

丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于包括但不限于前列腺癌诊疗技术领域，具体涉及一种具有肿瘤高摄取长滞留的前列腺特异性膜抗原(PSMA)靶向化合物的化合物及其核素标记的疾病诊疗探针。

背景技术

前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 在正常组织仅有少量表达，在约 90% 的前列腺癌病灶中呈过度表达(高于参考值 100~1000 倍)，并且 PSMA 在病灶中的表达水平与肿瘤侵袭性和恶性程度密切相关，因此准确评价病灶 PSMA 的表达情况，对前列腺癌的诊断、分期、疗效评价、进展及预后评估均有重要意义。目前，PSMA 显像已经成为前列腺癌患者不可或缺的影像学检查手段。此外，PSMA 在其它肿瘤中也可出现高表达，如肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、膀胱癌、脑肿瘤、甲状腺癌、腺样囊性癌等，其在前列腺癌之外的肿瘤诊疗中有很好的应用潜力。

靶向 PSMA 的放射性配体治疗 (Radioligand Therapy, RLT) 是转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC) 重要的治疗方式之一，¹⁷⁷Lu-PSMA-617 是 RLT 最常用的核素治疗药物。2021 年 9 月，诺华 (Novartis) 公布了 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗 PSMA 阳性 mCRPC 患者 III 期 VISION 临床试验结果。研究显示，与最佳标准治疗 (standards of care, SOC) 相比，¹⁷⁷Lu-PSMA-617 联合 SOC 显著提高了 mCRPC 患者的中位放射学无进展生存期 (8.7 个月 vs. 3.4 个月) 和中位总生存期 (15.3 个月 vs. 11.3 个月)。2022 年 3 月 23 日，Pluvicto (lutetiumLu-177 vipivotide tetraxetan, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617) 获 FDA 批准，用于治疗 PSMA 阳性、既往接受过雄激素受体抑制剂和紫杉烷类化疗的 mCRPC 成人患者。然而，值得注意的是尽管 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 在治疗 mCRPC 患者取得了一定的进展，但仍有相当一部分前列腺癌患者治疗效果不佳。且在治疗方面，由于 PSMA-617 等作为小分子多肽导致快速代谢和洗脱导致肿瘤部位有效剂量较低、保留时间过短，需要使用高剂量或更频繁的给药方式以满足治疗需求，增加了不良反应的可能性，并造成沉重的经济、社会负担。因此，优化分子探针的药代动力学，提高 Lu-177 等放射性核素的利用率，降低核素使用剂量，是一体化核素诊疗发展的重要方向之一。为此，本研究提出了基于丹磺酰胺类化合物为核心大大提高了 PSMA 类探针在肿瘤部位的摄取和滞留，对基于 PSMA 的诊疗一体化的临床应用具有重大意义。

发明内容

基于上述背景，本发明的首要目的在于开发以丹磺酰胺为核心的新型提高肿瘤摄取延长肿瘤滞留的前列腺特异性膜抗原靶向化合物。本发明能够克服小分子 PSMA 靶向探针代谢过快以及靶器官保留时间过短的缺陷，改善靶向 PSMA 核素治疗和显像效果，具有在临床上推广应用的潜力。

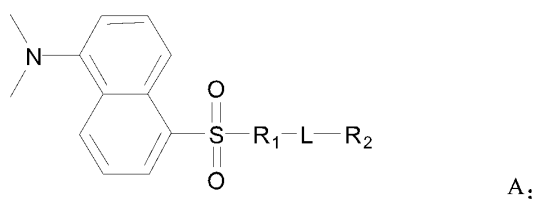
本发明的另一个目的在于提供一系列放射性标记的具有肿瘤高摄取长滞留的前列腺特异性膜抗原靶向配合物。

本发明的另一目的在于提供所述放射性标记的具有肿瘤高摄取长滞留的前列腺特异性膜抗原靶向配合物的制备方法。

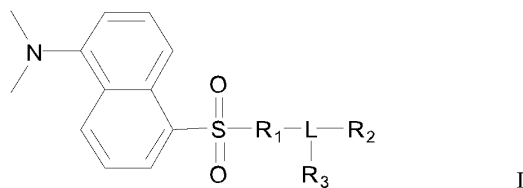
本发明的再一目的是提供所述的配合物在靶向前列腺癌核素显像和治疗中的应用。

实现本发明上述首要目的技术方案有以下配体合成和放射性标记两个方面。

第一方面，本发明提供一种具有肿瘤高摄取长滞留的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物，其分子结构是由连接基团 L 将丹磺酰胺类化合物和 PSMA 靶向化合物连接在一起构成，其结构如下式 A 所示：

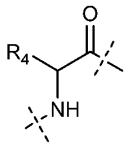


或者，其分子结构是由连接基团 L 将丹磺酰胺类化合物、PSMA 靶向化合物和核素螯合基团连接在一起构成，其结构如下式 I 所示：

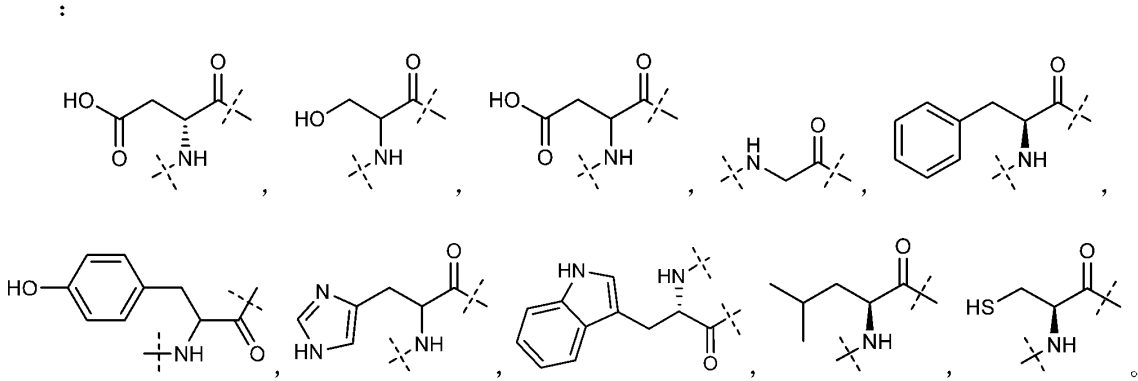


其中：

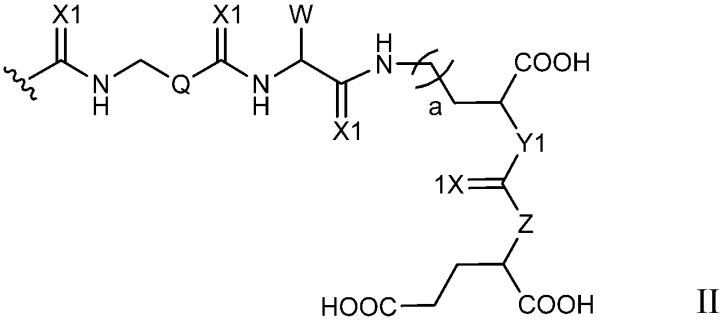
L 为 $-(X)_n-(CH_2)_m-(Y)_q-$ ，其中 n 是 0 至 10 的整数(优选 0-5 的整数)，X 和 Y 独立的选自赖氨酸、谷氨酸或者含有赖氨酸或谷氨酸的衍生结构，m 是 0 至 20 的整数(优选 0-10 的整数)，q 是 0 至 6 的整数(优选 0-3 的整数)，其中每个 CH_2 可以单独地用 $-OCH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 或 $-(CO)-NH-$ 替换



R₁ 为氨基酸类似物, 包括 L 型氨基酸和 D 型氨基酸及其衍生物, 其中 R₄ 包括但不限于: (CH₂)_r-芳基、(CH₂)_r-杂芳基、(CH₂)_r-COOH、(CH₂)_r-NH₂、(CH₂)_r-OH、(CH₂)_r-SH、(CH₂)_r-萘甲基、(CH₂)_r-吡啶基、(CH₂)_r-苯并噻唑基, 其中 r 是 0 至 10 的整数 (例如可以是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)。优选的方案中, R₁ 具体可以是以下结构



R₂ 来自前列腺特异性膜抗原靶向化合物, 如式 II 所示:



其中:

a 是 0 至 20 的整数(优选 0-10 的整数)

不同位置的 X1 结构相同或不同, 独立地选自 O、N、S 或 P;

Y1 为 O、S、NH;

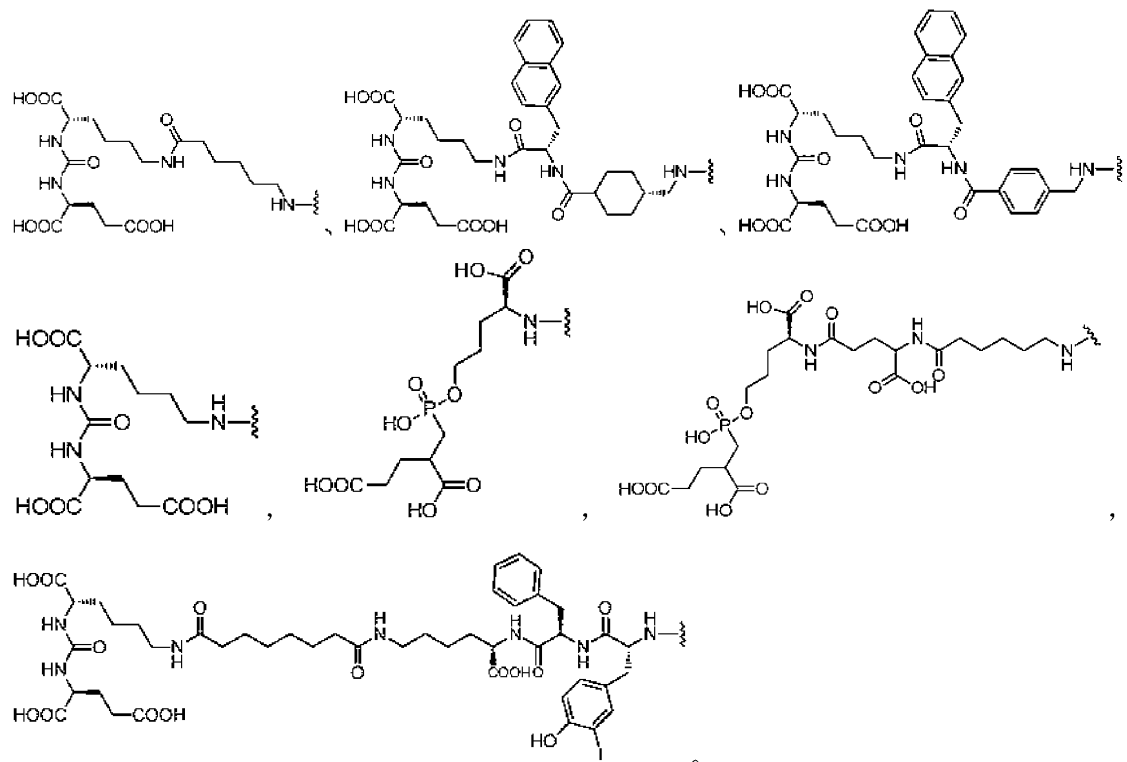
Z 为 O、S、NH;

Q 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基芳基和环烷基, 优选自取代或无取代的 C₅-C₁₄ 芳基、取代或未取代的 C₅-C₁₄-烷基芳基或取代或未取代的 C₅-C₁₄ 环烷基;

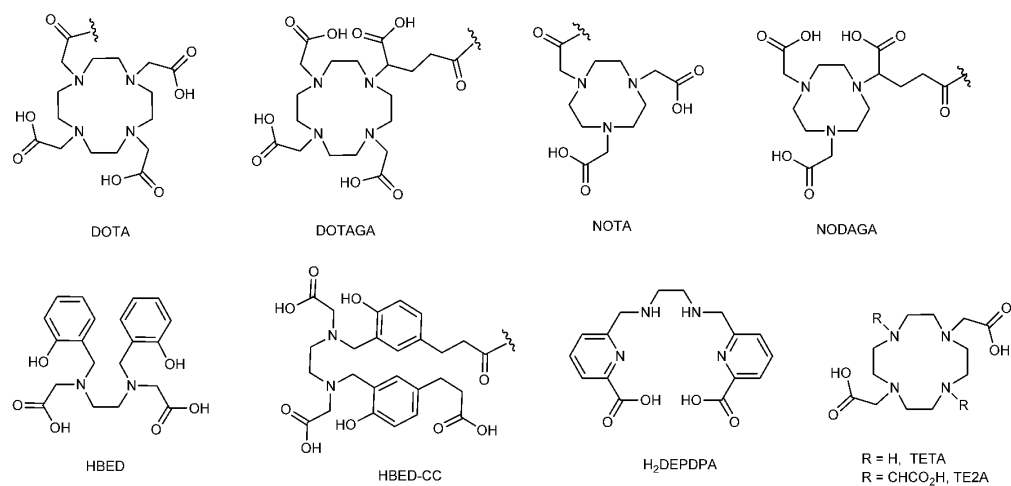
W 选自-(CH₂)_b-芳基或-(CH₂)_b-杂芳基, 其中 b 是 0-10 的整数, (具体可以是 0、1、2、3、

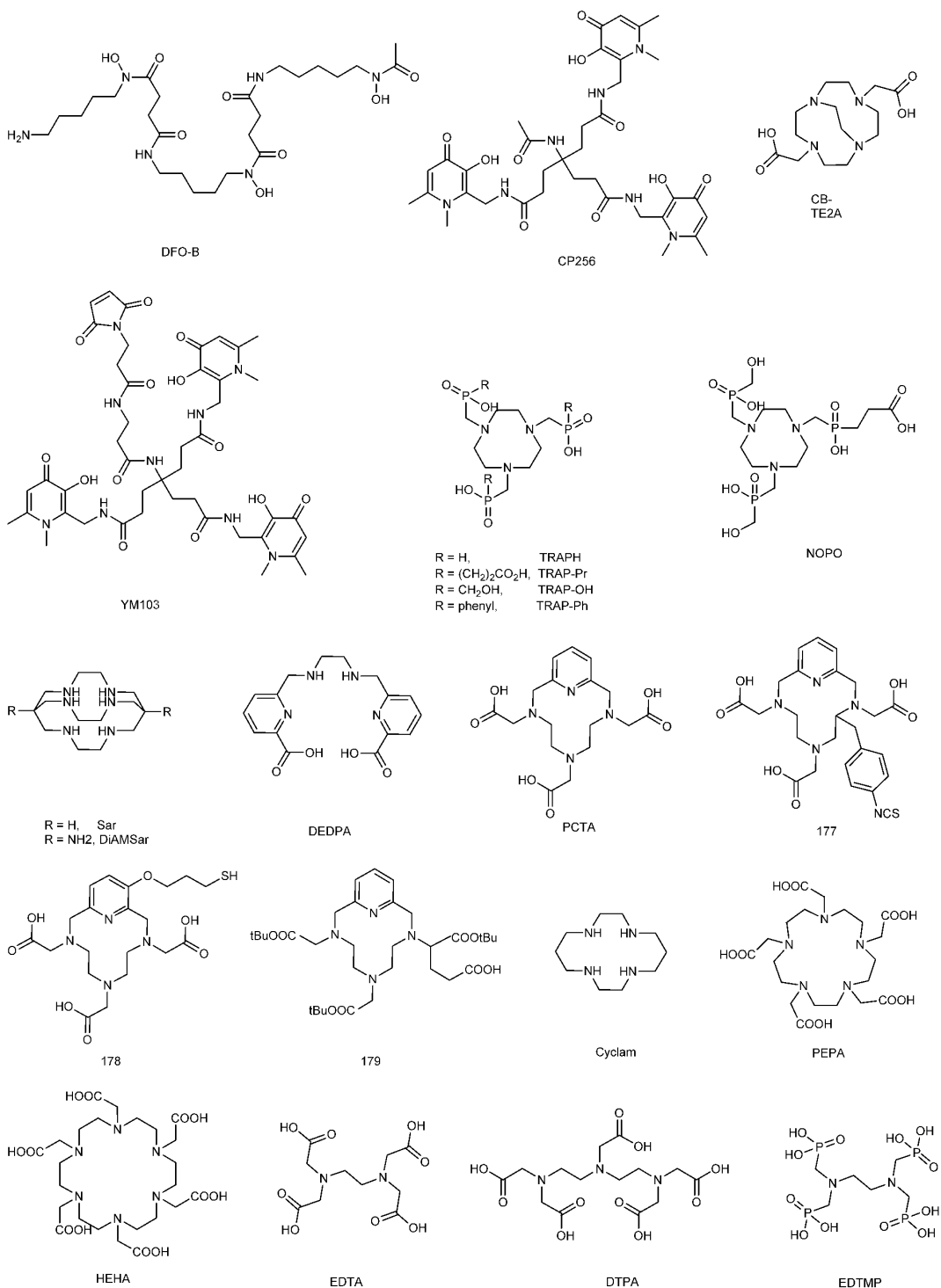
4、5、6、7、8、9或10)。

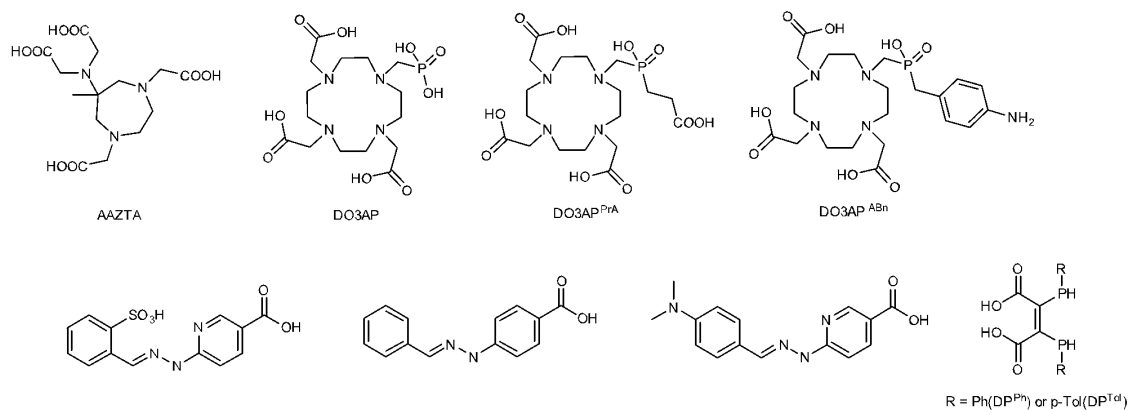
其中 R_2 来自前列腺特异性膜抗原靶向化合物优选但不限于以下结构



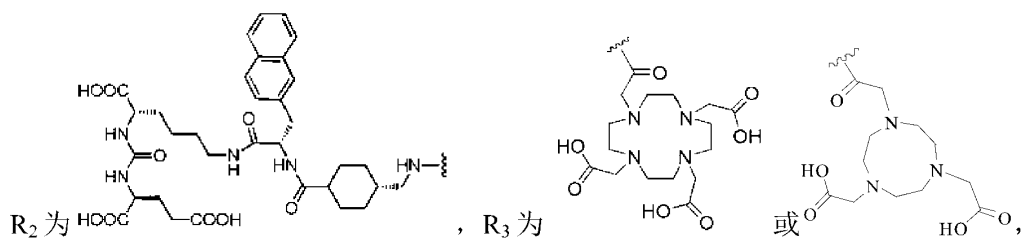
R_3 是核素螯合基团，包括但不限于以下结构或来自以下结构：



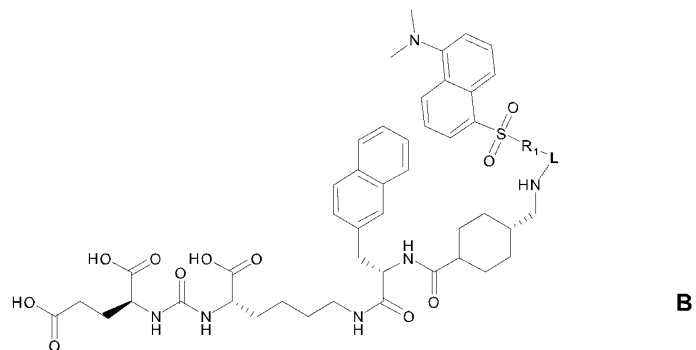




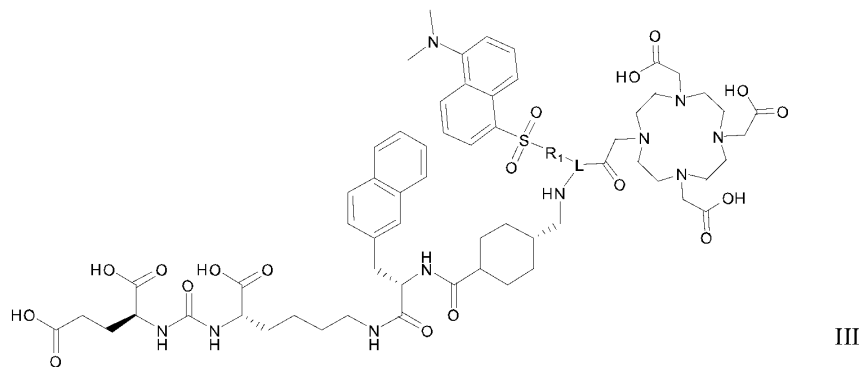
本发明优选的方案中，所述的

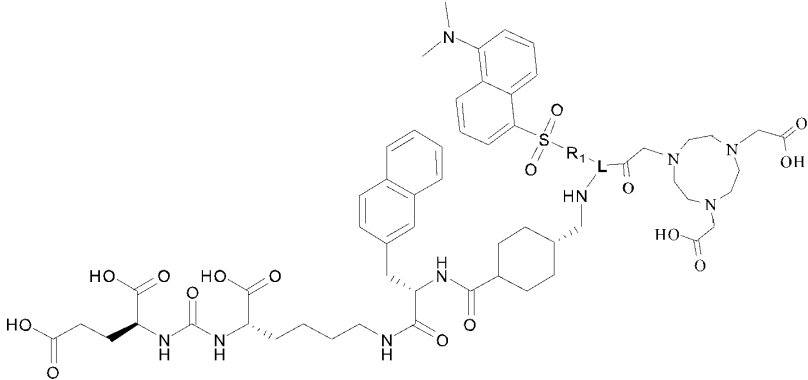


即所述式 A 化合物结构如式 B 所示：



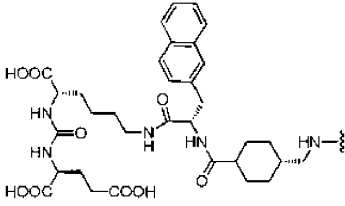
所述式 I 化合物结构如下式 III 或式 III-1 所示：

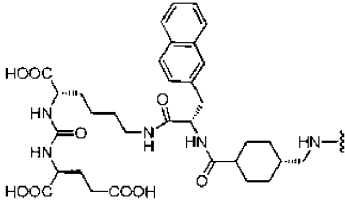


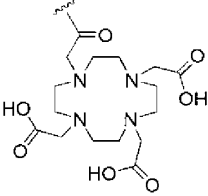


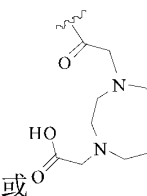
此时 L 选自：

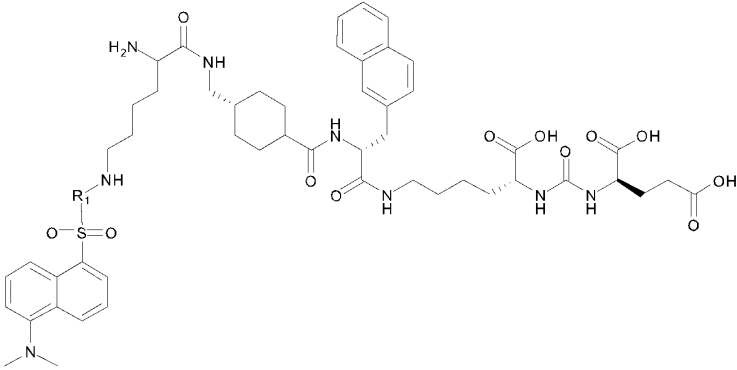
Lys、-Lys-(CO)-CH₂-(CO)-NH-CH₂-(CO)-、-Lys-(CO)-CH₂-(OCH₂CH₂)-O-CH₂(CO)-NH-CH₂-(CO)、-Lys-(CO)-CH₂-(OCH₂CH₂)₃-O-CH₂(CO)-NH-CH₂-(CO)、-(CO)-CH₂-(CO)-Lys-、-(CO)-(OCH₂CH₂)-O-CH₂(CO)-Lys-或-(CO)-CH₂-(OCH₂CH₂)₃-O-CH₂(CO)-Lys-。



本发明更优选的方案中，所述的 R₂ 为 ，R₃ 为

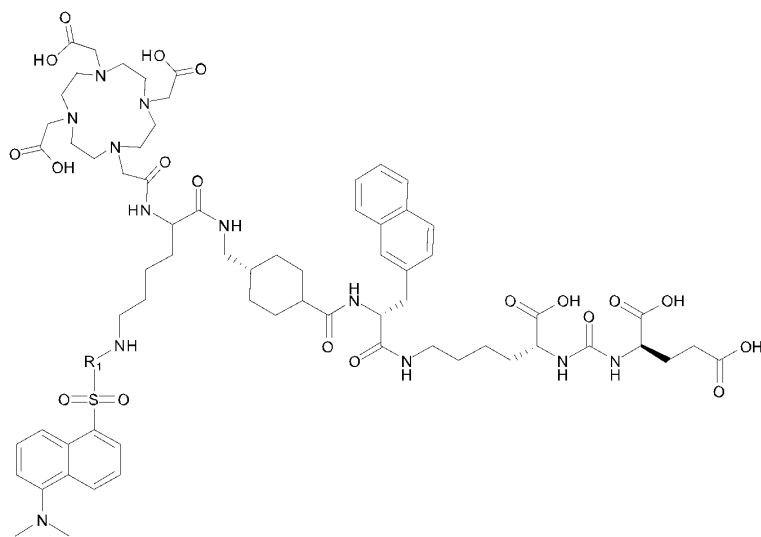


或 ，L 为 Lys，即所述式 A 化合物结构如式 C 所示；

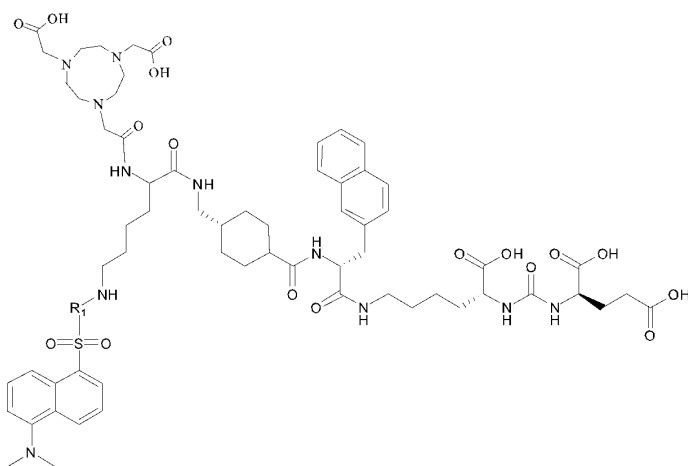


C;

所述式 I 化合物结构如下式 IV 或式 IV'所示：

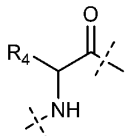


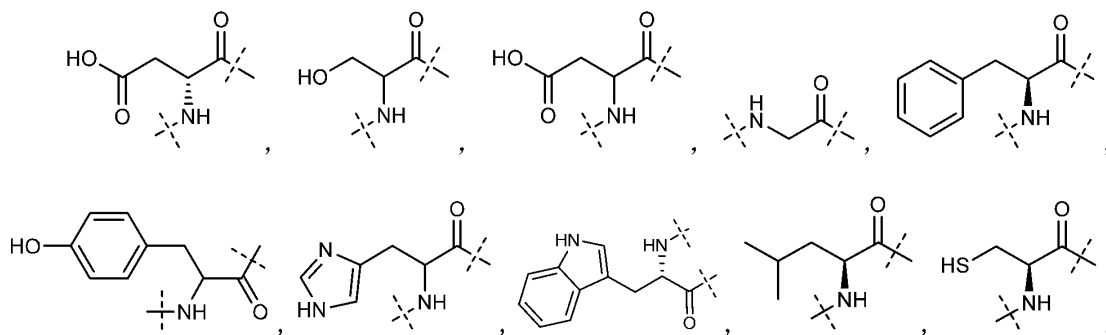
IV



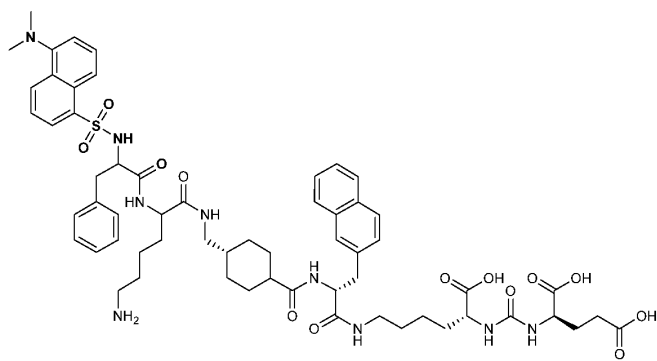
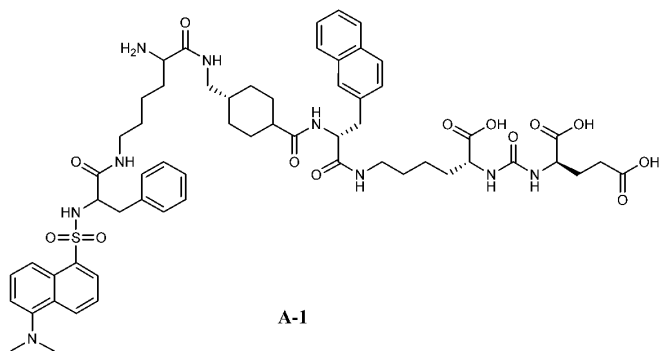
IV';

上述式 B、C、III、III-1、IV 和 IV' 中的 R_1 为氨基酸类似物，包括 L 型氨基酸和 D 型氨

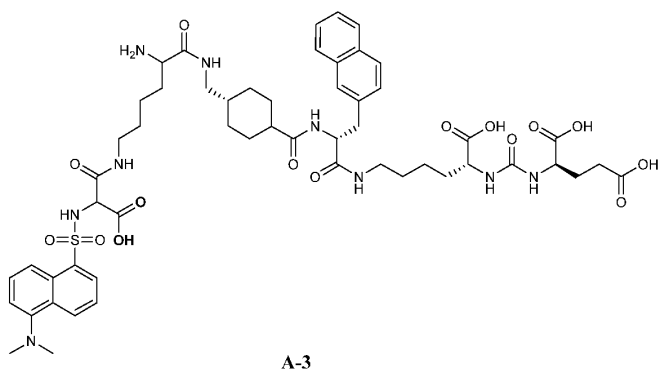
基酸及其衍生物 , 其中 R_4 包括但不限于: $(CH_2)_r$ -芳基、 $(CH_2)_r$ -杂芳基、 $(CH_2)_r$ -COOH、 $(CH_2)_r$ -NH₂、 $(CH_2)_r$ -OH、 $(CH_2)_r$ -SH、 $(CH_2)_r$ -萘甲基、 $(CH_2)_r$ -吡啶基、 $(CH_2)_r$ -苯并噻唑基，其中 r 是 0 至 10 的整数（例如可以是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10）。优选的方案中， R_1 具体可以是以下结构：



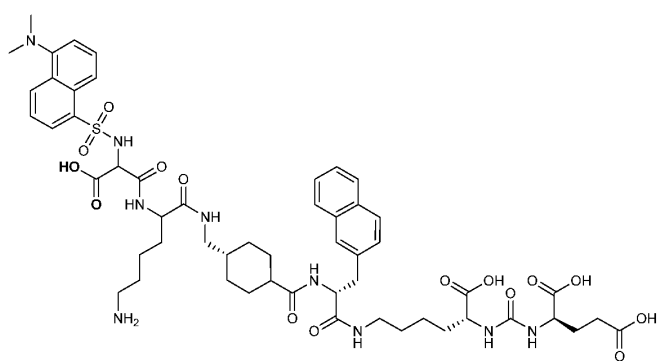
本发明进一步优选的方案中，所述的式 A 化合物结构可以是以下式 A-1 至式 A-12 所示的任意一种：



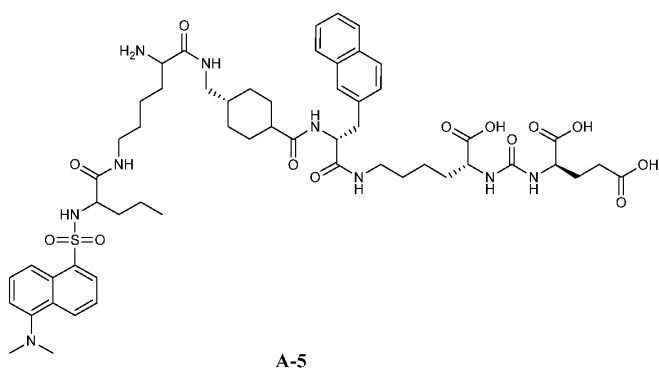
A-2



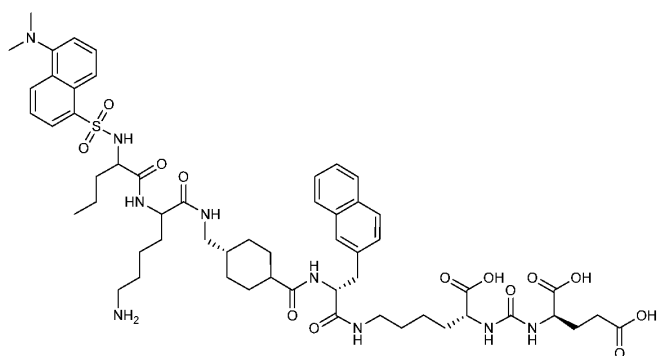
A-3



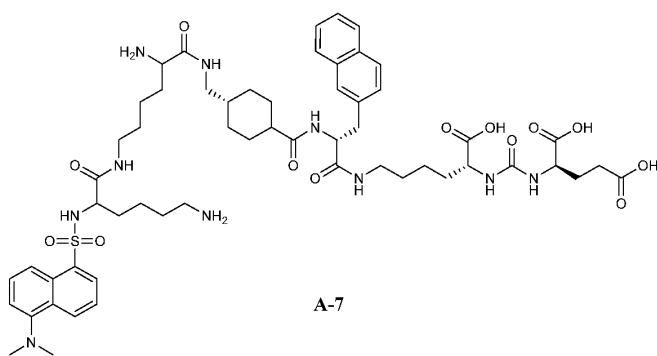
A-4



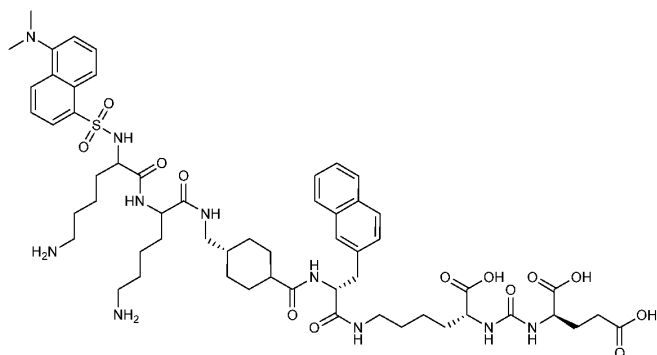
A-5



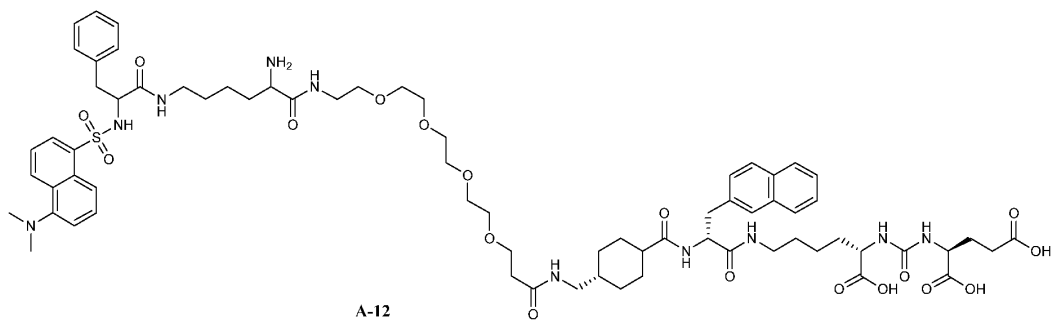
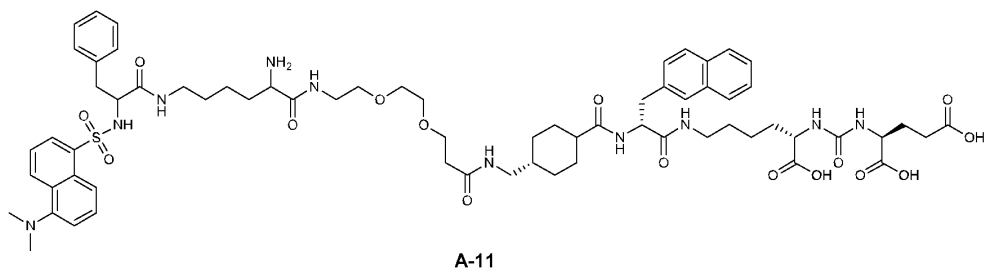
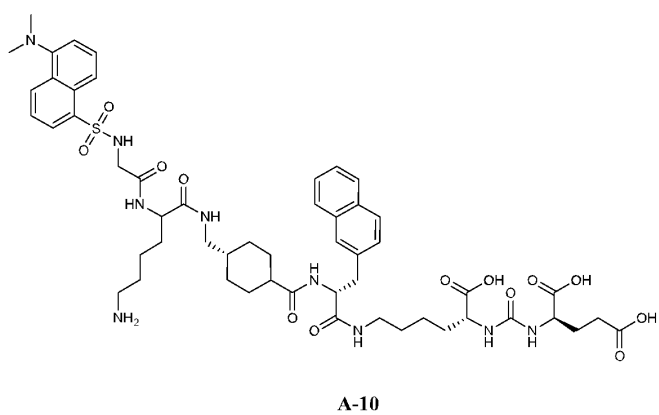
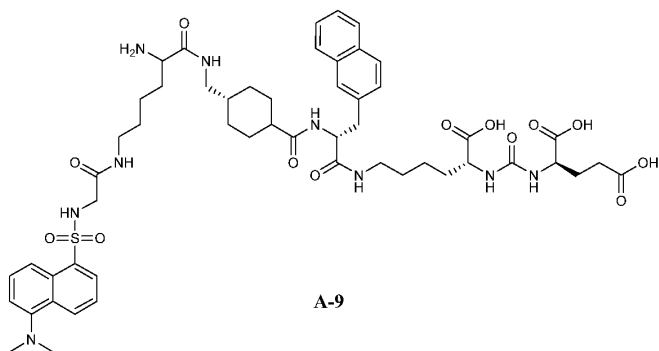
A-6



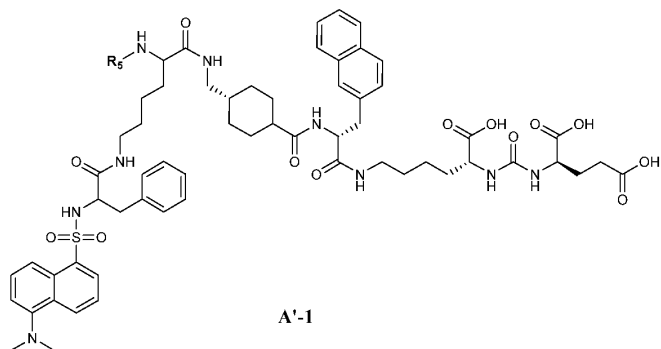
A-7



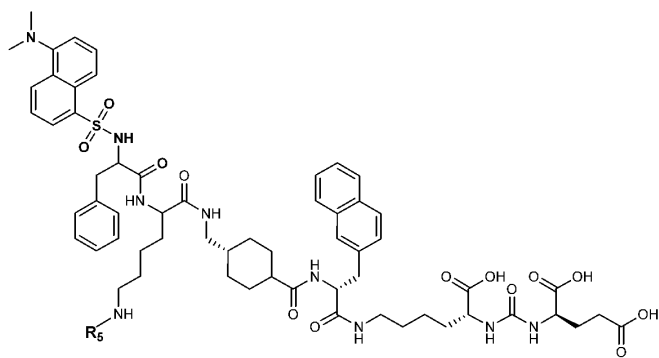
A-8



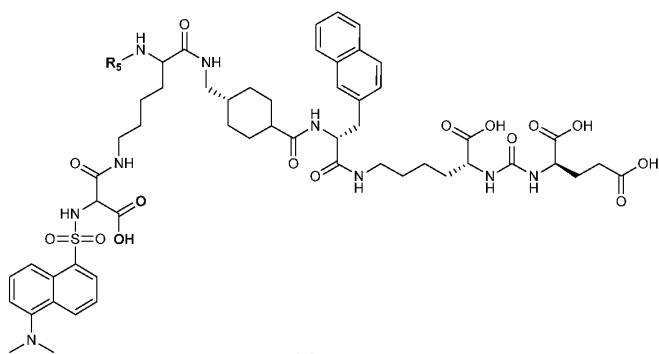
本发明进一步还提供了一种式 A'-1 至式 A'-12 所示的任意结构化合物一种:



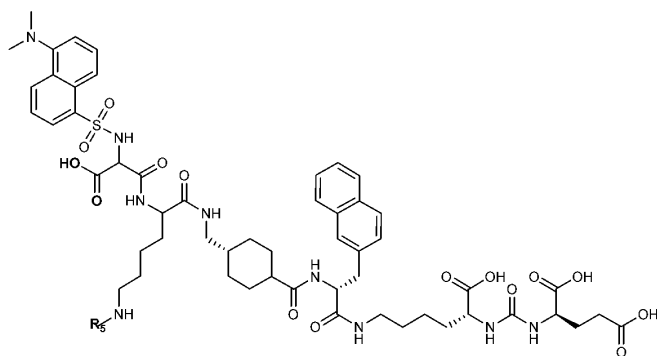
A'-1



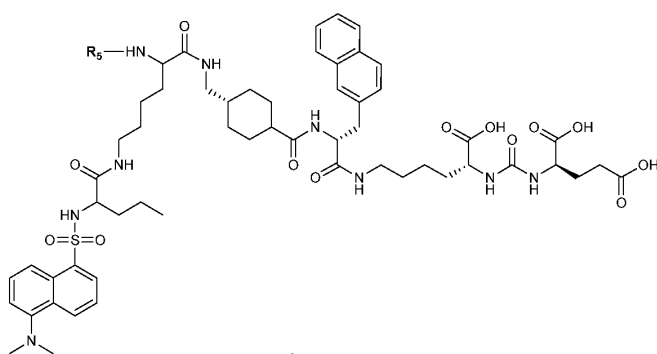
A'-2



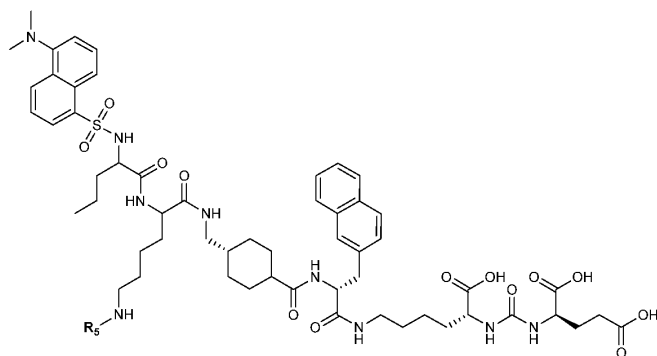
A'-3



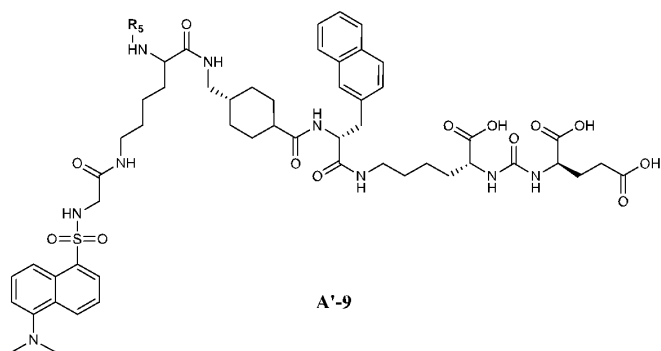
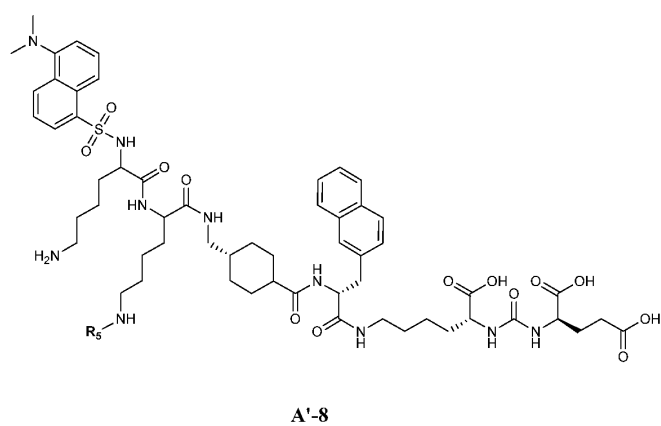
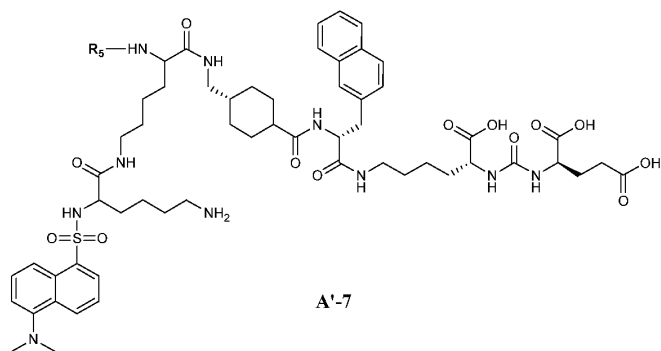
A'-4

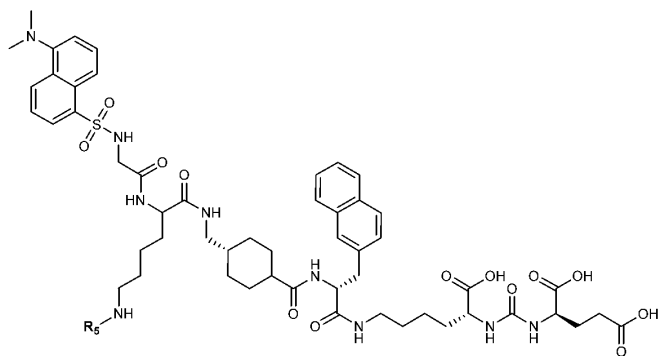


A'-5

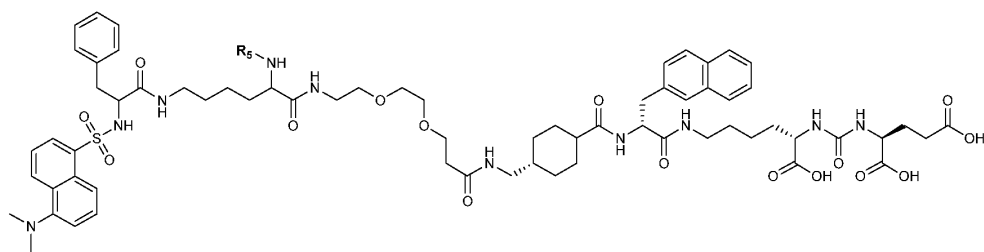


A'-6

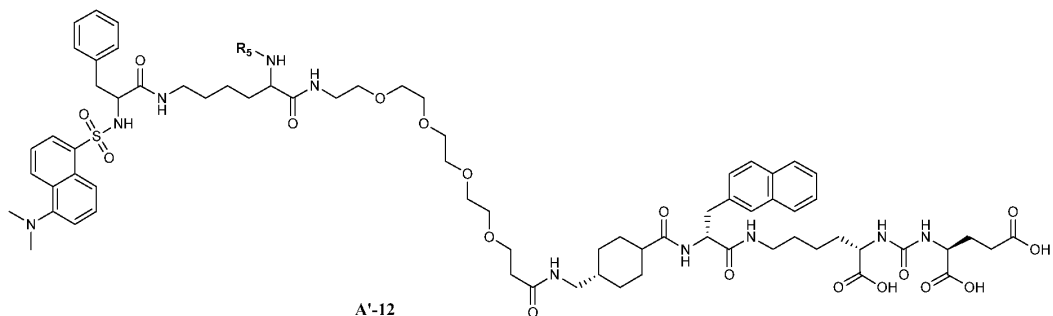




A'-10

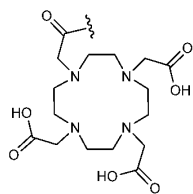


A'-11

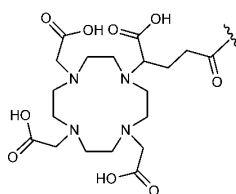


A'-12

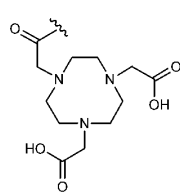
R_5 是核素螯合基团，选自以下任意一种结构：



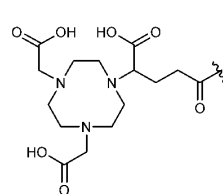
DOTA



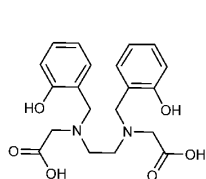
DOTAGA



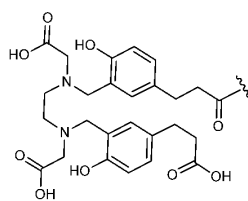
NOTA



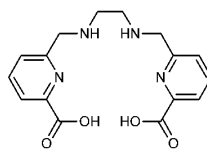
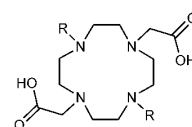
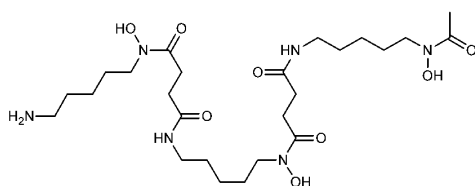
NODAGA



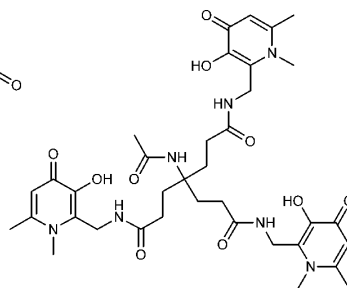
HBED



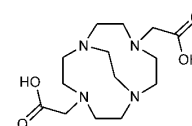
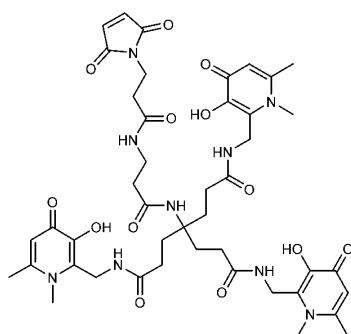
HBED-CC

H₂DEPDPAR = H, TETA
R = CHCO₂H, TE2A

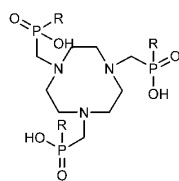
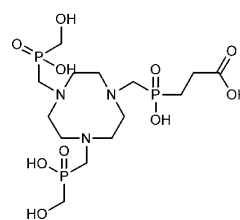
DFO-B



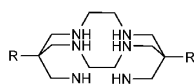
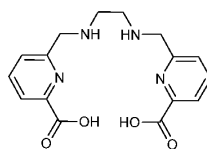
CP256

CB-
TE2A

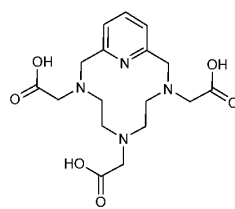
YM103

R = H, TRAPH
R = (CH₂)₂CO₂H, TRAP-Pr
R = CH₂OH, TRAP-OH
R = phenyl, TRAP-Ph

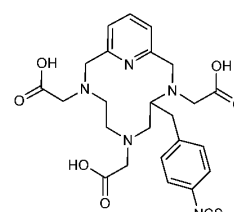
NOPO

R = H, Sar
R = NH₂, DiAMSar

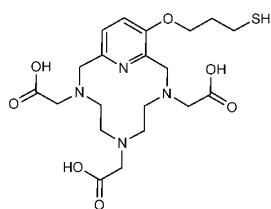
DEDPA



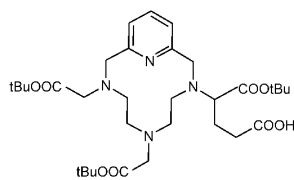
PCTA



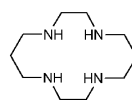
177



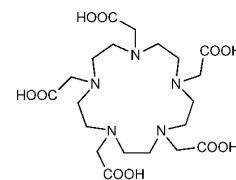
178



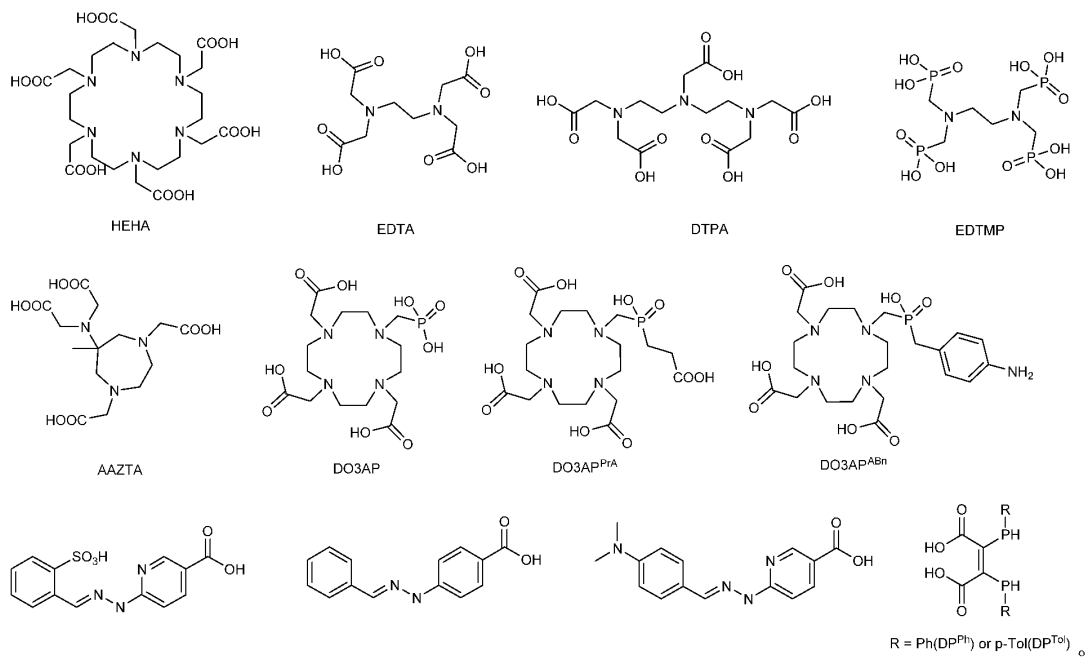
179



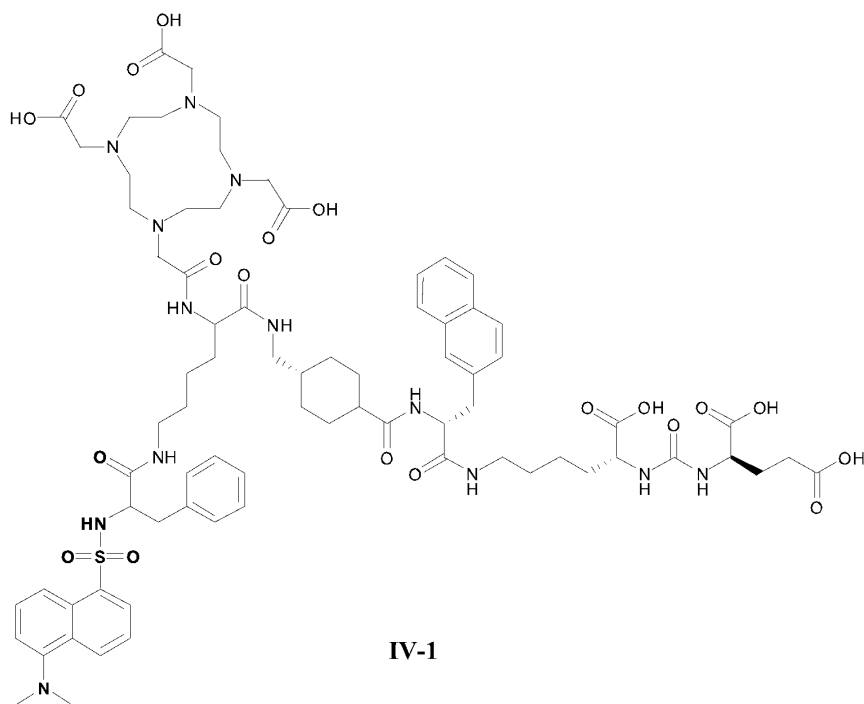
Cyclam

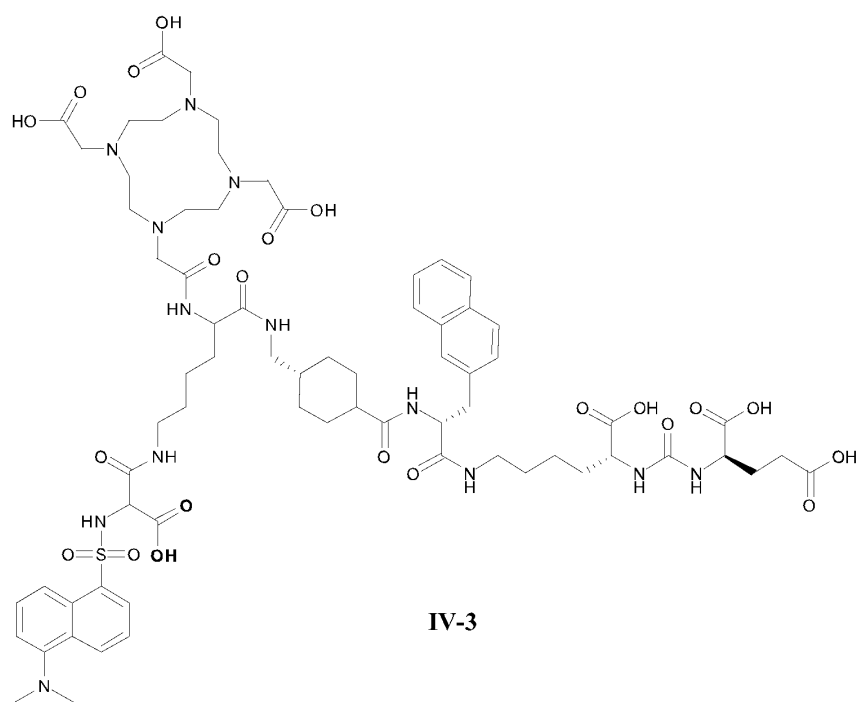
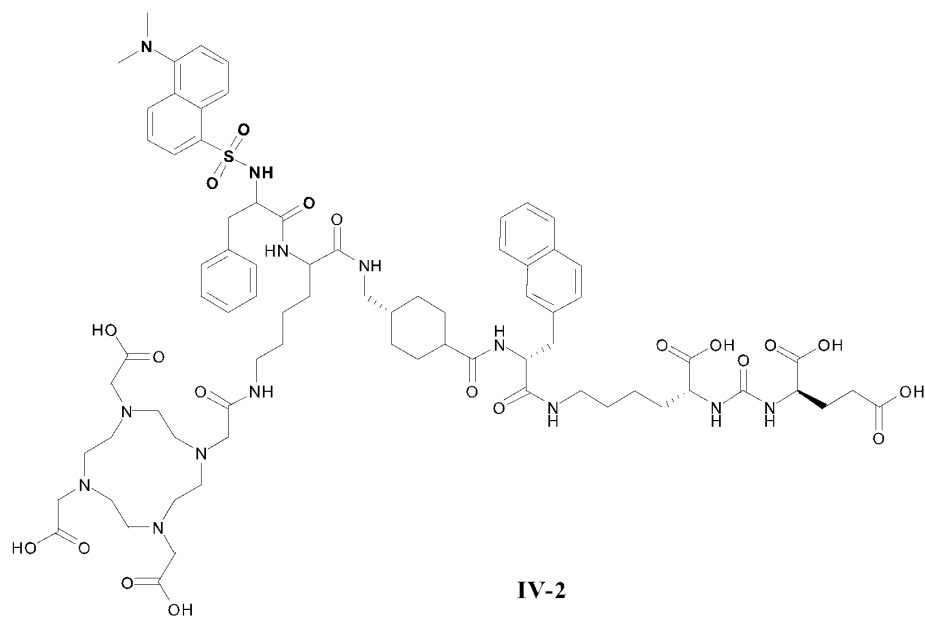


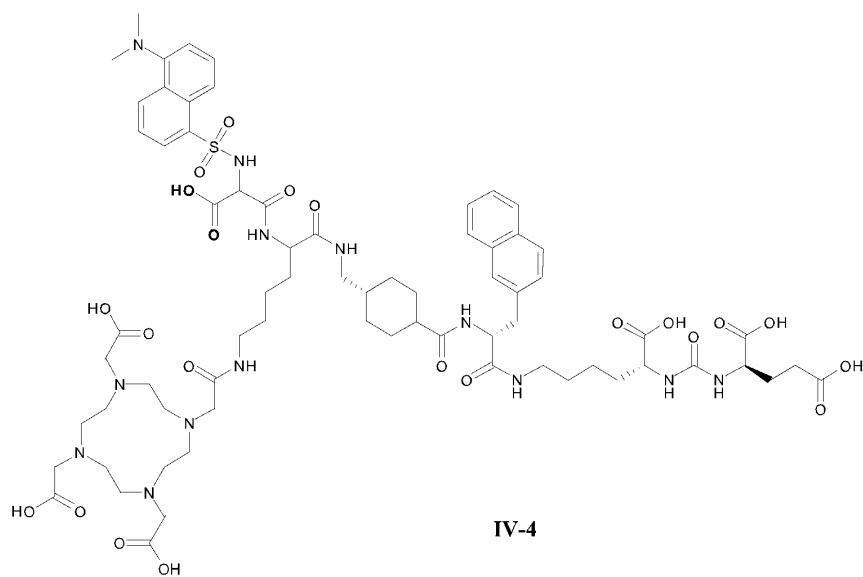
PEPA



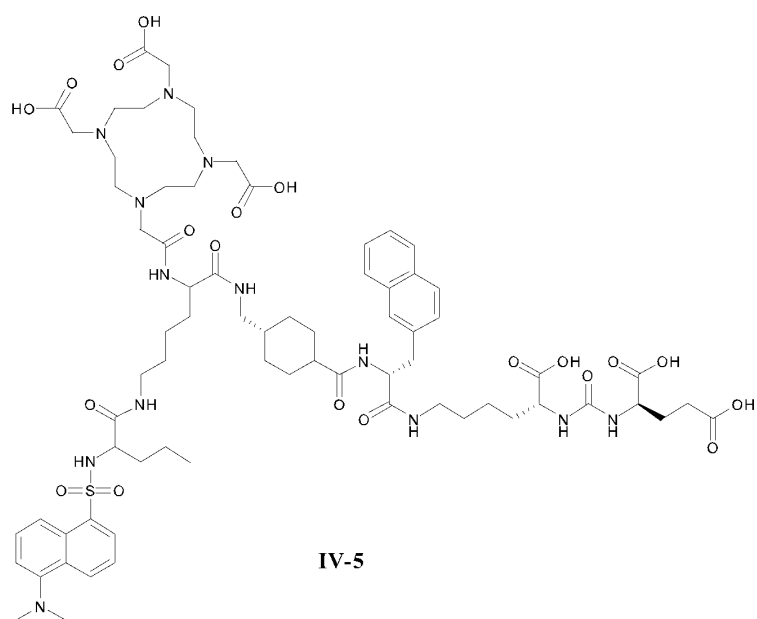
所述式 I 化合物是式 IV-1 至式 IV-24 所示的任意一种：



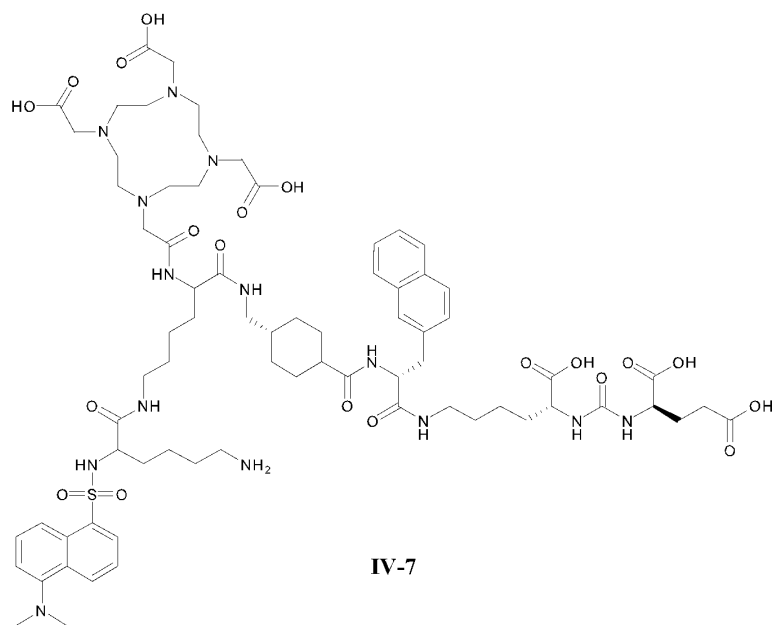
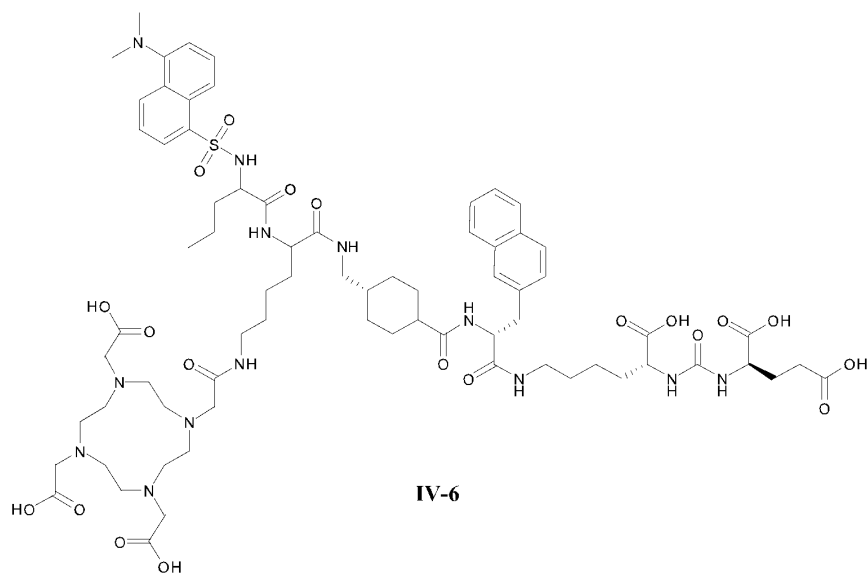


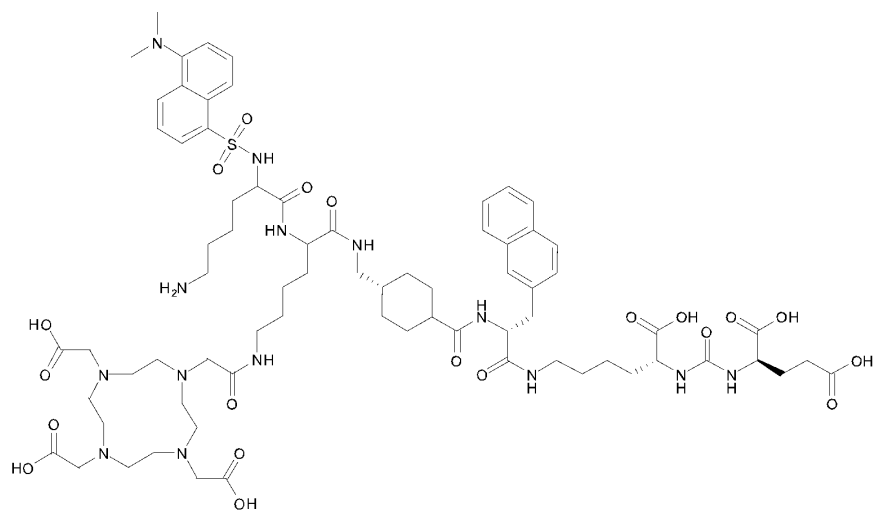


IV-4

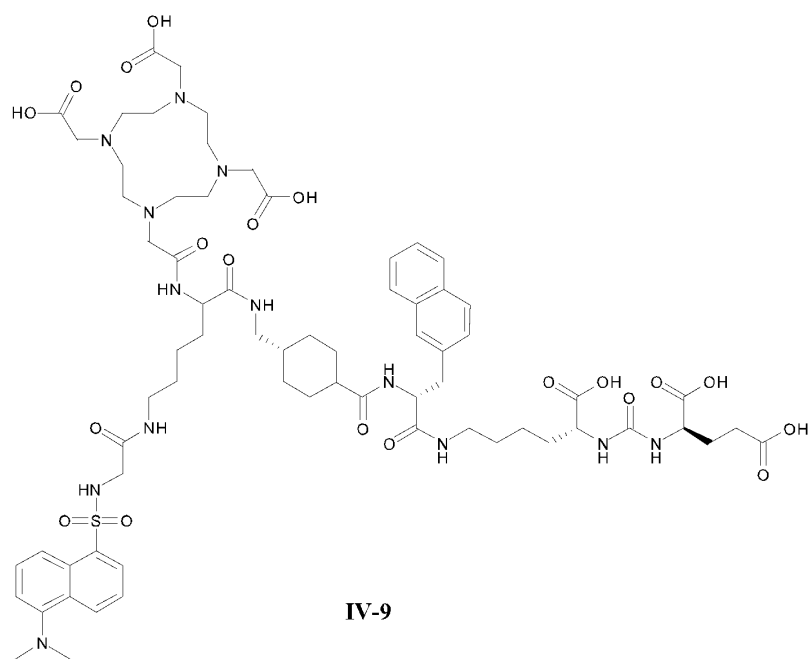


IV-5

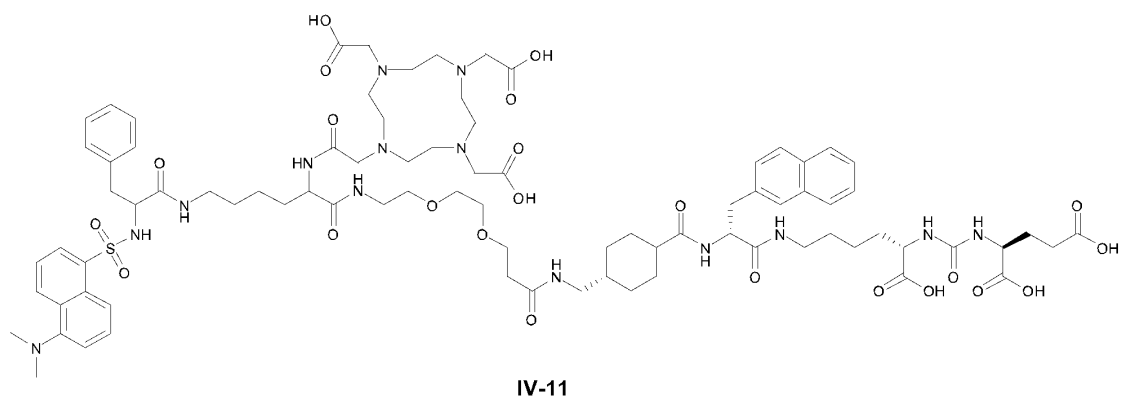
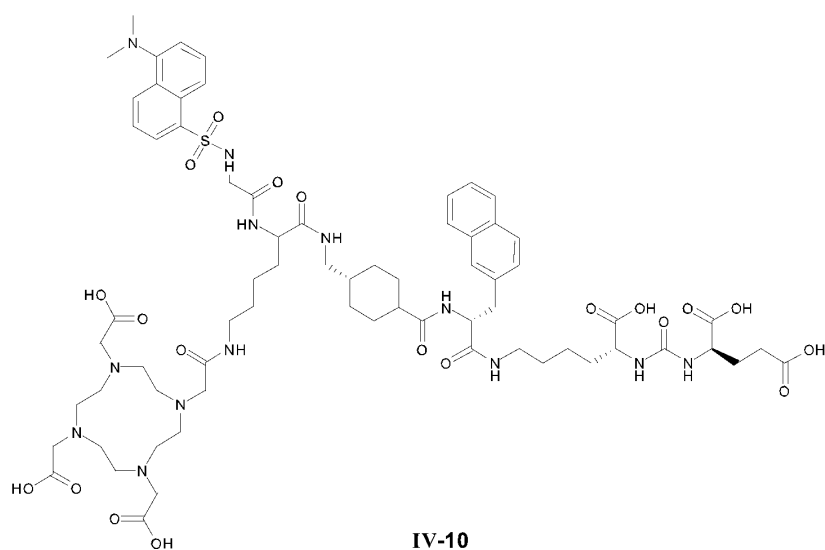




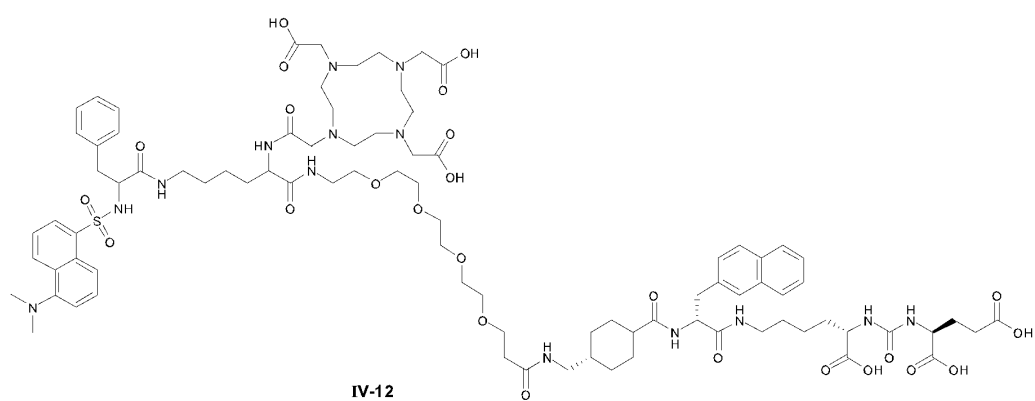
IV-8

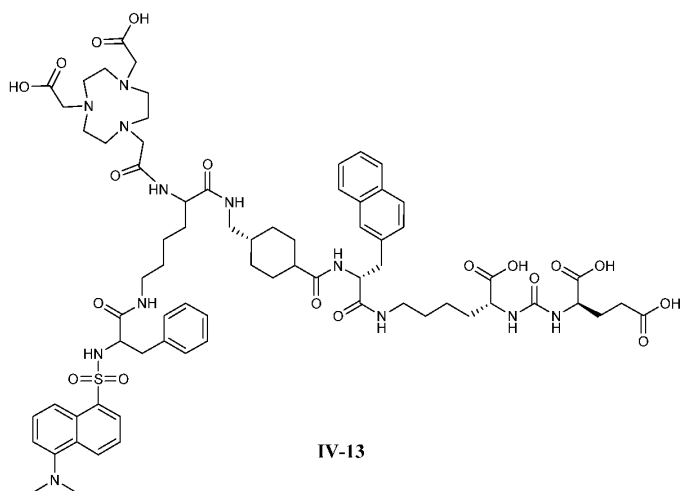


IV-9

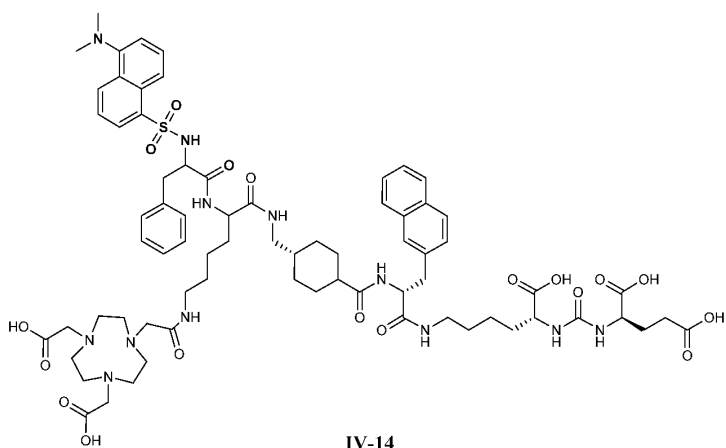


或者,

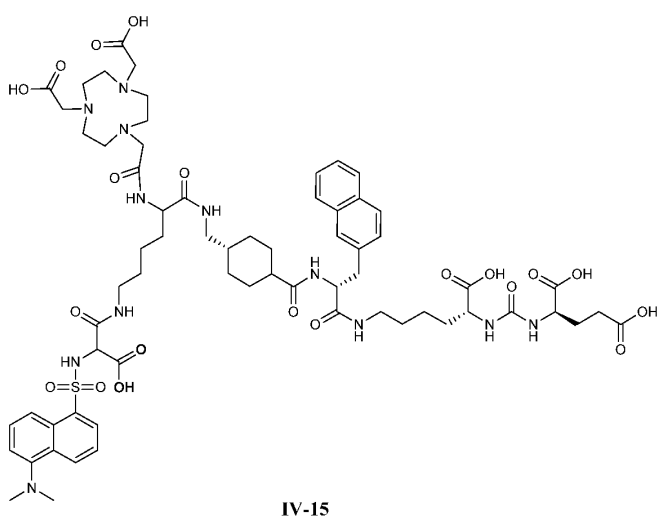




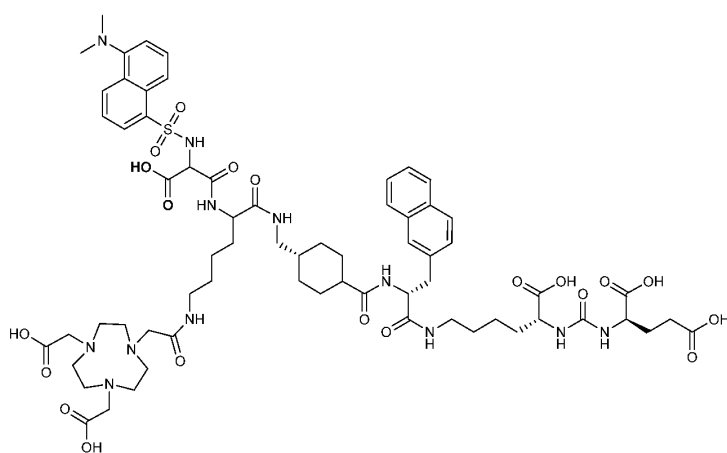
IV-13



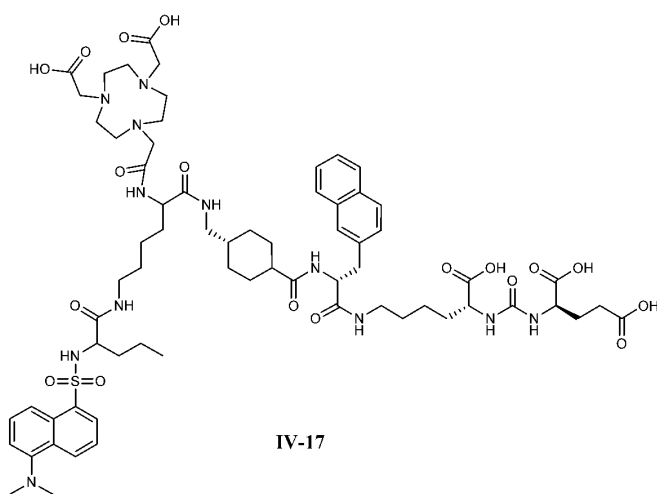
IV-14



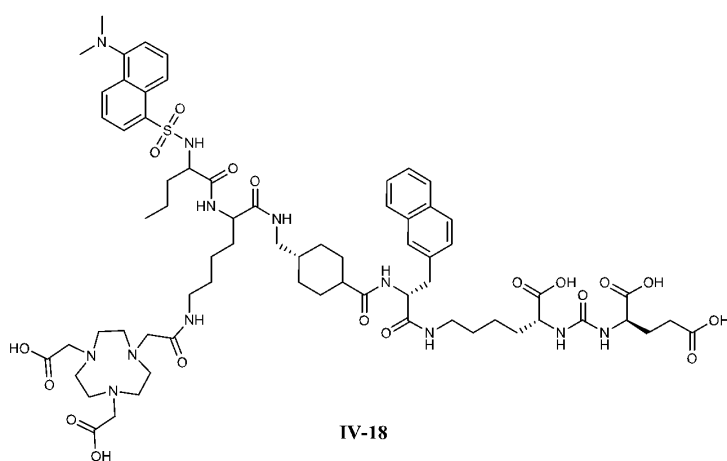
IV-15



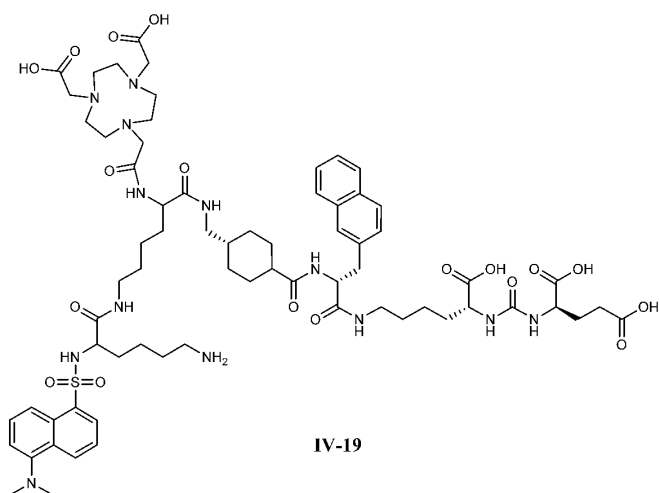
IV-16



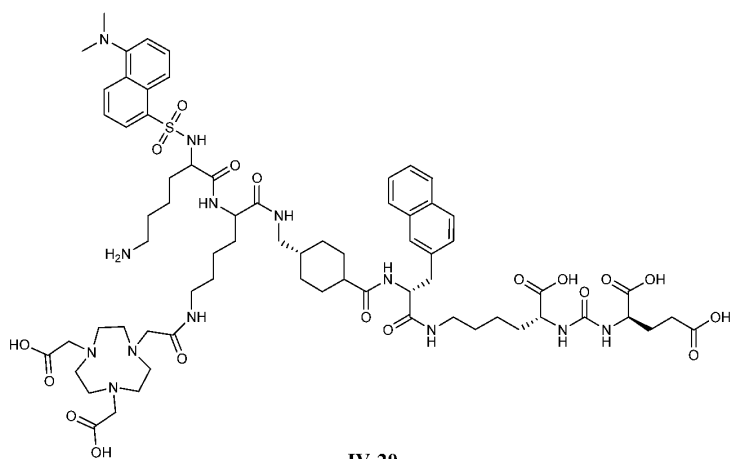
IV-17



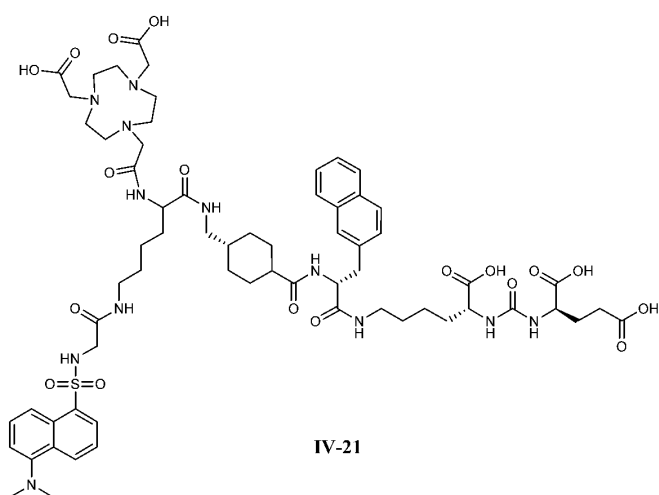
IV-18



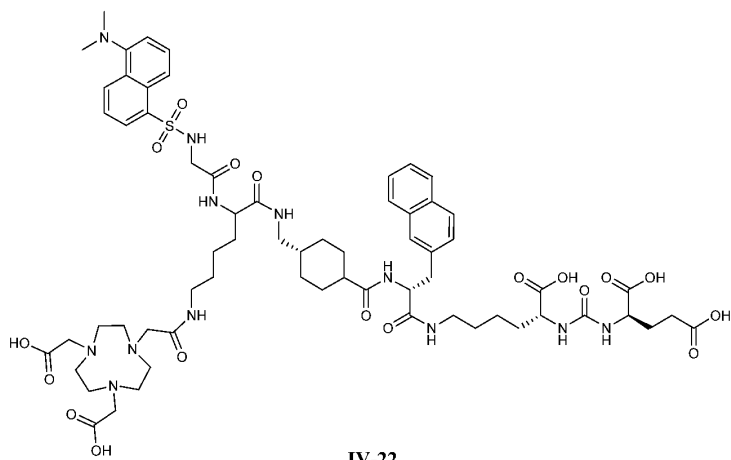
IV-19



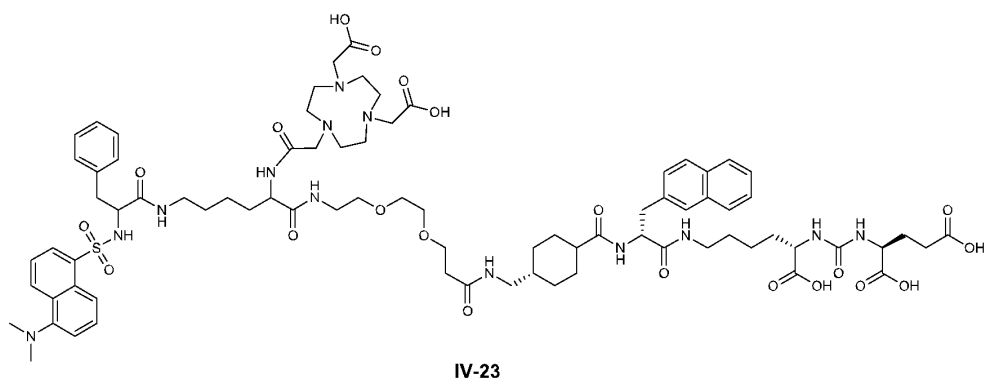
IV-20



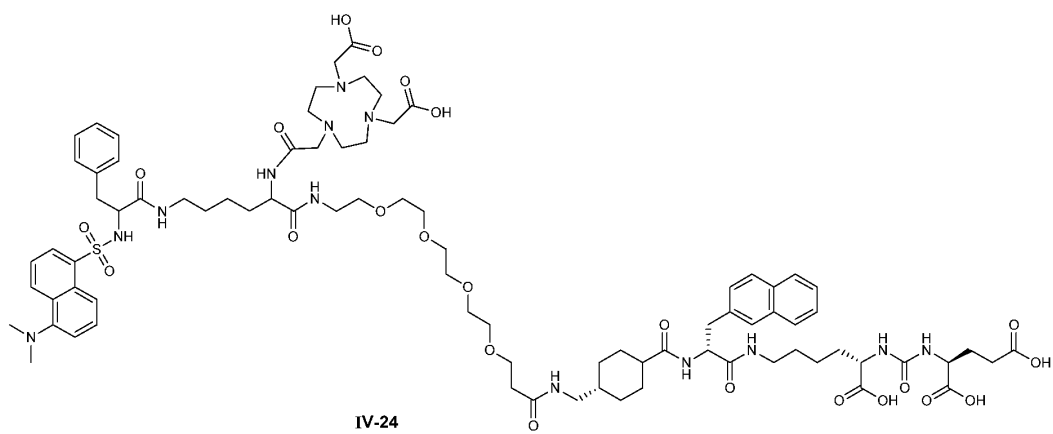
IV-21



IV-22



IV-23



IV-24

在此基础上，本发明还提供制备式 IV-1 所示化合物的方法，包括以下步骤：

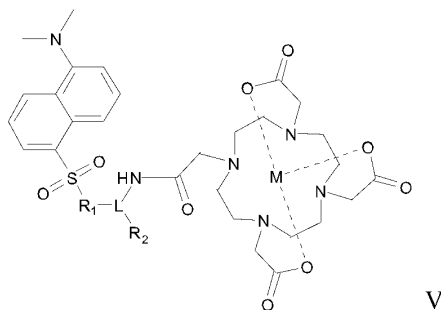
将 5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯与氨基酸氨基反应后得到丹磺酰胺衍生物，接着通过 NHS

(N-羟基丁二酰亚胺)活化氨基酸裸露的羧基,进一步与 Nε-Boc-L-赖氨酸或(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸发生酰胺缩合反应;接着在 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐与 NHS 的参与下与 PSMA-617 发生反应,接着在 TFA 作用下脱除 Boc 保护基,接着在 EDC 与 NHS 的参与下与 PSMA-617 发生反应;接着利用哌啶脱除 Fmoc 保护;最后与 DOTA-NHS (羟基琥珀酰亚胺-四氮杂环十二烷四乙酸)反应,得到结构如下式 IV-1 所示的化合物。

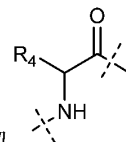
另一方面,本发明进一步提供一种放射性标记的配合物,它是以本发明所述的式 A'-1 至式 A'-12 化合物或者式 I 化合物为配体,标记放射性核素得到的配合物。所述的放射性标记配合物可以作为新型的肿瘤放射性诊疗探针,即可以作为放射性核素诊断探针或放射性核素治疗探针。所述的放射性核素优选 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Tc 、 ^{90}In 、 ^{111}In 、 ^{89}Sr 、 ^{152}Gd 、 ^{153}Gd 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{151}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{166}Dy 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Th 、 ^{227}Th 或 ^{211}At 中的任意一种。

本发明还提供了其他化合物的制备方法,其他化合物的制备方法具体可以参照上述式 IV-1 所示化合物的制备进行必要结构的替换。

本发明优选的方案中,所述放射性标记的配合物结构如下式 V 所示:

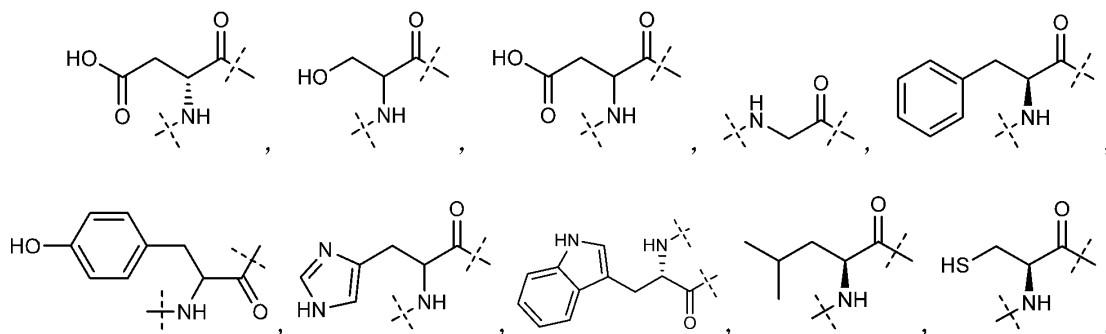


其中 L 为 $-(\text{X})_n-(\text{CH}_2)_m-(\text{Y})_q-$, n 是 0 至 10 的整数(优选 0-5 的整数), X 和 Y 独立的选自赖氨酸、谷氨酸或者含有赖氨酸及谷氨酸的衍生结构, m 是 0 至 20 的整数(优选 0-10 的整数), q 是 0 至 6 的整数(优选 0-3 的整数),每个 CH_2 可以单独地用 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})-$ 或 $-(\text{CO})-\text{NH}-$ 替换;

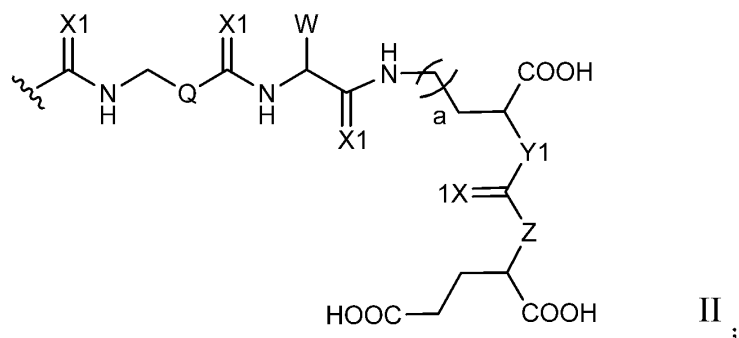


R_1 为氨基酸类似物,包括 L 型氨基酸和 D 型氨基酸及其衍生物,其中 R_4 包括但不限于: $(\text{CH}_2)_r$ -芳基、 $(\text{CH}_2)_r$ -杂芳基、 $(\text{CH}_2)_r$ - COOH 、 $(\text{CH}_2)_r$ - NH_2 、 $(\text{CH}_2)_r$ - OH 、 $(\text{CH}_2)_r$ - SH 、

(CH₂)_r-萘甲基、(CH₂)_r-吡啶基、(CH₂)_r-苯并噻唑基, 其中 r 是 0 至 10 的整数 (例如可以是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)。优选的方案中, R₁ 具体可以是以下结构:



R₂ 来自前列腺特异性膜抗原靶向化合物，如式 II 所示：



其中：

不同位置的 X1 结构相同或不同，独立地选自 O、N、S 或 P；

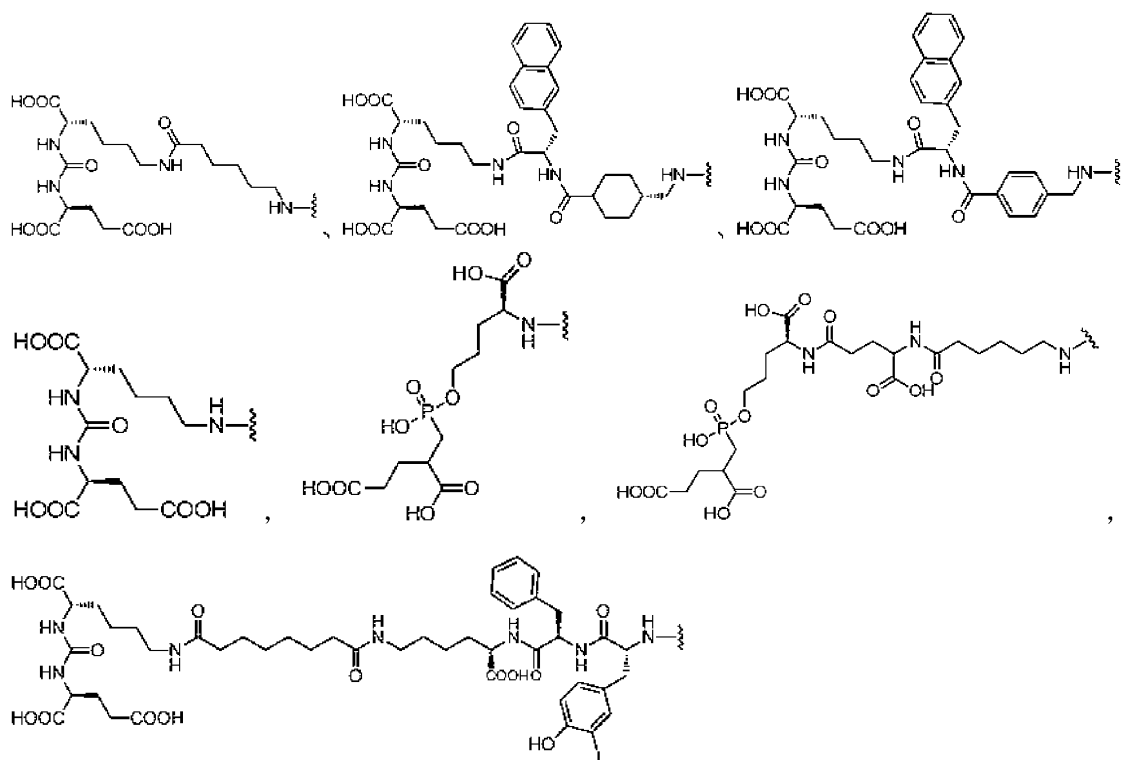
Y1 为 O、S、NH;

Z 为 O、S、NH;

a 是 0 至 20 的整数；Q 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基芳基或取代或未取代的环烷基；

W 选自 $-(CH_2)_b$ -芳基或 $-(CH_2)_b$ -杂芳基, 其中 b 是 0-10 的整数 (例如可以是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10)。

优选的方案中，R₂可以是以下任意一种结构：



M 为放射性核素，选自 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Tc 、 ^{90}In 、 ^{111}In 、 ^{89}Sr 、 ^{152}Gd 、 ^{153}Gd 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{151}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{166}Dy 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Th 、 ^{227}Th 或 ^{211}At 中的任意一种。

其余限定如前所述，不赘述。

在一些优选的实施例中，上述式 V 所述的化合物还可以进行螯合剂的替换，如将 DOTA 替换为 NOTA，其余限定如前所述，不赘述。

本发明所述的放射性标记配合物可以通过含放射性核素的化合物与本发明所述的式 I 化合物按照现有的多种标记方法制备得到；本发明优选的标记方法为下述的湿法或冻干法：

湿法步骤如下：将适量本发明所述的式 I 化合物溶于缓冲溶液或去离子水中，然后加入含放射性核素的溶液，室温至 100°C 反应 5~30 min，然后用生理盐水或注射用水稀释，进无菌滤膜过滤即生成放射性核素标记的配合物注射液。

冻干法步骤如下：将适量本发明所述的式 I 化合物溶于缓冲溶液或去离子水中，分装于冻干容器中，经冷冻干燥后密封成冻干药盒，可根据需要在冻干药盒加入相关赋形剂、抗氧化剂或酸碱调节剂；在冻干药盒中加入去离子水或缓冲液溶解，再加入含放射性核素的溶液，

室温至 100°C 反应 5~30 min, 用生理盐水或注射用水稀释, 进无菌滤膜过滤即生成放射性核素标记的配合物注射液。

本发明还提供式 V 所示放射性标记的配合物或其他所示放射性标记的配合物(如将式 V 中的 DOTA 替换为 NOTA 或其他螯合剂)在哺乳动物 PSMA 高表达肿瘤的核素治疗和显像中的应用。

本发明优选的所述应用中, 所述的配合物被制备成注射剂, 通过静脉注射给药, 用于 PSMA 高表达肿瘤的人类患者或哺乳动物。

本发明提供一种丹磺酰胺修饰的前列腺特异性膜抗原靶向化合物, 及其放射性核素标记的配合物, 并提供了该类化合物的制备方法和标记方法。生物试验结果表明其具有适度延长的血液循环半衰期、增强的肿瘤摄取富集和保留时间。这种新颖性能是目前其它 PSMA 显像剂所不具备的, 其适合用作 PSMA 高表达肿瘤的核素治疗和显像。

附图说明

图 1 是本发明式 IV-1 化合物的质谱鉴定图。

图 2 是本发明式 IV-5 化合物的质谱鉴定图。

图 3 是本发明式 IV-9 化合物的质谱鉴定图。

图 4 是本发明式 IV-13A 化合物的质谱鉴定图。

图 5 是本发明式 IV-13 化合物的质谱鉴定图。

图 6 体现了本发明式 IV-1 化合物的 ^{68}Ga 标记鉴定结果。

图 7 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-1 化合物的生理盐水和血清稳定性。

图 8 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-3 化合物的生理盐水和血清稳定性。

图 9 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-9 化合物的生理盐水和血清稳定性。

图 10 是本发明 ^{68}Ga -式 IV-1 化合物和 ^{68}Ga -PSMA617 的细胞摄取实验和饱和结合实验结果。

图 11 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-1 化合物在 PC3-PIP 模型鼠的 MicroPET 成像图及其感兴趣区域定量。

图 12 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-9 化合物在 PC3-PIP 模型鼠的 MicroPET 成像图其感兴趣区域定量。

图 13 体现了本发明 ^{177}Lu -式 IV-1 化合物在正常鼠中的生物分布情况。

图 14 是本发明 ^{177}Lu -式 IV-1 化合物给药 PC3-PIP 模型鼠后的 SPECT 成像图。

图 15 体现了本发明 ^{177}Lu -式 IV-1 化合物给药 PC3-PIP 模型鼠后的组织摄取结果。

图 16 是本发明 ^{68}Ga -式 IV-1 化合物给药前列腺癌病人后的 PET 成像图。

图 17 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-1 化合物给药前列腺癌病人后的感兴趣区域定量。

图 18 是本发明 ^{68}Ga -式 IV-9 化合物给药前列腺癌病人后的 PET 成像结果。

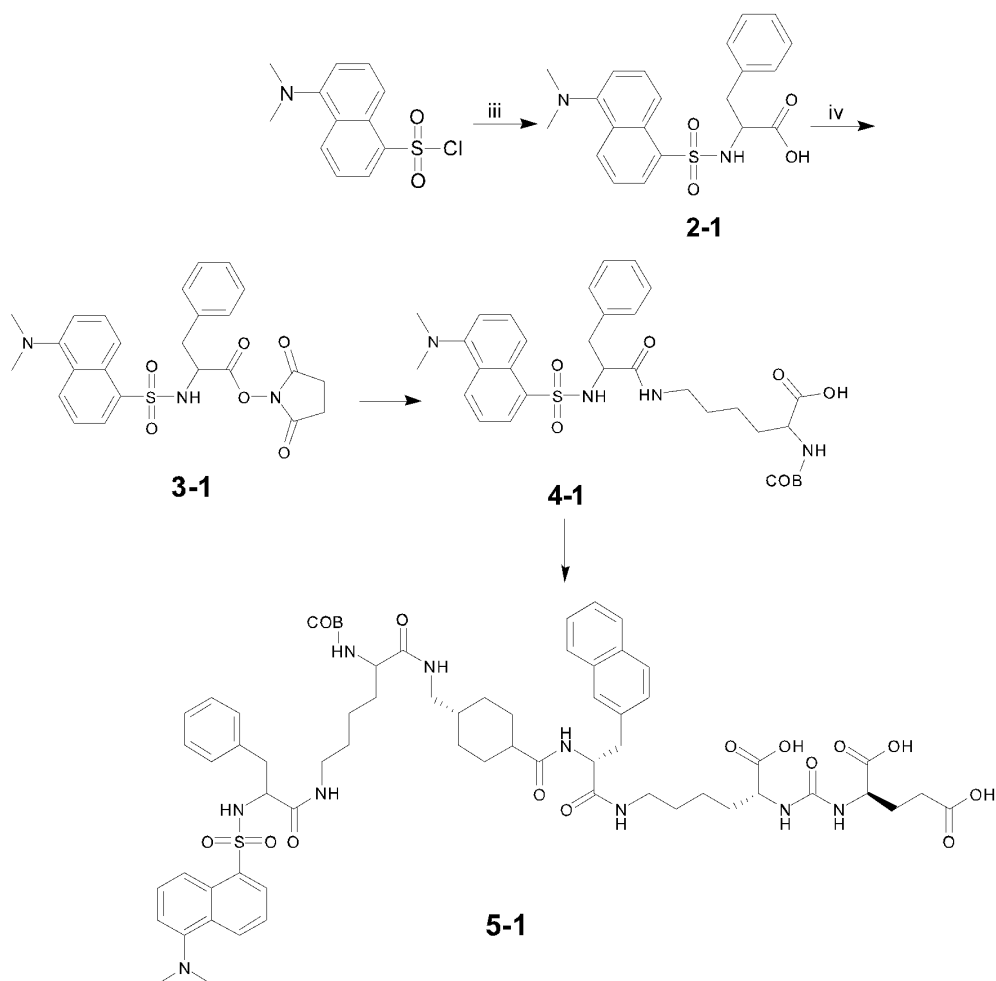
图 19 体现了本发明 ^{68}Ga -式 IV-9 化合物给药前列腺癌病人后的感兴趣区域定量。

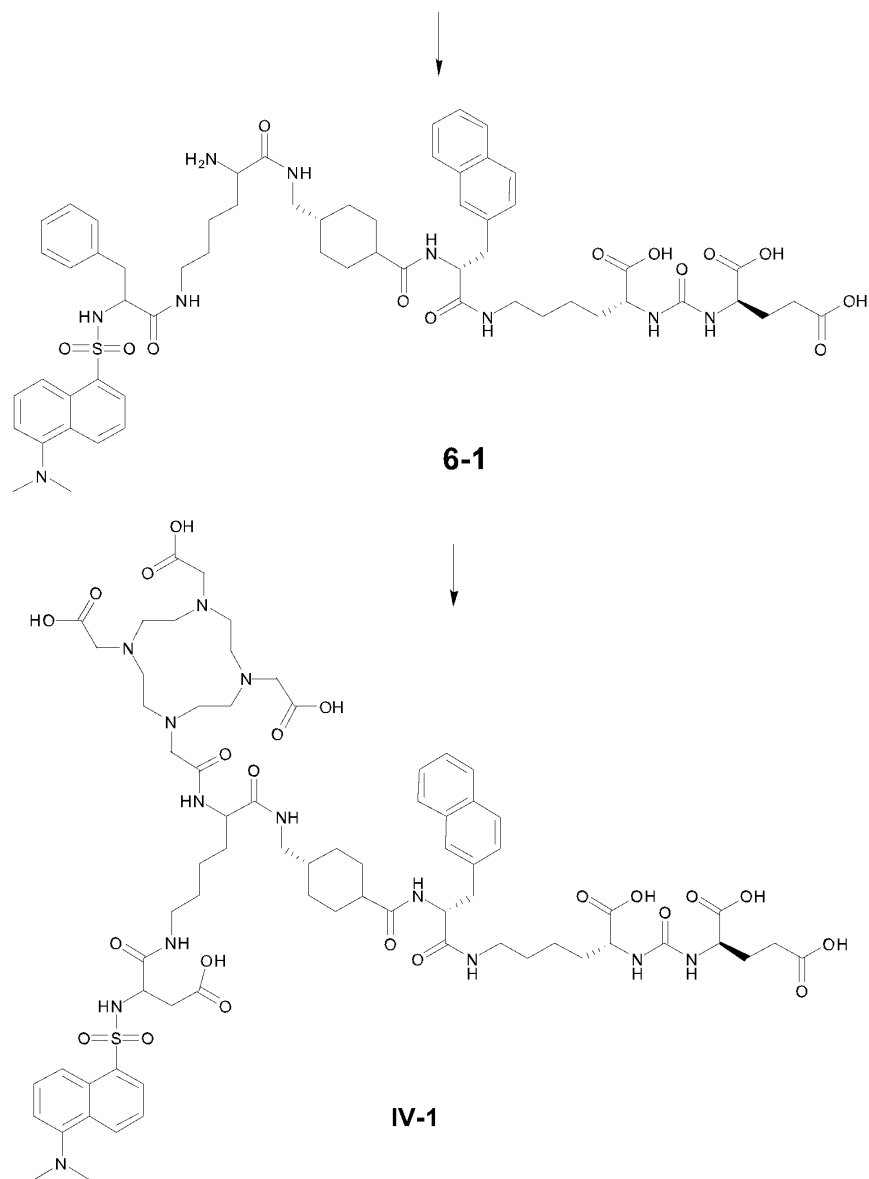
具体实施方式

以下通过具体实施方式结合附图对本发明的技术方案进行进一步的说明和描述。

实施例 1：式 IV-1 化合物的制备

合成路线如下：





具体步骤如下:

化合物 **2-1** 的合成:

将 L-苯丙氨酸 (1.69 g, 10 mmol) 溶于 20 mL 10% 的碳酸钠溶液中, 再将 5-(二甲基氨基) 萘-1-磺酰氯 (2.69g, 10 mmol) 溶于 20mL 的 1,4-二氧六烷中, 在冰浴条件下逐滴滴加到 L-苯丙氨酸中, 在室温下反应 4 h。反应结束后, 加入 1M 稀盐酸调 pH 至 4 左右, 萃取, 取有机相减压蒸馏除去溶剂, 得到粗产物, 经硅胶柱纯化得淡黄色固体化合物 **2-1**, 产率 81%。

化合物 **3-1** 的合成:

将化合物 **2-1** (400 mg, 1 mmol) 和 NHS (230 mg, 2 mmol) 溶于 10 mL 的四氢呋喃中, 在冰浴条件下逐滴滴加 DCC (二环己基碳二亚胺) (412 mg, 2mmol), 在室温下反应过夜。反应结束后, 过滤后取滤液减压蒸馏除去溶剂得到粗产物, 经硅胶柱纯化得淡黄色固体化合物 **3-1**, 产率 34%。

化合物 **4-1** 的合成:

将化合物 **3-1** (495 mg, 1 mmol) 和(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸 (246 mg, 1 mmol) 溶于 10 mL 的 DMSO (二甲基亚砜) 中, 再加入三乙胺 (505 mg, 5 mmol) 在室温下反应过夜。反应结束后加入稀盐酸萃取三次, 取有机相滤液减压蒸馏除去溶剂得到粗产物, 经硅胶柱纯化得淡黄色固体化合物 **4-1**, 产率 76%。

化合物 **5-1** 的合成:

10mL 烧瓶中分别投入化合物 **4-1** (112 mg, 0.2mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (40 mg, 0.2mmol), N-羟基丁二酰亚胺 (23 mg, 0.2mmol) 和 5 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺。反应 4h 后, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (60 mg, 0.5 mmol) 和 PSMA-617 (130 mg, 0.2mmol), 将得到的混合物搅拌反应, 通过 HPLC 监测反应完成。减压蒸馏除去溶剂, 得到粗产物。将粗产物经反相柱化, 冷冻干燥得到纯的化合物 **5-1**, 产率 59%。

化合物 **6-1** 的合成:

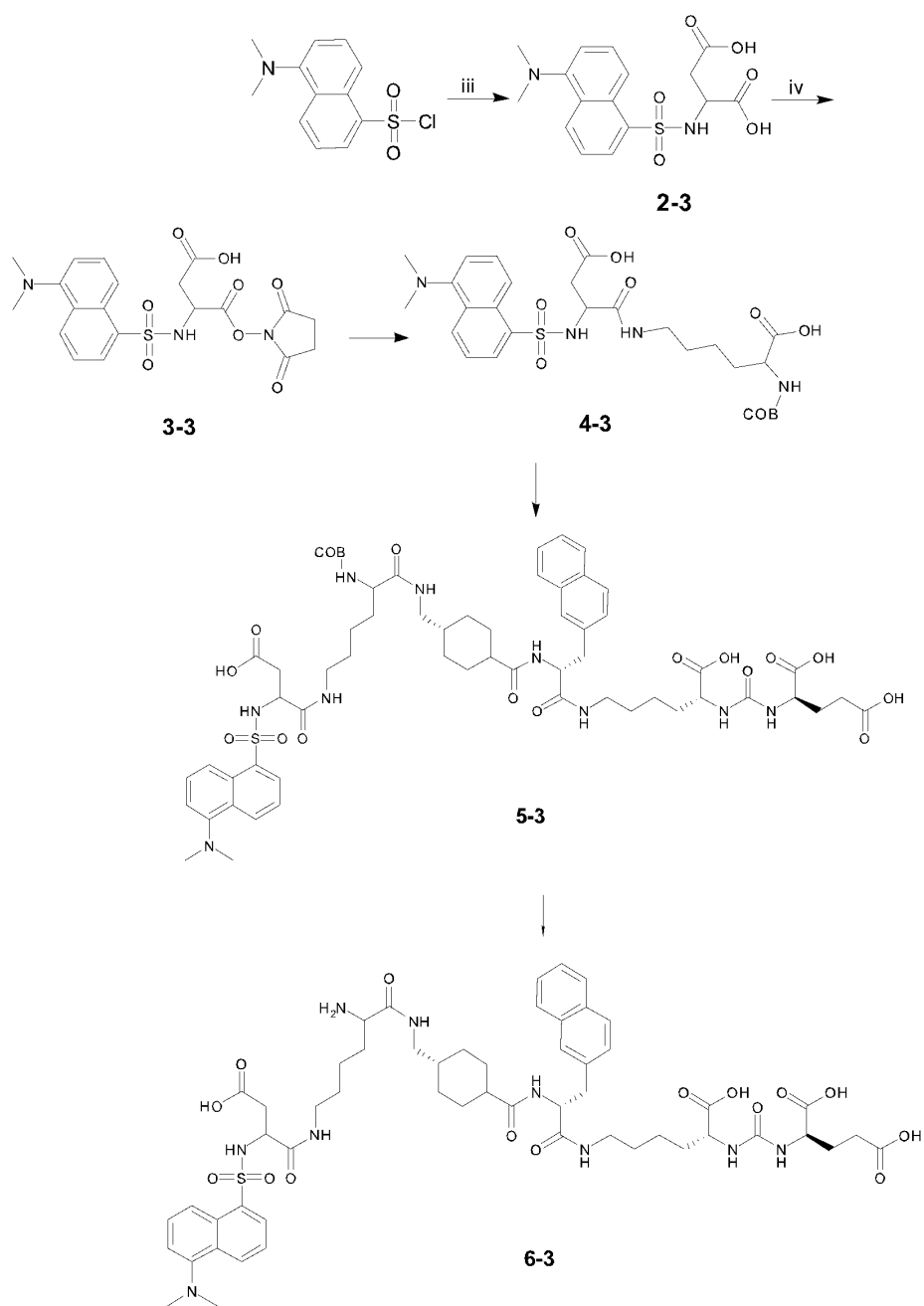
将 120 mg 的化合物 **5-1** 溶于 5 mL 的 2 M 的盐酸-乙酸乙酯溶液中, 在室温下搅拌 4h。反应结束后过滤得到不溶物, 反复滴加乙酸乙酯清洗三次, 得到化合物 **6-1**, 产率 92%。

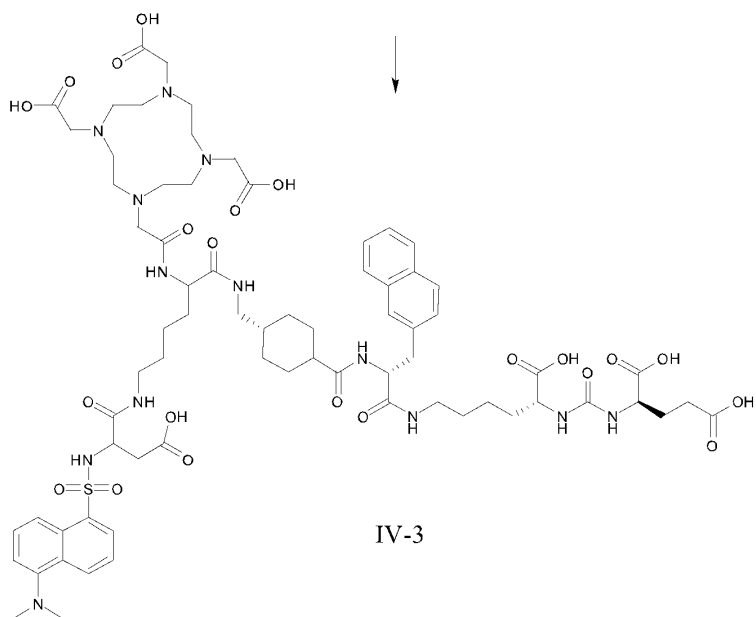
化合物式 IV-1 的合成:

化合物 **6-1** (5.5 mg, 5 μ mol)、DOTA-NHS (羟基琥珀酰亚胺-四氮杂环十二烷四乙酸) (8 mg, 2 μ mol) 以及 N,N-二异丙基乙胺 (3.2 mg, 25 μ mol) 依次投入至 1 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺。反应体系在室温下搅拌反应, 通过 HPLC 监测脱至反应结束。将粗产物经 HPLC 纯化, 冷冻干燥得到纯的化合物式 IV-1, 产率 52%; 结构表征见图 1。

实施例 2. 制备式 IV-3 化合物

本实施例合成路线如下:

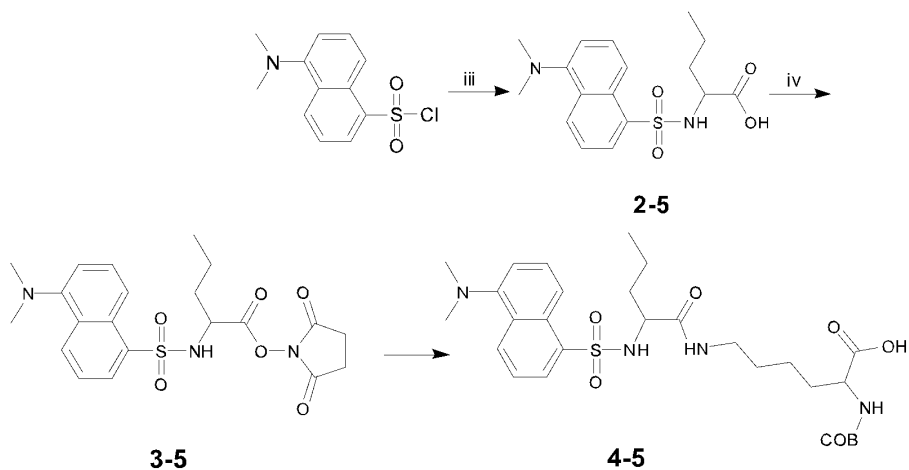




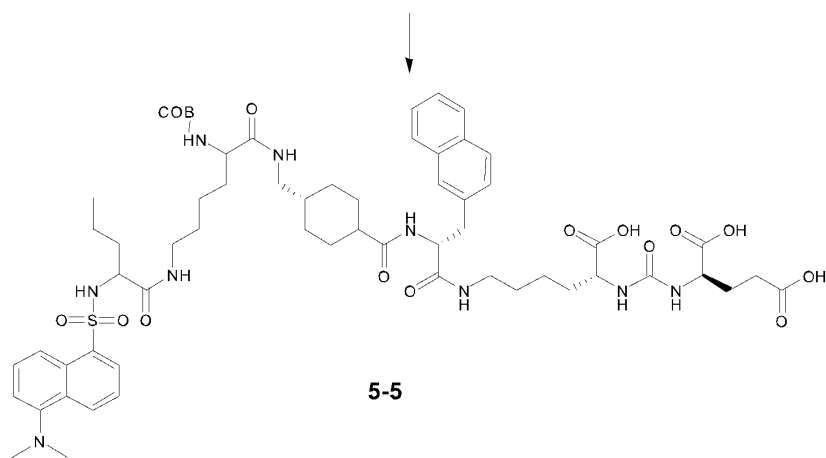
本实施例参考实施例 1，将实施例 1 中与 5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯反应的 L-苯丙氨酸替换成 L-天冬氨酸，可得到化合物 2-3，然后再参照实施例 1 中制备化合物 3-1 的过程，用化合物 2-3 替换上述过程中的化合物 2-1，可得到化合物 3-3，再进一步参照实施例 1 中从制备化合物 4-1 至化合物 IV-1 的过程，最终得到式 IV-3 化合物。

实施例 3. 制备式 IV-5 化合物

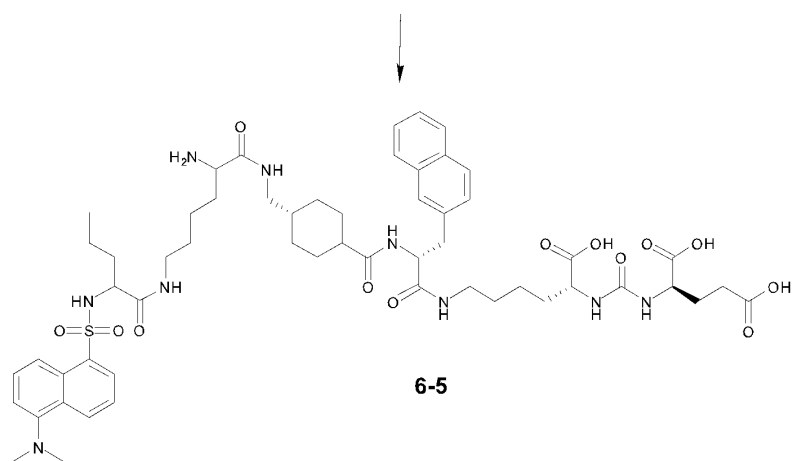
本实施例合成路线如下：



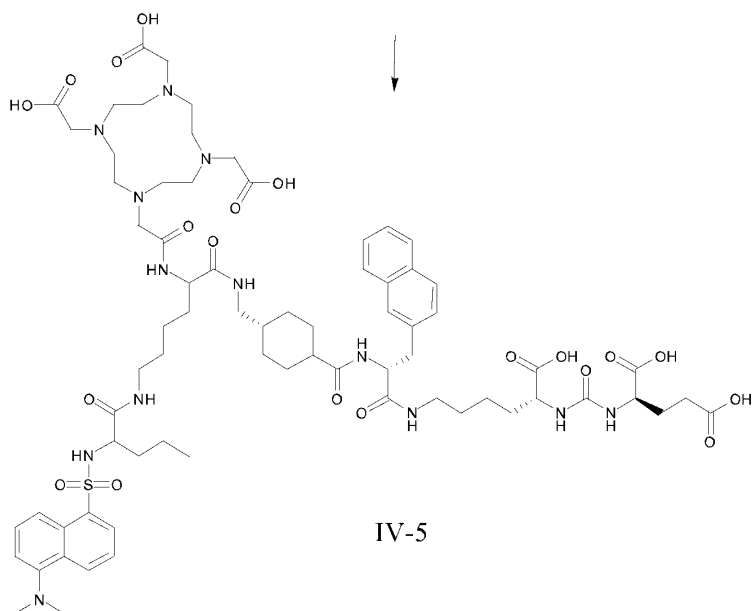
37



5-5



6-5



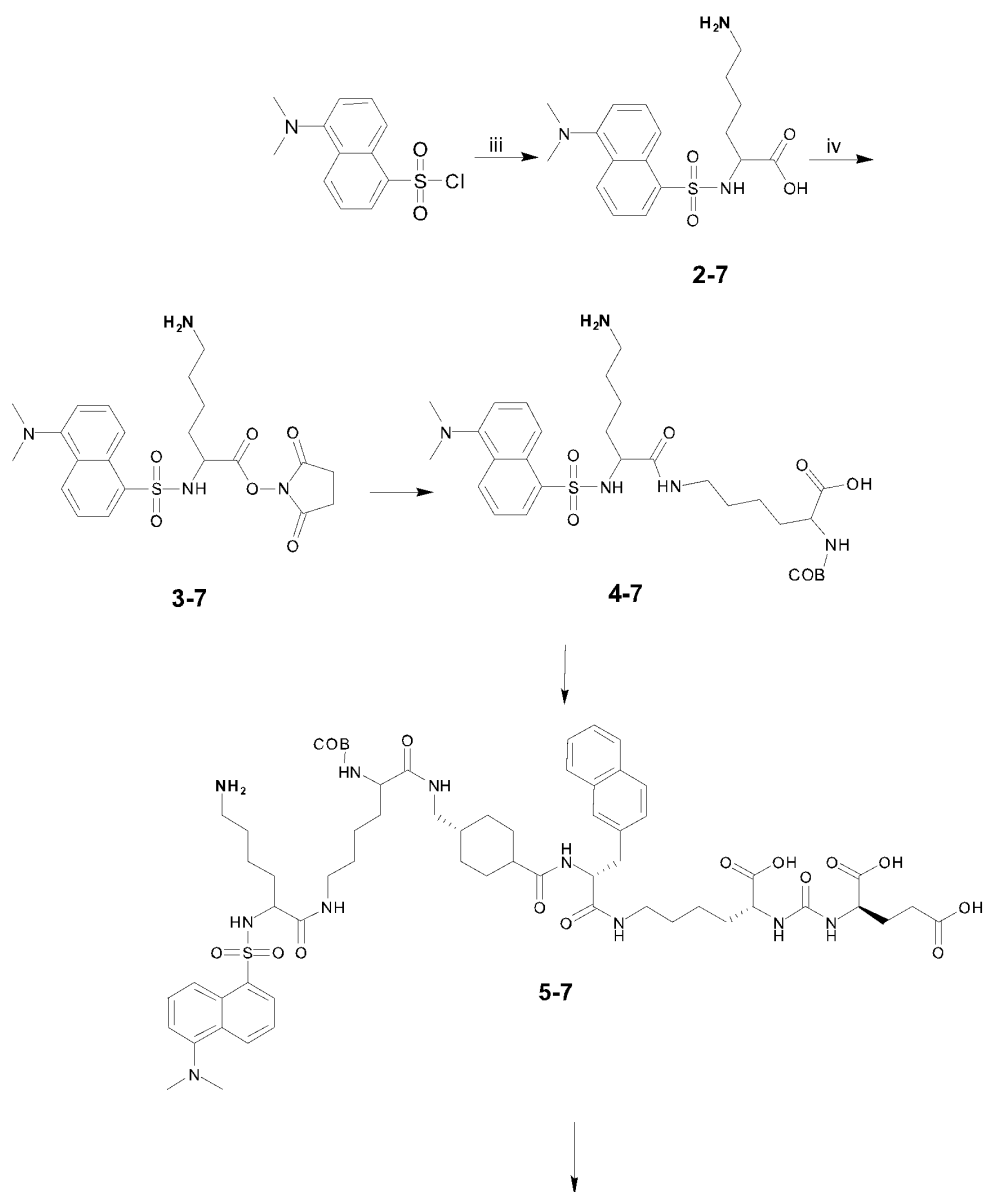
IV-5

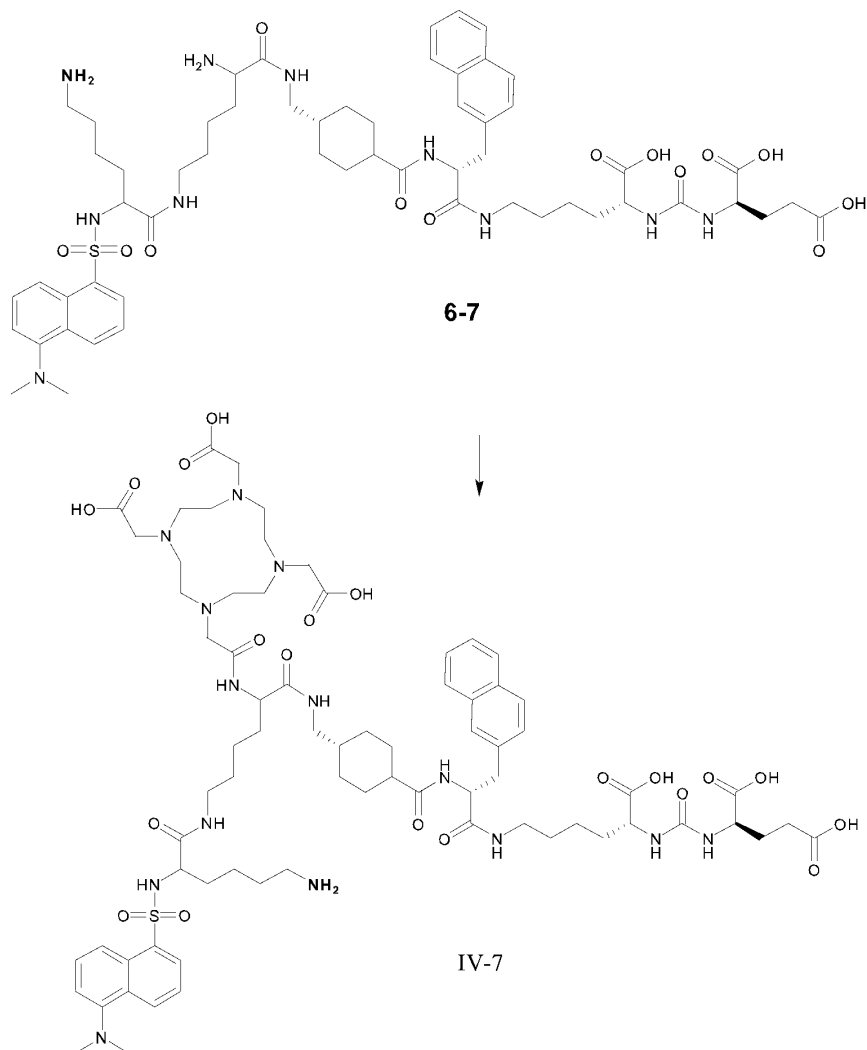
本实施例的上述制备步骤参考实施例 1，将实施例 1 中与 5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯反

应的 L-苯丙氨酸替换成 L-正缬氨酸, 可得到化合物 2-5, 然后再参照实施例 1 中制备化合物 3-1 的过程, 用化合物 2-5 替换上述过程中的化合物 2-1, 可得到化合物 3-5, 再进一步参照实施例 1 中从制备化合物 4-1 至化合物 IV-1 的过程, 最终得到式 IV-5 化合物, 其结构表征见图 2。

实施例 4: 制备式 IV-7 化合物

本实施例合成路线如下:

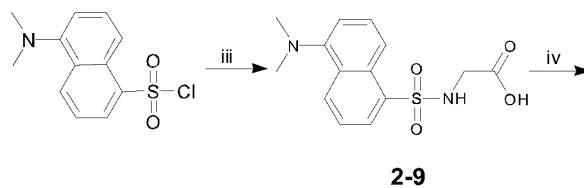


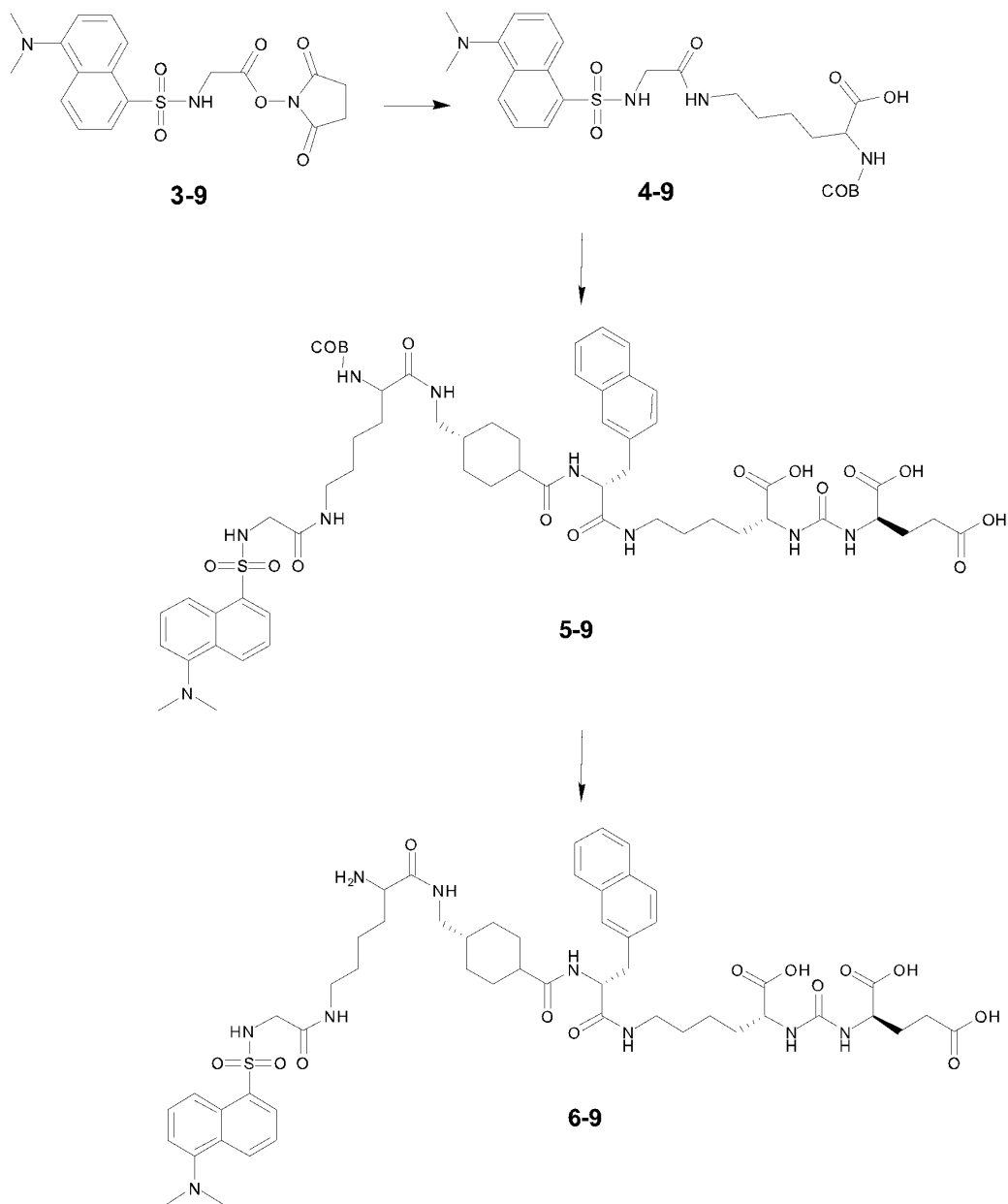


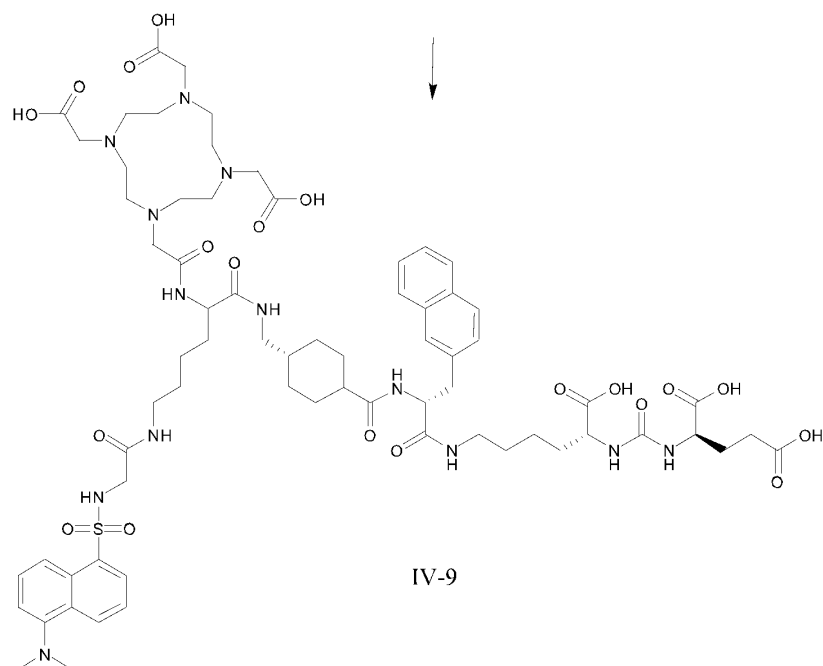
本实施例的上述制备步骤参考实施例 1，将实施例 1 中与 5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯反应的 L-苯丙氨酸替换成 L-赖氨酸，可得到化合物 2-7，然后再参照实施例 1 中制备化合物 3-1 的过程，用化合物 2-7 替换上述过程中的化合物 2-1，可得到化合物 3-7，再进一步参照实施例 1 中从制备化合物 4-1 至化合物 IV-1 的过程，最终得到式 IV-7 化合物。

实施例 5. 制备式 IV-9 化合物

本实施例合成路线如下：





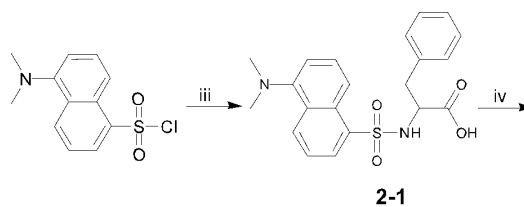


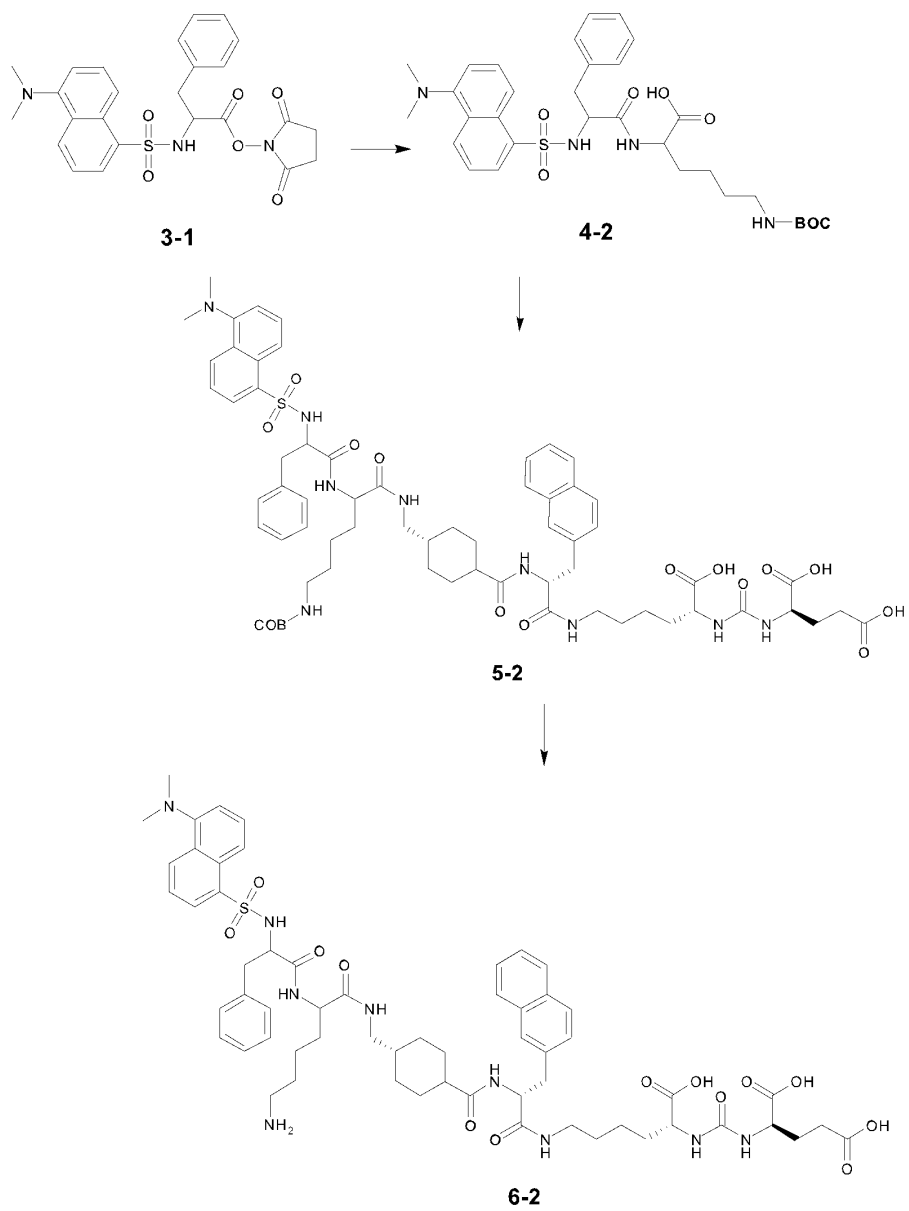
本实施例的上述制备步骤参考实施例 1，将实施例 1 中与 5-(二甲基氨基)萘-1-磺酰氯反应的 L-苯丙氨酸替换成 L-甘氨酸，可得到化合物 2-9，然后再参照实施例 1 中制备化合物 3-1 的过程，用化合物 2-9 替换上述过程中的化合物 2-1，可得到化合物 3-9，再进一步参照实施例 1 中从制备化合物 4-1 至化合物 IV-1 的过程，最终得到式 IV-9 化合物，结构表征见图 3。

实施例 6. 制备式 IV-2 化合物

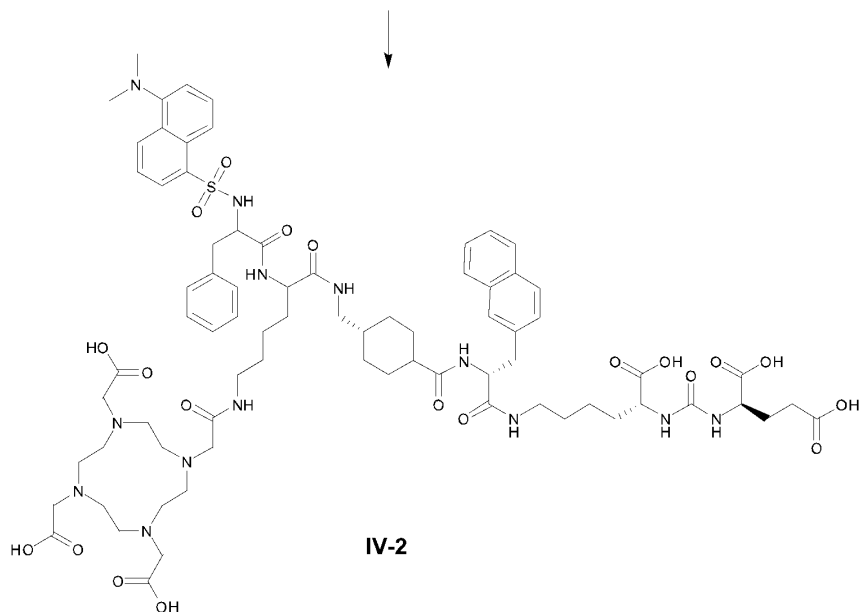
参考实施例 1，将实施例 1 中与化合物 3-1 反应的(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸替换成 N ϵ -Boc-L-赖氨酸，可依次制备化合物 4-2、化合物 5-2、化合物 6-2，最终可得到式 IV-2 化合物。

反应路线如下：





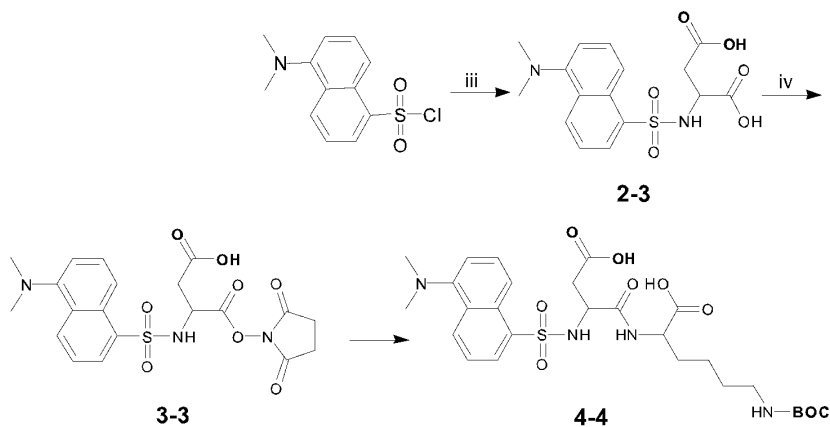
43

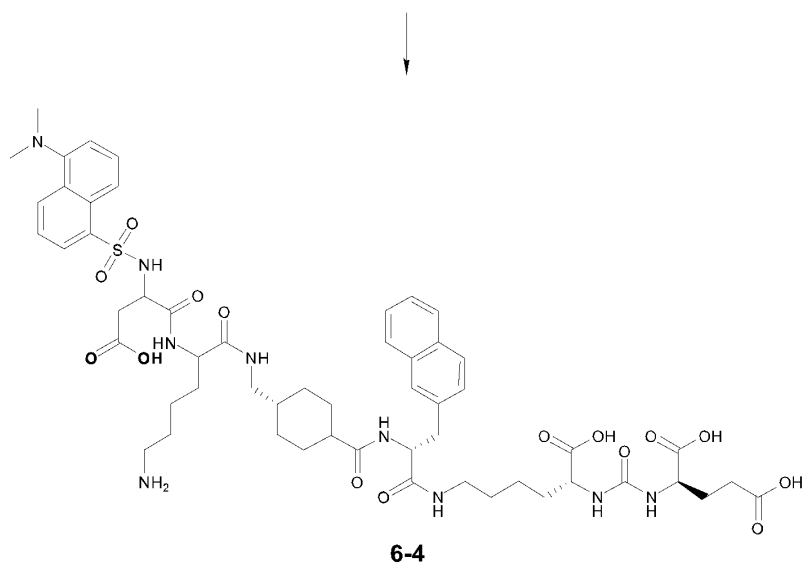
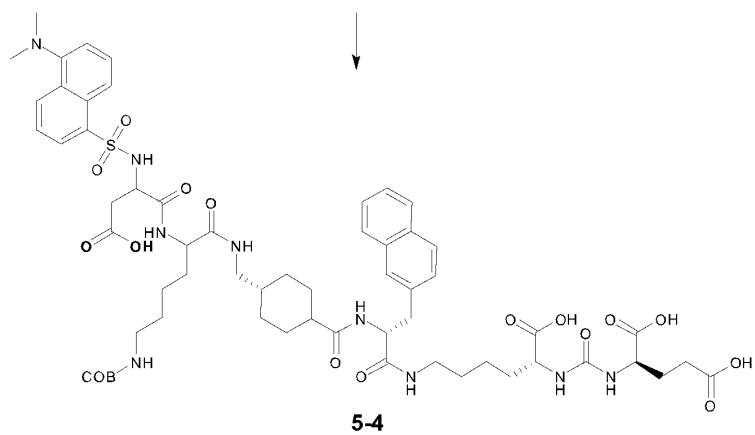


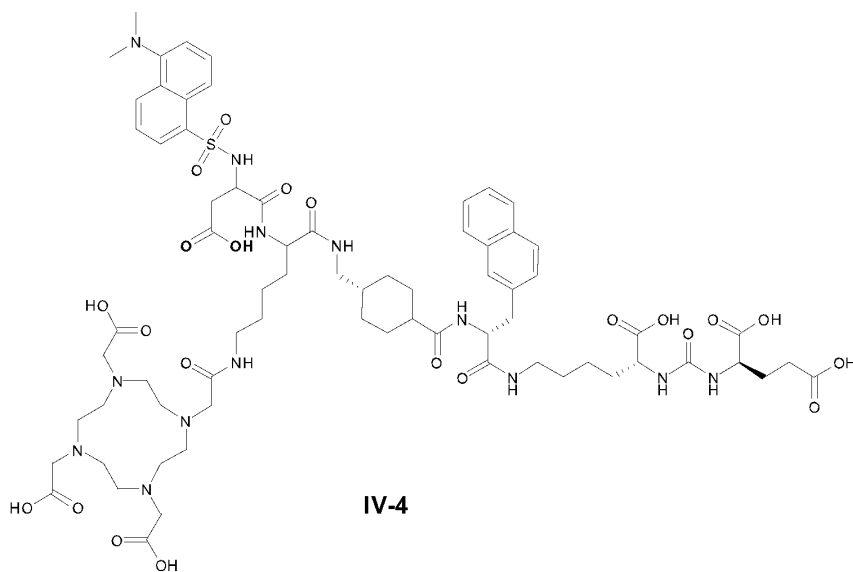
实施例 7. 制备式 IV-4 化合物

参考实施例 2, 将实施例 2 中与化合物 3-3 反应的(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸替换成 N ϵ -Boc-L-赖氨酸, 可依次制备化合物 4-4、化合物 5-4、化合物 6-4, 最终可得到式 IV-4 化合物。

反应路线如下:



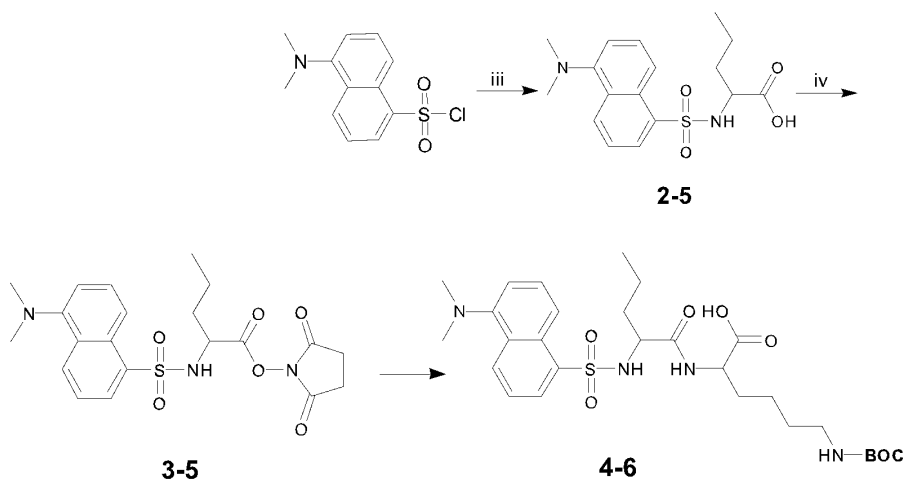




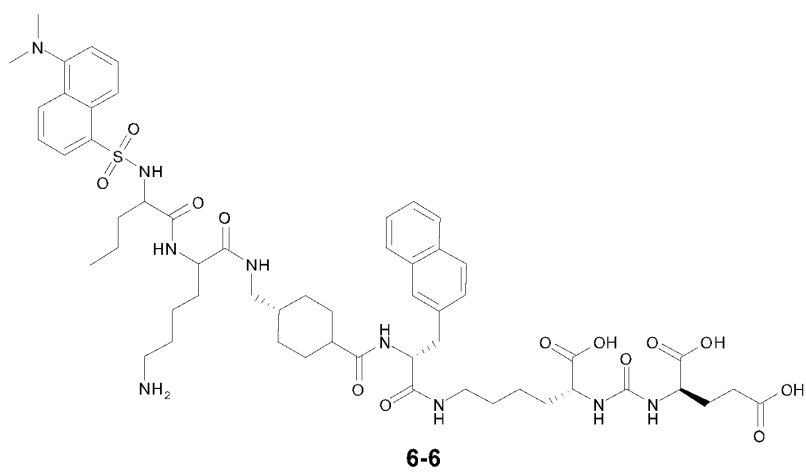
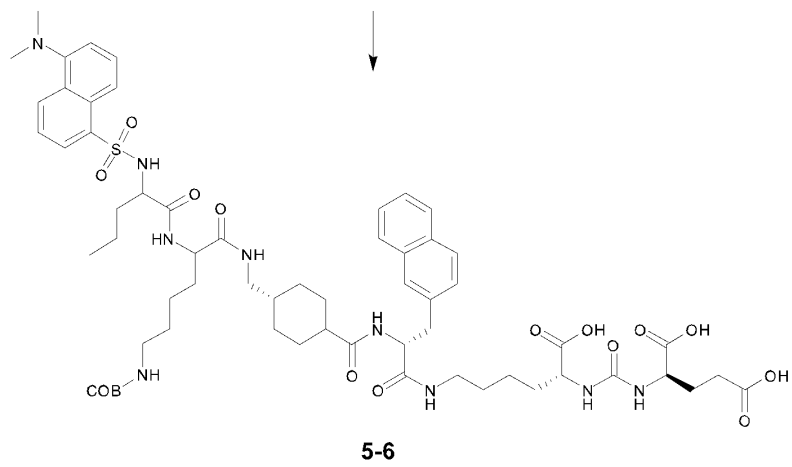
实施例 8. 制备式 IV-6 化合物

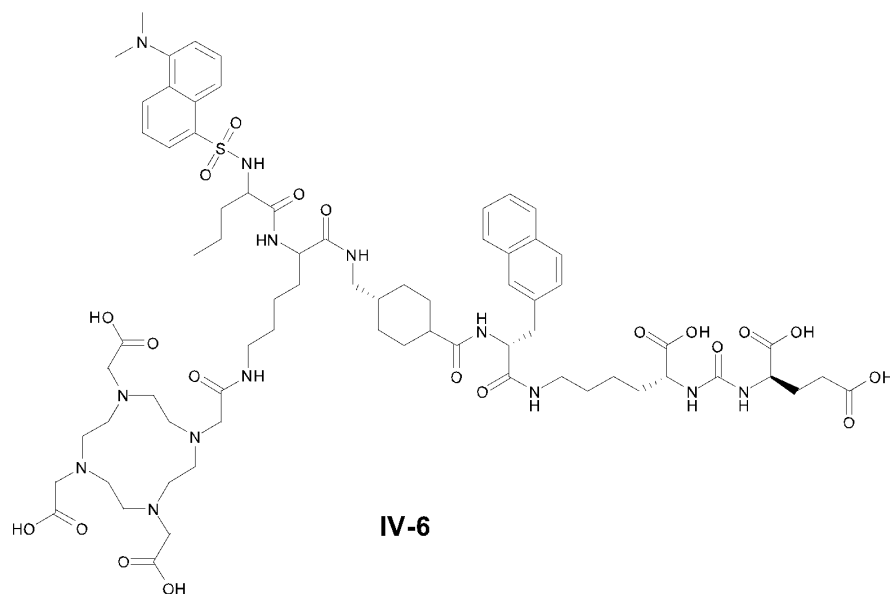
参考实施例 3, 将实施例 3 中与化合物 3-5 反应的(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸替换成 N ϵ -Boc-L-赖氨酸, 可依次制备化合物 4-6、化合物 5-6、化合物 6-6, 最终可得到式 IV-6 化合物。

反应路线如下:



46

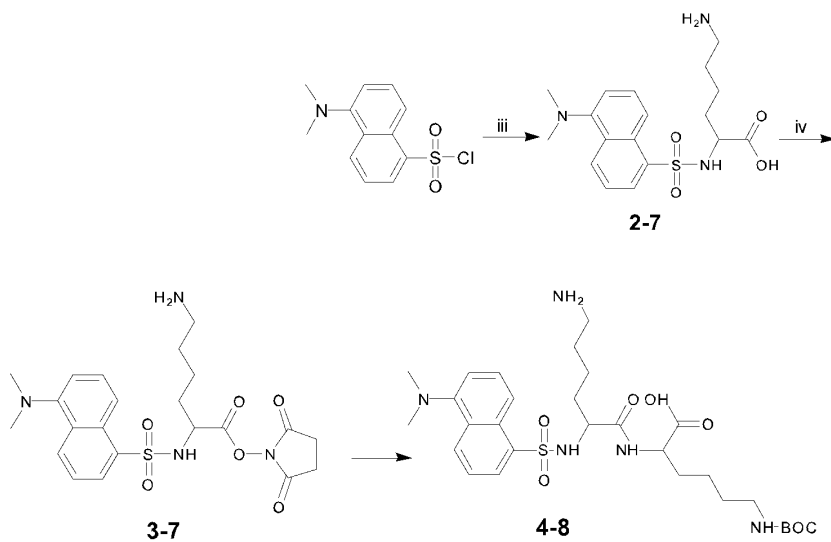




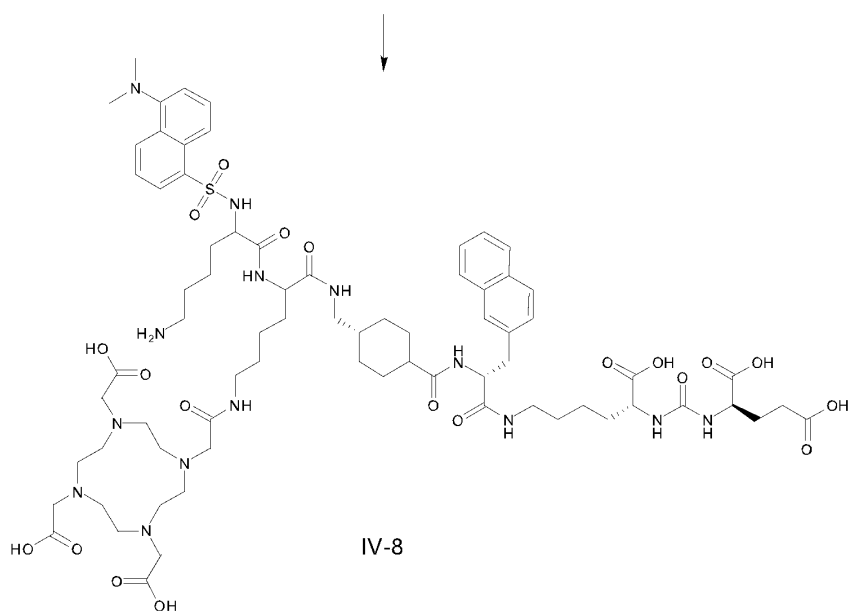
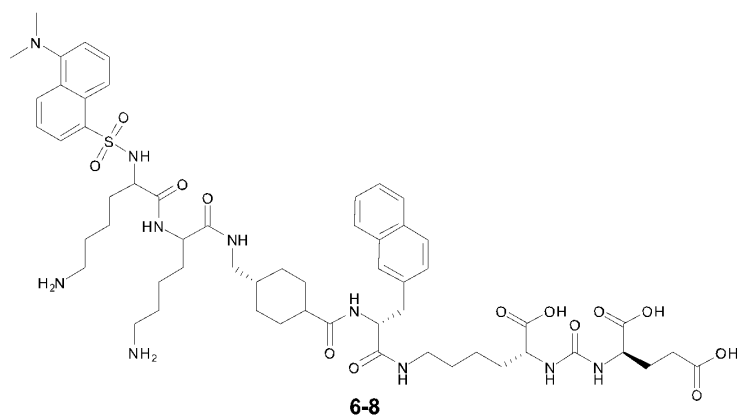
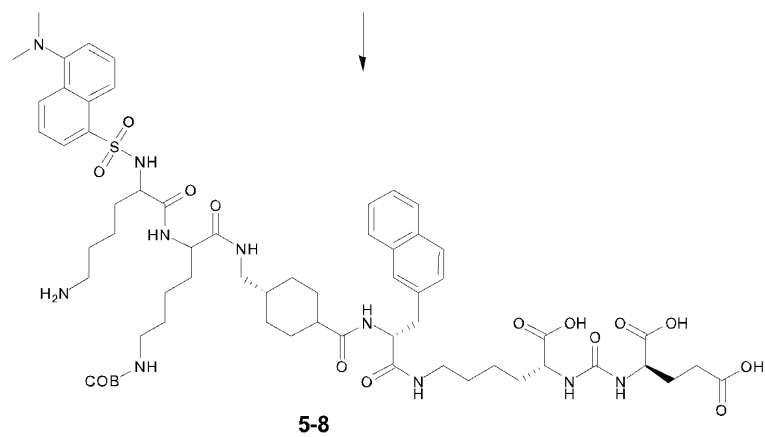
实施例 9. 制备式 IV-8 化合物

参考实施例 4, 将实施例 4 中与化合物 3-7 反应的(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸替换成 N ϵ -Boc-L-赖氨酸, 可依次制备化合物 4-8、化合物 5-8、化合物 6-8, 最终可得到式 IV-8 化合物。

反应路线如下:



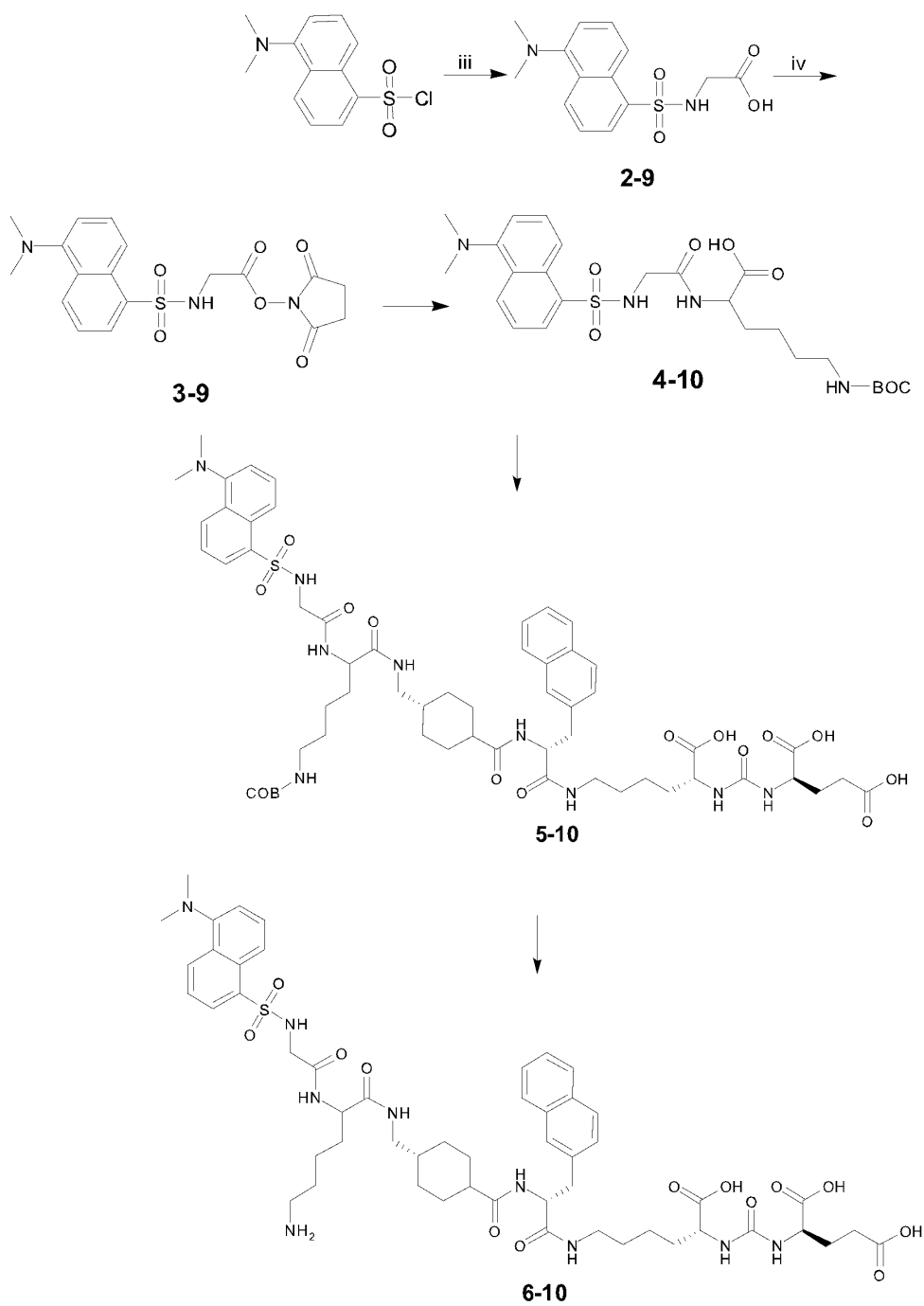
48

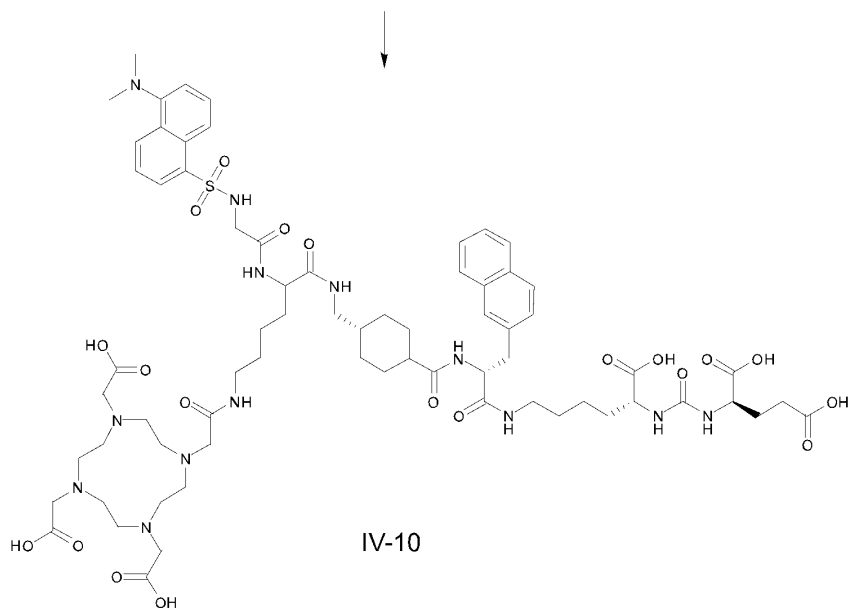


实施例 10. 制备式 IV-10 化合物

参考实施例 5, 将实施例 5 中与化合物 3-9 反应的(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸替换成 N ϵ -Boc-L-赖氨酸, 可依次制备化合物 4-10、化合物 5-10、化合物 6-10, 最终可得到式 IV-10 化合物。

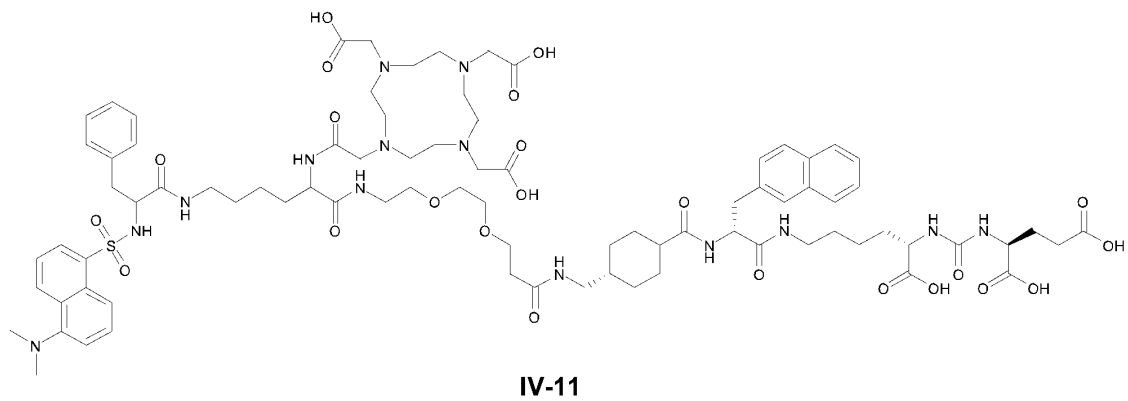
反应路线如下:

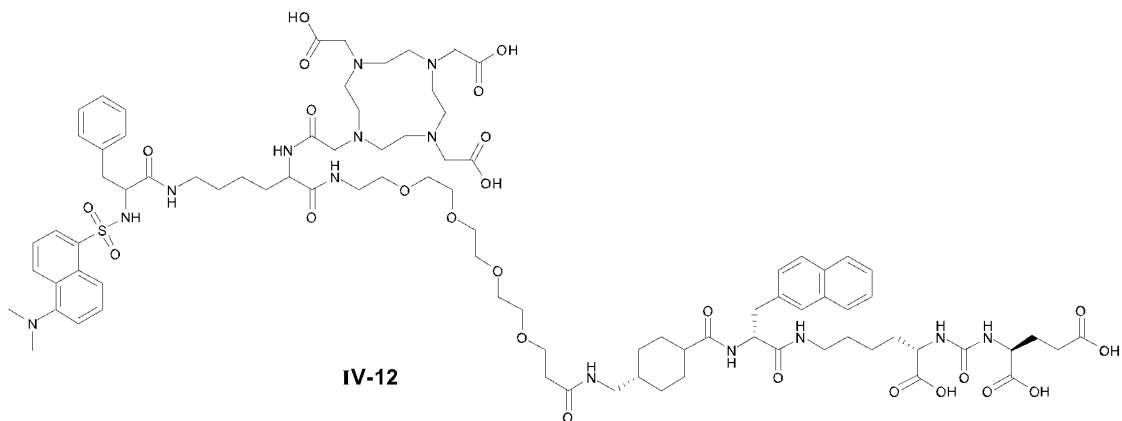




实施例 11-实施例 12：制备式 IV-11 化合物和式 IV-12 化合物

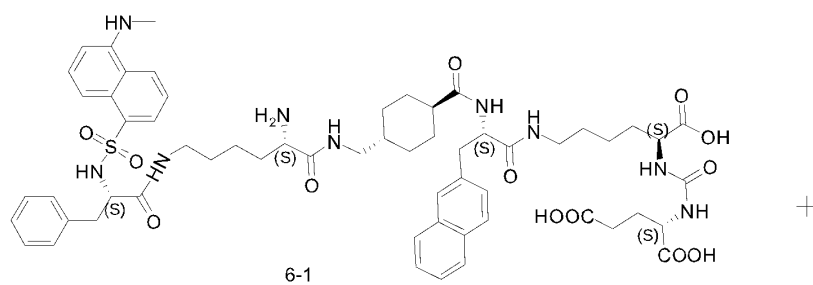
它们的制备方法均可参考实施例 1-10, 例如, 在实施例 1 的基础上将与化合物 **3-1** 反应的 Lys 分别替换成 Lys-PEG₂-COOH 或 Lys-PEG₄-COOH, 可得到如下相应的结构:



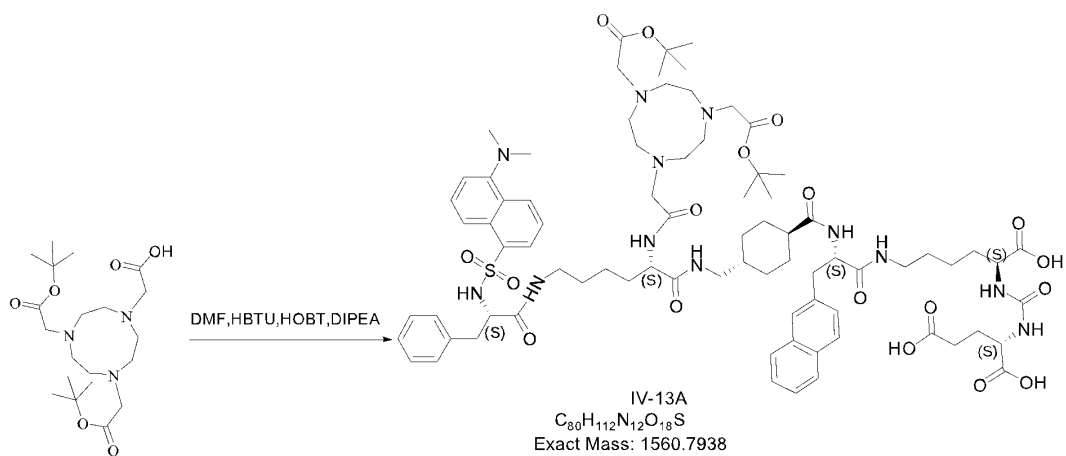


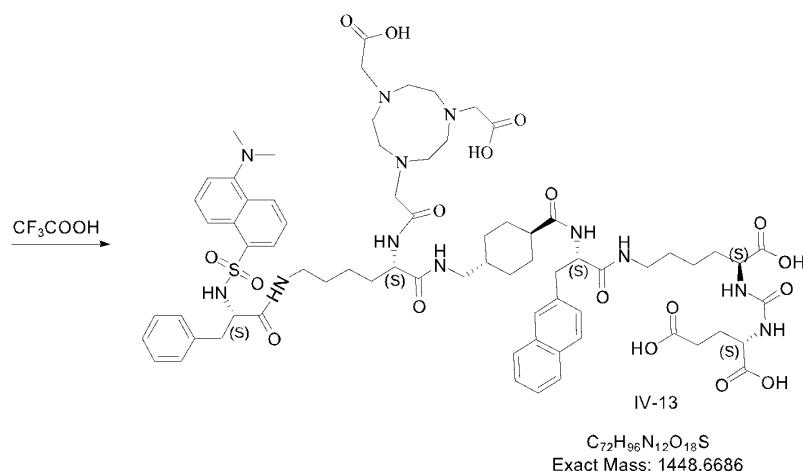
实施例 13. 式 IV-13 化合物的制备

本实施例合成路线如下：



$C_{60}H_{77}N_9O_{13}S$
Exact Mass: 1163.5362





具体步骤如下:

将 NOTA-Bis (t-BuEster) 溶于 DMF, 加入 DIPEA, 降温至 10℃, 再加入 HBTU, 保温反应 30min。取实施例 1 制备的式 6-1 化合物加入 DIPEA 形成悬浊液, 加入上述反应液。搅拌反应 1h 后, 反应液滴加入 MTBE, 析出固体, 静置后倒出上层清液, 制备纯化得到化合物 IV-13A, 结构表征见图 4。

将化合物 IV-13A 溶于 TFA:水=100:5 的溶液中, 30℃反应 3h, 然后在反应液中滴加入 MTBE, 析出固体, 过滤后制备纯化, 冻干得到式 IV-13 所示的化合物, 结构表征见图 5。

参见实施例 1-13 提供的方法制备本发明提供的其他化合物, 如 IV-14、IV-15、IV-16、IV-17、IV-18、IV-19、IV-20、IV-21、IV-22、IV-23、IV-24。

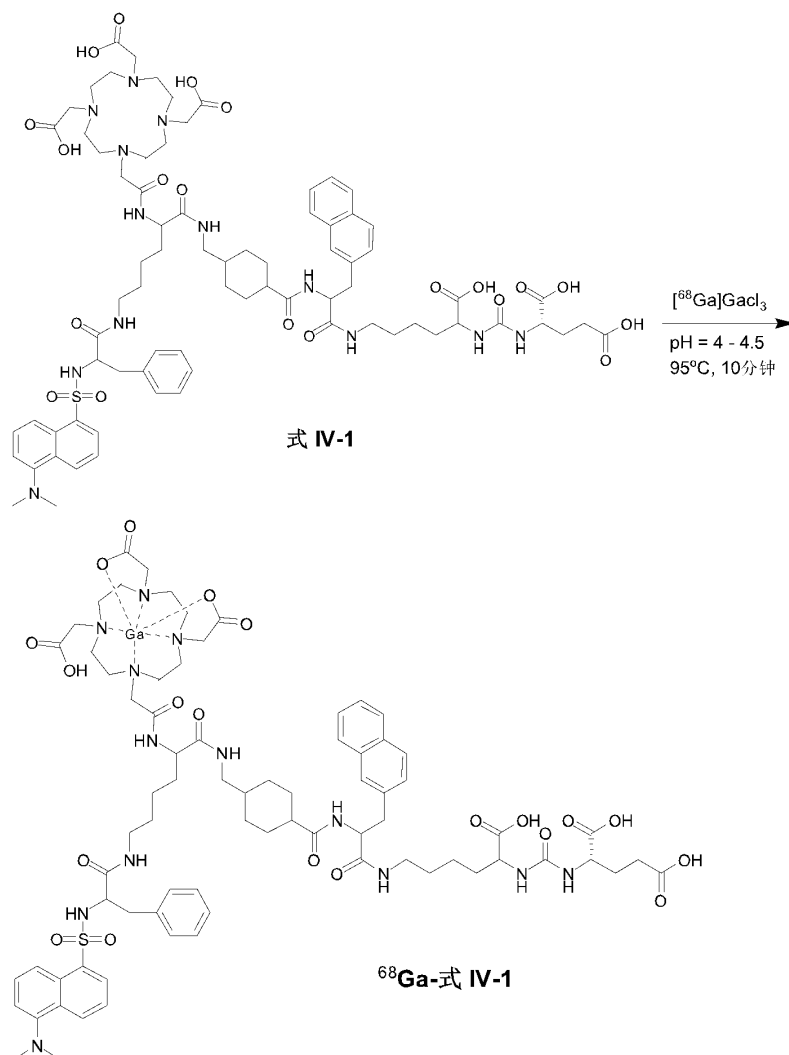
实施例 14. 制备放射性核素 ^{68}Ga 标记的配合物

^{68}Ga 核素标记过程如下:

湿法: 将约 37~3700 MBq 的 $^{68}\text{GaCl}_3$ 盐酸溶液 (淋洗自锗镓发生器) 加入到含待标记化合物溶液的离心管中 (所述的待标记化合物溶液是 0.5~2 mL 的醋酸-醋酸盐溶液, 其中含有 20~200 μg 实施例 1-实施例 13 制备的各化合物), 置于室温至 100℃下反应 20 min 后冷却至室温, 用生理盐水或注射用水稀释, 并经无菌过滤即得标记化合物注射液, 记作“ ^{68}Ga -式 IV”。

冻干法: 将一定量的缓冲液和约 37~3700 MBq 的 $^{68}\text{GaCl}_3$ 盐酸溶液 (淋洗自锗镓发生器) 加入到含 20~200 μg 待标记化合物的冻干药盒中 (所述的待标记化合物是实施例 1-实施例 13 制备的各化合物), 混匀溶解后置于室温至 100℃下反应 20 分钟后冷却至室温, 用生理盐水或注射用水稀释, 并经无菌过滤即得标记化合物注射液, 记作“ ^{68}Ga -式 IV”。

以实施例 1 制备的式 IV-1 化合物的标记为例, 上述两种标记方法的过程表示如下:



如放射化学纯度低于 95%，则需进行纯化，纯化步骤为：取一 Sep-Pak C18 分离小柱，先后通过 10 mL 无水乙醇及 10 mL 水进行活化淋洗。用 10 mL 水将标记液稀释后，上样到分离柱上。用水冲洗分离柱除去未反应的 ⁶⁸Ga 离子，再用乙醇溶液淋洗得到纯化的 ⁶⁸Ga-IV。通过氮吹除去有机溶剂，经生理盐水稀释后无菌过滤即得标记化合物注射液。

按上述方法标记实施例 1 的式 IV-1 化合物，鉴定结果如图 6 所示，⁶⁸Ga-式 IV-1 具有较高的标记率和比活度，核素易得、操作简单，有利于临床大规模应用。

本发明还采用 ⁶⁸Ga 标记其他化合物，包括但不限于 ⁶⁸Ga-式 IV-2、⁶⁸Ga-式 IV-3、⁶⁸Ga-式 IV-4、⁶⁸Ga-式 IV-5、⁶⁸Ga-式 IV-6、⁶⁸Ga-式 IV-7、⁶⁸Ga-式 IV-8、⁶⁸Ga-式 IV-9、⁶⁸Ga-式 IV-10、⁶⁸Ga-式 IV-11、⁶⁸Ga-式 IV-12 等，实验证明，本发明提供的化合物具有较高的标记率和比活度，且核素易得、操作简单，有利于临床大规模应用。

实施例 15. 体外稳定性测试

按照实施例 14 的标记方法, 标记实施例 1、实施例 3 和实施例 9 制备的化合物 IV-1、化合物 IV-3 和化合物 IV-9, 得到的 ^{68}Ga 标记的配合物分别记作“ ^{68}Ga -式 IV-1”、“ ^{68}Ga -式 IV-3”和“ ^{68}Ga -式 IV-9”。将用生理盐水分别溶解放射化学纯度大于 95% 的 ^{68}Ga -式 IV-1、 ^{68}Ga -式 IV-3 和 ^{68}Ga -式 IV-9 的溶液在室温下放置不同时间, 取样用 HPLC 进行分析。在所测试时间点, 各探针依旧保持放射化学纯 >95%, 表明其在指定溶液中性质稳定, 不易分解。 ^{68}Ga -式 IV-1、 ^{68}Ga -式 IV-3 和 ^{68}Ga -式 IV-9 的溶液体外生理盐水稳定性 HPLC 鉴定结果如图 7-图 9 中的 A 部分所示, 表明其在生理盐水体系中至 2 h 依旧保持较高的稳定性(>95%)。

将上述放射化学纯度大于 95% 的 ^{68}Ga -式 IV-1、 ^{68}Ga -式 IV-3 和 ^{68}Ga -式 IV-9 的溶液与血清在室温下共孵育不同时间, 加入乙腈除蛋白, 离心取上清溶液, 取样用 HPLC 进行分析。在所测试时间点, 各探针依旧保持放射化学纯 >95%, 表明其在指定溶液中性质稳定不易分解。 ^{68}Ga -式 IV-1、 ^{68}Ga -式 IV-3 和 ^{68}Ga -式 IV-9 的体外血清稳定性 HPLC 鉴定结果如图 7-图 9 中的 B 部分所示, 表明其在生理盐水即血清体系中至 2 h 依旧保持较高的稳定性(>95%)。

实施例 16. 制备放射性核素 ^{177}Lu 标记的配合物

湿法: 将约 18.5~1850MBq 的 $^{177}\text{LuCl}_3$ 醋酸钠溶液分别加入到含待标记化合物溶液的离心管中(所述的待标记化合物溶液是 0.5~2mL 的醋酸-醋酸盐溶液, 其中含有 20-200 μg 实施例 1-实施例 13 制备的各化合物), 置于 90°C 下反应 20min 后冷却至室温, 用生理盐水或注射用水稀释, 并经无菌过滤即得标记化合物注射液, 记作“ ^{177}Lu -式 IV”。

冻干法: 将一定量的缓冲液及约 37~3700 MBq 的 $^{177}\text{LuCl}_3$ 加入到含 20~200 μg 待标记化合物的冻干药盒中(所述的待标记化合物是本发明提供的化合物, 包括但不限于实施例 1-实施例 13 制备的各化合物), 混匀溶解后置于室温至 100°C 下反应 20 分钟后冷却至室温, 用生理盐水或注射用水稀释, 并经无菌过滤即得标记化合物注射液, 记作“ ^{177}Lu -式 IV”。

如放射化学纯度低于 95%, 则需进行纯化, 纯化步骤为: 取一 Sep-Pak C18 分离小柱, 先后通过 10 mL 无水乙醇及 10 mL 水进行活化淋洗。用 10 mL 水将标记液稀释后, 上样到分离柱上。用水冲洗分离柱除去未反应的 ^{177}Lu 离子, 再用乙醇溶液淋洗得到纯化的 ^{177}Lu 标记的配合物。通过氮吹除去有机溶剂, 经生理盐水稀释后无菌过滤即得标记化合物注射液。

本发明还采用 ^{177}Lu 标记其他化合物, 包括但不限于 ^{177}Lu -式 IV-1、 ^{177}Lu -式 IV-2、 ^{177}Lu -式 IV-3、 ^{177}Lu -式 IV-4、 ^{177}Lu -式 IV-5、 ^{177}Lu -式 IV-6、 ^{177}Lu -式 IV-7、 ^{177}Lu -式 IV-8、 ^{177}Lu -式

IV-9、¹⁷⁷Lu-式 IV-10、¹⁷⁷Lu-式 IV-11、¹⁷⁷Lu-式 IV-12 等。

还可以参照现有技术涉及的其他标记方法对本发明提供的化合物进行标记，如 ¹⁸F-式 IV-13、¹⁸F-式 IV-14、¹⁸F-式 IV-15、¹⁸F-式 IV-16、¹⁸F-式 IV-17、¹⁸F-式 IV-18、¹⁸F-式 IV-19、¹⁸F-式 IV-20、¹⁸F-式 IV-21、¹⁸F-式 IV-22、¹⁸F-式 IV-23、¹⁸F-式 IV-24 等。

另外，还可以参照现有技术提供的其他标记方法（包括但不限于本发明提供的方法）对本发明提供的可被放射性核素标记化合物进行标记，放射性核素包括但不限于：¹⁸F、⁵¹Cr、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、¹¹¹In、^{99m}Tc、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹³⁹La、¹⁴⁰La、¹⁷⁵Yb、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、⁸⁶Y、⁹⁰Y、¹⁴⁹Pm、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁹Er、¹⁷⁷Lu、⁴⁷Sc、¹⁴²Pr、¹⁵⁹Gd、²¹²Bi、²¹³Bi、⁷²As、⁷²Se、⁹⁷Ru、¹⁰⁹Pd、¹⁰⁵Rh、¹⁰¹mRh、¹¹⁹Sb、¹²⁸Ba、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、¹⁹⁷Hg、²¹¹At、¹⁵¹Eu、¹⁵³Eu、¹⁶⁹Eu、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²¹²Pb、¹⁹⁸Au、²²⁵Ac、²²⁷Th 或 ¹⁹⁹Ag 等。

实施例 17. 细胞摄取实验

肿瘤细胞摄取实验：实验开始前一天，在 24 孔板中每孔加入 2×10^5 个 PC3-PIP 细胞，过夜。细胞共分为三组：总结合组、内化组和抑制组，每组四孔。先向抑制组孔板中加入 100 倍过量的 PSMA617 作为抑制剂，然后向所有孔板中分别加入 500 μ L 无血清培养基稀释的按实施例 14 方法制备的放射化学纯度大于 95% 的 ⁶⁸Ga-式 IV-1 溶液（18.5 kBq/孔），加盖后在 37 °C 细胞培养箱内孵育。对总结合组及内化组，分别在孵育后 10、30、60 和 120 min 时从培养箱内取出细胞，用 PBS 冲洗细胞 3 次，内化组再用洗脱液洗一次，然后用 1 mL 消化液消化细胞。对抑制组，37 °C 下孵育 10、30、60 和 120 min 后用冰冷的 PBS（pH 7.4）洗两次，然后用消化液消化细胞。吸取孔板内所有溶液和细胞放入做好标记的小管中。取 3 份 500 μ L 无血清培养基稀释的所述 ⁶⁸Ga-式 IV-1 溶液，计算每孔加入的总放射性剂量，用 γ 计数器测量放射性计数，计算各时间点的细胞结合率及内化率。

细胞受体饱和和竞争结合实验：根据细胞摄取实验结果选择细胞结合率高的细胞作为测定受体亲和力的细胞，并以此对标记探针的亲和力与特异性进行筛选，用于指导并优化探针设计。简单来说：实验开始前，在 96 孔板抽滤板中每孔加 50 μ L PC3-PIP（ 2×10^6 /mL）的无血清培养基。加入递增浓度的待测放射性标记物（18 kBq/孔），将所有孔内的最终反应体积调整到 200 μ L；置于振荡器上室温振荡 4 h 后抽干反应液，晾干，收集滤膜并用 γ 计数器测量放射性计数。采用 Graph-Pad Prism 软件计算 K_d 值。

实验结果如图 10 所示，⁶⁸Ga-式 IV-1 的 K_d 值与 ⁶⁸Ga-PSMA617 相当（参见 B、D 部分的

曲线)，但在 2 小时内的 ^{68}Ga -式 IV-1 细胞摄取远高于 ^{68}Ga -PSMA617（参见 A、C 部分的柱状图）。

实施例 18. ^{68}Ga -式 IV-1 肿瘤模型鼠 MicroPET 显像

按实施例 14 的标记方法制备好放射化学纯度大于 95%的 ^{68}Ga -式 IV-1，荷 PC3-PIP 瘤小鼠随机分为实验组和对照组，取 0.2 mL（约 7.4MBq） ^{68}Ga -式 IV-1 溶液给实验组小鼠通过尾静脉进行注射，同时给对照组小鼠注射 ^{68}Ga -PSMA 617。于注射后 1 h、2 h 和 4 h 时间点进行 MicroPET 成像。成像结果如图 11 所示，A 部分箭头所指区域为肿瘤位置处，对照组注射的 ^{68}Ga -PSMA 617 在注射后 4h 肿瘤摄取大约为 20 %ID/g（参见图 11 中的 B 部分图像和 C 部分竖条纹柱状图），而本发明的 ^{68}Ga -式 IV-1 在注射后 4h 肿瘤摄取大约是 50 %ID/g，远高于对照组。表明本发明的 ^{68}Ga -式 IV-1 配合物具有显著增强的肿瘤摄取和保留时间（参见图 11 中的 A 部分图像和 C 部分格纹柱状图）。与此同时， ^{68}Ga -式 IV-1 在 1h 内便可获得较高的靶与非靶比（瘤/肉比、瘤/心比和瘤/肾比），并且随时间延长靶与非靶比逐渐提高（参见图 11 中 D 部分柱状图）。

总之，本发明的 ^{68}Ga -式 IV-1 一方面有助于更长时间的成像，在高成像对比度的保障之下，对原发微小病灶的诊断将更为精确，有利于靶区的勾画；另一方面，核素标记探针在肿瘤部位的高摄取及长滞留将为核素靶向治疗奠定基础。

实施例 19. ^{68}Ga -式 IV-9 配合物用于肿瘤模型鼠的 MicroPET 显像

按实施例 14 的标记方法制备好放射化学纯度大于 95%的 ^{68}Ga -式 IV-9 溶液，荷 PC3-PIP 瘤小鼠随机分为实验组和对照组，取 0.2 mL（约 7.4 MBq） ^{68}Ga -式 IV-9 溶液给实验组小鼠通过尾静脉进行注射，同时给对照组小鼠注射 ^{68}Ga -PSMA 617。于注射后 1 h、2 h 和 4 h 时间点进行 MicroPET 成像。成像结果如图 12 所示，A 部分箭头所指区域为肿瘤位置处，对照组注射的 ^{68}Ga -PSMA 617 在注射后 4h 肿瘤摄取大约为 20 %ID/g（参见图 11 的 B、C 部分），而本发明的 ^{68}Ga -式 IV-9 配合物在注射后 4h 肿瘤摄取大约是 50 %ID/g，远高于对照组。与此同时， ^{68}Ga -式 IV-9 在 1h 内便可获得较高的靶与非靶比（瘤/肉比、瘤/心比和瘤/肾比），并且随时间延长靶与非靶比逐渐提高（参见图 12 中 B 部分柱状图）。

实施例 20. ^{177}Lu 标记的配合物在正常鼠体内的生物分布

按实施例 16 的标记方法标记实施例 1 制备的化合物 IV-1，得到放射化学纯度大于 95%

的 ^{177}Lu -式 IV-1, 取 0.2 mL (约 1.85 MBq) 通过正常小鼠尾静脉进行注射, 于注射后 4 h、12 h、24 h 和 48 h 时间点将老鼠处死后取感兴趣的脏器通过 γ -counter 测量。根据图 13 所示, ^{177}Lu -式 IV-1 的血液摄取值在 4 小时保持较高水平, 随着时间延长, 放射性逐渐从血液清除。表明本发明的 ^{177}Lu 标记的 IV-1 具有适度增强血液循环时间的能力, 有利于在增强肿瘤摄取的同时, 避免了药物在体内过长循环的问题。

实施例 21. ^{177}Lu -式 IV-1 肿瘤模型鼠 SPECT 显像

按实施例 16 制备好放射化学纯度大于 95% 的 ^{177}Lu -式 IV-1 溶液, 取 0.2 mL (约 37 MBq) 通过荷 PC3-PIP 瘤小鼠尾静脉进行注射, 于注射后 2、4、12、24、48 和 72 小时时间点进行 SPECT 成像。成像结果如图 14 所示。图 14 中箭头所指位置为肿瘤位置, 成像结果表明本发明的 ^{177}Lu -式 IV-1 在肿瘤部位具有显著增强的肿瘤摄取和保留时间, 核素标记探针在肿瘤部位的高摄取及长滞留将为核素靶向治疗奠定基础。给药后组织摄取结果从图 15 可知, 2h 内便可获得较高的靶与非靶比 (瘤/肉比、瘤/心比和瘤/肾比), 并且随时间延长靶与非靶比逐渐提高。

实施例 22. ^{68}Ga 标记的配合物用于前列腺癌病人的 MicroPET 显像

受试者选择标准:

- 1) 根据临床症状和实验室检查及其他影像学检查 (CT、MRI) 高度怀疑前列腺癌的患者;
- 2) 年龄 18-80 岁; 可行手术或活检取得病理诊断;
- 3) 排除肾衰患者 (血清 $\text{Cr} > 3\text{mg/dl}$); 排除因病情较重难以接受进一步诊治患者。

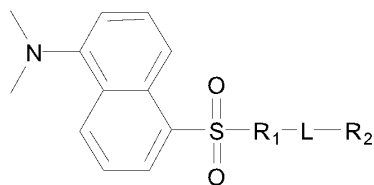
按实施例 14 的标记方法制备好放射化学纯度大于 95% 的 ^{68}Ga -式 IV-1 溶液和 ^{68}Ga -式 IV-9 溶液, 对受试者进行静脉注射, 静脉放射示踪剂剂量为 1.85-2.22 MBq/Kg, 注射后 60min、120min、180min、240min 需使用 PET/CT 一体化扫描仪 (Polestar m660, Sino Union, China) 进行 PET/CT 成像。从颅骨尖端到大腿中部的低剂量 CT 扫描 (120kV, 35mAs) 用于衰减校正和解剖学参考。全身 PET/CT 范围在 5 ~ 6 个床位 (2 min/床位) 进行。利用有序子集期望最大化算法对获取的图像进行重构。

所有图像传输到 MIM 软件 (版本 7.1.4, MIM 软件公司, 克利夫兰, 美国), 利用 PET 边缘在 CT 图像上绘制兴趣区域 (roi)。阳性病变被定义为与周围正常前列腺组织相比, 示踪剂摄取明显增加。用标准摄取值 (SUV) 来定量评估放射性浓聚情况。

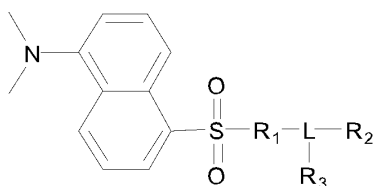
如图 16-图 19，在 ^{68}Ga -式 IV-1 溶液和 ^{68}Ga -式 IV-9 溶液注射后分析 1h、2 h、3 h 和 4 h 的 PET/CT 图像，并测量全身脏器的 SUVmean 及肿瘤的 SUVmax， ^{68}Ga -式 IV-1 的显像结果参见图 16 和图 17， ^{68}Ga -式 IV-9 的显像结果参见图 18-图 19。根据显像结果可知，随着时间的延长，本发明的两个配合物在心血池中以及富含血供的器官如肝脏、脾脏中的放射性浓聚逐渐减低，而在肿瘤中逐渐增加，在 4 h 后的摄取值最高，并具有较高的靶本比。表明本发明的 ^{68}Ga 标记的配合物在具有高效诊断效能的同时，也能够结合长半衰期的治疗核素应用中发挥优势。

权利要求书

1. 一种丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物，其特征在于：其结构如下式 A 或式 I 所示



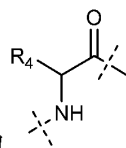
A



I

其中：

L 为 $-(X)_n-(CH_2)_m-(Y)_q-$ ，其中 n 是 0 至 10 的整数，X 和 Y 独立的选自赖氨酸、谷氨酸或者包含赖氨酸或谷氨酸结构的衍生结构，m 是 0 至 20 的整数，q 是 0 至 6 的整数，其中每个 CH_2 可以单独地用 $-OCH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 或 $-(CO)-NH-$ 替换；

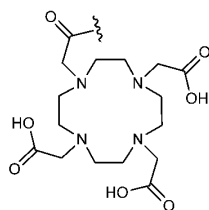


R_1 是结构为 的氨基酸类似物结构，包括 L 型氨基酸或 D 型氨基酸或其衍生物，

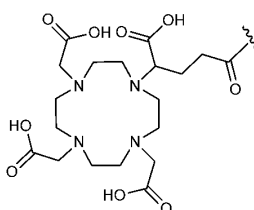
其中 R_4 选自： $(CH_2)_r$ -芳基、 $(CH_2)_r$ -杂芳基、 $(CH_2)_r$ -COOH、 $(CH_2)_r$ -NH₂、 $(CH_2)_r$ -OH、 $(CH_2)_r$ -SH、 $(CH_2)_r$ -萘甲基、 $(CH_2)_r$ -吡啶基或 $(CH_2)_r$ -苯并噻唑基，且其中 r 是 0 至 10 的整数；

R_2 是靶向前列腺特异性膜抗原的结构；

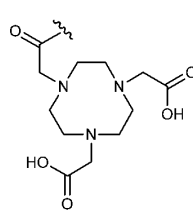
R_3 是核素螯合基团，选自以下任意一种结构：



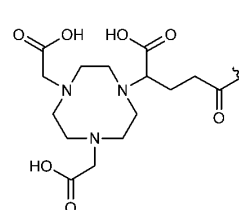
DOTA



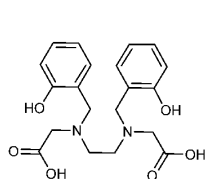
DOTAGA



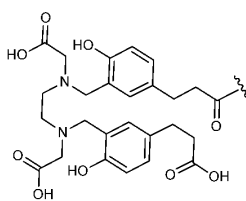
NOTA



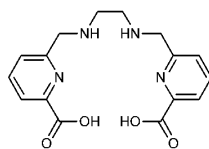
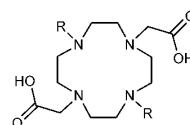
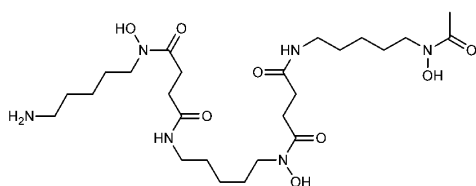
NODAGA



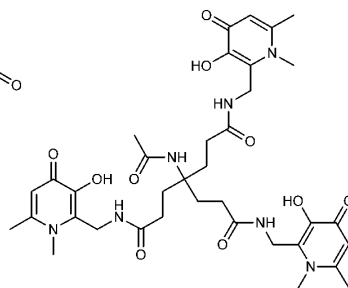
HBED



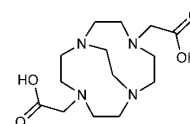
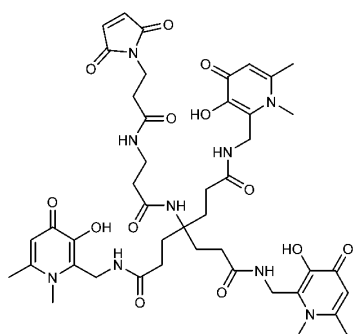
HBED-CC

H₂DEPDPAR = H, TETA
R = CHCO₂H, TE2A

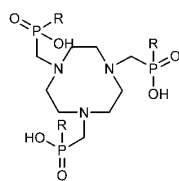
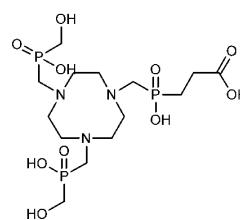
DFO-B



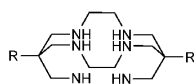
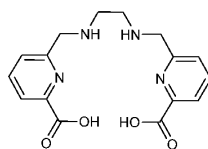
CP256

CB-
TE2A

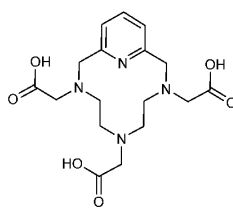
YM103

R = H, TRAPH
R = (CH₂)₂CO₂H, TRAP-Pr
R = CH₂OH, TRAP-OH
R = phenyl, TRAP-Ph

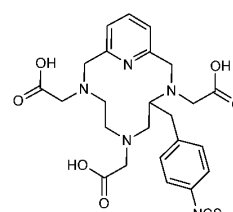
NOPO

R = H, Sar
R = NH₂, DiAMSar

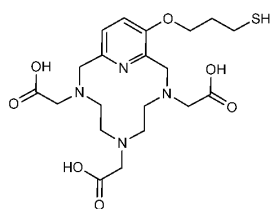
DEDPA



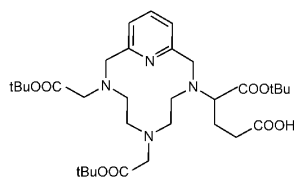
PCTA



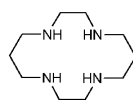
177



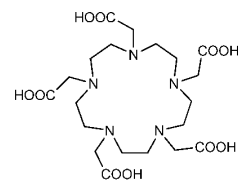
178



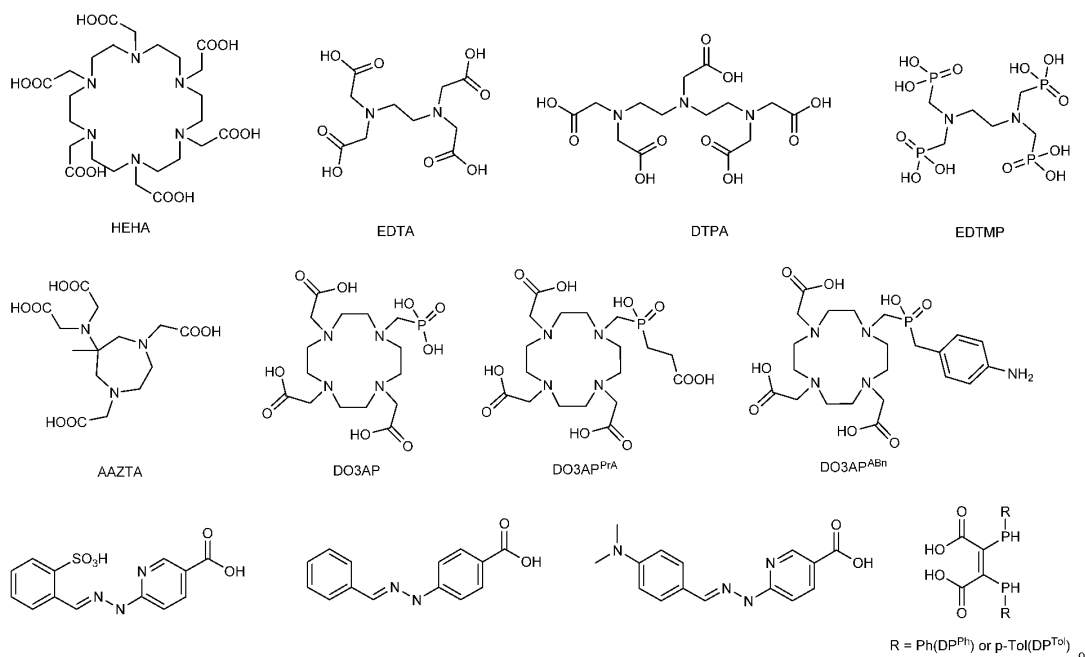
179



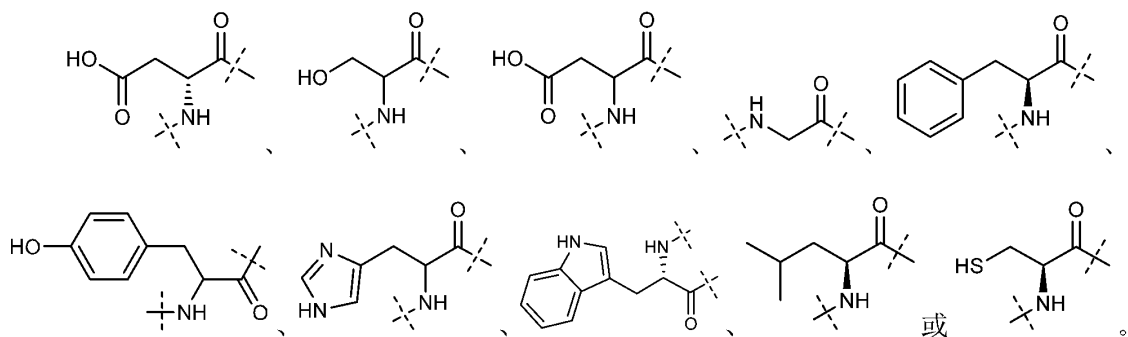
Cyclam



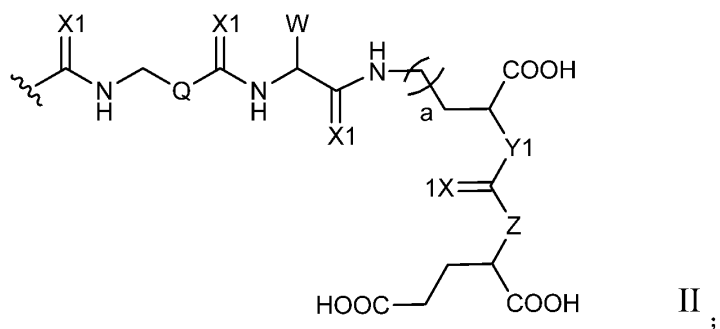
PEPA



2. 如权利要求 1 所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物, 其特征在于: 所述的 R_1 是以下结构:



3. 如权利要求 1 所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物, 其特征在于: 所述式 I 中的 R_2 是以下式 II 所示的前列腺特异性膜抗原靶向结构,



其中：

不同位置的 X1 结构相同或不同，独立地选自 O、N、S 或 P；

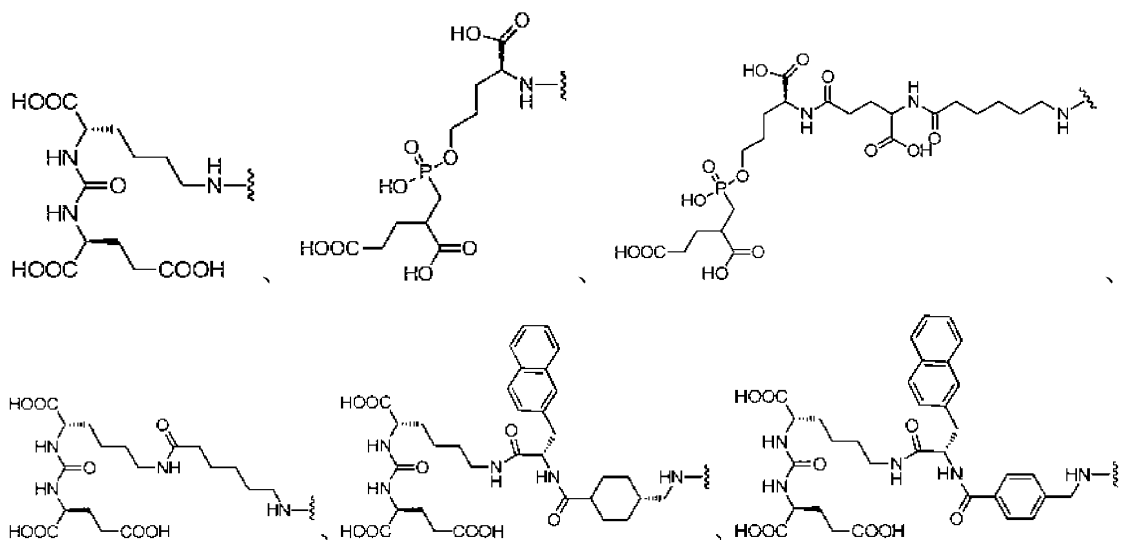
Y1 为 O、S、NH；

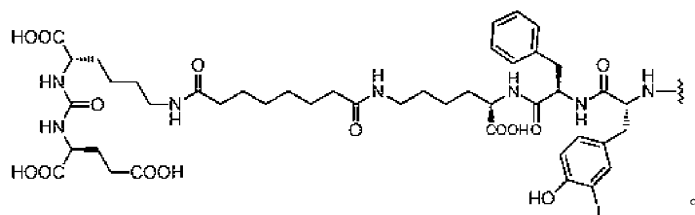
Z 为 O、S、NH；

a 是 0 至 20 的整数；Q 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基芳基或取代或未取代的环烷基；

W 选自 $-(CH_2)_b$ -芳基或 $-(CH_2)_b$ -杂芳基，其中 b 是 0-10 的整数。

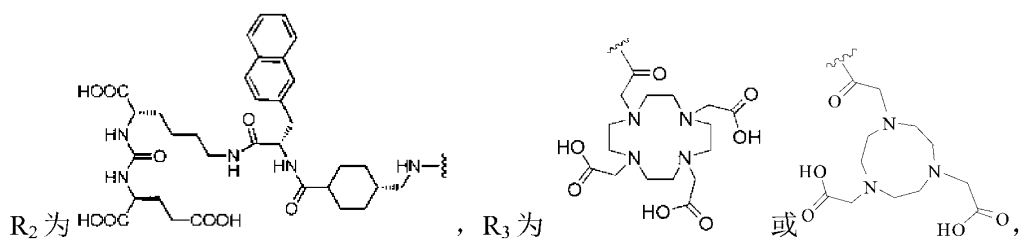
4. 如权利要求 3 所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物，其特征在于：所述的 R_2 是以下任意一种结构：



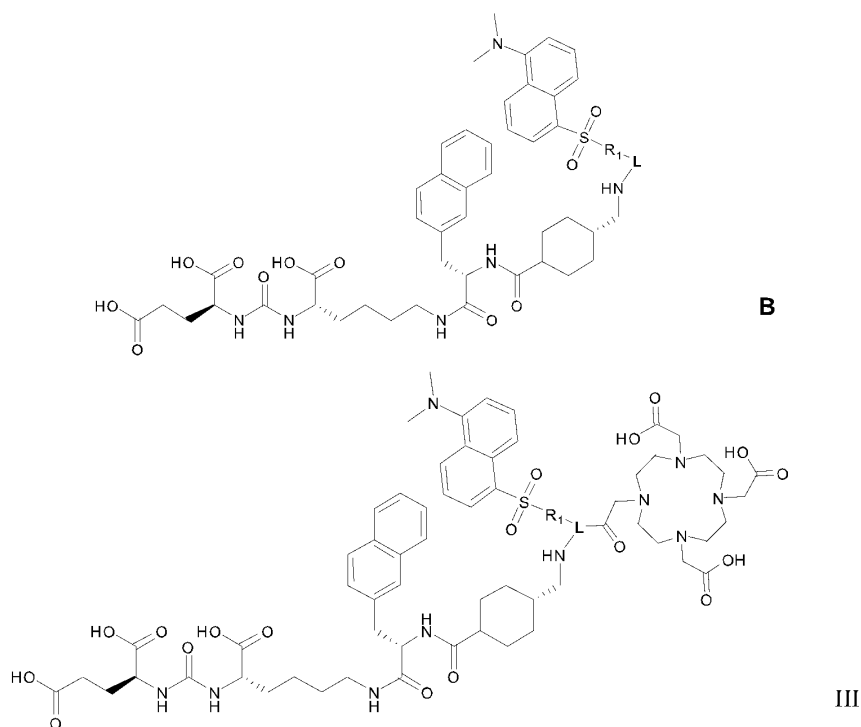


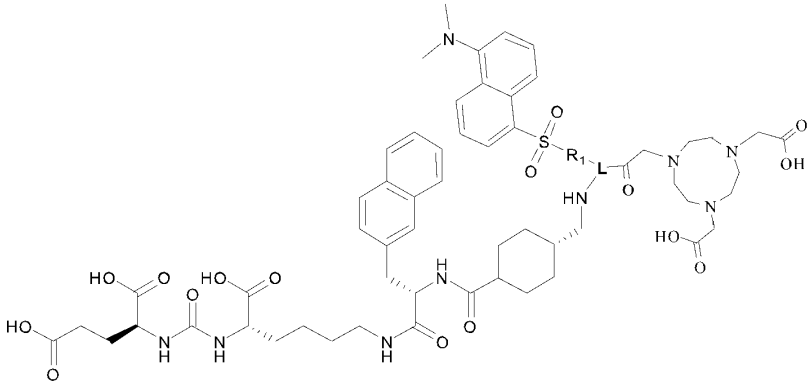
5. 如权利要求 3 所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物, 其特征在于: 所述式 II 中的 Q 选自取代或无取代的 C_5-C_{14} 芳基、取代或无取代的 C_5-C_{14} -烷基芳基或取代或无取代的 C_5-C_{14} 环烷基。

6. 如权利要求 1、3 或 4 任意一项所述的丹磺酰胺修饰的靶向 PSMA 化合物, 其特征在于: 所述的



即所述式 A 化合物结构如式 B 所示; 所述式 I 化合物如式 III 或式 III-1 所示:

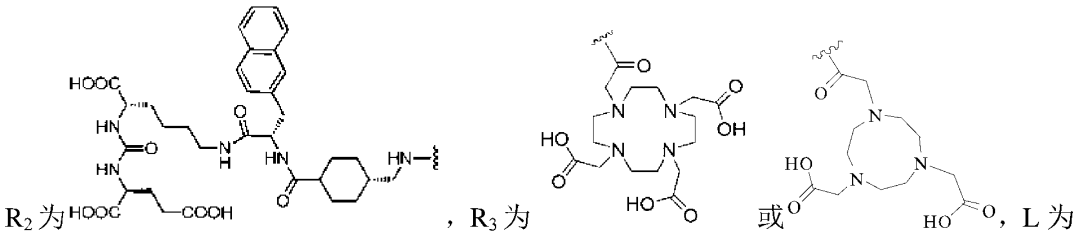




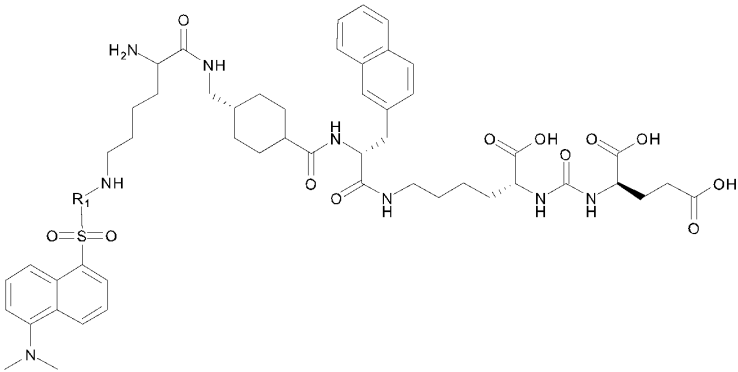
其中的 L 选自：

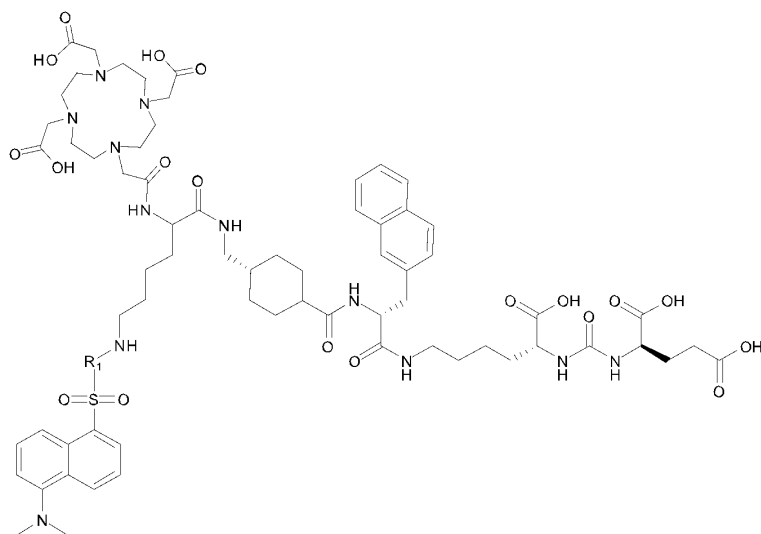
Lys、-Lys-(CO)-CH₂-(CO)-NH-CH₂-(CO)-、-Lys-(CO)-CH₂-(OCH₂CH₂)-O-CH₂(CO)-NH-CH₂-(CO)、-Lys-(CO)-CH₂-(OCH₂CH₂)₃-O-CH₂(CO)-NH-CH₂-(CO)、-(CO)-CH₂-(CO)-Lys-、-(CO)-(OCH₂CH₂)-O-CH₂(CO)-Lys-或-(CO)-CH₂-(OCH₂CH₂)₃-O-CH₂(CO)-Lys-。

7. 如权利要求 1、3 或 4 任意一项所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物，其特征在于：所述的

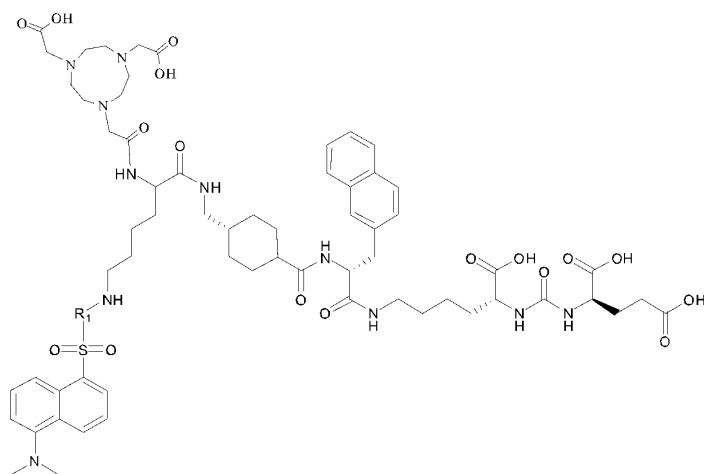


Lys 结构，即所述式 A 化合物结构如式 C 所示，所述式 I 化合物结构如式 IV 或式 IV' 所示：



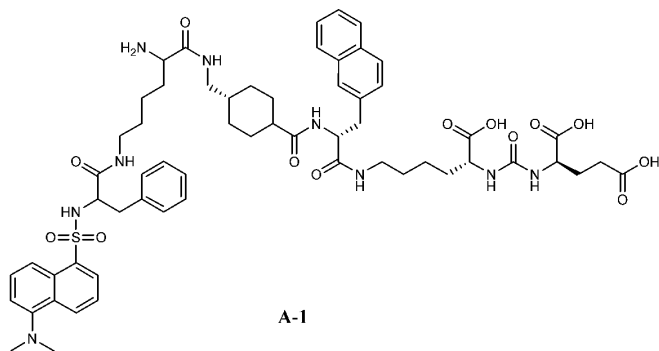


IV

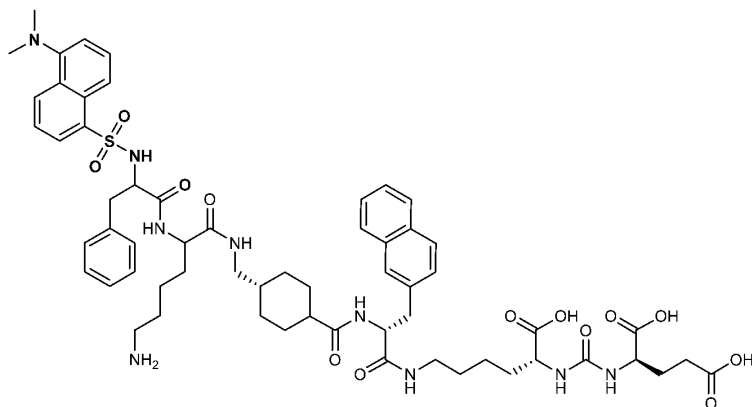


IV'。

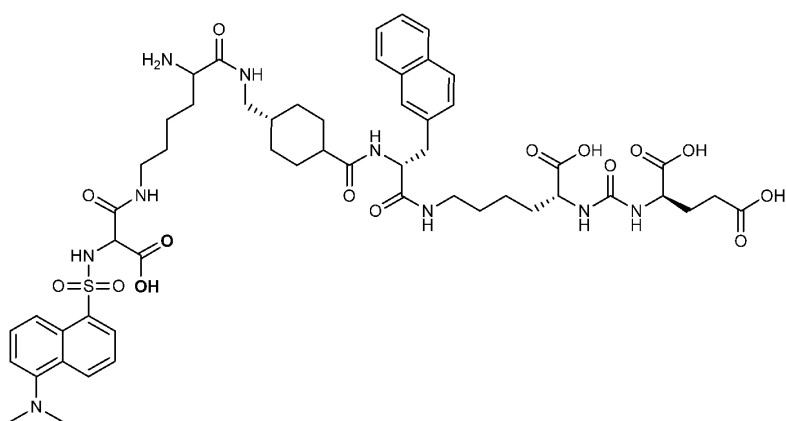
8. 如权利要求 1 所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物, 其特征在于: 所述的式 A 化合物是以下式 A-1 至式 A-12 所示的任意一种;



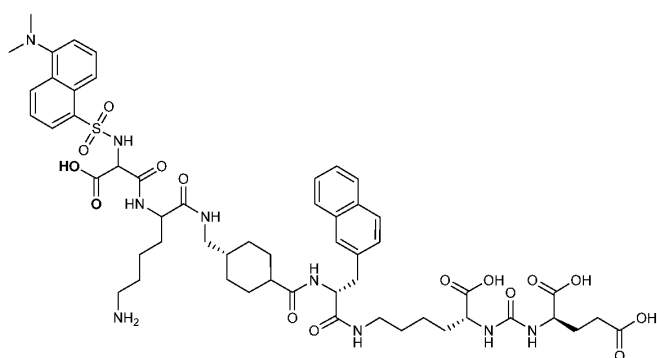
A-1



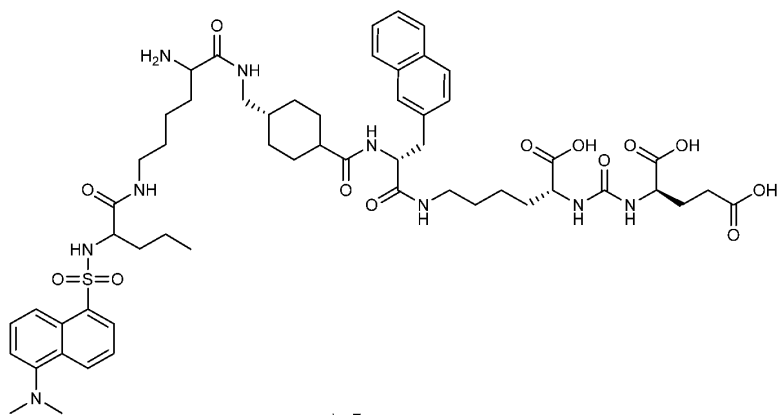
A-2



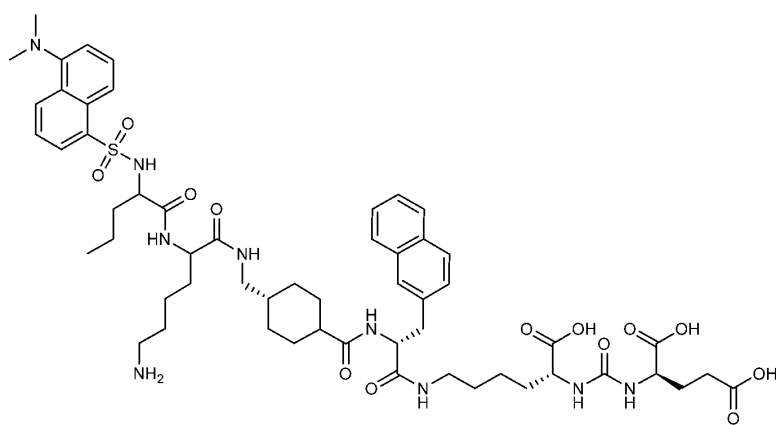
A-3



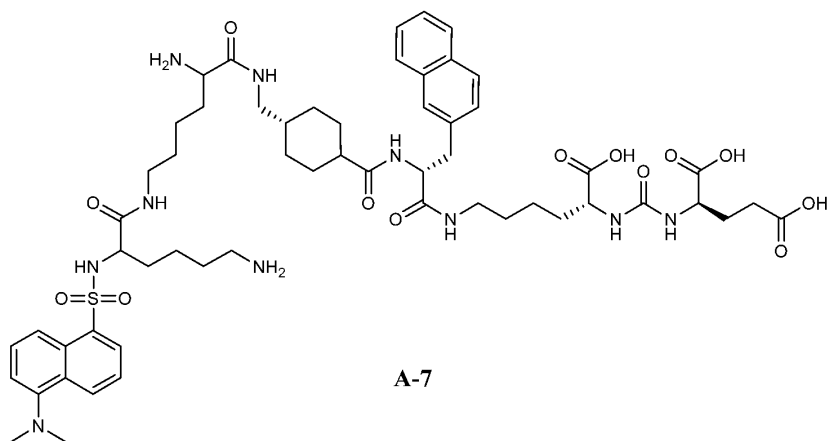
A-4



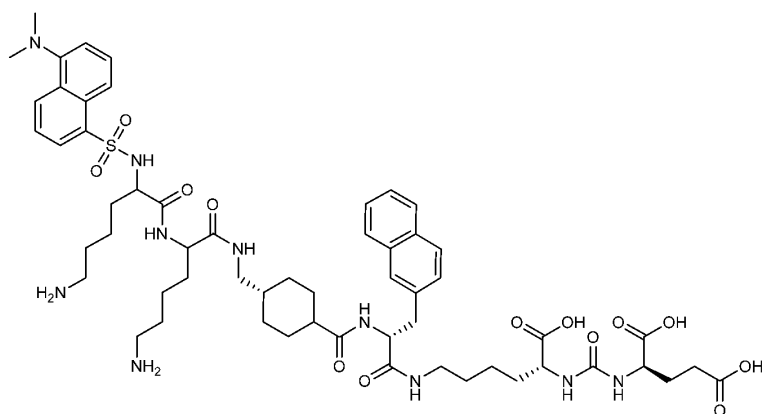
A-5



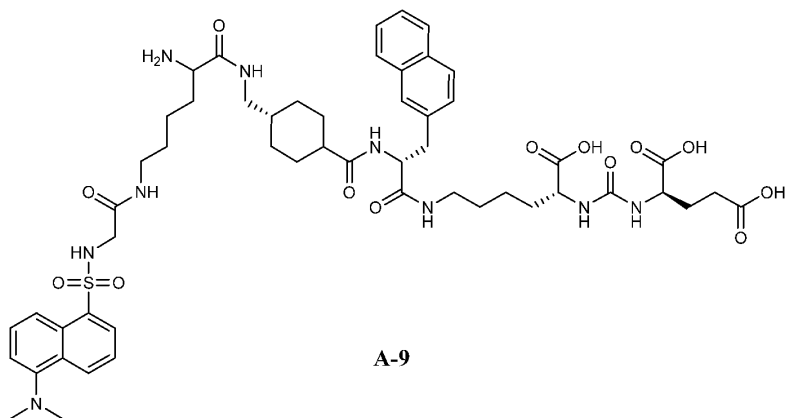
A-6



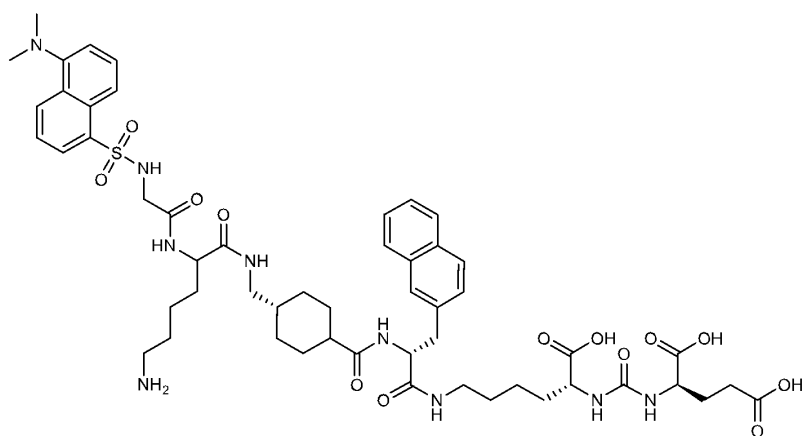
A-7



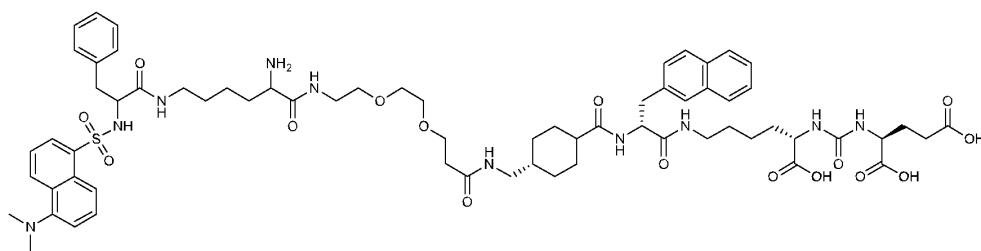
A-8



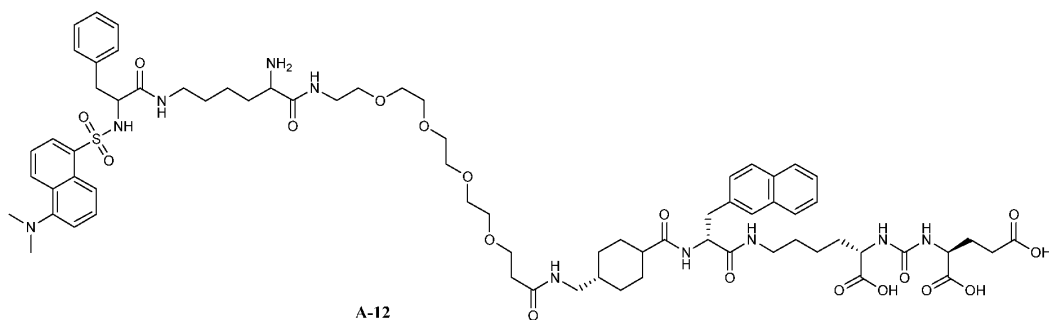
A-9



A-10

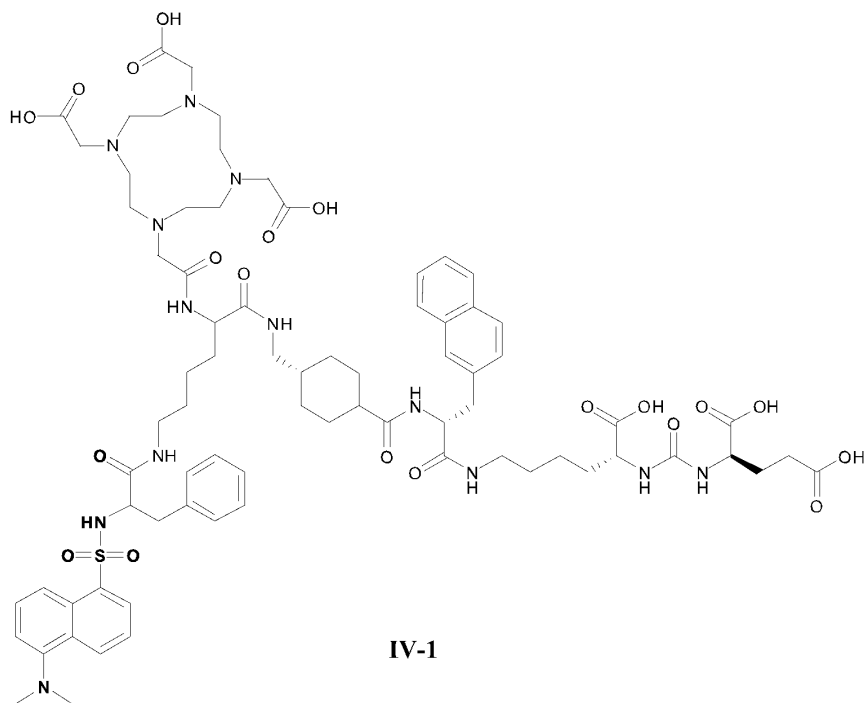


A-11

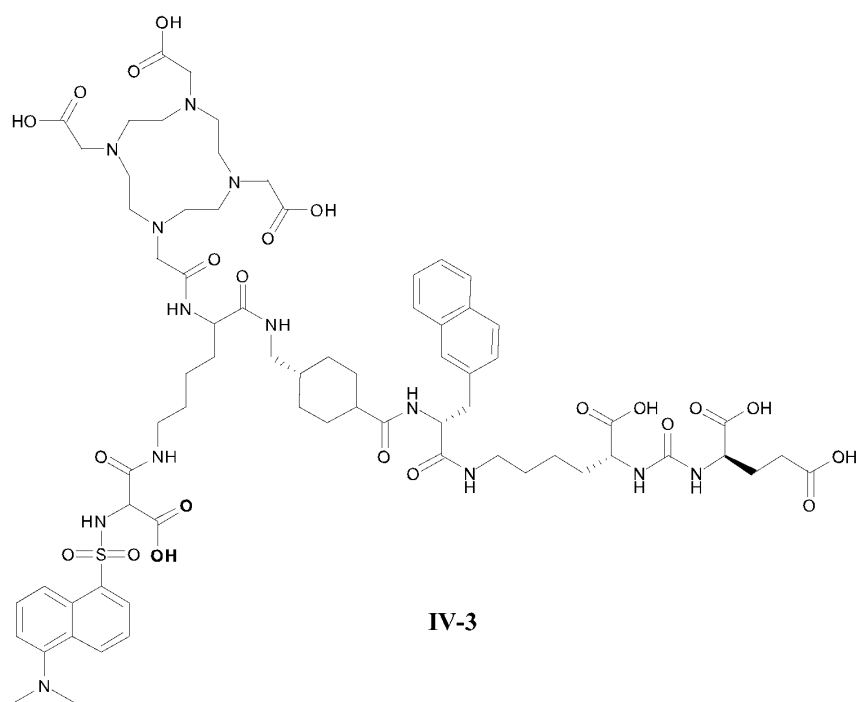
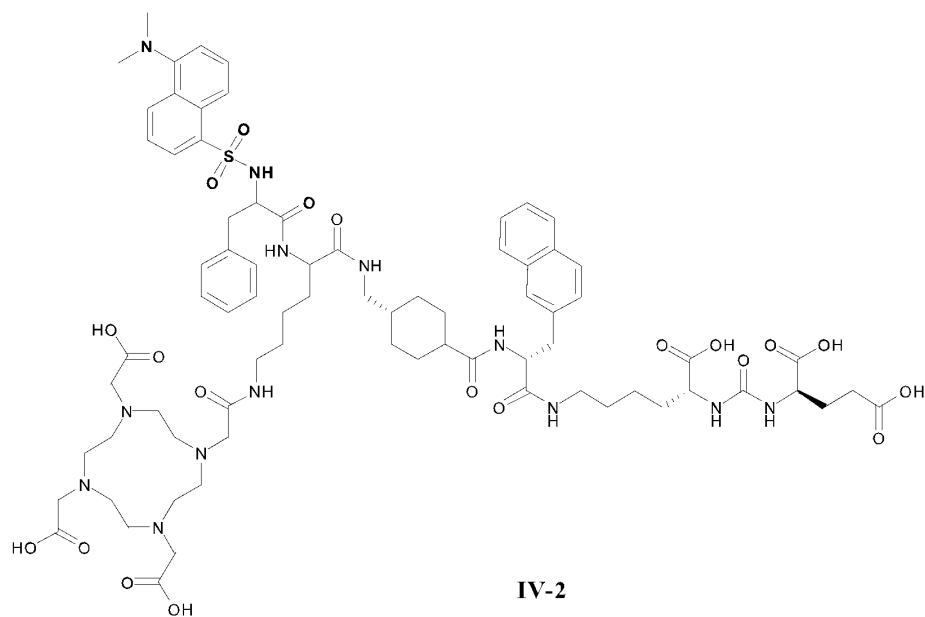


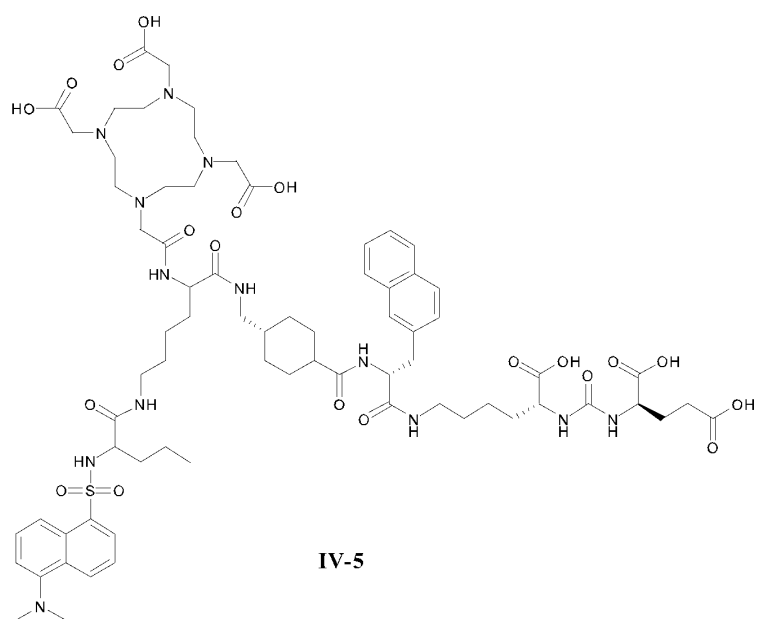
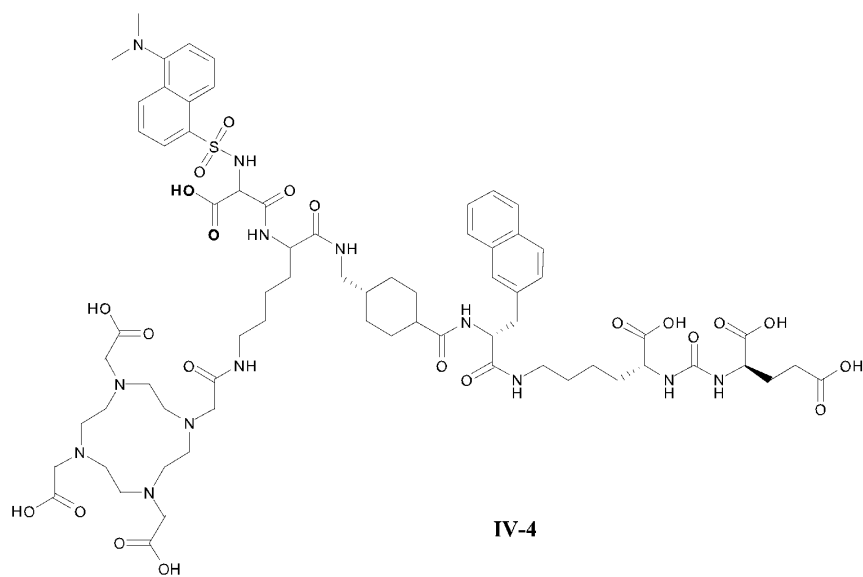
A-12

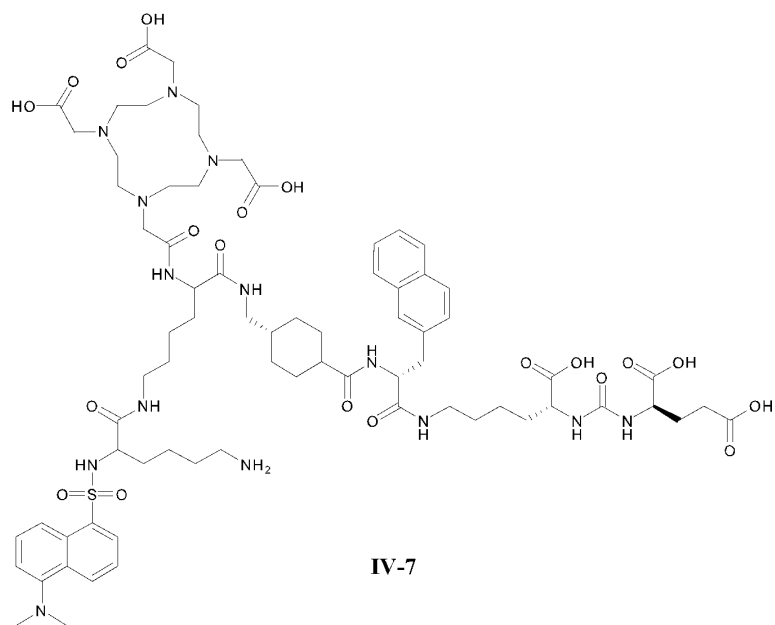
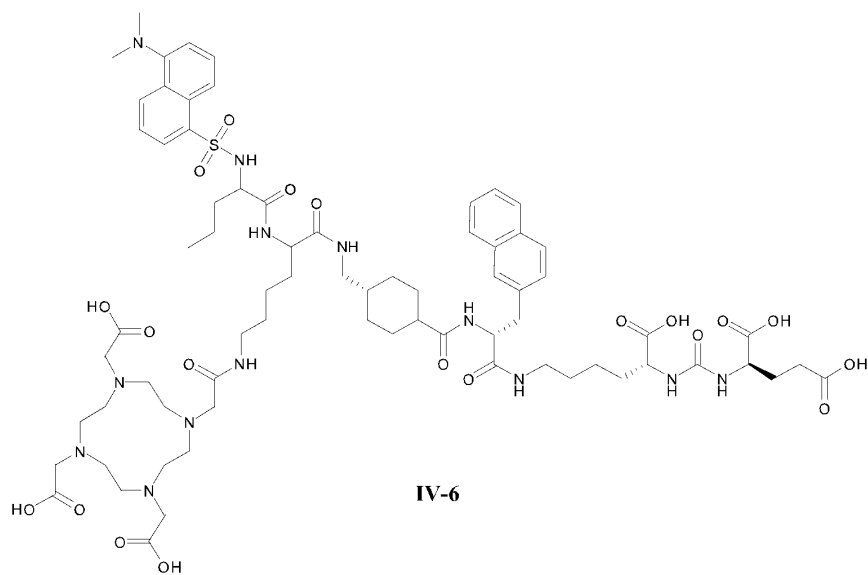
所述式 I 化合物是以下式 IV-1 至式 IV-24 所示的任意一种：

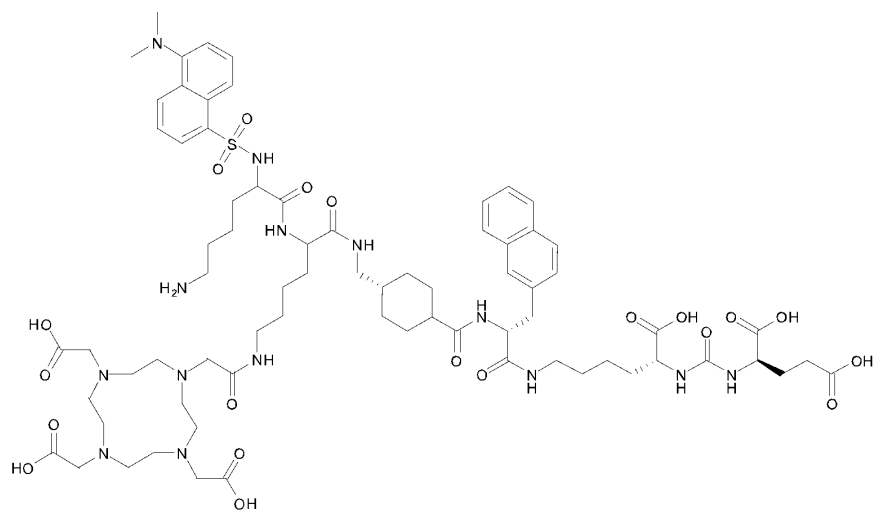


IV-1

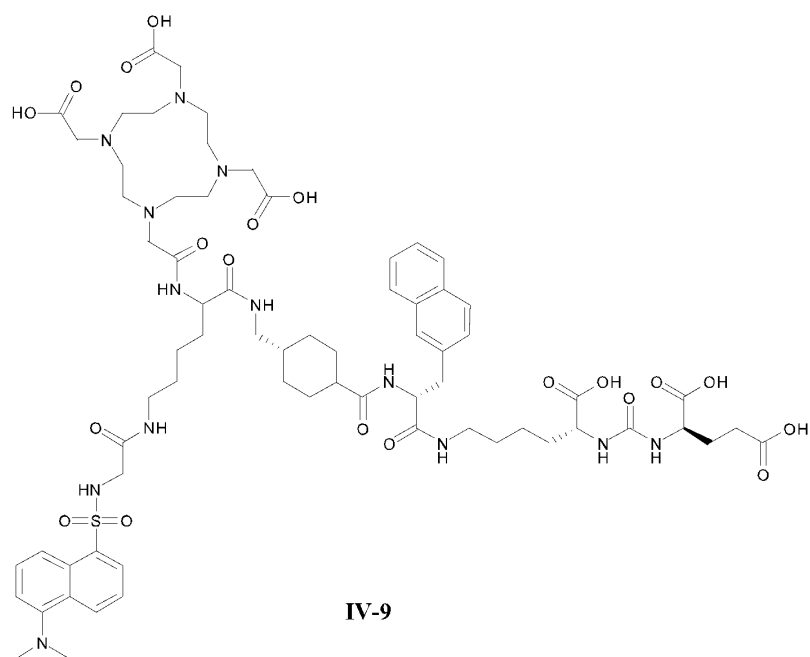






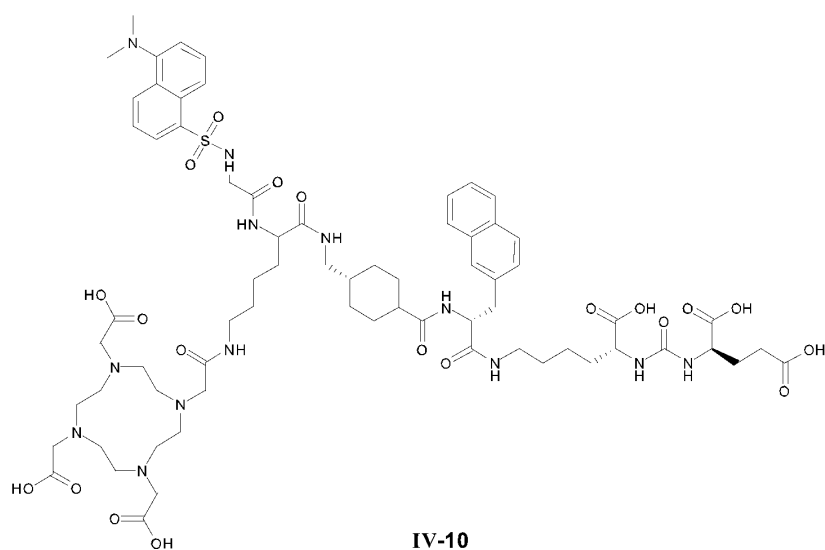


IV-8



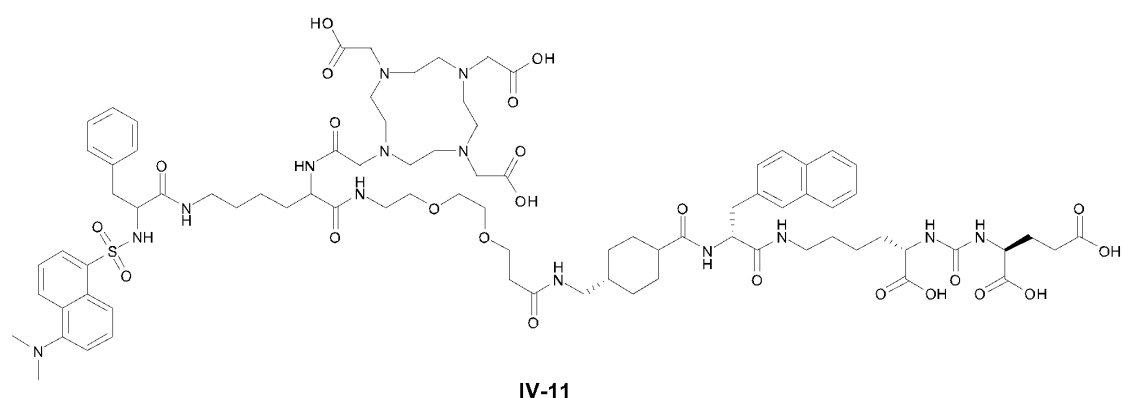
IV-9

2



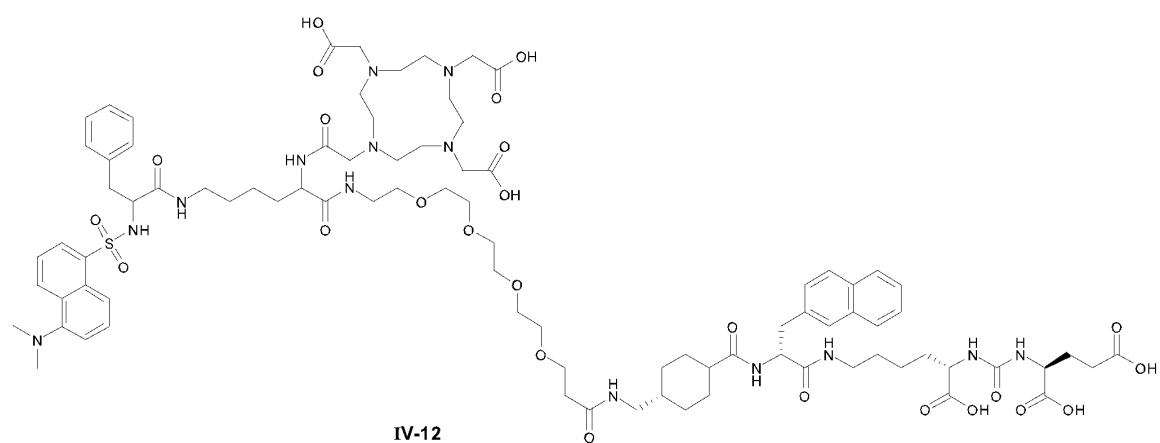
IV-10

,

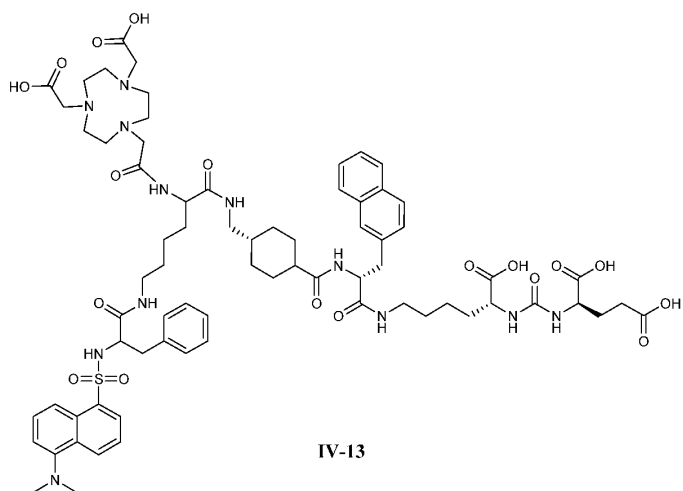


IV-11

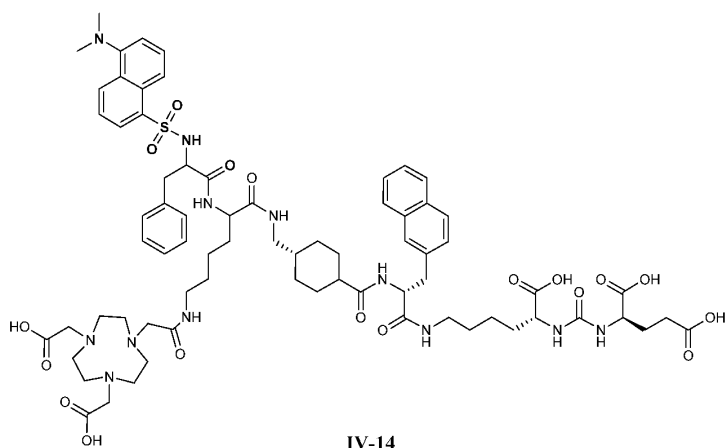
,



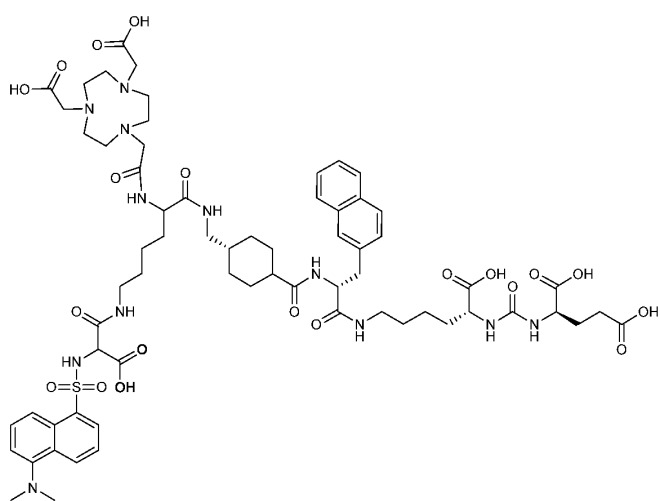
IV-12



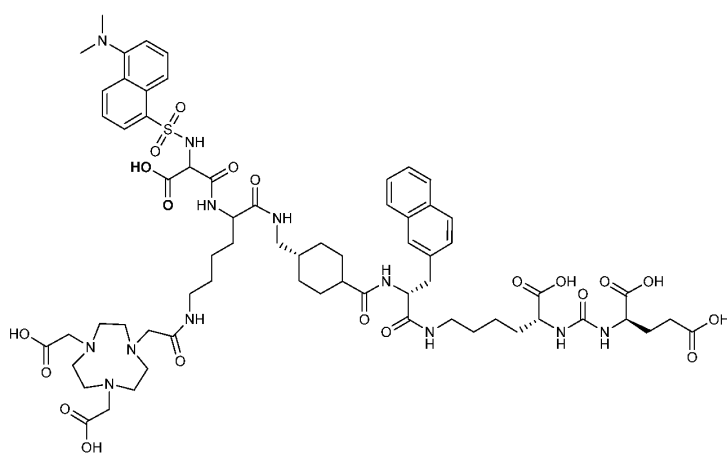
IV-13



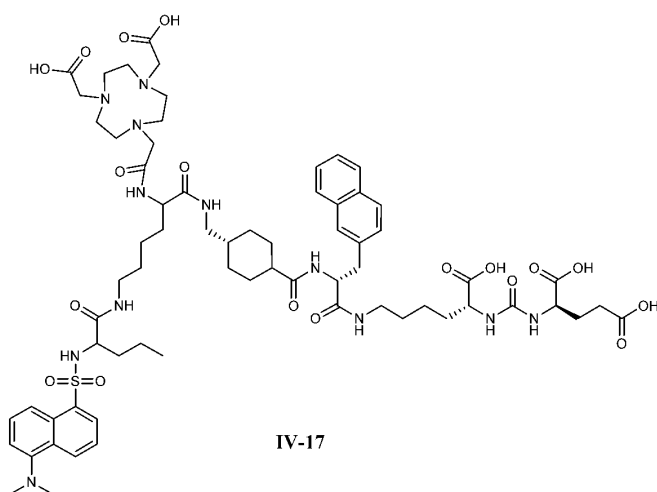
IV-14



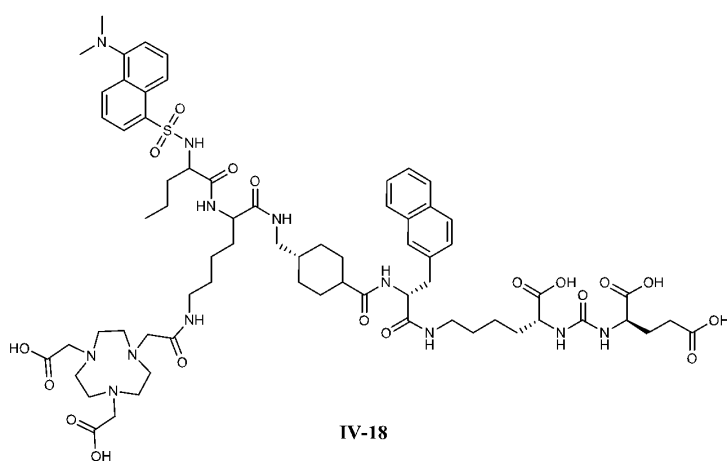
IV-15



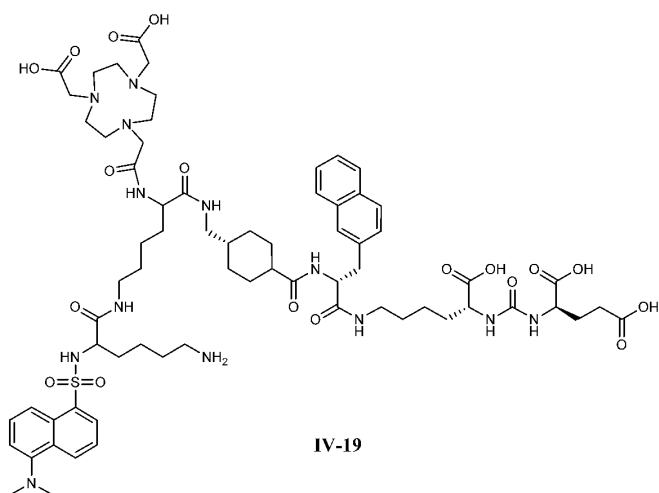
IV-16



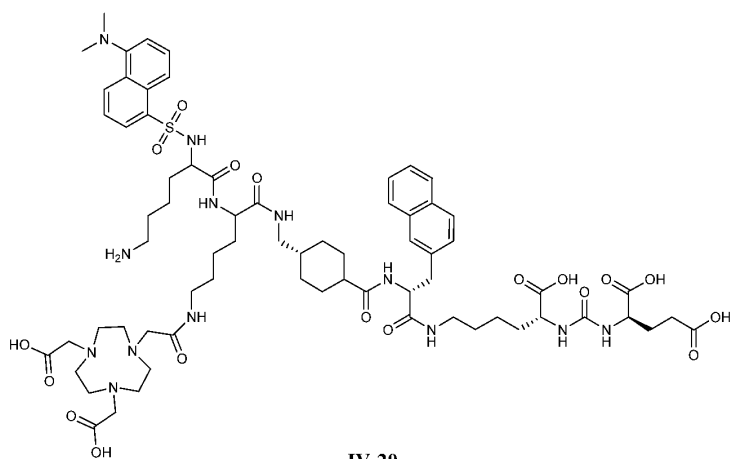
IV-17



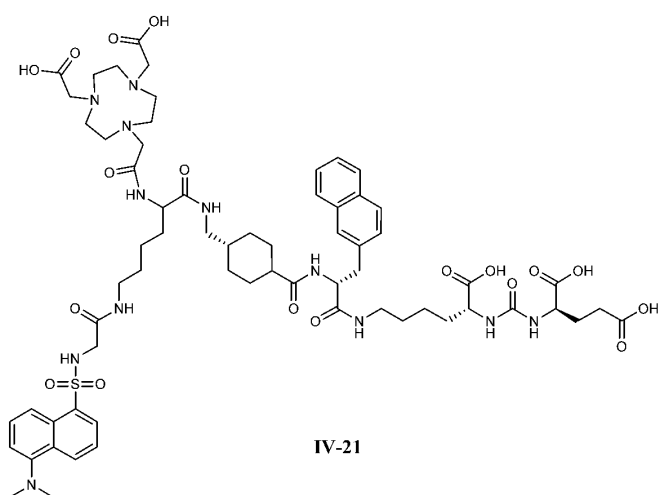
IV-18



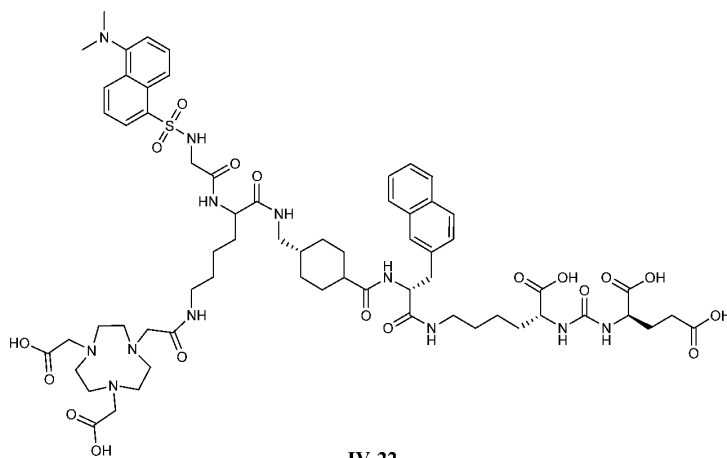
IV-19



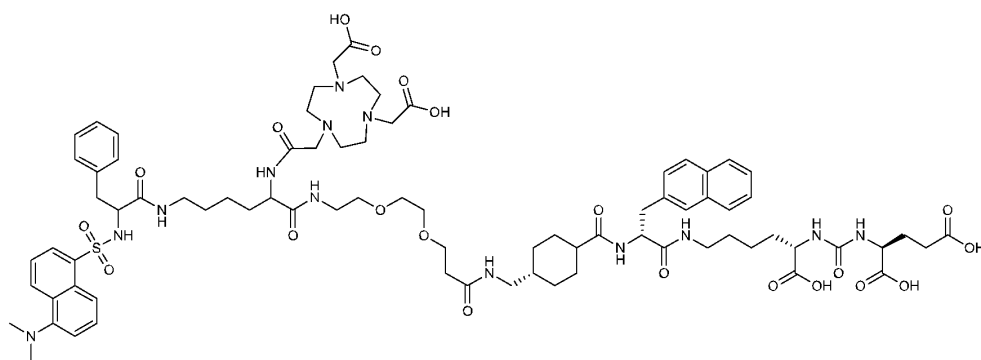
IV-20



IV-21

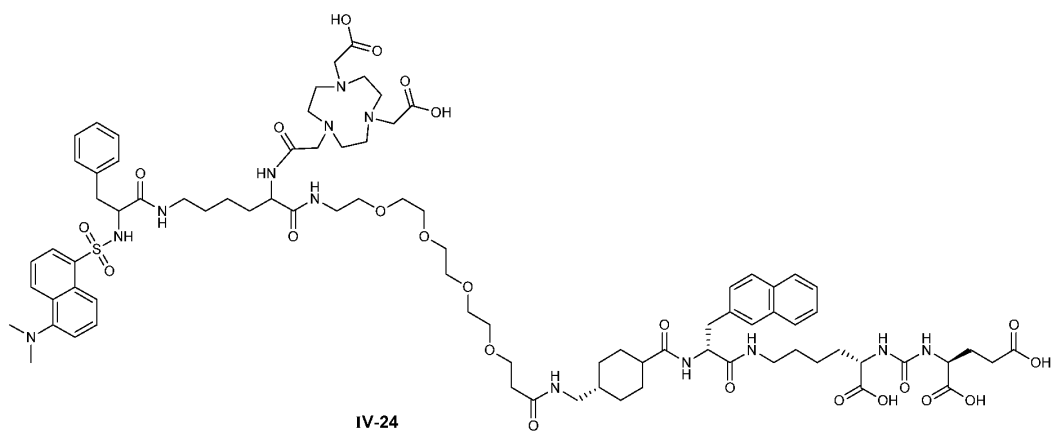


IV-22



IV-23

或者,



IV-24

9. 一种放射性核素标记的 PSMA 靶向化合物, 其特征在于: 它是以权利要求 1-8 任意一项所述的式 I 所示结构的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物为配体标记放射性核素得到的配合物; 所述的放射性核素选自 ^{177}Lu 、 ^{18}F 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{62}Cu 、

^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Tc 、 ^{90}In 、 ^{111}In 、 ^{89}Sr 、 ^{152}Gd 、 ^{153}Gd 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{151}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{166}Dy 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Th 、 ^{227}Th 或 ^{211}At 中的任意一种。

10. 一种药物组合物，其特征在于：包含权利要求 1-8 任意一项所述的丹磺酰胺修饰的 PSMA 靶向化合物或权利要求 9 所述的放射性核素标记的 PSMA 靶向化合物，和药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于：所述药学上可接受的载体选自粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、压片剂或润湿剂，或它们的组合。

12. 权利要求 9 所述的放射性核素标记的 PSMA 靶向化合物在制备哺乳动物中的 PSMA 高表达的癌症的治疗或诊断药物中的应用；所述的癌症是前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、膀胱癌、脑肿瘤、甲状腺癌或腺样囊性癌；所述的应用中，将对于所述哺乳动物具有诊断或治疗效果的量的权利要求 9 所述的放射性标记的 PSMA 靶向化合物与一种或多种其他活性成分组合。

13. 权利要求 10 所述的药物组合物在制备哺乳动物中的 PSMA 高表达的癌症的治疗或诊断药物中的应用；所述的癌症是前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、膀胱癌、脑肿瘤、甲状腺癌或腺样囊性癌；所述的应用中，将对于所述哺乳动物具有诊断或治疗效果的量的权利要求 10 所述的药物组合物与一种或多种其他活性成分组合。

14. 根据权利要求 12-13 任意一项所述的应用，其特征在于：所述一种或多种其他活性成分选自抗癌治疗化合物。

15. 如权利要求 14 所述的应用，其特征在于：所述的抗癌治疗化合物选自阿霉素、紫杉醇、多西紫杉醇、顺铂、喜树碱、替莫唑胺、阿瓦斯汀、赫赛汀或爱必妥中的任意一种或两种以上的组合。