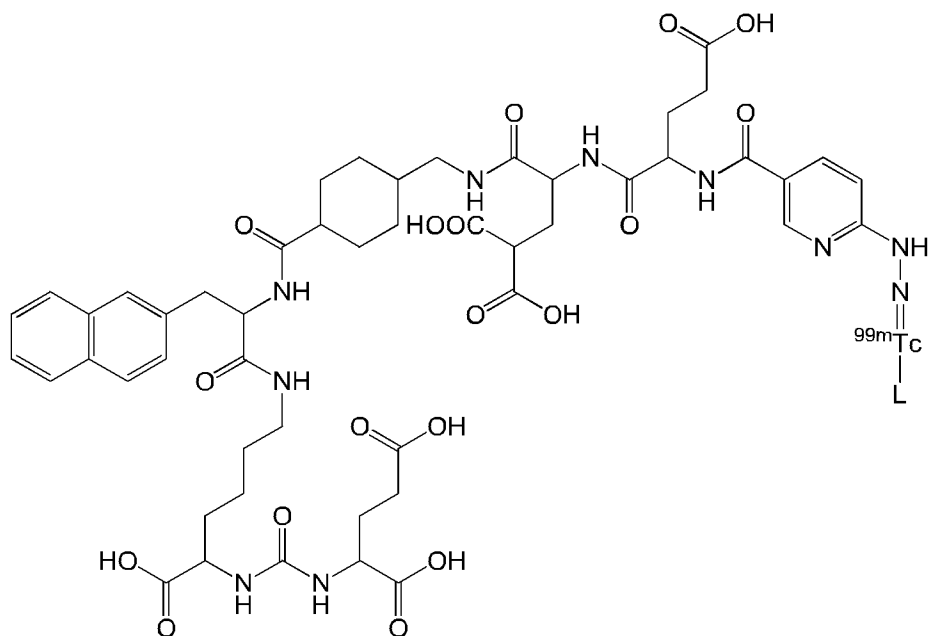
或



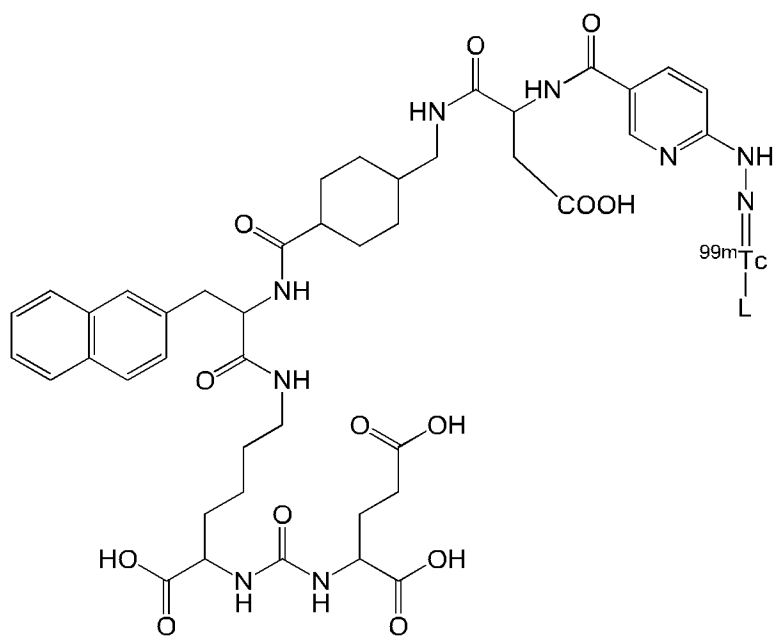
或



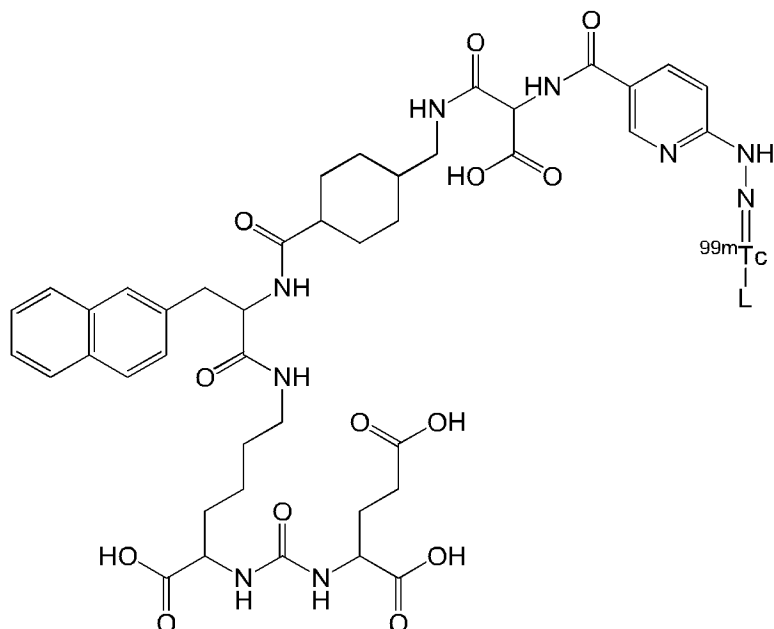
或



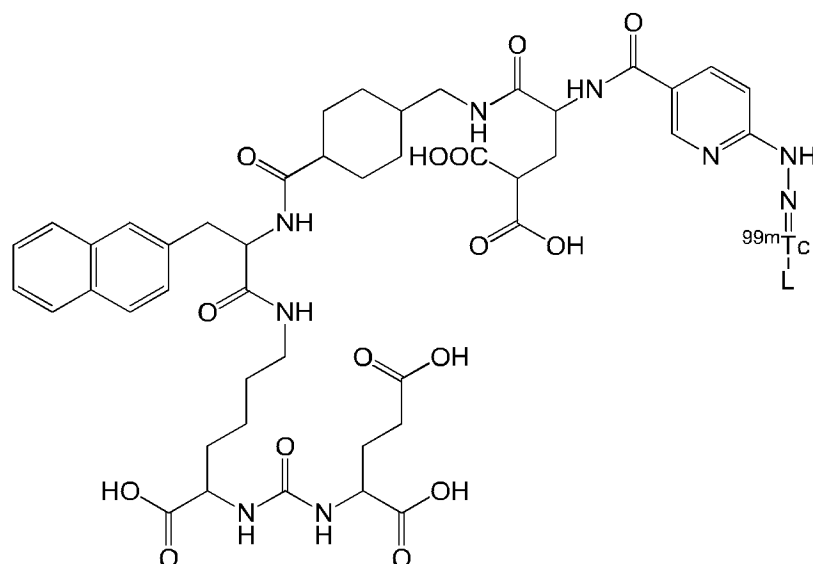
或



或



或



11. 一种如权利要求 6-10 所述化合物的制备方法，其特征在于：配制含权利要求 1 和 2 任一项化合物 1-100 μg ，氯化亚锡 0-500 μg ，配体 L 1-50 mg，琥珀酸二钠 20-50 mg，琥珀酸 5-30 mg，甘露醇 0-100 mg 的混合液 0.5 - 2 ml 于 10 mL 西林瓶中，加入 0.5-2 mL 的 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 溶液（10 - 100 mCi），100 $^\circ\text{C}$ 水浴加热西林瓶反应 10-20 分钟，待反应结束后室温冷却 10 分钟，制成权利要求 6-10 所述化合物；

其中，配体 L 选自选自 N-三（羟甲基）甲基甘氨酸、乙二胺二乙酸、三苯基膦三间磺酸盐、3,3'-(苯基膦二基)二(苯-1-磺酸)二钠，二苯基膦苯-3-磺酸钠、烟酸、葡庚糖酸盐，葡糖胺、甘露糖醇、二苯基膦苯甲酸。

12. 一种药物组合，所述药物组合物包括如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物

或配合物，或其药用盐、前药或酯，以及药用载体。

13. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或配合物或其药用盐、前药或酯在制备用于在患者中成像的试剂的应用。

14. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或配合物或其药用盐、前药或酯在制备用于诊断前列腺癌和/或其转移灶的试剂的应用。

15. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或配合物或其药用盐、前药或酯在制备用于在治疗前列腺癌和/或其转移灶的药物的应用。

16. 如权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于在患者中成像的试剂的应用。

17. 如权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于诊断前列腺癌和/或其转移灶的试剂的应用。

18. 如权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于在治疗前列腺癌和/或其转移灶的药物的应用。

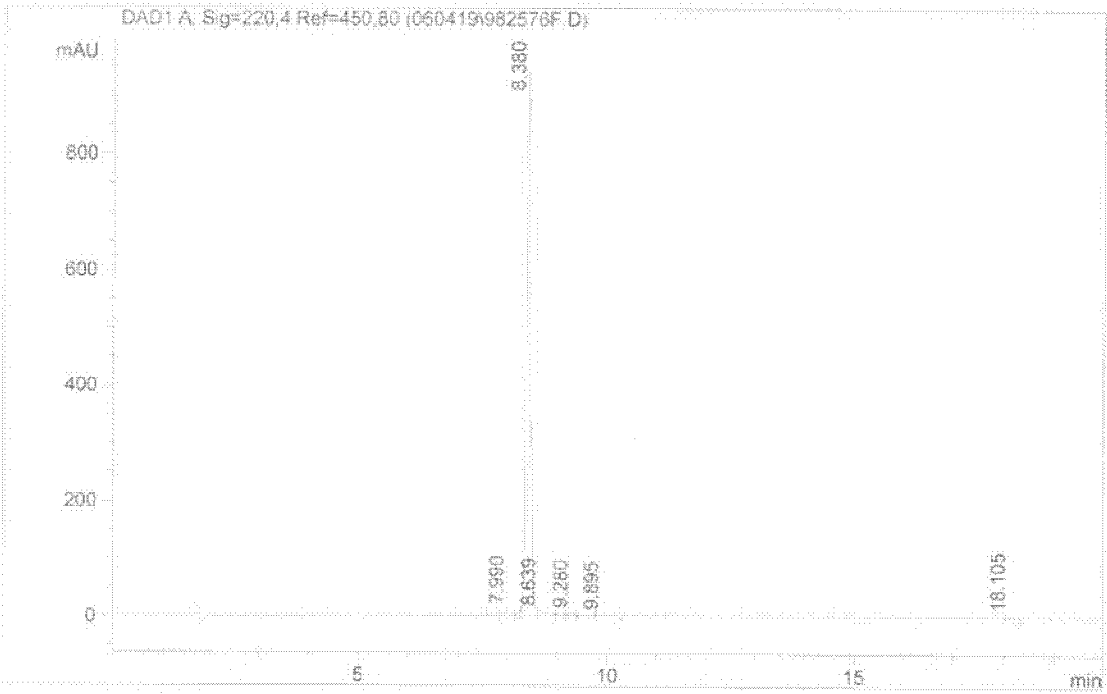


图 1

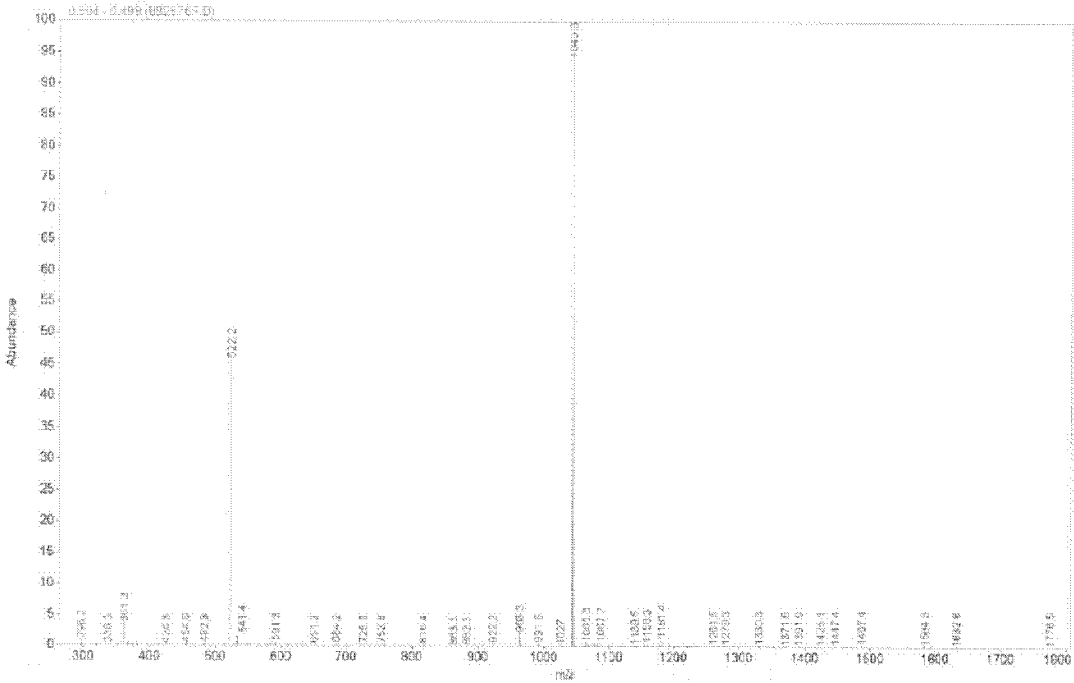


图 2

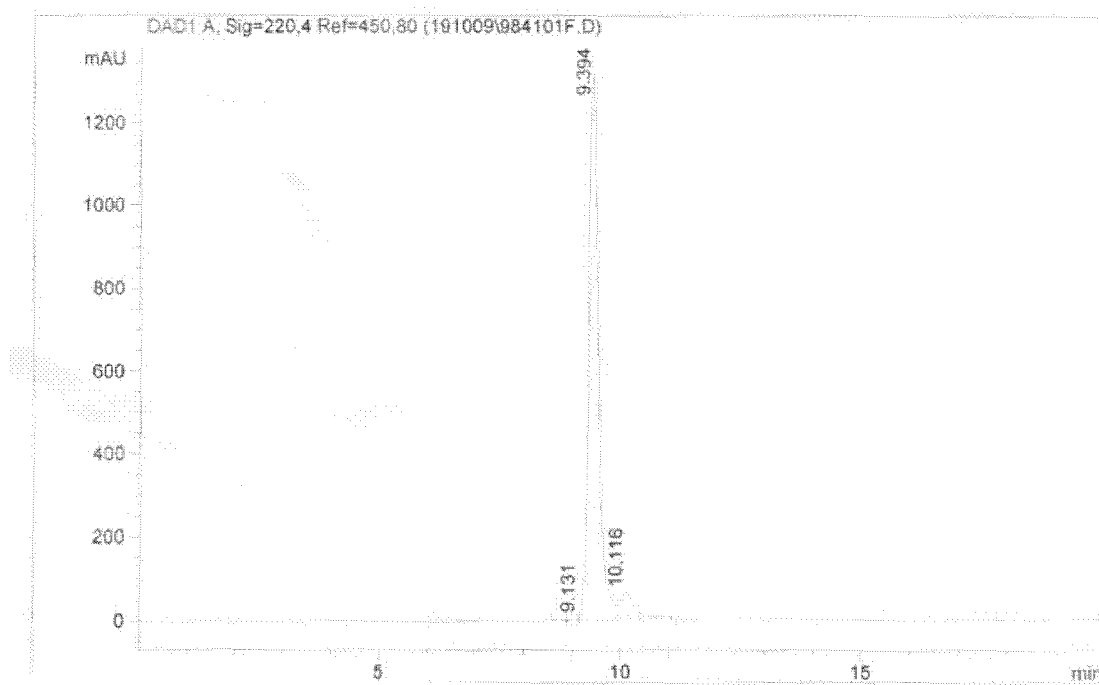


图 3

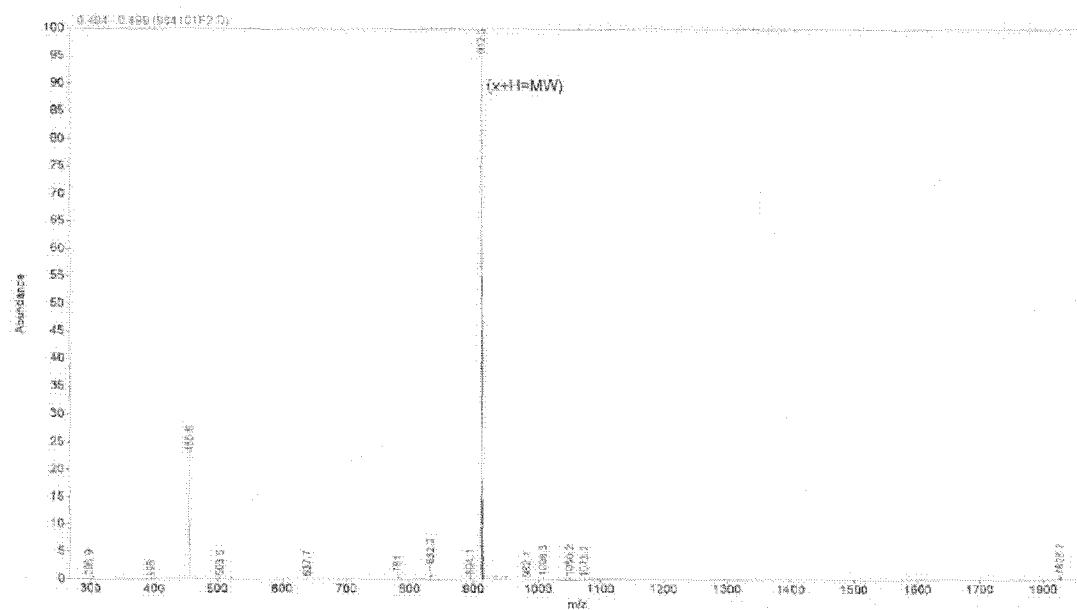


图 4

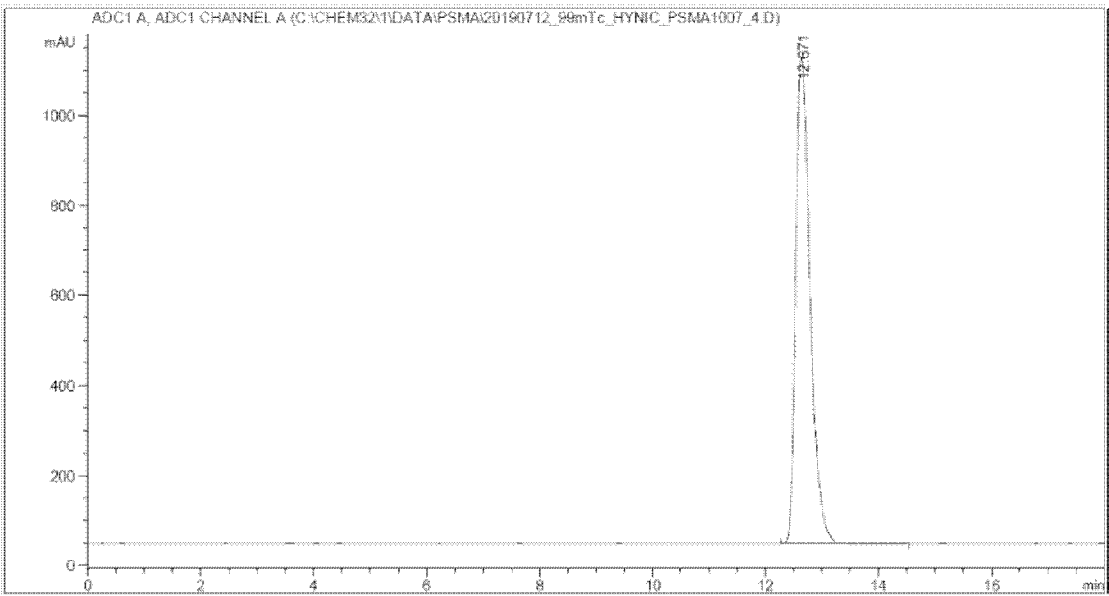


图 5

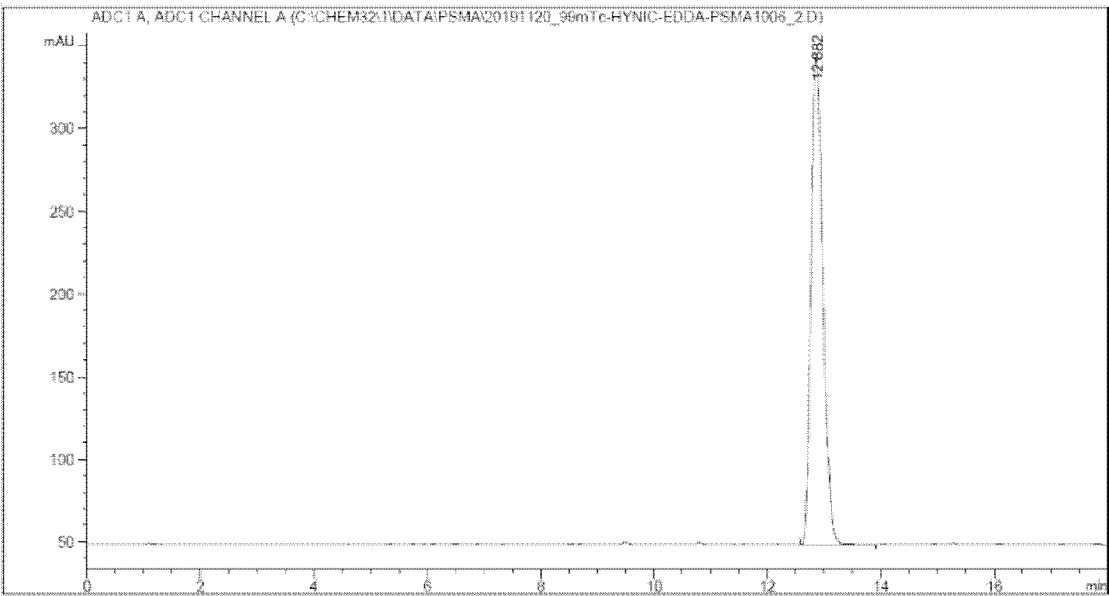


图 6

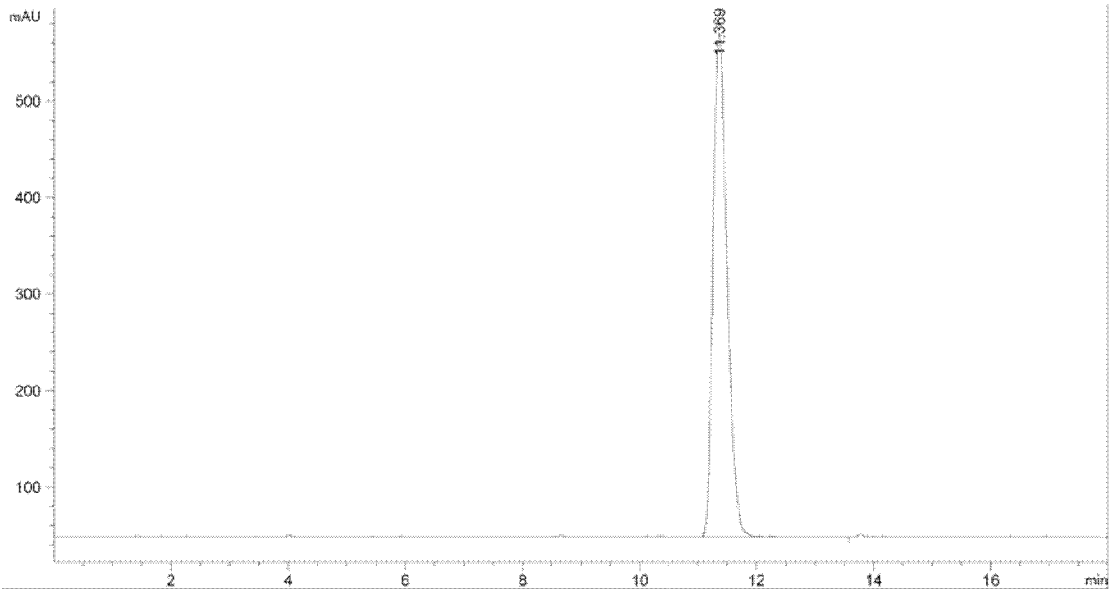


图 7

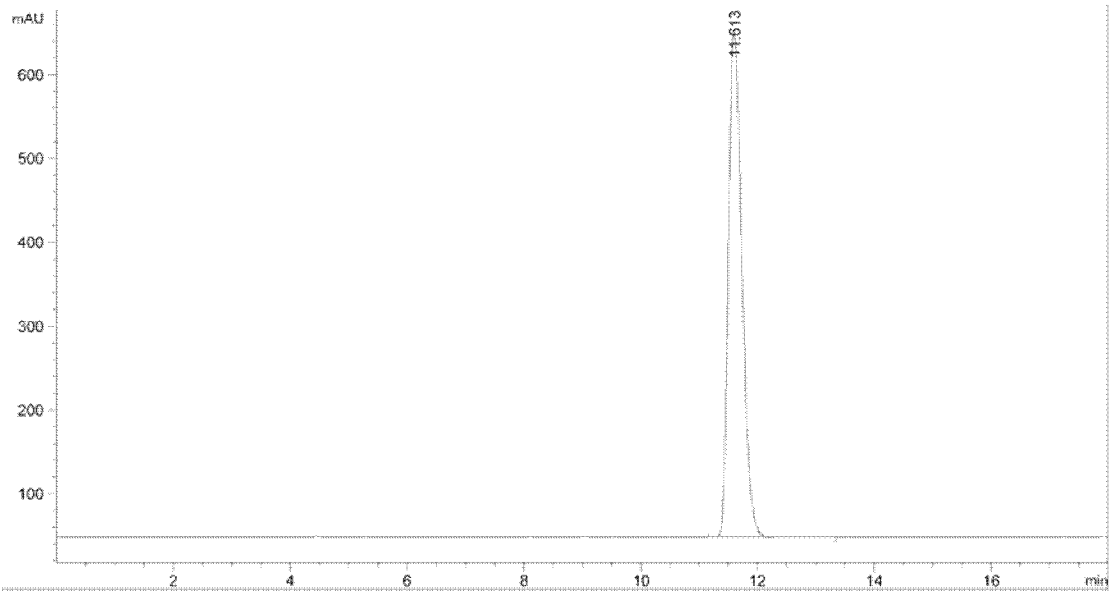


图 8

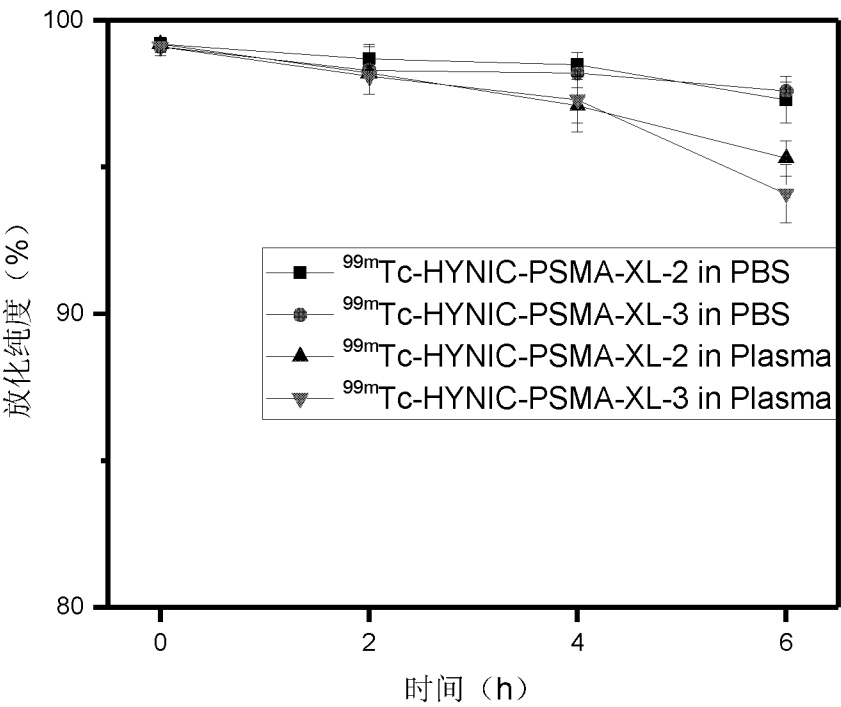


图 9

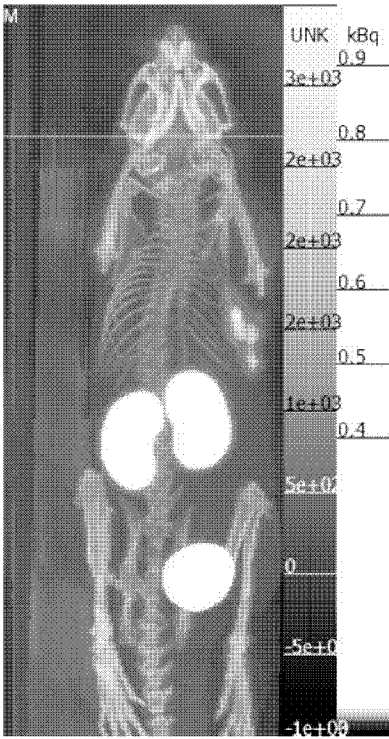


图 10

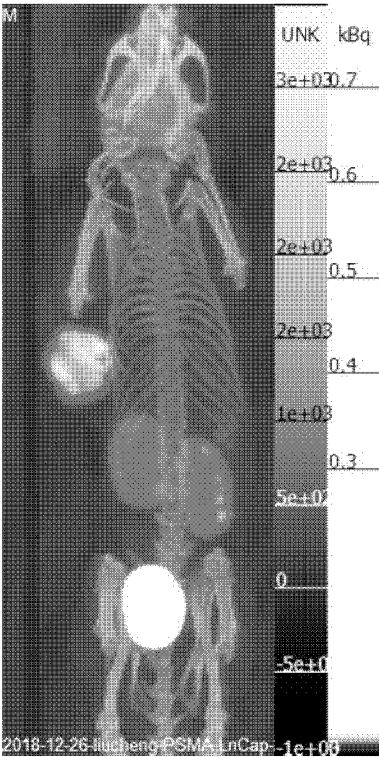


图 11

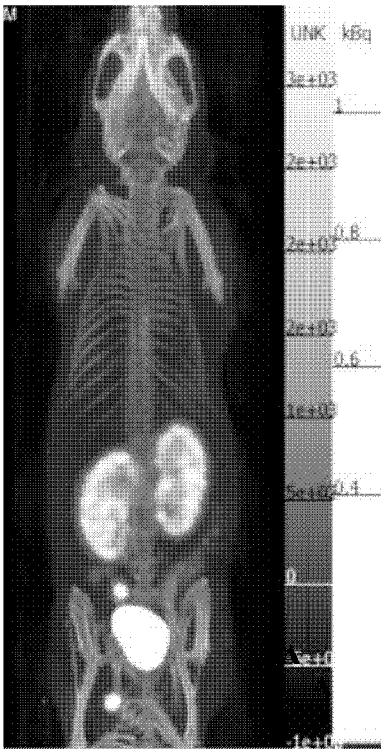


图 12



图 13

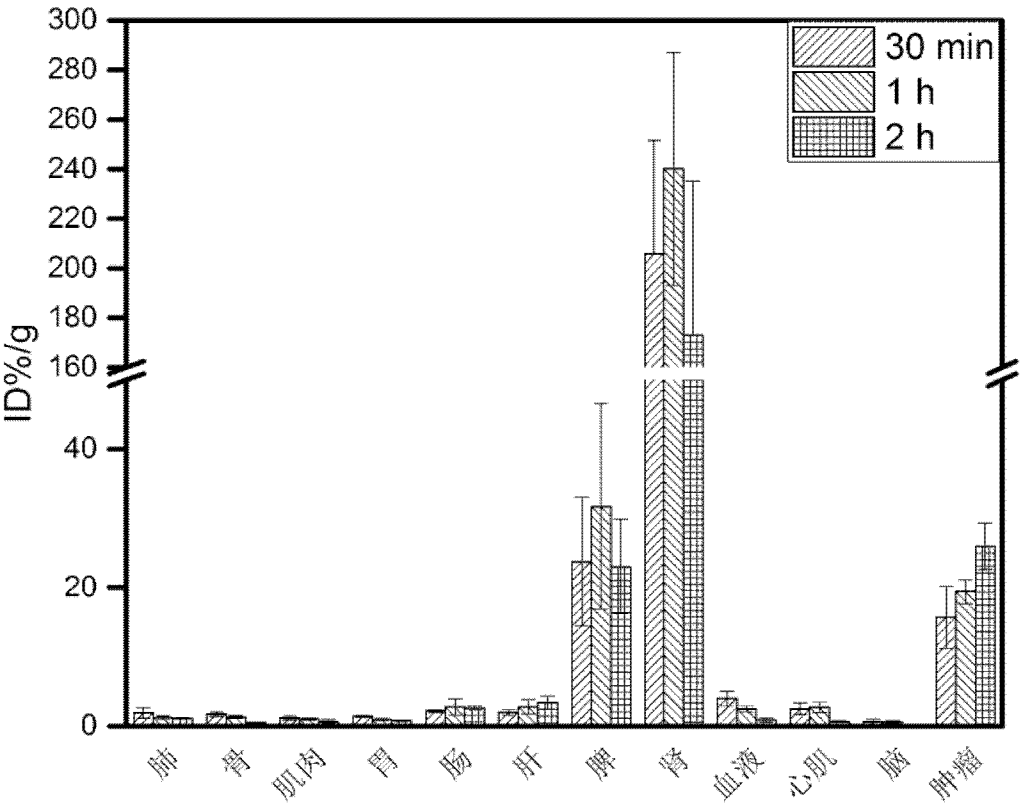


图 14

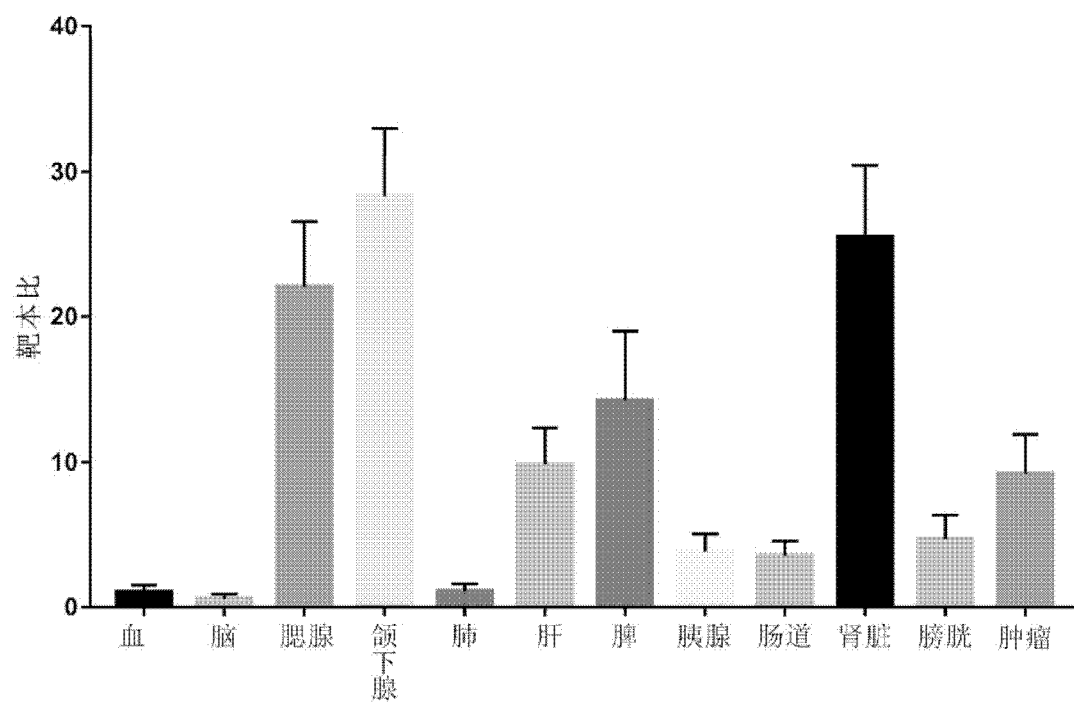


图 15

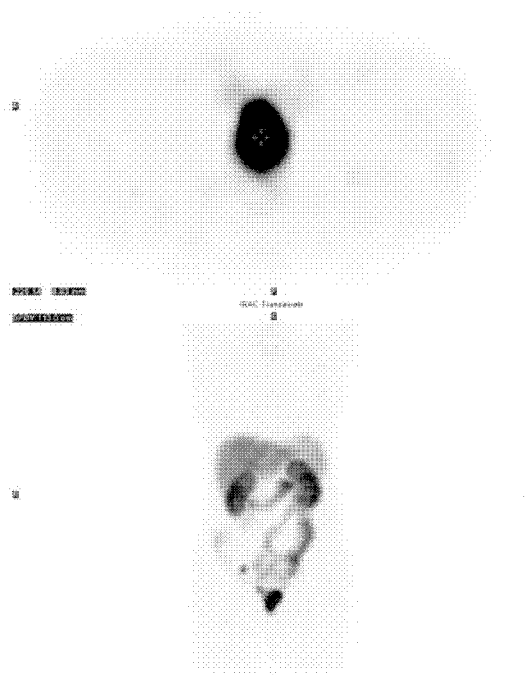
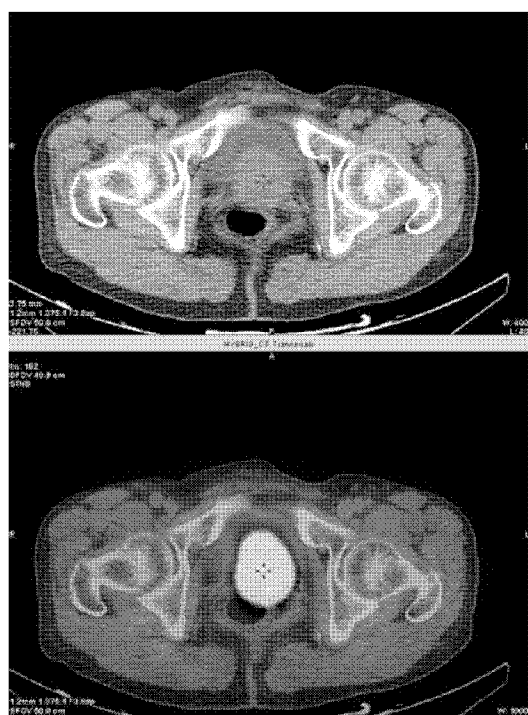


图 16

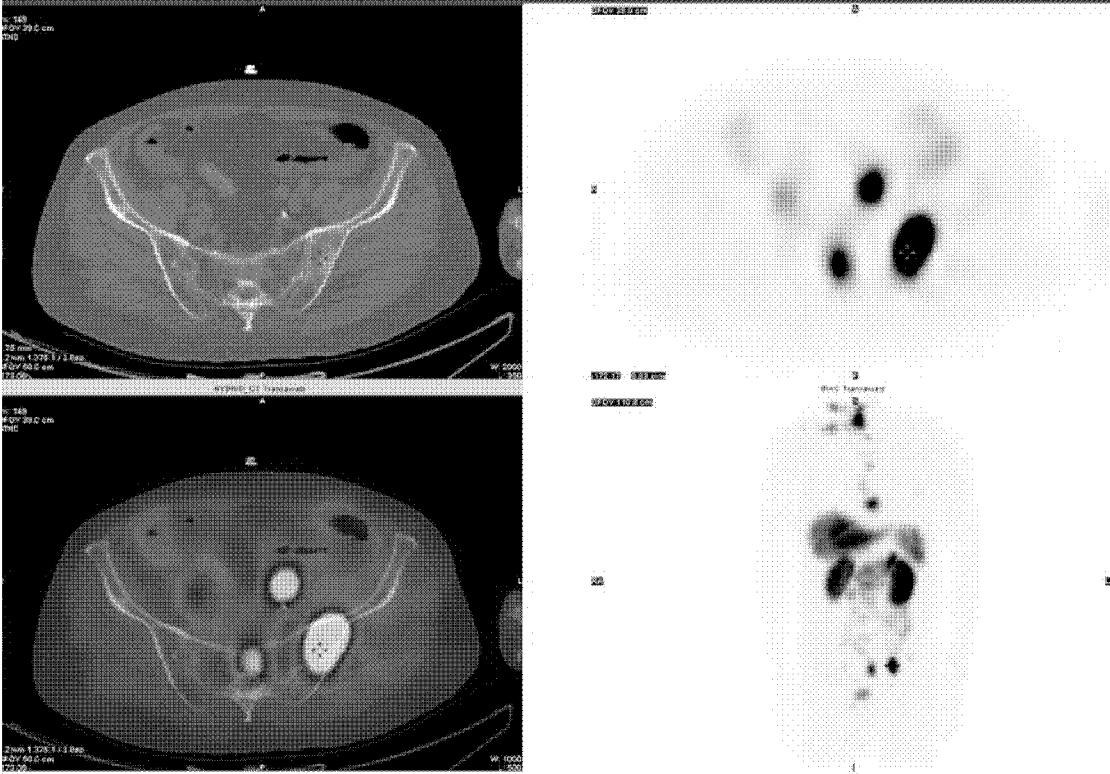


图 17

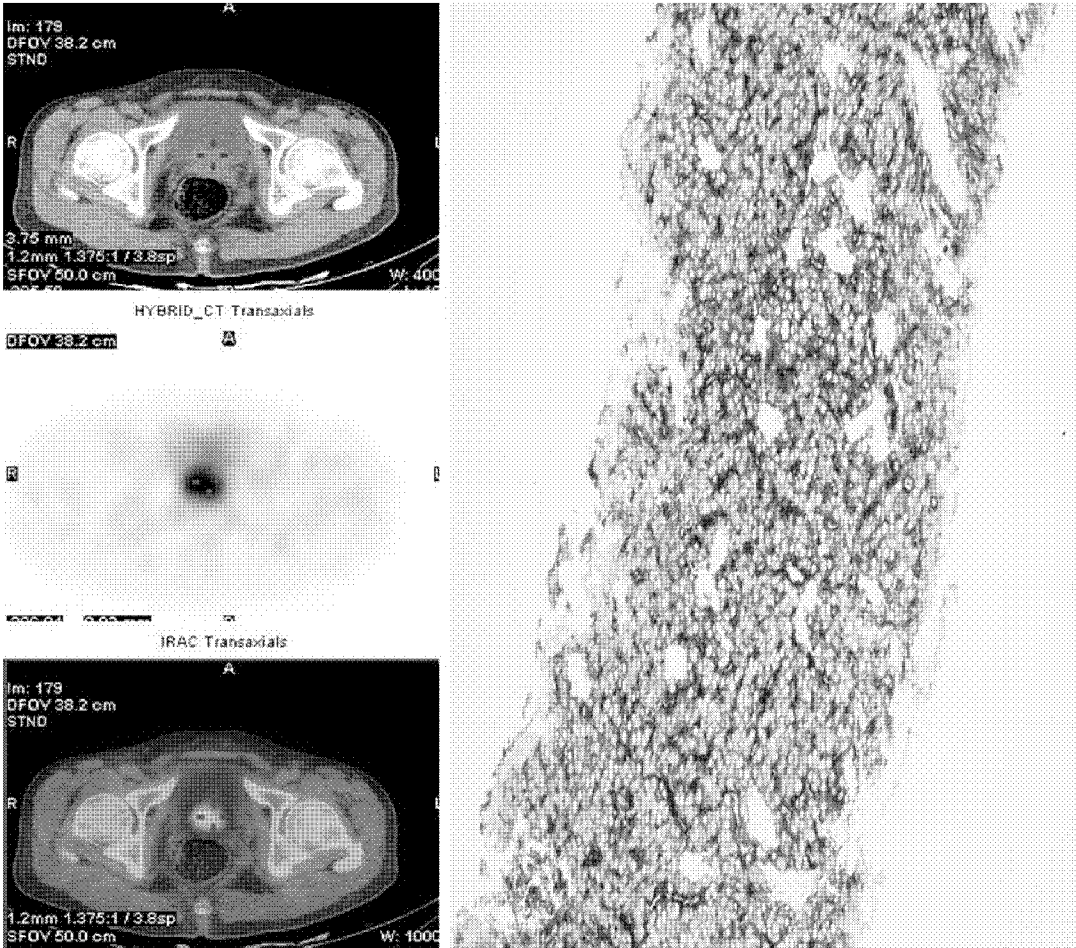


图 18

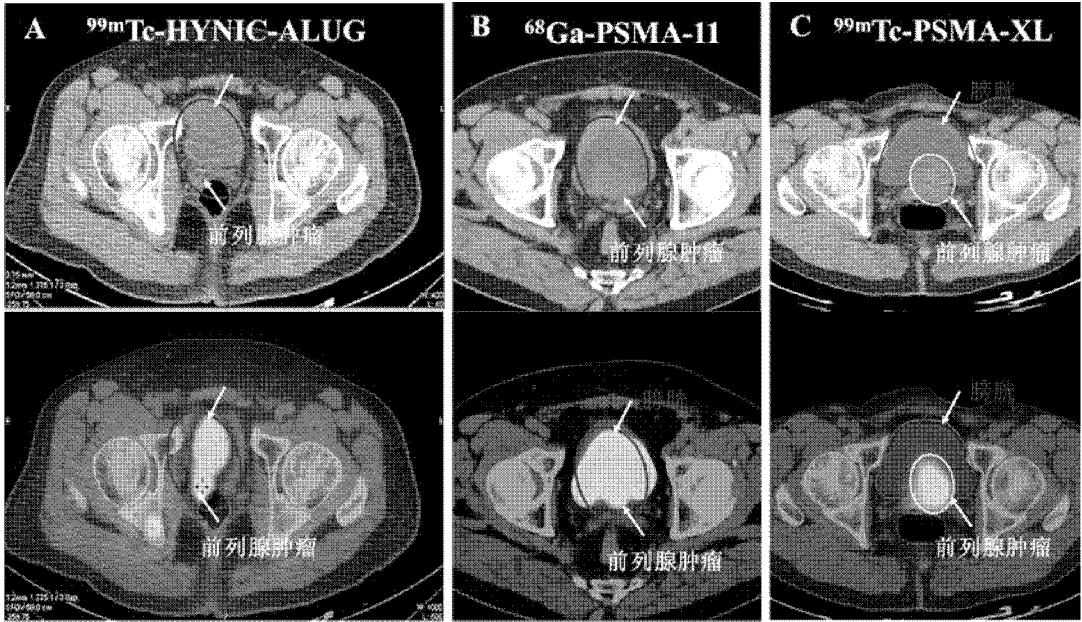


图 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/086783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 5/072(2006.01)i; C07K 5/037(2006.01)i; C07D 213/82(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07F 13/00(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 51/08(2006.01)i; A61K 49/04(2006.01)i; A61K 49/00(2006.01)i; A61K 38/05(2006.01)i; A61K 38/07(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; A61K 103/10(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)

C07K; C07D; C07F; 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)

CNKI; CNABS; CNTXT; DWPI; SIPOABS; USTXT; WOTXT; EPTXT; ISI Web of Knowledge; STNext: 宋少莉; 复旦大学附属肿瘤医院; 前列腺特异性膜抗原; 同位素; 放射性; 前列腺癌; 成像; PSMA; isotopes; radioactivity; prostate cancer; PCa

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 111253465 A (FUDAN UNIVERSITY SHANGHAI CANCER CENTER) 09 June 2020 (2020-06-09) claims 1-13	1-18
PX	CN 111777663 A (FUDAN UNIVERSITY SHANGHAI CANCER CENTER) 16 October 2020 (2020-10-16) claims 1-18	1-18
Y	CN 108026144 A (GERMAN CANCER RESEARCH CENTER et al.) 11 May 2018 (2018-05-11) claims 1-3, 4-11	1-18
Y	CN 109641924 A (INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES) 16 April 2019 (2019-04-16) claims 1-2, description paragraphs 0001, 0015, 0009, 0010, 0018	1-18
Y	FLORES, G.F.et al. "Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc-based SPECT;" <i>Nuclear Medicine and Biology</i> ; Vol. 48, 31 December 2017 (2017-12-31), pages 36-44; abstract, page 37 left-hand column 2.1. Synthesis of HYNIC-iPSMA, Fig 1.	1-18



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

24 June 2021

Date of mailing of the international search report

16 July 2021

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/086783**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019175405 A1 (UNIV. KOELN) 19 September 2019 (2019-09-19) claims 1-14	1-18
A	CN 109982722 A (ABX ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS GMBH) 05 July 2019 (2019-07-05) claims 1-18	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/086783

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111253465	A	09 June 2020	CN	111777663	A	16 October 2020
CN	111777663	A	16 October 2020	CN	111253465	A	09 June 2020
CN	108026144	A	11 May 2018	CL	2018000604	A1	29 March 2019
				JP	2018531243	A	25 October 2018
				GE	P20207106	B	11 May 2020
				AU	2016333334	B2	25 July 2019
				EP	3356385	A1	08 August 2018
				TN	2018000089	A1	08 July 2019
				EA	201890282	A1	28 September 2018
				US	10815200	B2	27 October 2020
				NZ	739770	A	26 July 2019
				MX	2018004050	A	01 August 2018
				CU	20180030	A7	06 August 2018
				US	2018194729	A1	12 July 2018
				RS	61394	B1	26 February 2021
				KR	20180058822	A	01 June 2018
				BR	112018005899	A2	16 October 2018
				DK	3356385	T3	15 February 2021
				PE	20181350	A1	22 August 2018
				CO	2018003726	A2	19 July 2018
				CA	2996330	A1	06 April 2017
				US	2021053922	A1	25 February 2021
				EP	3356385	B1	11 November 2020
				LT	3356385	T	25 February 2021
				AU	2016333334	A1	08 March 2018
				JP	6824971	B2	03 February 2021
				WO	2017054907	A1	06 April 2017
				IL	258378	D0	31 May 2018
				ZA	201801024	B	26 June 2019
				PH	12018500701	A1	15 October 2018
CN	109641924	A	16 April 2019	WO	2017222362	A1	28 December 2017
				CA	3059545	A1	28 December 2017
				US	2019343970	A1	14 November 2019
				EP	3486249	A1	22 May 2019
				US	10918745	B2	16 February 2021
				EP	3486249	A4	11 March 2020
				MX	2016008466	A	25 December 2017
				BR	112018076593	A2	16 April 2019
				EA	201892668	A1	31 October 2019
WO	2019175405	A1	19 September 2019	EP	3765097	A1	20 January 2021
				US	2021032206	A1	04 February 2021
CN	109982722	A	05 July 2019	BR	112019022760	A2	12 May 2020
				JP	2019535727	A	12 December 2019
				WO	2018091043	A1	24 May 2018
				AU	2017359864	A1	16 May 2019
				US	2019263756	A1	29 August 2019
				DE	102016122273	B4	21 June 2018
				IL	266683	D0	31 July 2019
				DE	102016122273	A1	24 May 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/086783

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 3044102 A1	24 May 2018
		US 2020165204 A1	28 May 2020
		AU 2017359864 B2	22 October 2020
		KR 20190070945 A	21 June 2019
		US 10759760 B2	01 September 2020
		EP 3481437 A1	15 May 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/086783

A. 主题的分类

C07K 5/072(2006.01)i; C07K 5/037(2006.01)i; C07D 213/82(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i;
C07F 13/00(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 51/08(2006.01)i; A61K 49/04(2006.01)i;
A61K 49/00(2006.01)i; A61K 38/05(2006.01)i; A61K 38/07(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P
35/04(2006.01)i; A61K 103/10(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)

C07K; C07D; C07F; 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))

CNKI;CNABS;CNTXT;DWPI;SIPOABS;USTXT;WOTXT;EPTXT;ISI Web of Knowledge;STNext:宋少莉;复旦大学附属肿瘤医院;前列腺特异性膜抗原;同位素;放射性;前列腺癌;成像; PSMA;isotopes;radioactivity;prostate cancer;PCa

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	CN 111253465 A (复旦大学附属肿瘤医院) 2020年 6月 9日 (2020 - 06 - 09) 权利要求1-13	1-18
PX	CN 111777663 A (复旦大学附属肿瘤医院) 2020年 10月 16日 (2020 - 10 - 16) 权利要求1-18	1-18
Y	CN 108026144 A (德国癌症研究中心等) 2018年 5月 11日 (2018 - 05 - 11) 权利要求1-3, 4-11	1-18
Y	CN 109641924 A (国家核研究所) 2019年 4月 16日 (2019 - 04 - 16) 权利要求1-2, 说明书第0001, 0015, 0009, 0010, 0018段	1-18
Y	FLORES, G.F.et al. "Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc-based SPECT; " Nuclear Medicine and Biology; , 第48卷, 2017年 12月 31日 (2017 - 12 - 31), 第36-44页; 摘要, 37页左栏2.1. Synthesis of HYNIC-iPSMA, Fig 1.	1-18
A	W0 2019175405 A1 (UNIV. KOELN) 2019年 9月 19日 (2019 - 09 - 19) 权利要求1-14	1-18

☒ 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

2021年 6月 24日

国际检索报告邮寄日期

2021年 7月 16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

授权官员

吴铁生

电话号码 (86) 10-53961870

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 109982722 A (ABX高级生化化合物有限公司) 2019年 7月 5日 (2019 - 07 - 05) 权利要求1-18	1-18

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/086783

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	111253465	A	2020年 6月 9日	CN	111777663	A	2020年 10月 16日
CN	111777663	A	2020年 10月 16日	CN	111253465	A	2020年 6月 9日
CN	108026144	A	2018年 5月 11日	CL	2018000604	A1	2019年 3月 29日
				JP	2018531243	A	2018年 10月 25日
				GE	P20207106	B	2020年 5月 11日
				AU	2016333334	B2	2019年 7月 25日
				EP	3356385	A1	2018年 8月 8日
				TN	2018000089	A1	2019年 7月 8日
				EA	201890282	A1	2018年 9月 28日
				US	10815200	B2	2020年 10月 27日
				NZ	739770	A	2019年 7月 26日
				MX	2018004050	A	2018年 8月 1日
				CU	20180030	A7	2018年 8月 6日
				US	2018194729	A1	2018年 7月 12日
				RS	61394	B1	2021年 2月 26日
				KR	20180058822	A	2018年 6月 1日
				BR	112018005899	A2	2018年 10月 16日
				DK	3356385	T3	2021年 2月 15日
				PE	20181350	A1	2018年 8月 22日
				CO	2018003726	A2	2018年 7月 19日
				CA	2996330	A1	2017年 4月 6日
				US	2021053922	A1	2021年 2月 25日
				EP	3356385	B1	2020年 11月 11日
				LT	3356385	T	2021年 2月 25日
				AU	2016333334	A1	2018年 3月 8日
				JP	6824971	B2	2021年 2月 3日
				WO	2017054907	A1	2017年 4月 6日
				IL	258378	D0	2018年 5月 31日
				ZA	201801024	B	2019年 6月 26日
				PH	12018500701	A1	2018年 10月 15日
CN	109641924	A	2019年 4月 16日	WO	2017222362	A1	2017年 12月 28日
				CA	3059545	A1	2017年 12月 28日
				US	2019343970	A1	2019年 11月 14日
				EP	3486249	A1	2019年 5月 22日
				US	10918745	B2	2021年 2月 16日
				EP	3486249	A4	2020年 3月 11日
				MX	2016008466	A	2017年 12月 25日
				BR	112018076593	A2	2019年 4月 16日
				EA	201892668	A1	2019年 10月 31日
WO	2019175405	A1	2019年 9月 19日	EP	3765097	A1	2021年 1月 20日
				US	2021032206	A1	2021年 2月 4日
CN	109982722	A	2019年 7月 5日	BR	112019022760	A2	2020年 5月 12日
				JP	2019535727	A	2019年 12月 12日
				WO	2018091043	A1	2018年 5月 24日
				AU	2017359864	A1	2019年 5月 16日
				US	2019263756	A1	2019年 8月 29日
				DE	102016122273	B4	2018年 6月 21日
				IL	266683	D0	2019年 7月 31日
				DE	102016122273	A1	2018年 5月 24日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/086783

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)
		CA 3044102 A1	2018年 5月 24日
		US 2020165204 A1	2020年 5月 28日
		AU 2017359864 B2	2020年 10月 22日
		KR 20190070945 A	2019年 6月 21日
		US 10759760 B2	2020年 9月 1日
		EP 3481437 A1	2019年 5月 15日