(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119325480 A
(43)申请公布日 2025.01.17

(21)申请号 202380039010.3

(22)申请日 2023.04.20

(30)优先权数据
63/332,885 2022.04.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2023/050538 2023.04.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/201435 EN 2023.10.26

(71)申请人 省卫生服务机构
地址 加拿大大不列颠哥伦比亚省
申请人 英属哥伦比亚大学
阿尔法-9 肿瘤公司

(72)发明人 弗朗索瓦·贝纳德 国-贤·林 利·利·李 正兴·张 丹尼尔·权 大卫·佩林 米哈伊洛·托多罗维奇 约瑟夫·刘 山姆森·莱 秀-婷·郭

(74)专利代理机构 上海光伟律师事务所 31525
专利代理师 马飞 王枞

(51)Int.Cl.
C07K 7/56(2006.01)
A61K 47/62(2006.01)
A61K 51/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 1/13(2006.01)
C07K 7/02(2006.01)

权利要求书36页 说明书120页 附图8页

(54)发明名称

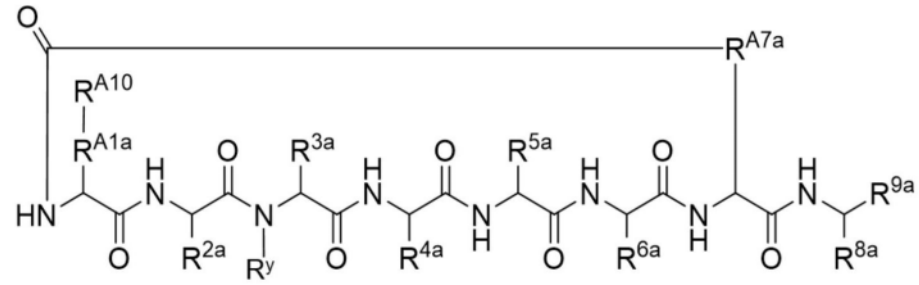
靶向CXCR4的化合物及其制备和使用方法

(57)摘要

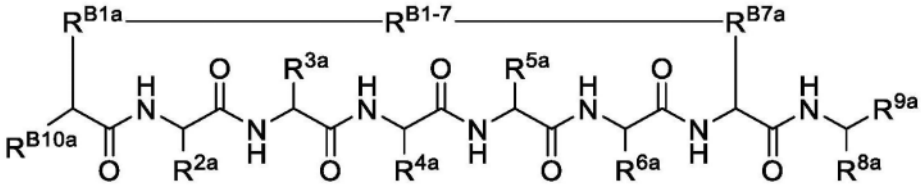
本公开涉及式A、A-II、A-III、A-III、A-IV、B或C或其盐或溶剂化物的肽化合物,其组合物及其使用方法。本公开的化合物可用于靶向CXCR4用于诸如成像和/或疗法的目的。

CN 119325480 A

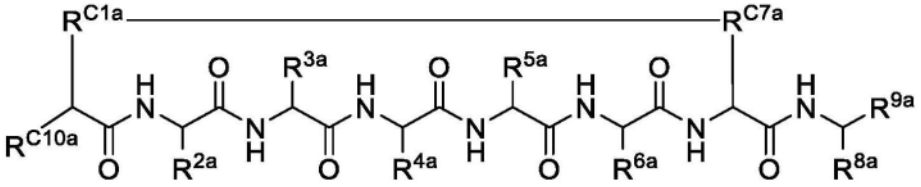
1.一种式A、式B或式C或其盐或溶剂化物的化合物：



[式A]；



[式B]；或



[式C]；

其中：

R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基)，其中R^{2b}不存在，是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-，其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代，其中所述苯基任选地被卤素或-OH 3-取代，其中所述苯基任选地被卤素或-OH 5-取代，其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3或-CN 4-取代，其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代，其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代，其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

R^{3a}是C_1-C_5烷基或$R^{3b}R^{3c}$，其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，其中R^{3c}是-$N(R^{3d})_{2-3}$或胍基，其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$，其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，其中R^{4c}是-$N(R^{4d})_{2-3}$或胍基，其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

R^{5a}是-$(CH_2)_{1-3}$-R^{5b}，其中-$(CH_2)_{2-3}$-中的1个碳任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{5b}是：

任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基：

被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代；被卤素或-OH 3-取代；和/或被卤素或-OH 5-取代；其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3或-CN 4-取代，其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代，其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代；或

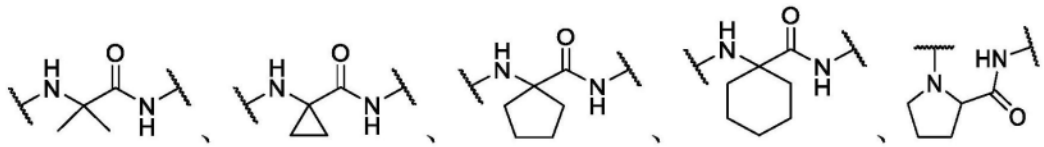
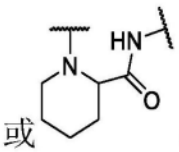
稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环，各自任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代；

其中每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2、-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH、-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH、-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2、-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH、-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$、-C≡C-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$、-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH、-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH、-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2、-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH、-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$、-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$、-CH_2-R^{6b}-OH、-CH_2-R^{6b}-COOH、-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2、-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,并且其中R^{6c}是:

5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;

或-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被以下各项替代:

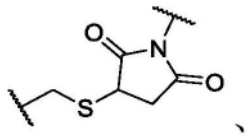
或;

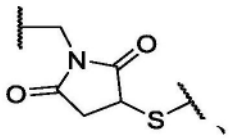
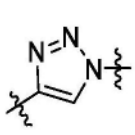
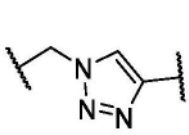
R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;

R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{8c}是-N$(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-CH_2-NH_2、-CH_2-OH、-CH_2-CH_2-NH_2、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1},其中:

R^{9b}是-CH_2-NH-C(O)-、-CH_2-C(O)-、-CH_2-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-CH_2-NHC(S)-、-C(S)NH-、-CH_2-N(CH_3)C(S)-、-C(O)N(CH_3)-、-CH_2-N(CH_3)C(O)-、-C(S)N(CH_3)-、-CH_2-NHC(S)NH-、-CH_2-NHC(O)NH-、-CH_2-S-、-CH_2-S(O)-、-CH_2-$S(O)_2$-、-CH_2-$S(O)_2$-NH-、-CH_2-S(O)-NH-、-CH_2-Se-、-CH_2-Se(O)-、-CH_2-$Se(O)_2$-、-CH_2-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-CH_2-OP(O)(O^-)O-、-CH_2-磷酰胺-、-CH_2-硫代磷酸二酯-、-CH_2-S-四氟苯基-S-、


、


、

、

或聚乙二醇;并且

R^{9c}是氢或直链、支链和/或环状C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{20}中的0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;

R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1};

当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是:

直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地

被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，任选地被选自以下各项的单取代基C-取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3；

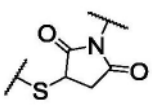
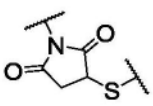
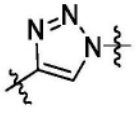
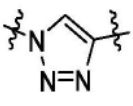
支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基，其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；或

$R^{A1b}R^{A1c}$，其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基，其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{A1c}是：

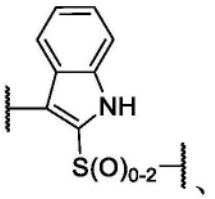
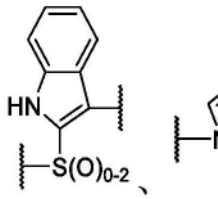
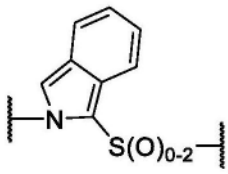
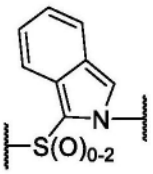
5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；或

稠合双环或稠合三环芳基，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代，其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}，则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$，其中R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基、亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、


、

、

、

或聚乙二醇；

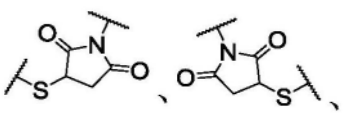
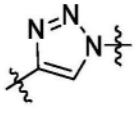
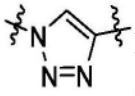
R^{B1a}是直链、支链和/或环状C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基或C_2-C_{10}亚炔基，其中C_2-C_{10}亚烷基、亚烯基、亚炔基中的一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代；

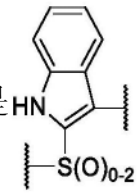
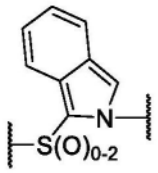
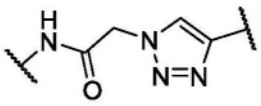
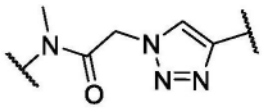
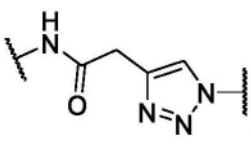
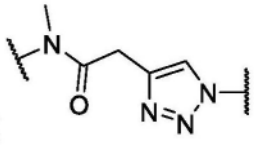
R^{B1-7}是

、

、

或

，其中所述吲哚环和所述异吲哚环各自任选地被-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{B1-7b}、-CO-、-COOH、-$CONH_2$、-CN、-O-aryl、-NH_2、-NHR^{B1-7b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{B1-7b}中的一种或多种取代，其中每个R^{B1-7b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基；

R^{B7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中C_2-C_5亚烷基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；

R^{B10a}是胺、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-$N(CH_3)_{2-3}$、-NH-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)或-R^{B10b}-[接头]-R^X_{n1}，其中R^{B10b}是：

-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、

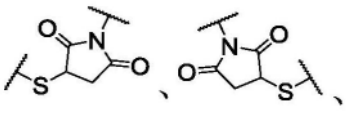
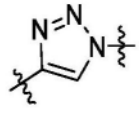
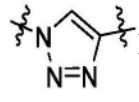
、、、或聚乙二醇；

R^{C1a}是、、、、或；，其中所述吲哚、所述异吲哚和所述三唑环各自任选地被-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、-$CONH_2$、-CN、-O-芳基、-NH_2、-NHR^{C1b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{C1b}中的一种或多种取代，其中每个R^{C1b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基；

R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中任选地，C_2-C_5亚烷基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；

R^{C10a}是R^{C10b}-R^{C10c}-[接头]-R^{X}_{n1}或R^{C10d}，其中：

R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基、亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；

R^{C10c}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH_3)C(S)-、-C(O)N(CH_3)-、-N(CH_3)C(O)-、-C(S)N(CH_3)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇；并且

R^{C10d}是：

直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基，其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代，任选地被选自以下各项的单取代基C-取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3；

支链C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其中C_2-C_{10}烷基、烯基或炔基中的0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；或

$R^{C10e}R^{C10f}$，其中R^{C10e}是直链C_1-C_3烷基，其中C_2烷基或C_3烷基任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{C10f}是：

5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；

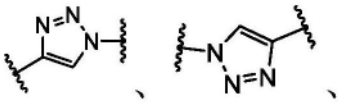
稠合双环或稠合三环芳基，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{C10g}、氨基、-NHR^{C10g}和/或N(R^{C10g})$_2$的一个或多个基团

取代,其中R^{C10g}是C_1-C_3直链或支链烷基;

R^y是氢或$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-$N(R^{3g})_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

每个n1独立地是0、1或2;

每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;其中0-3个肽主链酰胺独立地被



脒或硫代酰胺替代;

其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

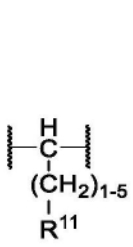
其中C末端任选地被酰胺化。

2.如权利要求1所述的化合物,其中:

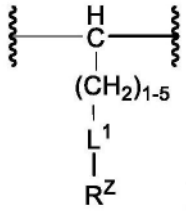
R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1};

所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

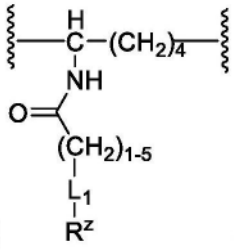
X^1各自独立地是-CH_2-、



、



或



;

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-;

R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

R^Z各自独立地是白蛋白结合剂。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中:

a)R^{9a}是R^{9b}-[接头]R^x_{n1};

b)R^{3a}是C_1-C_5烷基;

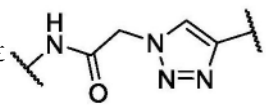
c)R^y是$R^{3e}R^{3f}$;

d)至少一个肽主链酰胺被N-甲基化;或

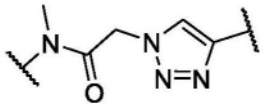
e)至少一个肽主链酰胺被脒替代。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中:

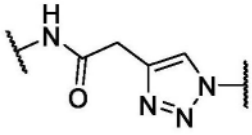
a)R^{C1a}是



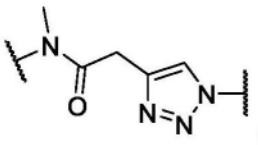
、



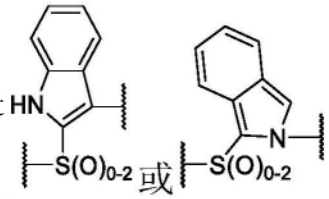
、

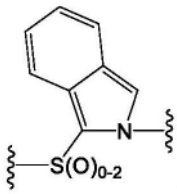
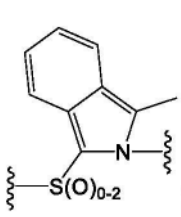
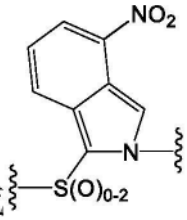


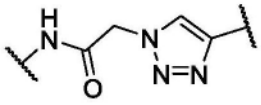
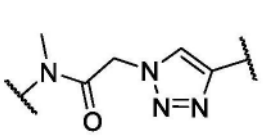
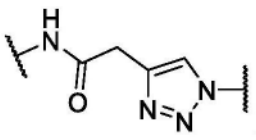
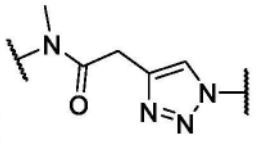
或



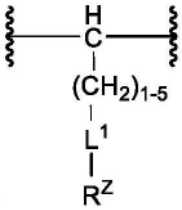
;或

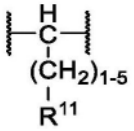
b)R^{C1a}是或，其中所述吲哚环和所述异吲哚环各自任选地被-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、-$CONH_2$、-CN、-O-aryl、-NH_2、-NHR^{C1b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{C1b}中的一种或多种取代,其中每个R^{C1b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基;条件是式C的所述化合物不是环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(Me-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2和环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH_2。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物，其中R^{C1a}是、或。

6.如权利要求1所述的化合物,其中R^{C1a}是、、或。

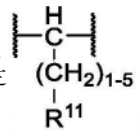
7.如权利要求5或6所述的化合物,其中R^{C7a}是直链C_1-C_2亚烷基。

8.如权利要求2所述的化合物,其中至少一个X^1是。

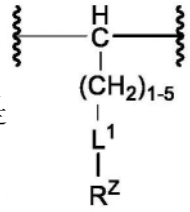
9.如权利要求2或8所述的化合物,其中所述接头是X^1L^1;X^1是并且L^1是-NH-或-NHC(O)-。

10.如权利要求2或8所述的化合物,其中:

所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

X^{1a}是;

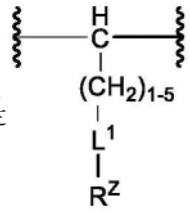
L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是并且

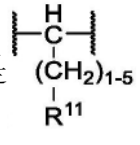
;

L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

11.如权利要求2或8所述的化合物,其中:所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

X^{1a}是;

L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

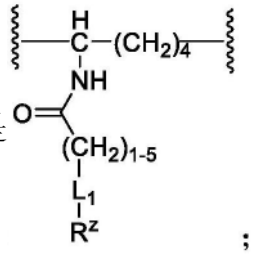
X^{1b}是并且

;

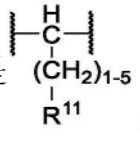
L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

12.如权利要求2所述的化合物,其中:

所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

X^{1a}是;

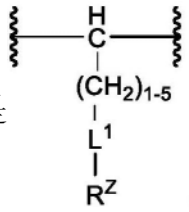
L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是并且

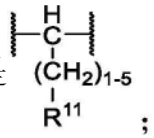
;

L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

13.如权利要求2或8所述的化合物,其中:所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$;

X^{1a}是;

L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是;

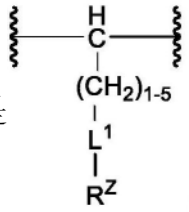
L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1c}是-CH_2-;并且

L^{1c}是-NH--或-NHC(O)-。

14.如权利要求2或8所述的化合物,其中:

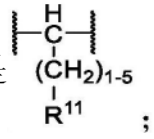
所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$;

X^{1a}是;

L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是-CH_2-;

L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1c}是 并且

L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

15.如权利要求2和8-14中任一项所述的化合物,其中R^{11}是磺酸(-SO_3H)。

16.如权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中:

R^{9a}是R^{9b}-[接头]-R^{x}_{n1};

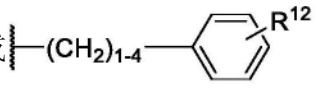
R^{9b}是-C(O)NH-;

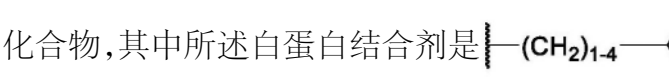
所述接头是X^1L^1;

X^1是-$(CH_2)_{1-5}$-、-CH(COOH)-$(CH_2)_{0-4}$-或-CH($CONH_2$)-$(CH_2)_{0-4}$-;并且

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-。

17.如权利要求16所述的化合物,其中R^{x}_{n1}是白蛋白结合剂。

18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中所述白蛋白结合剂是-$(CH_2)_{8-20}$-CH_3、-$(CH_2)_{8-20}$-C(O)OH或,其中R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。

19.如权利要求18所述的化合物,其中所述白蛋白结合剂是,其中R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中至少一个肽主链酰胺被N-甲基化。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物,其中R^y是甲基。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中至少一个肽主链酰胺被脒替代。

23.如权利要求1-22中任一项所述的化合物,其中R^{3a}和R^{4a};R^{4a}和R^{5a};或R^{5a}和R^{6a}之间的酰胺主链被脒(-CH(R^{3a})-C(=N)-NH-CH(R^{4a})-、-CH(R^{4a})-C(=N)-NH-CH(R^{5a})-或-CH(R^{5a})-C(=N)-NH-CH(R^{6a})-)替代。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R^y是$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-N(R^{3g})$_2$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

25.如权利要求24所述的化合物,其中R^{3a}是甲基。

26.如权利要求1所述的化合物,其中R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,或任选地被卤素或-OH 3-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。

27.如权利要求1-26中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基、Phe残基、(4-NO_2)-Phe残基、(4-NH_2)-Phe残基、hTyr残基、(3-I)Tyr残基、Glu残基、Gln残基或D-Tyr残基。

29.如权利要求1-22和26-28中任一项所述的化合物,其中R^{3a}是$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

30.如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中式A的-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-或者式B或式C的-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

31.如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中式A的-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-或者式B或式C的-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基、Arg(Me)$_2$(不对称)残基或Arg(Me)残基。

32.如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

33.如权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D氨基酸残基。

34.如权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基或D-hArg残基。

35.如权利要求1-34中任一项所述的化合物,其中R^{5a}是-(CH_2)$_{1-3}$-R^{5b},其中R^{5b}是:

任选地被以下各项中的一种或多种取代的苯基:被-NH_2、-NO_2、-OH、-SH、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;或

稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,其任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或N

$(R^{5c})_2$中的一种或多种取代;并且

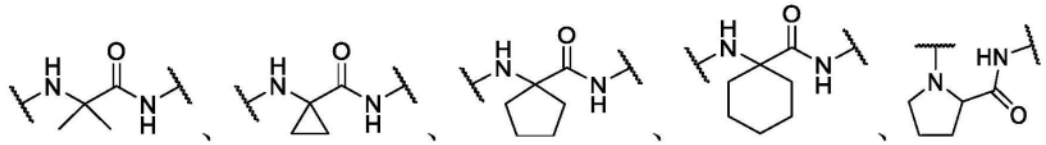
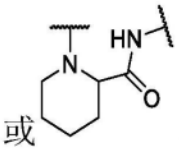
其中R^{5c}各自独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。

36.如权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

37.如权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、(4-NH_2)Phe残基、hTyr残基或Tyr残基。

38.如权利要求1-37中任一项所述的化合物,其中R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2、-CH_2-R^{6b}-OH、-CH_2-R^{6b}-COOH、-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2、-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-;并且其中R^{6c}是5或6元芳族环,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代。

39.如权利要求1-37中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被以下各项替代:

或。

40.如权利要求1-39中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D氨基酸残基。

41.如权利要求1-40中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基。

42.如权利要求1-41中任一项所述的化合物,其中R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

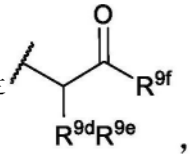
43.如权利要求1-42中任一项所述的化合物,其中:

R^{9a}是-$C(O)NH_2$、-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1};并且

R^{9b}是-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-C(O)$N(CH_3)$-或-C(O)NHNH-。

44.如权利要求1-43中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C中的-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成L氨基酸残基。

45.如权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中式A、式B或式C中的-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。

46.如权利要求1-45中任一项所述的化合物,其中R^{9a}是-$C(O)NH_2$、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH或-R^{9b}-R^{9c};R^{9b}是-C(O)NH-;并且R^{9c}是其中R^{9d}是直链或支链,

C_1-C_5亚烷基，R^{9e}是羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸、氨基、胍基、-SH、-OH、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-CH_3、-N$(CH_3)_2$、-S-CH_3、-O-CH_3或苯基，并且R^{9f}是氨基或-OH。

47.如权利要求1-45中任一项所述的化合物，其中R^{9a}是-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1}。

48.如权利要求1-47中任一项所述的化合物，其中R^{9b}是-C(O)NH-。

49.如权利要求1-48中任一项所述的化合物，其中式A的-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

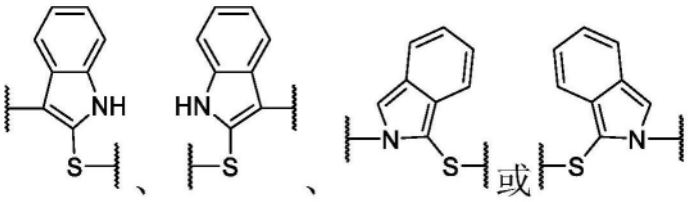
50.如权利要求1-49中任一项所述的化合物，其中式A的-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基或Orn残基。

51.如权利要求1-50中任一项所述的化合物，其中R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1}。

52.如权利要求1-51中任一项所述的化合物，其中式A的-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。

53.如权利要求1-52中任一项所述的化合物，其中R^{A7a}是C_1-C_3烷基。

54.如权利要求1-53中任一项所述的化合物，其中R^{B1-7}是

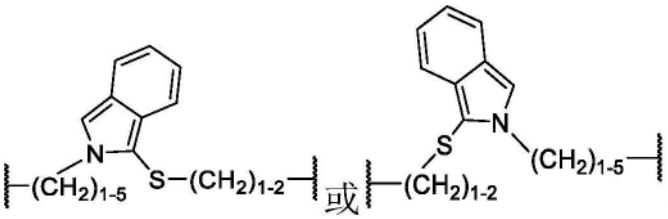


55.如权利要求1-48中任一项所述的化合物，其中R^{B1a}是-$(CH_2)_{1-2}$-，R^{B1-7}是



并且R^{B7a}是-$(CH_2)_{1-2}$-。

56.如权利要求1-47中任一项所述的化合物，其中R^{B1a}-R^{B1-7}-R^{B7a}是



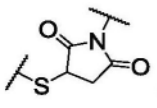
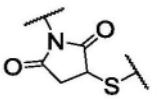
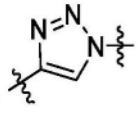
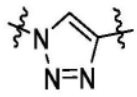
57.如权利要求1-48和54-56中任一项所述的化合物，其中式B的-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。

58.如权利要求1-48和54-57中任一项所述的化合物，其中R^{B10a}是胺、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-N$(CH_3)_{2-3}$、-NH-C(O)-CH_3或-NH-C(O)-(苯基)。

59.如权利要求1-48和54-58中任一项所述的化合物，其中R^{B10a}是-R^{B10b}-[接头]-R^{X}_{n1}。

60.如权利要求59所述的化合物，其中R^{B10b}是：

-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH_3)C(S)-、-C(O)N(CH_3)-、-N(CH_3)C(O)-、-C(S)N(CH_3)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-NHNHC(O)-、-

C(O)NHNH-、、、、或聚乙二醇。

61.如权利要求59所述的化合物,其中R^{B10a}是-NHC(O)-[接头]-R^{X}_{n1}或-N(CH_3)C(O)-[接头]-R^{X}_{n1}。

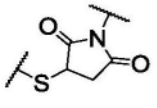
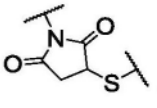
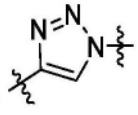
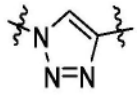
62.如权利要求1-48中任一项所述的化合物,其中式C的-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。

63.如权利要求1-48和62中任一项所述的化合物,其中R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基。

64.如权利要求1-48和62-63中任一项所述的化合物,其中R^{C10a}是R^{C10b}-R^{C10c}-[接头]-R^{X}_{n1}。

65.如权利要求64所述的化合物,其中R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基;并且

R^{C10c}是:

-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH_3)C(S)-、-C(O)N(CH_3)-、-N(CH_3)C(O)-、-C(S)N(CH_3)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、、、、或聚乙二醇。

66.如权利要求1-48和61-63中任一项所述的化合物,其中R^{C10a}是R^{C10d},其中R^{C10d}是:

a)直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N$(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3、-O-CH_3;

b)支链C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基;或

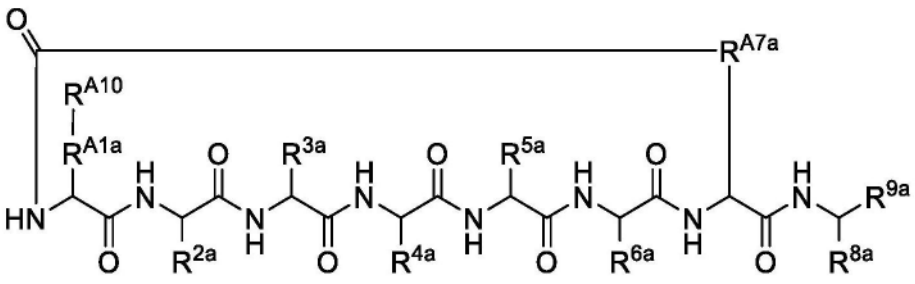
c)$R^{C10e}R^{C10f}$;

其中R^{C10e}是直链C_1-C_3烷基;并且R^{C10f}是

(i)5或6元芳族环,其中0-4个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-4个基团取代;或

(ii)稠合双环或稠合三环芳基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自卤素、-OH、-OR^{C10g}、氨基、-NHR^{C10g}和/或N(R^{C10g})$_2$的0-6个基团取代,其中R^{C10g}是C_1-C_3直链或支链烷基。

67.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式A-I的结构或其盐或溶剂化物:



[式A-I];

其中:

R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,或任选地被卤素或-OH

3-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

R^{3a}是$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{5a}是-(CH_2)$_{1-3}$-R^{5b},其中R^{5b}是:

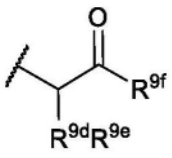
任选地被以下各项中的一种或多种取代的苯基:被-NH_2、-NO_2、-OH、-SH、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;

稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,其任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或N(R^{5c})$_2$中的一种或多种取代;并且

其中R^{5c}各自独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2、-CH_2-R^{6b}-OH、-CH_2-R^{6b}-COOH、-CH_2-(R^{6b})$_{1-3}$-NH_2、-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-;并且其中R^{6c}是5或6元芳族环,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代;

R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1};其中R^{9b}是-C(O)NH-;并且R^{9c}是
其中R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基,R^{9e}是羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸、氨基、胍基、-SH、-OH、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-CH_3、-N(CH_3)$_2$、-S-CH_3、-O-CH_3或苯基,并且R^{9f}是氨基或-OH;

R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;

R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1};

当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是:

直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;或

$R^{A1b}R^{A1c}$,其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基,其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{A1c}是:

5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;或

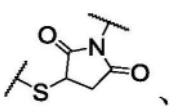
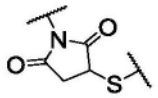
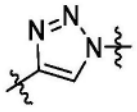
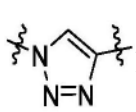
稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,

并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代,其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}时,则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$,其中:

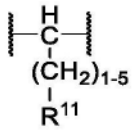
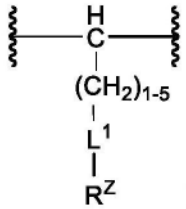
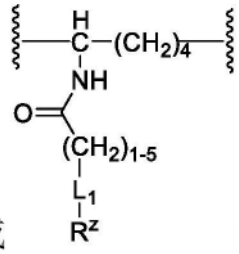
R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;

R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、





或聚乙二醇;

所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

X^1各自独立地是-CH_2-、



或

;

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$N(CH_3)$C(O)-或-C(O)$N(CH_3)$-;

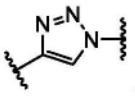
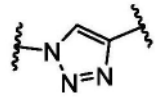
R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

R^Z各自独立地是白蛋白结合剂;

每个n1独立地是0、1或2;

每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

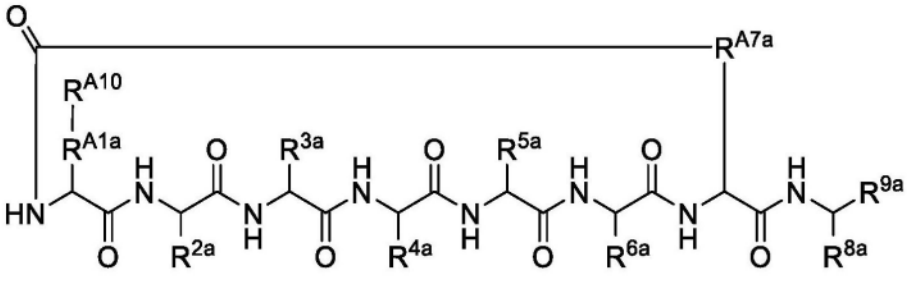
其中0-3个肽主链酰胺独立地被



脒或硫代酰胺替代;

其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

其中C末端任选地被酰胺化。

68.如权利要求1或67所述的化合物,其中所述化合物具有式A-II的结构或其盐或溶剂化物:


[式A-II];

其中:

式A-II中的-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基、Phe残基、(4-NO_2)-Phe残基、(4-NH_2)-Phe残基、hTyr残基、(3-I)Tyr残基、Glu残基、Gln残基或D-Tyr残基；

式A-II中的-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基、Arg(Me)$_2$(不对称)残基或Arg(Me)残基；

式A-II中的-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基或D-hArg残基；

式A-II中的-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、(4-NH_2)Phe残基、hTyr残基或Tyr残基；

式A-II中的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基；

R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$，其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基，其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1}；

R^{9b}是-C(O)NH-；

R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基；

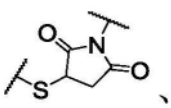
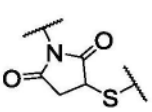
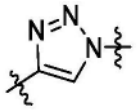
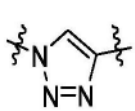
R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1}；

当R^{A10}不存在时，则R^{A1a}是直链C_1-C_5烷基，任选地被选自以下各项的单取代基取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3、-O-CH_3或支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基；

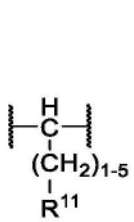
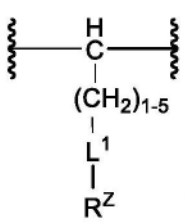
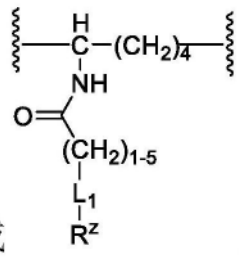
当R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1}时，则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$，其中：

R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；

R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH_3)C(S)-、-C(O)N(CH_3)-、-N(CH_3)C(O)-、-C(S)N(CH_3)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-O-、-S(O)$_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-Se(O)$_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、


、

、

、

或聚乙二醇；

所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$；

X^1各自独立地是-CH_2-、

、

或

；

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-；

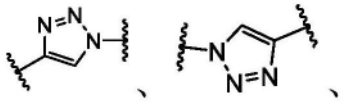
R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸；并且

R^Z各自独立地是白蛋白结合剂；

每个n1独立地是0、1或2；

每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

其中0-3个肽主链酰胺独立地被



脒或硫代酰胺替代;

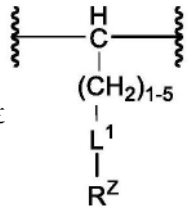
其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

其中C末端任选地被酰胺化。

69.如权利要求67或68所述的化合物,其中式A-I或式A-II的-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基或Orn残基。

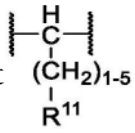
70.如权利要求67-69中任一项所述的化合物,其中R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1},并且R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2或-CH_2-C(O)-OH。

71.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中至少一个X^1是



。

72.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中所述接头是X^1L^1;X^1是



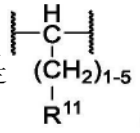
;

且L^1是-NH-或-NHC(O)-。

73.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中:

所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

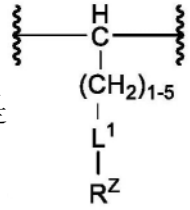
X^{1a}是



;

L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是



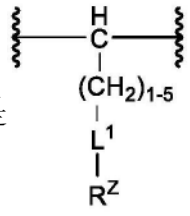
并且

;

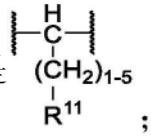
L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

74.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中:

所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

X^{1a}是;

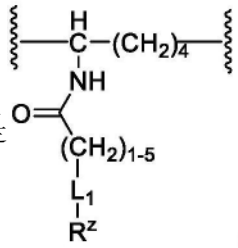
L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是 并且

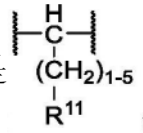
L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

75.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中:

所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

X^{1a}是;

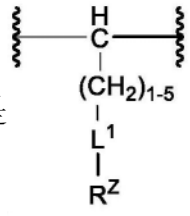
L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是 并且

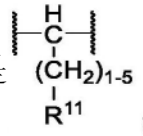
L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

76.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中:

所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$;

X^{1a}是;

L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是;

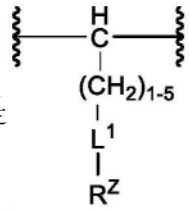
L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1c}是-CH_2-;并且

L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

77.如权利要求67-70中任一项所述的化合物,其中:

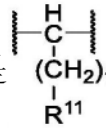
所述接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$;

X^{1a}是;

L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1b}是-CH_2-;

L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;

X^{1c}是 并且

;

L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

78.如权利要求67-77中任一项所述的化合物,其中R^{11}是磺酸(-SO_3H)。

79.如权利要求67-78中任一项所述的化合物,其中:

R^{9a}是R^{9b}-[接头]-R^{x}_{n1};

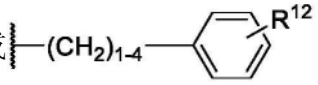
R^{9b}是-C(O)NH-;

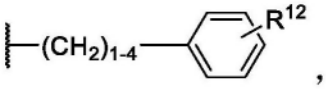
所述接头是X^1L^1;

X^1是-$(CH_2)_{1-5}$-、-CH(COOH)-$(CH_2)_{0-4}$-或-CH($CONH_2$)-$(CH_2)_{0-4}$-;并且

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-。

80.如权利要求79所述的化合物,其中R^x是白蛋白结合剂。

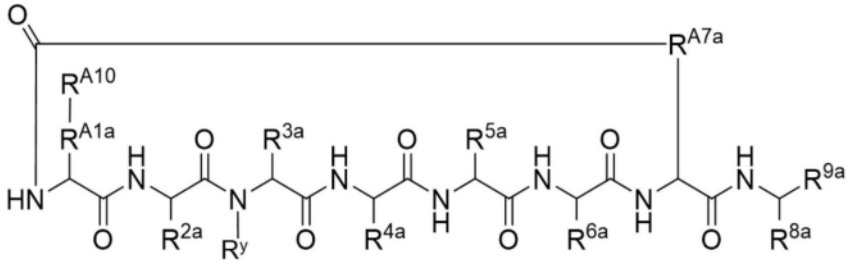
81.如权利要求67-80中任一项所述的化合物,其中所述白蛋白结合剂是-$(CH_2)_{8-20}$-CH_3、-$(CH_2)_{8-20}$-C(O)OH或,其中R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。

82.如权利要求81所述的化合物,其中所述白蛋白结合剂是,其中R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。

83.如权利要求67-82中任一项所述的化合物,其中一个肽主链酰胺被N-甲基化。

84.如权利要求67-83中任一项所述的化合物,其中一个肽主链羰基被亚氨基替代。

85.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式A-III的结构或其盐或溶剂化物:



[式A-III];

其中:

R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,或任选地被卤素或-OH 3-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

R^{3a}是C_1-C_5烷基;

R^y是氢或$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-$N(R^{3g})_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{4c}是-$N(R^{4d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{5a}是-$(CH_2)_{1-3}$-R^{5b},其中R^{5b}是:

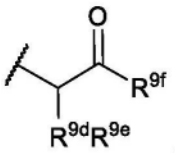
任选地被以下各项中的一种或多种取代的苯基:被-NH_2、-NO_2、-OH、-SH、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;

稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,其任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代;并且

其中R^{5c}各自独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2、-CH_2-R^{6b}-OH、-CH_2-R^{6b}-COOH、-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2、-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-;并且其中R^{6c}是5或6元芳族环,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代;

R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^X_{n1};其中R^{9b}是-C(O)NH-;并且R^{9c}是 其中R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基,R^{9e}是羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸、氨基、胍基、-SH、-OH、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-CH_3、-$N(CH_3)_2$、-S-CH_3、-O-CH_3或苯基,并且R^{9f}是氨基或-OH;

R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;

R^{A10}不存在或是-[接头]-R^X_{n1};

当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是:

直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;或

$R^{A1b}R^{A1c}$,其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基,其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{A1c}是:

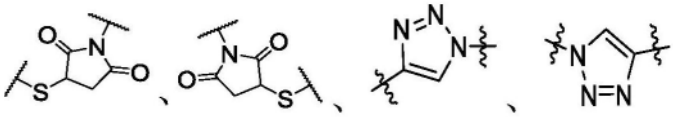
5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;或

稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代,其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}时,则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$,其中:

R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;

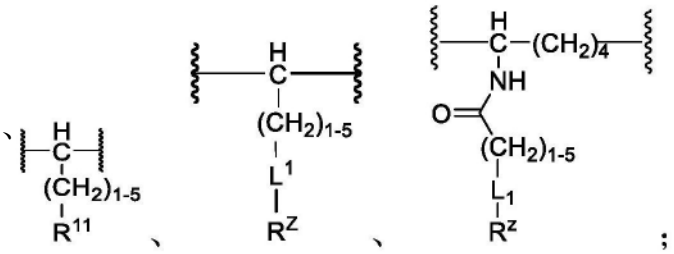
R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-S(O)$_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、



或聚乙二醇;

所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

X^1各自独立地是-CH_2-、



;

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$N(CH_3)$C(O)-或-C(O)$N(CH_3)$-;

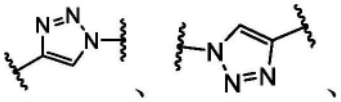
R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

R^Z各自独立地是白蛋白结合剂;

每个n1独立地是0、1或2;

每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

其中0-3个肽主链酰胺独立地被

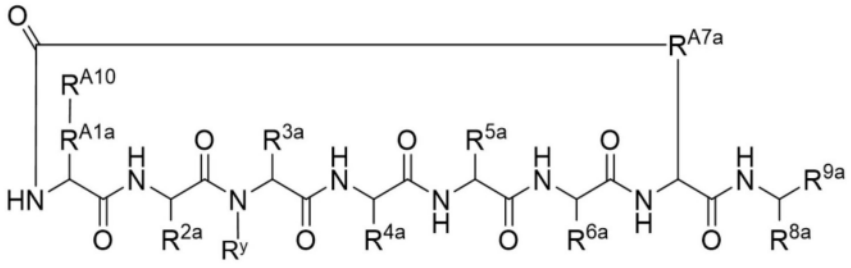


脒或硫代酰胺替代；

其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化；并且

其中C末端任选地被酰胺化。

86.如权利要求1或85所述的化合物，其中所述化合物具有式A-IV的结构或其盐或溶剂化物：



[式A-IV]；

其中：

式A-IV中的-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基、Phe残基、(4-NO_2)-Phe残基、(4-NH_2)-Phe残基、hTyr残基、(3-I)Tyr残基、Glu残基、Gln残基或D-Tyr残基；

式A-IV中的-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基或D-hArg残基；

式A-IV中的-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、(4-NH_2)Phe残基、hTyr残基或Tyr残基；

式A-IV中的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基；

R^{3a}是C_1-C_5烷基；

R^{y}是氢或$R^{3e}R^{3f}$，其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基，其中R^{3f}是-N(R^{3g})$_{2-3}$，其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$，其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基，其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1}；

R^{9b}是-C(O)NH-；

R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基；

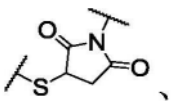
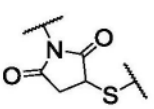
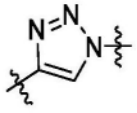
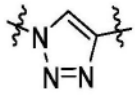
R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1}；

当R^{A10}不存在时，则R^{A1a}是直链C_1-C_5烷基，任选地被选自以下各项的单取代基取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3、-O-CH_3或支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基；

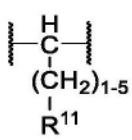
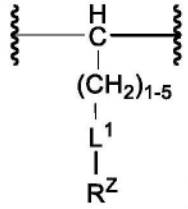
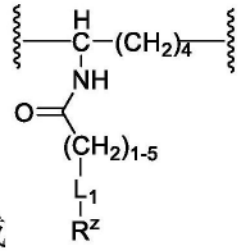
当R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1}时，则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$，其中：

R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；

R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N(CH_3)C(S)-、-C(O)N(CH_3)-、-N(CH_3)C(O)-、-C(S)N(CH_3)-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-O-、-S(O)$_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-Se(O)$_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、

、、、或聚乙二醇；

所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1LX^1L^1X^1L^1$；

X^1各自独立地是-CH_2-、、或；

L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-；

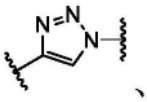
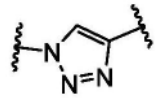
R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸；并且

R^Z各自独立地是白蛋白结合剂；

每个n1独立地是0、1或2；

每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团；

其中0-3个肽主链酰胺独立地被

、、脒或硫代酰胺替代；

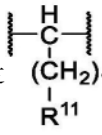
其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化；并且

其中C末端任选地被酰胺化。

87.如权利要求85或86所述的化合物，其中式A-III或式A-IV的-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基或Orn残基。

88.如权利要求85-87中任一项所述的化合物，其中R^y是$R^{3b}R^{3c}$，其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基，其中R^{3c}是-N(R^{3d})$_2$，其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

89.如权利要求88所述的化合物，其中R^{3a}是甲基。

90.如权利要求85-89中任一项所述的化合物，其中所述接头是X^1L^1；X^1是；并且L^1是-NH-或-NHC(O)-。

91.如权利要求85-90中任一项所述的化合物，其中R^{11}是磺酸(-SO_3H)。

92.如权利要求1-89中任一项所述的化合物，其中：

R^{9a}是-$C(O)NH_2$、-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^X_{n1}；并且

R^{9b}是-C(O)NH-。

93.如权利要求1-92中任一项所述的化合物,其中零个肽主链酰胺被替代。

94.如权利要求1-93中任一项所述的化合物,其中一个肽主链酰胺被N-甲基化。

95.如权利要求1-19、21-82和84-93中任一项所述的化合物,其中零个肽主链酰胺被N-甲基化。

96.如权利要求1-95中任一项所述的化合物,其中式A、式A-I、或式A-II、式A-III、式A-IV或其盐或溶剂化物的所述化合物具有以下组合:

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

1)-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;

-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且

-NH-CH(R^{8a})-与来自R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

2)-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;

-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且

-NH-CH(R^{8a})-与来自R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

3)-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(=NH)-,其中R^{5a}是-CH_2(2-萘基);

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;

-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且

-NH-CH(R^{8a})-与来自R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

4)-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-,其中R^{4a}是-$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;

-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且

-NH-CH(R^{8a})-与来自R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

5)-NH-CH(R^{3a})-C(=NH)-,其中R^{3a}是-$(CH_2)_4NH(iPr)$;

-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;

-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且

-NH-CH(R^{8a})-与来自R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;或

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

6)-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;

-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且

-NH-CH(R^{8a})-与来自R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;并且

其中R^{y}是-$(CH_2)_4$-NH-(iPr),并且R^{3a}是-CH_3。

97.如权利要求1至66和93至95中任一项所述的化合物,其中式B或其盐或溶剂化物的所述化合物具有以下组合物:

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;并且

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala。

98.如权利要求1至66和93至95中任一项所述的化合物,其中式C或其盐或溶剂化物的所述化合物具有以下组合物:

-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;并且

-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala。

99.如权利要求1至98中任一项所述的化合物,其中所述至少一个R^{X}是放射性标记基团或能够被放射性标记的基团。

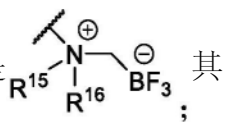
100.如权利要求1至99中任一项所述的化合物,其中每个能够被放射性标记的基团独立选自:任选地与放射性金属或放射性同位素结合的金属络合的金属螯合剂;含有三氟硼酸盐(BF_3)的辅基;或含有硅-氟-受体部分、磺酰氟或磷酰氟的辅基。

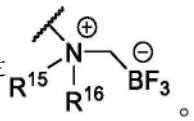
101.如权利要求100所述的化合物,其中所述金属螯合剂与放射性同位素络合。

102.如权利要求100或101所述的化合物,其中所述金属螯合剂是聚氨基甲酸酯螯合剂。

103.如权利要求100或101所述的化合物,其中所述金属螯合剂是DOTA、MACROPA或其衍生物。

104.如权利要求100或101所述的化合物,其中所述金属螯合剂选自表3。

105.如权利要求100所述的化合物,其中所述含有BF_3的辅基是-$R^{13}R^{14}BF_3$,其中R^{13}是-$(CH_2)_{1-5}$-,并且-$R^{14}BF_3$选自表5或表6或是;其中每个R^{15}和每个R^{16}独立地是支链或直链C_1-C_5烷基。

106.如权利要求105所述的化合物,其中-$R^{14}BF_3$是。

107.如权利要求106所述的化合物,其中R^{15}和R^{16}各自是甲基。

108.如权利要求100和105-107中任一项所述的化合物,其中所述含有BF_3的辅基包含至少一个^{18}F。

109.如权利要求1-108中任一项所述的化合物,其中至少一个R^X是治疗部分。

110.如权利要求1-109中任一项所述的化合物,其中至少一个R^X是荧光标记。

111.一种化合物,其选自以下各项中的一种或多种:

环[Lys-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-Tyr-NMe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-NH_2-Tyr-NMe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys(ivDde)-Tyr-NMe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环[Lys-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环[Lys-NH_2-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环[Lys(ivDde)-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

(Ttn)[β-Ala(iPr)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys(iPr)-NH_2;

环

(Ttn)[D-β-Ala(iPr)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys(iPr)-NH_2;

环[Lys-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环[Lys-NH_2-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环[Lys(ivDde)-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-NH_2-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys(ivDde)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-NH_2-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys(ivDde)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

环

[Lys-NH_2-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

或

环

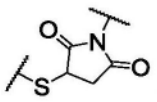
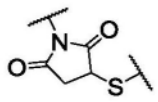
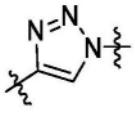
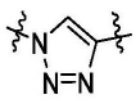
[Lys(ivDde)-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2;

或其盐或溶剂化物;

其中所述化合物任选地通过一个或多个接头任选地与放射性标记基团、能够被放射性标记的基团和/或白蛋白结合剂结合。

112.如权利要求111所述的化合物,其中所述接头各自独立地是1-10个单元的X^1L^1和/或$X^1(L^1)_2$的直链或支链,其中:

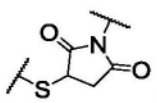
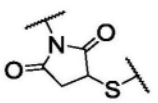
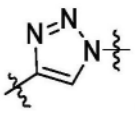
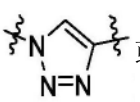
每个X^1独立地是直链、支链和/或环状C_1-C_{15}亚烷基、C_2-C_{15}亚烯基或C_2-C_{15}亚炔基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;并且

每个L^1独立地是-NH-C(0)-、-NH-、-C(0)-、-O-、-C(0)NH-、-C(0)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(0)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(0)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(0)NH-、-S-、-S(0)-、-S(0)-O-、-$S(0)_2$-、-$S(0)_2$-O-、-$S(0)_2$-NH-、-S(0)-NH-、-Se-、-Se(0)-、-$Se(0)_2$-、-NHNHC(0)-、-C(0)NHNH-、-OP(0)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇;或

可替代地,所述接头是直链或支链肽接头$(Xaa)_{1-5}$,其中每个Xaa独立地选自蛋白原氨基酸残基或非蛋白原氨基酸残基;并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。

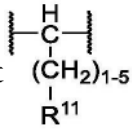
113.如权利要求111或112所述的化合物,其中所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$,其中每个X^1相同或不同,并且每个L^1相同或不同;其中:

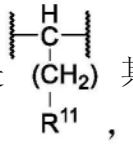
每个X^1独立地是直链、支链和/或环状C_1-C_{15}亚烷基、C_2-C_{15}亚烯基或C_2-C_{15}亚炔基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;并且

每个L^1独立地是-NH-C(0)-、-C(0)-、-O-、-C(0)NH-、-C(0)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(0)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(0)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(0)NH-、-S-、-S(0)-、-S(0)-O-、-$S(0)_2$-、-$S(0)_2$-O-、-$S(0)_2$-NH-、-S(0)-NH-、-Se-、-Se(0)-、-$Se(0)_2$-、-NHNHC(0)-、-C(0)NHNH-、-OP(0)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇。

114.如权利要求112或113所述的化合物,其中所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$,

其中每个X^1相同或不同,并且每个L^1相同或不同;并且

X^1是 其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸。

115.如权利要求112或113所述的化合物,其中每个X^1是 其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸。

116.如权利要求112所述的化合物,其中所述接头是直链或支链肽接头$(Xaa)_{1-5}$,其中至少一个Xaa选自磺基丙氨酸、Glu、Asp或2-氨基己二酸(2-Aad);并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。

117.如权利要求112所述的化合物,其中所述接头是选自磺基丙氨酸、Glu、Asp或2-氨基己二酸(2-Aad)的单个氨基酸残基;并且其中所述单个氨基酸残基中的氨基任选地被甲基化。

118.如权利要求112所述的化合物,其中所述接头是直链或支链肽接头$(Xaa)_{1-5}$,其中至少一个Xaa选自Dap、Dab、Orn、Arg、hArg、Agb、Agp、Acp、Pip或N^{ε},N^{ε}-三甲基-赖氨酸;并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。

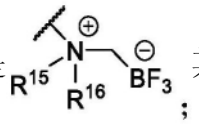
119.如权利要求112所述的化合物,其中所述接头是选自D-Arg、L-Arg、D-hArg、L-hArg或Pip的单个氨基酸残基;并且其中所述单个氨基酸残基中的氨基任选地被甲基化。

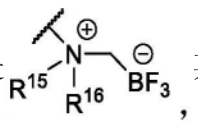
120.如权利要求111-119中任一项所述的化合物,其中所述能够被放射性标记的基团独立选自:任选地与放射性金属或放射性同位素结合的金属络合的金属螯合剂;含有三氟硼酸盐(BF_3)的辅基;或含有硅-氟-受体部分、磺酰氟或磷酰氟的辅基。

121.如权利要求120所述的化合物,其中所述金属螯合剂与放射性同位素络合。

122.如权利要求120或121所述的化合物,其中所述金属螯合剂是DOTA、H2-MACROPA或其衍生物。

123.如权利要求120或121所述的化合物,其中所述金属螯合剂选自表3。

124.如权利要求120所述的化合物,其中所述含有BF_3的辅基是$-R^{13}R^{14}BF_3$,其中R^{13}是$-(CH_2)_{1-5}-$,并且$-R^{14}BF_3$选自表5或表6或是 其中每个R^{15}和每个R^{16}独立地是支链或直链C_1-C_5烷基。

125.如权利要求124所述的化合物,其中$-R^{14}BF_3$是 其中R^{15}和R^{16}各自是甲基。

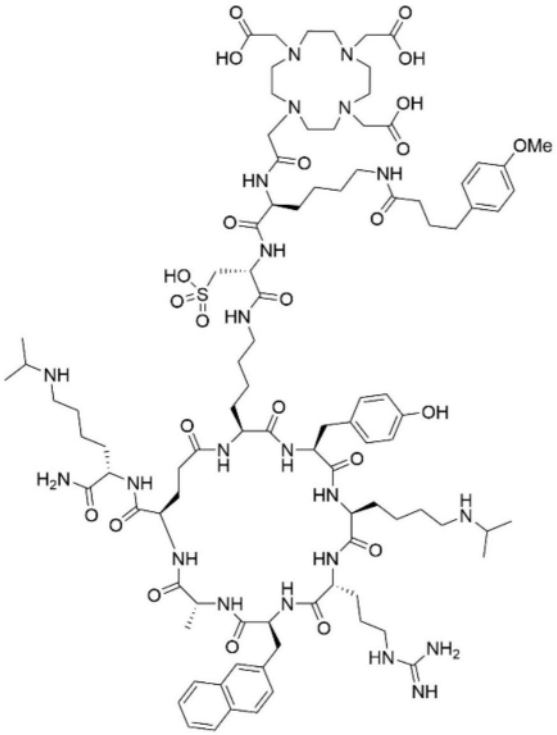
126.如权利要求120、124和125中任一项所述的化合物,其中所述含有BF_3的辅基包含至少一个^{18}F。

127.如权利要求100-104和120-123中任一项所述的化合物,其中所述放射性同位素是^{64}Cu、^{67}Cu、^{90}Y、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{225}Ac、^{213}Bi、^{224}Ra、^{212}Bi、^{212}Pb、^{227}Th、^{223}Ra、^{47}Sc、

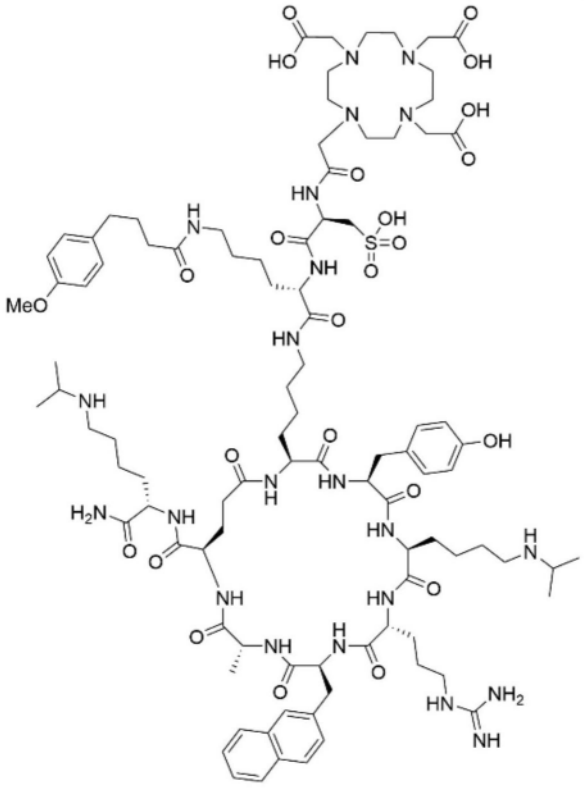
^{186}Re,^{188}Re、^{94m}Tc、^{68}Ga、^{61}Cu、^{67}Ga、^{99m}Tc、^{111}In、^{44}Sc、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Nb、^{117m}Sn、^{165}Er、^{211}At、^{203}Pb、^{166}Ho、^{149}Pm、^{159}Gd、^{105}Rh、^{109}Pd、^{198}Au、^{199}Au、^{175}Yb、^{142}Pr、^{152}Tb、^{155}Tb或^{114m}In。

128.如权利要求127所述的化合物,其中所述放射性同位素是^{177}Lu、^{111}In、^{213}Bi、^{68}Ga、^{67}Ga、^{203}Pb、^{212}Pb、^{44}Sc、^{47}Sc、^{90}Y、^{86}Y、^{225}Ac、^{117m}Sn、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{165}Er、^{224}Ra、^{212}Bi、^{227}Th、^{223}Ra、^{64}Cu、^{155}Tb、^{155}Tb或^{67}Cu。

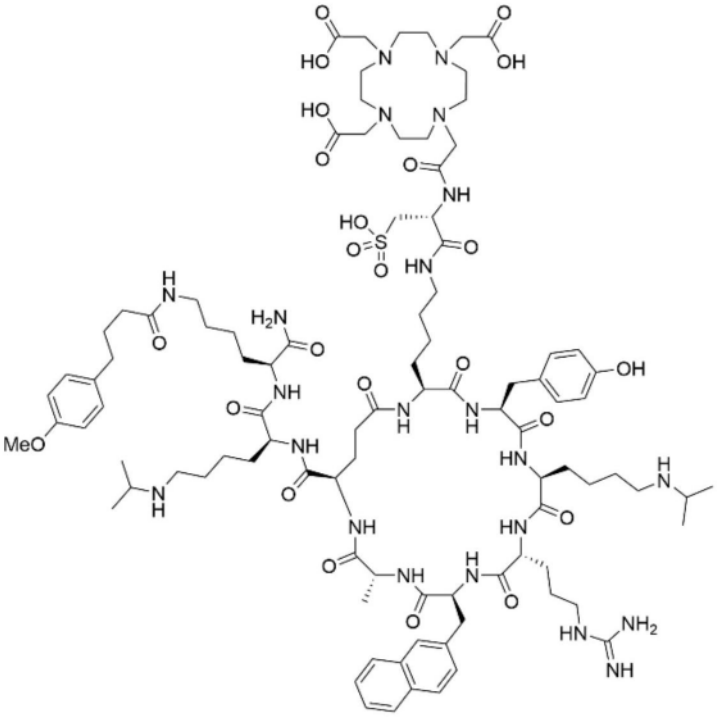
129.如权利要求1所述的式A的化合物,其具有以下化学式:



;

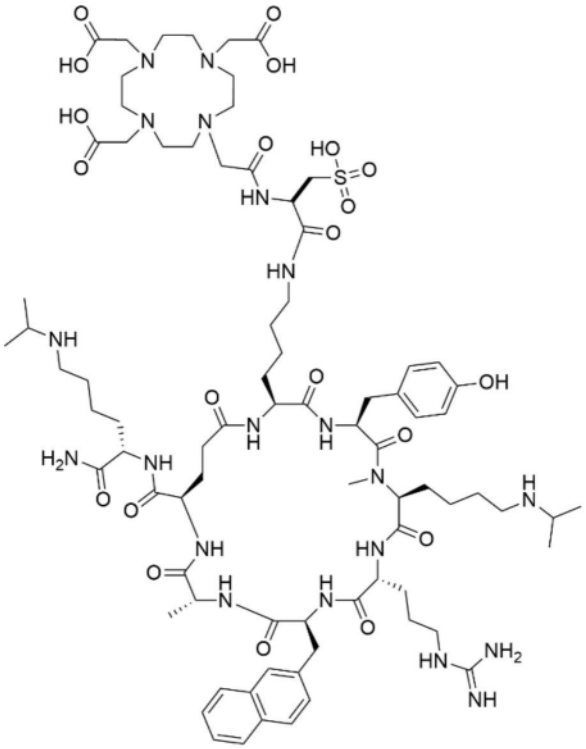


; 或



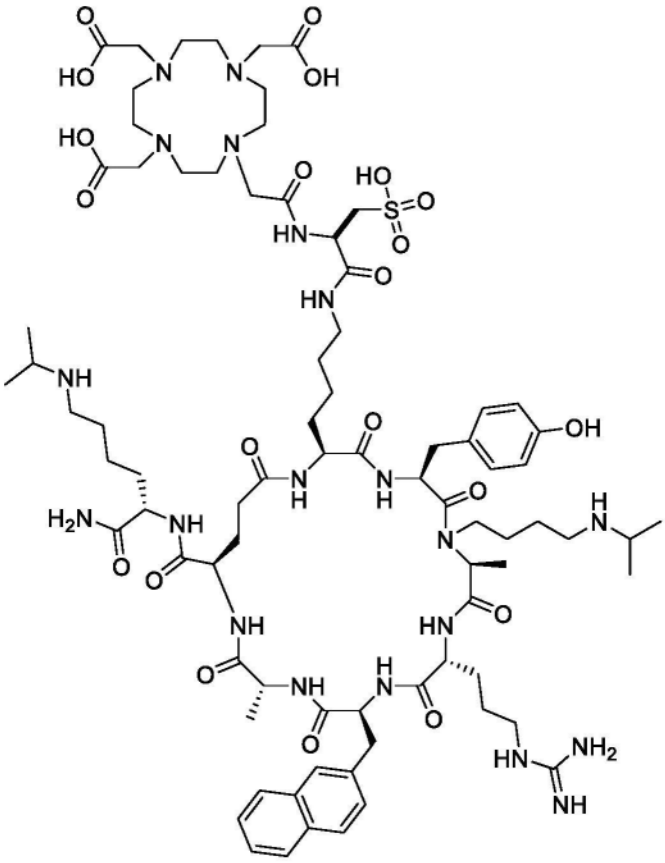
或其盐或溶剂化物。

130.如权利要求1所述的式A的化合物,其具有以下化学式:



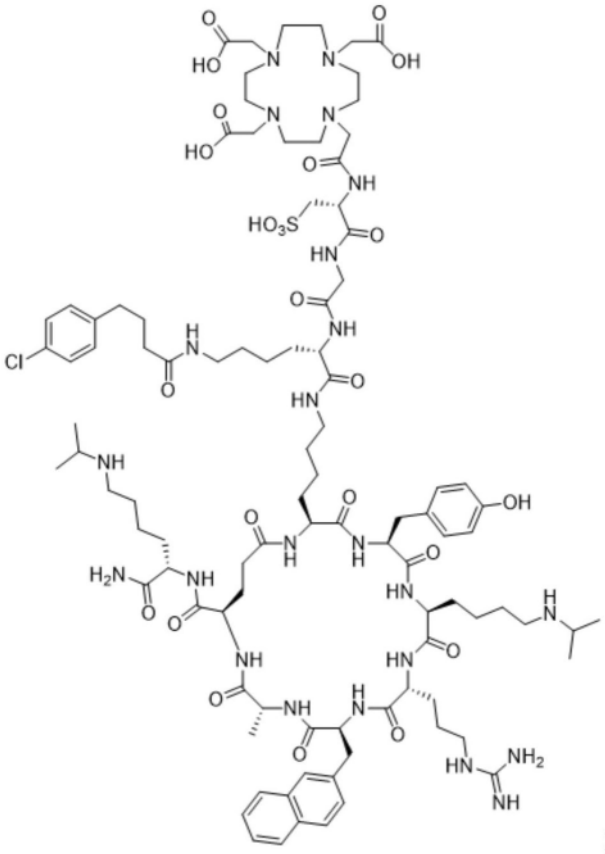
或其盐或溶剂化物。

131.如权利要求1所述的式A的化合物,其具有以下化学式:

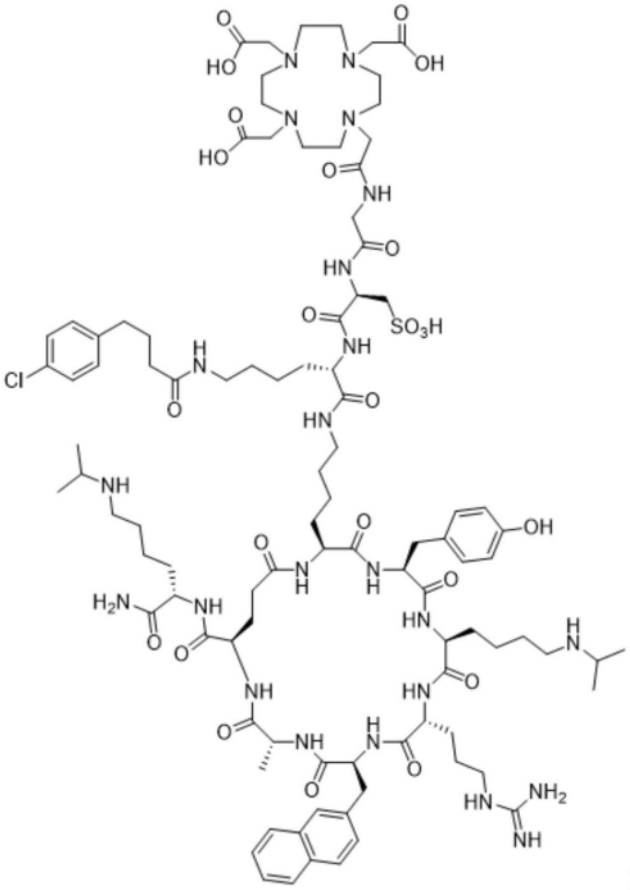


或其盐或溶剂化物。

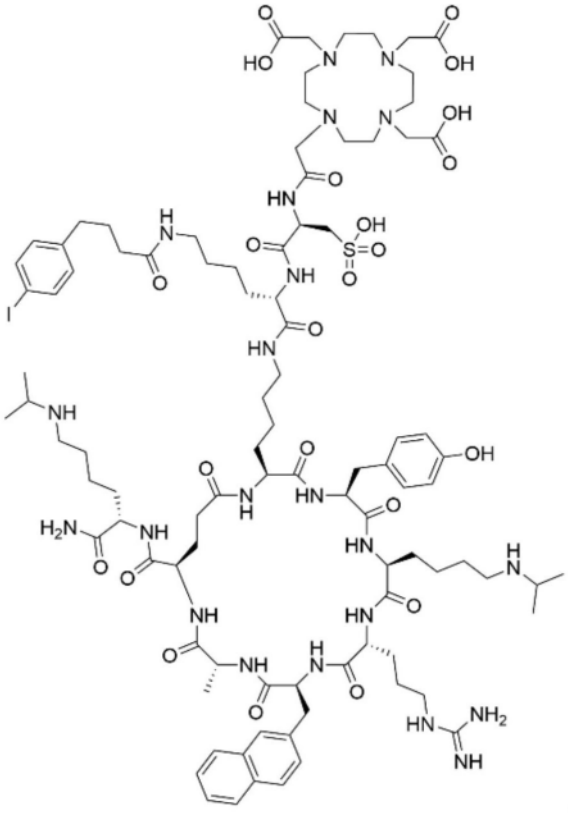
132.如权利要求1所述的式A的化合物,其具有以下化学式:



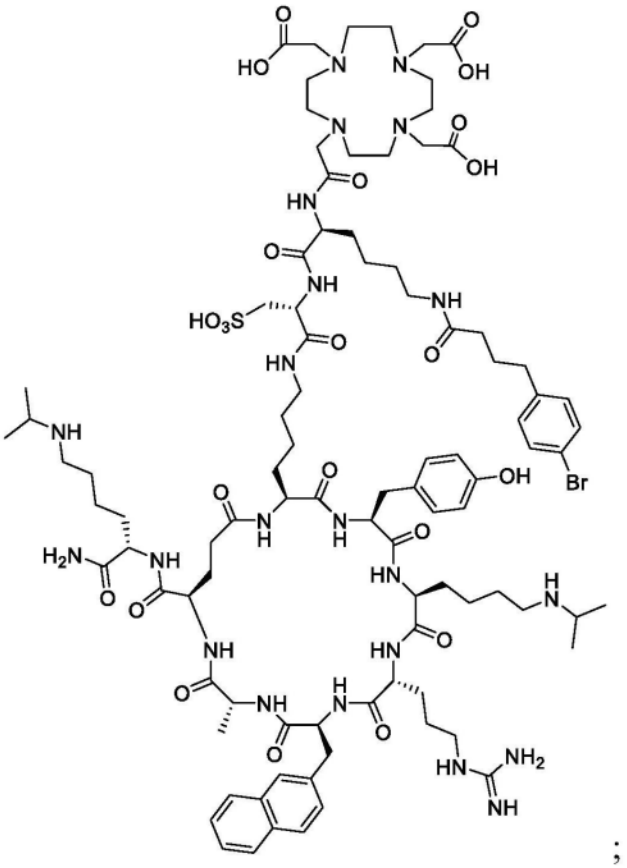
;



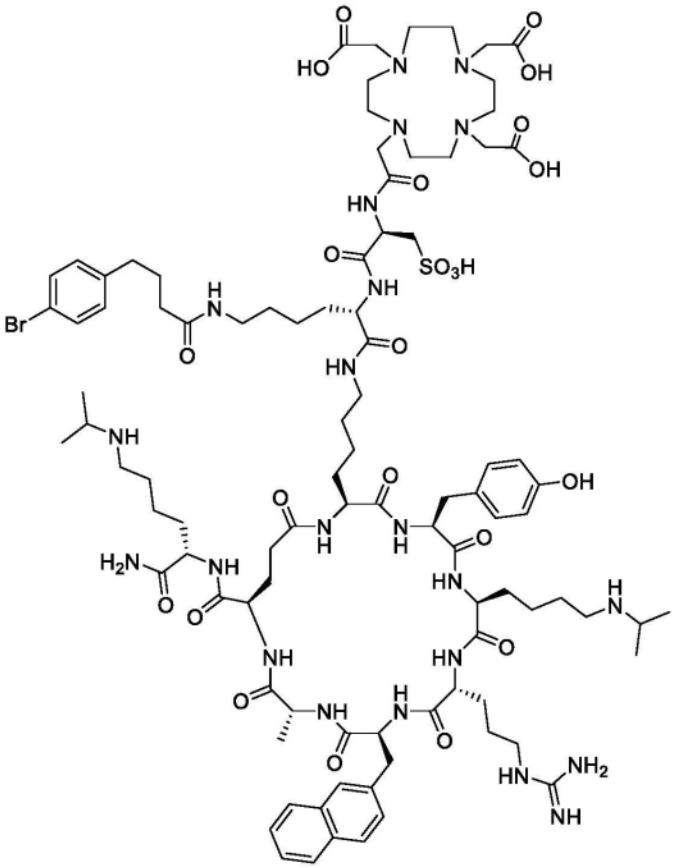
;



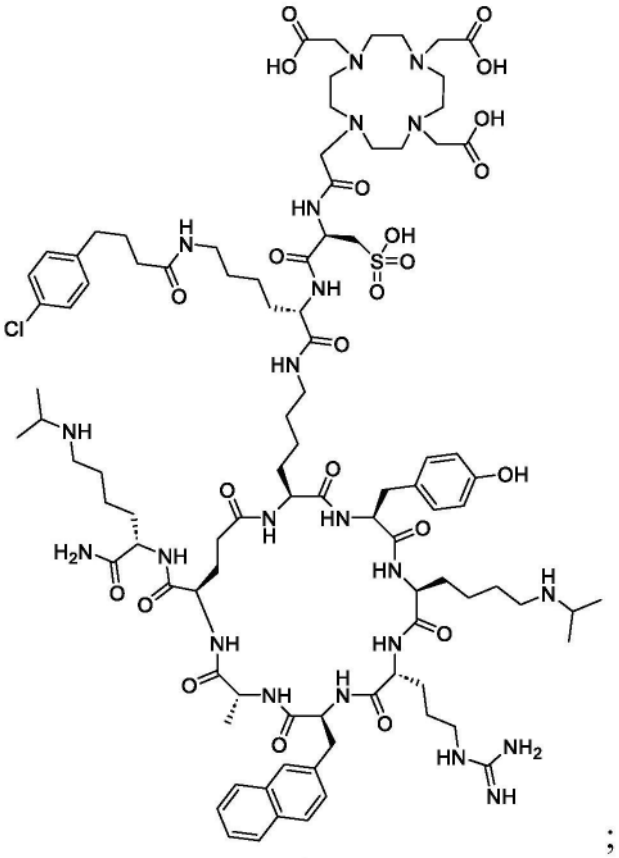
;



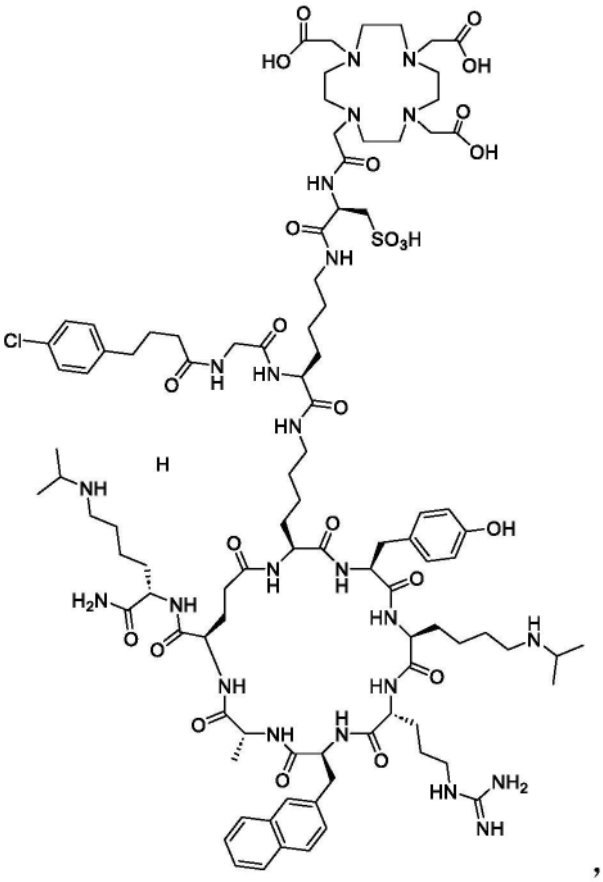
;



;



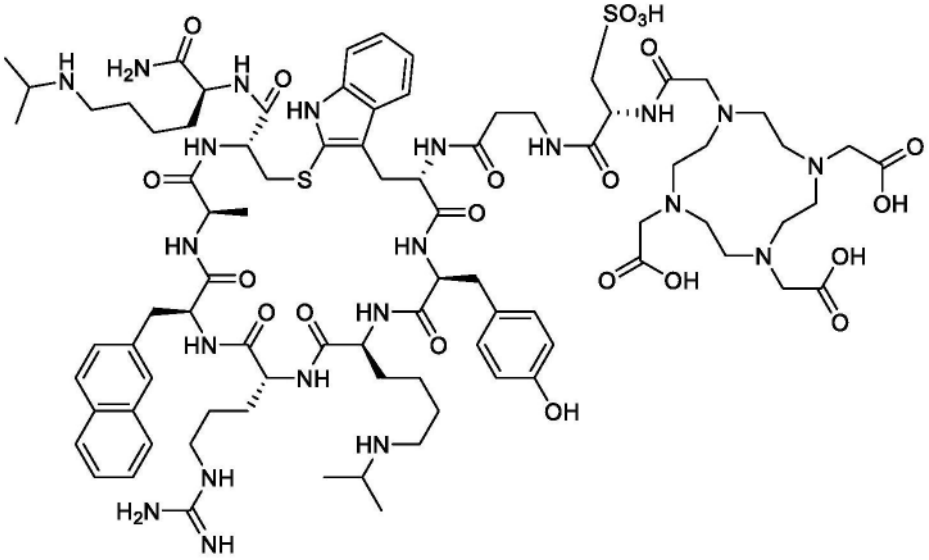
;



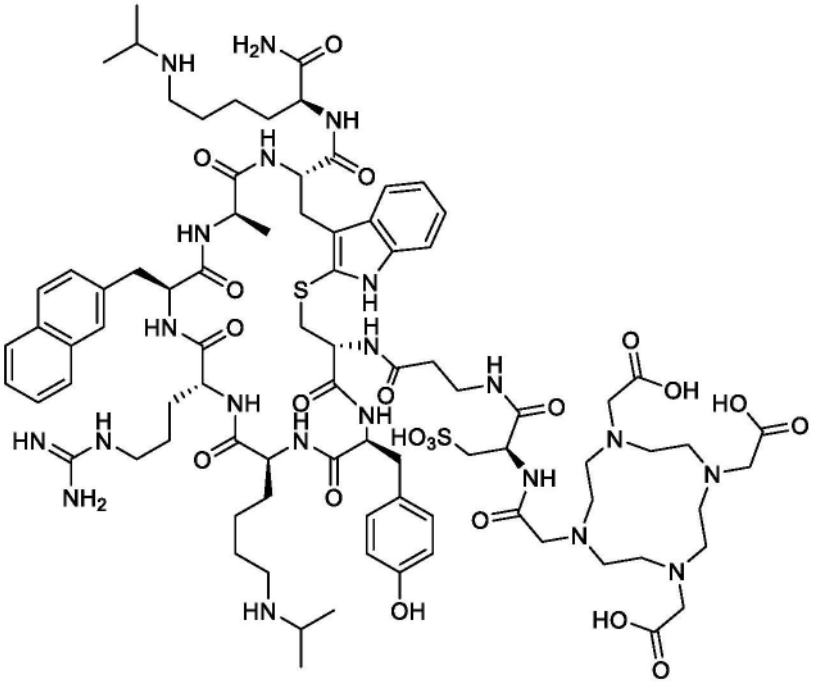
,

或其盐或溶剂化物。

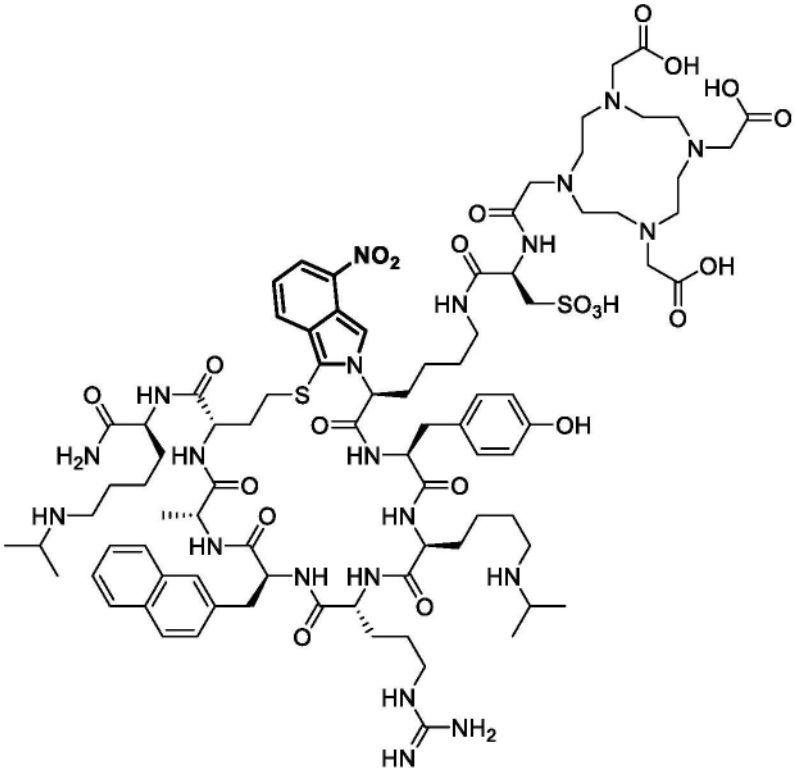
133.如权利要求1所述的式B的化合物,其具有以下化学式:



;

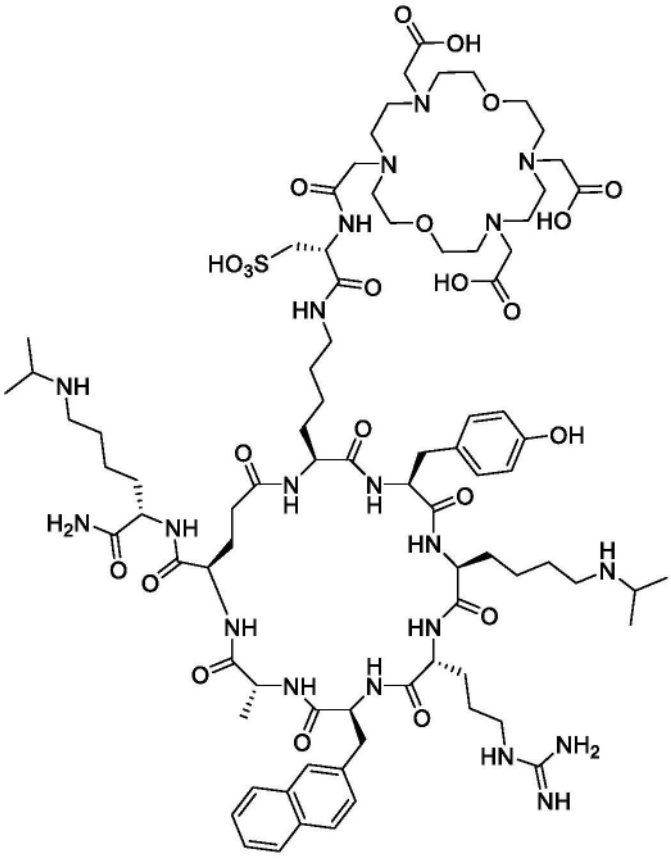


或



或其盐或溶剂化物。

134.一种化合物,其具有以下化学式:



或其盐或溶剂化物。

135.如权利要求1-134中任一项所述的化合物,其用于对受试者的表达CXCR4的组织进行成像或用于对炎性病症或疾病进行成像,其中至少一个R^X包含成像放射性同位素或与成像放射性同位素络合。

136.如权利要求135所述的化合物,其中所述成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga、^{61}Cu、^{64}Cu、^{99m}Tc、^{114m}In、^{111}In、^{44}Sc、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Nb、^{18}F、^{131}I、^{123}I、^{124}I、^{152}Tb、^{155}Tb或^{72}As。

137.如权利要求1-136中任一项所述的化合物,其用于对受试者的表达CXCR4的组织进行成像或用于对炎性病症或疾病进行成像,其中所述化合物任选地通过接头与与成像放射性同位素络合的金属螯合剂结合;或所述化合物任选地通过接头与包含至少一个^{18}F的含有BF_3的辅基结合。

138.如权利要求137所述的化合物,其中所述成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga、^{61}Cu、^{64}Cu、^{99m}Tc、^{114m}In、^{111}In、^{44}Sc、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Nb、^{131}I、^{123}I、^{124}I、^{152}Tb、^{155}Tb或^{72}As。

139.如权利要求1-134中任一项所述的化合物,其用于治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症,其中至少一个R^X包含治疗放射性同位素或与治疗放射性同位素络合,或至少一个R^X包含治疗部分。

140.如权利要求1-134中任一项所述的化合物,其用于治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症,其中所述化合物任选地通过接头与与治疗放射性同位素络合的金属螯合剂结合。

141.如权利要求139或140所述的化合物,其中所述治疗放射性同位素是^{165}Er、^{212}Bi、^{211}At、^{166}Ho、^{149}Pm、^{159}Gd、^{105}Rh、^{109}Pd、^{198}Au、^{199}Au、^{175}Yb、^{142}Pr、^{177}Lu、^{111}In、^{213}Bi、^{212}Pb、^{47}Sc、^{90}Y、^{117m}Sn、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{224}Ra、^{225}Ac、^{227}Th、^{223}Ra、^{77}As、^{131}I、^{64}Cu或^{67}Cu。

142.如权利要求139-141中任一项所述的化合物,其中所述疾病或病症是表达CXCR4的癌症。

143.一种对表达CXCR4的组织进行成像的方法,所述方法包括向需要这种成像的受试者施用有效量的如权利要求137-138中任一项所述的化合物。

144.一种治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求139-142中任一项所述的化合物。

145.如权利要求144所述的化合物,其中所述疾病或病症是表达CXCR4的癌症。

靶向CXCR4的化合物及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月20日提交的美国临时申请第63/332,885号的优先权,该临时申请的公开内容以全文引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及新的肽化合物,特别是用于诸如成像和/或疗法的目的的靶向CXCR4的化合物。

背景技术

[0004] C-X-C趋化因子受体4型(CXCR4)是一种G蛋白偶联跨膜受体,其在血液和免疫组织和系统中表达。[1,2]CXCR4仅具有一种趋化因子作为底物,名称为基质衍生因子-1(SDF-1),也被称为CXCL12。[3]CXCR4在许多涉及炎症和免疫细胞运输的重要病理学中异常表达,包括动脉粥样硬化、[4]系统性红斑狼疮[5,6]、癌症等。重要的是,CXCR4已被发现在肿瘤发生、化学耐受性和转移中发挥关键作用,并且已在超过二十种不同的伴有不良预后的癌症亚型中检测到其表达。[7-12]因此,需要非侵入性体内分子探针来对表达CXCR4的肿瘤进行成像用以更好地检测、分期和监测侵袭性癌症。[13-16]此类成像剂能够快速评估患者的特定生物标志物的表达,而无需侵入性活检程序,侵入性活检程序可能无法总是正确捕获患者疾病的异质性。此外,由于临床试验中CXCR4抑制剂的功效非常差,可替代的策略是将抑制剂与放射性治疗同位素偶联以将电离β、α或俄歇电子递送到疾病部位。

[0005] LY2510924(环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)-NH_2)是一种环肽,其被报道阻断SDF-1α与CXCR4结合,IC_{50}值为79pM[17]。据报道,LY2510924能够抑制非霍奇金淋巴瘤、肾cTbaell癌、肺癌、结肠直肠癌和乳腺癌异种移植模型的生长。LY2510924无法提高小细胞肺癌患者的卡铂/依托泊苷化疗的治疗功效[18]。

[0006] 许多基于CXCR4肽的抑制剂依赖于关键氨基酸残基,包括1)一个或多个带阳离子电荷的侧链残基,以与CXCR4口袋上存在的数个阴离子残基接触,2)酪氨酸残基以及3)基于萘的非天然氨基酸,以保持与CXCR4良好的结合亲和力。[19]这在T140的开发中例示,T140通过CXCR4拮抗作用系统地取代了基于具有HIV抑制活性的天然肽的原型肽(T22)的每个氨基酸。[19]这产生了许多CXCR4的强拮抗剂,包括FC131(后来被再利用作为Pentixafor和Pentixather,分别用于成像和放射性核素治疗目的)和用于放射性治疗诊断目的的LY2510924。[20]

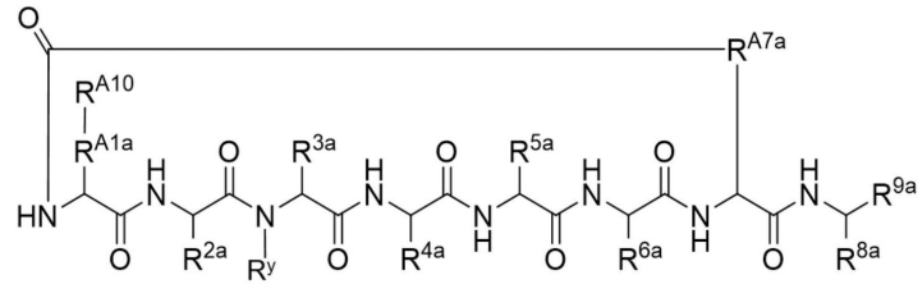
[0007] 因此,本领域中对改进的靶向CXCR4的化合物的需求未得到满足,例如分别用于以CXCR4的表达为特征的疾病/病症的体内诊断和治疗的成像剂和治疗剂。

[0008] 任何前述信息必定不旨在也不应被解释为构成反对本发明的现有技术。

发明内容

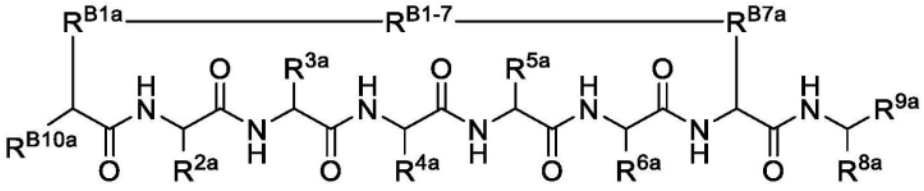
[0009] 本公开涉及可用作成像剂和/或治疗剂的化合物。

[0010] 在一些实施方案中,本公开提供了一种式A、式B或式C或其盐或溶剂化物的化合物:

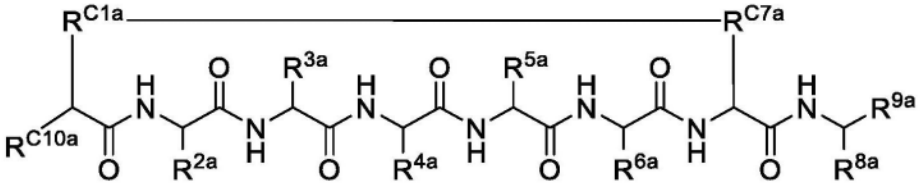


[式A];

[0011]



[式B];或



[式C];

[0012] 其中:

[0013] R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 5-取代,其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3或-CN 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0014] R^{3a}是C_1-C_5烷基或$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{3c}是-$N(R^{3d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0015] R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{4c}是-$N(R^{4d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0016] R^{5a}是-$(CH_2)_{1-3}$-R^{5b},其中-$(CH_2)_{2-3}$-中的1个碳任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{5b}是:

[0017] 任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基:

[0018] 被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3或-CN 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代;或

[0019] 稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,各自任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-

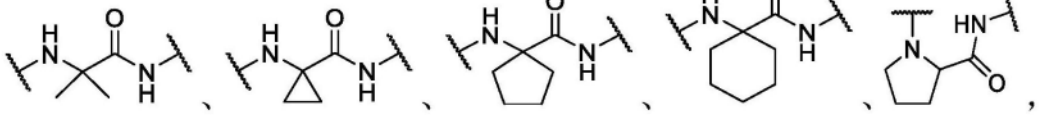
NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代；

[0020] 其中每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

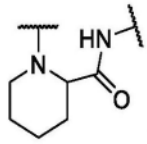
[0021] R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$,-CH_2-R^{6b}-OH,-CH_2-R^{6b}-COOH,-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2、-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,并且其中R^{6c}是：

[0022] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；

[0023] 或-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被以下各项替代：



[0024] 或



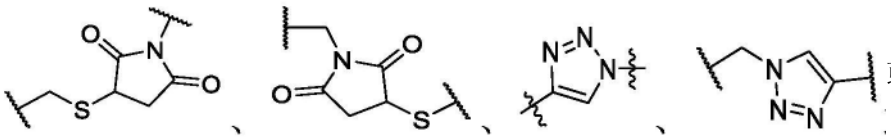
；

[0025] R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；

[0026] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0027] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-CH_2-NH_2、-CH_2-OH、-CH_2-CH_2-NH_2、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^X_{n1},其中：

[0028] R^{9b}是-CH_2-NH-C(O)-、-CH_2-C(O)-,-CH_2-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)-,-C(S)NH-,-CH_2-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-CH_2-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)NH-,-CH_2-NHC(O)NH-,-CH_2-S-,-CH_2-S(O)-,-CH_2-$S(O)_2$-,-CH_2-$S(O)_2$-NH-,-CH_2-S(O)-NH-,-CH_2-Se-,-CH_2-Se(O)-,-CH_2-$Se(O)_2$-,-CH_2-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-、-CH_2-OP(O)(O^-)O-、-CH_2-磷酰胺-、-CH_2-硫代磷酸二酯-、-CH_2-S-四氟苯基-S-、



或聚乙二醇；并且

[0029] R^{9c}是氢或直链、支链和/或环状C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{20}中的0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代；

[0030] R^{A10}不存在或是-[接头]-R^X_{n1}；

[0031] 当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是：

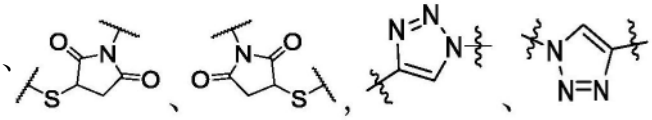
[0032] 直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基，其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，任选地被选自以下各项的单取代基C-取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3；

[0033] 支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基，其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；或

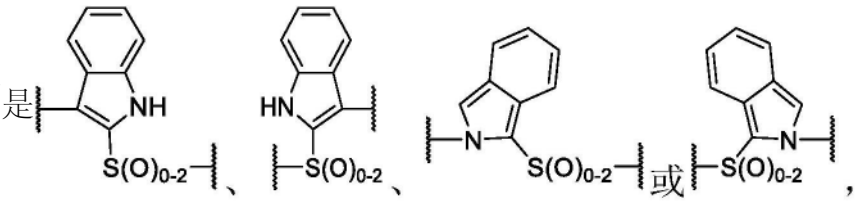
[0034] $R^{A1b}R^{A1c}$，其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基，其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{A1c}是：

[0035] 5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；或

[0036] 稠合双环或稠合三环芳基，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代，其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

[0037] 当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}时，则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$，其中R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基、亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、或聚乙二醇；

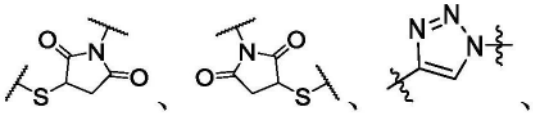
[0038] R^{B1a}是直链、支链和/或环状C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基或C_2-C_{10}亚炔基，其中C_2-C_{10}亚烷基、亚烯基、亚炔基中的一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代；

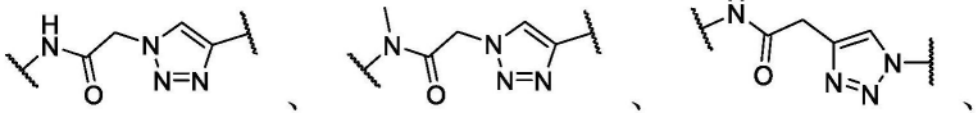
[0039] R^{B1-7}是其中所述吲哚环和所述异吲哚环各自任选地被-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{B1-7b}、-CO-、-COOH、-$CONH_2$、-CN、-O-aryl、-NH_2、-NHR^{B1-7b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{B1-7b}中的一种或多种取代，其中每个R^{B1-7b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基；

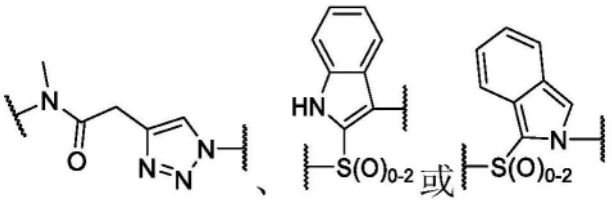
[0040] R^{B7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中C_2-C_5亚烷基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；

[0041] R^{B10a}是胺、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-$N(CH_3)_{2-3}$、-NH-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)或-R^{B10b}-[接头]-R^X_{n1}，其中R^{B10b}是：

[0042] -NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、

[0043] 或聚乙二醇；

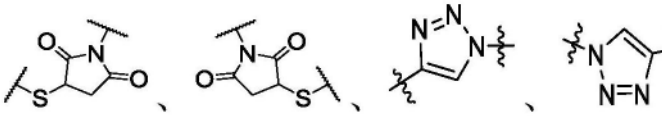
[0044] R^{C1a}是

其中吲哚、异吲哚和三唑环各自任选地被-F、-Br，-Cl，-I，-OH，-O-R^{C1b}，-CO-，-COOH，-$CONH_2$，-CN、-O-芳基、-NH_2，-NHR^{C1b}，N_3，-NO_2，-NH，-CHO和/或-R^{C1b}中的一种或多种取代，其中每个R^{C1b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基；

[0045] R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中任选地，C_2-C_5亚烷基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；

[0046] R^{C10a}是R^{C10b}-R^{C10c}-[接头]-R^{X}_{n1}或R^{C10d}，其中：

[0047] R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基、亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；

[0048] R^{C10c}是-NH-C(O)-，-C(O)-，-O-，-C(O)NH-，-C(O)-N(CH_3)-，-NHC(S)-，-C(S)NH-，-N(CH_3)C(S)-，-C(O)N(CH_3)-，-N(CH_3)C(O)-，-C(S)N(CH_3)-，-NHC(S)NH-，-NHC(O)NH-，-S-，-S(O)-，-S(O)-O-，-$S(O)_2$-，-$S(O)_2$-O-，-$S(O)_2$-NH-，-S(O)-NH-，-Se-，-Se(O)-，-$Se(O)_2$-，-NHNHC(O)-，-C(O)NHNH-，-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、或聚乙二醇；并且

[0049] R^{C10d}是：

[0050] 直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基，其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代，任选地被选自以下各项的单取代基C-取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3；

[0051] 支链C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其中C_2-C_{10}烷基、烯基或炔基中的0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；或

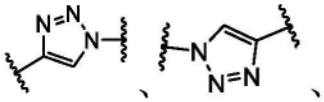
[0052] $R^{C10e}R^{C10f}$，其中R^{C10e}是直链C_1-C_3烷基，其中C_2烷基或C_3烷基任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{C10f}是：

[0053] 5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；

[0054] 稠合双环或稠合三环芳基，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{C10g}、氨基、-NHR^{C10g}和/或N(R^{C10g})$_2$的一个或多个基团取代，其中R^{C10g}是C_1-C_3直链或支链烷基；

[0055] R^y是氢或$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-$N(R^{3g})_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0056] 每个n1独立地是0、1或2;

[0057] 每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;其中0-3个肽主链酰胺独立地被脒或硫代酰胺替代;

[0058] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

[0059] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0060] 在一些实施方案中,本公开涉及一种选自表2或其盐或溶剂化物的化合物。在一些实施方案中,该化合物任选地与放射性标记基团、能够被放射性标记的基团或白蛋白结合剂结合。

[0061] 在一些实施方案中,本公开涉及一种选自表4或其盐或溶剂化物的化合物。

[0062] 在本公开的化合物的一些实施方案中,该化合物与放射性同位素络合。

[0063] 在一些实施方案中,本公开涉及本文所公开的化合物中的任一种用于对受试者的表达CXCR4的组织进行成像的用途。

[0064] 在一些实施方案中,本公开涉及本文所公开的化合物中的任一种用于对炎性病症或疾病进行成像的用途。

[0065] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的该化合物。在一些实施方案中,疾病或病症是表达CXCR4的癌症。

[0066] 在一些实施方案中,本公开提供了一种对受试者的表达CXCR4的组织进行成像的方法,该方法包括向需要这种成像的受试者施用有效量的该化合物。

附图说明

[0067] 本发明的特征将通过参考附图的以下描述变得显而易见,其中:

[0068] 图1示出了在1h和3h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{68}Ga]Ga-BL34L11的代表性PET/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0069] 图2示出了在1h、4h、24h、72h和120h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{177}Lu]Lu-BL34L11的代表性SPECT/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0070] 图3示出了在1h、4h、24h、72h和120h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{177}Lu]Lu-BL34L20的代表性SPECT/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0071] 图4示出了在1h、4h、24h、72h和120h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{177}Lu]Lu-冠(crown)-BL34的代表性SPECT/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0072] 图5示出了在1h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{68}Ga]Ga-BL34N1的代表性PET/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0073] 图6示出了在1h和3h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{68}Ga]Ga-BL34T1的代表性PET/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0074] 图7示出了在4h、24h、72h和120h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{177}Lu]Lu-BL34T1的代表性SPECT/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

[0075] 图8示出了在4h、24h、72h和120h(p.i.)时Z138荷瘤小鼠中的[^{177}Lu]Lu-BL34L20S的代表性SPECT/CT图像。比例尺的单位为ID/g%。

具体实施方式

[0076] 本文中的所有出版物、专利和专利申请(包含任何附图和附录)出于所有目的以全文引用的方式并入,在程度上就像每个单独的出版物、专利或专利申请、附图或附录被特别地和单独地指出以出于所有目的以全文引用的方式并入相同。

[0077] 定义

[0078] 如本文所使用的,术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”及其语法变体是包括性的或开放式的,并且不排除另外的未列举的元素和/或方法步骤。术语“基本上由……组成”如果在本文中与组合物、用途或方法结合使用,则表示可以存在另外的元素和/或方法步骤,但是这些增加不会实质上影响所列举的组合物、方法或用途起作用的方式。术语“由……组成”如果在本文中与组合物、用途或方法结合使用,则排除另外的元素和/或方法步骤的存在。在某些实施方案中,本文所描述的包括某些要素和/或步骤的组合物、用途或方法也可以基本上由那些要素和/或步骤组成,并且在其它实施方案中由那些要素和/或步骤组成,无论这些实施方案是否具体提及。在某些实施方案中,本文所描述的包括某些要素和/或步骤的用途或方法也可以基本上由那些要素和/或步骤组成,并且在其它实施方案中由那些要素和/或步骤组成,无论这些实施方案是否具体提及。

[0079] 通过不定冠词“一个”提及要素并不排除存在多于一个要素的可能性,除非上下文明确地要求存在要素中的一个且仅一个要素。除非内容另有明确说明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述”包括复数指代语。当在本文中与术语“包括(comprising)”结合使用时,词语“一个(a)”或“一种(an)”的使用可以意指“一个/一种(one)”,但是其还与“一个或多个/一种或多种(one or more)”、“至少一个/至少一种(at least one)”以及“一个或多于一个/一种或多于一种(one or more than one)”的含义一致。

[0080] 除非另有说明,否则“某些实施方案”、“各个实施方案”、“一个实施方案”以及类似术语包含单独或与本文所描述的任何其它实施方案或实施方案结合描述的该实施方案的特定特征,无论是否直接或间接引用其它实施方案,并且无论所述特征或实施方案是否是在方法、产物、用途、组合物、化合物等的上下文中描述的。

[0081] 如本文所使用的,术语“治疗(treat/treatment/therapeutic)”等包括改善症状、减少疾病进展、改善预后以及减少复发(例如,减少癌症复发)。

[0082] 如本文所使用的,术语“诊断剂”包含“成像剂”。因此,“诊断放射性金属”包括适用于成像剂的放射性金属,“诊断放射性同位素”包括适用于成像剂的放射性同位素。不受限制,诊断剂和成像剂包括包含适合成像的至少一种荧光部分和/或至少一种放射性同位素的化合物。

[0083] 术语“受试者”是指动物(例如哺乳动物或非哺乳动物)。受试者可以是人或非人灵长类动物。受试者可以是实验室哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔、仓鼠等)。受试者可以是农业动物(例如,马、绵羊、牛、猪、骆驼等)或家畜(例如,犬、猫等)。在一些实施方案中,受试者是人。

[0084] 本文所公开的化合物还可以包括其游离碱形式、盐或药学上可接受的盐。除非另

有说明,否则本文所要求保护和描述的化合物意指包括所有外消旋混合物和所有单独的对映异构体或其组合,无论它们是否在本文中明确表示。

[0085] 本文所公开的化合物可以显示为具有一个或多个带电基团,可以显示为在不带电(例如质子化)状态下具有可电离基团,或者可以显示为不指定正式电荷。如本领域技术人员将理解的,化合物内的某些基团(例如但不限于,羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸等)的电离状态尤其取决于该基团的pKa和该位置的pH。例如但不限于,羧酸基团(即COOH)通常被理解为在中性pH和大多数生理pH值下是去质子化的(并且带负电荷),除非质子化状态是稳定的。同样,磺酸基团、亚磺酸基团和磷酸基团通常在中性和生理pH值下是去质子化的(并且带负电荷)。

[0086] 如本文所使用的,术语“盐”和“溶剂化物”在化学中具有其通常的含义。因此,当化合物是盐或溶剂化物时,其与合适的抗衡离子缔合。如何制备盐或交换抗衡离子在本领域中是众所周知的。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的合适的碱(例如但不限于Na、Ca、Mg或K氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的合适的酸反应来制备。此类反应通常在水或有机溶剂或两者的混合物中进行。例如,可以通过离子交换技术(如离子交换色谱法)改变抗衡离子。溶剂化物可以通过本领域已知的任何方法制备,例如通过将化合物溶解在热溶剂(例如,水或其他溶剂)中,随后冷却和/或蒸发。除非特别指示特定形式,否则所有两性离子、盐、溶剂化物和抗衡离子都是预期的。

[0087] 在某些实施方案中,盐或抗衡离子可以是药学上可接受的,用于施用于受试者。更一般地,就本文所公开的任何药物组合物而言,合适的赋形剂的非限制性实例包含任何合适的缓冲液、稳定剂、盐、抗氧化剂、络合剂、张力剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、悬浮剂、乳化剂、抗微生物剂、防腐剂、螯合剂、结合剂、表面活性剂、润湿剂、非水性媒剂(如固定油)或用于持续或受控释放的聚合物。参见例如Berge等人1977.(J.Pharm Sci.66:1-19)或Remington-The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Gennaro等人编辑.Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia),其中每一篇文献以全文引用的方式并入。

[0088] 如本文所使用的,表述“Cy-Cz”,其中y和z是整数(例如,C_1-C_{15}、C_1-C_5等),是指化合物、R-基团或取代基中的碳数量,或是指当一定数量的碳被指定为被杂原子替代(或任选地替代)时,碳加上杂原子的数量。杂原子可以包括任何、一些或所有可能的杂原子。例如,在一些实施方案中,杂原子选自N、O、S、P和Se。在一些实施方案中,杂原子选自N、S和O。除非另有说明,否则此类实施方案是非限制性的。当用杂原子替代碳时,应当理解,替代仅包括本领域技术人员合理地进行的那些替代。例如,明确排除-O-O-键。表述“C_1-C_5……其中C_2-C_5中的一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代”以及类似表述旨在指定C_1碳(即,所定义的基团中的第一个碳,因此直接与化合物其余部分键合的碳)不被替代。此类表述还旨在包括用相同杂原子(例如,N、S或O之一)或用不同杂原子的组合(例如,N、S和/或O的合适配置的组合)替代一个碳和替代多个碳。

[0089] 除非另有明确说明,否则术语“烷基”包括以下各项的任何合理组合:(1)直链或支链;(2)非环状或环状,后者可以包括多环(稠合环、多个非稠合环或其组合);以及(3)未取代的或取代的。在表述“烷基、烯基或炔基”以及类似表述的上下文中,“烷基”应理解为是饱

和烷基。如本文所使用的,术语“直链”可以如本领域技术人员通常理解的那样使用,并且通常是指包括骨架或主链的化学实体,所述骨架或主链不会分裂成多于一个连续链。直链烷基的非限制性实例包含甲基、乙基、正丙基和正丁基。如本文所使用的,术语“支链”可以如本领域技术人员通常理解的那样使用,并且通常是指包括骨架或主链的化学实体,所述骨架或主链分裂成多于一个连续链。骨架或主链在多于一个方向上分裂的部分可以是直链的、环状的或其任何组合。支链烷基的非限制性实例包含叔丁基和异丙基。

[0090] 术语“亚烷基”是指烷基的二价类似物。在表述“亚烷基、亚烯基或亚炔基”以及类似表述的上下文中,“亚烷基”应理解为是饱和亚烷基。

[0091] 如本文所使用的,当提及化学实体时,术语“饱和”可以如本领域技术人员通常理解的那样使用,并且通常是指仅包括单键的化学实体,并且可以包含直链、支链和/或环状基团。饱和C_1-C_{20}烷基的非限制性实例可以包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、正己基、异己基、1,2-二甲基丙基、2-乙基丙基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1,2-三乙基丙基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、仲己基、叔己基、正庚基、异庚基、仲庚基、叔庚基、正辛基、异辛基、仲辛基、叔辛基、正壬基、异壬基、仲壬基、叔壬基、正癸基、异癸基、仲癸基、叔癸基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基等。除非另有说明,否则C_1-C_{20}亚烷基因此涵盖但不限于上文列出的饱和烷基的所有二价类似物。

[0092] 如本文所使用的,表述诸如“C_3-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基”应理解为意指C_3-C_5亚烷基、C_3-C_5亚烯基或C_3-C_5亚炔基,并且表述诸如“C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基”应理解为意指C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基。类似地,如本文所使用的,表述诸如“C_5-C_{20}烷基、烯基或炔基”应理解为意指C_5-C_{20}烷基、C_5-C_{20}烯基或C_5-C_{20}炔基,并且表述诸如“C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基”应理解为意指C_1-C_{20}烷基、C_2-C_{20}烯基或C_2-C_{20}炔基。

[0093] 如本文所使用的,当提及化学实体时,术语“不饱和”可以如本领域技术人员通常理解的那样使用,并且通常是指包括至少一个双键或三键的化学实体,并且可以包含直链、支链和/或环状基团。C_2-C_{20}烯基的非限制性实例可以包含乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯-2-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基,2-丁烯-2-基、辛烯基、癸烯基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烷基、环壬烯基、环癸烯基等。除非另有说明,否则C_1-C_{20}亚烯基因此涵盖但不限于上文列出的烯基的所有二价类似物。C_2-C_{20}炔基的非限制性实例可以包含乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。除非另有说明,否则C_1-C_{20}亚炔基因此涵盖但不限于上文列出的炔基的所有二价类似物。

[0094] 当指定烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、亚炔基等中的1个或多个碳独立地被杂原子替代时,本领域技术人员将理解可以使用不同杂原子的各种组合。非芳香族杂环基团的非限制性实例包含吖丙啶基、氮杂环丁烷基、二氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、吡唑烷基、咪唑烷基、邻苯二甲酰亚胺基、琥珀酰亚胺基、环氧乙烷基、四氢吡喃基、氧杂环丁烷基、二噁烷基、硫杂环丁烷基、硫环庚三烯基、吗啉基、氧硫杂环戊烷基等。表述“直链、支链和/或环状……烷基、烯基或炔基”尤其包括芳基。除非另外说明,否则“芳基”基团包括单个芳族环以及含有至少一个芳族环的稠合环。C_3-C_{20}芳基的非限

制性实例包括苯基(Ph)、并环戊二烯基(pentalenyl)、茚基、萘基和薁基(azulenyl)。具有一个或多个被杂原子替代的碳的C_3-C_{20}芳族环的非限制性实例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pirazinyl)、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基(indolizinyl)、嘌呤基、咔唑基、吲唑基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、菲啶基、吩嗪基、菲咯啉基、呸啶基(perimidinyl)、呋喃基、二苯并呋喃基、呫吨基、苯并呋喃基、噻吩基、噻蒽基、苯并噻吩基、磷酰基、磷啉基、磷吲哚基(phosphindolyl)、噻唑基、噁唑基、异噁唑基等。同样,表述“直链、支链和/或环状……亚烷基、亚烯基或亚炔基”尤其包括上文所定义的直链、支链和/或环状烷基、烯基或炔基的二价类似物,包括其中涵盖的所有芳基。

[0095] 如本文所使用的,术语“取代的”如本领域技术人员通常理解的使用,并且通常是指一个化学基团被不同的化学基团替代的化合物或化学实体。除非另有说明,否则取代的烷基是其中一个或多个氢原子各自独立地被非氢原子替代的烷基。例如,氯甲基是取代的烷基的非限制性实例,更具体地是取代的甲基的实例。氨基乙基是取代的烷基的另一个非限制性实例,更具体地是取代的乙基的实例。除非另有说明,否则取代的化合物或基团(例如,烷基、亚烷基、芳基等)可以被对本领域技术人员来说合理的任何化学基团取代。例如,但不限于,与碳或杂原子(例如,N)键合的氢可以被卤化物(例如,F、I、Br、Cl)、胺、酰胺、氧代、羟基、硫醇(巯基)、磷酸酯(或磷酸)、膦酸酯、硫酸酯、SO_2H(亚磺酸)、SO_3H(磺酸)、烷基、芳基、酮、羧醛(carboxaldehyde)、羧酸、羧酰胺、腈、胍基、单卤代甲基、二卤代甲基或三卤代甲基取代。

[0096] 如本文所使用的,术语“胍基”是指基团—NHC(=NH)NH_2或—NHC(=NR)NR_2,其中每个R独立地是H或烷基。

[0097] 如本文所使用的,术语“未取代的”如本领域技术人员通常理解的使用。未取代的烷基的非限制性实例包含甲基、乙基、叔丁基、戊基等。表达“任选取代的”与表达“未取代的或取代的”可互换使用。

[0098] 在本文所提供的结构中,可以示出或可以不示出氢。在一些实施方案中,氢(无论是示出的还是隐含的)可以是氕(即^1H)、氘(即^2H)或^1H和^2H的组合。用于将^1H与^2H交换的方法在本领域中是众所周知的。对于溶剂可交换氢,^1H与^2H的交换在存在合适的氘源的情况下很容易发生,不需要任何催化剂。酸、碱或金属催化剂的使用,连同温度和压力的升高可以促进不可交换的氢原子的交换,通常引起分子中所有^1H到^2H的交换。

[0099] 本文所公开的化合物并入氨基酸,例如作为肽链(直链或支链)中的残基或作为化合物的其他部分的氨基酸。氨基酸具有氨基和羧酸基团两者,其中一者或两者都可以用于共价附接。在附接到化合物的其余部分时,氨基和/或羧酸基团可以转化为酰胺或其他结构;例如当与第二氨基酸的氨基键合时,第一氨基酸的羧酸基团转化为酰胺(例如,肽键)。因此,氨基酸残基可以具有式-N(R^a)R^bC(O)-,其中R^a和R^b是R基团。R^a通常是氢或甲基。肽的氨基酸残基可以包括典型的肽(酰胺)键,并且可以进一步包括侧链官能团与另一种氨基酸的侧链或主链官能团之间的键。例如,肽中的一个氨基酸残基(例如Asp、Glu等)的侧链甲酸酯可以与肽中的另一个氨基酸残基(例如Dap、Dab、Orn、Lys)的胺键合。下文提供了更多进一步的细节。术语“氨基酸”包括蛋白原氨基酸和非蛋白原氨基酸。非蛋白原氨基酸的非限制性实例在表1中示出并包含:D氨基酸(包括但不限于以下氨基酸的任何D形式)、鸟氨酸

(Orn)、3-(1-萘基)丙氨酸(Nal)、3-(2-萘基)丙氨酸(2-Nal)、α-氨基丁酸、正缬氨酸、正亮氨酸(Nle)、高正亮氨酸、β-(1,2,3-三唑-4-基)-L-丙氨酸、1,2,4-三唑-3-丙氨酸、Phe(4-F)、Phe(4-Cl)、Phe(4-Br)、Phe(4-I)、Phe(4-NH_2)、Phe(4-NO_2)、N^{ε}、N^{ε}、N^{ε}-三甲基-赖氨酸、高精氨酸(hArg)、2-氨基-4-胍基丁酸(Agb)、2-氨基-3-胍基丙酸(Agp)、B-丙氨酸、4-氨基丁酸、5-氨基戊酸、6-氨基已酸、7-氨基庚酸、8-氨基辛酸、9-氨基壬酸、10-氨基癸酸、2-氨基辛酸、2-氨基-3-(蒽-2-基)丙酸、2-氨基-3-(蒽-9-基)丙酸、2-氨基-3-(茋-1-基)丙酸、Trp(5-Br)、Trp(5-OCH_3)、Trp(6-F)、Trp(5-OH)或Trp(CHO)、2-氨基已二酸(2-Aad)、3-氨基已二酸(3-Aad)、炔丙基甘氨酸(Pra)、高炔丙基甘氨酸(Hpg)、β-高炔丙基甘氨酸(Bpg)、2,3-二氨基丙酸(Dap)、2,4-二氨基丁酸(Dab)、叠氮赖氨酸(Lys(N_3))、叠氮鸟氨酸(Orn(N_3))、2-氨基-4-叠氮丁酸Dab(N_3)、Dap(N_3)、2-(5'-叠氮戊基)丙氨酸、2-(6'-叠氮已基)丙氨酸、4-氨基-1-羧甲基-哌啶(Pip)、4-(2-氨基乙基)-1-羧甲基-哌嗪(Acp)和氨甲环酸。如果未指定为L-或D-氨基酸,则应将氨基酸理解为L-氨基酸。

[0100] 表1:非蛋白原氨基酸的非限制性实例列表。

[0101]

蛋白原氨基酸的任何D氨基酸	10-氨基癸酸
鸟氨酸(Orn)	2-氨基辛酸
3-(1-萘基)丙氨酸(Nal)	2-氨基-3-(蒽-2-基)丙酸
3-(2-萘基)丙氨酸(2-Nal)	2-氨基-3-(蒽-9-基)丙酸
α-氨基丁酸	2-氨基-3-(茋-1-基)丙酸
正缬氨酸	Trp(5-Br)
正亮氨酸(Nle)	Trp(5-OCH_3)
高正亮氨酸	Trp(6-F)
β-(1,2,3-三唑-4-基)-L-丙氨酸	Trp(5-OH)
1,2,4-三唑-3-丙氨酸	Trp(CHO)
Phe(4-F)或(4-F)Phe	2-氨基已二酸(2-Aad)
Phe(4-Cl)或(4-Cl)Phe	3-氨基已二酸(3-Aad)
Phe(4-Br)或(4-Br)Phe	炔丙基甘氨酸(Pra)
Phe(4-I)或(4-I)Phe	高炔丙基甘氨酸(Hpg)
Phe(4-NH_2)或(4-NH_2)Phe	β-高炔丙基甘氨酸(Bpg)
Phe(4-NO_2)或(4-NO_2)Phe	2,3-二氨基丙酸(Dap)
(3-I)Tyr	2,4-二氨基丁酸(Dab)
高精氨酸(hArg)	磺基丙氨酸(CysAcid)
高酪氨酸(hTyr)	N^{ε}-异丙基-赖氨酸(Lys(iPr))

[0102]

3-(2-菲基)-L-丙氨酸(2-(Ant)Ala)	Arg(Me)
3-(9-菲基)-L-丙氨酸(9-(Ant)Ala)	Arg(Me)$_2$ (对称或不对称)
4-(2-氨基乙基)-1-羧甲基哌嗪(Acp)	叠氮赖氨酸(Lys(N_3))
2-(5'-叠氮戊基)丙氨酸	叠氮鸟氨酸(Orn(N_3))
2-(6'-叠氮己基)丙氨酸	氨基-4-叠氮丁酸Dab(N_3)
2-氨基-4-胍基丁酸(Agb)	氨甲环酸
2-氨基-3-胍基丙酸(Agp)	4-氨基-1-羧甲基哌啶(Pip)
β-丙氨酸	$NH_2(CH_2)_2O(CH_2)_2C(O)OH$
4-氨基丁酸	$NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_2C(O)OH$
5-氨基戊酸	$NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_3C(O)OH$
6-氨基己酸	$NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_4C(O)OH$
7-氨基庚酸	$NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_5C(O)OH$
8-氨基辛酸	$NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_6C(O)OH$
9-氨基壬酸	N^{ε}-乙酰基-赖氨酸(Lys(Ac))

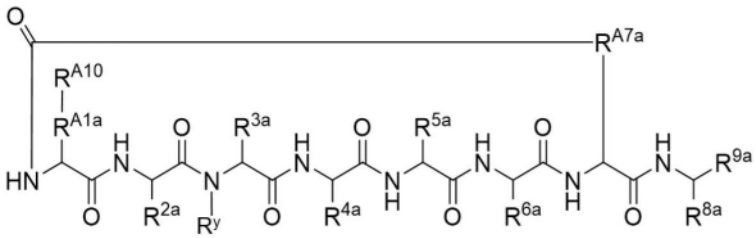
[0103] 如本文所使用的,“肽主链酰胺”是指式A-I、A-II、A-III、A-III、A-IV、B或C的结构中所示的酰胺(-C(O)-NH-),例如,包括与R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{A7a}、R^{B7a}和R^{C7a}键合的碳原子之间的酰胺键。除非本文另有讨论,否则一个或多个肽主链酰胺可以被甲基化或N-甲基化。例如,与R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{A7a}、R^{B7a}和R^{C7a}键合的碳原子之间的酰胺键可以被甲基化(-C(O)-NCH_3-)。

[0104] 化学式中(例如在定义L^1中)键中或键末端显示的波浪线“ 〰 ”符号旨在定义波浪线一侧的R基团,而不改变波浪线另一侧的结构的定义。当R基团键合在两个或更多个侧面上(例如,X^1的某些定义)时,波浪线外显示的任何原子旨在阐明R基团的取向。因此,仅两条波浪线之间的原子构成了R基团的定义。当波浪线外未显示原子时,或对于未显示波浪线但在多个侧面有键(例如,-C(O)NH-等)的化学基团,化学基团应从左往右读,匹配该基团涉及的式中的取向(例如,对于式-R^a-R^b-R^c-,将定义为-C(O)NH-的R^b并入式-R^a-C(O)NH-R^c-而不是-R^a-NHC(O)-R^c-)。

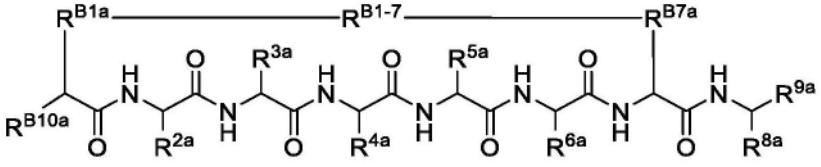
[0105] 化合物

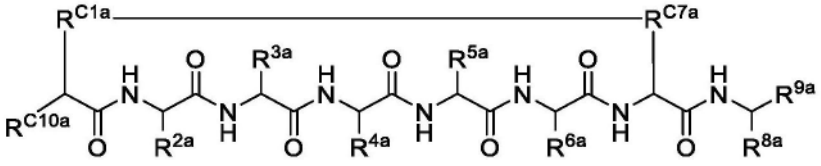
[0106] 在各个方面,公开了一种式A、式B或式C或者式A、式B或式C的盐或溶剂化物的化合物:

[0107]



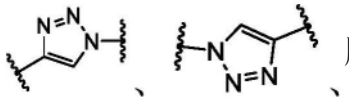
[式A];

[0108]  [式B]；

 [式C]；

[0109] 其中,R基团如下所定义；

[0110] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

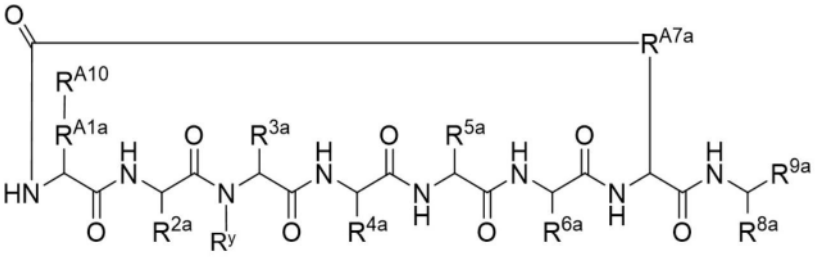
[0111]  脒或硫代酰胺替代；

[0112] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

[0113] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0114] 在一些实施方案中,化合物具有式A的结构。在一些实施方案中,化合物是式A的盐。在一些实施方案中,化合物是式A的溶剂化物。

[0115] 在一些实施方案中,化合物具有式A的结构或其盐或溶剂化物：

 其中：

[式A]，

[0116] R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 5-取代,其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-N_3、-CN或-SR^{2c} 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

[0117] R^{3a}是C_1-C_5烷基或$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{3c}是-$N(R^{3d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0118] R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{4c}是-$N(R^{4d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0119] R^{5a}是-$(CH_2)_{1-3}$-R^{5b},其中-$(CH_2)_{2-3}$-中的1个碳任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{5b}是：

[0120] 任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基：

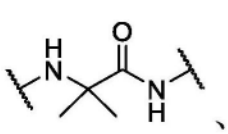
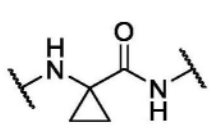
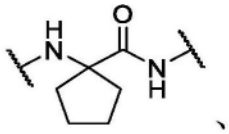
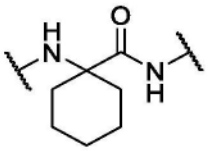
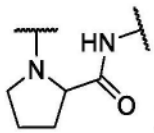
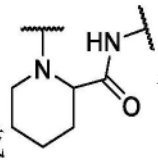
[0121] 被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3或-CN 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代;或

[0122] 稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,各自任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代;

[0123] 其中每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0124] R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$$R^{6b}R^{6c}$, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$NH_2$, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$$R^{6b}R^{6c}$,-$CH_2$-$R^{6b}$-OH,-$CH_2$-$R^{6b}$-COOH,-$CH_2$-$(R^{6b})_{1-3}$-$NH_2$、-$CH_2$-$R^{6b}$-$CONH_2$或-$CH_2$-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个$R^{6b}$独立地不存在,是-$CH_2$-、-NH-、-S-或-O-,并且其中$R^{6c}$是:

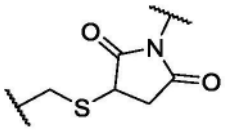
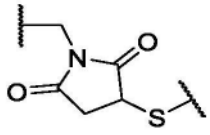
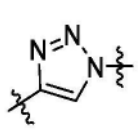
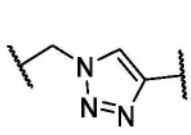
[0125] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;

[0126] 或-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被、、、、或替代;

[0127] R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;

[0128] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0129] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH,-CH_2-C(O)NH_2,-CH_2-C(O)-OH,-CH_2-NH_2,-CH_2-OH,-CH_2-CH_2-NH_2,-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1},其中:

[0130] R^{9b}是-CH_2-NH-C(O)-,-CH_2-C(O)-,-CH_2-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)-,-C(S)NH-,-CH_2-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-CH_2-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)NH-,-CH_2-NHC(O)NH-,-CH_2-S-,-CH_2-S(O)-,-CH_2-$S(O)_2$-,-CH_2-S(O)$_2$-NH-,-CH_2-S(O)-NH-,-CH_2-Se-,-CH_2-Se(O)-,-CH_2-$Se(O)_2$-,-CH_2-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-CH_2-OP(O)(O^-)O-、-CH_2-磷酰胺-、-CH_2-硫代磷酸二酯-、-CH_2-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇;并且

[0131] R^{9c}是氢或直链、支链和/或环状C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{20}中的0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚

磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;

[0132] R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1};

[0133] 当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是:

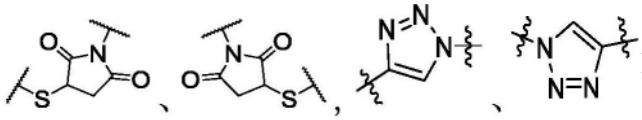
[0134] 直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

[0135] 支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;或

[0136] $R^{A1b}R^{A1c}$,其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基,其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{A1c}是:

[0137] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;或

[0138] 稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代,其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

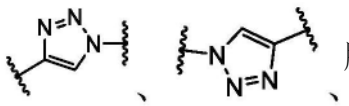
[0139] 当R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1}时,则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$,其中R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基、亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且R^{A1f}是-NH-C(O)-,-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-$N(CH_3)$-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-$N(CH_3)$C(S)-,-C(O)$N(CH_3)$-,-$N(CH_3)$C(O)-,-C(S)$N(CH_3)$-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-$S(O)_2$-,-$S(O)_2$-O-,-$S(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-$Se(O)_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、或聚乙二醇;

[0140] R^{y}是氢或$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-$N(R^{3g})_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0141] 每个n1独立地是0、1或2;

[0142] 每个R^{X}是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

[0143] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

[0144] 脒或硫代酰胺替代;

[0145] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

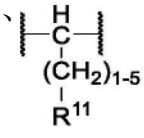
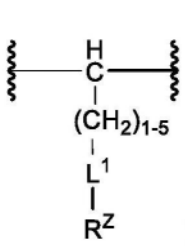
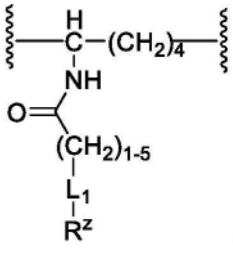
[0146] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0147] 在式A的化合物的一些实施方案中,化合物不具有以下组合:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;并且R^{6a}是H。

[0148] 在式A的化合物的一些实施方案中,

[0149] R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1};

[0150] 所述接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

[0151] X^1各自独立地是-CH_2-、、或;

[0152] L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-;

[0153] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

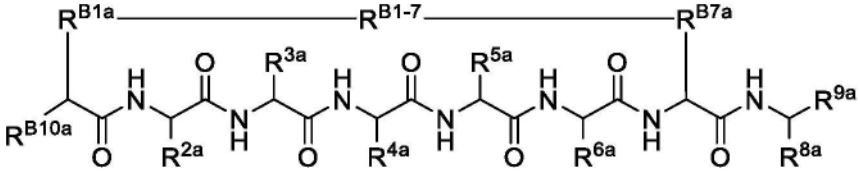
[0154] R^Z各自独立地是白蛋白结合剂。

[0155] 在式A的化合物的一些实施方案中,R^y是$R^{3e}R^{3f}$。

[0156] 在式A的化合物的一些实施方案中,化合物包含白蛋白结合剂。

[0157] 在一些实施方案中,化合物具有式B的结构。在一些实施方案中,化合物是式B的盐。在一些实施方案中,化合物是式B的溶剂化物。

[0158] 在一些实施方案中,化合物具有式B的结构或其盐或溶剂化物:



其中:

[式B],

[0159] R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 5-取代,其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3或-CN 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0160] R^{3a}是C_1-C_5烷基或$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0161] R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0162] R^{5a}是-(CH_2)$_{1-3}$-R^{5b},其中-(CH_2)$_{2-3}$-中的1个碳任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{5b}是:

[0163] 任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基:

[0164] 被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3或-CN 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基

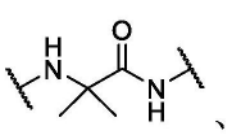
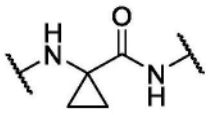
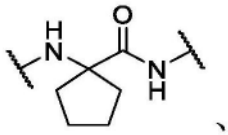
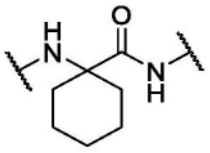
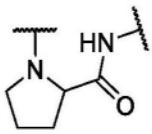
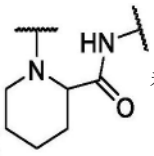
环任选地被卤素或-OH 5-取代;或

[0165] 稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,各自任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代;

[0166] 其中每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

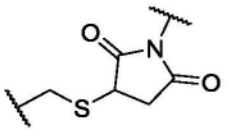
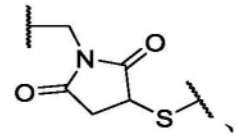
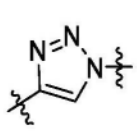
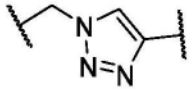
[0167] R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH,-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$, -C≡C-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2, -CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$,-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$,-CH_2-R^{6b}-OH,-CH_2-R^{6b}-COOH,-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2,-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,并且其中R^{6c}是:

[0168] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;

[0169] 或-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被、、、、或替代;

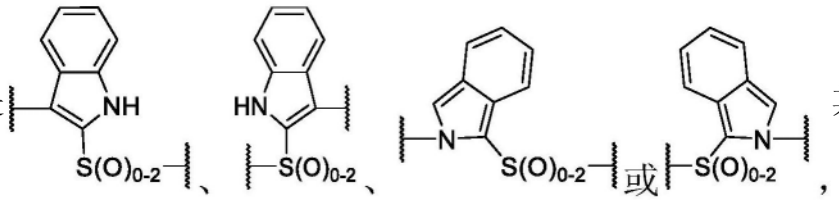
[0170] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0171] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-CH_2-NH_2、-CH_2-OH、-CH_2-CH_2-NH_2、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1},其中:

[0172] R^{9b}是-CH_2-NH-C(O)-,-CH_2-C(O)-,-CH_2-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)-,-C(S)NH-,-CH_2-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-CH_2-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)NH-,-CH_2-NHC(O)NH-,-CH_2-S-,-CH_2-S(O)-,-CH_2-$S(O)_2$-,-CH_2-$S(O)_2$-NH-,-CH_2-S(O)-NH-,-CH_2-Se-,-CH_2-Se(O)-,-CH_2-$Se(O)_2$-,-CH_2-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-、-CH_2-OP(O)(O^-)O-、-CH_2-磷酰胺-、-CH_2-硫代磷酸二酯-、-CH_2-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇;并且

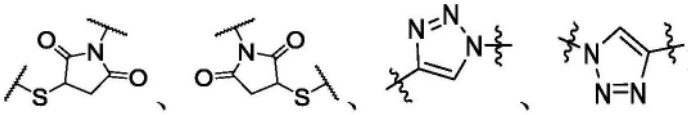
[0173] R^{9c}是氢或直链、支链和/或环状C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{20}中的0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;

[0174] R^{B1a}是直链、支链和/或环状C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基或C_2-C_{10}亚炔基,其中C_2-C_{10}亚烷基、亚烯基、亚炔基中的一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代;

[0175] R^{B1-7}是其中吲哚环和异吲哚环各自任选地被-F、-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{B1-7b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN、-O-芳基、-NH_2、-NHR^{B1-7b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{B1-7b}中的一种或多种取代,其中每个R^{B1-7b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基;

[0176] R^{B7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中C_2-C_5亚烷基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;

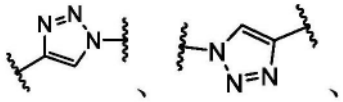
[0177] R^{B10a}是胺、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-$N(CH_3)_{2-3}$、-NH-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)或-R^{B10b}-[接头]-R^X_{n1},其中R^{B10b}是:

[0178] -NH-C(O)-,-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-$S(O)_2$-,-$S(O)_2$-O-,-$S(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-$Se(O)_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、或聚乙二醇;

[0179] 每个n1独立地是0、1或2;

[0180] 每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

[0181] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

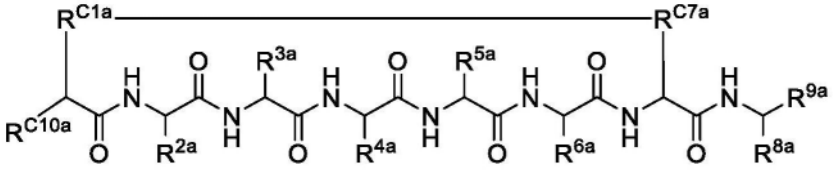
[0182] 脒或硫代酰胺替代;

[0183] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

[0184] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0185] 在一些实施方案中,化合物具有式C的结构。在一些实施方案中,化合物是式C的盐。在一些实施方案中,化合物是式C的溶剂化物。

[0186] 在一些实施方案中,化合物具有式C的结构或其盐或溶剂化物:

[0187] 其中:[式C],

[0188] R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述苯基任选地被卤素或-OH 5-取代,其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3或-CN 4-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代,其中每个R^{2c}独立地是

C_1-C_3直链或支链烷基；

[0189] R^{3a}是C_1-C_5烷基或$R^{3b}R^{3c}$，其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，其中R^{3c}是-$N(R^{3d})_{2-3}$或胍基，其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0190] R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$，其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，其中R^{4c}是-$N(R^{4d})_{2-3}$或胍基，其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0191] R^{5a}是-$(CH_2)_{1-3}$-R^{5b}，其中-$(CH_2)_{2-3}$-中的1个碳任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{5b}是：

[0192] 任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基：

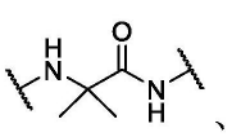
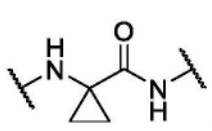
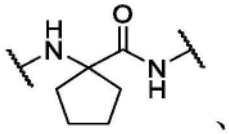
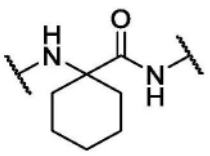
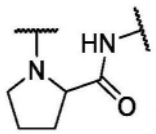
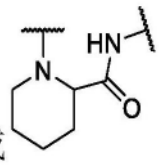
[0193] 被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代；被卤素或-OH 3-取代；和/或被卤素或-OH 5-取代；其中所述-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{5c}、-SH、-SR^{5c}、-N_3或-CN 4-取代，其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代，其中所述-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代；或

[0194] 稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环，各自任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代；

[0195] 其中每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基；

[0196] R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$，-CH_2-R^{6b}-OH，-CH_2-R^{6b}-COOH，-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2，-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$，其中每个R^{6b}独立地不存在，是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-，并且其中R^{6c}是：

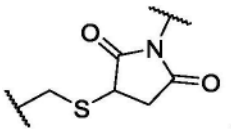
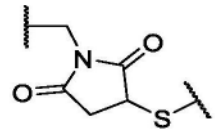
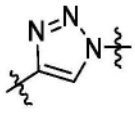
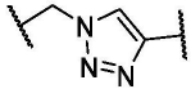
[0197] 5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；

[0198] 或-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被、、、、或替代；

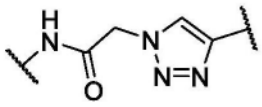
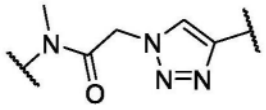
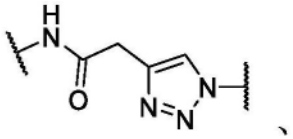
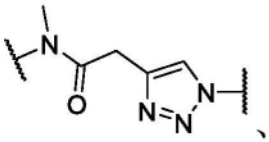
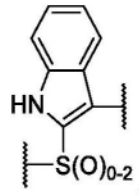
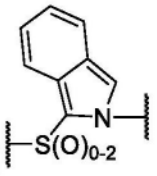
[0199] R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；

[0200] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$，其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基，其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0201] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH，-CH_2-C(O)NH_2，-CH_2-C(O)-OH，-CH_2-NH_2，-CH_2-OH，-CH_2-CH_2-NH_2，-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1}，其中：

[0202] R^{9b}是-CH_2-NH-C(O)-、-CH_2-C(O)-,-CH_2-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)-,-C(S)NH-,-CH_2-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-CH_2-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)NH-,-CH_2-NHC(O)NH-,-CH_2-S-,-CH_2-S(O)-,-CH_2-S$(O)_2$-,-CH_2-S$(O)_2$-NH-,-CH_2-S(O)-NH-,-CH_2-Se-,-CH_2-Se(O)-,-CH_2-Se$(O)_2$-,-CH_2-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-CH_2-OP(O)(O^-)O-、-CH_2-磷酰胺-、-CH_2-硫代磷酸二酯-、-CH_2-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇;并且

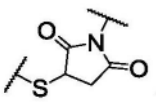
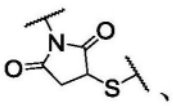
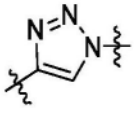
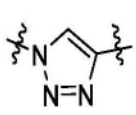
[0203] R^{9c}是氢或直链、支链和/或环状C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{20}中的0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;

[0204] R^{C1a}是、、、、或,其中吲哚、异吲哚和三唑环各自任选地被-F、-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{C1b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN,-O-芳基、-NH_2,-NHR^{C1b},N_3,-NO_2,-NH,-CHO和/或-R^{C1b}中的一种或多种取代,其中每个R^{C1b}是直链或支链C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基或C_2-C_3炔基;

[0205] R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中任选地,C_2-C_5亚烷基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;

[0206] R^{C10a}是R^{C10b}-R^{C10c}-[接头]-R^X_{n1}或R^{C10d},其中:

[0207] R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基、亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;

[0208] R^{C10c}是-NH-C(O)-、-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-S$(O)_2$-,-S$(O)_2$-O-,-S$(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-Se$(O)_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇;并且

[0209] R^{C10d}是:

[0210] 直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N$(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

[0211] 支链C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基或C_2-C_{10}炔基，其中C_2-C_{10}烷基、烯基或炔基中的0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；或

[0212] $R^{C10e}R^{C10f}$，其中R^{C10e}是直链C_1-C_3烷基，其中C_2烷基或C_3烷基任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{C10f}是：

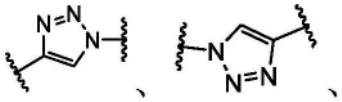
[0213] 5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；

[0214] 稠合双环或稠合三环芳基，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{C10g}、氨基、-NHR^{C10g}和/或N$(R^{C10g})_2$的一个或多个基团取代，其中R^{C10g}是C_1-C_3直链或支链烷基；

[0215] 每个n1独立地是0、1或2；

[0216] 每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团；

[0217] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

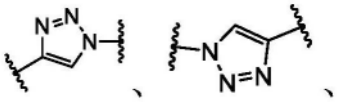
[0218]  脒或硫代酰胺替代；

[0219] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化；并且

[0220] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0221] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，化合物包含白蛋白结合剂。

[0222] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，R^{9a}是R^{9b}-[接头]R^x_{n1}。在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，R^{3a}是C_1-C_5烷基。在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，至少一个肽主链酰胺被N甲基化。在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，至少一个肽主链酰胺被脒替代。

[0223] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，1个肽主链酰胺被  脒或硫代酰胺替代。在一些实施方案中，两个肽主链酰胺被替代。在一些实施方案中，三个肽主链酰胺被替代。在一些实施方案中，零个肽主链酰胺被替代。

[0224] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，至少一个肽主链被N甲基化。在一些实施方案中，一个肽主链酰胺被N-甲基化。在一些实施方案中，两个肽主链酰胺被N-甲基化。在一些实施方案中，三个肽主链酰胺被N-甲基化。在一些实施方案中，零个肽主链酰胺被N-甲基化。

[0225] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，至少一个肽主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，一个肽主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，两个肽主链酰胺各自被脒替代。在一些实施方案中，三个肽主链酰胺各自被脒替代。在一些实施方案中，零个肽主链酰胺各自被脒替代。

[0226] 在一些实施方案中，R^{3a}和R^{4a}；R^{4a}和R^{5a}；或R^{5a}和R^{6a}之间的肽主链羰基被亚氨基(-CH(R^{3a})-C(=N)-NH-CH(R^{4a})-、-CH(R^{4a})-C(=N)-NH-CH(R^{5a})-或-CH(R^{5a})-C(=N)-NH-CH(R^{6a})-)替代。在一些实施方案中，R^{3a}和R^{4a}之间的肽主链羰基被亚氨基((-CH(R^{3a})-C(=N)-NH-CH(R^{4a})-)替代。在一些实施方案中，R^{4a}和R^{5a}之间的肽主链羰基被亚氨基(-CH(R^{4a})-C(=

N)-NH-CH(R^{5a})-)替代。在一些实施方案中,R^{5a}和R^{6a}之间的肽主链羰基被亚氨基(-CH(R^{5a})-C(=N)-NH-CH(R^{6a})-)替代。

[0227] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中苯基被-NH_2,-NO_2,-OH,-OR^{2c},-SH,-SR^{2c},-N_3,-CN或-O-苯基4-取代,其中苯基任选地被卤素或-OH 3-取代,其中苯基任选地被卤素或-OH 5-取代,其中-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2,-OH,-OR^{2c},-SH,-SR^{2c},-N_3或-CN 4-取代,其中-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。

[0228] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{2b}不存在。在一些实施方案中,R^{2b}是-CH_2-。在一些实施方案中,R^{2b}是-NH-。在一些实施方案中,R^{2b}是-S-。在一些实施方案中,R^{2b}是-O-。

[0229] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在或是-CH_2-,其中苯基被-NH_2、-NO_2、-OH,-OR^{2c},-SH,-SR^{2c},-N_3,-CN或-O-苯基4-取代。在一些实施方案中,苯基被-NH_2 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-NO_2 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-OH 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-SH 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-O-苯基4-取代。在一些实施方案中,苯基是3,5-未取代的。在一些实施方案中,苯基是3-取代的。在一些实施方案中,苯基是5-取代的。在一些实施方案中,苯基是3,5-取代的。在一些实施方案中,卤素取代基是碘。3,5-取代基可以相同或不同(例如,不同的卤素或卤素和-OH的混合)。

[0230] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Phe残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成(4-NO_2)-Phe残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成(4-NH_2)-Phe残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成hTyr残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成(3-I)Tyr残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Glu残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Gln残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成D-Tyr残基。

[0231] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{3a}是C_1-C_5烷基或$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{3c}是-$N(R^{3d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

[0232] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{3a}是$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{3c}是-$N(R^{3d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

[0233] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基(即,没有杂原子)。在一些实施方案中,R^{3b}在C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的任一个中包含单个杂原子(N、S或O)。在一些实施方案中,R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基。

[0234] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{3c}是胍基。在一些实施方案中,R^{3c}

是-N(R^{3d})$_{2-3}$。在一些实施方案中,R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$,其中每个R^{3d}是直链或支链C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$,其中每个R^{3d}是甲基。在一些实施方案中,R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$,其中每个R^{3d}独立地是-H或甲基。在一些实施方案中,R^{3c}是-NH_2或-NH_3。

[0235] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{3a}是C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,R^{3a}是甲基。在一些实施方案中,R^{3a}是乙基。在一些实施方案中,R^{3a}是丙基。在一些实施方案中,R^{3a}是丁基。在一些实施方案中,R^{3a}是戊基。

[0236] 在式A的化合物的一些实施方案中,-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)$_2$(不对称)残基。在一些实施方案中,-NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)残基。

[0237] 在式A的化合物的一些实施方案中,NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-是-NH-CH(R^{3a})-C(O)-。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)$_2$(不对称)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)残基。

[0238] 在式A的化合物的一些实施方案中,NR^y-CH(R^{3a})-C(O)-是-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-。在一些实施方案中,-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)$_2$(不对称)残基。在一些实施方案中,-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)残基。

[0239] 在式A的一些实施方案中,R^y是氢、C_1-C_5烷基或$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-N(R^{3g})$_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

[0240] 在式A的一些实施方案中,R^y是氢。在式A的一些实施方案中,R^y是C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,R^y是甲基。

[0241] 在式A的一些实施方案中,R^y是$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-N(R^{3g})$_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^y是(C_{1-5}亚烷基)-NH(C_{2-3}烷基)。在一些实施方案中,R^y是(C_4亚烷基)-NH(异丙基)。

[0242] 在式B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)$_2$(不对称)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Arg(Me)残基。

[0243] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

[0244] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基(即,没有杂原子)。在一些实施方案中,R^{4b}在C_2-C_5中的任一个中包含单个杂原子(N、S或O)。在一些实施方案中,R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基。

[0245] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{4c}是胍基。在一些实施方案中,R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$。在一些实施方案中,R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$,其中每个R^{4d}是直链或支链C_1-C_3烷基。在

一些实施方案中,R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$,其中每个R^{4d}是甲基。在一些实施方案中,R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$,其中每个R^{4d}独立地是-H或甲基。在一些实施方案中,R^{4c}是-NH_2或-NH_3。

[0246] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-hArg残基。

[0247] 在式A、B和/或C的一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(O)-的羰基被亚氨基替代以形成-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-形成D-hArg残基。

[0248] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{5a}是-(CH_2)$_{1-3}$-R^{5b},其中-(CH_2)$_{2-3}$-中的1个碳任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{5b}是:

[0249] 任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基:被-NH_2、-NO_2,-OH,-OR^{5c},-SH,-SR^{5c},-N_3,-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;其中-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2,-OH,-OR^{5c},-SH,-SR^{5c},-N_3或-CN 4-取代,其中-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代;或

[0250] 稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且独立地任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或N(R^{5c})$_2$中的一种或组合取代;

[0251] 其中每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。

[0252] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{5a}是-CH_2-R^{5b}。在一些实施方案中,R^{5a}是-CH_2-CH_2-R^{5b}。在一些实施方案中,R^{5a}是-CH_2-CH_2-CH_2-R^{5b}。

[0253] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{5b}是任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基:被-NH_2、-NO_2,-OH,-OR^{5c},-SH,-SR^{5c},-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;其中-O-苯基环任选地被-NH_2、-NO_2,-OH,-OR^{5c},-SH,-SR^{5c},-N_3或-CN 4-取代,其中-O-苯基环任选地被卤素或-OH 3-取代,其中-O-苯基环任选地被卤素或-OH 5-取代。在一些实施方案中,R^{5b}是任选地被以下各项中的一种或组合取代的苯基:被-NH_2、-NO_2,-OH,-SH,-N_3,-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代。在一些实施方案中,苯基是4-未取代的。在一些实施方案中,苯基被-NH_2 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-NO_2 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-OH 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-OR^{5c} 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-SH 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-SR^{5c} 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-N_3 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-CN 4-取代。在一些实施方案中,苯基被-O-苯基4-取代。在一些实施方案中,每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。在一些实施方案中,每个R^{5c}是甲基。在一些实施方案中,苯基是3-未取代的。在一些实施方案中,苯基被卤素3-取代。在一些实施方案中,苯基被-OH 3-取代。在一些实施方案中,苯基被卤素5-取代。在一些实施方案中,苯基-OH 5-取代。在一些实施方案中,卤素是碘。在一些实施方案中,-O-苯基环是未取代的。在一些实施方案中,-O-苯基环是4-取代的。在一些实施方案中,-O-苯基环是3-取代的。在一些实施方案中,-O-苯基环是5-取代的。

[0254] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{5b}是稠合双环或稠合三环芳基,其中

一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地独立地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或组合取代。在一些实施方案中，每个R^{5c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。在一些实施方案中，每个R^{5c}是甲基。在一些实施方案中，R^{5b}是稠合双环或稠合三环芳基，其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地独立地被卤素、-OH和/或氨基中的一种或组合取代。在一些实施方案中，R^{5b}是任选地独立地被卤素、-OH和/或氨基中的一种或组合取代的稠合双环或稠合三环芳基。在一些实施方案中，R^{5b}是任选地独立地被选自卤素、-OH和/或氨基的0-3个基团取代的稠合双环或稠合三环芳基。在一些实施方案中，R^{5b}是稠合双环或稠合三环芳基。在一些实施方案中，R^{5b}不包括9-连接的蒽基。在一些实施方案中，稠合双环或稠合三环芳基中的每个环独立地具有4、5或6个环碳，其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；此类实施方案可以是取代的或未取代的，如上所定义的。

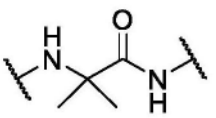
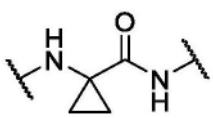
[0255] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成Trp残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成hTyr残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成Tyr残基。

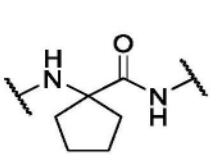
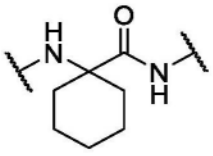
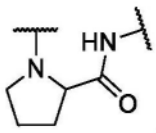
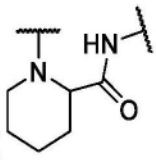
[0256] 在式A、B和/或C的一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-的羰基被亚氨基替代以形成-NH-CH(R^{5a})-C(=NH)-。在式A、B和/或C的一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-的主链酰胺被脒替代以形成-NH-CH(R^{5a})-C(=NH)-。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成L氨基酸残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成D氨基酸残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成Trp残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成hTyr残基，并且主链酰胺被脒替代。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成Tyr残基，并且主链酰胺被脒替代。

[0257] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，

[0258] (a)R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$，-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$$R^{6b}R^{6c}$，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$NH_2$，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$，-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$$R^{6b}R^{6c}$，-$CH_2$-$R^{6b}$-OH，-$CH_2$-$R^{6b}$-COOH，-$CH_2$-$(R^{6b})_{1-3}$-$NH_2$，-$CH_2$-$R^{6b}$-$CONH_2$或-$CH_2$-$R^{6b}$$R^{6c}$，其中每个$R^{6b}$独立地不存在，是-$CH_2$-、-NH-、-S-或-O-，其中$R^{6c}$是：

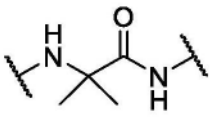
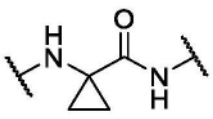
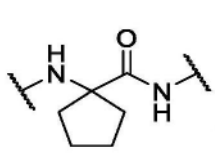
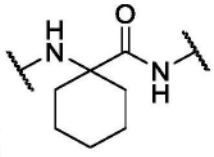
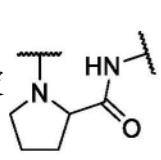
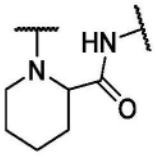
[0259] 5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；或

[0260] (b)-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被  、  、

、、或替代。

[0261] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{6a}是H。在一些实施方案中,R^{6a}是甲基。在一些实施方案中,R^{6a}是乙基。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡CH。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH_2。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH_2-R^{6b}-OH。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH_2-R^{6b}-COOH。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-OH。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-SH。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-COOH。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡C-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$。在一些实施方案中,R^{6a}是-C≡C-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-OH。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-SH。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-NH_2。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-COOH。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}$-$CONH_2$。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH=CH-$(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$。每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-。在一些实施方案中,R^{6b}不存在。在一些实施方案中,R^{6b}是-CH_2-。

[0262] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2,-CH_2-R^{6b}-OH,-CH_2-R^{6b}-COOH,-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2,-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$。在一些实施方案中,R^{6a}是-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$。每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-。在一些实施方案中,R^{6b}不存在。在一些实施方案中,R^{6b}是-CH_2-。在一些实施方案中,R^{6c}是5或6元芳族环,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代;在一些实施方案中,环是未取代的。在一些实施方案中,R^{6c}是任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代的5或6元芳基;在一些实施方案中,芳基是未取代的。

[0263] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被、、或替代。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-被或替代。

[0264] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-His残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Glu残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Gln残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Phe残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ser残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Dab残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C

(O)-形成D-Dap残基。

[0265] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基。

[0266] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基(即,没有杂原子)。在一些实施方案中,R^{8b}在C_2-C_5中的任一个中包含单个杂原子(N、S或O)。在一些实施方案中,R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基。

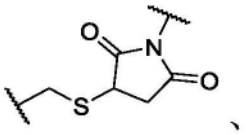
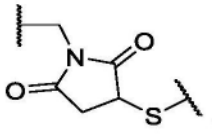
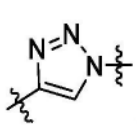
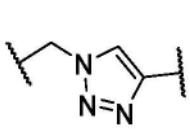
[0267] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{8c}是胍基。在一些实施方案中,R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$。在一些实施方案中,R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$,其中每个R^{8d}是直链或支链C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$,其中每个R^{8d}是甲基。在一些实施方案中,R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$,其中每个R^{8d}独立地是-H或甲基。在一些实施方案中,R^{8c}是-NH_2或-NH_3。

[0268] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。如本文所使用的,在关于式A、A-I,A-II,A-III,A-IV,B和/或C的表述“-NH-CH(R^{8a})-C(O)-”中,应理解-C(O)-部分是R^{9a}定义的一部分。例如,在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成L氨基酸残基、D氨基酸残基或Lys(iPr)残基。

[0269] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成氨基酸残基。在一些实施方案中,由-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成的氨基酸残基被酰胺化。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基,该Lys(iPr)残基被酰胺化。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)-NH_2。

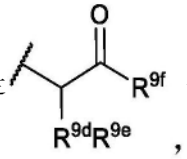
[0270] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{9a}是:-C(O)NH_2,-C(O)-OH,-CH_2-C(O)NH_2,-CH_2-C(O)-OH,-CH_2-NH_2,-CH_2-OH,-CH_2-CH_2-NH_2,-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1},其中:

[0271] R^{9b}是-CH_2-NH-C(O)-,-CH_2-C(O)-,-CH_2-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)-,-C(S)NH-,-CH_2-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-CH_2-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-CH_2-NHC(S)NH-,-CH_2-NHC(O)NH-,-CH_2-S-,-CH_2-S(O)-,-CH_2-S(O)$_2$-,-CH_2-S(O)$_2$-NH-,-CH_2-S(O)-NH-,-CH_2-Se-,-CH_2-Se(O)-,-CH_2-Se(O)$_2$-,-CH_2-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-、-CH_2-OP(O)(O^-)O-、-CH_2-磷酰胺-、-CH_2-硫代磷酸二酯-、-CH_2-S-四氟苯基-S-、


、

、

、

或聚乙二醇;并且

[0272] R^{9c}是氢或直链、支链和/或环状C_1-C_{20}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{20}中的0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代。

[0273] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中,R^{9a}是:-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH。在一些实施方案中,R^{9a}是-R^{9b}-R^{9c},其中R^{9b}是-C(O)NH-。

[0274] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，R^{9c}是其中R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代，其中R^{9e}是羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸、氨基、胍基、-SH、-OH、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-CH_3、-N$(CH_3)_2$、-S-CH_3、-O-CH_3和苯基，并且其中R^{9f}是氨基或-OH。在一些实施方案中，R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基(即，没有杂原子)。在一些实施方案中，R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基。

[0275] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中，R^{9a}是-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1}。在一些这些实施方案中，R^{9b}是-C(O)NH-。

[0276] 在式A、B和/或C的化合物的一些实施方案中：R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1}；并且R^{9b}是-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-C(O)N(CH_3)-或-C(O)NHNH-。

[0277] 在式A的化合物的一些实施方案中，R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代。在一些实施方案中，R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基(即，没有杂原子)。在一些实施方案中，R^{A7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中C_2-C_5中的一个碳是选自N、S或O的杂原子。在一些实施方案中，R^{A7a}是-CH_2-。在一些实施方案中，R^{A7a}是-CH_2-CH_2-。

[0278] 在一些实施方案中，-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

[0279] 在一些实施方案中，-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基，并且R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成L氨基酸残基，并且R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基。

[0280] 在式A的化合物的一些实施方案中，R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1}。

[0281] 在式A的化合物的一些实施方案中，当R^{A10}不存在时，则R^{A1a}：

[0282] 直链C_1-C_5烷基、烯基或炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代，任选地被选自以下各项的单取代基C-取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N$(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3；

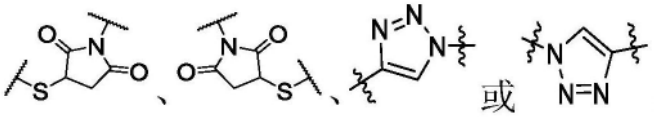
[0283] 支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基，其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代；或

[0284] $R^{A1b}R^{A1c}$，其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基，其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代，其中R^{A1c}是：

[0285] 5或6元芳族环，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代；或

[0286] 稠合双环或稠合三环芳基，其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代，并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或N$(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代，其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基。

[0287] 在式A的化合物的一些实施方案中，当R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1}时，则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$，其中R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基，其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原

子替代,并且R^{A1f}是-NH-C(O)-,-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-S(O)$_2$-,-S(O)$_2$-O-,-S(O)$_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-Se(O)$_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、聚乙二醇、或。

[0288] 在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成L氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成D氨基酸残基。

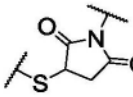
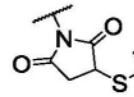
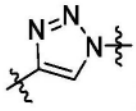
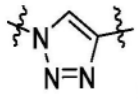
[0289] 在式A的化合物的一些实施方案中,R^{A10}不存在。

[0290] 在式A的化合物的一些实施方案中,当R^{A10}不存在时,R^{A1a}是直链C_1-C_5烷基、烯基或炔基,任选地被选自以下各项的单取代基取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3。在R^{A10}不存在的一些实施方案中,R^{A1a}是直链C_1-C_5烷基,任选地被选自以下各项的单取代基取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3。

[0291] 在式A的化合物的一些实施方案中,当R^{A10}不存在时,R^{A1a}是支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基。在R^{A10}不存在的一些实施方案中,R^{A1a}是支链C_1-C_{10}烷基。

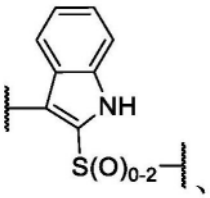
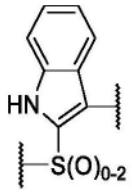
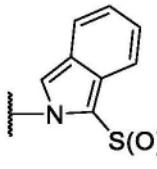
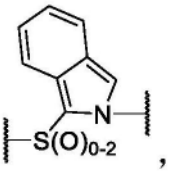
[0292] 在式A的化合物的一些实施方案中,当R^{A10}不存在时,R^{A1a}是$R^{A1b}R^{A1c}$。在一些实施方案中,R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,R^{A1c}是5或6元芳族环,其中0-4个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-4个基团取代。在一些实施方案中,R^{A1c}是稠合双环或稠合三环芳基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或N(R^{A1d})$_2$的0-6个基团取代。在一些实施方案中,R^{A1d}是甲基。在一些实施方案中,稠合双环或稠合三环芳基中的每个环独立地具有4、5或6个环碳,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;此类实施方案可以是取代的或未取代的,如上所定义的。

[0293] 在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基或Orn残基。在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成L-Phe残基、L-1-Nal残基、L-2-Nal残基、L-Tyr残基、L-Trp残基、L-Lys残基、L-hLys残基、L-Lys(Ac)残基、L-Dap残基、L-Dab残基或L-Orn残基。在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成1-Nal残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Tyr残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Trp残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Lys残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成hLys残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Lys(Ac)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Dap残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Dab残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Orn残基。

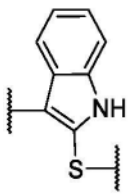
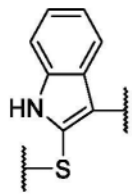
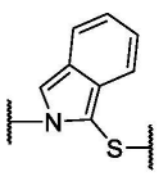
[0294] 在式A的化合物的一些实施方案中,R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1},并且R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$。在一些实施方案中,R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基。在一些实施方案中,R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基。在一些实施方案中,R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-S(O)$_2$-,-S(O)$_2$-NH-,-S(O)-NH-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-、聚乙二醇、、、或。

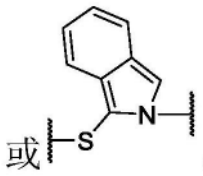
[0295] 本文所述的式A的所有实施方案可以是式A-I、式A-II、式III和/或式A-IV的实施方案,只要定义被式A-I、式A-II、式III和/或式A-IV涵盖。

[0296] 在式B的化合物的一些实施方案中,R^{B1a}是直链、支链和/或环状C_1-C_{10}亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_{10}中的一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代。

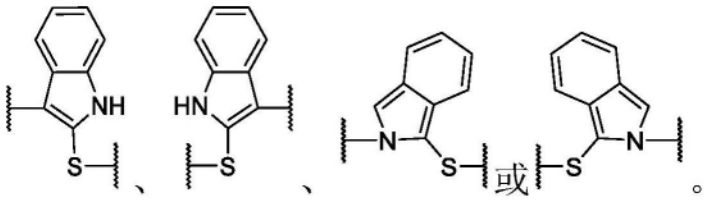
[0297] 在式B的化合物的一些实施方案中,R^{B1-7}是:、、或,其中吲哚和异吲哚任选地被-F、-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{B1-7b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN,-O-芳基、-NH_2,-NHR^{B1-7b},N_3,-NO_2,-NH,-CHO和/或-R^{B1-7b}中的一种或多种取代,其中每个R^{B1-7b}是直链或支链C_1-C_3烷基、烯基或炔基。在一些实施方案中,吲哚和异吲哚没有被取代。在一些实施方案中,吲哚和异吲哚被选自-F、-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{C1b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN、-O-芳基、-NH_2,-NHR^{C1b},N_3,-NO_2,-NH,-CHO和/或-R^{C1b}的1-3个基团取代。在一些实施方案中,每个R^{C1b}是甲基。在一些实施方案中,芳基是5或6元芳族环。

[0299] 在式B的化合物的一些实施方案中,R^{B7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中任选地,C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代。在一些实施方案中,R^{B7a}是直链C_1-C_5亚烷基(即,没有杂原子)。在一些实施方案中,R^{B7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中C_2-C_5中的一个碳是选自N、S或O的杂原子。在一些实施方案中,R^{B7a}是-CH_2-。在一些实施方案中,R^{B7a}是-CH_2-CH_2-。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

[0300] 在式B的化合物的一些实施方案中,R^{B1-7}是、、、

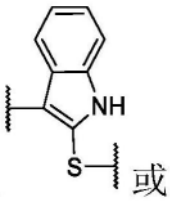


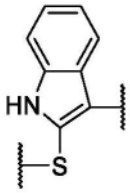
，其中吲哚和异吲哚任选地被-F、-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{B1-7b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN,--O-芳基、-NH_2、-NHR^{B1-7b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{B1-7b}中的一种或多种取代，其中每个R^{B1-7b}是直链或支链C_1-C_3烷基、烯基或炔基。在一些实施方案中，吲哚和异吲哚被选自-F、-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{C1b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN、-O-芳基、-NH_2,-NHR^{C1b},N_3,-NO_2,-NH,-CHO和/或-R^{C1b}的1-3个基团取代。在一些实施方案中，每个R^{C1b}是甲基。在一些实施方案中，芳基是5或6元芳族环。在一些实施方案中，R^{B1-7}是



。

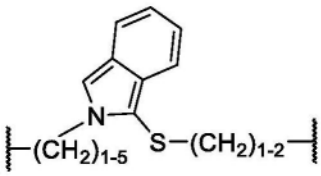
[0301] 在式B的化合物的一些实施方案中，R^{B1a}是-$(CH_2)_{1-2}$-，R^{B1-7}是

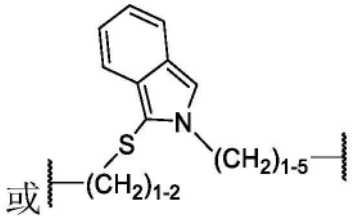




，并且R^{B7a}是-$(CH_2)_{1-2}$-。

[0302] 在式B的化合物的一些实施方案中，R^{B1a}-R^{B1-7}-R^{B7a}是



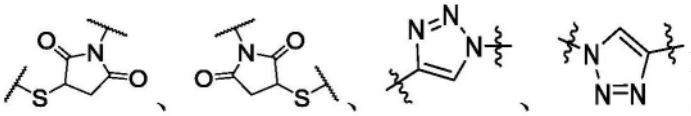


。

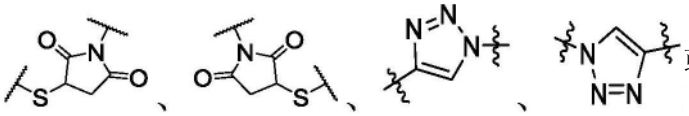
[0303] 在式B的化合物的一些实施方案中，-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中，-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

[0304] 在式B的化合物的一些实施方案中，R^{B10a}是胺、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-$N(CH_3)_{2-3}$、-NH-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)或-R^{B10b}-[接头]-R^{X}_{n1}，其中R^{B10b}是：

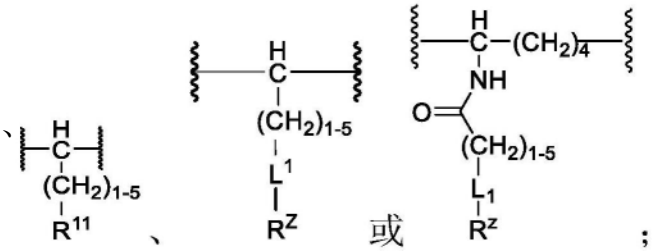
[0305] -NH-C(O)-,-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-$S(O)_2$-,-$S(O)_2$-O-,-$S(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-$Se(O)_2$-,-NHNHC

(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O⁻)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、或聚乙二醇。

[0306] 在式B的化合物的一些实施方案中,R^{B10a}是胺、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-N$(CH_3)_{2-3}$、-NH-C(O)-CH_3或-NH-C(O)-(苯基)。

[0307] 在式B的化合物的一些实施方案中,R^{B10a}是-R^{B10b}-[接头]-R^{X}_{n1}。在一些这些实施方案中,R^{B10b}是:-NH-C(O)-、-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-、或聚乙二醇。在一些实施方案中,R^{B10a}是-NHC(O)-[接头]-R^{X}_{n1}或-N(CH_3)C(O)-[接头]-R^{X}_{n1}。

[0308] 在一些实施方案中,接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

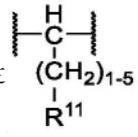
[0309] X^1各自独立地是-CH_2-、;

[0310] L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-;

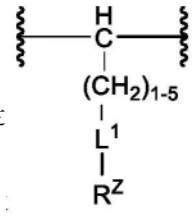
[0311] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

[0312] R^Z各自独立地是白蛋白结合剂。

[0313] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

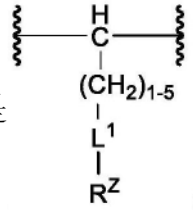
[0314] X^{1a}是;

[0315] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

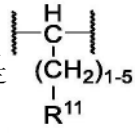
[0316] X^{1b}是并且

[0317] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

[0318] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

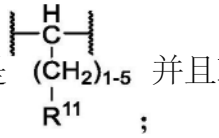
[0319] X^{1a}是  ;

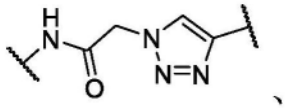
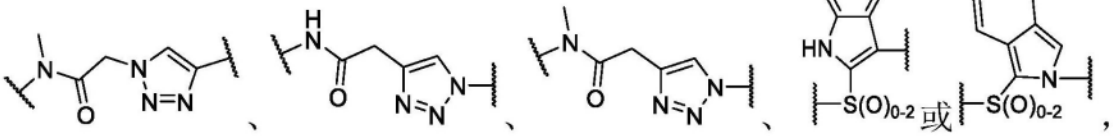
[0320] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

[0321] X^{1b}是  并且

[0322] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

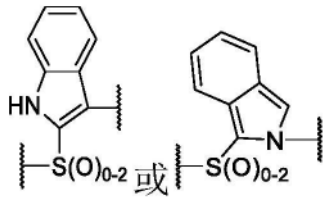
[0323] 在一些实施方案中,R^{B10a}是-NHC(O)-[接头]-R^{X}_{n1},接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$,

[0324] X^{1a}是C_1-C_2烯基;L^{1a}是-NH-C(O);X^{1b}是  并且L^{1b}是-NH-,并且R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸。在一些实施方案中,R^{11}是磺酸(-SO_3H)。

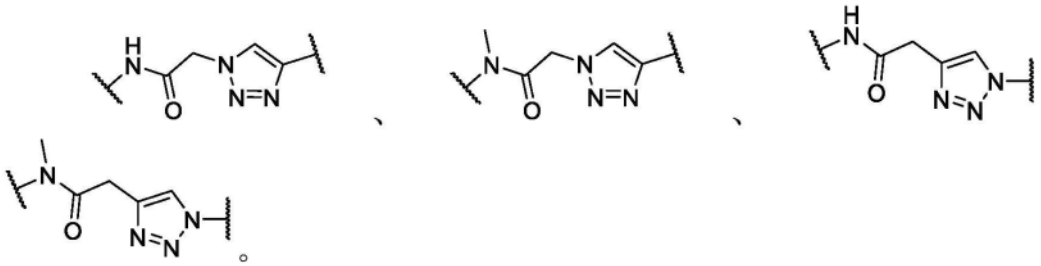
[0325] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C1a}是:  、  或 ,

[0326] 其中吲哚、异吲哚和三唑环任选地被-F,-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{C1b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN、-O-芳基、-NH_2、-NHR^{C1b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{C1b}中的一种或多种取代,其中每个R^{C1b}是直链或支链C_1-C_3烷基、烯基或炔基;条件是式C的化合物不是环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(Me-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2和环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH_2。在一些实施方案中,吲哚和异吲哚没有被取代。在一些实施方案中,吲哚和异吲哚被选自-F,-Br,-Cl,-I,-OH,-O-R^{C1b},-CO-,-COOH,-$CONH_2$,-CN、-O-芳基、-NH_2、-NHR^{C1b}、N_3、-NO_2、-NH、-CHO和/或-R^{C1b}的1-3个基团取代。在一些实施方案中,每个R^{C1b}是甲基。在一些实施方案中,芳基是5或6元芳族环。

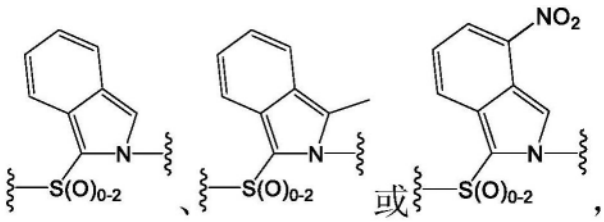
[0327] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C1a}是:

[0328] ，其中吲哚和异吲哚任选地被-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、$-CONH_2$、-CN、-O-aryl、$-NH_2$、$-NHR^{C1b}$、N_3、$-NO_2$、-NH、-CHO和/或$-R^{C1b}$中的一种或多种取代，其中每个R^{C1b}是直链或支链C_1-C_3烷基、烯基或炔基；条件是式C的化合物不是环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(Me-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2和环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH_2。在一些实施方案中，吲哚和异吲哚没有被取代。在一些实施方案中，吲哚和异吲哚被选自-F、-Br、-Cl、-I、-OH、-O-R^{C1b}、-CO-、-COOH、$-CONH_2$、-CN、-O-芳基、$-NH_2$、$-NHR^{C1b}$、N_3、$-NO_2$、-NH、-CHO和/或$-R^{C1b}$的1-3个基团取代。在一些实施方案中，每个R^{C1b}是甲基。在一些实施方案中，芳基是5或6元芳族环。

[0329] 在式C的化合物的一些实施方案中，R^{C1a}是：

[0330] 。

[0331] 在式C的化合物的一些实施方案中，R^{C1a}是：

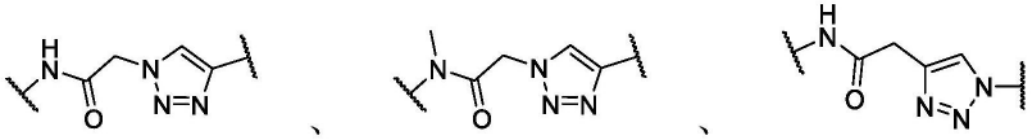
[0332] 条件是式C的化合物不是环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚

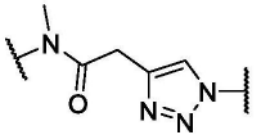
[0333] N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(Me-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2和环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH_2。

[0334] 在式C的化合物的一些实施方案中，R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基，其中任选地，C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代。在一些实施方案中，R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基(即，没有杂原子)。在一些实施方案中，R^{C7a}是直链C_1-C_2亚烷基。在一些实施方案中，

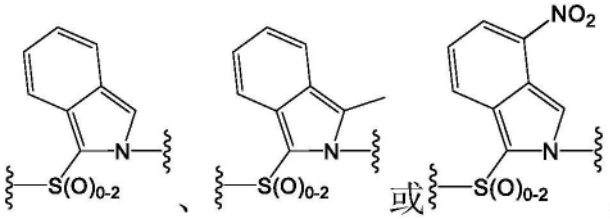
R^{C7a}是直链C_1-C_5亚烷基,其中C_2-C_5中的一个碳是选自N、S或O的杂原子。在一些实施方案中,R^{C7a}是-$(CH_2)_{1-2}$-。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-形成D氨基酸残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

[0335] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C1a}是:

[0336] 或

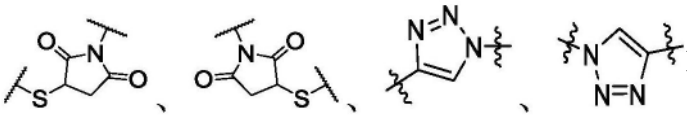
[0337] ,并且R^{C7a}是直链C_1-C_2亚烷基。

[0338] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C1a}是:

[0339] ,并且R^{C7a}是直链C_1-C_2亚烷基,条件是式C的化合物不是环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(Me-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2、环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)-NH_2和环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(酸)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)-NH_2。

[0340] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10a}是R^{C10b}-R^{C10c}-[接头]-R^X_{n1}或R^{C10d},其中:

[0341] R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;

[0342] R^{C10c}是-NH-C(O)-、-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-$S(O)_2$-,-$S(O)_2$-O-,-$S(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-$Se(O)_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、或聚乙二醇;并且

[0343] R^{C10d}是:

[0344] 直链C_1-C_5烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

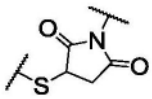
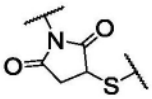
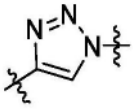
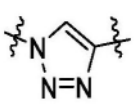
[0345] 支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子

替代;或

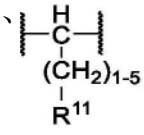
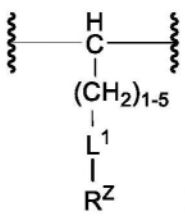
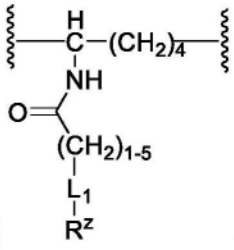
[0346] $R^{C10e}R^{C10f}$,其中R^{C10e}是直链C_1-C_3烷基,其中C_2烷基或C_3烷基任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{C10f}是:

[0347] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;或

[0348] 稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自卤素、-OH、$-OR^{C10g}$、氨基、$-NHR^{C10g}$和/或$N(R^{C10g})_2$的一个或多个基团取代,其中R^{C10g}是C_1-C_3直链或支链烷基。

[0349] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10a}是R^{C10b}-R^{C10c}-[接头]-R^{X}_{n1}。在一些实施方案中,R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基。在一些实施方案中,R^{C10b}是直链C_1-C_5亚烷基。在一些实施方案中,R^{C10c}是:-NH-C(O)-、-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、、、、或聚乙二醇。在一些实施方案中,R^{C10c}是-NHC(O)-或-N(CH_3)C(O)-。

[0350] 在一些实施方案中,接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

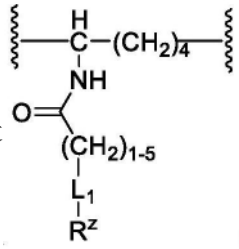
[0351] X^1各自独立地是-CH_2-、、或;

[0352] L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-或-C(O)N(CH_3)-;

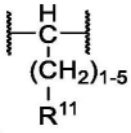
[0353] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

[0354] R^Z各自独立地是白蛋白结合剂。

[0355] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

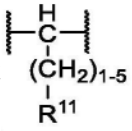
[0356] X^{1a}是;

[0357] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

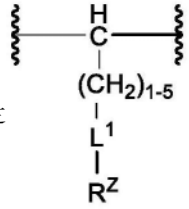
[0358] X^{1b}是并且;

[0359] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

[0360] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

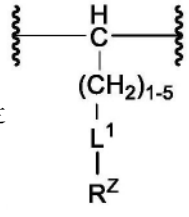
[0361] X^{1a}是;

[0362] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

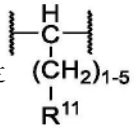
[0363] X^{1b}是并且

[0364] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

[0365] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$;

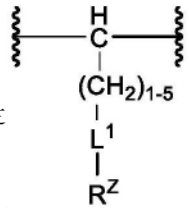
[0366] X^{1a}是;

[0367] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

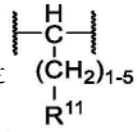
[0368] X^{1b}是并且

[0369] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

[0370] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$;

[0371] X^{1a}是;

[0372] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

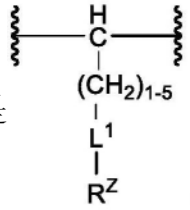
[0373] X^{1b}是;

[0374] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;

[0375] X^{1c}是-CH_2-;并且

[0376] L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

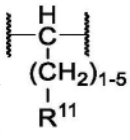
[0377] 在一些实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$;

[0378] X^{1a}是  ;

[0379] L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;

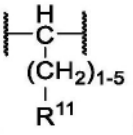
[0380] X^{1b}是-CH_2-;

[0381] L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;

[0382] X^{1c}是  并且

[0383] L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

[0384] 在一些实施方案中,R^{C10a}是-NHC(O)-[接头]-R^{X}_{n1},接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$,

[0385] X^{1a}是C_1-C_2烯基;L^{1a}是-NH-C(O);X^{1b}是  并且L^{1b}是-NH-,并且R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸。

[0386] 在一些实施方案中,R^{11}是磺酸(-SO_3H)。

[0387] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10a}是R^{C10d}。

[0388] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10d}是直链C_1-C_5烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自由以下各项组成的组的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3和-O-CH_3。

[0389] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10d}是直链C_1-C_5烷基、烯基或炔基,任选地被选自由以下各项组成的组的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3和-O-CH_3。在一些实施方案中,R^{C10d}是直链C_1-C_5烷基,任选地被选自由以下各项组成的组的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3和-O-CH_3。

[0390] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10d}是支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代。在一些实施方案中,R^{C10d}是支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基。在一些实施方案中,R^{C10d}是支链C_1-C_{10}烷基。

[0391] 在式C的化合物的一些实施方案中,R^{C10d}是$R^{C10e}R^{C10f}$。在一些实施方案中,R^{C10e}是直链C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{C10f}是5或6元芳族环,其中0-4个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-4个基团取代。在一些实施方案中,R^{C10f}是稠合双环或稠合三环芳基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自卤素、-OH、-OR^{C10g}、氨基、-NHR^{C10g}和/或$N(R^{C10g})_2$的0-6个基团取代,其

中R^{C10g}是C_1-C_3直链或支链烷基。在一些实施方案中,R^{C10g}是甲基。在一些实施方案中,稠合双环或稠合三环芳基中的每个环独立地具有4、5或6个环碳,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;此类实施方案可以是取代的或未取代的,如上所定义的。

[0392] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成(3-I)Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0393] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0394] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0395] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成(4-NO_2)Phe残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0396] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成hTyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0397] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-His残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0398] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0399] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ser残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0400] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Glu残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0401] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-His残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0402] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(2-Ant)Ala残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0403] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基或(4-NH_2)Phe残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。

[0404] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一

些这些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成(4-NH_2)Phe残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基,并且R^{A10}不存在。在一些实施方案中,R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1},RA^{1e}是直链C_1-C_5亚烷基,并且R^{A1f}是-NHC(O)。

[0405] 在式A的化合物的一些实施方案中,满足以下条件中的一项或多项:

[0406] a)-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;

[0407] b)-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;

[0408] c)-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;

[0409] d)-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;和/或

[0410] e)-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala残基。

[0411] 在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;并且-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala残基。

[0412] 在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基、D-Ala残基、D-Gln残基或D-Asn残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基,并且R^{10A}不存在。在一些实施方案中,R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1},R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基,并且R^{A1f}是-NH-C(O)-。

[0413] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NCH_3-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基,该Lys(iPr)残基被酰胺化。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)-NH_2。

[0414] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(=NH)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基并且主链酰胺被脒替代;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(=NH)-,其中R^{5a}是-CH_2(2-萘基);-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基,该Lys(iPr)残基被酰胺化。在一些实施方案中,-NH-CH

(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)-NH_2。

[0415] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基并且主链酰胺被脒替代;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(=NH)-,其中R^{4a}是-$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基,该Lys(iPr)残基被酰胺化。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)-NH_2。

[0416] 在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(=NH)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基并且主链酰胺被脒替代;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在式A的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(=NH)-,其中R^{3a}是-$(CH_2)_4NH(iPr)$;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala;-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基,该Lys(iPr)残基被酰胺化。在一些实施方案中,-NH-CH(R^{8a})-与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)-NH_2。

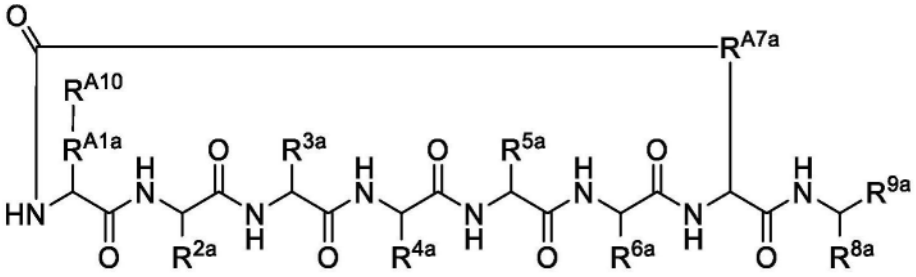
[0417] 在式B的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;并且-NH-CH(R^{8a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基。在一些这些实施方案中,-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成Gly残基、D-Ala残基、D-Gln残基或D-Asn残基;并且-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基、(2-Ant)Ala残基或(4-NH_2)Phe残基。

[0418] 在式B的化合物的实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-Nal残基;并且-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala。

[0419] 在式C的化合物的一些实施方案中:-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基;-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基;-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基;-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形

成2-Nal残基;并且-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成D-Ala。

[0420] 在式A的化合物的一些实施方案中,化合物具有式A-I的结构或其盐或溶剂化物:

[0421] 

[式A-I]

[0422] 其中:

[0423] R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,或任选地被卤素或-OH 3-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0424] R^{3a}是$R^{3b}R^{3c}$,其中R^{3b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{3c}是-N(R^{3d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{3d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0425] R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{4c}是-N(R^{4d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0426] R^{5a}是-(CH_2)$_{1-3}$-R^{5b},其中R^{5b}是:

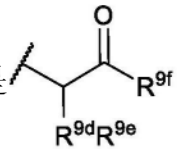
[0427] 任选地被以下各项中的一种或多种取代的苯基:被-NH_2、-NO_2,-OH,-SH,-N_3,-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;

[0428] 稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,其任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或N(R^{5c})$_2$中的一种或多种取代;并且

[0429] 其中R^{5c}各自独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0430] R^{6a}是甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2,-CH_2-R^{6b}-OH,-CH_2-R^{6b}-COOH,-CH_2-(R^{6b})$_{1-3}$-NH_2,-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-;并且其中R^{6c}是5或6元芳族环,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代;

[0431] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0432] R^{9a}是:-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1};其中R^{9b}是-C(O)NH-;并且R^{9c}是其中R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基,R^{9e}是羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸、氨基、胍基、-SH、-OH、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-CH_3、-N(CH_3)$_2$、-S-CH_3、-O-CH_3或苯基,并且R^{9f}是氨基或-OH;

[0433] R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;

[0434] R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1};

[0435] 当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是:

[0436] 直链C_1-C_5烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

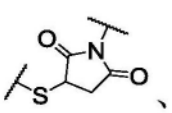
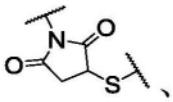
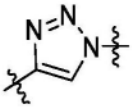
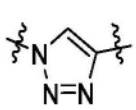
[0437] 支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;或

[0438] $R^{A1b}R^{A1c}$,其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基,其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{A1c}是:

[0439] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;或

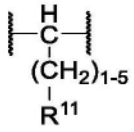
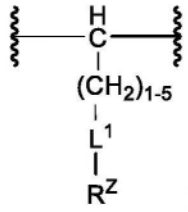
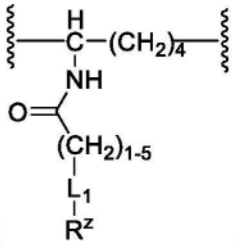
[0440] 稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代,其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0441] 当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}时,则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$,其中R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中C_2-C_5中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-$N(CH_3)$-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-$N(CH_3)$C(S)-、-C(O)$N(CH_3)$-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(S)$N(CH_3)$-、-NHC(S)NH-、-NHC(O)NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)-O-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-O-、-$S(O)_2$-NH-、-S(O)-NH-、-Se-、-Se(O)-、-$Se(O)_2$-、-NHNHC(O)-、-C(O)NHNH-、-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、





或聚乙二醇;

[0442] 接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

[0443] X^1各自独立地是-CH_2-、



或

;

[0444] L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$N(CH_3)$C(O)-或-C(O)$N(CH_3)$-;

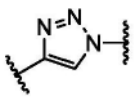
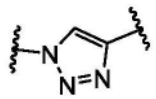
[0445] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

[0446] R^Z各自独立地是白蛋白结合剂;

[0447] 每个n1独立地是0、1或2;

[0448] 每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

[0449] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

[0450] 

脒或硫代酰胺替代;

[0451] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

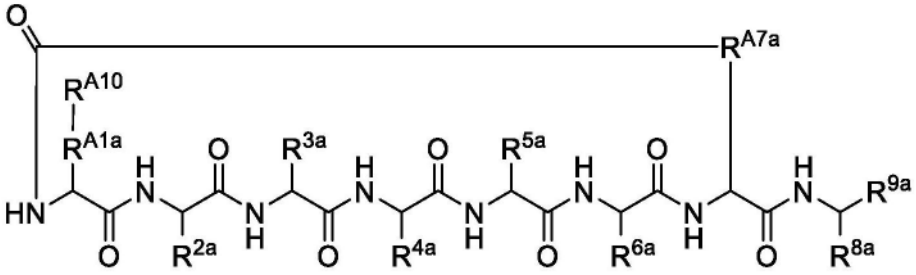
[0452] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0453] 在式A或A-I的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成L氨基酸残基。

[0454] 在式A或A-I的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成Phe残基、1-Nal残基、2-Nal残基、Tyr残基、Trp残基、Lys残基、hLys残基、Lys(Ac)残基、Dap残基、Dab残基或Orn残基。在式A的化合物的一些实施方案中,-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-形成L-Phe残基、L-1-Nal残基、L-2-Nal残基、L-Tyr残基、L-Trp残基、L-Lys残基、L-hLys残基、L-Lys(Ac)残基、L-Dap残基、L-Dab残基或L-Orn残基。

[0455] 在式A或A-I的化合物的一些实施方案中,R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1},并且R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2或-CH_2-C(O)-OH。

[0456] 在式A的化合物的一些实施方案中,化合物具有式A-II结构或其盐或溶剂化物:

[0457] 

[式A-II]

[0458] 其中:

[0459] 式A-II中的-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基、Phe残基、(4-NO_2)-Phe残基、(4-NH_2)-Phe残基、hTyr残基、(3-I)Tyr残基、Glu残基、Gln残基或D-Tyr残基;

[0460] 式A-II中的-NH-CH(R^{3a})-C(O)-形成Lys(iPr)残基、Arg(Me)$_2$(不对称)残基或Arg(Me)残基;

[0461] 式A-II中的-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基或D-hArg残基;

[0462] 式A-II中的-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、(4-NH_2)Phe残基、hTyr残基或Tyr残基;

[0463] 式A-II中的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基;

[0464] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0465] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH或-R^{9b}-[接头]-R^{X}_{n1};

[0466] R^{9b}是-C(O)NH-;

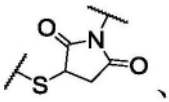
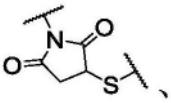
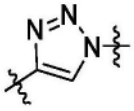
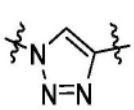
[0467] R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;

[0468] R^{A10}不存在或是-[接头]-R^{X}_{n1};

[0469] 当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是直链C_1-C_5烷基,任选地被选自以下各项的单取代基取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3、或-O-CH_3或支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基;

[0470] 当R^{A10}是-[接头]-R^{X}_{n1},则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$,其中R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,并且R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C

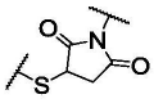
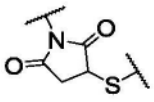
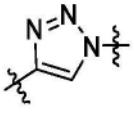
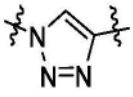
(S)NH-、-N(CH$_3$)C(S)-、-C(0)N(CH$_3$)-、-N(CH$_3$)C(0)-、-C(S)N(CH$_3$)-、-NHC(S)NH-、-NHC(0)NH-、-S-、-S(0)-、-S(0)-0-、-S(0)$_2$-、-S(0)$_2$-NH-、-S(0)-NH-、-NHNHC(0)-、-C(0)NHNH-、

或聚乙二醇;接头各自独立地是1-10个单元的X^{1}L^{1}和/或X^1(L^1)$_2$的直链或支链,其中:

[0471] 每个X^{1}独立地是直链、支链和/或环状C$_1$-C$_{15}$亚烷基、C$_2$-C$_{15}$亚烯基或C$_2$-C$_{15}$亚炔基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;

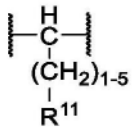
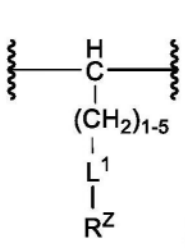
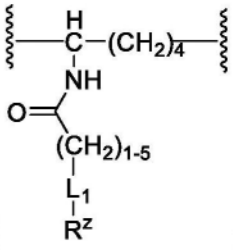
[0472] 每个L^{1}独立地是-NH-C(0)-,-NH-,-C(0)-,-0-,-C(0)NH-,-C(0)-N(CH$_3$)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH$_3$)C(S)-,-C(0)N(CH$_3$)-,-N(CH$_3$)C(0)-,-C(S)N(CH$_3$)-,-NHC(S)NH-,-NHC(0)NH-,-S-,-S(0)-,-S(0)-0-,-S(0)$_2$-,-S(0)$_2$-0-,-S(0)$_2$-NH-,-S(0)-NH-,-Se-,-Se(0)-,-Se(0)$_2$-,-NHNHC(0)-,-C(0)NHNH-,-OP(0)(0$^-$)0-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、

或聚乙二醇;

[0473] 接头是X^{1}L^1、X^{1}L^{1}X^{1}L^1、或X^{1}L^{1}X^{1}L^{1}X^{1}L^1;

[0474] X^{1}各自独立地是-CH$_2$-、

;

[0475] L^{1}各自独立地是-NH-、-C(0)-、-NHC(0)-、-C(0)NH-、-N(CH$_3$)C(0)-或-C(0)N(CH$_3$)-;

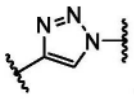
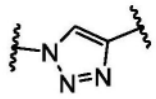
[0476] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

[0477] R^{Z}各自独立地是白蛋白结合剂;

[0478] 每个n1独立地是0、1或2;

[0479] 每个R^{X}是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

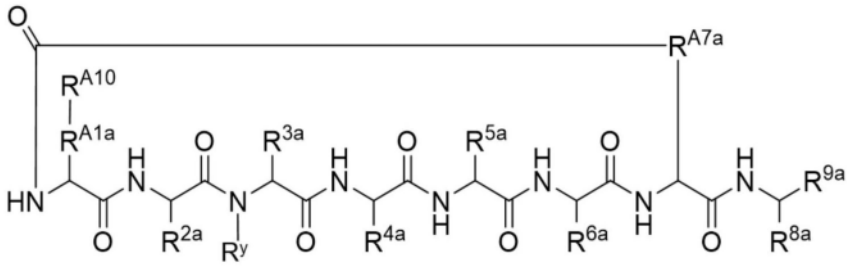
[0480] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

[0481] 

脒或硫代酰胺替代;

[0482] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

[0483] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0484] 在式A的化合物的一些实施方案中,化合物具有式A-III结构或其盐或溶剂化物:

[0485] 

[式A-III];

[0486] 其中:

[0487] R^{2a}是-(CH_2)-(R^{2b})-(苯基),其中R^{2b}不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-,其中所述苯基任选地被-NH_2、-NO_2、-OH、-OR^{2c}、-SH、-SR^{2c}、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代,或任选地被卤素或-OH 3-取代,其中每个R^{2c}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0488] R^{3a}是C_1-C_5烷基;

[0489] R^y是氢或$R^{3e}R^{3f}$,其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基,其中R^{3f}是-$N(R^{3g})_{2-3}$,其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0490] R^{4a}是$R^{4b}R^{4c}$,其中R^{4b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{4c}是-$N(R^{4d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{4d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0491] R^{5a}是-$(CH_2)_{1-3}$-R^{5b},其中R^{5b}是:

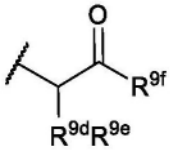
[0492] 任选地被以下各项中的一种或多种取代的苯基:被-NH_2、-NO_2、-OH、-SH、-N_3、-CN或-O-苯基4-取代;被卤素或-OH 3-取代;和/或被卤素或-OH 5-取代;

[0493] 稠合双环或稠合三环芳基或杂芳基环,其任选地被卤素、-OH、-OR^{5c}、氨基、-NHR^{5c}和/或$N(R^{5c})_2$中的一种或多种取代;并且

[0494] 其中R^{5c}各自独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

[0495] R^{6a}是H、甲基、乙基、-C≡CH、-CH=CH_2、-CH_2-R^{6b}-OH、-CH_2-R^{6b}-COOH、-CH_2-$(R^{6b})_{1-3}$-NH_2、-CH_2-R^{6b}-$CONH_2$或-CH_2-$R^{6b}R^{6c}$,其中每个R^{6b}独立地不存在,是-CH_2-、-NH-、-S-或-O-;并且其中R^{6c}是5或6元芳族环,其中0-3个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的0-3个基团取代;

[0496] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$,其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中R^{8c}是-$N(R^{8d})_{2-3}$或胍基,其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基;

[0497] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH、-R^{9b}-R^{9c}或-R^{9b}-[接头]-R^X_{n1};其中R^{9b}是-C(O)NH-;并且R^{9c}是  其中R^{9d}是直链或支链C_1-C_5亚烷基,R^{9e}是羧酸、磺酸、亚磺酸、磷酸、氨基、胍基、-SH、-OH,-NH-C(O)-CH_3,-S-C(O)-CH_3,-O-C(O)-CH_3,-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-CH_3、-$N(CH_3)_2$、-S-CH_3、-O-CH_3或苯基,并且R^{9f}是氨基或-OH;

[0498] R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;

[0499] R^{A10}不存在或是-[接头]-R^X_{n1};

[0500] 当R^{A10}不存在时,则R^{A1a}是:

[0501] 直链C_1-C_5烷基、C_2-C_5烯基或C_2-C_5炔基,其中C_2-C_5烷基、烯基或炔基中的0-2个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代,任选地被选自以下各项的单取代基C-取代:-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-$(CH_3)_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-$N(CH_3)_{2-3}$、-S-CH_3或-O-CH_3;

[0502] 支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基,其中C_2-C_{10}中的0-3个碳独立地被一个或多个N、S和/或O杂原子替代;或$R^{A1b}R^{A1c}$,其中R^{A1b}是直链C_1-C_3亚烷基,其中C_2亚烷基或C_3亚烷基任选地被N、S或O杂原子替代,其中R^{A1c}是:

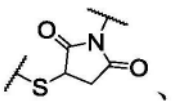
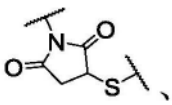
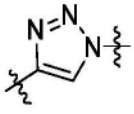
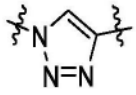
[0503] 5或6元芳族环,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自氧代、羟基、巯基、硝基、氨基和/或卤素的一个或多个基团取代;或

[0504] 稠合双环或稠合三环芳基,其中一个或多个碳任选地独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且任选地被独立选自卤素、-OH、-OR^{A1d}、氨基、-NHR^{A1d}和/或$N(R^{A1d})_2$的一个或多个基团取代,其中每个R^{A1d}独立地是C_1-C_3直链或支链烷基;

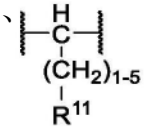
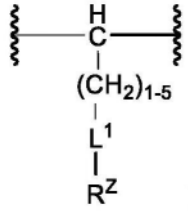
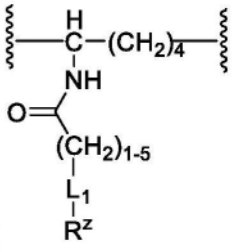
[0505] 当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}时,则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$,其中:

[0506] R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基,其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代;

[0507] R^{A1f}是-NH-C(O)-,-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-$N(CH_3)$-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-$N(CH_3)$C(S)-,-C(O)$N(CH_3)$-,-$N(CH_3)$C(O)-,-C(S)$N(CH_3)$-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-$S(O)_2$-,-$S(O)_2$-O-,-$S(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se(O)-,-$Se(O)_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O^-)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、


、

、

、

或聚乙二醇;

[0508] 接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

[0509] X^1各自独立地是-CH_2-、

、

或

;

[0510] L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$N(CH_3)$C(O)-或-C(O)N(CH_3)-;

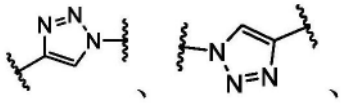
[0511] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

[0512] R^Z各自独立地是白蛋白结合剂;

[0513] 每个n1独立地是0、1或2;

[0514] 每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

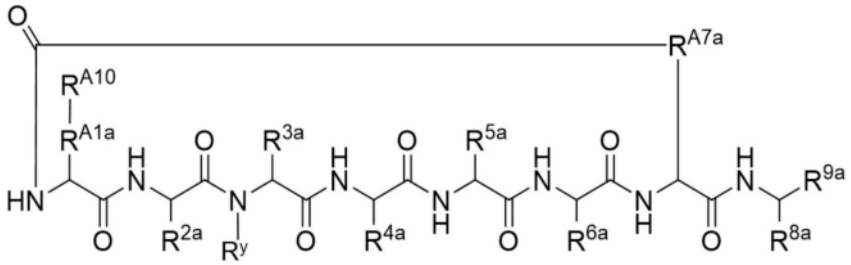
[0515] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

[0516]  脒或硫代酰胺替代；

[0517] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化；并且

[0518] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0519] 在式A的化合物的一些实施方案中，化合物具有式A-IV结构或其盐或溶剂化物：

[0520] 

[式A-IV]；

[0521] 其中：

[0522] 式A-IV中的-NH-CH(R^{2a})-C(O)-形成Tyr残基、Phe残基、(4-NO_2)-Phe残基、(4-NH_2)-Phe残基、hTyr残基、(3-I)Tyr残基、Glu残基、Gln残基或D-Tyr残基；

[0523] 式A-IV中的-NH-CH(R^{4a})-C(O)-形成D-Arg残基或D-hArg残基；

[0524] 式A-IV中的-NH-CH(R^{5a})-C(O)-形成2-(Ant)Ala残基、2-Nal残基、Trp残基、(4-NH_2)Phe残基、hTyr残基或Tyr残基；

[0525] 式A-IV中的-NH-CH(R^{6a})-C(O)-形成His残基、D-His残基、D-Glu残基、D-Gln残基、D-Ala残基、D-Phe残基、D-Ser残基、D-Dab残基、D-Dap残基；

[0526] R^{3a}是C_1-C_5烷基；

[0527] R^y是氢或$R^{3e}R^{3f}$，其中R^{3e}是直链C_1-C_5亚烷基，其中R^{3f}是-N(R^{3g})$_{2-3}$，其中每个R^{3g}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0528] R^{8a}是$R^{8b}R^{8c}$，其中R^{8b}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中R^{8c}是-N(R^{8d})$_{2-3}$或胍基，其中每个R^{8d}独立地是-H或直链或支链C_1-C_3烷基；

[0529] R^{9a}是-C(O)NH_2、-C(O)-OH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2-C(O)-OH或-R^{9b}-[接头]-R^X_{n1}；

[0530] R^{9b}是-C(O)NH-；

[0531] R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基；

[0532] R^{A10}不存在或是-[接头]-R^X_{n1}；

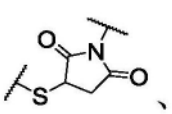
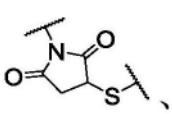
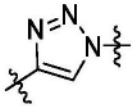
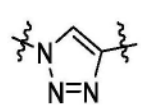
[0533] 当R^{A10}不存在时，则R^{A1a}是直链C_1-C_5烷基，任选地被选自以下各项的单取代基取代：-SH、-OH、氨基、羧基、胍基、-NH-C(O)-CH_3、-S-C(O)-CH_3、-O-C(O)-CH_3、-NH-C(O)-(苯基)、-S-C(O)-(苯基)、-O-C(O)-(苯基)、-NH-(CH_3)$_{1-2}$、-NH_2-CH_3、-N(CH_3)$_{2-3}$、-S-CH_3、-O-CH_3或支链C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基；

[0534] 当R^{A10}是-[接头]-R^X_{n1}时，则R^{A1a}是$R^{A1e}R^{A1f}$，其中：

[0535] R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基、C_2-C_5亚烯基或C_2-C_5亚炔基，其中C_2-C_5亚烷基、亚烯基或亚炔基中的0-2个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代；

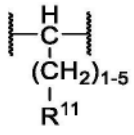
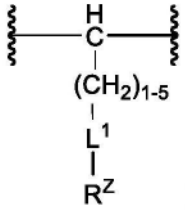
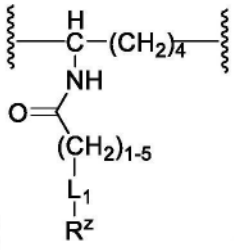
[0536] R^{A1f}是-NH-C(O)-、-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)-N(CH_3)-、-NHC(S)-、-C(S)NH-、-N

$(CH_3)C(S)-$,$-C(O)N(CH_3)-$,$-N(CH_3)C(O)-$,$-C(S)N(CH_3)-$,$-NHC(S)NH-$,$-NHC(O)NH-$,$-S-$,$-S(O)-$,$-S(O)-O-$,$-S(O)_2-$,$-S(O)_2-O-$,$-S(O)_2-NH-$,$-S(O)-NH-$,$-Se-$,$-Se(O)-$,$-Se(O)_2-$,$-NHNHC(O)-$,$-C(O)NHNH-$,$-OP(O)(O^-)O-$、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、





或聚乙二醇;

[0537] 接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$;

[0538] X^1各自独立地是$-CH_2-$、



或

;

[0539] L^1各自独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、$-N(CH_3)C(O)-$或$-C(O)N(CH_3)-$;

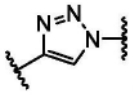
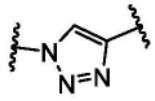
[0540] R^{11}各自独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且

[0541] R^Z各自独立地是白蛋白结合剂;

[0542] 每个n1独立地是0、1或2;

[0543] 每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团;

[0544] 其中0-3个肽主链酰胺独立地被

[0545] 

脒或硫代酰胺替代;

[0546] 其中0-3个肽主链酰胺被N-甲基化;并且

[0547] 其中C末端任选地被酰胺化。

[0548] 在式A、A-III或A-IV的化合物的一些实施方案中:$-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$形成Tyr残基;$-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$形成D-Arg残基;$-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$形成2-Nal残基;$-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$形成D-Ala;$-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$形成D氨基酸残基,其中R^{A7a}是C_1-C_3亚烷基;并且$-NH-CH(R^{8a})-$与R^{9a}的-C(O)-一起形成Lys(iPr)残基;并且其中R^y是$-(CH_2)_4-NH-$(iPr)并且R^{3a}是$-CH_3$。

[0549] 本文所讨论的式A的各个实施方案也可以适用于式A-I、A-II、A-III和/或A-IV的化合物。

[0550] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,$-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$形成Gly残基、D-Ala残基、D-Gln残基或D-Asn残基。

[0551] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,$-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$形成Phe残基,并且R^{A10}不存在。在一些实施方案中,R^{A10}是$-[接头]-R^X_{n1}$,R^{A1e}是直链C_1-C_5亚烷基,并且R^{A1f}是-NH-C(O)-。

[0552] 术语“[接头]”代表接头,其可以是任何接头。非限制性实例包括肽和基于聚乙二醇的接头。

[0553] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中，R^X_{n1}中的每个n1独立地是0、1或2。在一些实施方案中，每个n1是0。在一些实施方案中，每个n1是1。在一些实施方案中，每个n1是2。在一些实施方案中，每个n1相同。在一些实施方案中，每个n1不同。

[0554] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中，每个R^X是白蛋白结合剂、治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团。在一些实施方案中，每个R^X是治疗部分、荧光标记、放射性标记基团或能够被放射性标记的基团。

[0555] 本公开还涉及一种或多种化合物，其包括选自表2的化合物或其盐或溶剂化物；其中化合物任选地通过接头任选地与放射性标记基团、能够被放射性标记的基团或白蛋白结合基团结合。在一个实施方案中，本公开的化合物任选地通过一个或多个接头与金属螯合剂和/或白蛋白结合剂结合。在一个实施方案中，本公开的化合物任选地通过一个或多个接头与金属螯合剂和白蛋白结合剂结合。

[0556] 本公开还涉及一种或多种化合物，其选自表2或其盐或溶剂化物；其中化合物任选地通过接头任选地与放射性标记基团、能够被放射性标记的基团或白蛋白结合基团结合。在一个实施方案中，本公开的化合物任选地通过一个或多个接头与金属螯合剂和/或白蛋白结合剂结合。在一个实施方案中，本公开的化合物任选地通过一个或多个接头与金属螯合剂和白蛋白结合剂结合。

[0557] 表2：示例性化合物

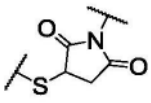
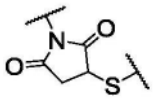
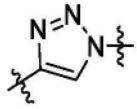
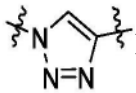
[0558]

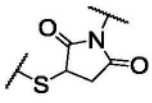
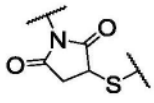
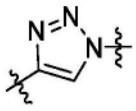
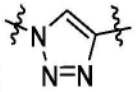
环[Lys-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-Tyr-NMe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-NH_2-Tyr-NMe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(ivDde)-Tyr-NMe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-NH_2-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(ivDde)-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环(Ttn)[β-Ala(iPr)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys(iPr)-NH_2
环(Ttn)[D-β-Ala(iPr)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-NH_2-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(ivDde)-Tyr-(N-异丙基丁-1-胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-NH_2-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(ivDde)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-NH_2-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(ivDde)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys-NH_2-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(ivDde)-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
Ψ表示[-C(=N)-NH-]子结构 *ivDde = 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基* *Ttn = 氨基羧乙基硫色氨酸*

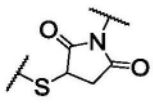
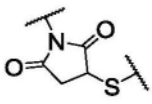
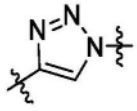
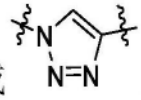
[0559] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,如果存在的话,每个接头独立地是1-10个单元的X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$、$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$和/或$X^1(L^1)_2$的直链或支链,其中:

[0560] 每个X^1独立地是直链、支链和/或环状C_1-C_{15}亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中0-6个碳独立地被N、S和/或O杂原子替代,并且被独立选自氧代、羟基、巯基、卤素、胍基、羧酸、磺酸、亚磺酸和/或磷酸中的一种或组合的0-3个基团取代;

[0561] 每个L^1独立地是-NH-,-NH-C(O)-,-C(O)-,-O-,-C(O)NH-,-C(O)-N(CH_3)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH_3)C(S)-,-C(O)N(CH_3)-,-N(CH_3)C(O)-,-C(S)N(CH_3)-,-NHC(S)NH-,-NHC(O)NH-,-S-,-S(O)-,-S(O)-O-,-$S(O)_2$-,-$S(O)_2$-O-,-$S(O)_2$-NH-,-S(O)-NH-,-Se-,-Se

(O)-,-Se(O)$_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O$^-$)O-、-磷酰胺-、-硫代磷酸二酯-、-S-四氟苯基-S-、、、、或聚乙二醇。

[0562] 在一些实施方案中,每个L^{1}独立地是-S-、-NHC(O)-,-C(O)NH-,-N(CH$_3$)C(O)-,-C(O)N(CH$_3$)-,-NHC(S)-,-C(S)NH-,-N(CH$_3$)C(S)-,-C(S)N(CH$_3$)-,NHC(S)NH-,-S-,-O-,-S(O)-,-S(O)$_2$-,-Se-,-Se(O)-,-Se(O)$_2$-,-NHNHC(O)-,-C(O)NHNH-,-OP(O)(O$^-$)O-,-OP(O)(S$^-$)O-、、、或。

[0563] 在一些实施方案中,每个L^{1}独立地是-S-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH$_3$)C(O)-、-C(O)N(CH$_3$)-、、、或。

[0564] 在一些实施方案中,每个L^{1}独立地是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH$_3$)C(O)-或-C(O)N(CH$_3$)-。

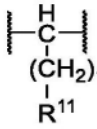
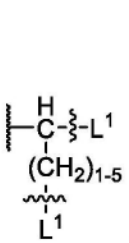
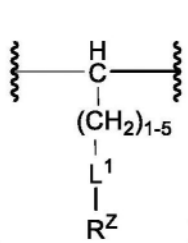
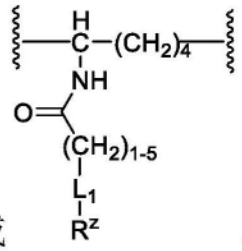
[0565] 在一些实施方案中,接头是X^{1}L^1,其中X^{1}是-(CH$_2$)$_{1-5}$-、-CH(COOH)-(CH$_2$)$_{0-4}$-或-CH(CONH$_2$)-(CH$_2$)$_{0-4}$-;并且L^{1}是-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH$_3$)C(O)-或-C(O)N(CH$_3$)-。

[0566] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,至少一个接头包含至少一个羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸,并且在生理pH下具有净负电荷。

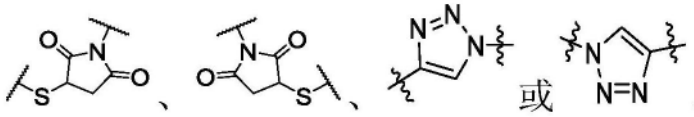
[0567] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,至少一个接头包含至少一个在生理pH下具有净正电荷的化学基团,诸如胍基或氨基。

[0568] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,至少一个接头由1-8个单元的X^{1}L^{1}和0-2个单元的X^1(L^1)$_2$组成。

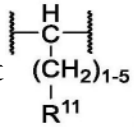
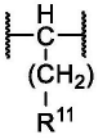
[0569] 在一些实施方案中,每个X^{1}独立地是直链、支链和/或环状C$_1$-C$_{15}$亚烷基。

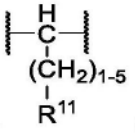
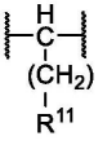
[0570] 在一些实施方案中,每个X^{1}独立地是:-CH$_2$-;其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;、或。

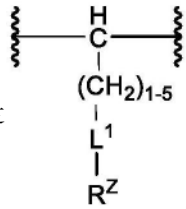
[0571] 在一些实施方案中,两个X^{1}基团之间的每个L^{1}独立地是-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH$_3$)C(O)-或-C(O)N(CH$_3$)-,并且每个连接R^{X}的L^{1}独立地是-S-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH$_3$)C(O)-、-C(O)N(CH$_3$)-、

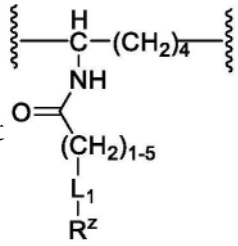
[0572] 

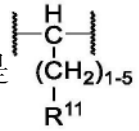
[0573] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中，接头是X^1L^1、$X^1L^1X^1L^1$或$X^1L^1X^1L^1X^1L^1$，其中每个X^1相同或不同，并且每个L^1相同或不同。

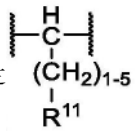
[0574] 在一个实施方案中，X^1是其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸。在一个实施方案中，X^1是其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸。

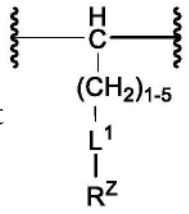
[0575] 在一个实施方案中，X^1是其中每个R^{11}独立地是胍基或氨基。在一个实施方案中，X^1是其中每个R^{11}独立地是胍基或氨基。

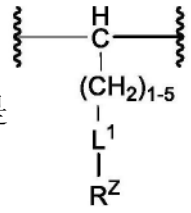
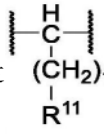
[0576] 在一个实施方案中，X^1是其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂。在一些实施方案中，L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-。

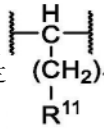
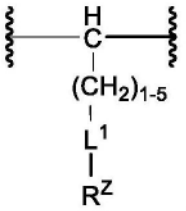
[0577] 在一个实施方案中，X^1是其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂。在一些实施方案中，L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-。

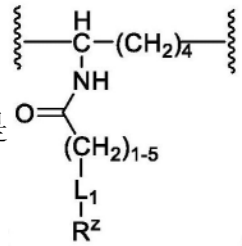
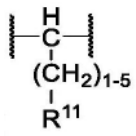
[0578] 在一个实施方案中，接头是X^1L^1，其中X^1是其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸；并且L^1是-NH-或-NHC(O)-。

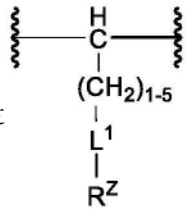
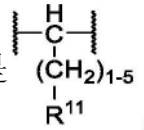
[0579] 在一个实施方案中，接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$，其中X^{1a}是其中每个R^{11}独立地是

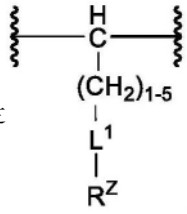
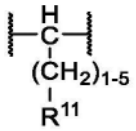
羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1b}是  其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂;并且L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。在一些实施方案中,L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-。

[0580] 在一个实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$,其中X^{1a}是  其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂;L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1b}是  其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。在一些实施方案中,L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-。

[0581] 在一个实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$,其中X^{1a}是  其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1b}是  其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂并且L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-;并且L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

[0582] 在一个实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}$,其中X^{1a}是  其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂并且L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-;L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1b}是  其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-。

[0583] 在一个实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$,其中$X^{1a}$是其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂并且L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-;L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1b}是-CH_2-;L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1c}是其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;并且L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

[0584] 在一个实施方案中,接头是$X^{1a}L^{1a}X^{1b}L^{1b}X^{1c}L^{1c}$,其中$X^{1a}$是其中每个R^Z独立地是白蛋白结合剂并且L_1是-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-;L^{1a}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1b}是其中每个R^{11}独立地是羧酸、磺酸、亚磺酸或磷酸;L^{1b}是-NH-或-NHC(O)-;X^{1c}是-CH_2-;并且L^{1c}是-NH-或-NHC(O)-。

[0585] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,接头与R^{A1f}一起形成直链或支链肽接头$(Xaa)_{1-5}$,其中每个Xaa独立地选自蛋白原氨基酸残基或非蛋白原氨基酸残基;并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。在一个实施方案中,每个Xaa中的氨基任选地被N甲基化。

[0586] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,接头与R^{A1f}一起形成直链或支链肽接头$(Xaa)_{1-5}$,其中至少一个Xaa选自磺基丙氨酸、Glu、Asp或2-氨基己二酸(2-Aad);并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。在一个实施方案中,每个Xaa中的氨基任选地被N甲基化。

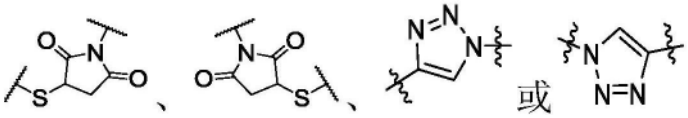
[0587] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,接头与R^{A1f}一起形成选自磺基丙氨酸、Glu、Asp或2-氨基己二酸(2-Aad)的单个氨基酸残基;并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。在一个实施方案中,每个Xaa中的氨基任选地被N甲基化。

[0588] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,接头与R^{A1f}一起形成直链或支链肽接头$(Xaa)_{1-5}$,其中至少一个Xaa选自Dap、Dab、Orn、Arg、hArg、Agb、Agp、Acp、Pip或N^{ε},N^{ε},N^{ε}-三甲基-赖氨酸;并且其中每个Xaa中的氨基任选地被甲基化。在一个实施方案中,每个Xaa中的氨基任选地被N甲基化。

[0589] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,接头与R^{A1f}一起形成选自D-Arg、L-Arg、D-hArg、L-hArg或Pip的单个氨基酸残基;并且其中Xaa中的氨基任选地被甲基化。在一个实施方案中,每个Xaa中的氨基任选地被N甲基化。

[0590] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,至少一个接头是选自蛋白原氨基酸残基和/或表1中列出的非蛋白原氨基酸残基的氨基酸残基的直链或支链肽。

[0591] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,接头中两个X^1基团之间的每个L^1是甲基化或未甲基化的,并且其中每个连接R^X的L^1独立地是-S-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-N(CH_3)C(O)-、-C(O)N(CH_3)-、

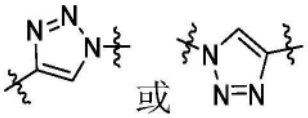


。

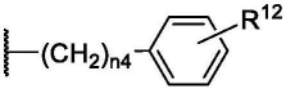
[0592] 在一些实施方案中,两个X^1基团之间的每个L^1是未甲基化的酰胺。

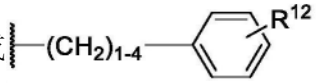
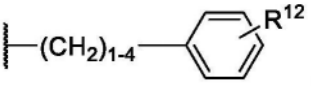
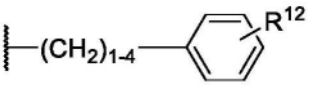
[0593] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,接头形成通过酰胺键连接的选自磺基丙氨酸、Glu、Asp和/或2-氨基己二酸(2-Aad)的一种或组合的1至3个氨基酸的肽接头。在一些实施方案中,接头形成选自磺基丙氨酸、Glu、Asp或2-氨基己二酸(2-Aad)的单个氨基酸残基。在一些实施方案中,接头是磺基丙氨酸残基。

[0594] 在一些实施方案中,每个连接R^X的L^1独立地是是-NHC(O)-、-C(O)NH-、

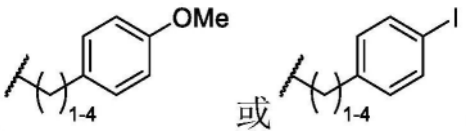


在一些实施方案中,每个连接R^X的L1独立地是-NHC(O)-或-C(O)NH-。

[0595] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,至少一个R^X是白蛋白结合剂。在一些实施方案中,白蛋白结合剂与接头的L^1键合,其中白蛋白结合剂是:-$(CH_2)_{n2}$-CH_3,其中n2是8-20;-$(CH_2)_{n3}$-C(O)OH,其中n3是8-20,或,其中n4=1-4并且R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。

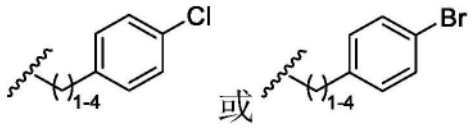
[0596] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,至少一个R^X是白蛋白结合剂,白蛋白结合剂与接头的L^1键合,并且白蛋白结合剂是:-$(CH_2)_{8-20}$-CH_3、-$(CH_2)_{8-20}$-C(O)OH或,其中R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。在一些实施方案中,白蛋白结合剂是,其中R^{12}是I、Br、F、Cl、H、OH、OCH_3、NH_2、NO_2或CH_3。在一些实施方案中,白蛋白结合剂是,其中R^{12}是I、Br、Cl、H、OCH_3、NO_2或CH_3。

[0597] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,白蛋白结合剂是



。

[0598] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,白蛋白结合剂是



[0599] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,至少一个R^X是放射性标记基团或能够被放射性标记的基团(例如,通过缀合放射性金属或放射性标记的辅基,或通过同位素-放射性同位素交换反应)。

[0600] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,化合物包含与放射性标记基团或能够被放射性标记的基团键合的第一接头,并且进一步包含与白蛋白结合剂键合的第二接头。

[0601] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,化合物包含与第一放射性标记基团或第一能够被放射性标记的基团键合的第一接头,并且进一步包含与第二放射性标记基团或第二能够被放射性标记的基团键合的第二接头,其中化合物任选地进一步包含附接到第一接头和第二接头中的一者或两者的白蛋白结合剂。

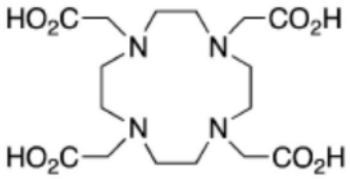
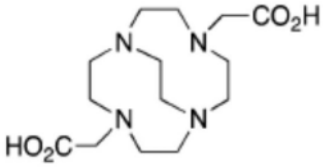
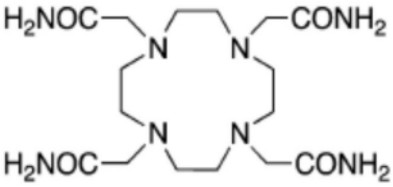
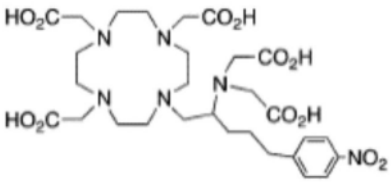
[0602] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,化合物仅包含与由放射性标记基团和/或或能够被放射性标记的基团组成的1-2个基团键合的单个接头,该接头任选地进一步与白蛋白结合剂键合。

[0603] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,每个能够被放射性标记的基团独立地选自:任选地与放射性金属或放射性同位素结合的金属络合的金属螯合剂;含有三氟硼酸盐(BF_3)的辅基;或含有硅-氟-受体部分、磺酰氟或磷酰氟的辅基。

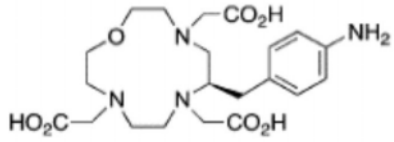
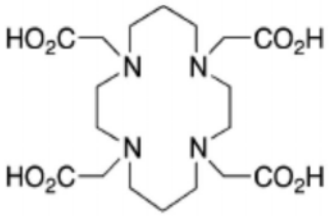
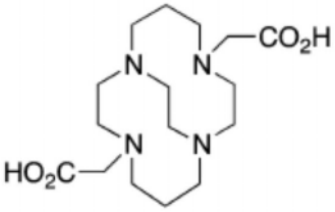
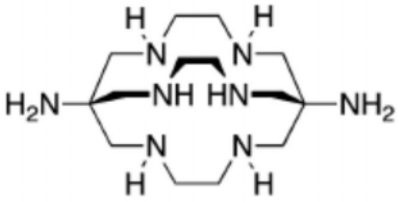
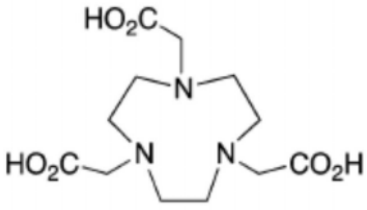
[0604] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,R^X包含任选地与放射性金属(例如,^{68}Ga或^{177}Lu)络合或与放射性同位素结合的金属(例如,$Al^{18}F$)络合的金属螯合剂。在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或表2的化合物的一些实施方案中,R^X是任选地与放射性金属(例如,^{68}Ga或^{177}Lu)络合或与放射性同位素结合的金属(例如,$Al^{18}F$)络合的金属螯合剂。螯合剂可以是适合于与放射性金属或与放射性同位素键合的含有金属的辅基结合的任何金属螯合剂(例如,聚氨基甲酸酯等)。许多合适的螯合剂是已知的,例如如Price和Orvig,Chem.Soc.Rev.,2014年,43,260-290中所总结的,其以全文引用的方式并入。合适的螯合剂的非限制性实例包括选自由以下各项组成的组的那些螯合剂:DOTA及衍生物;DOTAGA;NOTA;NODAGA;NODASA;CB-DO2A;3p-C-DEPA;TCMC;DO3A;DTPA及DTPA类似物,任选地选自CHX-A"-DTPA和1B4M-DTPA;TETA;NOPO;Me-3,2-HOPO;CB-TE1A1P;CB-TE2P;MM-TE2A;DM-TE2A;sarcophagine及sarcophagine衍生物,任选地选自SarAr、SarAr-NCS、diamSar、AmBaSar和BaBaSar;TRAP;AAZTA;DATA及DATA衍生物;H_2-macropa或其衍生物;H_2dedpa、H_4octapa、H_4py4pa、H_4Pypa、H_2azapa、H_5decapa及其他吡啶甲酸衍生物;CP256;PCTA;C-NETA;C-NE3TA;HBED;SHBED;BCPA;CP256;YM103;去铁胺(DFO)和DFO衍生物;和H_6phospa。合适的螯合剂和这些螯合剂螯合的实例放射性同位素(放射性金属)的示例性非限制性实例在表3中显示。在替代实施方案中,R^X包含选自上文或表3中列出的那些螯合剂的螯合剂,或是任何其他合适的螯合剂。本领域技术人员可以用另一种螯合剂替代本文所列出的任何螯合剂。

[0605] 表3:示例性螯合剂和结合所述螯合剂的示例性同位素。

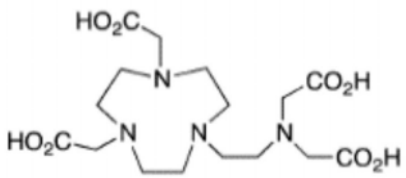
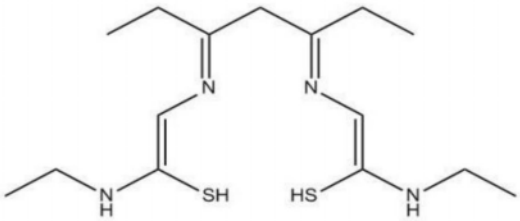
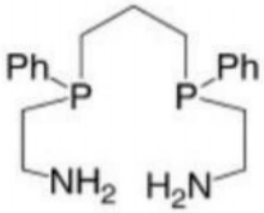
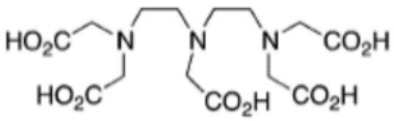
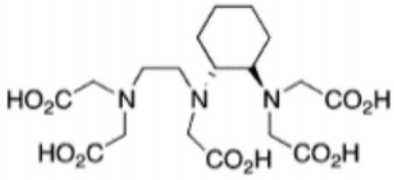
[0606]

螯合剂	同位素
 DOTA，1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸	Cu-64/67 Ga-67/68 In-111 Lu-177 Y-86/90 Bi-203/212/213 Pb-212 Ac-225 Gd-159 Yb-175 Ho-166 As-211 Sc-44/47 Pm-149 Pr-142 Sn-117m Sm-153 Tb-149/161 Er-165 Ra-223/224 Th-227
 CB-DO2A，4,10-双(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂二环[5.5.2]十四烷	Cu-64/67
 TCMC，1,4,7,10-四(氨甲酰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷	Pb-212
 3p-C-DEPA	Bi-212/213

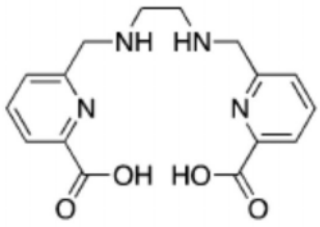
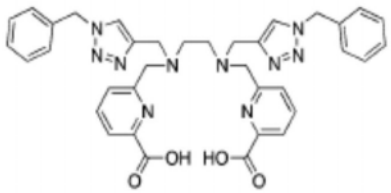
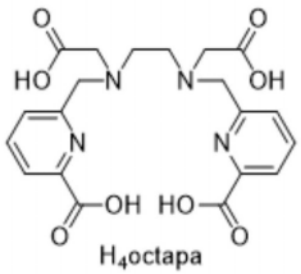
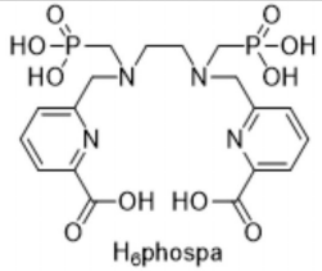
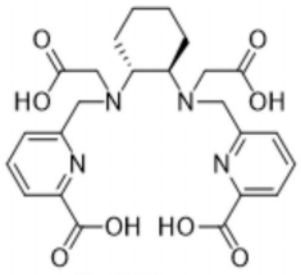
[0607]

 p-NH_2-Bn-氧代-DO3A	Cu-64/67
 TETA，1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸	Cu-64/67
 CB-TE2A，4,11-双-(羧甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]-十六烷	Cu-64/67
 Diamsar	Cu-64/67
 NOTA，1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸	Cu-64/67 Ga-68 In-111 Sc-44/47

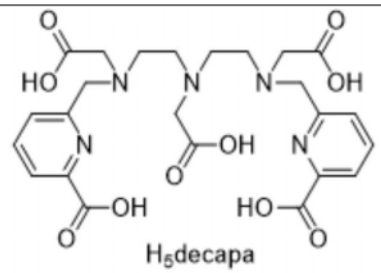
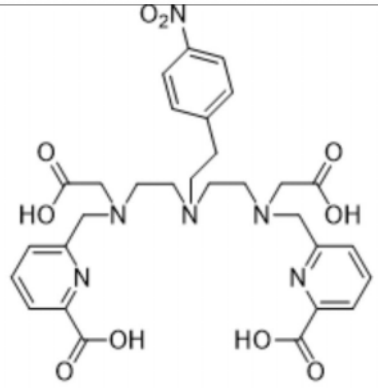
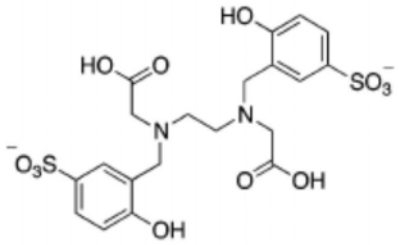
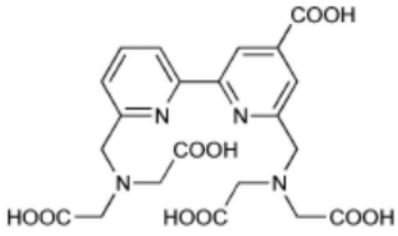
[0608]

 NETA，{4-[2-(双羧甲基氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂环壬烷-1-基}-乙酸	Cu-64/67 Ga-68 Lu-177 Y-86/90 Bi-213 Pb-212
 HxTSE	Au-198/199
 $P_2N_2Ph_2$	Rh-105
 DTPA，二乙烯三胺五乙酸	In-111 Sc-44/47 Lu-177 Y-86/90 Sn-117m Pd-109
 CHX-A00-DTPA，2-(对异硫氰酸苄基)-环己基二亚乙基三胺五乙酸	In-111 Lu-177 Y-86/90 Bi-212/213

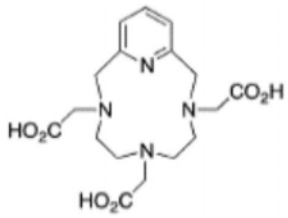
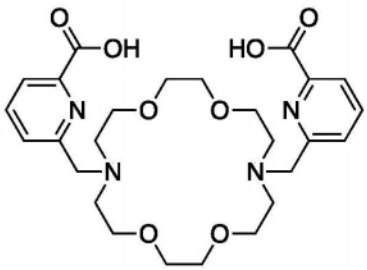
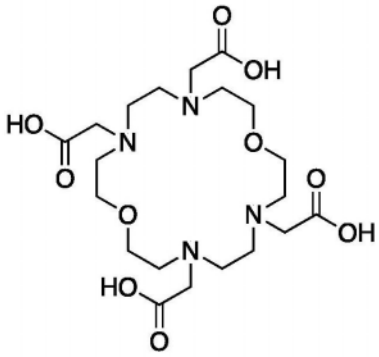
[0609]

 H_2dedpa，1,2-[[6-(羧基)-吡啶-2-基]-甲基氨基]乙烷	Cu-64/67
 H_2azapa，N,N’-[1-苄基-1,2,3-三唑-4-基]甲基-N,N’-[6-(羧基)吡啶-2-基]-1,2-二氨基乙烷	Cu-64/67
 H_4octapa	In-111 Lu-177 Y-86/90 Ac-225
 H_6phospa	Ac-225
 H_4*CHX*octapa	In-111 Ac-225

[0610]

 H_5decapa	In-111 Lu-177 Ac-225
 H_4neunpa-p-Bn-NO_2	In-111 Lu-177 Ac-225
 SHBED，N,N’-双(2-羟基-5-磺基苄基)-乙二胺-N,N’-二乙酸	In-111 Ga-68
 BPCA	In-111

[0611]

 PCTA， 3,6,9,15-四氮杂二环[9.3.1]-十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸	Cu-64/67
 H2-MACROPA(N,N'-双[(6-羧基-2-吡啶基)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠-6)	Ac-225
 冠，2,2',2'',2'''-(1,10-二氧杂-4,7,13,16-四氮杂环十八烷-4,7,13,16-四基)四乙酸	Bis-213 Lu-177 Ac-225 Tb-149/152/155/161 Th-227

[0612] 本领域技术人员应当理解,金属螯合剂(诸如,表3中列出的那些金属螯合剂)如何可以通过替代金属螯合剂的一个或多个原子或化学基团形成连接来与本公开的接头或肽连接。例如,金属螯合剂结构中存在的一个羧酸可以与接头或肽形成酰胺键或酯键。在一个实施方案中,接头和金属螯合剂之间形成的连接可以被接头的定义覆盖,诸如L^1(例如,如果酰胺键将金属螯合剂与接头连接,即使羰基可以是来自表3中所示的金属螯合剂,L1(-NH-C(O)-)的定义可以涵盖式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C中的酰胺)。

[0613] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,化合物不包括国际申请号PCT/CA2021/051486中公开的化合物,该申请出于所有目的以全文引用的方式并入本文。在一些实施方案中,化合物不是环[Phe-(4-NH_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-(4-NO_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-(3-I)Tyr-Lys

(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Arg(Me)$_2$(不对称)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(9-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(金刚烷基)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-His-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-His-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Phe-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Leu-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Glu-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dab-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dap-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ser-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Gln-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[1Nal-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Tyr-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Trp-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)、环(异吲哚)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(羧基-间碳硼烷)Dap-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-D-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-(4-NH_2)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-hTyr-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-(COOH)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-Thyronine-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Arg(Me)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr) 、环[Lys(Ac)-Gln-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(Ac)-Glu-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-(4-NH_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Trp-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(D-Glu-Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(Ac-D-Arg)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(Ac-D-Arg)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(Ac-D-Phe)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-CysAcid-CysAcid-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Ac)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Ac)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-A c)、环[Phe-(4NH_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-G lu-Glu-DOTA-Ga)、环[Phe-(4-NH_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Gl u-Glu-Glu-DOTA-Ga)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-G lu-DOTA-Ga)、环[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-Glu-DOTA-Ga)、环(氨基羧乙基硫色氨酸)[Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)、环(异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cy s]-Lys(iPr)、环(Me-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cy s]-Lys(iPr)、环

(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)、环(NO_2-异吲哚N^a-S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hC ys]-Lys(iPr)、环[Lys($CysAcid_2$-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环

[0614] [Lys(CysAcid-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(i Pr)、环[Lys(CysAcid-DOTA-Lu)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(i Pr)、环[Lys(CysAcid-DOTA)-(4-NH_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-DOTA)-(4-NH_2)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)、环

[0615] [Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)、环

[0616] [Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid-DOTA)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid-D OTA)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys($CysAcid_2$-DOTA)、环[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys($CysAcid_2$-DOTA-Ga)、环[Lys(CysAcid-酰氨基-N,N-二甲基-氨甲基-三氟硼酸盐)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-三唑-N,N-二甲基-氨甲基-三氟硼酸盐)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(D-Arg-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环

[0617] [Lys(D-Arg-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-DOTA)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Lys(CysAcid-DOTA-Ga)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)、环[Orn(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)或环[Dap(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)。在本公开的一些实施方案中,化合物包括表4的化合物或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

[0618] 在本公开的一些实施方案中,化合物选自表4或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

[0619] 在一些实施方案中,化合物选自BL34L6、BL34L7,BL34L8,BL34L11,BL34N1,BL34P1,BL34L16,BL34L20、冠-BL34、3NOPA-BL34L2、BL34T1、BL34L20S、化合物A、化合物B、化合物C、或化合物D或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

[0620] 在一些实施方案中,化合物选自[^{68}Ga]Ga-BL34L6、[^{68}Ga]Ga-BL34L7、[^{177}Lu]Lu-BL34L11、[^{68}Ga]Ga-BL34L16、[^{177}Lu]Lu-BL34L20、[^{68}Ga]Ga-3NOPA-BL34L2、[^{177}Lu]Lu-冠-BL34、[^{68}Ga]Ga-BL34N1或[^{68}Ga]Ga-BL34T1。

[0621] 表4.示例性化合物

[0622]

环[Lys(CysAcid-Lys(*对*-甲氧基丁酸)-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(Lys(*对*-甲氧基丁酸)CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(对-甲氧基丁酸)-NH_2
环[Lys(Lys(*对*-碘丁酸)CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-(N-异丙基丁胺)-D-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-(N-异丙基丁胺)-Ala-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Ψ-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Ψ-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-Ψ-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]Lys(iPr)-NH_2
环(Ttn)[β-Ala(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys(iPr)-NH_2
环(Ttn)[D-β-Ala(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-Cys]Lys(iPr)-NH_2
Ψ表示[-C(=N)-NH-]子结构 *Ttn = 氨基羧乙基硫色氨酸*

[0623] 在一些实施方案中,本公开的化合物包含能够被放射性标记的基团。在一些实施方案中,本公开的化合物包含金属螯合剂。

[0624] 在一些实施方案中,本公开的化合物包含作为金属螯合剂的DOTA。在一些实施方案中,本公开的包含作为金属螯合剂的DOTA的化合物与放射性同位素络合。在一个实施方案中,放射性同位素是^{64}Cu,^{67}Cu,^{90}Y,^{153}Sm,^{149}Tb,^{152}Tb,^{155}Tb,^{161}Tb,^{177}Lu,^{225}Ac,^{213}Bi,^{224}Ra,^{212}Bi,^{227}Th,^{223}Ra,^{186}Re,^{188}Re,^{94m}Tc,^{68}Ga,^{61}Cu,^{67}Ga,^{99m}Tc,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{117m}Sn,^{165}Er,^{211}At,^{203}Pb,^{212}Pb,^{47}Sc,^{166}Ho,^{149}Pm,^{159}Gd,^{105}Rh,^{109}Pd,^{198}Au,^{199}Au,^{175}Yb、^{142}Pr或^{114m}In。在一个实施方案中,放射性同位素是^{177}Lu、^{111}In,^{213}Bi,^{68}Ga,^{67}Ga,^{203}Pb,^{212}Pb,^{44}Sc,^{47}Sc,^{90}Y,^{86}Y,^{225}Ac,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{152}Tb,^{155}Tb,^{161}Tb,^{165}Er,^{224}Ra,^{212}Bi,^{227}Th,^{223}Ra、^{64}Cu或^{67}Cu。在一个实施方案中,与DOTA络合的放射性同位素是^{68}Ga或^{67}Ga。

[0625] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,化合物的R^X是聚氨基甲酸酯螯合剂。在一些此类实施方案中,螯合剂通过酰胺键附接。在一些实施方案中,R^X是:DOTA或其衍生物;TETA或其衍生物;SarAr或其衍生物;NOTA或其衍生物;TRAP或其衍生物;HBED或其衍生物;2,3-HOPO或其衍生物;PCTA(3,6,9,15-四氮杂二环[9.3.1]-十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸)或其衍生物;DFO或其衍生物;DTPA或其衍生物;OCTAPA(N,N'-双(6-羧基-2-吡啶基甲基)-乙二胺-N,N'-二乙酸)或其衍生物;或H2-MACROPA或其衍生物。在一些实施方案中,R^X是DOTA。在一些实施方案中,R^X是与放射性同位素X络合的螯合剂部分,其中X是^{64}Cu、^{67}Cu,^{90}Y,^{111}In,^{114m}In,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{152}Tb,^{155}Tb,^{161}Tb,^{177}Lu,^{225}Ac,^{213}Bi,^{224}Ra,^{212}Bi,^{212}Pb,^{227}Th,^{223}Ra、^{47}Sc、^{186}Re或^{188}Re。在一些实施方案中,X是^{177}Lu。在一些实施方案中,R^X是与放射性同位素X络合的螯合剂部分,其中X是^{64}Cu、^{68}Ga、^{86}Y、^{111}In、^{94m}Tc、^{44}Sc、^{89}Zr或^{99m}Tc。在一些实施方案中,X是^{68}Ga。

[0626] 在一些实施方案中,螯合剂与放射性同位素缀合。缀合的放射性同位素可以是但不限于^{68}Ga、^{61}Cu,^{64}Cu,^{67}Ga,^{99m}Tc,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{177}Lu,^{117m}Sn,^{165}Er,^{90}Y,^{227}Th,^{225}Ac,^{213}Bi,^{212}Bi,^{211}At,^{203}Pb,^{212}Pb,^{47}Sc,^{166}Ho,^{188}Re,^{186}Re,^{149}Pm,^{159}Gd,^{105}Rh,^{109}Pd,^{198}Au,^{199}Au,^{175}Yb,^{142}Pr、^{114m}In等。在一些实施方案中,螯合剂是表3的螯合剂,并且缀合的放射性同位素是表3中所示的作为螯合剂的结合剂的放射性同位素。

[0627] 在一些实施方案中,螯合剂不与放射性同位素缀合。

[0628] 在一些实施方案中,螯合剂为:与^{177}Lu、^{111}In,^{213}Bi,^{68}Ga,^{67}Ga,^{203}Pb,^{212}Pb,^{44}Sc,^{47}Sc,^{90}Y,^{86}Y,^{225}Ac,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{152}Tb,^{155}Tb,^{161}Tb,^{165}Er,^{224}Ra,^{212}Bi,^{227}Th,^{223}Ra,^{64}Cu或^{67}Cu缀合的DOTA或其衍生物;与^{225}Ac缀合的H2-MACROPA;与^{227}Th缀合的Me-3,2-HOPO;与^{225}Ac、^{227}Th或^{177}Lu缀合的H_4py4pa;与^{177}Lu缀合的H_4pypa;与^{68}Ga缀合的NODAGA;与^{111}In缀合的DTPA;或与^{89}Zr缀合的DFO。

[0629] 在一些实施方案中,螯合剂是TETA、SarAr、NOTA、TRAP、HBED、2,3-HOPO、PCTA、DFO、DTPA、OCTAPA或另一种吡啶甲酸衍生物。

[0630] 在一些实施方案中,本公开的化合物包含作为金属螯合剂的冠(CROWN)。在一些实施方案中,本公开的包含作为金属螯合剂的冠的化合物与放射性同位素络合。在一些实施方案中,放射性同位素是^{225}Ac。在一些实施方案中,放射性同位素是^{227}Th。在一些实施方案中,放射性同位素是^{152}Tb、^{155}Tb、^{149}Tb或^{161}Tb。

[0631] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,R^X是用于用^{99m}Tc、^{94m}Tc、^{186}Re或^{188}Re进行放射性标记的螯合剂,诸如巯基乙酰基、肼烟酰胺、二巯基琥珀酸、1,2-亚乙基二基双-L-半胱氨酸二乙酯、亚甲基二膦酸酯、六甲基亚丙基胺肟和六(甲氧基异丁基异腈)等。在一些实施方案中,R^X是螯合剂,其中螯合剂是巯基乙酰基、肼烟酰胺、二巯基琥珀酸、1,2-亚乙基二基双-L-半胱氨酸二乙酯、亚甲基二膦酸酯、六甲基亚丙基胺肟和六(甲氧基异丁基异腈)。在一些这些实施方案中,螯合剂被放射性同位素结合。在一些此类实施方案中,放射性同位素是^{99m}Tc、^{94m}Tc、^{186}Re或^{188}Re。

[0632] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、表2或其衍生物(例如,其中表2的化合物任选地通过接头与放射性标记基团或能够被放射性标记的基团结合)或表4的化合物的一个实施方案中,放射性同位素是^{64}Cu,^{67}Cu,^{90}Y,^{153}Sm,^{152}Tb,^{155}Tb,^{149}Tb,^{161}Tb,^{177}Lu,^{225}Ac,^{213}Bi,^{224}Ra,^{212}Bi,^{227}Th,^{223}Ra,^{186}Re,^{188}Re,^{94m}Tc,^{68}Ga,^{61}Cu,^{67}Ga,^{99m}Tc,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{117m}Sn,^{165}Er,^{211}At,^{203}Pb,^{212}Pb,^{47}Sc,^{166}Ho,^{149}Pm,^{159}Gd,^{105}Rh,^{109}Pd,^{198}Au,^{199}Au,^{175}Yb、^{142}Pr或^{114m}In。在一个实施方案中,放射性同位素是^{177}Lu、^{111}In,^{213}Bi,^{68}Ga,^{67}Ga,^{203}Pb,^{212}Pb,^{44}Sc,^{47}Sc,^{90}Y,^{86}Y,^{225}Ac,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{152}Tb,^{155}Tb,^{161}Tb,^{165}Er,^{224}Ra,^{212}Bi,^{227}Th,^{223}Ra、^{64}Cu或^{67}Cu。

[0633] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物的一个实施方案中,至少一个R^X包含成像放射性同位素或与成像放射性同位素络合,化合物与金属螯合剂结合,该金属螯合剂与成像放射性同位素络合,或化合物与含有BF_3的辅基结合,该辅基包含成像放射性同位素。

[0634] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物的一个实施方案中,成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga,^{61}Cu,^{64}Cu,^{99m}Tc,^{114m}In,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{18}F,^{131}I,^{123}I,^{124}I,^{152}Tb,^{155}Tb或^{72}As。在一个实施方案中,成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga,

^{61}Cu,^{64}Cu,^{99m}Tc,^{114m}In,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{131}I,^{123}I,^{124}I或^{72}As。

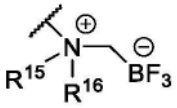
[0635] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物的一个实施方案中,至少一个R^X包含成像放射性同位素或与治疗放射性同位素络合,或化合物与金属螯合剂结合,该金属螯合剂与治疗放射性同位素络合。

[0636] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物的一个实施方案中,治疗放射性同位素是^{165}Er、^{212}Bi,^{211}At,^{166}Ho,^{149}Pm,^{159}Gd,^{105}Rh,^{109}Pd,^{198}Au,^{199}Au,^{175}Yb,^{142}Pr,^{177}Lu,^{111}In,^{213}Bi,^{212}Pb,^{47}Sc,^{90}Y,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{161}Tb,^{224}Ra,^{225}Ac,^{227}Th,^{223}Ra,^{77}As、^{131}I、^{64}Cu或^{67}Cu。

[0637] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,R^X是可以结合^{18}F-氟化铝($[^{18}F]AlF$)的螯合剂,诸如1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸酯(NODA)等。在一些实施方案中,螯合剂为NODA。在一些实施方案中,螯合剂被$[^{18}F]AlF$结合。

[0638] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,R^X是可以结合^{72}As或^{77}As的螯合剂,诸如三硫醇螯合物等。在一些实施方案中,螯合剂为三硫醇螯合物。在一些实施方案中,螯合剂与^{72}As缀合。在一些实施方案中,螯合剂与^{77}As缀合。

[0639] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,R^X是含有三氟硼酸盐(BF_3)的辅基,能够进行$^{18}F/^{19}F$交换放射性标记。这种R^X基团可以是唯一的R^X(n1=1),或可以加上另外的R^X基团,这些基团可以与第一R^X相同或不同。辅基可以是$-R^{13}R^{14}BF_3$,其中R^{13}独立地是$-(CH_2)_{1-5}-$并且$-R^{14}BF_3$基团可以独立地选自表5(下文)、表6(下文)或

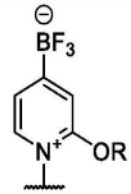
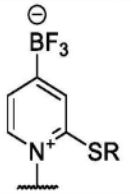
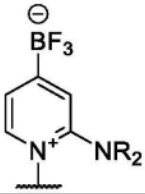
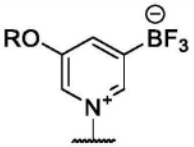
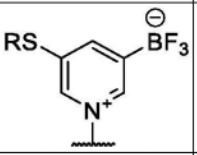
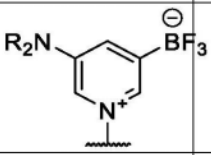
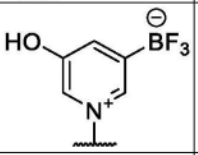
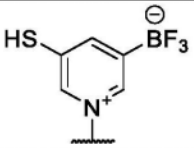
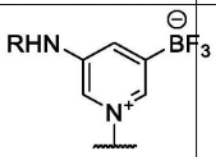
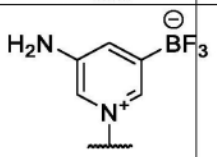
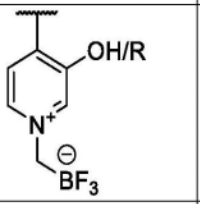
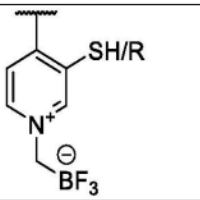
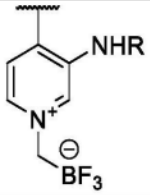
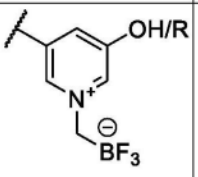
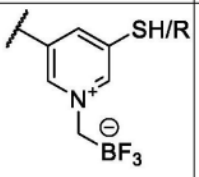
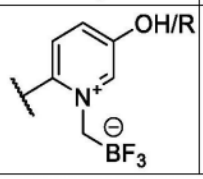
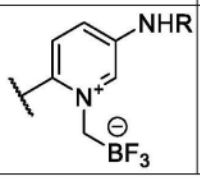
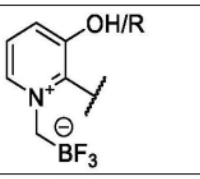


中列出的那些基团中的一种或组合,其中每个R^{15}和每个R^{16}独立地是C_1-C_5直链或支链烷基。对于表5和表6,被-OR、-SR、-NR-、-NHR或$-NR_2$基团取代的吡啶中的R是C_1-C_5支链或直链烷基。

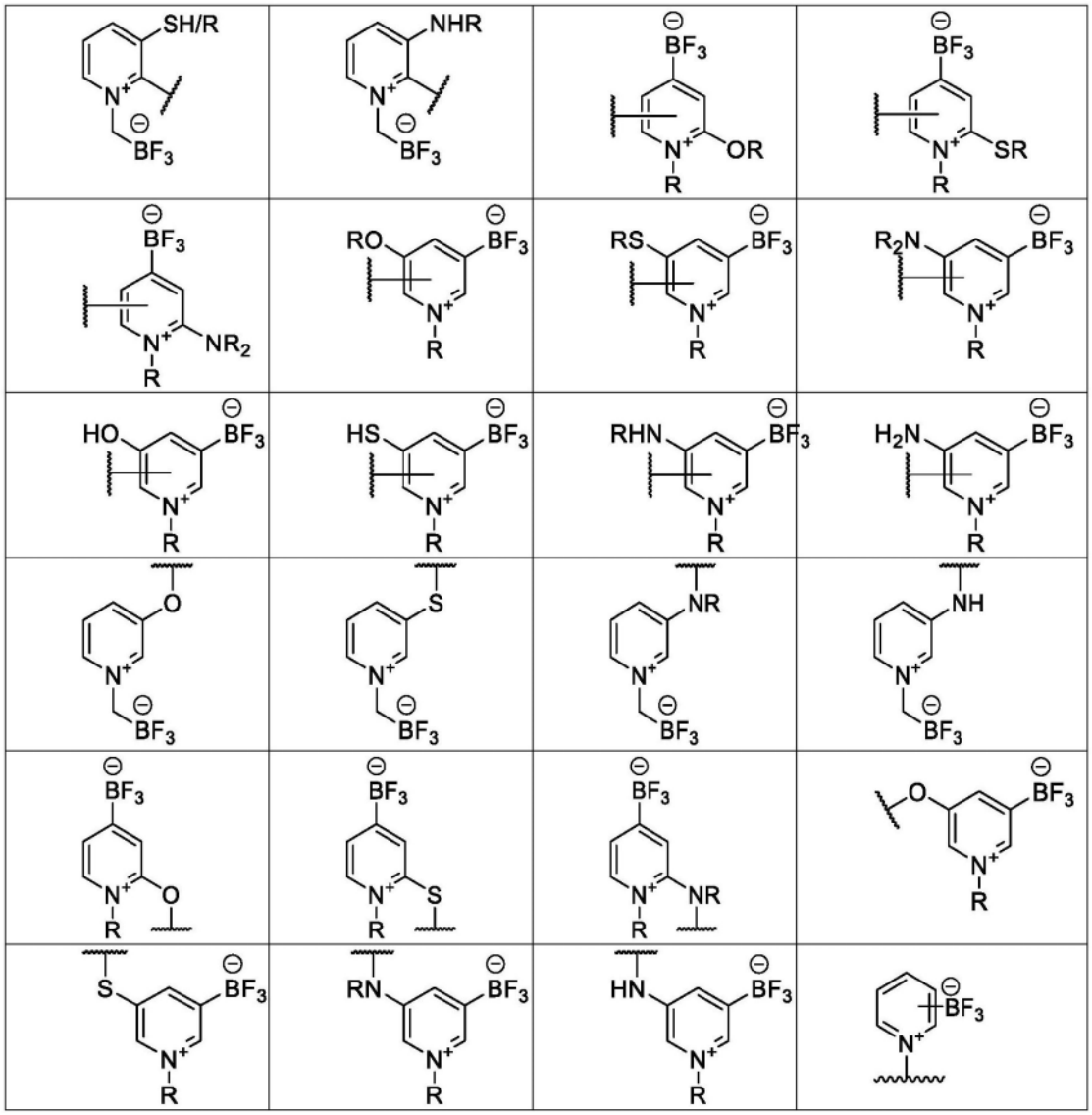
[0640] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、表2或其衍生物、或表4的化合物的一些实施方案中,$-R^{14}BF_3$选自表5中列出的那些基团。在一些实施方案中,$-R^{14}BF_3$独立地选自表6中列出的那些基团中的一种或组合。在一些实施方案中,至少一个氟是^{18}F。在一些实施方案中,所有三个氟是^{19}F。

[0641] 表5.示例性$R^{14}BF_3$基团。

[0642]

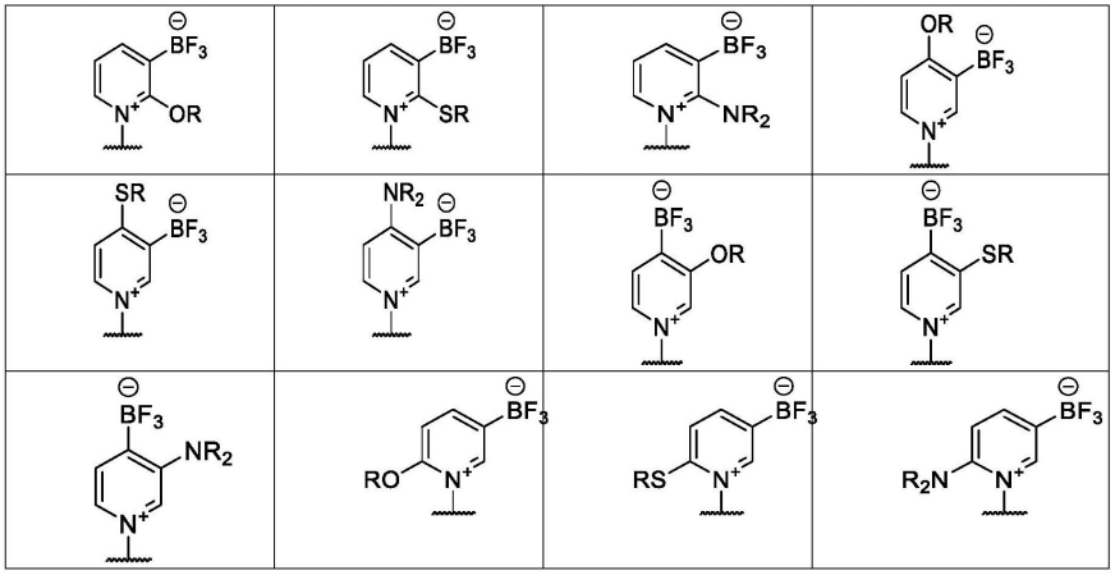
			
			
			
			
			

[0643]

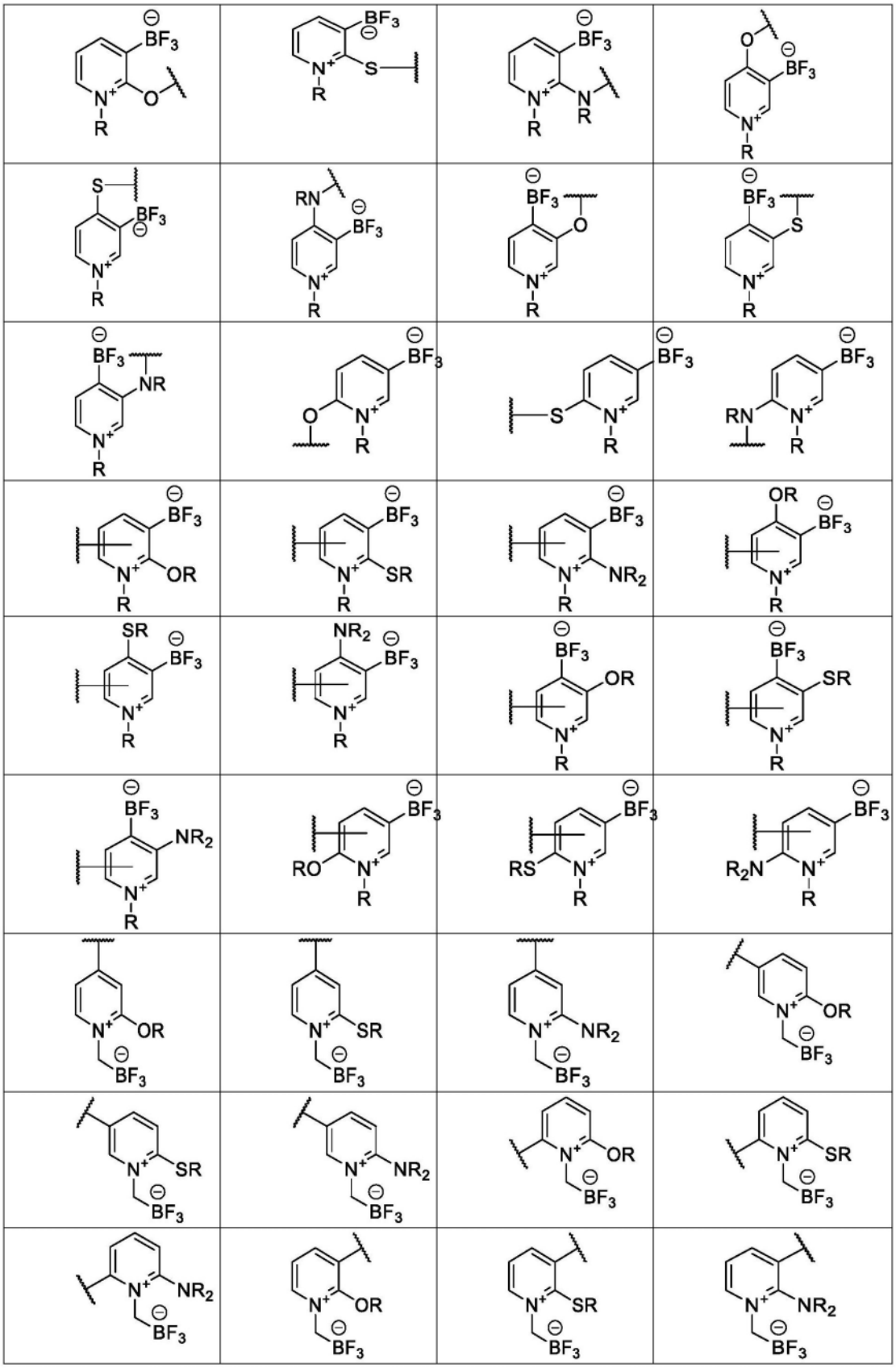


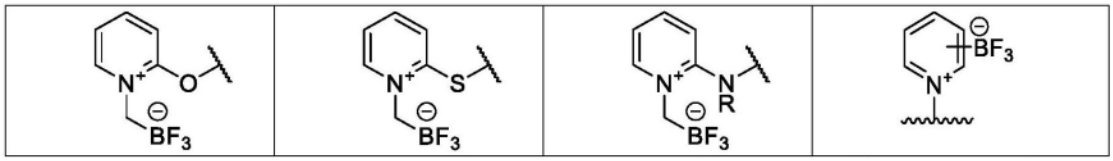
[0644] 表6.示例性$R^{14}BF_3$基团。

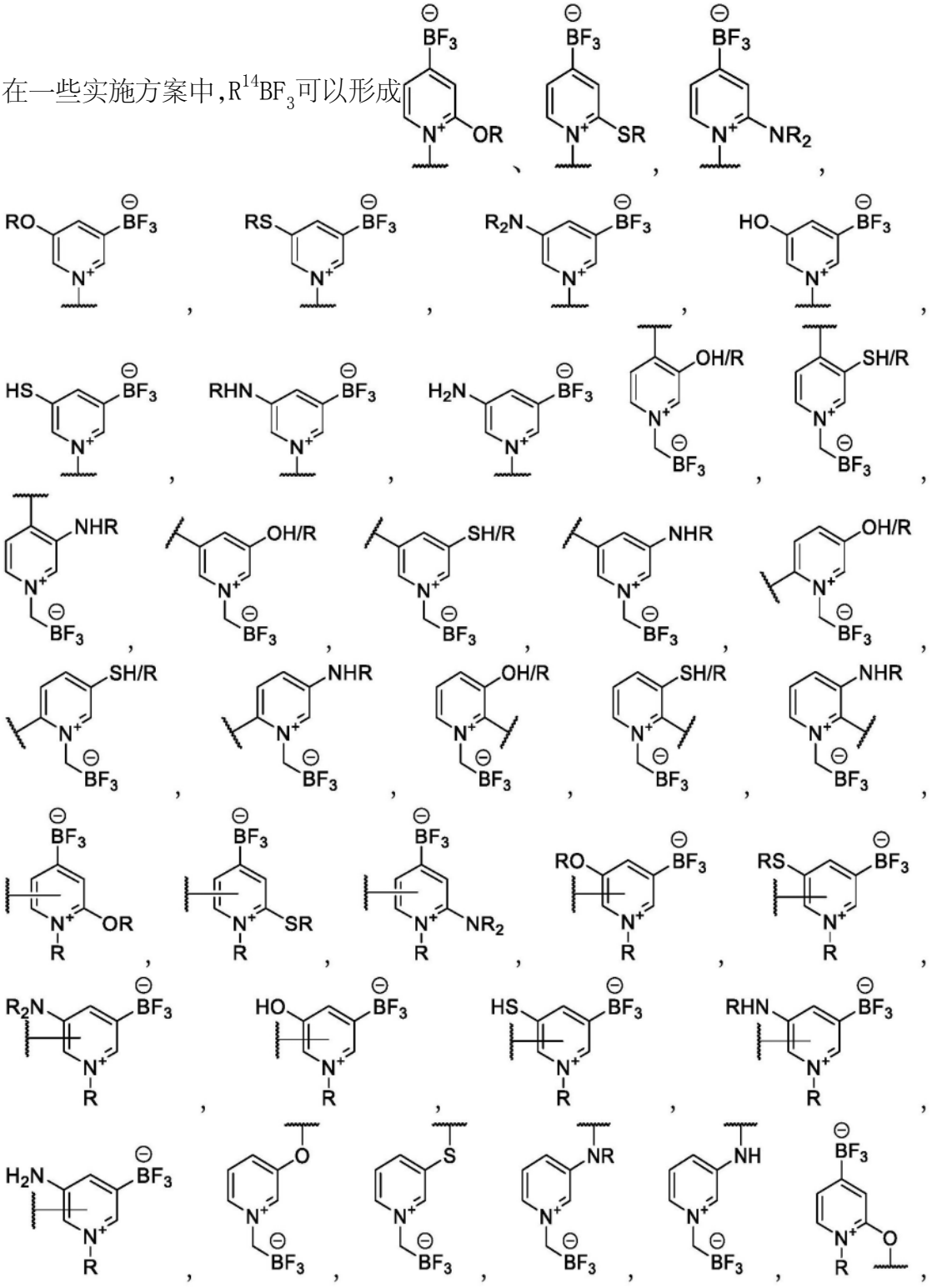
[0645]



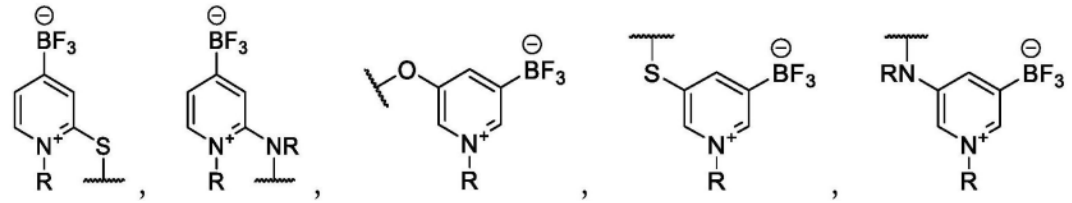
[0646]

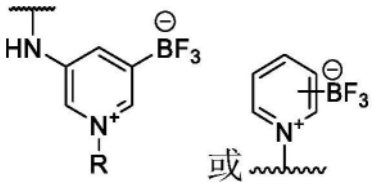


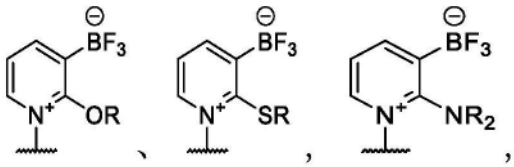
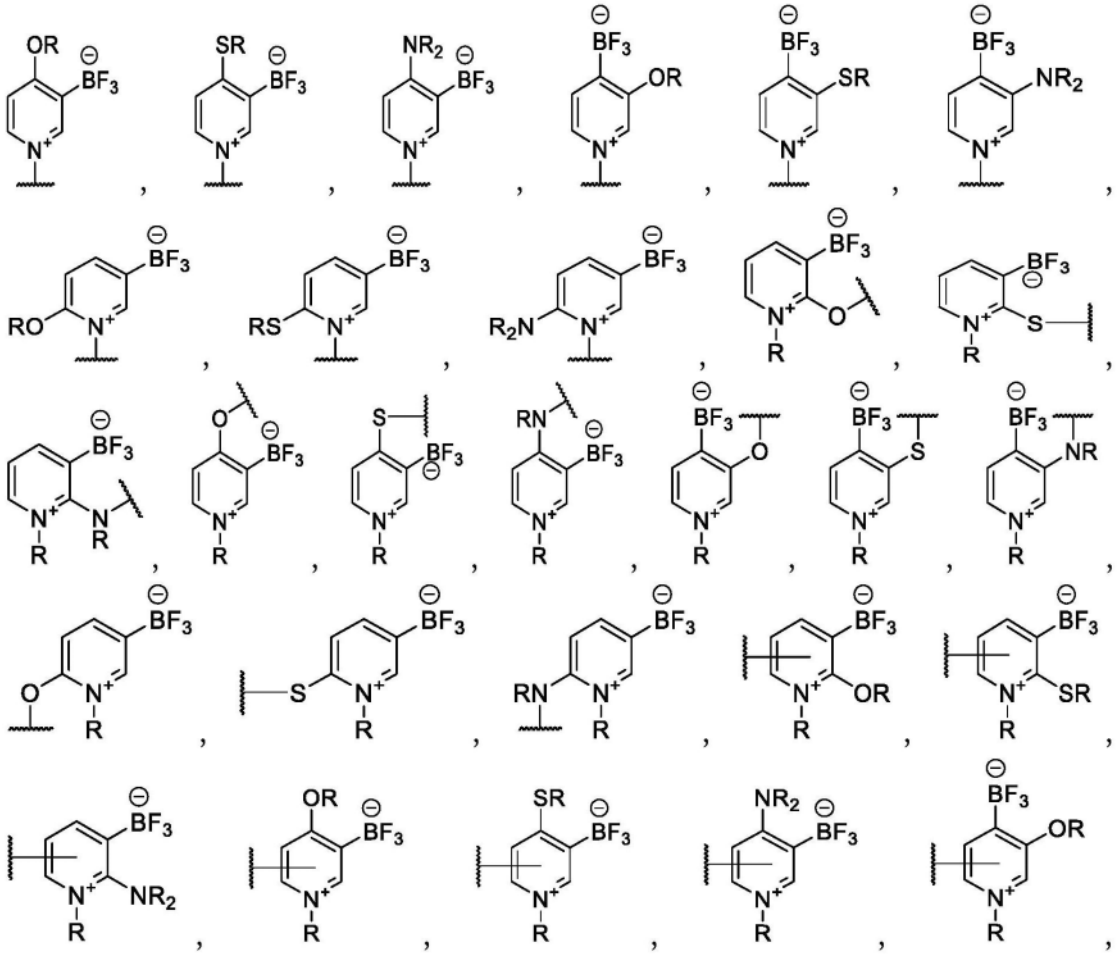
[0647] 

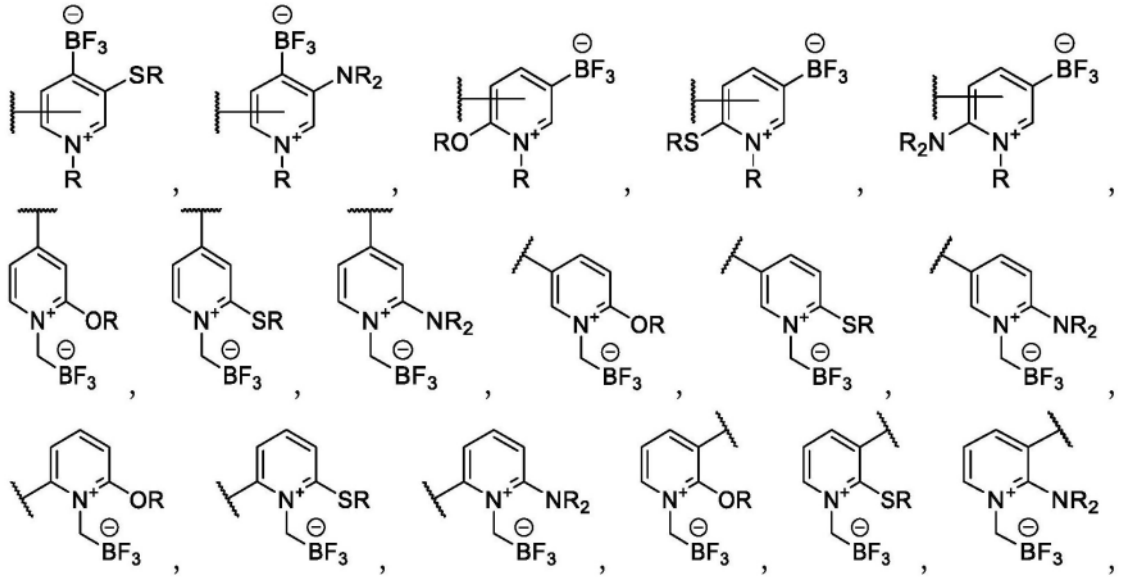
[0648] 在一些实施方案中，$R^{14}BF_3$可以形成

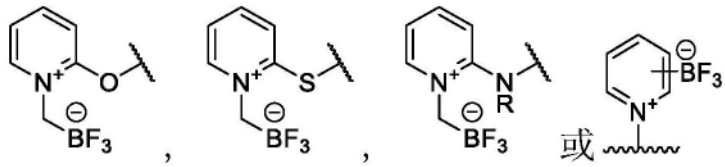
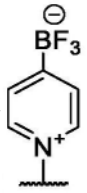
[0649]

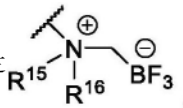
[0650] 

[0651] 
其中-OR、-SR、-NR-、-NHR或-NR_2取代的吡啶中的R(当存在时)是支链或直链C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,R是支链或直链C_1-C_5饱和烷基。在一些实施方案中,R为甲基。在一些实施方案中,R为乙基。在一些实施方案中,R为丙基。在一些实施方案中,R为异丙基。在一些实施方案中,R为正丁基。在一些实施方案中,一个氟是^{18}F。在一些实施方案中,所有三个氟是^{19}F。

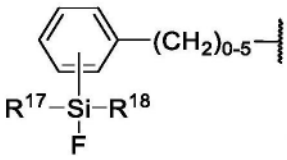
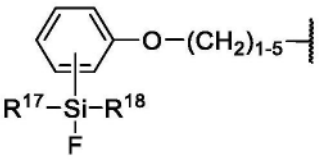
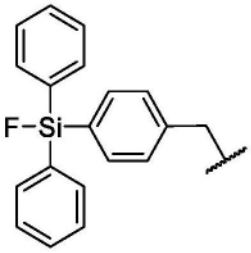
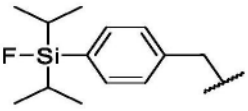
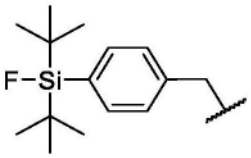
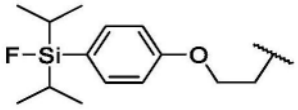
[0652] 在一些实施方案中,$R^{14}BF_3$可以形成 


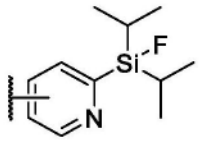
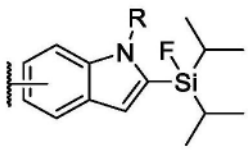
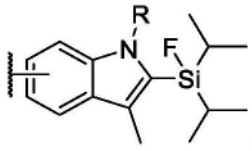
[0653] 

[0654] 
其中OR、-SR、-NR-或-NR_2取代的吡啶中的R(当存在时)是支链或直链C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,R是支链或直链C_1-C_5饱和烷基。在一些实施方案中,R为甲基。在一些实施方案中,R为乙基。在一些实施方案中,R为丙基。在一些实施方案中,R为异丙基。在一些实施方案中,R为正丁基。在一些实施方案中,-$R^{14}BF_3$是。在一些实施方案中,一个氟是^{18}F。在一些实施方案中,所有三个氟是^{19}F。

[0655] 在一些实施方案中,-$R^{14}BF_3$是。在一些实施方案中,R^{15}是甲基。在一些实施方案中,R^{15}是乙基。在一些实施方案中,R^{15}是丙基。在一些实施方案中,R^{15}是异丙基。在一些实施方案中,R^{15}是丁基。在一些实施方案中,R^{15}是正丁基。在一些实施方案中,R^{15}是戊基。在一些实施方案中,R^{16}是甲基。在一些实施方案中,R^{16}是乙基。在一些实施方案中,R^{16}是丙基。在一些实施方案中,R^{16}是异丙基。在一些实施方案中,R^{16}是丁基。在一些实施方案中,R^{16}是正丁基。在一些实施方案中,R^{16}是戊基。在一些实施方案中,R^{15}和R^{16}都是甲基。在一些实施方案中,至少一个氟是^{18}F。在一些实施方案中,所有三个氟是^{19}F。

[0656] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中,R^X是含有硅-氟-受体部分的辅基。在一些实施方案中,硅-氟-受体部分中的氟是^{18}F。含有硅-氟-受体部分的辅基可以独立地选自以下各项中的一种或组合:



或 ，其中R^{17}和R^{18}独立地是直链或支链、环状或非环状、和/或芳族或非芳族C_1-C_{10}烷基、烯基或炔基。在一些实施方案中，R^{17}和R^{18}独立地选自由苯基、叔丁基、仲丙基、异丙基、甲基、吡啶基、2-吲哚基和3-吲哚基组成的组。在一些实施方案中，辅基是。在一些实施方案中，辅基是。在一些实施方案中，辅基是。在一些实施方案中，辅基是。在一些实施方案中，辅基是杂芳基化的，例示如下但不限于：

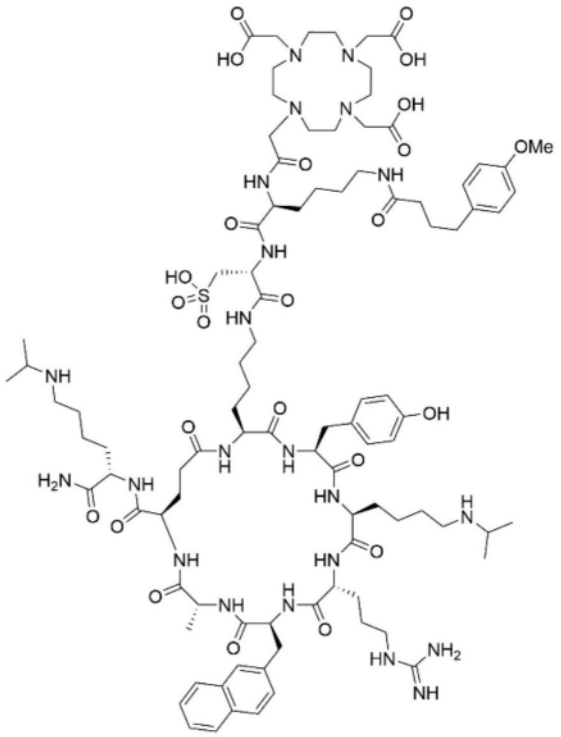
[0657] 


，其中R是氢、烷基或芳基。

[0658] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中，R^X是治疗部分，包括能够产生治疗效果的任何化学部分，例如小分子药物。

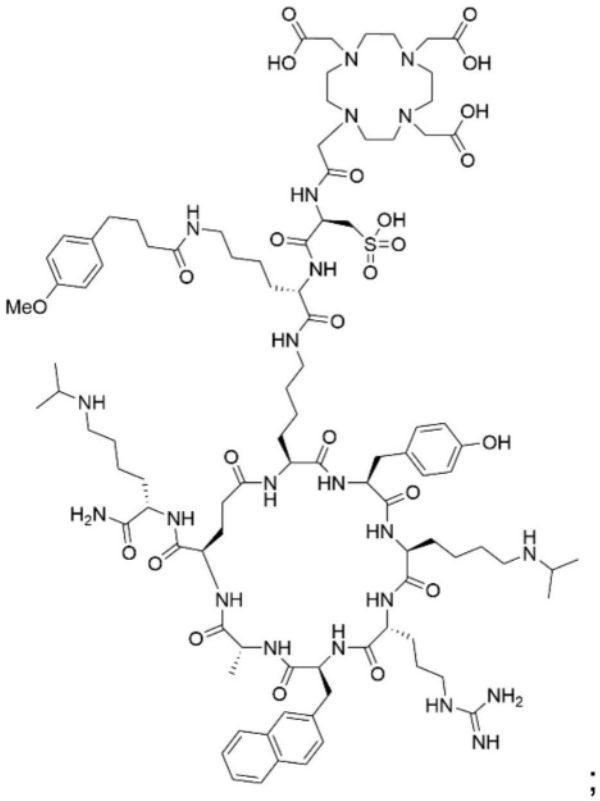
[0659] 在式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物的一些实施方案中，R^X是荧光标记。

[0660] 本公开还涉及一种组合物，其包含如本文所述的式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物中的任一种。

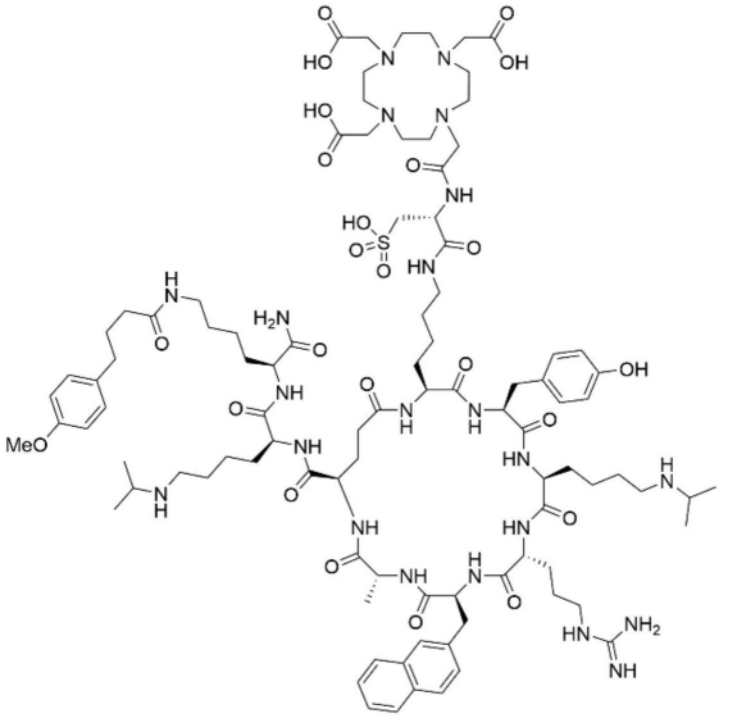
[0661] 在式A的化合物的一些实施方案中，化合物是：

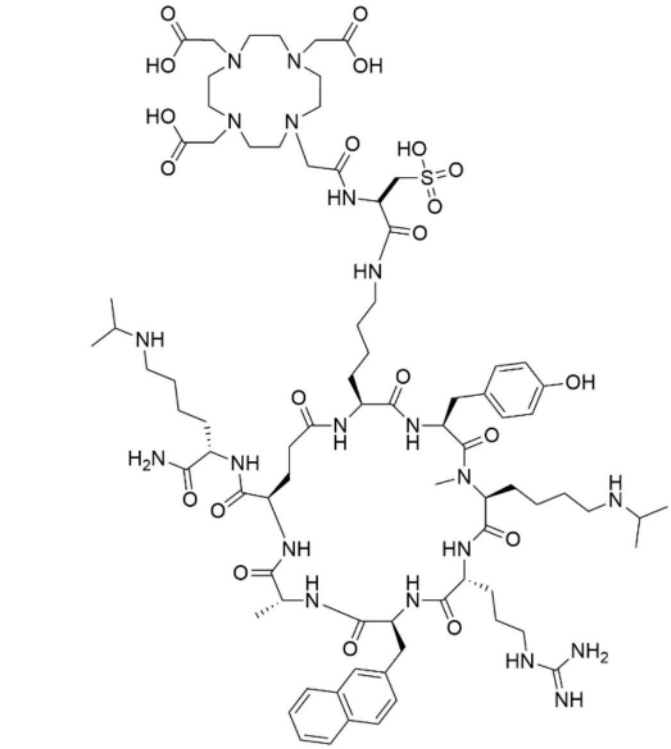


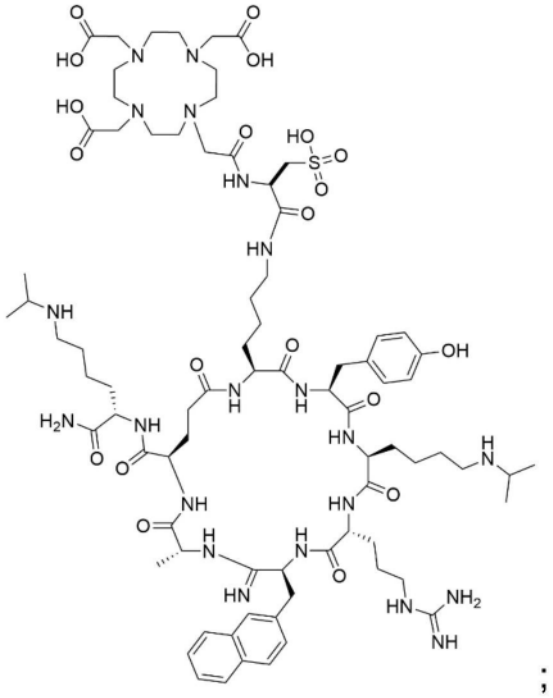
[0662]



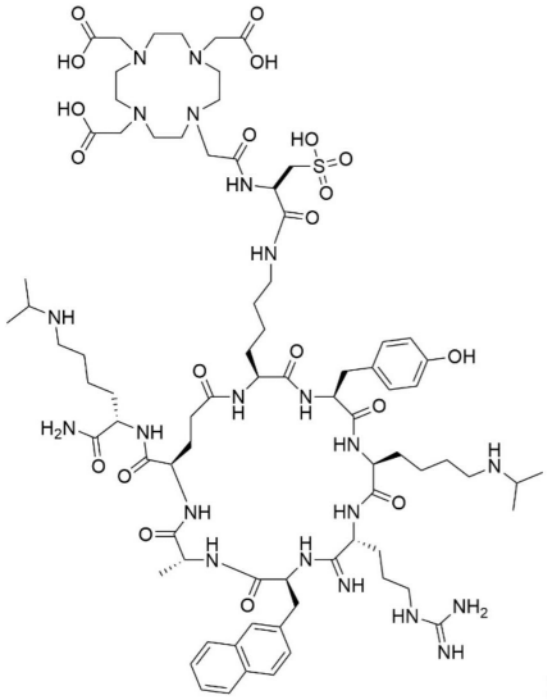
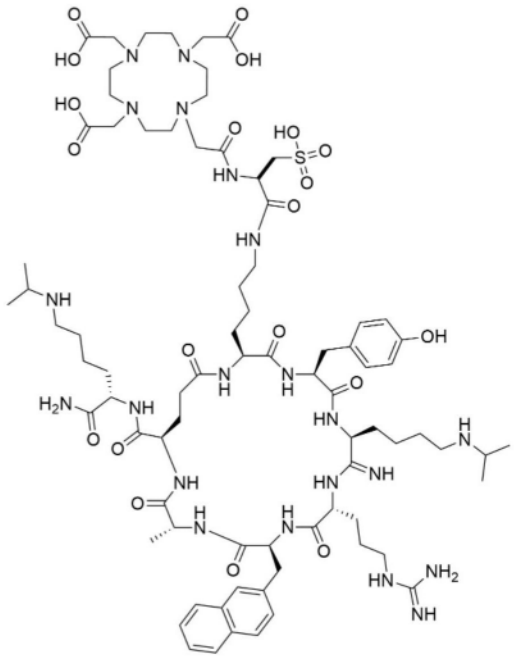
;

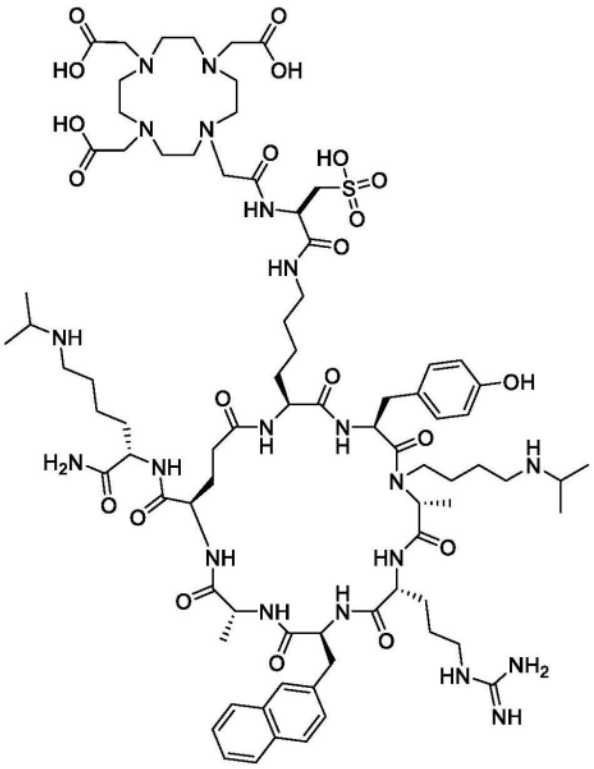
[0663] 
HO
O
N
N
OH
HO
O
N
N
O
NH
HO
S
O
O
HN
O
H
N
O
H2N
O
NH
O
MeO
NH
O
N
H
O
N
H
O
OH
HN
O
H
N
NH
O
HN
O
NH
O
NH
O
H
N
O
HN
NH2
NH
;

[0664] 

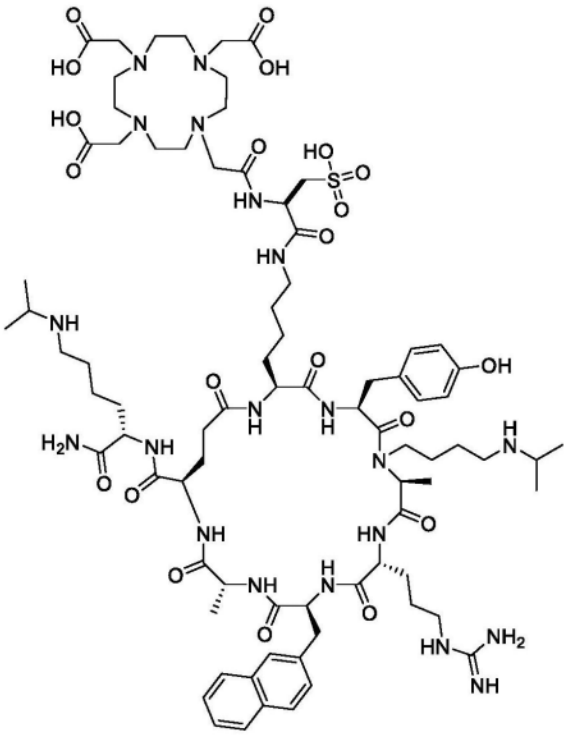


;

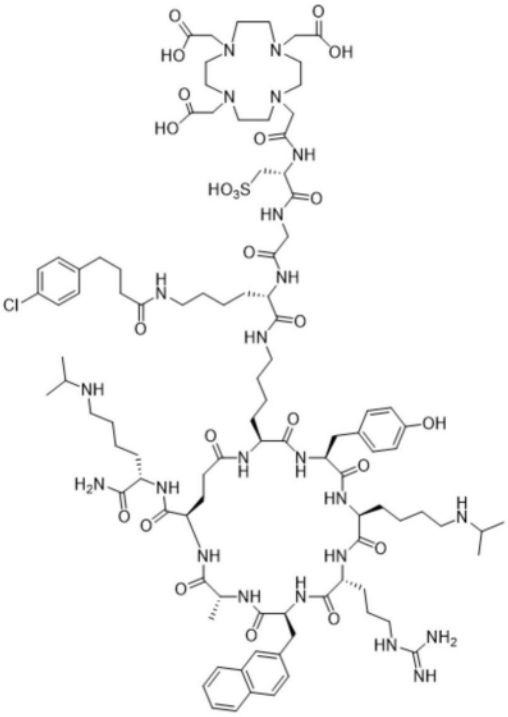
[0665]  ;  ;



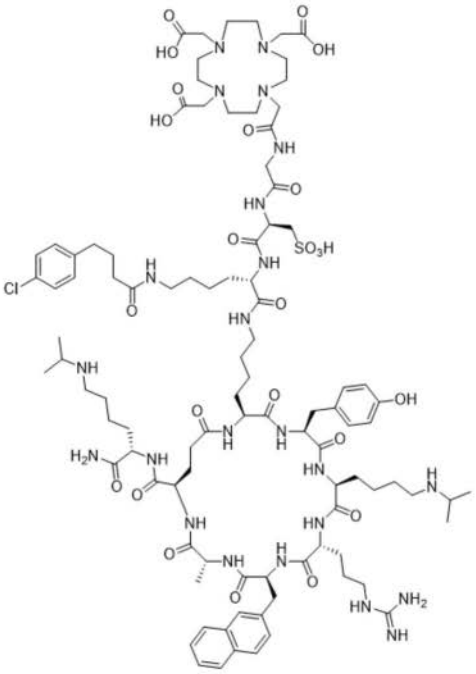
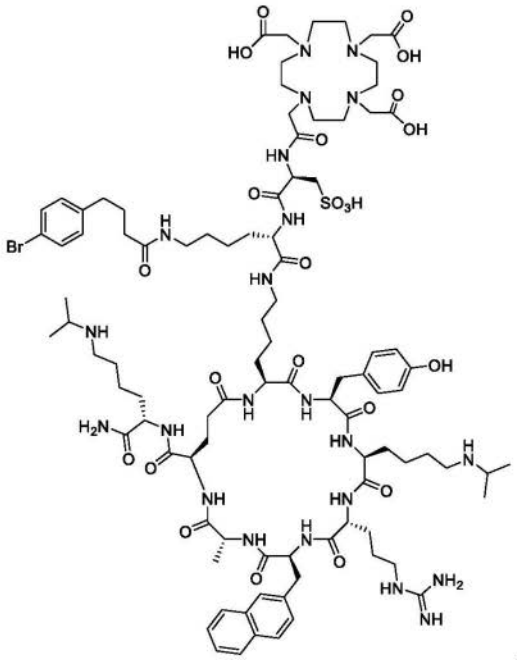
[0666]

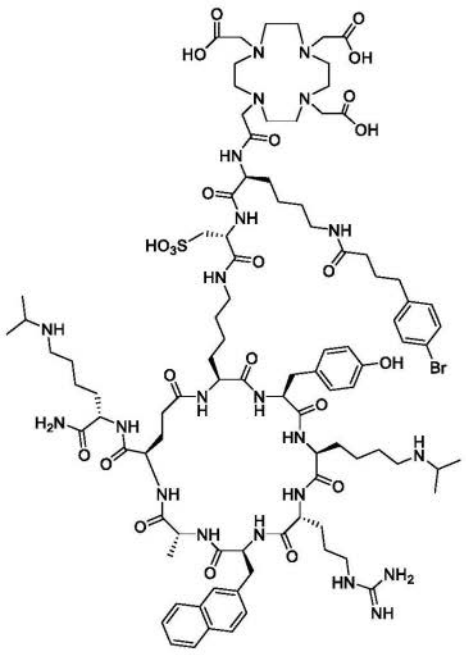
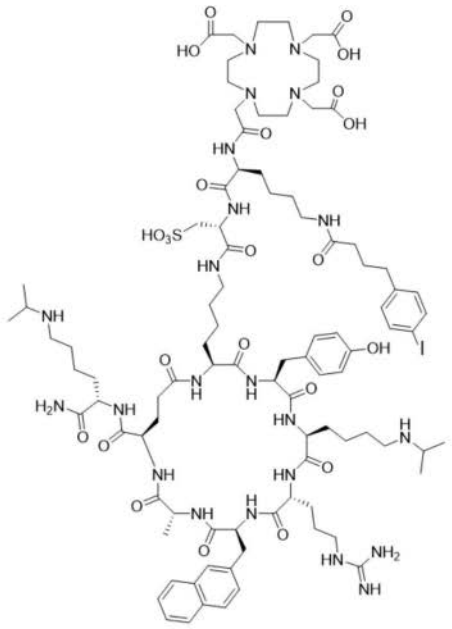


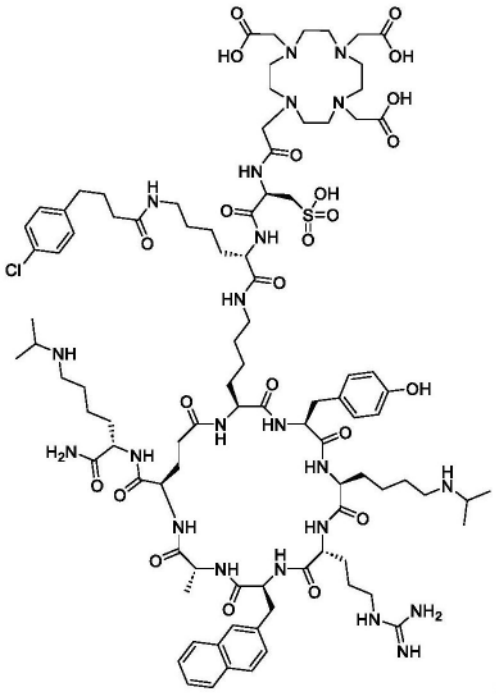
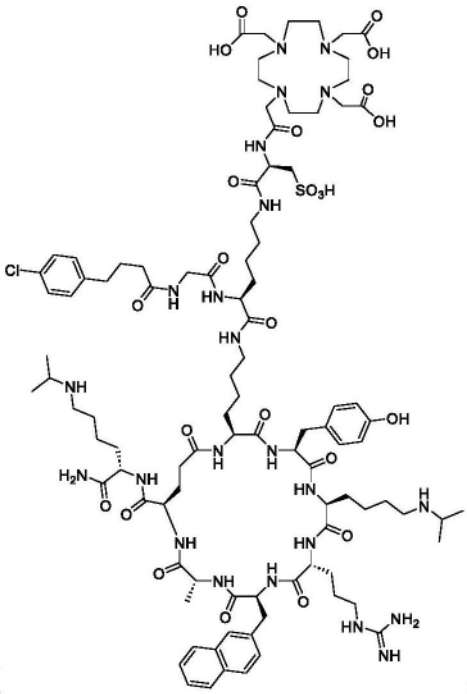
;



;

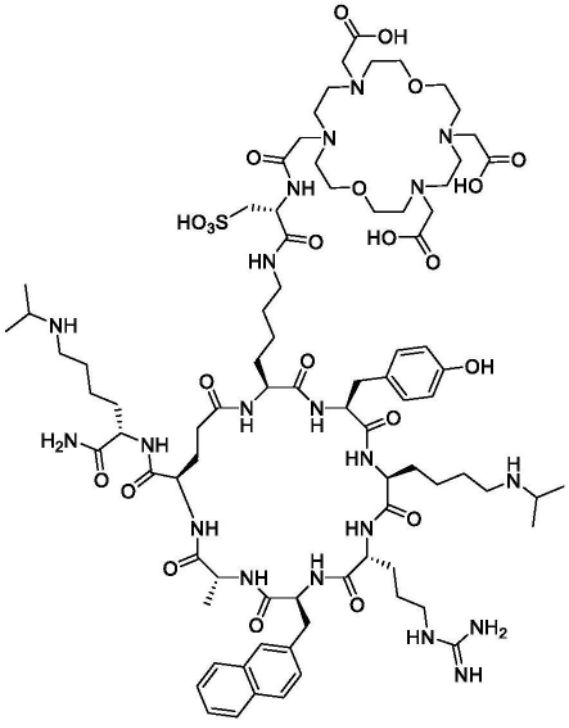
[0667]  ;  ,

 ;  ;

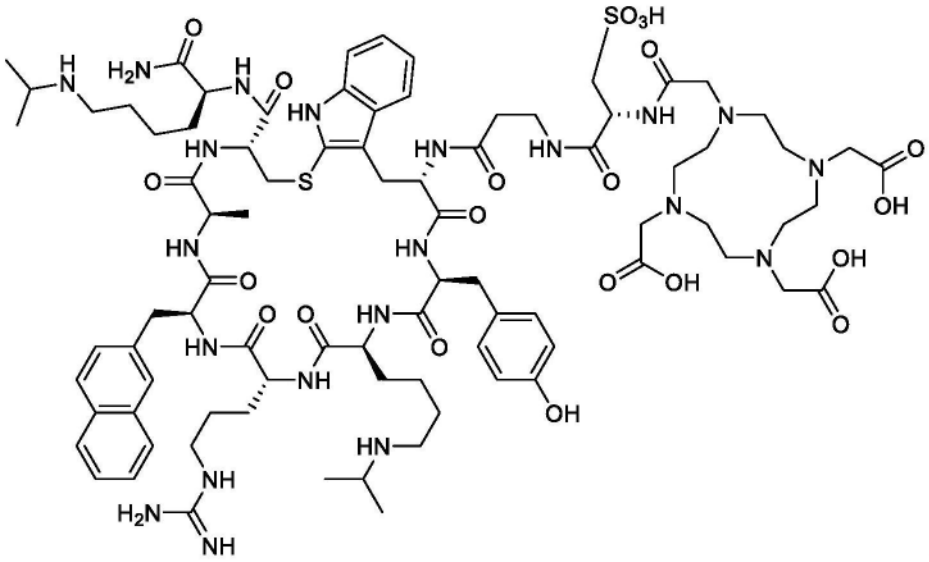
[0668]  ；或 

其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

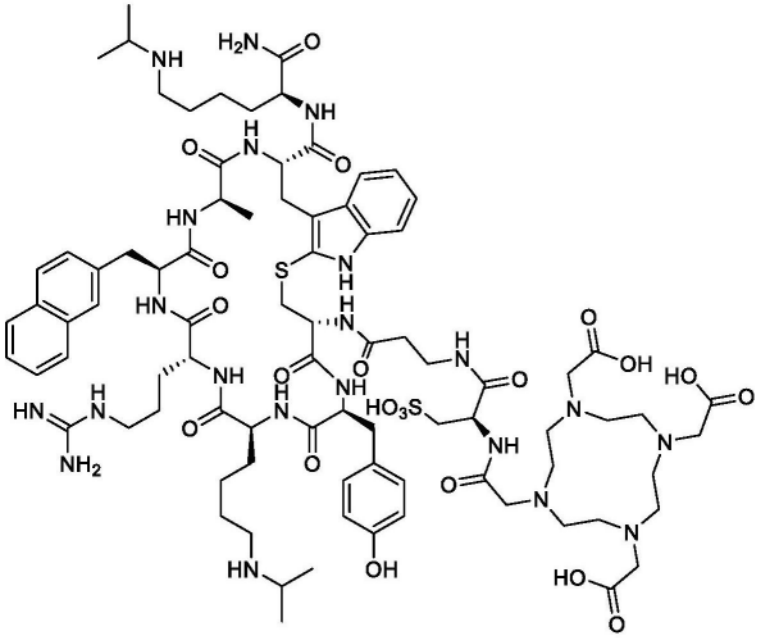
[0669] 在式A的化合物的一些实施方案中,化合物是:

[0670]  或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

[0671] 在式B的化合物的一些实施方案中,化合物是:

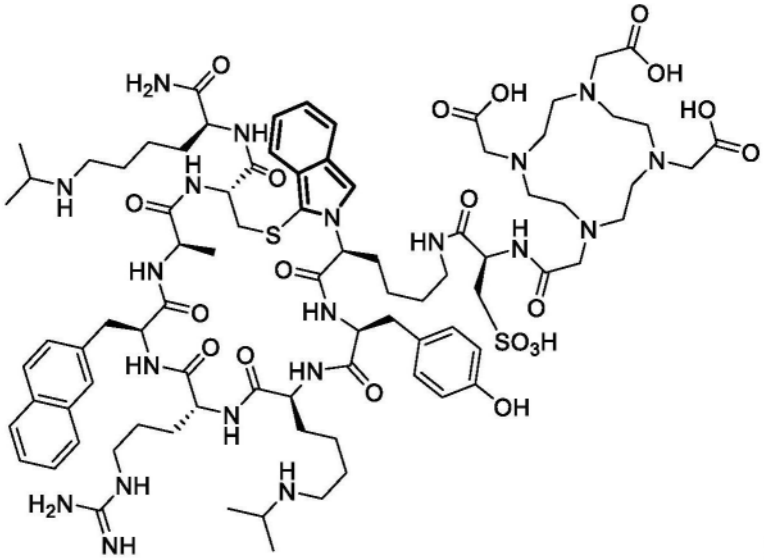
[0672] 

；或

[0673] 

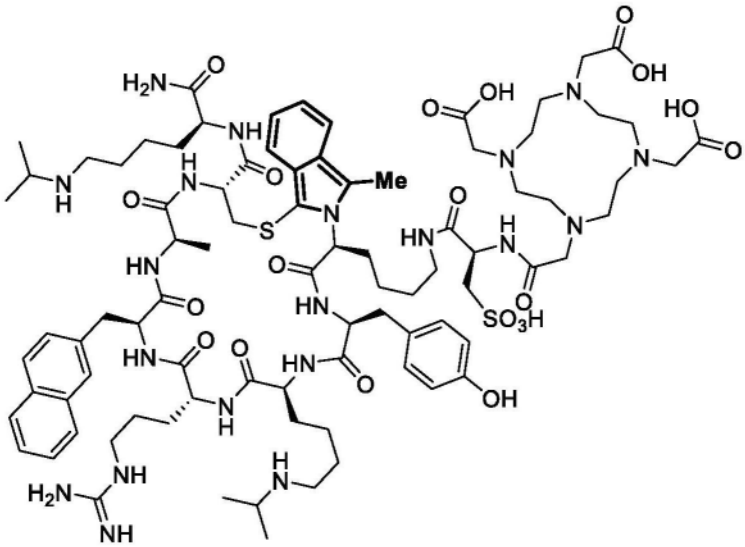
或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

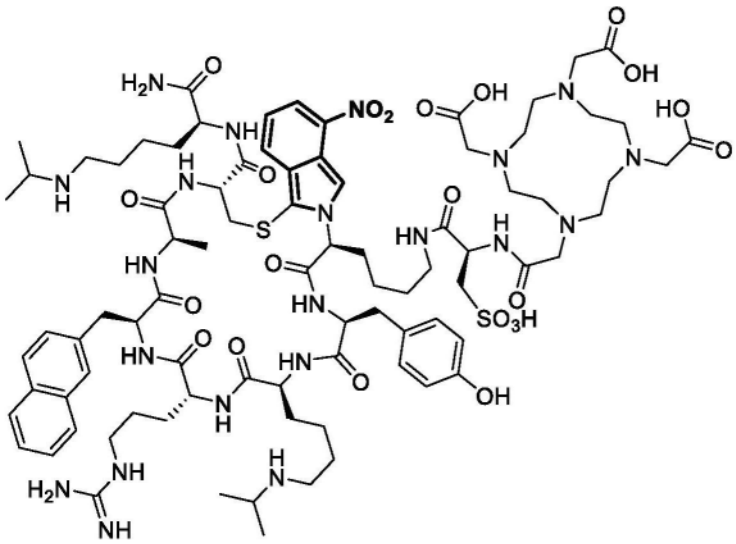
[0674] 在式C的化合物的一些实施方案中,化合物是:



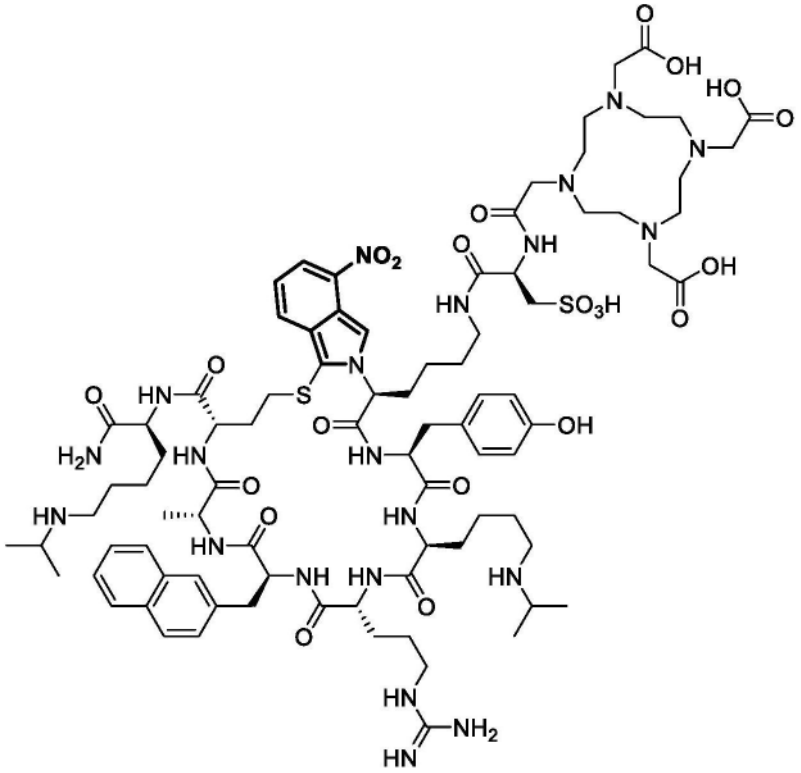
;

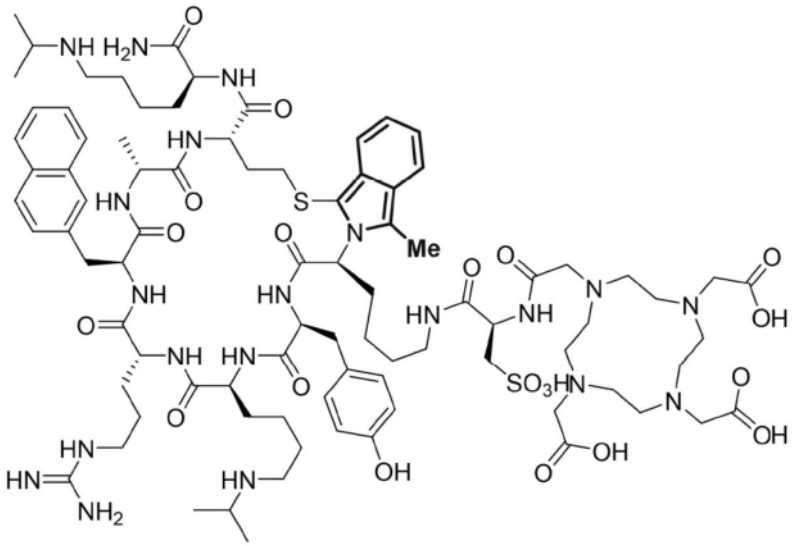
[0675]

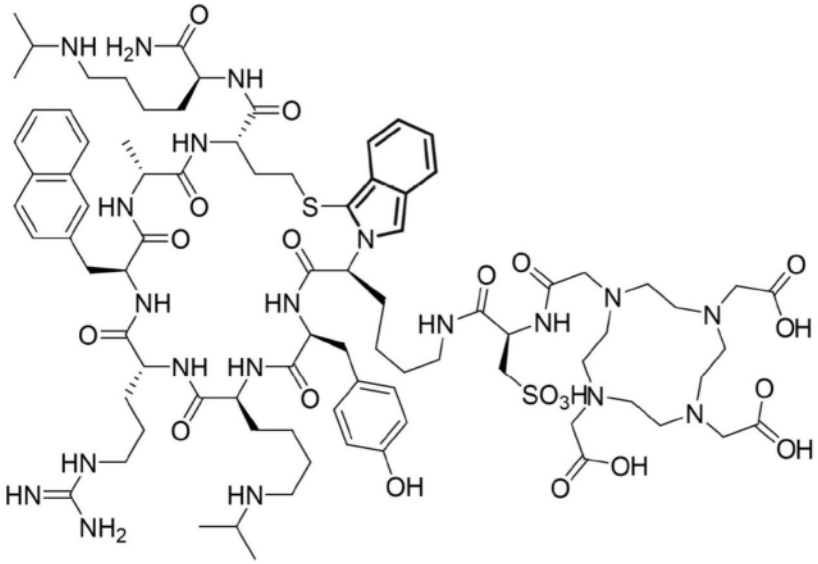




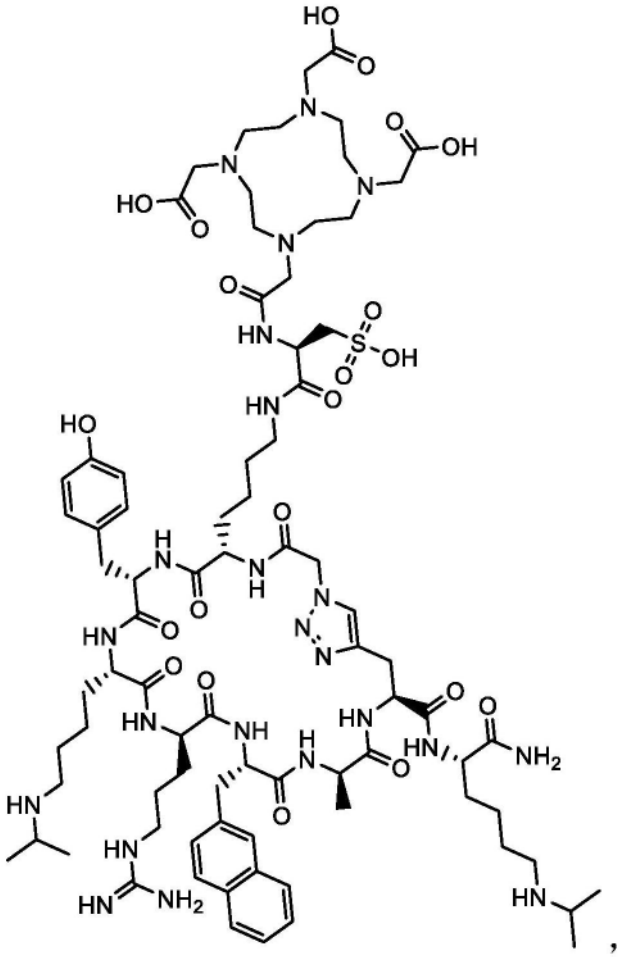
[0676]





[0677] 

；或

[0678] 

或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,化合物与放射性同位素络合。

[0679] 使用方法

[0680] 本公开还涉及如本文所述的式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物中的任一种,其用于对受试者的表达CXCR4的组织进行成像或用于对炎性病症或疾病进行成像。在一个实施方案中,化合物包含至少一个R^X,其包含成像放射性同位素或与成像放射性同位素络合,化合物与金属螯合剂结合,该金属螯合剂与成像放射性同位

素络合,或化合物与含有BF_3的辅基结合,该辅基包含成像放射性同位素。在一个实施方案中,成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga,^{61}Cu,^{64}Cu,^{99m}Tc,^{114m}In,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{18}F,^{131}I,^{123}I,^{124}I,^{152}Tb,^{155}Tb或^{72}As。在一个实施方案中,成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga、^{61}Cu、^{64}Cu、^{99m}Tc、^{114m}In、^{111}In、^{44}Sc、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Nb、^{131}I、^{123}I、^{124}I或^{72}As。

[0681] 本公开还涉及一种对表达CXCR4的组织进行成像的方法,该方法包括向需要这种成像的受试者施用有效量的如本文所述的式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物中的任一种。在一个实施方案中,化合物包含至少一个R^X,其包含成像放射性同位素或与成像放射性同位素络合,化合物与金属螯合剂结合,该金属螯合剂与成像放射性同位素络合,或化合物与含有BF_3的辅基结合,该辅基包含成像放射性同位素。在一个实施方案中,成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga、^{61}Cu、^{64}Cu、^{99m}Tc、^{114m}In、^{111}In、^{44}Sc、^{86}Y、^{89}Zr、^{90}Nb、^{18}F、^{131}I、^{123}I、^{124}I、^{152}Tb、^{155}Tb或^{72}As。在一个实施方案中,成像放射性同位素是^{68}Ga、^{67}Ga,^{61}Cu,^{64}Cu,^{99m}Tc,^{114m}In,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{131}I,^{123}I,^{124}I或^{72}As。

[0682] 本公开还涉及如本文所述的式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物中的任一种,其用于治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症。在一个实施方案中,疾病或病症是表达CXCR4的癌症。在一个实施方案中,化合物包含至少一个R^X,其包含成像放射性同位素,或化合物与治疗放射性同位素络合,或化合物与金属螯合剂结合,该金属螯合剂与治疗放射性同位素络合。在一个实施方案中,治疗放射性同位素是^{165}Er、^{212}Bi,^{211}At,^{166}Ho,^{149}Pm,^{159}Gd,^{105}Rh,^{109}Pd,^{198}Au,^{199}Au,^{175}Yb,^{142}Pr,^{177}Lu,^{111}In,^{213}Bi,^{212}Pb,^{47}Sc,^{90}Y,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{161}Tb,^{224}Ra,^{225}Ac,^{227}Th,^{223}Ra,^{77}As、^{131}I、^{64}Cu或^{67}Cu。

[0683] 本公开还涉及一种治疗以CXCR4的表达为特征的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所述的式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物中的任一种。在一个实施方案中,疾病或病症是表达CXCR4的癌症。在一个实施方案中,化合物包含至少一个R^X,其包含成像放射性同位素,或化合物与治疗放射性同位素络合,或化合物与金属螯合剂结合,该金属螯合剂与治疗放射性同位素络合。在一个实施方案中,治疗放射性同位素是^{165}Er、^{212}Bi,^{211}At,^{166}Ho,^{149}Pm,^{159}Gd,^{105}Rh,^{109}Pd,^{198}Au,^{199}Au,^{175}Yb,^{142}Pr,^{177}Lu,^{111}In,^{213}Bi,^{212}Pb,^{47}Sc,^{90}Y,^{117m}Sn,^{153}Sm,^{149}Tb,^{161}Tb,^{224}Ra,^{225}Ac,^{227}Th,^{223}Ra,^{77}As、^{131}I、^{64}Cu或^{67}Cu。

[0684] 在一些实施方案中,式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C、或表2或其衍生物、或表4的化合物在体外抑制SDF-1α与CXCR4结合,IC_{50}为50nM或更低。在一些实施方案中,化合物在体外抑制SDF-1α与CXCR4结合,IC_{50}为25nM或更低。在一些实施方案中,化合物在体外抑制SDF-1α与CXCR4结合,IC_{50}为10nM或更低。

[0685] 已经在超过23种类型的恶性肿瘤(包括脑癌、乳腺癌和前列腺癌)中观察到CXCR4过表达。此外,白血病、淋巴瘤和骨髓瘤具有显著的CXCR4表达。回顾性研究已表明,CXCR4表达与前列腺和黑素瘤患者的生存率降低有关。此外,CXCR4表达是急性和慢性髓样白血病、急性髓性白血病和多发性骨髓瘤的疾病复发的预后因素。SDF-1/CXCR4轴介导癌症生长、增强转移、募集基质细胞和免疫细胞支持恶性生长,并赋予化疗耐受性。放射性标记的CXCR4探针可以用于表达CXCR4的实体和血液恶性肿瘤的早期诊断。此类成像剂可以用于确认恶性肿瘤的诊断,或如果疾病是局部的,则指导局部消融治疗。此类配体还可以用于监测治疗反应,通过提供对已知过表达CXCR4的肿瘤的残留细胞含量的独立评估。[^{68}Ga]Ga-

Pentixafor已被Wester小组用于癌症成像和鉴定对腔内放射疗法的潜在反应物。

[0686] SDF-1/CXCR4轴的失调还介导许多炎性病症。在类风湿性关节炎(RA)中,SDF-1/CXCR4信号传导负责将活化T细胞促炎性迁移到炎症部位;具体地,患有RA的患者的滑膜显示存在CXCR4表达增加的T细胞。鉴于RA在发病率和死亡率方面给群体带来的负担,有大量研究致力于开发介导炎性反应的疗法,特别是在过去几年FDA批准的新的生物制剂。用于正电子发射断层成像术成像的放射性标记的CXCR4探针将能够诊断和预后类风湿性关节炎,并且还用于在临床试验中监测新兴的改善疾病的抗风湿药物的治疗。已经用PET成像使用[^{68}Ga]Ga-Pentixafor在具有炎性组分的疾病中检测到CXCR4表达,包括感染性骨病、肾移植后的并发症尿路感染、心肌梗死和缺血性中风。在未来,CXCR4成像可以在诊断和监测其他炎性疾病中发挥关键作用。

[0687] 在心脏病理学领域中,心脏血管壁的炎性疾病部分是由SDF-1/CXCR4轴失调介导的。在动脉粥样硬化的早期阶段,SDF-1/CXCR4轴将内皮祖细胞募集到外周血管损伤部位,从而开始斑块形成,尽管有一些抗动脉粥样硬化作用的证据。动脉粥样硬化斑块的特征在于存在缺氧,已表明缺氧会上调CXCR4的表达并影响细胞运输。最后,在动脉粥样硬化的兔模型中,[^{68}Ga]Ga-Pentixafor能够通过PET使动脉粥样硬化斑块可视化。在同一研究中,使用[^{68}Ga]Ga-Pentixafor在有动脉粥样硬化病史的患者中鉴定出动脉粥样硬化斑块。因此,靶向CXCR4的PET诊断剂作为诊断和获得动脉粥样硬化预后信息的替代方法可能是可行的。

[0688] 在一些实施方案中,以CXCR4的表达为特征的疾病或病症是白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。在一些实施方案中,以CXCR4的表达为特征的疾病或病症是血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,以CXCR4的表达为特征的疾病或病症是炎性疾病。在一些实施方案中,炎性疾病是动脉粥样硬化。

[0689] 在一些实施方案中,以CXCR4的表达为特征的疾病或病症是心血管疾病。

[0690] 在一些实施方案中,以CXCR4的表达为特征的疾病或病症是以CXCR4的过表达或CXCR4的异常表达为特征的疾病或病症。

[0691] 在一些实施方案中,表达CXCR4的癌症是血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,表达CXCR4的癌症是白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

[0692] 在某些实施方案中,式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物与放射性同位素缀合,用于对表达CXCR4的组织进行正电子发射断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT)成像或用于对炎性病症或疾病(例如,类风湿性关节炎或心血管疾病)进行成像,其中该化合物与作为正电子发射体或γ发射体的放射性同位素缀合。不受限制,发射正电子或伽马的放射性同位素可以是^{68}Ga、^{67}Ga、^{61}Cu,^{64}Cu,^{99m}Tc,^{110m}In,^{111}In,^{44}Sc,^{86}Y,^{89}Zr,^{90}Nb,^{18}F,^{131}I,^{123}I,^{124}I或^{72}As。

[0693] 当放射性同位素(例如X)是诊断放射性同位素时,公开了该化合物的某些实施方案用于制备用于成像的放射性标记的示踪剂的用途。还公开了对受试者的表达CXCR4的组织或炎性病症或疾病进行成像的方法,其中该方法包括:向受试者施用包含化合物的某些实施方案以及药学上可接受的赋形剂的组合物;以及对受试者进行成像,例如使用正电子发射断层成像术(PET)。当组织是患病组织(例如,表达CXCR4的癌症)时,然后可以选择CXCR4靶向治疗来治疗受试者。因此,公开了本发明的某些化合物在对受试者的表达CXCR4的癌症进行成像中的用途,其中R^X包含诊断或成像放射性同位素或与诊断或成像放射性同

位素络合。在一些实施方案中,受试者是人。

[0694] 鉴于CXCR4在癌症中广泛表达,已经大力推动开发靶向CXCR4的疗法。虽然CXCR4抑制剂已经在小鼠的肿瘤模型中显示出在治疗肿瘤和预防转移方面的功效,但是非常少药剂已经在临床试验中显示出功效。Plerixafor,也被称为AMD3100,最初开发用于HIV治疗,是迄今为止唯一获得FDA批准的CXCR4拮抗剂。AMD3100被给予淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者,以将造血干细胞动员到外周血中用于进行采集和自体移植,而不是作为直接治疗的方法。治疗表达CXCR4的癌症的临床需求尚未得到满足,其中许多癌症对当今可用的护理标准具有耐受性。

[0695] CXCR4阳性的癌症可能对腔内放射疗法敏感。在该应用中,靶向CXCR4的肽被放射性同位素(通常是β-或α-粒子发射体)放射性标记,以向病变部位递送高局部剂量的辐射。这些放射性发射通常造成DNA损伤,从而诱导细胞死亡。这种治疗方法已经在肿瘤学中运用,生长激素抑制素受体(用于神经内分泌肿瘤)和前列腺特异性膜抗原(用于转移性去势抵抗性前列腺癌)是两个实例。与外照射放射疗法不同,这种全身治疗即使在转移情况下也可以有效。治疗放射性同位素包括但不限于^{177}Lu、^{90}Y、^{225}Ac和^{64}Cu。

[0696] 关于心脏病理学,一项采用[^{90}Y]Y-或[^{177}Lu]Lu-Pentixather的腔内放射疗法的小的回顾性研究表明,具有先前鉴定的动脉粥样硬化斑块的患者的CXCR4表达和活性消退。因此,放射性核素疗法可以为炎性疾病(诸如动脉粥样硬化)提供一种新的治疗途径。

[0697] 在某些实施方案中,式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C的化合物与用于治疗(例如,癌症治疗)的放射性同位素缀合。这种包括放射性同位素诸如^{165}Er、^{212}Bi、^{211}At、^{166}Ho、^{149}Pm、^{159}Gd、^{105}Rh、^{109}Pd、^{198}Au、^{199}Au、^{175}Yb、^{142}Pr、^{177}Lu(β-发射体,$t_{2/1}$=6.65d)、^{111}In、^{213}Bi、^{212}Pb、^{47}Sc、^{90}Y(β-发射体,$t_{2/1}$=2.66d)、^{117m}Sn、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{224}Ra、^{225}Ac(α-发射体,$t_{2/1}$=9.95d)、^{227}Th、^{223}Ra、^{77}As、^{131}I、^{64}Cu或^{67}Cu。

[0698] 当放射性同位素(例如X)是治疗放射性同位素时,公开了化合物(或其药物组合物)的某些实施方案用于治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症的用途。因此,提供了化合物在制备用于治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症的药物中的用途。还提供了一种治疗受试者的以CXCR4的表达为特征的疾病或病症的方法,其中该方法包括:向受试者施用包含式A、A-I、A-II、A-III、A-IV、B或C或其盐或溶剂化物的化合物以及药学上可接受的赋形剂的组合物。例如但不限于,疾病可以是表达CXCR4的癌症(例如,非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、肾上腺皮质癌、肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、结肠直肠癌)。因此,公开了本发明的某些化合物用于治疗受试者的表达CXCR4的癌症的用途,其中R^X包含治疗放射性同位素或与治疗放射性同位素络合。在一些实施方案中,受试者是人。

[0699] 制备方法

[0700] 本文所呈现的化合物并入有肽,所述肽可以通过本领域建立的各种方法中的任一种方法合成。这种方法包括但不限于使用采用9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)和/或叔丁氧基羰基(Boc)化学反应的方法的液相以及固相肽合成,和/或其他合成方法。

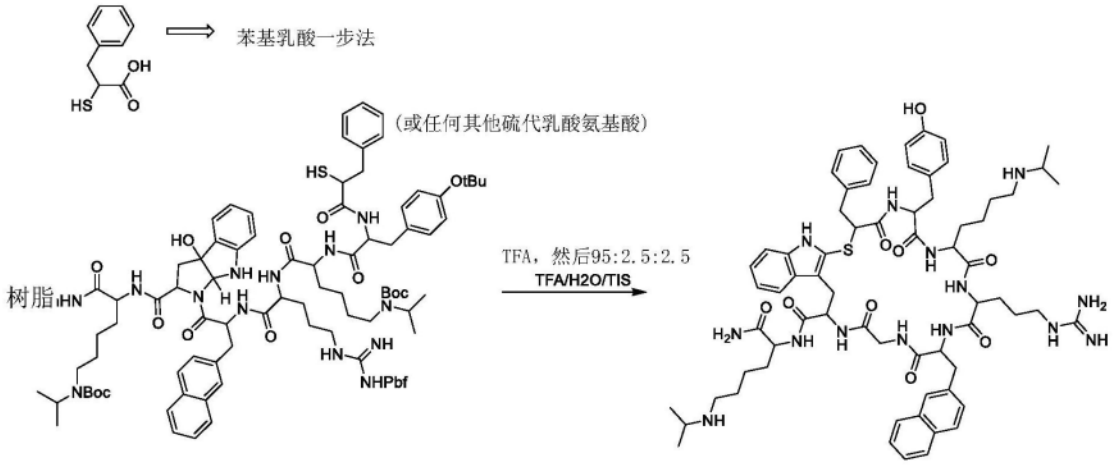
[0701] 固相肽合成方法和技术在本领域中是得到公认的。例如,肽可以通过一次一个地顺序并入所关注的氨基酸残基来合成。在此类方法中,肽合成通常是通过将所关注的肽的C端氨基酸附接到合适的树脂来启动的。在此之前,氨基酸的反应性侧链和α氨基被合适的保护基团保护而不发生反应,只允许α羧基与固相载体上的官能团(如胺基、羟基或烷基卤化

物)反应。在将C端氨基酸与载体偶联后,选择性地去除氨基酸的侧链上的保护基团和/或α氨基,从而允许偶联下一个所关注的氨基酸。重复该过程直到完全合成所需的肽,此时可以将肽脱保护并从载体中切割并纯化。用于固相肽合成的仪器的非限制性实例是Aapptec Endeavor 90肽合成仪。

[0702] 为了允许另外的氨基酸的偶联,可以从固相载体上的氨基酸中去除Fmoc保护基团,例如在温和碱性条件下,如DMF中的哌啶(20-50%v/v)。待添加的氨基酸也必须已被激活用于偶联(例如在α甲酸酯处)。激活试剂的非限制性实例包含但不限于2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸酯(HBTU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸酯(TBTU)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸酯(HATU)、苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)六氟磷酸鏻(BOP)、苯并三唑-1-基-氧基-三(吡咯烷基)六氟磷酸鏻(PyBOP)。通过使用三唑(如1-羟基-苯并三唑(HOBt)和1-羟基-7-氮杂-苯并三唑(HOAt))使外消旋化最小化。偶联可以在存在合适的碱(如N,N-二异丙基乙胺(DIPEA/DIEA)等)的情况下进行。对于长肽或如果需要的话,可以使用肽合成和连接。

[0703] 除了形成典型的肽键以伸长肽外,肽还可以通过附接到侧链官能团(例如羧酸基团或氨基)(或为:侧链到侧链;或为侧链到主链氨基或甲酸酯)以支链方式伸长。与氨基酸侧链的偶联可以通过任何已知的方法进行,并且可以在树脂上或树脂外进行。非限制性实例包括:在含有羧酸的氨基酸侧链(例如,Asp、D-Asp、Glu、D-Glu、Aad等)和含有氨基的氨基酸侧链(例如,Lys、D-Lys、Orn、D-Orn、Dab、D-Dab、Dap、D-Dap等)或肽N末端之间形成酰胺;在含有氨基的氨基酸侧链(例如,Lys、D-Lys、Orn、D-Orn、Dab、D-Dab、Dap、D-Dap等)和含有羧基的氨基酸侧链(例如,Asp、D-Asp、Glu、D-Glu等)或肽C末端之间形成酰胺;以及在含有叠氮基团的氨基酸侧链(例如,Lys(N_3)、D-Lys(N_3)等)和炔基团(例如,Pra、D-Pra等)之间通过点击化学形成1,2,3-三唑。在酰胺键形成之前,必须选择性地去除适当的官能团上的保护基团,而炔烃与叠氮基团之间通过点击反应形成1,2,3-三唑的反应不需要选择性脱保护。选择性可去除的保护基团的非限制性实例包含2-苯基异丙酯(O-2-PhiPr)(例如在Asp/Glu上)以及4-甲基三苯甲基(Mtt)、烯丙氧基羰基(alloc)、1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基(Dde)和1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基(ivDde)(例如,在Lys/Orn/Dab/Dap上)。O-2-PhiPr和Mtt保护基团可以在弱酸性条件(如DCM中的2.5%三氟乙酸(TFA))下选择性地脱保护。Alloc保护基团可以使用DCM中的四(三苯基膦)钯(0)和苯基硅烷选择性地脱保护。Dde和ivDde保护基团可以使用DMF中的2-5%的肼选择性地脱保护。然后,例如通过使用上文所描述的偶联反应条件,可以偶联Asp/Glu(L-形式或D-形式)和Lys/Orn/Dab/Dap(L-形式或D形式)的脱保护的侧链。

[0704] 式A、A-I、A-II、A-III和A-IV化合物可以通过使用上文所讨论的技术(在实施例中描述了示例性反应条件)将肽N末端连接到侧链羧酸酯(肽中的残基7处)来环化。式B化合物可以使用环内氨基羧乙基硫色氨酸钌合反应或异吲哚钌合反应(被称为FlICk[21])以连接肽中残基1和7的侧链(在实施例中描述了示例性反应条件)来环化;所得异吲哚具有固有的荧光特性成像。式C化合物可以类似地在肽中的残基1处使用硫代乳酸氨基酸来环化,例如,如以下方案所示的:

[0705] 

[0706] 肽主链酰胺可以被N-甲基化(即,α氨基甲基化)。这可以通过在肽合成期间直接使用Fmoc-N-甲基化氨基酸来实现。可替代地,可以在Mitsunobu条件下进行N-甲基化。首先,使用4-硝基苯磺酰氯(Ns-Cl)和2,4,6-三甲基吡啶(可力丁)于NMP中的溶液保护游离伯胺基。N-甲基化可以在三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)和甲醇的存在下实现。随后,可以使用NMP中的巯基乙醇和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)进行N-脱保护。为了将受保护的氨基酸与N-甲基化的α氨基偶联,可以使用HATU、HOAt和DIEA。

[0707] 硫醚(-S-)键(例如L^1的)的形成可以在固相或在溶液相中实现。例如,硫醚(-S-)键的形成可以通过在碱(诸如,N,N-二异丙基乙胺等)的存在下在适当的溶剂(诸如,N,N-二甲基甲酰胺等)中在含有硫醇的化合物(诸如,半胱氨酸侧链上的硫醇基团)和卤代烷(诸如,3-(Fmoc-氨基)丙基溴化物等)之间进行偶联来实现。如果反应在溶液相中进行,则使用的反应物优选地为当量摩尔比(1比1),并且期望的产物可以通过快速柱色谱法或高效液相色谱法(HPLC)纯化。如果反应在固相上进行,则意味着一种反应物已经附接到固相,那么另一种反应物通常会以过量使用(≥3当量的附接到固相的反应物)。反应后,可以通过使用溶剂的组合(例如,N,N-二甲基甲酰胺、甲醇和二氯甲烷)顺序地洗涤固相(树脂)来去除过量的未反应的反应物和试剂。

[0708] 硫醇基团与马来酰亚胺基团之间的键(例如L^1的)的形成可以使用上文所描述的用于形成硫醚(-S-)键的条件进行,只需用含马来酰亚胺的化合物替代烷基卤化物即可。类似地,此反应可以在固相或溶液相中进行。如果反应在溶液相中进行,则使用的反应物优选地为当量摩尔比(1比1),并且期望的产物可以通过快速柱色谱法或高效液相色谱法(HPLC)纯化。如果反应在固相上进行,则意味着一种反应物已经附接到固相,那么另一种反应物通常会以过量使用(≥3当量的附接到固相的反应物)。反应后,可以通过使用溶剂的组合(例如,N,N-二甲基甲酰胺、甲醇和二氯甲烷)顺序地洗涤固相(树脂)来去除过量的未反应的反应物和试剂。

[0709] 非肽部分(例如,放射性标记基团、白蛋白结合基团和/或接头)可以与肽N末端偶联,同时将肽附接到固体载体。当非肽部分包括激活的甲酸酯(以及保护基团(如果必要的话))从而可以在树脂上进行偶联时,这很容易。例如但不限于双官能螯合剂(如1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)三(叔丁酯))可以在存在N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)的情况下激活以与肽偶联。可替代地,非肽部分可以在液相或固相条件下通过铜催化的点击反应并入到化合物中。铜催化的点击反应在本领域

中是得到公认的。例如,2-叠氮乙酸首先被NHS和DCC激活,并且与肽偶联。然后,在存在Cu^{2+}和抗坏血酸钠的情况下,在水和有机溶剂(如乙腈(ACN)和DMF等)中可以将含炔烃的非肽部分点击成含叠氮化物的肽。非肽部分也可以在溶液相中添加,这是常规进行的。

[0710] 螯合剂的合成是众所周知的,并且许多螯合剂是可商购的(例如,来自Sigma-Aldrich™/Milipore Sigma™等)。将放射性金属与螯合剂缀合的方案也是众所周知的(例如,参见下文实施例1)。硅-氟-受体部分的合成可以按照先前报道的程序实现(例如,Bernard-Gauthier等人Biomed Res Int.2014年2014:454503;Kostikov等人Nature Protocols 2012年7:1956-1963;Kostikov等人Bioconjug Chem.2012年18:23:106-114;其中每一篇文献以全文引用的方式并入)。放射性同位素取代的芳基的合成或获取同样容易。

[0711] 化合物上的$R^{13}R^{14}BF_3$组分的合成可以按照先前报道的程序实现(例如:Liu等人Angew Chem Int Ed 2014年53:11876-11880;Liu等人J Nucl Med 2015年55:1499-1505;Liu等人Nat Protoc 2015年10:1423-1432;Kuo等人,J Nucl Med 2019年60:1160-1166;其中每一篇文献以全文引用的方式并入)。通常,含BF_3的基序可以通过点击化学,通过在含BF_3的叠氮基(或炔基)与接头上的炔基(或叠氮基)之间形成1,2,3-三唑环,或通过在含BF_3的甲酸酯与接头上的氨基之间形成酰胺键与接头偶联。为了制备含BF_3的叠氮化物、炔烃或甲酸酯,首先制备含硼酸酯的叠氮化物、炔或甲酸酯,随后在HCl、DMF和KHF_2的混合物中将硼酸酯转化为BF_3。对于烷基BF_3,含硼酸酯的叠氮化物、炔烃或甲酸酯的可以通过将含硼酸酯的烷基卤化物(如碘甲基硼酸频哪醇酯)与含胺的叠氮化物、炔烃或甲酸酯(如N,N-二甲基炔丙基胺)偶联来制备。对于芳基BF_3,硼酸酯可以通过使用芳基卤化物(碘或溴)和双(频哪醇)二硼的铃木偶联(Suzuki coupling)制备。

[0712] 通过^{18}F-^{19}F同位素交换反应对含BF_3的化合物进行18F-氟化可以按照先前公开的程序实现(Liu等人《自然实验手册》2015 10:1423-1432,所述文献通过全文引用的方式并入)。通常,将约100nmol的含BF_3的化合物溶解在15μl的哒嗪-HCl缓冲液(pH=2.0-2.5,1M)、15μl的DMF和1μl的7.5mM KHF_2水溶液的混合物中。将^{18}F-氟化物溶液(于盐水中,60μl)添加到反应混合物中,并且将所得溶液在80℃下加热20分钟。在反应结束时,可以通过固相萃取或通过使用水和乙腈的混合物作为流动相的反相高效液相色谱法(HPLC)纯化期望的产物。

[0713] 当肽在固相载体上完全合成时,可以使用合适的试剂(如TFA、三异丙基硅烷(TIS)和水)从固相载体中切割期望的肽。同时去除侧链保护基团,如Boc、五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、三苯甲基(Trt)和叔丁基(tBu)(即脱保护)。粗肽可以通过添加冷醚随后离心从溶液中沉淀和收集。肽的纯化和表征可以通过标准分离技术进行,如基于肽的大小、电荷和极性的高效液相色谱法(HPLC)。经纯化的肽的同一性可以通过质谱法或其它类似方法证实。

[0714] 将在合成和评价具体化合物的以下实施例中进一步说明本发明。

[0715] 实施例

[0716] 化学合成

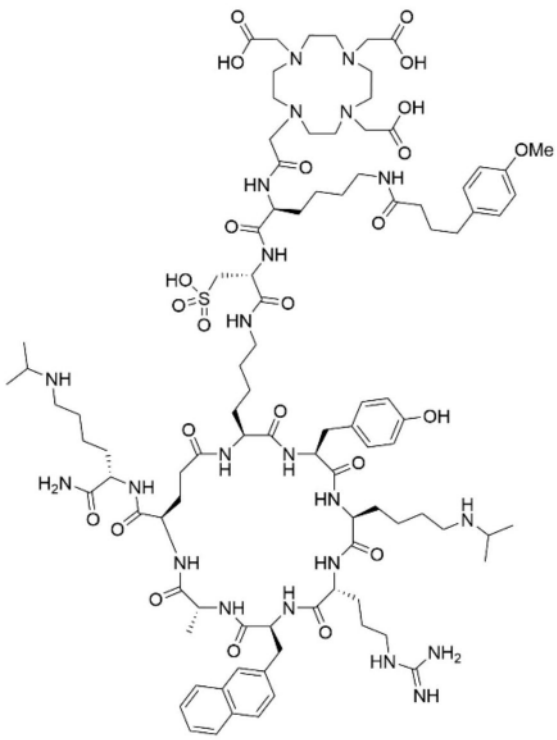
[0717] 实验:

[0718] 除非另有说明,否则试剂和溶剂均购自商业来源且无需进一步纯化即可使用。在Liberty Blue自动微波肽合成(CEM Corporations)或PurePep Chorus GT(Gyros Protein

Technologies)上合成肽。高效液相色谱(HPLC)在以下设备上进行:(1)配备有1200型四元泵、1200型UV吸光度检测器和Bioscan NaI闪烁检测器的Agilent 1260infinity系统,(2)Agilent1100HPLC系统或(3)配备有1260型Infinity II制备型二元泵、1260型Infinity可变波长检测器(设置为220nm)和1290Infinity II制备型开放式级分收集器的Agilent 1260Infinity II制备型系统。用于合成的HPLC柱是购自Phenomenex的半制备型柱(Agilent Eclipse XDB-C18,5μm,9.4x250mm)或制备型柱(Gemini,NX-C18,5μm,110 Å,50x30 mm)。使用具有ESI离子源或Waters 2695分离模块的AB SCIEX 4000QTRAP质谱仪系统或Waters-Micromass ZQ质谱仪系统进行质量分析。

[0719] BL34L6的合成

[0720]

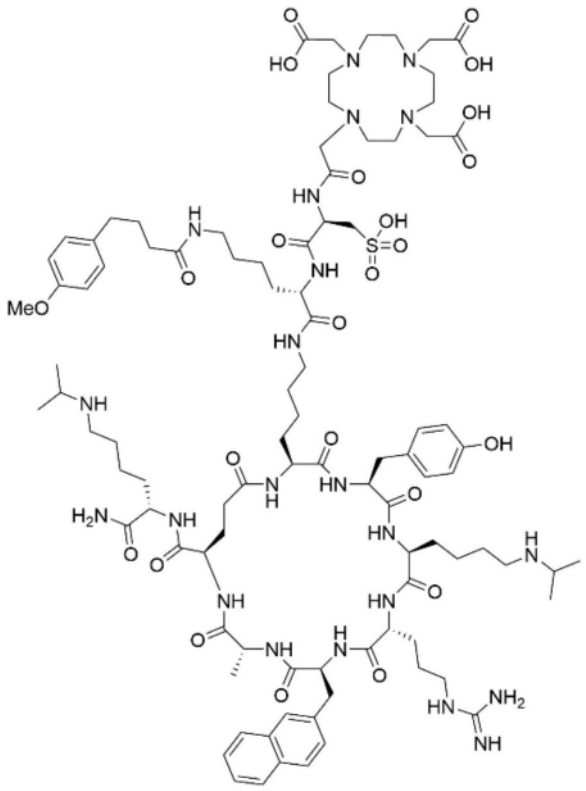


BL34L6

[0721] 在0.1mmol规模下,将Rink Amide Protide树脂用20%哌啶-DMF(3mL)在90℃(1min)下脱保护,然后用DMF(3mL x3)洗涤。然后,在90℃(4min)下使用DMF中的1M DIC/1M Oxyma(1mL/0.5mL)偶联Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M),随后如上所述的,进行Fmoc-脱保护。以类似的方式连续地偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(x2)、Fmoc-2-Nal-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH(x2)和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。用$Pd(PPh_3)_4$/苯基硅烷(0.25/15当量)去除-OAll(烯丙氧基)基团(35℃,6min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)在75℃下进行环化(12min,x3)。用DMF中的2%肼(3mL,室温,5min,x5)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-磺基丙氨酸和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。使用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行DOTA(4当量)偶联继续合成,随后进行ivDde脱保护,并用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行4-(4-甲氧基苯基)丁酸偶联。在35℃下用TFA/TIPs/H_2O/苯酚(90/2.5/2.5/5%)从树脂中切割肽持续3h。将粗肽在冷二乙醚中沉淀,用醚(x2)洗涤并在H_2O/MeCN混合物中冻干。将粗肽用半制备型HPLC柱使用溶剂A:H_2O/0.1% TFA和B:MeCN/0.1% TFA(4.5mL/min)(20min内31% B,t_R=7.189min)纯化。将样品冻干成白色固体。计算质量($M+H^+$):2026.08m/

z;发现(M+3H$^+$)/3:676.21m/z.

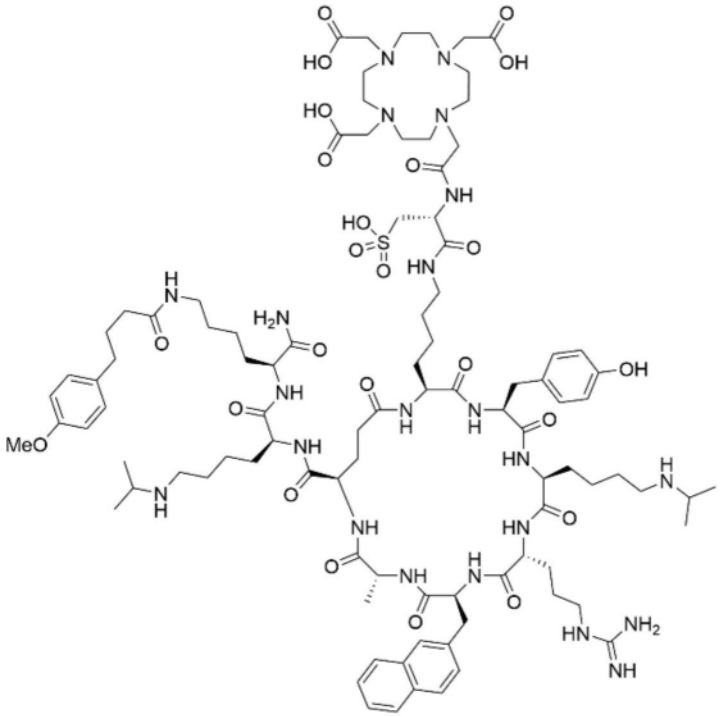
[0722] BL34L7的合成

[0723] 

BL34L7

[0724] 在0.1mmol规模下,将Rink Amide Protide树脂用20%哌啶-DMF(3mL)在90℃(1min)下脱保护,然后用DMF(3mL x3)洗涤。然后,在90℃(4min)下使用DMF中的1M DIC/1M Oxyma(1mL/0.5mL)偶联Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M),随后如上所述的,进行Fmoc-脱保护。以类似的方式连续地偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(x2)、Fmoc-2-Nal-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH(x2)和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。用Pd(PPh$_3$)$_4$/苯基硅烷(0.25/15当量)去除-OAll基团(35℃,6min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)在75℃下进行环化(12min,x3)。用DMF中的2%肼(3mL,室温,5min,x5)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-Lys(ivDde)-OH和Fmoc磺基丙氨酸。使用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行DOTA(4当量)偶联继续合成,随后进行ivDde脱保护,并用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行4-(4-甲氧基苯基)丁酸偶联。在35℃下用TFA/TIPs/H_2O/苯酚(90/2.5/2.5/5%)从树脂中切割肽持续3h。将粗肽在冷二乙醚中沉淀,用醚(x2)洗涤并在H_2O/ACN混合物中冻干。将粗肽用半制备型HPLC柱使用溶剂A:H_2O/0.1% TFA和B:MeCN/0.1% TFA(4.5mL/min)(20min内31% B,t_R=6.796min)纯化。将样品冻干成白色固体。计算质量(M+H$^+$):2026.08m/z;发现(M+3H)$^{3+}$/3:676.21m/z。

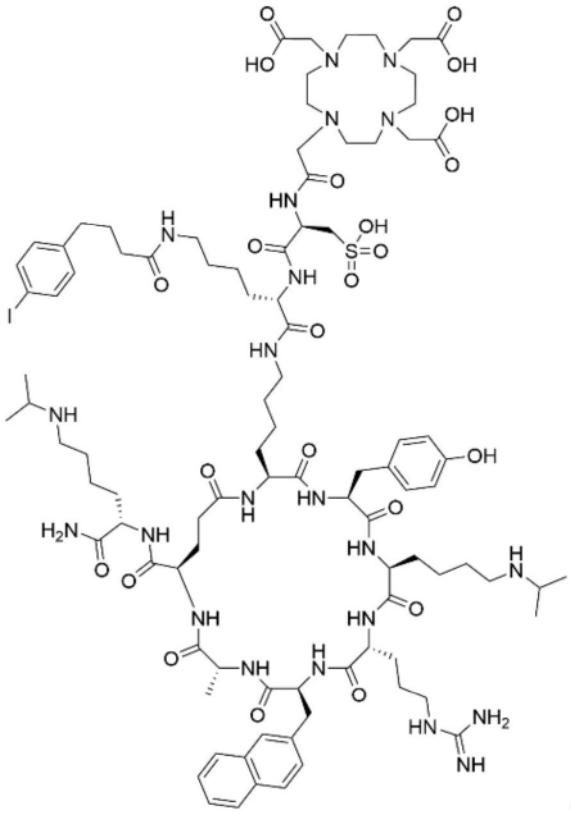
[0725] BL34L8的合成

[0726] 

BL34L8

[0727] 在0.1mmol规模下,将Rink Amide Protide树脂用20％哌啶-DMF(3mL)在90℃(1min)下脱保护,然后用DMF(3mL x3)洗涤。然后,在75℃(12min)下使用HATU/HOAt/DIPEA(5/5/10当量)偶联Fmoc-Lys(Mtt)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M)两次。将树脂在90℃下用20％哌啶-DMF(3mL)脱保护(1min),然后用DMF(3mL x3)洗涤。然后,在90℃(4min)下使用DMF中的1M DIC/1M Oxyma(1mL/0.5mL)偶联Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M),随后如上所述的,进行Fmoc-脱保护。以类似的方式连续地偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(x2)、Fmoc-2-Nal-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH(x2)和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。用$Pd(PPh_3)_4$/苯基硅烷(0.25/15当量)去除-OAll基团(35℃,6min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)在75℃下进行环化(12min,x3)。用DMF中的2％肼(3mL,室温,5min,x5)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-磺基丙氨酸。在Fmoc-脱保护后,使用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)偶联DOTA(4当量)。此后,用DCM中的2％TFA(4mL,室温,2min,x8)去除Mtt保护基,用DCM(3mL x 5)和DMF(4mL x 5)洗涤。用DMF中的10％ DIPEA(5mL,5min,两次)中和树脂,然后偶联4-(4-甲氧基苯基)丁酸。在35℃下用TFA/TIPs/H_2O/苯酚(90/2.5/2.5/5％)从树脂中切割肽持续3h。将粗肽在冷二乙醚中沉淀,用醚(x2)洗涤并在H_2O/MeCN混合物中冻干。将粗肽用半制备型HPLC柱使用溶剂A:H_2O/0.1％ TFA和B:MeCN/0.1％ TFA(4.5mL/min)(20min内31％B,t_R＝5.827min)纯化。计算质量(M+H^+):2026.08m/z;发现(M+3H)$^{3+}$/3:676.41m/z。

[0728] BL34L11的合成

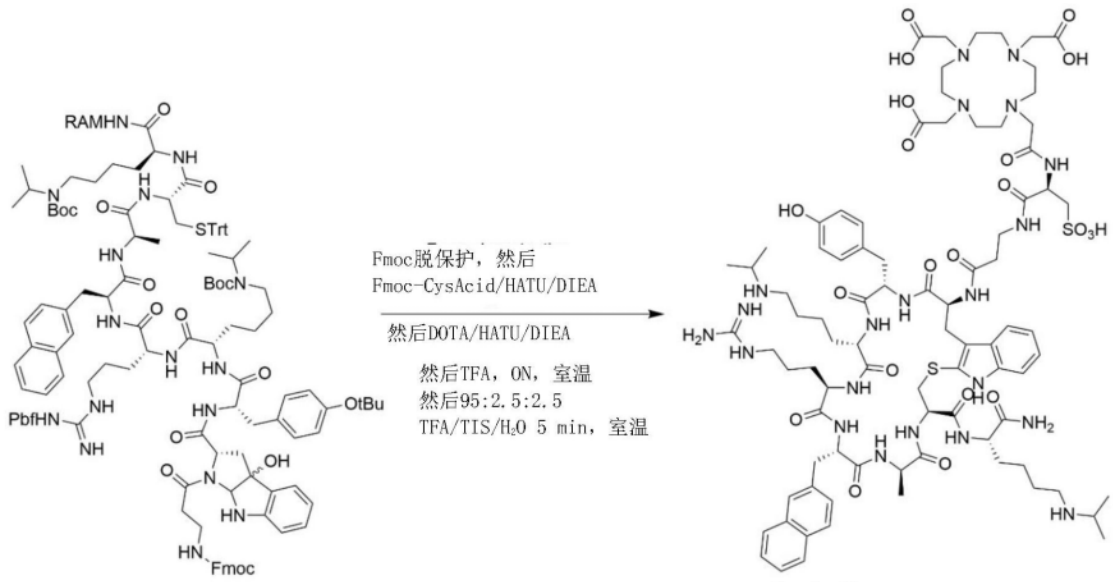
[0729] 

BL34L11

[0730] 在0.1mmol规模下,将Rink Amide Protide树脂用20％哌啶-DMF(3mL)在90℃(1min)下脱保护,然后用DMF(3mL x 3)洗涤。然后,在90℃(4min)下使用DMF中的1M DIC/1M Oxyma(1mL/0.5mL)偶联Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M),随后如上所述的,进行Fmoc-脱保护。以类似的方式连续地偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(x2)、Fmoc-2-Nal-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH(x2)和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。用$Pd(PPh_3)_4$/苯基硅烷(0.25/15当量)去除-OAll基团(35℃,6min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)在75℃下进行环化(12min,x3)。用DMF中的2％肼(3mL,室温,5min,x5)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-Lys(ivDde)-OH和Fmoc磺基丙氨酸。使用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行DOTA(4当量)偶联继续合成,随后进行ivDde脱保护,并用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行4-(4-碘苯基)丁酸偶联。在35℃下用TFA/TIPs/H_2O/苯酚(90/2.5/2.5/5％)从树脂中切割肽持续3h。将粗肽在冷二乙醚中沉淀,用醚(x2)洗涤并在H_2O/MeCN混合物中冻干。将粗肽用制备型HPLC使用溶剂A:H_2O/0.1％ TFA和B:MeCN/0.1％ TFA(30mL/min)(15min内31％ B,t_R=8.617min)纯化。将样品冻干成白色固体。计算质量$(M+H^+)$:2121.96m/z;发现$(M+2H)^{2+}/2$:1061.98m/z。

[0731] 化合物A的合成

[0732]



MT16-145-L-Hpi **化合物 A**

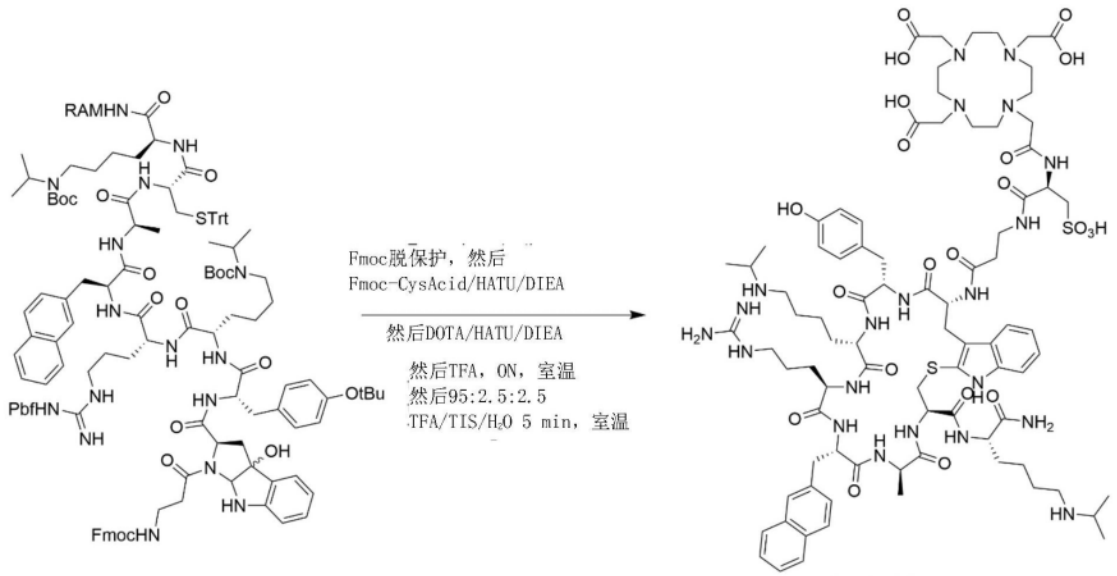
[0733] MT16-145-L-Hpi的合成:将MBHA Rink Amide(0.04mmol)树脂溶解在3mL DMF中,通过鼓入N_2混合20min,然后排干。将树脂重悬浮在3mL20％哌啶-DMF中,并通过在50℃下鼓入N_2混合1min,排出溶液,并用新鲜的3mL份的DMF重复该过程。用3mL份的DMF洗涤树脂三次(通过鼓入N_2混合,然后排干。)将树脂重悬浮在3mL DMF中,该DMF含有Fmoc-Xaa-OH(100mM)、HCTU(100mM)、N-甲基-吗啉(200mM)以及初始树脂负载量至少7.5当量的氨基酸和偶联剂。将悬浮在偶联溶液中的树脂通过鼓入N_2在50℃下混合5min。例外情况如下:将Fmoc-aza-Xaa-OH二肽通过鼓入N_2在50℃下混合50min。将Fmoc-Hpi-OH在室温下通过鼓入N_2混合1h。用3mL份的DMF(x3)洗涤树脂(通过N_2鼓泡混合,然后排干。)在最后偶联之后,然后用3mL份的DCM(x4)洗涤树脂(通过N_2鼓泡混合,然后排干。)然后将树脂通过用N_2冲洗干燥20min。在合成仪上手动将树脂悬浮在5mL DMF中,用N_2鼓泡混合20min,在合成仪上Fmoc脱保护,然后用DMF(x3)洗涤。将74.1mg Fmoc-β-Ala-OH、102.2mg COMU、0.12mL DIEA在1mL DMF的溶液添加到反应容器中,鼓泡约1-1.5h。每小时制备新鲜的偶联溶液。重复该过程三次,总反应时间为5.5h。在最后一轮偶联之后,用DCM(x4)洗涤树脂并在肽合成仪上干燥20min。在合成仪上手动将树脂结合的直链肽悬浮在5mL DMF中,并用N_2鼓泡混合20min。通过用20％哌啶-DMF(3mL)处理进行Fmoc脱保护,通过N_2鼓泡混合。用DMF(x3)洗涤树脂。在合成仪上与1:2:2Ac_2O/EtOAc/可力丁(5mL)一起孵育30min,然后用DMF(x3)洗涤,然后用DCM(x4)洗涤,然后干燥20min。在圆底烧瓶中将干燥的树脂与2mL TFA一起搅拌过夜。在早晨,添加50μL TIS和50μL H_2O,直至亮黄色消失。将TFA过滤到15mL falcon管中,用Et_2O(x3)研磨,使沉淀物在空气中干燥并溶解在H_2O/MeCN 0.1％ FA中,并通过HPLC在C18上纯化,使用0.1％ FA H_2O/MeCN在50x21 mm柱上进行梯度洗脱。收集纯级分,冷冻并冻干。使用溶剂A:H_2O/0.1％ FA和B:MeCN/0.1％ FA用Agilent Eclipse XDDC18 C18柱(9.4x250 mm)再注射纯肽,首先用95％H_2O至65％ H_2O(含0.1％ FA)洗脱0-32min,然后用65％-0％ H_2O(含0.1％ FA)洗脱32-35min,流速2mL/min。(t_R＝23.362min)。LRMS-ESI(m/z):$C_{68}H_{98}N_{16}O_{11}S(M+2H)^{2+}/2$计算673.4m/z观测673.7m/z.

[0734] 化合物A的合成:从MT16-145-L-Hpi合成开始,在附接Fmoc-β-Ala-OH之后,通过用20％哌啶-DMF(3mL)处理,将Fmoc脱保护,通过N_2鼓泡混合。用DMF(x3)洗涤树脂。偶联Fmoc-

磺基丙氨酸,然后在室温下使用DMF中的HATU和DIEA(使用4/4/8当量)偶联DOTA。在圆底烧瓶中将干燥的树脂与2mL TFA一起搅拌过夜。在早晨,添加50μL TIS和50μL H_2O,直至亮黄色消失。将TFA过滤到15mL falcon管中,用Et_2O(x3)研磨,并使沉淀物在空气中干燥。

[0735] 化合物B的合成

[0736]



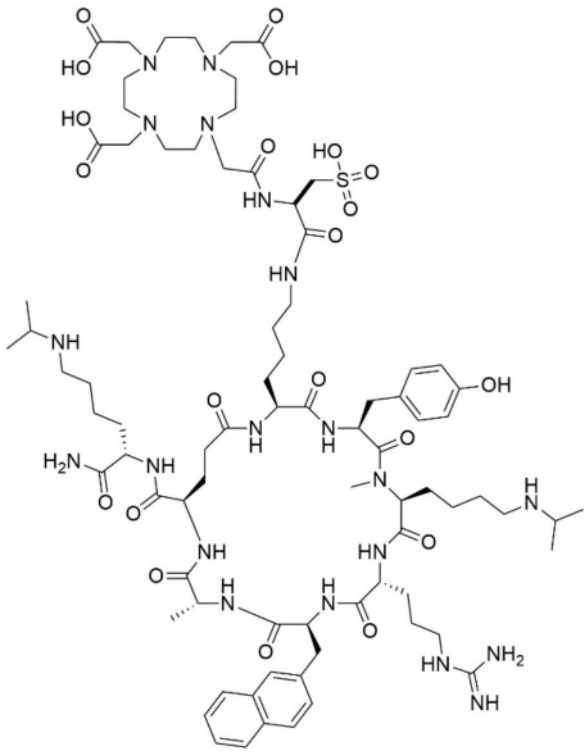
MT16-133-D-Hpi **化合物 B**

[0737] MT16-145-D-Hpi的合成:从MT16-145-L-Hpi合成开始,替代Fmoc-L-Hpi,将Fmoc-D-Hpi-OH通过N_2鼓泡在室温下混合1小时。用3mL份的DMF(x3)洗涤树脂(通过N_2鼓泡混合,然后排干。)在最后偶联之后,然后用3mL份的DCM(x4)洗涤树脂(通过N_2鼓泡混合,然后排干。)将树脂通过用N_2冲洗干燥20min。在合成仪上手动将树脂悬浮在5mL DMF中,用N_2鼓泡混合20min。在合成仪上Fmoc脱保护,然后用DMF(x3)洗涤。将1mL DMF中的74.1mg Fmoc-β-Ala-OH、102.2mg COMU、0.12mL DIEA添加到反应容器中,鼓泡约1-1.5h。每小时制备新鲜的偶联溶液。重复x3,总反应时间为5.5h。在最后一轮偶联之后,用DCM(x4)洗涤树脂并在肽合成仪上干燥20min。在合成仪上手动将树脂结合的直链肽悬浮在5mL DMF中,并用N_2鼓泡混合20min。通过用20%哌啶-DMF(3mL)处理进行Fmoc脱保护,通过N_2鼓泡混合。用DMF(x3)洗涤树脂。在合成仪上与1:2:2Ac_2O/EtOAc/可力丁(5mL)一起孵育30min,然后用DMF(x3)洗涤,然后用DCM(x4)洗涤,然后干燥20min。在圆底烧瓶中将干燥的树脂与2mL TFA一起搅拌过夜。在早晨,添加50μL TIS和50μL H_2O,直至亮黄色消失。将TFA过滤到15mL falcon管中,用Et_2O(x3)研磨,使沉淀物在空气中干燥并溶解在H_2O/MeCN 0.1% FA中,并通过HPLC在C18上纯化,使用0.1% FA H_2O/MeCN在50x21 mm柱上进行梯度洗脱。收集纯级分,冷冻并冻干。使用溶剂A:H_2O/0.1% FA和B:MeCN/0.1% FA用Agilent Eclipse XDDC18 C18柱(9.4x250 mm)再注射纯肽,首先用95% H_2O至65% H_2O(含0.1% FA)洗脱0-32min,然后用65%-0% H_2O(含0.1% FA)洗脱32-35min,流速2mL/min。(t_R=24.171min)。LRMS-ESI(m/z):$C_{68}H_{98}N_{16}O_{11}S(M+2H)^{2+}$/2计算673.4m/z观测673.6m/z.

[0738] 化合物B的合成:从MT16-145-D-Hpi合成开始,在附接Fmoc-β-Ala-OH之后,通过用20%哌啶-DMF(3mL)处理,将Fmoc脱保护,通过N_2鼓泡混合。用DMF(x3)洗涤树脂。偶联Fmoc-磺基丙氨酸,然后在室温下使用DMF中的HATU和DIEA(使用4/4/8当量)偶联DOTA。在圆底烧瓶中将干燥的树脂与2mL TFA一起搅拌过夜。在早晨,添加50μL TIS和50μL H_2O,直至亮黄

色消失。将TFA过滤到15mL falcon管中,用Et_2O(x3)研磨,使沉淀物在空气中干燥。

[0739] BL34N1的合成

[0740] 

BL34N1

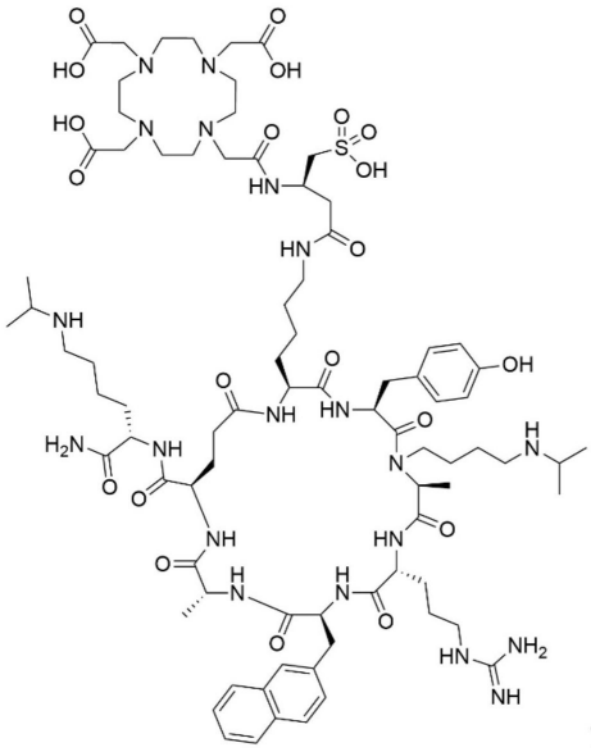
[0741] 在0.2mmol规模下,将Fmoc-Rink Amide MBHA树脂(Iris GMBH,0.08mmol/g)用DMF中的20%v/v哌啶在室温下脱保护30min两次,并用3mL DMF洗涤7次。然后使用DMF中的4/8/4当量的Fmoc-AA-OH/DIC/Oxyma将Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH与树脂缀合1h。在每次脱保护之后,用3mL DMF洗涤树脂7次。用DMF中的20%v/v哌啶去除Fmoc基团25min。按照类似的程序,依次将Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala(x2)、Fmoc-2-NaI-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)和Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH与肽基树脂偶联。

[0742] 将树脂(0.15mmol)用CH_2Cl_2(0.1M)中的邻-硝基苯磺酰氯(3当量)和2,4,6-可力丁(5当量)在室温下处理2h。在洗涤树脂(CH_2Cl_2 x3,DMF x3和THF x3)之后,在0℃下向N-Ns-保护的树脂在无水THF(0.1M)的悬浮液中添加MeOH(5当量)、PPh_3(5当量)和偶氮二甲酸二乙酯(5当量)。将混合物在室温下摇动2h,随后洗涤树脂(THF x3和$CHCl_3$ x3)。将N-甲基化的树脂用DBU(5当量)和2-巯基乙醇(10当量)在室温下处理1.5h,得到在N末端具有N-甲基氨基酸的受保护的肽树脂。为了将Fmoc氨基酸与N-甲基氨基酸偶联,采用HATU和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)。通过用20%(v/v)哌啶-DMF处理20min,将Fmoc基团脱保护。在这种情况下,它将是Fmoc-Tyr(tBu)-OH。使用DMF中的4/8/4当量的Fmoc-AA-OH/DIC/Oxyma依次将Fmoc-Lys(ivDde)-OH(x2)与肽基树脂偶联,并摇动1h。使用DCM(6mL)中的$Pd(PPh_3)_4$(30mg)/苯基硅烷(450μL)去除D-Glu上的-OAll保护基(4x 25min,在室温下)。然后去除Lys(ivDde)上的N^a-Fmoc,并使用DMF中的DIC/HOBt进行环化(2x 2h,在室温下)。在环化后,通过添加3mL DMF中的2% N_2H_4去除ivDde基团10分钟,4个循环。偶联Fmoc-磺基丙氨酸,然后在室温下使用DMF中的HATU和DIEA(使用4/4/8当量)偶联$DOTA(tBu)_3$。通过在室温下用92.5/2.5/2.5TFA/TIS/H_2O混合溶液处理5h,将肽脱保护并同时从树脂中切割。在过滤之后,真空去除TFA,并通过添加冷二乙醚沉淀肽。将粗肽通过半制备型HPLC使用半制备型柱纯化,首先用

H_2O中的5% MeCN(含0.1% TFA)洗脱0-7min,然后5%-35% MeCN洗脱7-8min,然后35%-100% MeCN洗脱8-9min,流速15mL/min(t_R=5.167min)。$C_{80}H_{126}N_{20}O_{21}S$计算质量:$[M+2H]^{2+}$/2:868.5m/z;发现$[M+2H]^{2+}$/2:869.0m/z。

[0743] BL34P1的合成

[0744]



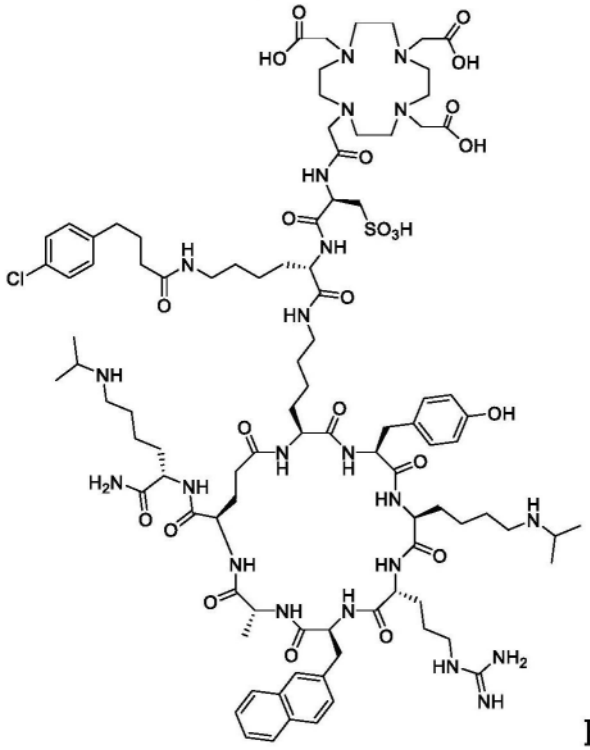
BL34P1

[0745] 从BL34N1合成开始,在0.05mmol规模下去除Fmoc-D-Arg-OH的Fmoc基团后,在室温下使用DMF中的4/8/4当量的Fmoc-D-Ala-OH/DIC/Oxyma将树脂偶联1h两次。在偶联Fmoc-D-Ala-OH之后,用DMF中的20%v/v哌啶去除Fmoc基团25min,将树脂洗涤七次,然后在室温下用CH_2Cl_2(0.1M)中的邻-硝基苯磺酰氯(3当量)和2,4,6-可力丁(5当量)处理2h。在洗涤树脂(CH_2Cl_2 x3,DMF x3和THF x3)之后,在0℃下向N-Ns-保护的树脂在无水THF(0.1M)的悬浮液中添加tBu-(4-羟基丁基)(异丙基)氨基甲酸酯(5当量)、PPh_3(5当量)和偶氮二甲酸二乙酯(5当量)。将混合物在室温下摇动2h,随后洗涤树脂(THF×3和$CHCl_3$×3)。该循环重复三次以完成烷基化。将N-烷基化的树脂用DBU(5当量)和2-巯基乙醇(10当量)在室温下处理1.5h,得到在N末端具有N-甲基氨基酸的受保护的肽树脂。为了将Fmoc氨基酸与N-甲基氨基酸偶联,采用HATU和HOAt。通过用20%(v/v)哌啶-DMF处理20min,将Fmoc基团脱保护。在这种情况下,它将是Fmoc-Tyr(tBu)-OH。使用DMF中的4/8/4当量的Fmoc-AA-OH/DIC/Oxyma依次将Fmoc-Lys(ivDde)-OH(x2)与肽基树脂偶联,并摇动1h。使用DCM(5mL)中的$Pd(PPh_3)_4$(10mg)/苯基硅烷(150μL)去除D-Glu上的-OAll保护基(4x 25min,在室温下)。然后去除Lys(ivDde)上的N^a-Fmoc,并使用DMF中的DIC/HOBt进行环化(2x 2h,在室温下)。在环化后,通过添加3mL DMF中的2% N_2H_4去除ivDde基团10min,4个循环。偶联Fmoc-磺基丙氨酸-OH,然后在室温下使用DMF中的HATU和DIEA(使用4/4/8当量)偶联DOTA$(tBu)_3$。通过在室温下用92.5/2.5/2.5TFA/TIS/H_2O混合溶液处理5h,将肽脱保护并同时从树脂中切割。在过滤之后,真空去除TFA,并通过添加冷二乙醚沉淀肽。

[0746] 将粗肽通过半制备型HPLC使用半制备型柱纯化,首先用水中的5%乙腈(含0.1%

TFA)洗脱0-7min,然后5%-35%乙腈洗脱7-8min,然后35%-100%乙腈洗脱8-9min,流速15mL/min(t_R=5.478min)。ESI-MS:BL34P1$C_{81}H_{128}N_{20}O_{21}$SNaK的计算[M+Na+K]$^{2+}$/2 906.1m/z;发现[M+Na+K]$^{2+}$/2 906.6m/z。

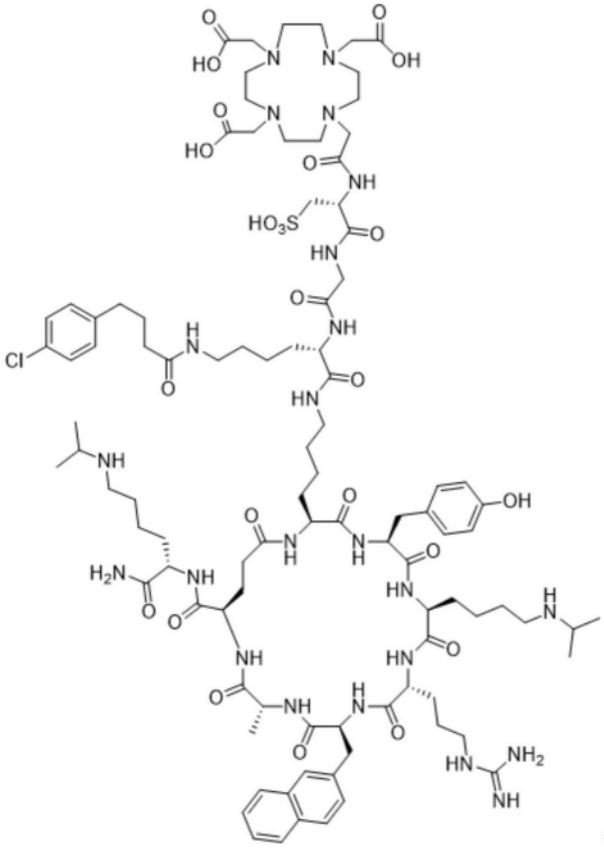
[0747] BL34L16的合成

[0748] 

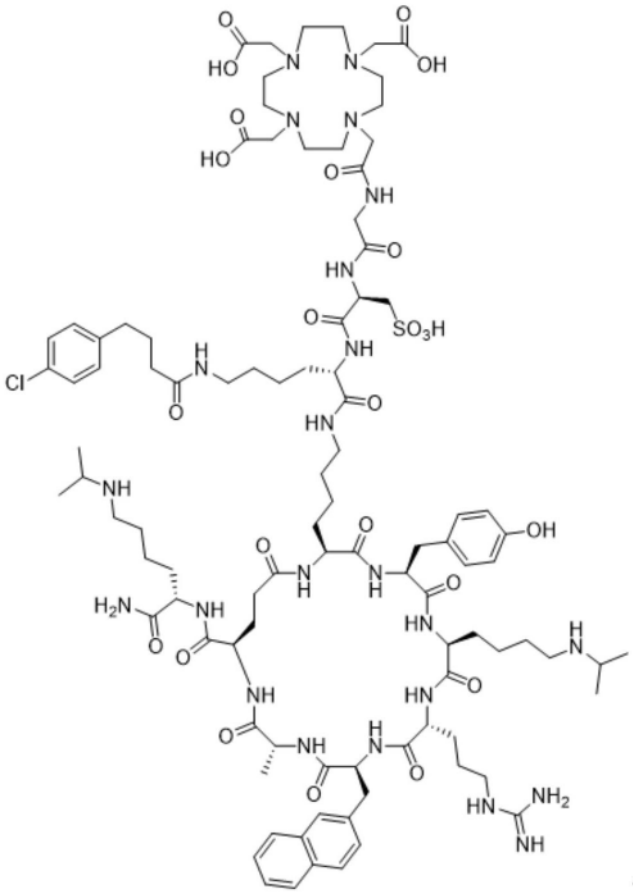
BL34L16

[0749] 在0.1mmol规模下,将Rink Amide Protide树脂用20%哌啶-DMF(3mL)在90℃下脱保护(1min),然后用DMF(3mL x 3)洗涤。然后,在90℃(4min)下使用DMF中的1M DIC/1M Oxyma(1mL/0.5mL)偶联Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M),随后如上所述的,进行Fmoc-脱保护。以类似的方式连续地偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(x2)、Fmoc-2-Nal-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH(x2)和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。用Pd(PPh3)4/苯基硅烷(0.25/15当量)去除-OAll基团(35℃,6min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)在75℃下进行环化(12min,x3)。用DMF中的2%肼(3mL,室温,5min,x5)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-Lys(ivDde)-OH和Fmoc磺基丙氨酸。使用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行DOTA(4当量)偶联继续合成,随后进行ivDde脱保护,并用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行4-(4-氯苯基)丁酸偶联。在35℃下用TFA/TIPs/H_2O/苯酚(90/2.5/2.5/5%)从树脂中切割肽持续3h。将粗肽在冷二乙醚中沉淀,用醚(x2)洗涤并在H_2O/MeCN混合物中冻干。将粗肽用制备型HPLC使用溶剂A:H_2O/0.1% TFA和B:MeCN/0.1% TFA,30mL/min(15min内20%-40% B,tR=7.82min)。将样品冻干成白色固体。计算质量(M+H+):2030.03m/z;发现(M+3H)3+/3:677.81m/z。

[0750] 化合物C和D的合成

[0751] 

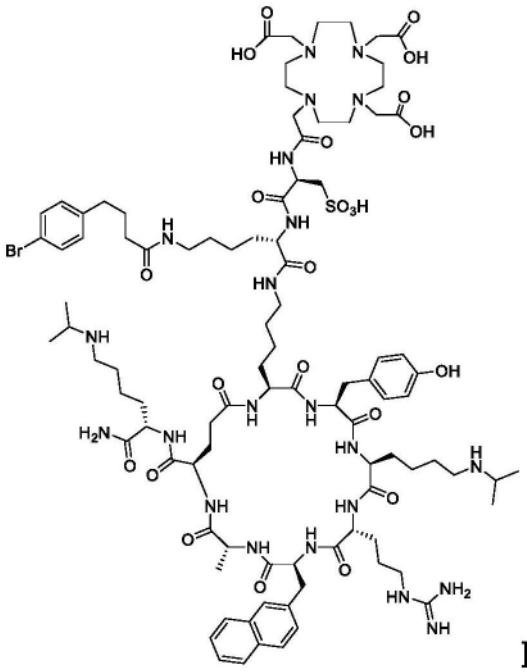
化合物C

[0752] 

化合物D

[0753] 化合物C和D可以根据上文所概述的BL34L16的示例性合成路线来制备。

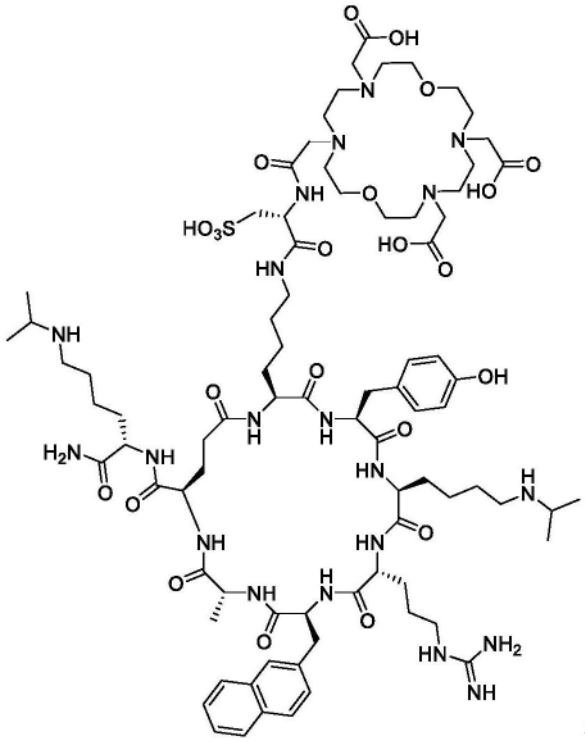
[0754] BL34L20的合成

[0755] 

BL34L20

[0756] 在0.1mmol规模下,将Rink Amide Protide树脂用20％哌啶-DMF(3mL)在90℃下脱保护(1min),然后用DMF(3mL x 3)洗涤。然后,在90℃(4min)下使用DMF中的1M DIC/1M Oxyma(1mL/0.5mL)偶联Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH(5当量,0.5mmol,在DMF中0.2M),随后如上所述的,进行Fmoc-脱保护。以类似的方式连续地偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH(x2)、Fmoc-2-Nal-OH(x2)、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(x2)、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH(x2)和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。用Pd(PPh3)4/苯基硅烷(0.25/15当量)去除-OAll基团(35℃,6min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(1/1/2当量)在75℃下进行环化(12min,x3)。用DMF中的2％肼(3mL,室温,5min,x5)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-Lys(ivDde)-OH和Fmoc磺基丙氨酸。使用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行DOTA(4当量)偶联继续合成,随后进行ivDde脱保护,并用HATU/HOAt/DIPEA(4/4/8当量)进行4-(4-溴苯基)丁酸偶联。在35℃下用TFA/TIPs/H_2O/苯酚(90/2.5/2.5/5％)从树脂中切割肽持续3h。将粗肽在冷二乙醚中沉淀,用醚(x2)洗涤并在H_2O/MeCN混合物中冻干。将粗肽用制备型HPLC使用溶剂A:H_2O/0.1％ TFA和B:MeCN/0.1％ TFA,30mL/min(15min内25％-35％ B,tR＝6.00min)。将样品冻干成白色固体。计算质量(M+H+):2073.98m/z;发现(M+2H)2+/2:1038.29m/z。

[0757] 冠-BL34的合成

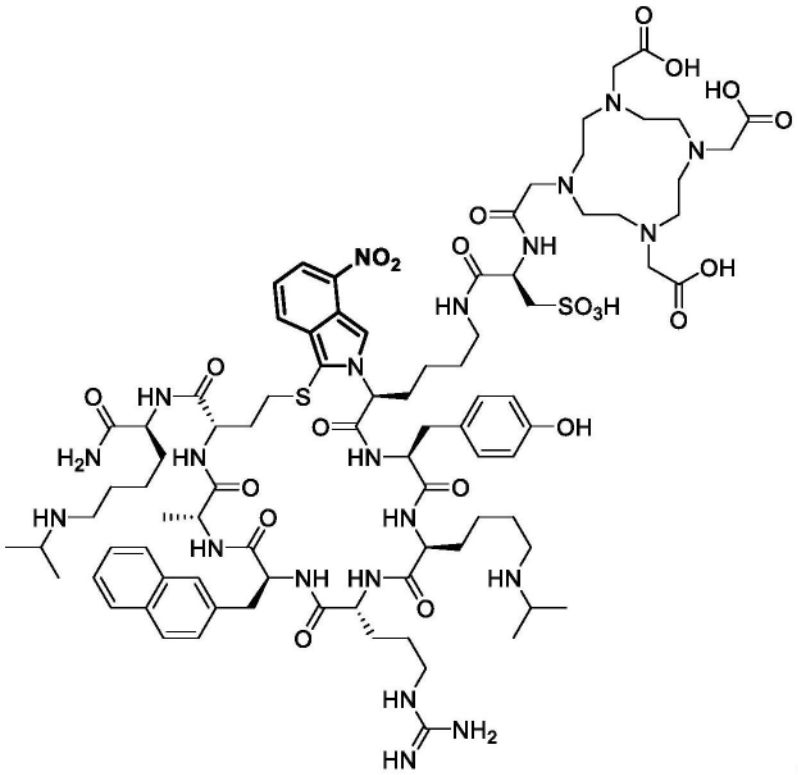
[0758] 

冠-BL34

[0759] 在0.05mmol规模下,通过用DMF中的20%哌啶处理树脂(3×8min),将Rink Amide Protide树脂脱保护。然后,将Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH与树脂偶联,随后通过固相肽合成使用基于Fmoc的化学反应偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。所有偶联都在DMF中使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)进行。用Pd(PPh3)4/苯基硅烷(0.25/24当量)去除-OAll基团(30min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(3/3/6当量)进行环化,并偶联12h。用DMF中的2%肼(5x 5min)去除ivDde基团。如上所述的,偶联Fmoc-磺基丙氨酸。使用HATU/DIPEA(4/7当量)进行冠(tBu)3(4当量)偶联继续合成。然后,通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2h,将肽脱保护并同时从树脂中切割。在过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷二乙醚沉淀肽。将粗肽通过HPLC使用半制备型柱纯化。HPLC条件为痕量金属水中的13%乙腈(含0.1%甲酸),流速为4.5mL/min。保留时间为9.7min。将含有所需肽的洗脱液收集、合并并冻干,计算质量(M+H+):1809.96m/z;发现$(M+2H)^{2+}$/2:905.72m/z。

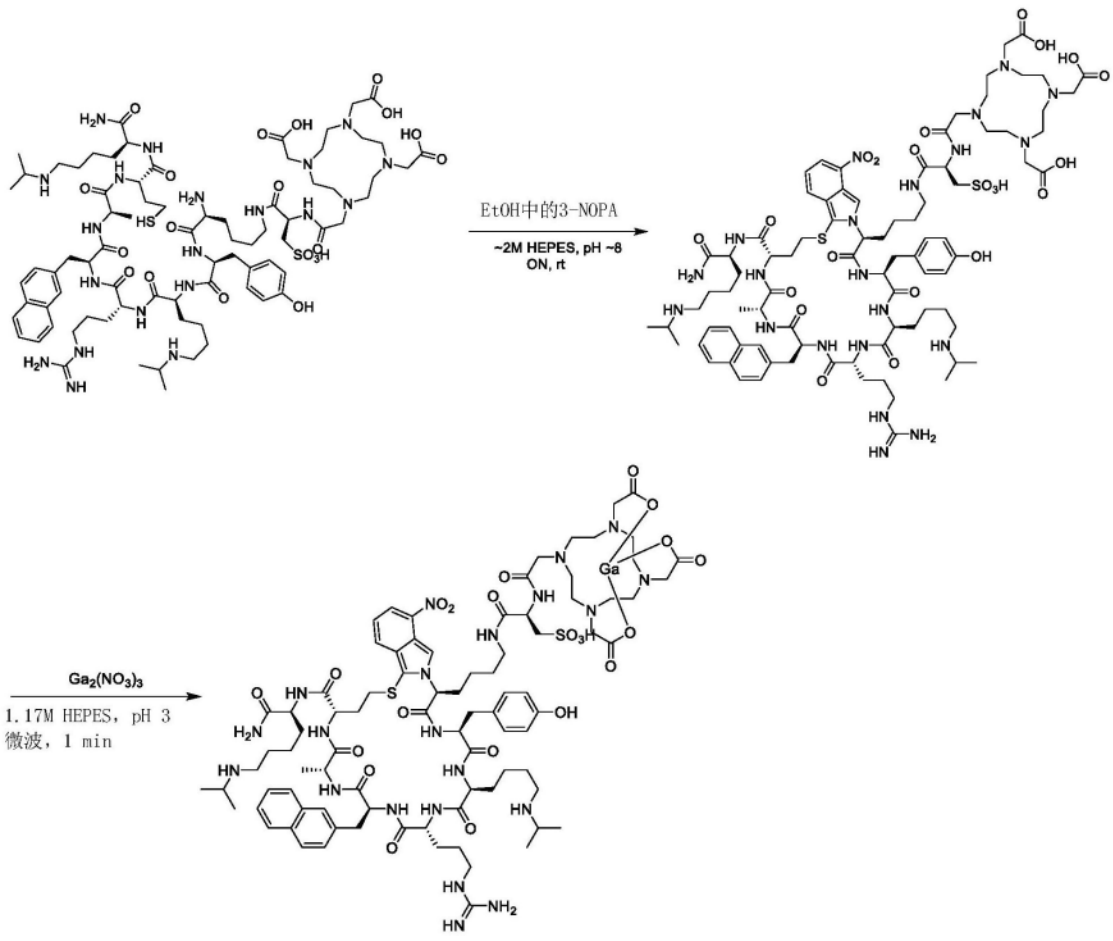
[0760] 3NOPA-BL34L2的合成

[0761]



3NOPA-BL34L2

[0762]



[0763] 方案:3-NOPA-BL34L2 Flick程序

[0764] Flick和镓螯合:将约2μmole粗肽(冻干,在15mL falcon管中)溶解在400μL 2M

HEPES(pH 9)中,并添加80μL的3-NOPA的EtOH溶液(0.05M)。使溶液在室温下反应过夜。然后用1M $HCl_{(aq)}$将反应混合物酸化至pH约4,添加300μL $Ga(NO_2)_3$的1M HCl(0.0282M)(pH约3),并然后转移到闪烁瓶中并在微波中在20%功率下加热1min。然后将全部反应混合物直接通过RP-HPLC使用方法A(如下)纯化。

[0765] 仅Flick:将4μmole纯肽溶解在1mL硼酸盐缓冲液(pH约9.5)中,添加120uL的0.05M 3-NOPA的EtOH溶液,涡旋反应并在室温下反应4小时。然后添加10μL甲酸,并将全部反应混合物直接通过RP-HPLC使用方法A纯化。

[0766] 纯肽再注射:

[0767] LRMS($C_{86}H_{124}GaN_{21}O_{22}S_2$):$(M+2H)^{2+/2}$观测;969.8,计算:969.4(1 ^{13}C的)

[0768] HPLC保留时间:(方法A)27.6min

[0769] 方法A:15mL/min 50x21 mm C18溶剂A:0.1%甲酸H_2O溶剂B:0.1%甲酸MeCN

[0770] 0-7.5min 95:5A/B-65:35A/B

[0771] 7.5min-8.0min 65:35A/B-0:1A/B

[0772] 8.0min-9.5min 0:1A/B

[0773] HPLC方法B:2mL/min 9.4x250 mm C18溶剂A:0.1%甲酸H_2O,溶剂B:0.1%甲酸MeCN。

[0774] 0-12min 80:20A/B-60:40A/B

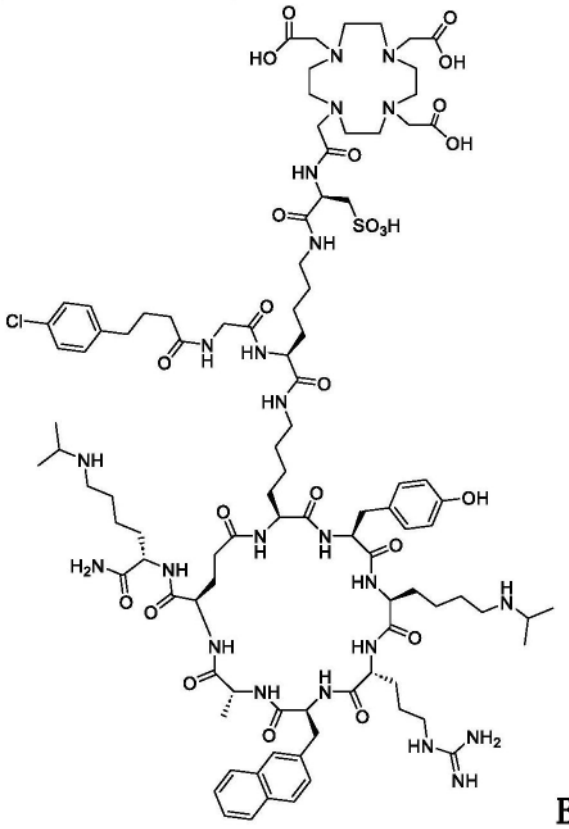
[0775] 12min-15min 60:40A/B-0:1A/B

[0776] 15min-20min 0:1A/B

[0777] 20min-23min 0:1A/B-80:20A/B

[0778] 23min-29min 80:20A/B

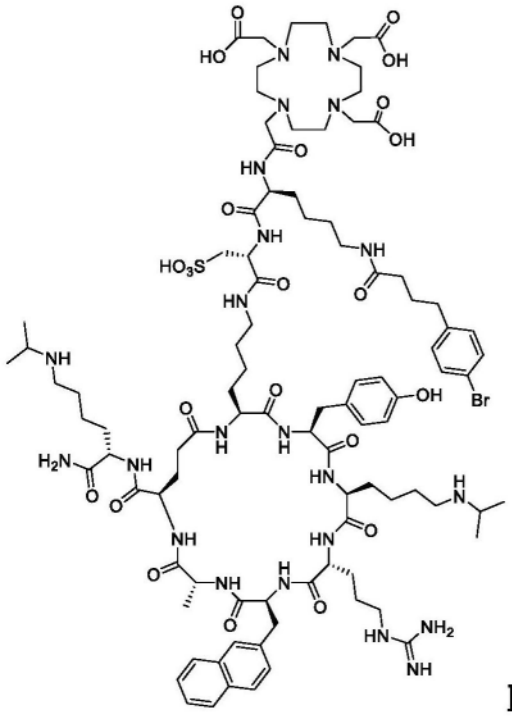
[0779] BL34T1的合成

[0780] 

BL34T1

[0781] 在0.05mmol规模下,通过用DMF中的20%哌啶处理树脂(3×8min),将Rink Amide Protide树脂脱保护。然后,将Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH与树脂偶联,随后通过固相肽合成使用基于Fmoc的化学反应偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。所有偶联都在DMF中使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)进行。用Pd$(PPh_3)_4$/苯基硅烷(0.25/24当量)去除-OAll基团(30min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(3/3/6当量)进行环化,并偶联12h。用DMF中的2%肼去除ivDde基团(5x5min)。如上所述的,随后将Fmoc-Lys(ivDde)-OH、Fmoc-GlyOH和对-氯4-苯基丁酸与序列偶联。在用DMF中的2%肼选择性去除ivDde-保护基团(5×5min)之后,然后将Fmoc-磺基丙氨酸与Lys侧链偶联。使用HATU/DIPEA(4/7当量)进行冠$(tBu)_3$(4当量)偶联继续合成。然后,通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2h,将肽脱保护并同时从树脂中切割。在过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷二乙醚沉淀肽。将粗肽通过HPLC使用半制备型柱纯化。HPLC条件为28%乙腈(含0.1% TFA),流速为4.5mL/min。保留时间为12.7min。将含有所需肽的洗脱液收集、合并并冻干。计算质量$(M+2H)^{2+}$/2:1044.0m/z;发现$(M+2H)^{2+}$/2:1044.0m/z。

[0782] BL34L20S的合成

[0783] 

BL34L20S

[0784] 在0.05mmol规模下,通过用DMF中的20%哌啶处理树脂(3×8min),将Rink Amide Protide树脂脱保护。然后,将Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH与树脂偶联,随后通过固相肽合成使用基于Fmoc的化学反应偶联Fmoc-D-Glu(OAll)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-2-Nal-OH、Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(iPr,Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。所有偶联都在DMF中使用Fmoc保护的氨基酸(4当量)、HATU(4当量)和DIEA(7当量)进行。用Pd(PPh_3)$_4$/苯基硅烷(0.25/24当量)去除-OAll基团(30min,x2),随后进行Fmoc-脱保护。用HATU/HOAt/DIPEA(3/3/6当量)进行环化,并偶联12h。用DMF中的2%肼(5x 5min)去除ivDde基团。如上所述的,然后偶联Fmoc-磺基丙氨酸和Fmoc-Lys(ivDde)-OH。使用HATU/DIPEA(4/7当量)进行DOTA(4当量)偶联继续合成,随后进行ivDde脱保护,并用HATU/DIPEA(4/7当量)进行4-(4-溴苯基)丁酸偶联。然后,通过在室温下用95/5三氟乙酸(TFA)/三异丙基硅烷(TIS)处理2h,将肽脱保护并同时从树脂中切割。在过滤之后,通过向TFA溶液中添加冷二乙醚沉淀肽。将粗肽通过HPLC使用半制备型柱纯化。HPLC条件为29%乙腈(含0.1% TFA),流速为4.5mL/min。保留时间为13.2min。将含有所需肽的洗脱液收集、合并并冻干。计算质量$(M+2H)^{2+}/2$:1037.5m/z;发现$(M+2H)^{2+}/2$:1038.0m/z。

[0785] 活性数据

[0786] 细胞培养

[0787] Z138套细胞淋巴瘤细胞系购自美国模式培养物集存库(ATCC®CRL-3001)。将细胞系在湿润培养箱中在5% CO_2气氛、37℃下用IMDM培养基培养,该IMDM培养基补充有10%胎牛血清、100I.U./mL青霉素和100μg/mL链霉素。

[0788] 竞争性结合测定

[0789] 将CHO:CXCR4细胞以1×10^5个细胞/孔的密度接种到24孔聚-D-赖氨酸包被的板(Corning BioCoat)中,并与[^{125}I]SDF-1α(0.01nM,PerkinElmer)和竞争性非放射性配体(1μM至0.1pM)一起孵育。将细胞、放射性配体和竞争性肽在27℃下温和摇动孵育1h。在孵育期

后,吸出上清液,随后用1mL的冰冷PBS洗涤三次。用200μL胰蛋白酶收获细胞并在γ计数器上计数。在GraphPad Prism 7中绘制数据以确定IC_{50}值(GraphPad Software,Inc.,La Jolla,CA)。这些值报告为平均值±标准偏差。化合物子集的结果在表7中显示。

[0790] 放射性标记

[0791] 从iThemba Labs发生器中用总共4mL的0.1M HCl洗脱[^{68}Ga]$GaCl_3$。将洗脱的[^{68}Ga]$GaCl_3$溶液添加到2mL浓HCl中。然后将该放射性混合物添加到DGA树脂柱并用3mL的5M HCl洗涤。然后用空气干燥柱,并将[^{68}Ga]$GaCl_3$(0.10-0.50GBq)用0.5mL水洗脱到含有未标记的前体(25μg)在0.7mL HEPES缓冲液(2M,pH 5.3)的溶液的小瓶中。将反应混合物在微波炉(Danby;DMW7700WDB)中在功率设置2下加热1min。将混合物通过半制备型HPLC纯化,并通过分析型HPLC进行质量控制,将未标记的标准品与十二分之一的放射性示踪剂共注射。放射化学产率(衰变校正)为>50%,放射化学纯度为>95%。

[0792] 动物模型

[0793] 动物实验按照加拿大动物护理委员会制定的指导方针根据不列颠哥伦比亚大学动物伦理委员会批准的研究方案进行。对于所有研究,使用雄性NOD.Cg-Rag1tm1MomIl2rgtm1Wjl/SzJ(NRG)小鼠,并将细胞注射到100μL的1:1比例的PBS/Matrigel溶液中。对于临床前成像和生物分布研究,将5×10^6个细胞的Z138细胞皮下接种在左胁腹或右胁腹,将肿瘤生长至200-300mm^3的大小。

[0794] PET/CT成像

[0795] PET/CT成像实验使用Siemens Inveon小动物PET/CT扫描仪进行。通过外尾侧尾静脉向每只荷瘤小鼠注射约6-8MBq的^{68}Ga-标记的示踪剂。在注射后50min之后,首先进行10-min CT扫描,用于在分割后进行定位和衰减校正用以重建PET图像;该扫描后进行10-min静态PET采集。

[0796] 用^{177}Lu放射性标记

[0797] 对于与DOTA螯合剂缀合的化合物,将[^{177}Lu]$LuCl_3$(740-925MBq)添加到前体(10nmole)在乙酸钠缓冲液(0.5mL,0.1M,pH 4.5)的溶液中。将混合物在90℃下孵育15min,然后通过HPLC使用半制备型柱进行纯化。对于与冠螯合剂缀合的化合物,将[^{177}Lu]$LuCl_3$(810MBq)添加到前体(10nmole)在乙酸铵缓冲液(0.5mL,0.1M,pH 5.5)的溶液(含10%乙醇)中。将混合物在37℃下孵育30min,然后通过HPLC使用半制备型柱进行纯化。收集含有放射性标记的产物的洗脱液级分,用水(50mL)稀释,并穿过用乙醇(1mL)和水(1mL x 2)预洗涤的C18 Sep-Pak柱。将^{177}Lu-标记的产物用乙醇(0.4mL)从柱上洗脱下来,并用1%抗坏血酸盐的盐水稀释用于成像和生物分布。使用分析型柱进行质量控制以及natLu-标记的标准品与放射性示踪剂的共注射。

[0798] SPECT/CT成像

[0799] SPECT/CT成像实验使用MILabs U-SPECT-II/CT扫描仪进行。通过外尾侧尾静脉向荷瘤小鼠注射约18.5-37MBq的^{177}Lu-标记的化合物。在注射后1、4、24、72和120h对小鼠进行成像。在每个时间点,首先进行5-min CT扫描用于解剖参考;此后,以列表模式采集两次30-min静态发射扫描。以下化合物子集的结果:[^{68}Ga]Ga-BL34L11、[^{177}Lu]Lu-BL34L11、和[^{177}Lu]Lu-BL34L20、[^{177}Lu]Lu-冠-BL34、[^{68}Ga]Ga-BL34N1、[^{68}Ga]Ga-BL34T1、[^{177}Lu]Lu-BL34T1和[^{177}Lu]Lu-BL34L20S分别在图1-8中显示。

[0800] 生物分布

[0801] 在异氟醚麻醉(2L/min O_2中的2%-2.5%异氟醚)下,向小鼠静脉内注射[^{68}Ga]Ga-BL34L6或[^{68}Ga]Ga-BL34L7。在用异氟醚麻醉后,通过吸入CO_2将小鼠安乐死。收获组织,用PBS清洗,拍干,称重,然后在伽马计数器上测定放射性。使用校准曲线将计数的放射性转换为每克组织的注射剂量百分比(ID/g%)。化合物子集的结果在表8-17中显示。

[0802] 表7:BL34L6、BL34L7和BL34L8对hCXCR4的结合亲和力

[0803]

肽	IC_{50}(nM)
BL34L6	10-50
BL34L7	10-50
BL34L8	>100

[0804] 表8:[^{68}Ga]Ga-BL34L6在Z138荷瘤小鼠中1h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0805]

[68Ga]Ga-BL34L6	1 h		
	平均值	SD	n
血液	0.83	0.37	4
睾丸	0.26	0.10	4
胃	0.05	0.01	4
小肠	0.24	0.09	4
脾	0.45	0.17	4
胰腺	0.12	0.04	4
肝	1.60	0.49	4
肾上腺	0.29	0.15	4
肾	2.07	0.54	4
肺	0.99	0.51	4
心脏	0.22	0.07	4
肌肉	0.12	0.06	4
骨	0.14	0.04	4
脑	0.01	0.00	4
Z138 肿瘤	8.92	2.36	4
比率			
肿瘤与血液	11.55	2.91	4
肿瘤与肌肉	84.57	31.12	4
肿瘤与肾	4.36	0.62	4
肿瘤与胰腺	75.31	17.14	4
肿瘤与骨	66.48	12.82	4

[0806] 表9:[^{68}Ga]Ga-BL34L7在Z138荷瘤小鼠中1h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0807]

[^{68}Ga]Ga-BL34L7	1 h		
	平均值	SD	n
血液	1.73	0.44	4
睾丸	0.44	0.14	4
胃	0.09	0.01	4
小肠	0.34	0.06	4
脾	0.59	0.18	4
胰腺	0.23	0.05	4
肝	1.24	0.32	4
肾上腺	0.52	0.31	4
肾	2.45	0.44	4

[0808]

[^{68}Ga]Ga-BL34L7	1 h		
肺	1.75	0.91	4
心脏	0.41	0.14	4
肌肉	0.14	0.04	4
骨	0.40	0.32	4
脑	0.04	0.01	3
Z138 肿瘤	11.09	2.15	4
比率			
肿瘤与血液	6.50	0.40	4
肿瘤与肌肉	87.08	38.47	4
肿瘤与肾	4.51	0.12	4
肿瘤与胰腺	9.07	0.70	4
肿瘤与骨	37.21	17.44	4

[0809] 表10:[^{68}Ga]Ga-BL34L11在Z138荷瘤小鼠中1h和3h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0810]

[^{68}Ga]Ga-BL34L11	1 h			3 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n
血液	18.70	1.61	4	13.44	1.17	5
睾丸	2.14	0.47	4	2.59	0.14	5
胃	0.97	0.73	4	0.48	0.19	5
小肠	1.28	0.62	4	1.11	0.08	5
脾	2.35	0.16	4	2.00	0.48	5
胰腺	1.67	0.19	4	1.42	0.12	5
肝	3.70	0.30	4	3.02	0.38	5
肾上腺	4.99	3.37	4	2.34	1.17	5
肾	5.39	1.14	4	3.90	0.43	5
肺	8.36	1.27	4	6.64	0.92	5
心脏	4.53	0.47	4	3.17	0.41	5
肌肉	1.39	0.20	4	1.08	0.05	5
骨	1.53	0.40	4	1.23	0.37	5
脑	0.29	0.04	4	0.22	0.02	5
Z138 肿瘤	6.55	1.52	4	11.31	1.56	5
比率						
肿瘤与血液	0.35	0.09	4	0.85	0.15	5
肿瘤与肌肉	4.85	1.67	4	10.51	1.51	5
肿瘤与肾	1.27	0.45	4	2.91	0.42	5
肿瘤与胰腺	3.91	0.73	4	7.95	0.80	5
肿瘤与骨	4.32	0.38	4	10.33	4.93	5

[0811] 表11:[^{177}Lu]Lu-BL34L11在Z138荷瘤小鼠中1h、3h、24h、72h和120h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0812]

[^{177}Lu]Lu-BL34L11	1 h			3 h			24 h			72 h			120 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
血液	18.59	2.84	8	14.23	2.99	8	7.82	0.95	8	2.84	0.33	8	1.60	0.20	7
睾丸	2.49	0.63	8	3.53	0.85	8	2.64	0.59	8	1.47	1.08	8	2.04	0.23	7
胃	0.61	0.24	8	0.83	0.30	8	0.75	0.36	8	0.32	0.09	8	0.24	0.05	7
小肠	1.56	0.30	8	1.35	0.36	8	0.79	0.22	8	0.38	0.05	8	0.21	0.05	7
脾	1.56	0.30	8	2.03	0.54	8	2.13	0.44	8	1.96	0.41	8	1.86	0.41	7
胰腺	1.80	0.34	8	1.54	0.39	8	1.05	0.09	8	0.45	0.11	8	0.53	0.31	7
肝	3.14	0.62	8	3.18	0.74	8	1.99	0.14	8	1.10	0.18	8	0.45	0.12	7
肾上腺	3.76	0.81	8	3.12	1.55	8	2.44	0.94	8	1.80	0.62	8	1.62	0.62	7
肾	5.23	0.80	8	3.92	0.82	8	2.67	0.38	8	1.19	0.13	8	0.75	0.10	7
肺	14.83	5.82	8	7.95	2.85	8	4.88	1.29	8	2.86	0.67	8	1.91	0.41	7
心脏	4.23	0.62	8	3.34	0.54	8	1.80	0.77	8	1.10	0.14	8	0.76	0.15	7
肌肉	1.20	0.20	8	1.25	0.22	8	0.76	0.12	8	0.38	0.05	8	0.21	0.04	7
骨	1.16	0.29	8	0.97	0.39	8	0.71	0.28	8	0.42	0.12	8	0.29	0.10	7
脑	0.29	0.05	8	0.22	0.05	8	0.18	0.05	8	0.07	0.01	8	0.05	0.01	7
Z138 肿瘤	4.09	1.56	8	9.81	2.13	8	26.60	4.91	8	35.03	5.31	8	41.23	18.18	7
比率															
肿瘤与血液	0.22	0.05	8	0.69	0.11	8	3.42	0.56	8	12.31	1.06	8	24.97	9.12	7
肿瘤与肌肉	3.35	0.80	8	7.89	1.20	8	35.82	9.79	8	91.84	8.20	8	189.63	60.05	7
肿瘤与肾	0.78	0.22	8	2.52	0.37	8	10.08	1.89	8	29.32	2.88	8	54.25	23.16	7
肿瘤与胰腺	2.31	0.78	8	6.59	1.67	8	25.85	6.69	8	71.68	8.43	8	122.17	50.99	7
肿瘤与骨	2.39	1.55	8	8.14	10.00	8	28.27	30.56	8	53.72	69.32	8	55.86	70.90	7

[0813] 表12:[^{68}Ga]Ga-BL34L16在Z138荷瘤小鼠中1h和3h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0814]

[^{68}Ga]Ga-BL34L16	1 h			3 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n
血液	7.27	0.99	4	2.70	0.65	5
睾丸	1.16	0.57	4	0.68	0.13	5
胃	0.26	0.05	4	0.16	0.05	5
小肠	0.86	0.19	4	0.41	0.07	5
脾	2.48	1.94	4	2.05	1.65	5
胰腺	0.76	0.19	4	0.31	0.07	5
肝	2.61	1.01	4	2.33	1.04	5
肾上腺	1.63	0.50	4	0.70	0.20	5
肾	3.56	0.57	4	2.20	0.30	5
肺	5.90	1.46	4	2.85	0.90	5
心脏	1.66	0.22	4	0.67	0.20	5

[0815]

[68Ga]Ga-BL34L16	1 h			3 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n
肌肉	0.61	0.14	4	0.32	0.07	5
骨	2.65	2.06	4	2.01	1.37	5
脑	0.11	0.01	4	0.06	0.01	5
Z138 肿瘤	10.08	2.02	4	15.23	2.15	5
比率						
肿瘤与血液	1.38	0.18	4	5.74	0.56	5
肿瘤与肌肉	16.78	2.79	4	50.43	15.51	5
肿瘤与肾	2.83	0.36	4	6.92	0.21	5
肿瘤与胰腺	13.55	1.88	4	50.69	4.69	5
肿瘤与骨	6.11	4.03	4	19.26	26.50	5

[0816] 表13:[177Lu]Lu-BL34L20在Z138荷瘤小鼠中1h、3h、24h、72h和120h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0817]

[177Lu]Lu-BL34L20	1 h			3 h			24 h			72 h			120 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
血液	14.07	1.59	8	11.84	0.81	8	2.84	0.52	8	0.45	0.10	8	0.36	0.09	9
睾丸	1.78	0.30	8	2.81	0.42	8	1.01	0.37	8	0.65	0.14	8	0.56	0.11	9
胃	0.52	0.12	8	0.71	0.20	8	0.41	0.09	8	0.13	0.07	8	0.07	0.02	9
小肠	1.16	0.05	8	1.02	0.14	8	0.53	0.24	8	0.11	0.03	8	0.08	0.02	9
脾	1.92	0.29	8	1.86	0.25	8	1.12	0.21	8	0.95	0.34	8	0.77	0.20	9
胰腺	1.59	0.20	8	1.25	0.20	8	1.38	0.28	8	0.12	0.04	8	0.23	0.13	9
肝	2.80	0.34	8	3.16	0.42	8	0.84	0.52	8	0.44	0.15	8	0.19	0.12	9
肾上腺	2.44	1.49	8	2.29	0.73	8	1.10	0.76	8	0.81	0.39	8	1.24	2.08	9
肾	4.50	0.48	8	3.98	0.47	8	1.53	0.22	8	0.40	0.09	8	0.33	0.07	9
肺	8.78	0.84	8	6.60	1.04	8	1.90	0.27	8	0.68	0.17	8	0.72	0.64	9
心脏	3.05	0.33	8	3.01	0.18	8	0.76	0.33	8	0.25	0.04	8	0.18	0.04	9
肌肉	1.13	0.07	8	0.93	0.07	8	0.27	0.03	8	0.15	0.13	8	0.08	0.03	9
骨	1.02	0.25	8	0.78	0.20	8	0.29	0.09	8	0.26	0.17	8	0.30	0.23	9
脑	0.22	0.02	8	0.20	0.04	8	0.06	0.01	8	0.03	0.02	8	0.02	0.01	9
Z138 肿瘤	5.94	1.20	8	15.38	2.37	8	27.38	6.03	8	23.65	5.21	8	23.59	9.39	9
比率															
肿瘤与血液	0.42	0.08	8	1.30	0.15	8	9.65	1.60	8	53.94	8.13	8	71.48	40.82	9
肿瘤与肌肉	5.29	1.14	8	16.67	2.76	8	101.97	15.64	8	233.96	116.23	8	356.88	210.38	9
肿瘤与肾	1.32	0.23	8	3.93	0.82	8	17.99	3.98	8	60.33	11.41	8	75.48	34.84	9
肿瘤与胰腺	3.77	0.83	8	12.58	2.60	8	70.90	13.72	8	206.32	40.30	8	257.05	140.78	9
肿瘤与骨	3.63	3.06	8	10.47	10.86	8	45.34	49.49	8	44.26	49.86	8	27.03	36.72	9

[0818] 表14:[68Ga]Ga-3NOPA-BL34L2在Z138荷瘤小鼠中1h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0819]

[68Ga]Ga-3NOPA-BL34L2	1 h

[0820]

	平均值	SD	n
血液	0.77	0.05	3
睾丸	0.33	0.10	3
胃	0.12	0.05	3
小肠	0.58	0.08	3
脾	2.44	0.38	3
胰腺	0.21	0.03	3
肝	12.48	0.55	3
肾上腺	0.70	0.18	3
肾	5.66	0.38	3
肺	4.14	2.02	3
心脏	0.45	0.19	3
肌肉	0.19	0.01	3
骨	0.56	0.20	3
脑	0.03	0.00	3
Z138 肿瘤	7.97	0.54	3
比率			
肿瘤与血液	10.41	1.09	3
肿瘤与肌肉	41.84	1.11	3
肿瘤与肾	1.41	0.17	3
肿瘤与胰腺	38.10	6.99	3
肿瘤与骨	15.53	5.65	3

[0821] 表15:[^{177}Lu]Lu-冠-BL34在Z138荷瘤小鼠中1h、3h、24h、72h和120h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0822]

[^{177}Lu]Lu-冠-BL34L20	1 h			3 h			24 h			72 h			120 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
血液	0.35	0.04	5	0.08	0.01	6	0.02	0.01	6	0.01	0.00	5	0.00	0.00	4
睾丸	0.11	0.02	5	0.04	0.00	6	0.04	0.01	6	0.03	0.01	5	0.03	0.01	4
胃	0.08	0.03	5	0.09	0.07	6	0.52	0.78	6	0.12	0.05	5	0.14	0.17	4
小肠	0.23	0.03	5	0.10	0.06	6	0.17	0.15	6	0.08	0.03	5	0.06	0.05	4
脾	0.29	0.04	5	0.23	0.11	6	0.26	0.04	6	0.24	0.09	5	0.22	0.01	4
胰腺	0.12	0.08	5	0.04	0.01	6	0.04	0.01	6	0.03	0.01	5	0.03	0.01	4
肝	0.73	0.04	5	0.77	0.11	6	0.81	0.13	6	0.67	0.12	5	0.59	0.10	4
肾上腺	0.20	0.07	5	0.11	0.03	6	0.10	0.03	6	0.08	0.04	5	0.05	0.02	4
肾	3.02	0.29	5	2.45	0.19	6	1.81	0.21	6	0.94	0.13	5	0.59	0.07	4
肺	0.53	0.06	5	0.28	0.09	6	0.20	0.05	6	0.17	0.06	5	0.15	0.04	4
心脏	0.14	0.03	5	0.06	0.01	6	0.05	0.02	6	0.05	0.01	5	0.05	0.01	4
肌肉	0.09	0.04	5	0.03	0.01	6	0.03	0.02	6	0.02	0.01	5	0.01	0.00	4
骨	0.15	0.03	5	0.15	0.05	6	0.51	0.18	6	0.66	0.16	5	0.56	0.24	4
脑	0.01	0.00	5	0.01	0.00	6	0.01	0.00	6	0.01	0.00	5	0.00	0.00	4

[0823]

[177Lu]Lu-冠-BL34L20	1 h			3 h			24 h			72 h			120 h		
	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n	平均值	SD	n
Z138 肿瘤	13.66	1.12	5	11.71	0.91	6	7.28	1.14	6	3.47	0.48	5	2.38	0.30	4
比率															
肿瘤与血液	39.37	2.89	5	146.52	24.33	6	301.45	63.41	6	396.35	119.01	5	606.54	260.33	4
肿瘤与肌肉	161.45	48.94	5	429.51	114.75	6	280.73	132.04	6	175.09	62.98	5	177.51	44.59	4
肿瘤与肾	4.54	0.30	5	4.78	0.14	6	4.01	0.25	6	3.69	0.11	5	4.10	0.77	4
肿瘤与胰腺	140.13	51.79	5	275.94	50.95	6	198.39	14.48	6	103.04	19.81	5	77.98	15.75	4
肿瘤与骨	94.00	17.25		83.21	21.28	6	15.27	4.11	6	5.53	1.47	5	5.33	3.61	4

[0824] 表16:[68Ga]Ga-BL34N1在Z138荷瘤小鼠中1h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0825]

[68Ga]Ga-BL34N1	1 h		
	平均值	SD	n
血液	0.32	0.04	5
睾丸	0.18	0.08	5
胃	0.05	0.02	5
小肠	0.19	0.02	5
脾	0.26	0.02	5
胰腺	0.08	0.01	5
肝	0.71	0.05	5
肾上腺	0.17	0.02	5
肾	2.70	0.59	5
肺	0.44	0.06	5
心脏	0.12	0.01	5
肌肉	0.09	0.05	5
骨	0.13	0.02	5
脑	0.02	0.00	5
Z138 肿瘤	11.96	1.04	5
比率			
肿瘤与血液	37.70	3.76	5
肿瘤与肌肉	156.75	58.2	5
肿瘤与肾	4.60	1.05	5
肿瘤与胰腺	145.97	12.13	5
肿瘤与骨	92.20	21.57	5

[0826] 表17:[68Ga]Ga-BL34T1在Z138荷瘤小鼠中1h和3h(p.i.)时的生物分布数据(ID/g%)

[0827]

[68Ga]Ga-BL34T1	1 h	3 h

[0828]

	平均值	SD	n	平均值	SD	n
血液	13.31	1.79	5	7.55	1.13	5
睾丸	1.95	0.26	5	1.71	0.24	5
胃	0.49	0.15	5	0.44	0.16	5
小肠	1.31	0.20	5	0.89	0.14	5
脾	2.30	0.40	5	2.08	0.61	5
胰腺	1.24	0.20	5	0.92	0.12	5
肝	2.90	0.27	5	3.02	0.56	5
肾上腺	2.62	0.89	5	1.93	0.43	5
肾	5.01	0.96	5	4.15	0.66	5
肺	9.23	2.86	5	5.90	1.13	5
心脏	3.11	0.49	5	1.91	0.35	5
肌肉	0.99	0.18	5	0.73	0.09	5
骨	1.04	0.40	5	1.28	0.78	5
脑	0.19	0.03	5	0.16	0.03	5
Z138 肿瘤	12.19	1.55	5	23.67	1.92	5
肿瘤与血液	0.93	0.19	5	3.17	0.25	5
肿瘤与肌肉	12.85	3.48	5	32.58	1.97	5
肿瘤与肾	2.52	0.63	5	5.78	0.67	5
肿瘤与胰腺	10.12	2.42	5	25.98	2.10	5
肿瘤与骨	12.68	3.70	5	21.94	7.02	5

[0829] 以引用的方式并入

[0830] 本文所引用的所有参考文献、文章、出版物、专利、专利公开和专利申请出于所有目的以全文引用的方式并入。然而,本文所引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利公开和专利申请的提及不是并且也不应被视为承认或以任何形式表明在世界任何国家中它们构成有效的现有技术或构成公知常识的一部分。

[0831] 参考文献

[0832] 1.Murdoch,C.CXCR4:chemokine receptor extraordinaire.Immunol.Rev.177,175-184(2000).

[0833] 2.Griffith,J.W.,Sokol,C.L.&Luster,A.D.Chemokines and Chemokine Receptors:Positioning Cells for Host Defense and Immunity.Annu.Rev.Immunol.32,659-702(2014).

[0834] 3.Ratajczak,M.Z.et al.The pleiotropic effects of the SDF-1-CXCR4 axis in organogenesis,regeneration and tumorigenesis.Leukemia 20,1915-1924(2006).

[0835] 4.George,J.et al.Transfer of Endothelial Progenitor and Bone Marrow Cells Influences Atherosclerotic Plaque Size and Composition in Apolipoprotein E Knockout Mice.Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.25,2636-2641(2005).

[0836] 5.Wang,A.et al.CXCR4/CXCL12 Hyperexpression Plays a Pivotal Role in

the Pathogenesis of Lupus.J.Immunol.182,4448-4458(2009).

[0837] 6.Wang,A.et al.Dysregulated expression of CXCR4/CXCL12 in subsets of patients with systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum.62,3436-3446(2010).

[0838] 7.Guo,F.et al.CXCL12/CXCR4:a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks.Oncogene 35,816-26(2016).

[0839] 8.Jacobson,O.&Weiss,I.D.CXCR4 chemokine receptor overview:biology,pathology and applications in imaging and therapy.Theranostics 3,1-2(2013).

[0840] 9.Balkwill,F.Cancer and the chemokine network.Nat.Rev.Cancer 4,540-550(2004).

[0841] 10.Zlotnik,A.,Burkhardt,A.M.&Homey,B.Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis.Nat.Rev.Immunol.11,597-606(2011).

[0842] 11.Domanska,U.M.et al.A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology:No place to hide.Eur.J.Cancer 49,219-230(2013).

[0843] 12.Zhao,H.et al.CXCR4 over-expression and survival in cancer:a system review and meta-analysis.Oncotarget 6,5022-40(2015).

[0844] 13.Woodard,L.E.&Nimmagadda,S.CXCR4-Based Imaging Agents.J.Nucl.Med.52,1665-1669(2011).

[0845] 14.Kuil,J.,Buckle,T.&van Leeuwen,F.W.B.Imaging agents for the chemokine receptor 4(CXCR4).Chem.Soc.Rev.41,5239(2012).

[0846] 15.Weiss,I.D.&Jacobson,O.Molecular Imaging of Chemokine Receptor CXCR4.Theranostics 3,76-84(2013).

[0847] 16.George,G.P.C.,Pisaneschi,F.,Nguyen,Q.-D.&Aboagye,E.O.Positron Emission Tomographic Imaging of CXCR4 in Cancer:Challenges and Promises.Mol.Imaging 14,7290.2014.00041(2015).

[0848] 17.Peng,S.et al.Identification of LY2510924,a Novel Cyclic Peptide CXCR4 Antagonist That Exhibits Antitumor Activities in Solid Tumor and Breast Cancer Metastatic Models.Mol.Cancer Ther.14,480-491(2015).

[0849] 18.Salgia,R.et al.A randomized phase II study of LY2510924 and carboplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide in extensive-disease small cell lung cancer.Lung Cancer 105,7-13(2017).

[0850] 19.Tamamura,H.et al.A Low-Molecular-Weight Inhibitor against the Chemokine Receptor CXCR4:A Strong Anti-HIV Peptide T140.Biochem.Biophys.Res.Commun.253,877-882(1998).

[0851] 20.Fujii,N.et al.Molecular-Size Reduction of a Potent CXCR4-Chemokine Antagonist UsingOrthogonal Combination of Conformation-and Sequence-Based Libraries.Angew.Chemie Int.Ed.42,3251-3253(2003).

[0852] 21.Todorovic,M.et al.Fluorescent Isoindole Crosslink(FlICk)Chemistry:

A Rapid,User-friendly Stapling Reaction.Angew.Chemie Int.Ed.58,14120-14124 (2019).

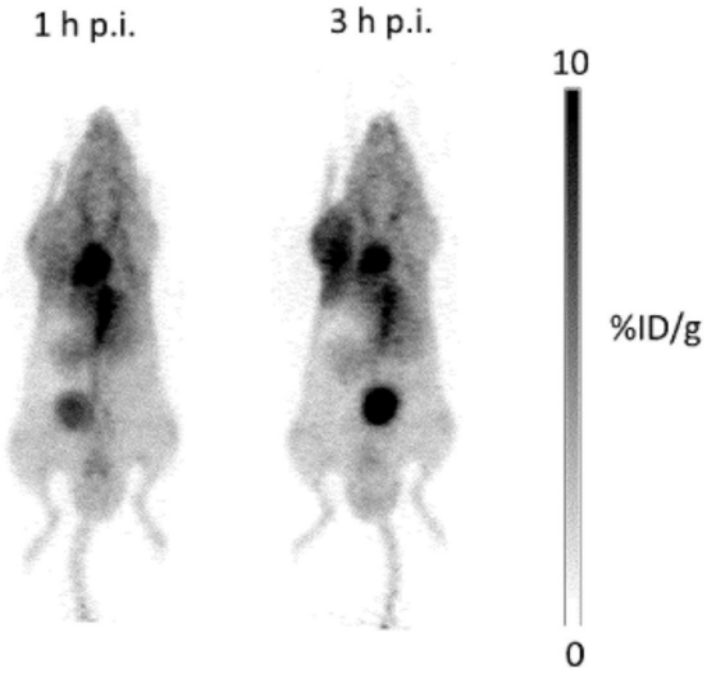


图1

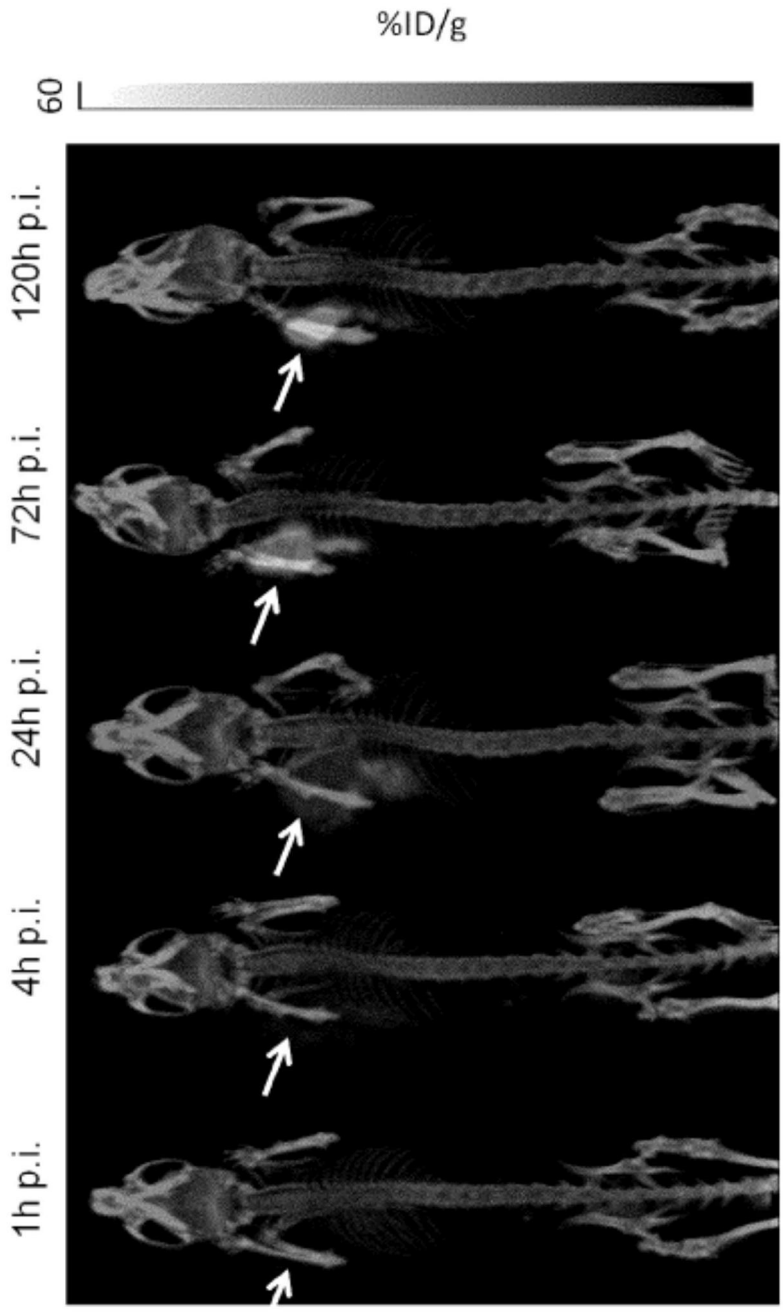


图2

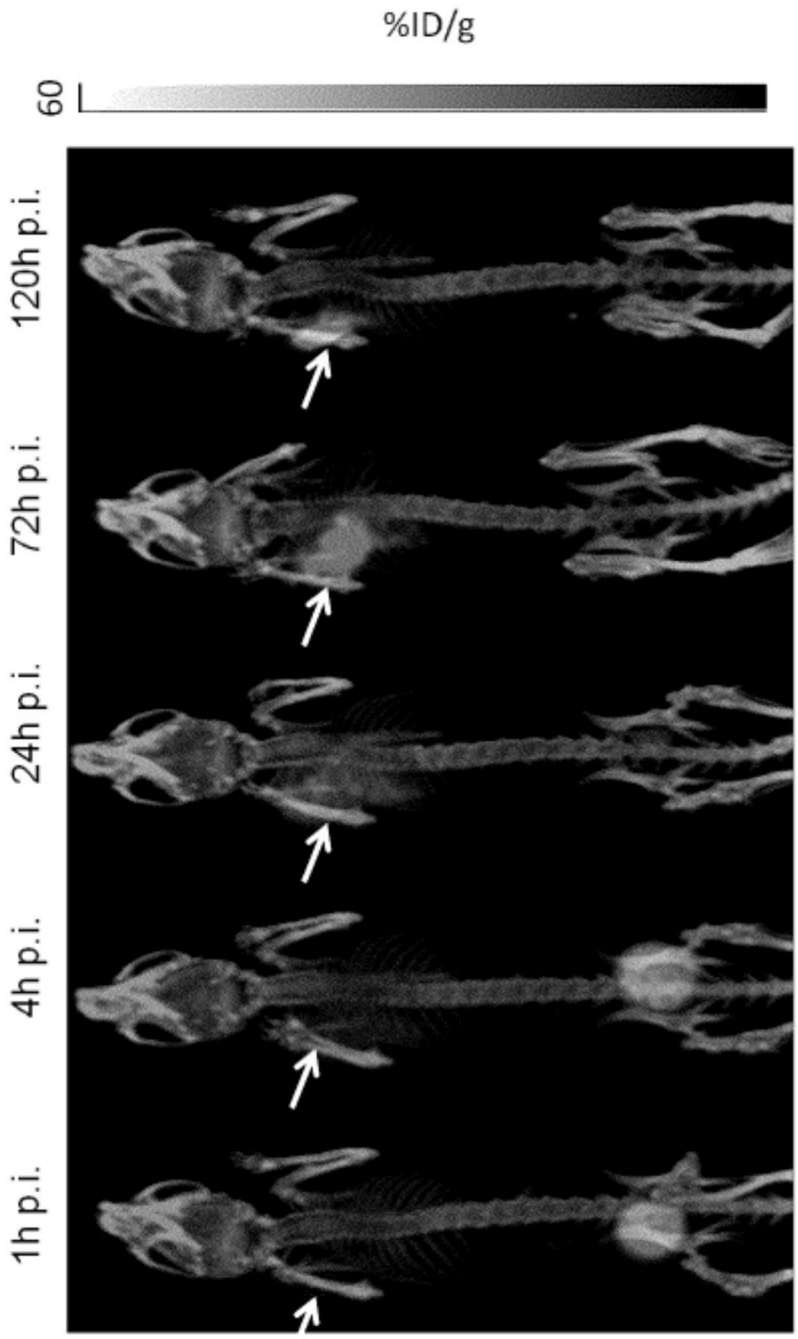


图3

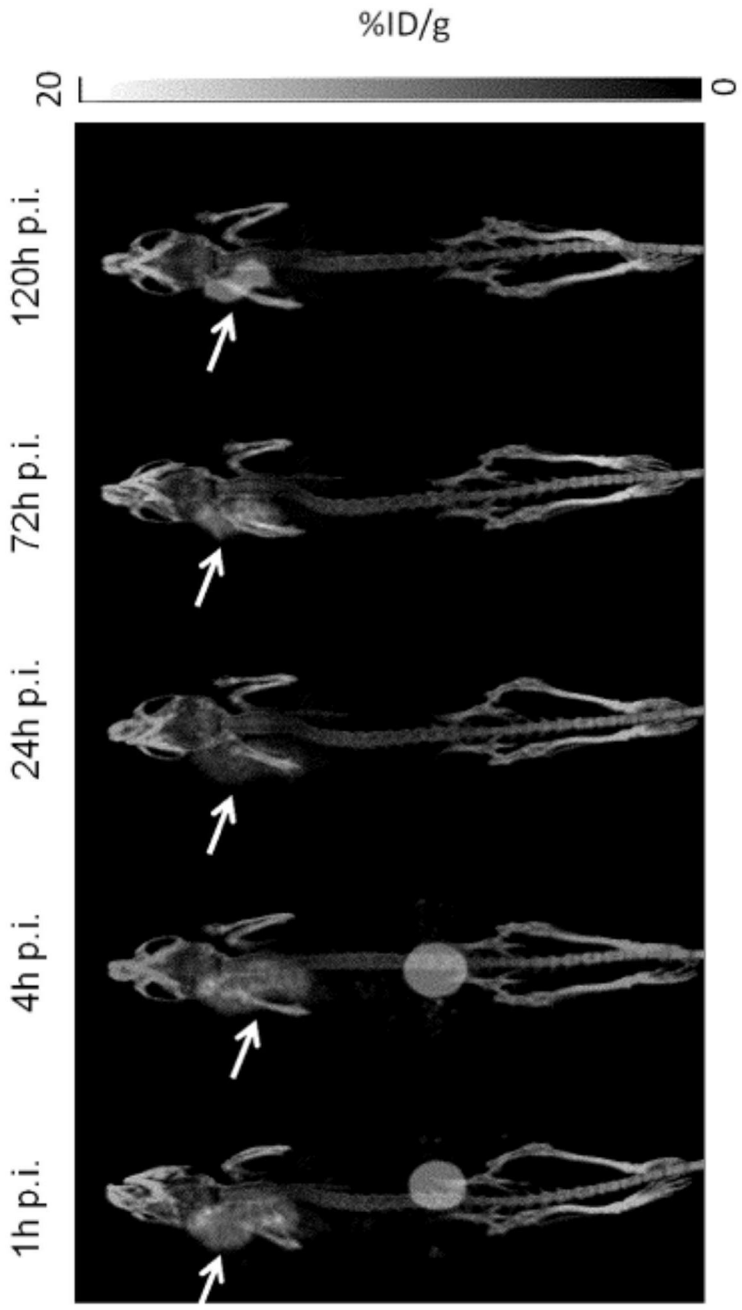


图4

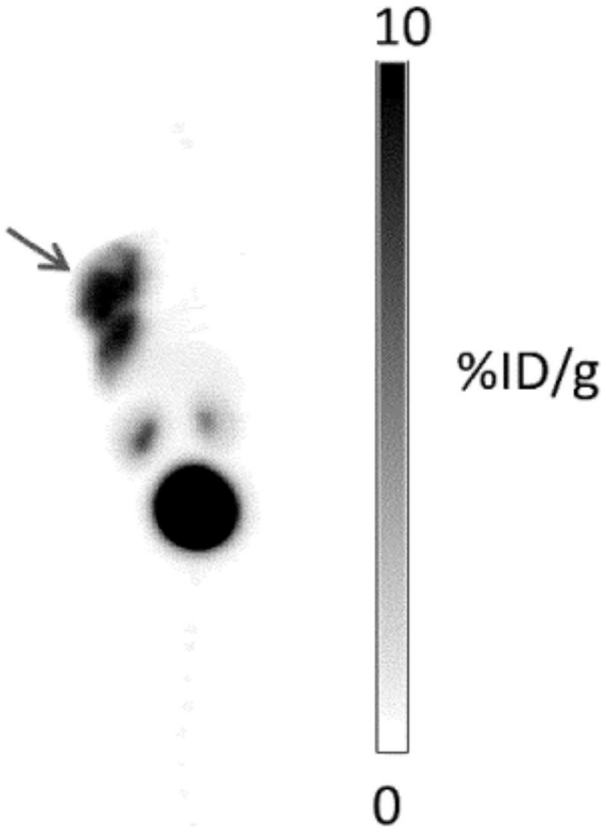


图5

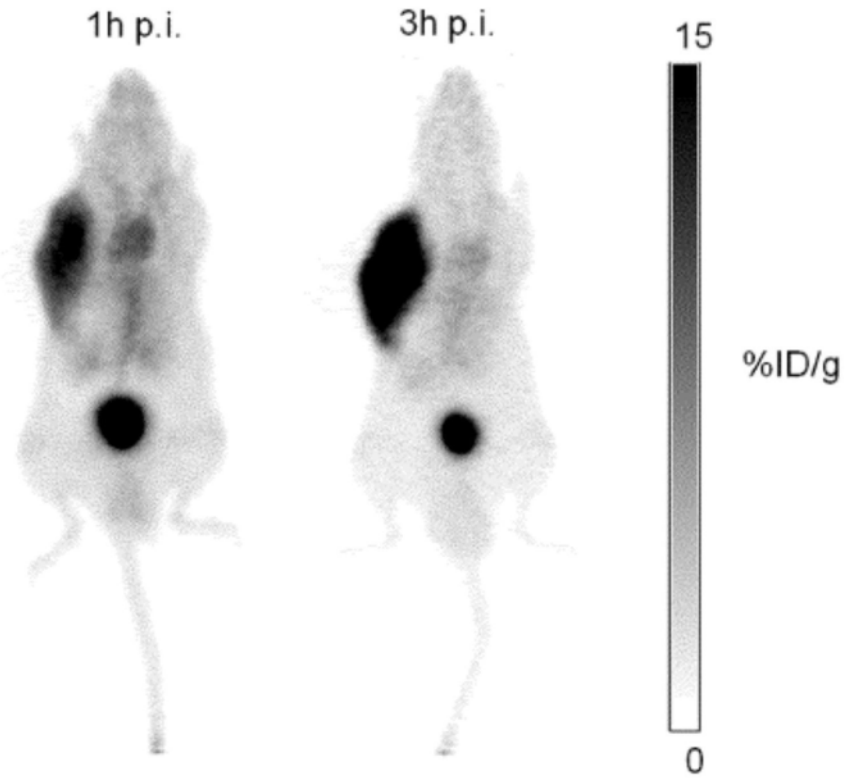


图6

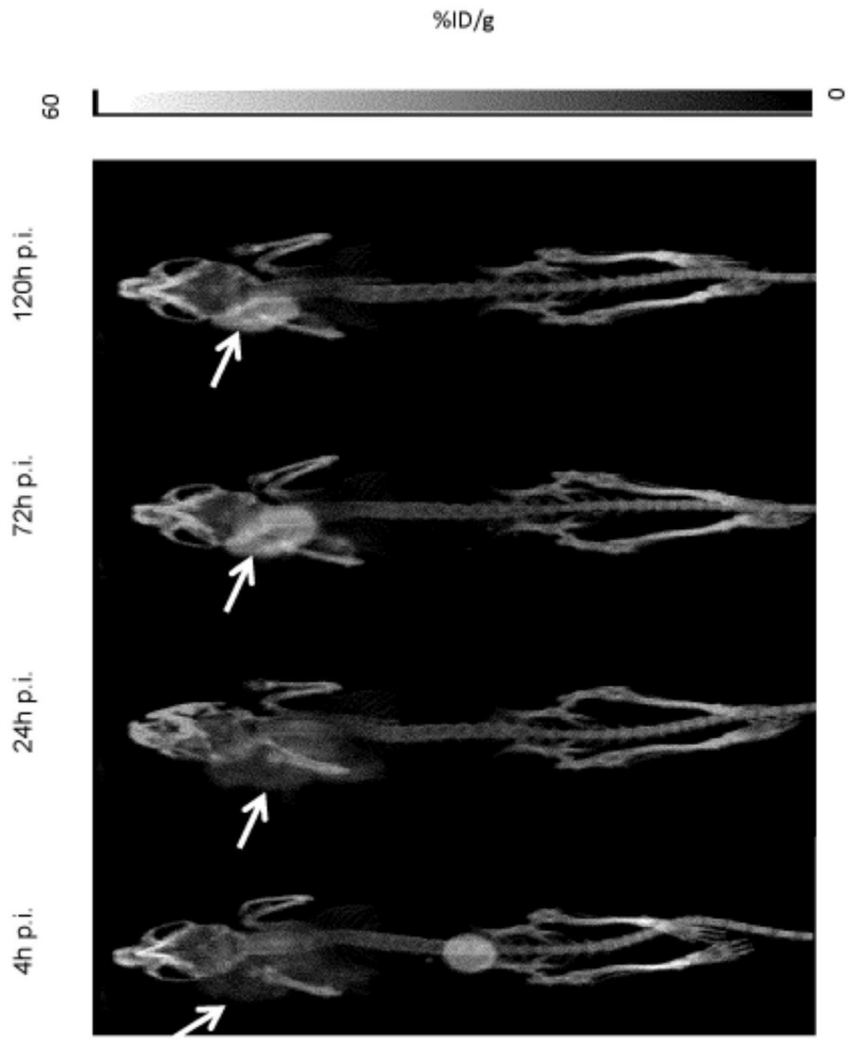


图7

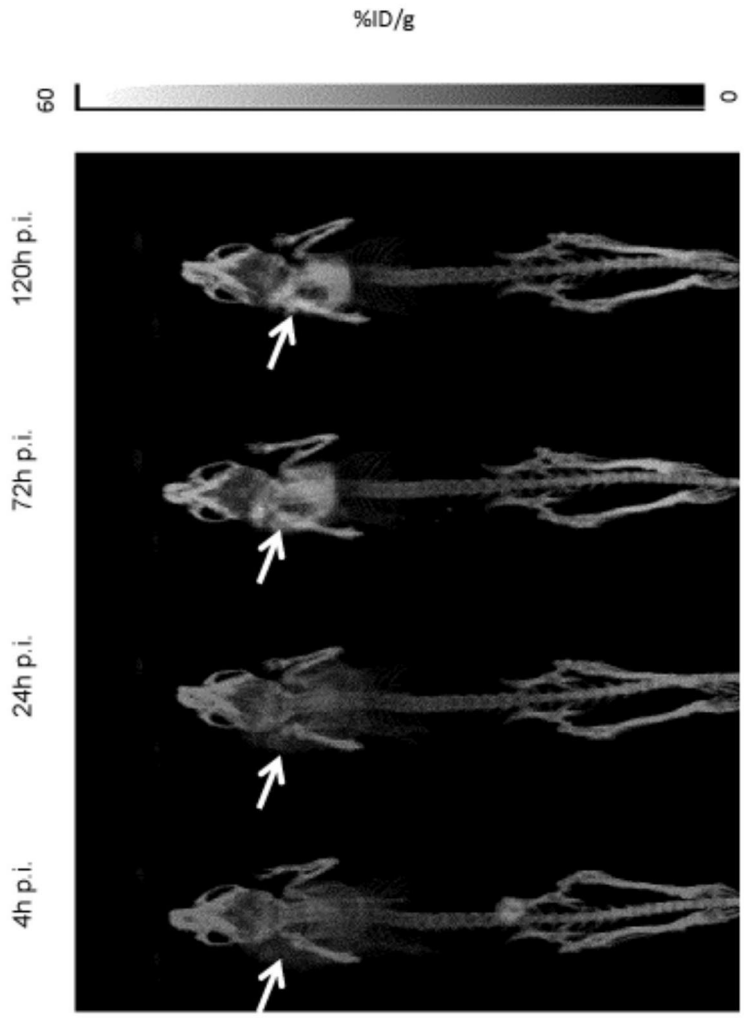


图8