(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114341158 B
(45)授权公告日 2024.08.06

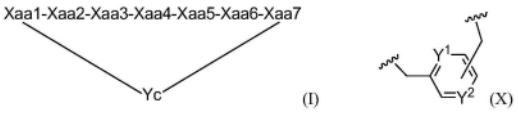
(21)申请号 202080062641.3
(22)申请日 2020.07.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114341158 A
(43)申请公布日 2022.04.12
(30)优先权数据
19000325.1 2019.07.08 EP
19198810.4 2019.09.20 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/069308 2020.07.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/005131 EN 2021.01.14
(73)专利权人 3B制药有限公司
地址 德国柏林
(72)发明人 F·奥斯特坎普 D·兹博拉尔斯基 E·施奈德 C·哈泽 M·帕施克 A·赫内 J·翁格维斯 C·斯梅林 U·赖内克 A·布雷登贝克
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 刘鸿林 张晓威
(51)Int.Cl.
C07K 7/06(2006.01)
A61K 38/08(2019.01)
A61K 51/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 106046121 A,2016.10.26
CN 104302306 A,2015.01.21
审查员 程鑫

权利要求书131页 说明书233页
序列表9页 附图19页

(54)发明名称

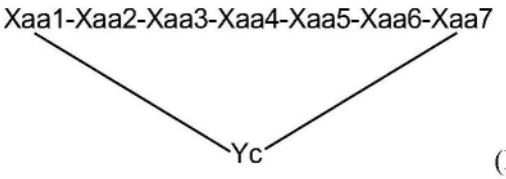
包含成纤维细胞活化蛋白配体的化合物及其用途

(57)摘要



本发明涉及包含式(I)的环状肽和连接于Xaa1的N末端修饰基团A的化合物,其中Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6和Xaa7中的每一个和任一个是氨基酸残基,并且Yc是式(X)的结构。

1.化合物,其包含式(I)的环状肽和连接于Xaa1的N末端修饰基团A,

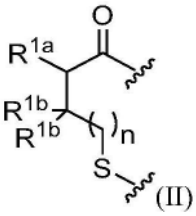


(I)

其中:

所述肽序列是从左至右以N末端至C末端的方向绘制的,

Xaa1是式(II)的氨基酸的残基,



(II)

其中:

R^{1a}是-NH-,

R^{1b}是H或CH_3,

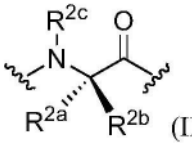
n=0或1,

所述N末端修饰基团A共价连接于Xaa1的氮原子,

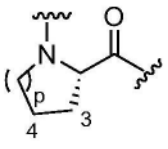
Xaa1的羰基共价连接于Xaa2的氮,

并且Xaa1的硫原子作为硫醚共价连接于Yc;

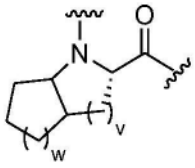
Xaa2是式(III)、(IV)或(XX)的氨基酸的残基,



(III)



(IV)



(XX)

其中:

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}各自且独立地选自(C_1-C_2)烷基和H,其中所述(C_1-C_2)烷基可以由选自OH、NH_2、卤素、(C_5-C_7)环烷基的取代基取代,

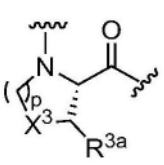
p=0、1或2

v=1或2

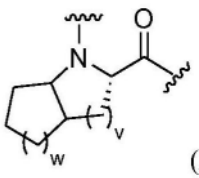
w=1、2或3,以及

所述式(IV)的氨基酸在所示的环位置3和4处可以由选自甲基、OH、NH_2和F的一个或两个取代基取代;

Xaa3是式(V)或(XX)的氨基酸的残基,



(V)



(XX)

其中:

X^3选自CH_2、CF_2、CH-R^{3b}、S、O和NH，

p＝1或2

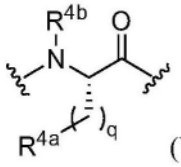
v＝1或2

w＝1、2或3，

R^{3a}是H、甲基、OH、NH_2或F，

R^{3b}是甲基、OH、NH_2或F；

Xaa4是式(VI)的氨基酸的残基，



(VI)

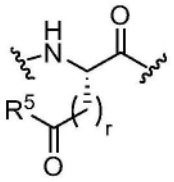
其中：

R^{4a}选自H、OH、COOH、$CONH_2$、X^4和-NH-CO-X^4，其中X^4选自(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_6)芳基和(C_5-C_6)杂芳基，并且X^4可以由选自甲基、$CONH_2$、卤素、NH_2和OH的一个或两个取代基取代；

q＝1、2或3，其中任选地，所述1个、2个或3个CH_2基团的一个或两个氢各自且独立地由甲基、乙基、(C_5-C_6)芳基或(C_5-C_6)杂芳基取代，

R^{4b}是甲基或H；

Xaa5是结构(VII)的氨基酸的残基，



(VII)

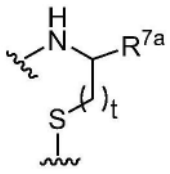
其中：

R^5选自OH和NH_2，以及

r＝1、2或3；

Xaa6是选自芳族L-α-氨基酸和杂芳族L-α-氨基酸的氨基酸；

Xaa7是式(IX)的氨基硫醇或氨基酸的残基，



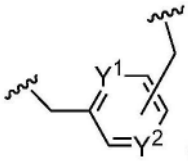
(IX)

其中：

R^{7a}是-CO-、-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H，其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基，以及

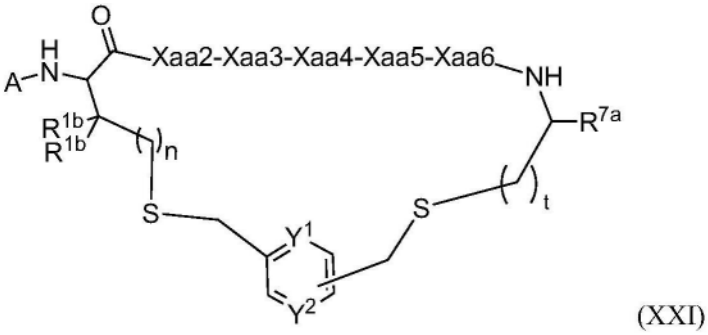
t是1或2；

Yc是式(X)的结构，



(X)

其在形成两个硫醚键的情况下连接Xaa1的S原子和Xaa7的S原子,由此形成式(XXI)的环状结构,



(XXI)

其中:

式(X)中芳族基团的取代模式是邻位、间位或对位,

n=0或1,

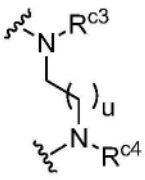
t=1或2,

Y^1是C-H或N,

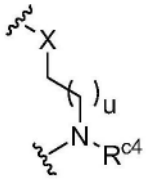
Y^2是N或C-R^{c1},

R^{c1}是H或CH_2-R^{c2},以及

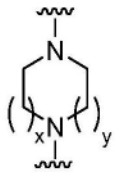
R^{c2}是式(XI)、(XII)或(XXII)的结构,



(XI)



(XII)



(XXII)

其中:

R^{c3}和R^{c4}各自且独立地选自H和(C_1-C_4)烷基,以及

u=1、2、3、4、5或6,

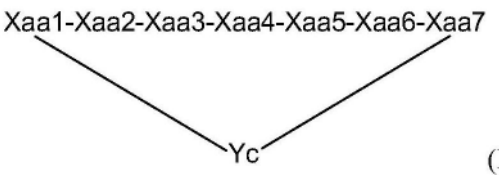
x和y各自且独立地选自1、2或3,以及

X=O或S,

其中在式(XI)和(XXII)中,氮原子之一连接于R^{c1}的-CH_2-,以及在式(XII)中,-X-连接于R^{c1}的-CH_2-;以及

其中所述N末端修饰基团A是保护基Ab1或氨基酸Aaa。

2.化合物,包含式(I)的环状肽和连接于Xaa1的N末端修饰基团A,

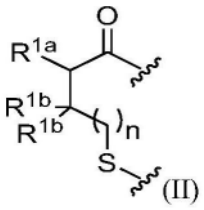


(I)

其中:

所述肽序列是从左至右以N末端至C末端的方向绘制的，

Xaa1是式(II)的氨基酸的残基，


(II)

其中：

R^{1a}是-NH-，

R^{1b}是H或CH_3，

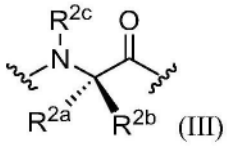
n＝0或1，

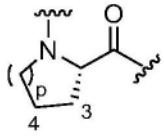
所述N末端修饰基团A共价连接于Xaa1的氮原子，

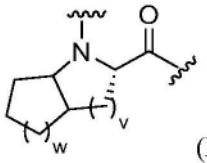
Xaa1的羰基共价连接于Xaa2的氮，

并且Xaa1的硫原子作为硫醚共价连接于Yc；

Xaa2是式(III)、(IV)或(XX)的氨基酸的残基，


(III)


(IV)


(XX)

其中：

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}各自且独立地选自(C_1-C_2)烷基和H，其中所述(C_1-C_2)烷基可以由选自OH、NH_2、卤素、(C_5-C_7)环烷基的取代基取代，

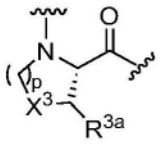
p＝0、1或2

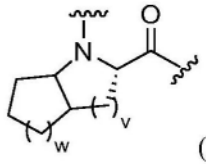
v＝1或2

w＝1、2或3，以及

所述式(IV)的氨基酸在所示的环位置3和4处可以由选自甲基、OH、NH_2和F的一个或两个取代基取代；

Xaa3是式(V)或(XX)的氨基酸的残基，


(V)


(XX)

其中：

X^3选自CH_2、CF_2、CH-R^{3b}、S、O和NH，

p＝1或2

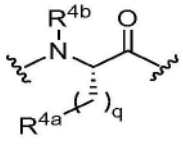
v＝1或2

w＝1、2或3，

R^{3a}是H、甲基、OH、NH_2或F，

R^{3b}是甲基、OH、NH_2或F；

Xaa4是式(VI)的氨基酸的残基，



(VI)

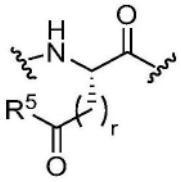
其中：

R^{4a}选自H、OH、COOH、$CONH_2$、X^4和-NH-CO-X^4，其中X^4选自(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_6)芳基和(C_5-C_6)杂芳基，并且X^4可以由选自甲基、$CONH_2$、卤素、NH_2和OH的一个或两个取代基取代；

q＝1、2或3，其中任选地，所述1个、2个或3个CH_2基团的一个或两个氢各自且独立地由甲基、乙基、(C_5-C_6)芳基或(C_5-C_6)杂芳基取代，

R^{4b}是甲基或H；

Xaa5是结构(VII)的氨基酸的残基，



(VII)

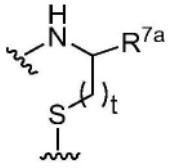
其中：

R^5选自OH和NH_2，以及

r＝1、2或3；

Xaa6是选自芳族L-α-氨基酸和杂芳族L-α-氨基酸的氨基酸；

Xaa7是式(IX)的氨基硫醇或氨基酸的残基，



(IX)

其中：

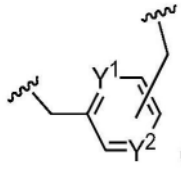
R^{7a}是-CO-XXX、-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H，其中XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽，

其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基，

其中所述氨基酸或所述肽任选由Z基团取代，以及

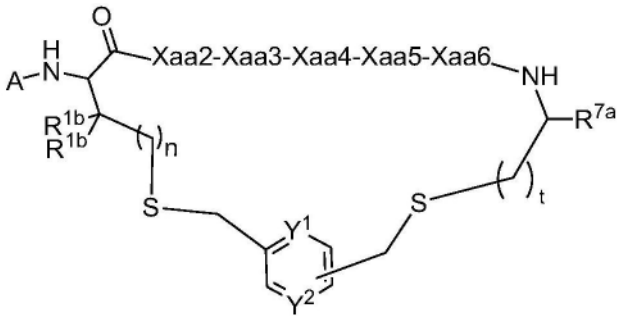
t是1或2；

Yc是式(X)的结构，



(X)

其在形成两个硫醚键的情况下连接Xaa1的S原子和Xaa7的S原子，由此形成式(XXI)的环状结构，



(XXI)

其中:

式(X)中芳族基团的取代模式是邻位、间位或对位,

n=0或1,

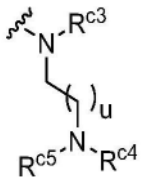
t=1或2,

Y^1是C-H或N,

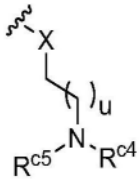
Y^2是N或C-R^{c1},

R^{c1}是H或CH_2-R^{c2},以及

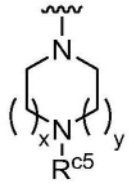
R^{c2}是式(XI)、(XII)或(XXII)的结构,



(XI)



(XII)



(XXII)

其中:

R^{c3}和R^{c4}各自且独立地选自H和(C_1-C_4)烷基,

R^{c5}是H或Z基团,以及

u=1、2、3、4、5或6,

x和y各自且独立地是1、2或3,以及

X=O或S,

其中在式(XI)和(XXII)中,氮原子之一连接于R^{c1}的-CH_2-,以及在式(XII)中,-X-连接于R^{c1}的-CH_2-;

以及

其中所述N末端修饰基团A是保护基Ab1或氨基酸Aaa,其中所述氨基酸Aaa可任选由Z基团取代;以及

其中每个Z基团包含螯合剂及任选存在的接头。

3.根据权利要求2的化合物,其中

R^{c5}是Z基团,

R^{7a}是-CO-XXX、-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H,其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基,XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,其中所述氨基酸或所述肽不由Z基团取代;以及

如果所述N末端修饰基团A是氨基酸Aaa,则所述氨基酸Aaa不由Z基团取代。

4.根据权利要求2的化合物,其中:

R^{7a}是-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H,以及

其中如果所述N末端修饰基团A是氨基酸Aaa,则所述氨基酸Aaa不由所述Z基团取代。

5.根据权利要求2的化合物,其中:

R^{7a}是-CO-XXX,其中XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,其中所述氨基酸或所述肽由Z基团取代,

R^{c1}或R^{c5}是H,以及

如果所述N末端修饰基团A是氨基酸Aaa,则所述氨基酸Aaa不由Z基团取代。

6.根据权利要求2的化合物,其中:

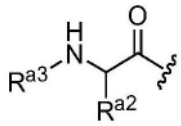
所述N末端修饰基团A是由Z基团取代的氨基酸Aaa,

R^{c1}或R^{c5}是H,以及

R^{7a}是-CO-XXX、-COOH、$-CONH_2$、$-CH_2$-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H,其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基,XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,其中所述氨基酸或所述肽不由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代。

7.根据权利要求6的化合物,其中R^{7a}是-COOH、$-CONH_2$、$-CH_2$-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H。

8.根据权利要求2的化合物,其中所述氨基酸Aaa是D-氨基酸残基或L-氨基酸残基,其各自具有结构(XIV):

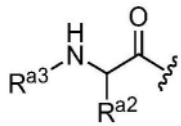


(XIV)

其中:

R^{a2}选自(C_1-C_6)烷基、修饰的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)烷基、修饰的(C_1-C_3)、(C_3-C_8)碳环、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环,其中在修饰的(C_1-C_6)烷基中,1个-CH_2-基团由-S-或-O-替代,以及在修饰的(C_1-C_3)烷基中,1个H由OH、F或COOH取代,或两个H由F取代,以及其中R^{a3}是Z基团。

9.根据权利要求6的化合物,其中所述氨基酸Aaa是D-氨基酸残基或L-氨基酸残基,其各自具有结构(XIV):

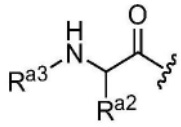


(XIV)

其中:

R^{a2}选自(C_1-C_6)烷基、修饰的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)烷基、修饰的(C_1-C_3)、(C_3-C_8)碳环、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环,其中在修饰的(C_1-C_6)烷基中,1个-CH_2-基团由-S-或-O-替代,以及在修饰的(C_1-C_3)烷基中,1个H由OH、F或COOH取代,或两个H由F取代,以及其中R^{a3}是Z基团。

10.根据权利要求7的化合物,其中所述氨基酸Aaa是D-氨基酸残基或L-氨基酸残基,其各自具有结构(XIV):



(XIV)

其中：

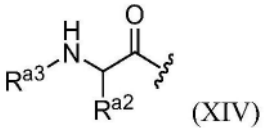
R^{a2}选自(C_1-C_6)烷基、修饰的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)烷基、修饰的(C_1-C_3)、(C_3-C_8)碳环、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环，其中在修饰的(C_1-C_6)烷基中，1个$-CH_2-$基团由-S-或-O-替代，以及在修饰的(C_1-C_3)烷基中，1个H由OH、F或COOH取代，或两个H由F取代，以及其中R^{a3}是Z基团。

11.根据权利要求1-6中任一项的化合物，其中所述保护基Abl选自$R^{a1}-C(O)-$、$R^{a1}-S(O_2)-$、$R^{a1}-NH-C(O)-$和$R^{a1}-O-C(O)-$；其中R^{a1}是任选由至多两个取代基取代的(C_1-C_8)烷基，所述取代基各自且独立地选自OH、F、COOH、(C_3-C_8)环烷基、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环，以及其中在(C_1-C_8)烷基中，1个$-CH_2-$基团任选由-S-或-O-替代。

12.根据权利要求11的化合物，其中所述保护基Abl是己酰基或戊基磺酰基。

13.根据权利要求12的化合物，其中所述保护基Abl是己酰基。

14.根据权利要求1-6中任一项的化合物，其中所述氨基酸Aaa是D-氨基酸残基或L-氨基酸残基，其各自具有结构(XIV)：



(XIV)

其中：

R^{a2}选自(C_1-C_6)烷基、修饰的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)烷基、修饰的(C_1-C_3)、(C_3-C_8)碳环、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环，其中在修饰的(C_1-C_6)烷基中，1个$-CH_2-$基团由-S-或-O-替代，以及在修饰的(C_1-C_3)烷基中，1个H由OH、F或COOH取代，或者两个H由F取代，并且其中R^{a3}是H或乙酰基。

15.根据权利要求1-10、12和13中任一项的化合物，其中所述氨基酸Aaa选自Nle、nle、Met和met、以及它们的衍生物的氨基酸残基。

16.根据权利要求11的化合物，其中所述氨基酸Aaa选自Nle、nle、Met和met、以及它们的衍生物的氨基酸残基。

17.根据权利要求14的化合物，其中所述氨基酸Aaa选自Nle、nle、Met和met、以及它们的衍生物的氨基酸残基。

18.根据权利要求1-10、12、13、16和17中任一项的化合物，其中Xaa1是选自cys、hcy和pen的D-氨基酸残基，或Xaa1是选自Cys、Hcy和Pen的L-氨基酸残基。

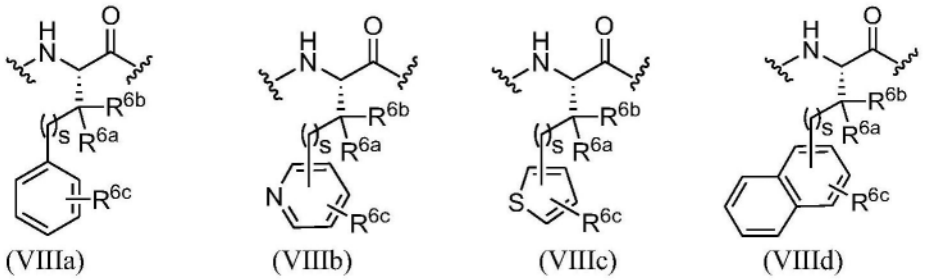
19.根据权利要求11的化合物，其中Xaa1是选自cys、hcy和pen的D-氨基酸残基，或Xaa1是选自Cys、Hcy和Pen的L-氨基酸残基。

20.根据权利要求14的化合物，其中Xaa1是选自cys、hcy和pen的D-氨基酸残基，或Xaa1是选自Cys、Hcy和Pen的L-氨基酸残基。

21.根据权利要求15的化合物，其中Xaa1是选自cys、hcy和pen的D-氨基酸残基，或Xaa1是选自Cys、Hcy和Pen的L-氨基酸残基。

22.根据权利要求1-10、12、13、16、17和19-21中任一项的化合物，其中Xaa2是选自Pro、Gly、Nmg以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa3是选自Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze和Pip以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa4是选自Thr、Hse、Asn、Gln和Ser以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa5是选自Gln和Glu以及它们的衍生物的氨基酸残基，

其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：



(VIIIa) (VIIIb) (VIIIc) (VIIId)

其中：

R^{6a}和R^{6b}各自且独立地选自H、甲基、乙基、丙基和异丙基，

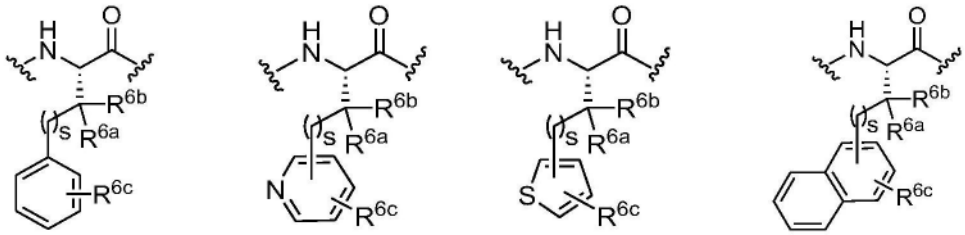
R^{6c}表示0至3个取代基，每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和C_1-C_4烷基，

R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基，以及

s是0或1，和/或

其中Xaa7是选自Cys、Cysol、AET、Hcy、cys和hcy的氨基硫醇残基。

23.根据权利要求22的化合物，其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：



(VIIIa) (VIIIb) (VIIIc) (VIIId)

其中：

R^{6a}和R^{6b}各自是H，

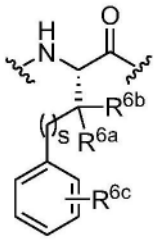
R^{6c}表示0至2个取代基，每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和甲基，

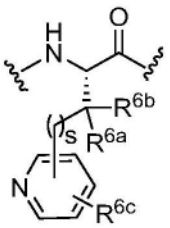
R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基，以及

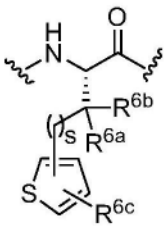
s是0。

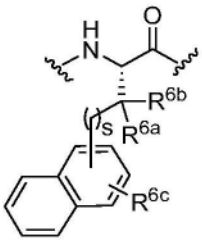
24.根据权利要求11的化合物，其中Xaa2是选自Pro、Gly、Nmg以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa3是选自Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze和Pip以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa4是选自Thr、Hse、Asn、Gln和Ser以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa5是选自Gln和Glu以及它们的衍生物的氨基酸残基，

其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：


(VIIIa)


(VIIIb)


(VIIIc)


(VIIId)

其中：

R^{6a}和R^{6b}各自且独立地选自H、甲基、乙基、丙基和异丙基，

R^{6c}表示0至3个取代基，每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和C_1-C_4烷基，

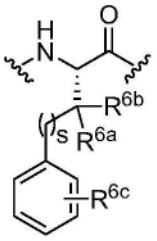
R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基，以及

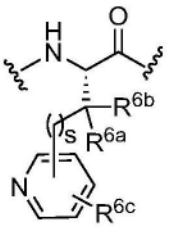
s是0或1，和/或

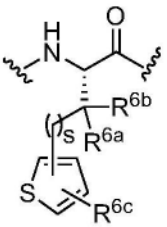
其中Xaa7是选自Cys、Cysol、AET、Hcy、cys和hcy的氨基硫醇残基。

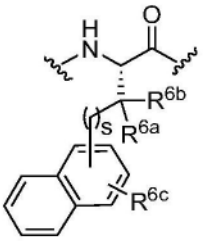
25.根据权利要求14的化合物，其中Xaa2是选自Pro、Gly、Nmg以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa3是选自Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze和Pip以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa4是选自Thr、Hse、Asn、Gln和Ser以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa5是选自Gln和Glu以及它们的衍生物的氨基酸残基，

其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：


(VIIIa)


(VIIIb)


(VIIIc)


(VIIId)

其中：

R^{6a}和R^{6b}各自且独立地选自H、甲基、乙基、丙基和异丙基，

R^{6c}表示0至3个取代基，每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和C_1-C_4烷基，

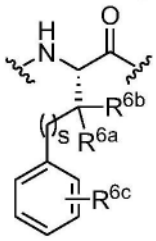
R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基，以及

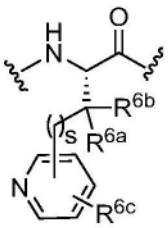
s是0或1，和/或

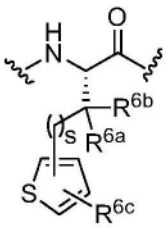
其中Xaa7是选自Cys、Cysol、AET、Hcy、cys和hcy的氨基硫醇残基。

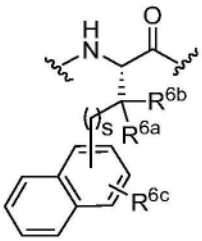
26.根据权利要求15的化合物，其中Xaa2是选自Pro、Gly、Nmg以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa3是选自Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze和Pip以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa4是选自Thr、Hse、Asn、Gln和Ser以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa5是选自Gln和Glu以及它们的衍生物的氨基酸残基，

其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：


(VIIIa)


(VIIIb)


(VIIIc)


(VIIId)

其中：

R^{6a}和R^{6b}各自且独立地选自H、甲基、乙基、丙基和异丙基，

R^{6c}表示0至3个取代基，每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和C_1-C_4烷基，

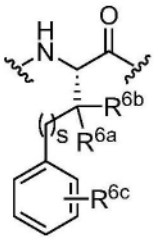
R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基，以及

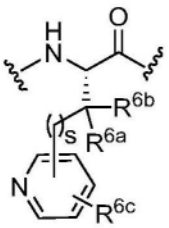
s是0或1，和/或

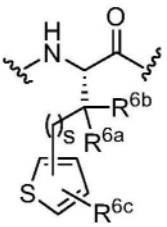
其中Xaa7是选自Cys、Cysol、AET、Hcy、cys和hcy的氨基硫醇残基。

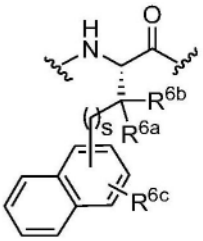
27.根据权利要求18的化合物，其中Xaa2是选自Pro、Gly、Nmg以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa3是选自Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze和Pip以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa4是选自Thr、Hse、Asn、Gln和Ser以及它们的衍生物的氨基酸残基，其中Xaa5是选自Gln和Glu以及它们的衍生物的氨基酸残基，

其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：


(VIIIa)


(VIIIb)


(VIIIc)


(VIIId)

其中：

R^{6a}和R^{6b}各自且独立地选自H、甲基、乙基、丙基和异丙基，

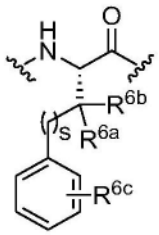
R^{6c}表示0至3个取代基，每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和C_1-C_4烷基，

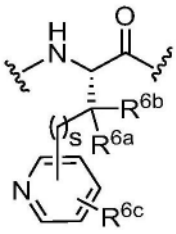
R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基，以及

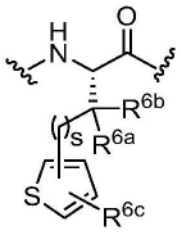
s是0或1，和/或

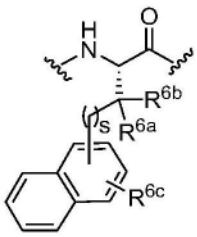
其中Xaa7是选自Cys、Cysol、AET、Hcy、cys和hcy的氨基硫醇残基。

28.根据权利要求24-27中任一项的化合物，其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基：


(VIIIa)


(VIIIb)


(VIIIc)


(VIIId)

其中:

R^{6a}和R^{6b}各自是H,

R^{6c}表示0至2个取代基,每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和甲基,

R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基,以及

s是0。

29.根据权利要求1-10、12、13、16、17、19-21和23-27中任一项的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

30.根据权利要求11的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

31.根据权利要求14的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

32.根据权利要求15的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

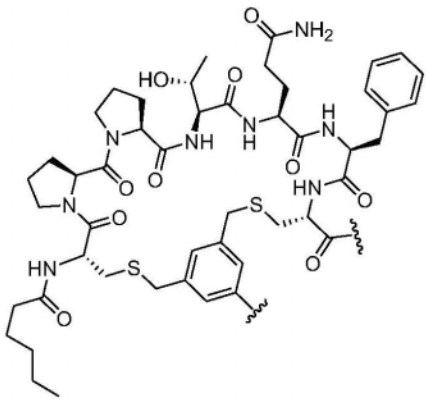
33.根据权利要求18的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

34.根据权利要求22的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

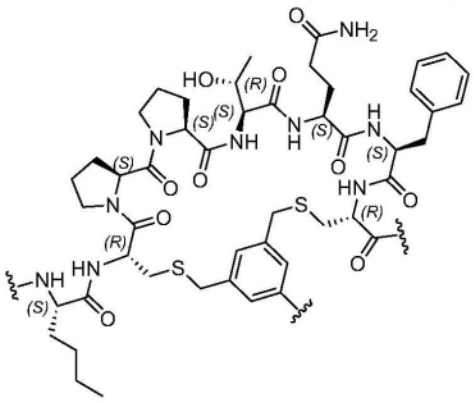
35.根据权利要求28的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly和Nmg的氨基酸残基,其中Xaa3是选自Pro和Hyp的氨基酸残基,其中Xaa4是氨基酸残基Thr,其中Xaa5是选自Gln和Glu的氨基酸残基,Xaa6是选自Phe、1Ni、Mpa、Otf和Thi的氨基酸残基,以及其中Xaa7是选自Cys、

Cysol和AET的氨基硫醇残基。

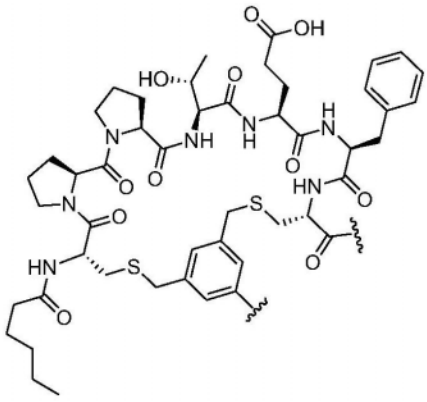
36.根据权利要求1的化合物,其中所述化合物包含式(LI)、(LII)、(LIII)或(LIV)的结构:



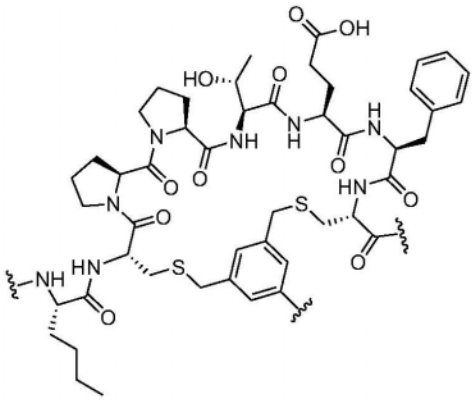
(LI),



(LII),

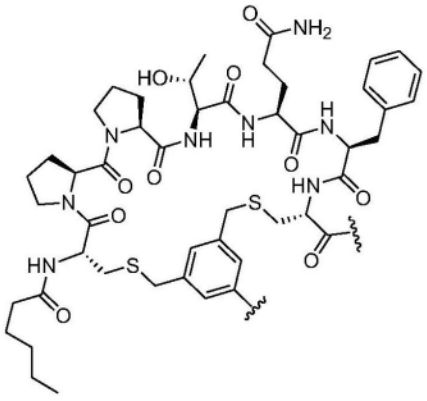


(LIII)和

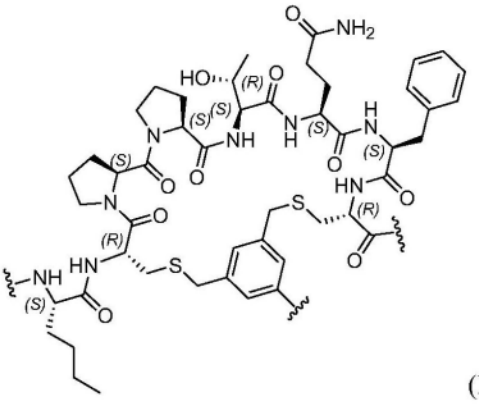


(LIV)。

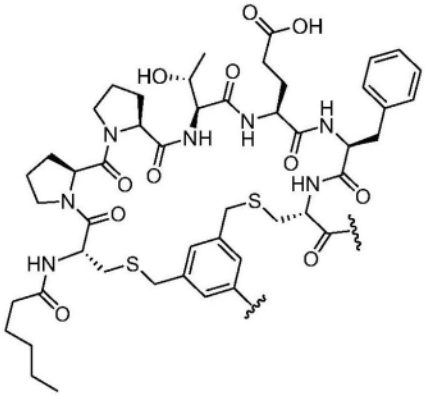
37.根据权利要求2的化合物,其中所述化合物包含式(LI)、(LII)、(LIII)或(LIV)的结构:



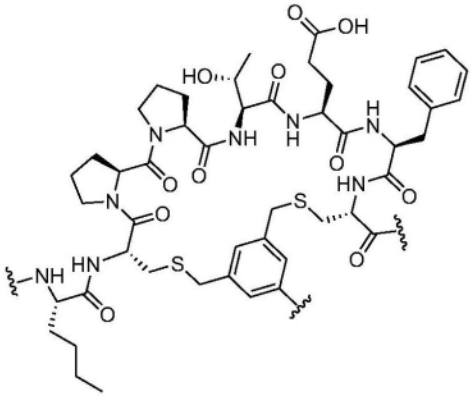
(LI),



(LII),

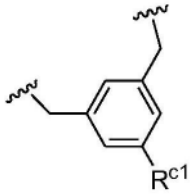


(LIII)和



(LIV)。

38.根据权利要求1、2、12、13、16、17、19-21、23-27和30-37中任一项的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:

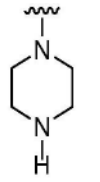


(XIII)。

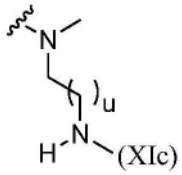
39.根据权利要求38的化合物,其中Yc包含NH基团。

40.根据权利要求39的化合物,其中所述NH基团是反应性NH基团,其中所述NH基团使得一个部分(moiety)与Yc缀合。

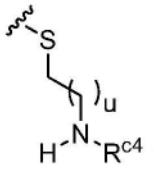
41.根据权利要求40的化合物,其中所述NH基团由结构R^{c1}提供,其中R^{c1}是CH_2-R^{c2},其中R^{c2}是选自式(XXIb)、(XIc)和(XIIb)中任一个的结构:



(XXIIb)



(XIc)

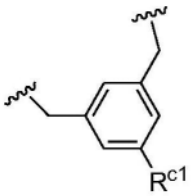


(XIIb)

其中R^{c4}是H或甲基,以及

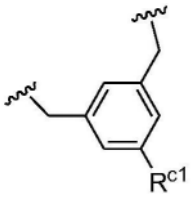
u=1、2、3、4或5。

42.根据权利要求11的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:



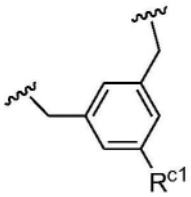
(XIII)。

43.根据权利要求14的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:



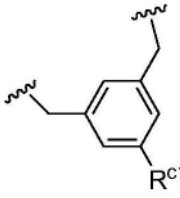
(XIII)。

44.根据权利要求15的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:



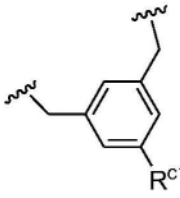
(XIII)。

45.根据权利要求18的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:



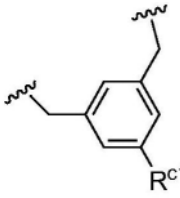
(XIII)。

46.根据权利要求22的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:



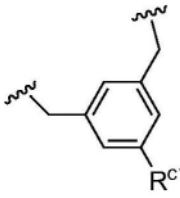
(XIII)。

47.根据权利要求28的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:



(XIII)。

48.根据权利要求29的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:

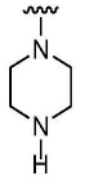


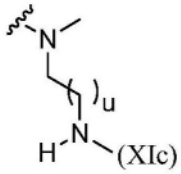
(XIII)。

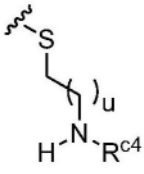
49.根据权利要求42-48中任一项的化合物,其中Yc包含NH基团。

50.根据权利要求49的化合物,其中所述NH基团是反应性NH基团,其中所述NH基团使得一个部分(moiety)与Yc缀合。

51.根据权利要求50的化合物,其中所述NH基团由结构R^{c1}提供,其中R^{c1}是CH_2-R^{c2},其中R^{c2}是选自式(XXIb)、(XIc)和(XIIb)中任一个的结构:



(XXIIb)


(XIc)


(XIIb)

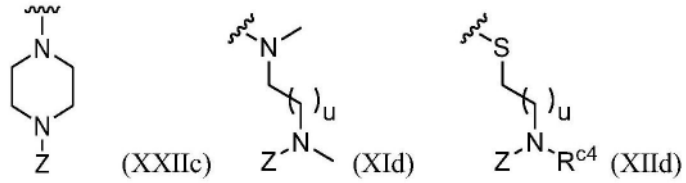
其中R^{c4}是H或甲基,以及

u=1、2、3、4或5。

52.根据权利要求12、13、16、17、19-21、23-27、30-37、39-48、50和51中任一项的化合物,其中Z基团共价连接于Yc。

53.根据权利要求1的化合物,其中Z基团共价连接于式(X)的结构,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

54.根据权利要求52的化合物,其中所述Z基团共价连接于R^{c2},形成式(XXIIc)、(XId)和(XIId)中任一个的结构:


(XXIIc) (XId) (XIId)

其中R^{c4}是H或甲基,以及

u=1、2、3、4或5。

55.根据权利要求11的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

56.根据权利要求14的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

57.根据权利要求15的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

58.根据权利要求18的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

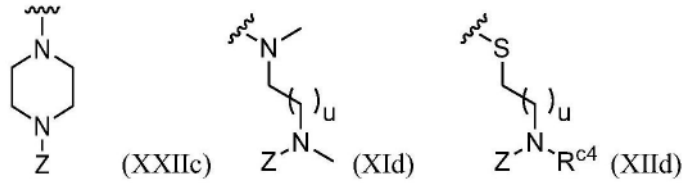
59.根据权利要求22的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

60.根据权利要求28的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

61.根据权利要求29的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

62.根据权利要求49的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc。

63.根据权利要求53的化合物,其中所述Z基团共价连接于R^{c2},形成式(XXIIc)、(XId)和(XIId)中任一个的结构:


(XXIIc) (XId) (XIId)

其中R^{c4}是H或甲基,以及

u=1、2、3、4或5。

64.根据权利要求12、13、16、17、19-21、23-27、30-37、39-48、50、51和53-63中任一项的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

65.根据权利要求64的化合物,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa的α-氮共价连接。

66.根据权利要求65的化合物,其中所述接头与所述氨基酸Aaa的所述α-氮之间的共价键是酰胺。

67.根据权利要求11的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中

所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

68.根据权利要求14的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

69.根据权利要求15的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

70.根据权利要求18的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

71.根据权利要求22的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

72.根据权利要求28的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

73.根据权利要求29的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

74.根据权利要求38的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

75.根据权利要求49的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

76.根据权利要求52的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

77.根据权利要求67-76中任一项的化合物,其中,如果所述接头存在,则所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa的α-氮共价连接。

78.根据权利要求77的化合物,其中所述接头与所述氨基酸Aaa的所述α-氮之间的共价键是酰胺。

79.根据权利要求2-10、53、65-76和78中任一项的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

80.根据权利要求52的化合物,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

81.根据权利要求54-63中任一项的化合物,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

82.根据权利要求79的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12。

83.根据权利要求80的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12。

84.根据权利要求81的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12。

85.根据权利要求82的化合物,其中所述接头氨基酸选自Ttds、O2Oc和PEG6。

86.根据权利要求83的化合物,其中所述接头氨基酸选自Ttds、O2Oc和PEG6。

87.根据权利要求84的化合物,其中所述接头氨基酸选自Ttds、O2Oc和PEG6。

88.根据权利要求11的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

89.根据权利要求14的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

90.根据权利要求15的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

91.根据权利要求18的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

92.根据权利要求22的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

93.根据权利要求28的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

94.根据权利要求29的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

95.根据权利要求38的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

96.根据权利要求49的化合物,其中Z基团共价连接于Yc,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

97.根据权利要求52的化合物,其中所述Z基团包含螯合剂及任选存在的接头,并且其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

98.根据权利要求64的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

99.根据权利要求77的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

100.根据权利要求88-99中任一项的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12。

101.根据权利要求100的化合物,其中所述接头氨基酸选自Ttds、O2Oc和PEG6。

102.根据权利要求1-10、12、13、16、17、19-21、23-27、30-37、39-48、50、51、53-63、65-76、78、82-99和101中任一项的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

103.根据权利要求102的化合物,其中所述肽选自式(XXXa)至(XXXf)的肽:

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16(XXXa)

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15(XXXb)

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14(XXXc)

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13(XXXd)

Xaa10-Xaa11-Xaa12(XXXe)

Xaa10-Xaa11(XXXf)

其中:

Xaa10是Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf、Lys、Ttds或Bhk,

Xaa11是His、his、Lys、Ttds、Arg、Ape或Ala,

Xaa12是Phe、Nmf、Tic、Aic、Ppa、Mpa、Amf、Nmf、phe、Lys、Ape、Ttds和Ppa,

Xaa13是Arg、Lys、Ape、Ttds或arg,

Xaa14是Asp、Ala、asp、Lys、Ape或Ttds,

Xaa15是Ttds、Ape或Lys,以及

Xaa16是Lys或Ape,

其中,任选地,

Xaa11和Xaa12一起形成选自Gab、Pamb、Cmp、Pamb、Mamb的单一氨基酸,以及任选地Xaa10、Xaa11和Xaa12一起形成选自Gab、Pamb、Cmp、Pamb和Mamb的单一氨基酸,

条件是在所述式(XXXa)至(XXXf)的肽中,如果存在Ape,则其是C末端构件。

104.根据权利要求11的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

105.根据权利要求14的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自

Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

106.根据权利要求15的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

107.根据权利要求18的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

108.根据权利要求22的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

109.根据权利要求28的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

110.根据权利要求29的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

111.根据权利要求38的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

112.根据权利要求49的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

113.根据权利要求52的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

114.根据权利要求64的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

115.根据权利要求77的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

116.根据权利要求79的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

117.根据权利要求80的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

118.根据权利要求81的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

119.根据权利要求100的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中所述氨基酸选自Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf和Bhk,以及

其中在所述肽中,所述肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

120.根据权利要求104-119中任一项的化合物,其中所述肽选自式(XXXa)至(XXXf)的肽:

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16(XXXa)

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15(XXXb)

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14(XXXc)

Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13(XXXd)

Xaa10-Xaa11-Xaa12(XXXe)

Xaa10-Xaa11(XXXf)

其中:

Xaa10是Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf、Lys、Ttds或Bhk,

Xaa11是His、his、Lys、Ttds、Arg、Ape或Ala,

Xaa12是Phe、Nmf、Tic、Aic、Ppa、Mpa、Amf、Nmf、phe、Lys、Ape、Ttds和Ppa,

Xaa13是Arg、Lys、Ape、Ttds或arg,

Xaa14是Asp、Ala、asp、Lys、Ape或Ttds,

Xaa15是Ttds、Ape或Lys,以及

Xaa16是Lys或Ape,

其中,任选地,

Xaa11和Xaa12一起形成选自Gab、Pamb、Cmp、Pamb、Mamb的单一氨基酸,以及任选地

Xaa10、Xaa11和Xaa12一起形成选自Gab、Pamb、Cmp、Pamb和Mamb的单一氨基酸,

条件是在所述式(XXXa)至(XXXf)的肽中,如果存在Ape,则其是C末端构件。

121.根据权利要求102的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述肽,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

122.根据权利要求103-119中任一项的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述肽,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

123.根据权利要求120的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述肽,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

124.根据权利要求2、5-10、12、13、16、17、19-21、23-27、30-37、39-48、50、51、53-63、65-76、78、82-99、101和103-119中任一项的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

125.根据权利要求124的化合物,其中所述氨基酸是连接于Xaa7的氨基酸。

126.根据权利要求124的化合物,其中所述氨基酸是所述N末端修饰基团A的氨基酸Aaa。

127.根据权利要求11的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

128.根据权利要求14的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

129.根据权利要求15的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

130.根据权利要求18的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

131.根据权利要求22的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

132.根据权利要求28的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

133.根据权利要求29的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

134.根据权利要求38的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

135.根据权利要求49的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

136.根据权利要求52的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

137.根据权利要求64的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

138.根据权利要求77的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

139.根据权利要求79的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

140.根据权利要求100的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

141.根据权利要求102的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

142.根据权利要求120的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

143.根据权利要求122的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

144.根据权利要求127-143中任一项的化合物,其中所述氨基酸是连接于Xaa7的氨基酸。

145.根据权利要求127-143中任一项的化合物,其中所述氨基酸是所述N末端修饰基团A的氨基酸Aaa。

146.根据权利要求121或123的化合物,其中所述螯合剂与连接于Xaa7的氨基酸共价连接,或者所述螯合剂与所述肽的C末端氨基酸共价连接。

147.根据权利要求146的化合物,其中所述螯合剂与式(LI)、(LII)、(LIII)和(LIV)的肽中任一个的C末端氨基酸共价连接。

148.根据权利要求122的化合物,其中所述螯合剂与连接于Xaa7的氨基酸共价连接,或者所述螯合剂与所述肽的C末端氨基酸共价连接。

149.根据权利要求148的化合物,其中所述螯合剂与式(LI)、(LII)、(LIII)和(LIV)的肽中任一个的C末端氨基酸共价连接。

150.根据权利要求2-10、12、13、16、17、19-21、23-27、30-37、39-48、50、51、53-63、65-76、78、82-99、101、103-119、121、125-143和147-149中任一项的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

151.根据权利要求150的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP和N4。

152.根据权利要求150的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA和N4。

153.根据权利要求11的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

154.根据权利要求14的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

155.根据权利要求15的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、

sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

156.根据权利要求18的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

157.根据权利要求22的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

158.根据权利要求28的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

159.根据权利要求29的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

160.根据权利要求38的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

161.根据权利要求49的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

162.根据权利要求52的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

163.根据权利要求64的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

164.根据权利要求77的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

165.根据权利要求79的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、

NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

166.根据权利要求100的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

167.根据权利要求102的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

168.根据权利要求120的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

169.根据权利要求122的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

170.根据权利要求124的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

171.根据权利要求144的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

172.根据权利要求145的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

173.根据权利要求146的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic和$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂。

174.根据权利要求151-173中任一项的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP和N4。

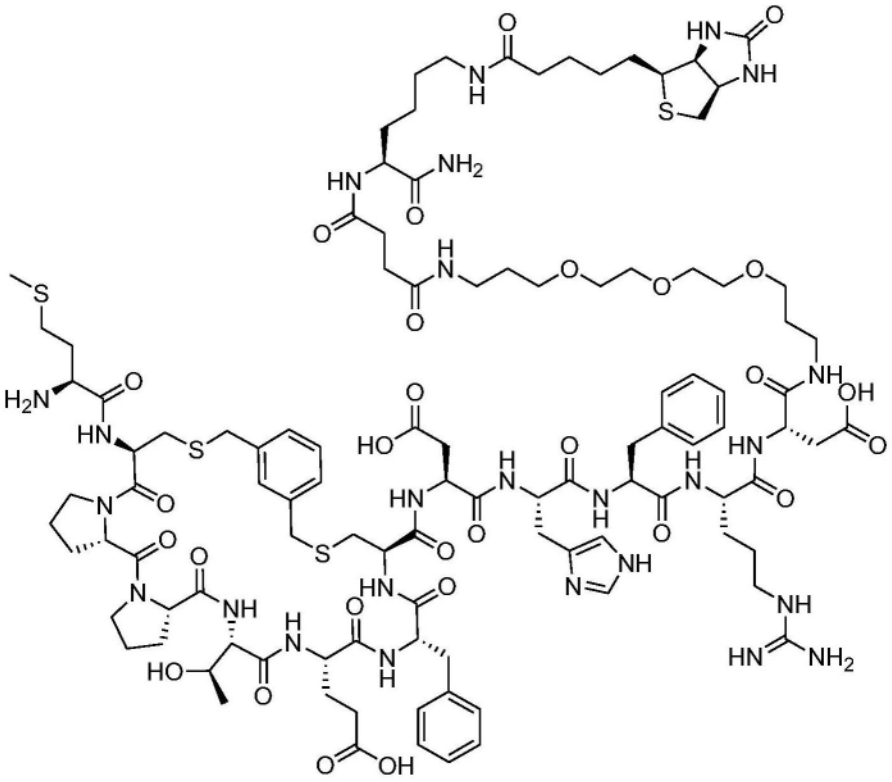
175.根据权利要求174的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA和N4。

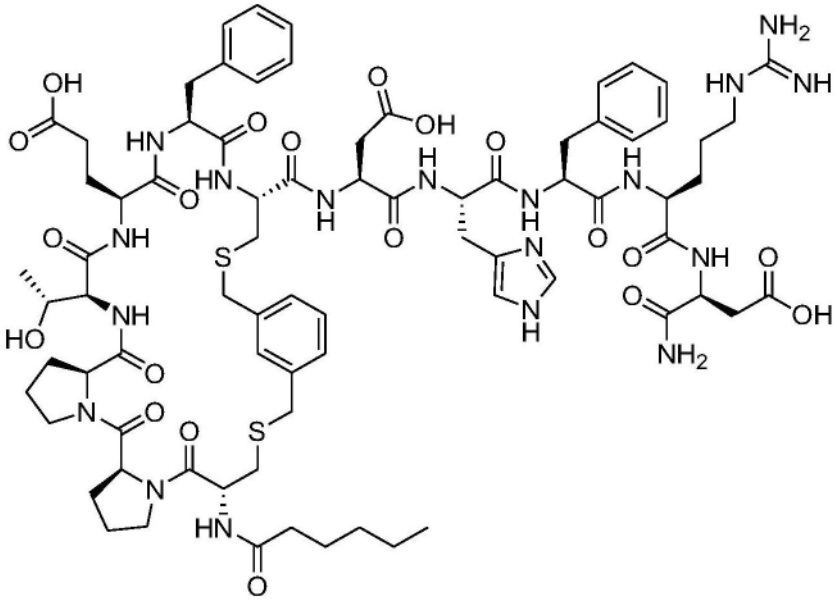
176.根据权利要求150的化合物,其中所述螯合剂是N4Ac。

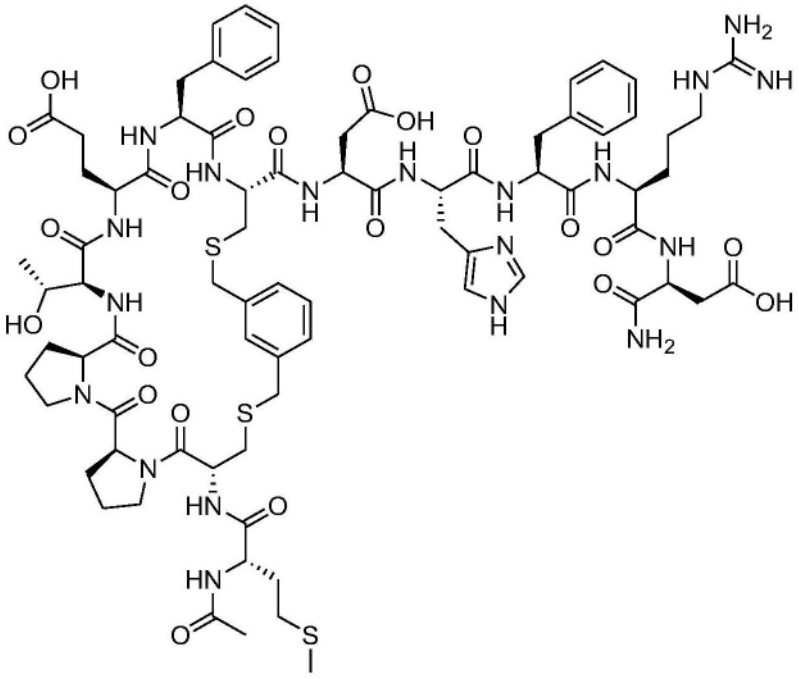
177.根据权利要求151-173中任一项的化合物,其中所述螯合剂是N4Ac。

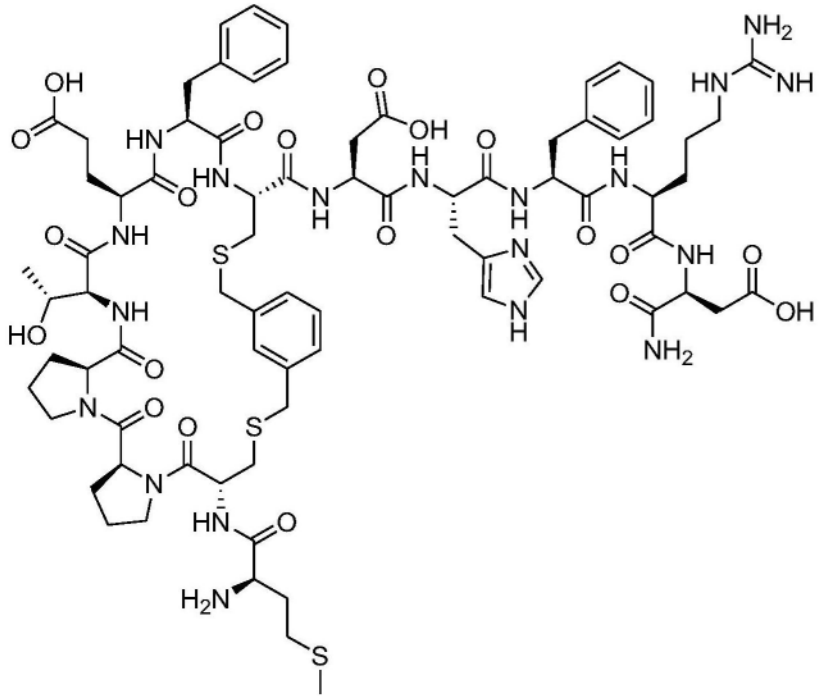
178.根据权利要求174的化合物,其中所述螯合剂是N4Ac。

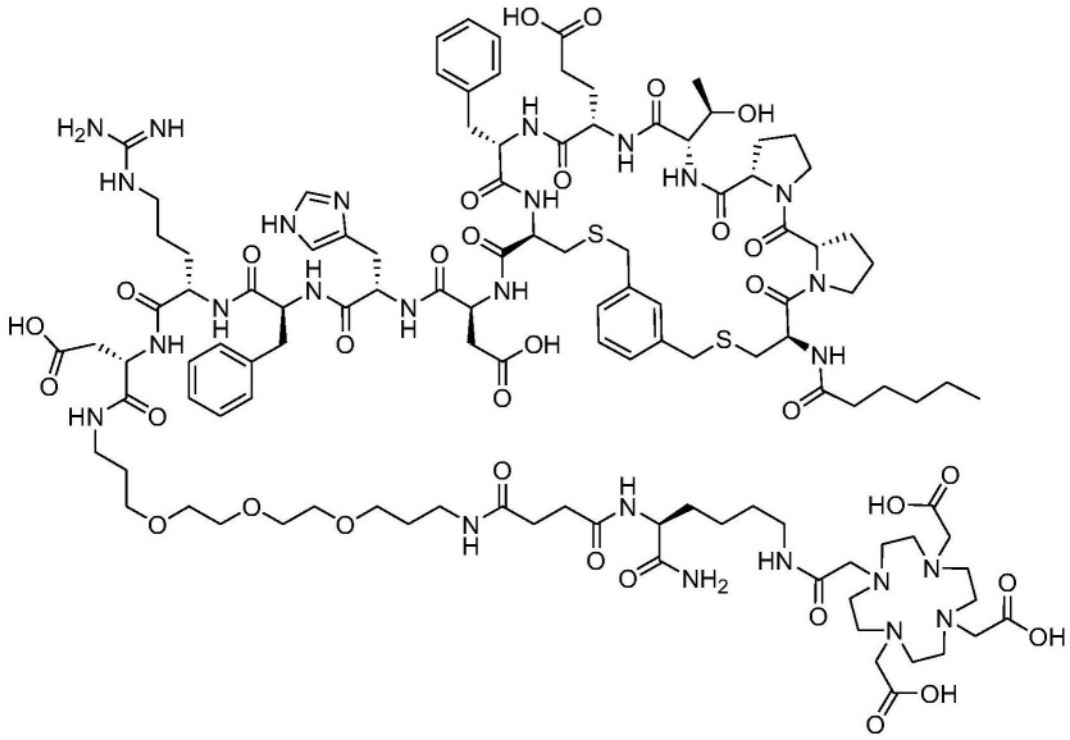
179.化合物,其中所述化合物选自:

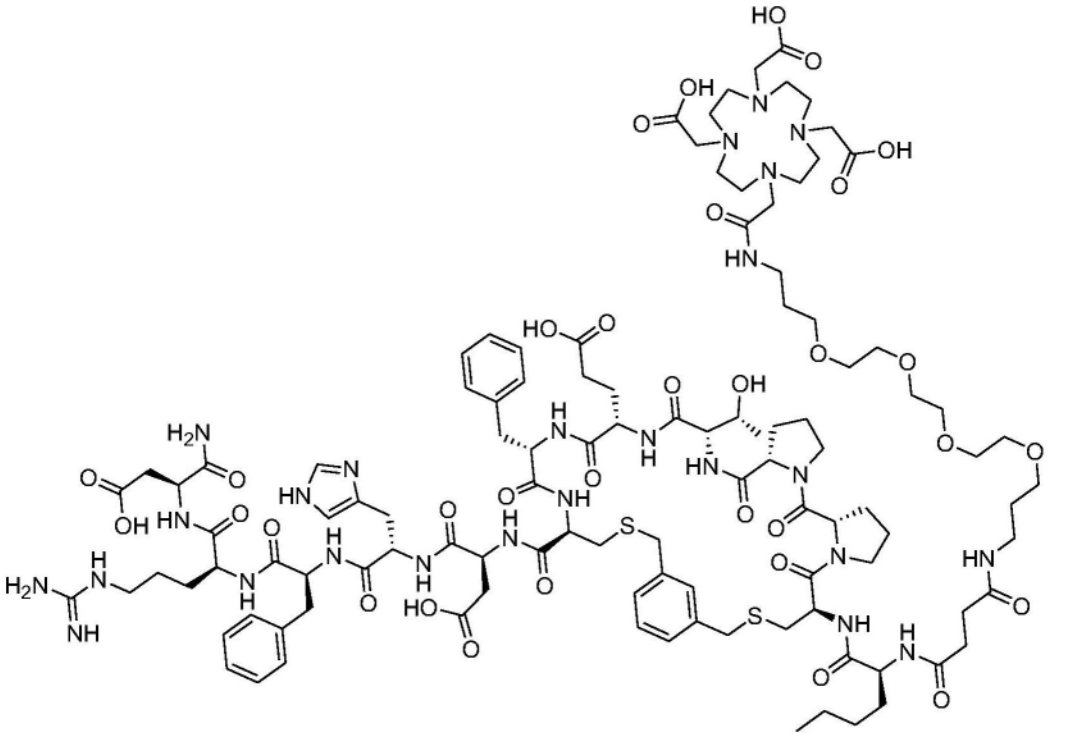


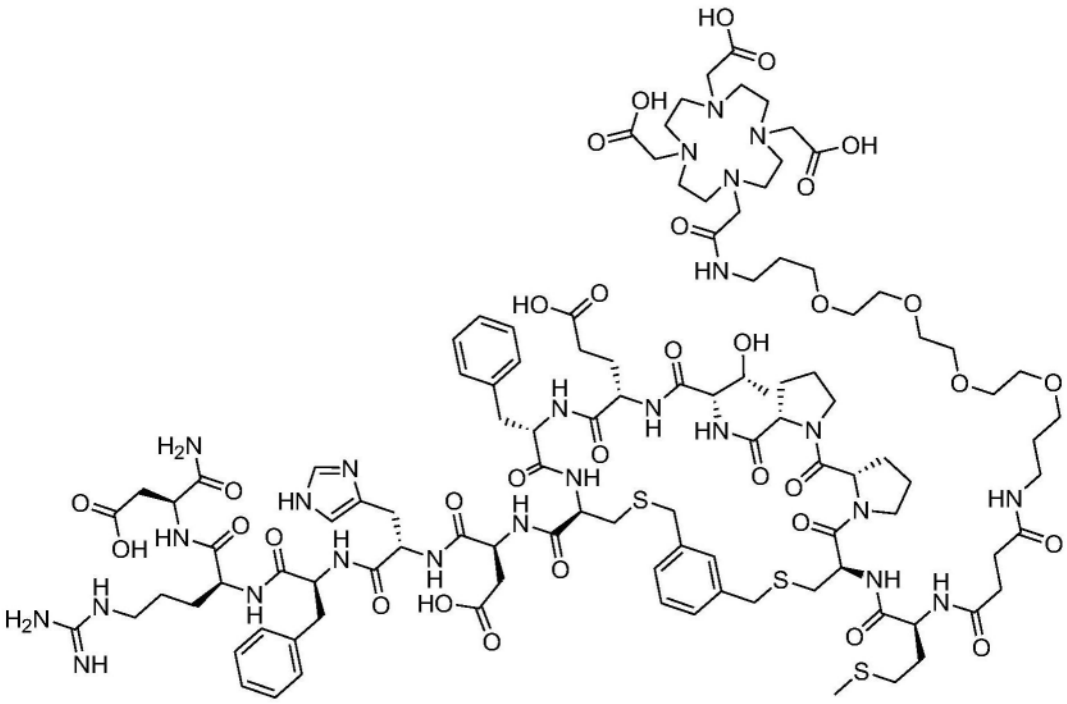


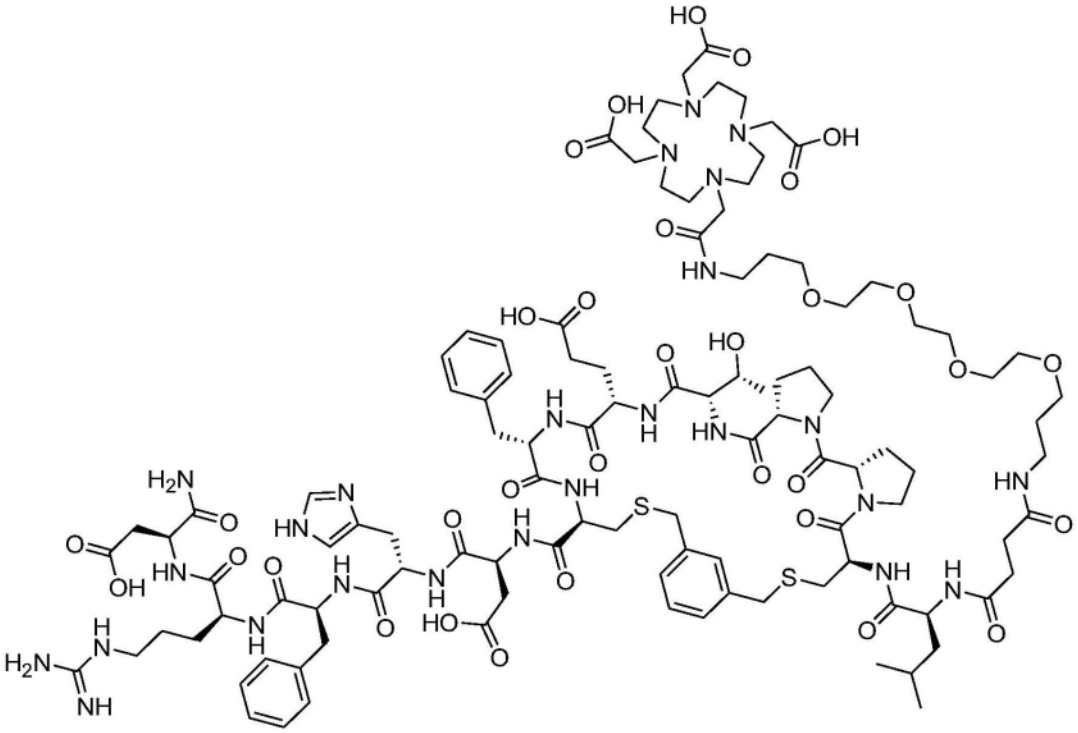


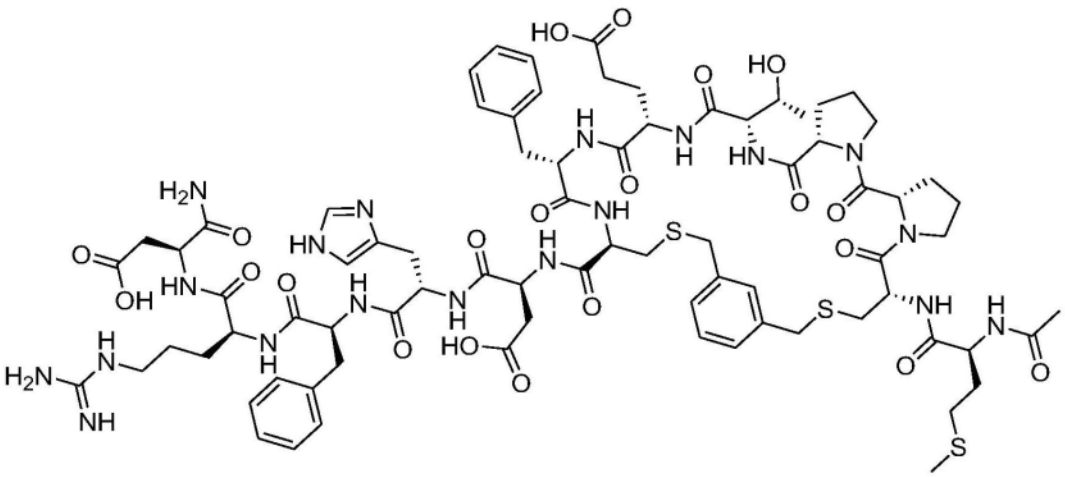


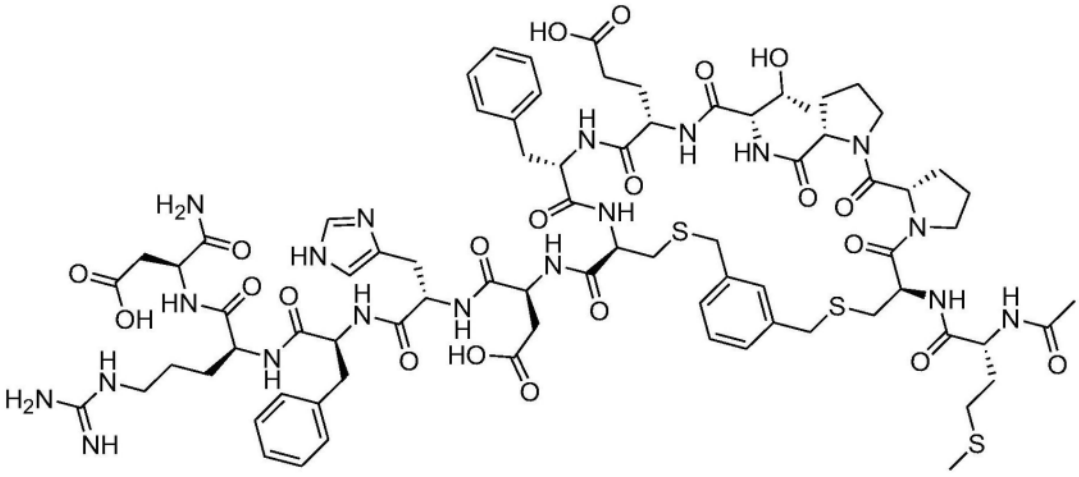


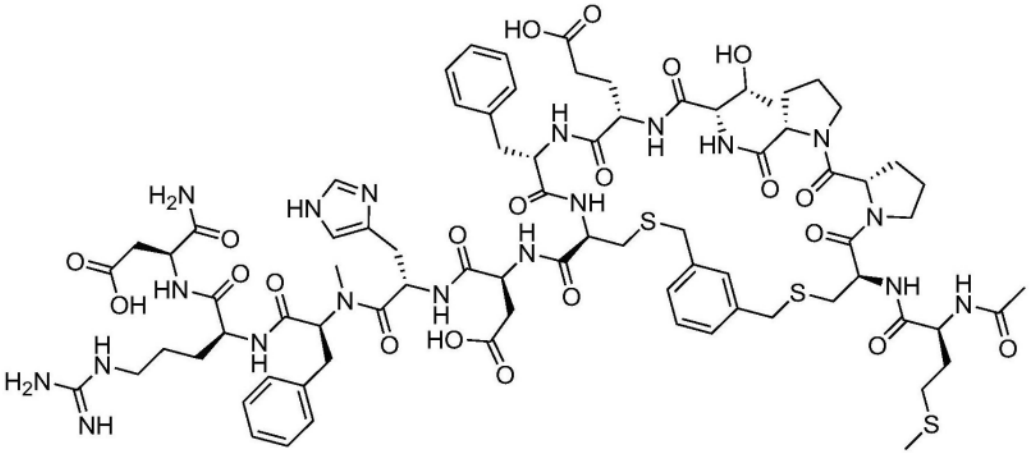


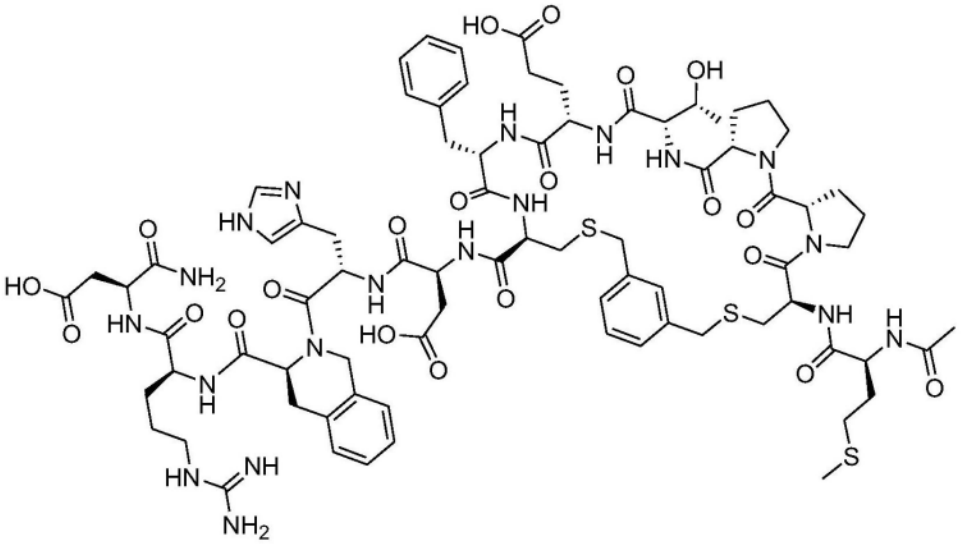


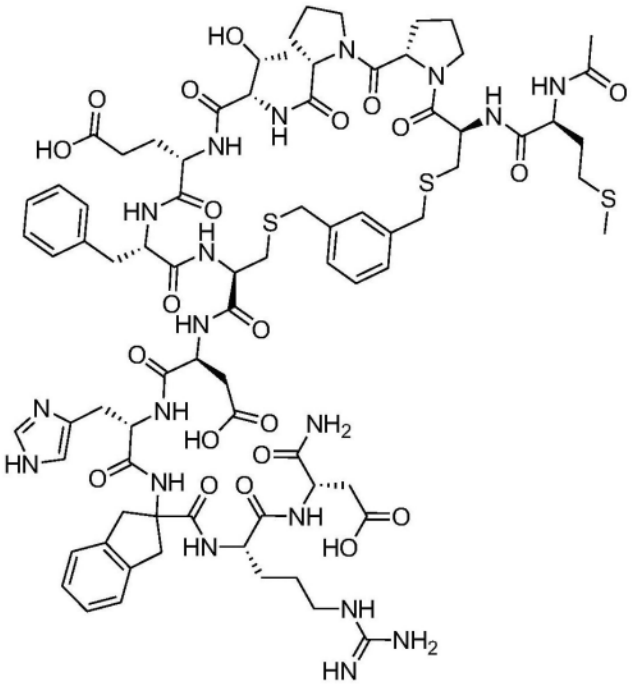


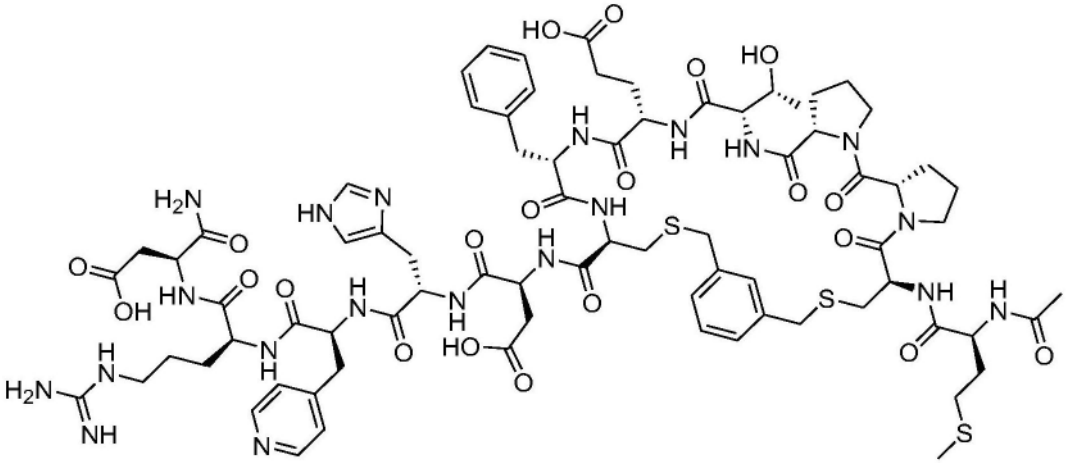


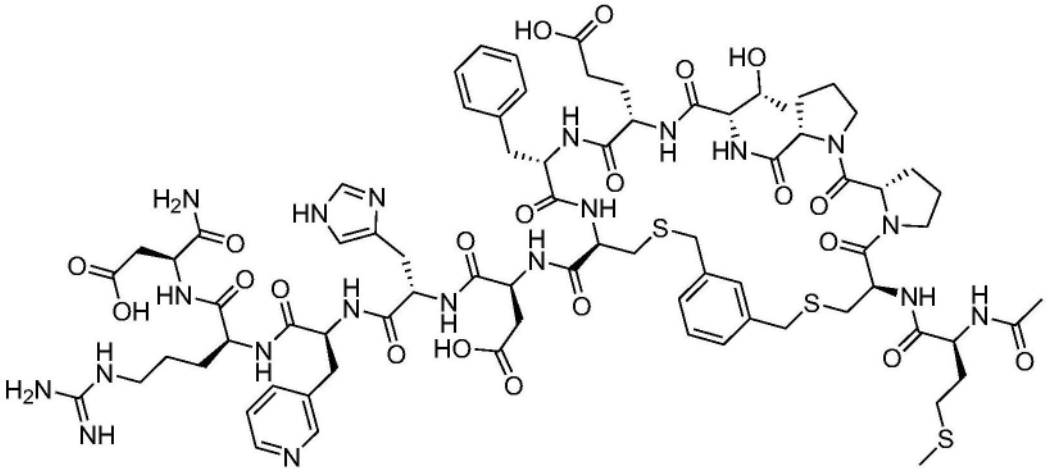


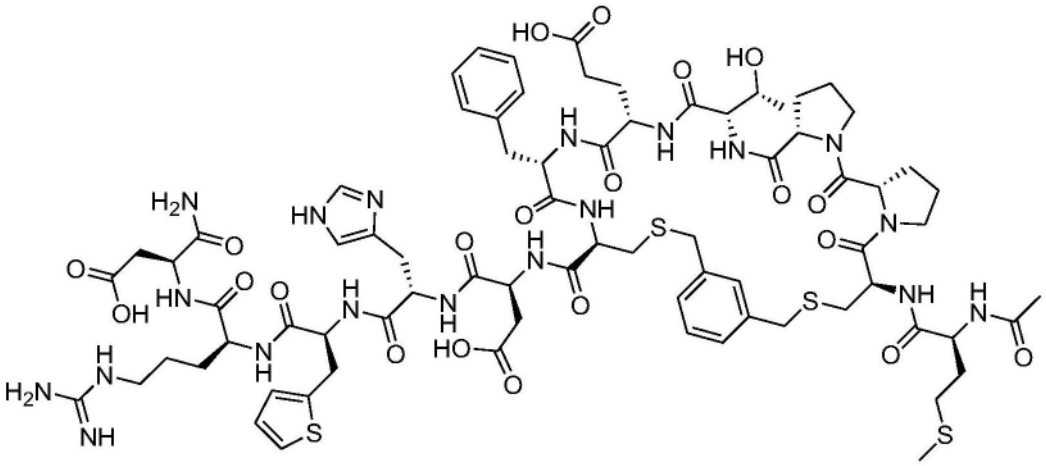


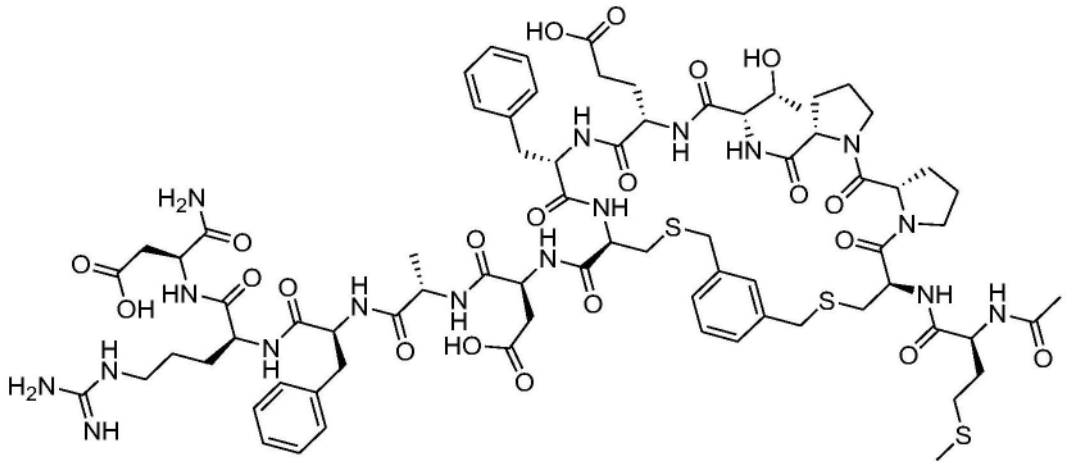


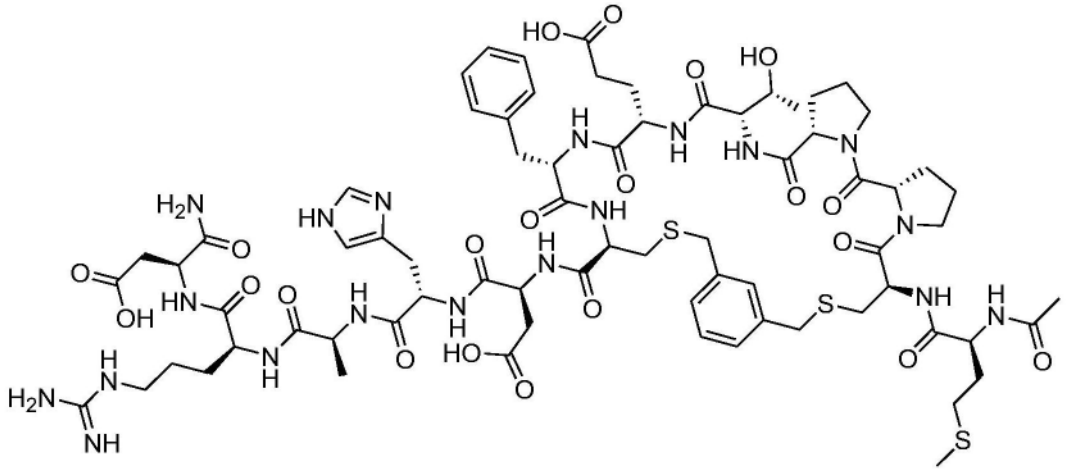


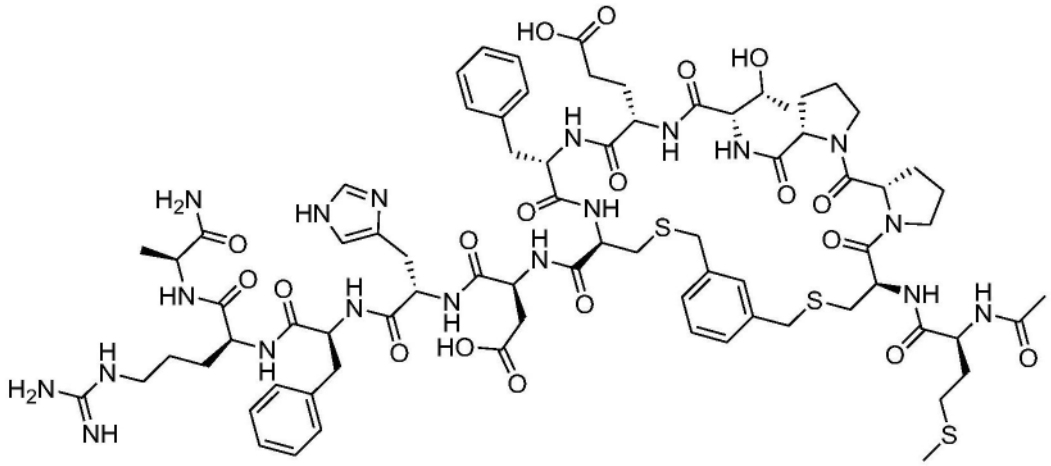


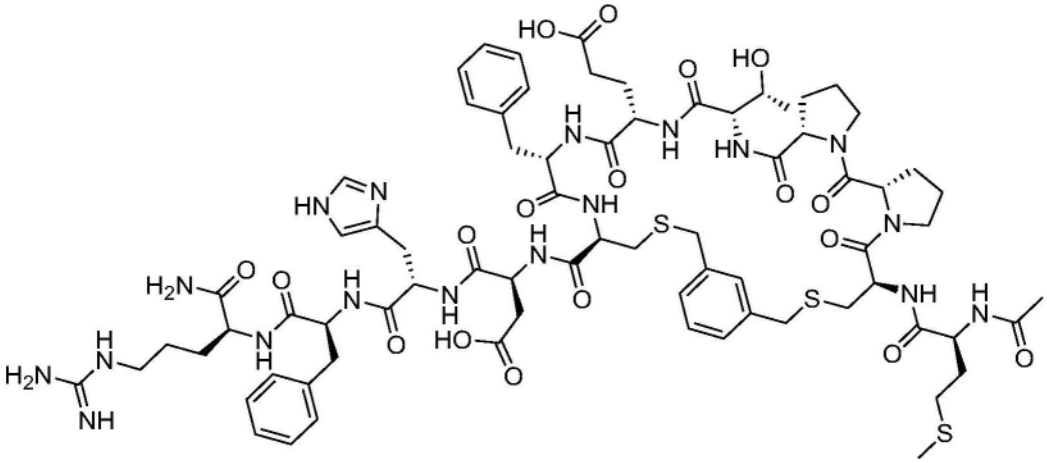


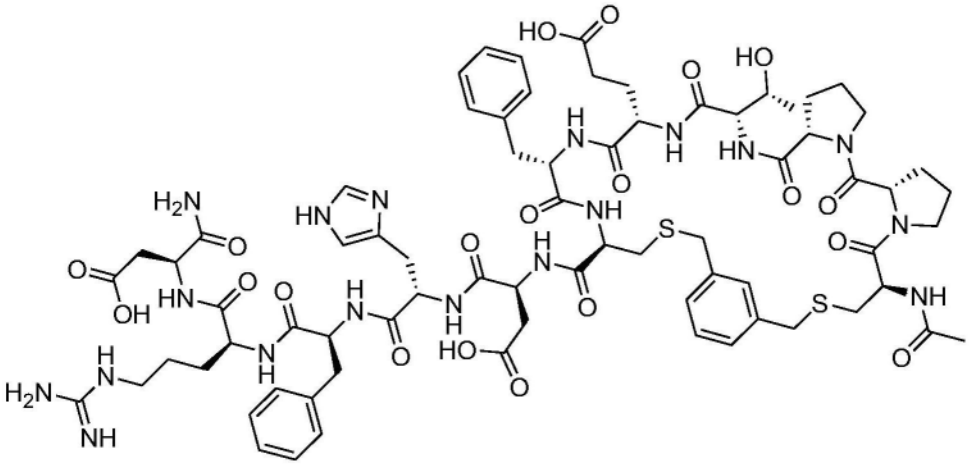


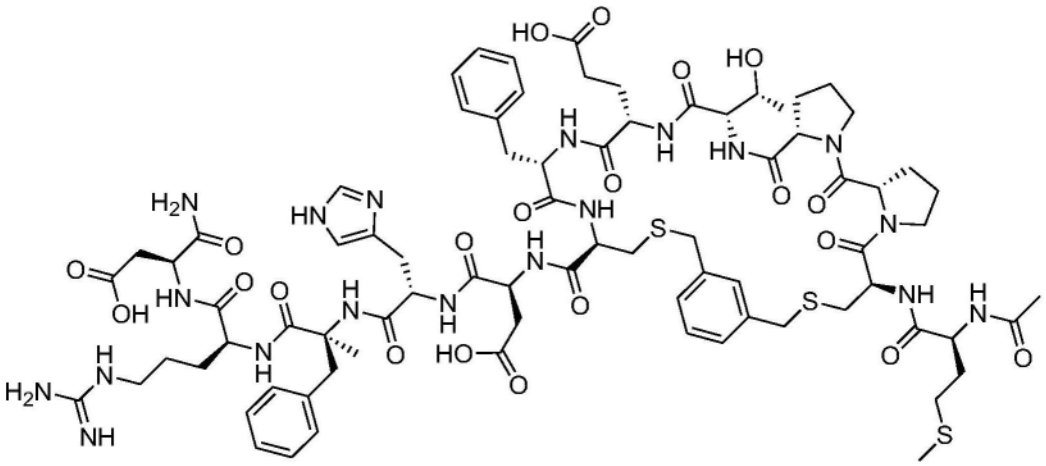


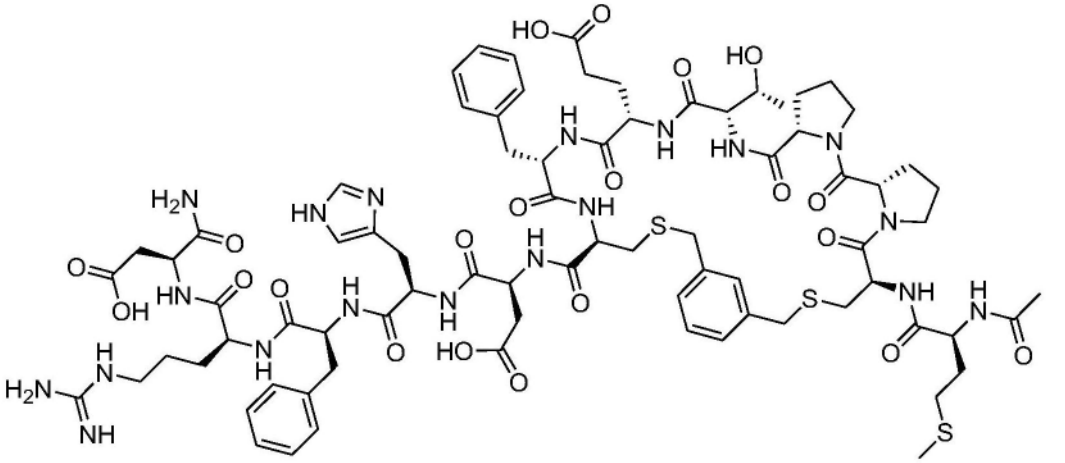


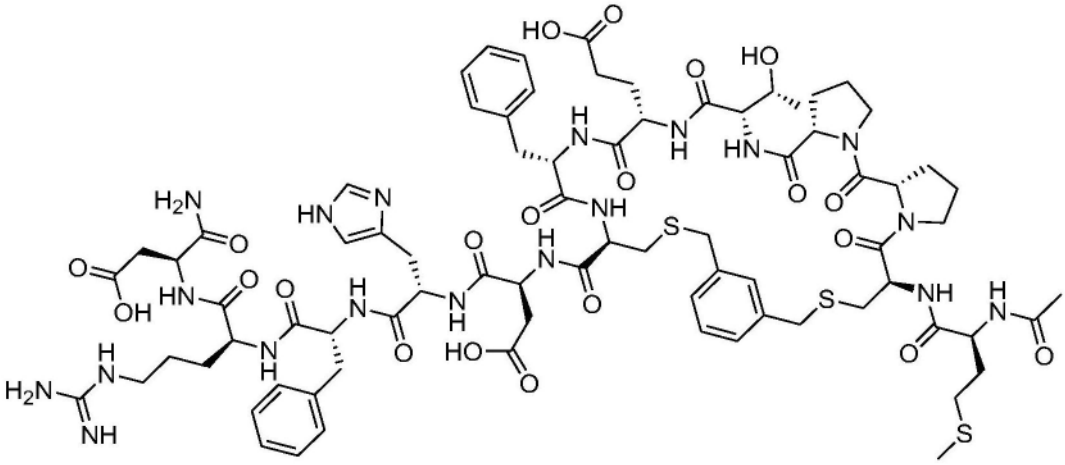


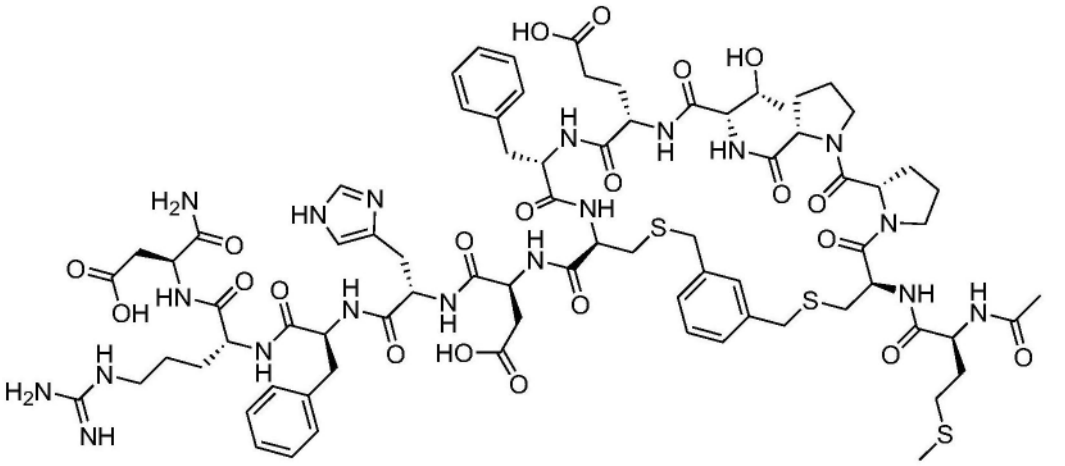


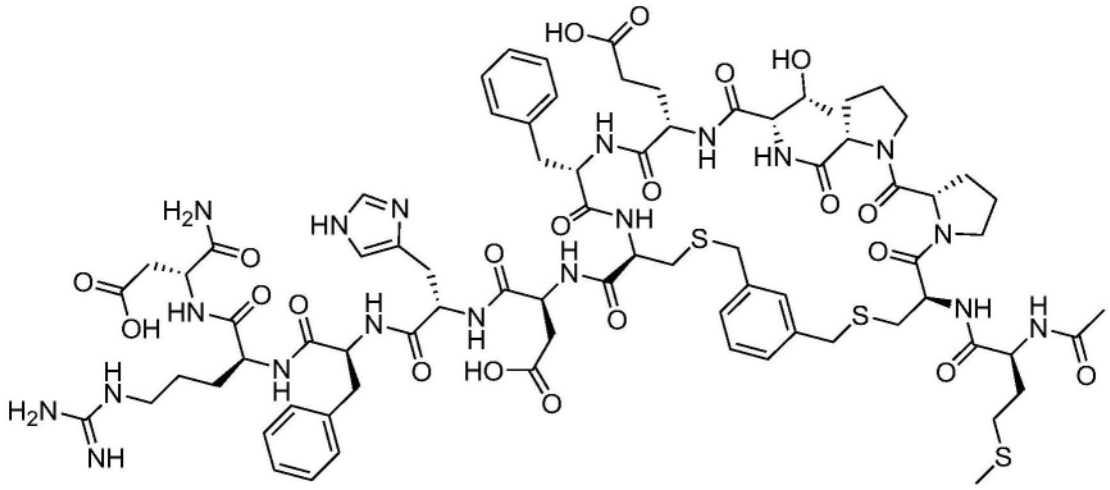


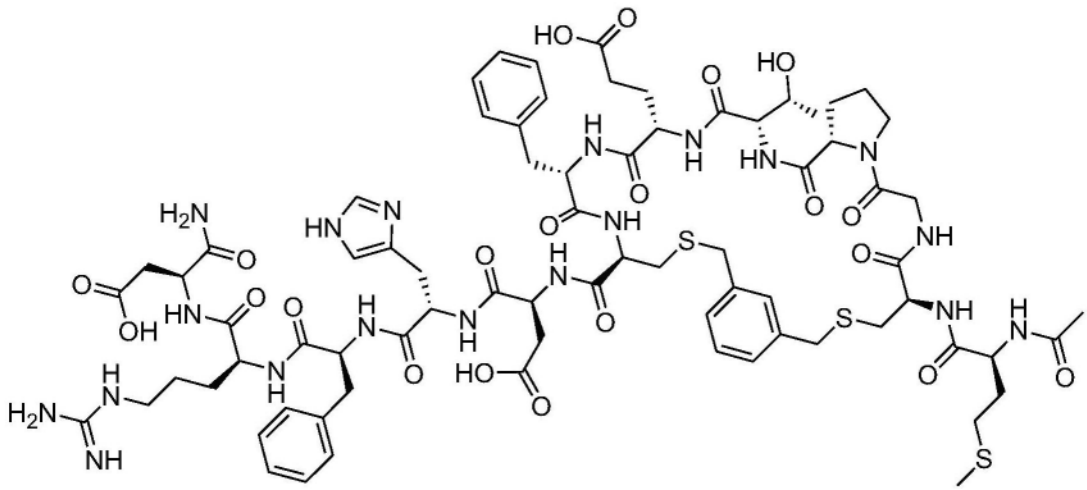


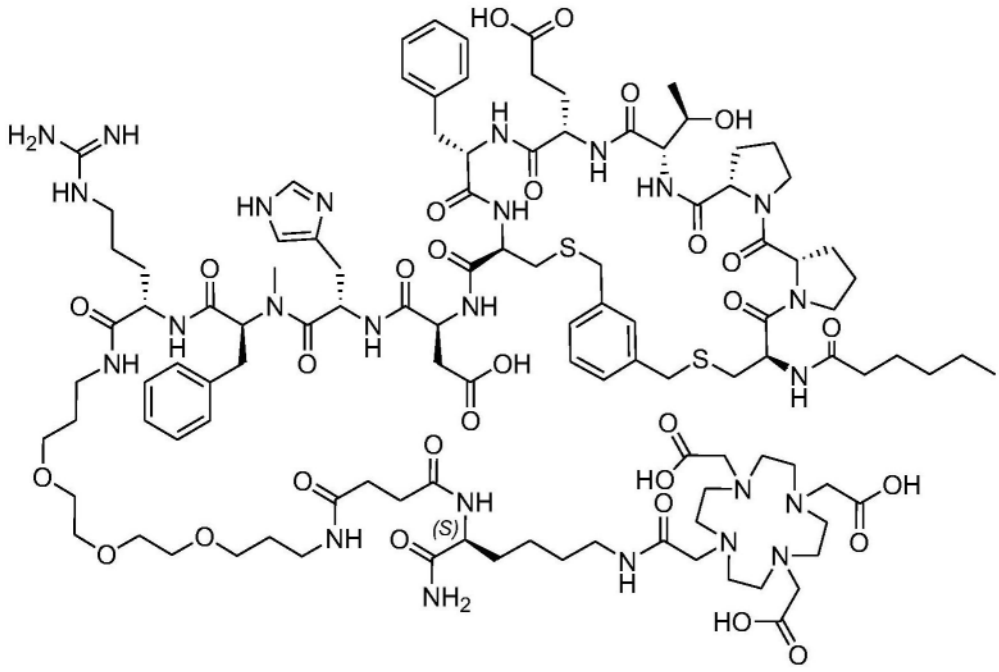


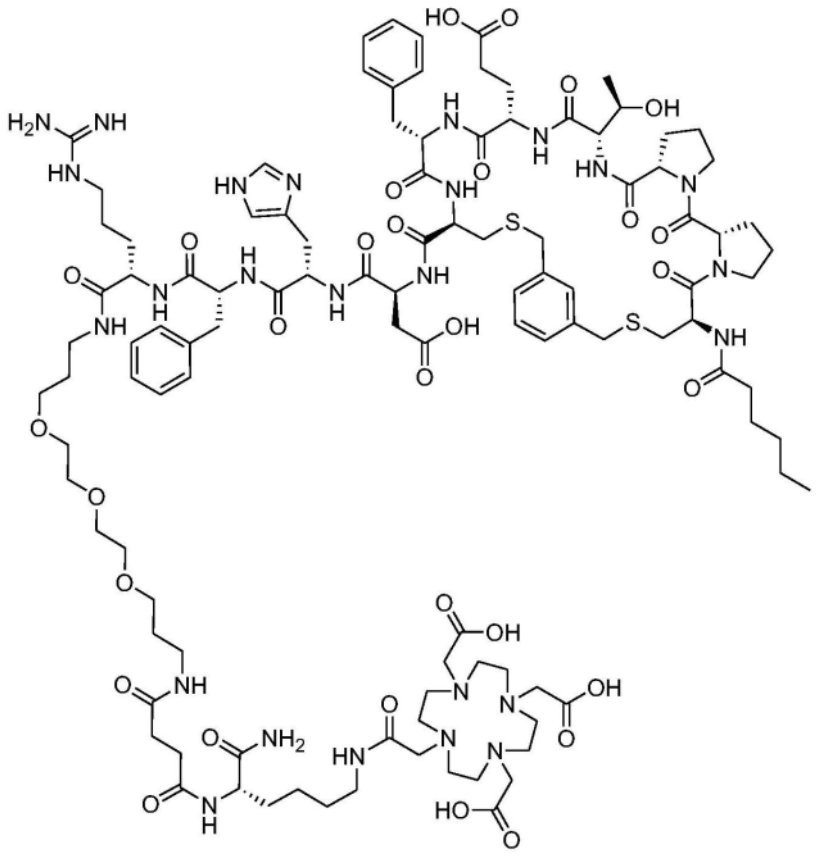


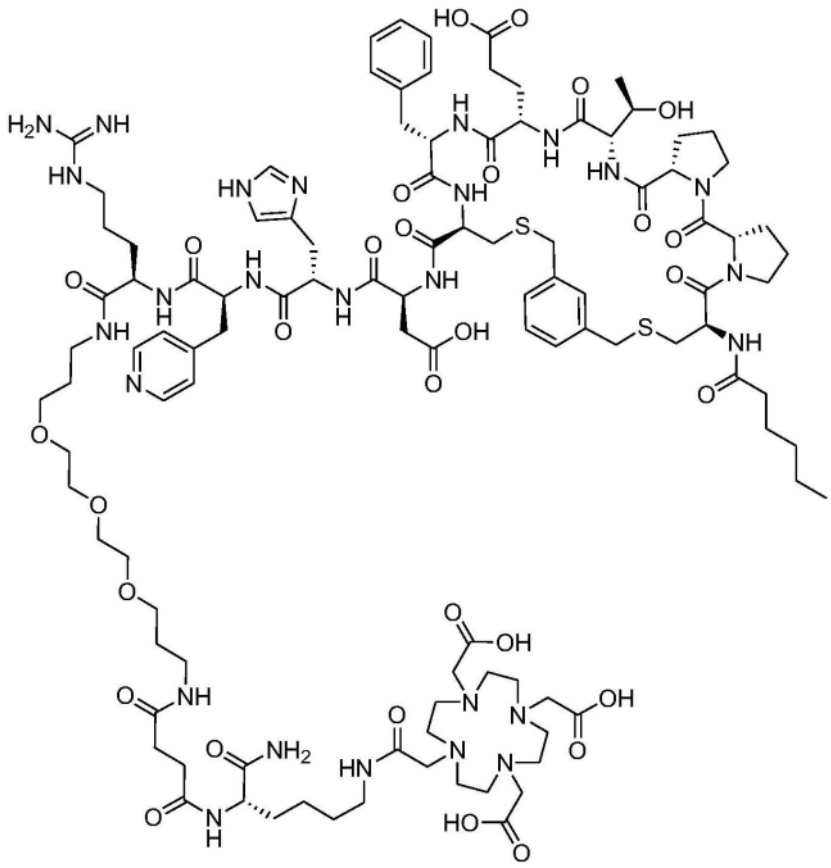


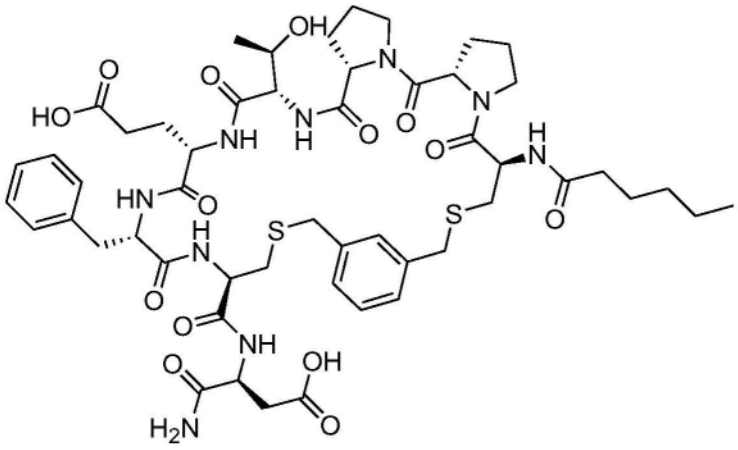


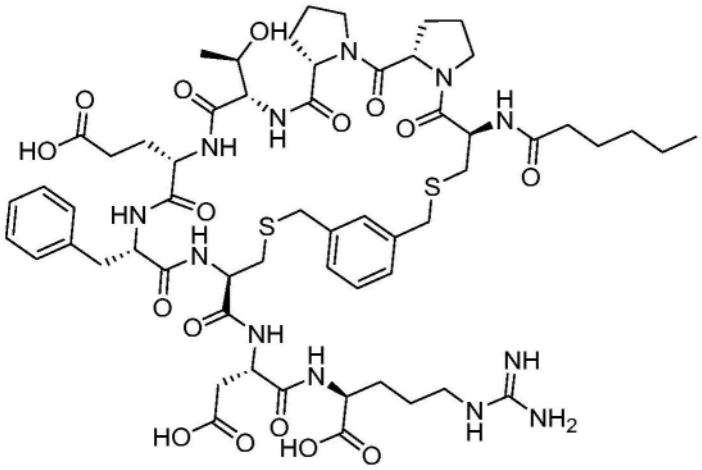


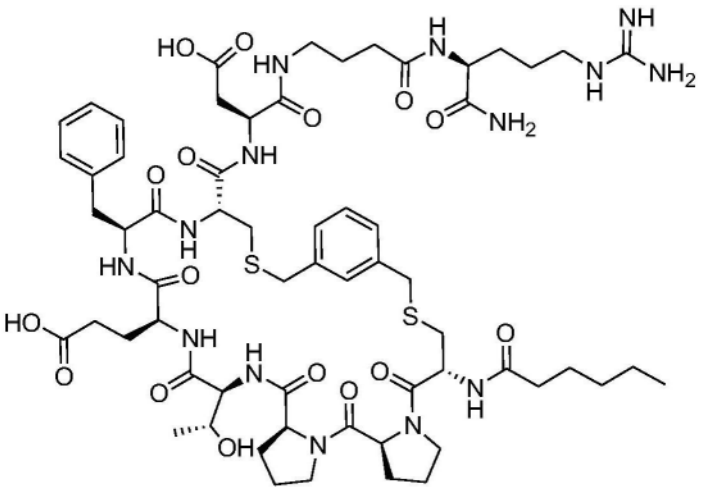


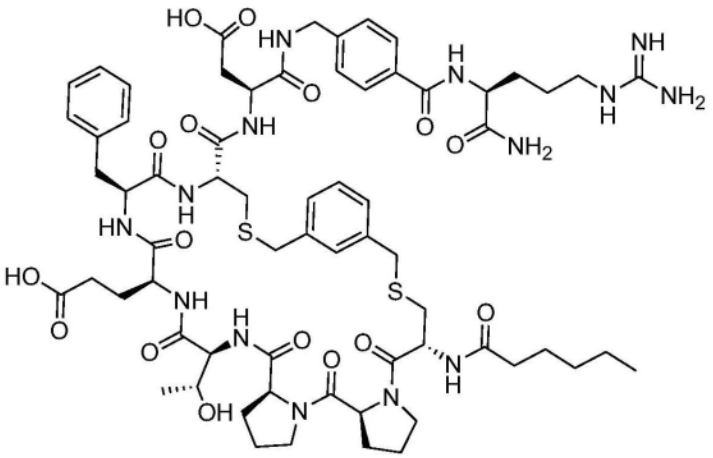


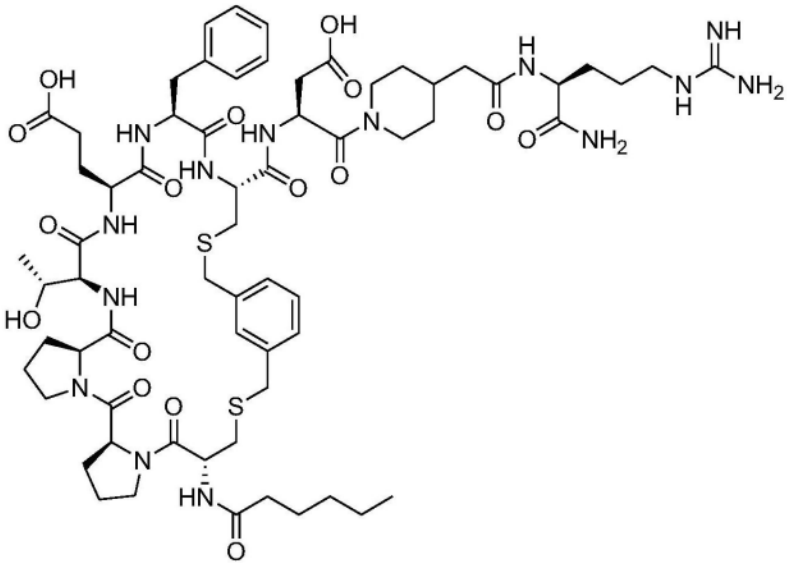


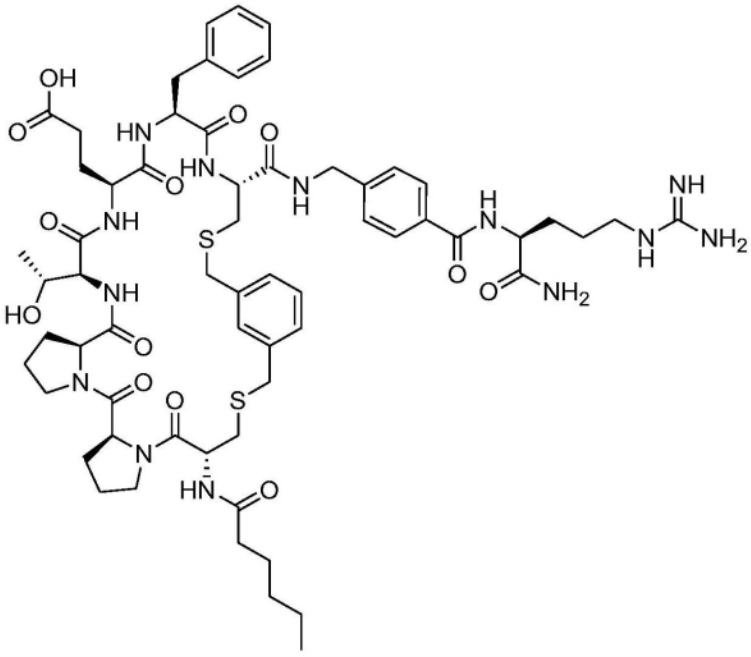


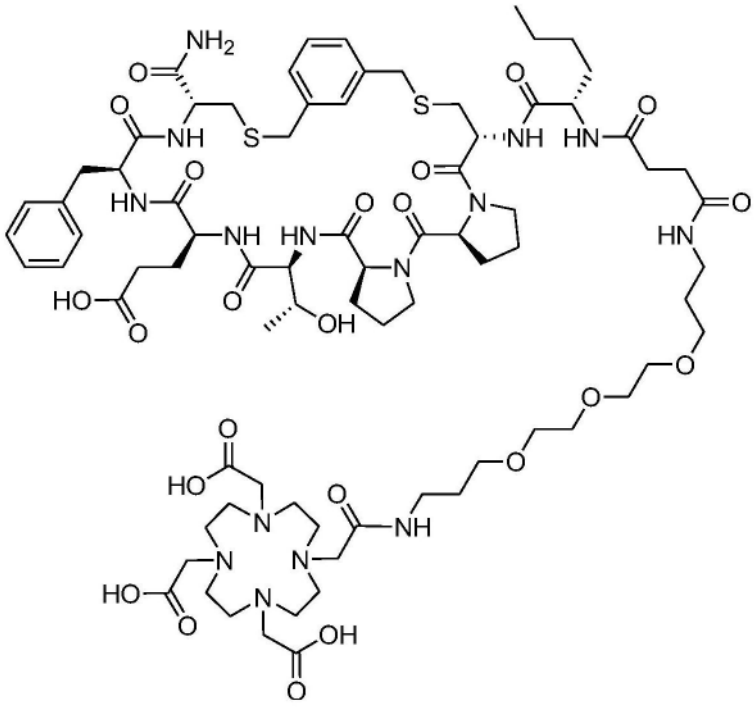


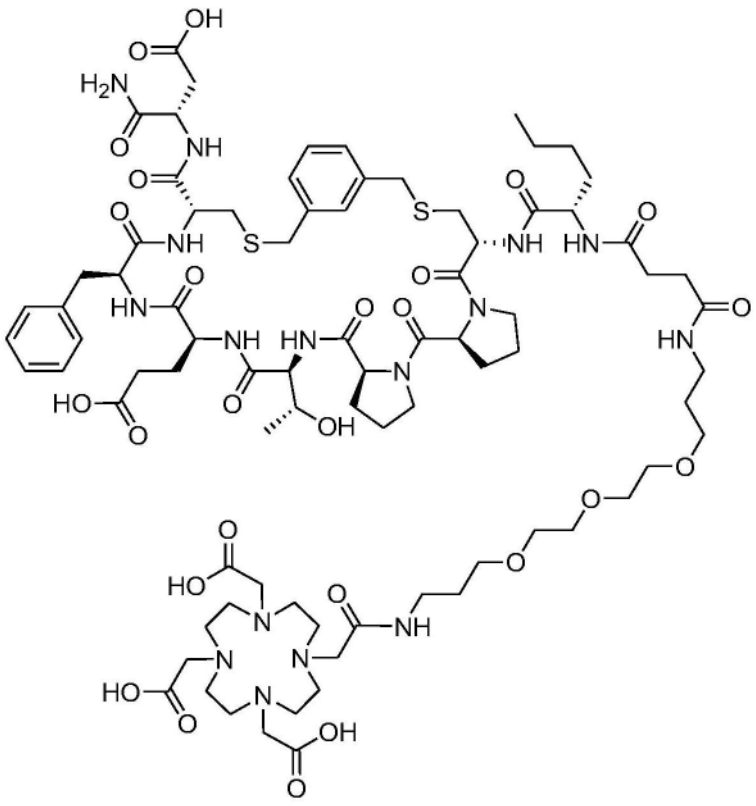


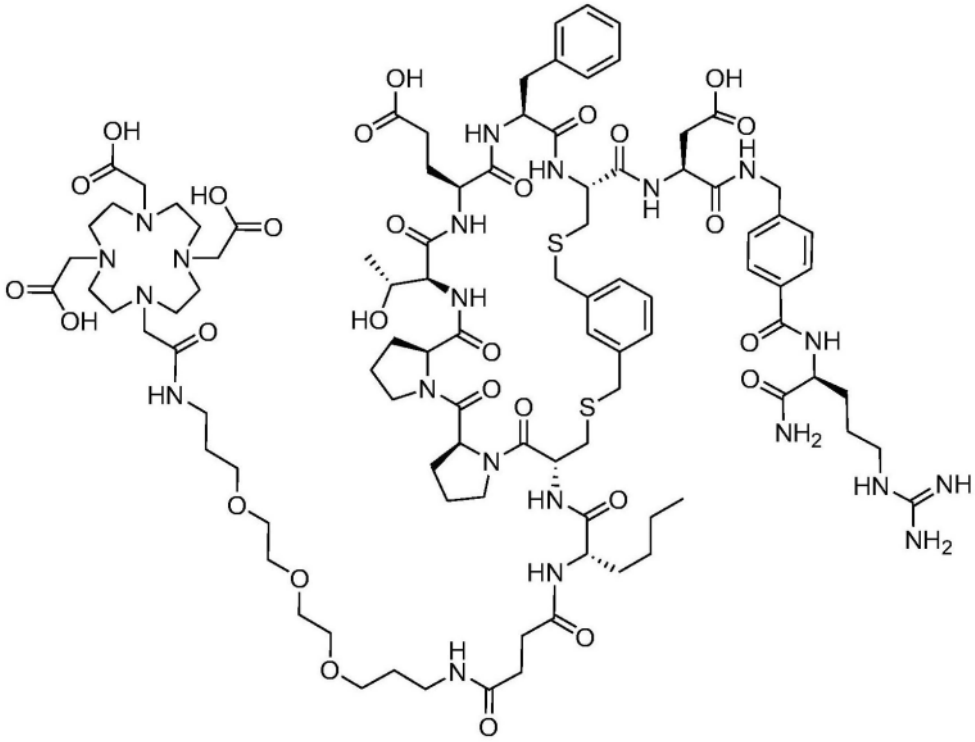


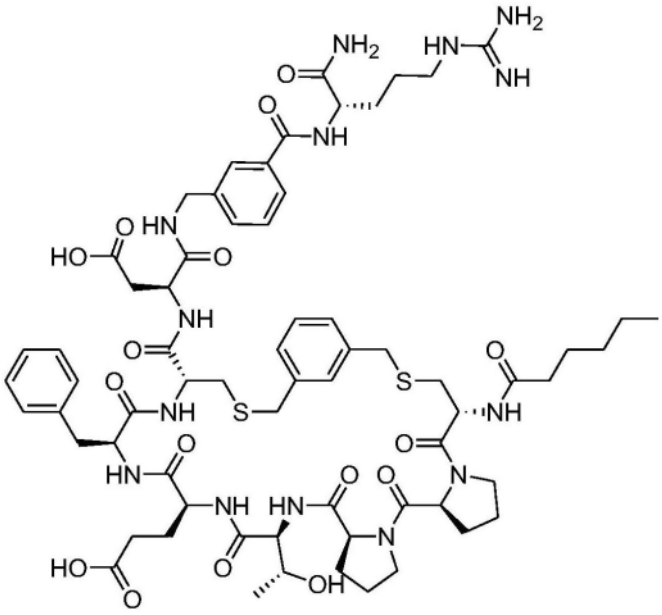


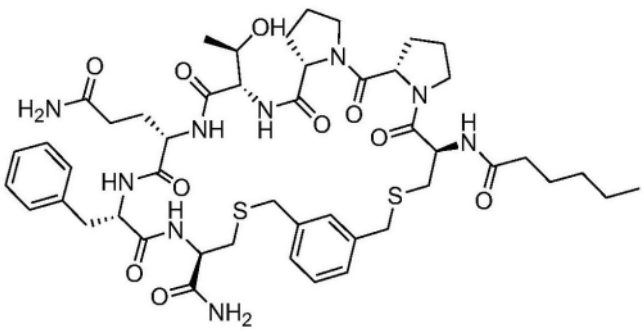


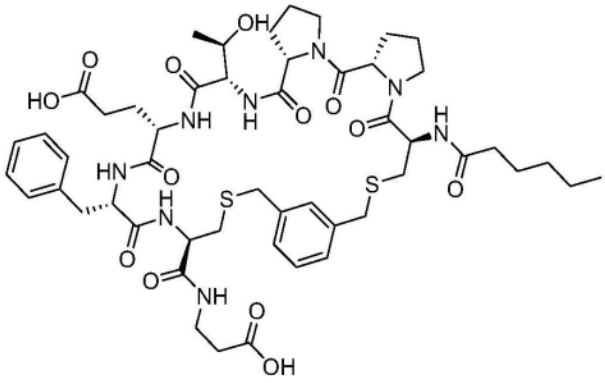


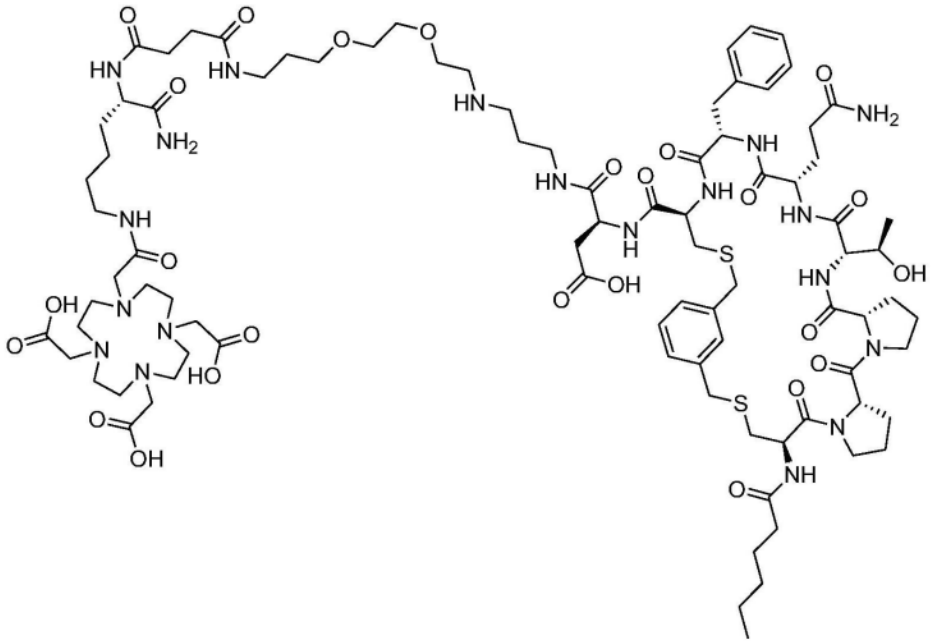


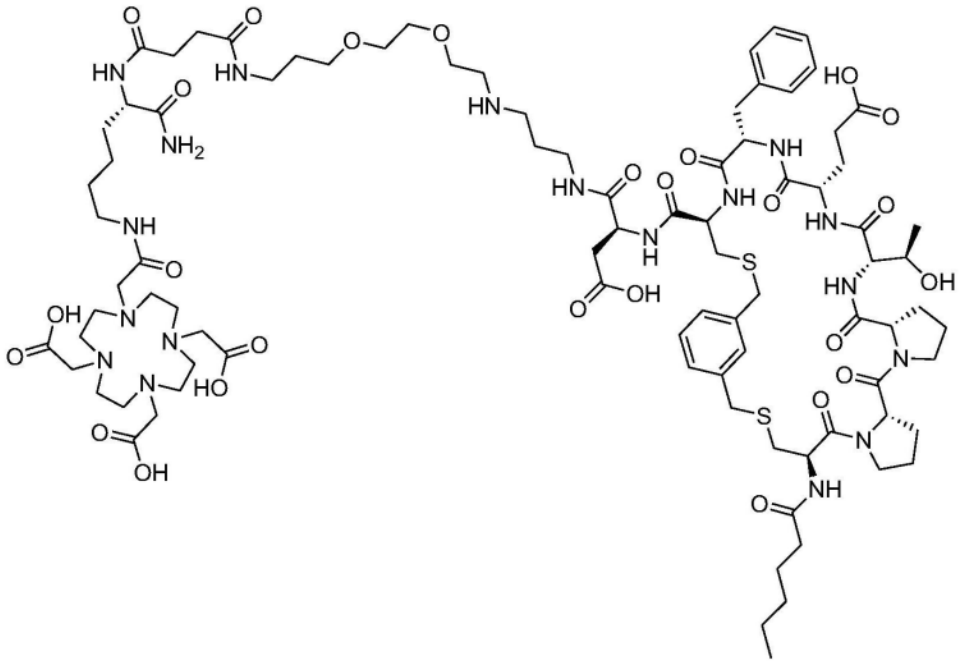


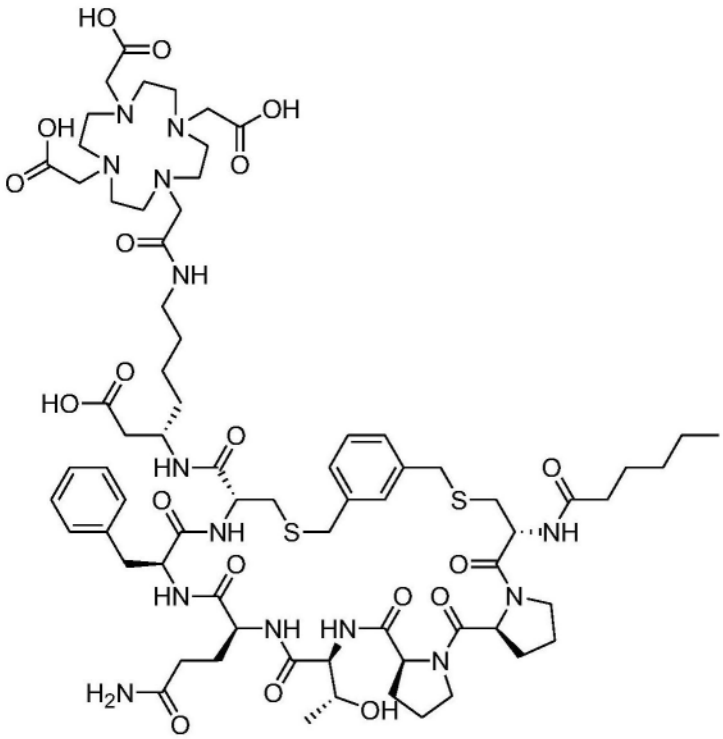


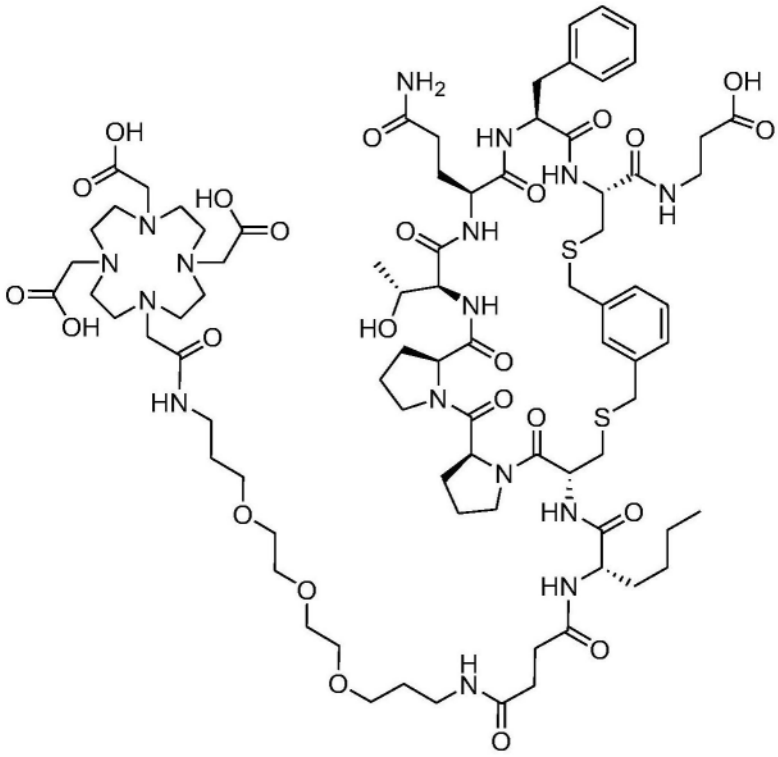


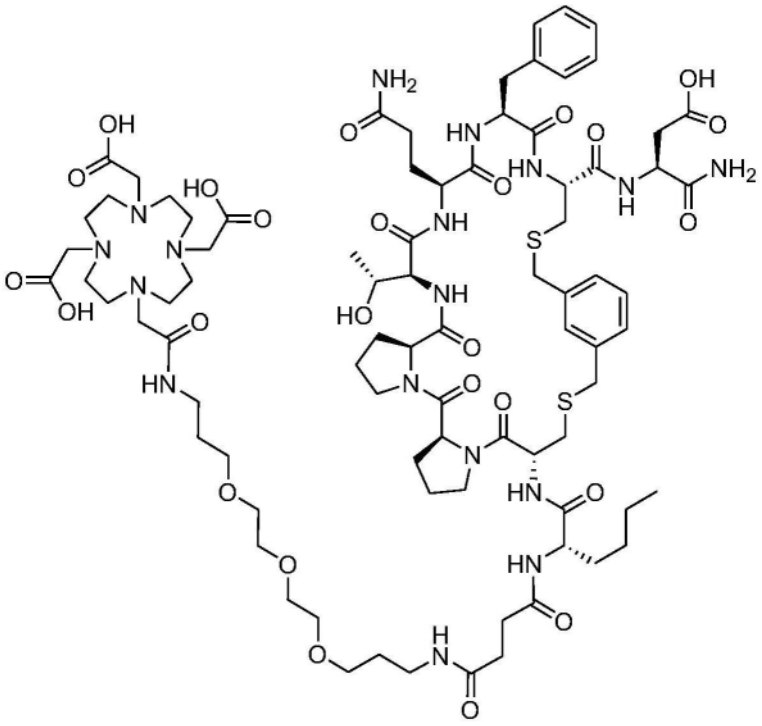


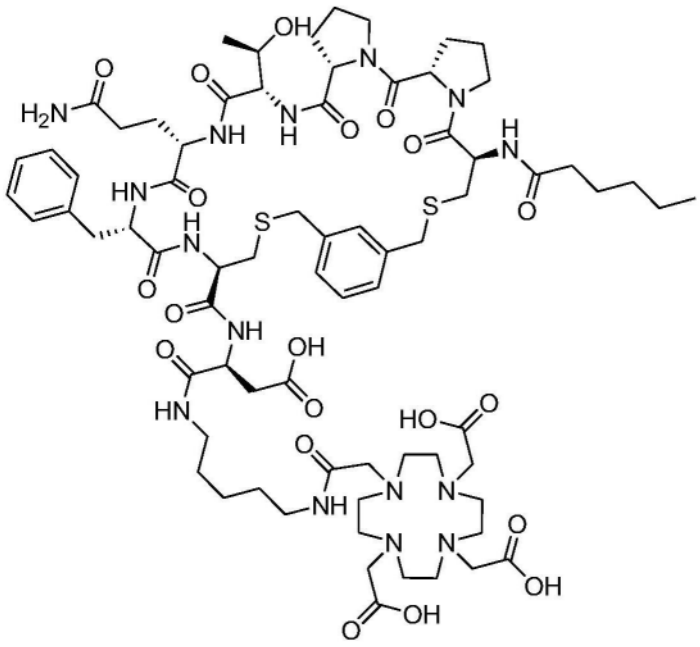


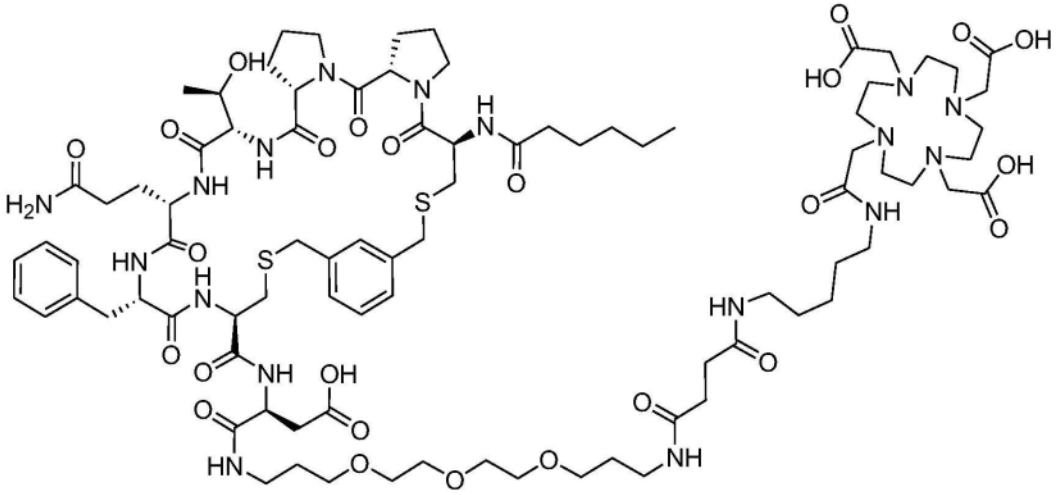


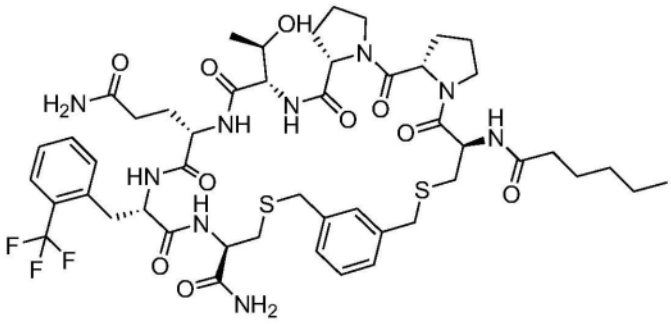


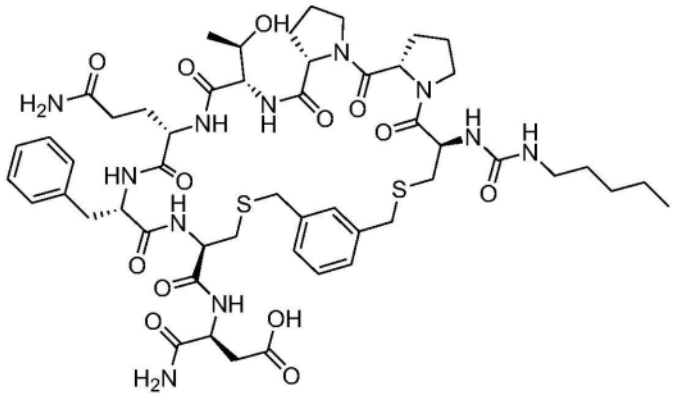


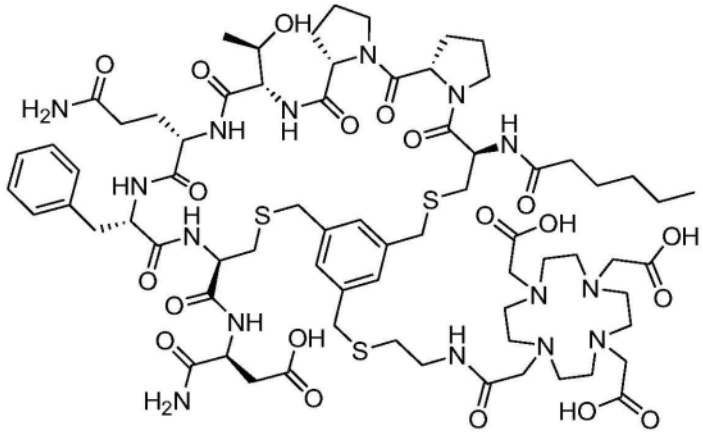


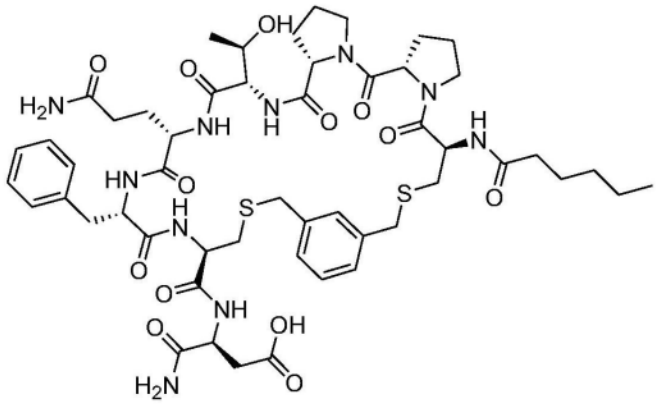


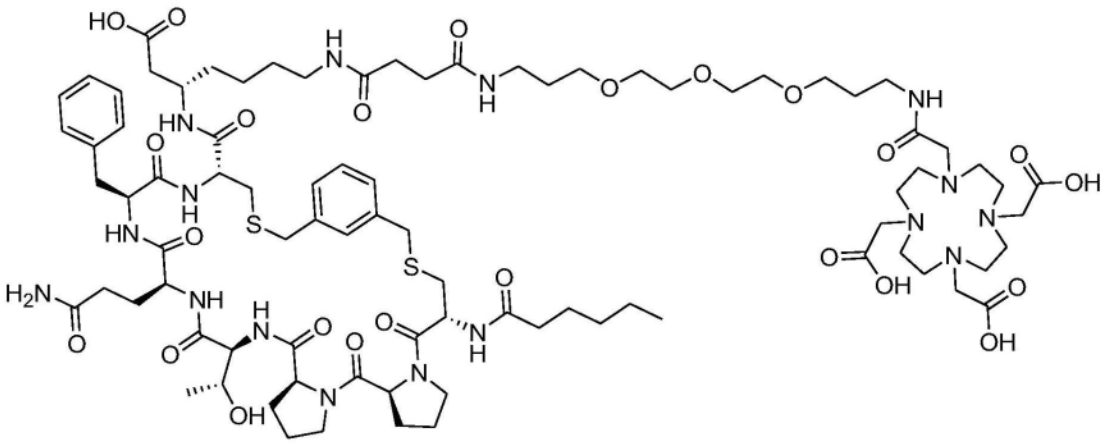


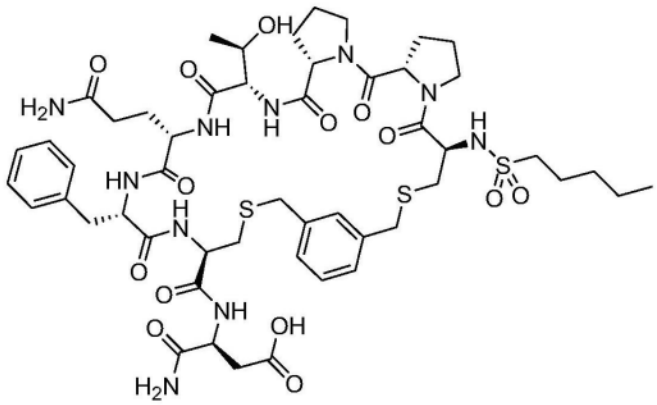


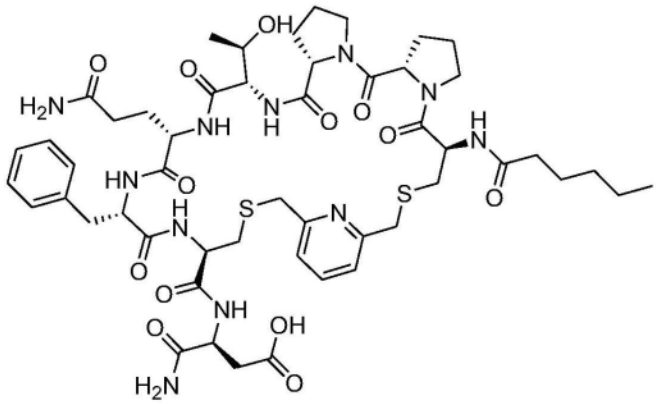


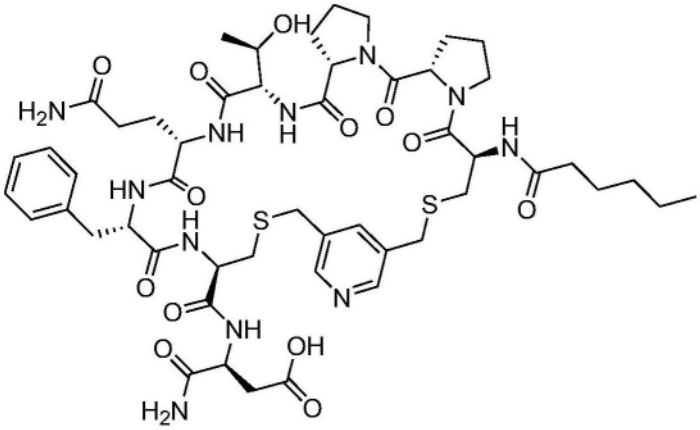


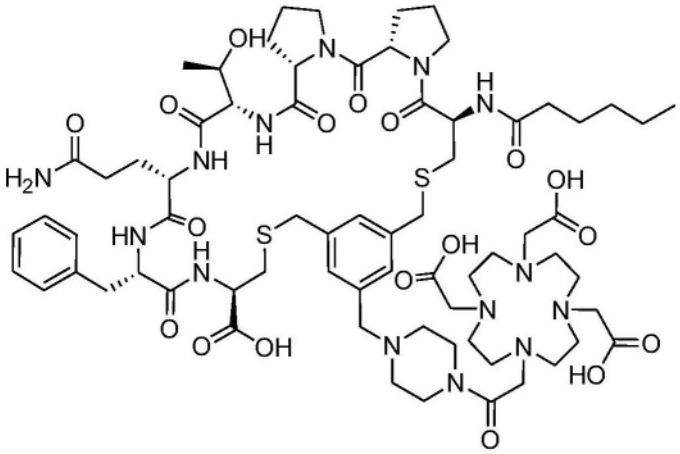


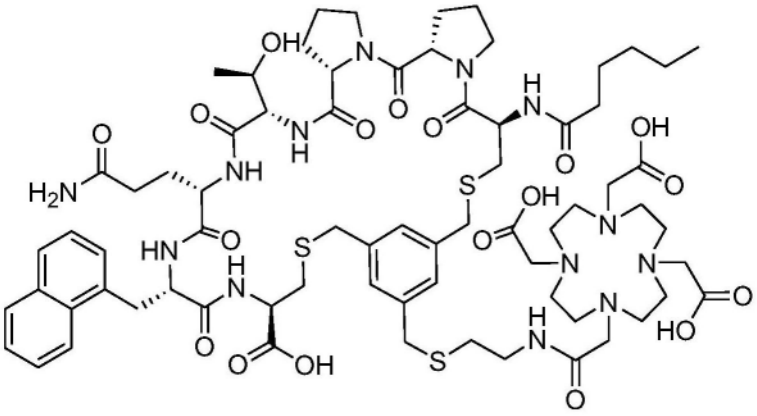


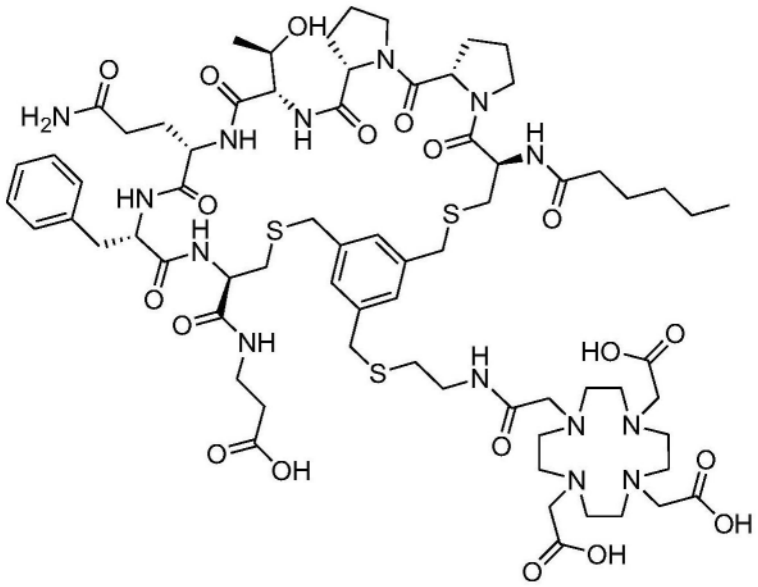


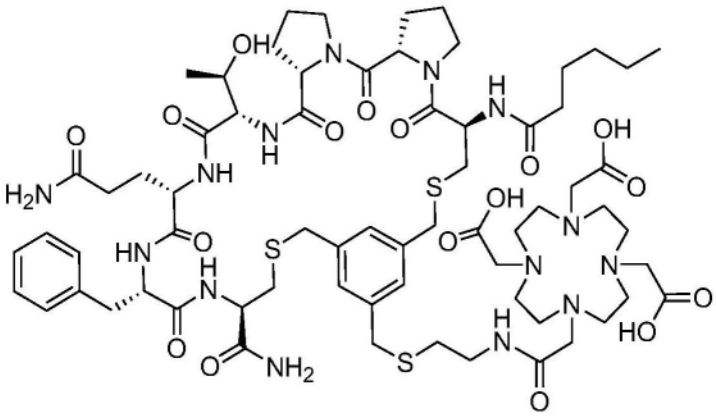


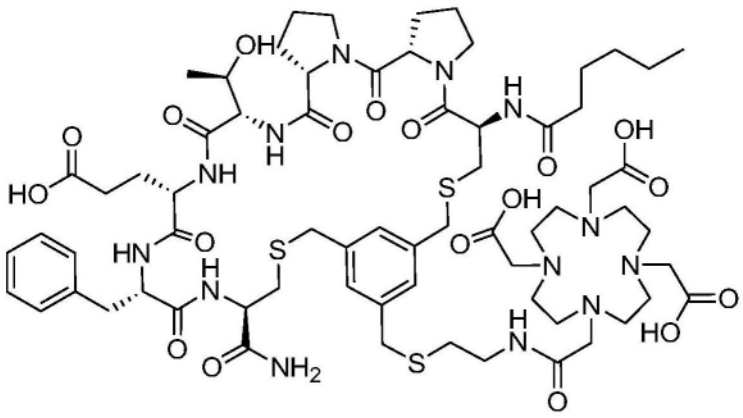


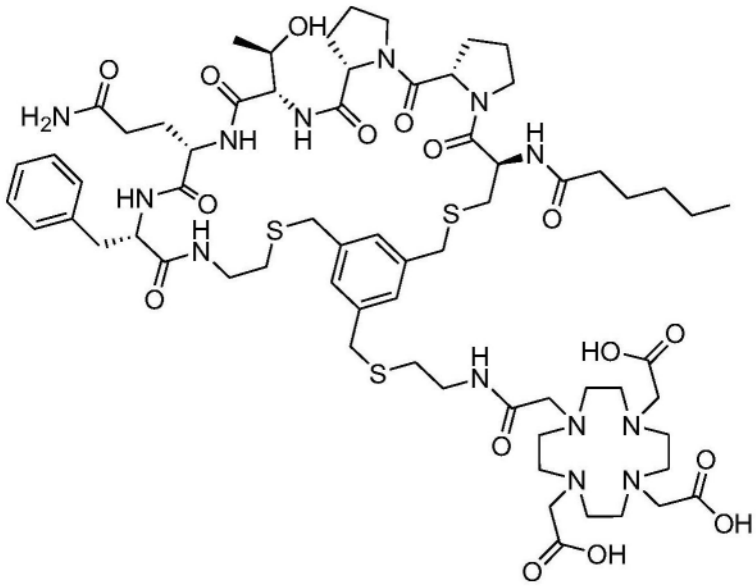


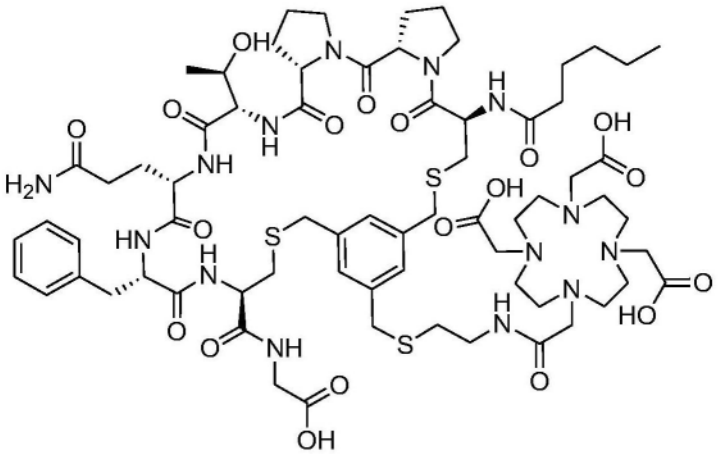


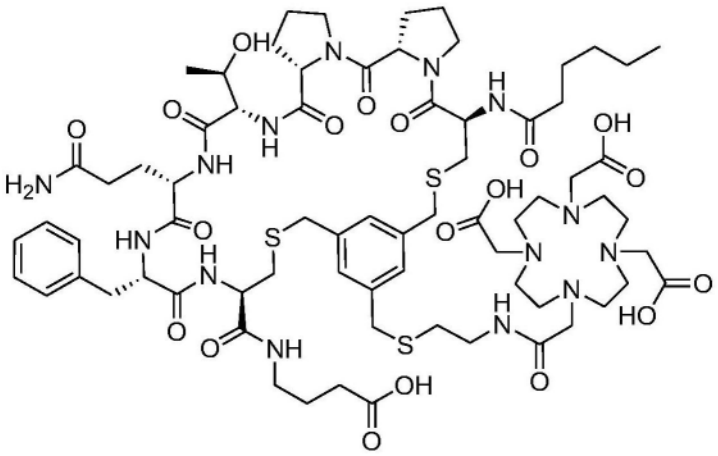


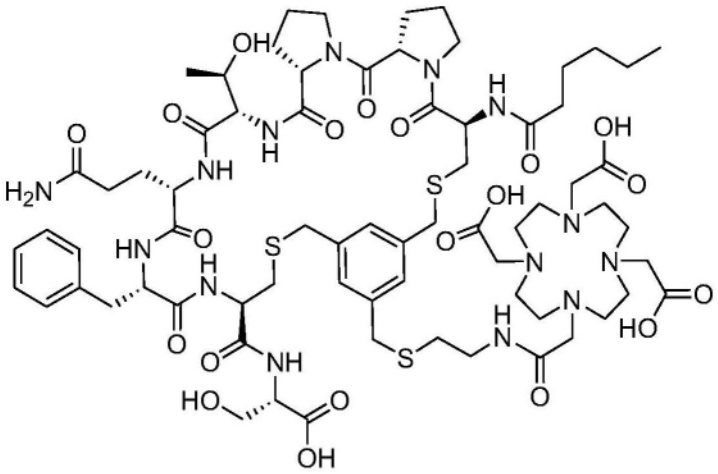


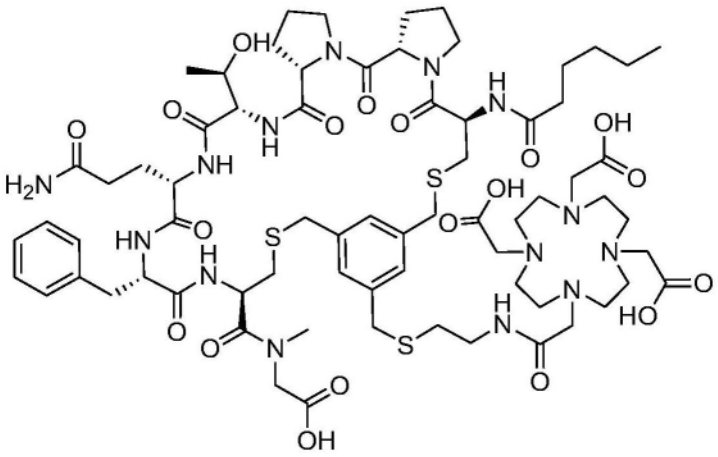


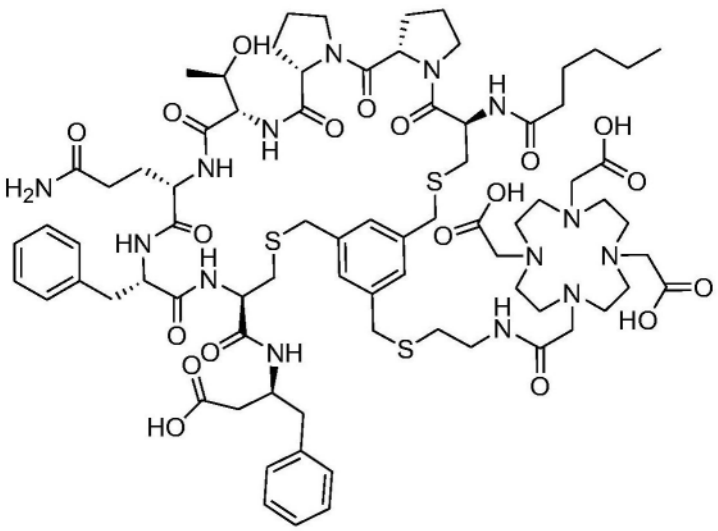


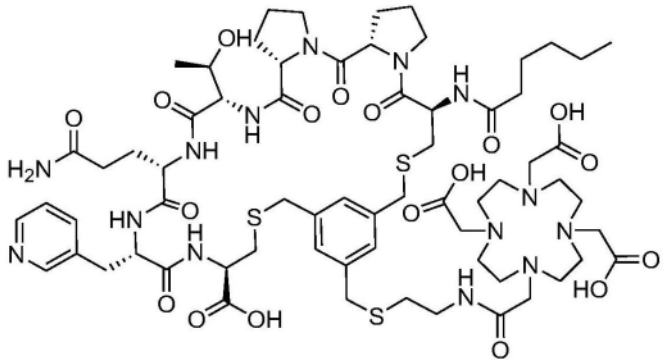


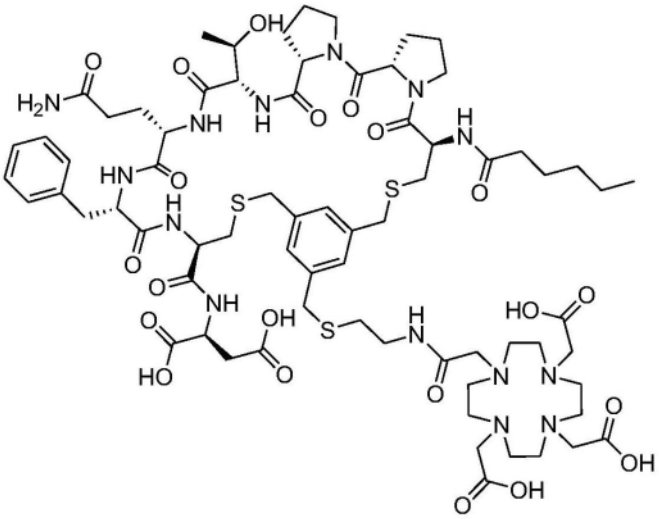


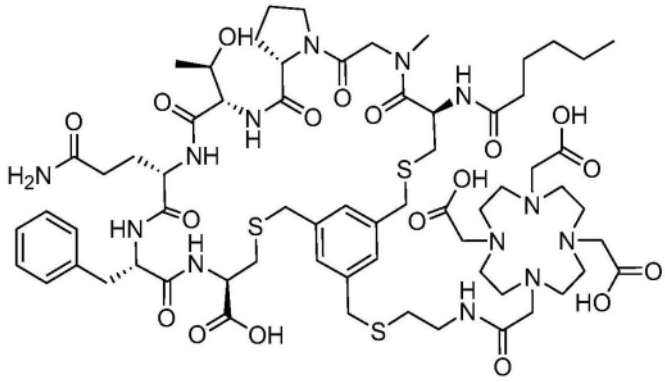


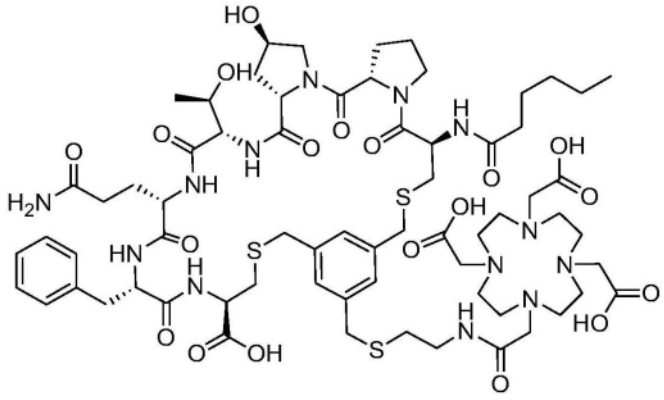


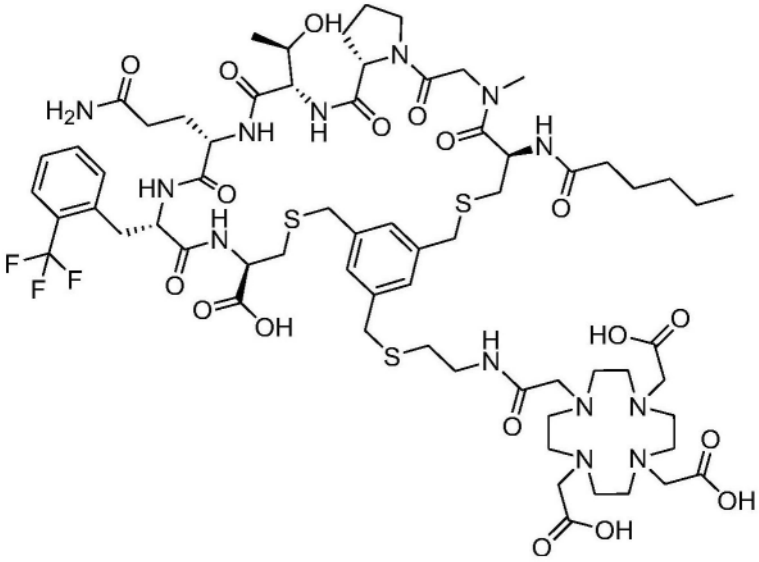


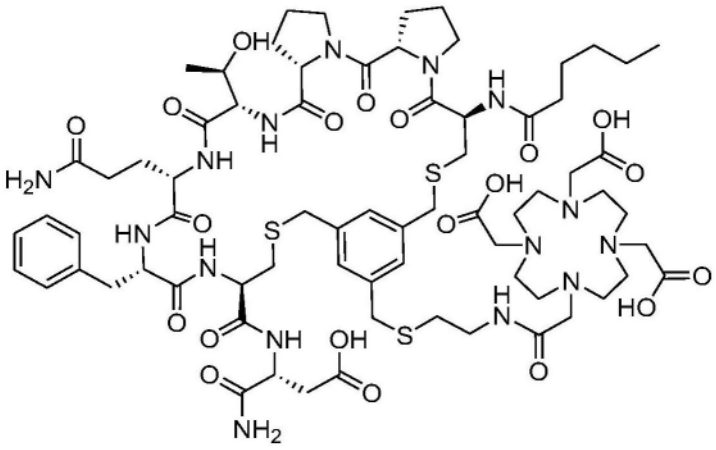


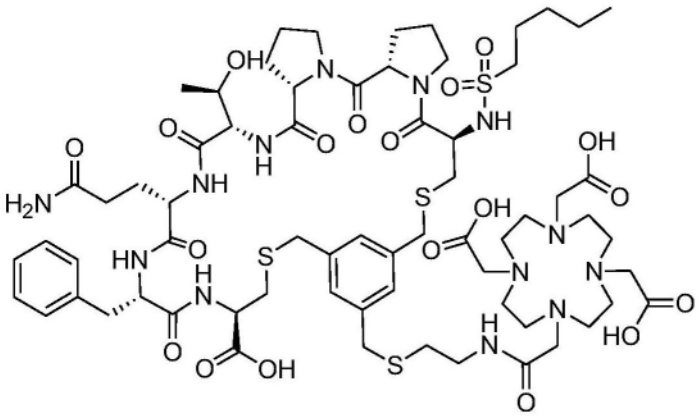


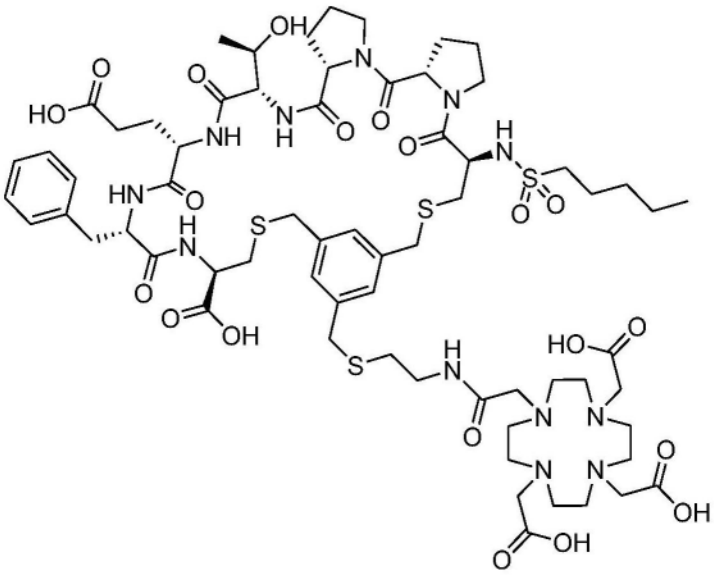


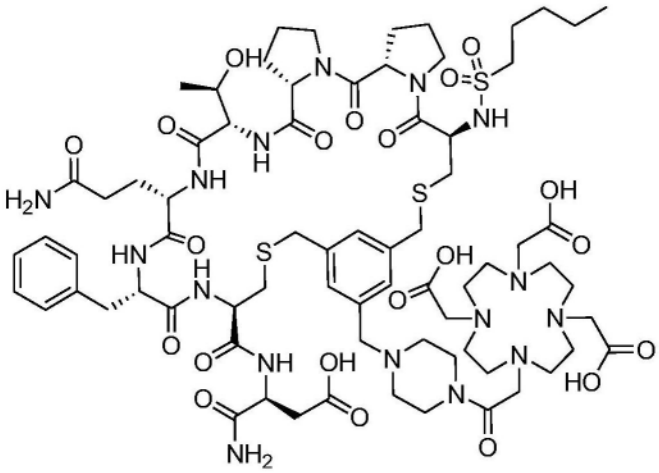


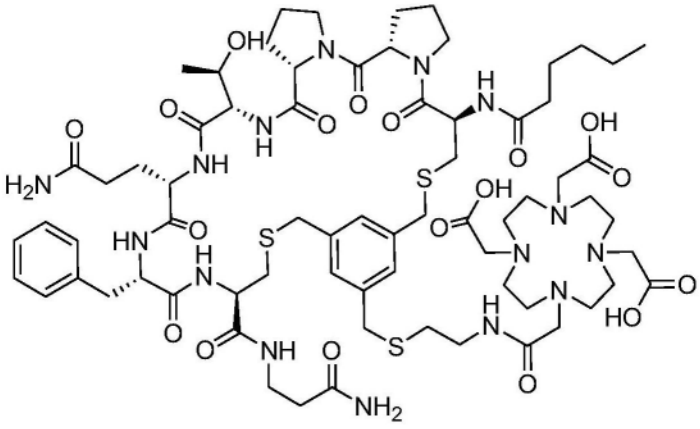


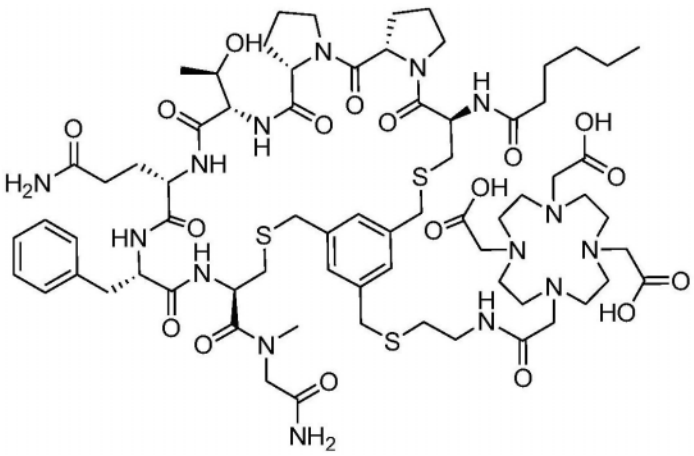


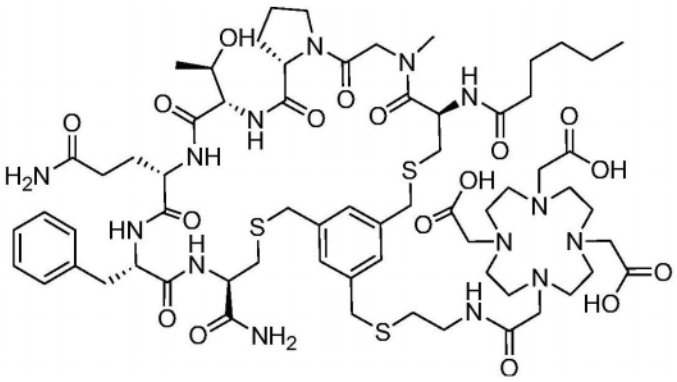


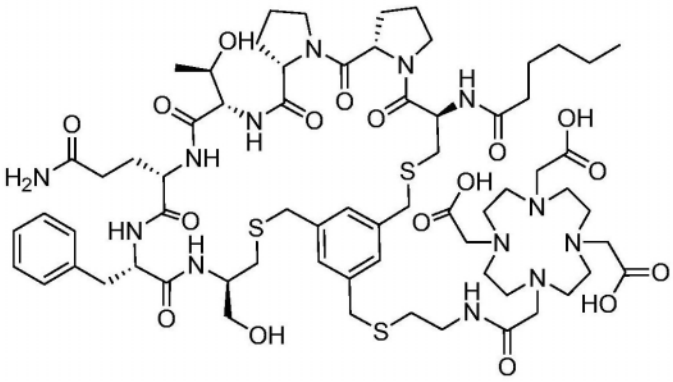


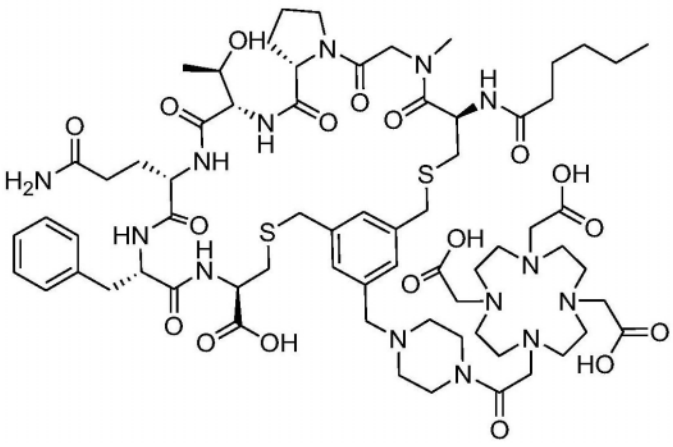


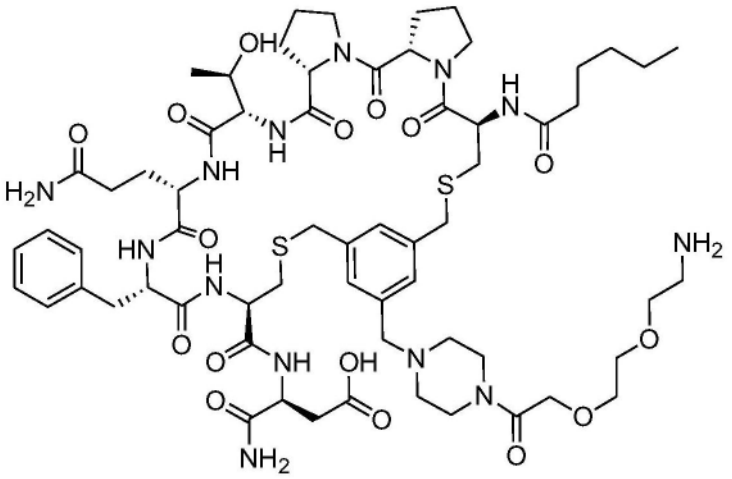


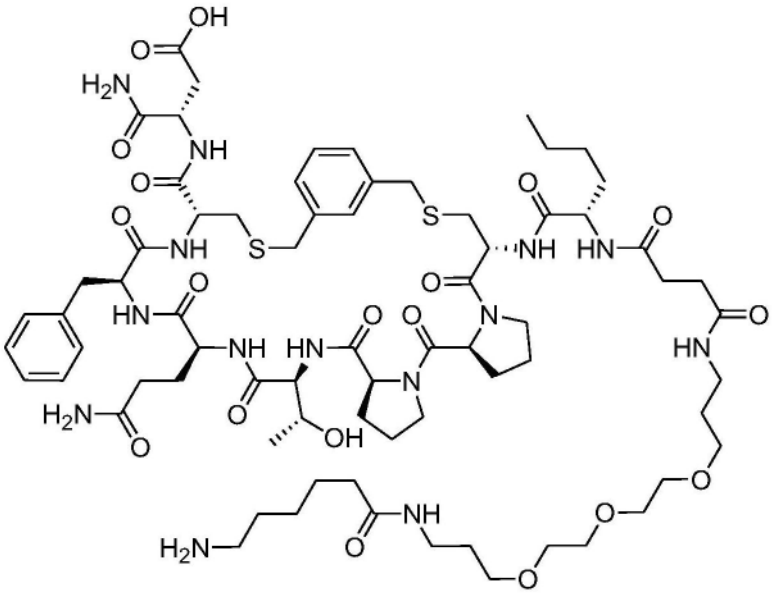


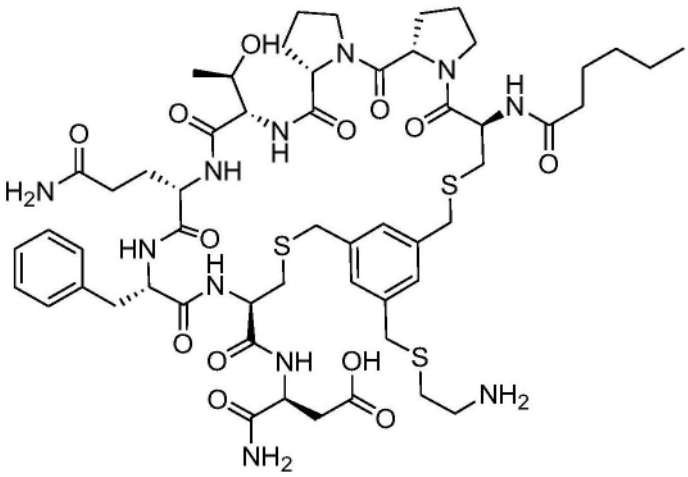


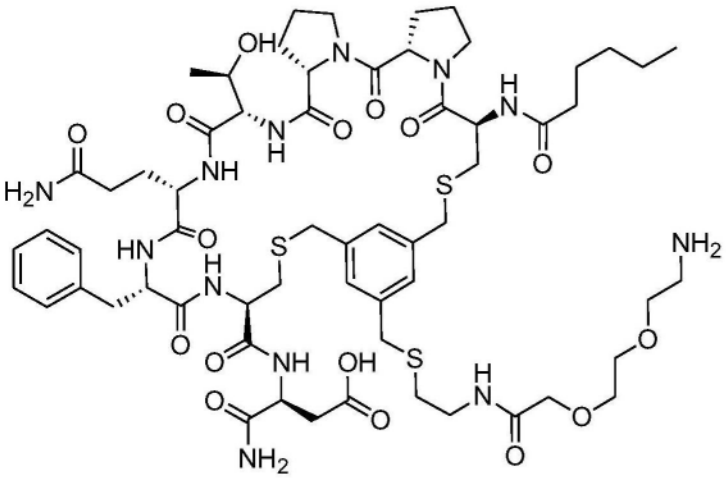


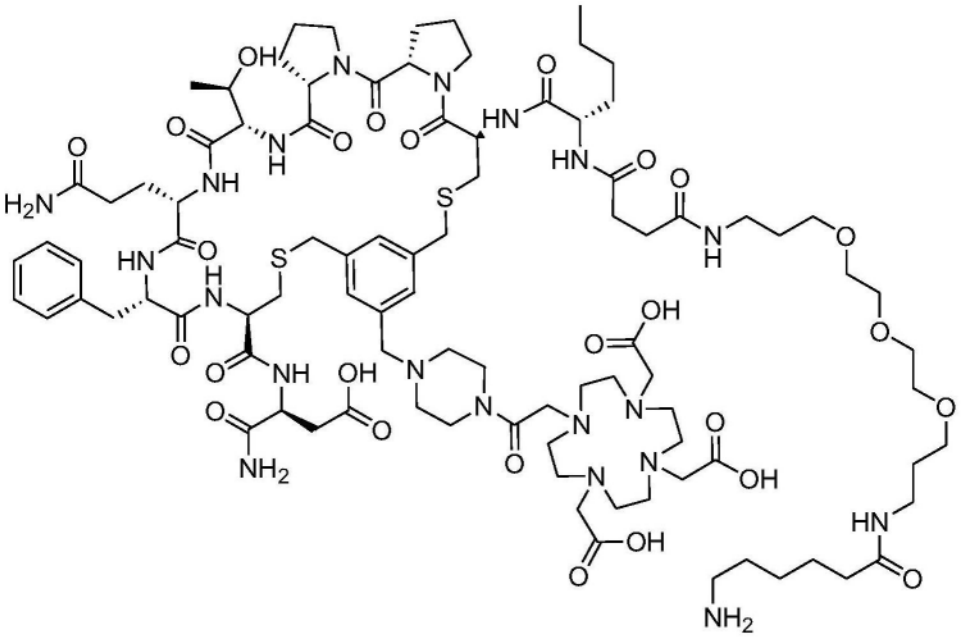


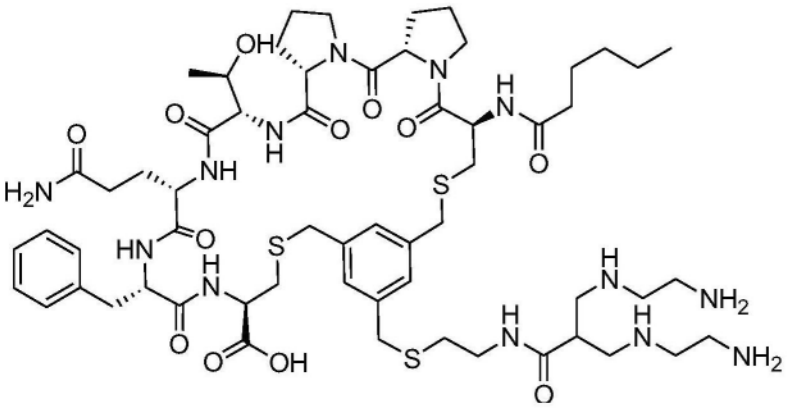


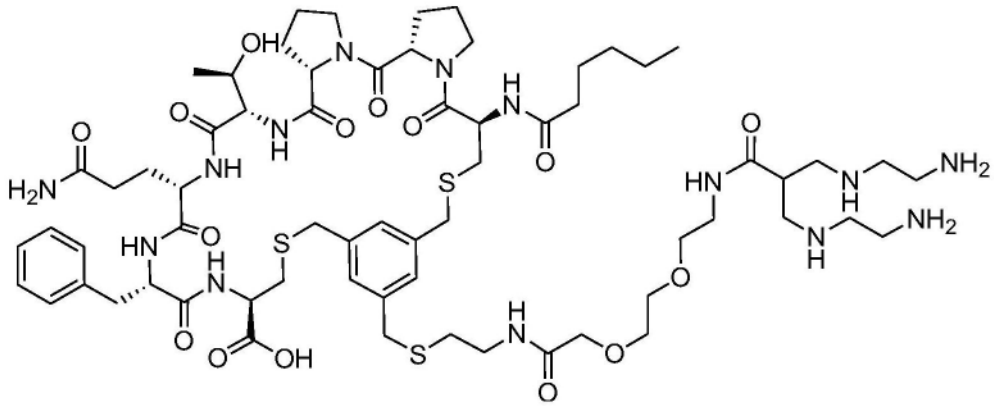


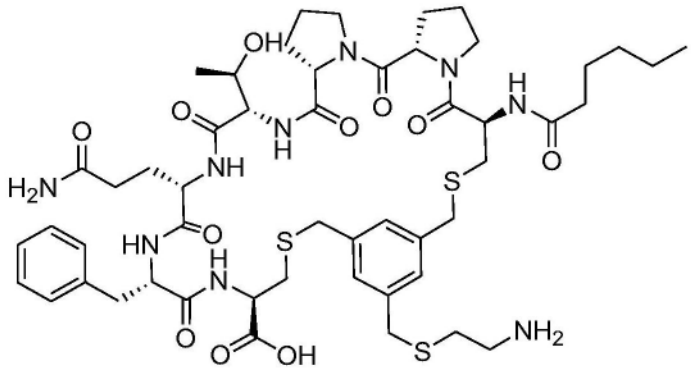


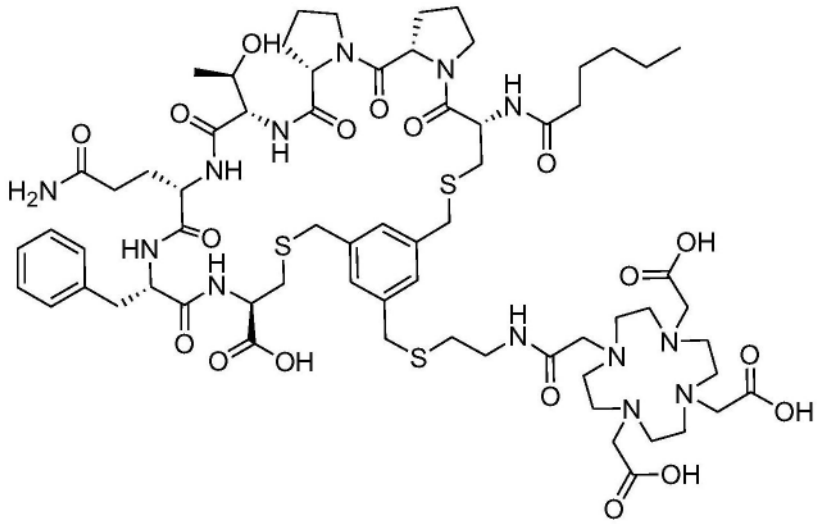


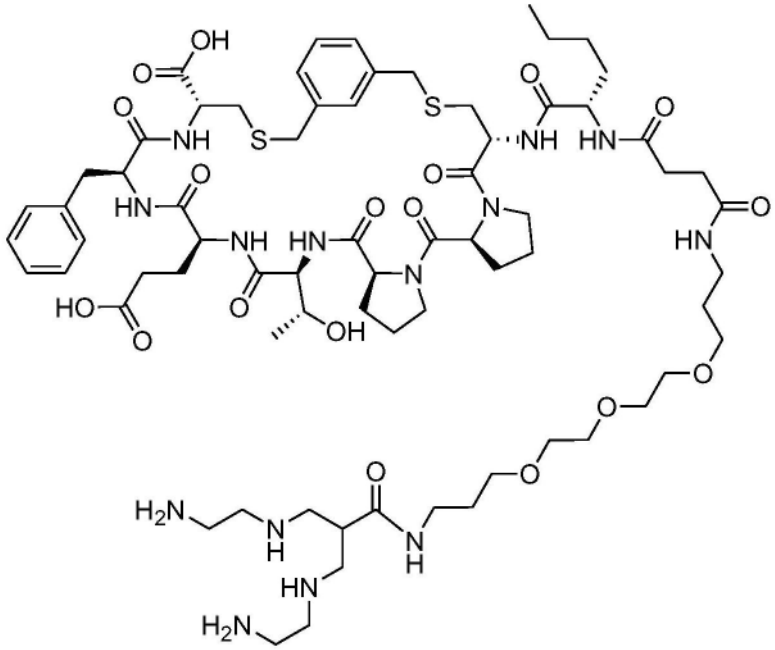


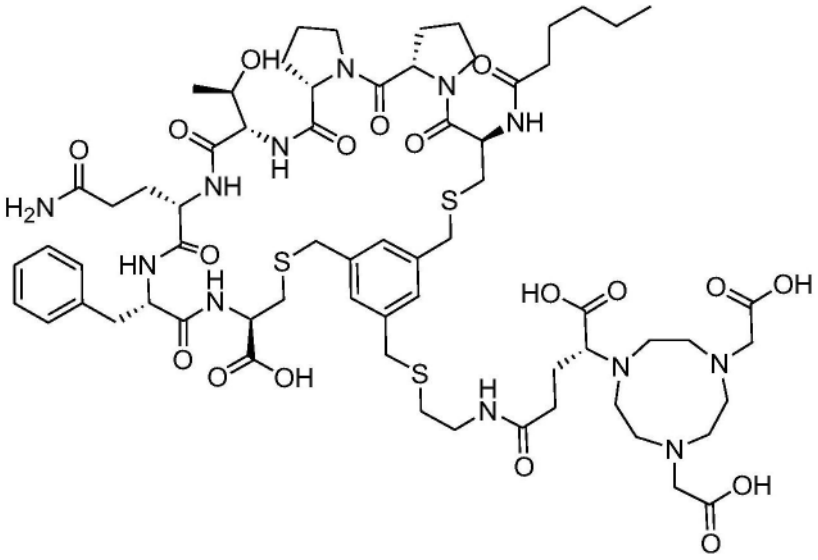


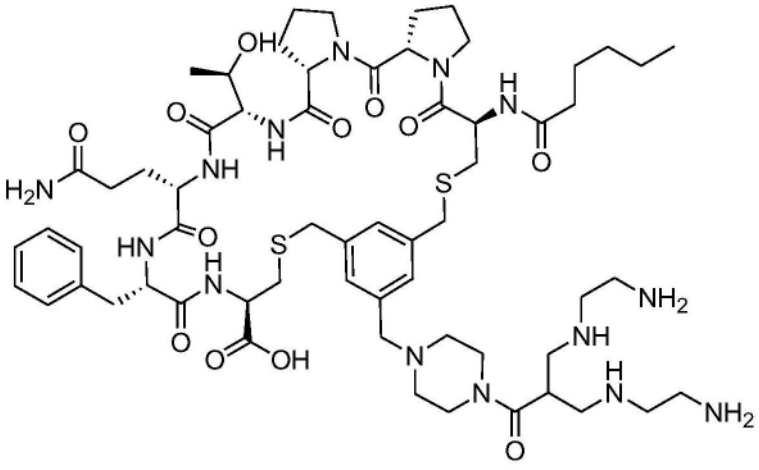


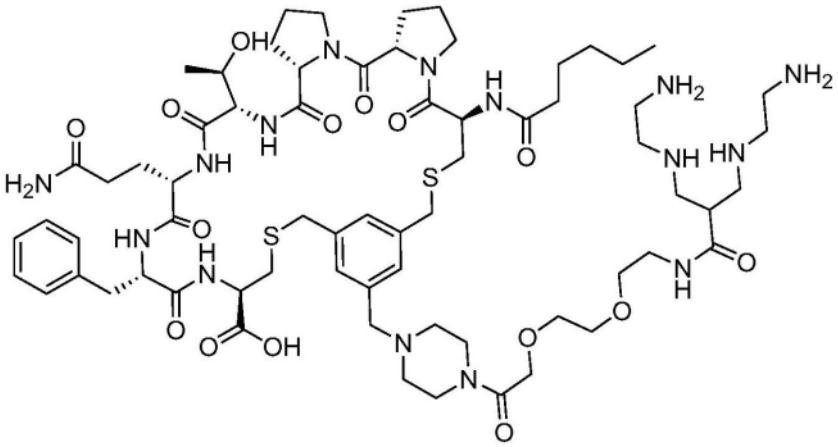


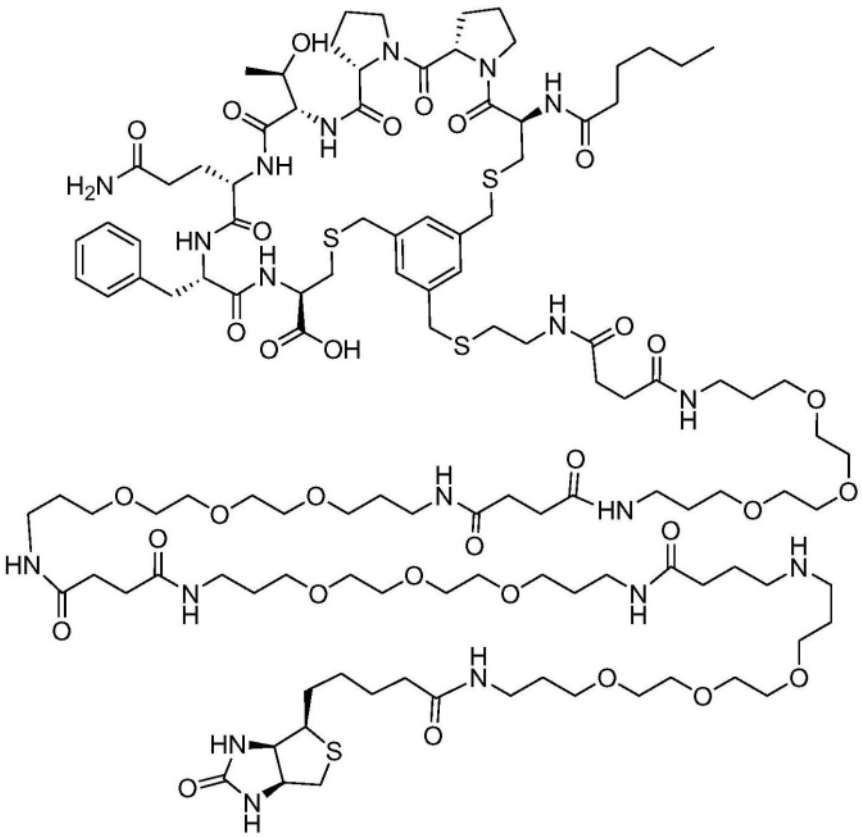


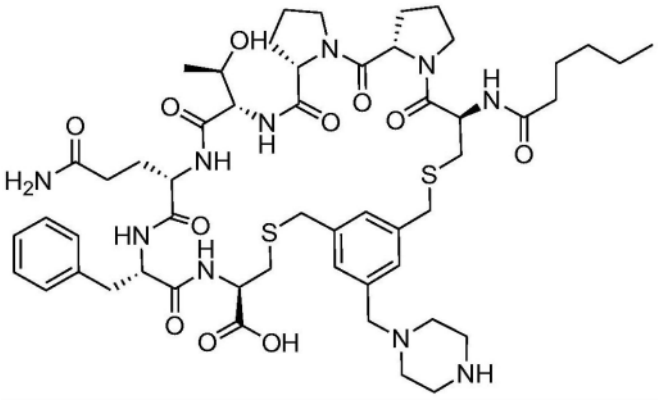


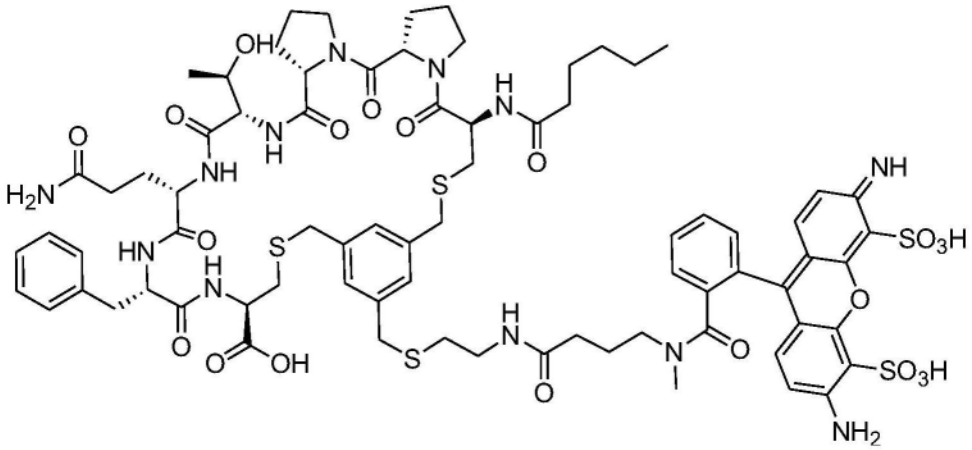


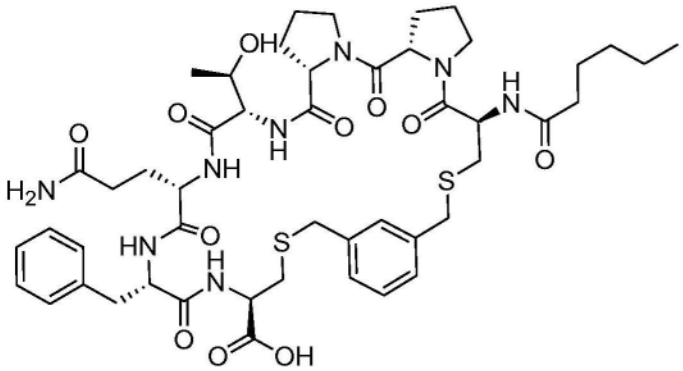


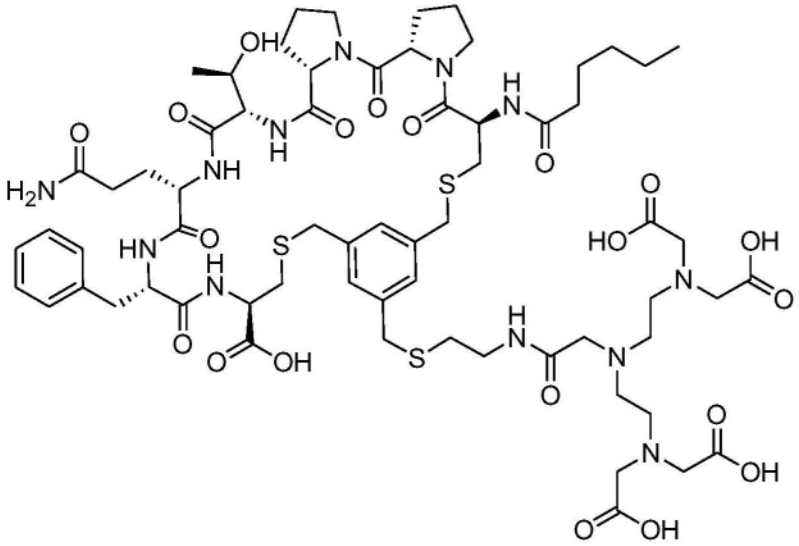


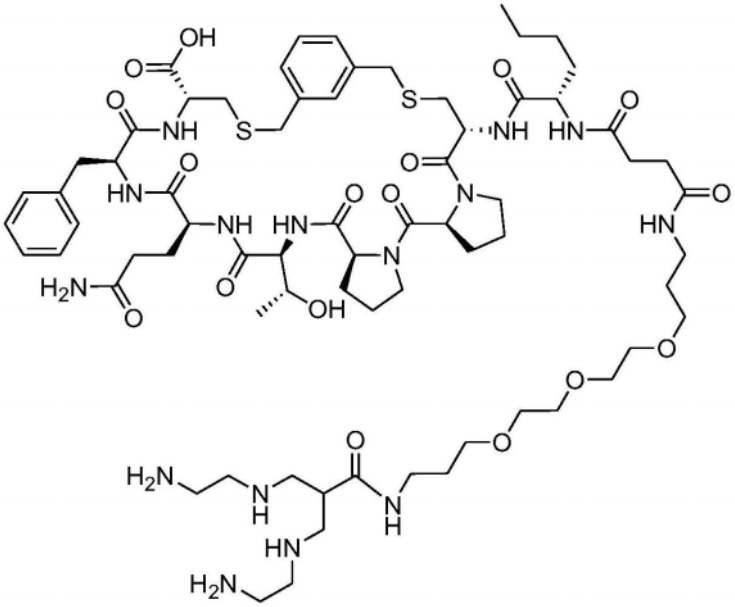


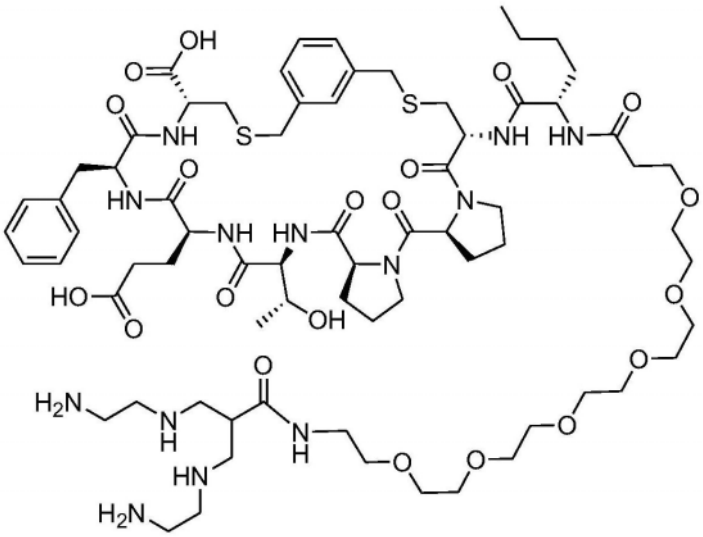


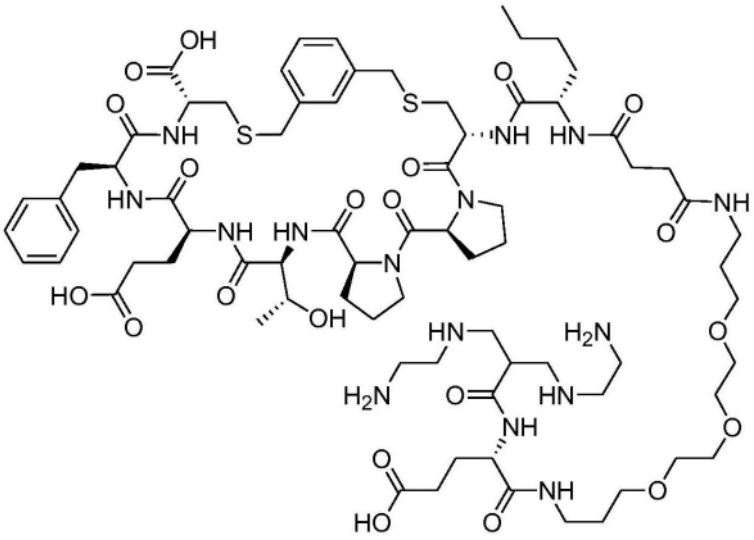


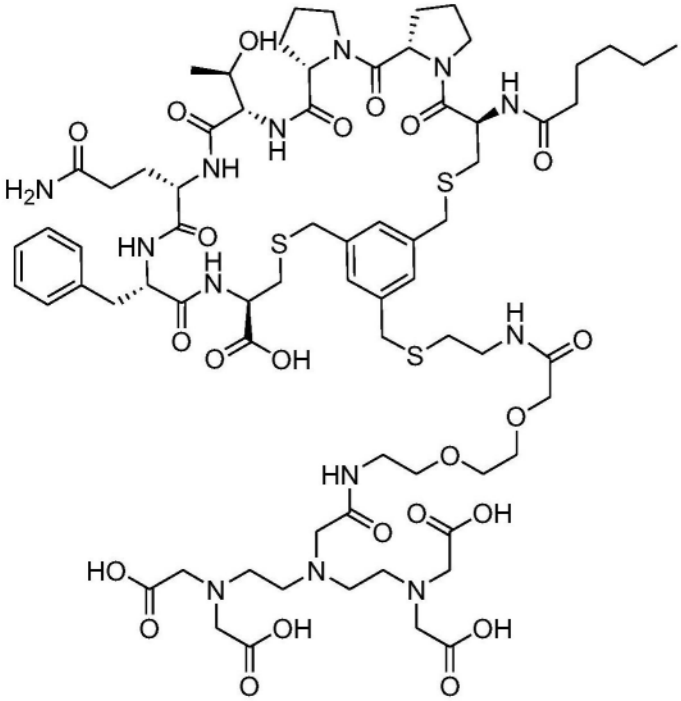


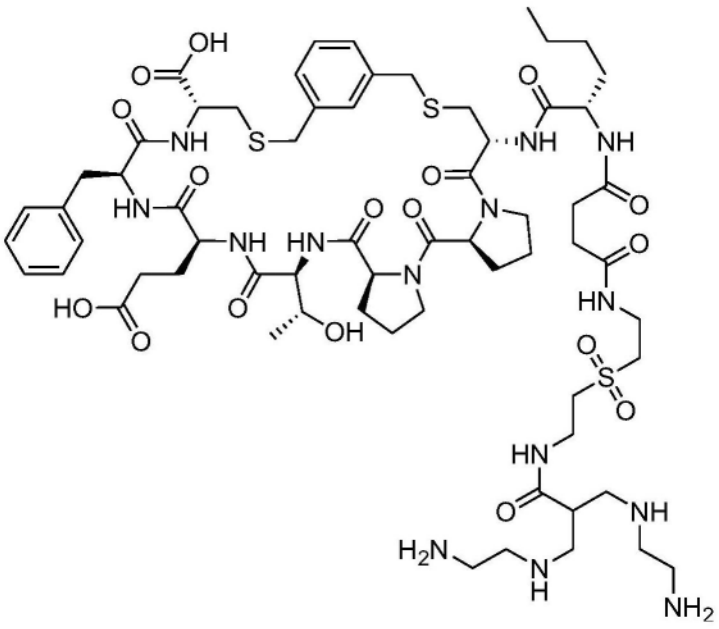


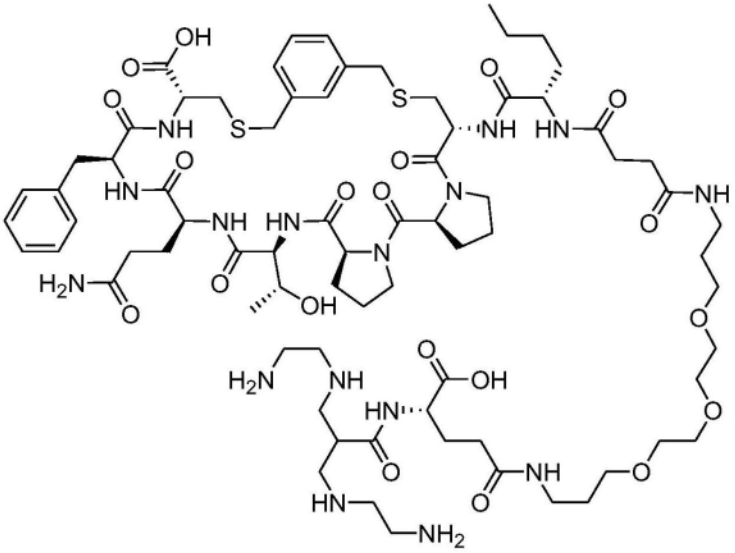


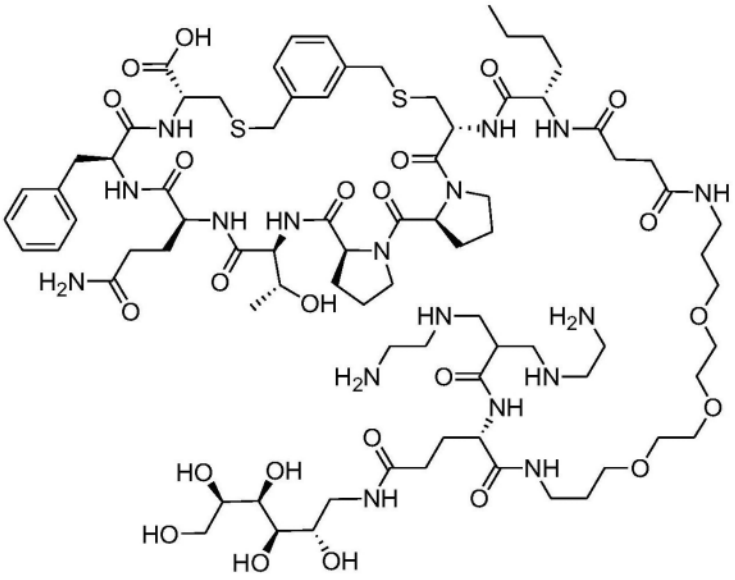


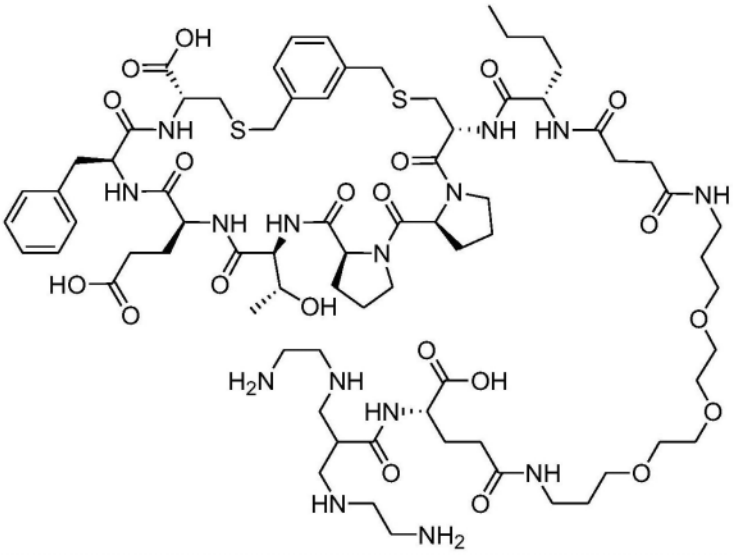


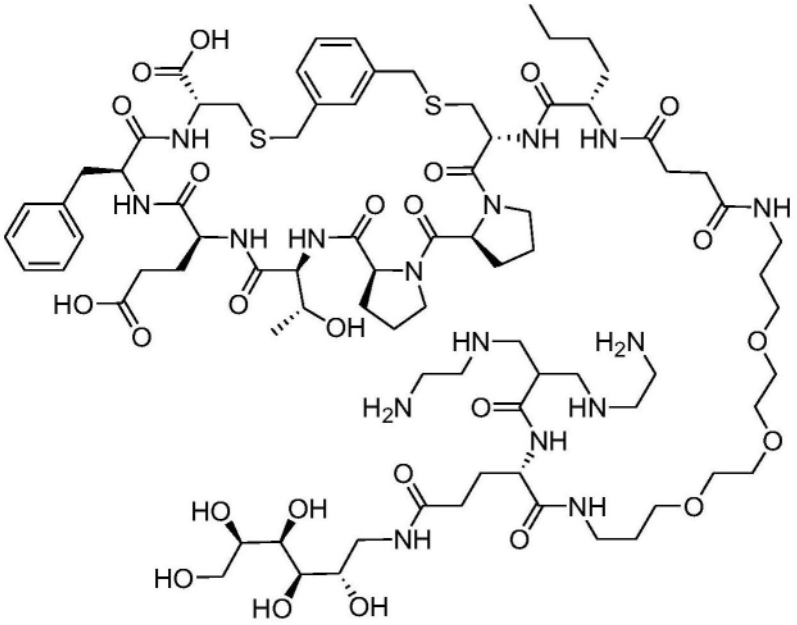


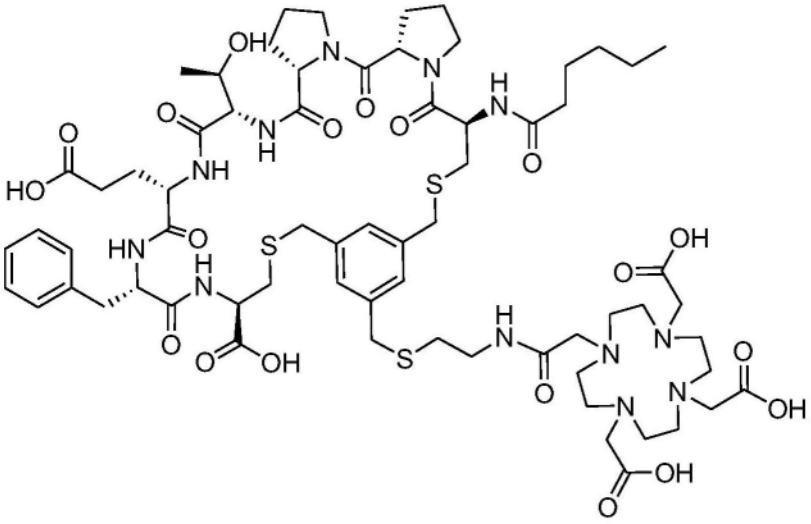


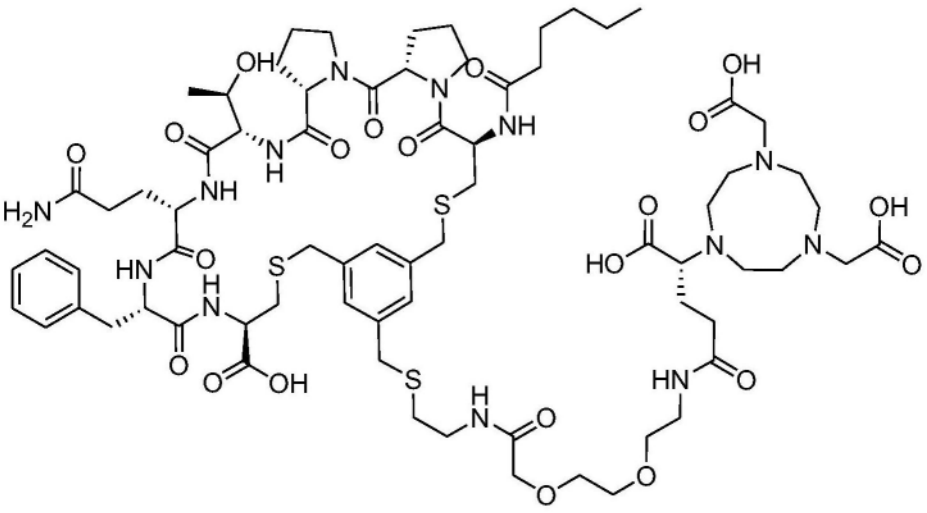


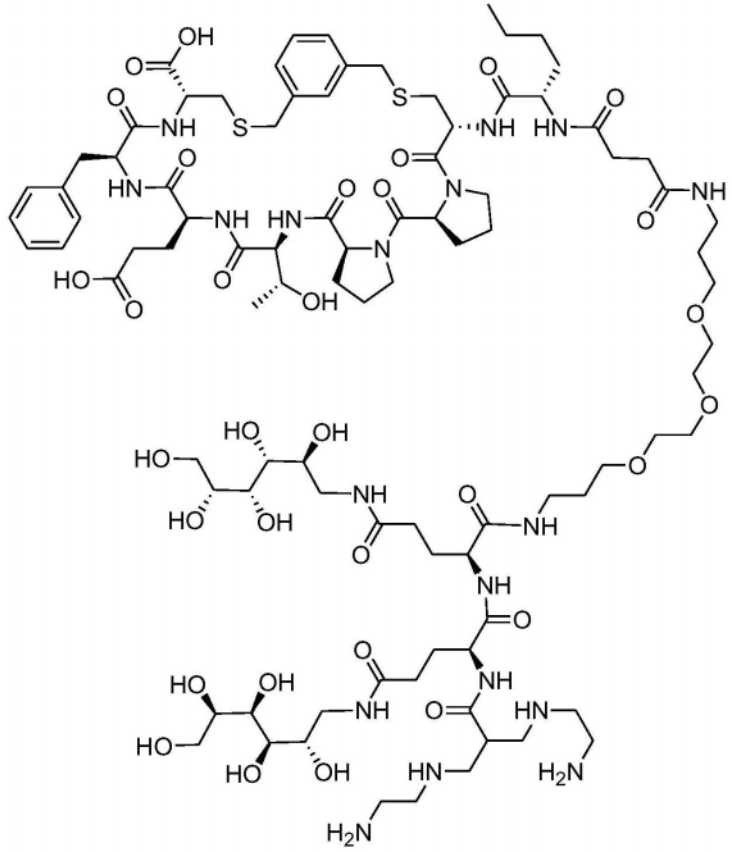


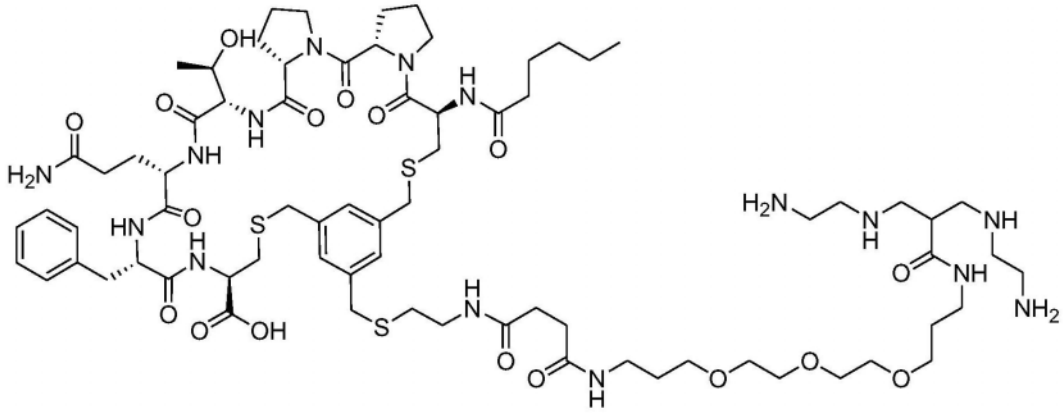


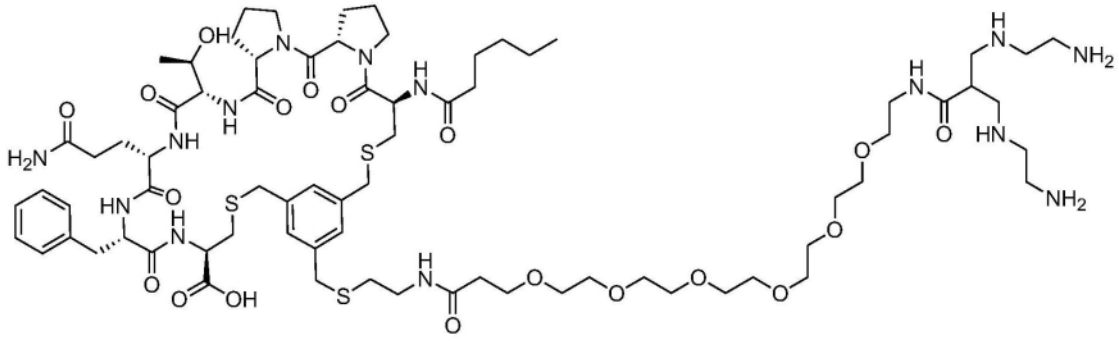


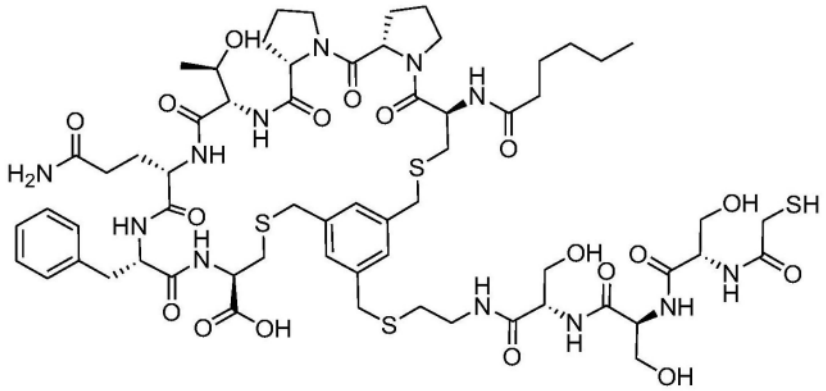


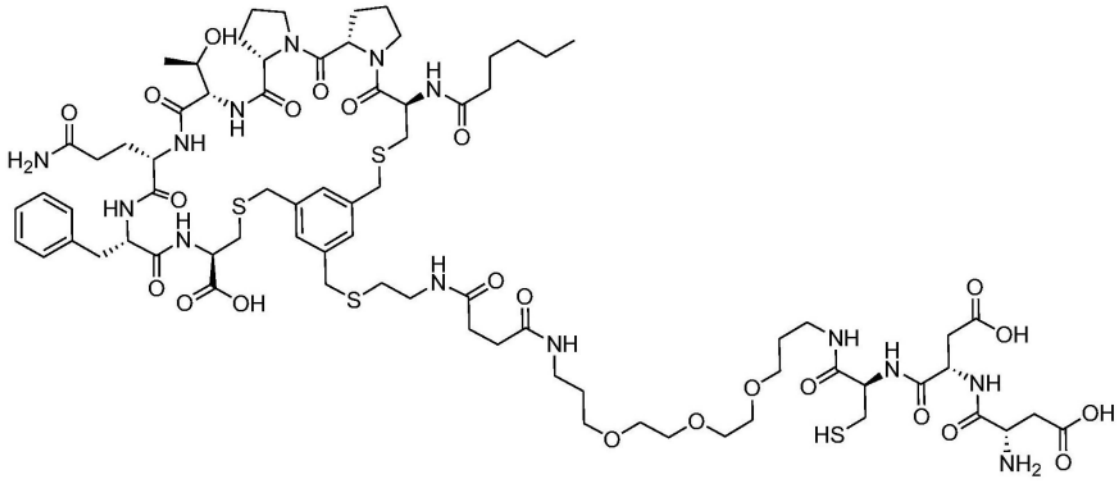


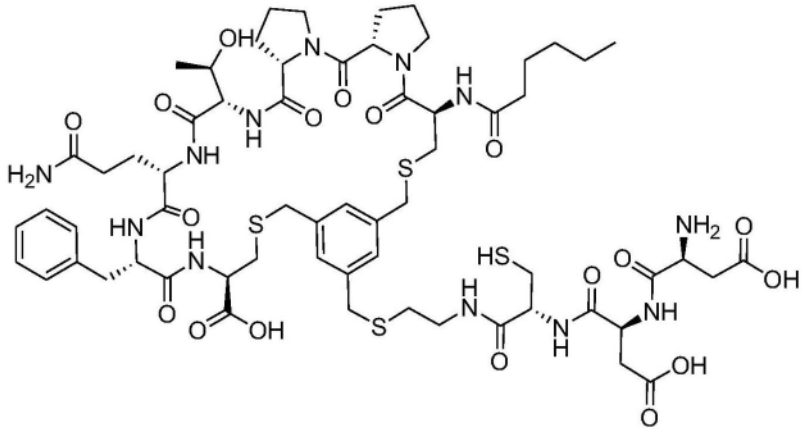


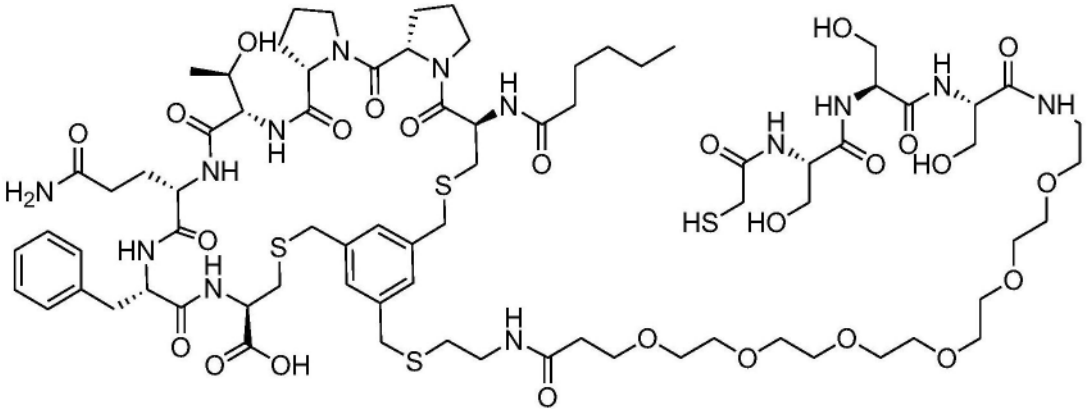


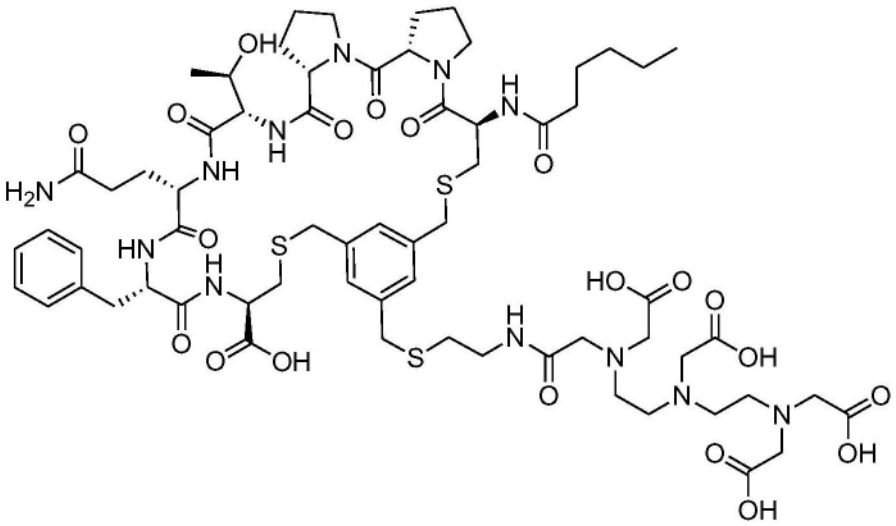


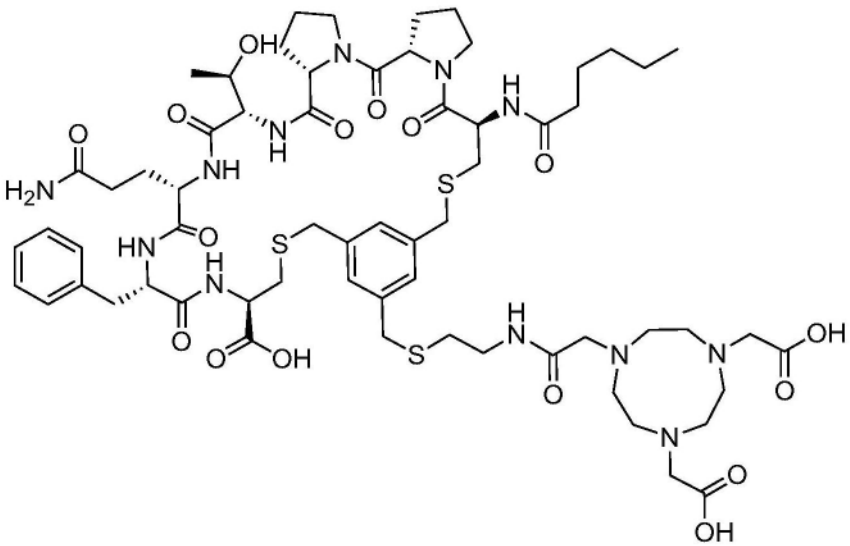


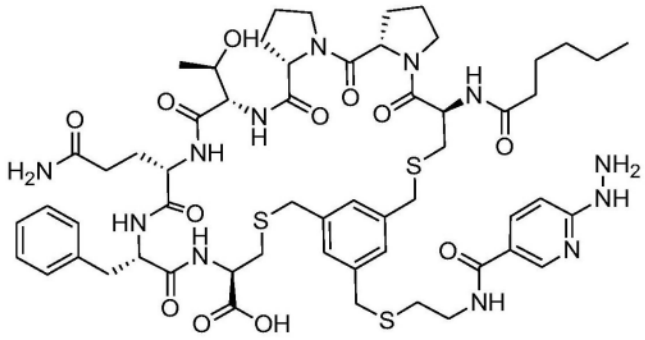


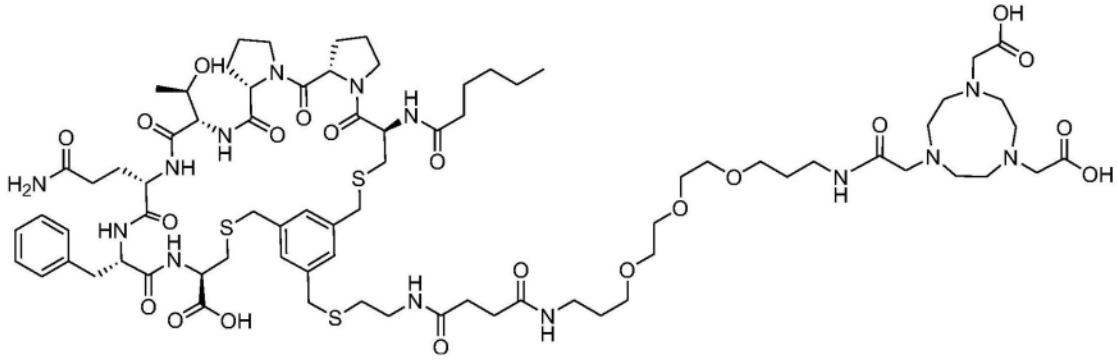


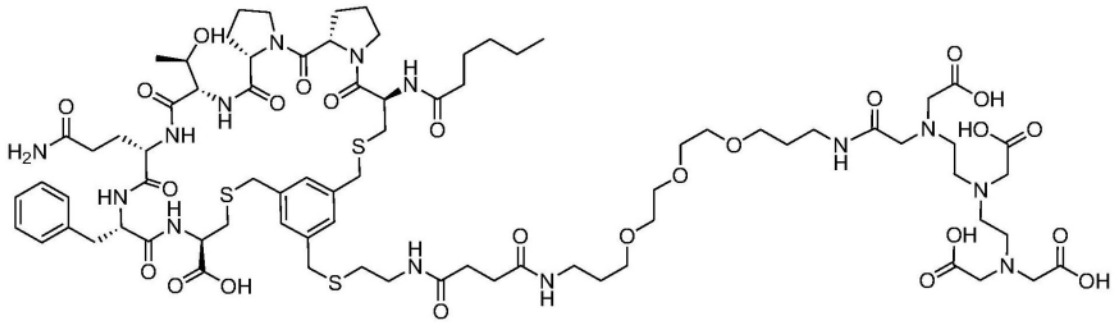


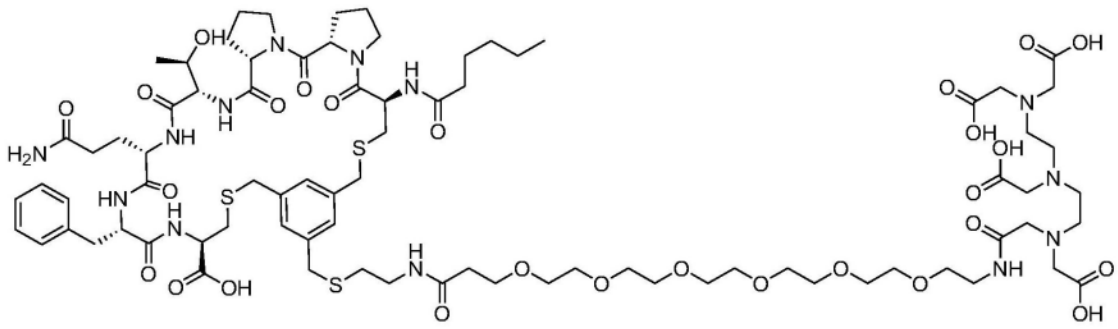


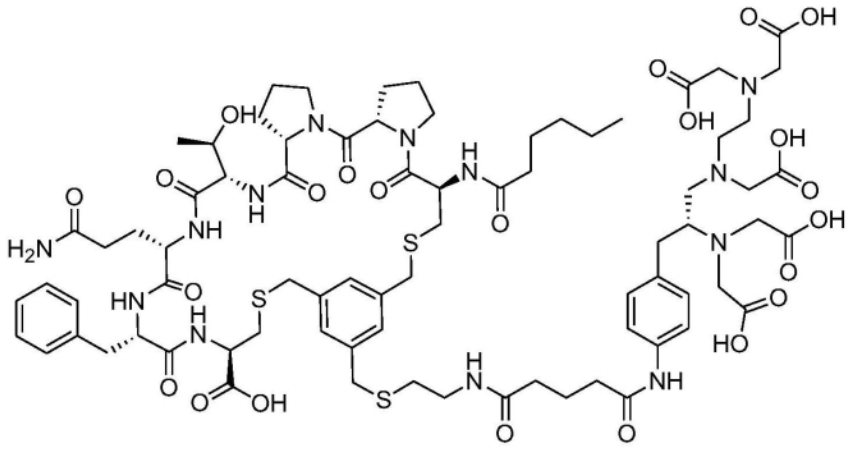


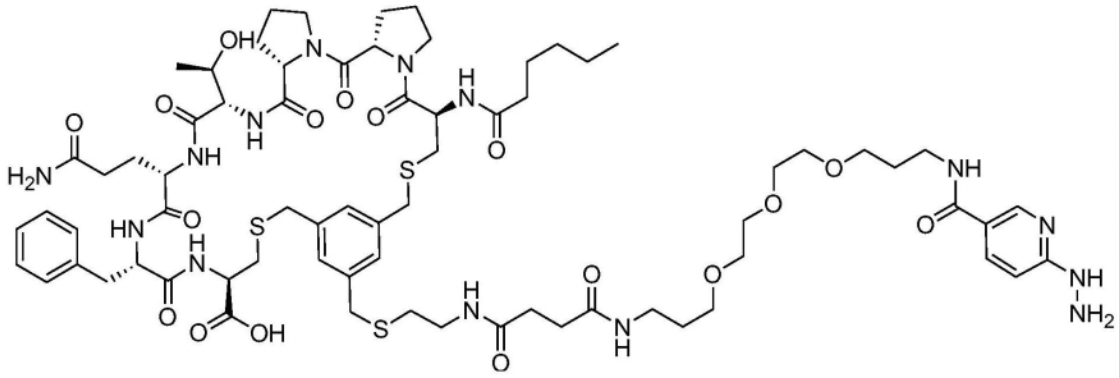


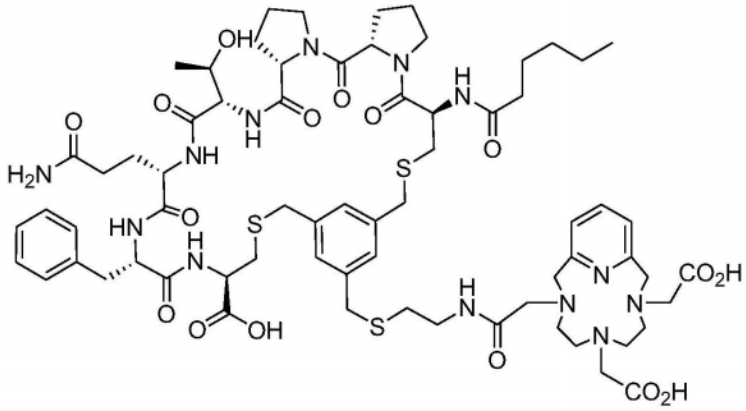


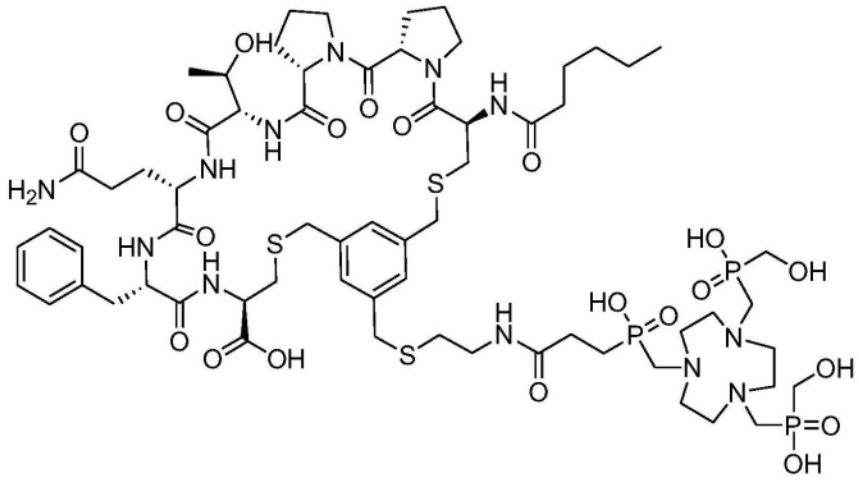


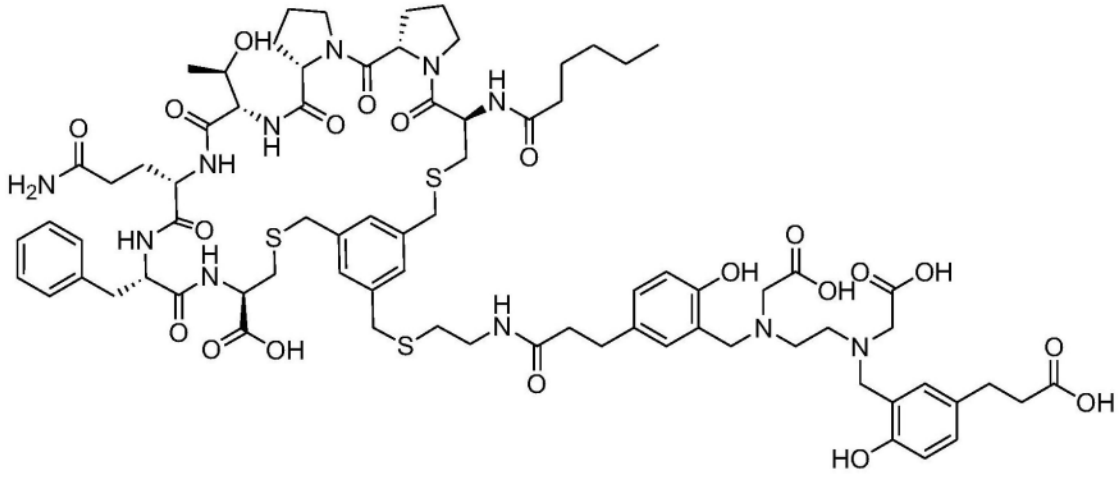


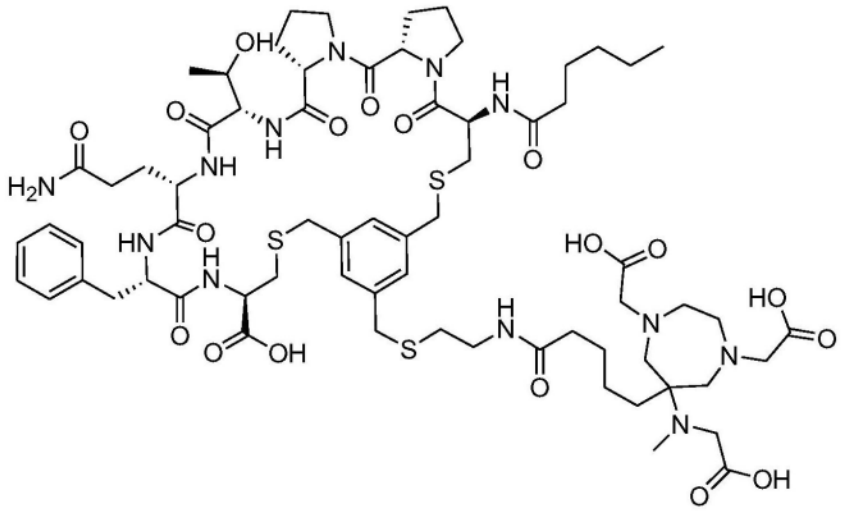


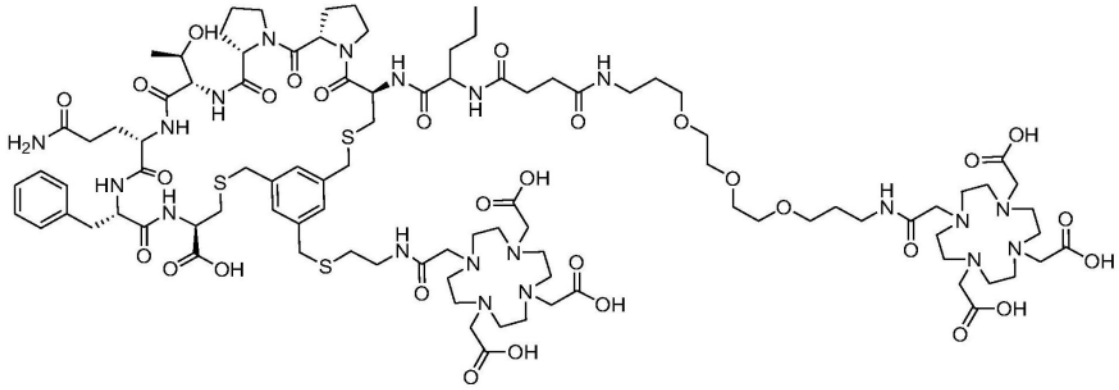


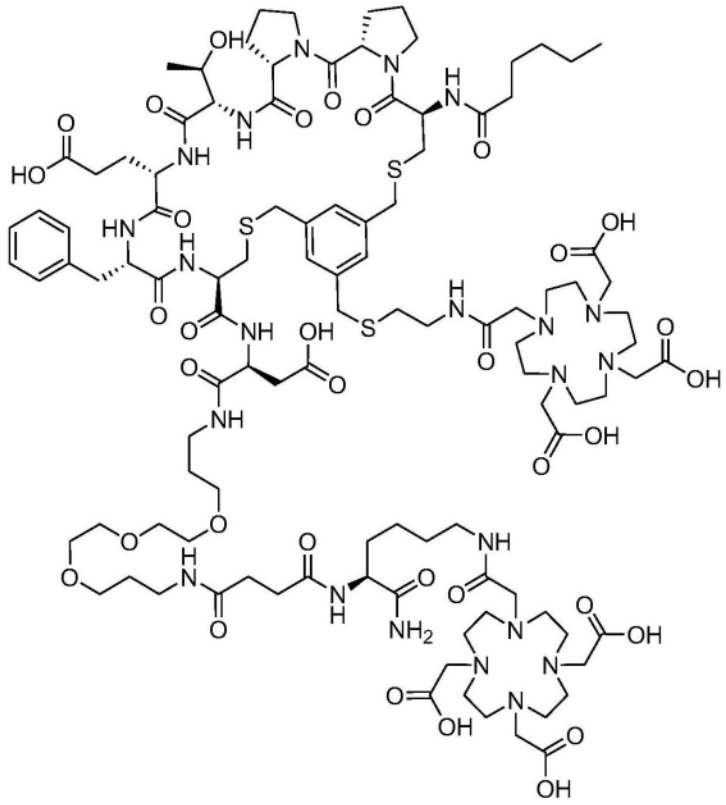


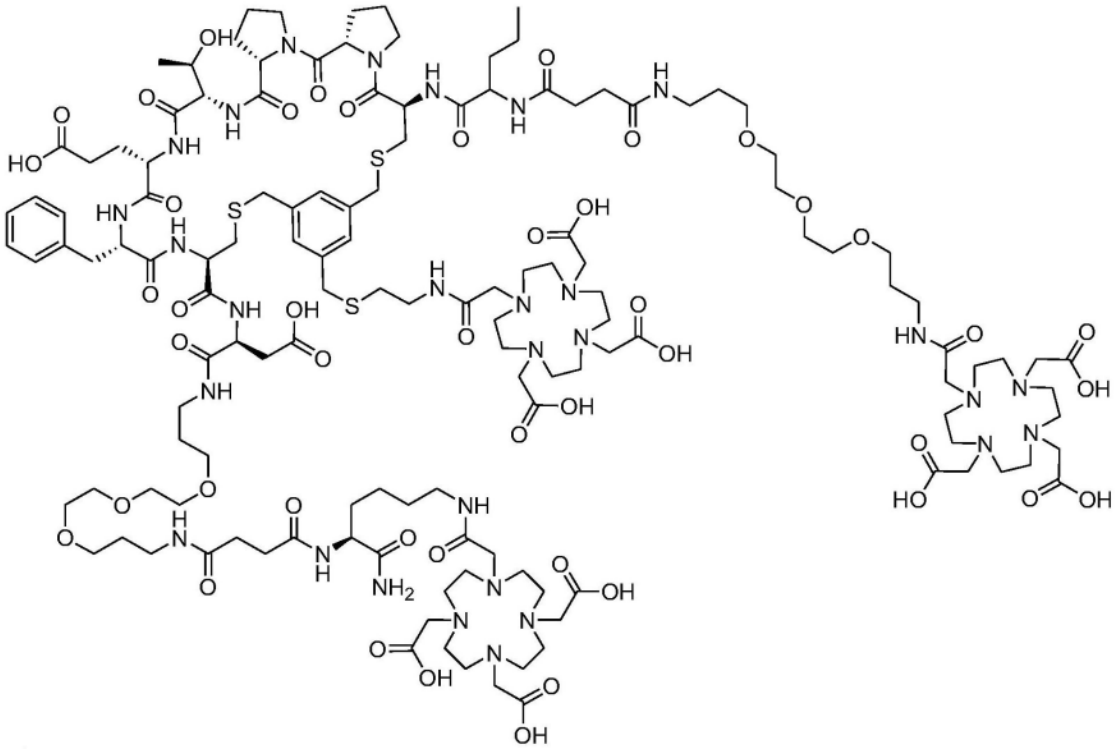




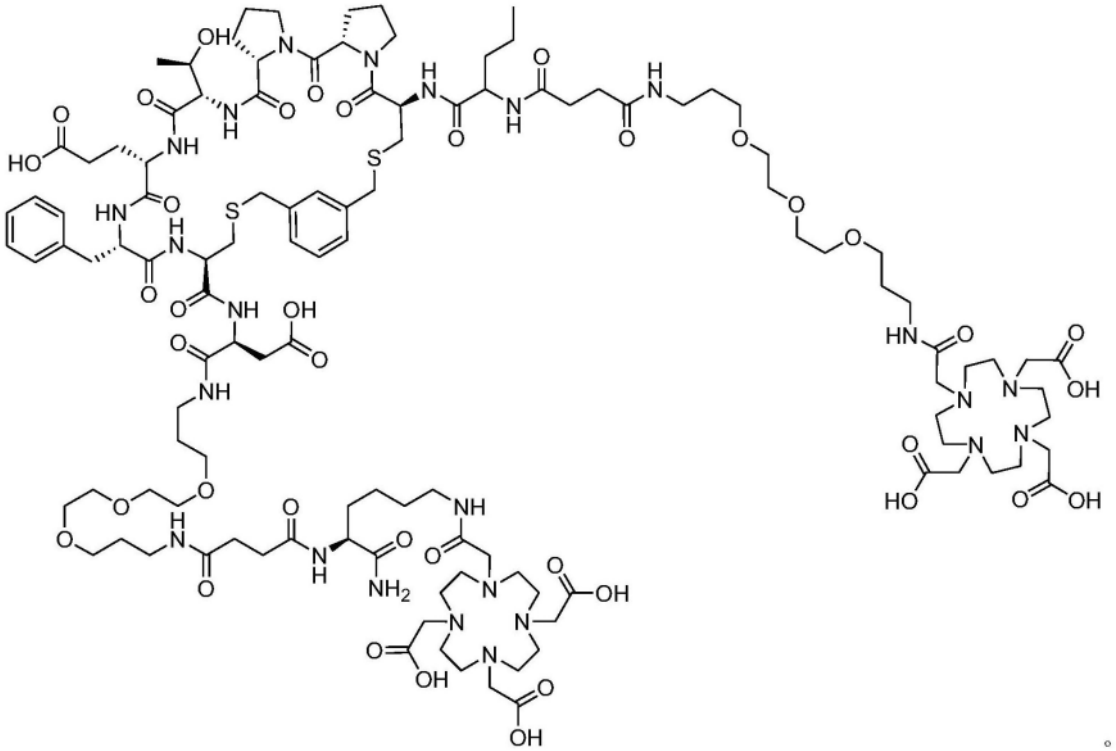




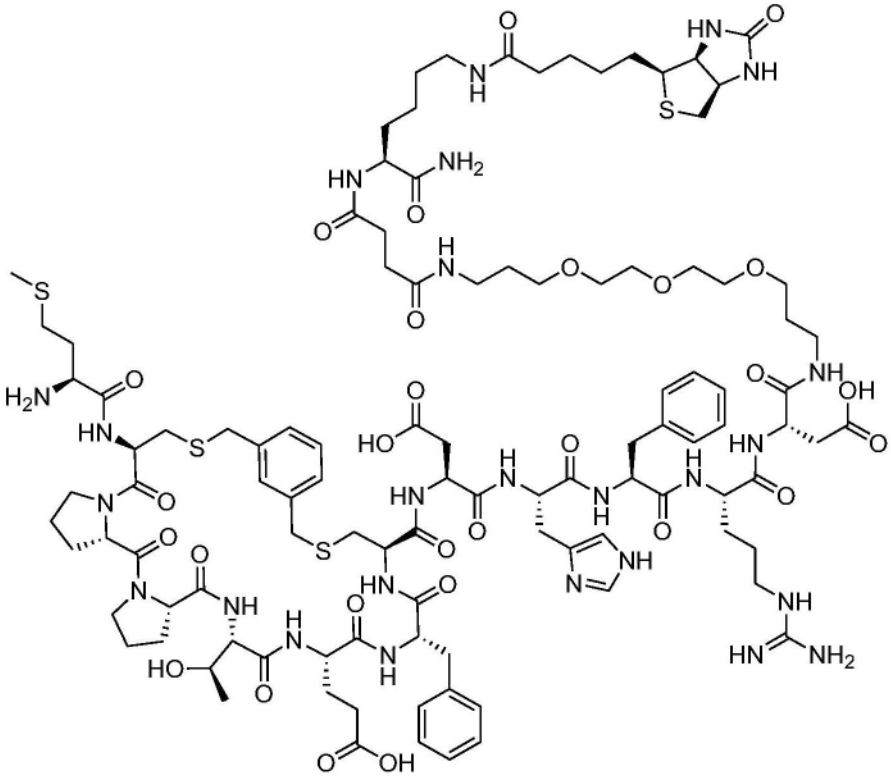


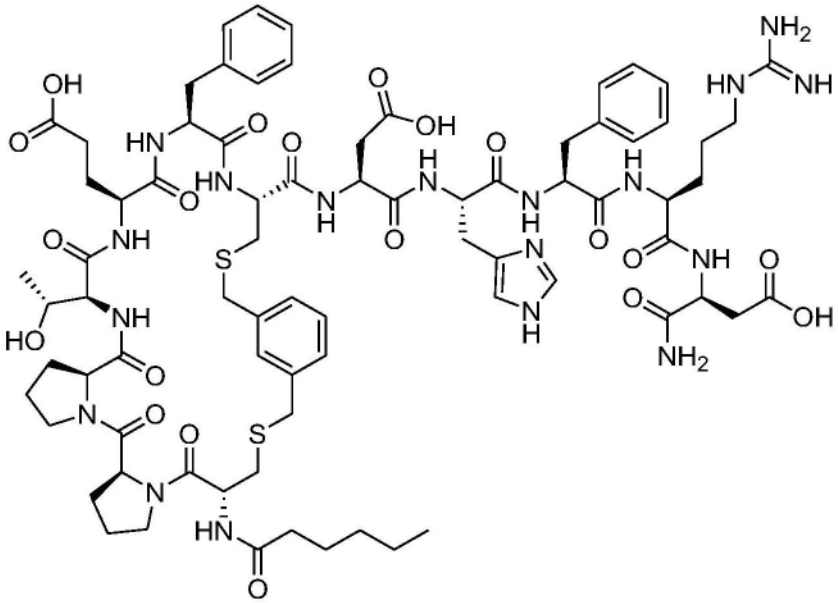


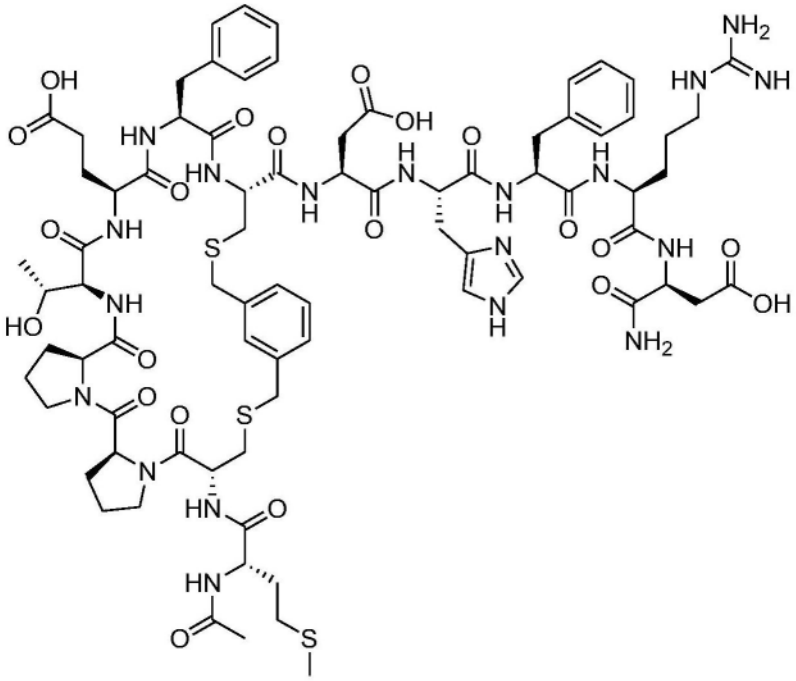
以及

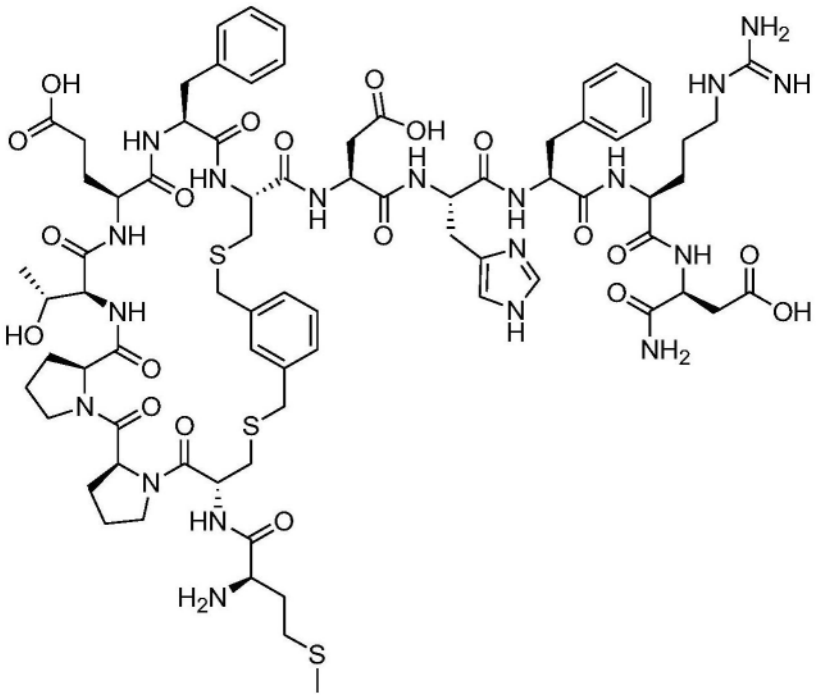


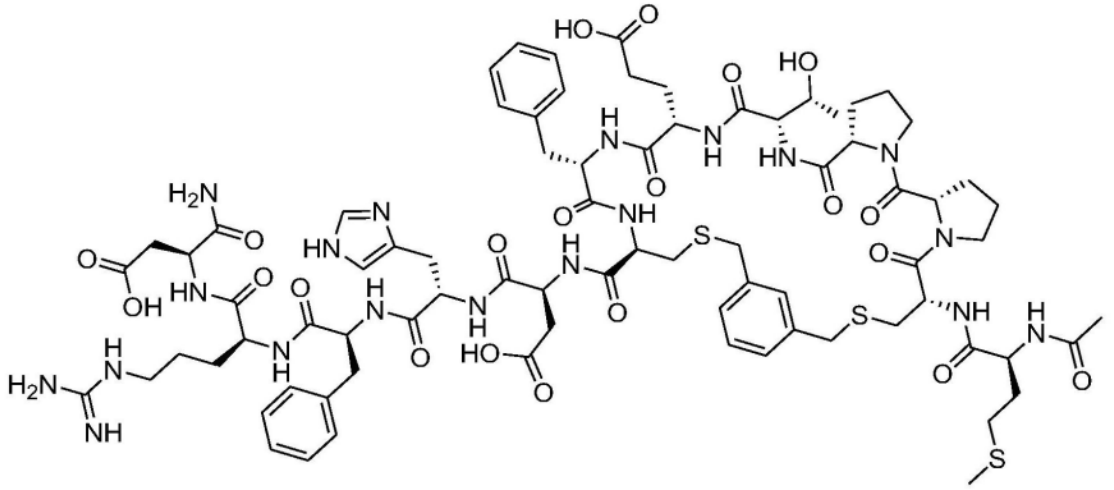
180.化合物,其中所述化合物选自:

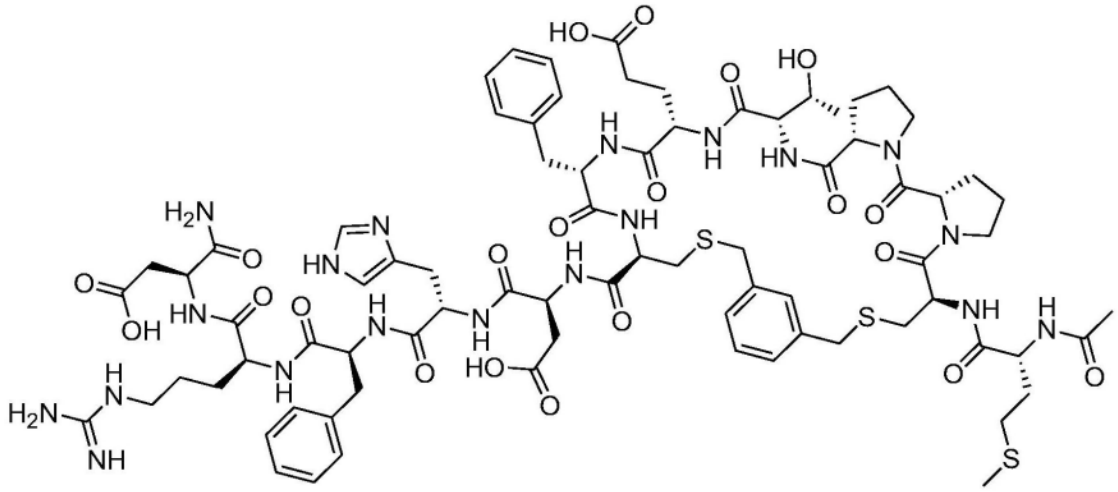


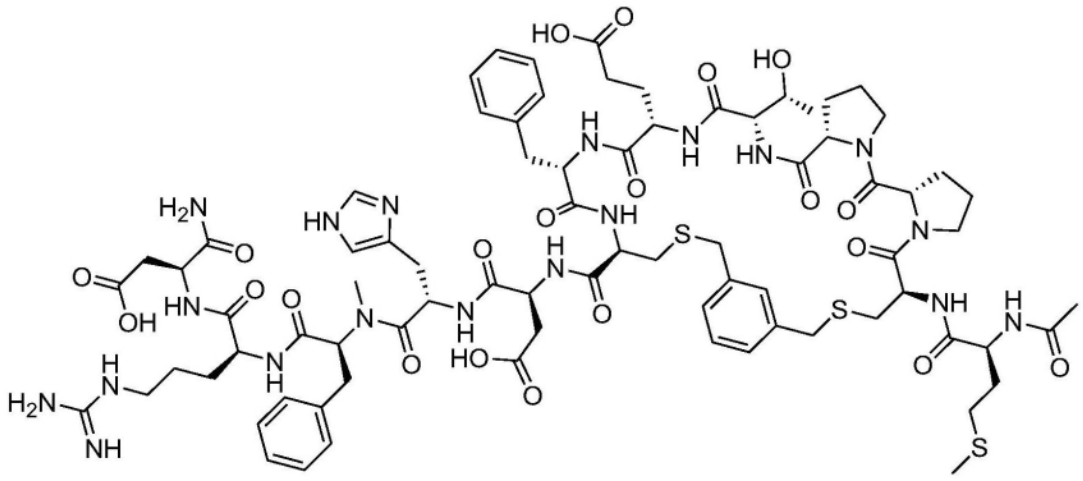


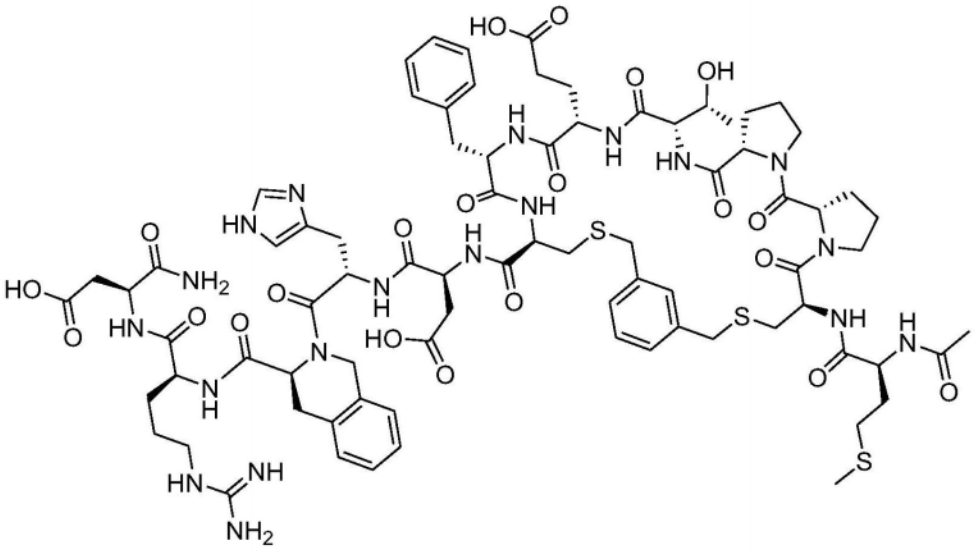


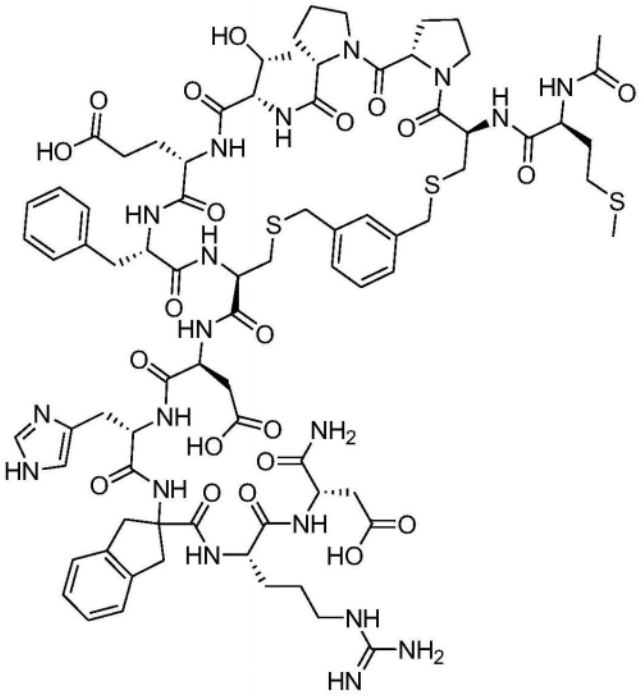


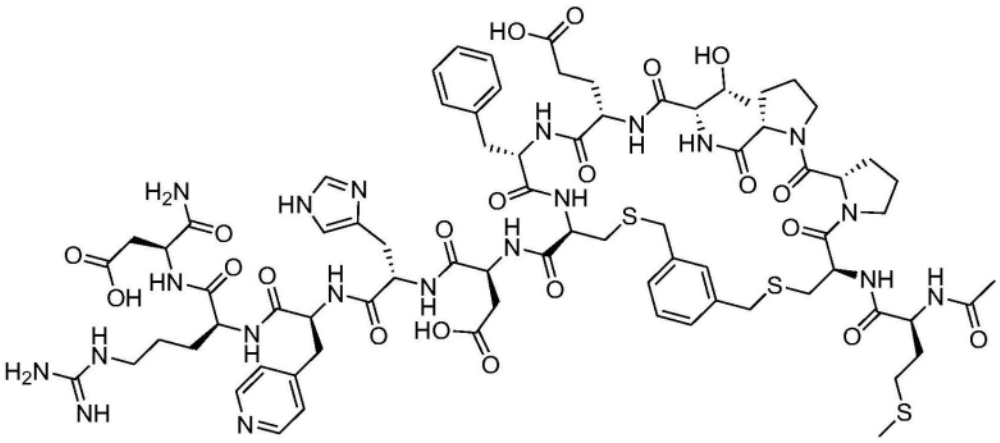


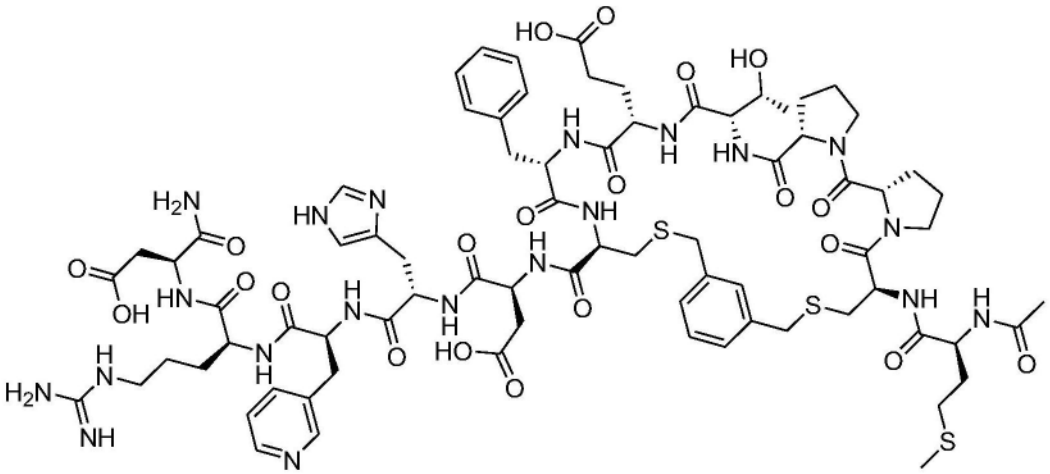


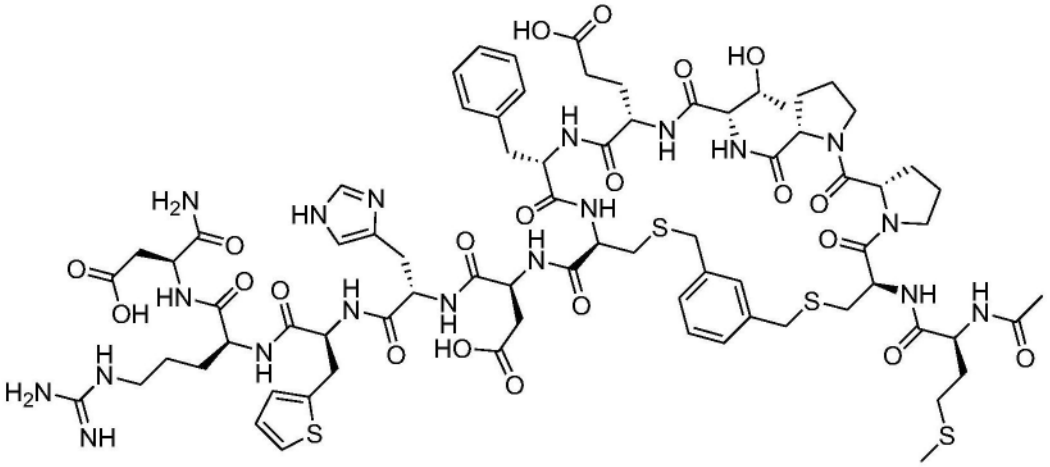


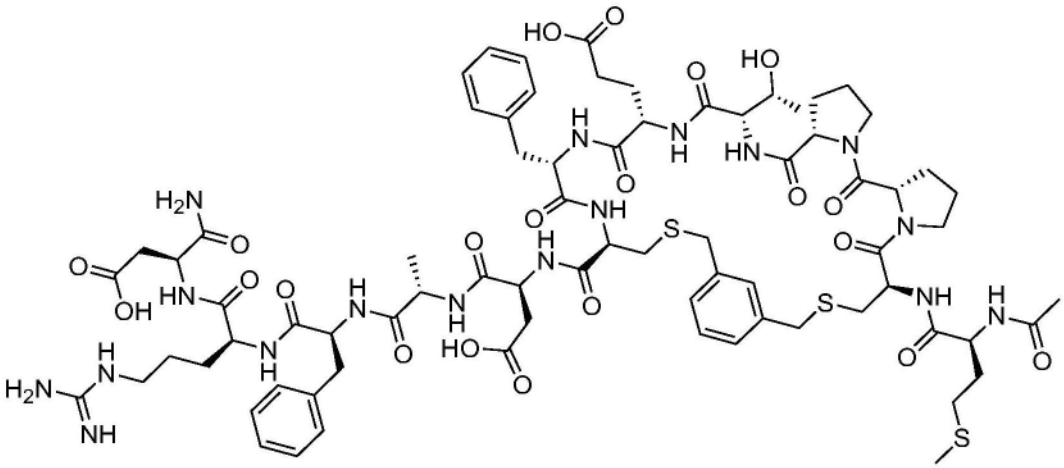


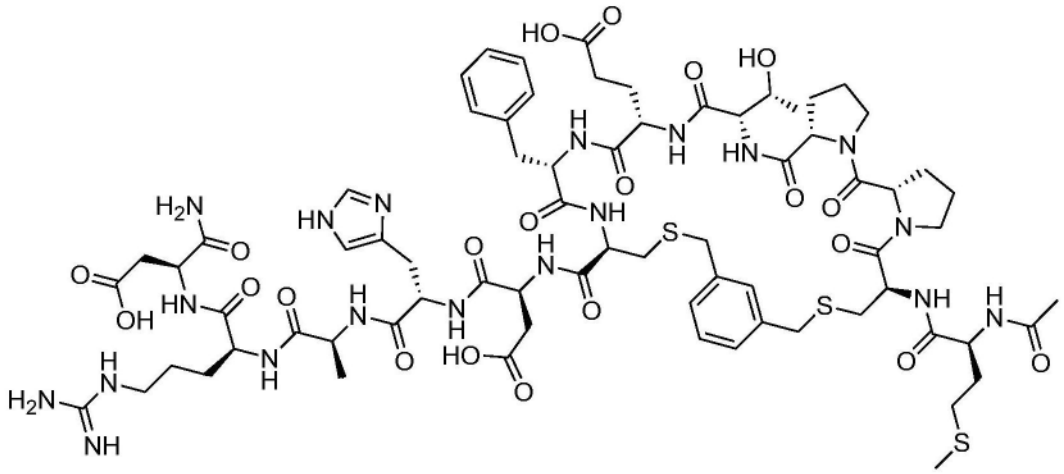


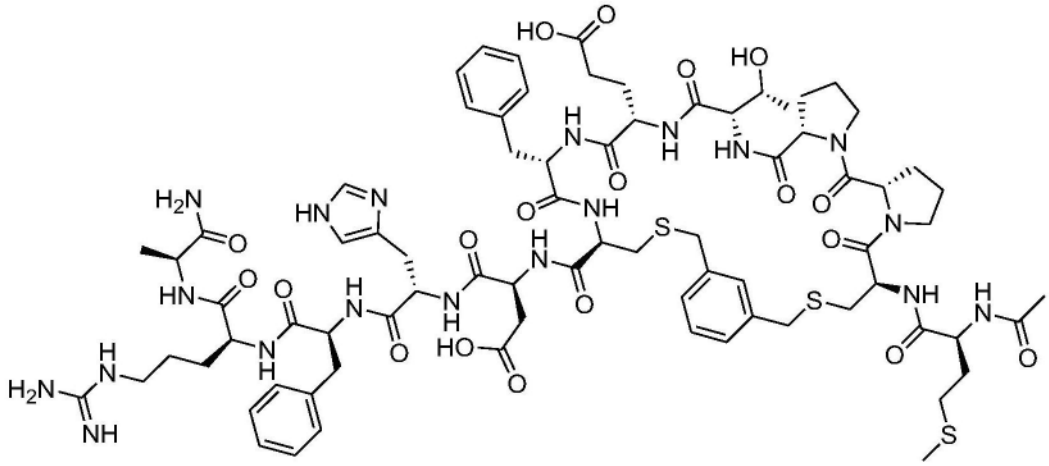


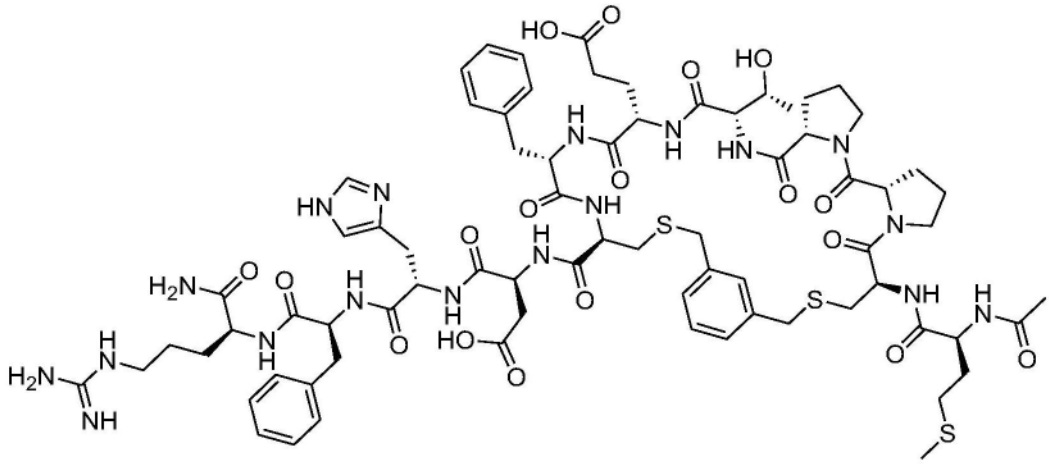


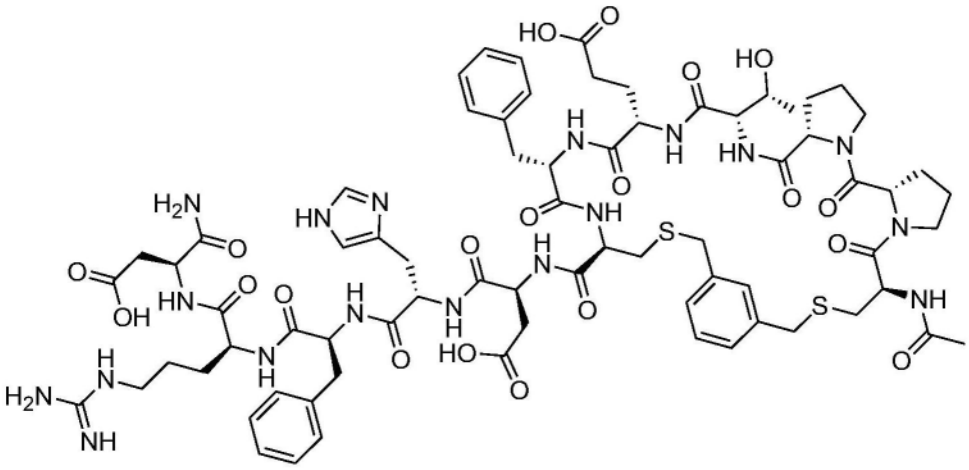


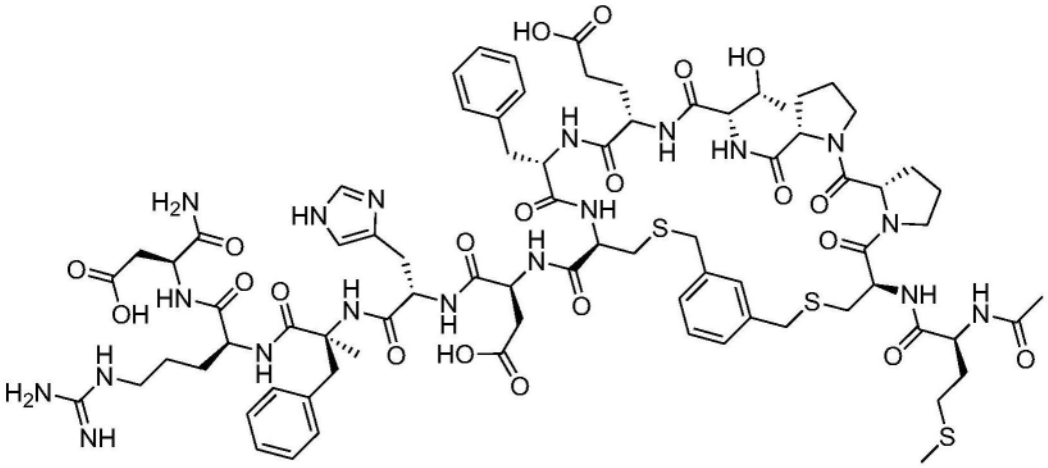


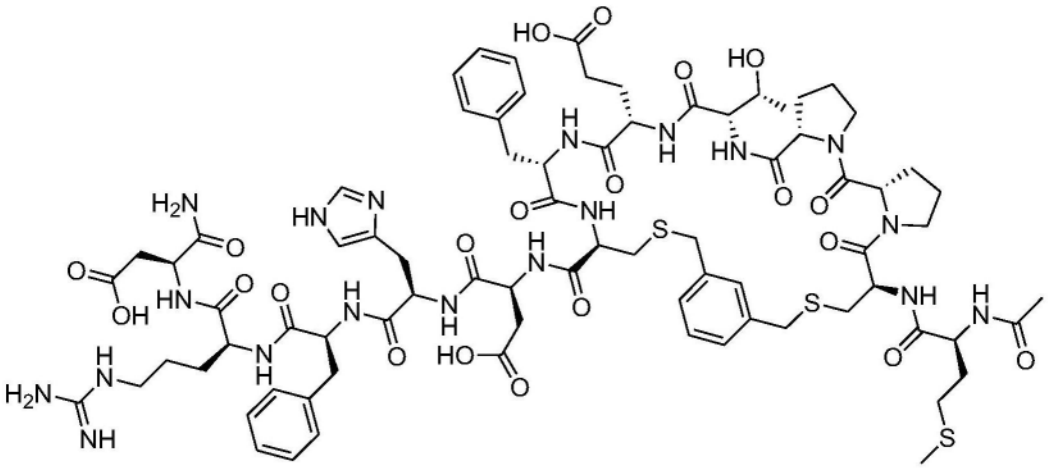


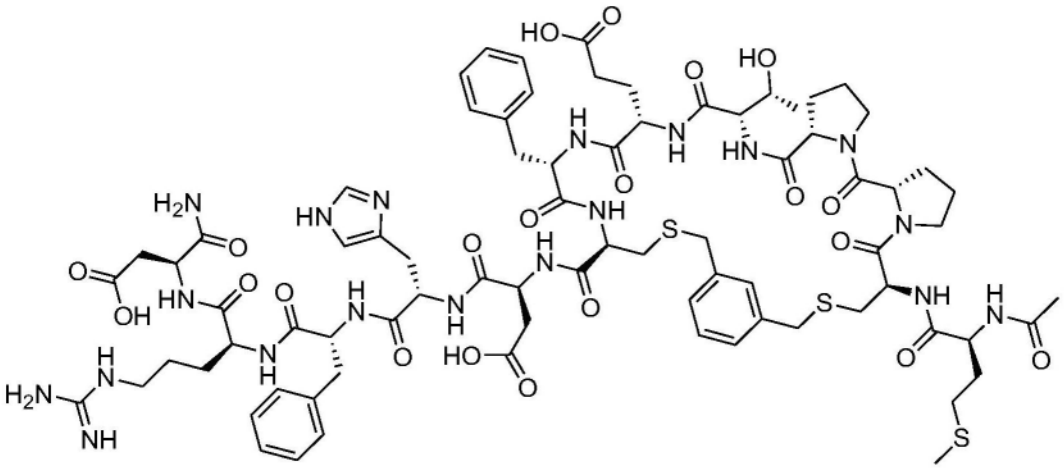


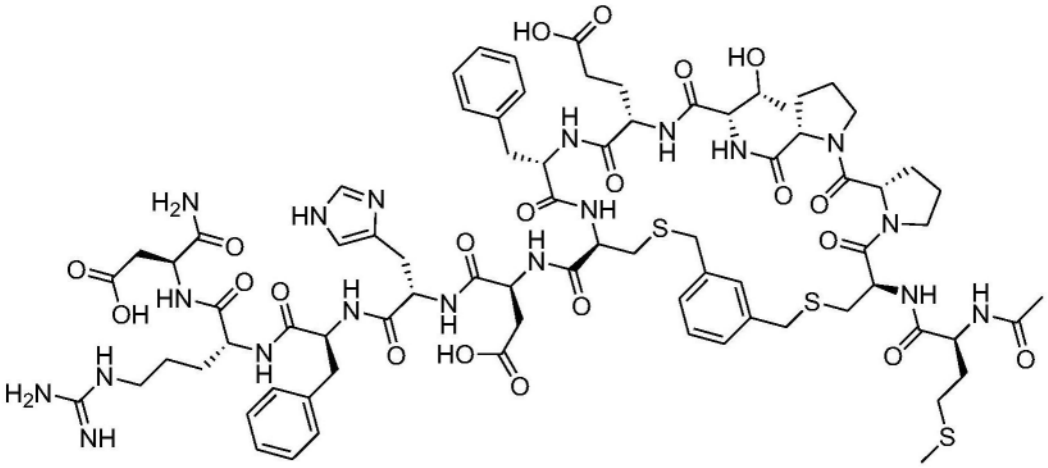


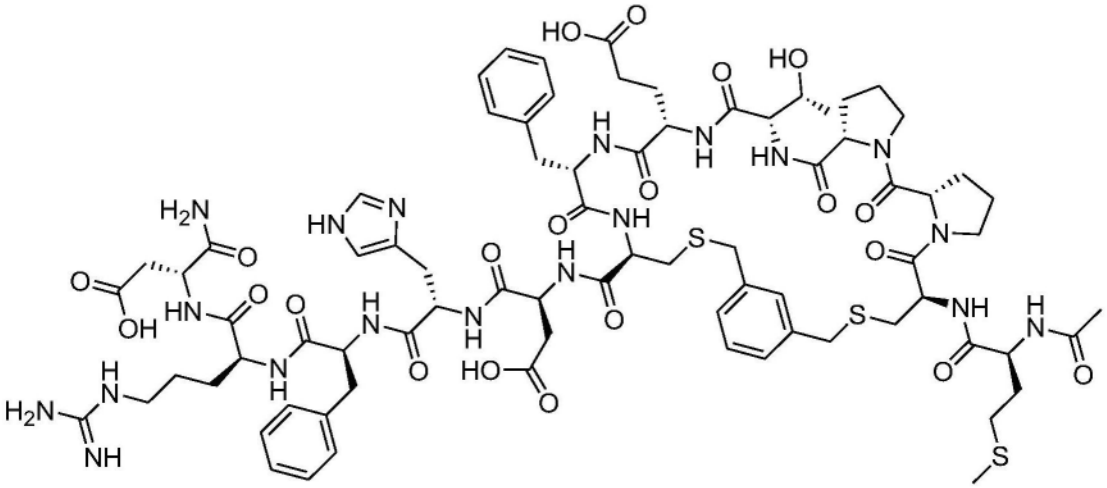


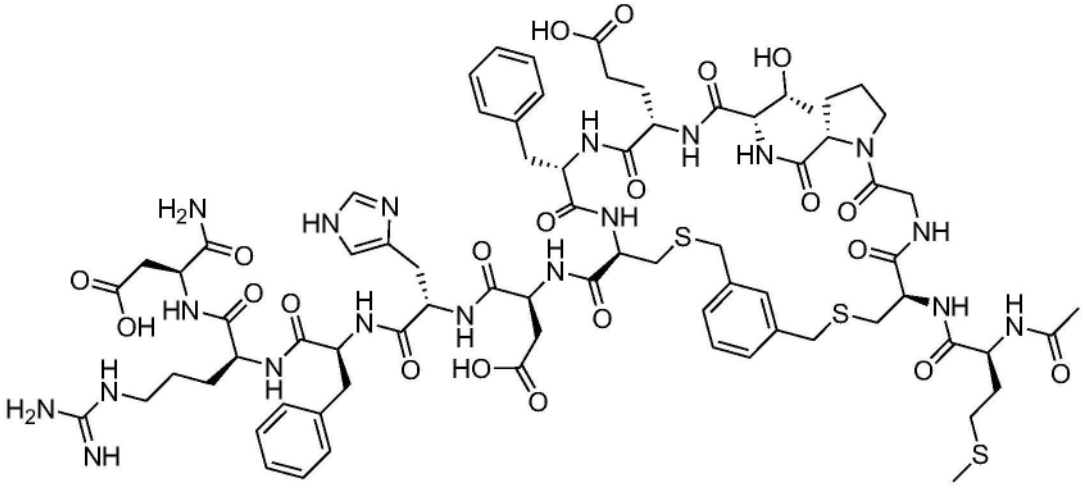


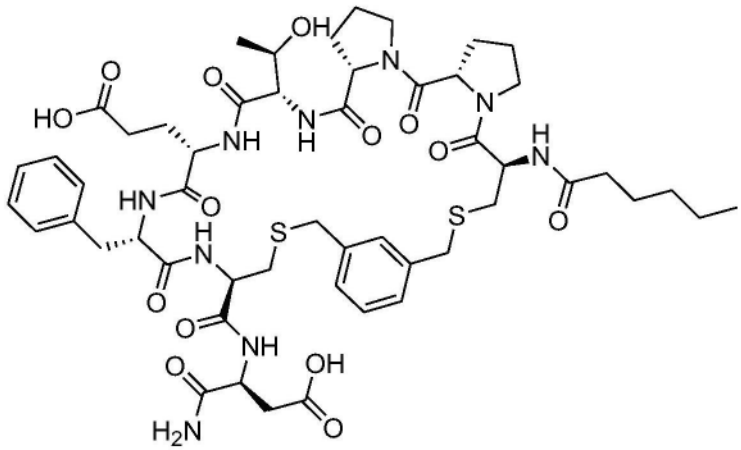


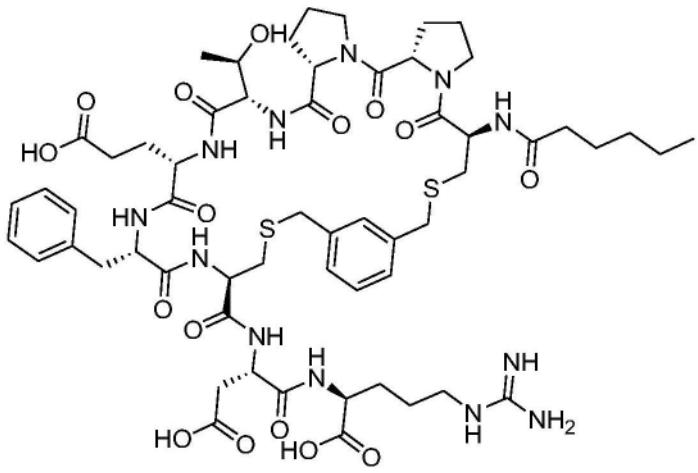


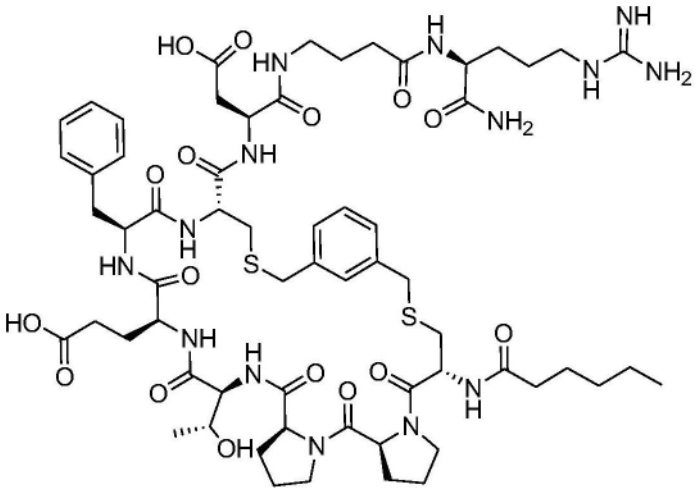


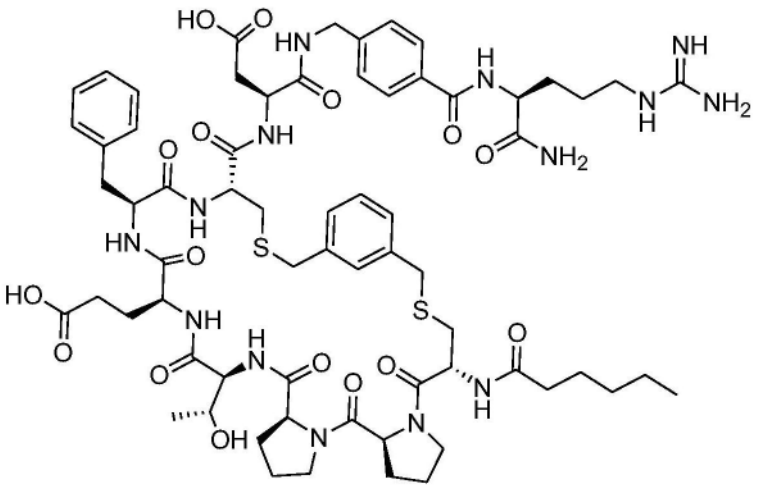


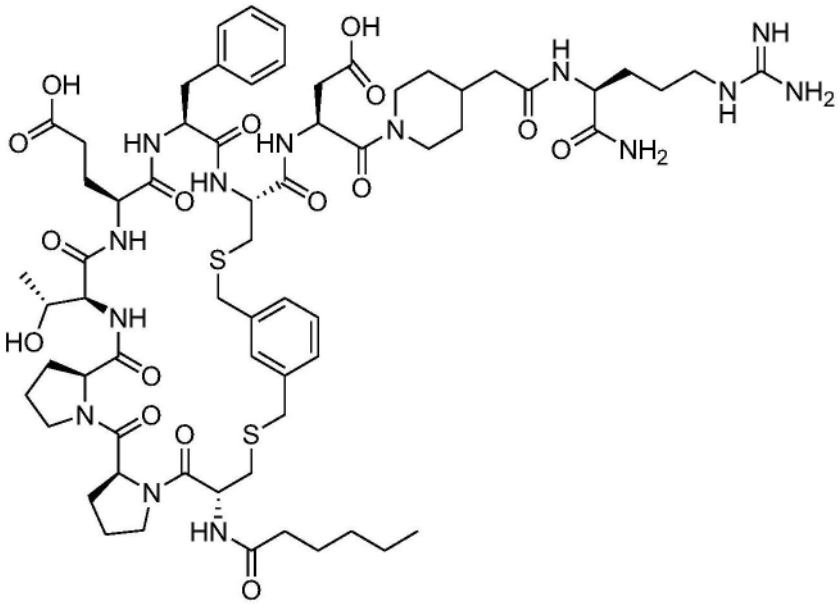


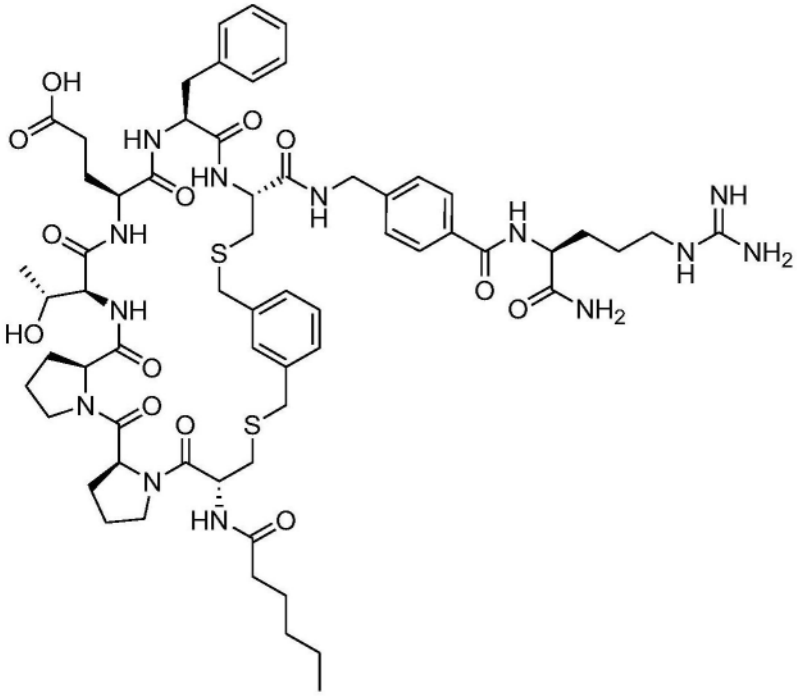


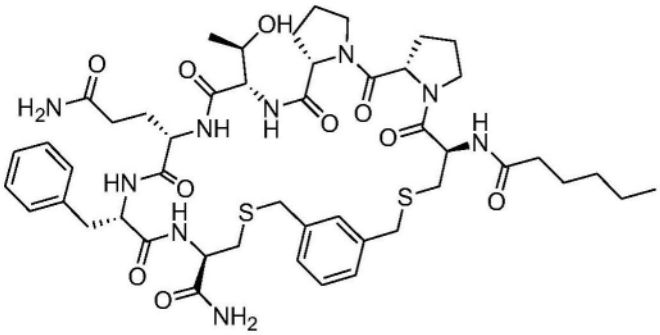


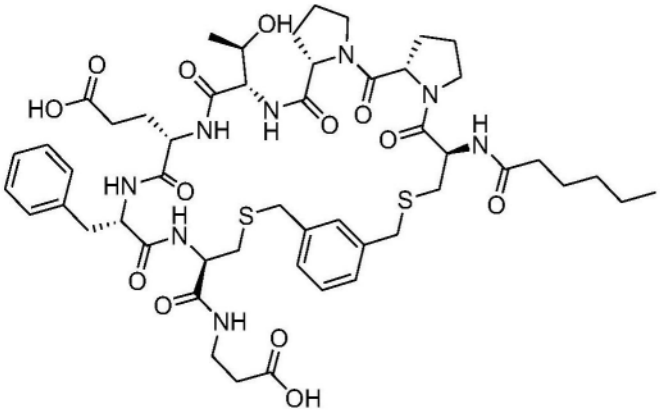


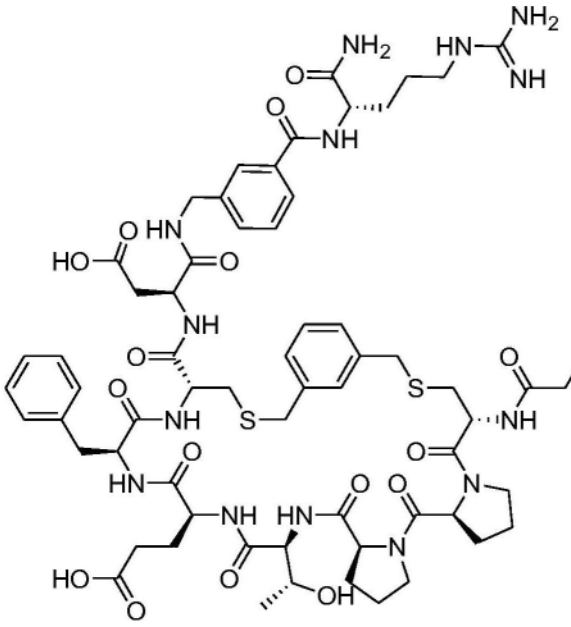


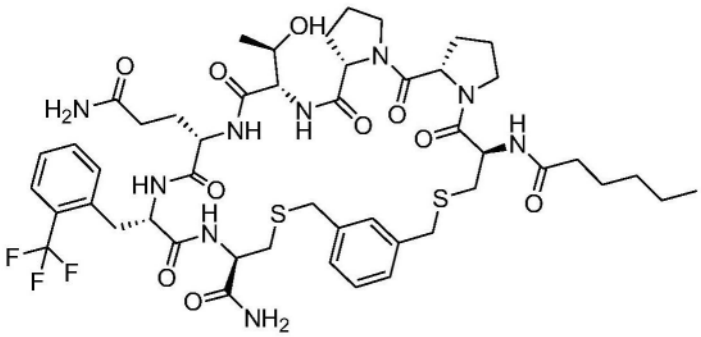


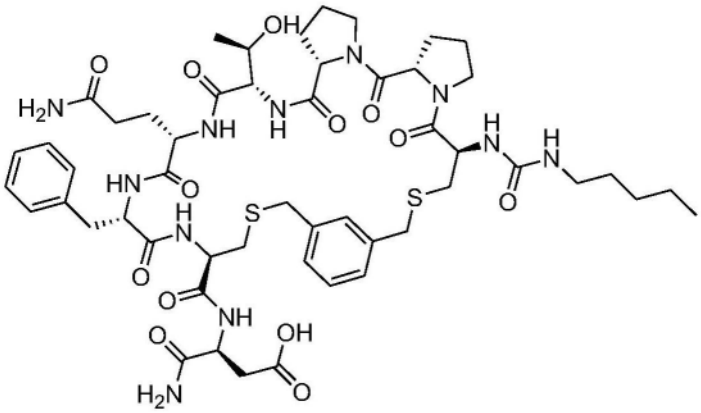


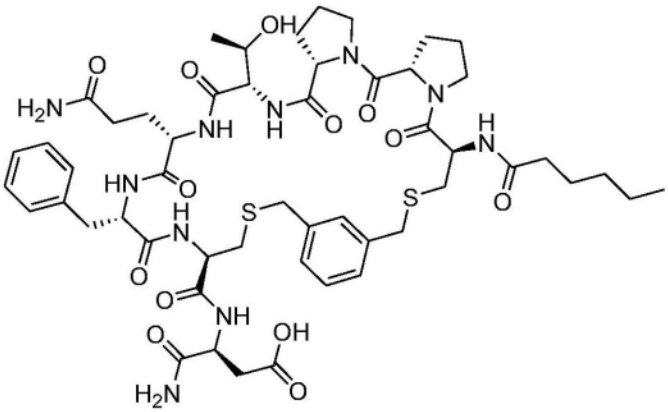


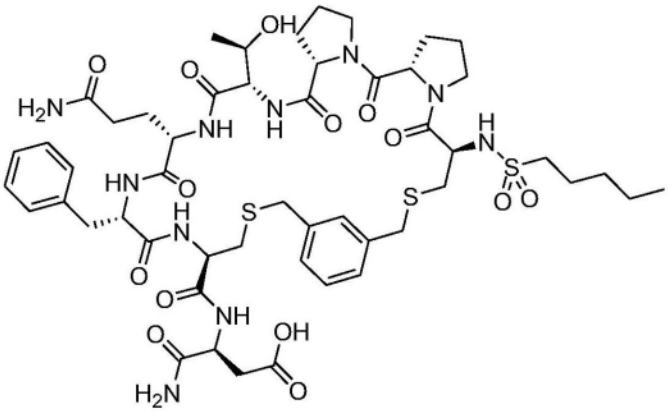


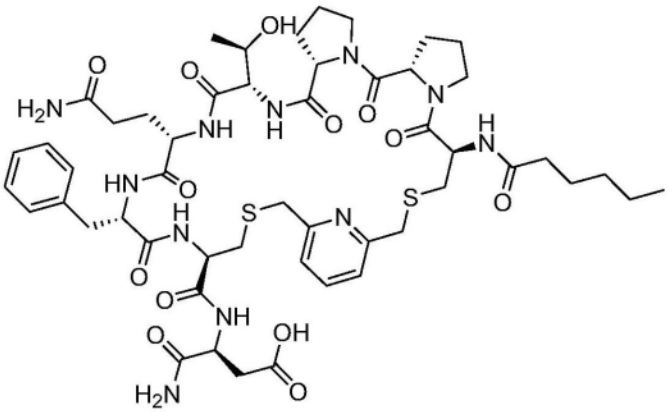


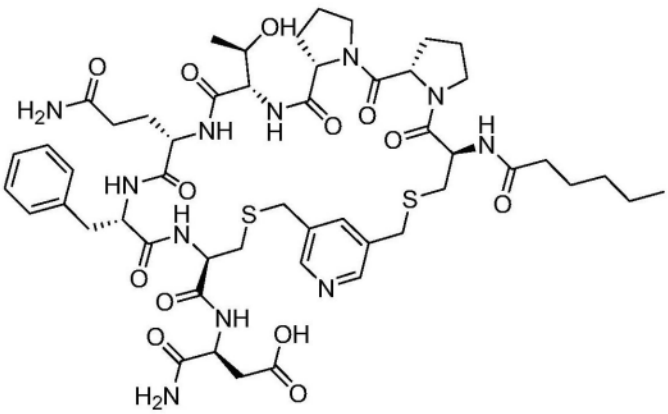


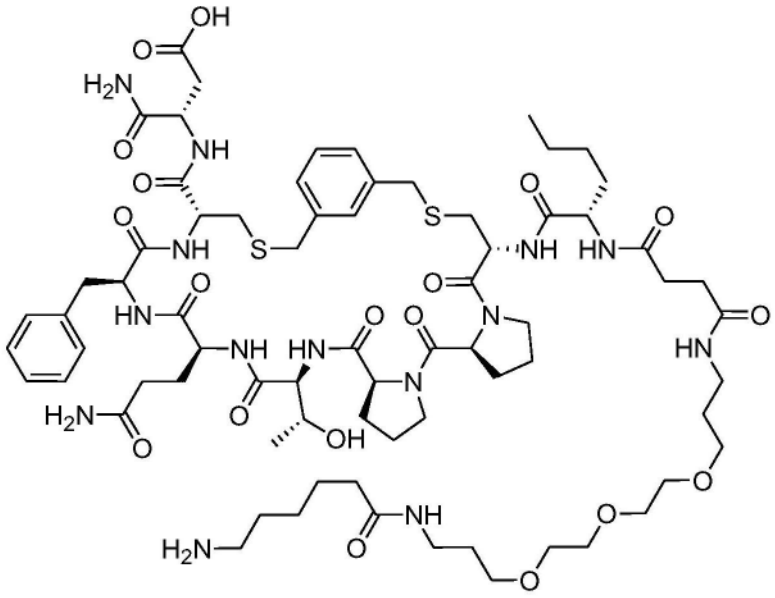


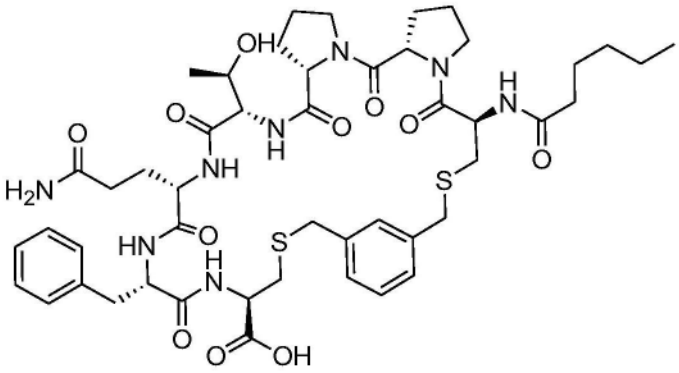


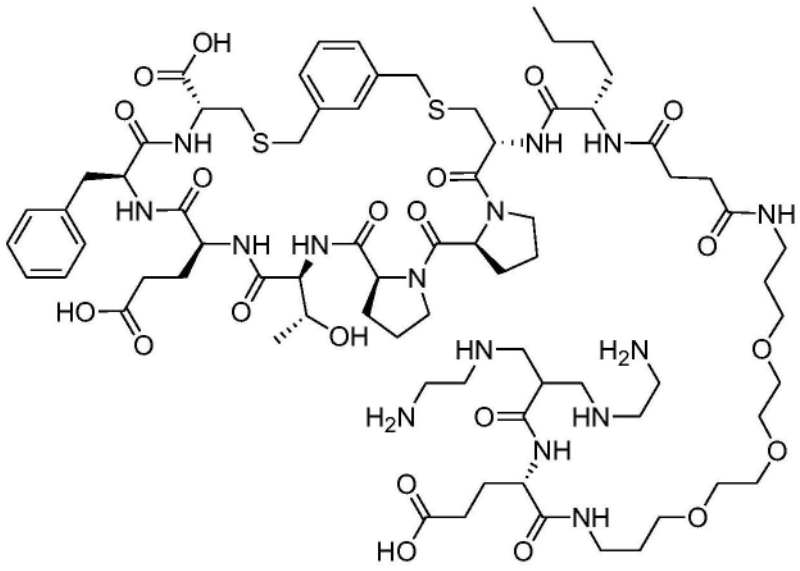


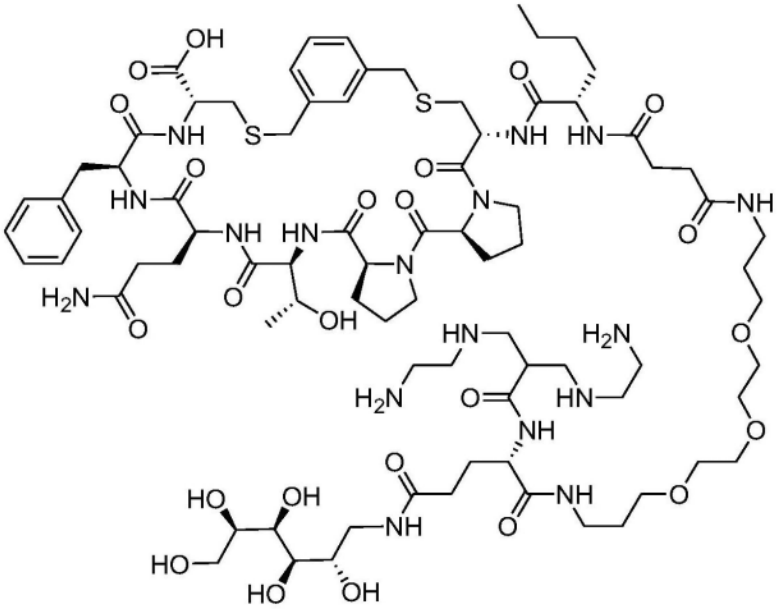


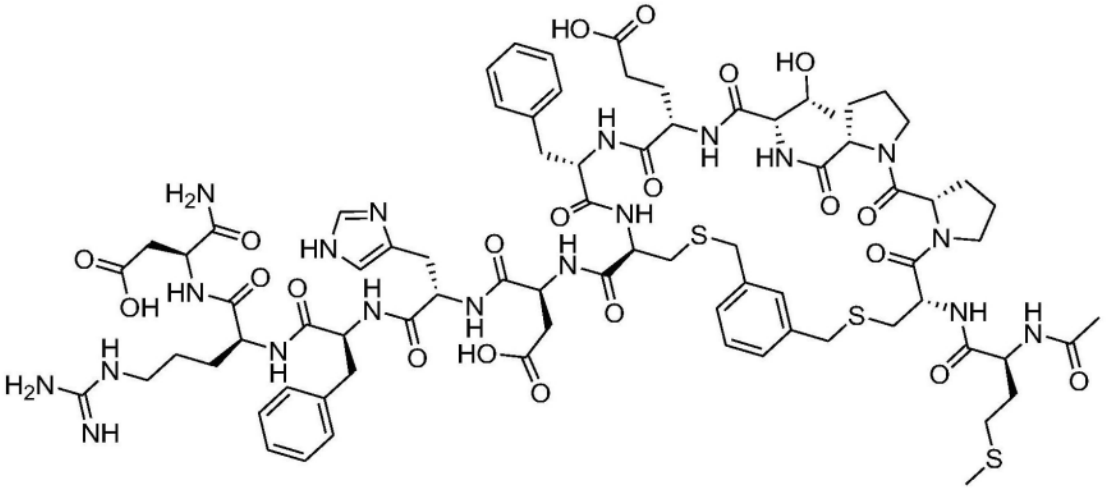


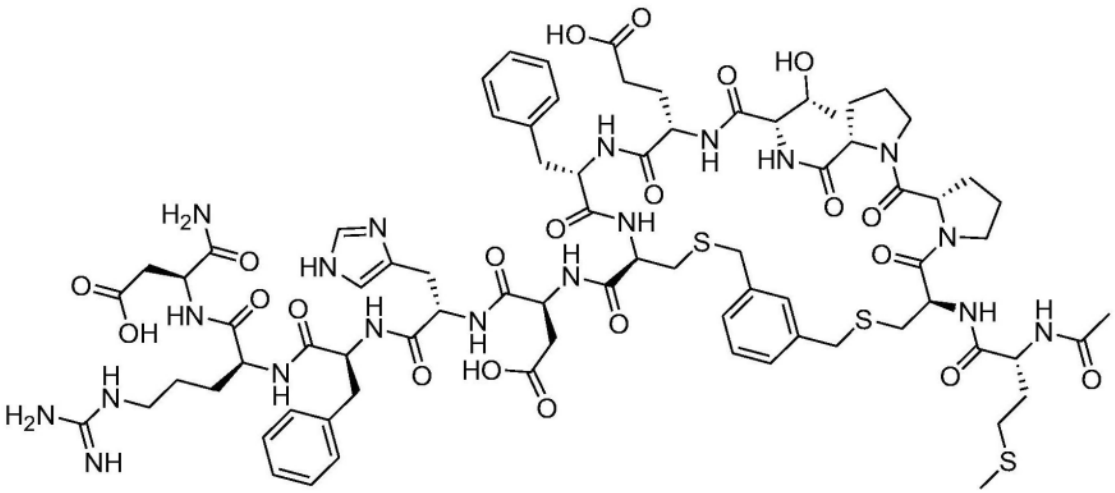


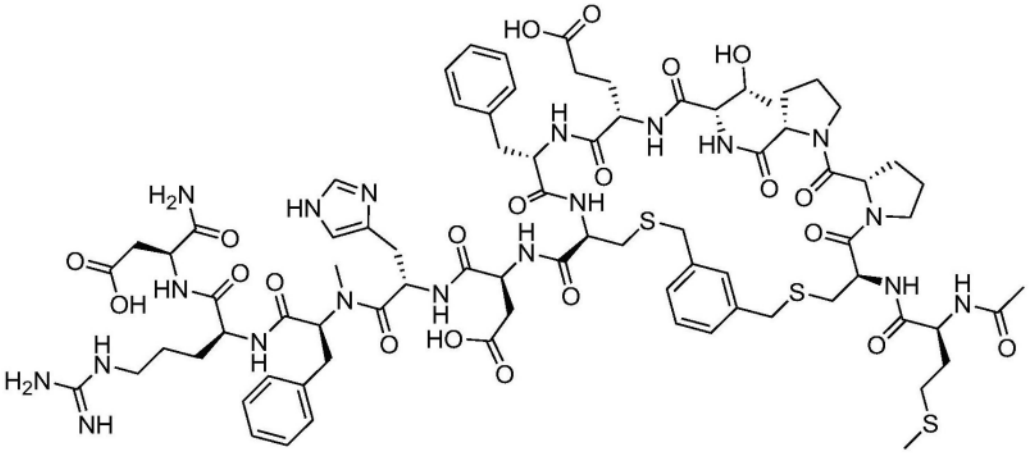


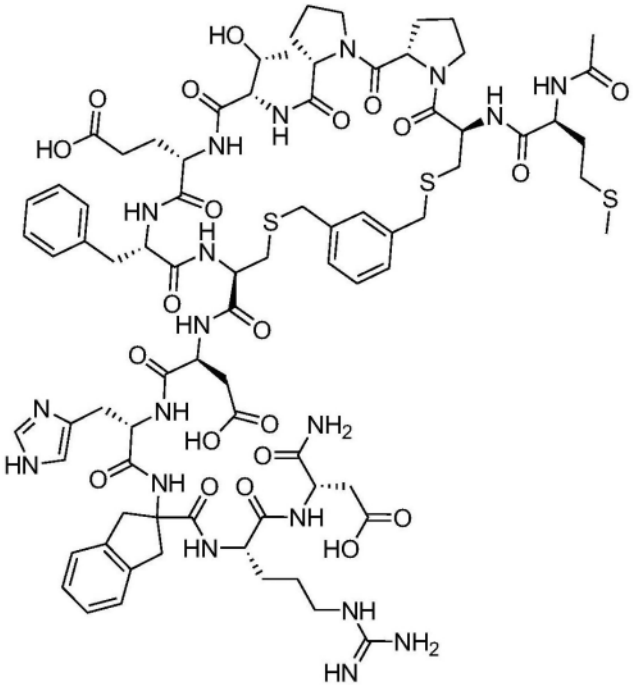


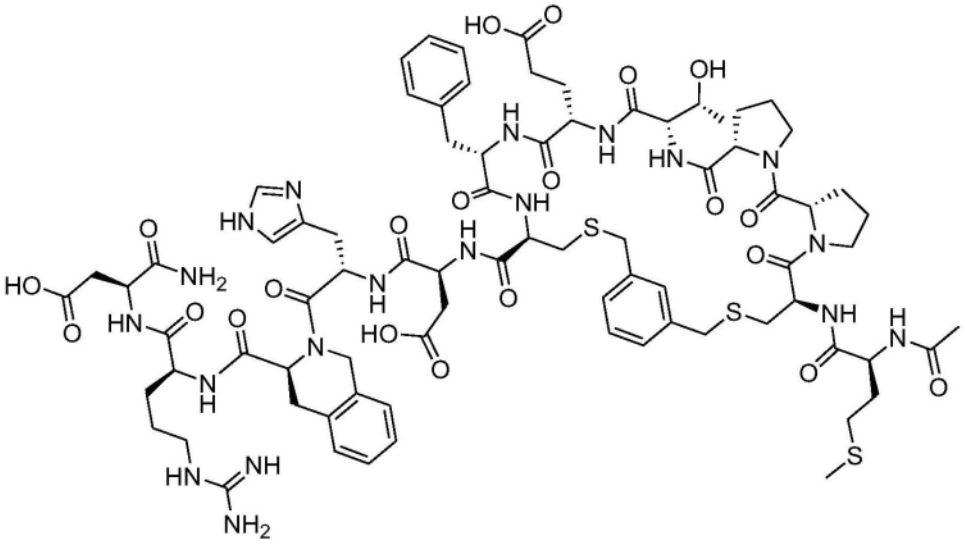


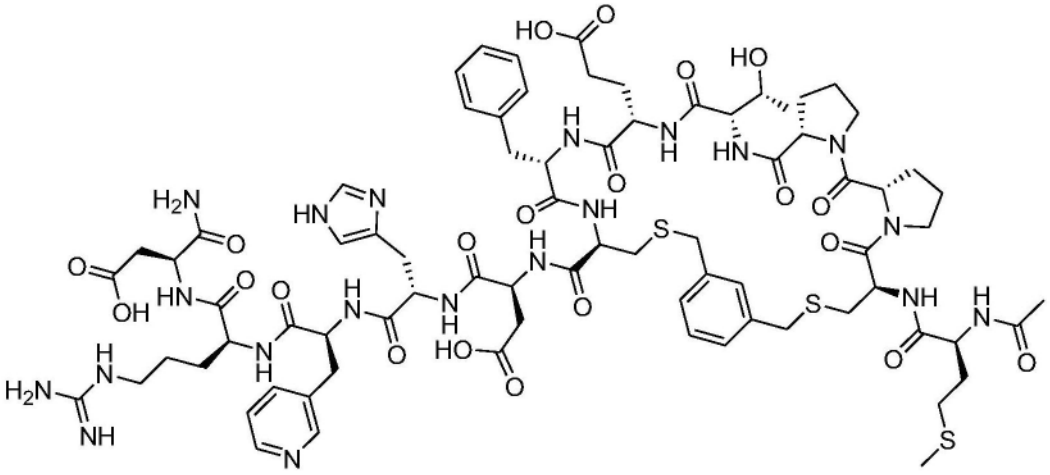


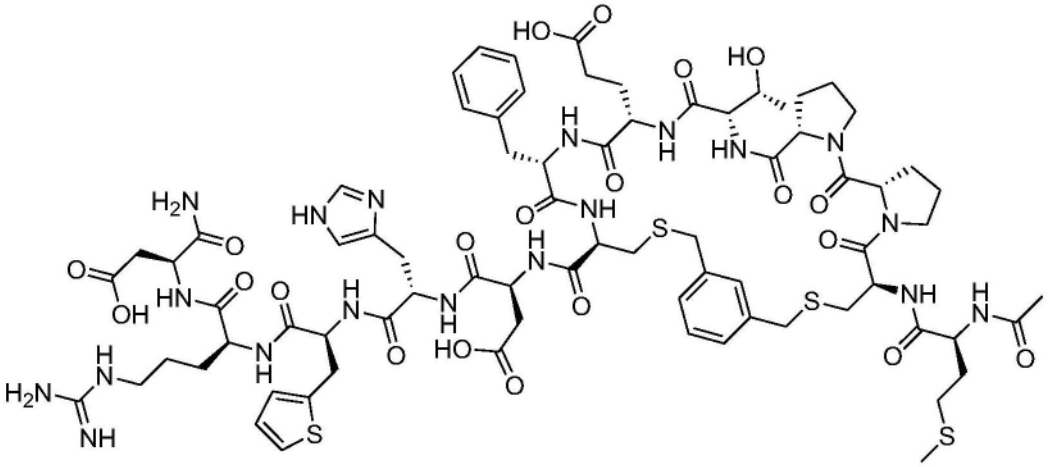


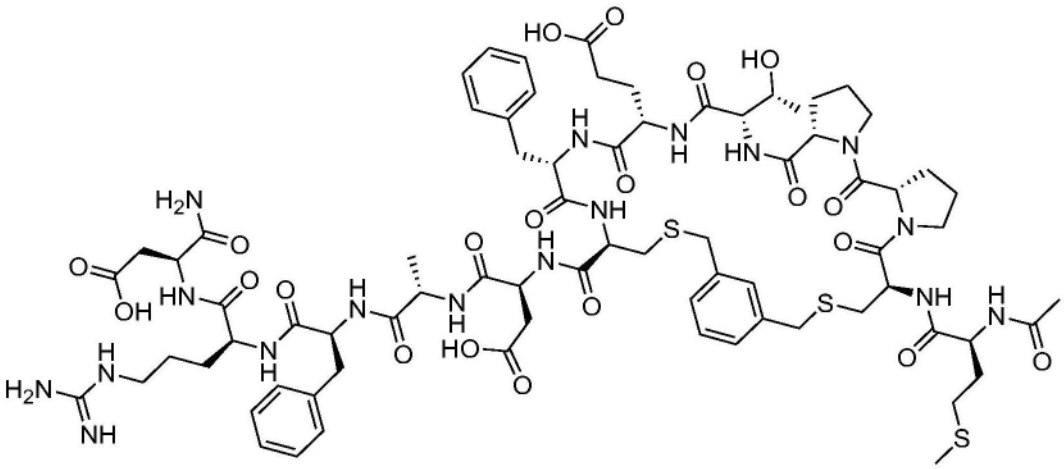


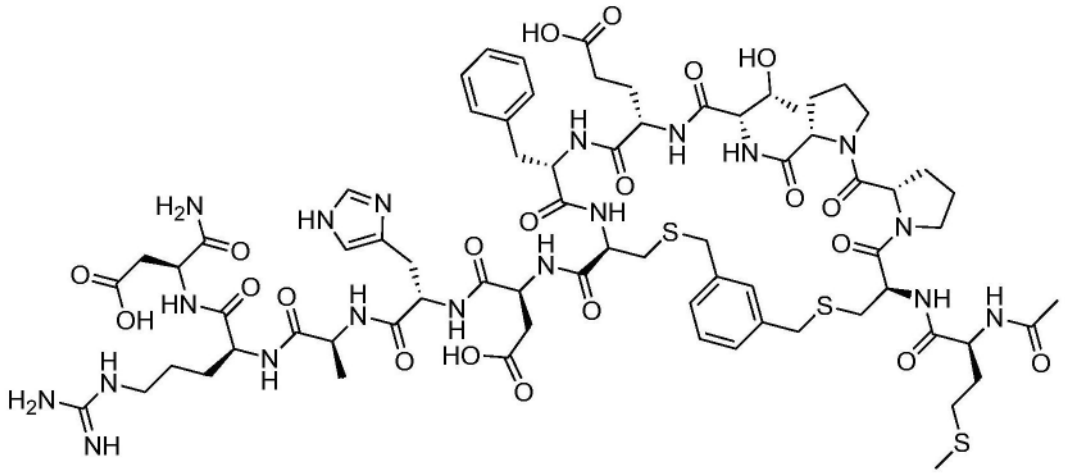


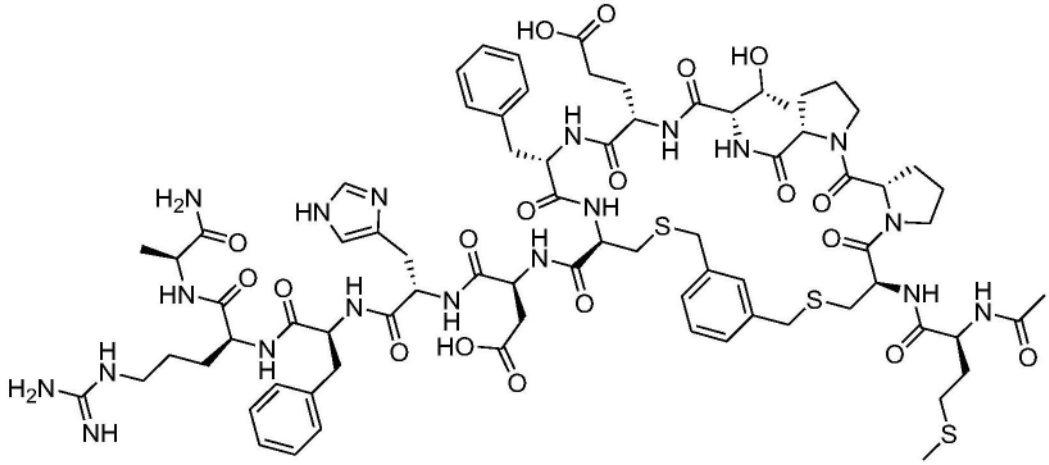


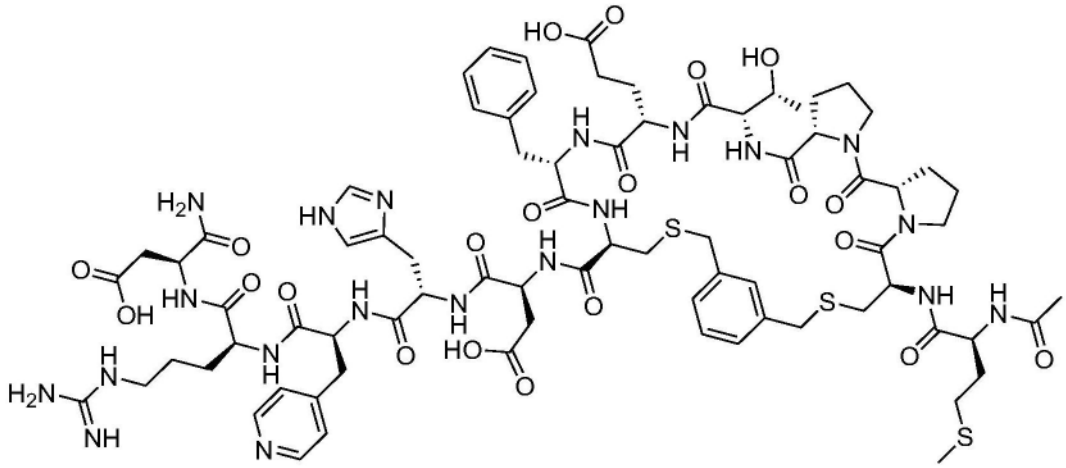


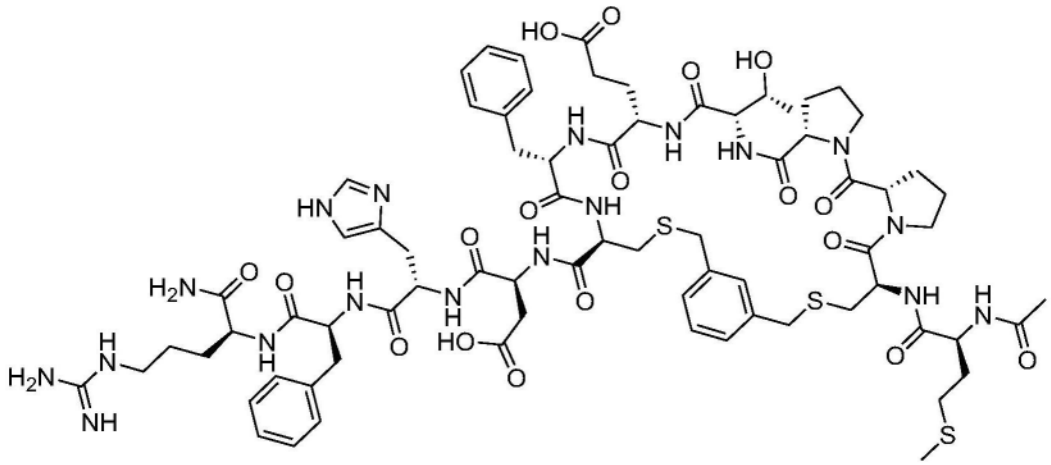


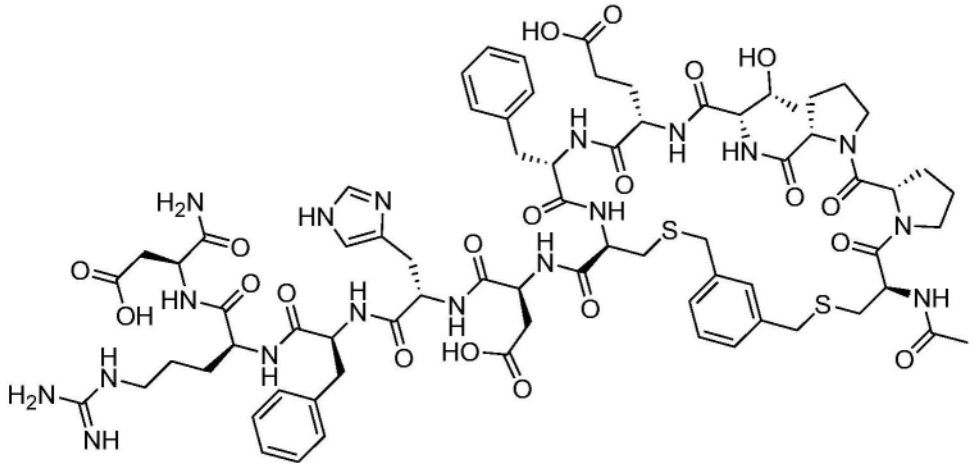


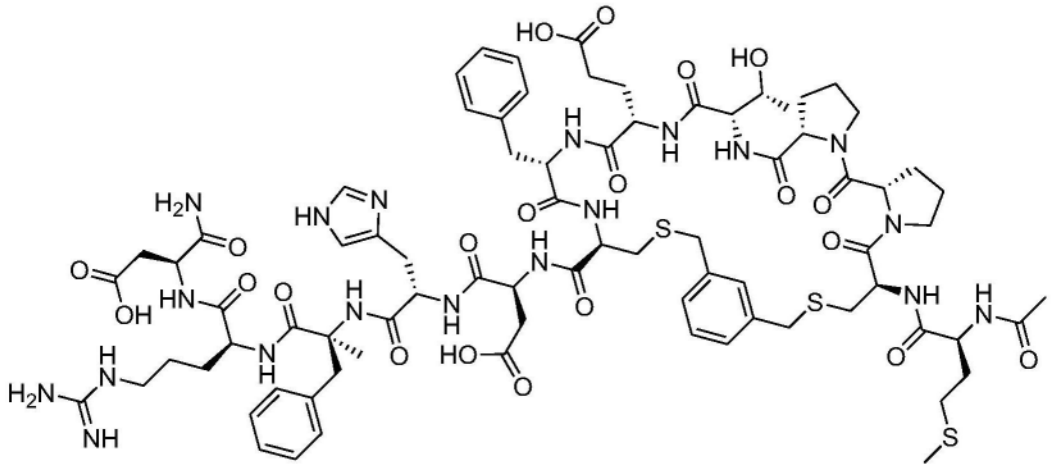


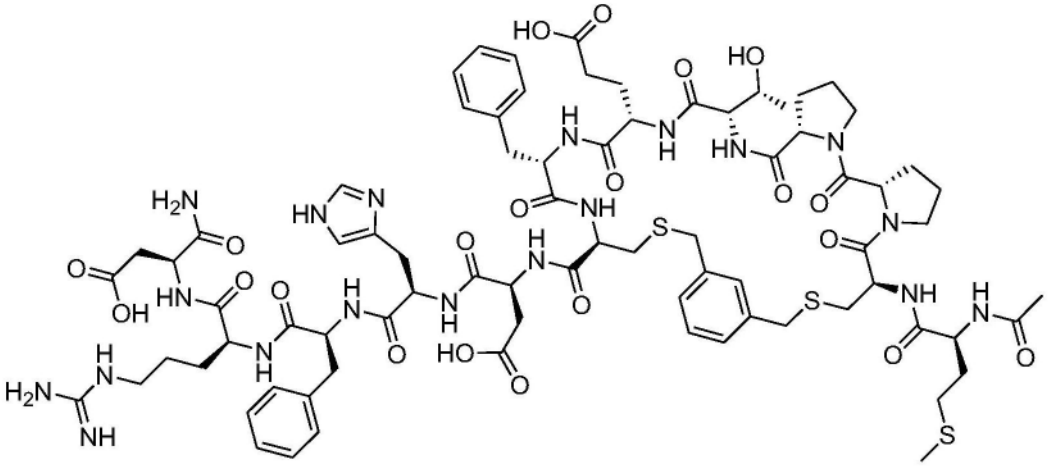


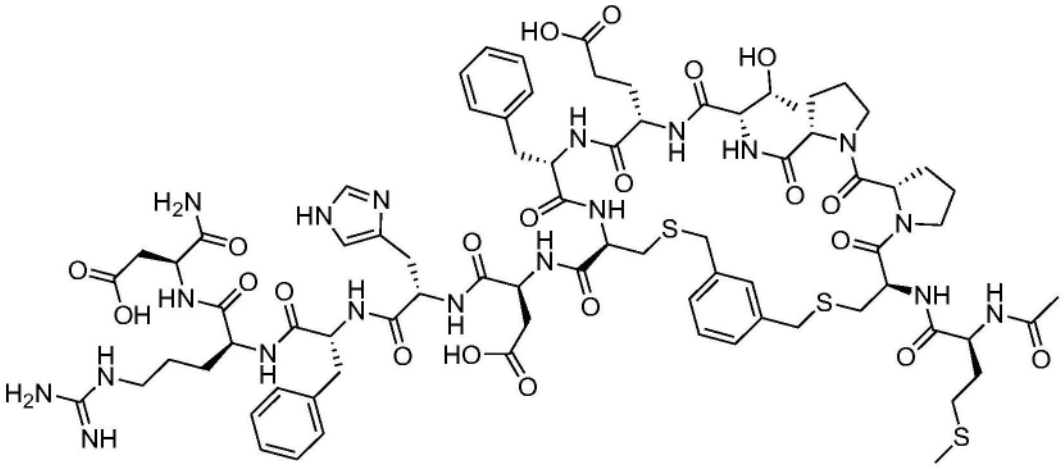


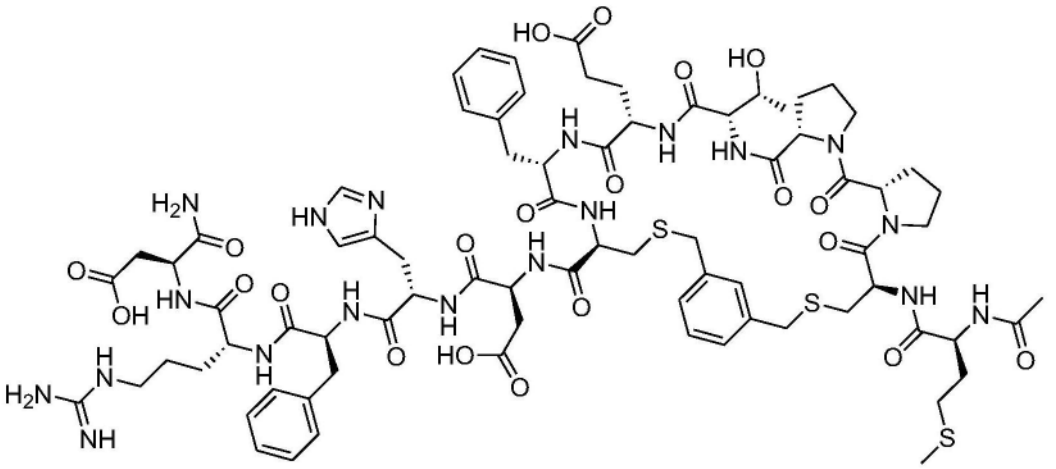


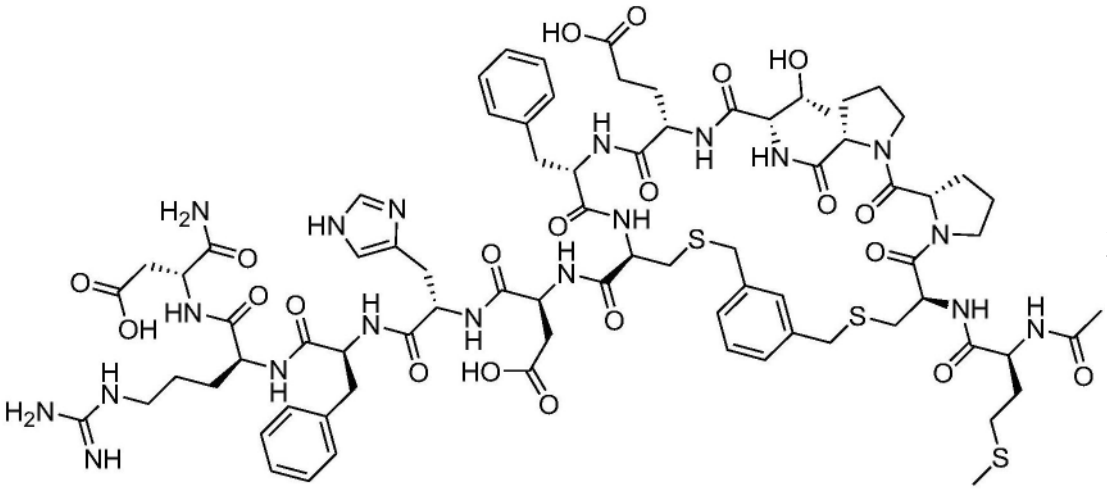




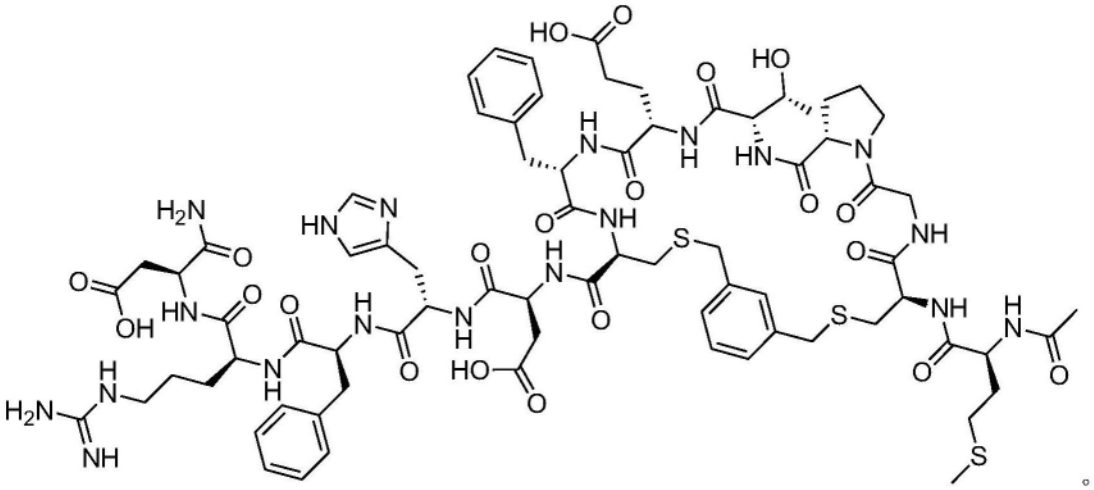






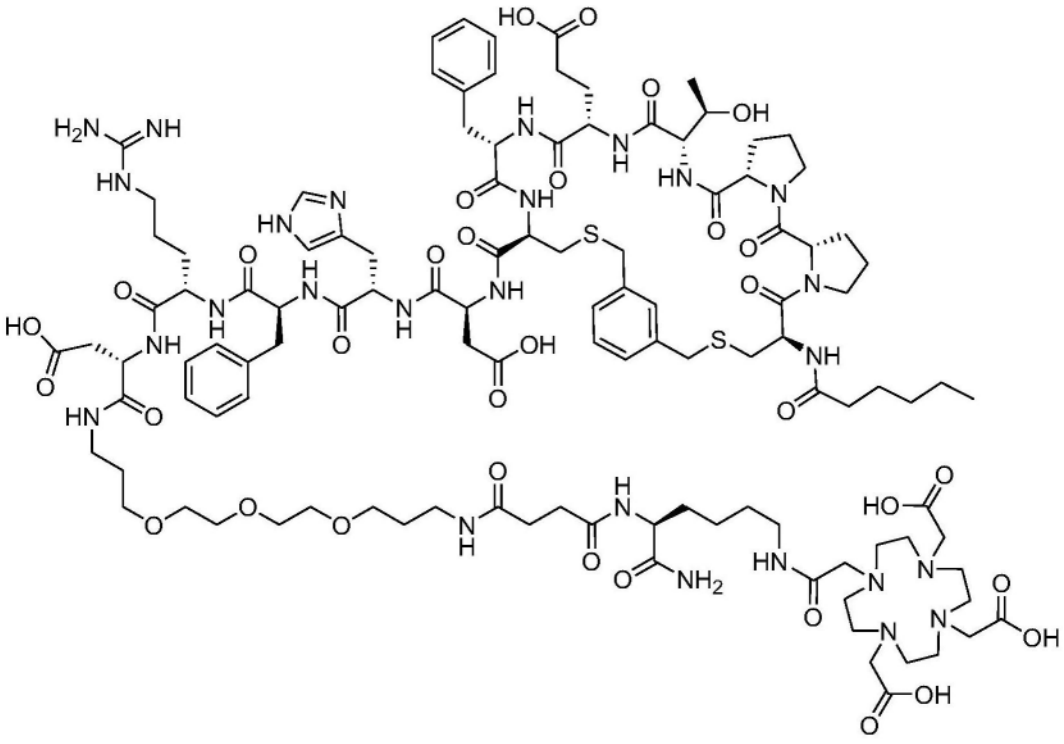


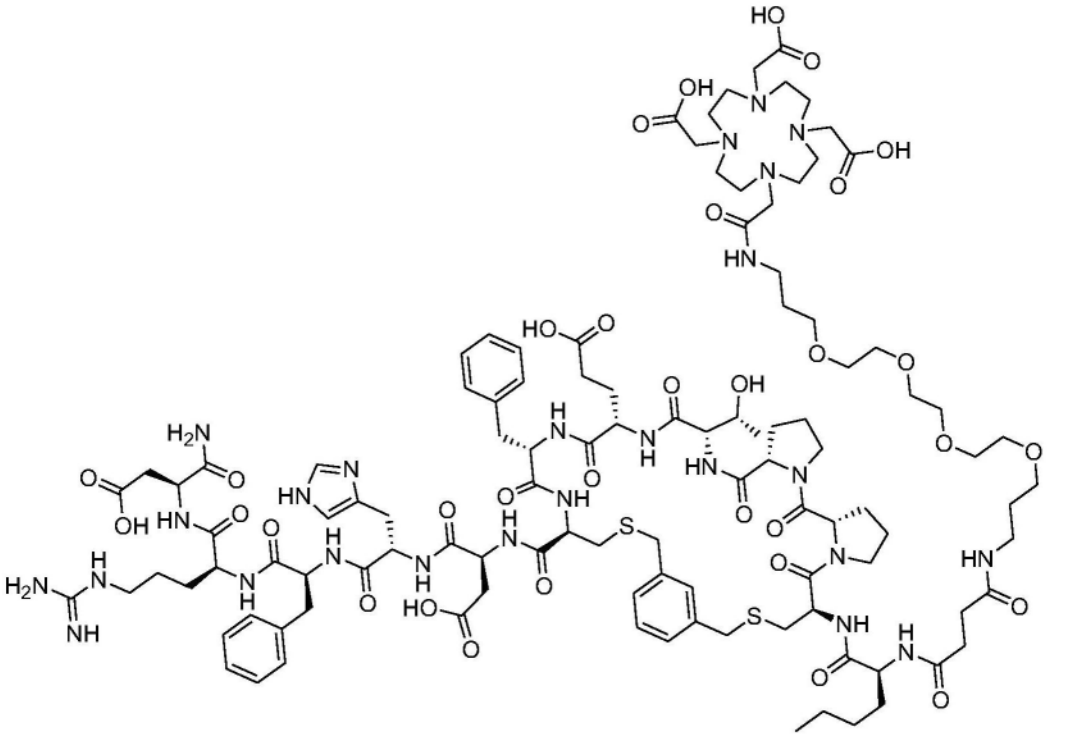
以及

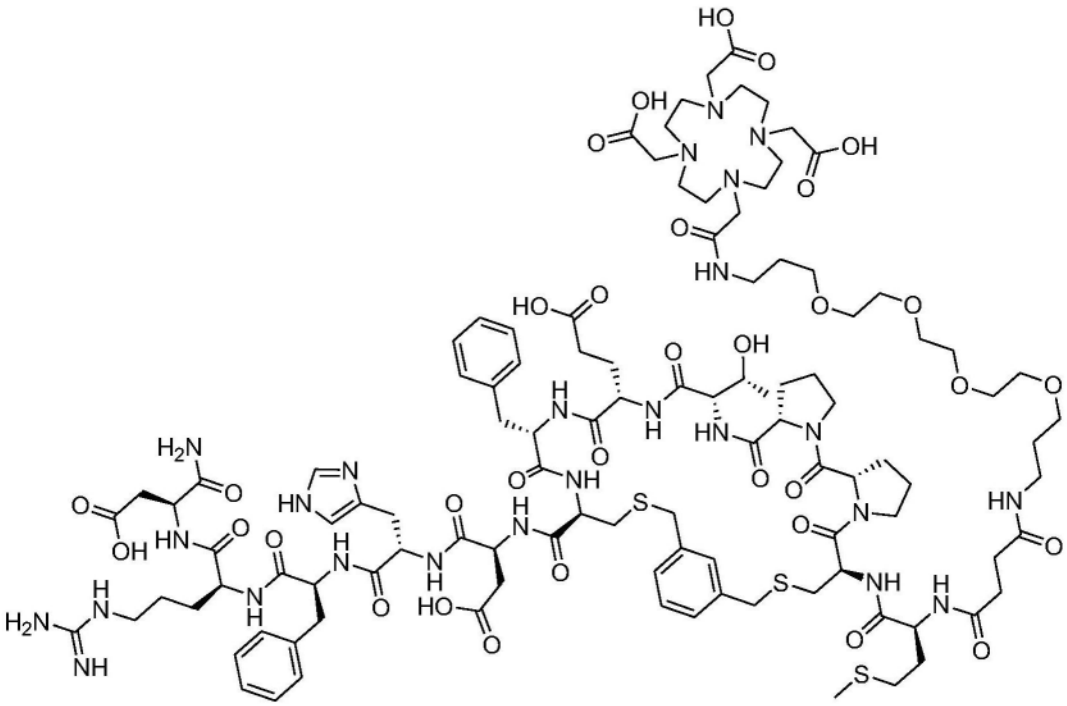


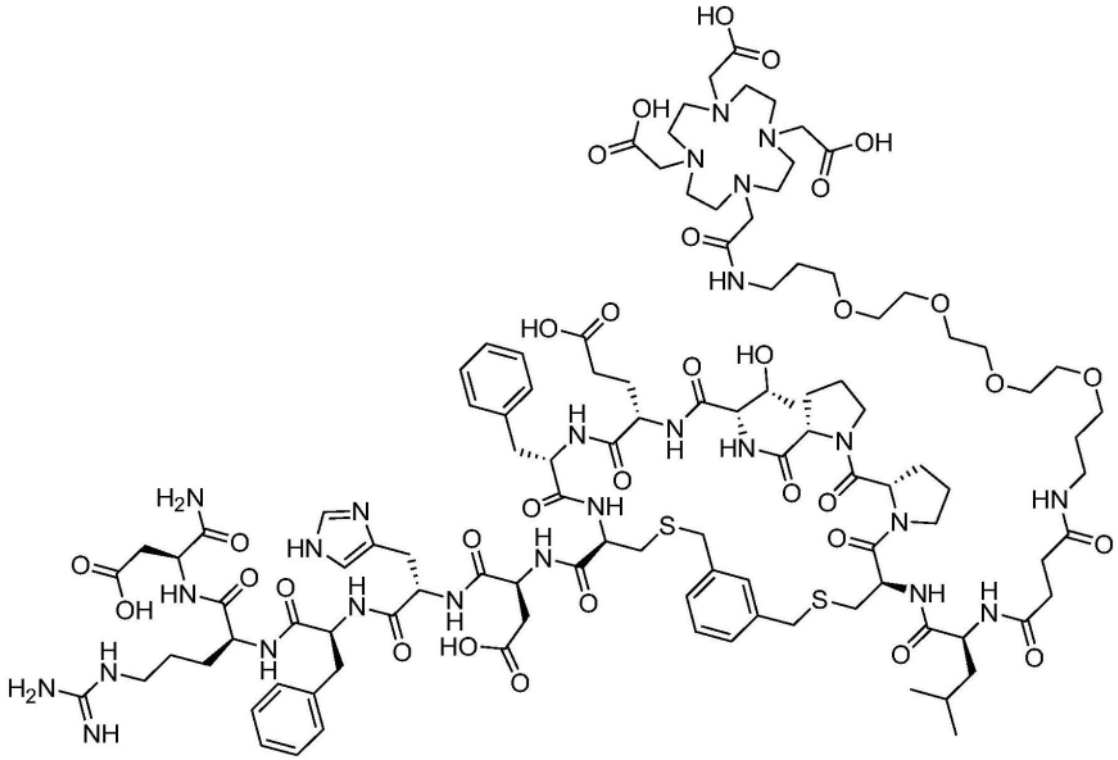
。

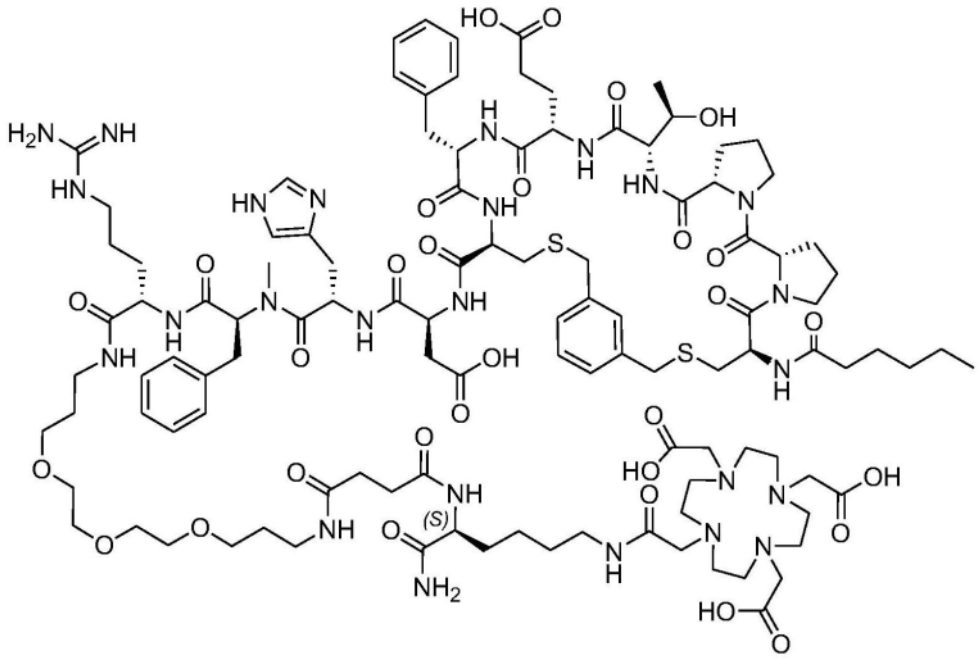
181.化合物,其中所述化合物选自:

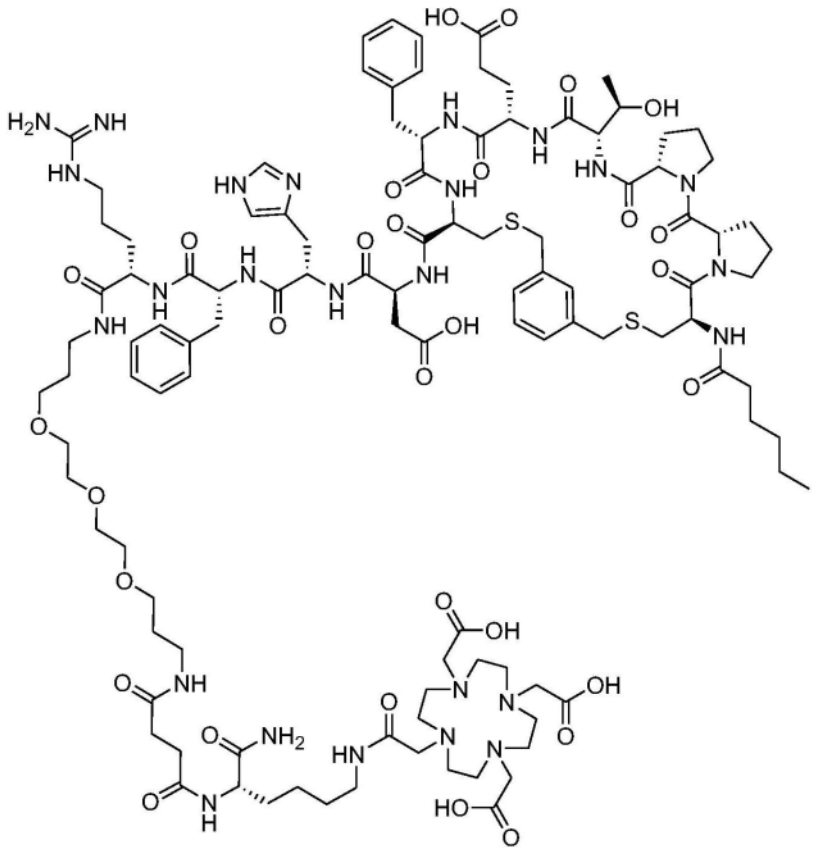


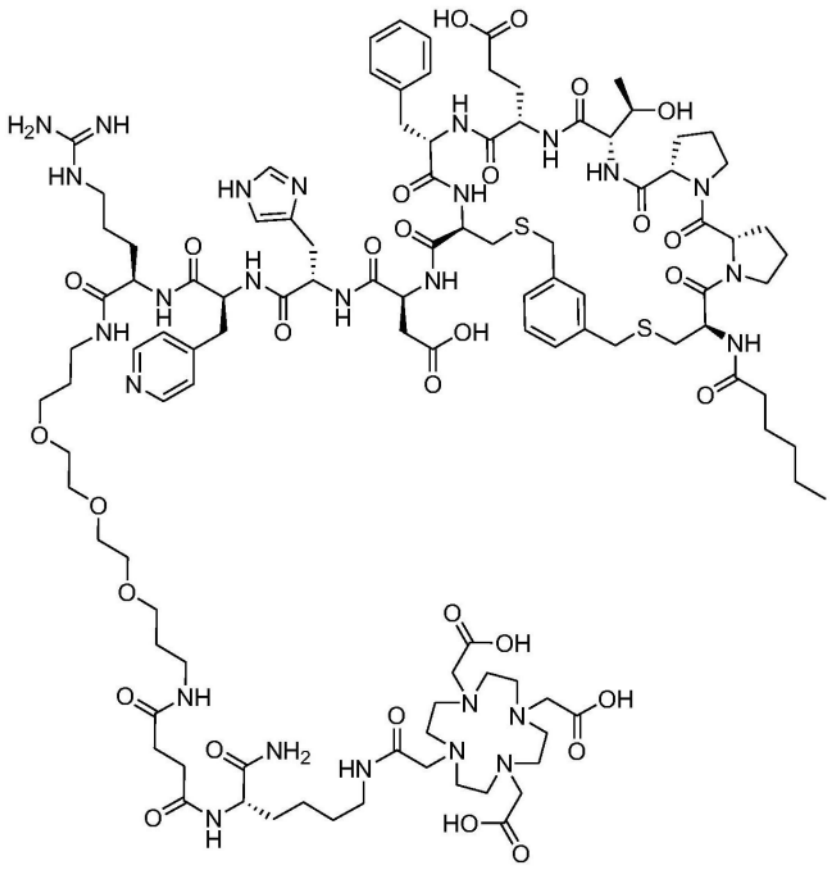


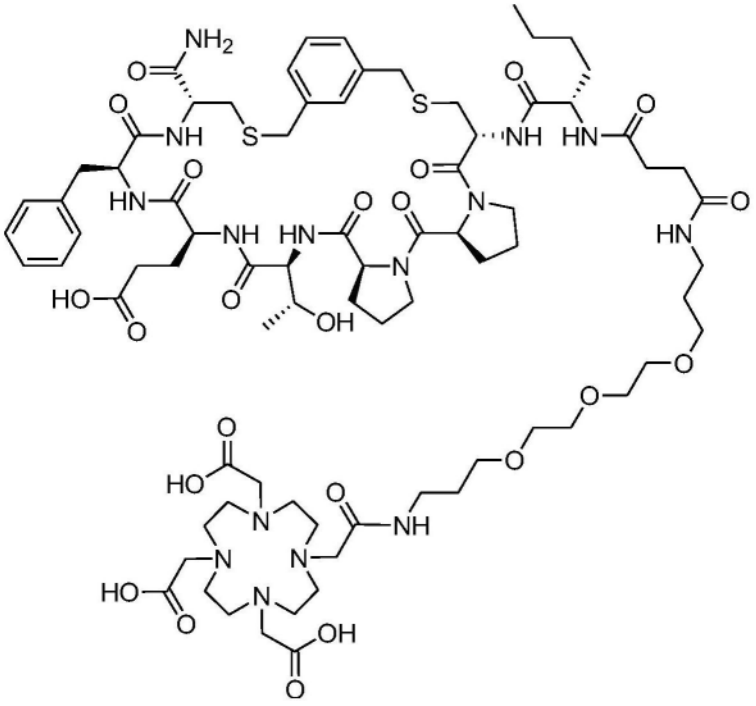


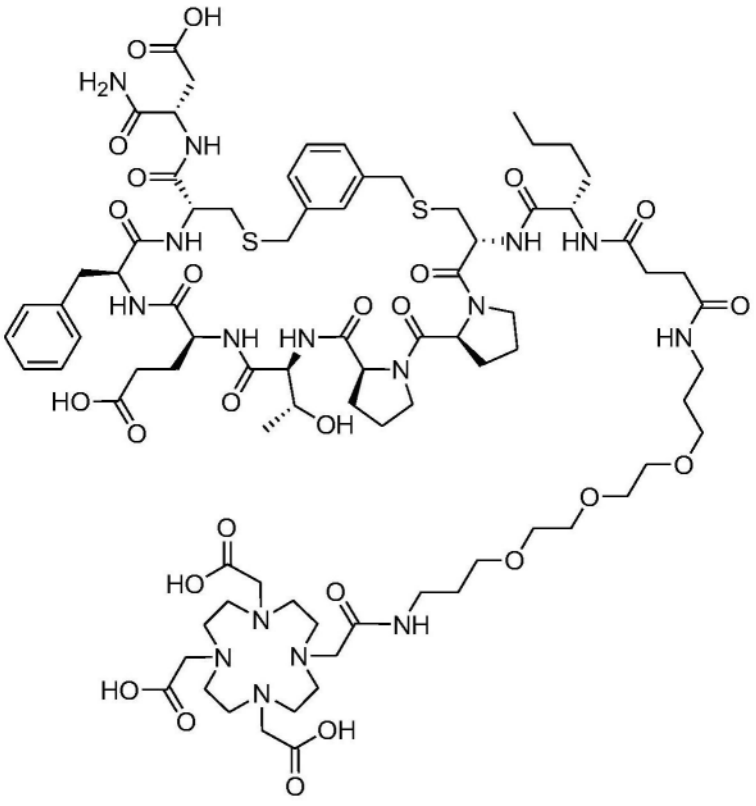


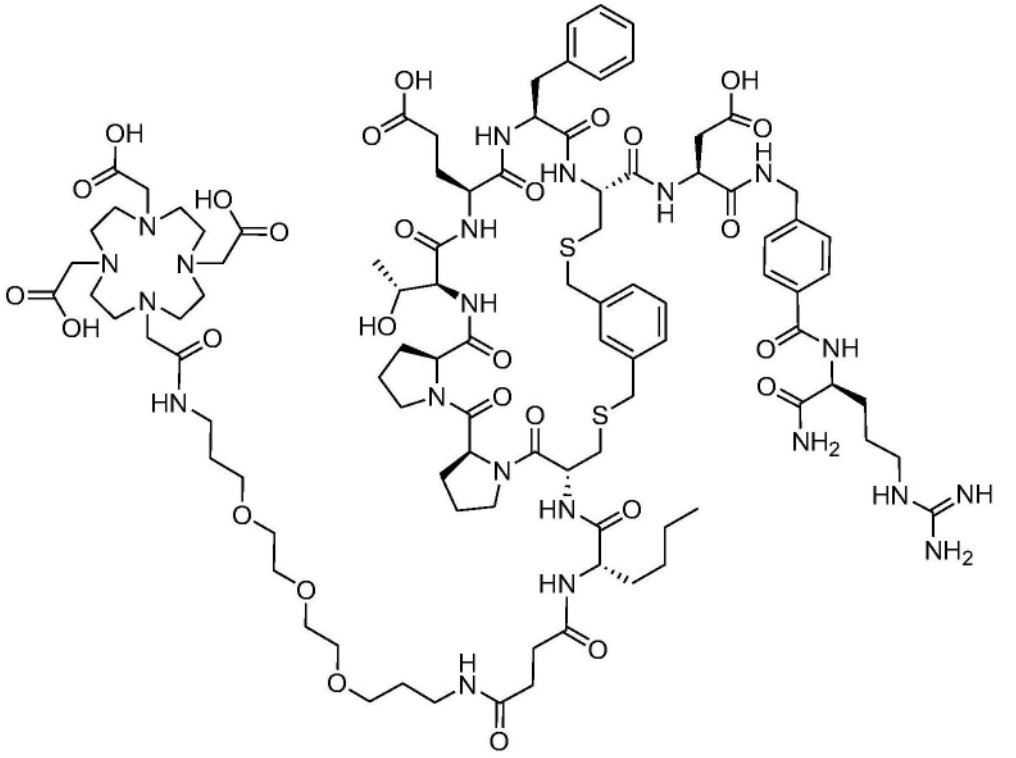


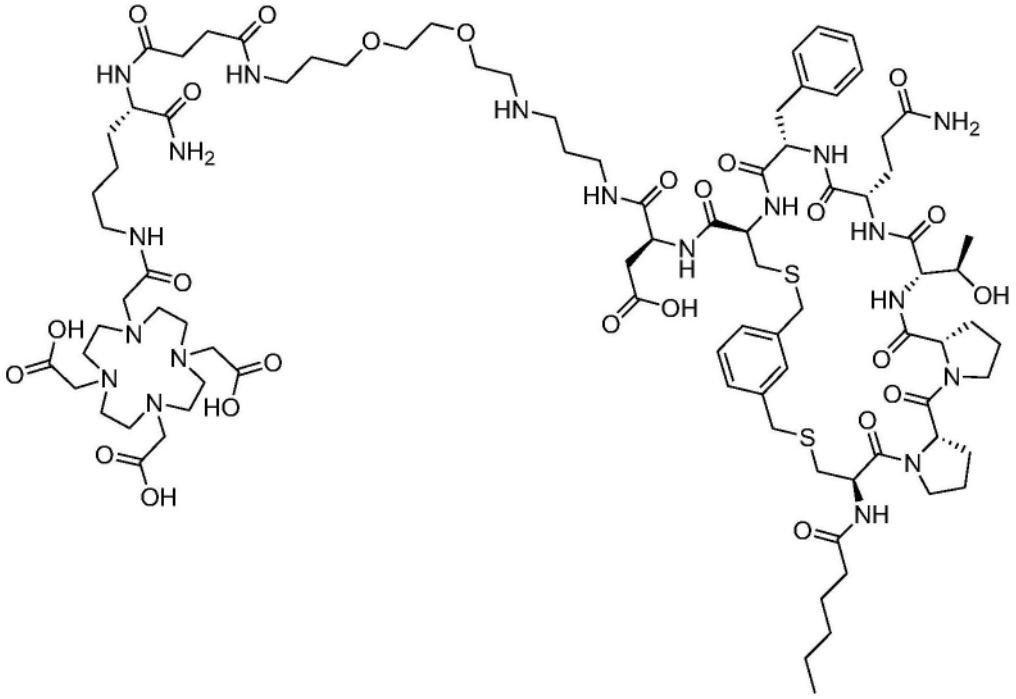


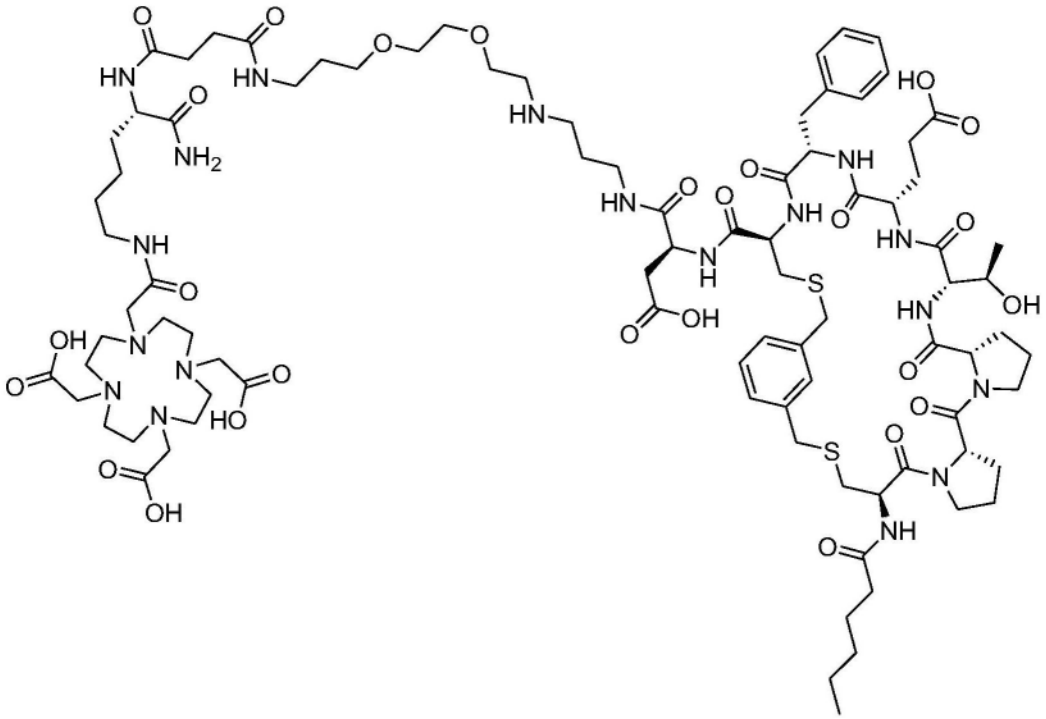


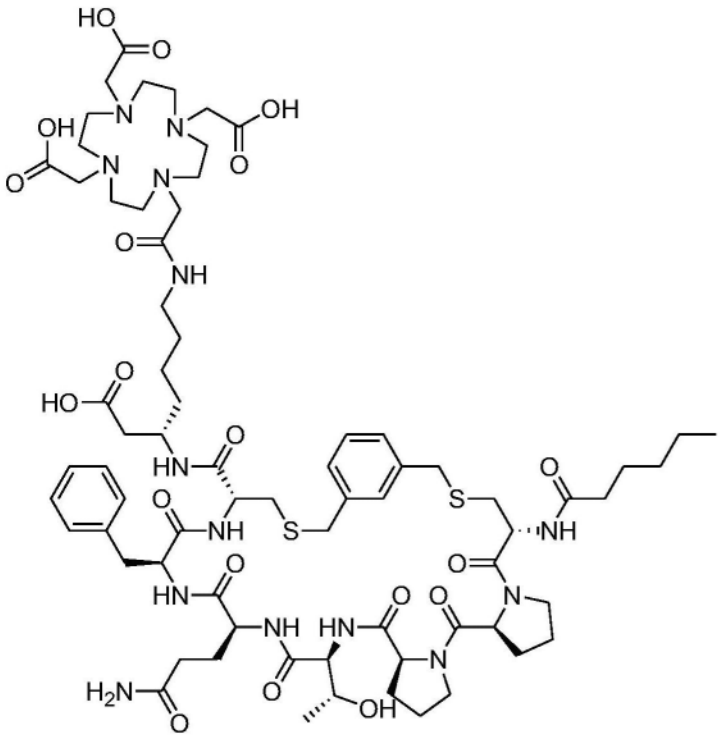


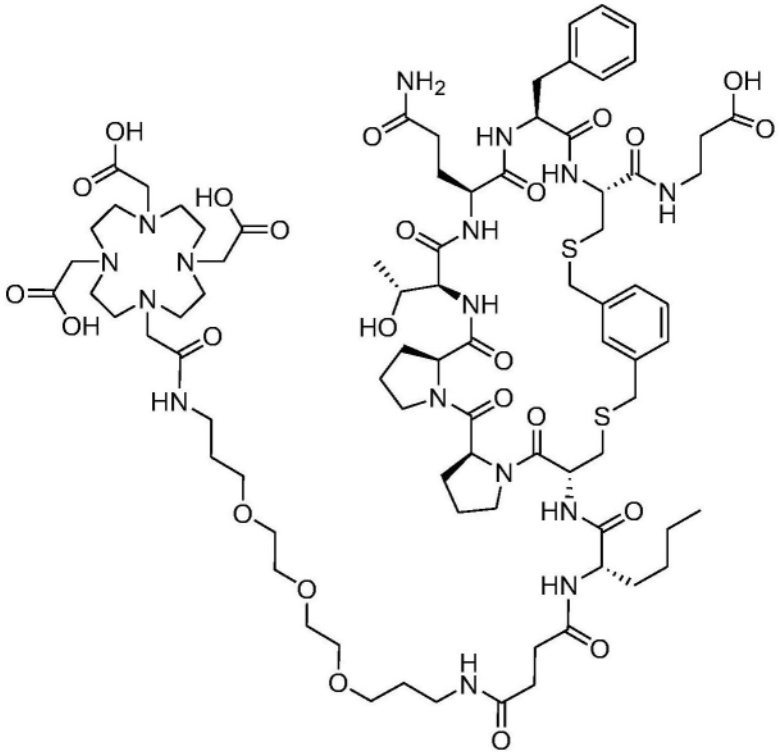


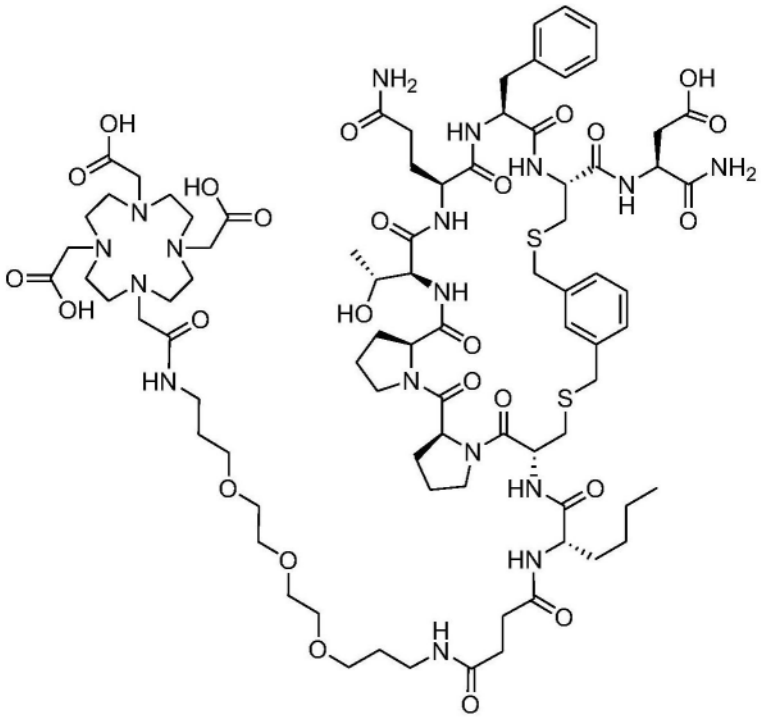


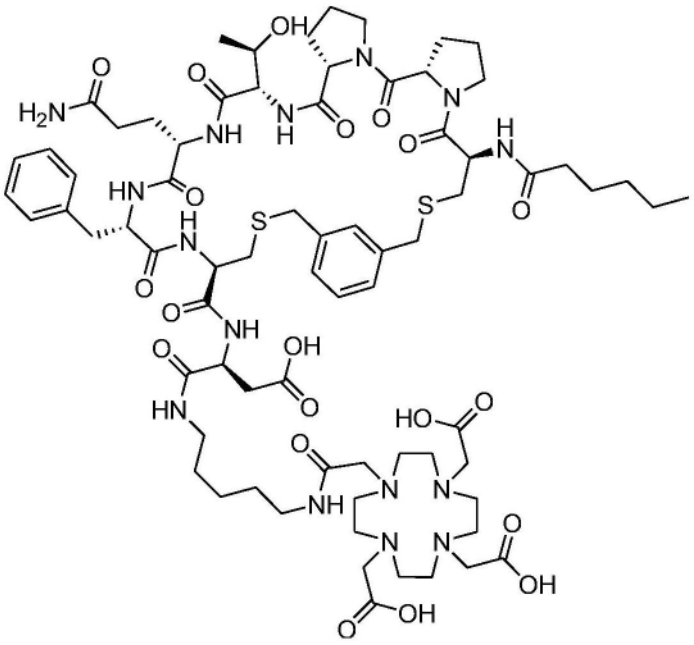


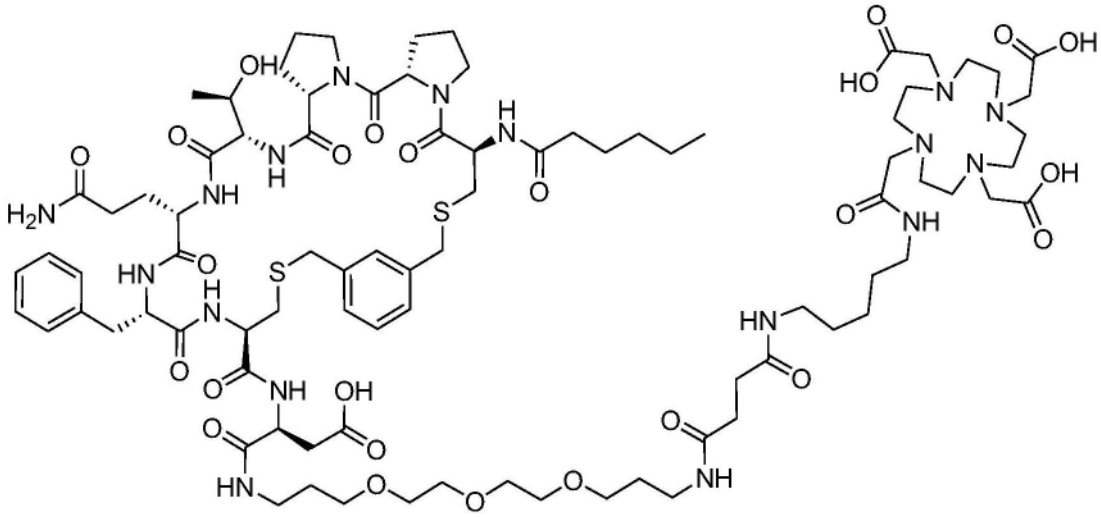


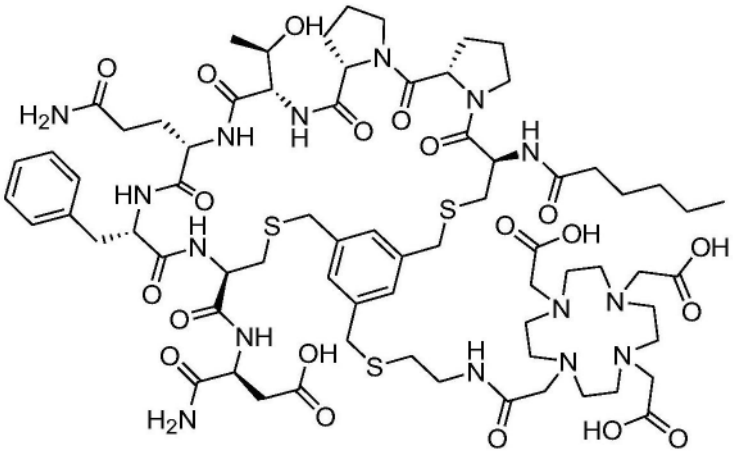


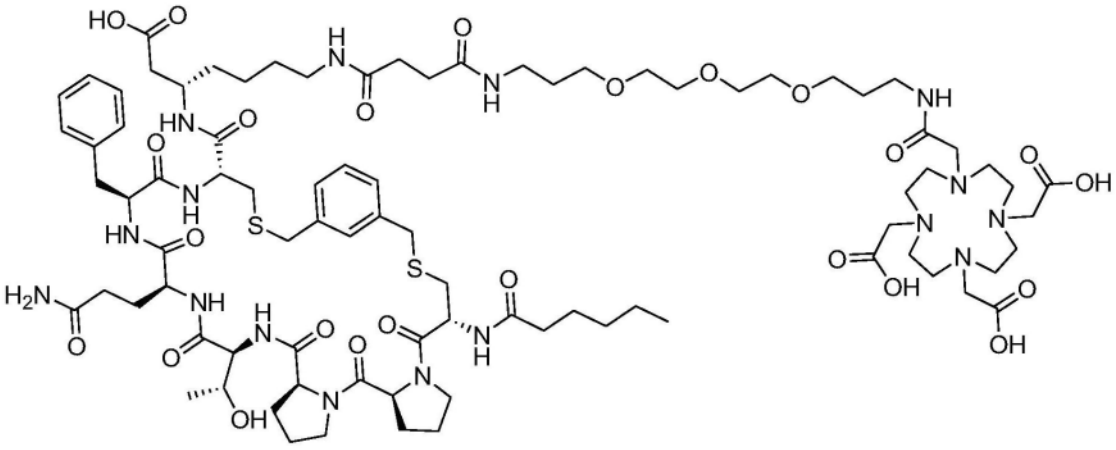


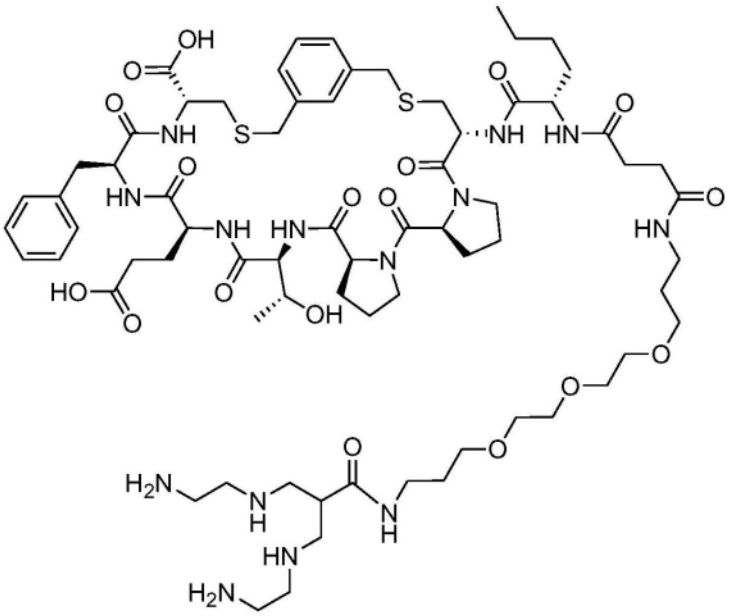


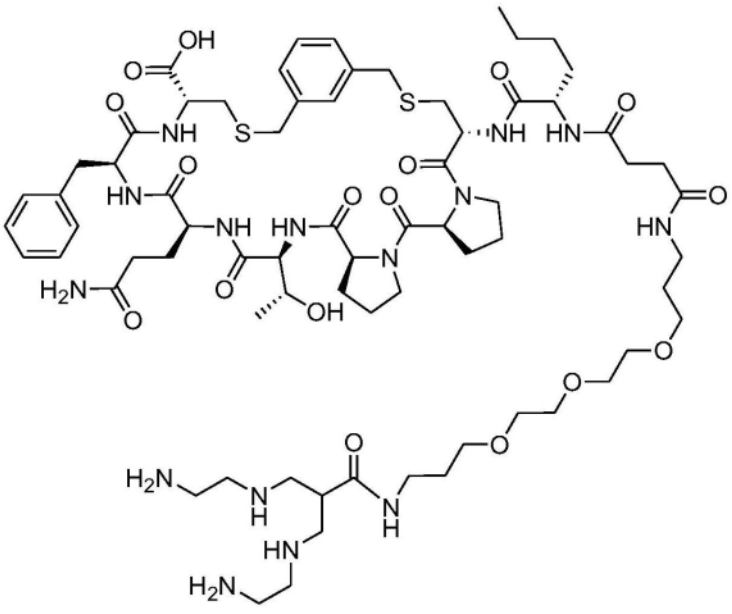


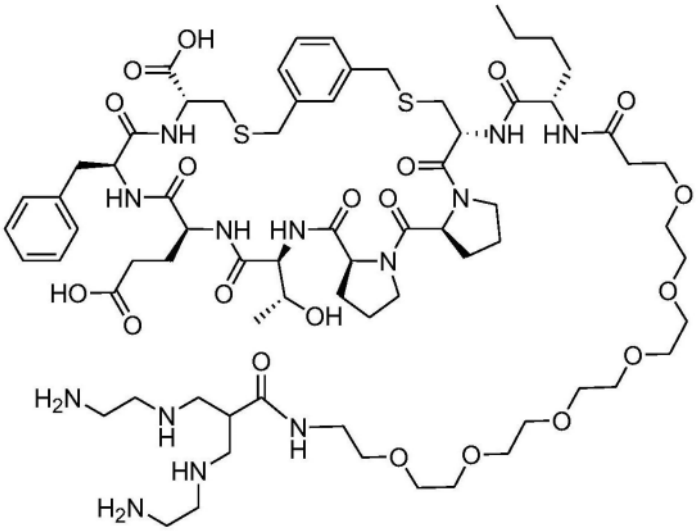


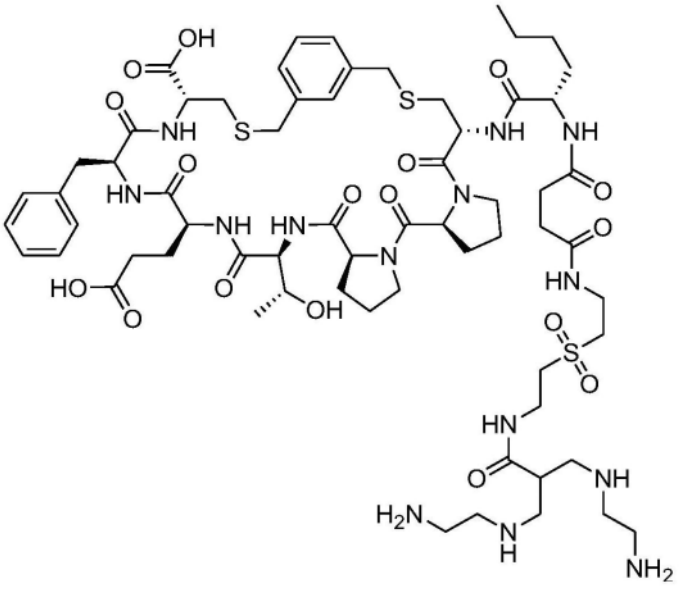


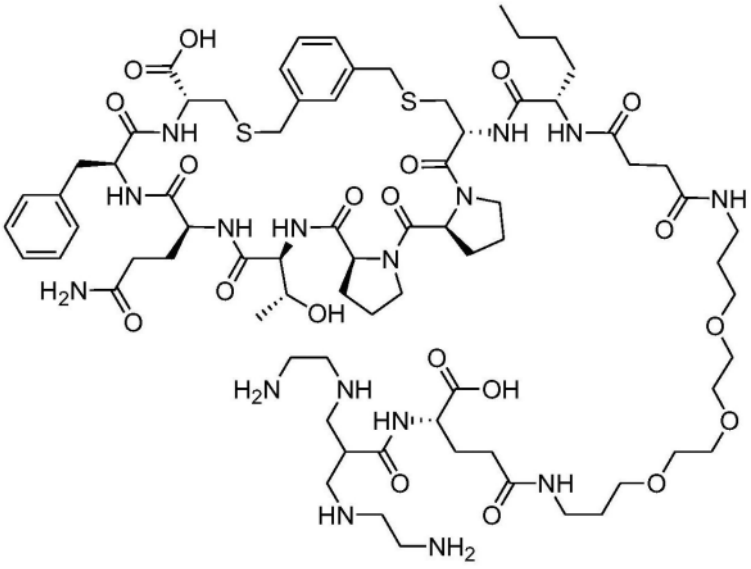


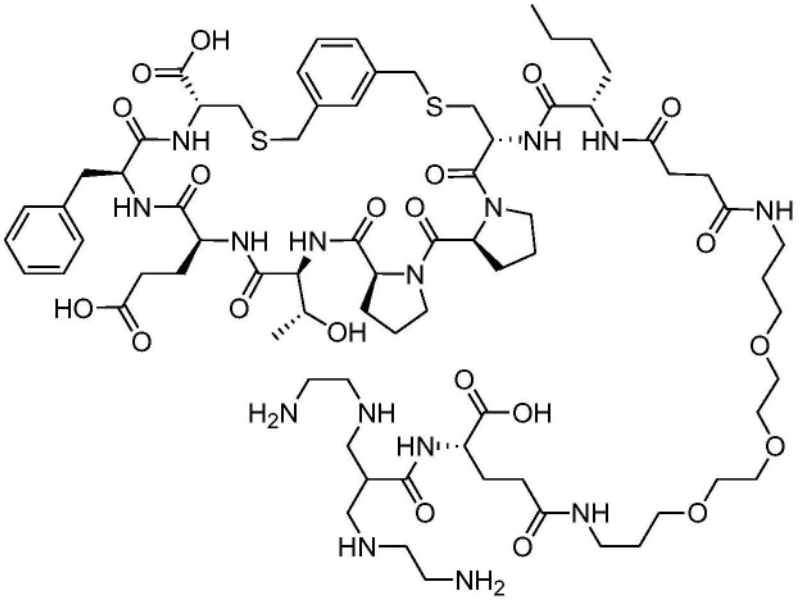


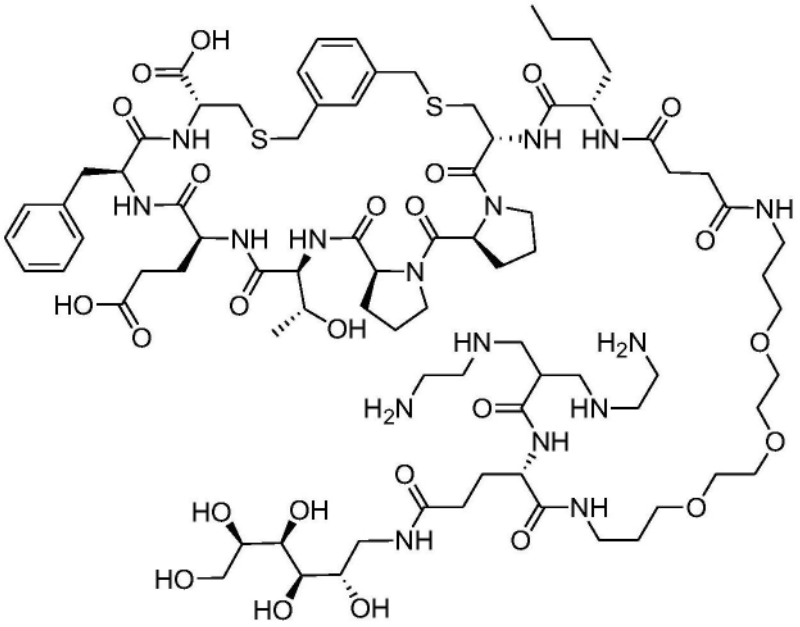


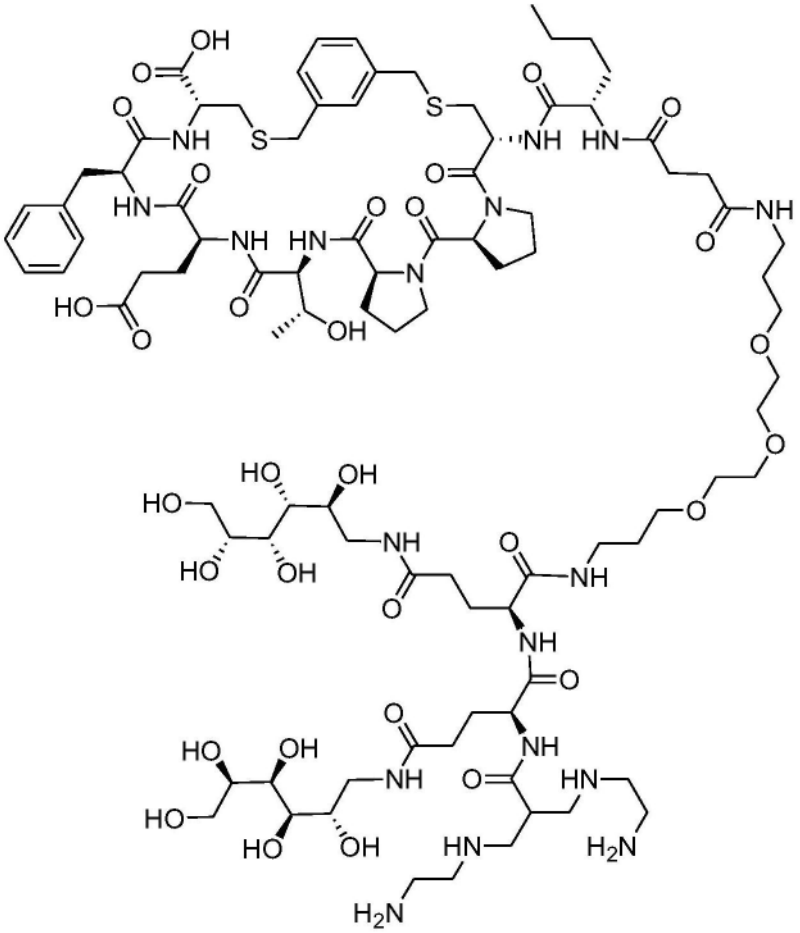




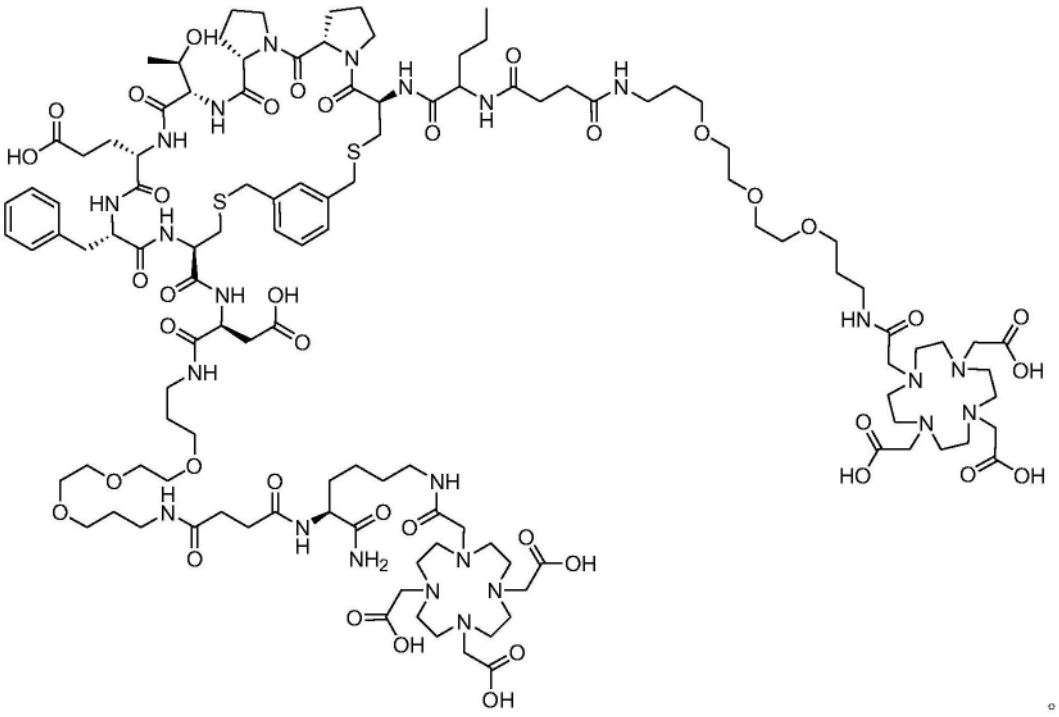




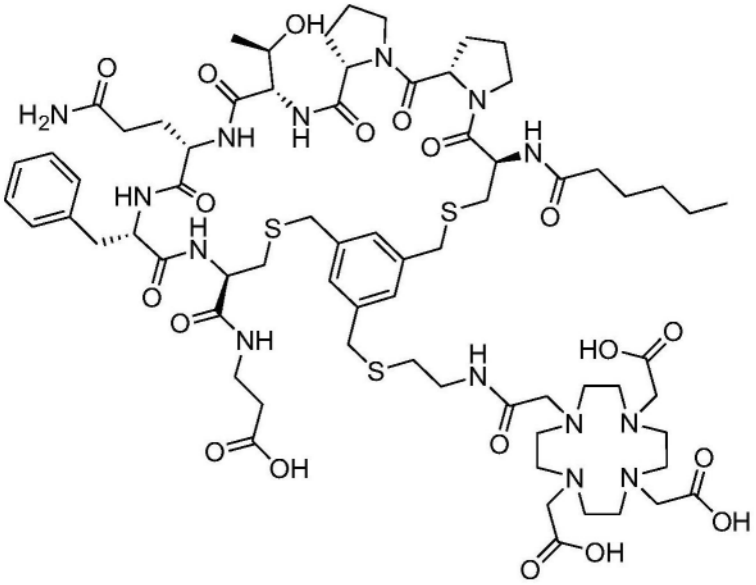


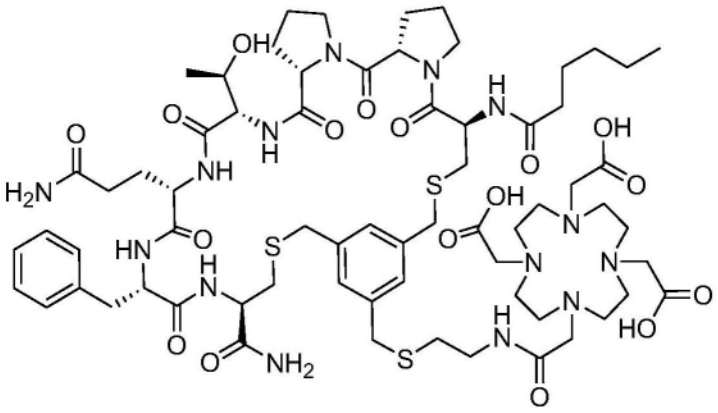


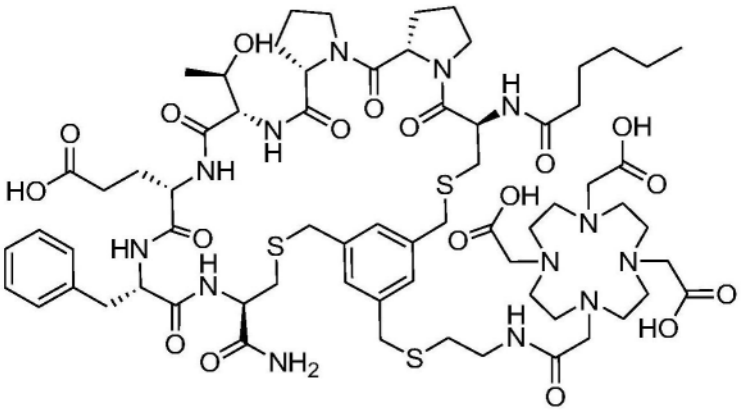
以及

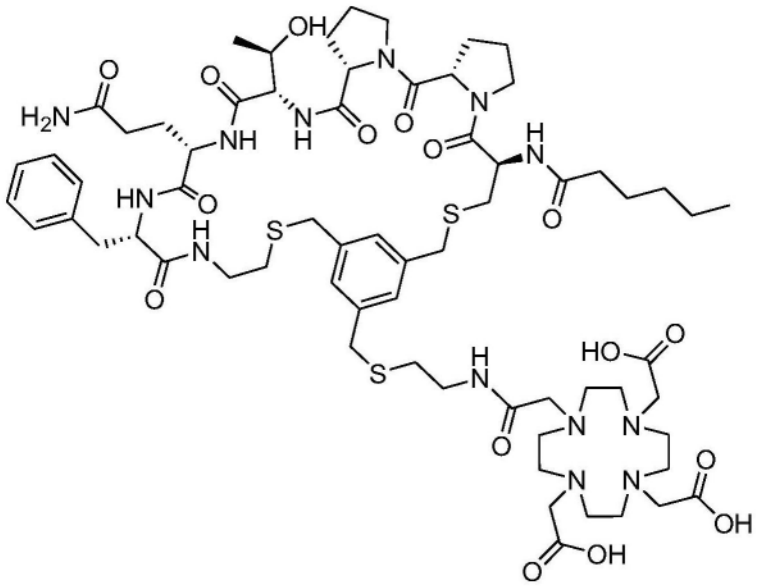


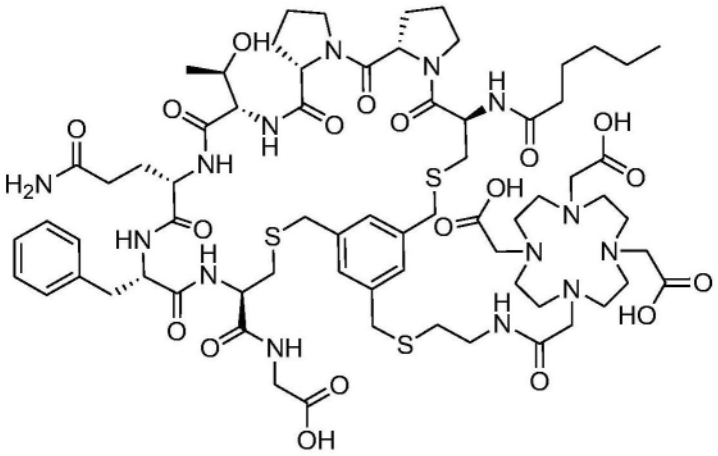
182.化合物,其中所述化合物选自:

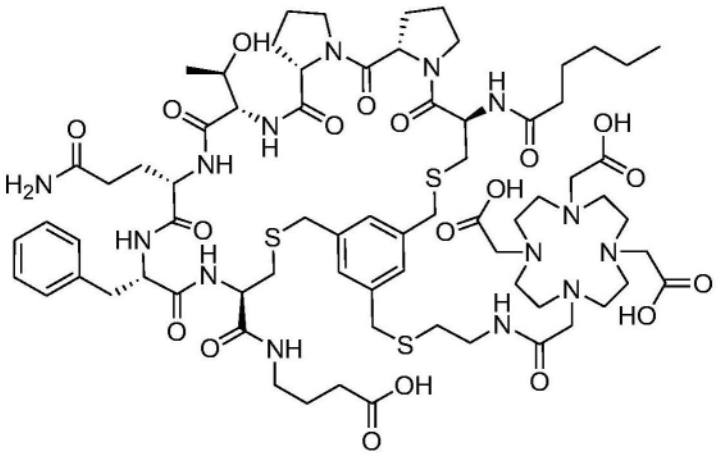


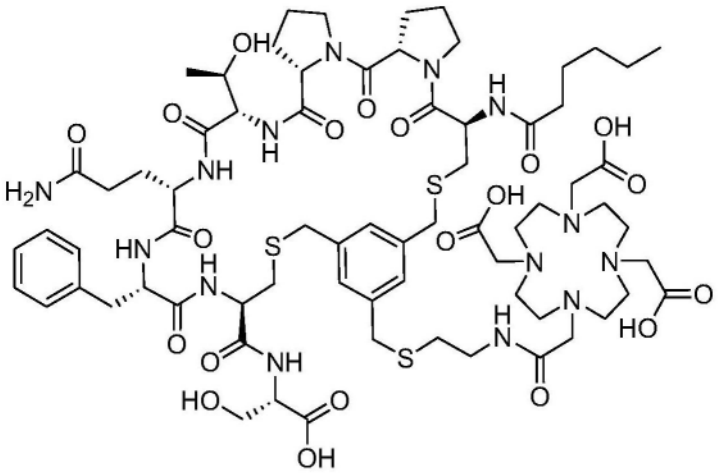


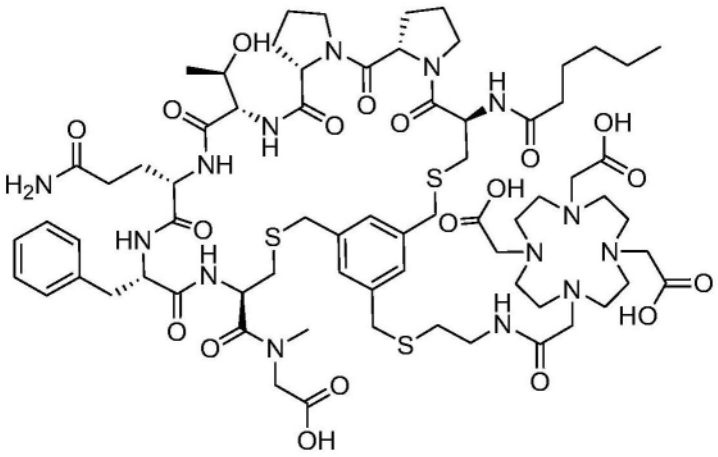


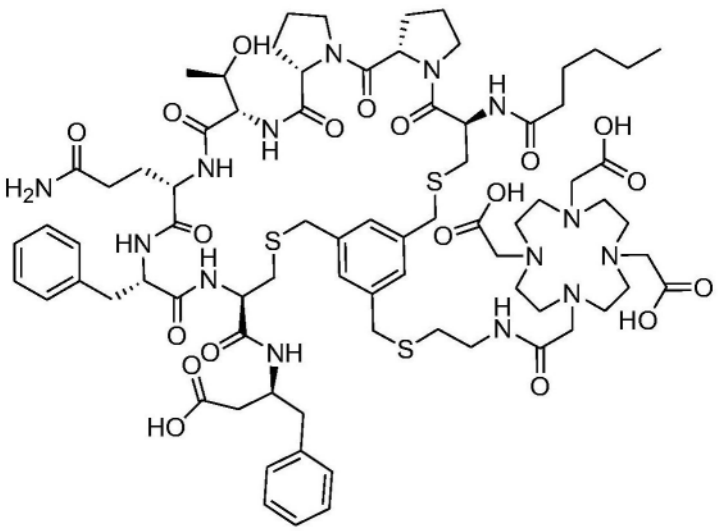


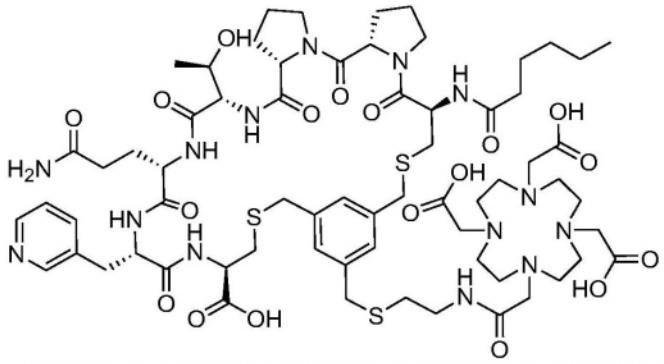


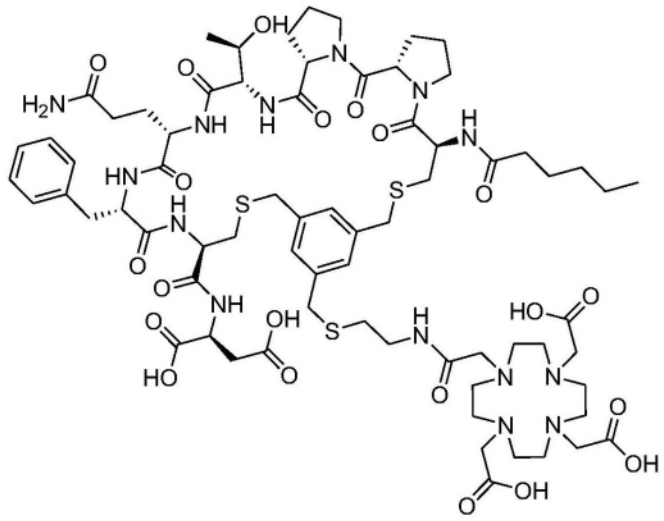


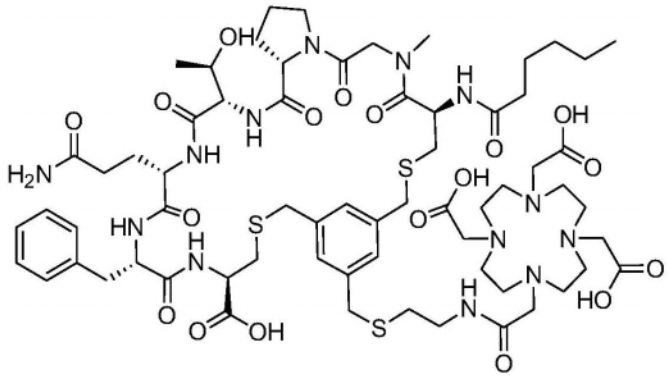


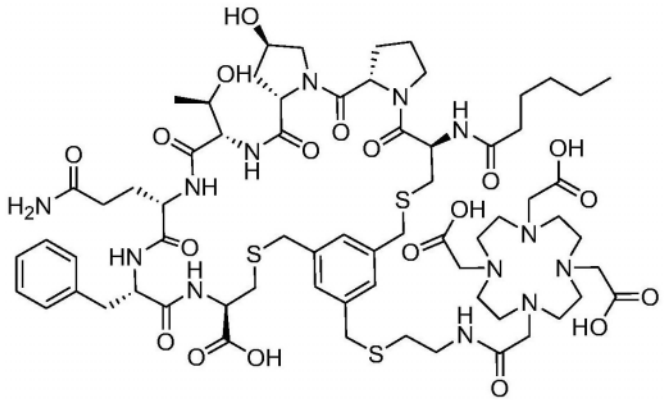


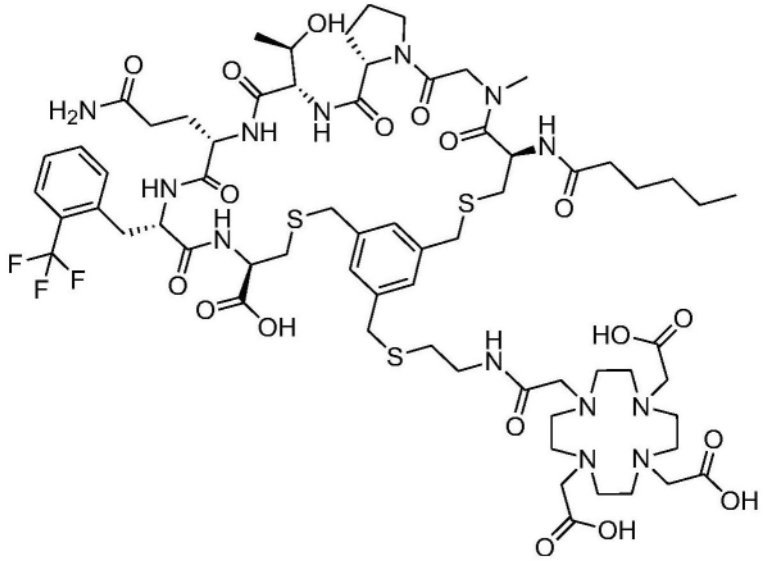


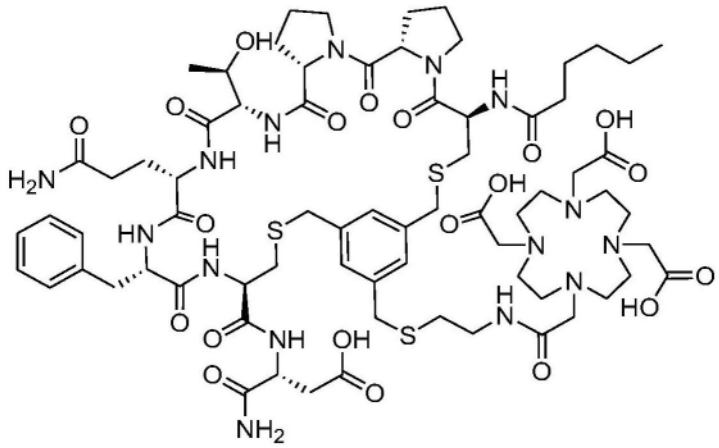


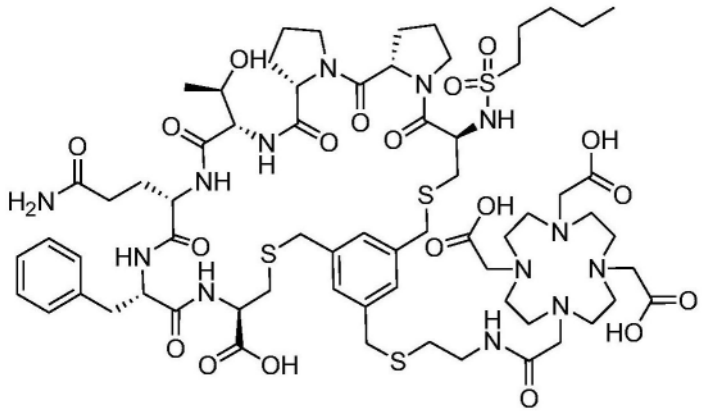


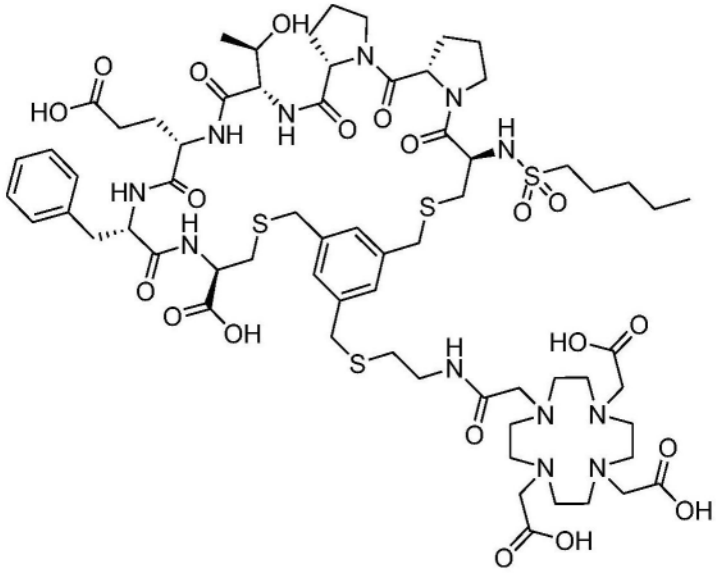


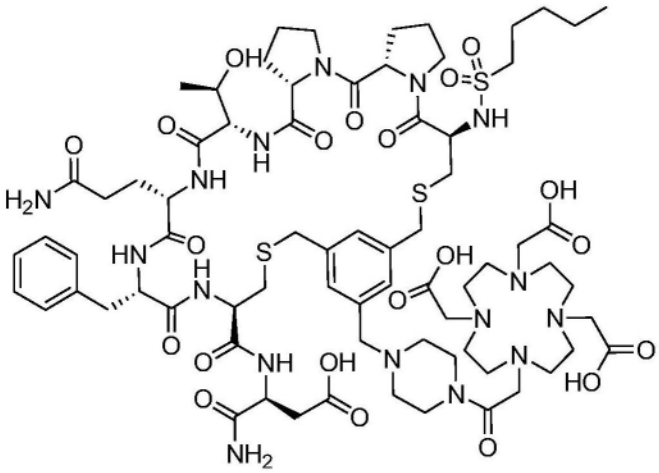


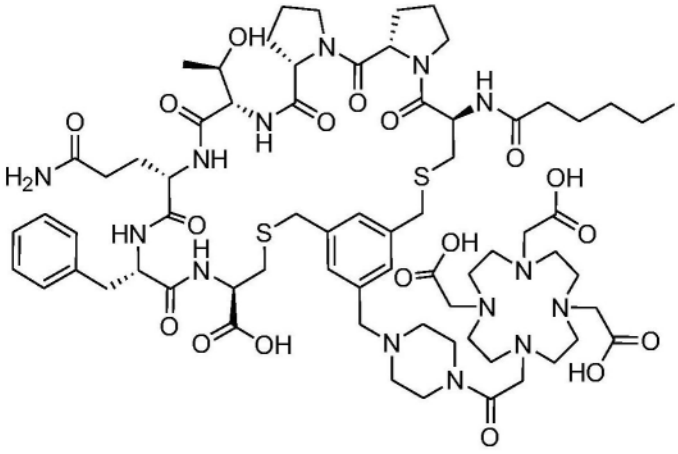


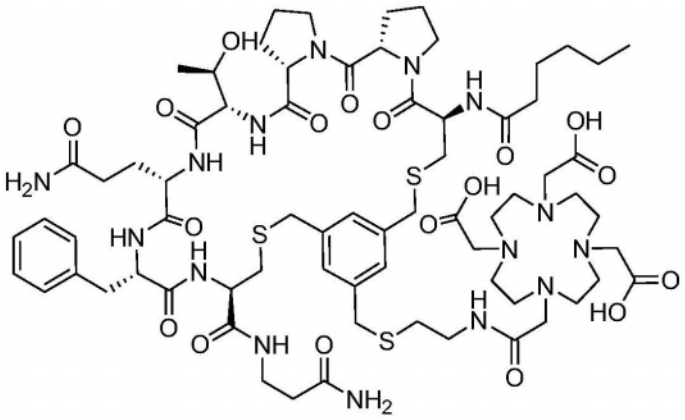


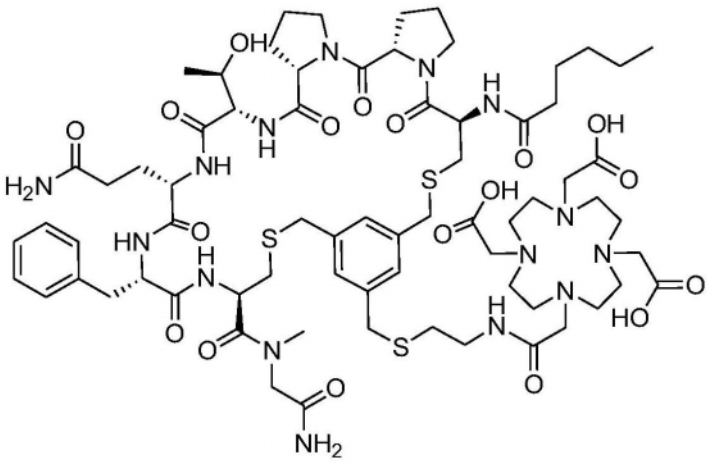


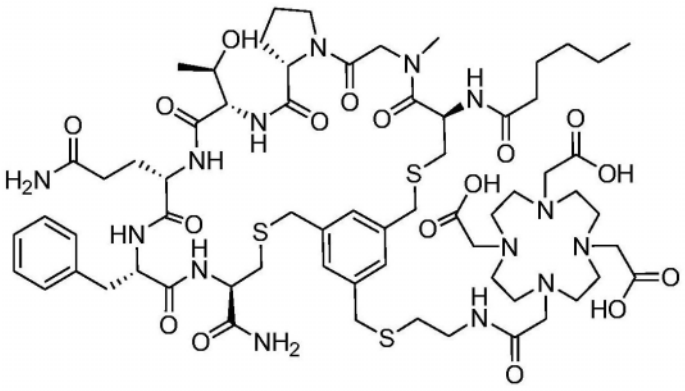


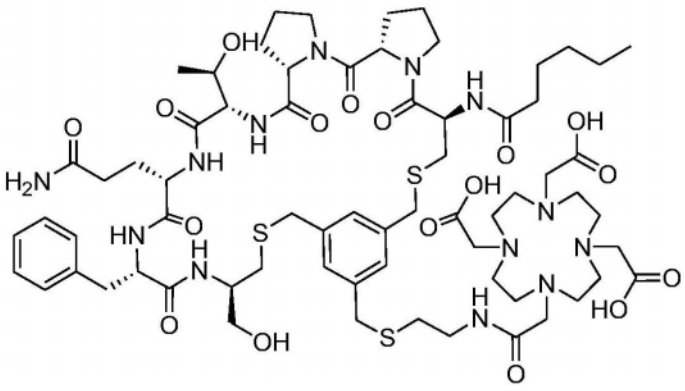


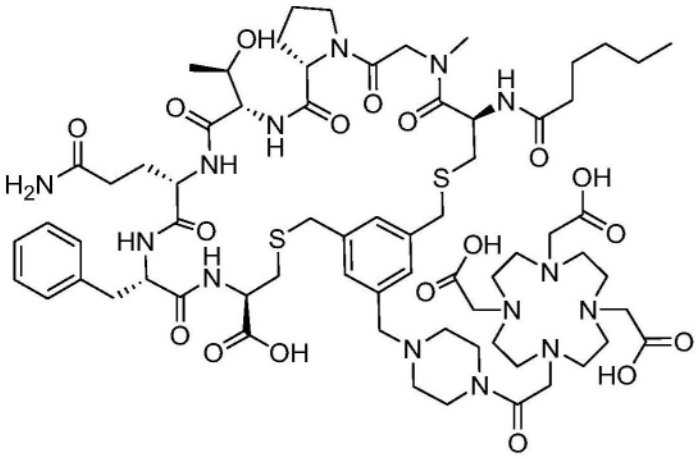


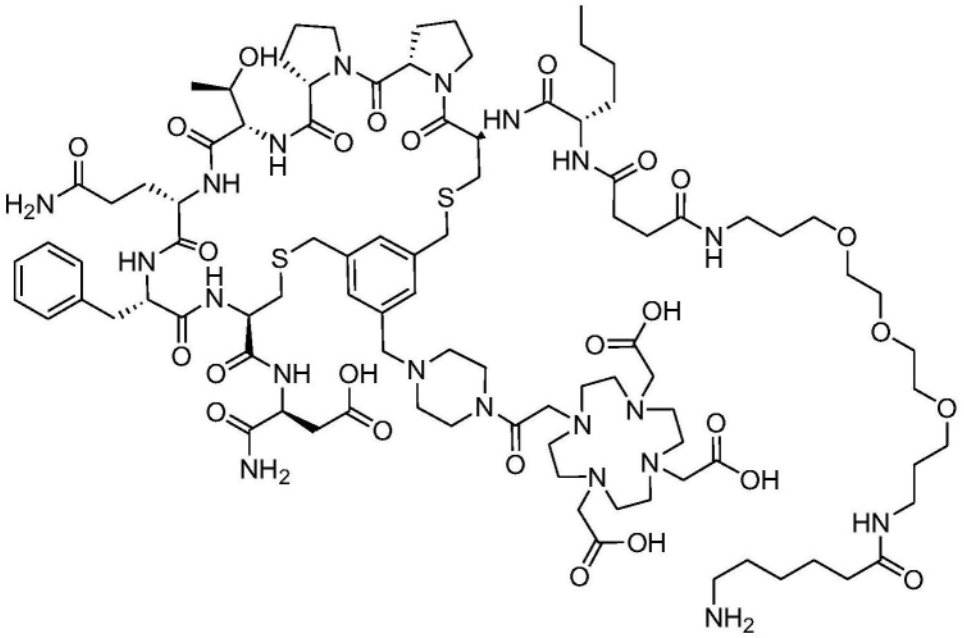


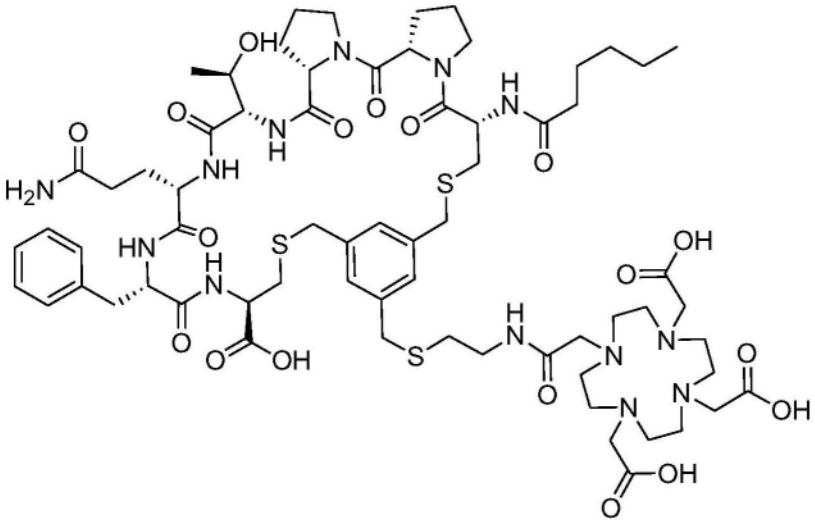


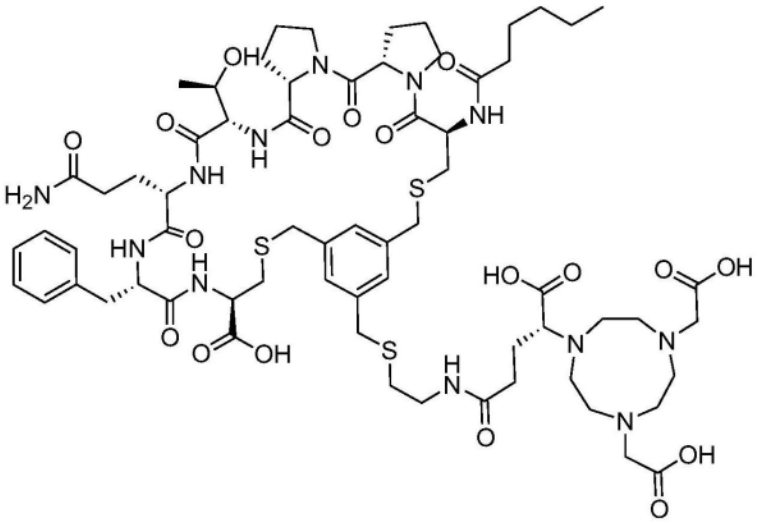


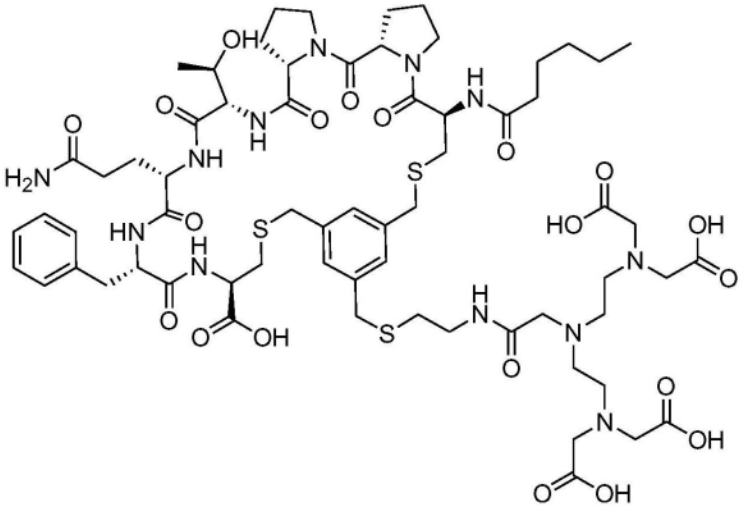


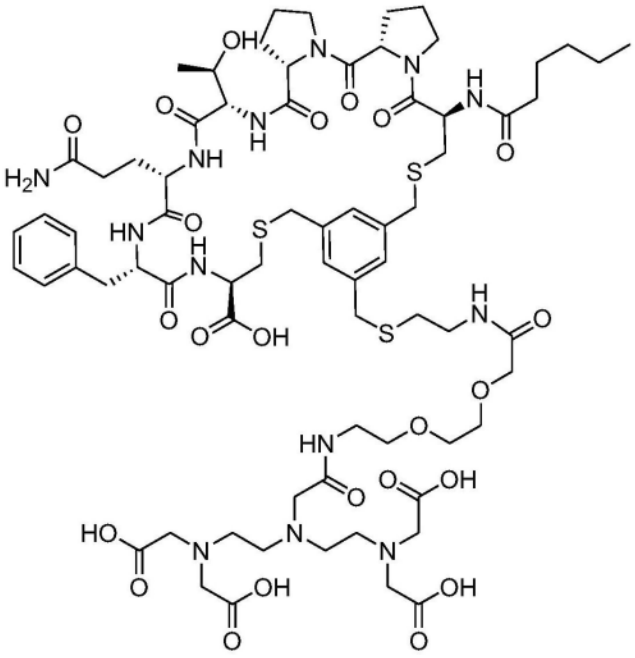


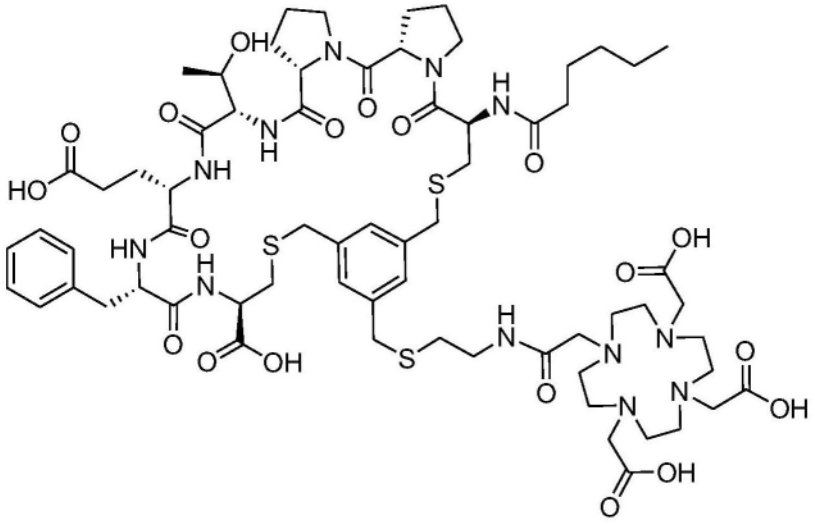


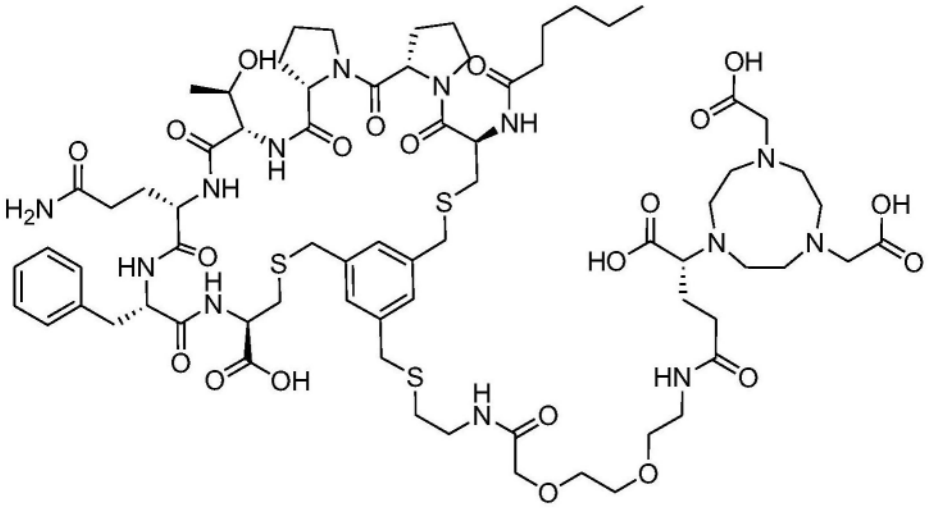


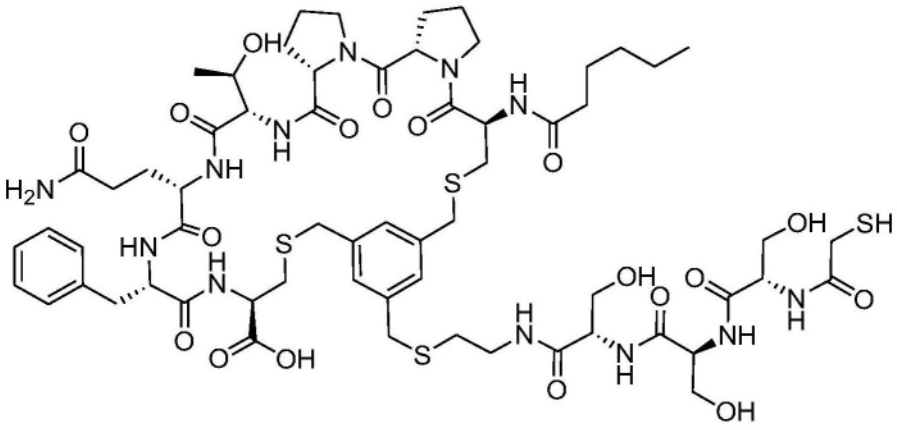


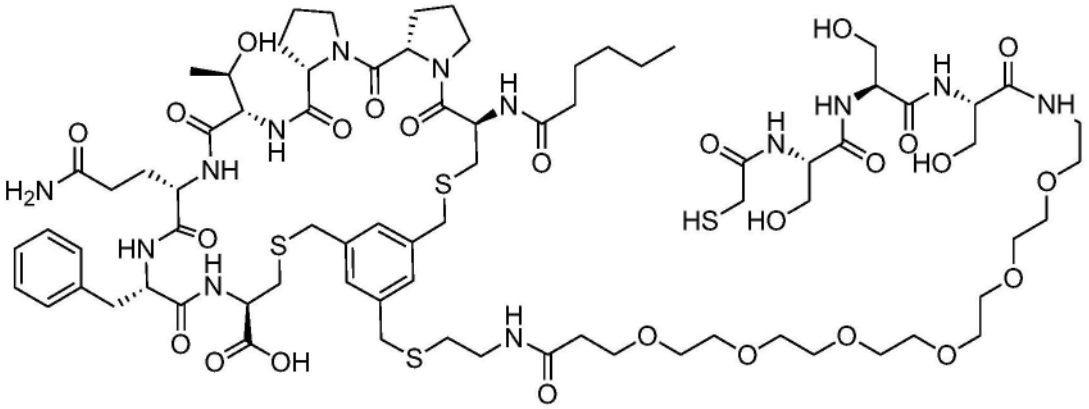


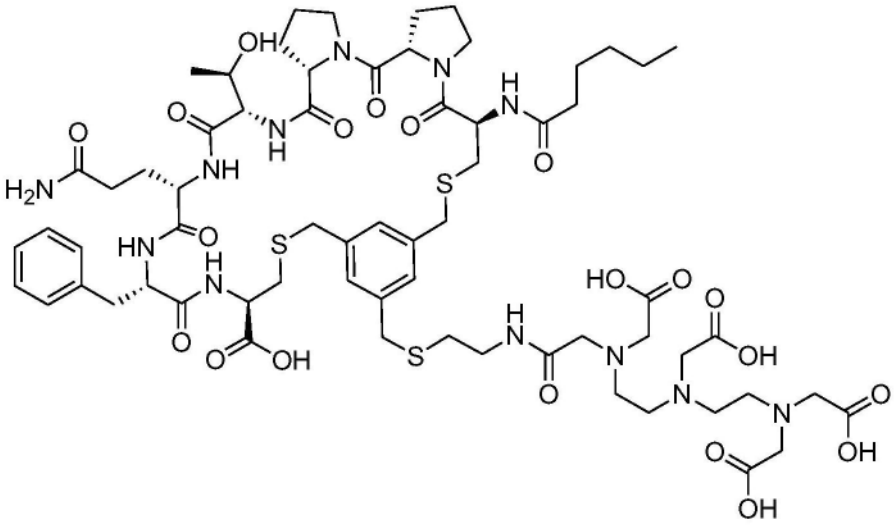


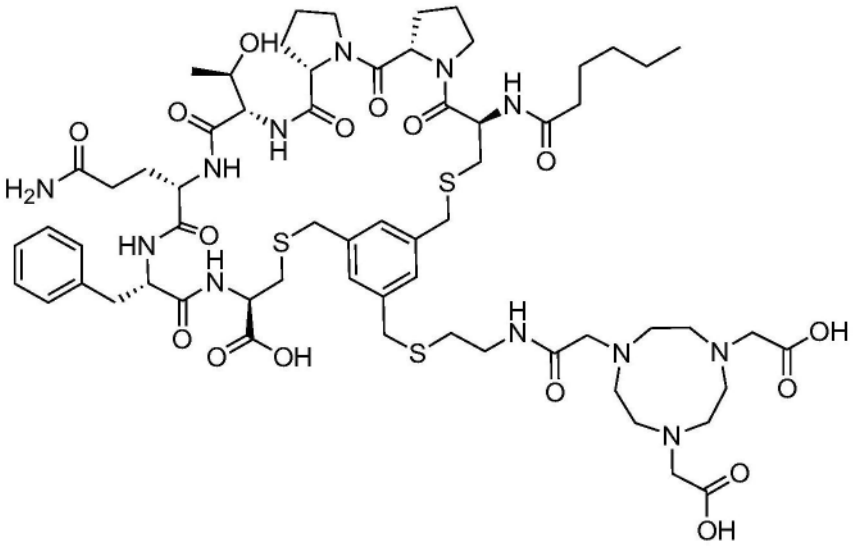


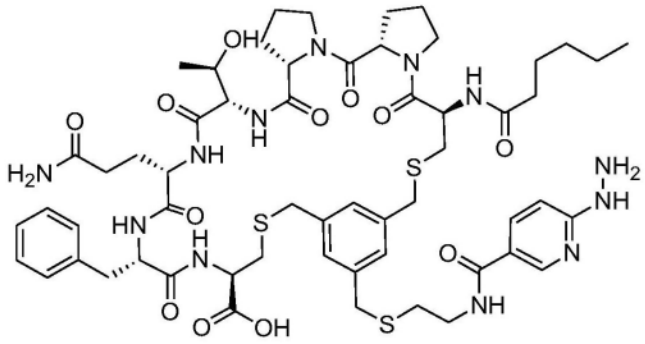


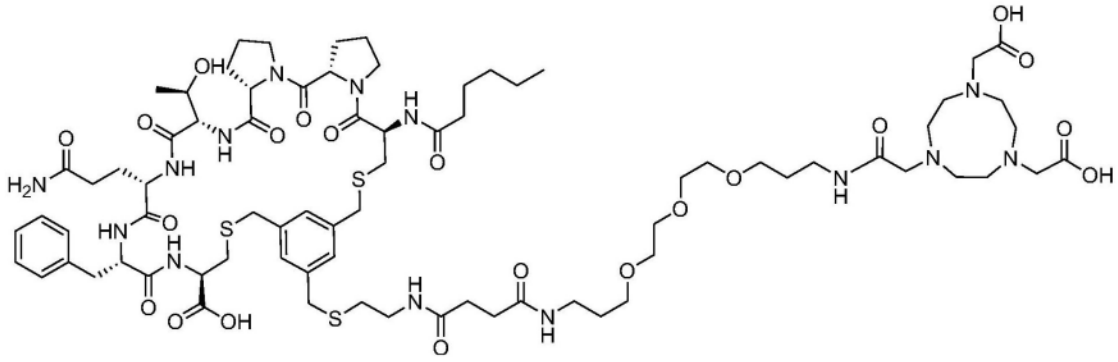


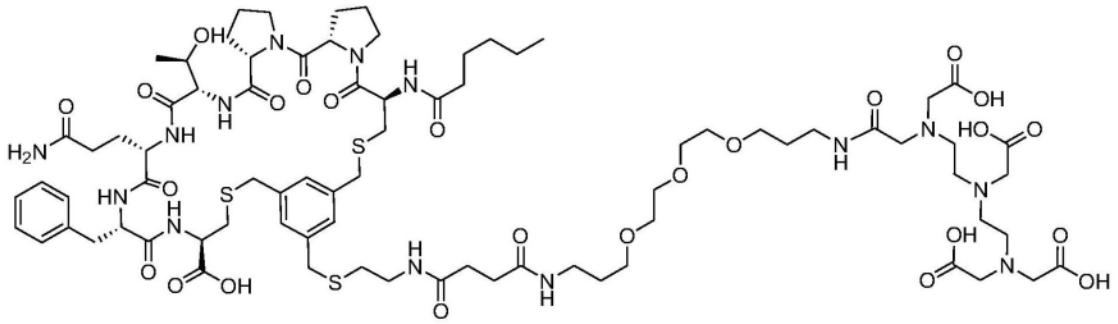


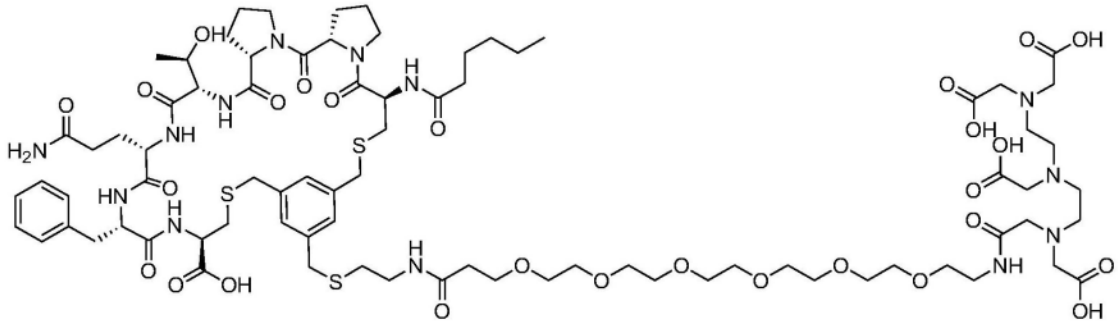


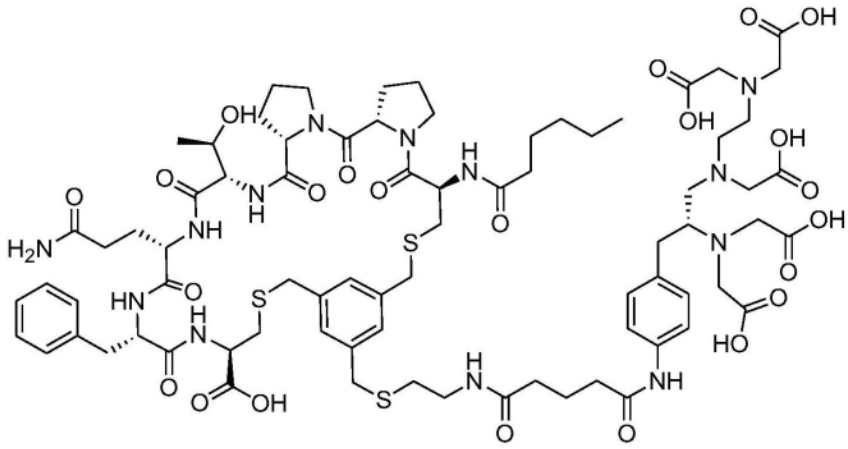


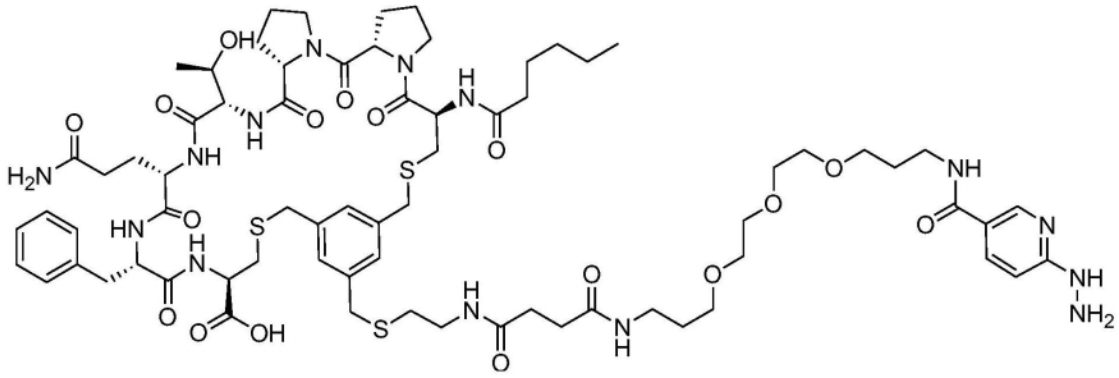


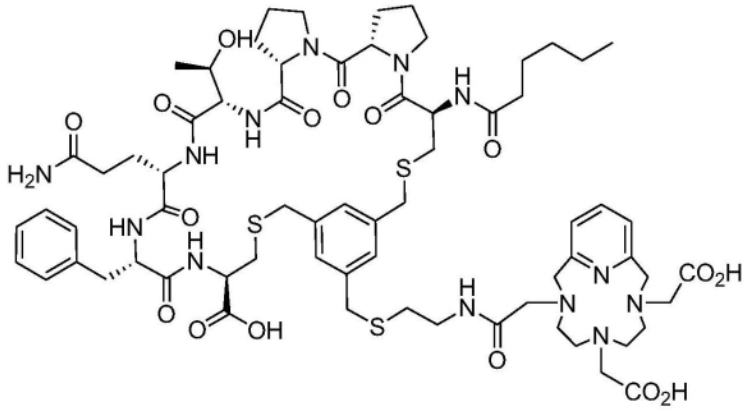


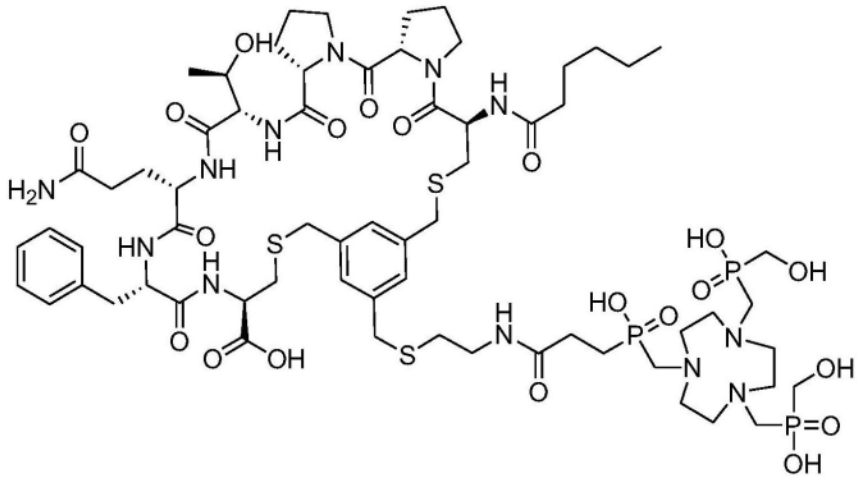


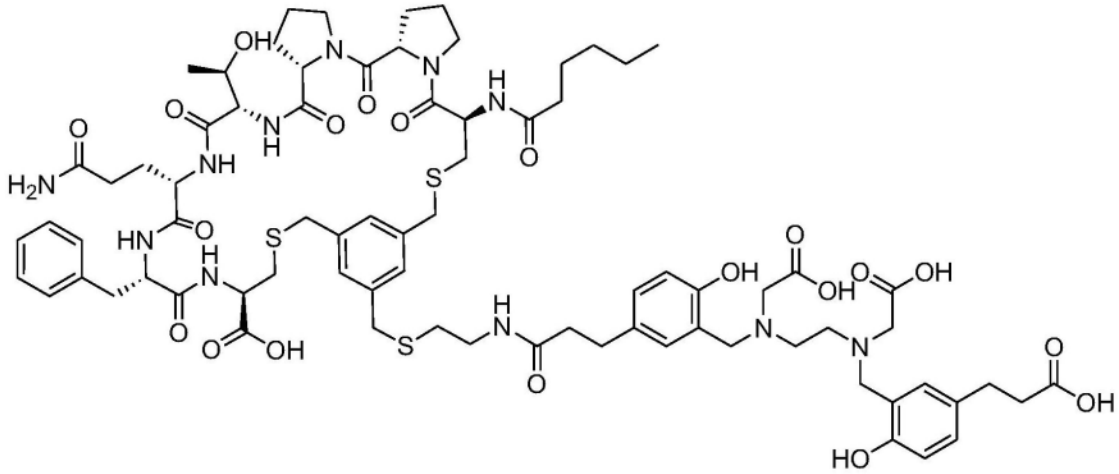


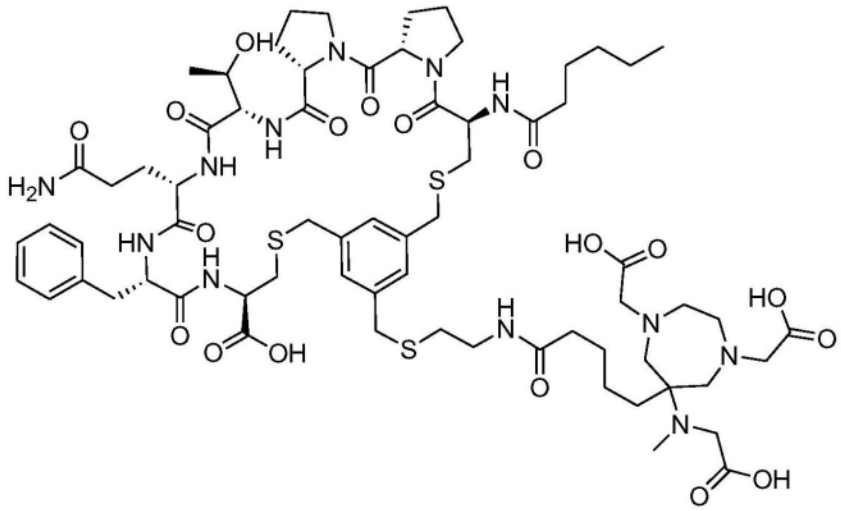


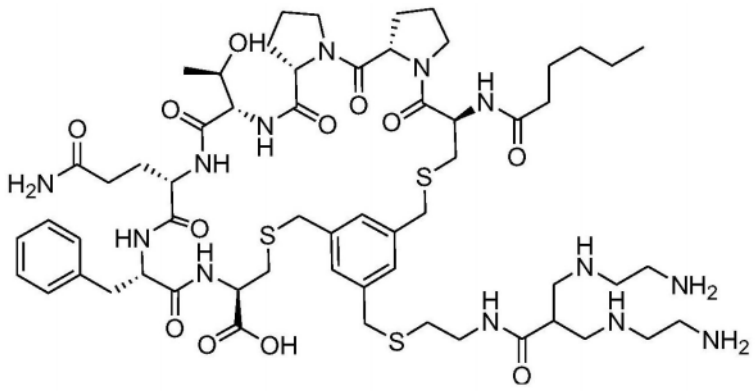


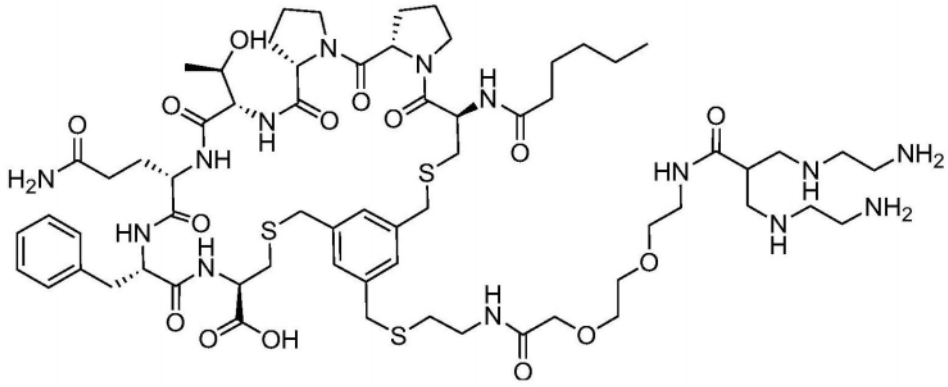


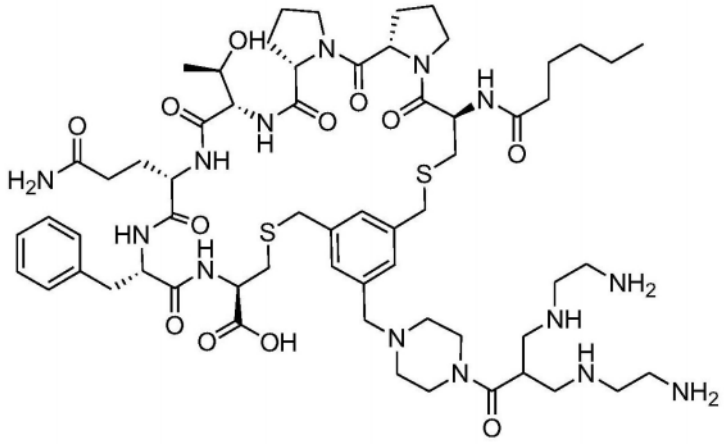


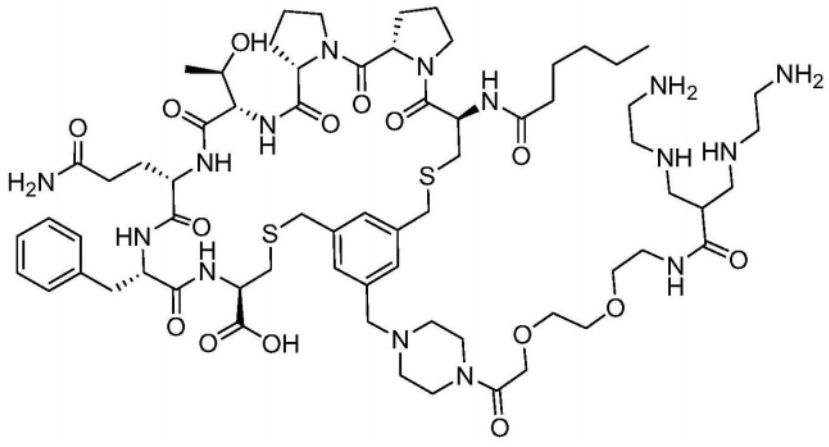


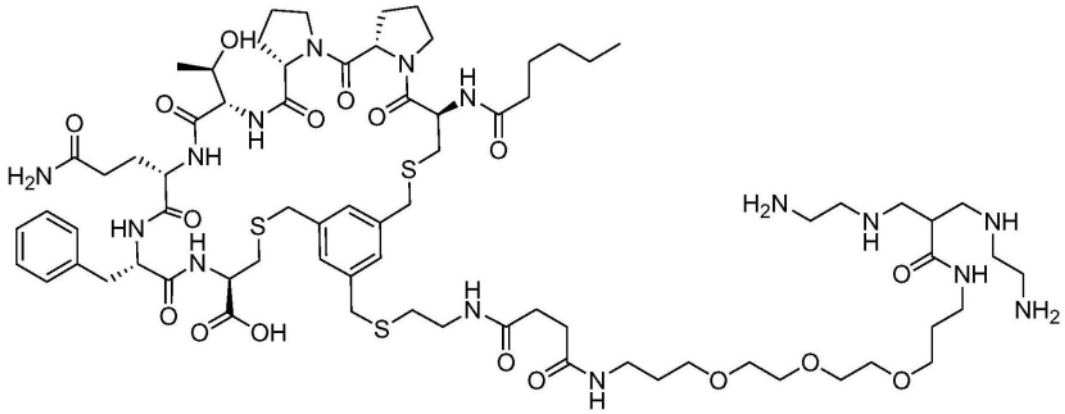


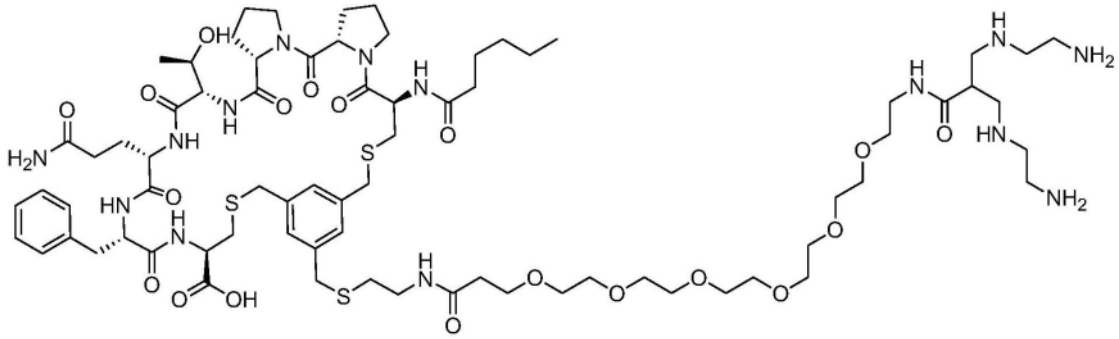


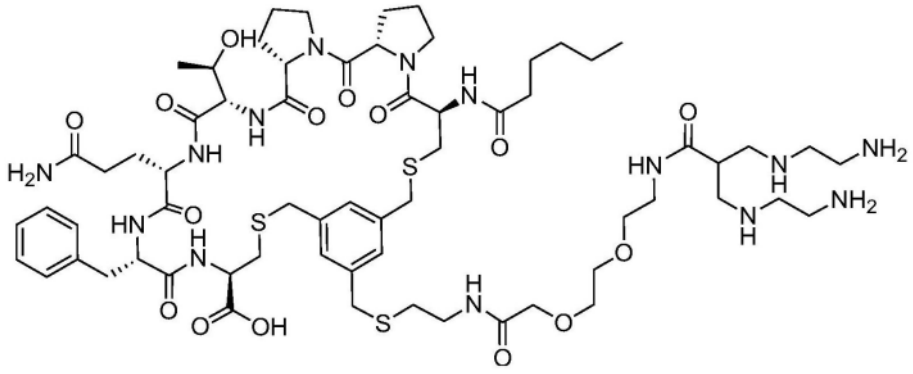


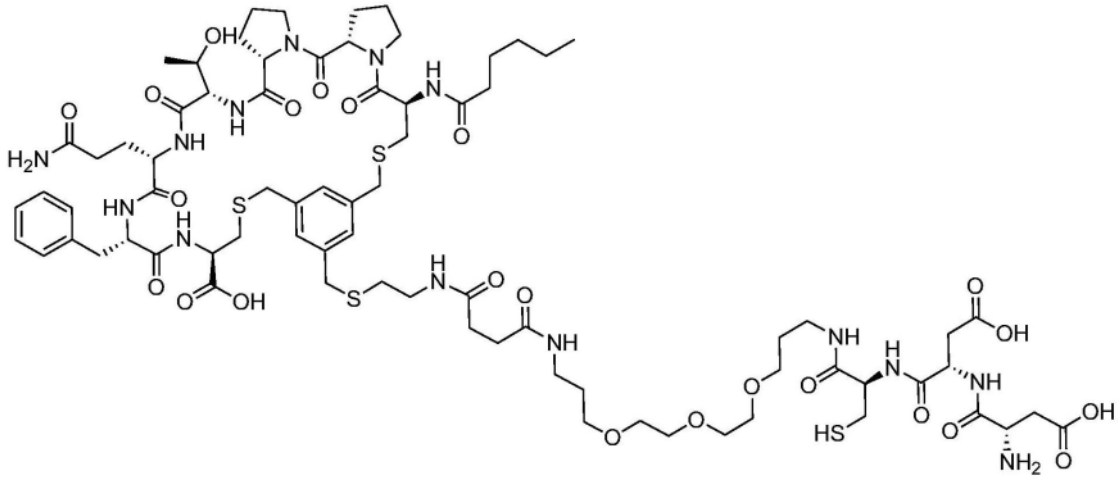


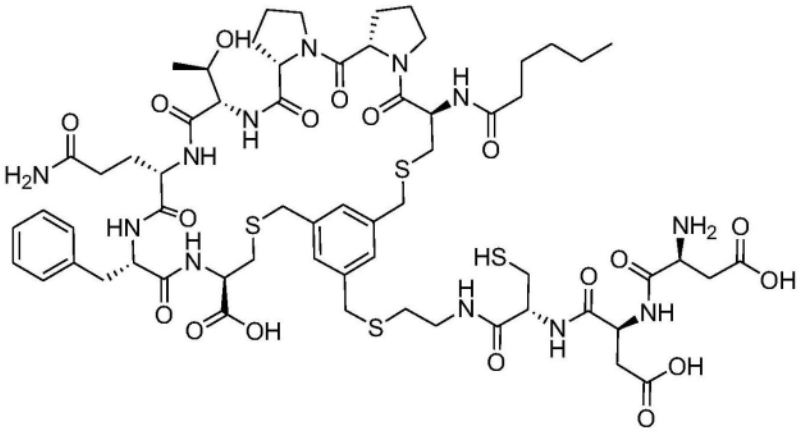


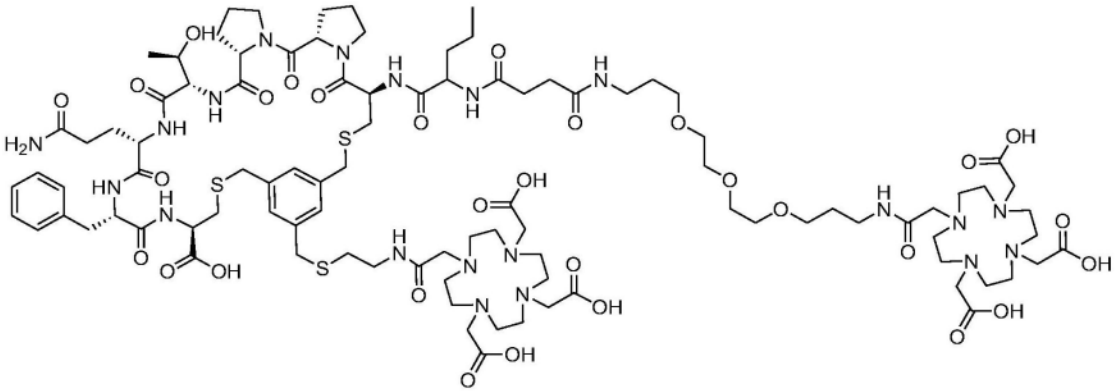


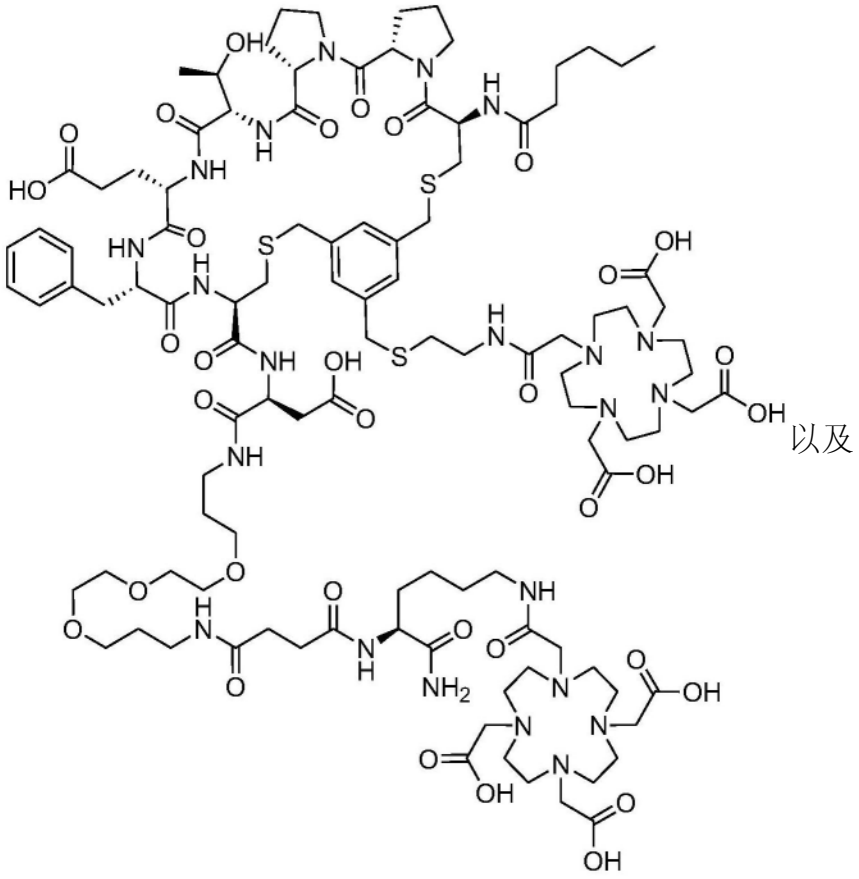




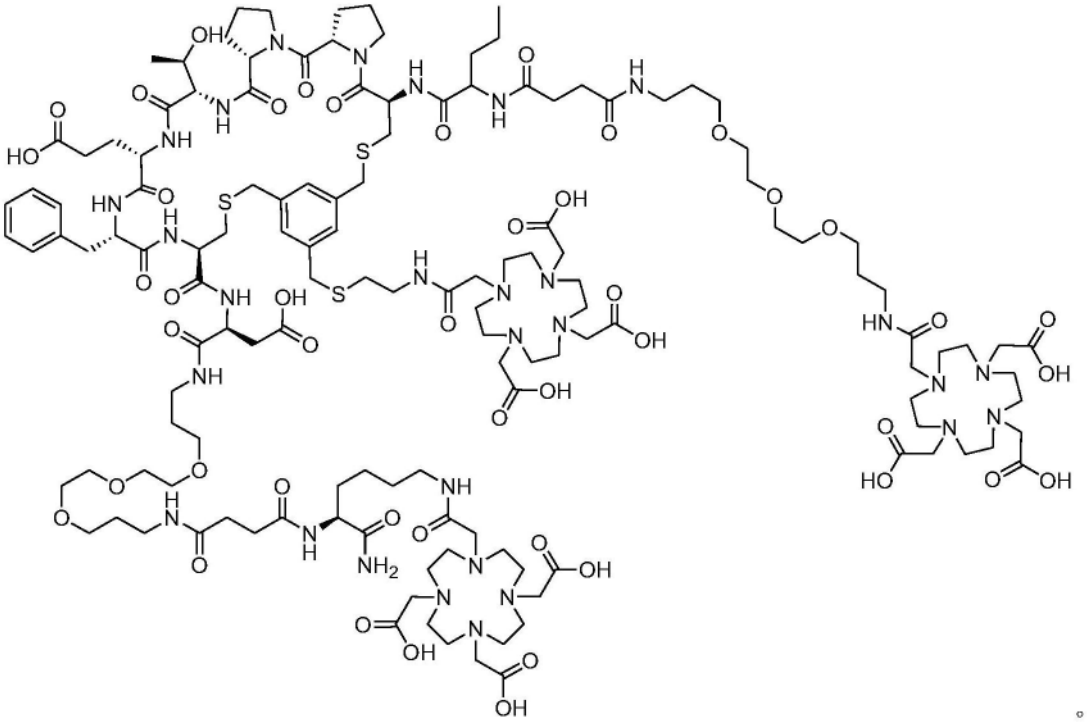




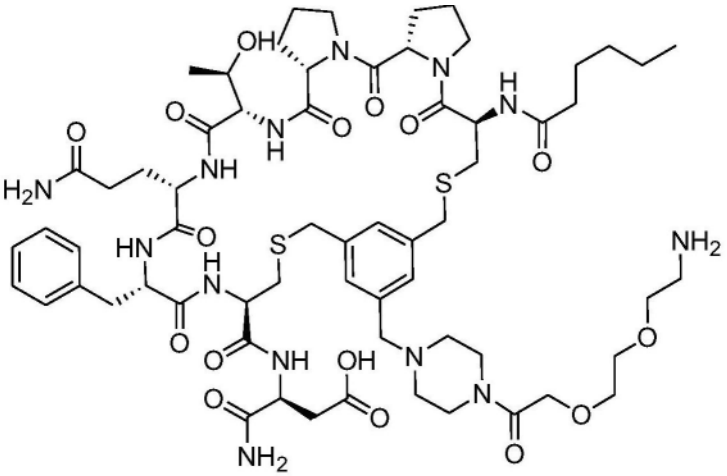


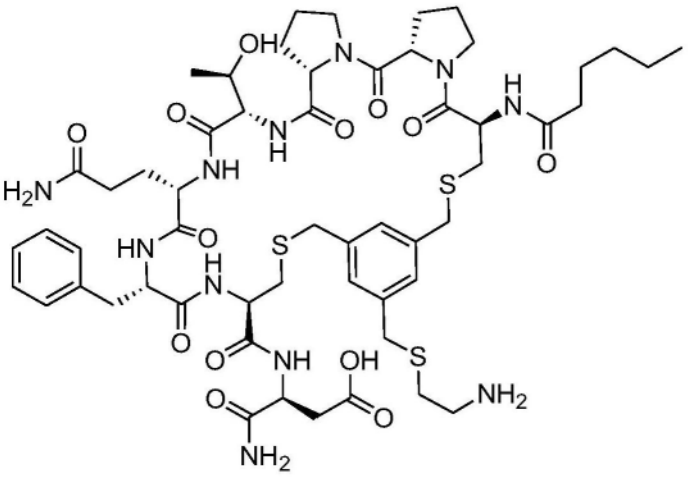


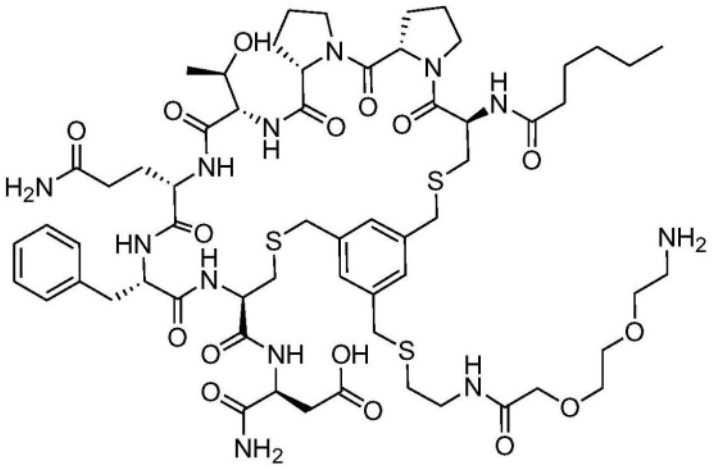
以及

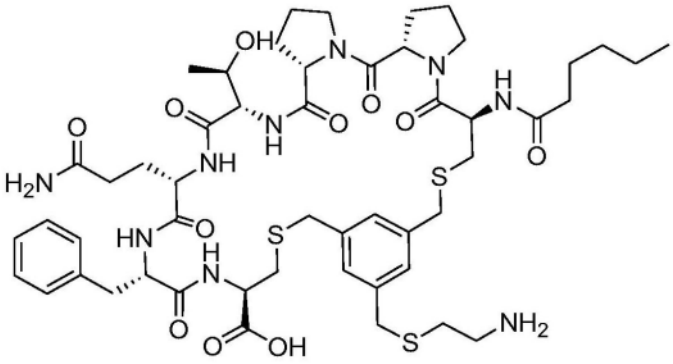


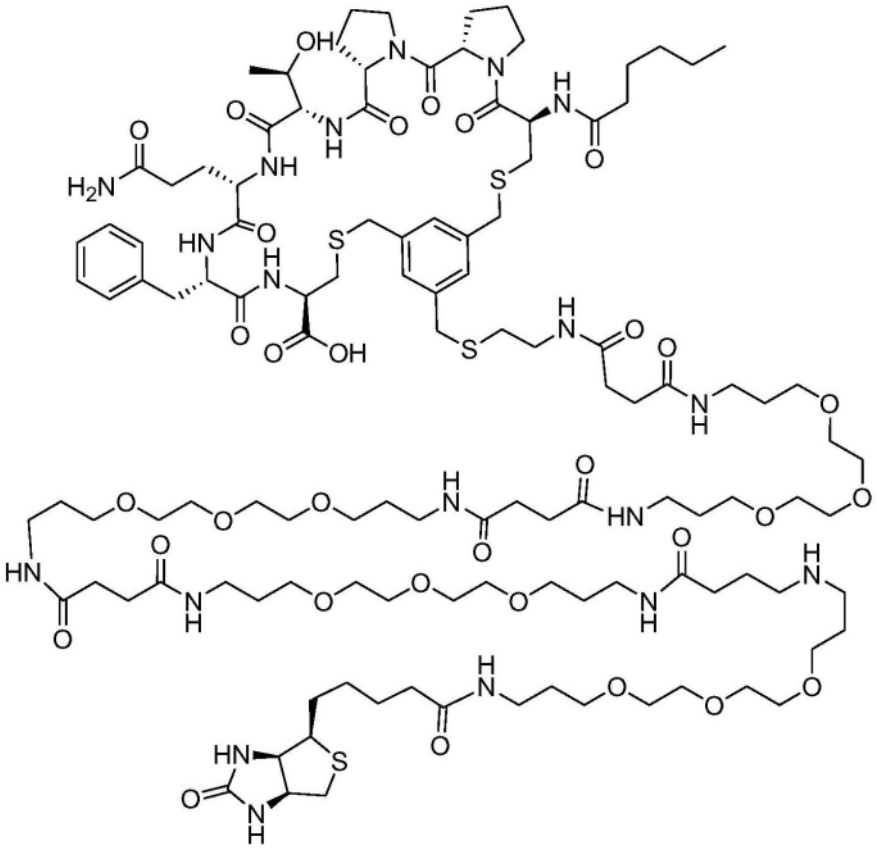
183.化合物,其中所述化合物选自:

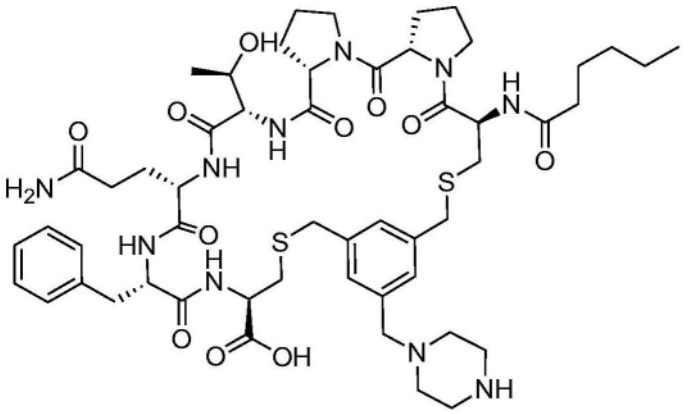




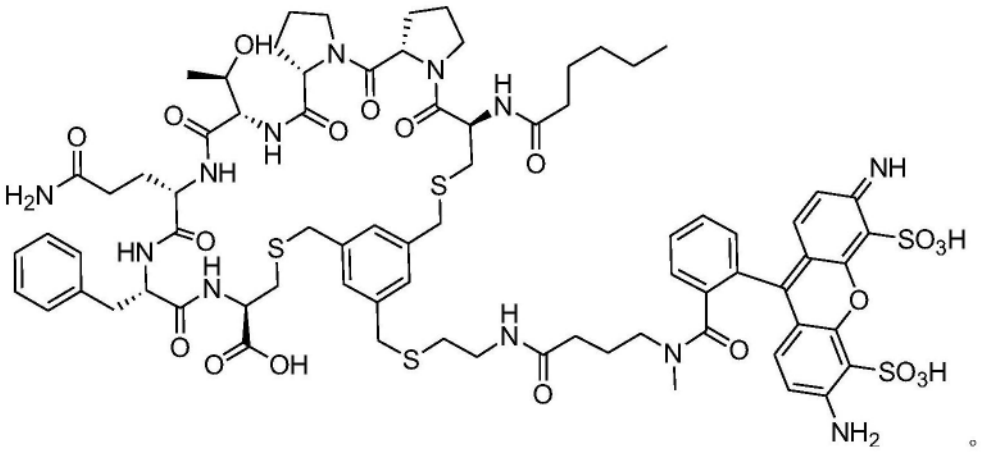




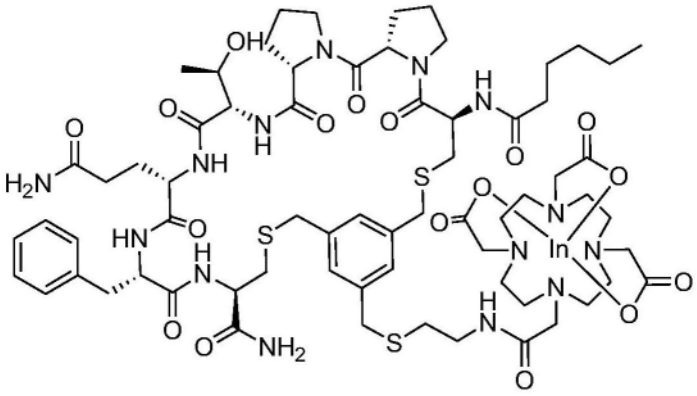


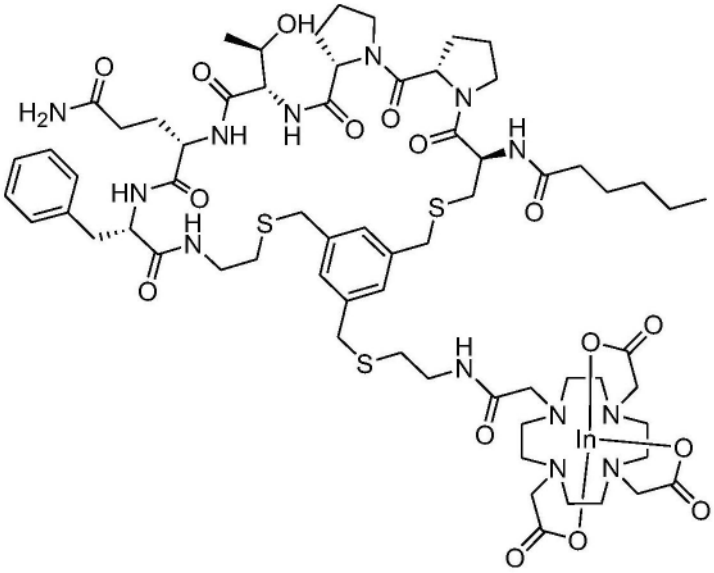


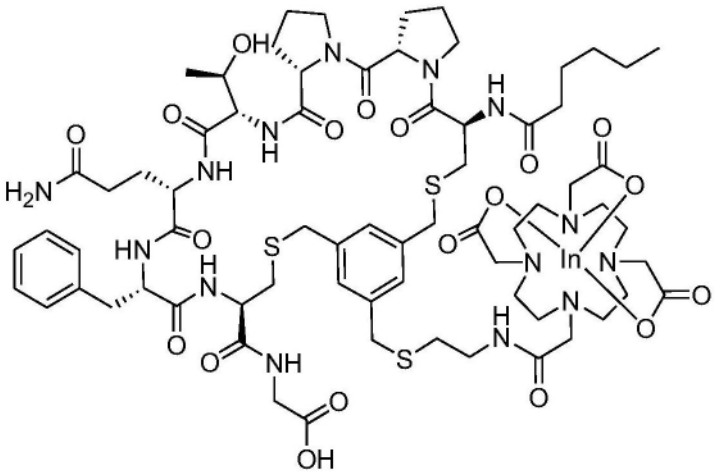
以及

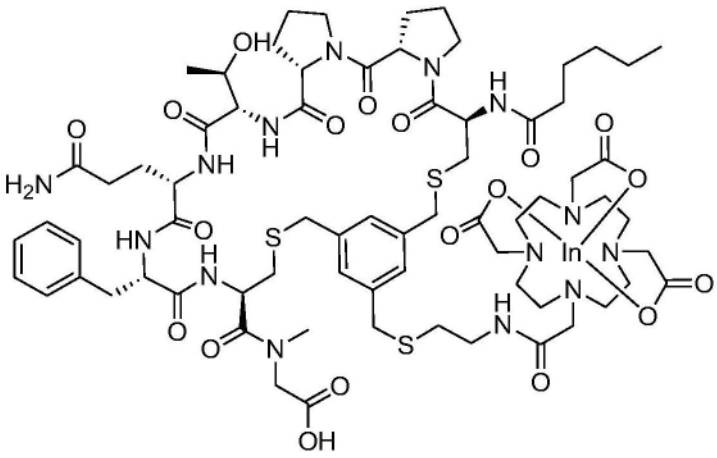


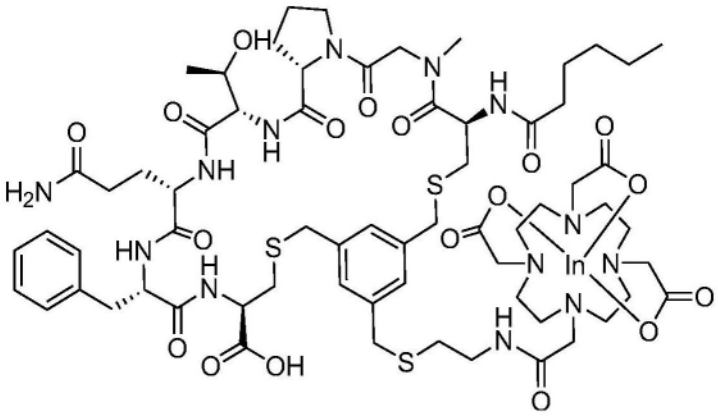
184.化合物,其中所述化合物选自:

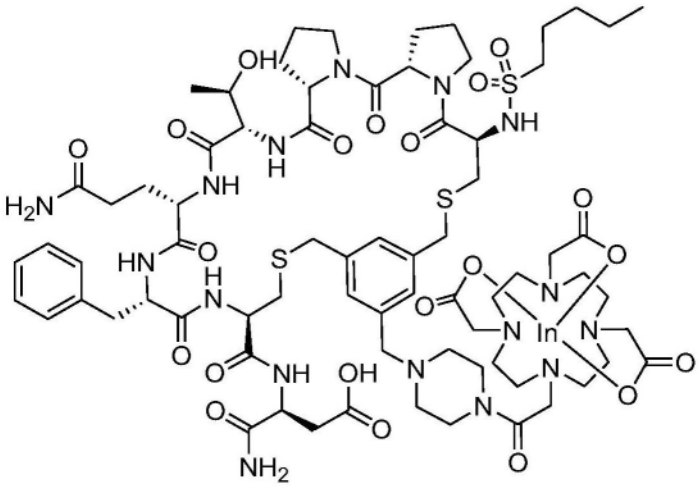


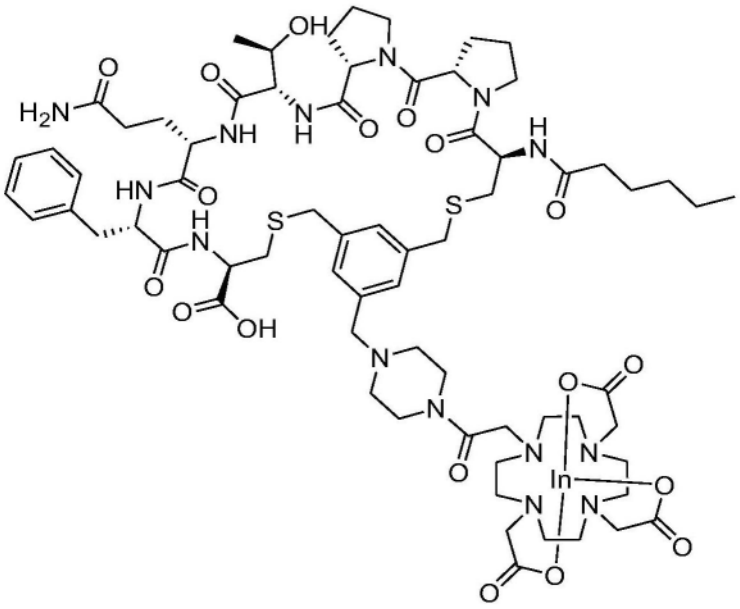


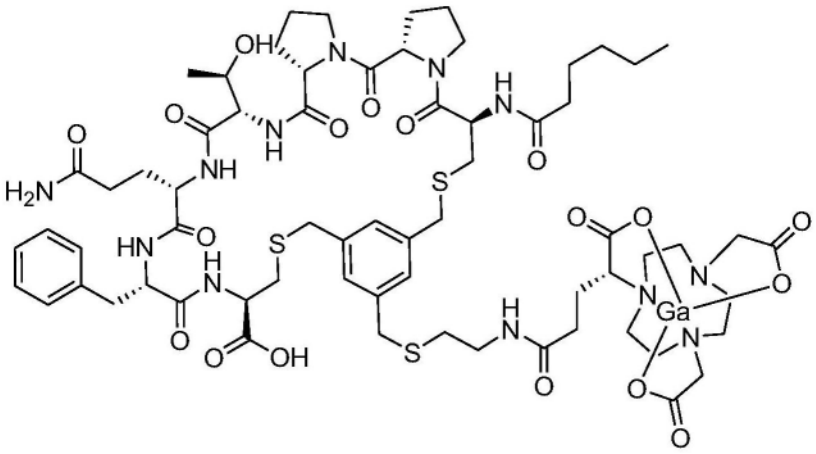


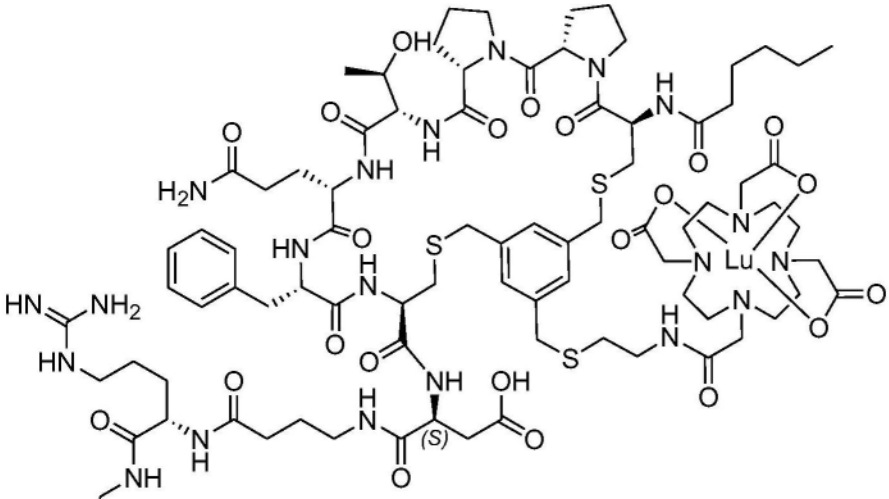




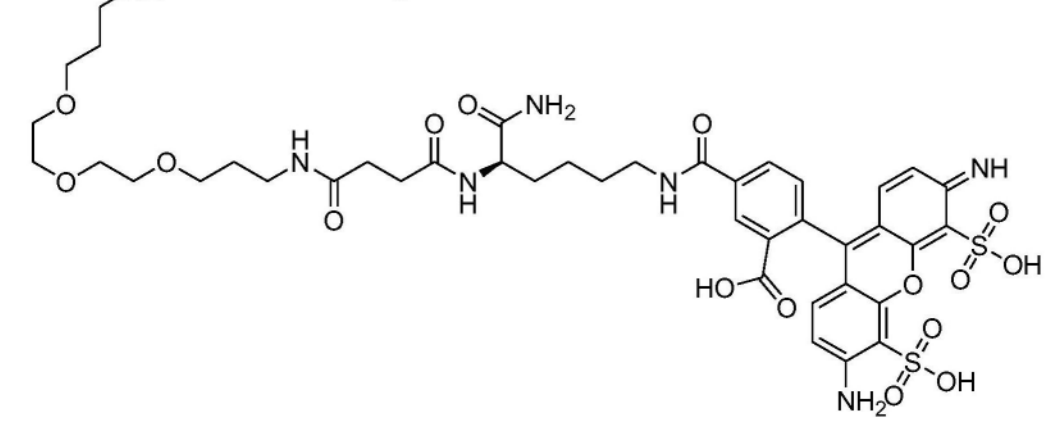


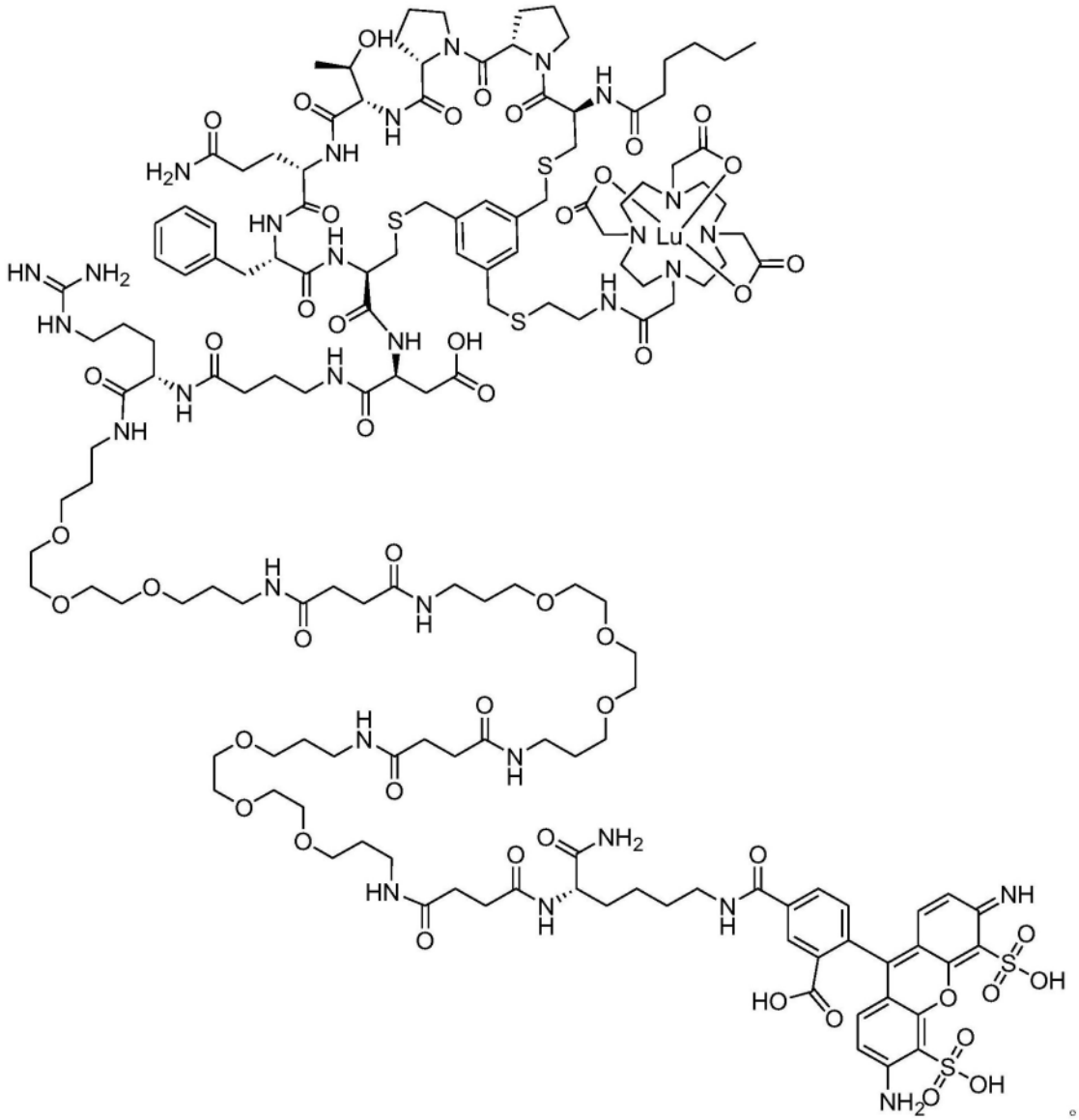






以及





185.根据权利要求1-10、12、13、16、17、19-21、23-27、30-37、39-48、50、51、53-63、65-76、78、82-99、101、103-119、121、125-143、147-149、151-173、176、178、179、181和182中任一项的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

186.根据权利要求11的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

187.根据权利要求14的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

188.根据权利要求15的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

189.根据权利要求18的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

190.根据权利要求22的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

191.根据权利要求28的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

192.根据权利要求29的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

193.根据权利要求38的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

194.根据权利要求49的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

195.根据权利要求52的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

196.根据权利要求64的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

197.根据权利要求77的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

198.根据权利要求79的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

199.根据权利要求100的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

200.根据权利要求102的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

201.根据权利要求120的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

202.根据权利要求122的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

203.根据权利要求124的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

204.根据权利要求144的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

205.根据权利要求145的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

206.根据权利要求146的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

207.根据权利要求150的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

208.根据权利要求174的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

209.根据权利要求177的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

210.根据权利要求185的化合物,其中所述诊断活性核素是诊断活性放射性核素。

211.根据权利要求186-209中任一项的化合物,其中所述诊断活性核素是诊断活性放射性核素。

212.根据权利要求210的化合物,其中所述诊断活性放射性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I和^{125}I。

213.根据权利要求211的化合物,其中所述诊断活性放射性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I和^{125}I。

214.根据权利要求212或213的化合物,其中所述诊断活性放射性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I和^{125}I。

215.根据权利要求214的化合物,其中所述诊断活性放射性核素选自^{64}Cu、^{68}Ga、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{18}F、^{123}I和^{124}I。

216.根据权利要求185的化合物,其中所述治疗活性核素是治疗活性放射性核素。

217.根据权利要求186-209中任一项的化合物,其中所述治疗活性核素是治疗活性放射性核素。

218.根据权利要求216的化合物,其中所述治疗活性放射性核素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

219.根据权利要求217的化合物,其中所述治疗活性放射性核素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

220.根据权利要求218或219的化合物,其中所述治疗活性放射性核素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{177}Lu、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

221.根据权利要求220的化合物,其中所述治疗活性放射性核素选自^{90}Y、^{177}Lu、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

222.根据权利要求1-221中任一项的化合物在制备用于诊断或治疗疾病的药物中的用途。

223.组合物,其中所述组合物包含根据权利要求1-221中任一项的化合物,及药物可接受的赋形剂。

224.根据权利要求223的组合物,其中所述组合物是药物组合物。

225.药盒,其包含根据权利要求1-221中任一项的化合物、一种或多种任选的赋形剂和任选存在的一种或多种装置,其中所述一种或多种装置选自标记装置、纯化装置、操作装置、放射防护装置、分析装置或施用装置。

包含成纤维细胞活化蛋白配体的化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物;成纤维细胞活化蛋白(FAP)抑制剂;分别包含所述化合物和抑制剂的组合物;分别用于疾病诊断方法的所述化合物、所述抑制剂和所述组合物;分别用于疾病治疗方法的所述化合物、所述抑制剂和所述组合物;分别用于疾病的诊断和治疗(也称作“治疗诊断(thera(g)nosis)”或“治疗诊断学(thera(g)nostics)”)方法的所述化合物、所述抑制剂和所述组合物;分别用于将效应物递送至表达FAP的组织的方法所述的所述化合物、抑制剂和所述组合物;分别使用所述化合物、所述抑制剂和所述组合物用于疾病诊断的方法;分别使用所述化合物、所述抑制剂和所述组合物用于疾病治疗的方法;分别使用所述化合物、所述抑制剂和所述组合物用于疾病诊断和治疗(也称作“治疗诊断”或“治疗诊断学”)的方法;分别使用所述化合物、所述抑制剂和所述组合物将效应物递送至表达FAP的组织的方法。

背景技术

[0002] 尽管治疗选择越来越多,但癌症仍然是全球第二大死亡原因。治疗策略主要集中在靶向恶性癌细胞本身,而忽略了限制癌细胞治疗剂进入的始终存在的围绕肿瘤的微环境(TME)(Valkenburg,et al.,Nat Rev Clin Oncol,2018,15:366)。TME是肿瘤团块的一部分,不仅包含异质的癌细胞群,还包含各种驻留和浸润的宿主细胞、分泌因子和细胞外基质蛋白(Quail,et al.,Nat Med,2013,19:1423)。在TME中发现的主要细胞类型是癌症相关成纤维细胞(CAF)(Kalluri,Nat Rev Cancer,2016,16:582)。许多不同的细胞类型已被描述为CAF的来源和起源,例如成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞或内皮细胞(Madar,et al.,Trends Mol Med,2013,19:447)。CAF表现出间充质样特征,并且通常是实体瘤团块中的主要细胞类型。CAF作为肿瘤进展和体内平衡的参与者受到越来越多的关注(Gascard,et al.,Genes Dev,2016,30:1002;LeBleu,et al.,Dis Model Mech,2018,11)。

[0003] 近年来,成纤维细胞活化蛋白(FAP)作为CAF的标志物而广为人知(Shiga,et al.,Cancers(Basel),2015,7:2443;Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343;Jacob,et al.,Curr Mol Med,2012,12:1220)。由于肿瘤内CAF和间质无所不在,FAP被发现是放射性药物诊断的合适标志物和放射性药物治疗的合适靶点(Siveke,J Nucl Med,2018,59:1412)。

[0004] 成纤维细胞活化蛋白α(FAP)是II型跨膜丝氨酸蛋白酶和S9脯氨酰寡肽酶家族的成员(Park,et al.,J Biol Chem,1999,274:36505)。最接近的家庭成员DPP4与FAP有53%的同源性。与其他DPP酶(DPP4、DPP7、DPP8、DPP9)一样,FAP具有后脯氨酸外肽酶活性。此外,FAP具有内肽酶活性,类似于脯氨酰寡肽酶/内肽酶(POP/PREP)。FAP基因在不同物种中高度保守。人FAP的胞外域与小鼠和大鼠FAP具有90%的氨基酸序列相同性。小鼠FAP与大鼠FAP具有97%的序列相同性。

[0005] 在结构上,FAP是一种760个氨基酸的跨膜蛋白,包含一个短的N末端胞质尾区(6个氨基酸)、一个单一的跨膜结构域(20个氨基酸)和一个734个氨基酸的胞外域(Aertgeerts,

et al.,J Biol Chem,2005,280:19441)。这个胞外域由一个八叶β-螺旋(eight-bladedβ-propeller)和一个α/β水解酶结构域组成。催化三联体包含Ser624、Asp702和His734,位于β-螺旋和水解酶结构域的界面。可通过β-螺旋域的中心孔或通过β-螺旋与水解酶结构域之间的狭窄空腔接近活性位点。FAP单体没有活性,但与DPP4形成活性同二聚体以及异二聚体(Ghersi,et al.,Cancer Res,2006,66:4652)。还描述了可溶的同二聚体FAP(Keane,et al.,FEBS Open Bio,2013,4:43;Lee,et al.,Blood,2006,107:1397)。

[0006] FAP具有双重酶活性(Hamson,et al.,Proteomics Clin Appl,2014,8:454)。其二肽基肽酶活性允许裂解在脯氨酸残基后的N末端的两个氨基酸。通过其二肽基肽酶活性快速裂解的FAP底物是神经肽Y、肽YY、P物质和B型利钠肽。已表明胶原蛋白I和III、FGF21和α_2-抗纤溶酶被FAP的内肽酶活性裂解。虽然FAP无法裂解天然胶原蛋白,但通过其他蛋白酶如基质金属蛋白酶的预消化促进FAP进一步裂解胶原蛋白。胶原蛋白的加工可能影响癌细胞的迁移能力。除了通过细胞外基质的重塑增加癌细胞的侵润性外,还提出了其他几种FAP介导的肿瘤促进作用,包括增殖和增加血管生成。此外,FAP的间质表达与各种癌症的免疫监视脱逃有关,表明其在抗肿瘤免疫中的作用(Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343)。

[0007] FAP在正常发育过程中短暂表达,但很少在健康的成年组织中表达。在转基因小鼠中,已证明FAP由脂肪组织、骨骼肌、皮肤、骨骼和胰腺表达(Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343;Roberts,et al.,J Exp Med,2013,210:1137)。然而,FAP敲除小鼠具有健康的表型,表明在正常条件下具有多余的作用(Niedermeyer,et al.,Mol Cell Biol,2000,20:1089)。在活跃的组织重塑部位,包括伤口愈合、纤维化、关节炎、动脉粥样硬化和癌症,FAP在间质细胞中高度上调(Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343)。

[0008] 在单克隆抗体F19的使用下,于1990年首次报道了FAP在90%的上皮癌的肿瘤间质中的表达(Garin-Chesa,et al.,Proc Natl Acad Sci U S A,1990,87:7235;Rettig,et al.,Cancer Res,1993,53:3327)。表达FAP的间质细胞被进一步鉴定为癌症相关成纤维细胞(CAF)和癌症相关周细胞(Cremasco,et al.,Cancer Immunol Res,2018,6:1472)。恶性上皮细胞上的FAP表达也有报道,但其意义仍有待确定(Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343)。下表1摘自Busek et al.(Busek,et al.,Front Biosci(Landmark Ed),2018,23:1933),总结了FAP在各种恶性肿瘤中的表达,指示了肿瘤类型和细胞表达。

[0009] 表1:在人恶性肿瘤中的FAP表达(来自Busek et al.)

[0010]

肿瘤类型	恶性肿瘤细胞中的FAP表达	间质细胞中的FAP表达	注释
皮肤基底细胞癌，鳞状细胞癌	-	+	在极为接近癌细胞的成纤维细胞中表达最强。FAP表达在良性上皮肿瘤中不存在，其在间质中的阳性可以是区分硬斑病/浸润性基底细胞癌和FAP阴性促结缔组织增生性毛上皮瘤的可用标准。
口腔鳞状细胞癌	+	+	FAP是一种阴性预后标志物——其表达升高与更大的肿瘤大小、淋巴结转移、晚期临床分期和较差的总生存率相关。
黑色素瘤	-(*原位*)	+	FAP表达存在于30%的良性黑素细胞痣的黑素细胞亚群中，但在黑色素瘤组织的恶性黑色素瘤细胞中检测不到。FAP阳性间质细胞的数量与ECM含量和炎症细胞浸润呈正相关。正常黑素细胞在体外表达FAP。黑色素瘤细胞中FAP的数据相互矛盾：几种人类黑色素瘤细胞系表达FAP，FAP有助于其在体外的侵润性，但在黑色素瘤组织中尚未检测到免疫阳性。小鼠黑色素瘤细胞系是FAP阴性的，而小鼠FAP是与其酶活性无关的肿瘤抑制因子。
食管癌	+	+	FAP在癌细胞以及腺癌和鳞状细胞癌的食管癌前化生细胞中表达。
胃癌	+	+(包括在内皮细胞中低表达)	在侵润前方较高的间质FAP表达与低肿瘤细胞分化、更晚期的TNM分期、浆膜侵润和较差的生存率相关。较高的间质FAP与较差的生存率相关。肠型胃癌(基质、中分化癌细胞和内皮细胞)中FAP表达高于弥漫型(主要是细胞间接触不良的癌细胞、内皮细胞)。肠型胃癌中较高的间质FAP表达与肝脏和淋巴结转移的存在有关。
结肠直肠癌	+	+	在早期疾病中发现较高的间质FAP阳性，但在IV期肿瘤患者中，较高FAP与较差的生存率相关。较高的FAP表达与晚期Duke分期相关。肿瘤中心的高FAP表达是一个负面的预后因素。放化疗后II/III期直肠癌的间质FAP表达与较差的预后相关。较高的

			FAPmRNA表达与较差的无病生存率和较差的总体生存率相关。
	胰腺腺癌	+	+	癌细胞中的FAP表达与较大的肿瘤大小、纤维化病灶的存在、神经周围浸润和较差的预后相关。间质FAP表达与淋巴结转移和生存率降低相关。然而，最近的一项韩国回顾性研究报告了基于单变量分析的较少的FAP+成纤维细胞数量与总体生存率降低之间存在关联。
	肝细胞癌	+		尤其是在具有丰富纤维间质的肿瘤中检测到FAP表达。FAP mRNA表达在瘤周组织中增加，与瘤周活化的HSC的密度呈正相关。更高的水平与更频繁的早期复发、更大的肿瘤尺寸、血管侵犯的存在和晚期TNM分期相关。
	非小细胞肺癌	-/+	+	NSCLC中间质FAP表达的缺失(24%的病例)与更好的生存率相关。关于在癌细胞中表达的报告不一致。
	间皮瘤	+	+	尽管程度不同，但已在所有亚型中检测到表达。
[0011]	乳腺肿瘤	+ (管腺癌)	+ (包括内皮细胞)	主要在间质中检测到FAP阳性；另一项研究提出主要定位于导管腺癌中的癌细胞。Jung等人在50%的间质富含脂肪组织的病例中，在癌细胞和间质细胞中观察到表达(约占所有肿瘤的1/3)；在这些病例下，FAP表达与较高的肿瘤等级相关。在具有纤维间质的肿瘤中，FAP表达几乎不存在(所有肿瘤的2/3) FAP在小叶癌的癌细胞中的表达高于导管癌。间质FAP和钙调蛋白阳性可以是检测导管癌微浸润的辅助标志物。FAP表达随着叶状肿瘤的恶性进展而增加，但后来的一项研究通过IHC仅在12.5%的恶性叶状肿瘤中检测到间质FAP表达。关于可能与乳腺癌生存相关的相互矛盾的数据：较小型研究报告了较高的总FAP mRNA表达与较差的生存相关，而IHC检测到较高的间质FAP表达与较长的总生存和无病生存相关。最近一项涉及939名乳腺癌患者的大型研究并未证明癌细胞或间质细胞中的FAP表达与生存率之间存在任何关联。
	肾癌	-	+	间质FAP表达(在23%的病例中检测到)与透明细胞肾细胞癌的侵润性和较差的生存率标志物相关。在转移性透明细胞肾癌中，在36%的原发灶和44%的转移灶中检测到间质FAP表达，并且与肿瘤侵润性和较差的生存率的几个参数相关。
	前列腺癌	-	+	文献中仅报告了少量患者队列。在7/7例中检测到间质细胞中的表达，在与癌细胞相邻的间质细胞中最为强烈。
	宫颈癌	+	+	在浸润前宫颈瘤中(CIN1，2)中检测到无FAP表达，在CIN3的间质中偶尔呈阳性，伴有中度或重度炎症浸润。在一些微浸润癌和所有浸润癌的癌细胞和上皮下间质细胞中发现FAP的表达增强。
	卵巢癌	+	+	FAP阳性随肿瘤分期增加；阴性FAP表达与更长的无病生存期相关。在21%的肿瘤的癌细胞中检测到FAP阳性，61%的间质阳性。另一项研究报告了92%的癌组织的间质阳性，在恶性细胞中极其罕见的FAP表达；还报告了与晚期肿瘤分期和存在淋巴结转移的关联。FAP阳性恶性细胞存在于恶性胸腔和腹腔积液中：强阳性与较差的生存率相关。

[0012]

神经胶质瘤	+	+	FAP表达在成胶质细胞瘤中增加，在间充质亚型和胶质肉瘤中表达最高。在胶质瘤干细胞样细胞中低表达。在成胶质细胞瘤中，总FAP数量与生存率无关。
甲状腺癌	-	+	FAP在侵润性甲状腺乳头状癌中上调。在甲状腺髓样癌中，肿瘤周围和肿瘤内间质区室中的FAP表达与结缔组织增生的程度和淋巴结转移的存在相关。
甲状旁腺肿瘤	n.d.	+	FAP mRNA表达在甲状旁腺癌中显著高于在腺瘤中
肉瘤	+(见注释)	+(Ewing肉瘤中的反应性成纤维细胞)	在纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、低级别肌纤维母细胞肉瘤、骨肉瘤的成纤维细胞区域、骨样骨瘤和骨肉瘤的恶性细胞中发现FAP表达。FAP在具有“小圆细胞”表型(胚胎横纹肌肉瘤、Ewing肉瘤或间充质软骨肉瘤)的恶性细胞中呈阴性。在骨肉瘤中较高的表达与更晚期的临床分期、远处转移的存在、高组织学分级以及较差的无进展和总生存率相关。FAP在恶性和良性肿瘤中均有表达，其阳性反映了其组织发生起源而非恶性潜能。
骨髓瘤	-	+	在破骨细胞、内皮细胞、脂肪细胞、纤维化间质中检测到FAP表达，但在多发性骨髓瘤细胞中未检测到。FAP在与骨髓瘤细胞共培养的破骨细胞中上调。

[0013] 几乎所有癌和肉瘤都显示了FAP在CAF中的表达(Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343;Busek,et al.,Front Biosci(Landmark Ed),2018,23:1933)。此外,CAF存在于血液系统恶性肿瘤中(Raffaghello,et al.,Oncotarget,2015,6:2589)。因此,将FAP用作治疗靶标不限于某些肿瘤实体。

[0014] 许多表达FAP的CAF被描述为与不良预后相关。在广泛的人肿瘤适应症中,FAP表达被描述为与较高的肿瘤等级和较差的总生存率相关(Pure,et al.,Oncogene,2018,37:4343)。

[0015] 如上所述,表明存在于肿瘤微环境中的FAP以及表达FAP的细胞显著影响肿瘤进展(Hanahan,et al.,Cancer Cell,2012,21:309)。此外,如下所述,由于其在肿瘤中的相对选择性表达,FAP被视为治疗和诊断剂的合适靶标(Siveke,J Nucl Med,2018,59:1412;Christiansen,et al.,Neoplasia,2013,15:348;Zi,et al.,Mol Med Rep,2015,11:3203)。

[0016] 在发现后不久,FAP就被用作癌症的治疗靶标。直到今天,已经探索了各种策略,包括例如FAP酶活性的抑制、FAP阳性细胞的消融或细胞毒性化合物的靶向递送。

[0017] 在2007年,Point Therapeutics开发了FAP和DPP4抑制剂Talabostat(Val-boro-Pro,PT-100)(例如美国专利号6,890,904、WO9916864中所述)。Pennisi等人(Pennisi,et al.,Br J Haematol,2009,145:775)在多发性骨髓瘤动物模型以及癌症同源小鼠模型中观察到肿瘤生长减少。此外,已经开发并报道了几种其他的脯氨酰硼酸衍生物作为FAP的推定选择性抑制剂。这些衍生物在生理pH值的水相环境中表现出不稳定性(Coutts,et al.,J Med Chem,1996,39:2087)并且与其他酶具有非特异性反应性。

[0018] WO 2008/116054公开了六肽衍生物,其中化合物包含C-末端双氨基或硼酸官能团。

[0019] US 2017/0066800公开了对FAP有效的假肽抑制剂,例如M83。这些抑制剂在免疫缺陷小鼠的肺癌和结肠癌异种移植物中进行了评估。观察到肿瘤生长的抑制(Jackson,et al.,Neoplasia,2015,17:43)。这些假肽抑制脯氨酰寡肽酶(POP/PREP)和FAP的活性,因此

排除了其作为特异性治疗性FAP抑制剂的应用。

[0020] US 2008/280856公开了一种基于纳摩尔硼酸的抑制剂。所述抑制剂显示出对FAP和PREP的双特异性抑制,从而排除了其作为特异性治疗性FAP抑制剂的应用。

[0021] 基于环状肽的FAP抑制剂公开于例如WO 2016/146174和WO 2006/042282中。WO 2016/146174公开了用于诊断和治疗表达FAP的肿瘤的肽,显示出对FAP的特异性,由此所述肽不识别密切相关的同源物DPP4。WO 2006/042282公开了治疗黑色素瘤的多肽。在裸鼠中,显示出对黑色素瘤生长和黑色素瘤转移的抑制作用。

[0022] WO 99/75151和WO 01/68708公开了人源化FAP单克隆抗体F19(Sibrotuzumab)。此外,WO 99/57151和WO 01/68708中公开了抗FAP抗体F19及其人源化形式。开发方法涉及例如产生转化为二价衍生物的高亲和力、物种交叉反应性、FAP特异性scFv(Brocks,et al.,Mol Med,2001,7:461)。在I期和II期临床试验中,Sibrotuzumab在转移性结直肠癌患者中显示出特异性肿瘤富集,但未能证明可测量的治疗活性,17名患者中只有2名病情稳定(Hofheinz,et al.,Onkologie,2003,26:44)。这种F19抗体并未显示出阻断FAP的任何细胞或蛋白酶功能,这可能解释了没有治疗效果的原因(Hofheinz,et al.,Onkologie,2003,26:44;Scott,et al.,Clin Cancer Res,2003,9:1639)。

[0023] US 2018/022822公开了与人FAP及其表位特异性结合的新分子,作为人源抗体和嵌合抗原受体(CAR),可用于治疗由FAP诱发的疾病和病症。用抗FAP抗体治疗携带常位同基因MC38结肠直肠肿瘤的小鼠降低肿瘤直径和转移数目。WO 2012/020006公开了在Fc区带有修饰寡糖的糖工程化(glycoengineered)抗体。随后,根据WO 2014/161845,开发了对FAP和DR5具有特异性的双特异性抗体。这些抗体在具有FAP阳性间质的体外和体内临床前肿瘤模型中引起肿瘤细胞凋亡(Brunker,et al.,Mol Cancer Ther,2016,15:946)。WO 2015/118030中描述了靶向FAP的抗体药物缀合物和免疫毒素。在应用抗hu/moFAP hu36:溶细胞素ADC候选物后,显示出体外毒性以及体内肿瘤生长抑制作用。目前尚不清楚这些抗体是否能够抑制FAP活性。

[0024] Jansen等人(Jansen,et al.,J Med Chem,2014,57:3053;Jansen,et al.,ACS Med Chem Lett,2013,4:491)描述了基于(4-喹啉酰)甘氨酰-2-氰基吡咯烷的小分子FAP抑制剂,其显示出对相关的DPP和PREP具有低纳摩尔抑制效力和高选择性,并在WO 2013/107820中公开。然而,这些化合物在结构上与本发明的化合物无关并且包括导致与FAP共价结合的弹头。

[0025] 近年来,开发了一些靶向FAP的放射性药物方法,这些方法在本文中进行了示例性描述。

[0026] WO 2010/036814公开了通过抑制FAP酶活性用作治疗剂或通过与FAP结合用作放射性药物的FAP小分子抑制剂。

[0027] WO 2019/083990公开了基于Jansen等人(Jansen,et al.,J Med Chem,2014,57:3053;Jansen,et al.,ACS Med Chem Lett,2013,4:491)描述的小分子FAP抑制剂的成像和放疗剂。此外,几位作者描述了基于Jansen等人(Jansen,et al.,J Med Chem,2014,57:3053;Jansen,et al.,ACS Med Chem Lett,2013,4:491)描述的FAP抑制剂的成像和放疗剂在癌症患者肿瘤中的选择性摄取(Lindner,et al.,J Nucl Med,2018,59:1415;Loktev,et al.,J Nucl Med,2018,59:1423;Giesel,et al.,J Nucl Med,2019,60:386;Loktev,et

al.,J Nucl Med,2019,Mar 8(epub ahead of print);Giesel,et al.,Eur J Nucl Med Mol Imaging,2019,46:1754;Kratochwil,et al.,J Nucl Med,2019,60:801)。

[0028] 对^{131}I标记的人源化形式的F19抗体(sibrotuzumab)的临床评估显示了在结直肠癌或非小细胞肺癌患者中被肿瘤而不是被正常组织选择性摄取(Scott,et al.,Clin Cancer Res,2003,9:1639)。这可能是由于抗体的循环时间长,使其不适用于涉及放射性核素的诊断、治疗或治疗诊断方法。

[0029] WO 2011/040972公开了识别人和鼠FAP抗原的高亲和力抗体作为强力的放射免疫缀合物。ESC11 IgG1诱导表面FAP的下调和内在化(Fischer,et al.,Clin Cancer Res,2012,18:6208)。WO 2017/211809公开了组织靶向性钍-227络合物,其中靶向部分对FAP具有特异性。然而,抗体的长循环时间使其不适合涉及放射性核素的诊断、治疗或治疗诊断方法。

[0030] FAP还被描述为涉及除肿瘤学适应症以外的其他疾病,其示例如下。

[0031] 患者类风湿性关节炎关节中的成纤维细胞样滑膜细胞显示FAP的表达显著增加(Bauer,et al.,Arthritis Res Ther,2006,8:R171;Milner,et al.,Arthritis Res Ther,2006,8:R23)。在类风湿性关节炎中,间质细胞通过产生细胞外基质成分、募集浸润性免疫细胞和分泌炎症介质,在关节滑膜组织结构的组构中发挥重要作用。存在大量证据支持这些细胞在驱动炎症和关节损伤持续存在方面的作用(Bartok,et al.,Immunol Rev,2010,233:233;Turner,et al.,Curr Opin Rheumatol,2015,27:175)。在类风湿性关节炎中,至少通过促进蛋白多糖损失和随后的软骨降解,FAP在软骨转换中具有病理学作用(Bauer,et al.,Arthritis Res Ther,2006,8:R171;Waldele,et al.,Arthritis Res Ther,2015,17:12)。因此,其可以作为患者分层的标志,用于对治疗成功进行评估和随访,或作为治疗靶标(Bauer,et al.,Arthritis Res Ther,2006,8:R171)。在小鼠中,使用^{99m}Tc标记的抗FAP抗体的SPECT/CT成像证明了治疗反应(van der Geest,et al.,Rheumatology(Oxford),2018,57:737;Laverman,et al.,J Nucl Med,2015,56:778;van der Geest,et al.,J Nucl Med,2017,58:151)。

[0032] 此外,FAP不仅被认为是损伤反应中活化的成纤维细胞的标志物(Tillmanns,et al.,Int J Cardiol,2013,168:3926),而且还是伤口愈合过程中的重要参与者(Ramirez-Montagut,et al.,Oncogene,2004,23:5435)。Jing等人证明了大鼠烧伤后FAP表达变化的时间依赖性过程(Jing,et al.,Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao,2013,33:615)。在瘢痕疙瘩疤痕(常见的良性纤维增生性网状真皮病变)中抑制反应性创伤成纤维细胞中的FAP活性可能提供预防疾病进展的治疗选择(Dienus,et al.,Arch Dermatol Res,2010,302:725)。

[0033] 在纤维化疾病中,观察到FAP表达上调,例如在特发性肺纤维化、Crohn病和肝纤维化中。在Crohn病(一种特征在于过度的失衡的细胞外基质(ECM)沉积的慢性肠道炎性疾病)的离体模型中,观察到FAP表达上调。FAP抑制重建了细胞外基质稳态(Truffi,et al.,Inflamm Bowel Dis,2018,24:332)。Egger等人(Egger,et al.,Eur J Pharmacol,2017,809:64)使用肺纤维化鼠模型也进行了类似的观察。FAP的抑制导致纤维化病理减少。FAP也在慢性损伤肝脏的组织重塑区表达(Wang,et al.,Front Biosci,2008,13:3168),肝星状细胞的FAP表达与肝病的组织学严重程度相关(Gorrell,et al.,Adv Exp Med Biol,2003,

524:235)。因此,FAP也是治疗肝纤维化的一个很有前景的靶标(Lay,et al.,Front Biosci (Landmark Ed),2019,24:1)。

[0034] FAP在动脉硬化病变中表达并在活化的血管平滑肌细胞中上调(Monslow,et al., Circulation,2013,128:A17597)。Monslow等人表明在动脉硬化病变中靶向抑制FAP可以降低整体病变负担,抑制炎症细胞归巢,并经由其通过有利于富含基质的病变而非炎症来改变病变结构的能力来增加病变稳定性。更重要的是,大多数动脉硬化病变具有共同的致病特征:动脉粥样硬化斑块破裂引起动脉硬化病变(Davies,et al.,Br Heart J,1985,53: 363;Falk,Am J Cardiol,1989,63:114e)。晚期动脉粥样硬化斑块中纤维帽的破裂是急性冠状动脉综合征的关键触发因素,可以导致心肌梗塞和心源性猝死。促进斑块不稳定的关键事件之一是纤维帽的降解,这将潜在的血栓形成斑块核心暴露于血流,从而导致血栓形成和随后的血管闭塞(Farb,et al.,Circulation,1996,93:1354;Virmani,et al.,J Am Coll Cardiol,2006,47:C13)。Brokopp等人表明FAP有助于纤维帽中I型胶原蛋白分解(Brokopp,et al.,Eur Heart J,2011,32:2713)。开发了放射性标记的示踪剂,并显示了其对动脉粥样硬化成像的适用性(Meletta,et al.,Molecules,2015,20:2081)。

发明内容

[0035] 本发明所基于的问题是提供适合作为诊断剂和/或药剂的化合物,特别是如果与诊断和/或治疗活性效应物缀合的话。本发明所基于的另一个问题是提供适合作为诊断剂和/或药剂的化合物,特别是如果与诊断和/或治疗活性效应物缀合的话,从而所述化合物是FAP活性的有力抑制剂;优选所述化合物的pIC50等于或大于6.0。本发明所基于的另一个问题是提供在疾病诊断和/或治疗中适合作为诊断剂和/或药剂的化合物,特别是如果与诊断和/或治疗活性效应物缀合的话,其中病变细胞和/或病变组织表达FAP。本发明所基于的再一个问题是提供一种化合物,所述化合物适于分别将诊断和/或治疗有效药剂递送至病变细胞和/或病变组织,更特别地是表达FAP的病变细胞和/或病变组织,优选所述病变组织包含或含有癌症相关的成纤维细胞。另外,本发明所基于的问题是提供用于诊断疾病的方法、用于治疗和/或预防疾病的方法,以及用于组合地诊断与治疗疾病的方法;优选地,这种疾病是涉及表达FAP的细胞和/或组织,更特别是表达FAP的病变细胞和/或病变组织的疾病,优选所述病变组织包含或含有癌症相关的成纤维细胞。本发明所基于的另一个问题是提供用于鉴定个体的方法,其中所述个体对疾病的治疗可能有反应或可能没有反应;用于从一组个体选择个体的方法,其中所述个体对疾病的治疗可能有反应或可能没有反应。此外,本发明所基于的问题是提供含有具有上述特征的化合物的药物组合物。进一步地,本发明所基于的问题是提供适用于任何上述方法的药盒。

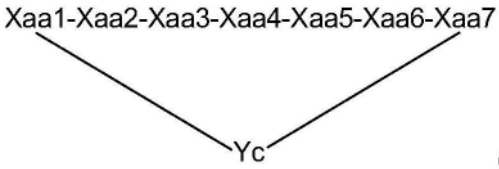
[0036] 需要适合作为诊断剂和/或药剂的化合物,特别是如果与诊断和/或治疗活性效应物缀合的话。此外,需要适合作为诊断剂和/或药剂的化合物,特别是如果与诊断和/或治疗活性效应物缀合的话,从而所述化合物是FAP活性的有力抑制剂;优选所述化合物的pIC50等于或大于6.0。此外,需要在疾病诊断和/或治疗中适合作为诊断剂和/或药剂的化合物,特别是如果与诊断和/或治疗活性效应物缀合的话,其中病变细胞和/或病变组织表达FAP。此外,需要一种化合物,其适于分别将诊断和/或治疗有效药剂递送至病变细胞和/或病变组织,更特别地是表达FAP的病变细胞和/或病变组织,优选所述病变组织包含或含有癌症

相关的成纤维细胞。另外,需要用于诊断疾病的方法、用于治疗和/或预防疾病的方法,以及组合地诊断和治疗疾病的方法;优选地,这种疾病是涉及表达FAP的细胞和/或组织,更特别是表达FAP的病变细胞和/或病变组织的疾病,优选所述病变组织包含或含有癌症相关的成纤维细胞。进一步地,需要用于鉴定个体的方法,其中所述个体对疾病的治疗可能有反应或可能没有反应;用于从一组个体选择个体的方法,其中所述个体对疾病的治疗可能有反应或可能没有反应。此外,需要含有具有上述特征的化合物的药物组合物。此外,需要适用于任何上述方法的药盒。本发明满足了这些需要。

[0037] 这些和其他问题由所附权利要求的主题解决。

[0038] 本发明所基于的这些和其他问题也由以下实施方案解决。

[0039] 实施方案1.化合物,其包含式(I)的环状肽和连接于Xaa1的N末端修饰基团A,

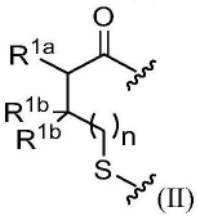
[0040] 

(I)

[0041] 其中:

[0042] 所述肽序列是从左至右以N末端至C末端的方向绘制的,

[0043] Xaa1是式(II)的氨基酸的残基,

[0044] 

(II)

[0045] 其中:

[0046] R^{1a}是-NH-,

[0047] R^{1b}是H或CH_3,

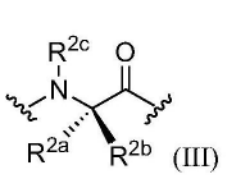
[0048] n=0或1,

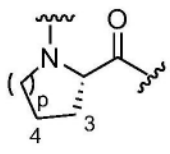
[0049] 所述N末端修饰基团A共价连接于Xaa1的氮原子,

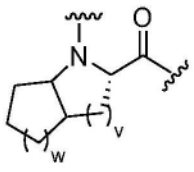
[0050] Xaa1的羰基共价连接于Xaa2的氮,

[0051] 并且Xaa1的硫原子作为硫醚共价连接于Yc;

[0052] Xaa2是式(III)、(IV)或(XX)的氨基酸的残基,

[0053] 

(III)


(IV)


(XX)

[0054] 其中:

[0055] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自且独立地选自(C_1-C_2)烷基和H,其中所述(C_1-C_2)烷基可以由选自OH、NH_2、卤素、(C_5-C_7)环烷基的取代基取代,

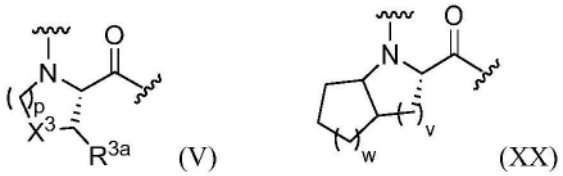
[0056] p=0、1或2

[0057] v=1或2

[0058] w＝1、2或3,以及

[0059] 所述式(IV)的氨基酸在所示的环位置3和4处可以由选自甲基、OH、NH_2和F的一个或两个取代基取代;

[0060] Xaa3是式(V)或(XX)的氨基酸的残基,

[0061] 

(V) (XX)

[0062] 其中:

[0063] X^3选自CH_2、CF_2、CH-R^{3b}、S、O和NH,

[0064] p＝1或2

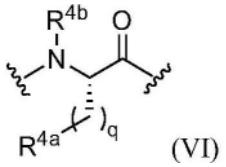
[0065] v＝1或2

[0066] w＝1、2或3,

[0067] R^{3a}是H、甲基、OH、NH_2或F,

[0068] R^{3b}是甲基、OH、NH_2或F;

[0069] Xaa4是式(VI)的氨基酸的残基,

[0070] 

(VI)

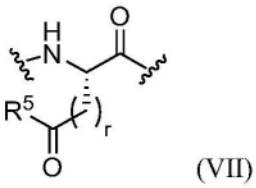
[0071] 其中:

[0072] R^{4a}选自H、OH、COOH、$CONH_2$、X^4和-NH-CO-X^4,其中X^4选自(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_6)芳基和(C_5-C_6)杂芳基,并且X^4可以由选自甲基、$CONH_2$、卤素、NH_2和OH的一个或两个取代基取代;

[0073] q＝1、2或3,其中任选地,所述1个、2个或3个CH_2基团的一个或两个氢各自且独立地由甲基、乙基、(C_5-C_6)芳基或(C_5-C_6)杂芳基取代,

[0074] R^{4b}是甲基或H;

[0075] Xaa5是结构(VII)的氨基酸的残基,

[0076] 

(VII)

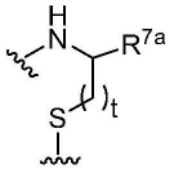
[0077] 其中:

[0078] R^5选自OH和NH_2,以及

[0079] r＝1、2或3;

[0080] Xaa6是选自芳族L-α-氨基酸和杂芳族L-α-氨基酸的氨基酸;

[0081] Xaa7是式(IX)的氨基硫醇或氨基酸的残基,

[0082] 

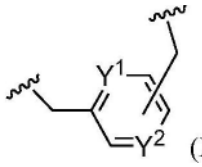
(IX)

[0083] 其中：

[0084] R^{7a}是-CO-、-COOH、$-CONH_2$、$-CH_2-OH$、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H，其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基，以及

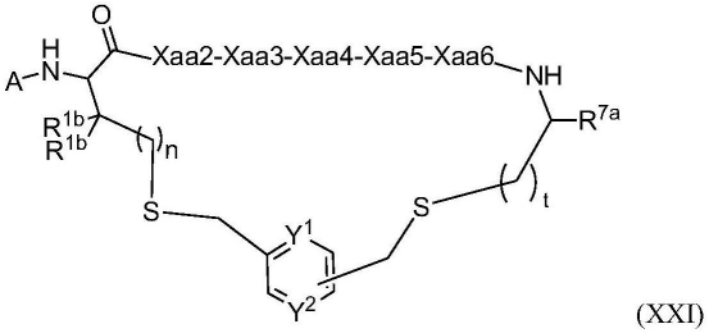
[0085] t是1或2；

[0086] Yc是式(X)的结构，

[0087] 

(X)

[0088] 其在形成两个硫醚键的情况下连接Xaa1的S原子和Xaa7的S原子，由此形成式(XXI)的环状结构，

[0089] 

(XXI)

[0090] 其中：

[0091] 式(X)中芳族基团的取代模式是邻位、间位或对位，

[0092] n＝0或1，

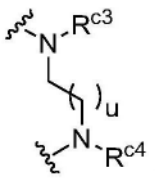
[0093] t＝1或2，

[0094] Y^1是C-H或N，

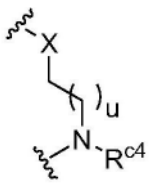
[0095] Y^2是N或C-R^{c1}，

[0096] R^{c1}是H或CH_2-R^{c2}，以及

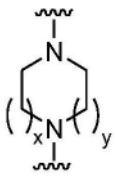
[0097] R^{c2}是式(XI)、(XII)或(XXII)的结构，

[0098] 

(XI)



(XII)



(XXII)

[0099] 其中：

[0100] R^{c3}和R^{c4}各自且独立地选自H和(C_1-C_4)烷基，以及

[0101] u＝1、2、3、4、5或6，

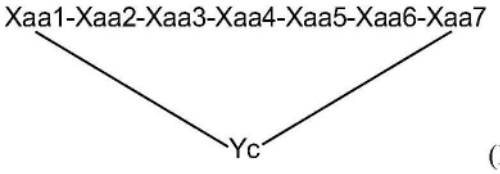
[0102] x和y各自且独立地选自1、2或3，以及

[0103] X＝O或S，

[0104] 其中在式(XI)和(XXII)中,氮原子之一连接于R^{c1}的-CH_2-,以及在式(XII)中,-X-连接于R^{c1}的-CH_2-;以及

[0105] 其中所述N末端修饰基团A是保护基Ab1或氨基酸Aaa。

[0106] 实施方案2.化合物,包含式(I)的环状肽和连接于Xaa1的N末端修饰基团A,

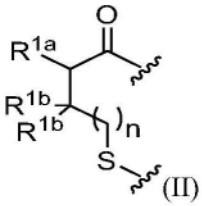
[0107] 

(I)

[0108] 其中:

[0109] 所述肽序列是从左至右以N末端至C末端的方向绘制的,

[0110] Xaa1是式(II)的氨基酸的残基,

[0111] 

(II)

[0112] 其中:

[0113] R^{1a}是-NH-,

[0114] R^{1b}是H或CH_3,

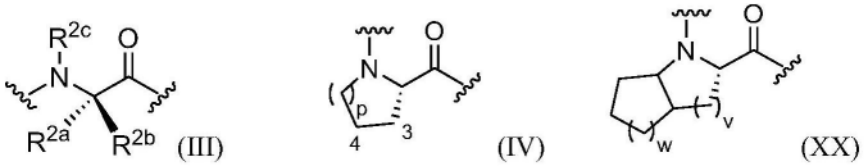
[0115] n=0或1,

[0116] 所述N末端修饰基团A共价连接于Xaa1的氮原子,

[0117] Xaa1的羰基共价连接于Xaa2的氮,

[0118] 并且Xaa1的硫原子作为硫醚共价连接于Yc;

[0119] Xaa2是式(III)、(IV)或(XX)的氨基酸的残基,

[0120] 

[0121] 其中:

[0122] R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}各自且独立地选自(C_1-C_2)烷基和H,其中所述(C_1-C_2)烷基可以由选自OH、NH_2、卤素、(C_5-C_7)环烷基的取代基取代,

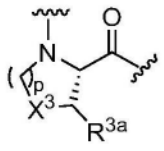
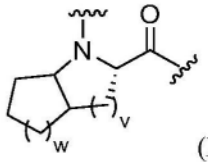
[0123] p=0、1或2

[0124] v=1或2

[0125] w=1、2或3,以及

[0126] 所述式(IV)的氨基酸在所示的环位置3和4处可以由选自甲基、OH、NH_2和F的一个或两个取代基取代;

[0127] Xaa3是式(V)或(XX)的氨基酸的残基,

[0128]  (V)  (XX)

[0129] 其中：

[0130] X^3选自CH_2、CF_2、CH-R^{3b}、S、O和NH，

[0131] p＝1或2

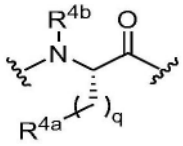
[0132] v＝1或2

[0133] w＝1、2或3，

[0134] R^{3a}是H、甲基、OH、NH_2或F，

[0135] R^{3b}是甲基、OH、NH_2或F；

[0136] Xaa4是式(VI)的氨基酸的残基，

[0137]  (VI)

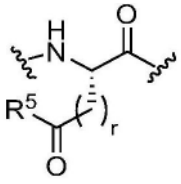
[0138] 其中：

[0139] R^{4a}选自H、OH、COOH、$CONH_2$、X^4和-NH-CO-X^4，其中X^4选自(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_6)芳基和(C_5-C_6)杂芳基，并且X^4可以由选自甲基、$CONH_2$、卤素、NH_2和OH的一个或两个取代基取代；

[0140] q＝1、2或3，其中任选地，所述1个、2个或3个CH_2基团的一个或两个氢各自且独立地由甲基、乙基、(C_5-C_6)芳基或(C_5-C_6)杂芳基取代，

[0141] R^{4b}是甲基或H；

[0142] Xaa5是结构(VII)的氨基酸的残基，

[0143]  (VII)

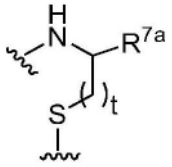
[0144] 其中：

[0145] R^5选自OH和NH_2，以及

[0146] r＝1、2或3；

[0147] Xaa6是选自芳族L-α-氨基酸和杂芳族L-α-氨基酸的氨基酸；

[0148] Xaa7是式(IX)的氨基硫醇或氨基酸的残基，

[0149]  (IX)

[0150] 其中：

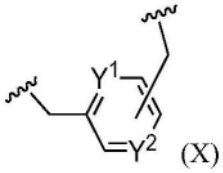
[0151] R^{7a}是-CO-XXX、-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H，其中XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽，

[0152] 其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基，

[0153] 其中所述氨基酸或所述肽任选由Z基团取代,以及

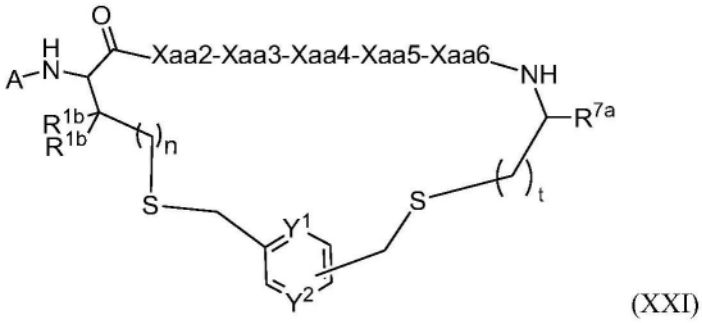
[0154] t是1或2;

[0155] Yc是式(X)的结构,

[0156] 

(X)

[0157] 其在形成两个硫醚键的情况下连接Xaa1的S原子和Xaa7的S原子,由此形成式(XXI)的环状结构,

[0158] 

(XXI)

[0159] 其中:

[0160] 式(X)中芳族基团的取代模式是邻位、间位或对位,

[0161] n=0或1,

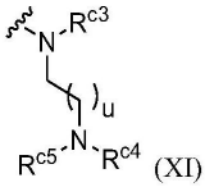
[0162] t=1或2,

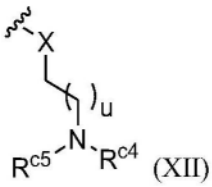
[0163] Y^1是C-H或N,

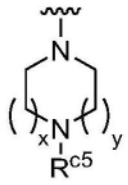
[0164] Y^2是N或C-R^{c1},

[0165] R^{c1}是H或CH_2-R^{c2},以及

[0166] R^{c2}是式(XI)、(XII)或(XXII)的结构,

[0167] 

(XI)


(XII)


(XXII)

[0168] 其中:

[0169] R^{c3}和R^{c4}各自且独立地选自H和(C_1-C_4)烷基,

[0170] R^{c5}是H或Z基团,以及

[0171] u=1、2、3、4、5或6,

[0172] x和y各自且独立地是1、2或3,以及

[0173] X=O或S,

[0174] 其中在式(XI)和(XXII)中,氮原子之一连接于R^{c1}的-CH_2-,以及在式(XII)中,-X-连接于R^{c1}的-CH_2-;

[0175] 以及

[0176] 其中所述N末端修饰基团A是保护基Ab1或氨基酸Aaa,其中所述氨基酸Aaa可任选由Z基团取代;以及

[0177] 其中每个Z基团包含螯合剂及任选存在的接头。

[0178] 实施方案3.根据实施方案2的化合物,其中

[0179] R^{c5}是包含螯合剂及任选存在的接头的Z基团,

[0180] R^{7a}是-CO-XXX、-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H,其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基,XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,其中所述氨基酸或所述肽不由包含螯合剂及任选存在的接头的Z基团取代;以及

[0181] 如果所述N末端修饰基团A是氨基酸Aaa,则所述氨基酸Aaa不由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代,

[0182] 优选所述化合物仅包含一个Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0183] 实施方案4.根据实施方案2和3中任一项的化合物,其中:

[0184] R^{7a}不同于-CO-XXX,其中XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,以及

[0185] 如果所述N末端修饰基团A是氨基酸Aaa,则所述氨基酸Aaa不由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代。

[0186] 实施方案5.根据实施方案2的化合物,其中:

[0187] R^{7a}是-CO-XXX,其中XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,其中所述氨基酸或所述肽由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代,

[0188] R^{c1}或R^{c5}是H,以及

[0189] 如果所述N末端修饰基团A是氨基酸Aaa,则所述氨基酸Aaa不由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代,

[0190] 优选所述化合物仅包含一个Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0191] 实施方案6.根据实施方案2的化合物,其中:

[0192] 所述N末端修饰基团A是由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代的氨基酸Aaa,

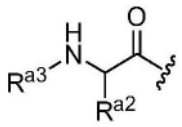
[0193] R^{c1}或R^{c5}是H,以及

[0194] R^{7a}是-CO-XXX-COOH、-$CONH_2$、-CH_2-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H,其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基,XXX是与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽,其中所述氨基酸或所述肽不由包含螯合剂和任选存在的接头的Z基团取代,

[0195] 优选所述化合物仅包含一个Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0196] 实施方案7.根据实施方案6的化合物,其中R^{7a}不同于-CO-XXX,其中XXX是其与羰基碳原子形成酰胺键的氨基酸或肽。

[0197] 实施方案8.根据实施方案2、6和7中任一项的化合物,其中所述氨基酸Aaa是D-氨基酸残基或L-氨基酸残基,其各自具有结构(XIV):

[0198] 
(XIV)

[0199] 其中:

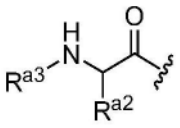
[0200] R^{a2}选自(C_1-C_6)烷基、修饰的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)烷基、修饰的(C_1-C_3)、(C_3-C_8)碳环、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环,其中在修饰的(C_1-C_6)烷基中,1个$-CH_2-$基团由-S-或-O-替代,以及在修饰的(C_1-C_3)烷基中,1个H由OH、F或COOH取代,或两个H由F取代,以及其中R^{a3}是Z基团。

[0201] 实施方案9.根据实施方案1、2、3、4和5中任一项的化合物,其中所述保护基Ab1选自$R^{a1}-C(O)-$、$R^{a1}-S(O_2)-$、$R^{a1}-NH-C(O)-$和$R^{a1}-O-C(O)-$;其中R^{a1}是任选由至多两个取代基取代的(C_1-C_8)烷基,所述取代基各自且独立地选自OH、F、COOH、(C_3-C_8)环烷基、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环,以及其中在(C_1-C_8)烷基中,1个$-CH_2-$基团任选由-S-或-O-替代。

[0202] 实施方案10.根据实施方案9的化合物,其中所述保护基Ab1是$R^{a1}-C(O)-$或$R^{a1}-S(O_2)-$,并且R^{a1}是(C_1-C_6)烷基,其中任选地,1个$-CH_2-$基团由-S-或-O-替代。

[0203] 实施方案11.根据实施方案10的化合物,其中所述保护基Ab1是已酰基或戊基磺酰基,优选保护基Ab1是已酰基。

[0204] 实施方案12.根据实施方案1、2、3、4和5中任一项的化合物,其中所述氨基酸Aaa是D-氨基酸残基或L-氨基酸残基,其各自具有结构(XIV):

[0205] 
(XIV)

[0206] 其中:

[0207] R^{a2}选自(C_1-C_6)烷基、修饰的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)烷基、修饰的(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_8)碳环、芳基、杂芳基和(C_3-C_8)杂环,其中在修饰的(C_1-C_6)烷基中,1个$-CH_2-$基团由-S-或-O-替代,以及在修饰的(C_1-C_3)烷基中,1个H由OH、F或COOH取代,或者两个H由F取代,

[0208] 其中R^{a3}优选是H或乙酰基。

[0209] 实施方案13.根据实施方案12的化合物,其中R^{a2}是C_{1-6}烷基,并且所述$C_{1-}C_6$的1个$-CH_2-$基团由-S-替代。

[0210] 实施方案14.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12和13、优选12至13中任一项的化合物,其中Aaa选自Nle、nle、Met和met,以及它们的衍生物的氨基酸残基。

[0211] 实施方案15.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14中任一项的化合物,其中Xaa1是选自cys、hcy和pen的D-氨基酸残基,或Xaa1是选自Cys、Hcy和Pen的L-氨基酸残基。

[0212] 实施方案16.根据实施方案15的化合物,其中Xaa1是Cys。

[0213] 实施方案17.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15和16中任一项的化合物,其中Xaa2是选自Pro、Gly、Nmg以及它们的衍生物的氨基酸残基。

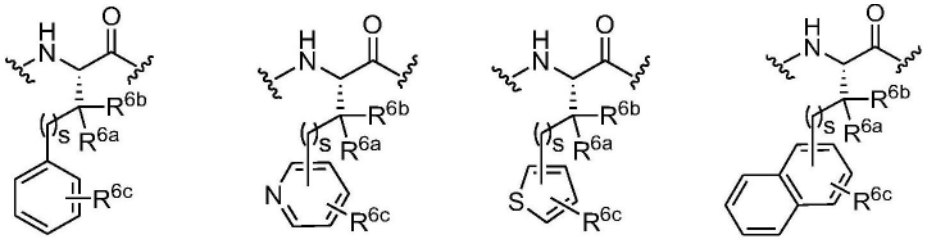
[0214] 实施方案18.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16和17中任一项的化合物,其中Xaa3是选自Pro、Hyp、Tfp、Cfp、Dmp、Aze和Pip以及它们的衍生物的氨基酸残基。

[0215] 实施方案19.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17和18中任一项的化合物,其中Xaa4是选自Thr、Hse、Asn、Gln和Ser以及它们的衍生物的氨基酸残基。

[0216] 实施方案20.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18和

19中任一项的化合物,其中Xaa5是选自Gln和Glu以及它们的衍生物的氨基酸残基。

[0217] 实施方案21.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20中任一项的化合物,其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基:

[0218] 

(VIIIa) (VIIIb) (VIIIc) (VIIId)

[0219] 其中:

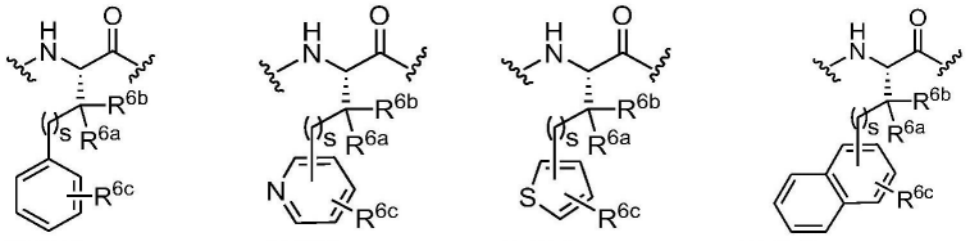
[0220] R^{6a}和R^{6b}各自且独立地选自H、甲基、乙基、丙基和异丙基,

[0221] R^{6c}表示0至3个取代基,每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和C_1-C_4烷基,

[0222] R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基,以及

[0223] s是0或1。

[0224] 实施方案22.根据实施方案21的化合物,其中Xaa6是式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)和(VIIId)中任一个的氨基酸残基:

[0225] 

(VIIIa) (VIIIb) (VIIIc) (VIIId)

[0226] 其中:

[0227] R^{6a}和R^{6b}各自是H,

[0228] R^{6c}表示0至2个取代基,每个此类取代基各自且独立地选自Cl、F、Br、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{6d}和甲基,

[0229] R^{6d}选自甲基、乙基、丙基和异丙基,以及

[0230] s是0。

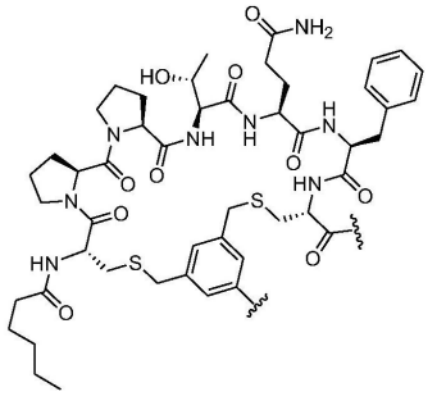
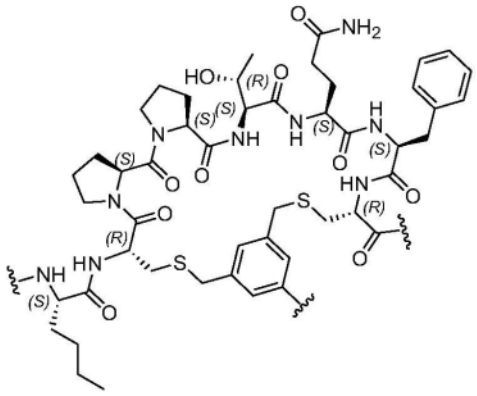
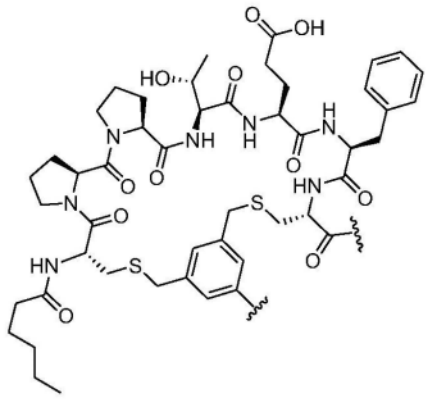
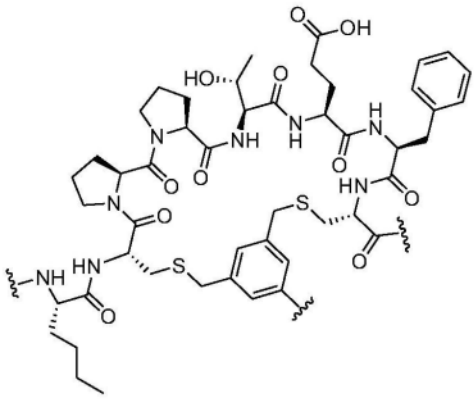
[0231] 实施方案23.根据实施方案21至22中任一项的化合物,其中Xaa6是选自Phe、Ocf、Ppa、Thi、1Ni、Otf和Mpa以及它们的衍生物的氨基酸残基。

[0232] 实施方案24.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22和23中任一项的化合物,其中Xaa7是选自Cys、Cysol、AET、Hcy、cys和hcy的氨基硫醇残基。

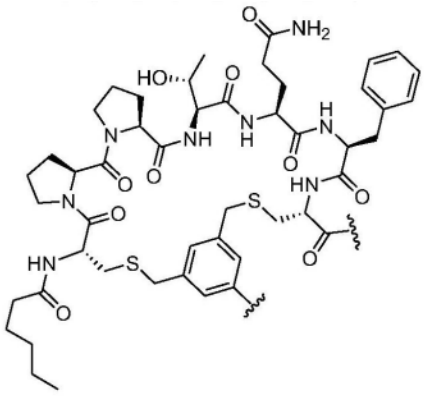
[0233] 实施方案25.根据实施方案24的化合物,其中Xaa7是选自Cys、Cysol和AET的氨基硫醇残基。

[0234] 实施方案26.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25中任一项的化合物,其中所述化合物是式(LI)、(LII)、(LIII)或

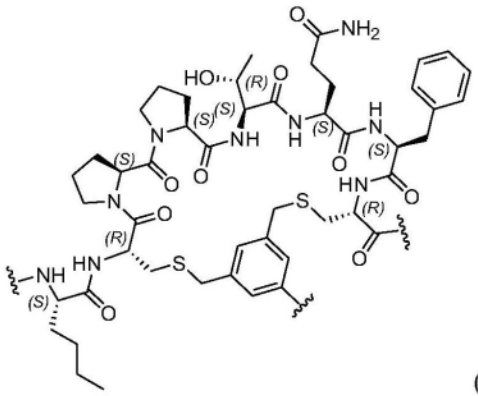
(LIV)的化合物：

[0235] 
(LI)，

(LII)，

(LIII)和

(LIV)。

[0236] 实施方案27.根据权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25，优选根据权利要求2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25中任一项的化合物，其中所述化合物包含式(LI)、(LII)、(LIII)或(LIV)的结构：

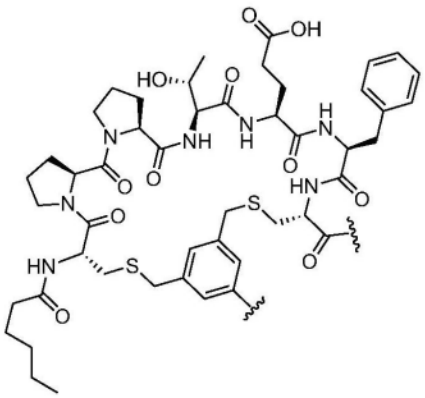


(LI),

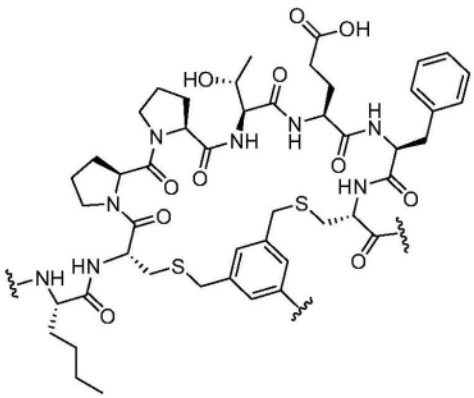


(LII),

[0237]



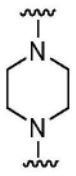
(LIII)和



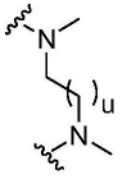
(LIV)。

[0238] 实施方案28.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26和27中任一项的化合物,其中R^{c2}是式(XXIIa)、(XIb)和(XIIa)中任一个的结构:

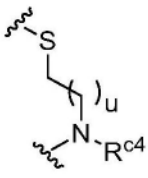
[0239]



(XXIIa)



(XIb)



(XIIa)

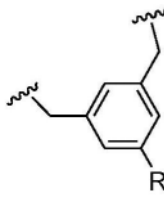
[0240] 其中R^{c4}是H或甲基,以及

[0241] u=1、2、3、4或5,

[0242] 在式(XIb)和(XXIIa)中,任一氮原子连接于R^{c1}的-CH_2-,以及在式(XIIa)中,-S-连接于R^{c1}的-CH_2-。

[0243] 实施方案29.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27和28中任一项的化合物,其中Yc是式(XIII)的结构:

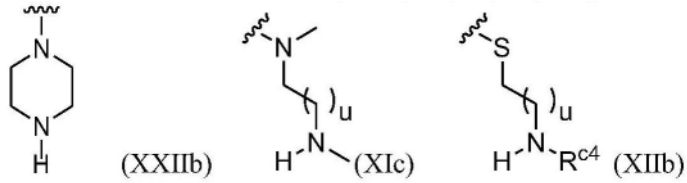
[0244]



(XIII)

[0245] 实施方案30.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28和29中任一项的化合物,其中Yc包含NH基团,优选反应性NH基团,其中所述NH基团使得部分(moiety)与Yc缀合,优选地,所述NH基团由结构R^{c2}提供,

其中R^{c2}是选自式(XXIb)、(XIc)和(XIIb)中任一个的结构：

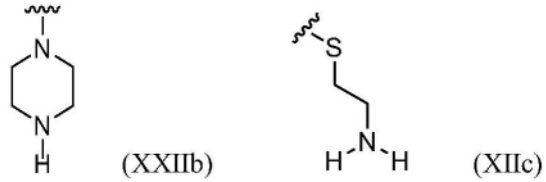
[0246] 

(XXIIb) (XIc) (XIIb)

[0247] 其中R^{c4}是H或甲基,以及

[0248] u＝1、2、3、4或5。

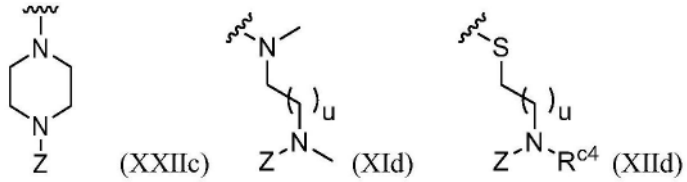
[0249] 实施方案31.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30的化合物,其中结构R^{c2}具有式(XXIIb)或(XIIc)：

[0250] 

(XXIIb) (XIIc)

[0251] 实施方案32.根据实施方案30至31中任一项的化合物,其中所述化合物包含Z基团,其中所述Z基团共价连接于Yc,优选共价连接于式(X)的结构,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0252] 实施方案33.根据实施方案32的化合物,其中所述Z基团共价连接于R^{c2},形成式(XXIIc)、(XId)和(XIId)中任一个的结构：

[0253] 

(XXIIc) (XId) (XIId)

[0254] 其中R^{c4}是H或甲基,以及

[0255] u＝1、2、3、4或5。

[0256] 实施方案34.根据实施方案32至33中任一项的化合物,其中所述Z基团包含接头,其中所述接头将所述螯合剂共价连接于Yc,优选共价连接于R^{c2}。

[0257] 实施方案35.根据实施方案34的化合物,其中Yc和所述接头之间的共价键、优选R^{c2}和所述接头之间的共价键是酰胺。

[0258] 实施方案36.根据实施方案34至35中任一项的化合物,其中所述螯合剂与所述接头共价连接,其中所述共价键选自酰胺键、脲键、氨基甲酸酯键、酯键、醚键、硫醚键、磺酰胺、三唑和二硫键。

[0259] 实施方案37.根据实施方案32、33、34、35和36中任一项的化合物,优选权利要求34、35和36中任一项的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸,最优选Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12。

[0260] 实施方案38.根据实施方案32至33中任一项的化合物,其中螯合剂与Yc共价连接,优选与R^{c2}共价连接。

[0261] 实施方案39.根据实施方案38的化合物,其中所述螯合剂与Yc直接连接。

[0262] 实施方案40.根据实施方案38至39中任一项的化合物,其中所述Z基团没有任何接

头。

[0263] 实施方案41.根据实施方案38、39和40中任一项的化合物,其中Yc与所述螯合剂之间的共价键、优选R^{c2}与所述螯合剂之间的共价键是酰胺。

[0264] 实施方案42.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40和41中任一项的化合物,优选实施方案32、33、34、35、36、37、38、39、40和41中任一项的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,以及最优选DOTA、DOTAGA、NOTA和NODAGA。

[0265] 实施方案43.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41和42中任一项的化合物,优选根据权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41和42中任一项的化合物,其中所述N末端修饰基团A是所述氨基酸Aaa,以及其中所述化合物包含与所述氨基酸Aaa共价连接的Z基团,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0266] 实施方案44.根据实施方案43的化合物,其中所述Z基团包含接头,其中所述接头将所述螯合剂与所述氨基酸Aaa、优选与所述氨基酸Aaa的α-氮共价连接。

[0267] 实施方案45.根据实施方案44的化合物,其中所述接头与所述氨基酸Aaa的所述α-氮之间的共价键是酰胺。

[0268] 实施方案46.根据实施方案44-45中任一项的化合物,其中所述螯合剂与所述接头共价连接,其中所述共价键选自酰胺键、脲键、氨基甲酸酯键、酯键、醚键、硫醚键、磺酰胺、三唑和二硫键。

[0269] 实施方案47.根据实施方案43、44、45和46中任一项的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸,最优选Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12,优选所述接头氨基酸选自Ttds、O2Oc和PEG6。

[0270] 实施方案48.根据实施方案43、44、45、46和47中任一项的化合物,其中所述螯合剂与所述氨基酸Aaa共价连接。

[0271] 实施方案49.根据实施方案48的化合物,其中所述螯合剂与所述氨基酸Aaa直接连接。

[0272] 实施方案50.根据实施方案48至49中任一项的化合物,其中所述Z基团没有任何接头。

[0273] 实施方案51.根据实施方案48、49和50中任一项的化合物,其中所述氨基酸Aaa与所述螯合剂之间的共价键是酰胺。

[0274] 实施方案52.根据实施方案43、44、45、46、47、48、49、50和51中任一项的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、

HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,以及最优选DOTA、DOTAGA、NOTA和NODAGA。

[0275] 实施方案53.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51和52中任一项的化合物,优选根据权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41和42中任一项的化合物,其中氨基酸或肽连接于Xaa7,其中该肽的大多数氨基酸是荷电或极性的,而且所述肽的净电荷是-2、-1、0、+1或+2。

[0276] 实施方案54.根据实施方案53的化合物,其中所述肽选自式(XXXa至XXXf)的肽:

[0277] Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16 (XXXa)

[0278] Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15 (XXXb)

[0279] Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14 (XXXc)

[0280] Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13 (XXXd)

[0281] Xaa10-Xaa11-Xaa12 (XXXe)

[0282] Xaa10-Xaa11 (XXXf)

[0283] 其中:

[0284] Xaa10是Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf、Lys、Ttds或Bhk,

[0285] Xaa11是His、his、Lys、Ttds、Arg、Ape或Ala,

[0286] Xaa12是Phe、Nmf、Tic、Aic、Ppa、Mpa、Amf、Nmf、phe、Lys、Ape、Ttds和Ppa,

[0287] Xaa13是Arg、Lys、Ape、Ttds或arg,

[0288] Xaa14是Asp、Ala、asp、Lys、Ape或Ttds,

[0289] Xaa15是Ttds、Ape或Lys,以及

[0290] Xaa16是Lys或Ape,

[0291] 其中,任选地,

[0292] Xaa11和Xaa12一起形成选自Gab、Pamb、Cmp、Pamb、Mamb的单一氨基酸,以及任选地

[0293] Xaa10、Xaa11和Xaa12一起形成选自Gab、Pamb、Cmp、Pamb和Mamb的单一氨基酸,

[0294] 条件是在所述式(XXXa至XXXf)的肽中,如果存在Ape的话,其是C末端构件。

[0295] 实施方案55.根据实施方案53至54中任一项的化合物,其中连接于Xaa7的氨基酸是权利要求46的Xaa10,优选连接于Xaa7的氨基酸是Asp、asp、Bal、Gly、Gab、Ser、Nmg、Bhf、Lys、Ape、Ttds或Bhk。

[0296] 实施方案56.根据实施方案53至55中任一项的化合物,其中Z基团共价连接于所述肽,优选共价连接于所述肽的C-末端氨基酸,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0297] 实施方案57.根据实施方案56的化合物,其中所述Z基团共价连接于所述肽的C-末端氨基酸,优选共价连接于式(XXXa)、(XXXb)、(XXXc)、(XXXd)、(XXXe)和(XXXf)的肽中任一个的C-末端氨基酸。

[0298] 实施方案58.根据实施方案53、54和55中任一项的化合物,其中Z基团与连接于Xaa7的氨基酸共价连接,其中所述Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。

[0299] 实施方案59.根据实施方案53、54、55、56、57和58中任一项的化合物,其中所述Z基团包含接头,其中所述接头将所述螯合剂与连接于Xaa7的氨基酸共价连接,优选在没有肽

连接于Xaa7的情况中,或者所述接头将所述螯合剂与所述肽的C末端氨基酸共价连接,优选与式(LI)、(LII)、(LIII)和(LIV)的肽中任一个的C末端氨基酸共价连接。

[0300] 实施方案60.根据实施方案59的化合物,其中所述共价键是酰胺键。

[0301] 实施方案61.根据实施方案59至60中任一项的化合物,其中所述螯合剂共价连接于所述接头,其中所述共价键选自酰胺键、脲键、氨基甲酸酯键、酯键、醚键、硫醚键、磺酰胺、三唑和二硫键。

[0302] 实施方案62.根据实施方案59、60和61中任一项的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、PEG12及其他PEG-氨基酸。

[0303] 实施方案63.根据实施方案62的化合物,其中所述接头选自Ttds、O2Oc、Apac、4Amc、PEG6和PEG12。

[0304] 实施方案64.根据实施方案56、57和58中任一项的化合物,其中所述螯合剂与连接于Xaa7的氨基酸共价连接,或者所述螯合剂与所述肽的C末端氨基酸共价连接,优选与式(LI)、(LII)、(LIII)和(LIV)的肽中任一个的C末端氨基酸共价连接。

[0305] 实施方案65.根据实施方案64的化合物,其中所述螯合剂与连接于Xaa7的氨基酸直接连接,或者与所述肽的C末端氨基酸直接连接,优选与式(LI)、(LII)、(LIII)和(LIV)的肽中任一个的C末端氨基酸直接连接。

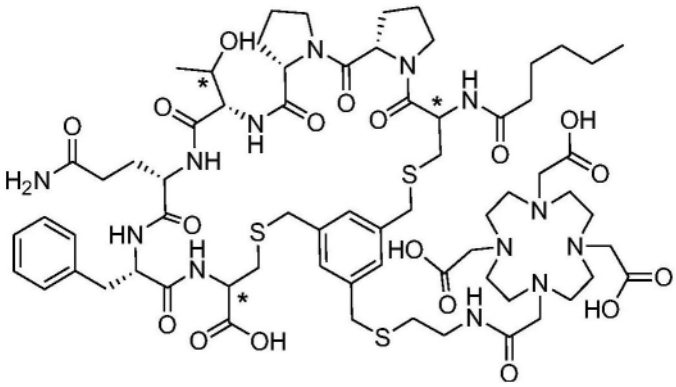
[0306] 实施方案66.根据实施方案64至65中任一项的化合物,其中所述Z基团没有任何接头。

[0307] 实施方案67.根据实施方案64、65和66中任一项的化合物,其中所述螯合剂与连接于Xaa7的氨基酸之间的共价键,以及所述螯合剂与所述肽的C末端氨基酸、优选式(LI)、(LII)、(LIII)和(LIV)的肽中任一个的C末端氨基酸之间的共价键是酰胺键。

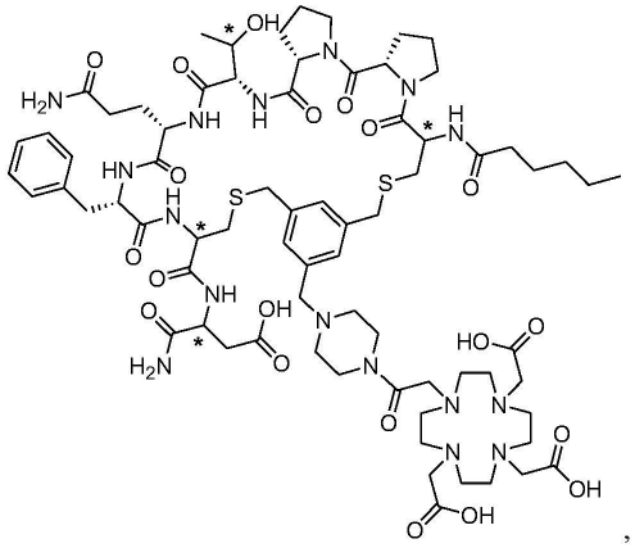
[0308] 实施方案68.根据实施方案56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66和67中任一项的化合物,其中所述螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic、$^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂,更优选DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4,以及最优选DOTA、DOTAGA、NOTA和NODAGA。

[0309] 实施方案69.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67和68中任一项的化合物,其中所述化合物选自:

[0310] 下式的非对映异构体:

[0311] 

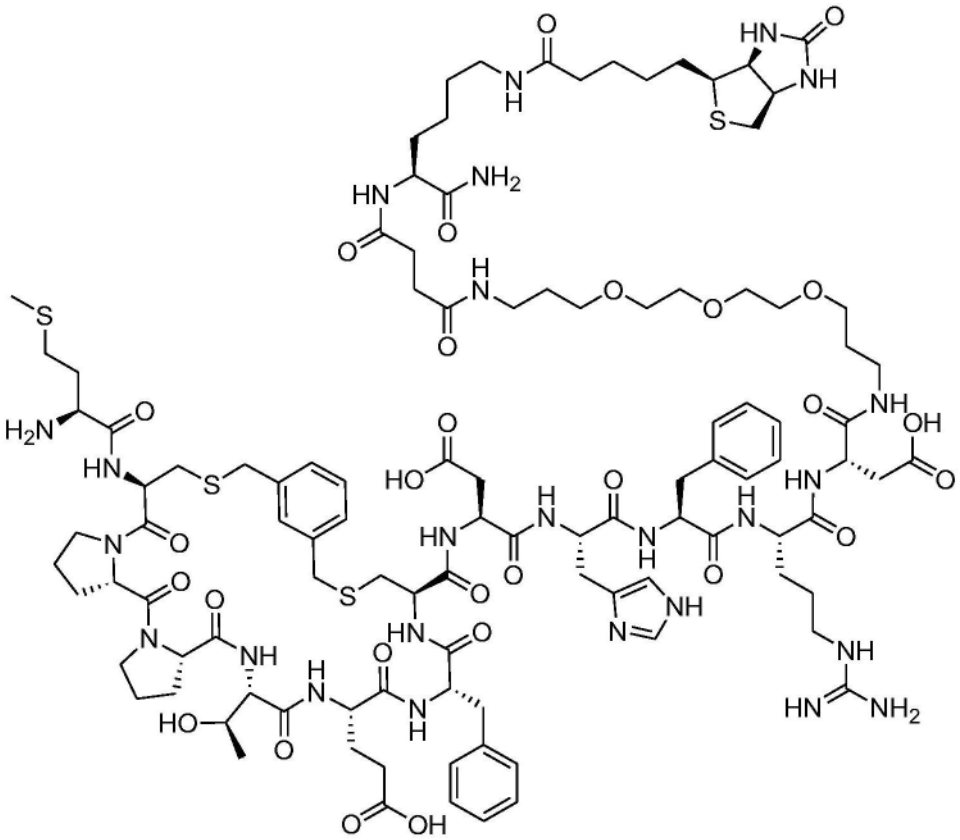
[0312] 以及下式的非对映异构体：

[0313] 

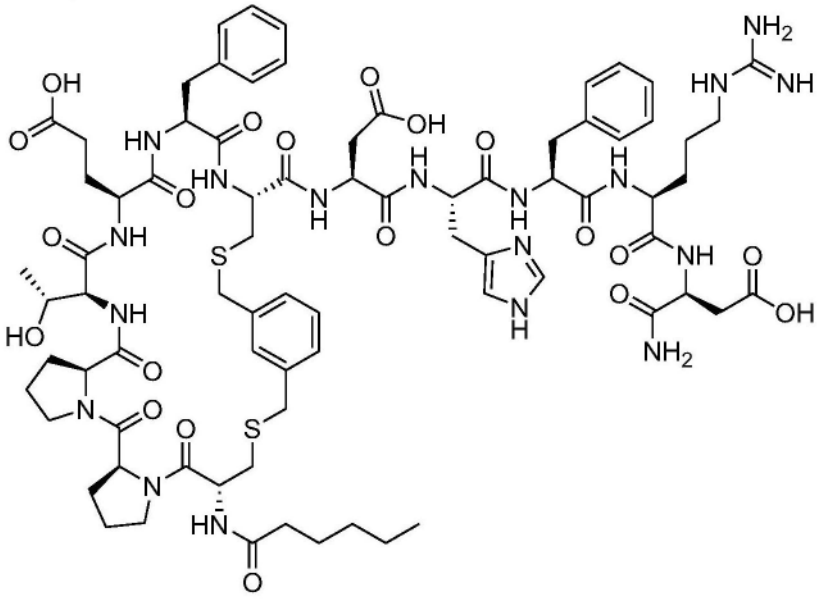
[0314] 其中立体化学未指明的立体中心(以星号*标示)彼此各自且独立地是R-或S-构型的。

[0315] 实施方案70.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68和69中任一项的化合物,其中所述化合物选自：

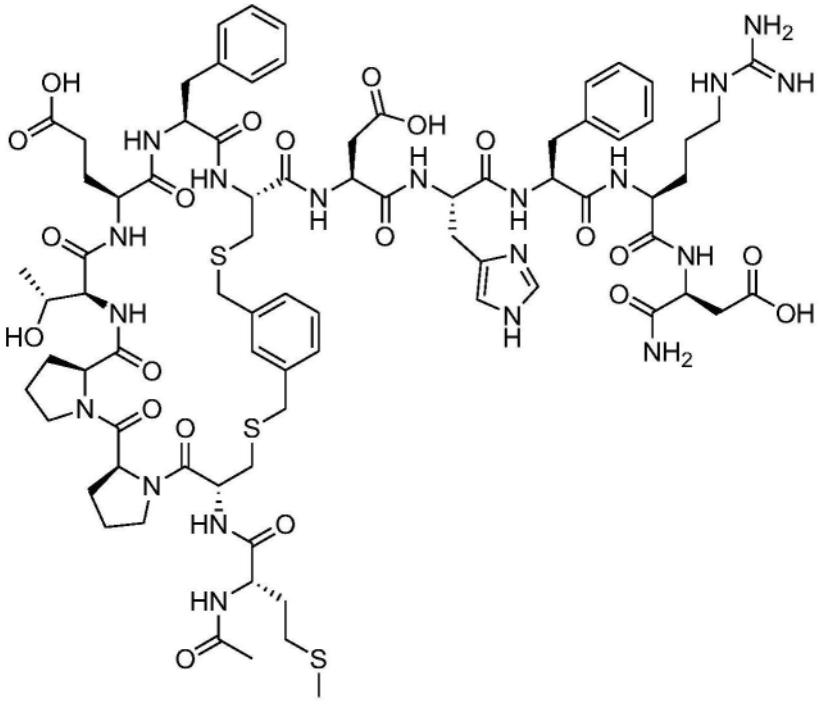
[0316] 下式的化合物H-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(Bio)-NH2(3BP-2881)

[0317] 

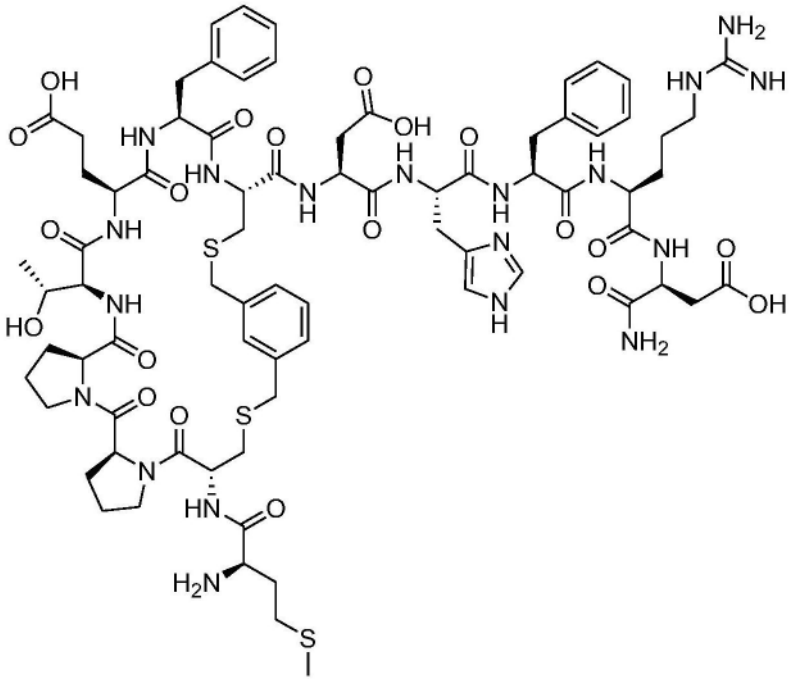
[0318] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-2974)

[0319] 

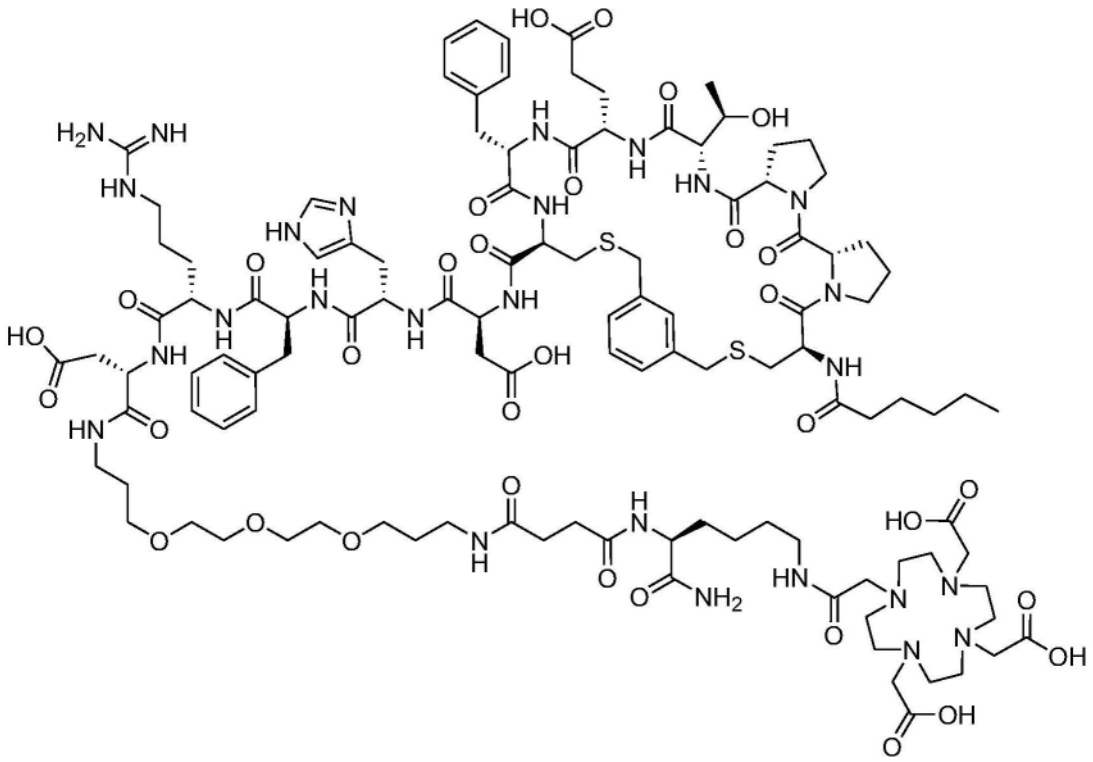
[0320] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-2975)

[0321] 

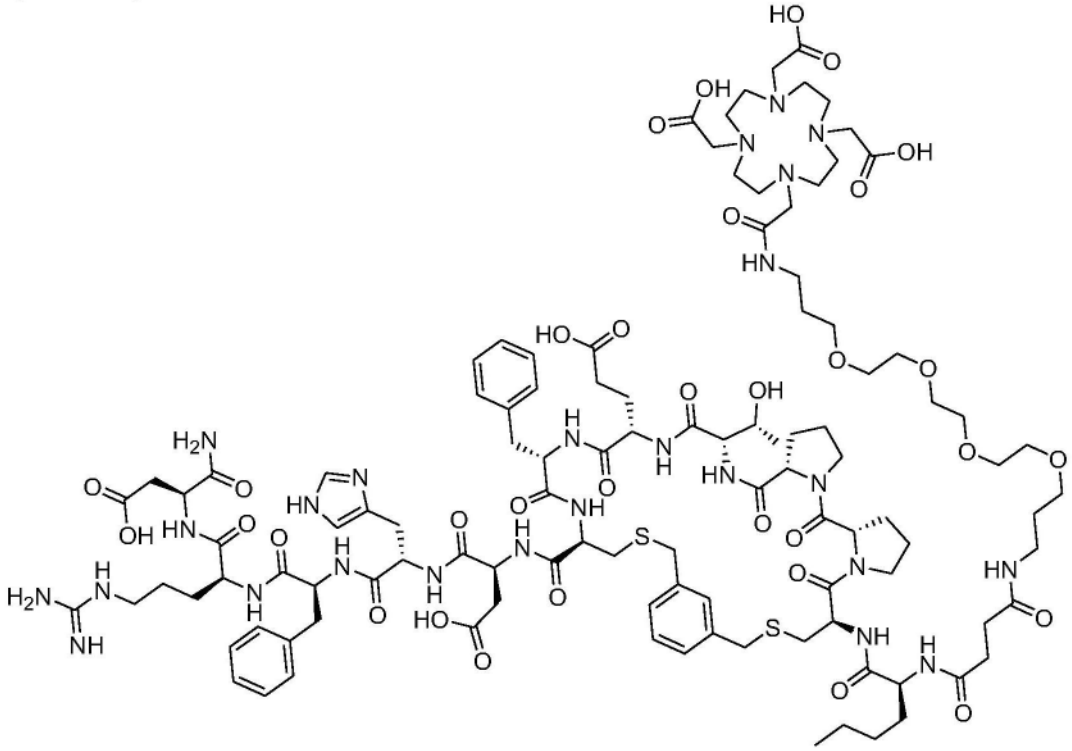
[0322] 下式的化合物H-met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-2976)

[0323] 

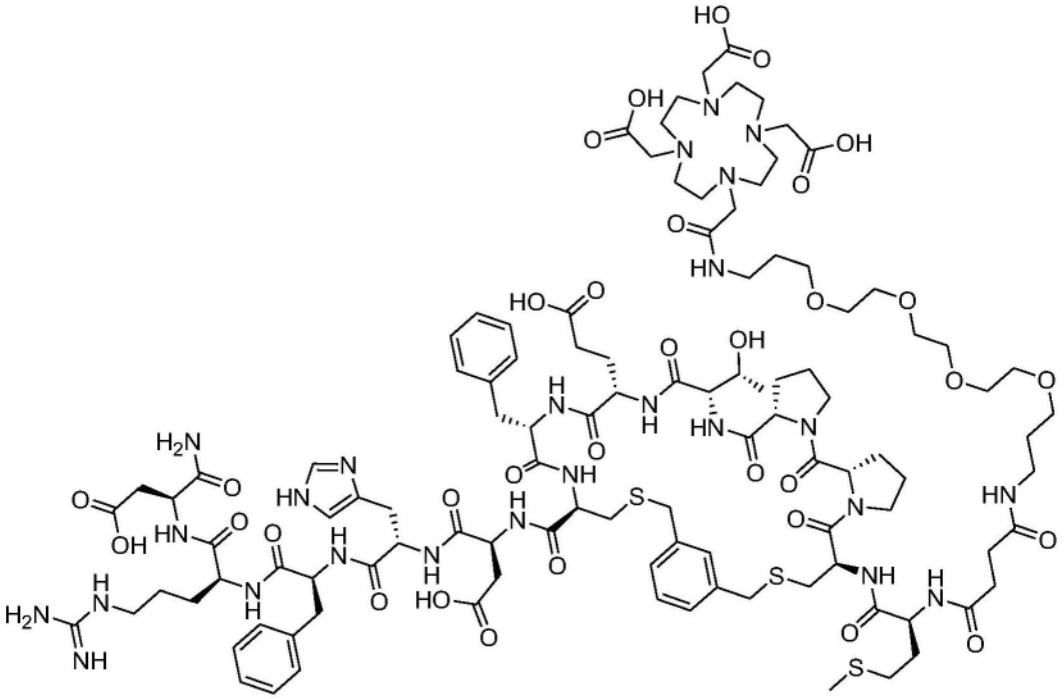
[0324] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-3105)

[0325] 

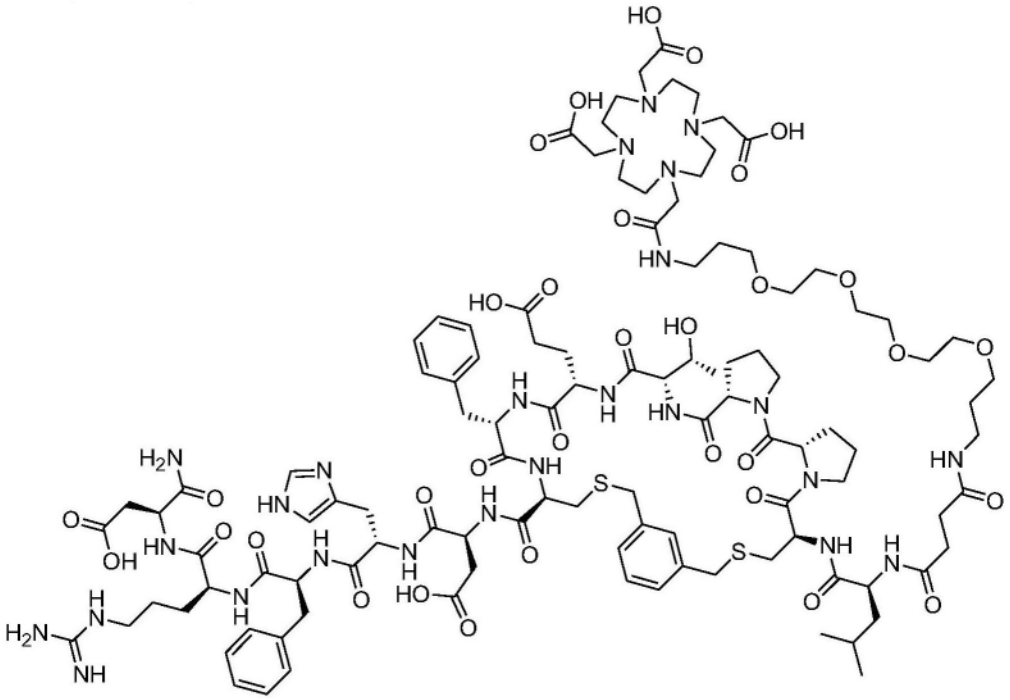
[0326] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3168)

[0327] 

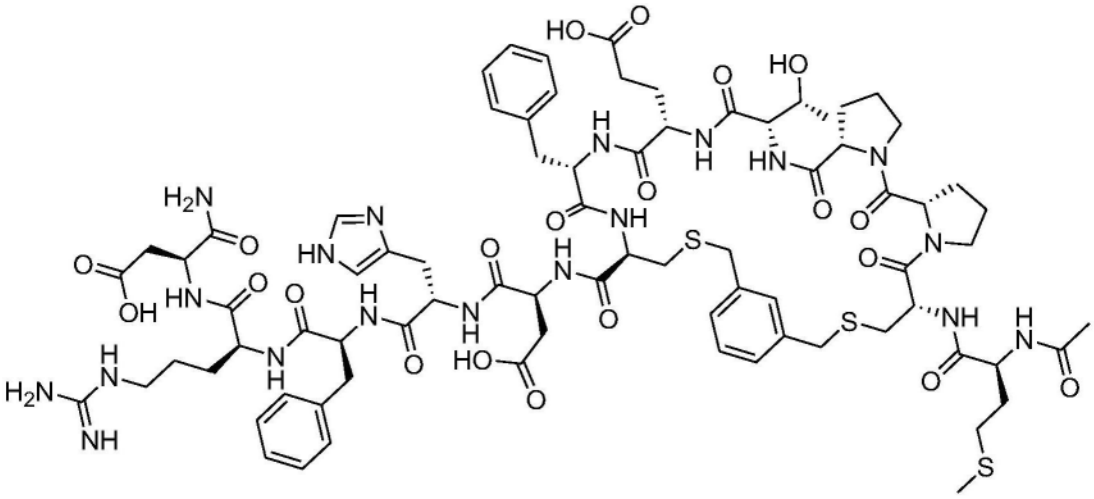
[0328] 下式的化合物DOTA-Ttds-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3169)

[0329] 

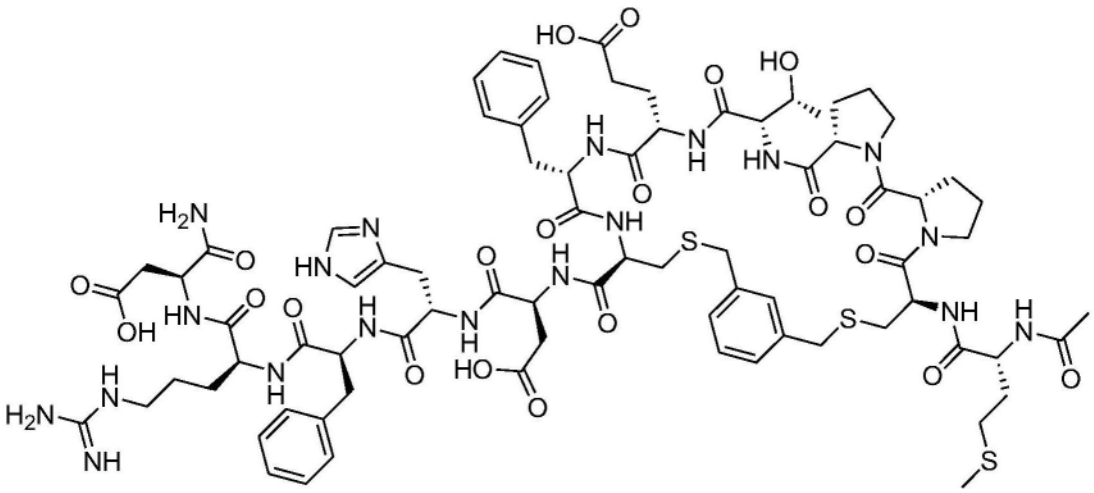
[0330] 下式的化合物DOTA-Ttds-Leu-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3172)

[0331] 

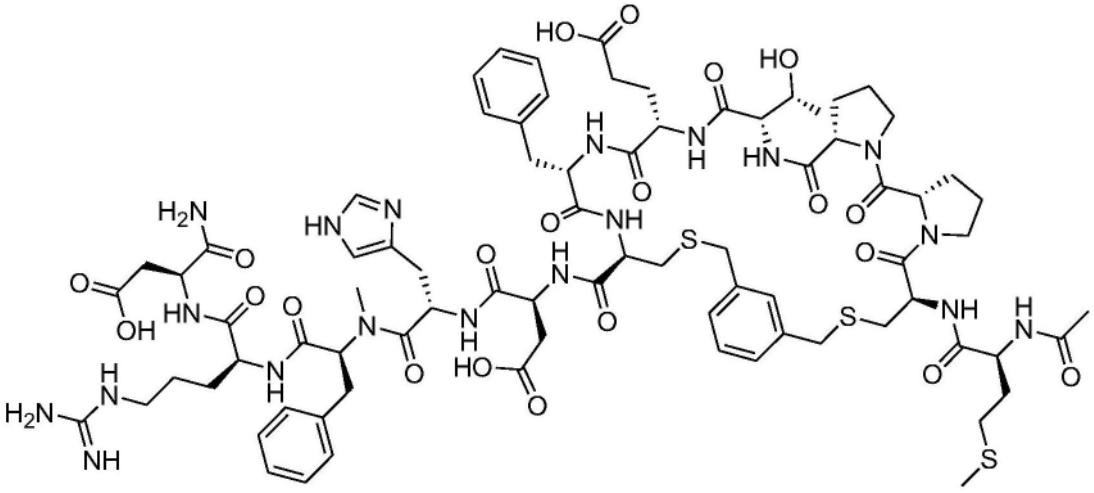
[0332] 下式的化合物Ac-Met-[cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3175)

[0333] 

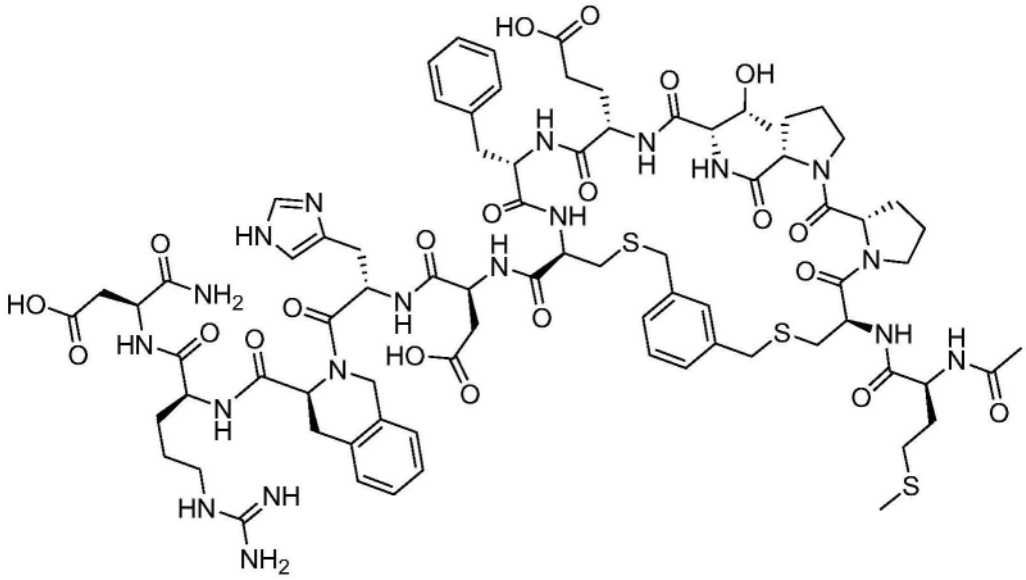
[0334] 下式的化合物Ac-met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3187)

[0335] 

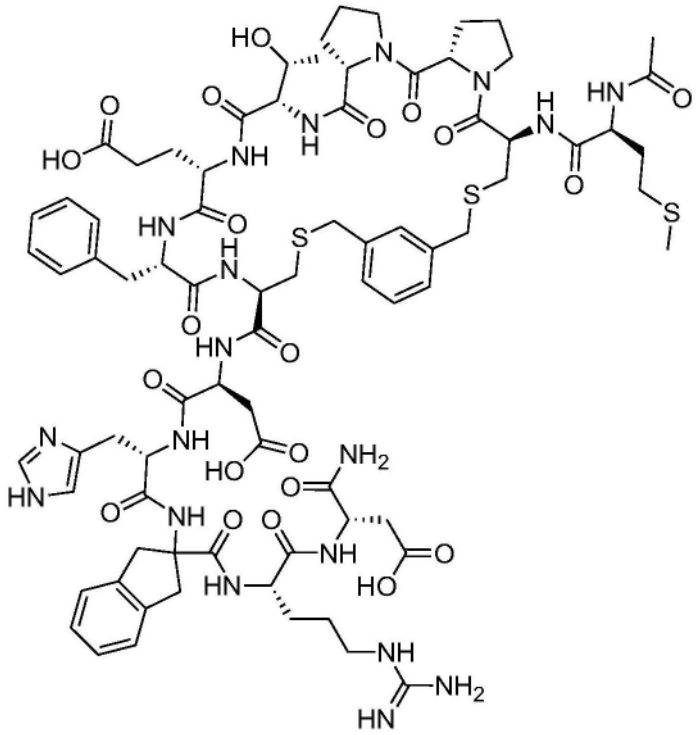
[0336] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH2(3BP-3188)

[0337] 

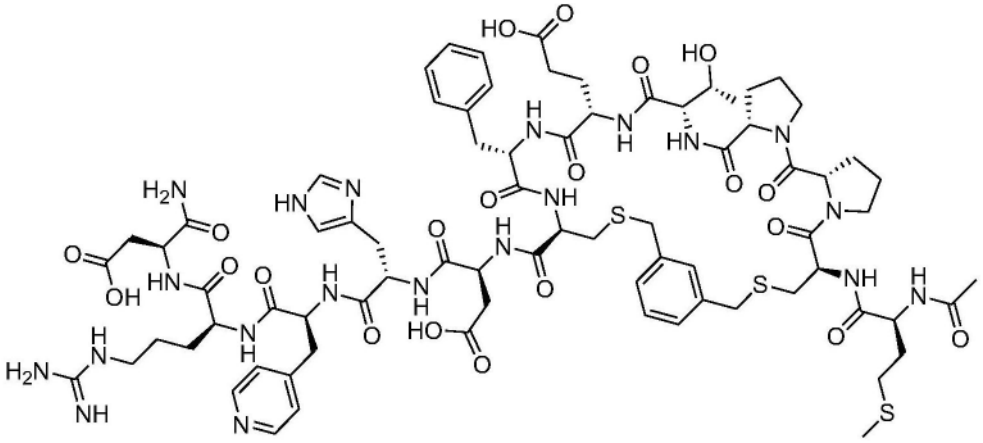
[0338] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Tic-Arg-Asp-NH2(3BP-3189)

[0339] 

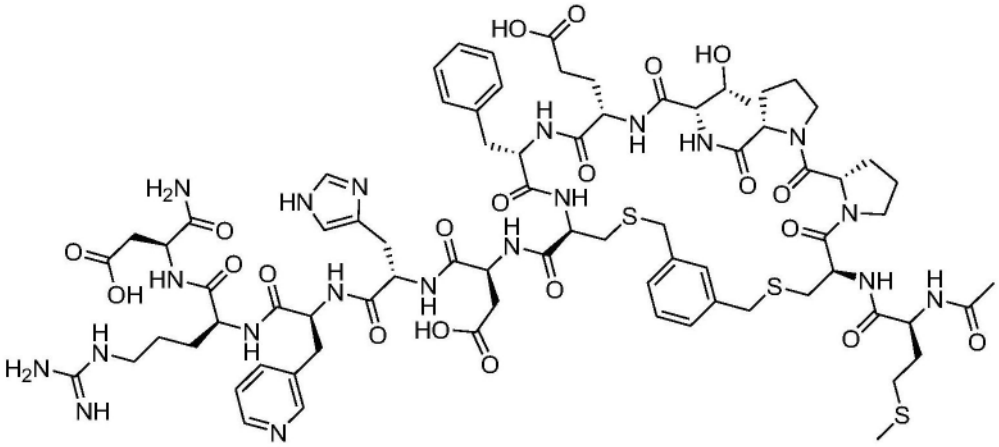
[0340] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Aic-Arg-Asp-NH2(3BP-3190)

[0341] 

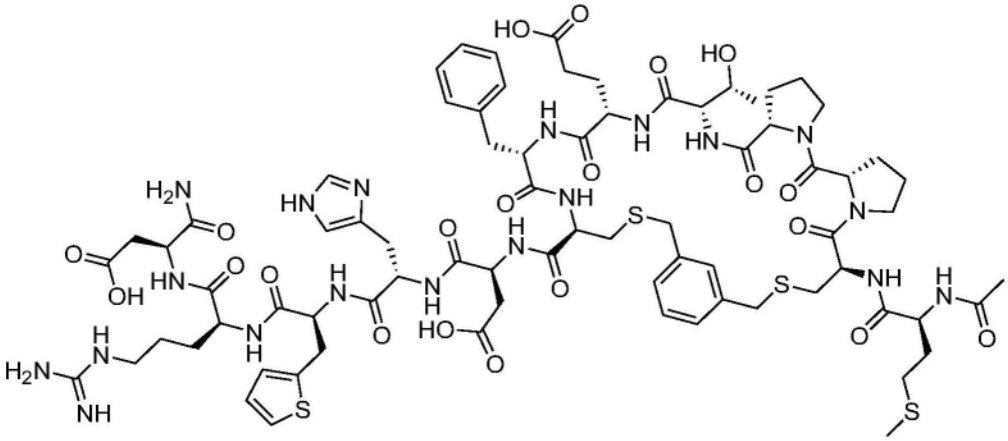
[0342] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-Arg-Asp-NH2(3BP-3191)

[0343] 

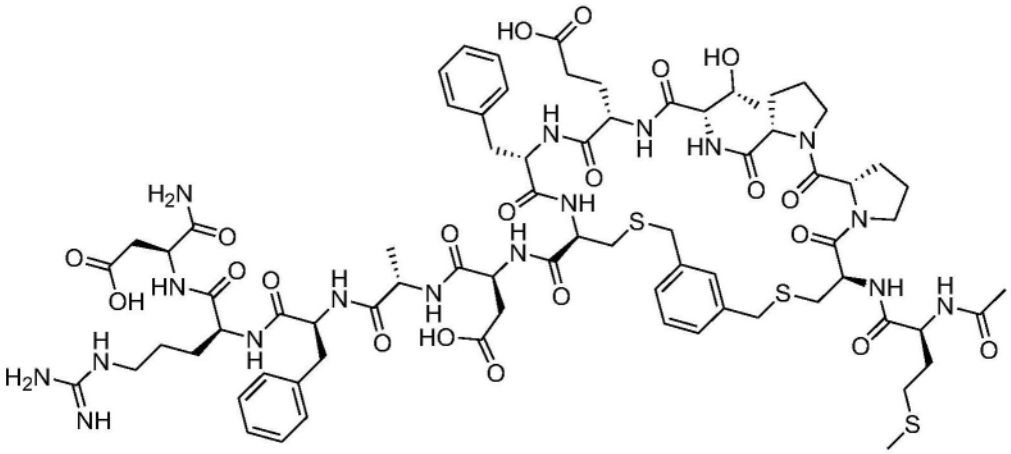
[0344] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Mpa-Arg-Asp-NH2(3BP-3192)

[0345] 

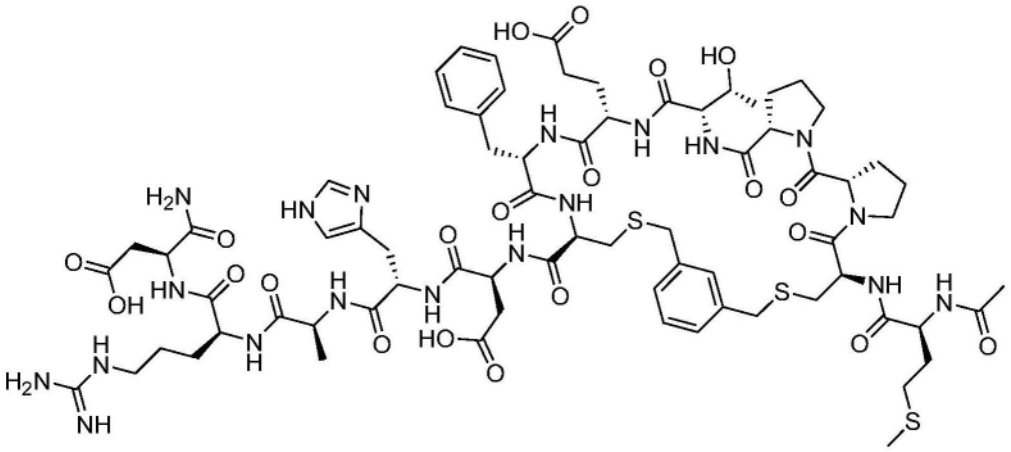
[0346] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Thi-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3193)

[0347] 

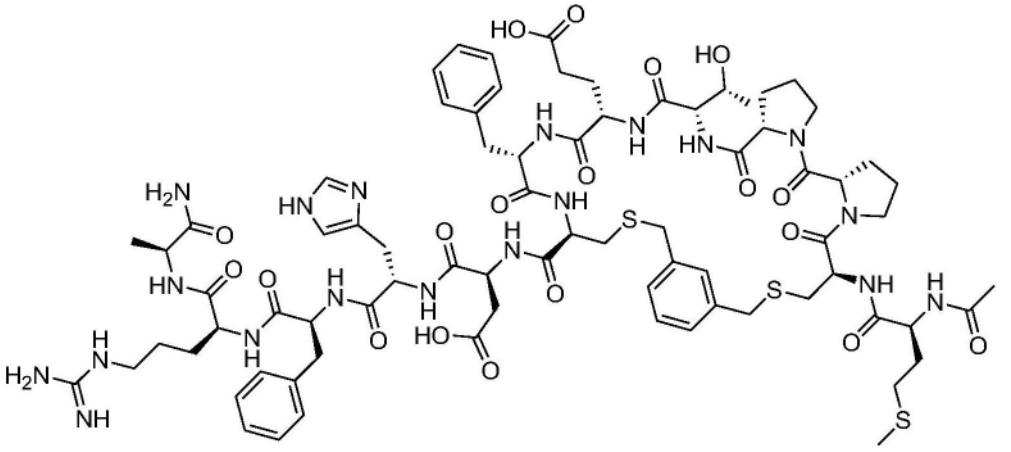
[0348] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Ala-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3195)

[0349] 

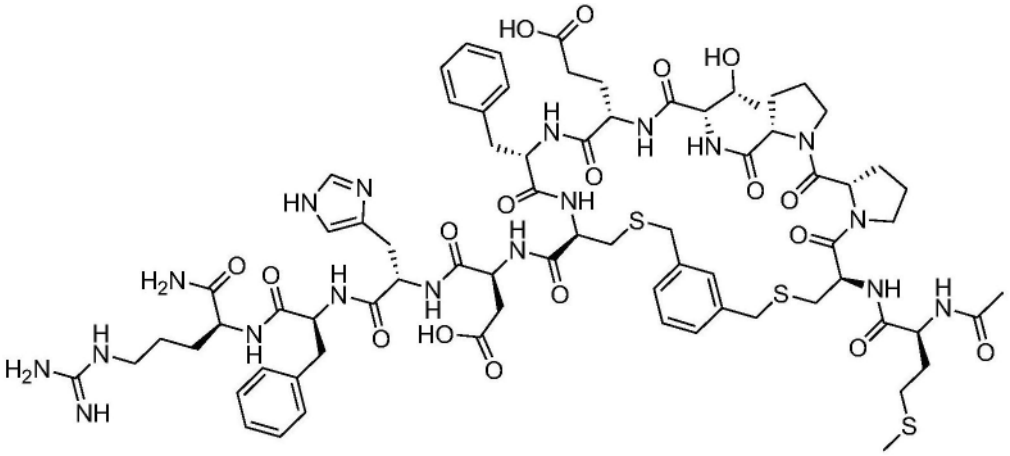
[0350] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ala-Arg-Asp-NH2(3BP-3196)

[0351] 

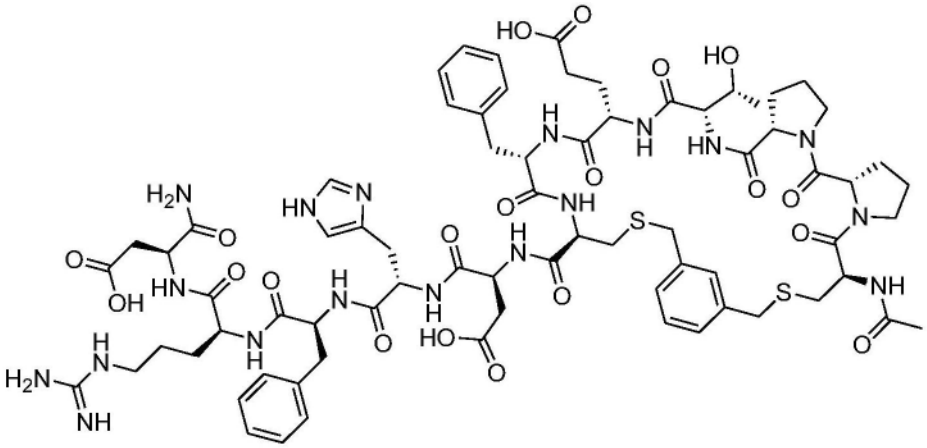
[0352] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Ala-NH2(3BP-3198)

[0353] 

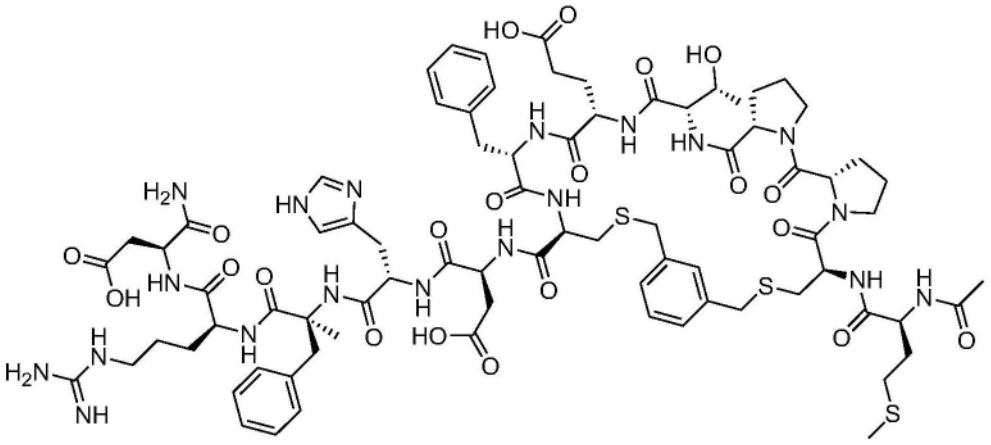
[0354] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-NH2(3BP-3200)

[0355] 

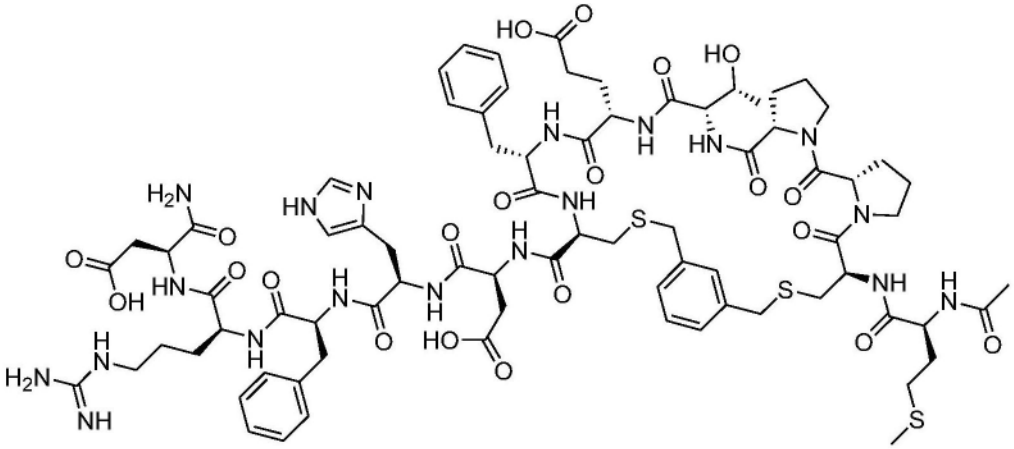
[0356] 下式的化合物Ac-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3202)

[0357] 

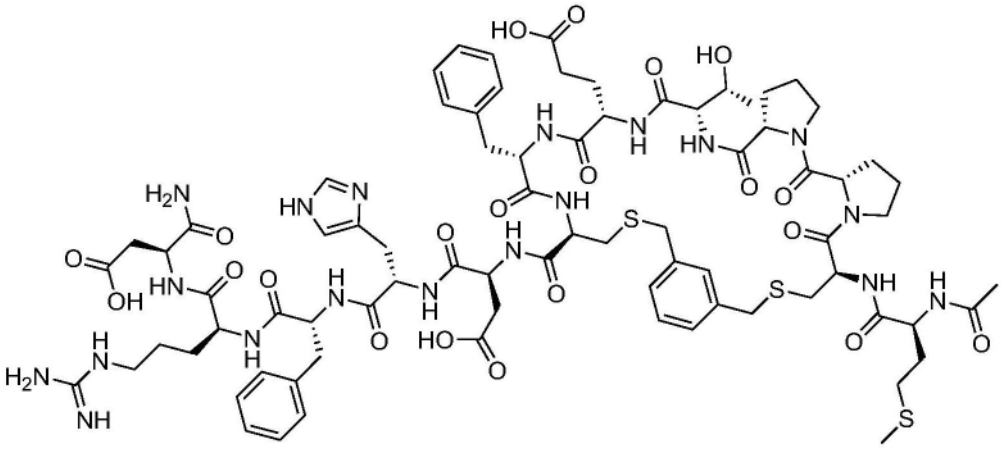
[0358] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Amf-Arg-Asp-NH2(3BP-3203)

[0359] 

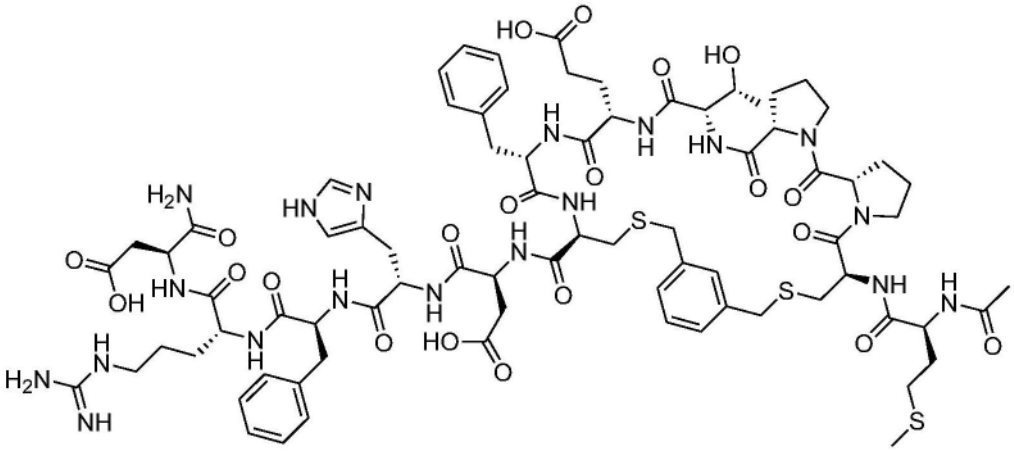
[0360] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-his-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3210)

[0361] 

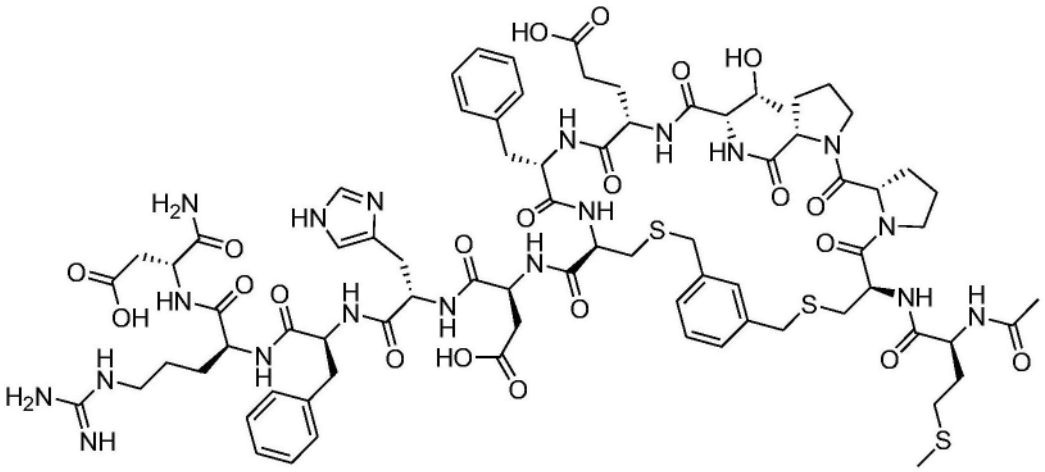
[0362] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3211)

[0363] 

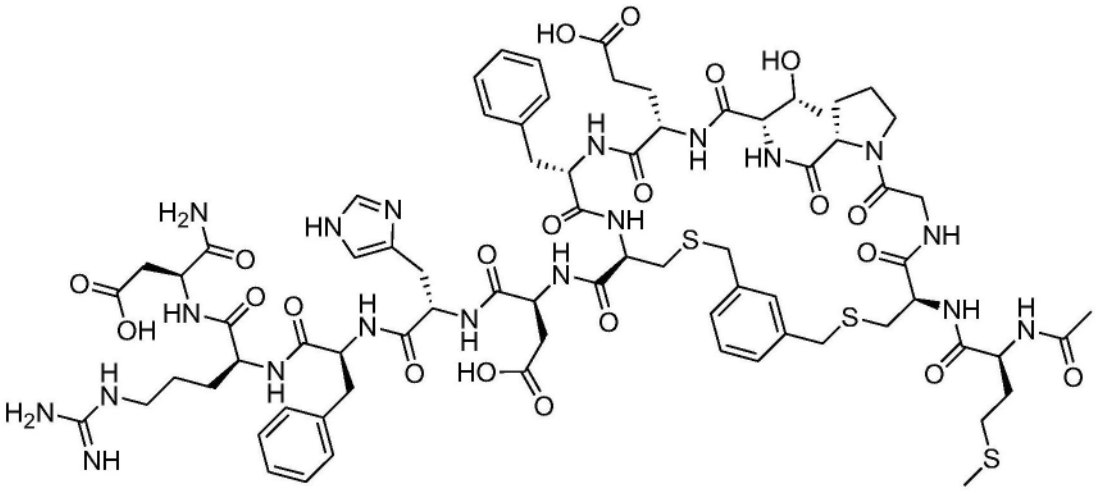
[0364] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-arg-Asp-NH2(3BP-3212)

[0365] 

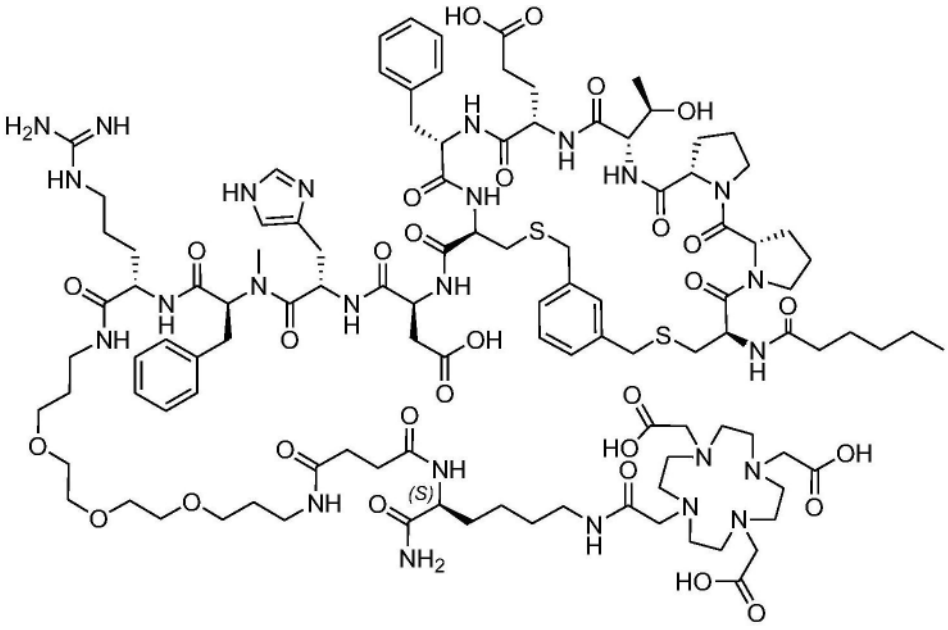
[0366] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-asp-NH2(3BP-3213)

[0367] 

[0368] 下式的化合物Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Gly-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3214)

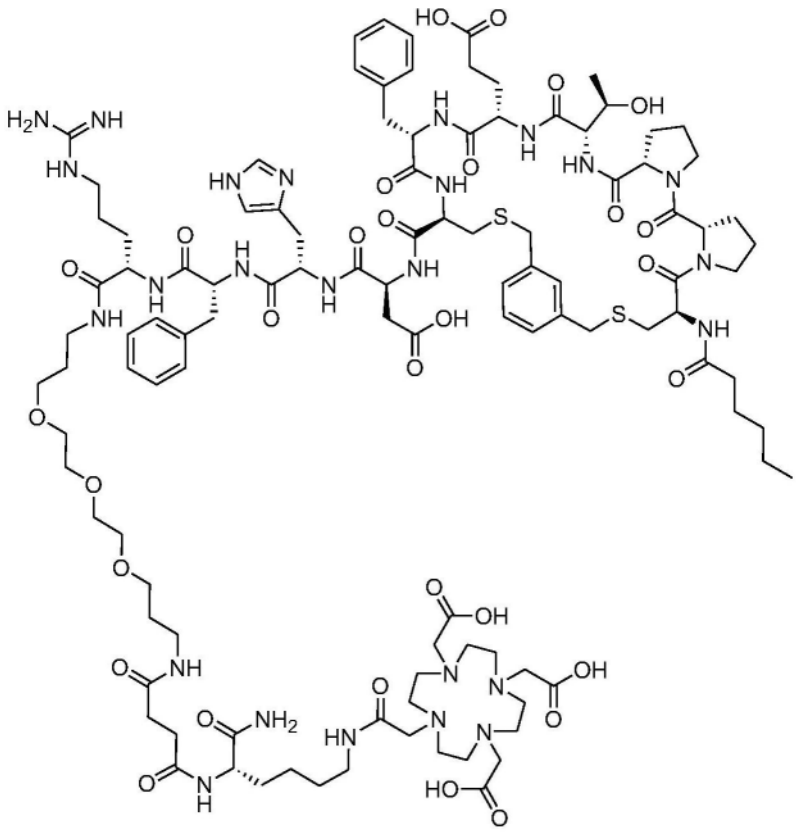
[0369] 

[0370] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-3275)

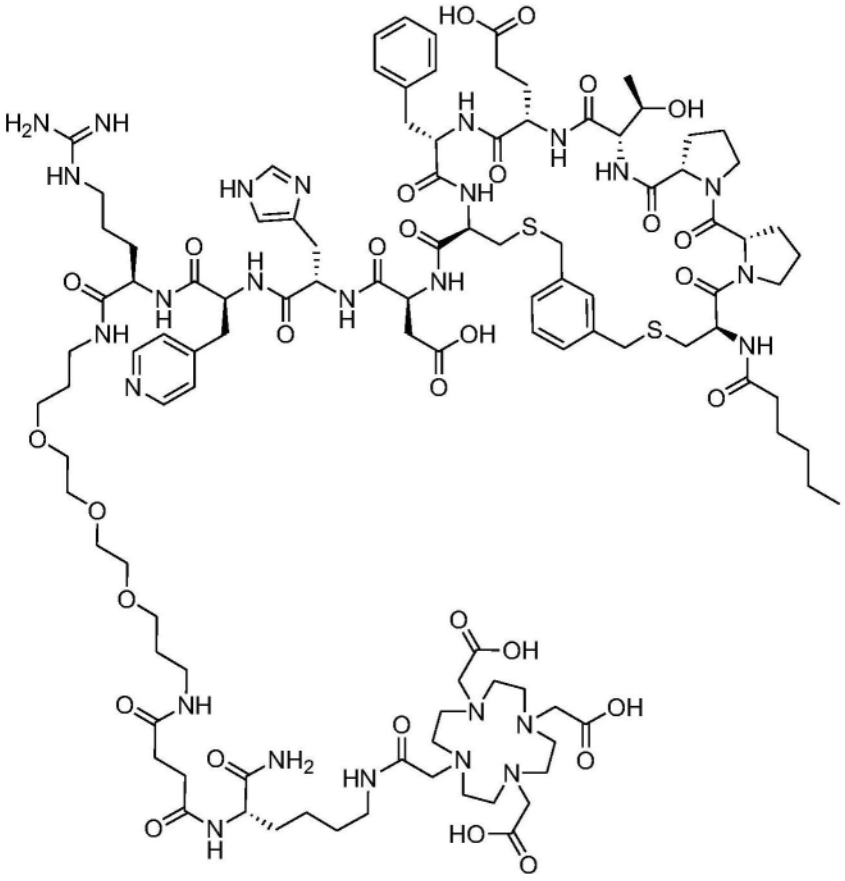
[0371] 

[0372] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-phe-Arg-

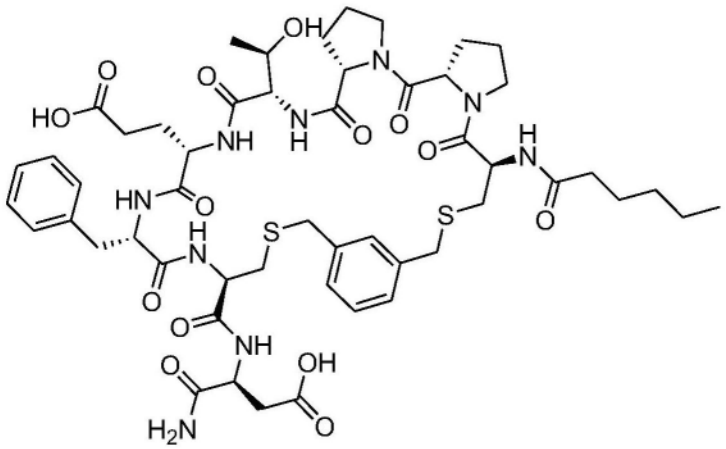
Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-3276)

[0373] 

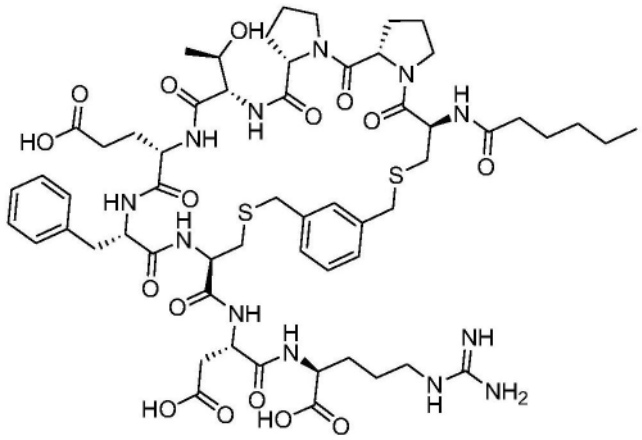
[0374] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-3277)

[0375] 

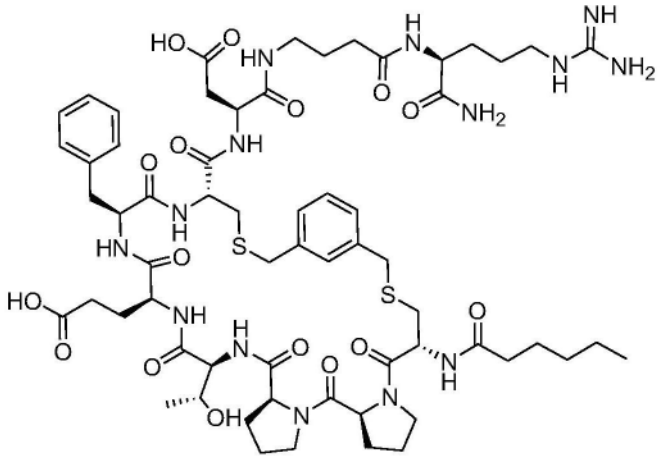
[0376] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3288)

[0377] 

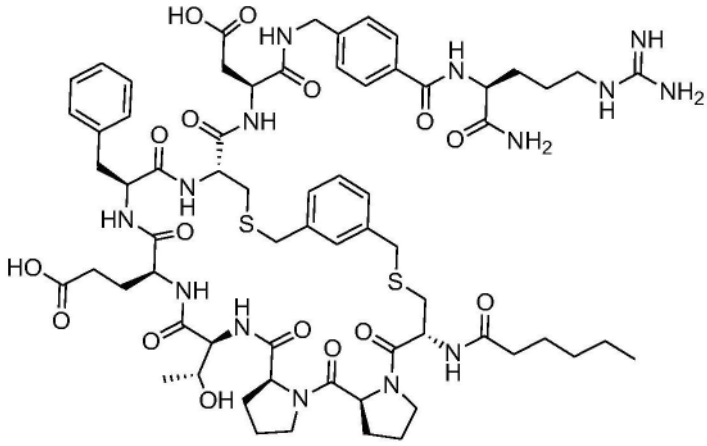
[0378] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Arg-NH2(3BP-3299)

[0379] 

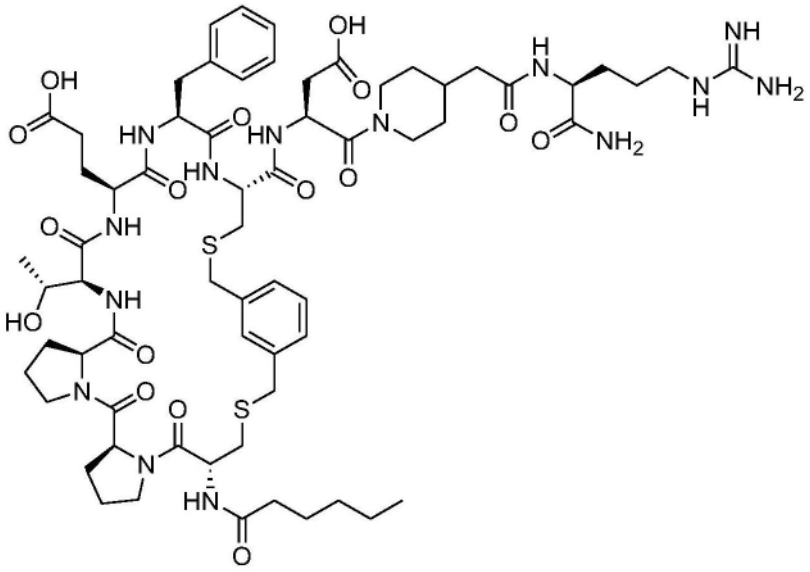
[0380] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-NH2(3BP-3300)

[0381] 

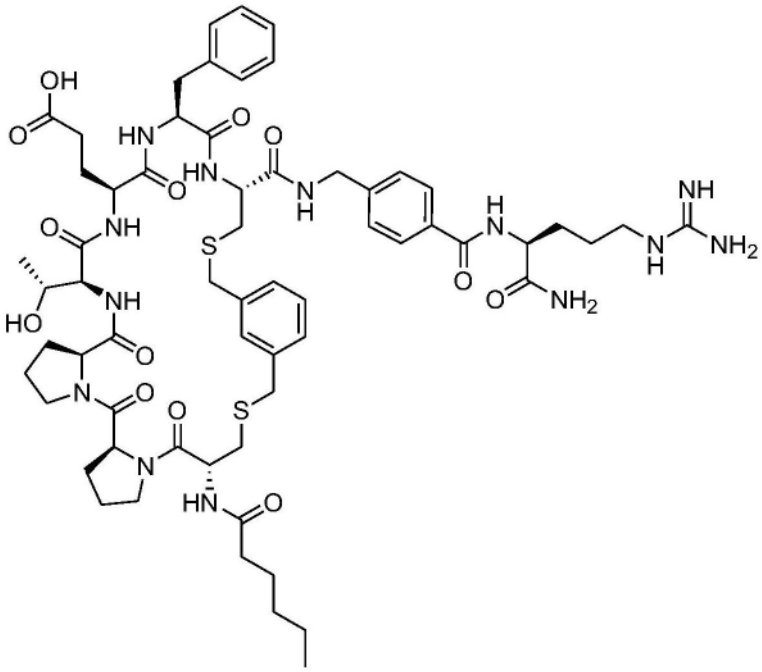
[0382] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Pamb-Arg-NH2(3BP-3301)

[0383] 

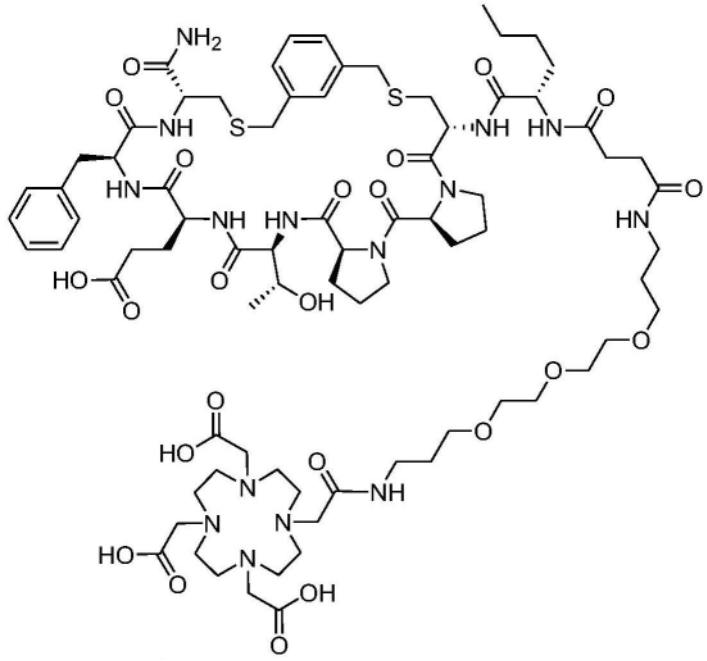
[0384] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Cmp-Arg-NH2(3BP-3302)

[0385] 

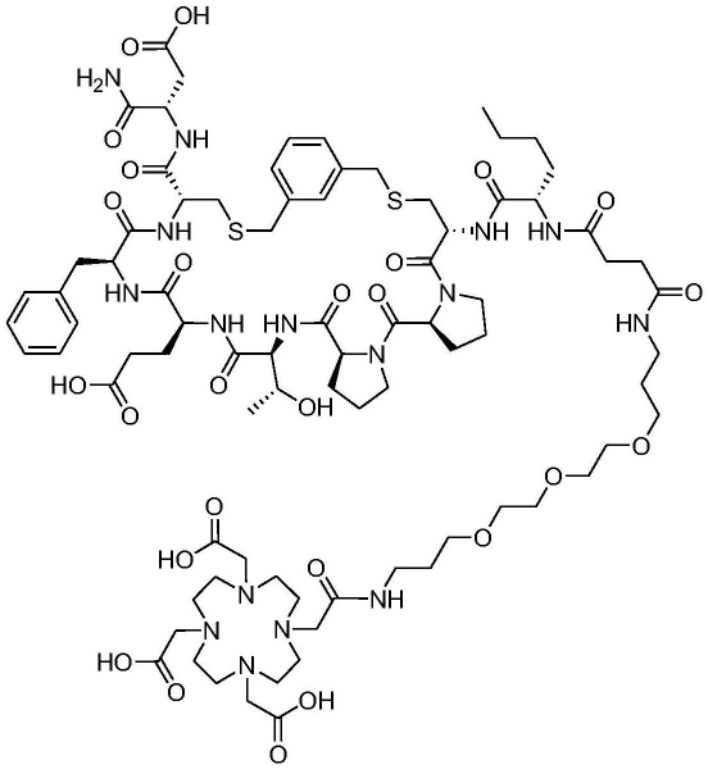
[0386] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Pamb-Arg-NH2(3BP-3303)

[0387] 

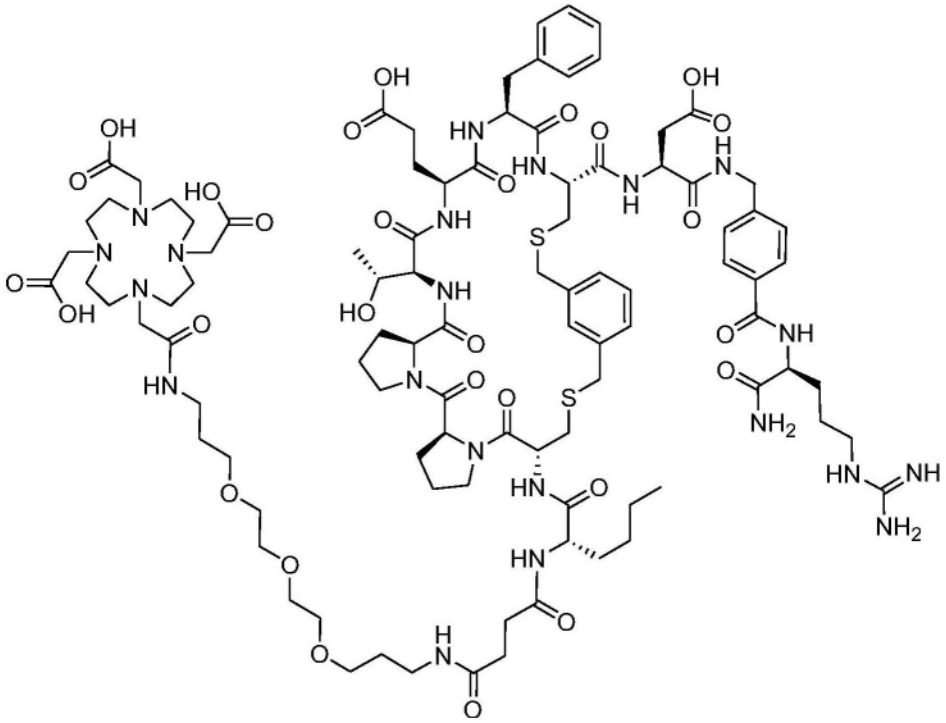
[0388] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2(3BP-3319)

[0389] 

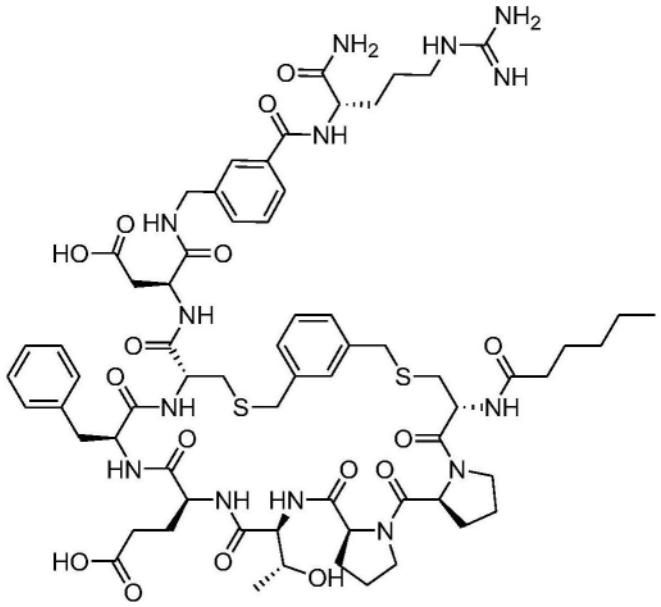
[0390] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3320)

[0391] 

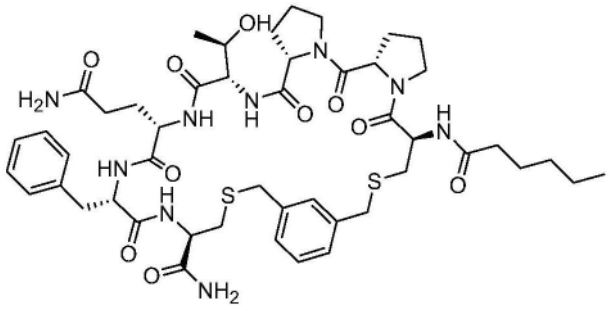
[0392] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Pamb-Arg-NH2(3BP-3321)

[0393] 

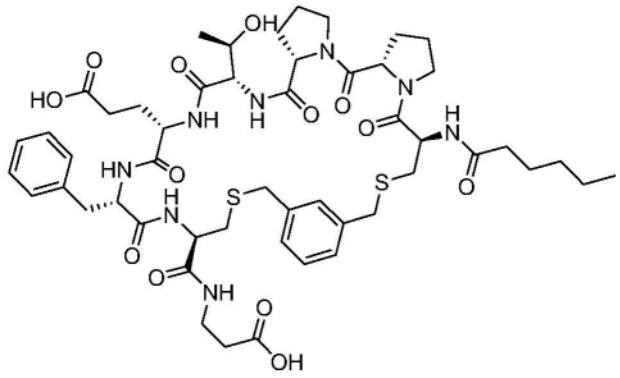
[0394] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Mamb-Arg-NH2(3BP-3324)

[0395] 

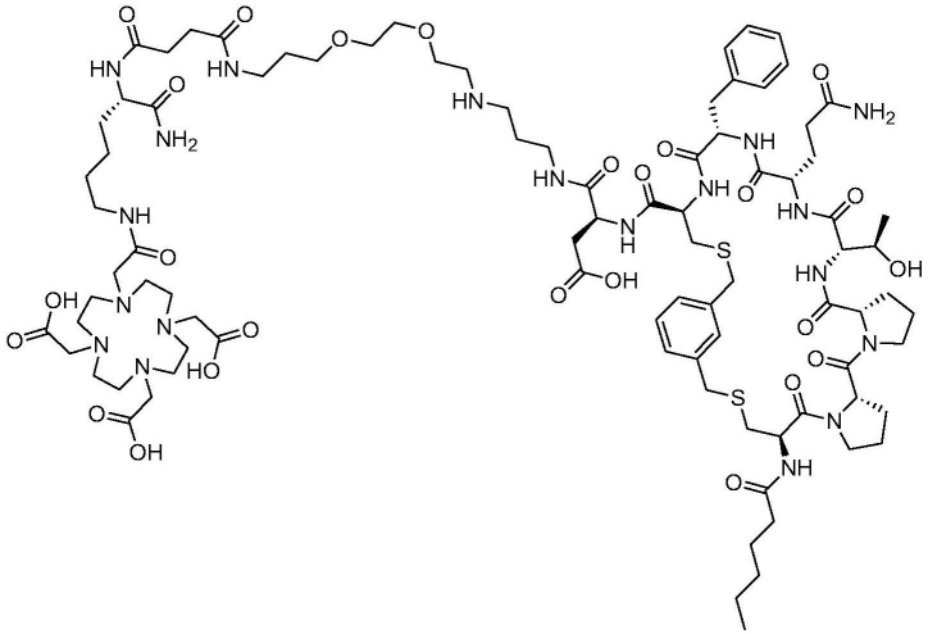
[0396] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2(3BP-3349)

[0397] 

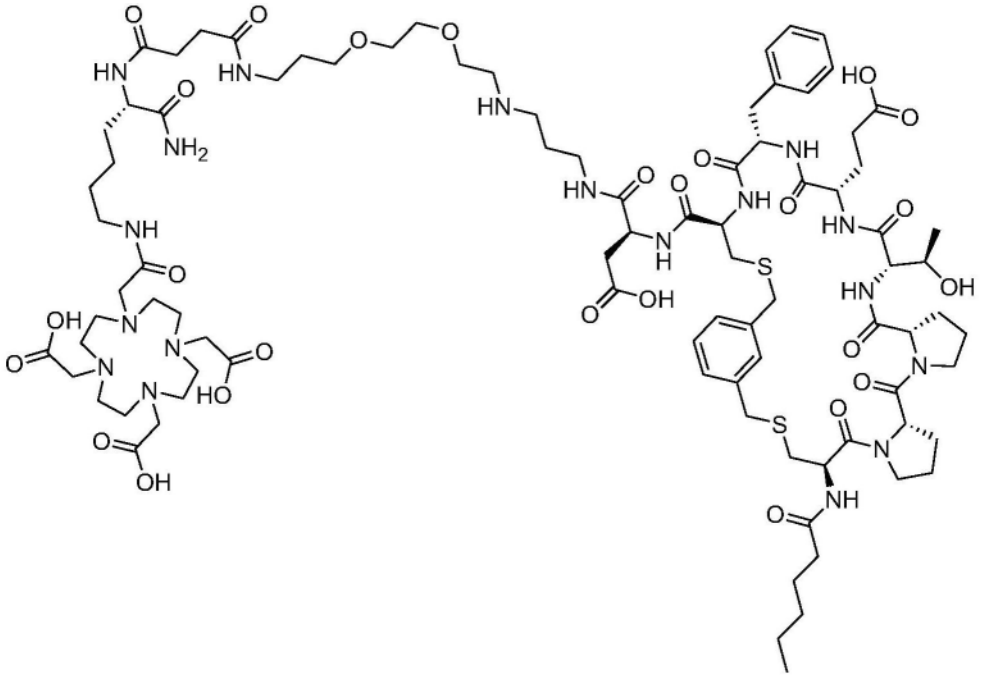
[0398] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Bal-OH(3BP-3371)

[0399] 

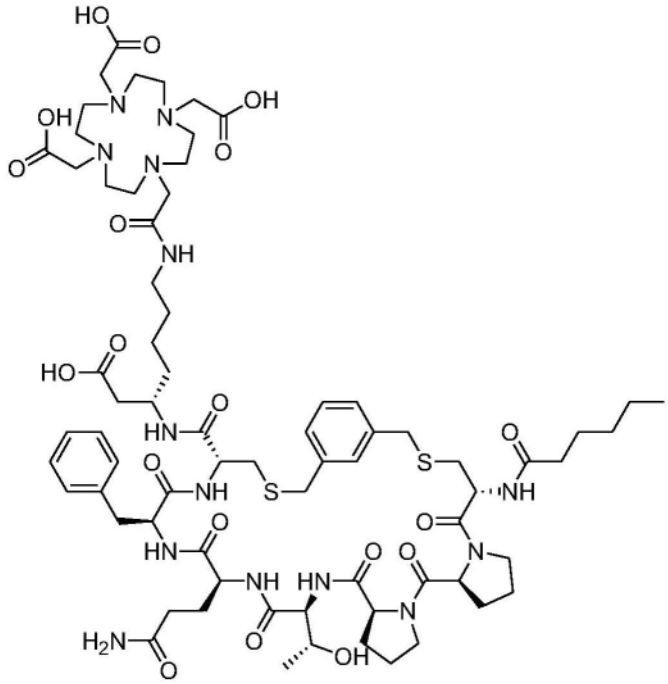
[0400] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-3395)

[0401] 

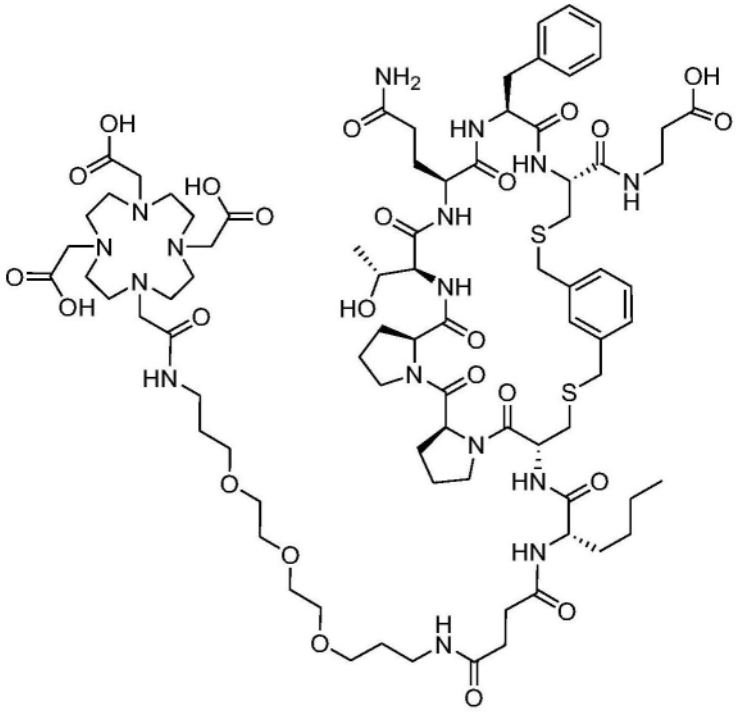
[0402] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-3396)

[0403] 

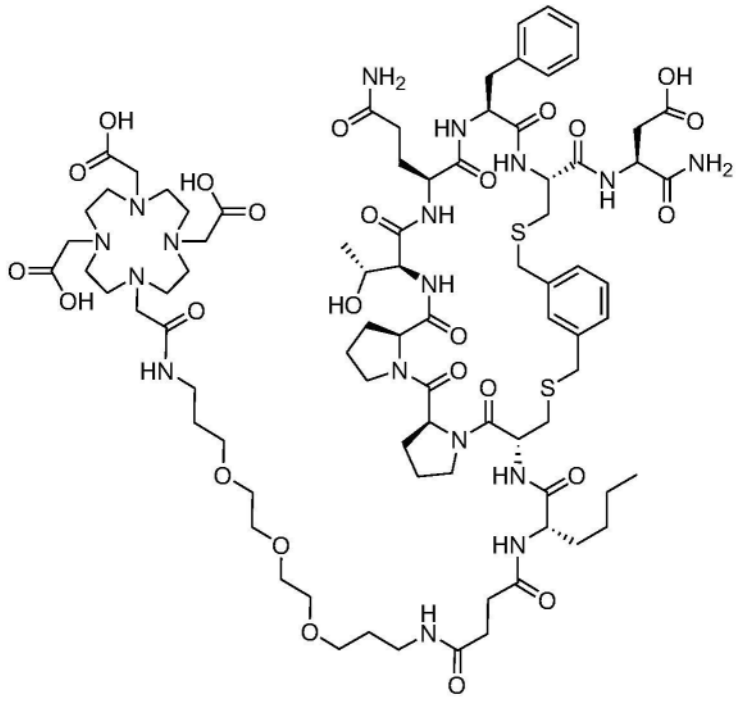
[0404] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(DOTA)-OH(3BP-3397)

[0405] 

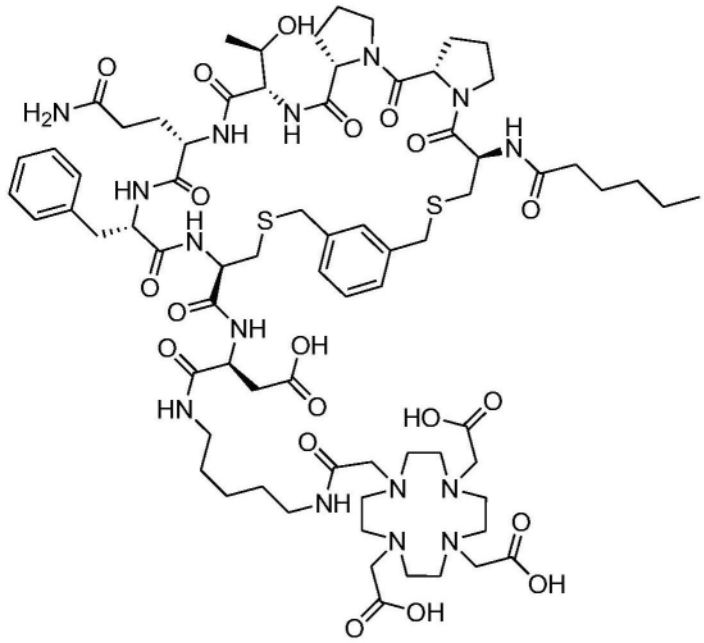
[0406] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH(3BP-3398)

[0407] 

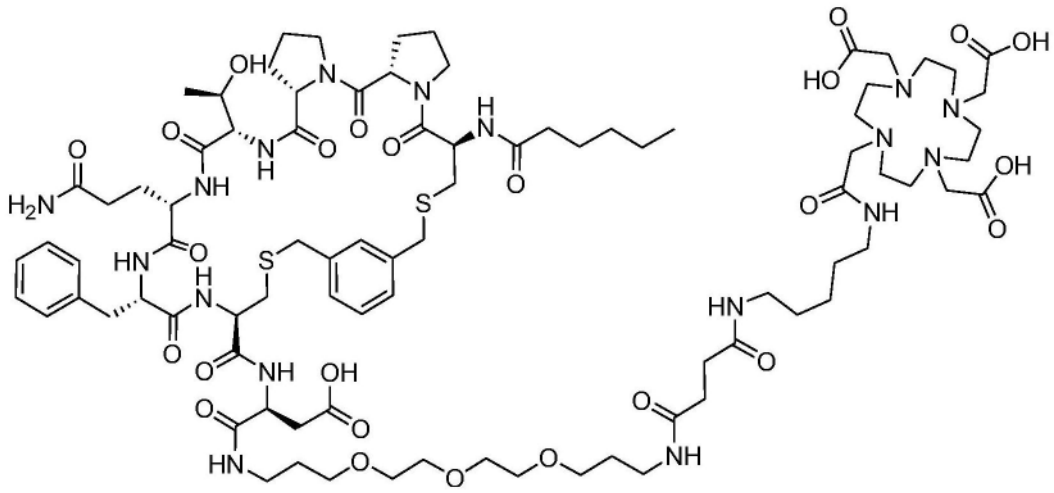
[0408] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3401)

[0409] 

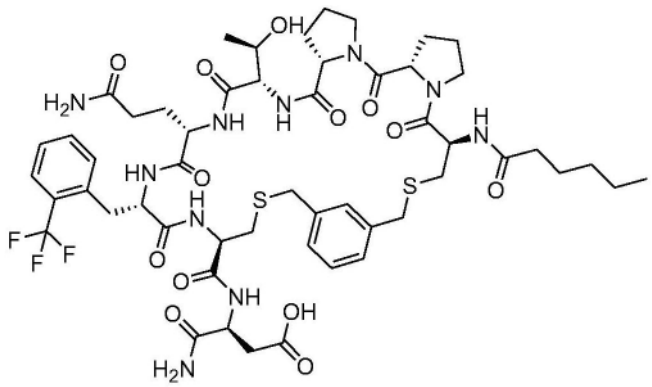
[0410] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ape(DOTA)(3BP-3403)

[0411] 

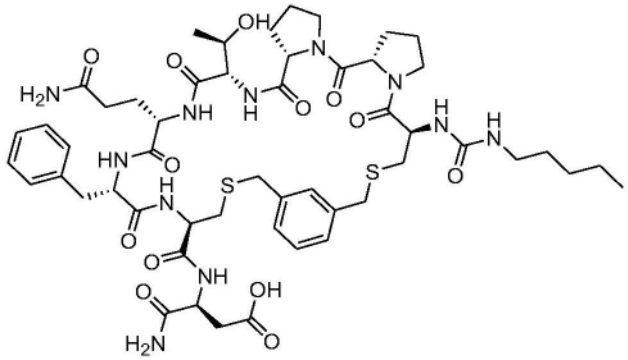
[0412] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Ape(DOTA)(3BP-3404)

[0413] 

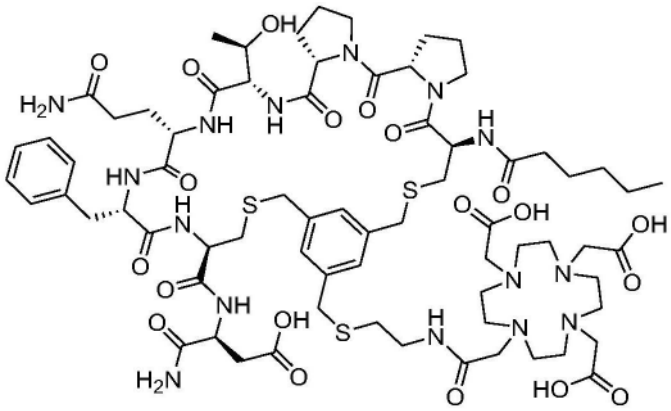
[0414] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Otf-Cys]-NH2(3BP-3409)

[0415] 

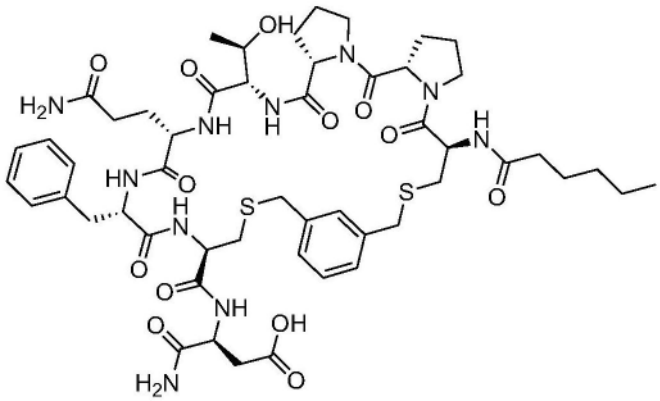
[0416] 下式的化合物戊基NH-urea-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3425)

[0417] 

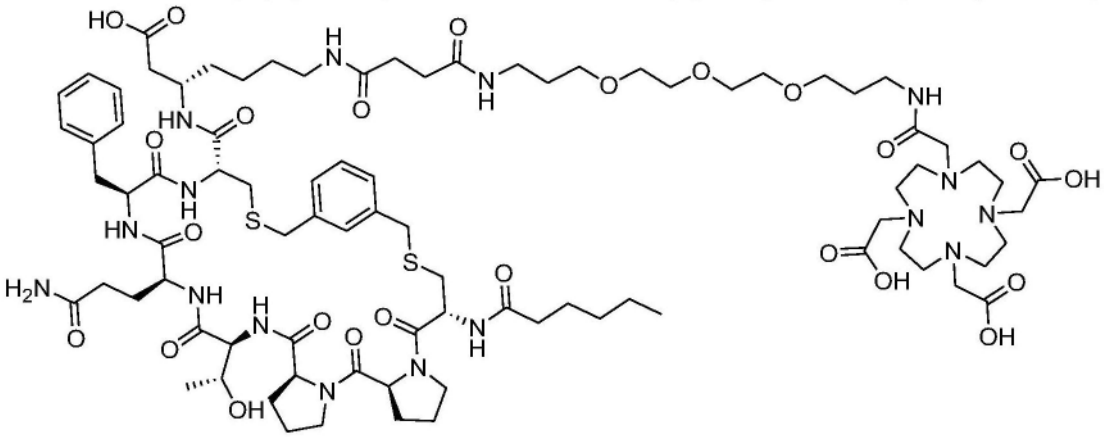
[0418] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3426)

[0419] 

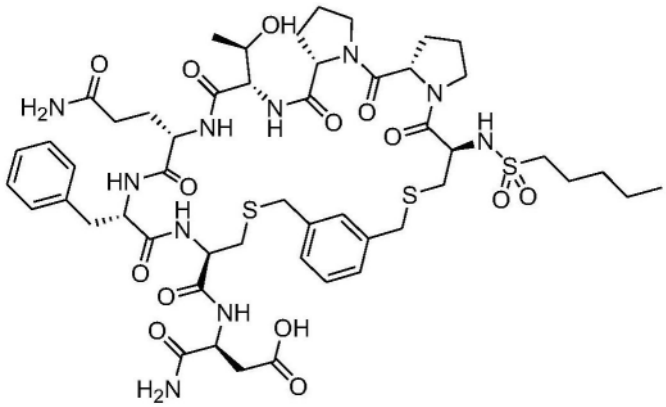
[0420] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3476)

[0421] 

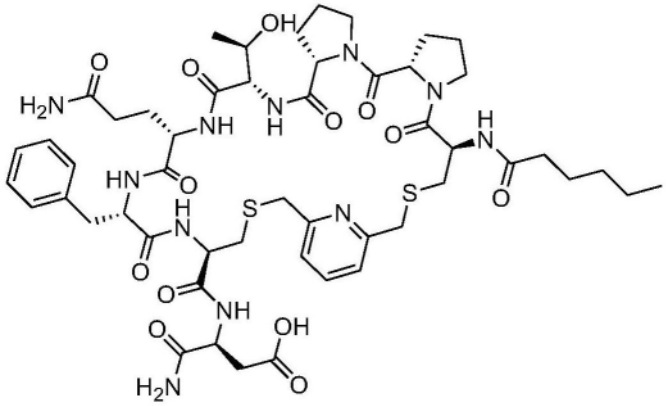
[0422] 下式的化合物Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(DOTA-Ttds)-OH(3BP-3489)

[0423] 

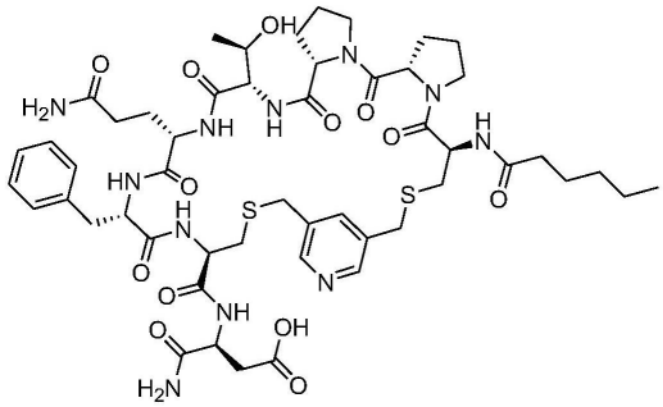
[0424] 下式的化合物戊基-SO2-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3514)

[0425] 

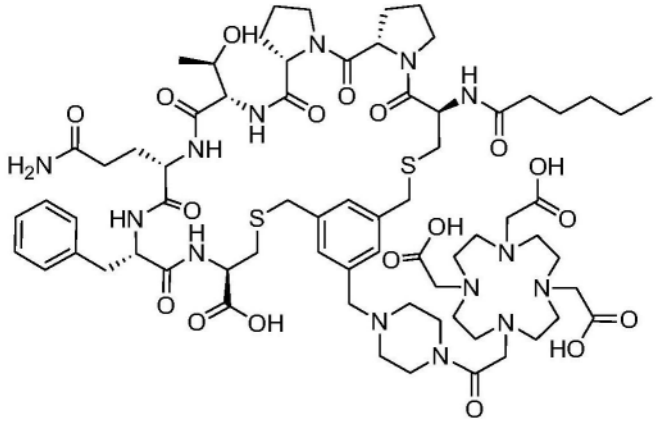
[0426] 下式的化合物Hex-[Cys(2Lut)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3518)

[0427] 

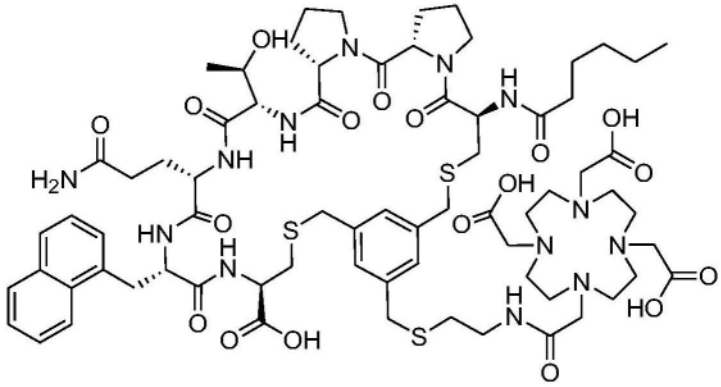
[0428] 下式的化合物Hex-[Cys(3Lut)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3519)

[0429] 

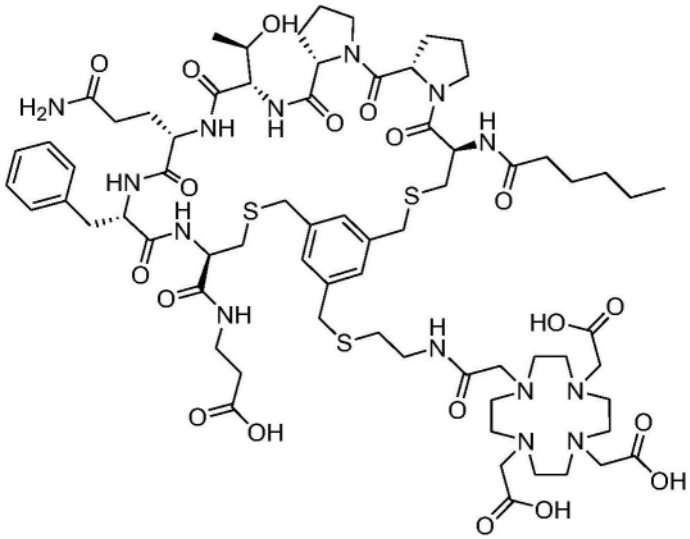
[0430] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3555)

[0431] 

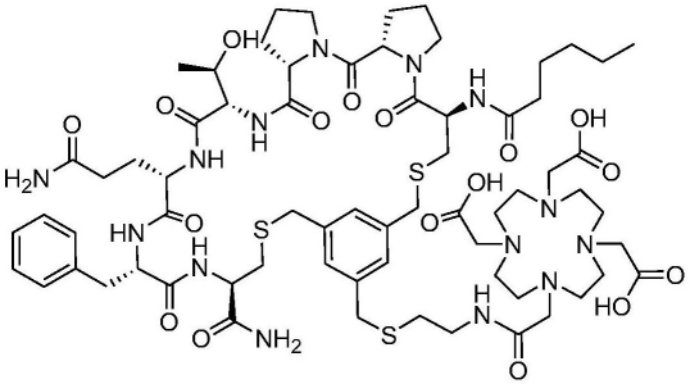
[0432] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-1Ni-Cys]-OH(3BP-3650)

[0433] 

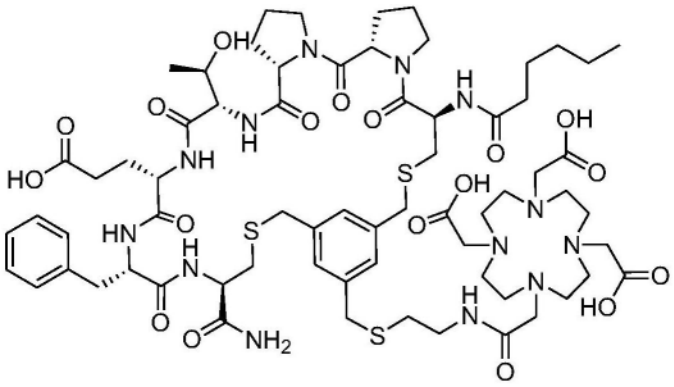
[0434] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH(3BP-3651)

[0435] 

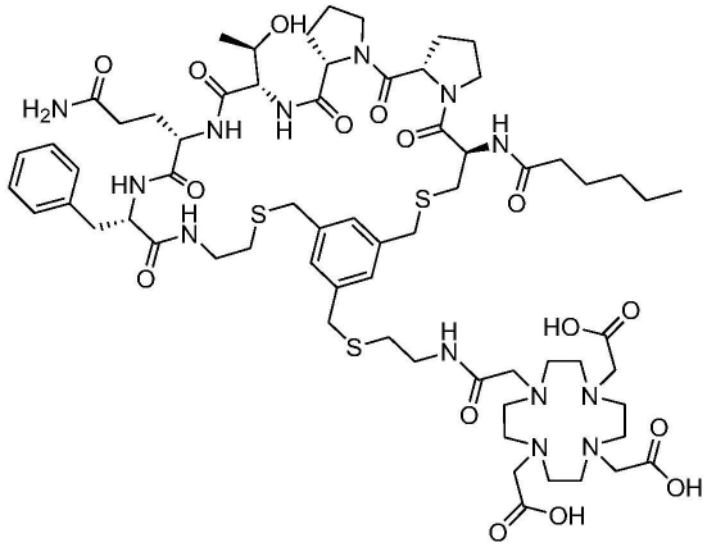
[0436] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2(3BP-3652)

[0437] 

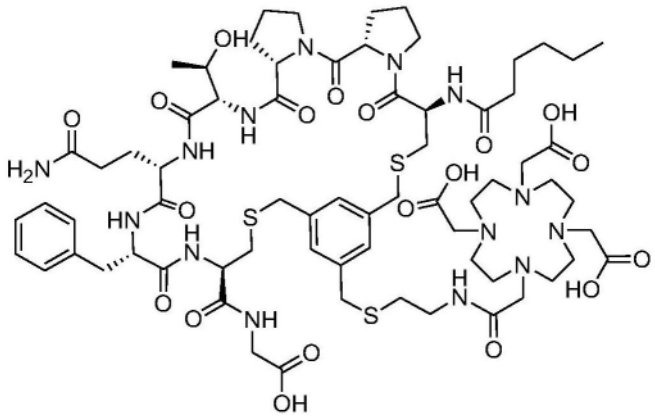
[0438] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2(3BP-3653)

[0439] 

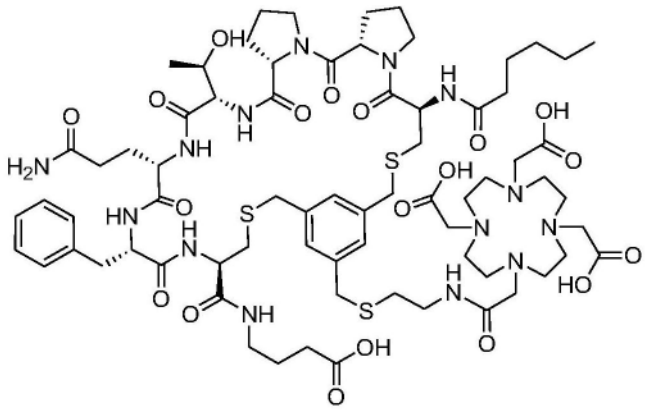
[0440] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET](3BP-3654)

[0441] 

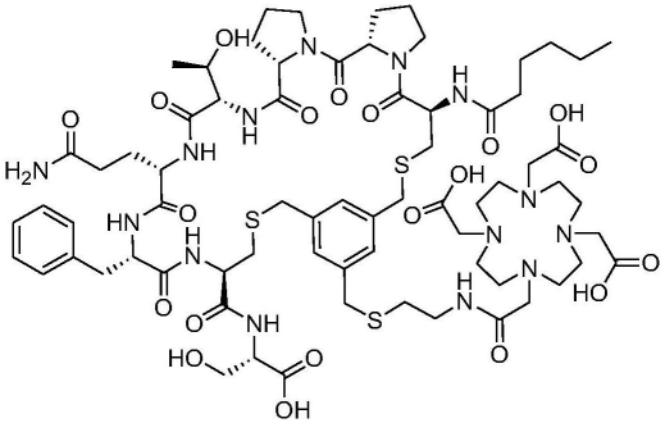
[0442] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gly-OH (3BP-3656)

[0443] 

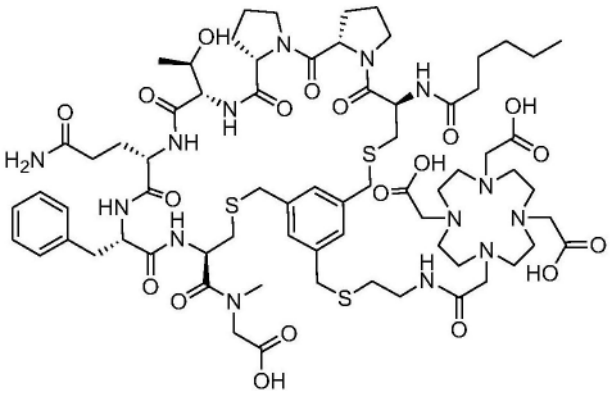
[0444] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gab-OH (3BP-3657)

[0445] 

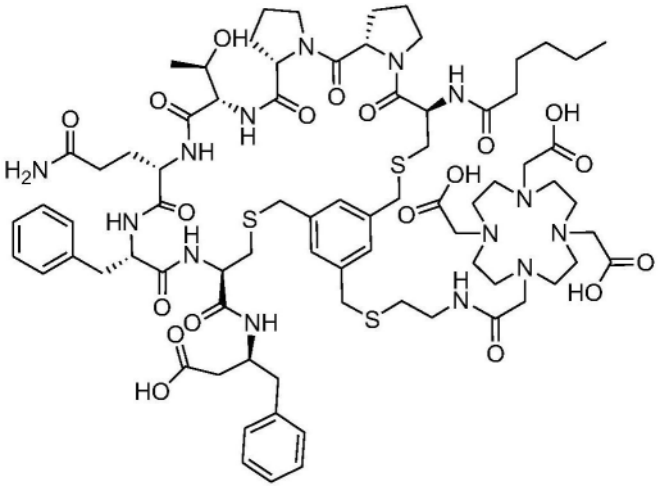
[0446] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Ser-OH (3BP-3658)

[0447] 

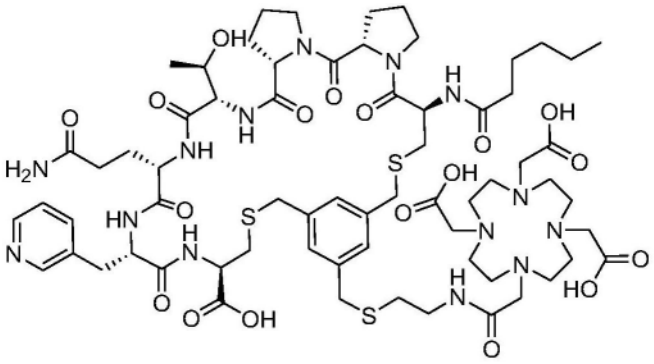
[0448] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-OH (3BP-3659)

[0449] 

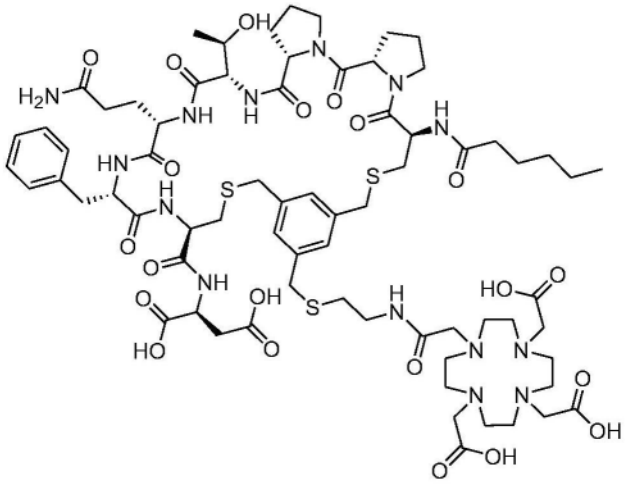
[0450] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhf-OH (3BP-3660)

[0451] 

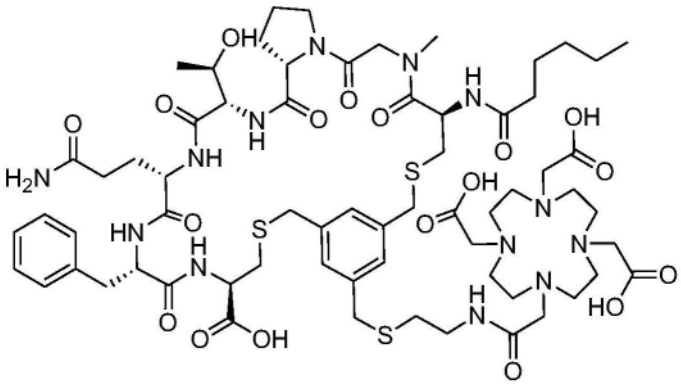
[0452] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Mpa-Cys]-OH (3BP-3664)

[0453] 

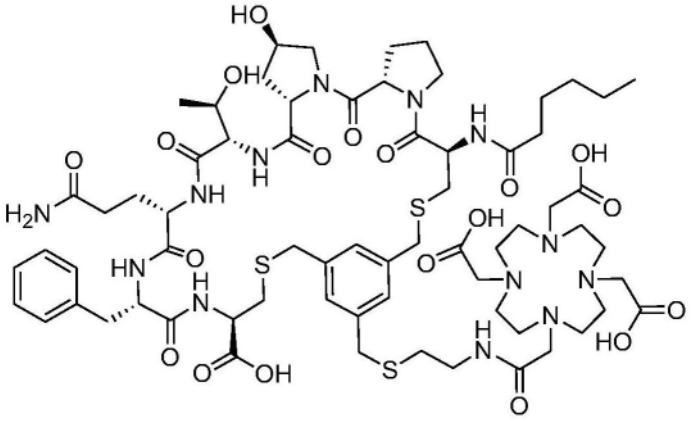
[0454] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-OH (3BP-3665)

[0455] 

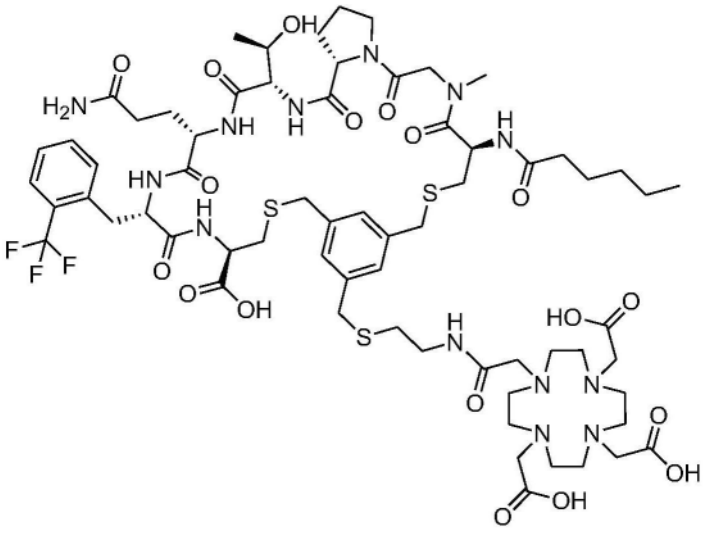
[0456] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-3678)

[0457] 

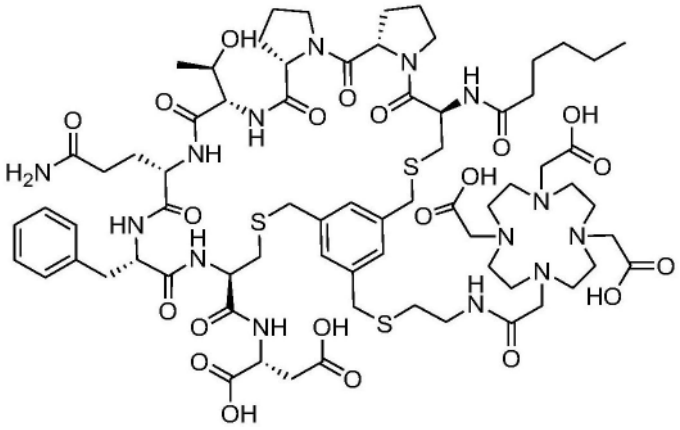
[0458] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Hyp-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-3679)

[0459] 

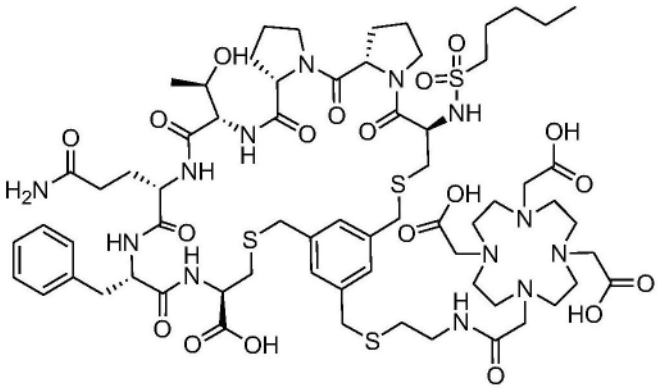
[0460] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Otf-Cys]-OH(3BP-3680)

[0461] 

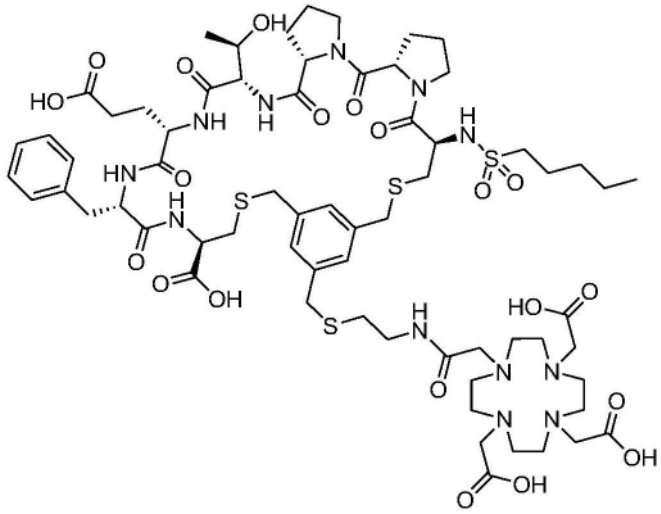
[0462] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-asp-NH2(3BP-3681)

[0463] 

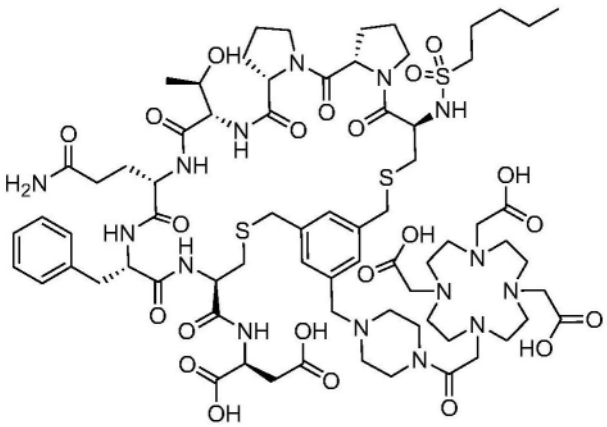
[0464] 下式的化合物戊基-SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3690)

[0465] 

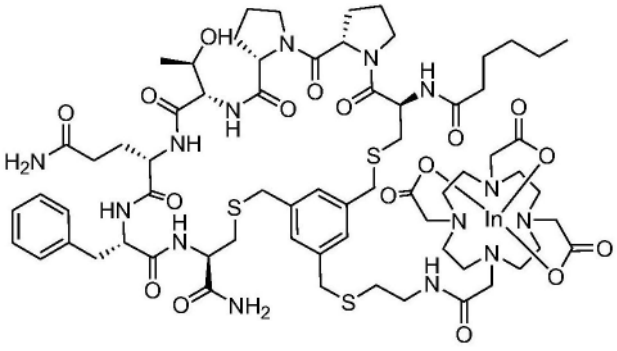
[0466] 下式的化合物戊基-SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-3691)

[0467] 

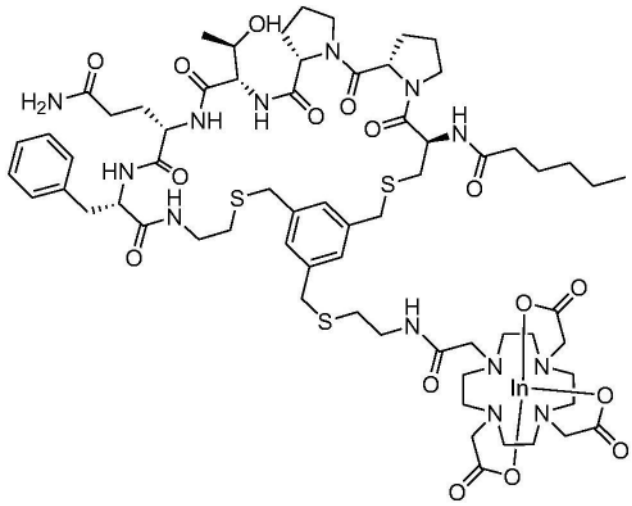
[0468] 下式的化合物戊基-SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3692)

[0469] 

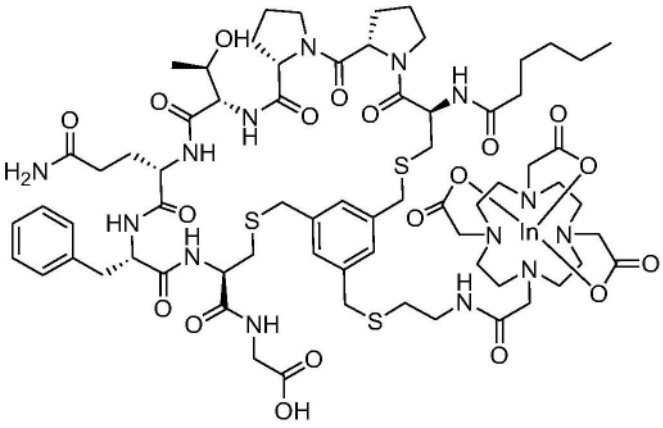
[0470] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2(3BP-3712)

[0471] 

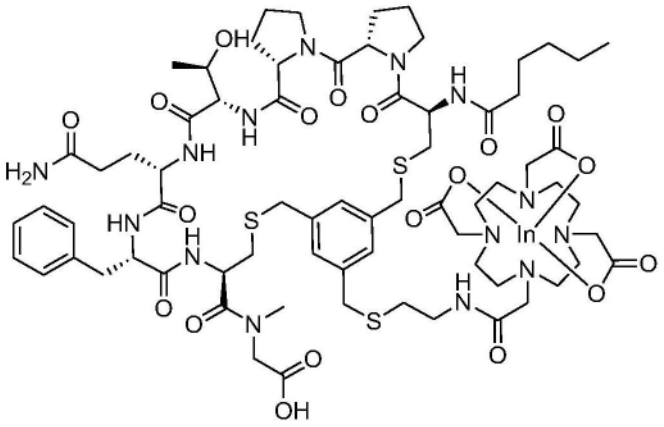
[0472] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET](3BP-3713)

[0473] 

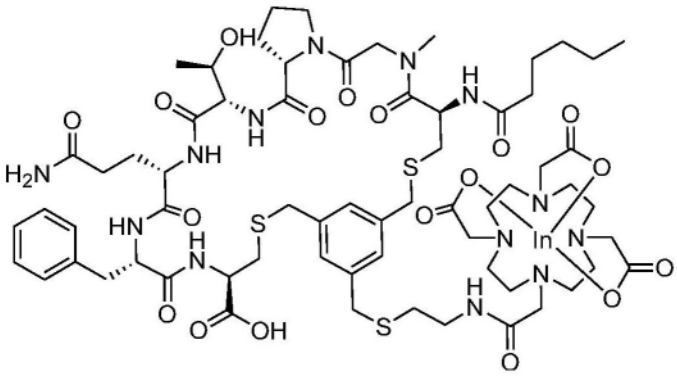
[0474] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gly-OH(3BP-3714)

[0475] 

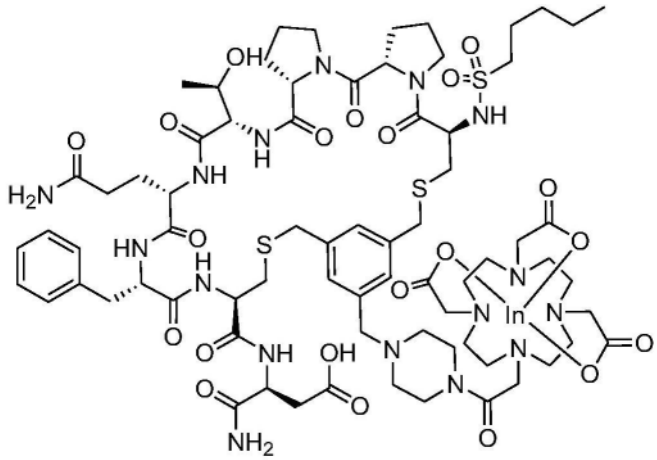
[0476] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-OH(3BP-3715)

[0477] 

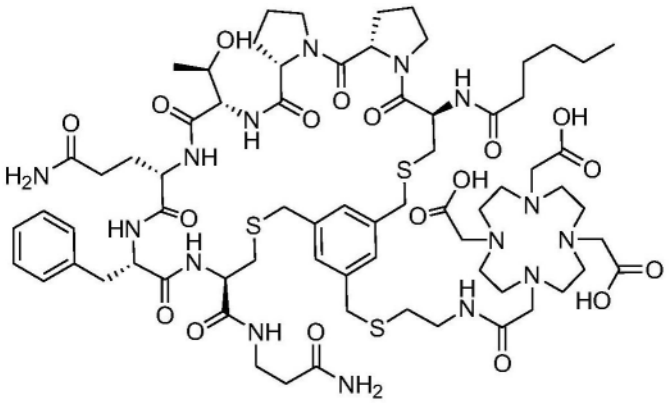
[0478] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3716)

[0479] 

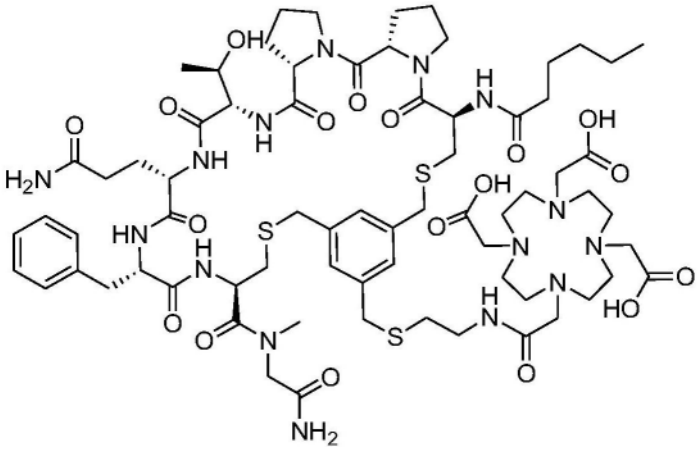
[0480] 下式的化合物戊基-SO2-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3717)

[0481] 

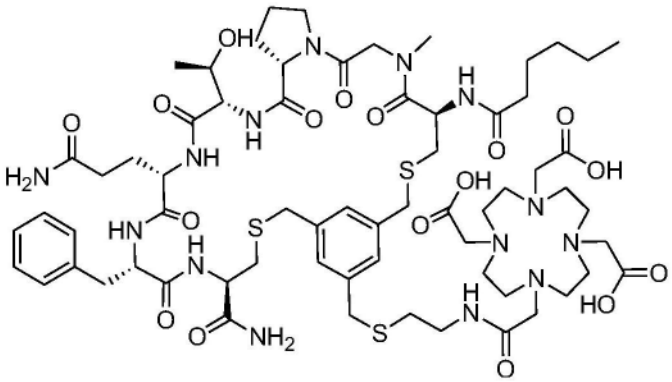
[0482] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-NH2(3BP-3736)

[0483] 

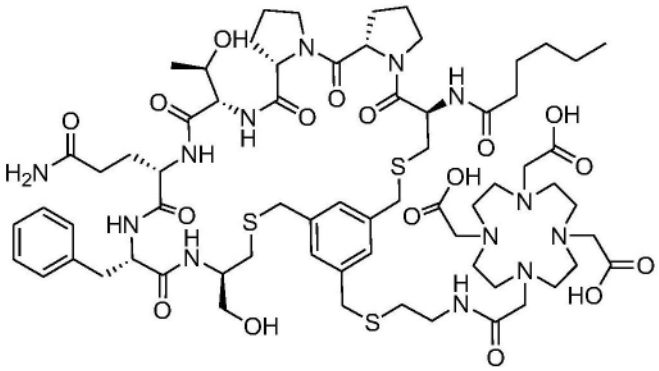
[0484] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-NH2(3BP-3737)

[0485] 

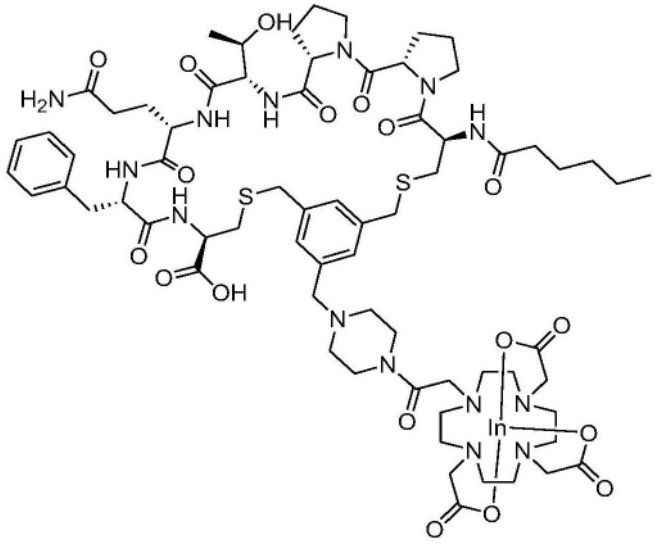
[0486] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2(3BP-3744)

[0487] 

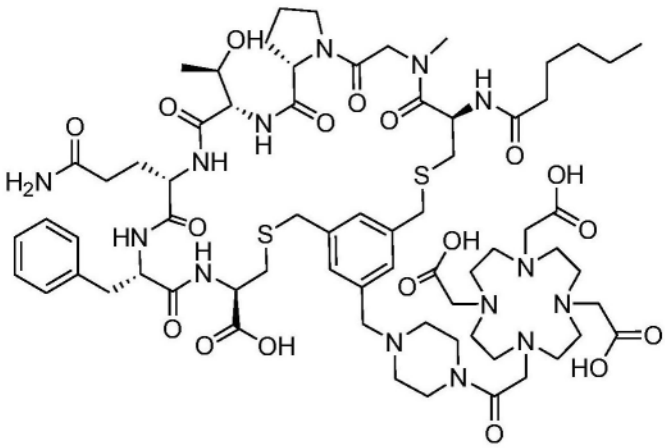
[0488] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cysol](3BP-3767)

[0489] 

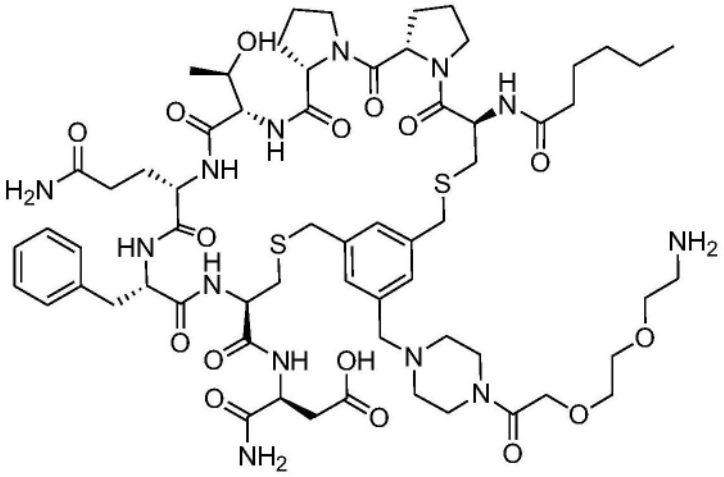
[0490] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3770)

[0491] 

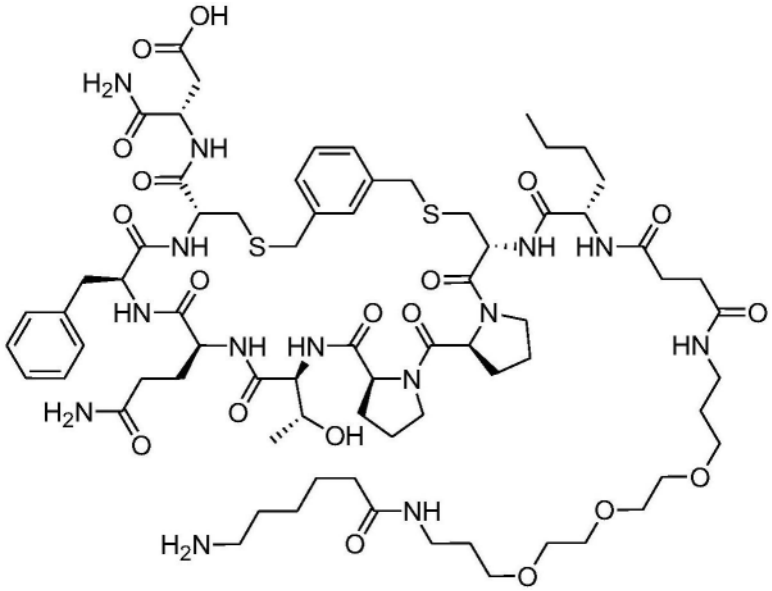
[0492] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3771)

[0493] 

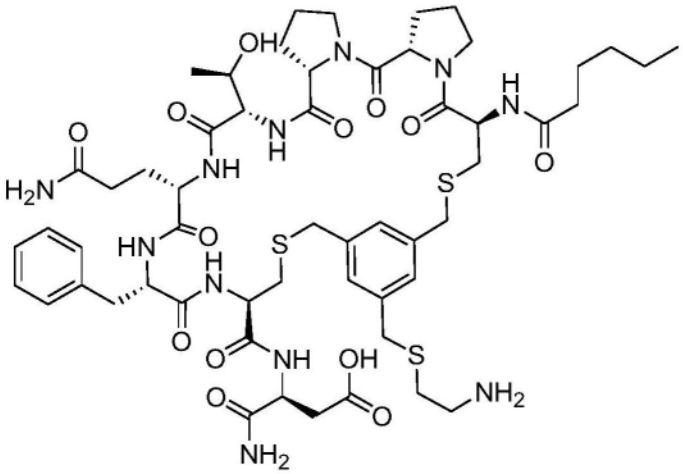
[0494] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-02Oc-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3967)

[0495] 

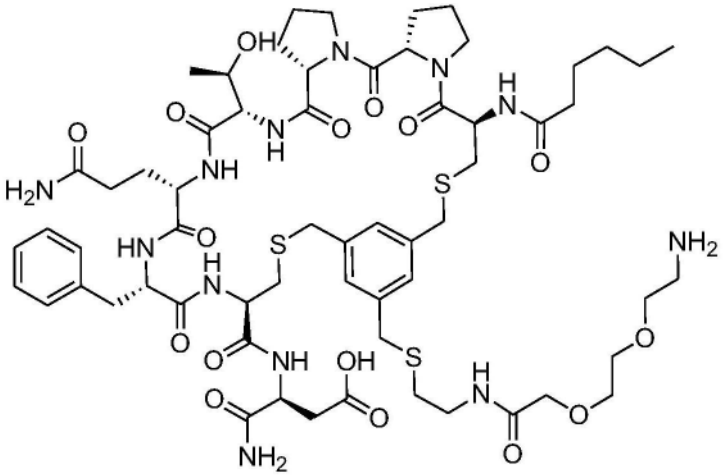
[0496] 下式的化合物H-Ahx-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3980)

[0497] 

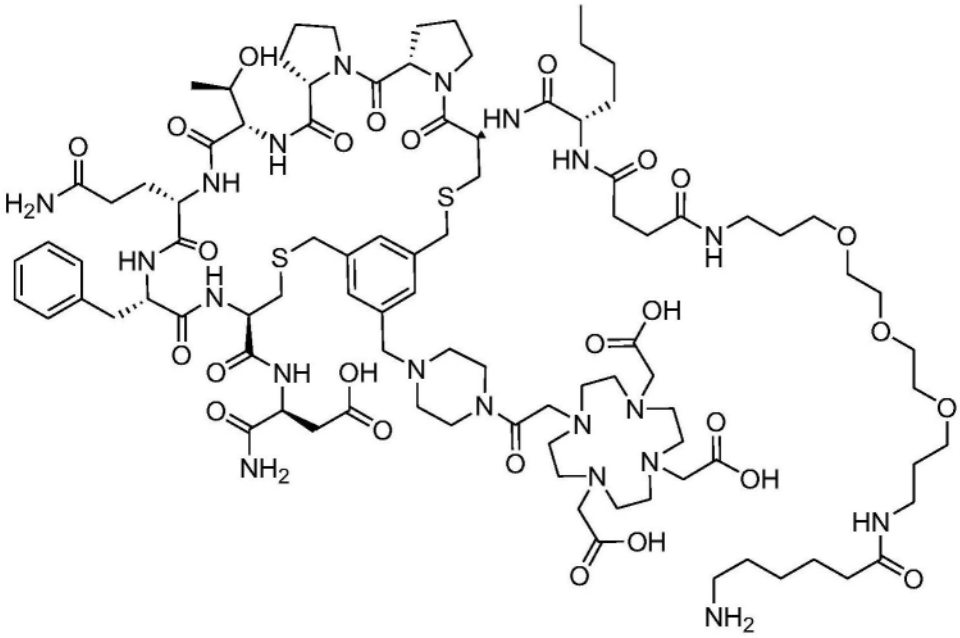
[0498] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3981)

[0499] 

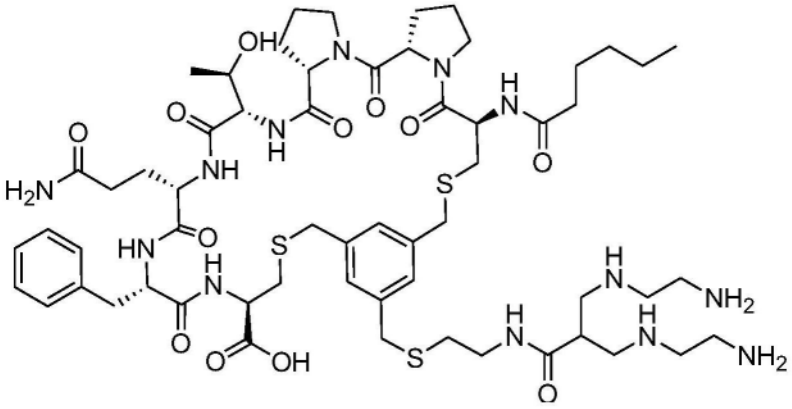
[0500] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-4003)

[0501] 

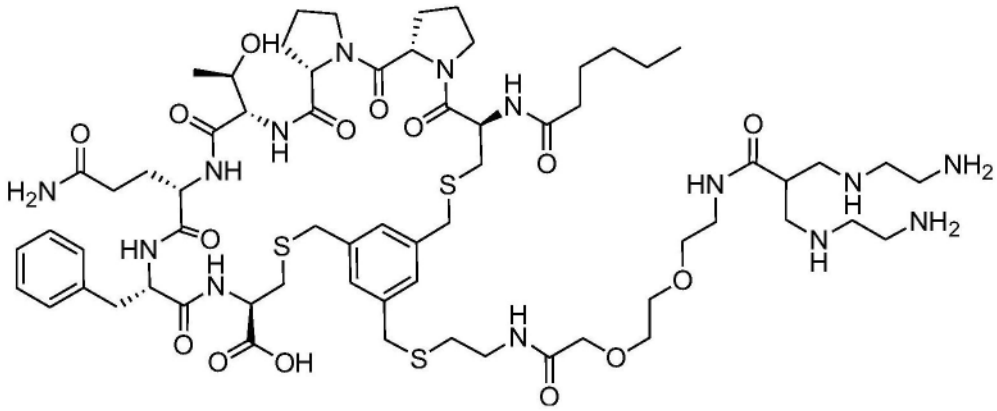
[0502] 下式的化合物H-Ahx-Ttds-Nle-[Cys-(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-4004)

[0503] 

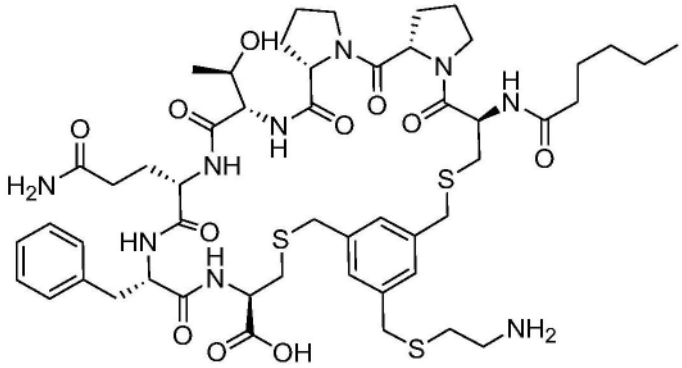
[0504] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4063)

[0505] 

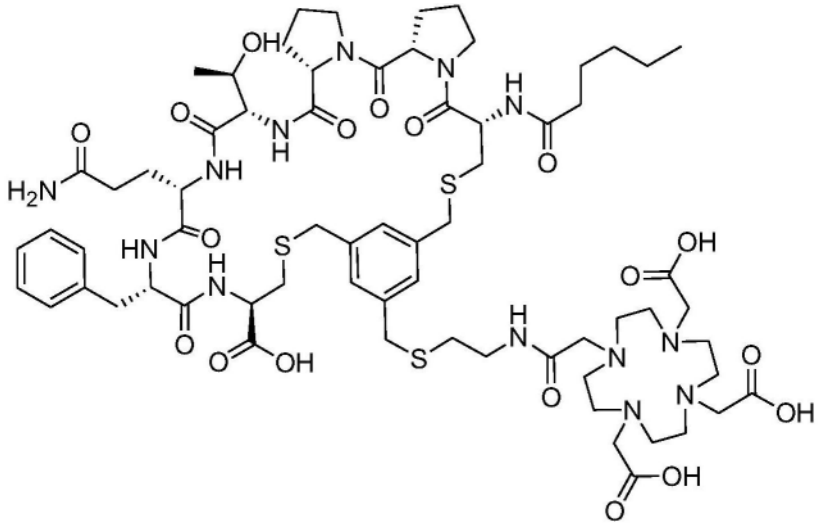
[0506] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4088)

[0507] 

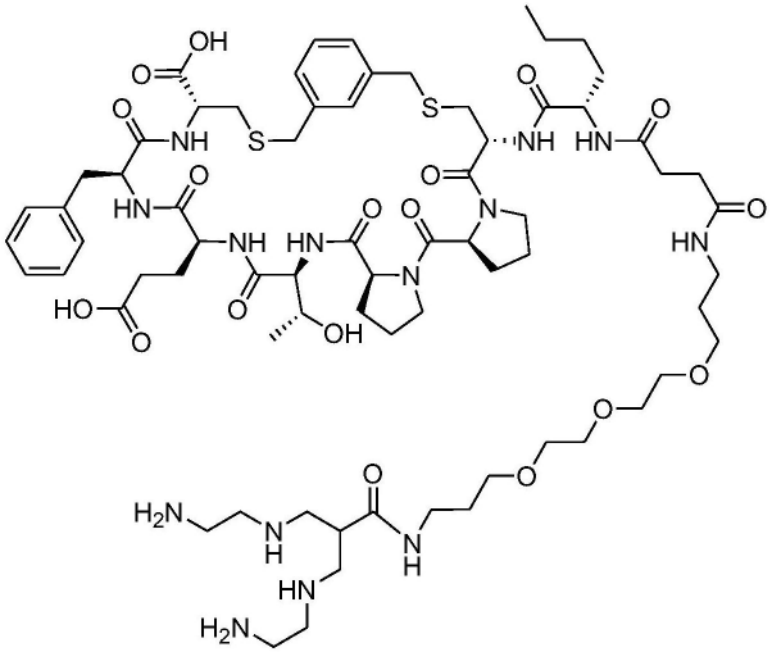
[0508] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4089)

[0509] 

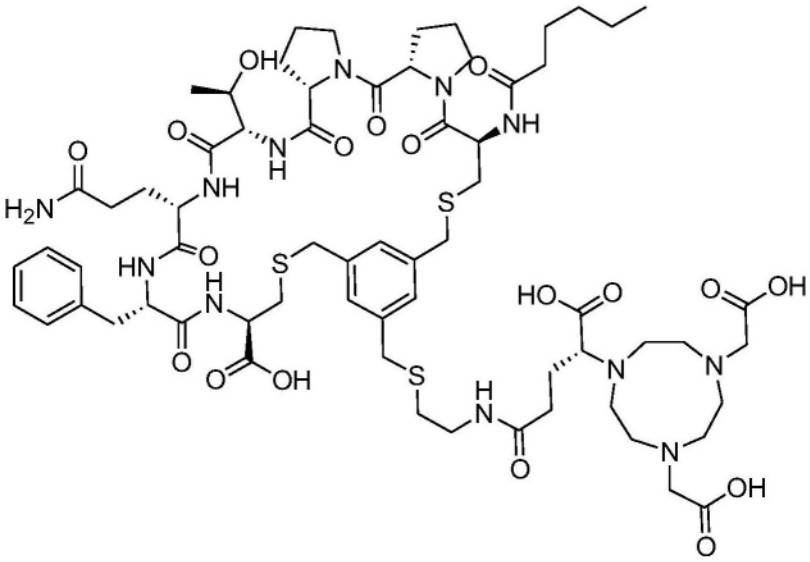
[0510] 下式的化合物Hex-[D-Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4109)

[0511] 

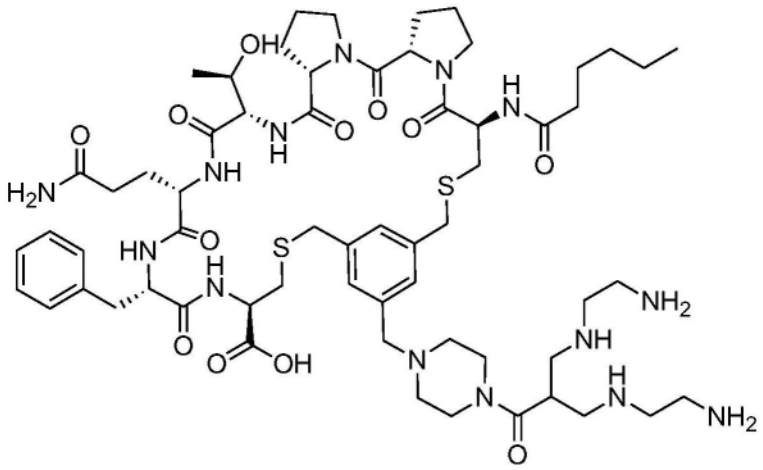
[0512] 下式的化合物N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4161)

[0513] 

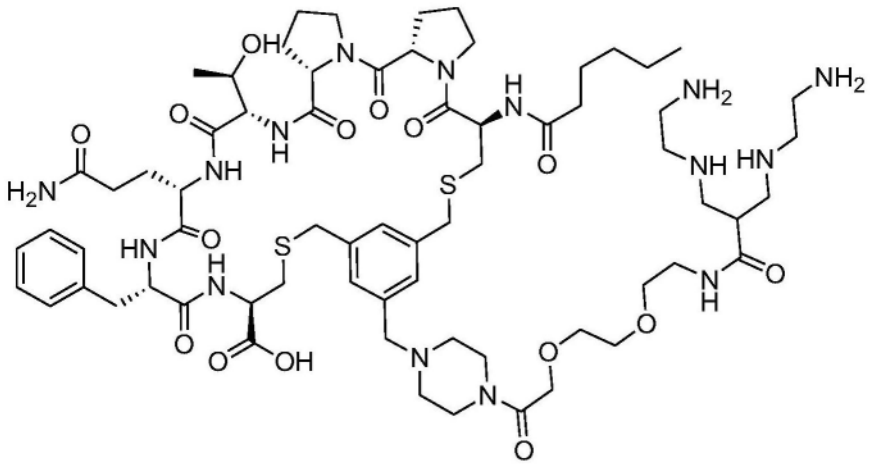
[0514] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4162)

[0515] 

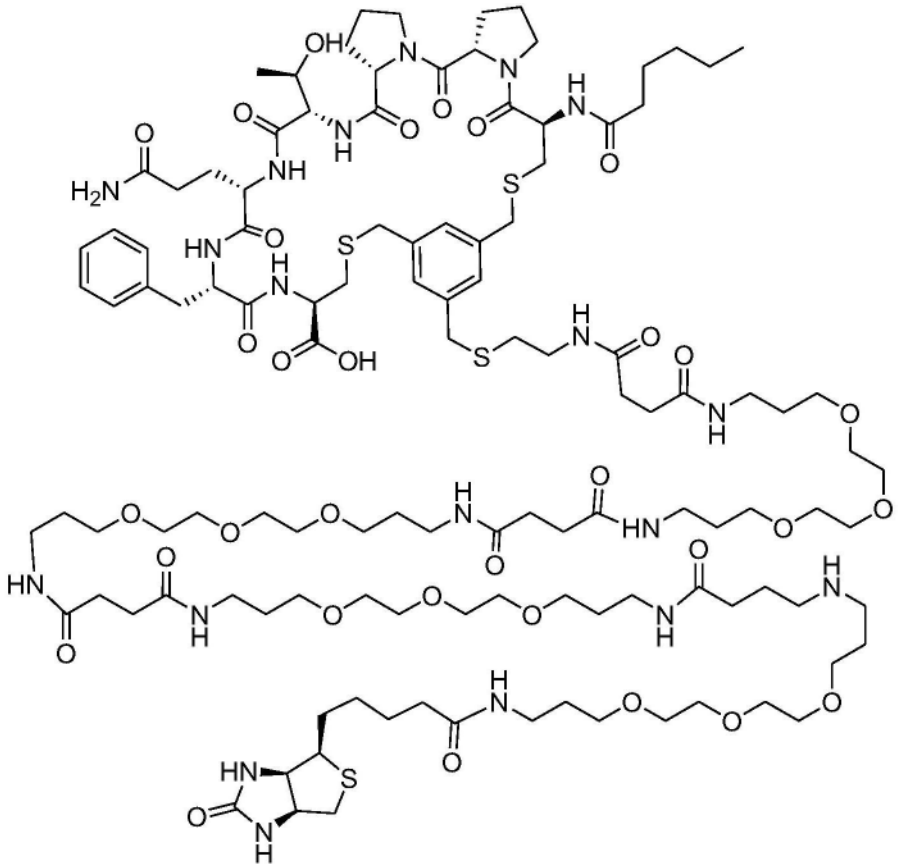
[0516] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4168)

[0517] 

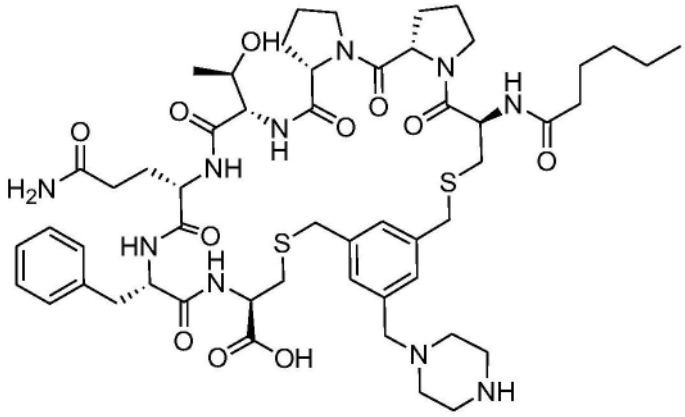
[0518] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4169)

[0519] 

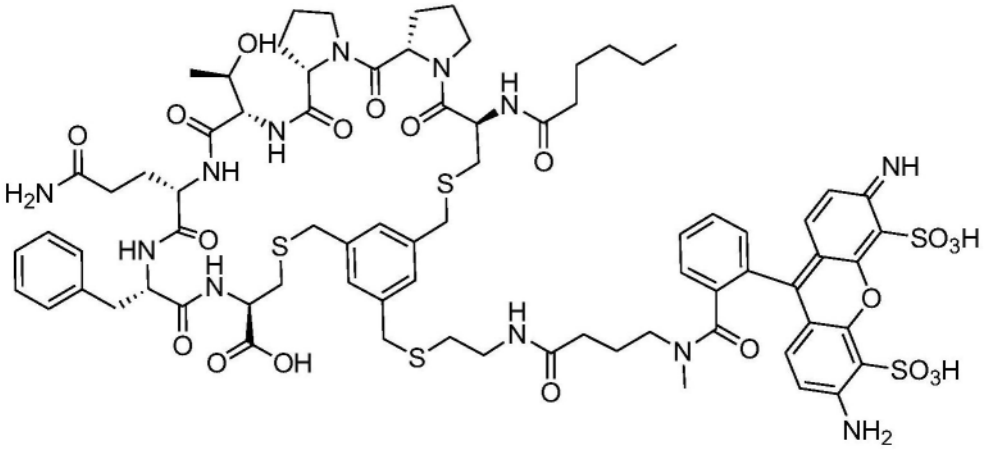
[0520] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4170)

[0521] 

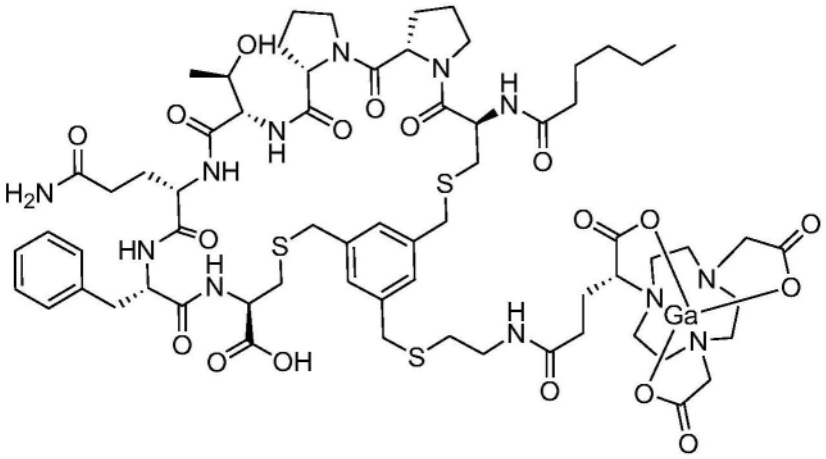
[0522] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4181)

[0523] 

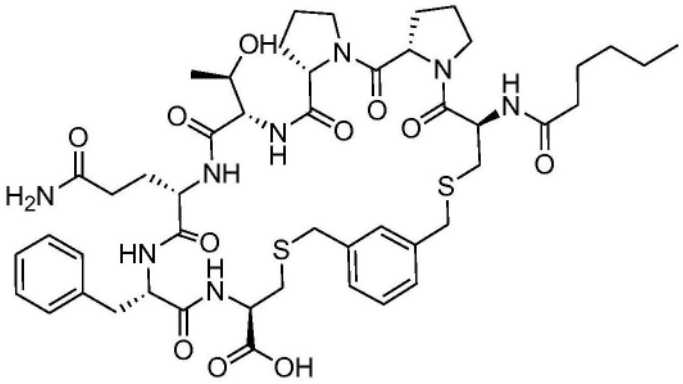
[0524] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(ATTO488-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4182)

[0525] 

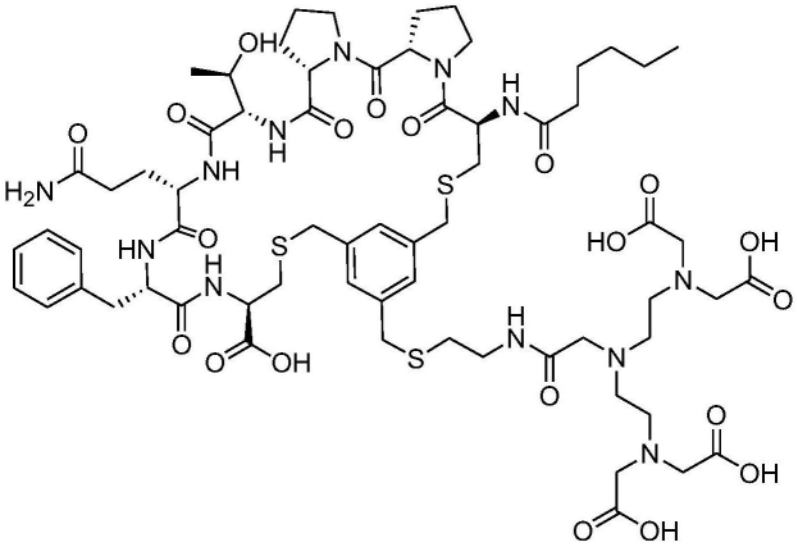
[0526] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(GaNODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4184)

[0527] 

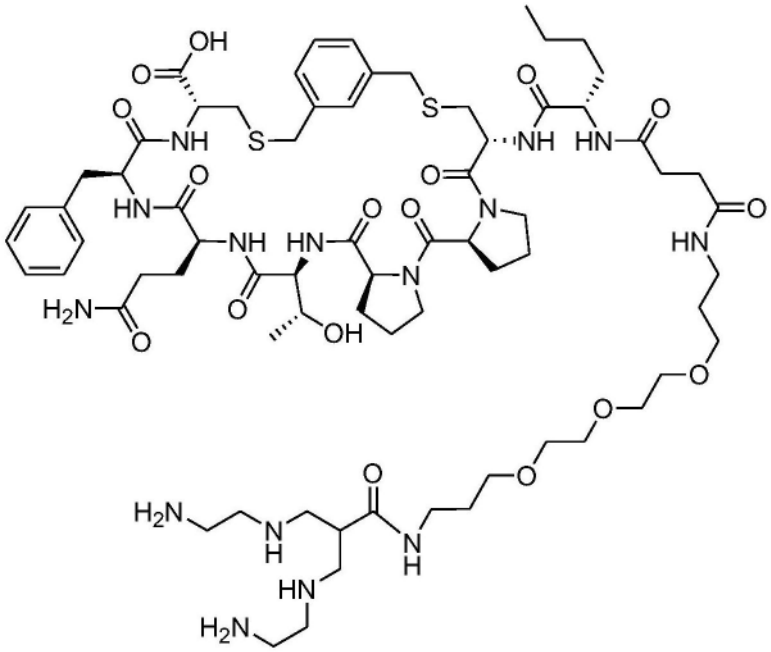
[0528] 下式的化合物Hex-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4186)

[0529] 

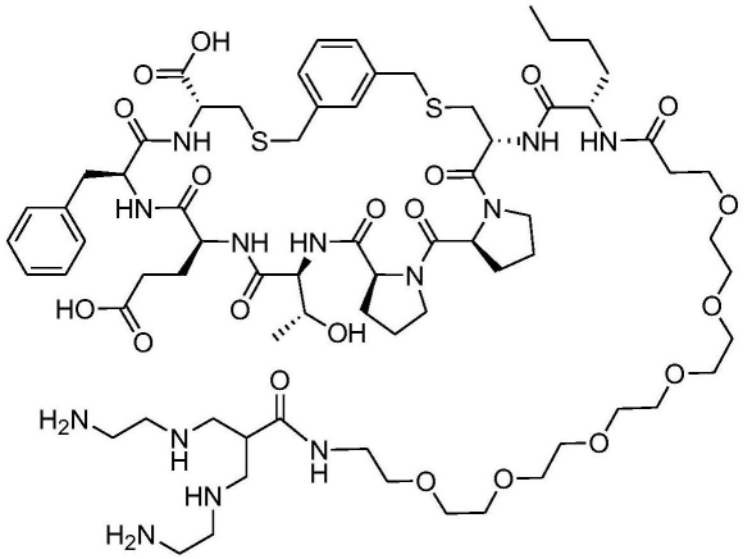
[0530] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4214)

[0531] 

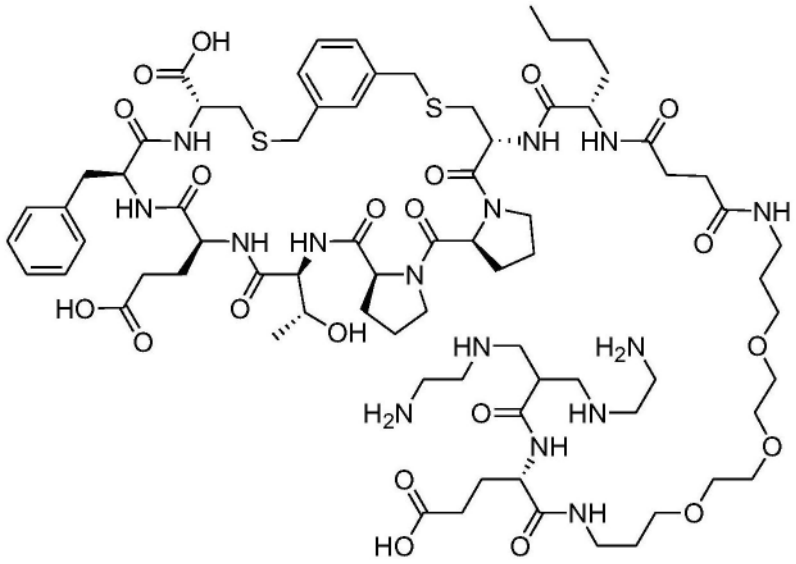
[0532] 下式的化合物N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4219)

[0533] 

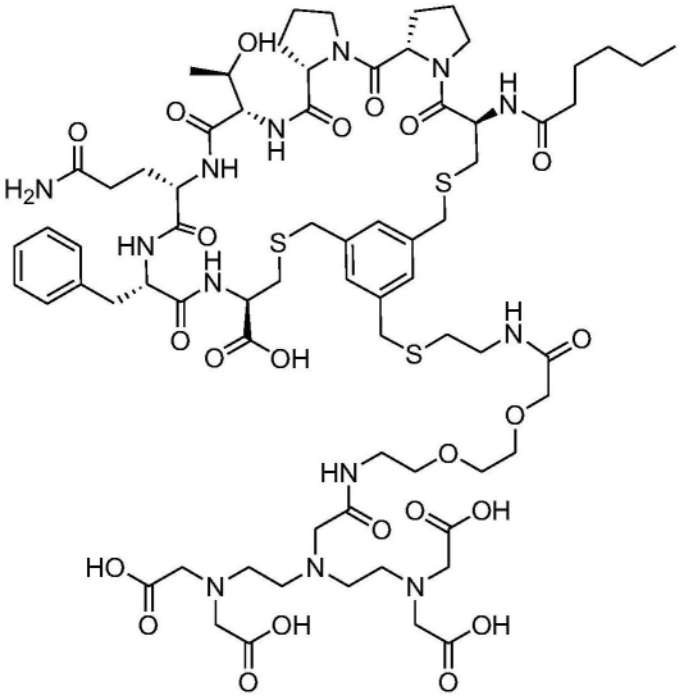
[0534] 下式的化合物N4Ac-PEG6-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH (3BP-4221)

[0535] 

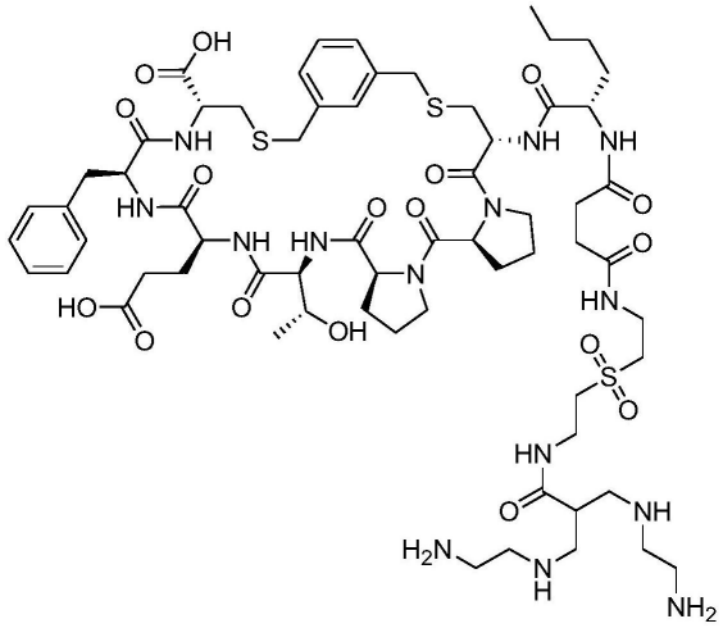
[0536] 下式的化合物N4Ac-Glu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4222)

[0537] 

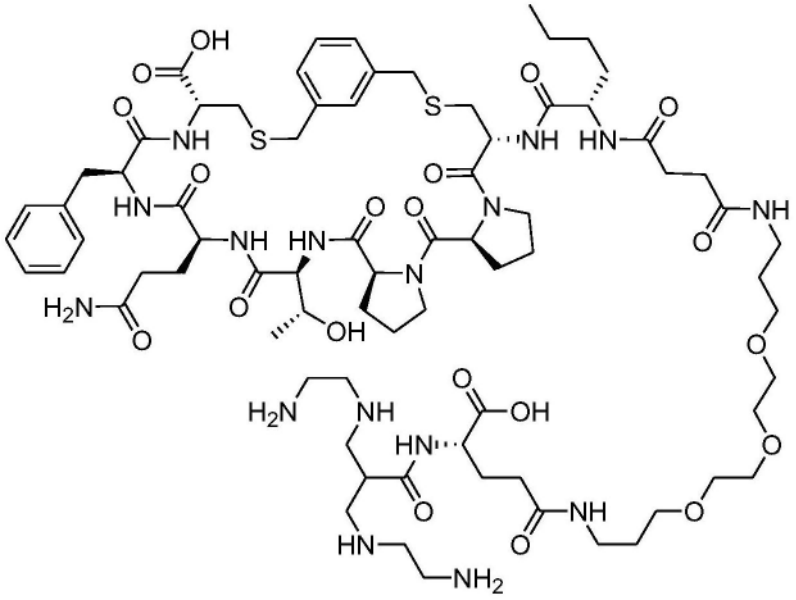
[0538] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4224)

[0539] 

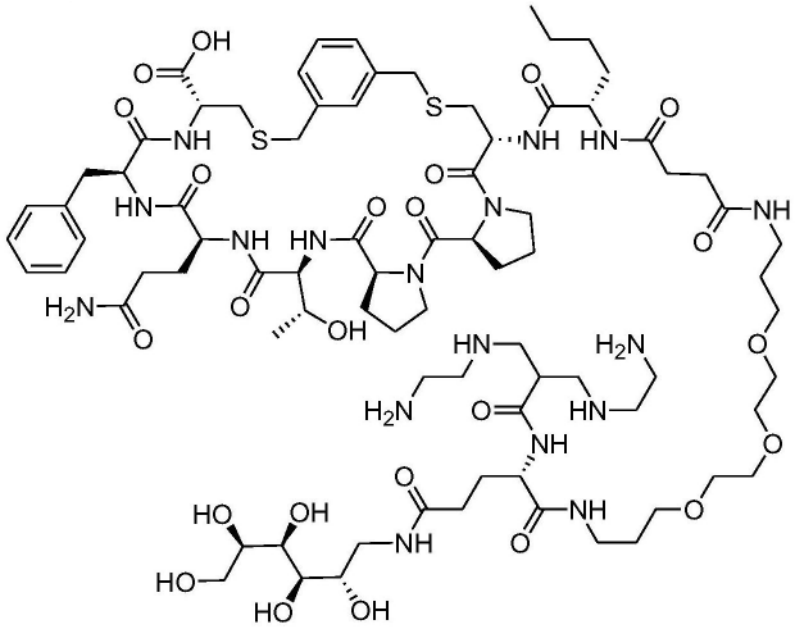
[0540] 下式的化合物N4Ac-Efa-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4243)

[0541] 

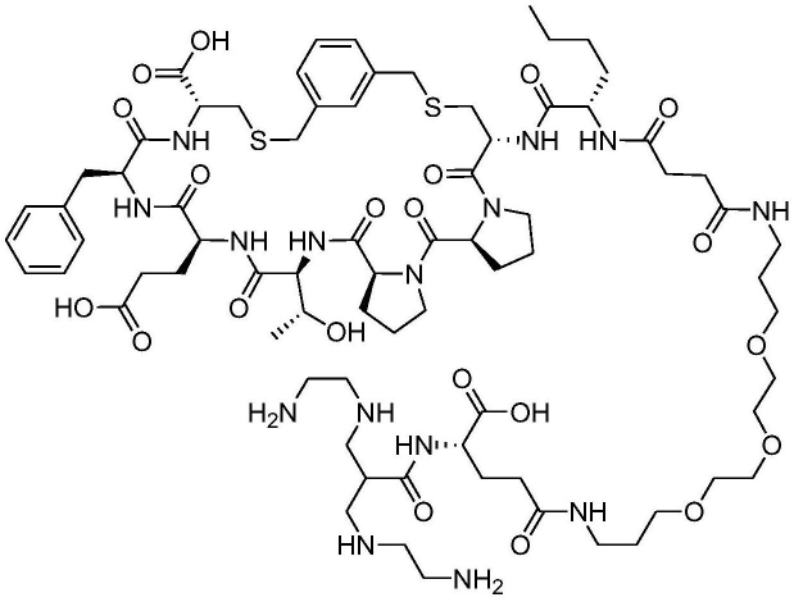
[0542] 下式的化合物N4Ac-gGlu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4245)

[0543] 

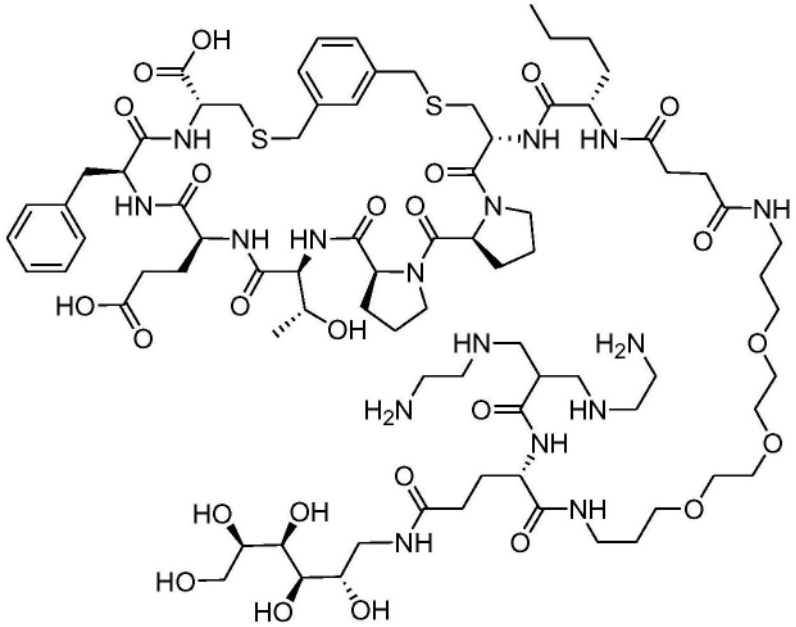
[0544] 下式的化合物N4Ac-Glu(AGLU)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4246)

[0545] 

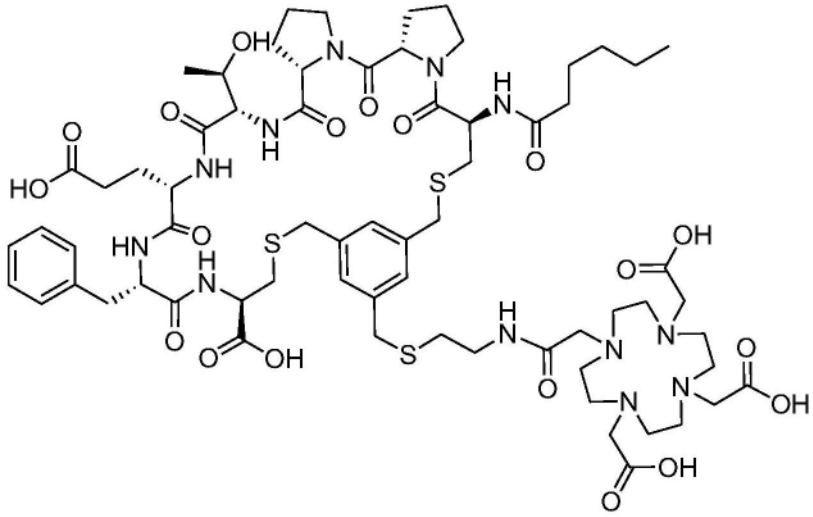
[0546] 下式的化合物N4Ac-gGlu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4247)

[0547] 

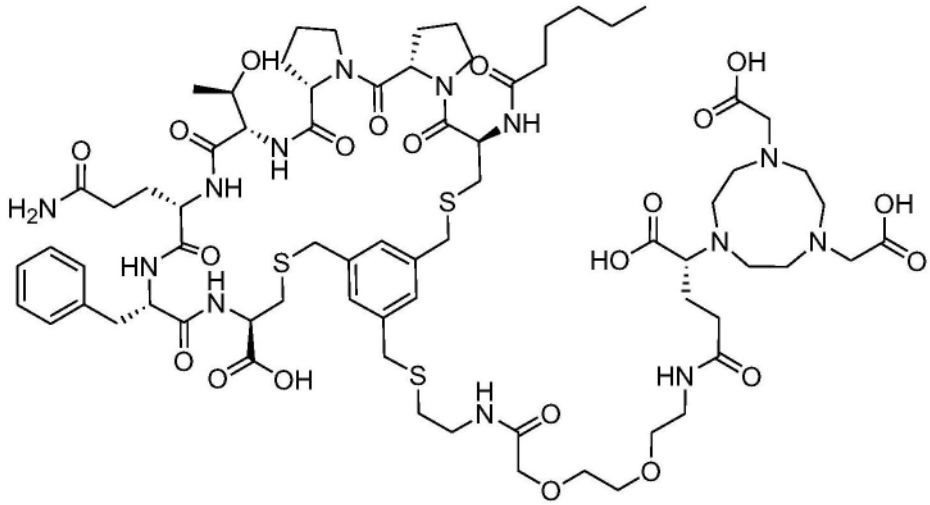
[0548] 下式的化合物N4Ac-Glu(AGLU)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4249)

[0549] 

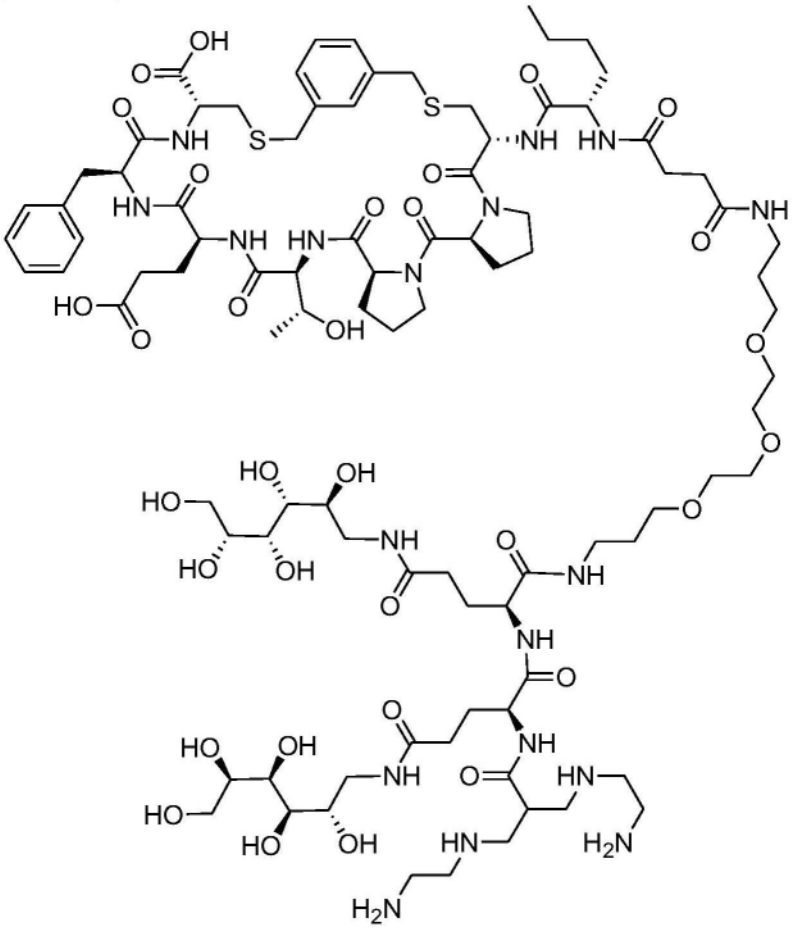
[0550] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4250)

[0551] 

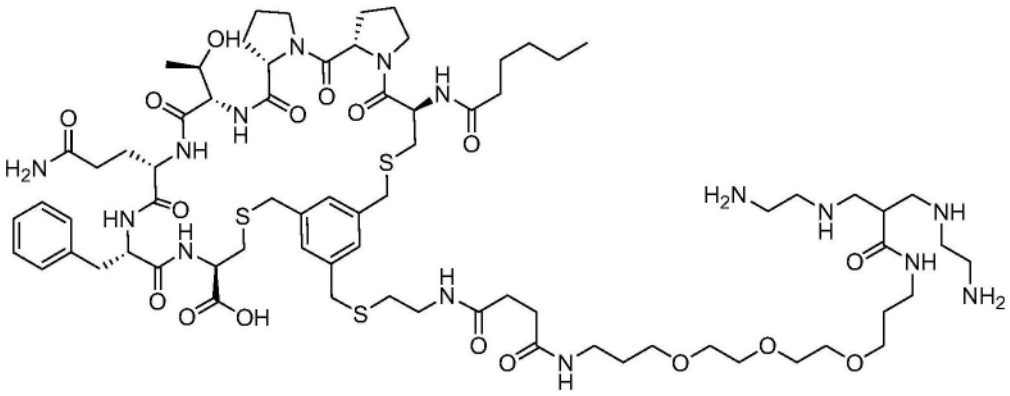
[0552] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4251)

[0553] 

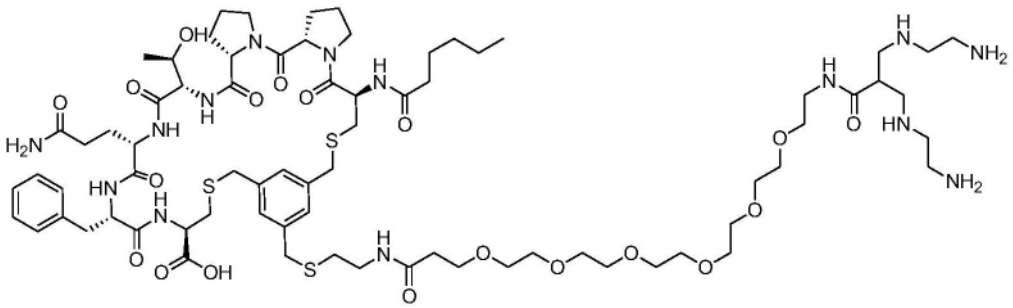
[0554] 下式的化合物N4Ac-Glu(AGLU)-Glu(AGLU)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH(3BP-4266)

[0555] 

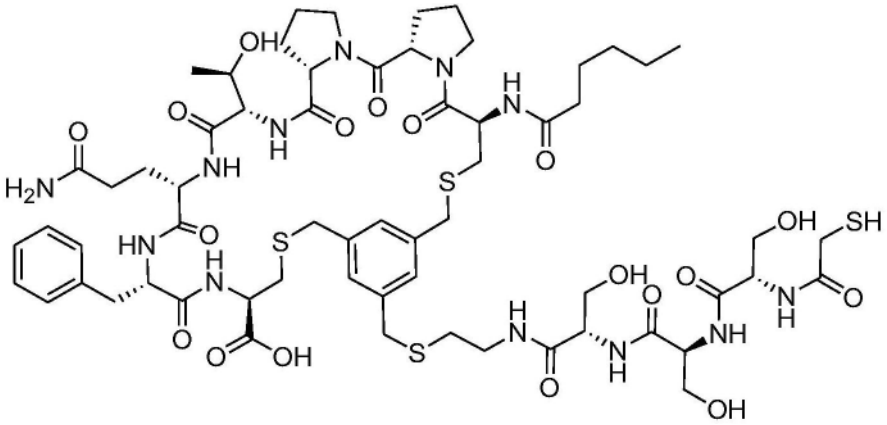
[0556] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4299)

[0557] 

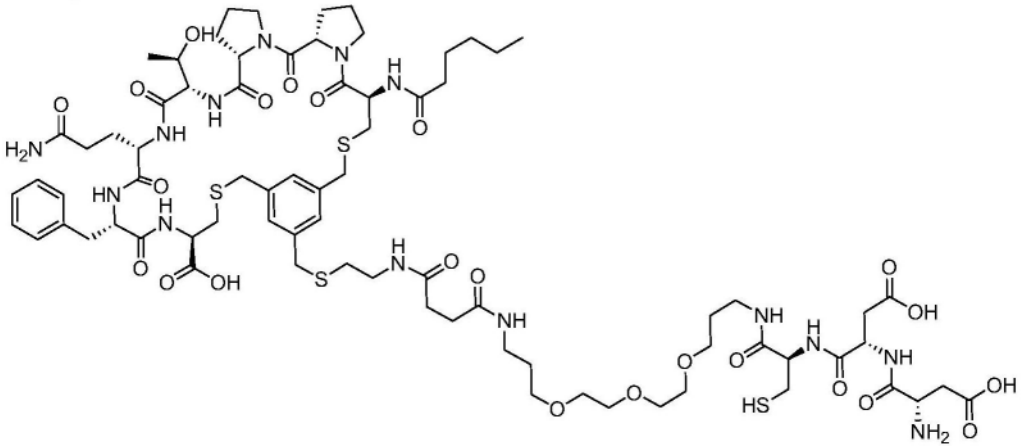
[0558] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4300)

[0559] 

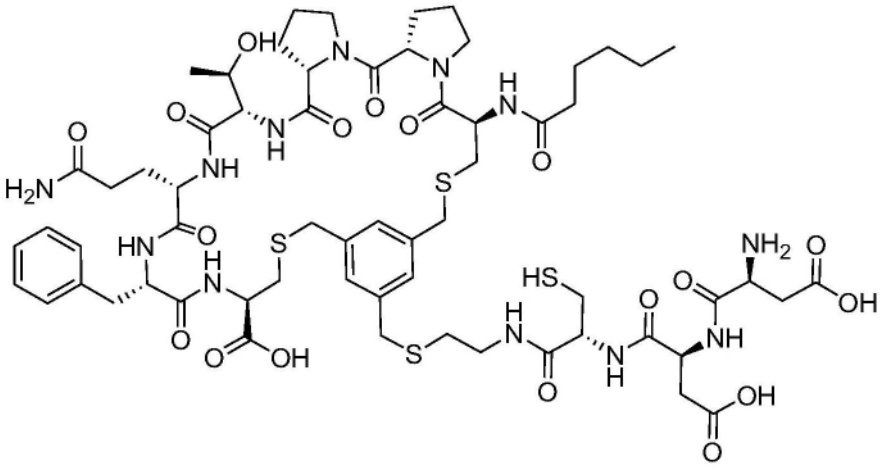
[0560] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4301)

[0561] 

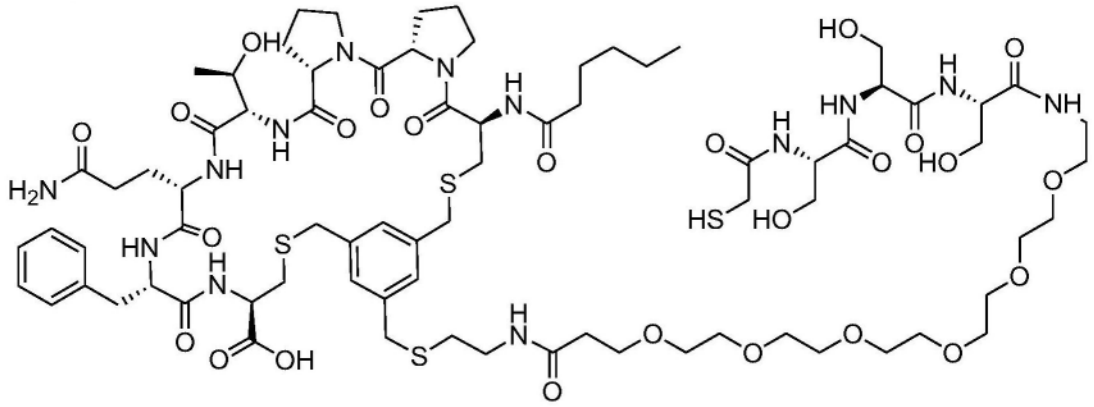
[0562] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4302)

[0563] 

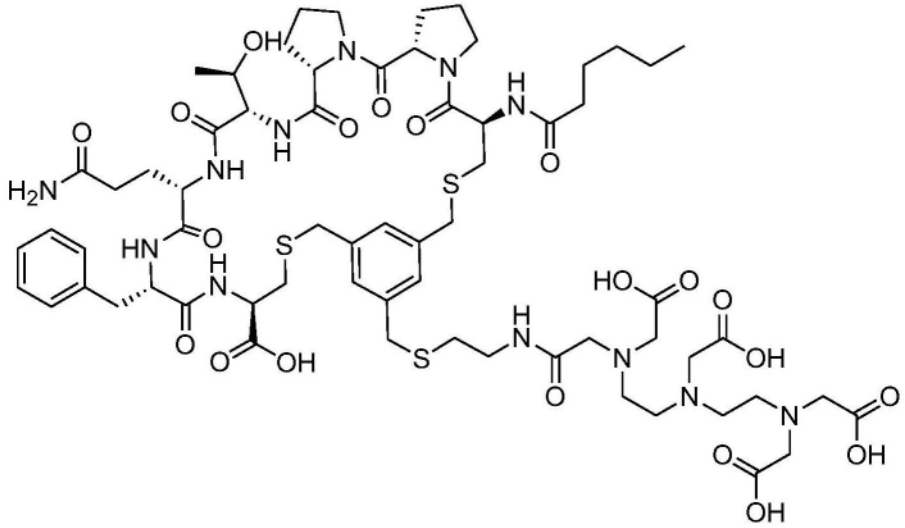
[0564] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4303)

[0565] 

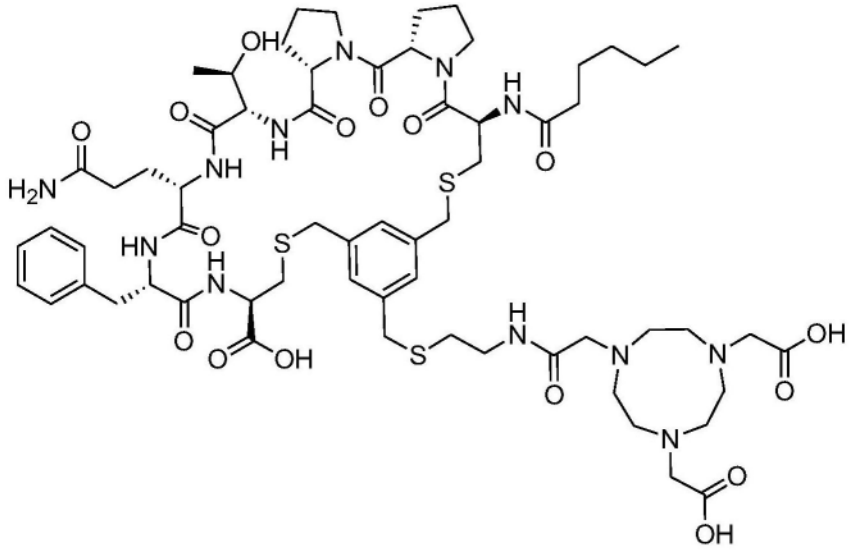
[0566] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4308)

[0567] 

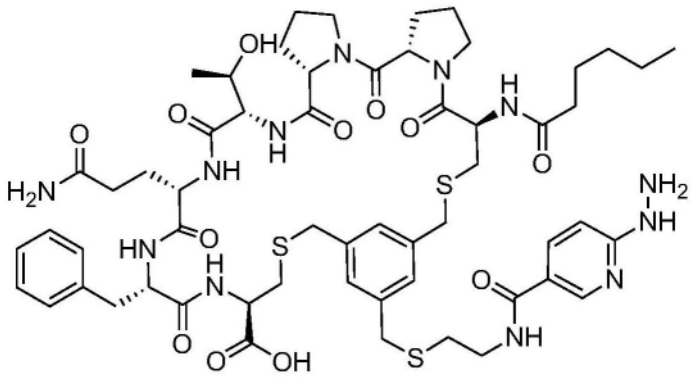
[0568] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4309)

[0569] 

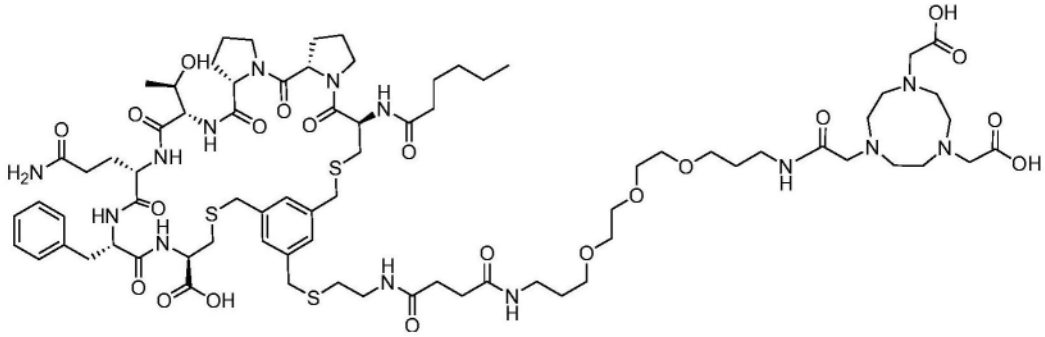
[0570] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4310)

[0571] 

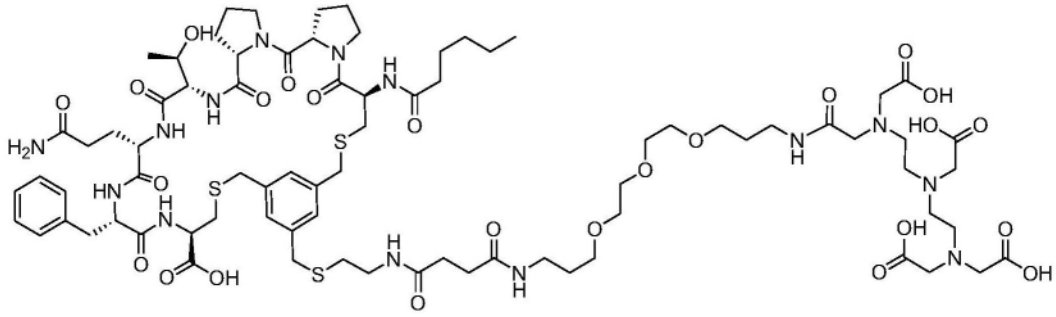
[0572] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4342)

[0573] 

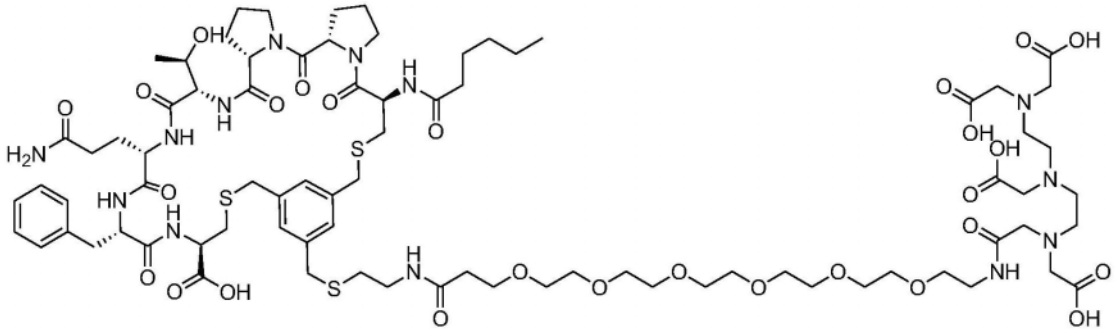
[0574] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4344)

[0575] 

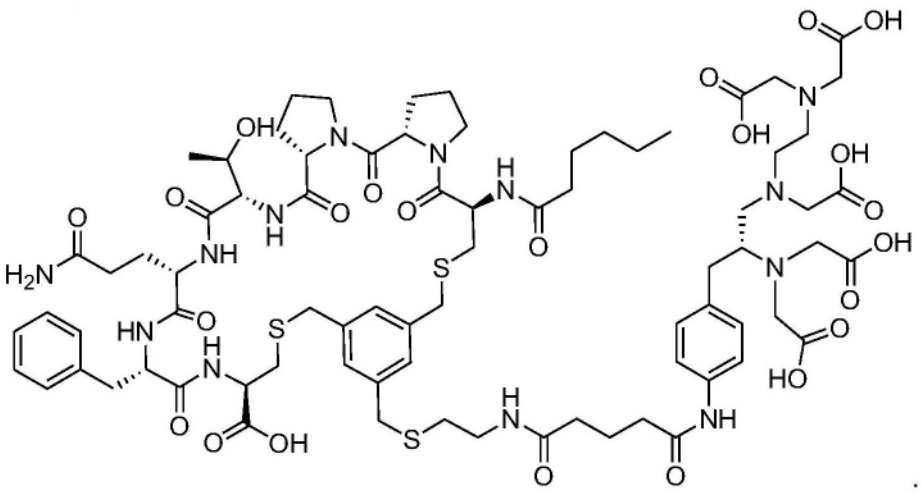
[0576] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4352)

[0577] 

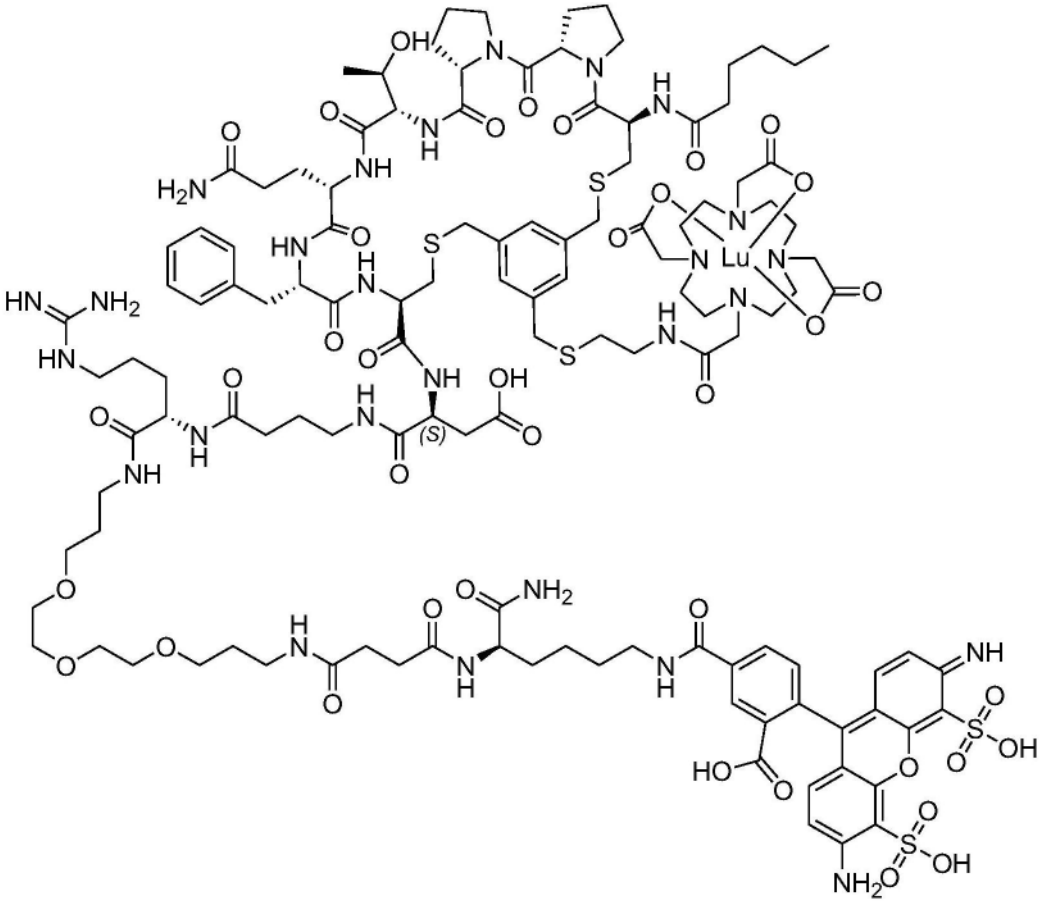
[0578] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4353)

[0579] 

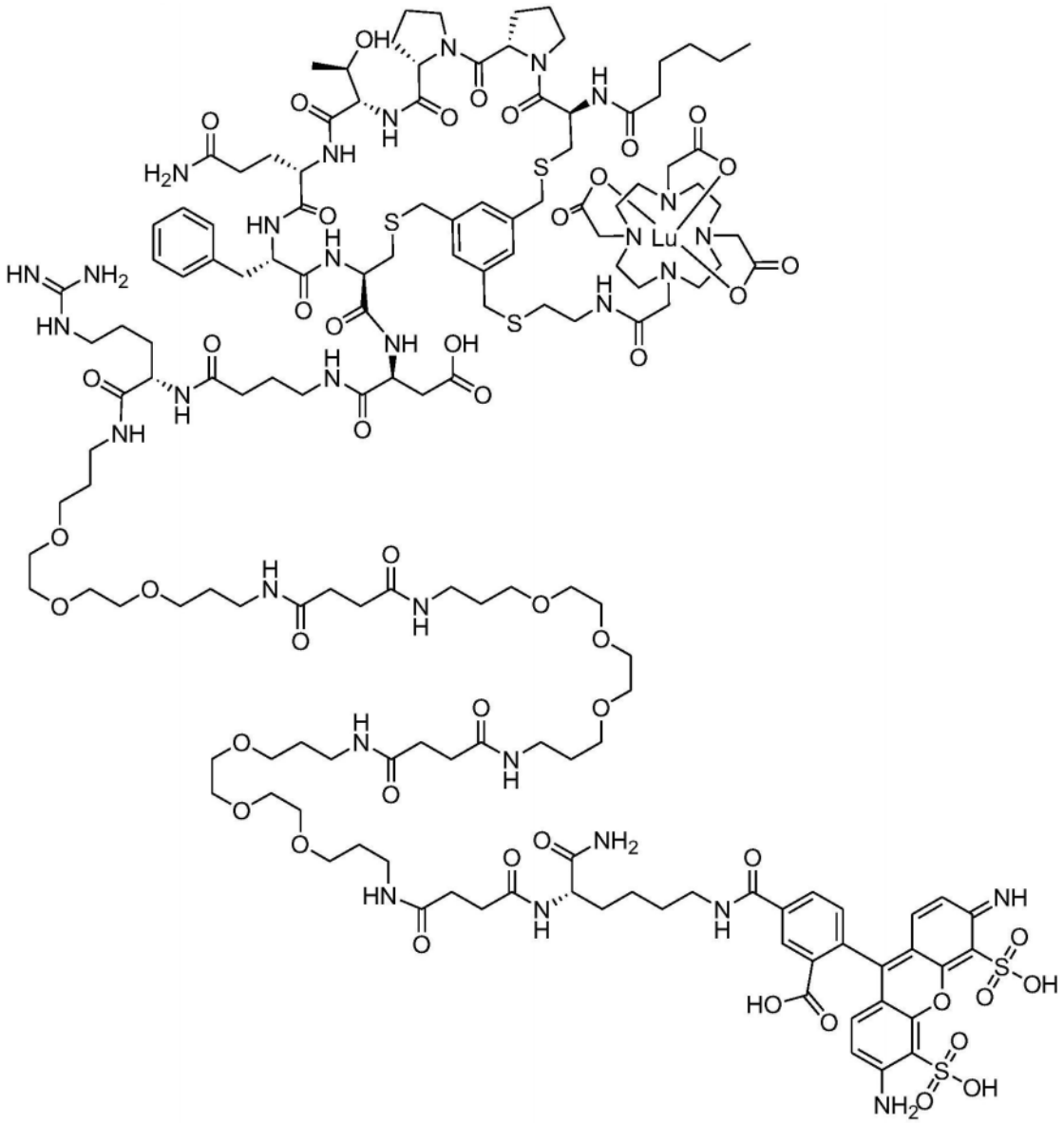
[0580] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DTPABzl-Glutar-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4366)

[0581] 

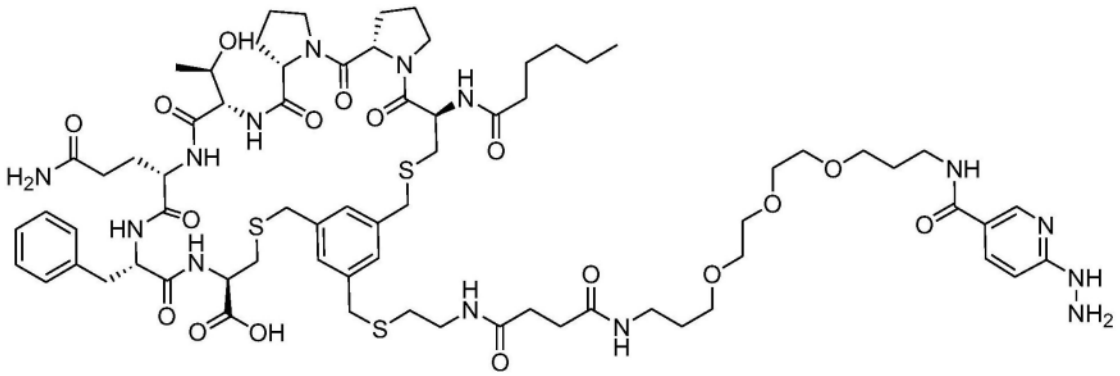
[0582] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-Ttds-Lys(AF488)-NH2(3BP-4372)

[0583] 

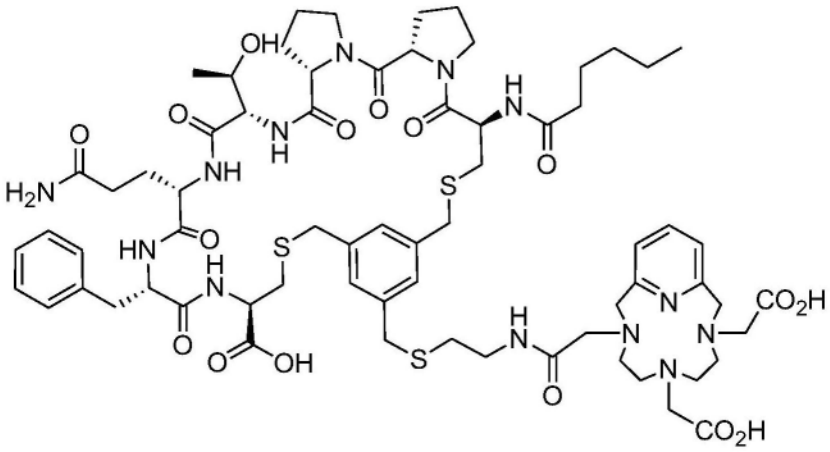
[0584] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-Ttds-Ttds-Ttds-Lys(AF488)-NH2(3BP-4373)

[0585] 

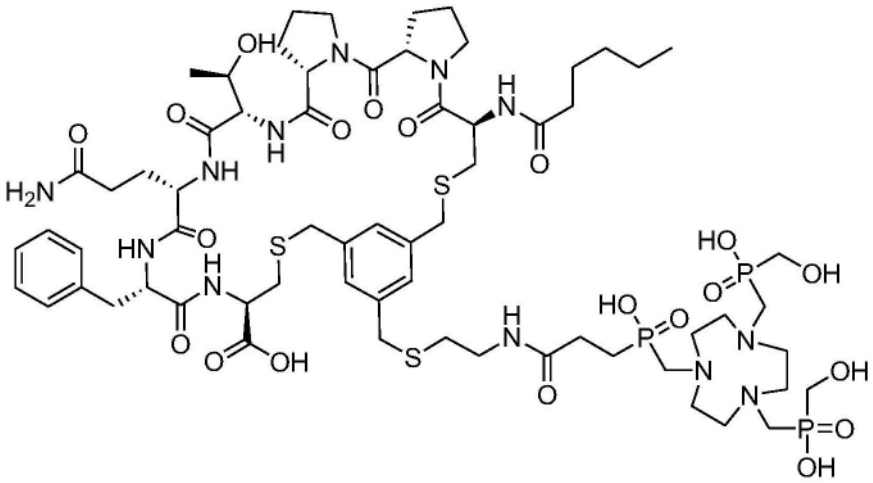
[0586] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC-Ttds--AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4376)

[0587] 

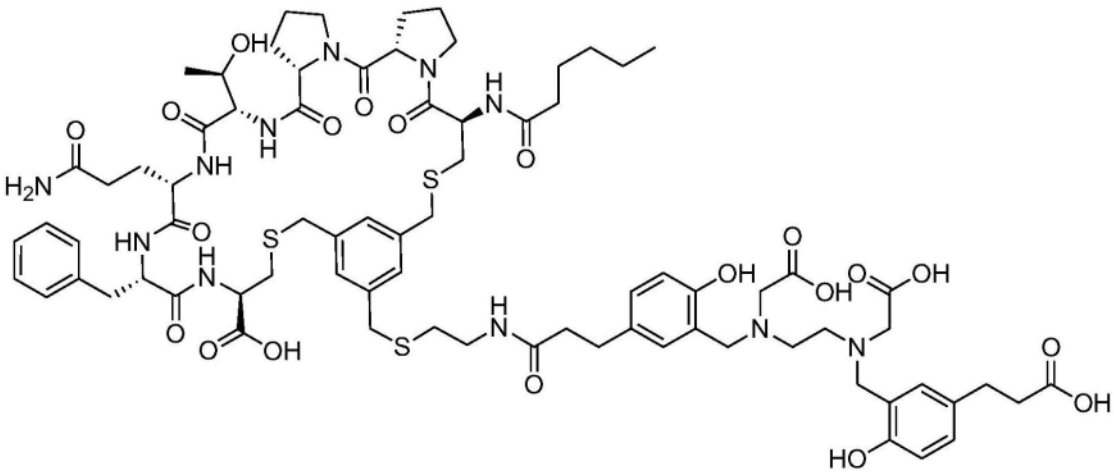
[0588] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(PCTA--AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4379)

[0589] 

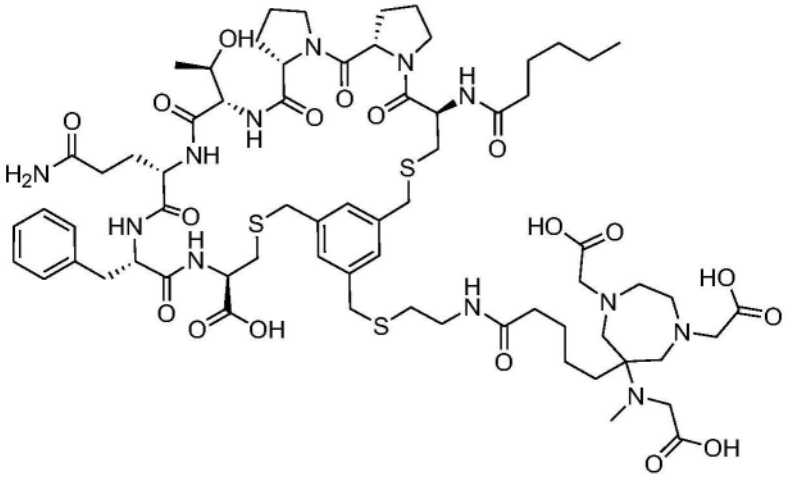
[0590] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(NOPO--AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4380)

[0591] 

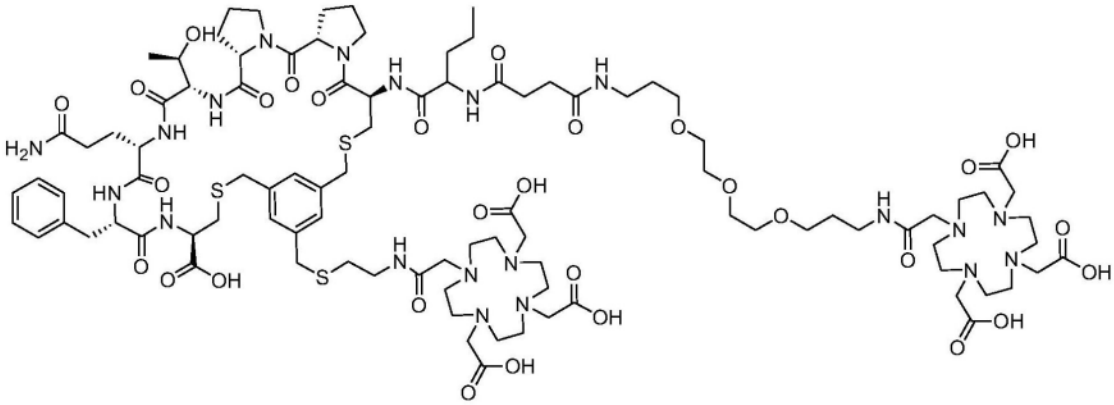
[0592] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(HBED--AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4381)

[0593] 

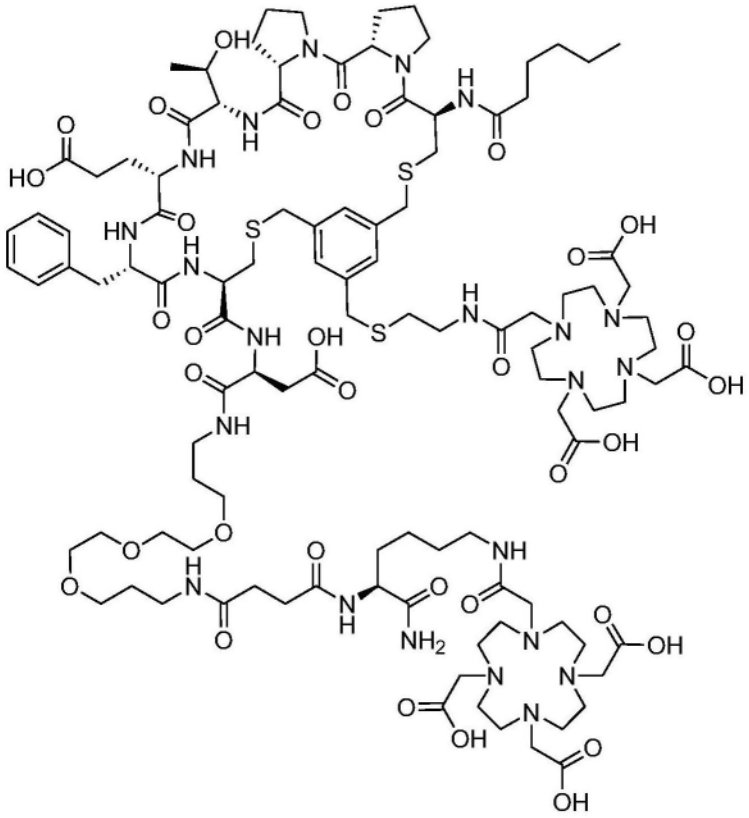
[0594] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(DATA--AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-4382)

[0595] 

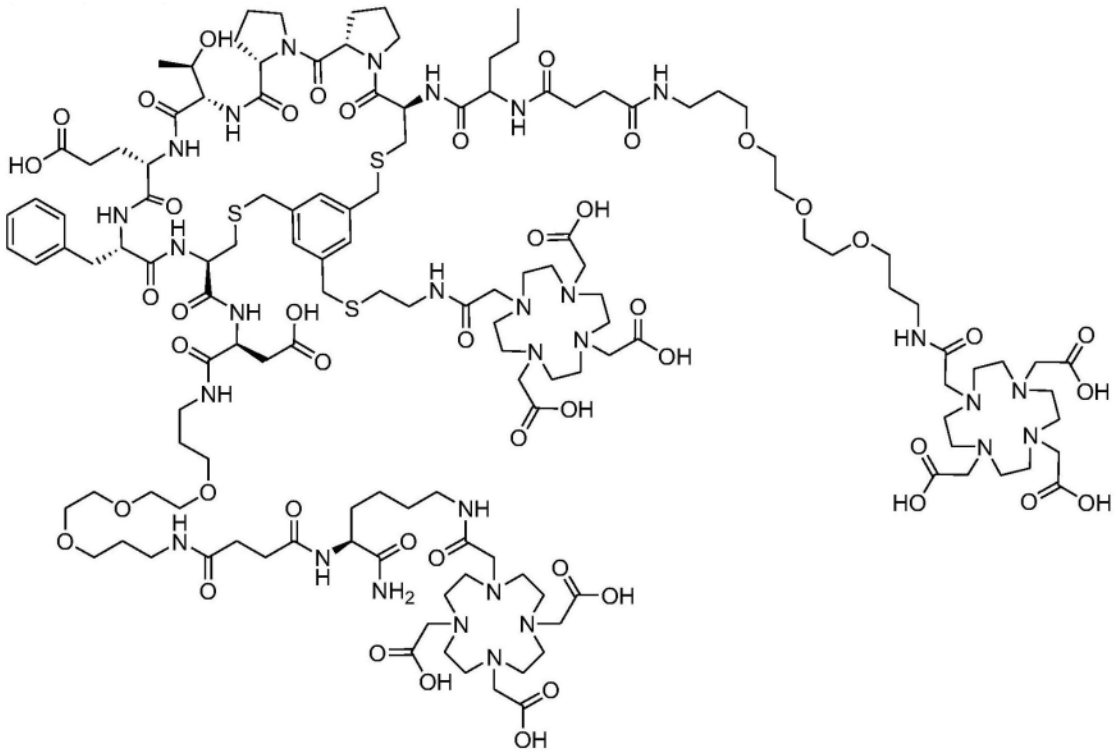
[0596] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4386)

[0597] 

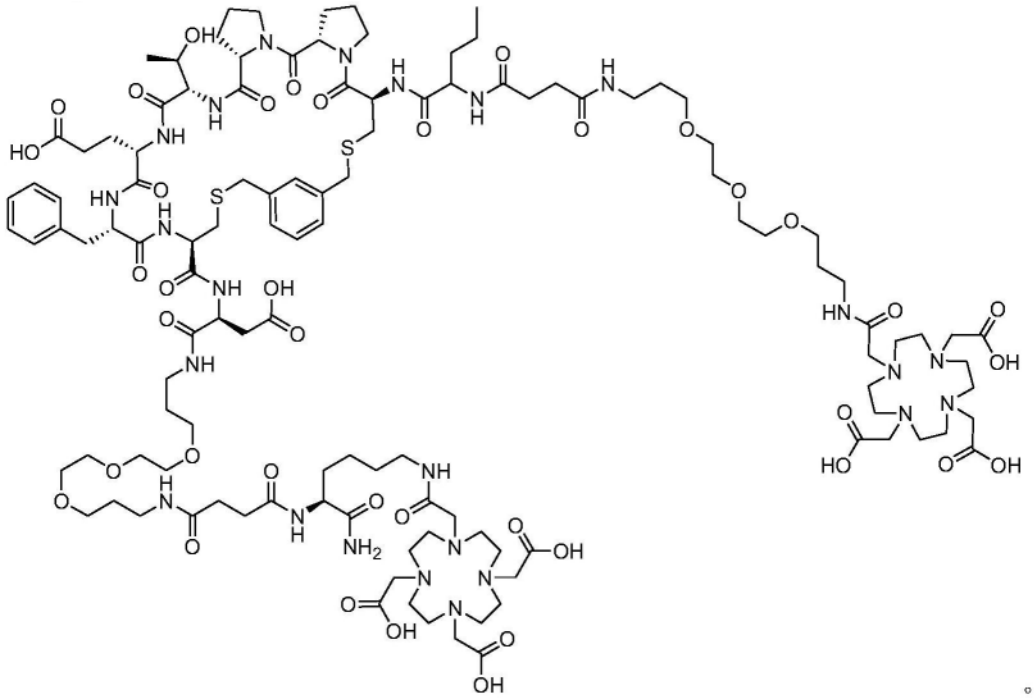
[0598] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-4391)

[0599] 

[0600] 下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-4392)

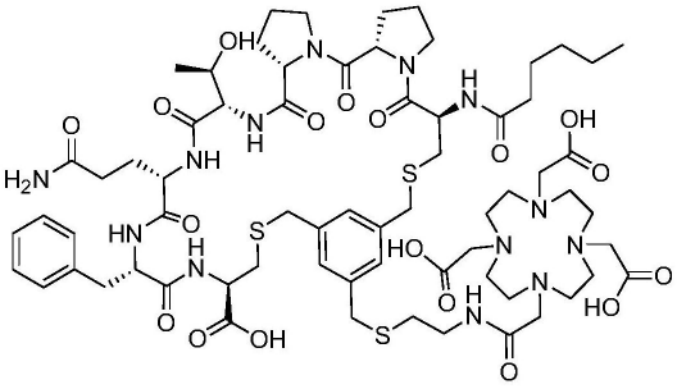
[0601] 

[0602] 以及下式的化合物DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2(3BP-4393)

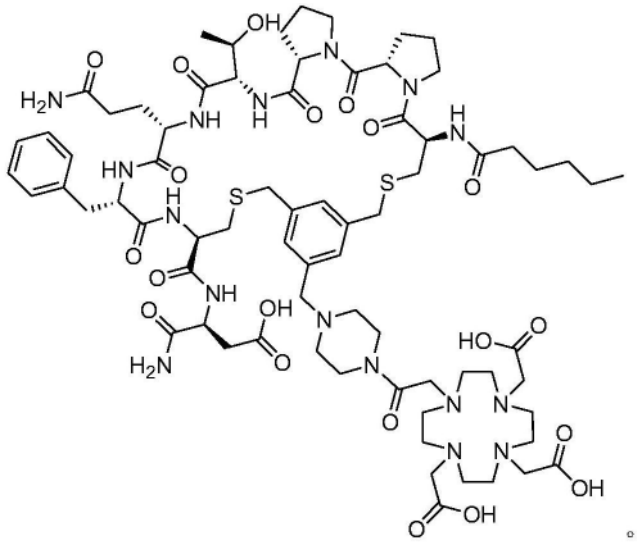
[0603] 

[0604] 实施方案71.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69和70中任一项的化合物,其中所述化合物不同于选自以下的化合物:

[0605] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3554)

[0606]  以及

[0607] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3407)

[0608] 

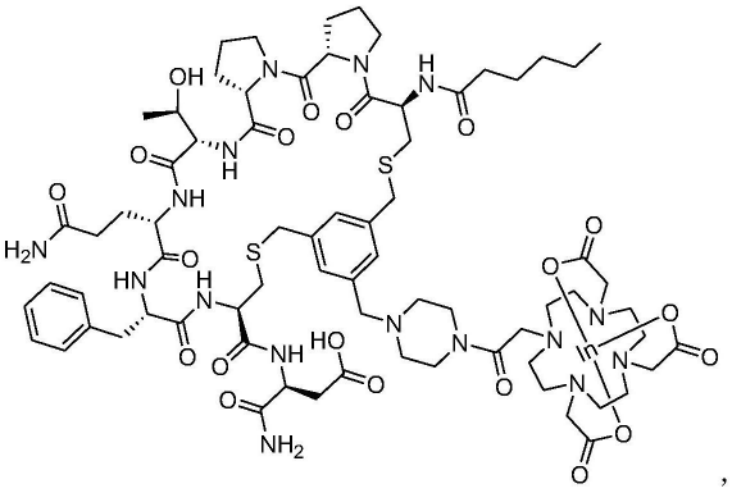
[0609] 实施方案72.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70和71中任一项的化合物,其中可以被氧化的任何S原子、优选硫醚基团的S原子是以-S-、-S(O)-或-S(O_2)-或其混合物形式存在。

[0610] 实施方案73.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71和72中任一项的化合物,其中所述化合物能结合成纤维细胞活化蛋白(FAP)。

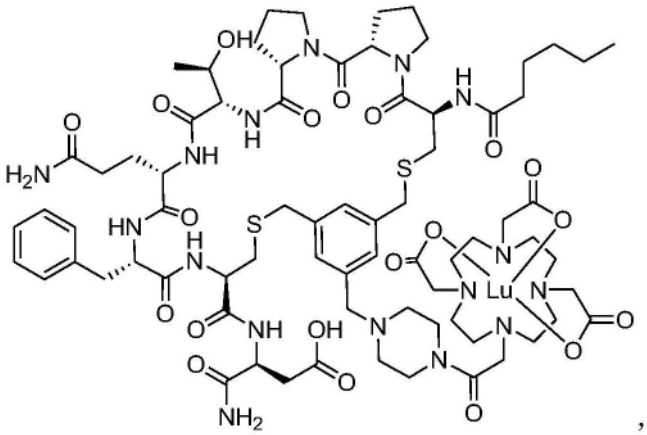
[0611] 实施方案74.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72和73中任一项的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素或治疗活性核素。

[0612] 实施方案75.根据实施方案74的化合物,其中所述化合物不同于选自以下的化合物:

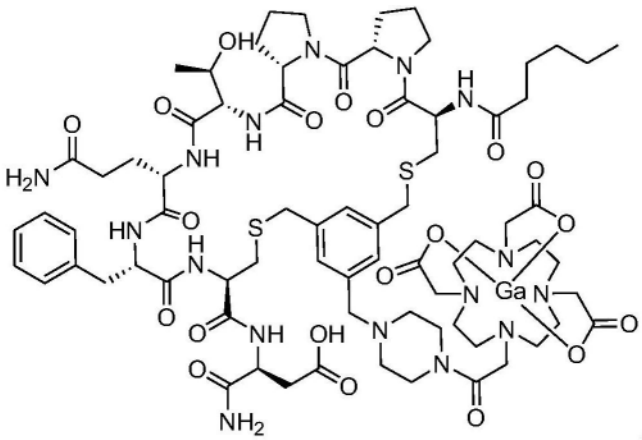
[0613] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3590)

[0614] 

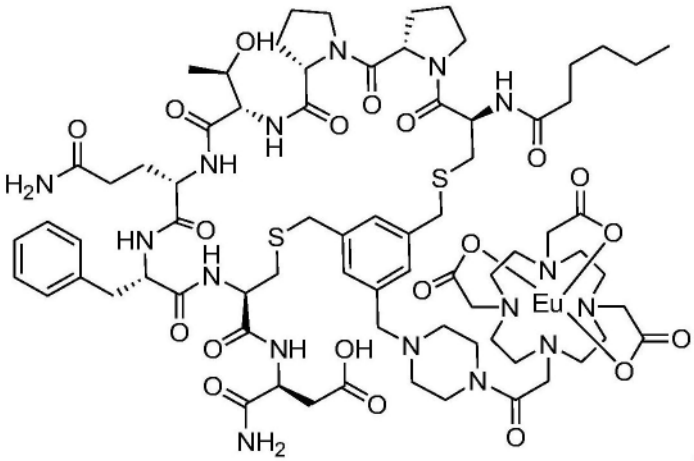
[0615] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3591)

[0616] 

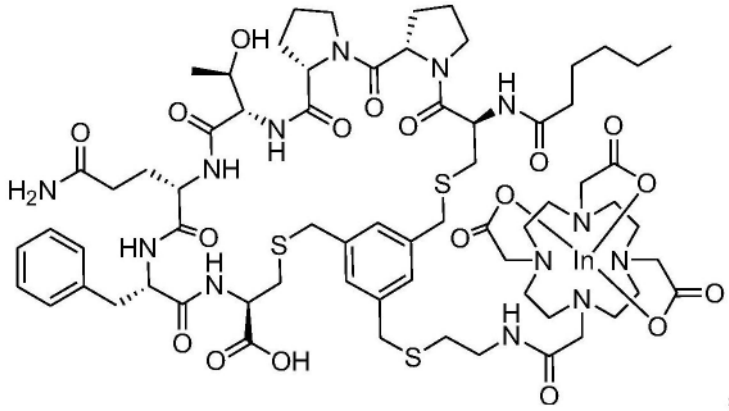
[0617] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(GaDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3592)

[0618] 

[0619] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(EuDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2(3BP-3661)

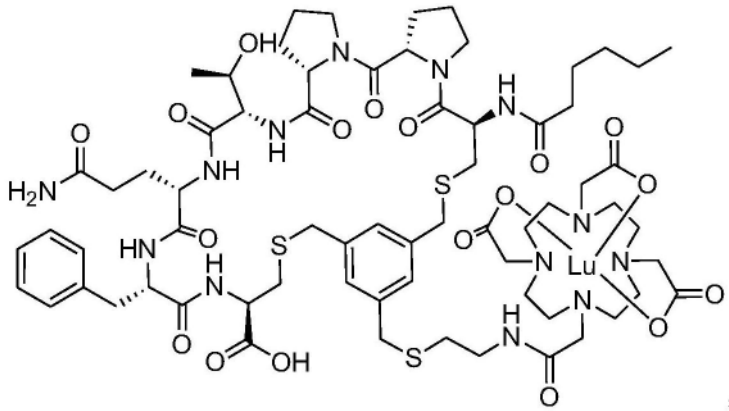
[0620] 

[0621] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3623)

[0622] 

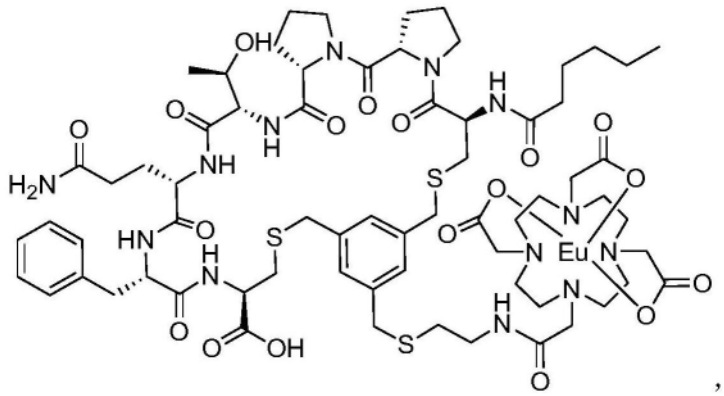
,

[0623] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-3624)

[0624] 

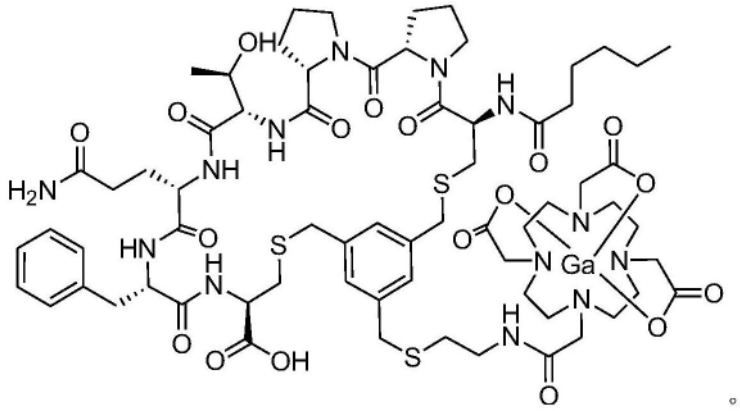
,

[0625] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(EuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-3662)

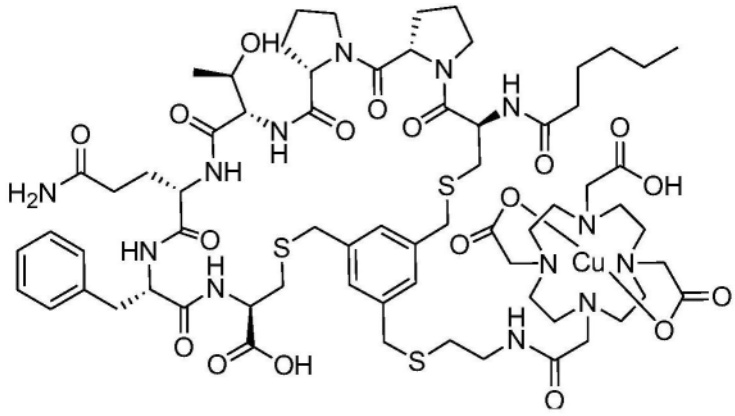
[0626] 

以及
,

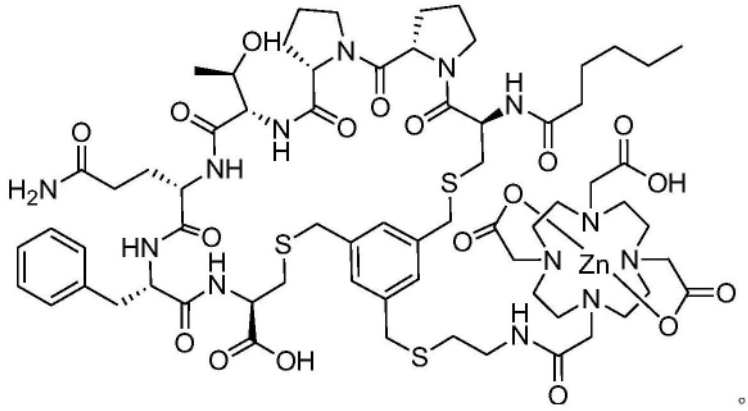
[0627] 下式的化合物Hex-[Cys(tMeBn(GaDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH (3BP-3949)

[0628] 

[0629] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(CuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4293)

[0630] 

[0631] 下式的化合物Hex-[Cys-(tMeBn(ZnDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4343)

[0632] 

[0633] 实施方案76.根据实施方案74和75中任一项的化合物,其中所述诊断活性核素是诊断活性放射性核素。

[0634] 实施方案77.根据实施方案76的化合物,其中所述诊断活性放射性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,优选^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,最优选^{64}Cu、^{68}Ga、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{18}F、^{123}I和^{124}I。

[0635] 实施方案78.根据实施方案76的化合物,其中所述治疗活性核素是治疗活性放射性核素。

[0636] 实施方案79.根据实施方案78的化合物,其中所述治疗活性放射性核素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I、^{211}At,优选^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{177}Lu、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I、^{211}At,最优选^{90}Y、^{177}Lu、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

[0637] 实施方案80.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78和79中任一项的化合物,其中所述化合物与成纤维细胞活化蛋白(FAP)相互作用,优选与具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的人FAP或其同系物相互作用,其中所述同系物的氨基酸序列与SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有至少85%的相同性。

[0638] 实施方案81.根据实施方案80的化合物,其中所述化合物是所述成纤维细胞活化蛋白(FAP)的抑制剂。

[0639] 实施方案82.根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80和81中任一项的化合物,其中所述化合物对于SEQ ID NO:1的人FAP的pIC_{50}值≥6.0,优选≥7.0,最优选≥8.0。

[0640] 实施方案83.用于诊断疾病的方法的用途的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物。

[0641] 实施方案84.用于根据实施方案83的用途的化合物,其中所述疾病是涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)、优选成纤维细胞活化蛋白(FAP)的表达上调的疾病。

[0642] 实施方案85.用于根据实施方案83至84中任一项的用途的化合物,其中所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞,优选含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织,更优选涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

[0643] 实施方案86.用于根据实施方案83至85中任一项的用途的化合物,其中所述疾病是瘤,优选癌症或肿瘤。

[0644] 实施方案87.用于根据实施方案86的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌和甲状腺癌。

[0645] 实施方案88.用于根据实施方案87的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、头颈癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和鳞状细胞癌。

[0646] 实施方案89.用于根据实施方案83至85中任一项的用途的化合物,其中所述疾病选自炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和纤维化疾病。

[0647] 实施方案90.用于根据实施方案89的用途的化合物,其中所述疾病是炎症性疾病。

[0648] 实施方案91.用于根据实施方案90的用途的化合物,其中所述疾病是动脉粥样硬化、关节炎或类风湿关节炎。

[0649] 实施方案92.用于根据实施方案91的用途的化合物,其中所述疾病是心血管疾病。

[0650] 实施方案93.用于根据实施方案92的用途的化合物,其中所述疾病是涉及动脉粥样硬化斑块的心血管疾病。

[0651] 实施方案94.用于根据实施方案93的用途的化合物,其中所述疾病是由于斑块破裂所致的动脉粥样硬化病变、急性冠脉综合征、心肌梗塞、血栓形成或血管闭塞。

[0652] 实施方案95.用于根据实施方案83的用途的化合物,其中所述疾病是纤维化疾病。

[0653] 实施方案96.用于根据实施方案95的用途的化合物,其中所述疾病选自特发性肺纤维化、Crohn病和肝纤维化。

[0654] 实施方案97.用于根据实施方案83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95和96中任一项的用途的化合物,其中所述化合物包含诊断活性核素,优选诊断活性放射性核素。

[0655] 实施方案98.用于根据实施方案97的用途的化合物,其中所述诊断活性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,优选^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,以及更优选^{64}Cu、^{68}Ga、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{18}F、^{123}I和^{124}I。

[0656] 实施方案99.用于根据实施方案83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97和98中任一项的用途的化合物,其中所述诊断方法是成像方法。

[0657] 实施方案100.用于根据实施方案98的用途的化合物,其中所述成像方法选自闪烁扫描术、单光子发射计算机断层显像术(SPECT)和正电子发射断层摄影术(PET)。

[0658] 实施方案101.用于根据实施方案83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99和100中任一项的用途的化合物,其中所述方法包括向个体、优选哺乳动物施用诊断有效量的所述化合物,其中所述哺乳动物选自人、伴侣动物、宠物和家畜,更优选所述个体选自人、狗、猫、马和牛,最优选所述个体是人。

[0659] 实施方案102.用于治疗疾病的方法的用途的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物。

[0660] 实施方案103.用于根据实施方案102的用途的化合物,其中所述疾病是涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)、优选成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的疾病。

[0661] 实施方案104.用于根据实施方案102至103中任一项的用途的化合物,其中所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞,优选含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织,更优选涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

[0662] 实施方案105.用于根据实施方案102至104中任一项的用途的化合物,其中所述疾病是瘤,优选癌症或肿瘤。

[0663] 实施方案106.用于根据实施方案105的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、

卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌和甲状腺癌。

[0664] 实施方案107.用于根据实施方案106的用途的化合物,其中所述肿瘤赘生物、癌症和肿瘤各自且独立地选自乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、头颈癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和鳞状细胞癌。

[0665] 实施方案108.用于根据实施方案102、103和104中任一项的用途的化合物,其中所述疾病选自炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

[0666] 实施方案109.用于根据实施方案108的用途的化合物,其中所述疾病是炎症性疾病。

[0667] 实施方案110.用于根据实施方案109的用途的化合物,其中所述疾病是动脉粥样硬化、关节炎或类风湿关节炎。

[0668] 实施方案111.用于根据实施方案108的用途的化合物,其中所述疾病是心血管疾病。

[0669] 实施方案112.用于根据实施方案111的用途的化合物,其中所述疾病是涉及动脉粥样硬化斑块的心血管疾病。

[0670] 实施方案113.用于根据实施方案112的用途的化合物,其中所述疾病是由于斑块破裂导致的动脉粥样硬化病变、急性冠脉综合征、心肌梗塞、血栓形成或血管闭塞。

[0671] 实施方案114.用于根据实施方案108的用途的化合物,其中所述疾病是纤维化疾病。

[0672] 实施方案115.用于根据实施方案114的用途的化合物,其中所述疾病选自特发性肺纤维化、Crohn病和肝纤维化。

[0673] 实施方案116.用于根据实施方案102、103、104和105中任一项的用途的化合物,其中所述化合物包括治疗活性核素,优选治疗活性放射性核素。

[0674] 实施方案117.用于根据实施方案116的用途的化合物,其中所述治疗活性核素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I、^{211}At,优选^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{177}Lu、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I、^{211}At,以及最优选^{90}Y、^{177}Lu、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

[0675] 实施方案118.用于根据实施方案102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116和117中任一项的用途的化合物,其中所述方法包括向个体、优选哺乳动物施用治疗有效量的所述化合物,其中所述哺乳动物选自人、伴侣动物、宠物和家畜,更优选所述个体选自人、狗、猫、马和牛,最优选所述个体是人。

[0676] 实施方案119.用于鉴定个体的方法的用途的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物,其中所述个体对疾病的治疗可能有反应或可能无反应,其中所述用于鉴定个体的方法包括使用根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物进行诊断方法,优选进行如实

施方案83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100和101中任一项所描述的用于诊断疾病的方法。

[0677] 实施方案120.用于从一组个体选择个体的方法的用途的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物,其中所述个体对于疾病的治疗可能有反应或可能无反应,其中所述用于从一组个体选择个体的方法包括使用根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物进行诊断方法,优选进行如实施方案83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100和101中任一项所描述的用于诊断疾病的方法。

[0678] 实施方案113.用于将一组个体分层为对于疾病的治疗可能有反应的个体以及分层为对于疾病的治疗可能无反应的个体的方法的用途的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物,其中所述对一组个体分层的方法包括使用根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物进行诊断方法,优选进行如实施方案83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100和101中任一项所描述的用于诊断疾病的方法。

[0679] 实施方案122.用于根据实施方案119、120和121中任一项的用途的化合物,其中所述疾病是涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)、优选成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的疾病。

[0680] 实施方案123.用于根据实施方案119、120、121和122中任一项的用途的化合物,其中所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞,优选含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织,更优选涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

[0681] 实施方案124.用于根据实施方案119、120、121、122和123中任一项的用途的化合物,其中所述疾病是瘤,优选癌症或肿瘤。

[0682] 实施方案125.用于根据实施方案124的用途的化合物,其中所述瘤、癌症或肿瘤各自且独立地选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌和甲状腺癌。

[0683] 实施方案126.用于根据实施方案125的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、头颈癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和鳞状细胞癌。

[0684] 实施方案127.用于根据实施方案119、120、121、122和123中任一项的用途的化合物,其中所述疾病选自炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

[0685] 实施方案128.用于根据实施方案127的用途的化合物,其中所述疾病是炎症性疾病。

[0686] 实施方案129.用于根据实施方案128的用途的化合物,其中所述疾病是动脉粥样硬化、关节炎或类风湿关节炎。

[0687] 实施方案130.用于根据实施方案129的用途的化合物,其中所述疾病是心血管疾病。

[0688] 实施方案131.用于根据实施方案130的用途的化合物,其中所述疾病是涉及动脉粥样硬化斑块的心血管疾病。

[0689] 实施方案132.用于根据实施方案131的用途的化合物,其中所述疾病是由于斑块破裂导致的动脉粥样硬化病变、急性冠脉综合征、心肌梗塞、血栓形成或血管闭塞。

[0690] 实施方案133.用于根据实施方案127的用途的化合物,其中所述疾病是纤维化疾病。

[0691] 实施方案134.用于根据实施方案1335的用途的化合物,其中所述疾病选自特发性肺纤维化、Crohn病和肝纤维化。

[0692] 实施方案135.用于根据实施方案119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133和134中任一项的用途的化合物,其中所述诊断方法是成像方法。

[0693] 实施方案136.用于根据实施方案135的用途的化合物,其中所述成像方法选自闪烁扫描术、单光子发射计算机断层扫描显像术(SPECT)和正电子发射断层摄影术(PET)。

[0694] 实施方案137.用于根据实施方案119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135和136中任一项的用途的化合物,其中所述化合物包括诊断活性核素,优选诊断活性放射性核素。

[0695] 实施方案138.用于根据实施方案137的用途的化合物,其中所述诊断活性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,优选^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,以及最优选^{64}Cu、^{68}Ga、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{18}F、^{123}I和^{124}I。

[0696] 实施方案139.用于在将效应物递送至成纤维细胞活化蛋白(FAP)、优选人成纤维细胞活化蛋白(FAP)的方法中的用途的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物,其中所述效应物选自诊断活性剂和治疗活性剂。

[0697] 实施方案140.用于根据实施方案139的用途的化合物,其中所述效应物选自诊断活性核素和治疗活性核素。

[0698] 实施方案141.用于根据实施方案140的用途的化合物,其中所述诊断活性核素是诊断活性放射性核素。

[0699] 实施方案142.用于根据实施方案141的用途的化合物,其中所述诊断活性放射性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{201}Tl

、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,优选^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I,最优选^{64}Cu、^{68}Ga、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{18}F、^{123}I和^{124}I。

[0700] 实施方案143.用于根据实施方案139、140、141和142中任一项的用途的化合物,其中所述成纤维细胞活化蛋白(FAP)由细胞表达,优选由成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞、或内皮细胞表达,更优选由人成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞、或内皮细胞表达,最优选由显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的人成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞、或内皮细胞表达。

[0701] 实施方案144.用于根据实施方案143的用途的化合物,其中所述细胞包含于组织中或者是组织的一部分,所述组织优选是患病个体的病变组织。

[0702] 实施方案145.用于根据实施方案144的用途的化合物,其中所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞,优选含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织,更优选涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

[0703] 实施方案146.用于根据实施方案144至145中任一项的用途的化合物,其中所述疾病是瘤,优选癌症或肿瘤。

[0704] 实施方案147.用于根据实施方案146的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌和甲状腺癌。

[0705] 实施方案148.用于根据实施方案147的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、头颈癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和鳞状细胞癌。

[0706] 实施方案149.用于根据实施方案144至145中任一项的用途的化合物,其中所述疾病选自炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

[0707] 实施方案150.用于根据实施方案149的用途的化合物,其中所述疾病是炎症性疾病。

[0708] 实施方案151.用于根据实施方案150的用途的化合物,其中所述疾病是动脉粥样硬化、关节炎或类风湿关节炎。

[0709] 实施方案152.用于根据实施方案149的用途的化合物,其中所述疾病是心血管疾病。

[0710] 实施方案153.用于根据实施方案152的用途的化合物,其中所述疾病是涉及动脉粥样硬化斑块的心血管疾病。

[0711] 实施方案154.用于根据实施方案153的用途的化合物,其中所述疾病是由于斑块破裂导致的动脉粥样硬化病变、急性冠脉综合征、心肌梗塞、血栓形成或血管闭塞。

[0712] 实施方案155.用于根据实施方案149的用途的化合物,其中所述疾病是纤维化疾病。

[0713] 实施方案156.用于根据实施方案155的用途的化合物,其中所述疾病选自特发性肺纤维化、Crohn病和肝纤维化。

[0714] 实施方案157.用于根据实施方案140的用途的化合物,其中所述治疗活性核素是

治疗活性放射性核素。

[0715] 实施方案158.用于根据实施方案157的用途的化合物,其中所述治疗活性放射性核素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I、^{211}At,优选^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{177}Lu、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I、^{211}At,最优选^{90}Y、^{177}Lu、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。

[0716] 实施方案159.用于根据实施方案157至158中任一项的用途的化合物,其中所述成纤维细胞活化蛋白(FAP)由细胞表达,优选由成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞、或内皮细胞表达,更优选由人成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞、或内皮细胞表达,最优选由显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的人成纤维细胞、间充质干细胞、平滑肌细胞、上皮来源的细胞、或内皮细胞表达。

[0717] 实施方案160.用于根据实施方案159的用途的化合物,其中所述细胞包含于组织中或者是组织的一部分,所述组织优选是患病个体的病变组织。

[0718] 实施方案161.用于根据实施方案160的用途的化合物,其中所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞,优选含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织,更优选涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

[0719] 实施方案162.用于根据实施方案159、160和161中任一项的用途的化合物,其中所述疾病是瘤,优选癌症或肿瘤。

[0720] 实施方案163.用于根据实施方案162的用途的化合物,其中所述瘤、癌症和肿瘤各自且独立地选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌和甲状腺癌。

[0721] 实施方案164.组合物,优选药物组合物,其中所述组合物包含根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物及药物可接受的赋形剂。

[0722] 实施方案165.根据实施方案164的组合物,其用于前述权利要求中任一项所定义的任何方法。

[0723] 实施方案166.用于诊断个体的疾病的方法,其中所述方法包括向所述个体施用诊断有效量的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物。

[0724] 实施方案167.根据实施方案166的方法,其中所述化合物包括诊断活性剂,由此所述药剂优选是放射性核素。

[0725] 实施方案168.用于治疗个体的疾病的方法,其中所述方法包括向个体施用治疗有效量的根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、

73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物。

[0726] 实施方案169.根据实施方案168的方法,其中所述化合物包括治疗活性剂,由此所述药剂优选是放射性核素。

[0727] 实施方案170.根据实施方案166、167、168和169中任一项的方法,其中所述疾病是涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)、优选成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的疾病。

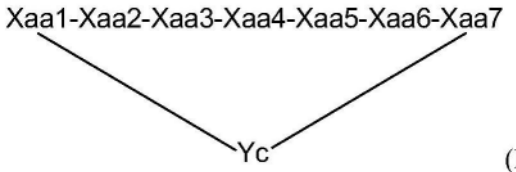
[0728] 实施方案171.根据实施方案166、167、168、169和170中任一项的方法,其中所述疾病涉及示显示纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞,优选含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织,更优选涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

[0729] 实施方案172.根据实施方案166、167、168、169、170和171中任一项的方法,其中所述疾病选自瘤,优选癌症或肿瘤,以及炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

[0730] 实施方案173.药盒,其包含根据实施方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81和82中任一项的化合物、一种或多种任选存在的赋形剂和任选存在的一种或多种装置,其中所述装置选自标记装置、纯化装置、操作装置、放射防护装置、分析装置或施用装置。

[0731] 实施方案174.根据实施方案173的药盒,其用于前述权利要求中任一项所定义的任何方法中。

[0732] 更特别地,本发明所基于的问题在第一方面通过一种化合物得以解决,所述化合物包含式(I)的环状肽和连接于Xaa1的N末端修饰基团A,

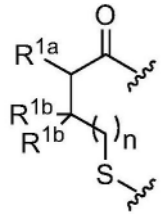
[0733] 

(I)

[0734] 其中:

[0735] 所述肽序列是从左至右以N末端至C末端方向绘制的,

[0736] Xaa1是式(II)的氨基酸残基,

[0737] 

(II)

[0738] 其中:

[0739] R^{1a}是-NH-,

[0740] R^{1b}是H或CH_3,

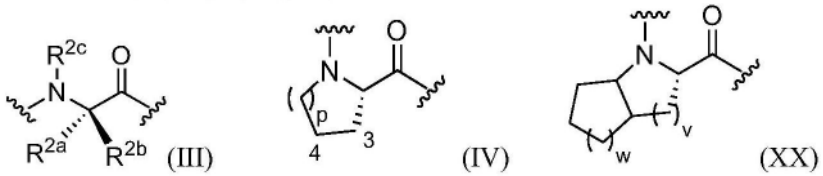
[0741] n=0或1,

[0742] 所述N末端修饰基团A共价连接于Xaa1的氮原子,

[0743] Xaa1的羰基共价连接于Xaa2的氮,

[0744] 并且Xaa1的硫原子作为硫醚共价连接于Yc；

[0745] Xaa2是式(III)、(IV)或(XX)的氨基酸的残基，

[0746] 

[0747] 其中：

[0748] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自且独立地选自$(C_1\text{-}C_2)$烷基和H，其中所述$(C_1\text{-}C_2)$烷基可以由选自OH、NH_2、卤素、$(C_5\text{-}C_7)$环烷基的取代基取代，

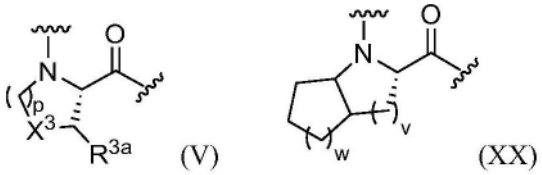
[0749] p＝0、1或2

[0750] v＝1或2

[0751] w＝1、2或3，以及

[0752] 所述式(IV)的氨基酸在所示的环位置3和4可以由选自甲基、OH、NH_2和F的一个或两个取代基取代；

[0753] Xaa3是式(V)或(XX)的氨基酸的残基，

[0754] 

[0755] 其中：

[0756] X^3选自CH_2、CF_2、CH-R^{3b}、S、O和NH，

[0757] p＝1或2

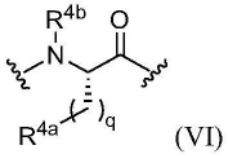
[0758] v＝1或2

[0759] w＝1、2或3，

[0760] R^{3a}是H、甲基、OH、NH_2或F，

[0761] R^{3b}是甲基、OH、NH_2或F；

[0762] Xaa4是式(VI)的氨基酸的残基，

[0763] 

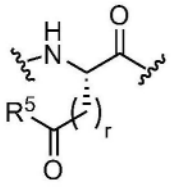
[0764] 其中：

[0765] R^{4a}选自H、OH、COOH、$CONH_2$、X^4和-NH-CO-X^4，其中X^4选自$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_5\text{-}C_6)$芳基和$(C_5\text{-}C_6)$杂芳基，并且X^4可以由选自甲基、$CONH_2$、卤素、NH_2和OH的一个或两个取代基取代；

[0766] q＝1、2或3，其中任选地，这些所述1个、2个或3个CH_2基团的一个或两个氢各自且独立地由甲基、乙基、$(C_5\text{-}C_6)$芳基或$(C_5\text{-}C_6)$杂芳基取代，

[0767] R^{4b}是甲基或H；

[0768] Xaa5是结构(VII)的氨基酸的残基，

[0769] 

(VII)

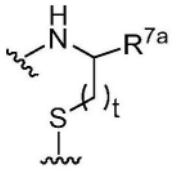
[0770] 其中：

[0771] R^5选自OH和NH_2，以及

[0772] r＝1、2或3；

[0773] Xaa6是选自芳族L-α-氨基酸和杂芳族L-α-氨基酸的氨基酸；

[0774] Xaa7是式(IX)的氨基硫醇或氨基酸的残基，

[0775] 

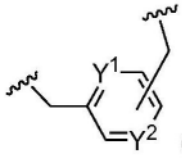
(IX)

[0776] 其中：

[0777] R^{7a}是-CO-、-COOH、$-CONH_2$、$-CH_2$-OH、-(CO)-NH-R^{7b}、-(CO)-(NR^{7c})-R^{7b}或H，其中R^{7b}和R^{7c}各自且独立地是(C_1-C_4)烷基，以及

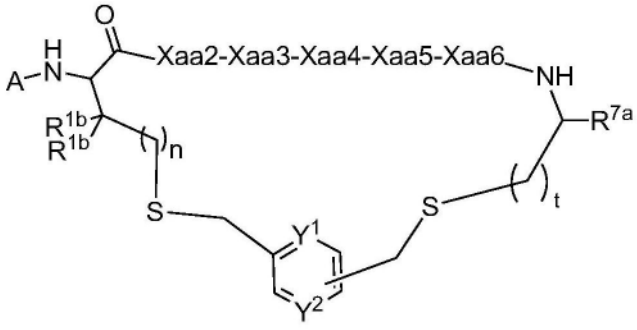
[0778] t是1或2；

[0779] Yc是式(X)的结构，

[0780] 

(X)

[0781] 其在形成两个硫醚键的情况下连接Xaa1的S原子和Xaa7的S原子，由此形成式(XXI)的环状结构，

[0782] 

(XXI)

[0783] 其中：

[0784] 式(X)中芳族基团的取代模式是邻位、间位或对位，

[0785] n＝0或1，

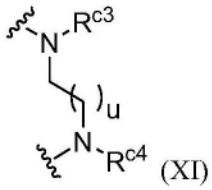
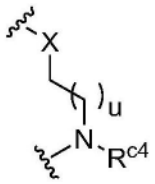
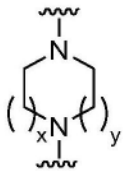
[0786] t＝1或2，

[0787] Y^1是C-H或N，

[0788] Y^2是N或C-R^{c1}，

[0789] R^{c1}是H或CH_2-R^{c2}，以及

[0790] R^{c2}是式(XI)、(XII)或(XXII)的结构，

[0791]  (XI)  (XII)  (XXII)

[0792] 其中：

[0793] R^{c3}和R^{c4}各自且独立地选自H和(C_1-C_4)烷基，以及

[0794] u＝1、2、3、4、5或6，

[0795] x和y各自且独立地是1、2或3，以及

[0796] X＝O或S，

[0797] 其中在式(XI)和(XXII)中，氮原子之一连接于R^{c1}的-CH_2-，以及在式(XII)中，-X-连接于R^{c1}的-CH_2-；以及

[0798] 其中所述N末端修饰基团A是保护基Abl或氨基酸Aaa。

[0799] 更具体地，本发明所基于的问题在第二方面通过根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物在用于诊断疾病的方法中的用途而得以解决。

[0800] 更具体地，本发明所基于的问题在第三方面通过根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物在用于治疗疾病的方法中的用途而得以解决。

[0801] 更具体地，本发明所基于的问题在第四方面通过根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物在用于鉴定个体的方法中的用途而得以解决，其中所述个体对于疾病的治疗可能有反应或可能没有反应，其中所述鉴定个体的方法包括使用根据第一方面的化合物、包括其任何实施方案进行诊断方法。

[0802] 更具体地，本发明所基于的问题在第五方面通过根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物在用于从一组个体选择个体的方法中的用途而得以解决，其中所述个体对于疾病的治疗可能有反应或可能无反应，其中所述从一组个体选择个体的方法包括使用根据第一方面的化合物、包括任何实施方案进行诊断方法。

[0803] 更具体地，本发明所基于的问题在第六方面通过根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物在将一组个体分层为对于疾病的治疗可能有反应的个体以及分层为对于疾病的治疗可能无反应的个体的方法中的用途而得以解决，其中所述对一组个体进行分层的方法包括使用根据第一方面的化合物、包括其任何实施方案进行诊断方法。

[0804] 更具体地，本发明所基于的问题在第七方面通过组合物、优选药物组合物而得以解决，其中所述组合物包含根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0805] 更具体地，本发明所基于的问题在第八方面通过用于诊断个体的疾病的方法而得以解决，其中所述方法包括向所述个体施用诊断有效量的根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物。

[0806] 更具体地，本发明所基于的问题在第九方面通过治疗个体的疾病的方法而得以解决，其中所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的根据第一方面、包括任何其实施方案的化合物。

[0807] 更具体地，本发明所基于的问题在第十方面通过包含根据第一方面、包括其任何实施方案的化合物、一种或多种任选存在的赋形剂和任选存在的一种或多种装置的药盒而

得以解决,其中所述装置选自标记装置、纯化装置、操作装置、放射防护装置、分析装置或施用装置。

[0808] 本领域技术人员会认识到,本发明的一种或所述化合物是本文公开的任何化合物,包括但不限于任何上述实施方案和任何以下实施方案中描述的任何化合物。

[0809] 本领域技术人员将认识到,本发明的一种或所述方法是本文公开的任何方法,包括但不限于任何上述实施方案和任何以下实施方案中描述的任何方法。

[0810] 本领域技术人员将认识到,本发明的一种或所述组合物是本文公开的任何组合物,包括但不限于任何上述实施方案和任何以下实施方案中描述的任何组合物。

[0811] 本领域技术人员将认识到,本发明的一种或所述药盒是本文公开的任何药盒,包括但不限于任何上述实施方案和任何以下实施方案中描述的任何药盒。

[0812] 本发明基于本发明人的惊人发现,即本发明的化合物、更特别是其环状肽提供包含这种环状肽的化合物与成纤维细胞活化蛋白(FAP)的高度特异性结合,因为迄今为止尚未描述具有纳摩尔亲和性的基于FAP特异性环状肽的抑制剂。

[0813] 此外,本发明基于令人惊讶的发现,即螯合剂可以直接或间接地(即使用接头)在三个不同位置连接于所述环状肽。第一位置是具有式(X)结构的Yc,其连接Xaa1的S原子和Xaa7的S原子从而形成两个硫醚键;第二位置是连接于式(I)的环状肽的Xaa1的Aaa,第三位置是连接于Xaa7的氨基酸或肽。令人惊讶的是,此类螯合剂的连接不显著影响本发明化合物与FAP的结合以及本发明化合物对FAP的抑制特性。在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的环状肽,其中螯合剂(Z基团)仅连接在如上定义的第一、第二或第三位置中的一个。也在本发明范围内的是所述螯合剂在如上定义的第一、第二和第三位置的任何组合处与式(I)的环状肽连接。更具体地,本发明还涉及其中Z基团连接于如上定义的第一和第二位置的式(I)化合物,其中Z基团连接于如上定义的第一和第三位置的式(I)化合物,其中Z基团连接于如上定义的第二和第三位置的式(I)化合物,以及其中Z基团连接于如上定义的第一、第二和第三位置的式(I)化合物。包含两个或三个Z基团的这些化合物可以在本文公开的本发明的任何实施方案中实现。

[0814] 最后,本发明人发现本发明的化合物在血浆中惊人地稳定,而且惊人地可用作显像剂以及有效地缩小肿瘤。

[0815] 如本文优选使用的表述烷基各自且独立地指饱和的直链或支链的烃基,通常伴随指定其可含有的碳原子数目的修饰语。例如,表述(C_1-C_6)烷基各自且独立地指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基-丁基、1-乙基-丙基、3-甲基-丁基、1,2-二甲基-丙基、2-甲基-丁基、1,1-二甲基-丙基、2,2-二甲基丙基、正己基、1,1-二甲基-丁基中的任一者以及含有六个饱和碳原子的烷基的任何其他异构体。

[0816] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_1-C_2)烷基各自且独立地指甲基和乙基中任一者。

[0817] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_1-C_3)烷基各自且独立地指甲基、乙基、正丙基和异丙基中任一者。

[0818] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_1-C_4)烷基各自且独立地指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基中任一者。

[0819] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_1-C_6)烷基各自且独立地指甲基、乙

基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、2-甲基-丁基、3-甲基-丁基、3-戊基、3-甲基-丁-2-基、2-甲基-丁-2-基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、3-己基、2-乙基-丁基、2-甲基-戊-2-基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-2-基、4-甲基-戊-2-基、2,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-3-基、2-甲基-戊-3-基、2,3-二甲基-丁-2-基和3,3-二甲基-丁-2-基中任一者。

[0820] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，(C_1-C_8)烷基是指具有1至8个碳原子的饱和或不饱和的直链或支链烃基。代表性的(C_1-C_8)烷基包括但并不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、2-甲基-丁基、3-甲基-丁基、3-戊基、3-甲基-丁-2-基、2-甲基-丁-2-基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-己基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、3-己基、2-乙基-丁基、2-甲基-戊-2-基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-2-基、4-甲基-戊-2-基、2,3-二甲基-丁基、3-甲基-戊-3-基、2-甲基-戊-3-基、2,3-二甲基-丁-2-基、3,3-二甲基-丁-2-基、正庚基、2-庚基、2-甲基-己基、3-甲基-己基、4-甲基-己基、5-甲基-己基、3-庚基、2-乙基-戊基、3-乙基-戊基、4-庚基、2-甲基-己-2-基、2,2-二甲基-戊基、3,3-二甲基-戊基、4,4-二甲基-戊基、3-甲基-己-2-基、4-甲基-己-2-基、5-甲基-己-2-基、2,3-二甲基-戊基、2,4-二甲基-戊基、3,4-二甲基-戊基、3-甲基-己-3-基、2-乙基-2-甲基-丁基、4-甲基-己-3-基、5-甲基-己-3-基、2-乙基-3-甲基-丁基、2,3-二甲基-戊-2-基、2,4-二甲基-戊-2-基、3,3-二甲基-戊-2-基、4,4-二甲基-戊-2-基、2,2,3-三甲基-丁基、2,3,3-三甲基-丁基、2,3,3-三甲基-丁-2-基、正辛基、2-辛基、2-甲基-庚基、3-甲基-庚基、4-甲基-庚基、5-甲基-庚基、6-甲基-庚基、3-辛基、2-乙基-己基、3-乙基-己基、4-乙基-己基、4-辛基、2-丙基-戊基、2-甲基-庚-2-基、2,2-二甲基-己基、3,3-二甲基-己基、4,4-二甲基-己基、5,5-二甲基-己基、3-甲基-庚-2-基、4-甲基-庚-2-基、5-甲基-庚-2-基、6-甲基-庚-2-基、2,3-二甲基-己-1-基、2,4-二甲基-己-1-基、2,5-二甲基-己-1-基、3,4-二甲基-己-1-基、3,5-二甲基-己-1-基、3,5-二甲基-己-1-基、3-甲基-庚-3-基、2-乙基-2-甲基-1-基、3-乙基-3-甲基-1-基、4-甲基-庚-3-基、5-甲基-庚-3-基、6-甲基-庚-3-基、2-乙基-3-甲基-戊基、2-乙基-4-甲基-戊基、3-乙基-4-甲基-戊基、2,3-二甲基-己-2-基、2,4-二甲基-己-2-基、2,5-二甲基-己-2-基、3,3-二甲基-己-2-基、3,4-二甲基-己-2-基、3,5-二甲基-己-2-基、4,4-二甲基-己-2-基、4,5-二甲基-己-2-基、5,5-二甲基-己-2-基、2,2,3-三甲基-戊基、2,2,4-三甲基-戊基、2,3,3-三甲基-戊基、2,3,4-三甲基-戊基、2,4,4-三甲基-戊基、3,3,4-三甲基-戊基、3,4,4-三甲基-戊基、2,3,3-三甲基-戊-2-基、2,3,4-三甲基-戊-2-基、2,4,4-三甲基-戊-2-基、3,4,4-三甲基-戊-2-基、2,2,3,3-四甲基-丁基、3,4-二甲基-己-3-基、3,5-二甲基-己-3-基、4,4-二甲基-己-3-基、4,5-二甲基-己-3-基、5,5-二甲基-己-3-基、3-乙基-3-甲基-戊-2-基、3-乙基-4-甲基-戊-2-基、3-乙基-己-3-基、2,2-二乙基-丁基、3-乙基-3-甲基-戊基、4-乙基-己-3-基、5-甲基-庚-3-基、2-乙基-3-甲基-戊基、4-甲基-庚-4-基、3-甲基-庚-4-基、2-甲基-庚-4-基、3-乙基-己-2-基、2-乙基-2-甲基-戊基、2-异丙基-戊基、2,2-二甲基-己-3-基、2,2,4-三甲基-戊-3-基和2-乙基-3-甲基-戊基。(C_1-C_8)烷基可以是未取代的，或者由一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN；其中每个R'独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

[0821] 如本文优选使用的表述亚烷基是指饱和的直链或支链烃基,其中指定了两个取代点。其中两个取代点彼此相距最大的简单烷基链,如甲烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基也称为亚甲基(其也称为甲烷-1,1-二基)、亚乙基(其也称为乙烷-1,2-二基)、亚丙基(其也称作丙烷-1,3-二基)、亚丁基(其也称作丁烷-1,4-二基)和次戊基(其也称作戊烷-1,5-二基)。

[0822] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_1-C_{10})亚烷基各自且独立地指亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基、戊烷-1,5-二基、戊烷-1,4-二基、戊烷-1,3-二基、戊烷-1,2-二基、戊烷-2,3-二基、戊烷-2,4-二基、具有5个碳原子的任何其他异构体、己烷-1,6-二基、具有6个碳原子的任何其他异构体、庚烷-1,7-二基、具有7个碳原子的任何其他异构体、辛烷-1,8-二基、具有8个碳原子的任何其他异构体、壬烷-1,9-二基、具有9个碳原子的任何其他异构体、癸烷-1,10-二基和具有10个碳原子的任何其他异构体中的任一者,优选(C_1-C_{10})亚烷基各自且独立地指亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基、戊烷-1,5-二基、己烷-1,6-二基、庚烷-1,7-二基、辛烷-1,8-二基、壬烷-1,9-二基和癸烷-1,10-二基中的任一者。(C_1-C_{10})亚烷基可以是未取代的,或由一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN;其中每个R'各自且独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

[0823] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_3-C_8)环烷基各自且独立地指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基中的任一者。

[0824] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_5-C_7)环烷基各自且独立地指环戊基、环己基和环庚基中的任一者。

[0825] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_3-C_8)碳环是指3、4、5、6、7或8元饱和或不饱和非芳族碳环。代表性的(C_3-C_8)碳环包括但不限于-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环戊二烯基、-环己基、-环己烯基、-1,3-环己二烯基、-1,4-环己二烯基、-环庚基、-1,3-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基、-环辛基和-环辛二烯基中的任一者。(C_3-C_8)碳环可以是未取代的,或由一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN;其中每个R'独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

[0826] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_3-C_8)碳环基(carbocyclo)是指如上定义的(C_3-C_8)碳环基团,其中一个碳环基氢原子由键替代。

[0827] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,“芳基”是指碳环芳族基团。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

[0828] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,(C_5-C_6)芳基是指包含5或6个碳原子的碳环芳族基团。碳环芳族基团可以是未取代的,或由一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于-(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN;其中每个R'独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

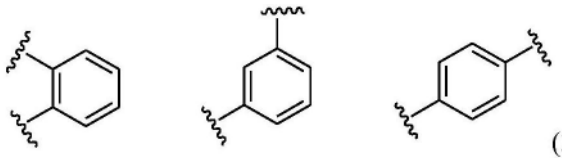
[0829] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,“杂芳基”是指杂环芳族基团。杂芳基

的实例包括但不限于呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、苯并噻吩、苯并呋喃和喹啉。

[0830] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，(C_5-C_6)杂芳基是指由5或6个环原子组成的杂环芳族基团，其中至少一个原子不同于碳，优选氮、硫或氧。杂环芳族基团可以是未取代的，或由一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于-(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN；其中每个R'各自且独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

[0831] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，(C_3-C_8)杂环基(heterocyclo)是指如上定义的(C_3-C_8)杂环基团，其中一个碳环基团氢原子由键替代。(C_3-C_8)杂环可以是未取代的，或由至多六个基团取代，所述基团包括(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN；其中每个R'各自且独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

[0832] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，亚芳基是指具有两个共价键的芳基基团并且可以是邻位、间位、或对位构型，如以下结构所示：

[0833]  (31)；

[0834] 其中苯基可以是未取代的，或由四个基团取代，所述基团包括但并不限于(C_1-C_8)烷基、-O-[(C_1-C_8)烷基]、-芳基、-CO-R'、-O-CO-R'、-CO-OR'、-CO-NH_2、-CO-NHR'、-CO-NR'_2、-NH-CO-R'、-SO_2-R'、-SO-R'、-OH、-卤素、-N_3、-NH_2、-NHR'、-NR'_2和-CN；其中每个R'各自且独立地选自-(C_1-C_8)烷基和芳基。

[0835] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，在本申请书、包括权利要求书中的任何结构式或任何段落中未指定原子质量数的原子是未指定的同位素组成、天然存在的同位素混合物或单独的同位素。这特别适用于碳、氧、氮、硫、磷、卤素和金属原子，包括但不限于C、O、N、S、F、P、Cl、Br、At、Sc、Cr、Mn、Co、Fe、Cu、Ga、Sr、Zr、Y、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Pt、Ag、In、Sb、Sn、Te、I、Pr、Pm、Dy、Sm、Gd、Tb、Ho、Dy、Er、Yb、Tm、Lu、Sn、Re、Rd、Os、Ir、Au、Pb、Bi、Po、Fr、Ra、Ac、Th和Fm。

[0836] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，螯合剂是能形成螯合剂的化合物，其中螯合剂是化合物，优选其中金属或具有电子间隙或孤对电子的部分参与环形成的环状化合物。更优选地，螯合剂是这类化合物，其中单个配体在中心原子处占据多于一个的配位点。

[0837] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，诊断活性化合物是适于或可用于诊断疾病的化合物。

[0838] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，诊断剂或诊断活性剂是适于或可用于诊断疾病的化合物。

[0839] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，治疗活性化合物适于或可用于治疗疾病的化合物。

[0840] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的，治疗剂或治疗活性剂是适于或可用于

治疗疾病的化合物。

[0841] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,治疗诊断活性化合物是适于或可用于诊断和治疗疾病的化合物。

[0842] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,治疗诊断剂或治疗诊断活性剂是适于或可用于诊断和治疗疾病的化合物。

[0843] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,治疗诊断是用于组合地诊断和治疗疾病的方法;优选地,用于治疗诊断法中的组合的诊断和治疗活性化合物是放射标记的。

[0844] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,疾病的治疗是疾病的治疗和/或预防。

[0845] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,涉及FAP的疾病是这样的疾病,其中表达(优选以上调方式)FAP的细胞(包括但不限于成纤维细胞)以及表达FAP或者含有或包含优选以上调方式表达FAP的细胞(例如成纤维细胞)的组织分别是疾病和/或疾病的症状的原因,或者是疾病潜在病理的一部分。优选的表达FAP的细胞是癌症相关成纤维细胞(CAF)。在所述疾病的实施方案中,优选当与疾病的治疗、处理和/或疗法结合使用时,分别影响所述细胞、所述组织和病理导致疾病和/或疾病症状的治愈、治疗或改善。在所述疾病的实施方案中,优选当与疾病的诊断和/或进行诊断结合使用时,对表达FAP的细胞和/或表达FAP的组织进行标记允许将所述细胞和/或所述组织与健康的或不表达FAP的细胞和/或健康的或不表达FAP的组织加以区别或区分。更优选地,这种区别或区分分别形成所述诊断和进行诊断的基础。在其实施方案中,标记是指可检测标记与表达FAP的细胞和/或表达FAP的组织或含有这种表达FAP的细胞的组织直接或间接的相互作用;更优选地,这种相互作用涉及或基于所述标记或带有这种标记的化合物与FAP的相互作用。

[0846] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,靶细胞是这样的细胞,其表达FAP并且是疾病和/或疾病症状的原因,或者是疾病潜在病理的一部分。

[0847] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,非靶细胞是指这样的细胞,其不表达FAP和/或不是疾病和/或疾病症状的原因,或不是疾病潜在病理的一部分。

[0848] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,瘤是细胞的异常新生长。瘤中的细胞比正常细胞更快生长,如果不治疗则会继续生长。瘤可以是良性的或恶性的。

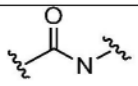
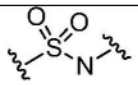
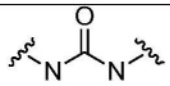
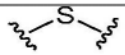
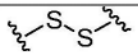
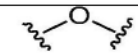
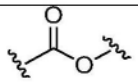
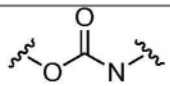
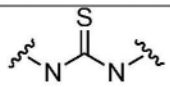
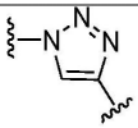
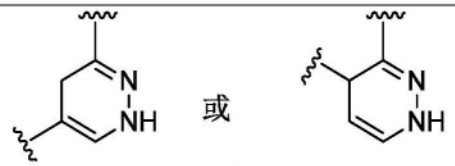
[0849] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,肿瘤是团块病变,其可以是良性的或恶性的。

[0850] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,癌症是恶性瘤。

[0851] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,键连是两个独立部分的两个原子的连接。优选的键是一个化学键或多个化学键。更优选地,化学键是一个共价键或多个化学键。最优选地,键连是共价键或配位键。如本文优选使用的,配位键的一个实施方案是当金属被螯合剂结合时实现的键或键组。根据连接的原子类型及其原子环境,产生不同类型的键连。这些键连类型由所述键连产生的原子排列类型定义。例如,包含胺的部分与包含羧酸的部分的连接导致称为酰胺的键连(其也称为酰胺键连,-CO-N-,-N-CO-)。本领域技术人员会认识到,这个和以下产生键连的实例仅是典型实例,决不限制本申请的范围。本领域技术人员会认识到,包含异硫氰酸酯的部分与包含胺的部分的连接产生硫脲(其也称为硫脲键,-N-CS-N-),以及包含C原子的部分与包含硫醇基团(-C-SH)的部分的连接产生硫醚(其也称为硫醚键,-CSC-)。优选与本发明的螯合剂和接头组合使用的键连及其原子排列的特征类型

的非限制性列表在表2中给出。

[0852] 表2

键连	特征性原子排列
酰胺	
磺酰胺	
脲	
硫醚	
二硫键	
醚	
酯	
氨基甲酸酯	
硫脲	
三唑	
吡嗪	
二氢吡嗪	 及异构体

[0853]

[0854] 在本发明的一些实施方案中用于在螯合剂和接头之间或者直接在螯合剂与本发明的化合物之间形成键连的反应性基团的实例总结在表3中。然而,本领域技术人员会理解,在用于形成本发明缀合物的实施方案中可被实现的键连既不限于表3中的键连之一,也不限于形成这种键连的反应基团。

[0855] 表3

[0856]

第一反应性基团	第二反应性基团	键连(类型)
氨基	羧酸	酰胺

氨基	活化的羧酸	酰胺
羧酸	氨基	酰胺
巯基	迈克尔受体(例如马来酰亚胺)	硫醚
溴	巯基	硫醚
异硫氰酸酯	氨基	硫脲
羟基	羧酸	酯
叠氮化物	炔烃	三唑
巯基	巯基	二硫化物
巯基	2-吡啶-二硫化物	二硫化物
异氰酸酯	氨基	氨基甲酸酯
溴	羟基	醚

[0857] 以下是用于或适于在本发明缀合物的实施方案中使用的部分或结构之间形成键连的反应性基团和官能团：

[0858] 伯氨基或仲氨基、羧酸、活化的羧酸、氯、溴、碘、巯基、羟基、磺酸、活化的磺酸、磺酸酯如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯、迈克尔受体、应变烯烃(strained alkene)如反式环辛烯、异氰酸酯、异硫氰酸酯、叠氮化物、炔烃和四嗪。

[0859] 如本文优选使用的,术语“活化的羧酸”是指具有通式-CO-X的羧酸基团,其中X是离去基团。例如,羧酸基团的活化形式可包括但不限于酰氯、对称或不对称酸酐、和酯。在一些实施方案中,活化的羧酸基团是具有五氟苯酚、硝基苯酚、苯并三唑、氮杂苯并三唑、苯硫酚或N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)作为离去基团的酯。

[0860] 如本文优选使用的,术语“活化的磺酸”是指具有通式-SO_2-X的磺酸基团,其中X是离去基团。例如,磺酸的活化形式可包括但不限于磺酰氯或磺酸酐。在一些实施方案中,活化的磺酸基团是具有氯作为离去基团的磺酰氯。

[0861] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,术语“介导键连”是指建立一个键连或一种类型的键连,优选两个部分之间的键连。在优选的实施方案中,所述键连和键连的类型如本文所定义。

[0862] 在本申请中提到由较低整数和较高整数表示的范围(例如1至4),此类范围表示所述较低整数、所述较高整数以及所述较低整数和所述较高整数之间的任何整数。到这种程度上,所述范围实际上是所述整数的个体化公开。在所述实例中,1至4的范围因此意味着1、2、3和4。

[0863] 本发明的化合物通常包含如本文所提供的氨基酸序列。常规的氨基酸(也称为天然氨基酸)是根据其标准的三字母代码和一个字母缩写进行识别,如表4所示。

[0864] 表4:常规氨基酸及其缩写

[0865]

氨基酸	3个字母的缩写	1个字母的缩写
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天冬酰胺	Asn	N
天冬氨酸	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C

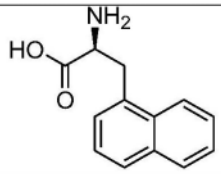
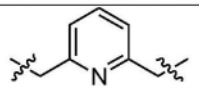
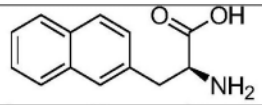
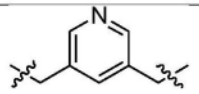
谷氨酸	Glu	E
谷氨酰胺	Gln	Q
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
甲硫氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
丝氨酸	Ser	S
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V

[0866] 非常规氨基酸(也称为非天然氨基酸)是包含氨基和羧基而且不是常规氨基酸的任何类型的非低聚化合物。

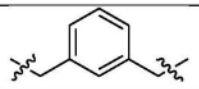
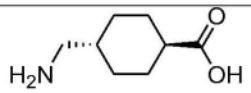
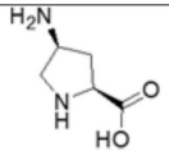
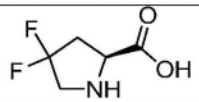
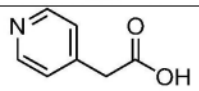
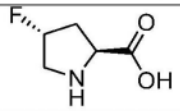
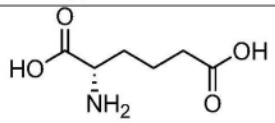
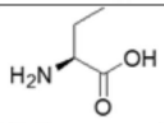
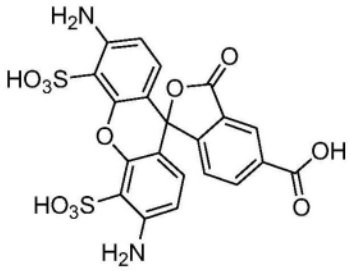
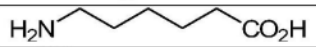
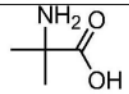
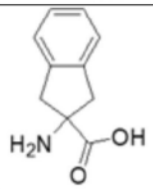
[0867] 用于构建本发明化合物的非常规氨基酸和其他构件的实例根据表5中其缩写或名称进行识别。一些构件的结构用将所述构件引入肽的示例性反应物(例如羧酸样)描绘,或者这些构件以完全连接到另一结构例如肽或氨基酸的残基示出。氨基酸的结构显示为明确的氨基酸,而不是氨基酸残基(它们以此方式在执行后呈现在肽序列中)。为清楚起见,还示出了由多于一个部分组成的一些较大的化学部分。

[0868] 表5:非天然氨基酸及其他构件和化学部分的缩写、名称和结构

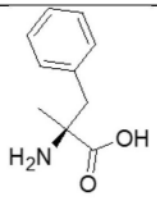
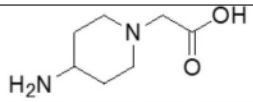
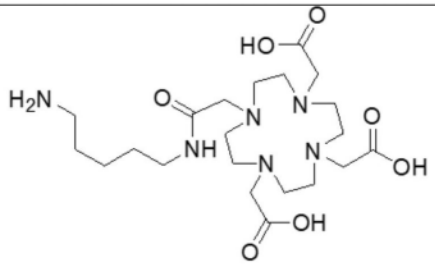
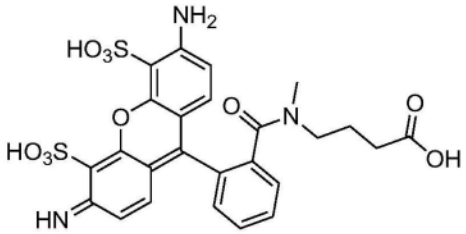
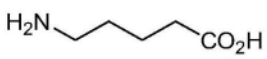
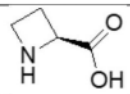
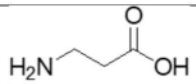
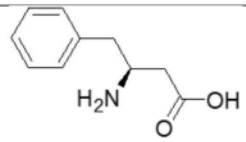
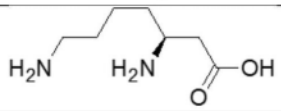
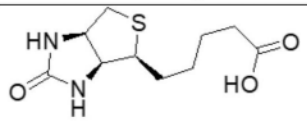
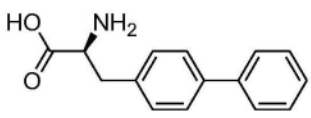
[0869]

缩写	名称	结构
1Ni	3-(1-萘基)丙氨酸	
2Lut	2,6-二甲基吡啶二基(lutidylidene)(衍生自2,6-二甲基吡啶)	
2Ni	3-(2-萘基)丙氨酸	
3Lut	3,5-二甲基吡啶二基(衍生自3,5-二甲基吡啶)	

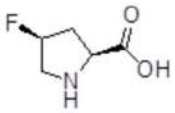
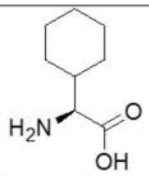
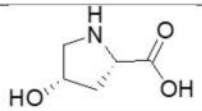
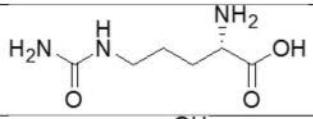
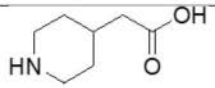
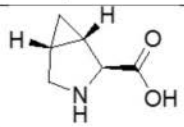
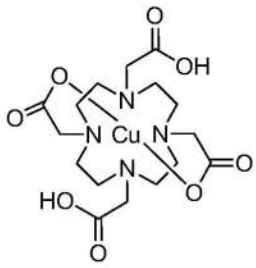
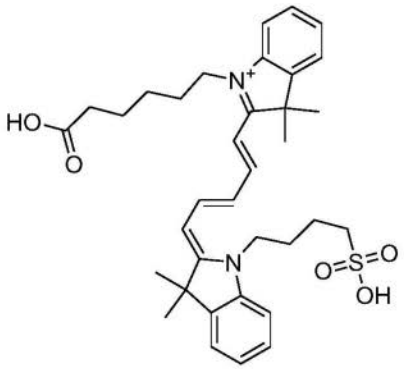
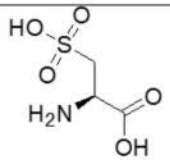
[0870]

3MeBn	3-甲氧基苯亚甲基	
4Amc	4-反式-氨基甲基环己烷羧酸/氨甲环酸	
4Ap	(2S,4S)-4-氨基-吡咯烷-2-羧酸	
4Dfp	4,4-二氟代脯氨酸	
4Pya	2-(吡啶-4-基)乙酸	
4Tfp	4-反式-氟代脯氨酸	
Aad	(S)-高谷氨酸	
Abu	(S)-2-氨基-丁酸	
AET	2-氨基-乙硫醇	
AF488	Alexa Fluor 488 染料	
Ahx	6-氨基-己酸	
Aib	2-氨基-异丁酸	
Aic	2-氨基茚满-2-羧酸	

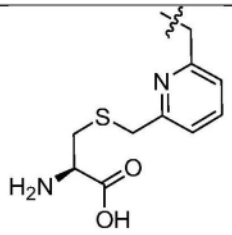
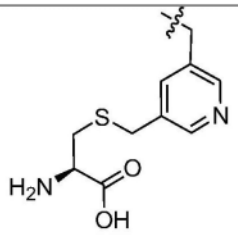
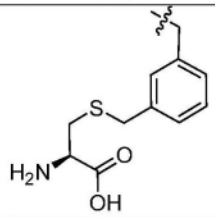
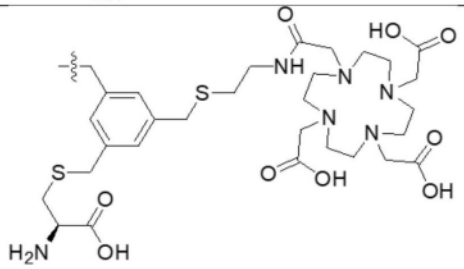
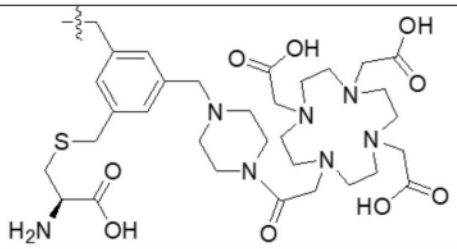
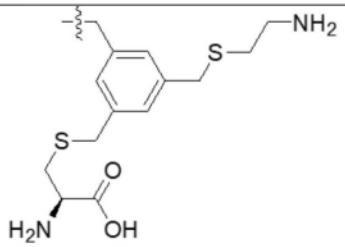
[0871]

Amf	(S)-α-甲基-苯丙氨酸	
APAc	2-(4-(氨基)哌啶-1-基)乙酸	
Ape	1,5-二氨基戊烷	
Ape(DOTA)	4-[[(5-氨基-戊基氨基甲酰基)-甲基]-7,10-双-羧甲基-1,4,7,10 四氮杂-环十二烷-1-基]-乙酸	
ATTO488	Atto 488 染料	
Ava	5-氨基-戊酸	
Aze	(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸	
Bal	β-丙氨酸	
Bhf	(S)-β-高苯丙氨酸	
Bhk	(S)-β-高赖氨酸	
Bio	D(+)-生物素	
Bip	(S)-联苯丙氨酸	

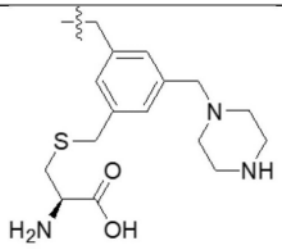
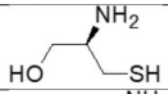
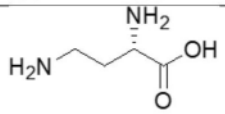
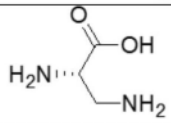
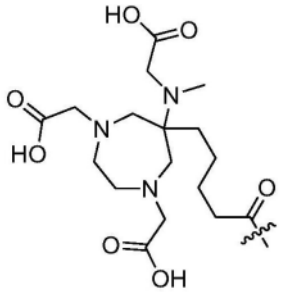
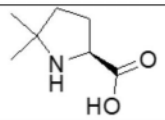
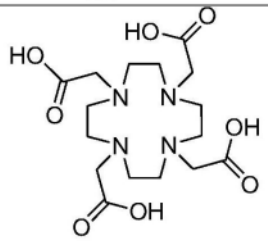
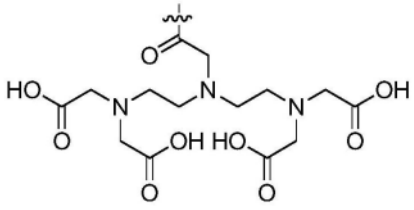
[0872]

Cfp	4-顺式-氟代脯氨酸	
Chg	(S)-环己基甘氨酸	
Chy	(2S,4S)-4-羟基-吡咯烷-2-羧酸	
Cit	(S)-瓜氨酸	
Cmp	4-羧甲基-哌啶	
Cpp	反式-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸	
CuDOTA	DOTA 络合铜	
Cy5SO3	Cy5 染料(单 SO3)	
Cya	(R)-磺基丙氨酸	

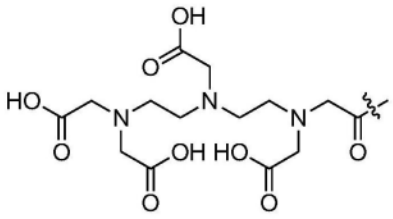
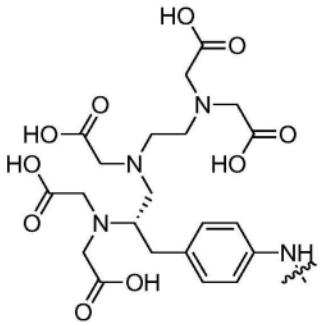
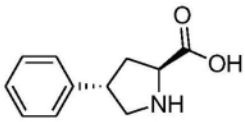
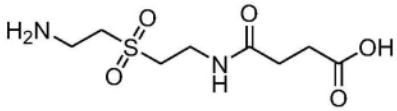
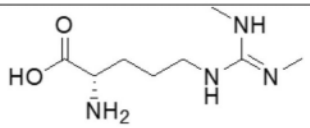
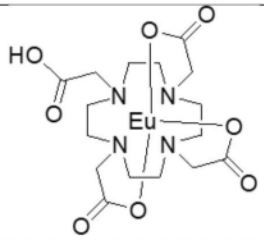
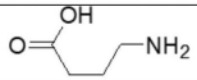
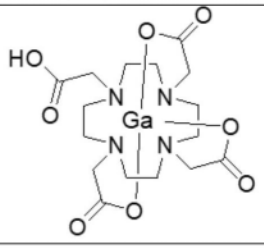
[0873]

Cys(2Lut)		
Cys(3Lut)		
Cys(3MeBn)		
Cys(tMeBn (DOTA-AET))		
Cys(tMeBn (DOTA-PP))		
Cys(tMeBn (H-AET))		

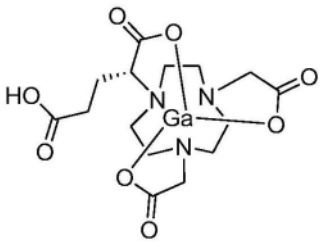
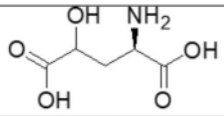
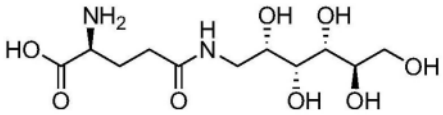
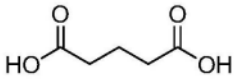
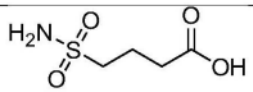
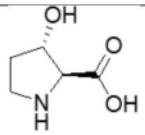
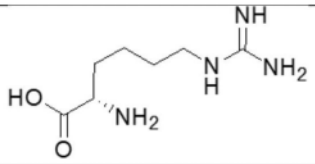
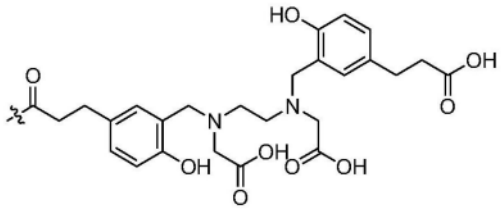
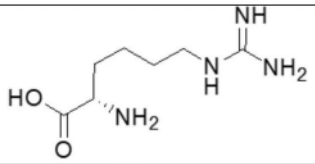
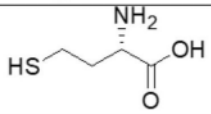
[0874]

Cys(tMeBn (H-PP))		
Cysol	(R)-半胱氨醇	
Dab	(S)-2,4-二氨基丁酸	
Dap	(S)-2,3-二氨基丙酸	
DATA	(6-戊酸)-6-(氨基)甲基-1,4-二氮杂环庚烷三乙酸	
Dmp	(S)-5,5-二甲基-脯氨酸	
DOTA	1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸	
DTPA	二亚乙基三胺五乙酸	

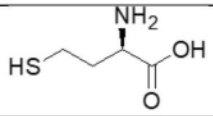
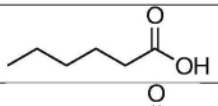
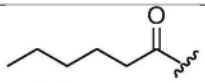
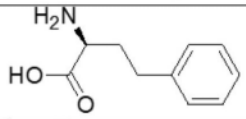
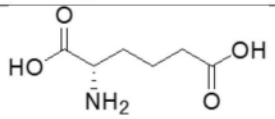
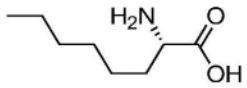
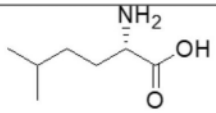
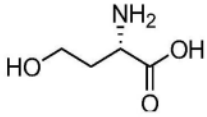
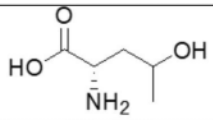
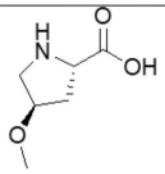
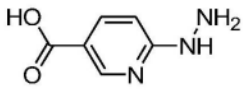
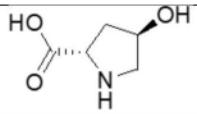
[0875]

DTPA2	二亚乙基三胺五乙酸	
DTPABzl	(S)-2-(4-氨基苄基)-二亚乙基三胺五乙酸	
Eay	(2S,4S)-4-苯基-吡咯烷-2-羧酸	
Efa	N-[2-(2-氨基-乙基磺酰)-乙基]- 琥珀酰胺酸	
Egd	(S)-ω,ω-二甲基-精氨酸	
EuDOTA	DOTA 络合铕	
Gab	γ-氨基丁酸	
GaDOTA	DOTA 络合镓	

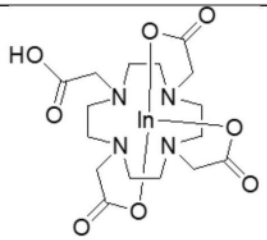
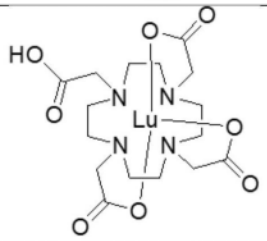
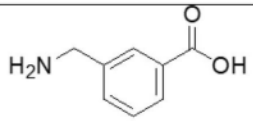
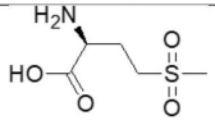
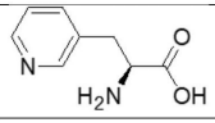
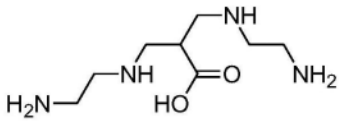
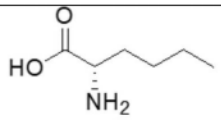
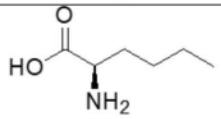
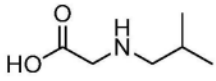
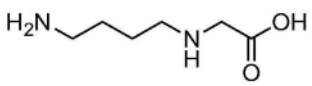
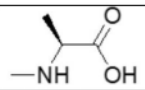
[0876]

GaNODAGA	NODAGA 络合镓	
Ghg	(S)-γ-羟基-谷氨酸	
Glu(AGLU)		
Glutar	戊二酸	
H2NSO2-But	4-氨磺酰丁酸	
H3p	(2S,3S)-3-羟基-吡咯烷-2-羧酸	
Har	(S)-高精氨酸	
HBED	*N*,*N*-双(2-羟基苄基)乙二胺-*N*,*N*-二乙酸	
Hci	(S)-高瓜氨酸	
Hcy	(S)-高半胱氨酸	

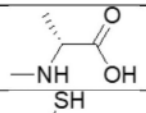
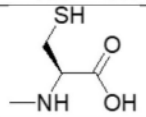
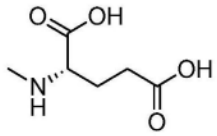
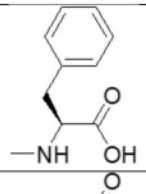
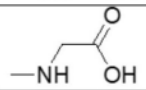
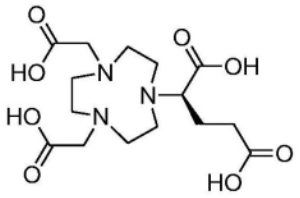
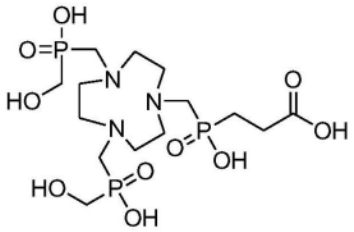
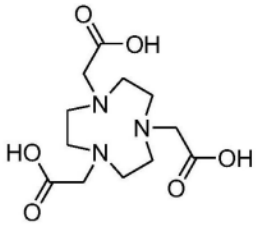
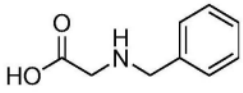
[0877]

hcy	(R)-高半胱氨酸	
Hex	己酸	
Hex-	己酰基	
Hfe	(S)-高苯丙氨酸	
Hga	(S)-高谷氨酸	
Hgl	(S)-n-己基甘氨酸	
Hle	(S)-高亮氨酸	
Hse	(S)-高丝氨酸	
Hth	(S)-高苏氨酸	
Hym	(2S,4R)-4-甲氧基-吡咯烷-2-羧酸	
HYNIC	肼烟酸	
Hyp	(2S,4R)-4-羟基-吡咯烷-2-羧酸	

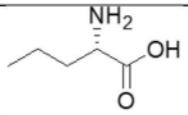
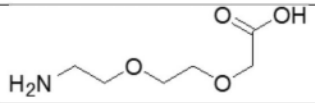
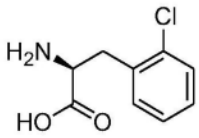
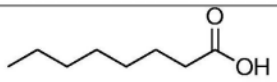
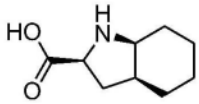
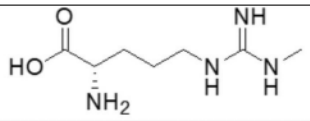
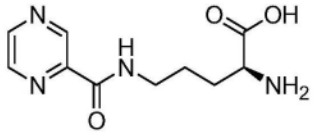
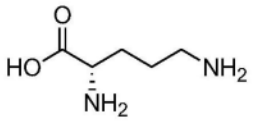
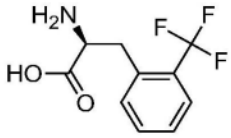
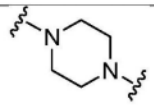
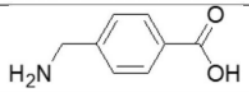
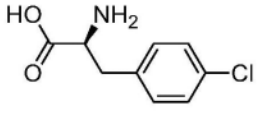
[0878]

InDOTA	DOTA 络合铟	
Inp	异哌啶酸	
LuDOTA	DOTA 络合镥	
Mamb	3-氨基甲基-苯甲酸	
Moo	(S)-甲硫氨酸砜	
Mpa	3-吡啶基-丙氨酸	
N4Ac	6-羧基-1,4,8,11-四氮杂十一烷；N4-螯合剂	
Nle	(S)-正亮氨酸	
nle	(R)-正亮氨酸	
Nleu	N-(异丁基)-甘氨酸	
Nlys	4-氨基丁基-甘氨酸	
Nma	(S)-N-甲基-丙氨酸	

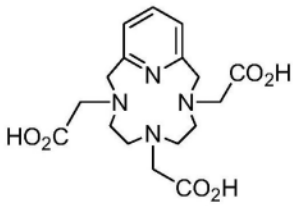
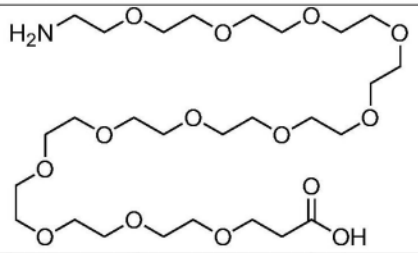
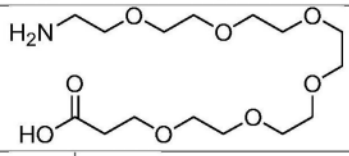
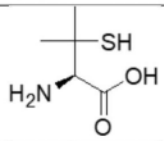
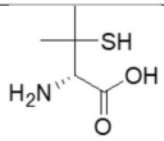
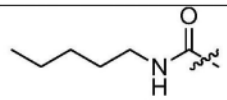
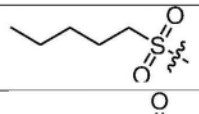
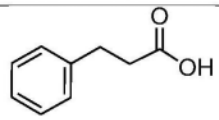
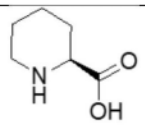
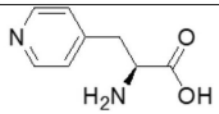
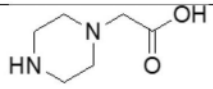
[0879]

nma	(R)-N-甲基-丙氨酸	
Nmc	(R)-N-甲基-半胱氨酸	
Nme	(S)-N-甲基-谷氨酸	
Nmf	(S)-N-甲基-苯丙氨酸	
Nmg	N-甲基-甘氨酸	
NODAGA	1,4,7-三氮杂环壬烷,1-戊二酸-4,7-乙酸	
NOPO	3-(((4,7-双((羟基(羟甲基)磷酰基)甲基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-基)甲基)(羟基)磷酰基)丙酸	
NOTA	2,2′,2”-(1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三基)三乙酸	
Nphe	N-苄基甘氨酸	

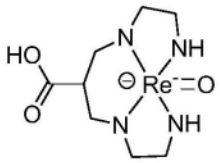
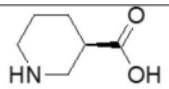
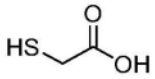
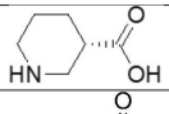
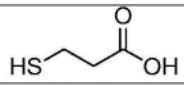
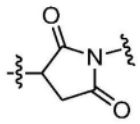
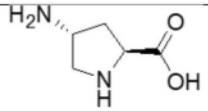
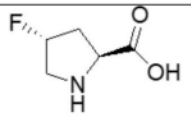
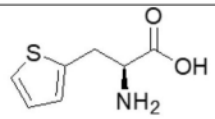
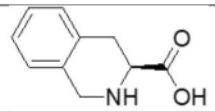
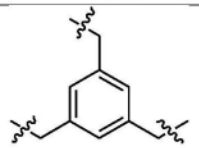
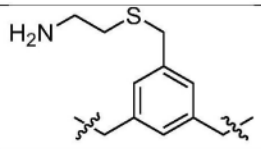
[0880]

Nva	(S)-正缬氨酸	
O2Oc	3,6-二氧杂辛酸	
Ocf	(S)-2-氯-苯丙氨酸	
Oct	辛酸	
Oic	(S)-八氢吲哚羧酸	
Omr	(S)-ω-甲基-精氨酸	
Opc	(S)-N-(吡嗪基羰基)-鸟氨酸	
Orn	(S)-鸟氨酸	
Otf	(S)-2-三氟甲基-苯丙氨酸	
PP	亚哌嗪基	
Pamb	4-氨基甲基-苯甲酸	
Pcf	(S)-4-氯-苯丙氨酸	

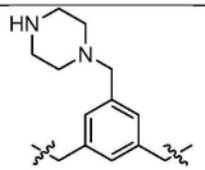
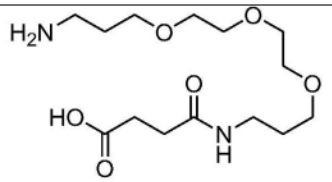
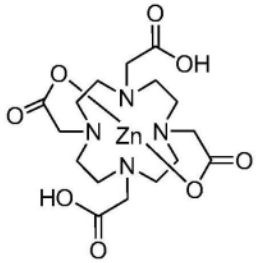
[0881]

PCTA	3,6,9,15-四氮杂二环基[9.3.1]十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9-三乙酸	
PEG12		
PEG6		
Pen	(R)-青霉胺	
pen	(S)-青霉胺	
戊基 NH-脲		
戊基-SO2-	戊基磺酰基	
Php	3-苯基丙酸	
Pip	(S)-哌啶-2-羧酸	
Ppa	(S)-4-吡啶基-丙氨酸	
PPAc	4-羧甲基哌嗪	

[0882]

ReON4Ac	N4Ac 的氧代-铼(V)络合物	
Rni	(R)-哌啶酸	
SAc	巯基乙酸	
Sni	(S)-哌啶酸	
Spa	3-巯基丙酸	
-Succ-	-琥珀酰亚胺-	
Tap	(2S,4R)-4-氨基-吡咯烷-2-羧酸	
Tfp	(2S,4R)-4-氟-吡咯烷-2-羧酸	
Thi	(S)-β-(2-噻吩基)-丙氨酸	
Tic	(S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸	
tMeBn	1,3,5-三甲基苯亚甲基	
tMeBn(H-AET)		

[0883]

tMeBn(H-PP)		
Ttds	1,13-二氨基-4,7,10-三氧杂十三烷-琥珀酰胺酸	
ZnDOTA	DOTA 的锌络合物	

[0884] 本领域技术人员会理解,本文提供的肽的氨基酸序列以典型的肽序列格式描述。例如,常规氨基酸的三个字母代码、或非常规氨基酸的代码、或其他构件的缩写表示所述氨基酸或构件在肽序列中的特定位置存在。每个氨基酸或构件的代码通过连字符(通常代表酰胺键)连接于序列中下一个和/或前一个氨基酸或构件的代码。

[0885] 在氨基酸含有多于一个氨基和/或羧基的情况中,这个氨基酸的所有方向原则上都是可能的,但在α-氨基酸中,优选利用α-氨基和α-羧基,其他优选方向是明确指定的。

[0886] 对于氨基酸,在其缩写中,第一个字母表示C-α-原子的立体化学(如果适用)。例如,大写的首字母表示肽序列中存在L型氨基酸,而小写的首字母表示肽序列中存在D型的相应氨基酸。

[0887] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,芳族L-α-氨基酸是包含芳基基团的任何种类的L-α-氨基酸。

[0888] 在一个实施方案中以及如本文优选使用的,杂芳族L-α-氨基酸是包含杂芳基的任何种类的L-α-氨基酸。

[0889] 本领域技术人员会认识到,如果本文公开的化合物中存在立体中心,则不论这种立体中心是氨基酸基团的一部分还是本发明化合物的任何其他部分或基团。因此,本发明包括两种可能的立体异构体而且不仅包括外消旋化合物,还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当希望化合物是单一对映体或非对映体时,其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始材料的拆分均可以通过本领域已知的任何合适的方法进行。参见例如E.L.Eliel、S.H.Wilen和L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-lnterscience,1994)。

[0890] 在本申请中,为了方便起见,在某些情况下,化合物的结构式表示某种异构体,但本发明包括所有异构体,如几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体、互变异构体等。在本申请中,为了方便起见,在某些情况下,化合物的结构式表示某种异构体,但本发明包括所有异构体,如几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体、互变异构体等。

[0891] 除非有相反说明,否则氨基酸序列在本文中以N末端至C末端方向呈现。

[0892] 构成本发明的肽的氨基酸的衍生物可以如表6所示。在任何实施方案中,本发明的化合物的一个或多个氨基酸被相应的优选氨基酸的衍生物取代。

[0893] 表6:本发明化合物中包含的优选氨基酸的衍生物示例

[0894]

氨基酸	示例的衍生物
Ala	Aib，Bal，Abu，Gly，Nva，Nle
Cys	Hcy，Nmc
Asp	Glu，Asn，Gln，Cya
Glu	Asp，Asn，Gln，Cya，高谷氨酸，γ-羟基-谷氨酸，
Phe	Hfe，Phg，Bhf，Thi，Bta，溴代苯丙氨酸，碘代苯丙氨酸，氯代苯丙氨酸，甲基苯丙氨酸，硝基苯丙氨酸，Tyr，Trp，萘基丙氨酸，三氟甲基苯丙氨酸
Gly	Ala，ala，Nmg
Nmg	Pro，Ala，ala，Gly，Nma，nma
His	1-甲基组氨酸，3-甲基组氨酸，Thi
Ile	Leu，Val，Hle，Nva，Nle，Chg
Lys	Arg，Dab，Dap，Har，Egd，Omr，Hci，Cit
Leu	Ile，Val，Hle，Nle，Nva，Moo
Met	Ile，Val，Hle，Nle，Nva，Moo
Nle	Ile，Val，Hle，Met，Nva，Moo
Asn	Asp，Glu，Gln，Cya，Thr
Pro	Aze，Pip，Hyp，Tfp，Cfp，Dmp，Tap，H3p，4Ap，Cpp，Hym，Chy，Dfp
Gln	Asp，Asn，Glu，Cya，Thr，Hse
Arg	Arg，Dab，Dap，Har，Egd，Omr，Hci，Cit
Ser	Thr，Hse，别苏氨酸
Thr	Ser，高苏氨酸，别苏氨酸
Val	Leu，Ile，Hle，Nva，Nle
Trp	Hfe，Phg，Bhf，Thi，Bta，溴代苯丙氨酸，碘代苯丙氨酸，氯代苯丙氨酸，甲基苯丙氨酸，硝基苯丙氨酸，Tyr，Trp，萘基丙氨酸，三氟甲基苯丙氨酸
Tyr	Hfe，Phg，Bhf，Thi，Bta，溴代苯丙氨酸，碘代苯丙氨酸，氯代苯丙氨酸，甲基苯丙氨酸，硝基苯丙氨酸，Tyr，Trp，萘基丙氨酸，三氟甲基苯丙氨酸

[0895] 线性肽

[0896] 一般的线性肽通常如下所示从N末端至C末端方向书写：

[0897] NT-Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-……Xaan-CT;

[0898] 其中：

[0899] 1.Xaax是如表5所示的、在特定序列位置x处的氨基酸或构件的缩写、描述符或符号,

[0900] 2.NT是N末端基团,例如“H”(游离N末端氨基的氢),或特定终止羧酸的缩写(如“Ac”表示乙酸),或通过连字符连接于N末端氨基酸代码(Xaa1)的其他化学基团或化学基团的结构式,以及

[0901] 3.CT是C末端基团,其通常是“OH”或“NH_2”(作为末端羧酸或酰胺)或通过连字符连接于C末端氨基酸代码(Xaan)的特定终止胺的缩写。

[0902] 具有由特定构件或肽修饰的侧链的支链肽

[0903] 一般的线性支链肽是如下所示从N末端至C末端方向书写的:

[0904] NT-Xaa1-Xaa2-Xaa3(NT-Xab1-Xab2-……Xabn)-……Xaan-CT

[0905] 其中线性肽的描述中的陈述1至3适用于说明该支链肽主链中Xaax、NT和CT。

[0906] 分支的位置由Xaax缩写后面的括号指定。分支通常出现在赖氨酸(Lys)残基(或类似物)处,这意味着分支是通过酰胺键连接于赖氨酸的侧链ε-氨基官能团。

[0907] 括号中的内容描述了肽分支“NT-Xab1-Xab2-……Xabn”的序列/结构。其中:

[0908] 1.Xabx是表3所示的、在分支的特定序列位置x处的氨基酸或构件的缩写、描述符或符号,

[0909] 2.NT是N末端基团,例如特定终止羧酸的缩写(如“Ac”表示乙酸),或通过连字符连接于N末端氨基酸代码(Xab1)的其他化学基团或化学基团的结构式,以及

[0910] 3.分支Xabn的最后构件,其通过其自身羧基官能团与这个赖氨酸的侧链氨基官能团(或类似残基)形成酰胺键,将分支与主链连接。

[0911] 环状肽

[0912] 示例性的一般的环状肽是如下所示从N末端至C末端书写的:

[0913] NT-Xaa1-[Xaa2-Xaa3-Xaa4-……Xaan]-CT;

[0914] 其中线性肽的描述中的陈述1至3适用于说明该环状肽主链中Xaax、NT和CT。肽环的特征由方括号指定。

[0915] 1.左方括号表示在其侧链处环开始的构件(环起始残基),以及

[0916] 2.右方括号表示在其侧链出环终止的构件(环终止残基)。

[0917] 这两个残基之间连接的化学性质是:

[0918] 1.酰胺键,其中在那些所示的残基中,一个残基在其侧链中含有氨基官能团(例如Lys),而另一个残基在其侧链中含有羧基官能团(例如Glu),或者

[0919] 2.二硫键,其中那些所示的残基/氨基酸含有巯基部分(例如Cys)。

[0920] 含有其他环化元件(Yc)的环状肽

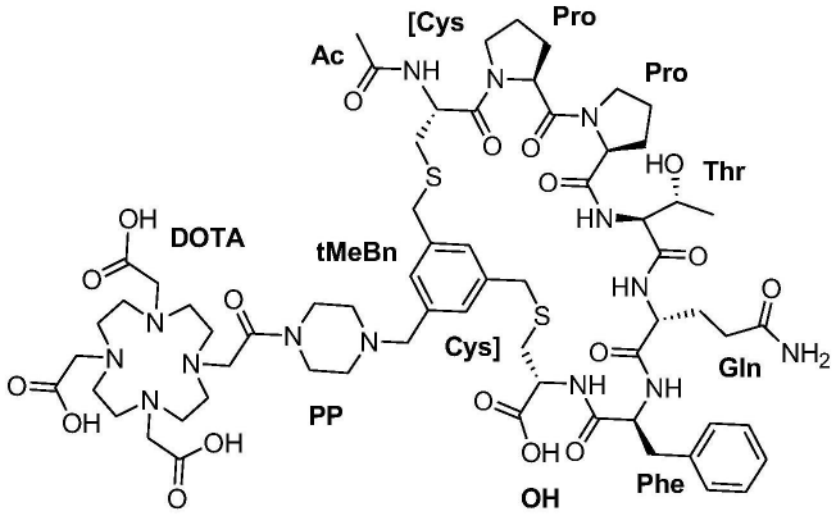
[0921] 从N末端至C末端书写的一般的扩展的环状肽如下所示:

[0922] NT-Xaa1-[Xaa2(Yc)-Xaa3-Xaa4-……Xaan]-CT;

[0923] 其中线性肽的描述中的陈述1至3适用于说明该环状肽主链中的Xaax、NT和CT。此外,Yc是环化元件。如在环状肽的情况中,环的特征由方括号指定,方括号表示环起始残基和环终止残基。

[0924] 与环起始残基相邻的括号内容指定了在扩展的肽环内的环化元件Yc。Yc元件与所述残基的侧链相连。此外,Yc元件与环终止残基的侧链相连。这些残基中的任一个与Yc元件之间的键连的化学性质取决于相应氨基酸Xaan的侧链官能团。如果Xaan的侧链包含巯基(例如Cys),则所述键是硫醚。

[0925] 作为非限制性实例,Ac-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH的结构如下所示:

[0926] 

[0927] 其中:

[0928] 1.Ac对应通式中的NT。

[0929] 2.Cys、Pro、Pro、Thr、Gln、Phe和Cys对应通式中的Xaa1至Xaa7。

[0930] 3.OH对应通式中的CT。

[0931] 4.与序列中N末端半胱氨酸相邻的左方括号(,[‘)表示环在这个残基处开始(环起始残基)。

[0932] 5.与序列中N末端半胱氨酸相邻的右方括号(,]‘)表示环在这个残基处终止(环终止残基)。

[0933] 6.与表示为起始残基的Cys相邻的括号内的tMeBn是指环化元件Yc。其进一步结合于表示为环终止残基的Cys。Yc元件通过硫醚键连接于所述残基。

[0934] 7.DOTA螯合剂通过PP接头连接于tMeBn残基的剩余连接点。为清楚起见,诸如“Cys(tMeBn(DOTA-PP))”的术语包括在表2中的化学结构列表中。

[0935] 在本发明的一个实施方案中,氨基酸或肽连接于Xaa7,其中该肽的大部分氨基酸是荷电的或极性的,所述肽的净电荷为-2、-1、0、+1或+2。

[0936] 对于肽净电荷的计算,带负电荷的氨基酸是在其侧链中带有诸如-COOH或-SO_3H的酸性基团的氨基酸,其净电荷对应于酸性基团的数目,例如Asp或Glu的净电荷为-1。

[0937] 对于这种计算,带正电荷的氨基酸是在其侧链中带有诸如氨基或-胍基的碱性基团的氨基酸,其净电荷对应于碱性基团的数目,例如Lys或Arg的净电荷为+1。

[0938] 极性氨基酸是在其侧链中带有极性基团的氨基酸。极性基团例如是CONH2、OH、F、Cl、CN和杂环,例如组氨酸中的咪唑。

[0939] 极性氨基酸的净电荷为0。对于一些含氮杂环,在我们的计算中净电荷被认为是0,但公认的是根据环境的pH值,其可能会在平衡中质子化,因此在一定程度上带正电荷。

[0940] 该肽的大多数(50%或更多)氨基酸是荷电的或极性的。

[0941] 优选地,正电荷或负电荷有时被极性或非极性氨基酸隔开。

[0942] 在一些实施方案中,带负电荷的氨基酸的存在优选是在Xaa10。

[0943] 在一些实施方案中,带正电荷的氨基酸的存在优选是在Xaa13,优选Arg和arg。

[0944] 根据本发明,本发明的化合物可包含Z基团。Z基团包含螯合剂和任选存在的接头。如优选使用的,接头是将分子的两个部分分开的元件、部分或结构。在本发明中,接头基团与螯合剂基团以及Z所连接的本发明化合物的相应部分二者形成共价键。接头基团原则上可以是能与螯合剂基团和本发明化合物的一部分在指定位置形成键的任何化学基团。

[0945] 接头的一个重要性质或特征是其将螯合剂和本发明化合物的环状肽部分隔开。这在环状肽的靶结合能力被螯合剂的紧密接近损害的情况下尤其重要。然而,其最扩展的构象异构体中的总接头长度不应超过200 Å,优选不超过150 Å,最优选不超过100 Å。

[0946] 在优选的实施方案中,接头是-[X]a-,其中a是1至10的整数,每个X是单独的构件,其通过选自以下的官能团独立地连接于其在序列中的相邻基团(neighbor):酰胺键、脲键、氨基甲酸酯键、酯键、醚键、硫醚键、磺酰胺键、三唑和二硫键。

[0947] X_1与螯合剂连接以及与X_2(如果存在)连接,或在指定位置与本发明化合物连接。X_a与X_{a-1}(如果存在)连接,以及在指定位置与本发明化合物连接。

[0948] 更优选的接头基团类型由-[X]$_a$-表示,其中a是1至10的整数,优选a是1至8、1至6、1至5、1至4或1至3的整数,每个X是单独的构件,其通过选自以下的官能团独立地连接于其在序列中的相邻基团:酰胺键、脲键、氨基甲酸酯键、酯键、醚键、硫醚键、磺酰胺键、三唑和二硫键。

[0949] 在一个实施方案中,所述构件X具有通式(8),

[0950] $$\left[\mathrm{Lin^2—R^9—Lin^3}\right] \quad (8)$$

[0951] 其中:

[0952] 片段Lin^2(如果存在)和片段Lin^3(如果存在)各自独立地选自-CO-、-NR^{10}-、-S-、-CO-NR^{10}-、-CS-NR^{10}-、-O-、-琥珀酰亚胺-和-CH_2-CO-NR^{10}-;条件是Lin^2或Lin^3中至少一个通过碳原子与R^9连接,以及所有含氮片段的氮原子与R^9连接;

[0953] 其中R^{10}选自氢和(C_1-C_4)烷基;

[0954] 以及其中R^9选自-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(C_3-C_8)碳环-、-亚芳基-、-(C_1-C_{10})亚烷基-亚芳基-、-亚芳基-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(C_1-C_{10})亚烷基-亚芳基-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(C_1-C_{10})亚烷基-(C_3-C_8)碳环-、-(C_3-C_8)碳环-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(C_1-C_{10})亚烷基-(C_3-C_8)碳环-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(C_3-C_8)杂环-、(C_1-C_{10})亚烷基-(C_3-C_8)杂环-、-(C_3-C_8)杂环-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(C_1-C_{10})亚烷基-(C_3-C_8)杂环-(C_1-C_{10})亚烷基-、-(CH_2CH_2O)$_r$-和-(CH_2)$_s$-(CH_2CH_2O)$_r$-(CH_2)$_t$-;

[0955] 以及其中:

[0956] r是来自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的任何整数;

[0957] s是来自0、1、2、3和4的任何整数;以及

[0958] t是来自0、1、2、3和4的任何整数。

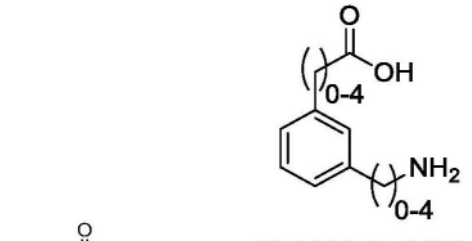
[0959] 优选地,除了X_1和螯合剂之间的键连之外,所述键连是酰胺键。更优选地,构件X_2至X_a独立地选自氨基酸、二羧酸和二胺,各自的键连是酰胺。

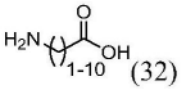
[0960] 在一个实施方案中,构件X_2至X_a优选是氨基酸,其中所述氨基酸选自常规和非常规氨基酸。在一个实施方案中,氨基酸是选自β-氨基酸、γ-氨基酸、δ-氨基酸、ε-氨基酸和ω-

氨基酸的一种。在进一步的实施方案中,氨基酸是环状氨基酸或线性氨基酸。本领域技术人员会理解,在具有立体中心的氨基酸的情况下,所有立体异构形式均可用于构件X中。

[0961] 在一个实施方案中,构件X_2至X_a优选是氨基酸,其中所述氨基酸选自在氨基与羧基的间距方面不同的氨基酸。这种氨基酸一般可以表示如下:

[0962]





(32)

以及邻位和对位取代的异构体

(33)

[0963] 在本发明范围内,此类氨基酸不被进一步取代。然而,此类氨基酸被进一步取代也在本发明范围内;优选地,此类取代是CO-NH_2和/或Ac-NH-。

[0964] 可用作构件X的这种氨基酸(结构32)的代表是甘氨酸(Gly)、β-丙氨酸(Bal)、γ-氨基丁酸(GABA)、氨基戊酸、氨基己酸以及具有至多10个CH_2基团的同系物。

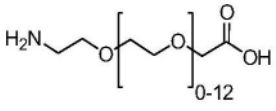
[0965] 更优选用作构件X的这种氨基酸(结构33)的代表是3-氨基甲基-苯甲酸、4-氨基甲基-苯甲酸、邻氨基苯甲酸、3-氨基苯甲酸和4-氨基苯甲酸。

[0966] 相关构件是通过用COOH替代NH_2而衍生自氨基酸(结构32+33)的二胺,优选用作构件X的是二氨基乙烷、1,3-二氨基丙烷、1,4-二氨基丁烷、1,5-二氨基戊烷、3-氨基甲基苯胺、4-氨基甲基苯胺、1,2-二氨基苯、1,3-二氨基苯和1,4-二氨基苯。

[0967] 相关构件是通过用NH_2替代COOH而衍生自氨基酸(结构32+33)的二羧酸,更优选用作构件X的是丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、邻苯二甲酸、对苯二甲酸、间苯二甲酸以及2,3或4羧基苯乙酸。

[0968] 在进一步的实施方案中,所述氨基酸是含有聚醚(优选作为主链)的氨基酸。优选地,此类聚醚是聚乙二醇并且由最多30个单体单元组成。优选地,与不包含此类聚醚的氨基酸相比,包含此类聚醚的氨基酸显示亲水性增加。如果并入构件X中并最终并入接头基团$[X]_a$中,则结果通常是亲水性增加。这种氨基酸的优选实施方案描述如下,其中应认识到此类氨基酸可包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氧化乙烯部分:

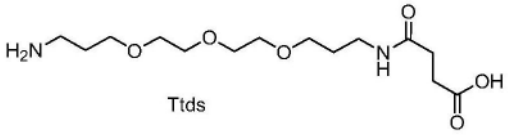
[0969]



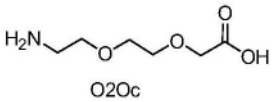
(34)

[0970] 优选的含乙二醇的氨基酸是Ttds(N-(3-{2-[2-(3-氨基丙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-丙基)-琥珀酸)和O2Oc([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酸),其结构式如下:

[0971]



(35)



(36)

[0972] 在优选的实施方案中,接头包含选自以下的仅一个特定氨基酸的寡聚体或单体:Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、Ppac、4Amc、Inp、Sni、Rni、Nmg、Cmp、PEG6、

PEG12、PEG-氨基酸,更优选所述接头是单体的。

[0973] 在另一个优选的实施方案中,接头包含选自Ttds、O2Oc、Apac、Gly、Bal、Gab、Mamb、Pamb、PEG6、PEG12和PEG-氨基酸的一个构件X_2,以及另一个构件X_1,其直接结合X_2的氨基氮并通过选自如下的键连直接连接于螯合剂:酰胺键、脲键、氨基甲酸酯键、酯键、醚键、硫醚键、磺酰胺、三唑和二硫键。在这种情况下,X_1用作衔接子(adaptor)以介导由螯合剂提供的不同种类的连接官能团与氨基酸X_2的氮原子的键连,因为X_1为螯合剂的键连提供相关的互补官能团。

[0974] 然而,接头的使用通常是有目的的。在某些情况下,为了保持高生物活性,需要将较大的部分与生物活性分子隔开。在其他情况下,接头的引入有机会通过引入极性或多个电荷来调整分子的物理化学性质。在某些情况下,如果可以将螯合剂与生物活性化合物组合而无需此类接头,则这可能是一种优势和成就。特别是在其中螯合剂连接于式(X)的Yc上的本发明化合物中,通常无需使用任何所示的接头就能在形成两个硫醚键的情况下很好地进行Xaa1的S原子和Xaa7的S原子的连接。

[0975] 在一个实施方案中,本发明的化合物包含螯合剂。优选地,所述螯合剂是本发明化合物的一部分,其中所述螯合剂直接或间接(例如通过接头)连接于本发明的化合物。优选的螯合剂是形成金属螯合物的螯合剂,其优选包含至少一种放射性金属。所述至少一种放射性金属优选可用于或适用于诊断和/或治疗和/或治疗诊断用途,更优选可用于或适用于成像和/或放射疗法。

[0976] 原则上可用于和/或适用于本发明的实践(包括疾病的诊断和/或治疗)的螯合剂是本领域技术人员已知的。各种各样的相应螯合剂是可用的其已被综述,例如Banerjee等人(Banerjee,et al.,Dalton Trans,2005,24:3886)及其中的参考文献(Price,et al.,Chem Soc Rev,2014,43:260;Wadas,et al.,Chem Rev,2010,110:2858)。这种螯合剂包括但不限于线性、环状、大环状、四吡啶、N3S、N2S2和N4螯合剂,如US 5,367,080 A、US 5,364,613 A、US 5,021,556 A、US 5,075,099 A和US 5,886,142 A中所述。

[0977] 代表性的螯合剂及其衍生物包括但不限于AAZTA、BAT、CDTA、DTA、DTPA、CY-DTA、DTCBP、CTA、cyclam、cyclen、TETA、Sarcophagine、CPTA、TEAMA、Cyclen、DO3A、DO2A、TRITA、DATA、DFO、DATA(M)、DATA(P)、DATA(Ph)、DATA(PPh)、DEDPA、H_4octapa、H_2dedpa、H_5decapa、H_2azapa、H2CHX DEDPA、DFO-Chx-MAL、DFO-p-SCN、DFO-1AC、DFO-BAC、p-SCN-Bn-DFO、DFO-pPhe-NCS、DFO-HOPO、DFC、二膦(Diphosphine)、DOTA、DOTAGA、、DOTA-MFCO、DOTAM-一元酸、硝基-DOTA、硝基-PA-DOTA、p-NCS-Bz-DOTA、PA-DOTA、DOTA-NCS、DOTA-NHS、CB-DO2A、PCTA、p-NH_2-Bn-PCTA、p-SCN-Bn-PCTA、p-SCN-Bn-DOTA、DOTMA、NB-DOTA、H4NB-DOTA、H4TCE-DOTA、3,4,3-(Li-1,2-HOPO)、TREN(Me-3,2-HOPO)、TCE-DOTA、DOTP、DOXP、p-NCS-DOTA、p-NCS-TRITA、TRITA、TETA、3p-C-DEPA、3p-C-DEPA-NCS、p-NH2-BN-OXO-DO3A、p-SCN-BN-TCMC、TCMC、4-氨基丁基-DOTA、叠氮基-单酰胺-DOTA、BCN-DOTA、丁炔-DOTA、BCN-DOTA-GA、DOA3P、DO2a2p、DO2A(反式-H2do2a)、DO3A、DO3A-硫醇、DO3AtBu-N-(2-氨基乙基)乙酰胺、DO2AP、CB-DO2A、C3B-DO2A、HP-DO3A、DOTA-NHS-酯、马来酰亚胺-DOTA-GA、马来酰亚胺基-单-酰胺-DOTA、马来酰亚胺-DOTA、NH2-DOTA-GA、NH2-PEG4-DOTA-GA、GA、p-NH_2-Bn-DOTA、p-NO2-Bn-DOTA、p-SCN-Bn-DOTA、p-SCN-Bz-DOTA、TA-DOTA、TA-DOTA-GA、OTTA、DOXP、TSC、DTC、DTCBP、PTSM、ATSM、H2ATSM、H2PTSM、Dp44mT、DpC、Bp44mT、QT、混合的缩氨基硫脲-苯并噻唑(hybrid

thiosemicarbazone-benzothiazole)、缩氨基硫脲-苯乙烯基吡啶四配位基配体H_2L^{2-4}、HBED、HBED-CC、dmHBED、dmEHPG、HBED-nn、SHBED、Br-Me2HBED、BPCA、HEHA、BF-HEHA、去铁酮(Deferiprone)、THP、HYNIC(2-肼基烟酰胺)、NHS-HYNIC、HYNIC-Kp-DPPB、HYNIC-Ko-DPPB、(HYNIC)(tricine)2、(HYNIC)(EDDA)Cl、p-EDDHA、AIM、AIM A,IAM B、MAMA、MAMA-DGal、MAMA-MGal、MAMA-DA、MAMA-HAD、Macropa、Macropaquin、Macroquin-SO3、N_xS_{4-x}、N2S2、N3S、N4、MAG3B、NOTA、NODAGA、SCN-Bz-NOTA-R、NOT-P(NOTMP)、NOTAM、p-NCS-NOTA、TACN、TACN-TM、NETA、NETA-单胺、p-SCN-PhPr-NE3TA、C-NE3TA-NCS、C-NETA-NCS、3p-C-NETA、NODASA、NOPO、NODA、NO2A、N-Benzyl-NODA、C-NOTA、BCNOT-单胺、马来酰亚胺基-单-酰胺-NOTA、NO2A-叠氮化物、NO2A-丁炔、NO2AP、NO3AP、N-NOTA、氧代-DO3A、p-NH2-Bn-NOTA、p-NH_2-Bn-氧代-DO3A、p-NO2-Bn-Cyclen、p-SCN-Bn-NOTA、p-SCN-Bn-氧代-DO3A、TRAP、PEPA、BF-PEPA、Pycup、Pycup2A、pycup1A1Bn、pycup2Bn、SarAr-R、Diamsar、AmBaSar-R、siamSar、Sar、Tachpyr、tachpyr-(6-Me)、TAM A、TAM B、TAME、TAME-Hex、THP-Ph-NCS、THP-NCS、THP-TATE、NTP、H3THP、THPN、CB-TE2A、PCB-TE1A1P、TETA-NHS、CPTA、CPTA-NHS、CB-TE1K1P、CB-TE2A、TE2A、H2CB-TE2A、TE2P、CB-TE2P、MM-TE2A、DM-TE2A、、2C-TETA、6C-TETA、BAT、BAT-6、NHS-BAT酯、SSBAT、SCN-CHX-A-DTPA-P、SCN-TETA、TMT-胺、p-BZ-HTCPP。

[0978] HYNIC、DTPA、EDTA、DOTA、TETA、基于双氨基双硫醇(BAT)的螯合剂在US 5,720,934中公开;去铁胺(DFO)在(Doulias,et al.,Free Radic Biol Med,2003,35:719)中公开,四吡啶和N_3S、N_2S_2和N_4螯合剂在US 5,367,080 A、US 5,364,613 A、US 5,021,556 A、US 5,075,099 A、US 5,886,142 A中公开,其中所有参考文献均以其整体通过援引加入本文。6-氨基-6-甲基全氢-1,4-二氮杂环庚烷-N,N′,N″,N″-四乙酸(AAZTA)在Pfister等人(Pfister,et al.,EJNMMI Res,2015,5:74)中公开,去铁酮,即1,2-二甲基-3,4-羟基吡啶酮,以及六齿三(3,4-羟基吡啶酮)THP)在Cusnir等人(Cusnir,et al.,Int J Mol Sci,2017,18)中公开,基于单胺-单酰胺二硫醇(MAMA)的螯合剂在Demoin等人(Demoin,et al.,Nucl Med Biol,2016,43:802)中公开,MACROPA及类似物在Thiele等人(Thiele,et al.,Angew Chem Int Ed Engl,2017,56:14712)中公开,1,4,7,10,13,16-六氮杂环十六烷-N,N′,N″,N‴,N⁗,N⁗′-六乙酸(HEHA)和PEPA类似物在Price和Orvig(Price,et al.,Chem Soc Rev,2014,43:260)中公开,Pycup及类似物在Boros等人(Boros,et al.,Mol Pharm,2014,11:617)中公开,N,N-双(2-羟基苄基)乙二胺-N,N-二乙酸(HBED)、1,4,7,10-四(氨基甲酰基甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷(TCM)、2-[(羧甲基)]-[5-(4-硝基苯基-1-[4,7,10-三-(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊-2-基)-氨基]乙酸(3p-C-DEPA)、CB-TE2A、TE2A、TE1A1P、Diamsar、1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂二环[6.6.6]-二十烷-1,8-二胺(SarAr)、NETA、N,NO,NOO三(2-巯乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷(TACN-TM)、{4-[2-(双-羧甲基-氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂壬-1-基}-乙酸(NETA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTP)、3-({4,7-二-[(2-羧基-乙基)-羟基-磷酰基甲基]-[1,4,7]三氮杂壬-1-基甲基}-羟基-磷酰基)-丙酸(TRAP)、NOPO、H4octapa、SHBED、BPCA、3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]-十五烷-1(15),11,13-三烯-3,6,9,-三乙酸(PCTA)及1,4,7,10,13-五氮杂环十五烷-N,N′,N″,N‴,N⁗-五乙酸(PEPA)在Price和Orvig(Price,et al.,Chem Soc Rev,2014,43:260)中公开,1-羟基-2-吡啶酮配体(HOPO)在Allott等人(Allott,et al.,Chem Commun(Camb),2017,53:8529)中公开,[4-羧甲基-6-(羧甲基-甲基-氨基)-6-甲基-[1,4]

二氮杂环庚烷-1-基]-乙酸(DATA)在Tornesello等人(Tornesello,et al.,Molecules,2017,22:1282)中公开,四(氨甲基)甲烷(TAM)及类似物在McAuley 1988(McAuley,et al.,Canadian Journal of Chemistry,1989,67:1657)中公开,六齿三(3,4-羟基吡啶酮)(THP)及类似物在Ma等人(Ma,et al.,Dalton Trans,2015,44:4884)中公开。

[0979] 现有技术中描述了一些上述螯合剂的诊断和/或治疗性应用。例如,2-肼基烟酰胺(HYNIC)已广泛用于在共配体存在下掺入^{99m}Tc和^{186,188}Re(Schwartz,et al.,Bioconjug Chem,1991,2:333;Babich,et al.,J Nucl Med,1993,34:1964;Babich,et al.,Nucl Med Biol,1995,22:25);DTPA用于Octreoscan®中以络合^{111}In,而且一些修饰描述在文献中(Li,et al.,Nucl Med Biol,2001,28:145;Brechbiel,et al.,Bioconjug Chem,1991,2:187);DOTA型螯合剂在放射治疗中的应用由Tweedle等人(US Pat 4,885,363)描述;螯合三价同位素金属的其他多氮杂(polyaza)大环由Eisenwiener等人(Eisenwiener,et al.,Bioconjug Chem,2002,13:530)描述;N_4-螯合剂例如^{99m}Tc-N_4-螯合剂在靶向CCK-2受体的小促胃液素(minigastrin)情况中已经用于肽标记(Nock,et al.,J Nucl Med,2005,46:1727)。

[0980] 在一个实施方案中,金属螯合剂选自但不限于DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、N_xS_{4-x}(N4、N2S2、N3S)、Hynic、^{99m}Tc(CO)$_3$-螯合剂及其类似物,其中:

[0981] DOTA表示1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,

[0982] DOTAGA表示1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸,

[0983] NOTA表示1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸,

[0984] NODAGA表示1,4,7-三氮杂环壬烷-N-戊二酸-N',N″-二乙酸,

[0985] NODA-MPAA表示1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二乙酸-甲基苯基乙酸,

[0986] HBED表示双(2-羟基苄基)乙二胺二乙酸,

[0987] TETA表示1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸,

[0988] CB-TE2A表示4,11-双-(羧甲基甲基)-1,4,8,11-四氮杂二环[6.6.2]-十六烷,

[0989] DTPA表示二亚乙基三胺五乙酸,

[0990] DFO表示除铁灵(Desferal)或去铁胺(Desferrioxamine)型螯合剂组,非限制性实例的化学名称是N-[5-({3-[5-(乙酰基-羟基-氨基)-戊基氨基甲酰基]-丙酰基}-羟基-氨基)-戊基]-N'-(5-氨基-戊基)-N'-羟基-琥珀酰胺,

[0991] Macropa表示N,N'-双[(6-羧基-2-吡啶基)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠,

[0992] HOPO表示十八烷羟基吡啶酮类型螯合剂组,非限制性实例的结构在下文示出,

[0993] TRAP表示3-({4,7-双-[(2-羧基-乙基)-羟基-磷酰基甲基]-[1,4,7]三氮杂壬-1-基甲基}-羟基-磷酰基)-丙酸,

[0994] THP表示六齿三(3,4-羟基吡啶酮),

[0995] DATA表示[4-羧甲基-6-(羧甲基-甲基-氨基)-6-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-乙酸,

[0996] NOTP表示1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N′N″-三(亚甲基膦)酸),

[0997] Sarcophagine表示3,6,10,13,16,19-六氮杂二环[6.6.6]二十烷,

[0998] FSC表示3,15,27-三氨基-7,19,31-三羟基-10,22,34-三甲基-1,13,25-三氧杂-7,19,31-三氮杂-环三十六烷-9,21,33-三烯-2,8,14,20,26,32-六酮,

[0999] NETA,{4-[2-(双-羧甲基-氨基)-乙基]-7-羧甲基-[1,4,7]三氮杂壬-1-基}-乙酸

[1000] H4octapa,N,N′-(6-羧基-2-吡啶基甲基)-N,N′-二乙酸-1,2-乙二胺,

[1001] Pycup表示1,8-(2,6-吡啶二亚甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷,

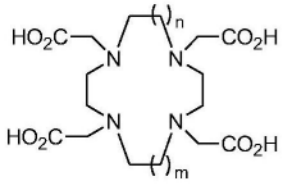
[1002] N_xS_{4-x}(N4,N2S2,N3S)表示一组具有N原子(碱性胺或非碱性酰胺)和硫醇为供体的四齿螯合剂,其稳定Tc-配合物,尤其是Tc(V)-氧代配合物。一个代表性的非限制性实例MAG3的结构如下所示,以及

[1003] MAG3表示{2-[2-(3-巯基-丙酰氨基)-乙酰基氨基]-乙酰基氨基}-乙酸,

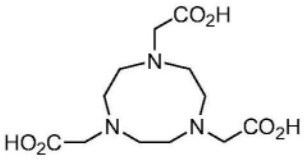
[1004] HYNIC表示6-肼基-烟酸,

[1005] $^{99m}Tc(CO)_3$-螯合剂表示二齿或三齿螯合剂,其能与锝三羰基片段形成稳定配合物,

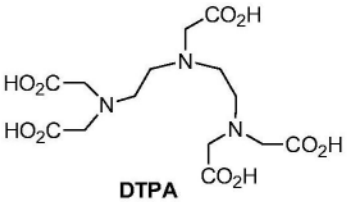
[1006] 其化学结构如下所示:



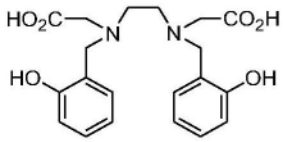
m=n=1 **DOTA**
m = n = 2 **TETA**
m=1, n= 2 **TRITA**



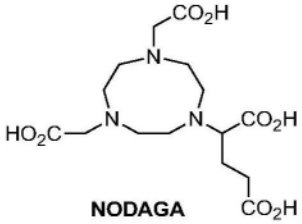
NOTA



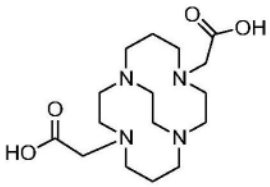
DTPA



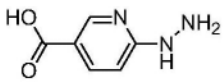
HBED



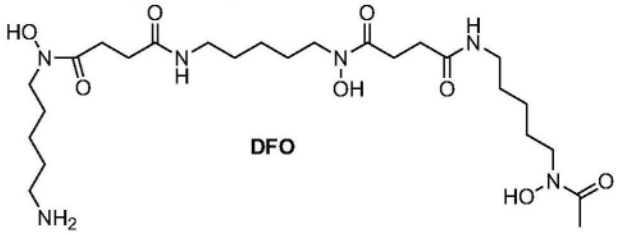
NODAGA



CB-TE2A

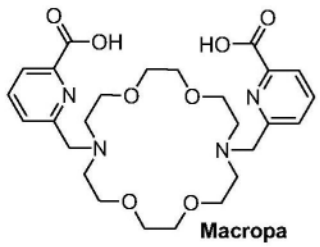


HYNIC

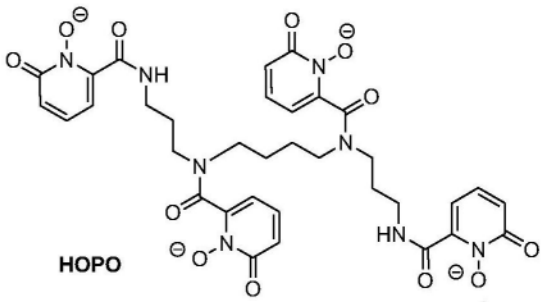


DFO

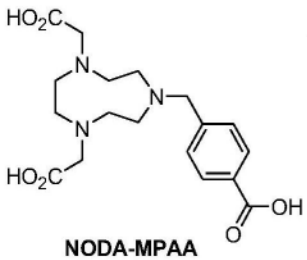
[1007]



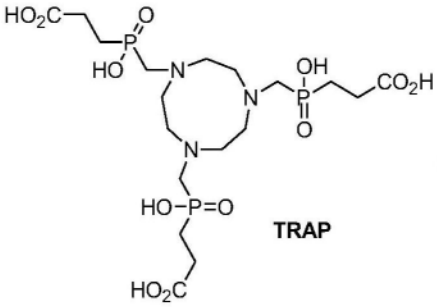
Macropa



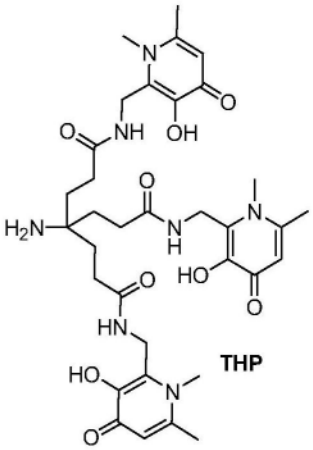
HOPO



NODA-MPAA

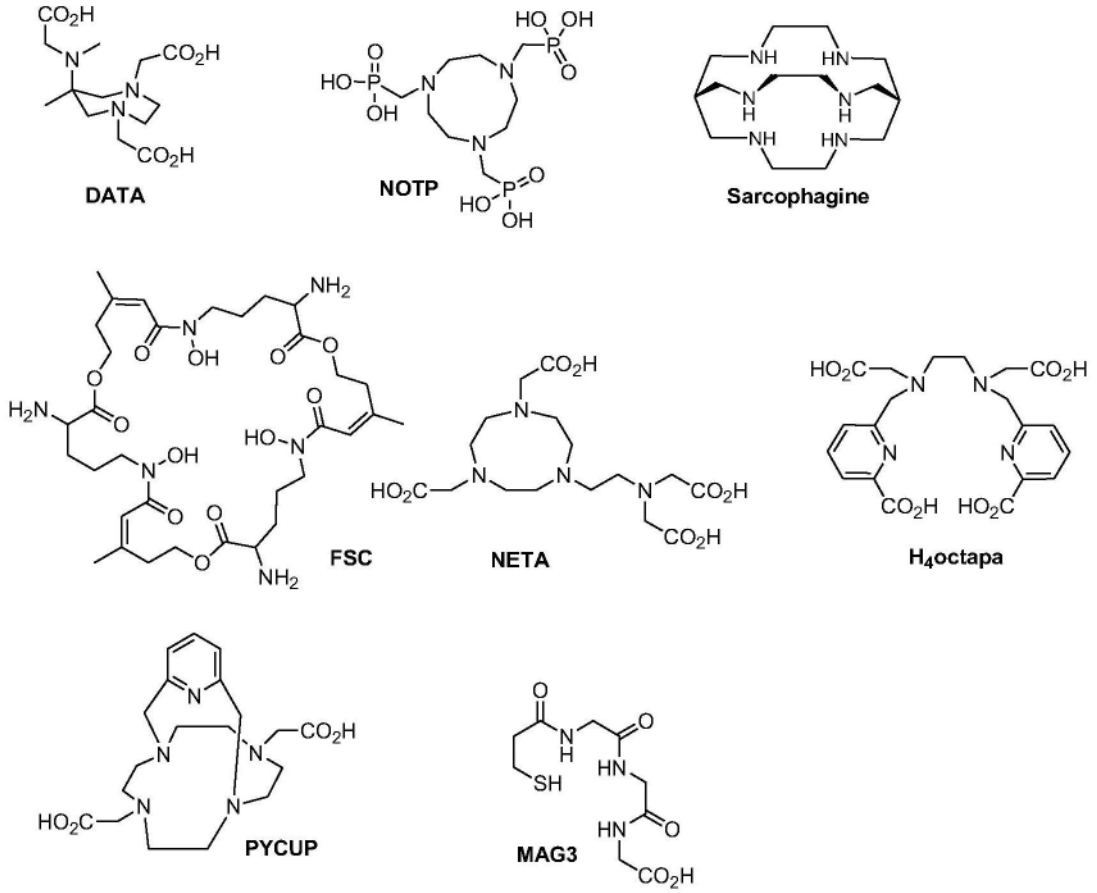


TRAP



THP

[1008]



[1009] 在一个优选的实施方案中,所述金属螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N4及其类似物。

[1010] 在一个更优选的实施方案中,所述金属螯合剂选自DOTA、DOTAGA、NOTA、N4Ac和NODAGA及其类似物。

[1011] 本领域技术人员会意识到,理论上可以使用所述螯合剂,不论本发明的化合物是否用于或适合用于诊断或治疗。这个理论在国际专利申请WO 2009/109332 A1中概述。

[1012] 本领域技术人员会进一步意识到,如果没有另外说明,则所述螯合剂在本发明化合物中的存在包括所述螯合剂与任何金属络合物配偶体(即理论上可以被所述螯合剂络合的任何金属)络合的可能。明确提及的本发明化合物的螯合剂或与本发明化合物相关的通用术语螯合剂是指未络合的螯合剂本身,或是指结合任何金属络合物配偶体的螯合剂,其中所述金属络合物配偶体是任何放射性或非放射性金属络合物配偶体。优选所述螯合剂金属络合物,即金属络合物配偶体所结合的螯合剂,是稳定的螯合剂金属络合物。

[1013] 非放射性螯合剂金属络合物有多种应用,例如用于评估诸如稳定性或活性的难以确定的特性。一个方面是金属络合物配偶体的放射性形式的冷变体(例如实施例中描述的非放射性镓、镥或铟络合物)可以充当放射性化合物的替代物。此外,它们是在体外或体内鉴定代谢物以及评估本发明化合物的毒性性质的有价值的工具。此外,螯合剂金属络合物可用于结合测定中,利用一些具有不同配体的金属络合物(例如铕盐)荧光特性。

[1014] 螯合剂可以是合成的或商购的,具有多种(可能已经被激活的)与肽或氨基酸缀合的基团。螯合剂与本发明相应化合物的氨基氮的直接缀合对于选自以下的螯合剂是完全可能的:DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、DATA、

sarcophagine、N4、MAG3和Hynic,优选DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、CB-TE2A和N4。在这方面优选的键连是酰胺键。

[1015] 本领域技术人员知晓螯合剂上这样的官能团,所述官能团是螯合剂与氨基氮直接缀合的理想前体,包括但不限于羧酸,活化的羧酸,例如活性酯,如NHS-酯、五氟苯酚-酯、HOBt-酯和HOAt-酯、异硫氰酸酯。

[1016] 本领域技术人员知晓螯合剂上这样的官能团,所述官能团是螯合剂与肽的羧基直接缀合的理想前体,包括但不限于烷基氨基和芳基氨基氮。相应的螯合剂试剂是用于可商购的一些螯合剂,例如用于具有烷基氨基或芳基氨基氮的DOTA。

[1017] 本领域技术人员会认可,要分别考虑待治疗的疾病和/或待诊断的疾病和/或分别考虑待治疗和待诊断的患者和患者组的特性,来选择与或者要与本发明的化合物连接的放射性核素。

[1018] 在本发明的一个实施方案中,所述放射活性核素也称为放射性核素。放射性衰变是不稳定原子的原子核通过发射电离粒子(电离辐射)而失去能量的过程。有不同类型的放射性衰变。当具有一种类型原子核的原子(称为母体放射性核素)转变为具有不同状态的原子核或包含不同数量的质子和中子的原子核时,导致能量衰减或损失。这些产物中的任何一个都被命名为子体核素。在某些衰变中,母体和子体是不同的化学元素,因此衰变过程会导致核嬗变(产生新元素的原子)。例如,放射性衰变可以是α衰变、β衰变和γ衰变。当原子核喷射出一个α粒子(氦核)时,发生α衰变。这是最常见的发射核子的过程,但在更罕见的衰变类型中,原子核可以喷射质子,或其他元素的特定核子(在这个过程中称为簇衰变)。在质子变成中子的过程中或者相反,在原子核发射电子(β^--衰变)或正电子(β^+-衰变)和一种类型中微子时,发生β衰变。相比之下,存在不会导致嬗变的放射性衰变过程。受激核的能量可以在γ衰变中以γ射线的形式发射,或用于通过与受激核在称为内部转换的过程中相互作用而喷射轨道电子,或用于从电子壳层吸收内部原子电子,从而核质子转变为中子导致为电子俘获(EC)的过程中发射电子中微子,或者在称为同质异能跃迁(IT)的过程中可以在不改变质子和中子数量的情况下发射。一种形式的放射性衰变,即自发裂变(SF),仅在非常重的化学元素中发现,导致自发分解成较小的原子核和一些孤立的核粒子。

[1019] 在本发明的优选实施方案中,所述放射性核素可用于标记本发明的化合物。

[1020] 在本发明的一个实施方案中,所述放射性核素适合与螯合剂络合,形成放射性核素螯合络合物。

[1021] 在另一个实施方案中,本发明化合物的一个或多个原子具有非天然同位素组成,优选这些原子是放射性核素;更优选碳、氧、氮、硫、磷和卤素的放射性核素:这些放射性原子通常是本发明化合物的氨基酸(在某些情况下是含卤素的氨基酸)和/或构件(在某些情况下是卤化构件)的一部分。

[1022] 在本发明的优选实施方案中,所述放射性核素具有允许诊断和/或治疗性医学用途的半衰期。具体来说,所述半衰期为1分钟至100天。

[1023] 在本发明的优选实施方案中,所述放射性核素具有允许诊断和/或治疗性医学用途的衰变能。具体地,对于γ发射同位素,对于诊断用途而言,衰变能为0.004至10MeV,优选0.05至4MeV。对于正电子发射同位素,对于诊断用途而言,衰变能为0.6至13.2MeV,优选1至6MeV。对于粒子发射同位素,对于治疗用途而言,衰变能为0.039至10MeV,优选0.4至

6.5MeV。

[1024] 在本发明的优选实施方案中,所述放射性核素是工业生产的,以用于医学用途。具体来说,所述放射性核素可达到GMP质量。

[1025] 在本发明的优选实施方案中,放射性核素的放射性衰变后的子体核素与诊断和/或治疗性医学用途相容。此外,子体核素是稳定的,或以不干扰或甚至支持诊断和/或治疗性医学用途的方式进一步衰变。可结合本发明使用的代表性放射性核素总结在表7中。

[1026] 表7:相关放射性核素的关键性质—半衰期、衰变类型和衰变能

[1027]

放射性核素	半衰期 (分钟)	半衰期 (小时)	半衰期 (天)	衰变	能量(MeV)	额外衰变 (能量 MeV])
碳						
C-11	20.4	0.34		ECβ+	1.982	
氮						
N-13	9.97	0.17		ECβ+	2.220	
氧						
O-15	2.00			ECβ+	2.754	
氟						
F-18	110	1.83		β+	1.656	
Mg-28		20.9		β−	1.832	
铝						
Al-28	2.24	0.04		β−	4.642	
Al-29	6.56			β−	3.690	
硅						
Si-31	157	2.62		β−	1.492	
磷						
P-30	2.50	0.04		β+	4.232	
P-32			14.3	β−	1.170	
P-33			25.4	β−	0.077	
硫						
S-35			87.4	β−	0.167	
S-37	5.00	0.08				
S-38		2.80		β−	2.937	
氯						
Cl-34m1	32.0	0.53		EC	5.693	
Cl-38	37.2	0.62		β−	4.917	
Cl-39	55.6	0.93		β−	3.422	
钪						
Sc-43		3.89		EC	2.221	
Sc-44		3.97		β+	0.632	
Sc-44m1		58.6	2.44	IT	0.271	98.8% IT (0.27086), 1.2% EC (3.924)
Sc-46			83.8	β−	2.367	
Sc-47		80.4	3.35	β−	0.601	
Sc-48		43.7	1.82	β−	3.988	
Sc-49	57.4	0.96		β−	2.002	
钛						
Ti-45	185	3.08		EC	2.062	
Ti-51	5.76			β−	2.472	
钒						
V-47	32.6	0.54		β+	2.931	
V-48			16.2	EC	4.013	

[1028]

V-49			330	EC	0.602	
V-52	3.74			β−	3.975	
铬						
Cr-48		23.0		EC	1.655	
Cr-49	42.1	0.70		β+	2.628	
Cr-51			27.7	EC	0.753	
Cr-55	3.50			β−	2.603	
Cr-56	5.94			β−	1.630	
锰						
Mn-51	46.2	0.77		β+	2.185	
Mn-52m1	21.1	0.35		EC	5.091	98.25% EC (5.091), 1.75% IT (0.3796)
Mn-52			5.59	β+	3.689	
Mn-54			312	EC	1.377	
Mn-56		2.58		β−	3.696	
铁						
Fe-52		8.28		EC	2.375	
Fe-53m1		2.54		IT	3.042	
Fe-53		8.51		EC	3.742	
Fe-59			44.5	β−	1.565	
Fe-61		5.98		β−	3.977	
钴						
Co-55		17.5		EC	3.451	
Co-56			78.8	EC	4.567	
Co-57			271	EC	0.836	
Co-58m1		9.15		IT	0.026	
Co-58			70.8	EC	2.308	
Co-60m1	10.5	0.17		IT	0.059	99.76% IT (0.05932), 0.24% β− (2.882)
Co-61		1.65		β−	1.324	
Co-62m1	13.9	0.23		β−	5.337	
镍						
Ni-56		146	6.10	EC	2.133	
Ni-57		36.1	1.50	β+	3.262	
Ni-63				β−	0.067	
Ni-65		2.52		β−	2.138	
Ni-66		54.6	2.28	β−	0.252	
铜						
Cu-60	23.2	0.39		EC	6.128	
Cu-61		3.41		EC	2.238	
Cu-62	9.74	0.16		EC	3.959	
Cu-64		12.7		β+	0.653	61.5% EC (1.674), 38.5% β− (0.5797)

[1029]

Cu-66	5.10	0.09		β−	2.641	
Cu-67			2.58	β−	0.580	
Cu-68m1	3.75			IT	0.722	84 % IT (0.72163), 16% β− (5.162)
Cu-69	2.85			β−	2.681	
锌						
Zn-60	2.38			EC	4.171	
Zn-62		9.26		EC	1.620	
Zn-63	38.1	0.64		EC	3.366	
Zn-65			244	EC	1.352	
Zn-69m1		13.8		IT	0.438	99.997% IT (0.43818), 0.003% β^- (1.348)
Zn-69	57.0	0.95		β−	0.910	
Zn-71m1		3.92		β−	2.970	99.95% β− (2.97), 0.05% IT (0.15986)
Zn-71	2.45			β−	2.810	
Zn-72		46.5	1.94	β−	0.443	
镓						
Ga-65	15.2	0.25		EC	3.255	
Ga-66		9.40		EC	5.175	
Ga-67		78.2	3.26	EC	1.001	
Ga-68	68.0	1.13		β+	2.921	
Ga-70	21.1	0.35		β−	1.652	99.59% β− (1.652), 0.41% EC (0.65456)
Ga-72		14.1		β−	3.998	
Ga-73		4.91		β−	1.598	
Ga-74	8.12	0.14		β−	5.373	
硒						
Se-70	41.0	0.68		β+	2.412	
Se-72	504	8.40		EC	0.362	
Se-73m	39.0	0.65		IT	2.761	27.4% EC (2.761), 72.6 % IT (0.03608)
Se-73	429	7.15		EC	2.725	
Se-75			120	EC	0.865	
Se-79m1	3.92			IT	0.096	99.94% IT (0.09622), 0.06% (0.247)
Se-81m1	57.2	0.95		IT	0.103	99.95% IT (0.10253), 0.05% β− (1.689)
Se-81	18.5	0.31		β−	1.587	
Se-83	22.3	0.37		β−	3.673	
Se-84	3.26			β−	1.836	
溴						
Br-73	3.40			EC	4.580	

[1030]

Br-74m1	41.5	0.69		EC	9.921	
Br-74	25.3	0.42		EC	6.925	
Br-75	98.0	1.63		EC	3.062	
Br-76		16.2		β+	3.941	
Br-77		57.0	2.38	β+	0.342	
Br-78	6.64	0.11		EC	3.574	99.99% EC (3.574), 0.01% β^- (0.72746)
Br-80m1	265.20	4.42		IT	0.085	
Br-80	17.40	0.29		EC	1.870	1,87 (EC), 2,004 (β−), EC=91,7, β−=8,3
Br-82		35.30	1.47	β−	3.090	
Br-83	143.40	2.39		β−	0.972	
Br-84	31.80	0.53		β−	4.656	
Br-84m1	6.00			β−	4.960	
Br-85	2.90			β−	2.905	
钇						
Y-83	7.08			EC	4.470	
Y-83m1	2.85			EC	4.532	4.532 (ECβ+), 0.062 (IT), ECβ+=60, IT=40
Y-84						
Y-84m1	39.50	0.66		EC	6.490	
Y-85	160.80	2.68		EC	3.250	
Y-85m1	291.60	4.86		EC	3.270	
Y-86m1	48.00	0.80		IT	0.218	
Y-86		14.74		ECβ+	4.22	
Y-87m1		13.37		IT	0.381	0.381 (IT), 2.243 (ECβ+), IT=98,43, ECβ+=1,57
Y-87		80.30	3.35	ECβ+	1.862	
Y-88			106.64	ECβ+	3.623	
Y-90m1		3.19		IT	0.682	
Y-90		64.08	2.67	β−	2.280	
Y-91m1	49.71	0.83		IT		
Y-91			58.51	β−		
Y-92		3.54		β−	3.639	
Y-93		10.10		β−	2.893	
Y-94	19.10	0.32		β−	4.919	
Y-95	10.70	0.18		β−	4.420	
锆						
Zr-84	25.90			ECβ+		
Zr-85	7.86			ECβ+	4.690	
Zr-86		16.50		ECβ+	1.480	
Zr-87	100.80	1.68		ECβ+	3.665	
Zr-88			83.40	EC	0.670	

Zr-89m1	4.18			IT	0.588	3.420 (ECβ+), 0.588 (IT), ECβ+=6,23, IT=93,77
Zr-89		78.43	3.27	β+	0.9	
Zr-95			63.98	β−	1.125	
Zr-97		16.90		β−	2.658	
铌						
Nb-87	2.60			ECβ+	5.170	
Nb-87m1	3.70			ECβ+	5.170	
Nb-88	14.50	0.24		ECβ+	7.200	
Nb-88m1	7.80			ECβ+	7.200	
Nb-89	114.00	1.90		ECβ+	4.290	
Nb-89m1	70.80	1.18		ECβ+	4.290	
Nb-90		14.60		ECβ+	6.111	
Nb-91m1			60.86	IT	0.104	0.104 (IT), 1.357 (ECβ+), IT=93, ECβ+=7
Nb-95m1		86.60	3.61	IT	0.236	
Nb-95			35.15	β−	0.926	
Nb-96		23.35		β−	3.187	
Nb-97	72.10	1.20		β−	1.934	
Nb-98m1	51.50	0.86		β−	4.586	
钼						
Mo-88	8.00			ECβ+	3.720	
Mo-89	2.04			ECβ+	5.580	
Mo-90		5.67		ECβ+	2.489	
Mo-91	15.49			ECβ+	4.434	
Mo-93m1		6.85		IT. ECβ+	2.830	IT=99.88, ECβ+=0.12
Mo-99		66.00	2.75	β−	1.375	
Mo-101	14.62	0.24		β−	2.824	
Mo-102	11.30			β−	1.010	
锝						
Tc-91	3.14	0.05		ECβ+	6.220	
Tc-91m1	3.30	0.06		ECβ+	6.570	6.57 (ECβ+), 0.35 (IT); ECβ+ ≈ 100, IT < 1
Tc-92	4.23	0.07		ECβ+	7.870	
Tc-93m1	43.50	0.73		IT	0.392	3.593 (ECβ+), 0.392 (IT), IT=76.6, ECβ+=23.4
Tc-93		2.75		EC	3.201	
Tc-94m1	52.00	0.87		β+	2.36	1.730 (ECβ+), 0.075 (IT); ECβ+ ≈ 100, IT < 0.1
Tc-94		4.90		ECβ+	4.256	

[1031]

[1032]

Tc-95m1			61.00	ECβ+	1.730	1.730 (ECβ+), 0.039 (IT)；ECβ+=96.12, IT=3.88
Tc-95		20.00		EC	1.691	
Tc-96m1	51.50	0.86		IT	0.034	3.007 (ECβ+), 0.034 (IT), IT=98.0, ECβ+=2.0
Tc-96		102.72	4.28	EC	2.973	
Tc-97m1			87.00	IT	0.097	
Tc-99m1		6.02		IT	0.143	
Tc-101	14.20	0.24		β−	1.614	
Tc-102m1	4.35			β−	4.530	4.53 (β−), 0.0 (IT), β−=98, IT=2
Tc-104	18.20	0.30		β−	5.600	
Tc-105	7.60	0.13		β−	3.640	
钌						
Ru-92	3.65			ECβ+	4.500	
Ru-94	51.80	0.86		EC	1.593	
Ru-95		1.64		ECβ+	2.572	
Ru-97		69.60	2.90	EC	1.115	
Ru-103			39.28	β−	0.763	
Ru-105		4.44		β−	1.917	
Ru-106			368.20	β−	0.039	
Ru-107	3.76	0.06		β−	2.940	
Ru-108	4.55	0.08		β−	1.360	
铑						
Rh-95	5.02	0.08		ECβ+	5.110	
Rh-95m1	1.96	0.03		IT	0.543	5.653 (ECβ+), 0.543 (IT)；% ECβ+=12, IT=88
Rh-96	9.90	0.17		ECβ+	6.446	
Rh-97	30.70	0.51		ECβ+	3.520	
Rh-97m1	46.20	0.77		ECβ+	3.779	3.779 (ECβ+), 0.259 (IT)；ECβ+=94.4, IT=5.6
Rh-98	8.70	0.15		ECβ+	5.057	
Rh-98m1	3.50	0.06		ECβ+	5.057	5.057 (ECβ+), 0.0 (IT)；ECβ+ > 0
Rh-99m1		4.70		ECβ+	2.167	2.167 (ECβ+), 0.064 (IT), ECβ+ > 99.84, IT < 0.16
Rh-99			16.00	ECβ+	2.130	
Rh-100		20.80		ECβ+	3.630	
Rh-101m1		104.16	4.34	EC	0.699	0.699 (EC), 0.157 (IT), EC=92.8, IT=7.2

[1033]

Rh-102			207.00	ECβ+	2.323	2.323 (ECβ+), 1.150 (β−), ECβ+=80, β−=20
Rh-103m1	56.12	0.94		IT	0.040	
Rh-104m1	4.34			IT	0.129	0.129 (IT), 2.570 (β−), IT=99.87, β^-=0.13
Rh-105		35.36	1.47	β−	0.567	
Rh-106m1	132.00	2.20		β−	3.678	
Rh-107	21.70	0.36		β−	1.511	
Rh-108m1	6.00			β−	4.510	
钯						
Pd-97	3.10			ECβ+	4.800	
Pd-98	17.70			ECβ+	1.873	
Pd-99	21.40			ECβ+	3.365	
Pd-100		87.12	3.63	EC	0.361	
Pd-101		8.27		ECβ+	1.980	
Pd-103			16.96	EC	0.543	
Pd-109		13.43		β−	1.116	
Pd-109m1	4.70			IT	0.189	
Pd-111	23.40	0.39		β−	2.190	
Pd-111m1		5.50		IT	0.172	0.172 (IT), 2.362 (β^-); IT=73, β−=27
Pd-112		21.03		β−	0.288	
Pd-114	2.42	0.04		β−	1.451	
银						
Ag-100	2.01			ECβ+	7.050	
Ag-100m1	2.24			ECβ+	7.066	7.066 ($EC\beta^+$), 0.015 (IT)
Ag-101	11.10			ECβ+	4.200	
Ag-102	12.90	0.22		ECβ+	5.920	
Ag-102m1	7.70			ECβ+	5.929	5.929 (ECβ+), 0.009 (IT), ECβ+=51, IT=49
Ag-103	65.70	1.10		ECβ+	2.688	
Ag-104m1	33.50	0.56		ECβ+	4.286	4.286 (ECβ+), 0.007 (IT), ECβ+ ≈ 100, IT < 0,07
Ag-104	69.20	1.15		ECβ+	4.279	
Ag-105			41.00	ECβ+	1.346	
Ag-106m1		201.84	8.41	EC	3.055	
Ag-106	23.96	0.40		ECβ+	2.965	2.965 (ECβ+), 0.195 (β−), ECβ+=99.5, β− < 1
Ag-108	2.37	0.04		β−	1.649	1.649 (β−), 1.918 (ECβ+), β−=97.15, ECβ+=2.85
Ag-110m1			249.90	β−	3.010	3.010 (β−), 0.188 (IT), β^-=98.64, IT=1.,36

[1034]

Ag-111		178.80	7.45	β−	0.810	
Ag-112	187.20	3.12		β−	3.956	
Ag-113	322.20	5.37		β−	2.016	
Ag-115	20.00	0.33		β−	3.100	
Ag-116	2.68			β−	6.160	
镉						
Cd-102	5.50			ECβ+	2.587	
Cd-103	7.30			ECβ+	4.142	
Cd-104	57.70	0.96		ECβ+	1.136	
Cd-105	55.50			ECβ+	2.739	
Cd-107		6.49		ECβ+	1.417	
Cd-111	48.54			IT	0.396	
Cd-115m1			44.60	β−	1.627	
Cd-115		53.46	2.23	β−	1.446	
Cd-117m1	201.60	3.36		β−	2.653	
Cd-117	149.40	2.49		β−	2.517	
Cd-118	50.30			β−	0.520	
Cd-119	2.69			β−	3.800	
Cd-119m1	2.20			β−	3.947	
铟						
In-105	5.07			ECβ+	4.85	
In-106	6.20			ECβ+	6.52	
In-106m1	5.20			ECβ+	6.55	
In-107	32.40			ECβ+	3.43	
In-108	58.00			ECβ+	5.15	
In-108m1	39.60			ECβ+	5.18	
In-109		4.20		ECβ+	2.020	
In-110		4.9		ECβ+	3.878	
In-110m1	69.10	1.15		ECβ+	3.940	
In-111		67.92	2.83	EC	0.245	
In-112	14.40	0.24		ECβ+	2.586	2.586 (ECβ+), 0.664 (β−); ECβ+=56, β−=44
In-113m1		1.66		IT	0.392	
In-114m1			49.51	IT	0.190	0.190 (IT), 1.642 (ECβ+), IT=96.75, ECβ+=3.25
In-115m1		4.49		IT	0.336	0.336 (IT), 0.831 (β−), IT=95.0, β^-=5.0
In-116m1	54.15	0.90		β−	3.401	
In-117m1	116.50	1.94		β−	1.770	1.770 (β^-), 0.315 (IT); β−=52.9, IT=47.1
In-117	43.80	0.73		β−	1.455	
In-118m1	4.45			β−	4.483	

[1035]

In-119m1	18.00	0.30		β−	2.675	2.675 (β^-), 0.311 (IT); β−=94.4, IT=5.6
In-119	2.40	0.04		β−	2.364	
In-121m1	3.88	0.06		β−	3.674	3.674 (β−), 0.314 (IT), β^-=98.8, IT=1.2
锡						
Sn-107	2.90			ECβ+	5.01	
Sn-108	10.30			ECβ+	2.092	
Sn-109	18.00			ECβ+	3.85	
Sn-110		4.11		EC	0.638	
Sn-111	35.30	0.59		ECβ+	2.445	
Sn-113m1		21.40		ECβ+	1.113	0.077 (IT), 1.113 (ECβ+), IT=91.1, ECβ+=8.9
Sn-113			115.09	ECβ+	1.036	
Sn-117m1			13.61	IT	0.135	
Sn-119m1			293.00	IT	0.090	
Sn-121		27.06	1.13	β−	0.388	
Sn-123m1	40.08	0.67		β−	1.429	
Sn-123			129.20	β−	1.404	
Sn-125		231.36	9.64	β−	2.364	
Sn-125m1	9.52			β^-	2.364	
Sn-127		2.10		β−	3.20	
Sn-127m1	4.13			β^-	3.21	
Sn-128	59.10	0.99		β−	1.27	
Sn-129	2.23			β^-	4.00	
Sn-129m1	6.90			β^-	4.04	4.035 (β−), 0.035 (IT), $\beta^- \approx 100$, IT $\approx 2 \cdot 10^{-4}$
Sn-130	3.72			β^-	2.15	
锑						
Sb-113	6.67	0.11		ß+	3.905	
Sb-114	3.49	0.06		ß+	5.880	
Sb-155	32.10	0.54		ß+	3.030	
Sb-116	15.80	0.26		ß+	4.707	
Sb-116m1	60.30	1.01		β^+	5.090	
Sb -117	62.80	2.80		β^+	1.757	
Sb-118	3.60	0.06		β^+	3.657	
Sb-18m1		5.00		β^+	3.907	
Sb-119		38.19	1.59	EC	0.594	
Sb−120m1		138.24	5.76	EC	2.681	
Sb−120	15.89	0.26		ECβ+	2.681	
Sb-122		65.28	2.72	β−	1.979	1.979 (β−), 1.620 (ECβ+), β−=97.59,

[1036]

						ECβ+=2.41
Sb-122m2	4.19	0.07		IT	0.164	
Sb-124m2	20.20	0.34		IT	0.037	
Sb-124			60.20	β−	2.905	
Sb-126m1	19.15	0.32		β−	3.688	3.688 (β−), 0.016 (IT), β−=86, IT=14
Sb-126			12.40	β−	3.670	
Sb-127		92.40	3.85	β−	1.581	
Sb-128		9.01		β^-	4.380	
Sb-128m1	10.40	0.17		β−	4.380	4.380 (β−), 0.0 (IT), β−=96.4, IT=3.6
Sb-129	259.20	4.32		β−	2.380	
Sb-129m1	17.70	0.30		β−	4.231	4.231 (β−), 1.851 (IT), β−=85, IT=15
Sb-130	40.00	0.67		β−	4.960	
Sb-130m1	6.30	0.11		β^-	4.960	
Sb-131	23.00	0.38		β−	3.190	
Sb-132	2.79			β−	5.290	
Sb-132m1	4.15	0.07		β^-	5.290	
Sb-133	2.50	0.04		β^-	4.003	
碲						
Te-112	2.00			ECβ+	4.35	
Te-114	15.20			ECβ+	2.8	
Te-115	5.80			ECβ+	4.64	
Te-115m1	6.70			ECβ+	4.66	4.66 (ECβ+), 0.02 (IT), ECβ+ < 100
Te-116		2.49		EC	1.510	
Te-117	62.00	1.00		ECβ+	3.535	
Te-118	360.00	6		EC	0.278	
Te-119	961.80	16.03		ECβ+	2.293	
Te-119m1	282.00	4.7		ECβ+	2.554	2.554 (ECβ+), 0.261 (IT), ECβ+ ≈ 100, IT < 0.008
Te-121m1			154.00	IT	0.294	0.294 (IT), 1.334 (ECβ+), IT=88.6, ECβ+=11.4
Te-121			17.00	EC	1.040	
Te-123m1			119.70	IT	0.248	
Te-125m1			58.00	IT	0.145	
Te-127m1			109.00	IT	0.088	0.088 (IT), 0.786 (β−), IT=97.6, β^-=2.4
Te-127		9.35		β−	0.698	

[1037]

Te-129m1			33.60	IT	0.105	0.105 (IT), 1.604 (β−), IT=63, β⁻=37
Te-129	69.60	1.16		β−	1.498	
Te-131m1		30.00	1.25	β−	2.415	
Te-131	25.00	0.42		β−	2.233	
Te-132		78.20	3.26	β−	0.493	
Te-133m1	55.40	0.92		β−	3.254	3.254 (β−), 0.334 (IT), β⁻=82.5, IT=17.5
Te-133	12.45	0.21		β−	2.920	
Te-134	41.80	0.70		β−	1.560	
碘						
I-117	2.22			ECβ+	4.67	
I-118	13.70			ECβ+	7.04	
I-118m1	8.50			ECβ+	7.14	7.144 (ECβ+), 0.104 (IT), ECβ+ < 100, IT > 0
I-119	19.10			ECβ+	3.51	
I-120m1	53.00	0.88		ECβ+	5.615	
I-120	81.00	1.35		ECβ+	5.615	
I-121	127.20	2.12		ECβ+	2.270	
I-122	3.62	0.06		ECβ+	4.234	
I-123		13.20		EC	0.159	
I-124		100.32	4.18	β+	2.14	
I-125			59.408	EC	0.035	
I-126			13.02	ECβ+	2.155	2.155 (ECβ+), 1.258 (β−), ECβ+=56.3, β−=43.7
I-128	24.99	0.42		β−	2.118	2118 (β−), 1.251 (ECβ+), β−=93.1, ECβ+=6.9
I-130		12.36		β−	2.949	
I-130m1	9.00			IT	0.040	0.040 (IT), 2.989 (β⁻), IT=84, β−=16
I-131		192.96	8.04	β−	0.806	
I-132m1	83.60	1.39		IT	0.120	0.120 (IT), 3.697 (β⁻), IT=86, β−=14
I-132		2.30		β−	3.577	
I-133		20.80		β−	1.770	
I-134	52.60	0.88		β−	4.170	
I-134m1	3.60			IT	0.316	0.316 (IT), 4.486 (β⁻), IT=97.7, β−=2.3
I-135		6.61		β−	2.648	
镧						
La-127	5.10			ECβ+	4.69	
La-127m1	3.70			ECβ+	4.705	

[1038]

La-827	5.00			ECβ+	6.7	
La-129	11.60			ECβ+	3.72	
La-130	8.70			ECβ+	5.6	
La-131	59.00	0.98		ECβ+	2.960	
La-132		4.80		ECβ+	4.710	
La-132m1	24.30			IT	0.188	0.188 (IT), 4.898 (ECβ+), IT=76, ECβ+=24
La-133	234.72	3.912		ECβ+	2.23	
La-134	6.67	0.11		ECβ+	6.450	
La-135		19.50		ECβ+	1.200	
La-136	9.87			ECβ+	2.87	
La-140		40.27	1.68	β−	3.762	
La-141		3.93		β−	2.502	
La-142	92.50	1.54		β−	4.505	
La-143	14.23	0.24		β−	3.425	
铈						
Ce-129	3.50	0.06		ECβ+	5.05	
Ce-130	25.00	0.42		ECβ+	2.2	
Ce-131	10.20	0.17		ECβ+	4	
Ce-131m1	5.00			ECβ+	4	
Ce-132	210.60	3.51		ECβ+	1.29	1.29 (ECβ+), 2.341 (IT)
Ce-133	97.00	1.62		ECβ+	2.9	
Ce-133m1	294.00	4.9		ECβ+	2.937	
Ce-134		72.00	3.00	EC	0.500	
Ce-135		17.60		ECβ+	2.026	
Ce-137m1		34.40	1.43	IT	0.254	0.254 (IT), 1.476 (ECβ+), IT=99.22, ECβ+=0.78
Ce-137	540.00	9.00		EC	1.222	
Ce-139			137.66	EC	0.278	
Ce-141			32.50	β−	0.581	
Ce-143		33.00	1.38	β−	1.462	
Ce-144			284.30	β−	0.319	
Ce-145	3.01			β^-	2.54	
Ce-146	13.52			β^-	1.04	
镨						
Pr-133	6.50			ECβ+	4.3	
Pr-134	17.00			ECβ+	6.2	
Pr-134m1	11.00			ECβ+	6.2	
Pr-135	24.00			ECβ+	3.72	
Pr-136	13.10	0.22		ECβ+	5.126	
Pr-137	76.60	1.28		ECβ+	2.702	

[1039]

Pr-138m1		2.10		ECβ+	4.801	
Pr-139		4.51		ECβ+	2.129	
Pr-140	3.39			ECβ+	3.388	
Pr-142m1	14.60	0.24		IT	0.004	
Pr-142		19.12		β−	2.162	β− ≈ 100, EC=0.0164
Pr-143			13.56	β−	0.934	
Pr-144m1	7.20	0.12		IT	0.059	IT ≈ 100, β^-=0.07
Pr-144	17.28	0.29		β−	2.997	
Pr-145		5.98		β−	1.805	
Pr-146	24.15			β^-	4.2	
Pr-147	13.60	0.23		β−	2.69	
Pr-148	2.27			β^-	4.93	
Pr-148m1	2.00			β^-	5.02	
Pr-149	2.26			β^-	3.397	
钕						
Nd-134	8.50			ECβ+	2.77	
Nd-135	12.40			ECβ+	4.8	
Nd-135m1	5.50			ECβ+	4.856	
Nd-136	50.65	0.84		ECβ+	2.210	
Nd-137	38.50			ECβ+	3.69	
Nd-138	302.40	5.04		EC	1.1	
Nd-139m1	330.00	5.50		ECβ+	3.021	3.021 (ECβ+), 0.231 (IT), ECβ+=88.2, IT=11.8
Nd-139	29.70	0.50		ECβ+	2.79	
Nd-140	202.20	3.37		EC	0.222	
Nd-141		2.49		ECβ+	1.823	
Nd-147			10.98	β−	0.896	
Nd-149		1.73		β−	1.691	
Nd-151	12.44	0.21		β−	2.442	
Nd-152	11.40			β^-	1.11	
钷						
Pm-137	2.40			ECβ+		
Pm-138m1	3.24			ECβ+, IT	6.9	
Pm-139	4.15			ECβ+	4.52	
Pm-140m1	5.95			ECβ+	6.09	
Pm-140m2	5.95			ECβ+		
Pm-141	20.90	0.35		ECβ+	3.715	
Pm-143			265.00	EC	1.041	
Pm-148m1			41.30	β−	2.606	2.606 (β−), 0.138 (IT), β−=95.0 , IT=5.0
Pm-148		128.88	5.37	β−	2.468	

[1040]

Pm-149		53.08	2.21	β−	1.071	
Pm-150		2.68		β−	3.454	
Pm-151		28.40	1.18	β−	1.187	
Pm-152	4.12			β^-	3.5	
Pm-152m1	7.52			β^-	3.56	
Pm-152m2	13.80			β^-		$\beta^- < 100$, IT > 0
Pm-153	5.25			β^-	1.9	
Pm-154m1	2.68			β^-	4.05	
钐						
Sm-138	3.10	0.05		ECβ+	3.900	
Sm-139	2.57	0.04		ECβ+	5.460	
Sm-140	14.80	0.25		ECβ+	3.020	
Sm-141m1	22.60	0.38		ECβ+	4.719	4.719 (ECβ+), 0.176 (IT)；ECβ+=99.69, IT=0.31
Sm-141	10.20	0.17		ECβ+	4.543	
Sm-142	72.49	1.21		ECβ+	2.090	
Sm-143	8.83			ECβ+	3.443	
Sm-145			340.00	EC	0.617	
Sm-153		46.80	1.95	β−	0.810	
Sm-155	22.30	0.37		β−	1.627	
Sm-156		9.40		β−	0.722	
Sm-158	5.30	0.09		β−	1.999	
铕						
Eu-143	2.63			ECβ+	5.275	
Eu-145		142.56	5.94	ECβ+	2.660	
Eu-146		110.64	4.61	ECβ+	3.878	
Eu-147			24.10	ECβ+	1.722	
Eu-148			54.50	ECβ+	3.107	
Eu-149			93.10	EC	0.692	
Eu-150		12.62		β−	1.013	ECβ+=11, β−=89 , IT < $5 \cdot 10^{-8}$
Eu-152m 1		9.32		β−	1.865	ECβ+=28 , β−=72, 1.920 (ECβ+), 1.865 (β−)
Eu-152m2	96.00	1.6		IT	0.148	
Eu-154m1	46.30	0.77		IT	0.145	
Eu-156			15.19	β−	2.451	
Eu-157		15.15		β−	1.363	
Eu-158	45.90	0.77		β−	3.490	
Eu-159	18.10			β^-	2.514	
钆						
Gd-144	4.50			ECβ+	3.74	
Gd-145	22.90	0.38		ECβ+	5.050	

[1041]

Gd-146			48.30	EC	1.030	
Gd-147		38.10	1.59	ECβ+	2.187	
Gd-149		225.60	9.40	ECβ+	1.314	
Gd-151			120.00	EC	0.464	
Gd-153			242.00	EC	0.485	
Gd-159		18.49		β−	0.971	
Gd-161	3.66			β^-	1.956	
Gd-162	8.40			β^-	1.39	
铽						
Tb-147		1.65		ECβ+	4.609	
Tb-148		1.00		ECβ+	5.690	
Tb-148m1	2.20			ECβ+	5.78	
Tb-149		4.15		β+	2.62	3.636 (ECβ+), 4.113 (α); ECβ+=83.3 , α=16.7
Tb-149m1	4.16			ECβ+	3.672	3.672 (ECβ+), 4.077 (α), ECβ+=99.978 , α=0.022
Tb-150		3.27		ECβ+	4.656	
Tb-150m1	5.80			ECβ+	5.13	
Tb-151		17.60		β+	1.54	2.565 (ECβ+), 3.497 (α); ECβ+ ≈ 100, α=9.5·10−3
Tb-152m1	4.20			IT	0.052	0.502 (IT), 4.492 (ECβ+), IT=78.8, ECβ+=21.2
Tb-152		17.50		ECβ+	3.990	3,.990 (ECβ+), 3.090 (α); ECβ+ ≈ 100, α < 7·10−7
Tb-153		56.16	2.34	ECβ+	1.570	
Tb-154		21.40		ECβ+	3.560	3.56 (ECβ+), 0.25 (β−), ECβ+ ≈ 100, β− < 0.1
Tb-154m1		9.4		ECβ+	3.560	3.56 (ECβ+), 0.0 (IT), 0.25 (β−), ECβ+=78.2, IT=21.8, β− < 0.1
Tb-154m2		22.7		ECβ+	3.560	3.56 (ECβ+), 0.0 (IT), ECβ+=98.2, IT=1.8
Tb-155		127.68	5.32	EC	0.821	
Tb-156m1		24.40		IT	0.050	
Tb-156m2		5.00		IT	0.088	0.088 (IT), 2.532 (ECβ+)
Tb-156		128.40	5.35	ECβ+	2.444	2.444 (ECβ+), 0.434 (β−); ECβ+ ≈ 100, β−=?
Tb-160			72.30	β−	1.835	
Tb-161		165.84	6.91	β−	0.593	
Tb-162	7.60	0.13		β−	2.510	

Tb-163	19.50	0.33		β−	1.785	
Tb-164	3.00			β^-	3.89	
Tb-165	2.11			β^-	3	
镝						
Dy-148	3.10	186		ECβ+	2.678	
Dy-149	4.20	252		ECβ+	3.812	
Dy-150	7.17	430.2		ECβ+	1.794	4.351 (α), 1.794 (ECβ+), α=36, ECβ+=64
Dy-151	17.90			ECβ+	2.870	2.87 (ECβ+), 4.180 (α), ECβ+=94.4, α=5.6
Dy-152		2.38		ECβ+	0.600	0.60 (ECβ+), 3.727 (α), EC(?)=99.900, α=0.100
Dy-153		6.4		ECβ+	2.170	2.17 (ECβ+), 3.559 (α), ECβ+ ≈ 100, α=0.0094
Dy-155		9.90		ECβ+	2.095	
Dy-157		8.14		ECβ+	1.341	
Dy-159			144.40	EC	0.366	
Dy-165		2.33		β−	1.290	
Dy-166		81.60	3.40	β−	0.486	
Dy-167	6.20			β^-	2.35	
Dy-168	8.70			β^-	1.6	
钬						
Ho-153	2.01			ECβ+	4.129	4.129 (ECβ+), 4.015 (α), ECβ+=99.949, α=0.051
Ho-153m1	9.30			ECβ+	4.179	4.179 (ECβ+), 4.119 (α), ECβ+=99.82, α=0.18
Ho-154	11.76			ECβ+	5.751	5.751 (ECβ+), 4.042 (α), ECβ+=99.981, α=0.019
Ho-154m1	3.10			ECβ+	6.071	6.071 (ECβ+), 4.362 (α), 0.320 (IT), ECβ+ ≈ 100, α < 0.001, IT ≈ 0
Ho-155	48.00	0.80		ECβ+	3.102	
Ho-156	56.00	0.93		ECβ+	5.060	
Ho-157	12.60	0.21		ECβ+	2.540	
Ho-158	11.30			ECβ+	4.23	
Ho-158m1	28.00			IT	0.067	4.297 (ECβ+), 0.067 (IT), ECβ+ < 19, IT > 81
Ho-158m2	21.30			ECβ+	4.410	4.41 (ECβ+), 0.18 (IT), ECβ+ > 93, IT < 7
Ho-159	33.00	0.55		ECβ+	1.838	
Ho-160	25.60			ECβ+	3.29	
Ho-160m1	301.20	5.02		IT	0.060	0.06 (IT), 3.35 (ECβ+), IT=65, ECβ+=35

[1042]

[1043]

Ho-161	150.00	2.50		EC	0.895	
Ho-162m1	67.00	1.12		IT	0.106	0.106 (IT), 2.246 (ECβ+), IT=62, ECβ+=38
Ho-162	15.00	0.25		ECβ+	2.140	
Ho-164m1	37.50	0.63		IT	0.140	
Ho-164	29.00	0.48		EC	0.987	0.987 (EC), 0.962 (β−); EC=60 , β−=40
Ho-166		26.80	1.12	β−	1.855	
Ho-167		3.10		β−	1.007	
Ho-168	2.99			β^-	2.91	
Ho-169	4.70			β^-	2.124	
Ho-170	2.76			β^-	3.87	
铒						
Er-154	3.73			ECβ+	2.032	2.032 (ECβ+), 4.280 (α), ECβ+=99.53, α=0.47
Er-155	5.30			ECβ+	3.84	3.84 (ECβ+), 4.12 (α), ECβ+=99.978, α=0.022
Er-156	19.50			ECβ+	1.37	
Er-157	18.65			ECβ+	3.5	3.50 (ECβ+), 3.30 (α), ECβ+ ≈ 100, α < 0.02
Er-158	137.40	2.29		EC	0.9	
Er-159	36.00			ECβ+	2.769	
Er-160		28.58		EC	0.33	
Er-161	192.60	3.21		ECβ+		
Er-163	75.00	1.25		ECβ+	1.21	
Er-165	621.60	10.36		EC	0.376	
Er-169		223.20	9.30	β−	0.340	
Er-171	451.20	7.52		β−	1.490	
Er-172		49.30	2.05	β−	0.891	
Er-174	3.30			β^-	1.8	
铥						
Tm-157	3.63			ECβ+	4.48	
Tm-158	3.98			ECβ+	6.6	
Tm-159	9.13			ECβ+	3.85	
Tm-160	9.40			ECβ+	5.6	
Tm-161	33.00			ECβ+	3.16	
Tm-162	21.70	0.36		ECβ+	4.810	
Tm-163	108.60	1.81		ECβ+	2.439	
Tm-164	2.00			ECβ+	3.962	
Tm-164m1	5.10			ECβ+	3.962	
Tm-165		30.06		ECβ+	1.592	
Tm-166	462.00	7.70		ECβ+	3.040	

[1044]

Tm-167		221.76	9.24	EC	0.748	
Tm-168			93.10	ECβ+	1.679	1.679 (ECβ+), 0.257 (β−), ECβ+=99.990, β−=0.010
Tm-170			128.60	β−	0.968	0.314 (ECβ+), 0.968 (β−), EC, β−(99%)
Tm-172		63.60	2.65	β−	1.880	
Tm-173		8.24		β−	1.298	
Tm-174	5.40			β⁻	3.08	
Tm-175	15.20	0.25		β−	2.39	
Tm-176	1.90			β⁻	3.88	
镱						
Yb-160	4.80			ECβ+	2.3	
Yb-161	4.20			ECβ+	4.15	
Yb-162	18.90	0.32		EC	1.660	
Yb-163	11.05			ECβ+	3.37	
Yb-164	75.80			EC	1	
Yb-165	9.90			ECβ+	2.762	
Yb-166		56.70	2.36	EC	0.304	
Yb-167	17.50	0.29		ECβ+	1.954	
Yb-169			32.01	EC	0.909	
Yb-175		100.56	4.19	β−	0.47	
Yb-177		1.90		β−	1.399	
Yb-178	74.00	1.23		β−	0.645	
Yb-179	8.00			β⁻	2.4	
Yb-180	2.40			β⁻		
镥						
Lu-162m2	1.90			ECβ+		
Lu-164	3.14			ECβ+	6.25	
Lu-165	10.74			ECβ+	3.92	
Lu-166	2.65			ECβ+	5.48	
Lu-166m2	2.12			ECβ+	5.523	5.523 (ECβ+), 0.043 (IT),ECβ+ > 80, IT < 20
Lu-167	51.50	0.86		ECβ+	3.130	
Lu-168	5.50			ECβ+	4.48	
Lu-168m1	6.70			ECβ+	4.700	4.70 (ECβ+), 0.220 (IT), ECβ+ > 95, IT < 5
Lu-169		34.06	1.42	ECβ+	2.293	
Lu-170		48.00	2.00	ECβ+	3.459	
Lu-171		197.28	8.22	ECβ+	1.479	
Lu-172		160.80	6.70	ECβ+	2.519	
Lu-174m1			142.00	IT	0.171	0.171 (IT), 1.545 (EC), IT=99.38, EC=0.62

[1045]

Lu-176m1		3.68		β−	1.316	1.316 (β−), 0.229 (EC), β−=99.905, EC=0.095
Lu-177m1			160.90	β−	1.468	1.468 (β−), 0.970 (IT), β−=78.3, IT=21.7
Lu-177			6.71	β−	0.490	
Lu-178m1	22.70	0.38		β−	2.219	
Lu-178	28.40	0.47		β−	2.099	
Lu-179		4.59		β−	1.405	
Lu-180	5.70			β^-	3.1	
Lu-181	3.50			β^-	2.5	
Lu-182	2.00			β^-		
铪						
Hf-166	6.77			ECβ+	2.3	
Hf-167	2.05			ECβ+	4	
Hf-168	25.95			ECβ+	1.8	
Hf-169	3.24			ECβ+	3.27	
Hf-170		16.01		EC	1.1	
Hf-171		12.1		ECβ+	2.4	
Hf-173		23.60	0.98	ECβ+	1.610	
Hf-175			70.00	EC	0.686	
Hf-177m1	51.40	0.86		IT	2.740	
Hf-179m2			25.10	IT	1.106	
Hf-180m1		5.50		IT	1.141	1.141 (IT), 1.287 (β−), IT=99,.7, β−=0.3
Hf-181			42.40	β−	1.027	
Hf-182m1	61.50	1.03		β−	1.546	1.546 (β−), 1.173 (IT), β−=58 , IT=42
Hf-183	64.00	1.07		β−	2.010	
Hf-184		4.12		β−	1.340	
Hf-185	3.50			β^-		
钽						
Ta-168	2.00			ECβ+	6.7	
Ta-169	4.90			ECβ+	4.44	
Ta-170	6.76			ECβ+	6	
Ta-171	23.30			ECβ+	3.7	
Ta-172	36.80	0.61		ECβ+	4.920	
Ta-173		3.65		ECβ+	2.790	
Ta-174		1.20		ECβ+	3.850	
Ta-175		10.50		ECβ+	2.000	
Ta-176		8.08		ECβ+	3.110	
Ta-177		56.60	2.36	EC	1.166	
Ta-178m1		2.36		EC	1.910	
Ta-178	9.31	0.16		EC	1.910	

[1046]

Ta-180		8.15		EC	0.854	0.854 (EC), 0.708 (β−), EC=86, β−=14
Ta-182m1	15.84	0.26		IT	0.52	
Ta-182			115.00	β−	1814.000	
Ta-183		122.40	5.10	β−	1.070	
Ta-184		8.70		β−	2.870	
Ta-185	49.00	0.82		β−	1.992	
Ta-186	10.50	0.18		β−	3.000	
钨						
W-170	2.42			ECβ+	3	
W-171	2.38			ECβ+	4.6	
W-172	6.60			ECβ+	2.5	
W-173	7.60			ECβ+	4	
W-174	31.00			ECβ+	1.9	
W-175	35.20			ECβ+	2.91	
W-176		2.50		EC	0.790	
W-177	135.00	2.25		ECβ+	2.000	
W-178			21.70	EC	0.091	
W-179m1	6.40			IT	0.222	0.222 (IT), 1.282 (ECβ+), IT=99.72, ECβ+=0.28
W-181			121.20	EC	0.188	
W-185			75.10	β−	0.433	
W-187		23.72	0.99	β−	1.311	
W-188			69.40	β−	0.349	
W-189	11.50			β^-	2.5	
W-190	30.00			β^-	1.27	
铼						
Re-173	1.98			ECβ+	4.8	
Re-174	2.40			ECβ+	6.5	
Re-175	5.89			ECβ+	4.3	
Re-176	5.30			ECβ+	5.6	
Re-177	14.00	0.23		ECβ+	3.400	
Re-178	13.20	0.22		ECβ+	13.200	
Re-179	19.50			ECβ+	2.71	
Re-180	2.43	0.04		ECβ+	3.800	
Re-181		20.00		ECβ+	1.739	
Re-182		64.00		EC	2.800	
Re-182m1		12.70		ECβ+	2.800	
Re-183			70.00	EC	0.556	
Re-184m1			169.00	IT	0.188	0.188 (IT), 1.671 (EC), IT=75.4, EC=24.6
Re-184			38.00	ECβ+	1.483	

Re-186		90.48	3.72	β−	1.07	0.582 (EC), 1.069 (β−); EC=7.47, β−=92.53
Re-188m1	18.60	0.31		IT	0.172	
Re-188		16.98		β−	2.120	
Re-189		24.30	1.01	β−	1.009	
Re-190	3.10			β⁻	3.15	
Re-190m1	192.00	3.2		β⁻	3.269	3.269 (β−), 0.119 (IT), β⁻=54.4, IT=45.6
Re-191	9.80			β⁻	2.045	
锇						
Os-176	3.60			ECβ+	3.2	
Os-177	2.80			ECβ+	4.5	
Os-178	5.00			ECβ+	2.3	
Os-179	6.50			ECβ+	3.68	
Os-180	22.00	0.37		ECβ+	1.470	
Os-181	105.00	1.75		ECβ+	2.930	
Os-181m1	2.70			ECβ+	2.979	
Os-182		22.00		EC	0.91	
Os-183	13.00			ECβ+	2.13	
Os-183m1	9.90			ECβ+	2.301	2.301 (ECβ+), 0.171 (IT), ECβ+=85, IT=15
[1047] Os-185			94.00	EC	1.013	
Os-189m1		6.00		IT	0.031	
Os-190m1	9.90	0.17		IT	1.705	
Os-191m1		13.03		IT	0.074	
Os-191			15.40	β−	0.314	
Os-193		30.00	1.25	β−	1.140	
Os-195	6.50			β⁻	2	
Os-196	34.90			β⁻	1.16	
铱						
Ir-181	4.90			ECβ+	4.07	
Ir-182	15.00	0.25		ECβ+	5.61	
Ir-183	58.00			ECβ+	3.45	
Ir-184		3.02		ECβ+	4.600	
Ir-185		14.00		ECβ+	2.370	
Ir-186		15.80		ECβ+	3.831	
Ir-186m1		1.90		ECβ+	3.831	3.831 (ECβ+), 0 (IT), ECβ+ ≈ 75, IT ≈ 25
Ir-187		10.50		EC	1.502	
Ir-188		41.50	1.73	ECβ+	2.809	
Ir-189			13.30	EC	0.532	
Ir-190m2		3.25		ECβ+	2.149	2.149 (ECβ+), 0.140 (IT), ECβ+=94.4,

[1048]

						IT=5.6
Ir-190m1		1.20		IT	0.026	
Ir-190			12.10	ECβ+	2.000	
Ir-192			73.83	β−	1.460	1.46 (β−), 1.046 (EC) , β−=95.24, EC=4.76
Ir-193m1			10.53	IT	0.08	
Ir-194m1			171.00	β−	2.437	
Ir-194		19.15		β−	2.247	
Ir-195m1		3.80		β−	1.220	1.22 (β−), 0.10 (IT), β−=95, IT=5
Ir-195		2.50		β−	1.120	
Ir-196m1	84.00	1.4		β−	3.620	
Ir-197	5.80			β−	2.155	
Ir-197m1	8.90			β−	2.270	2.27 (β−), 0.115 (IT), β^-=99.75, IT=0.25
铂						
Pt-182	3.00			ECβ+	2.850	2.85 (ECβ+), 4.943 (α), ECβ+=99.969, α=0.031
Pt-183	6.50			ECβ+	4.600	
Pt-184	17.30			ECβ+	2.300	
Pt-185	70.90	1.1817		ECβ+	3.800	
Pt-185m1	33.00			ECβ+	3.903	3.903 (ECβ+), 0.103 (IT), 4.643 (α), ECβ+=99, IT < 2
Pt-186		2.00		ECβ+	1.380	
Pt-188			10.20	EC	0.507	
Pt-187		2.35		ECβ+	3.11	
Pt-189		10.87		ECβ+	1.971	
Pt-191		67.20	2.80	EC	1.019	
Pt-193m1		103.92	4.33	IT	0.150	
Pt-195m1		96.48	4.02	IT	0.259	
Pt-197m1	95.41	1.59		IT	0.399	0.399 (IT) 1.119 (β−), IT=96.7, β−=3.3
Pt-197		18.30		β−	0.719	
Pt-199	30.80	0.51		β−	1.702	
Pt-200		12.50		β−	0.660	
Pt-201	2.50			β^-	2.66	
Pt-202		44		β^-		
金						
Au-185	4.25			ECβ+	4.71	4.71 (ECβ+), 5.18 (α), ECβ+=99.74, α=0.26
Au-185m1	6.80			ECβ+	4.71	

[1049]

Au-186	10.70			ECβ+	6.04	
Au-187	8.40			ECβ+	3.6	3,6 (ECβ+), 4,79 (α), ECβ+=99,997, α=0,003
Au-188	8.84			ECβ+	5.3	
Au-189	28.70			ECβ+	2.85	ECβ+ ≈ 100, α < 3·10−5
Au-189m1	4.59			ECβ+	3.097	ECβ+ ≈ 100, IT > 0
Au-190	42.80			ECβ+	4.442	ECβ+ ≈ 100, α < 1·10−6
Au-191	3.18			ECβ+	1.83	
Au-192	4.94			ECβ+	3.516	
Au-193		17.65		EC	1.069	
Au-194		398.02	16.58	ECβ+	2.492	
Au-195			183.00	EC	0.227	
Au-196		148.39	6.18	ECβ+	1.500	1.506 (ECβ+), 0.686 (β−), ECβ+=92.80, β−=7.20
Au-196m2		9.60		IT	0.596	
Au-198m1		55.20	2.30	IT	0.812	
Au-198		64.70	2.70	β−	1.372	
Au-199		75.34	3.14	β−	0.453	
Au-200m1		18.70		β−	3.202	3.202 (β−), 0.962 (IT), β−=82, IT=18
Au-200	48.40	0.81		β−	2.240	
Au-201	26.40	0.44		β−	1.275	
铊						
Tl-189	2.30			ECβ+	5.18	
Tl-190	2.60			ECβ+	7	
Tl-190m1	3.70			ECβ+	7	
Tl-191				ECβ+	4.49	
Tl-191m1	5.22			ECβ+	4.789	
Tl-192	9.60			ECβ+	6.12	
Tl-192m1	10.80			ECβ+	6.12	
Tl-193	21.60			ECβ+	3.64	
Tl-193m1	2.11			IT	0.365	0.365 (IT), 4.005 (ECβ+), IT=75, ECβ+=25
Tl-194m1	32.80	0.55		ECβ+	5.280	
Tl-194	33.00	0.55		EC	5.280	
Tl-195		1.16		ECβ+	2.810	
Tl-196		1.84		ECβ+	4.38	
Tl-196m1		1.41		ECβ+	4.774	4.774 (ECβ+) 0.394 (IT), ECβ+=95.5, IT=4.5
Tl-197		2.84		ECβ+	2.180	
Tl-198m1		1.87		ECβ+	4.004	4.004 (ECβ+), 0.544 (IT), ECβ+=54, IT=46

[1050]

Tl-198		5.30		ECβ+	3.460	
Tl-199		7.42		ECβ+	1.440	
Tl-200		26.10	1.09	ECβ+	2.456	
Tl-201			3.04	EC	0.483	
Tl-202			12.23	ECβ+	1.365	
Tl-206	4.20	0.07		β−	1.533	
Tl-206m1	3.74			IT	2.643	
Tl-207	4.77	0.08		β−	1.423	
Tl-208	3.07	0.05		β−	5.001	
Tl-209	2.20	0.04		β−	3.980	
铅						
Pb-191m1	2.10			ECβ+	6.038	
Pb-192	3.50			ECβ+	3.400	3.4 (ECβ+), 5.221 (α), ECβ+=99.9941, α=0.0059
Pb-193	2.00			ECβ+		
Pb-193m1	5.80			ECβ+	5.200	
Pb-194	12.00			ECβ+	2.700	
Pb-195	15.00			ECβ+	4.500	
Pb−195m1	15.80	0.26		ECβ+	4.500	
Pb-196	37.00			ECβ+	2.050	2.05 (ECβ+), 4.2 (α), ECβ+ ≈ 100, α < 3·10−5
Pb-197	8.00			ECβ+	3.58	
Pb-197m1	43.00			ECβ+	3.889	3.889 (ECβ+), 0.319 (IT), ECβ+=81, IT=19
Pb-198		2.40		ECβ+	1.410	
Pb-199	90.00	1.50		ECβ+	2.880	
Pb-199m1	12.20			IT	0.425	0.425 (IT), 3.305 (ECβ+), IT=93, ECβ+=7
Pb-200		21.50		EC	0.811	
Pb-201		9.33		ECβ+	1.900	
Pb-202m1		3.53		IT	2.710	
Pb-203		51.87	2.16	EC	0.975	
Pb-204m1	67.20	1.12		IT	2.186	
Pb-209		3.25		β−	0.644	
Pb-211	36.10	0.60		β−	1.373	
Pb-212		10.64		β−	0.574	
Pb-213	10.20	0.17		β−	2.070	
Pb-214	26.80	0.45		β−	1.024	
铋						
Bi-197	9.33			ECβ+	5.200	5.2 (ECβ+), 5.39 (α), ECβ+ ≈ 100, α=1·10−4

[1051]

Bi-197m1	5.04			α	5.890	5.89 (α), 5,7 (ECβ+), 0.50 (IT), α=55, ECβ+=45, IT < 0.3
Bi-198	10.30			ECβ+	6.56	
Bi-198m1	11.60			ECβ+	6.56	
Bi-199	27.00			ECβ+	4.34	
Bi-199m1	24.70			ECβ+	5.020	5.02 (ECβ+), 5.64 (α), 0.68 (IT), ECβ+=99, α ≈ 0.01, IT < 2
Bi-200	36.40			ECβ+	5.89	
Bi-200m1	31.00			ECβ+	5.89	ECβ+ > 90, IT < 10
Bi-201	108.00	1.80		EC	3.84	
Bi-201m1	59.10	0.99		EC	4.686	4.686 (EC), 5.346 (IT), 5.346 (α), EC > 93, IT < 6.8, α ≈ 0.3
Bi-202		1.67		ECβ+	5.150	5.15 (ECβ+), 4.29 (α), ECβ+ ≈ 100, α < 1·10−5
Bi-203		11.76		ECβ+	3.253	3.253 (ECβ+), 4.15 (α), ECβ+ ≈ 100, α ≈ 1·10−5
Bi-204		11.22		ECβ+	4.438	
Bi-205			15.31	ECβ+	2.708	
Bi-206		149.83	6.24	ECβ+	3.758	
Bi-210		120.29	5.01	β−	1.163	
Bi-211	2.14	0.04		α	6.751	6.751 (α), 0.579 (β−), α=99.724, β−=0.276
Bi-212	60.55	1.01		β−	2.254	2.254 (β^-), 6.207 (α), 11.208 (β^-+α); β−=64.06, α=35.94
Bi-212m1	25.00			α	6.457	6.457 (α), 2.504 (β−), α=67, β^-=33, β^-α=30
Bi-212m2	7.00			β−	4.164	
Bi-213	45.6	0.76		α	5.98	1.464 (β^-), 5.982 (α); β−=97.91, α=2.09
Bi-214	19.90	0.33		β−	3.272	3.272 (β^-), 5.617 (α); β−=99.979, α=0.021
Bi-215	7.60			β−	2.25	
Bi-216	3.60			β−	4	
钋						
Po-199	5.48			ECβ+	5.600	5.6 (ECβ+), 6.074 (α), ECβ+=88, α=12
Po-199m1	4.13			ECβ+	5.910	5.91 (ECβ+), 6.384 (α), 0.310 (IT), ECβ+=59, α=39 , IT=2.1

[1052]

Po-200	11.50			ECβ+	3.350	3.35 (ECβ+), 5.982 (α), ECβ+=88.9, α=11.1
Po-201	15.30			ECβ+	4.880	4.88 (ECβ+), 5.799 (α), ECβ+=98.4, α=1.6
Po-201m1	8.90			IT	0.424	0.424 (IT), 5.304 (ECβ+), 6.223 (α), IT=56, EC=41, α ≈ 2.9
Po-202	44.70	0.75		ECβ+	2.820	2.82 (ECβ+), 5.701 (α), ECβ+=98.08, α=1.92
Po-203	36.70	0.61		ECβ+	4.230	4.23 (ECβ+), 5.496 (α), ECβ+=99.89, α=0.11
Po-204		3.53		ECβ+	2.340	2.34 (ECβ+), 5.485 (α), ECβ+=99.34, α=0.,66
Po-205		1.66		ECβ+	3.530	3.53 (ECβ+), 5.324 (α), ECβ+=99.96, α=0.04
Po-206		8.8		ECβ+	1.846	1.846 (ECβ+), 5.326 (α), ECβ+=94.55, α=5.45
Po-207		5.8		ECβ+	2.909	2.909 (ECβ+), 5.216 (α), ECβ+=99.979, α=0.021
Po-210			138.38	α	5.307	
Po-218	3.05	0.05		α	6.115	6.115 (α), 0.265 (β−), α=99.980 , β^-=0.020
砹						
At-203	7.40			ECβ+	5.060	5.06 (ECβ+), 6.21 (α), ECβ+=69, α=31
At-204	9.20			ECβ+	6.480	6.48 (ECβ+), 6.07 (α), ECβ+=96.2 , α=3.8
At-205	26.20	0.44		ECβ+	4.540	4.54 (ECβ+), 6.02 (α), ECβ+=90, α=10
At-206	30.00	0.50		ECβ+	5.720	5.72 (ECβ+), 5.888 (α), ECβ+=99.11, α=0.89
At-207		1.80		ECβ+	3.910	3.91 (ECβ+), 5.873 (α), ECβ+=91.4, α=8.6
At-208		1.63		ECβ+	4.973	4.973 (ECβ+), 5.751 (α), ECβ+=99.45, α=0.55
At-209		5.41		ECβ+	3.486	3.486 (ECβ+), 5.757 (α), ECβ+=95.9, α=4.1
At-210		8.1		ECβ+	3.981	3.981 (ECβ+), 5.631 (α), ECβ+=99.825, α=0.175
At-211		7.21		α +	5.98	0.786 (ECβ+), 5.982 (α), EC=58.2, α=41.8
At-220	3.71			β−		α=8, β−=92, 3.65 (ECβ+), 6.05 (α)
At-221	2.30			β−		

[1053]

氡						
Rn-205	2.80			ECβ+	5.240	5.24 (ECβ+), 6.39 (α), ECβ+=77, α=23
Rn-206	5.67			α	6.384	6.384 (α), 3.,31 (ECβ+), α=63, ECβ+=37
Rn-207	9.25			ECβ+	4.610	4.61 (ECβ+), 6.251 (α), ECβ+=79, α=21
Rn-208	24.35	0.41		α	6.260	6.26 (α), 2.85 (ECβ+),α=62, ECβ+=38
Rn-209	28.50	0.48		ECβ+	3.930	3.93 (ECβ+), 6.155 (α), ECβ+=83, α=17
Rn-210		2.40		α	6.159	6.159 (α), 2.374 (ECβ+), α=96, ECβ+=4
Rn-211		14.60		EC	2.892	2.892 (ECβ+), 5.965 (α), EC=72.6, α=27.4
Rn-212	23.90	0.40		α	6.385	
Rn-221	25.00			β−	1.220	1.22 (β−), 6.146 (α), β^-=78, α=22
Rn-222			3.82	α	5.590	
Rn-223	23.20			β−		β^- ≈ 100, α=0.0004
Rn-224	107.00			β^-	0.8	
Rn-225	4.50			β^-		
Rn-226	7.40			β^-	1.4	
钫						
Fr-210	3.18			α	6.700	6.7 (α), 6.262 (ECβ+), α=60, ECβ+=40
Fr-211	3.10			α	6.660	6.66 (α), 4.605 (ECβ+), α > 80, EC < 20
Fr-212	20.00	0.33		ECβ+	5.117	5.117 (ECβ+), 6.529 (α), ECβ+=57, α=43
Fr-221	4.80	0.08		α	6.458	α ≈ 100, β^-=?, ^{14}C=8.8·10
Fr-222	14.40	0.24		β−	2.033	
Fr-223	21.80	0.36		β−	1.149	
Fr-224	3.33			β^-	2.83	
Fr-225	4.00			β^-	1.866	
Fr-227	2.47			β^-	2.49	
镭						
Ra-213	2.74			α	6.859	6.859 (α), 3.88 (ECβ+), α=80, ECβ+=20
Ra-223			11.43	α	5.979	
Ra-224		87.84	3.66	α	5.789	
Ra-225			14.80	β−	0.357	

[1054]

Ra-227	42.20	0.70		β−	1.325	
Ra-229	4.00			β^-	1.76	
Ra-230	93.00	1.55		β−	0.990	
锕						
Ac-223	2.10	0.04		α	6.783	
Ac-224		2.90		α	1.403	1.403 (EC), 6.327 (α), 0.232 (β−), EC=90.9, α=9.1, β− < 1.6
Ac-225			10.00	α	5.935	
Ac-226		29.00	1.21	β−	1.117	1.117 (β^-), 0.64 (EC), 5.563 (α), β− ≈ 83, EC=17, α=6·10−3
Ac-228		6.13		β−	2.127	
Ac-229	62.70			β^-	1.1	
Ac-231	7.50			β^-	2.1	
钍						
Th-225	8.72			α	6.922	6.922 (α), 0.675 (EC), α ≈ 90, EC ≈ 10
Th-226	30.90	0.52		α	6.451	
Th-227			18.72	α	6.051	
Th-231		25.52	1.06	β−	0.389	
Th-233	22.30			β^-	1.245	
Th-234			24.10	β−	0.273	
Th-235	7.10			β^-	1.93	
Th-236	37.00	0.62		β^-		
Th-237	5.00			β^-		
镤						
Pa-227	38.30	0.64		α	6.580	6.580 (α), 1.019 (EC), α=85, EC=15
Pa-228		22.00		ECβ+	2.148	2.148 (ECβ+), 6.265 (α), ECβ+=98.0, α=2.0
Pa-229		36.00	1.50	EC	0.316	
Pa-230			17.40	ECβ+	1.310	1.310 (ECβ+), 0.563 (β−), 5.439 (α), ECβ+=91.6, β−=8.4, α=0.0032
Pa-232		31.44	1.31	β−	1337.000	
Pa-233			27.00	β−	0.571	
Pa-234		6.70		β−	2.197	
Pa-235	24.50			β^-	1.41	
Pa-236	9.10			β^-	2.9	
Pa-237	8.70			β^-	2.25	

[1055]

Pa-238	2.30			β⁻	3.46	
铀						
U-228	9.10			α	6.801	6.804 (α), 0.307 (EC), α > 95, EC < 5
U-229	58.00	0.97		ECβ+	1.309	1.309 (ECβ+), 6.475 (α), ECβ+ ≈ 80, α ≈ 20
U-230			20.80	α	5.993	
U-231		100.80	4.20	EC	0.360	
U-235m1	25.00			IT		
U-237		162.00	6.75	β−	0.519	
U-239	23.54	0.39		β−	1.265	
U-240		14.10		β−	0.338	
U-242	16.80			β⁻		
镎						
Np-229	4.00			α	2.560	7.01 (α), 2.56 (EC), α > 50, EC < 50
Np-230	4.60			ECβ+	3.610	3.,61 (ECβ+), 6.78 (α), ECβ+ < 97, α > 3
Np-231	48.80			ECβ+	1.840	1.84 (EC), 6.37 (α) , EC=98, α=2
Np-232	14.70	0.25		ECβ+	2.700	
Np-233	36.20	0.60		EC	1.230	
Np-234		105.60	4.40	ECβ+	1.810	
Np-236m1		22.50		EC	1.000	1.00 (EC), 0.55 (β−), EC=52, β−=48
Np-238		50.81	2.12	β−	1.292	
Np-239		56.52	2.36	β−	0.722	
Np-240m1	7.40	0.12		β−	2.200	
Np-240	65.00	1.08		β−	2.200	
Np-241	13.90			β⁻	1.31	
Np-242	5.50			β⁻	2.7	
Np242m1	2.20			β⁻	2.7	
Np-244	2.29			β⁻		
钚						
Pu-231	8.60			ECβ+, α		
Pu-232	34.10			ECβ+	1.06	1.06 (ECβ+), 6.716 (α) , EC=77, α=23
Pu-233	20.90	0.35		ECβ+	1.900	
Pu-234		8.80		EC	0.388	0.388 (ECβ+), 6.31 (α) , EC ≈ 94, α ≈ 6
Pu-235	25.30	0.42		ECβ+	1.170	
Pu-237			45.30	EC	0.220	
Pu-243		4.96		β−	0.528	

Pu-245		10.50		β−	1.205	
Pu-246			10.85	β−	0.401	
Pu-247			2.27	β^-		
镅						
Am-234	2.32					EC ≈ 100, α=0.039, ECSF=0.0066
Am-235	15.00					
Am-237	73.00	1.22		EC	1.730	
Am-238	98.00	1.63		EC	2.260	
Am-239		11.90		EC	0.803	
Am-240		50.80	2.12	EC	1.379	
Am-242		16.02		β−	0.665	0.665 (β−), 0.751 (EC), β−=82.7, EC=17.3
Am-244m1	26.00	0.43		β−	1.516	
Am-244		10.10		β−	1.428	
Am-245		2.05		β−	0.894	
Am-246m1	25.00	0.42		β−	2.376	
Am-246	39.00	0.65		β−	2.376	
Am-247	23.00			β^-	1.7	
Am-248				β^-	3.1	
锔						
Cm-236	10.00			ECβ+	1.710	
Cm-237	20.00					
Cm-238		2.40		EC	0.970	0.97 (EC), 6.62 (α), EC=96.16, α=3.84
Cm-239		2.90		EC	1.700	
Cm-240			27.00	α	6.397	
Cm-241			32.80	EC	0.767	
Cm-242			162.80	α	6.216	
Cm-249	64.15	1.07		β−		
Cm-251	16.80			β^-	1.42	
Cm-252			2	β^-		
锫						
Bk-240	4.80			ECβ+	3.94	
Bk-242	7.00	0.12		ECβ+	3.000	
Bk-243		4.50		EC	1.508	
Bk-244		4.35		EC	2.260	
Bk-245		118.56	4.94	EC	0.810	
Bk-246		43.92	1.83	EC	1.350	1.35 (EC), 6.07 (α), EC=100, α < 0,2
Bk-248m1		23.7		β−	0.870	β−=70, EC=30, α < 0.001, 0,87 (β−), 0.717 (EC), 5.803 (α)

[1056]

Bk-249			320.00	β−	0.125	
Bk-250		3.22		β−	1.780	
Bk-251	55.60			β−	1.093	$\beta^- \approx 100$, $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-5}$
锎						
Cf-241	3.78			EC	3.300	EC ≈ 75, α ≈ 25, 3.3 (EC), 7.66 (α)
Cf-242	3.49			α	7.516	α=65, SF < $1{,}4 \cdot 10^{-2}$
Cf-243	10.70			EC	2.220	EC ≈ 86, α ≈ 14, 2.22 (EC), 7.39 (α)
Cf-244	19.40	0.32		α	7.329	
Cf-245	45.00	0.75		EC	1.569	EC=64, α=36, 1.569 (EC), 7.256 (α)
Cf-246		35.70	1.49	α	6.862	α ≈ 100, SF=2,3·10−4, EC < 5·10−4
Cf-247		3.11		EC	0.646	EC ≈ 100, α=0.035
Cf-248			333.50	α	6.361	
Cf-253			17.81	β−	0.285	
Cf-254			60.50	SF	5.926	
Cf-255	85.00			β−	0.700	
Cf-256	12.30			α	5.600	SF=100, $\beta^- < 1$, $\alpha \approx 1 \cdot 10^{-6}$
锿						
Es-246	7.70			EC	3.880	EC=90.1, α=9,9, ECSF=0.003
Es-247	4.55			EC	2.480	2.48 (EC), 7.49 (α), EC ≈ 93, α ≈ 7
Es-248	27.00	0.45		EC		
Es-249	102.00	1.70		EC	1.450	
Es-250		8.60		EC	2.100	
Es-250m1	132.00	2.2		EC	2.100	2.10 (EC), 6.88 (α), EC ≈ 100, α < 1
Es-251		33.00	1.38	EC	0.376	
Es-253			20.47	α	6.739	
Es-254m1		39.30	1.64	α, β−		
Es-254			275.70	α	6.618	
Es-255			39.80	β−	0.288	
Es-256	25.40			β−	1.67	
Es-256m1	456.00	7.6		β−	1.67	$\beta^- \approx 100$, SF=0.002
Es-257			7.8			
镄						
FM-249	2.60			EC	2.440	EC ≈ 85, α ≈ 15, 2.44 (EC), 7.81 (α)
Fm-250	30.00	0.50		α	7.557	7.557 (α), 0.8 (EC), α > 90, EC < 10, SF=0.0069

[1057]

[1058]

Fm-251		5.30		EC	1.474	1.474 (EC), 7.425 (α), EC=98.20, α=1.80
Fm-252		22.70		α	7.425	
Fm-253		72.00	3.00	EC	0.333	0.333 (EC), 7.197 (α), EC=88, α=12
Fm-254		3.24		α	7.307	α ≈ 100, SF=0.0592
Fm-255		20.07		α	7.241	
Fm-256	157.60	2.60		α	7.027	SF=91.9, α=8.1
Fm-257			100.50	α	6.864	
钔						
Md-251	4.00			EC	3.070	3,07 (EC), 8,02 (α) , EC > 90, α < 10
Md-252	2.30			EC	3.89	EC > 50, α < 50
Md-253	6.00			ECβ+	1.96	
Md-254	10.00			EC	2.68	EC < 100
Md-254m1	28.00			EC		EC < 100
Md-255	27.00			EC	1.043	1.043 (EC), 7.907 (α) , EC=92, α=8, SF < 1.4
Md-256	78.10			EC	2.130	2.13 (EC), 7.897 (α), EC=90.7, α=9.3, SF < 2.8
Md-257		5.52		EC	0.406	0.406 (EC), 7.271 (α), EC=85, α=15, SF < 1
Md-258			51.50	α	7.241	7.271 (α), 1.23 (EC), α ≈ 100, SF < 0.003, β− < 0.003, EC < 0.003
Md-258m1		57.00		EC	1.230	EC > 70, SF < 30, α < 1.2, β− < 30
Md-259	96.00	1.60		α	7.100	SF > 73, α < 25, β− < 10, 7.0 (α), 1.0 (β−)
Md-260			27.80	α	7.000	SF > 73, α < 25, β^- < 10
锘						
No-255	3.10			α	8.445	α=61.4, EC=38.w6
No-259	58.00			α	7.910	α ≈ 100, EC=25, SF < 10
铹						
Lr-261	39.00			SF		SF < 100
Lr-262	216.00			EC	2.1	EC > 10, SF < 10
𨧀 (Rutherfordium)						
Rf-263	15.00			SF		
𨨏 (Seaborgium)						
Sg-271	2.40			α, SF		α > 50, SF < 50
𨭆						

[1059]

(Hassium)						
Hs-278	11.00			SF		
钑 (Meitnerium)						
Mt-278	30.00			α	9.1	
铊鎓 (Roentgenium)						
Rg-282	4.00			α, SF	9.4	
鿏 (Nithonium)						
Nh-285	2.00			α, SF	10	
Nh-286	5.00			α	9.7	
Nh-287	20.00			α, SF	9.3	

[1060] 在本发明的一实施方案中,所述放射性核素用于诊断。优选地,所述放射性同位素选自但不限于^{43}Sc、^{44}Sc、^{51}Mn、^{52}Mn、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{177}Lu、^{201}Tl、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I。更优选地,所述放射性核素选自^{43}Sc、^{44}Sc、^{64}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{86}Y、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{152}Tb、^{155}Tb、^{203}Pb、^{18}F、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I。甚至更优选地,所述放射性核素选自^{64}Cu、^{68}Ga、^{89}Zr、^{99m}Tc、^{111}In、^{18}F、^{123}I和^{124}I。然而,本领域技术人员也会意识到,所述放射性核素的用途不限于诊断目的,而是包括在与本发明的化合物缀合时在治疗和治疗诊断中的用途。

[1061] 在本发明的个实施方案中,所述放射性核素用于治疗。优选地,所述放射性同位素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{89}Sr、^{90}Y、^{111}In、^{153}Sm、^{149}Tb、^{161}Tb、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{226}Th、^{227}Th、^{131}I、^{211}At。更优选地,所述放射性同位素选自^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{177}Lu、^{188}Re、^{212}Pb、^{213}Bi、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I、^{211}At。甚至更优选地,所述放射性核素选自^{90}Y、^{177}Lu、^{225}Ac、^{227}Th、^{131}I和^{211}At。然而,本领域技术人员还会意识到,所述放射性核素的用途不限于治疗目的,而是包括在与本发明的化合物缀合时在诊断和治疗诊断中的用途。

[1062] 在一实施方案中,本发明的化合物以药学可接受的盐的形式呈现。

[1063] 本发明化合物的“药学可接受的盐”优选是这样的酸盐或碱盐,其被本领域普遍认为适用于与人或动物组织接触而无过度毒性或致癌性,并且优选没有刺激性、过敏反应或者其他问题或并发症。此类盐包括碱性残基如胺的无机酸盐和有机酸盐,以及酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐。本发明的化合物能够形成内盐,其也是药学上可接受的盐。

[1064] 合适的药学上可接受的盐包括但不限于酸的盐,例如盐酸、磷酸、氢溴酸、苹果酸、乙醇酸、富马酸、硫酸、氨基磺酸、磺胺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙基磺酸、硝酸、苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、硬脂酸、水杨酸、戊二酸、抗坏血酸、双羟萘酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙酸、羟基马来酸、氢碘酸、苯乙酸、链烷酸如乙酸、HOOC-$(CH_2)_n$-COOH,其中n是0至4的任何整数,即0、1、2、3、或4,等等。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域普通技术人员会认识到本文提供的化合物的其他药学上可接受的盐。一般而言,可通过任何常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成药学上可接受的酸或碱盐。简而言之,可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的合适碱或酸在水中、在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备这种盐。一般来说,优选使用非水介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙

腈。

[1065] 本发明化合物的“药学上可接受的溶剂化物”优选是通过一种或多种溶剂分子与本发明化合物的一个或多个分子缔合形成的本发明化合物的溶剂化物。优选地,所述溶剂是本领域通常认为适合用于与人或动物的组织接触而没有过度毒性或致癌性,并且优选没有刺激性、过敏反应或者其他问题或并发症的溶剂。此类溶剂包括有机溶剂,如醇、醚、酯和胺。

[1066] 本发明化合物的“水合物”是通过一个或多个水分子与本发明化合物的一个或多个分子缔合而形成。这种水合物包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物和四水合物。与水合物组成无关,所有水合物通常被认为是药学上可接受的。

[1067] 本发明化合物对FAP具有高结合亲和性,以及对FAP具有高抑制活性。由于该高结合亲和性,本发明的化合物作为靶向剂以及在与另一部分缀合时作为靶向部分是有效的、有用的和/或适合的。如本文优选使用的,靶向剂是与靶分子相互作用的制剂,所述靶分子在本此情况中为所述FAP。就本发明的化合物由此靶向的细胞和组织而言,表达所述FAP的任何细胞和组织分别被靶向或可以被靶向。

[1068] 在一实施方案中,所述化合物与成纤维细胞活化蛋白(FAP)相互作用,优选与具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的人FAP或其同系物相互作用,其中所述同系物的氨基酸序列与FAP具有相同性,所述相同性为SEQ ID NO:1的氨基酸序列的至少85%。在优选的实施方案中,所述相同性为90%,优选95%、96%、97%、98%或99%。

[1069] 可以如本领域技术人员已知的那样确定两个核酸分子之间的相同性。更具体地,基于指定的程序参数,可以使用序列比较算法来计算测试序列相对于参考序列的序列同源性百分比。测试序列优选是这样的序列或蛋白质或多肽,其相对于不同的蛋白质或多肽,被称为是相同的,或被测试是否相同以及如果相同,在多大程度上相同,其中这种不同的蛋白质或多肽也被称为参考序列并且优选是野生型的蛋白质或多肽,更优选是SEQ ID NO:1的人FAP。

[1070] 用于比较的序列的最佳比对可以例如通过Smith&Waterman的局部同源算法(Smith,et al.,Advances in Applied Mathematics,1981,2:482)、通过Needleman&Wunsch的同源比对算法(Needleman,et al.,J Mol Biol,1970,48:443)、通过Pearson&Lipman的相似性搜索方法(Pearson,et al.,Proc Natl Acad Sci U S A,1988,85:2444)、通过这些算法的计算机化执行程序(GAP,BESTFIT,FASTA和TFASTA,在Wisconsin Genetics软件包中,Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,Wis.),或通过目视检查而进行。

[1071] 适用于确定序列相同性百分比的算法的一个实例是在局部序列比对检索基本工具中使用的算法(以下称为“BLAST”),见例如Altschul等人,1990(Altschul,et al.,J Mol Biol,1990,215:403)和Altschul et al.,1997(Altschul,et al.,Nucleic Acids Res,1997,25:3389)。用于执行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心(以下简称NCBI)公开获得。McGinnis等人(McGinnis,et al.,Nucleic Acids Res,2004,32:W20)描述了使用得自NCBI的软件确定序列相同性的默认参数,所述软件例如是BLASTN(用于核苷酸序列)和BLASTP(用于氨基酸序列)。

[1072] 在本发明的范围内,本发明的化合物用于或供用于治疗如本文公开的疾病的方

法。这种方法优选包括向有需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。这种方法包括但不限于治愈性或辅助性癌症治疗。其在不可能治愈且以局部疾病控制或症状缓解为目的的情况中用作姑息治疗,或在治疗具有生存获益的情况中用作治疗性治疗且其可以是治愈性的。

[1073] 治疗本文公开的疾病的方法包括治疗本文公开的疾病,包括肿瘤和癌症,并且可以用作主要疗法或用作二线、三线、四线或最终疗法。将本发明的化合物与其他治疗方法联合使用也在本发明范围内。本领域技术人员众所周知,包括治愈性、辅助性、新辅助性、治疗性或姑息性治疗在内的精确治疗意图会取决于肿瘤类型、位置和阶段以及患者的总体健康状况。

[1074] 在本发明的一实施方案中,所述疾病选自:瘤nos,良性瘤,不确定良性还是恶性的瘤,恶性瘤,转移性瘤,不确定原发还是转移的恶性瘤,良性肿瘤细胞,不确定良性或恶性的肿瘤细胞,恶性肿瘤细胞,小细胞型恶性肿瘤,巨细胞型恶性肿瘤,梭形细胞型恶性肿瘤,上皮瘤nos,良性上皮肿瘤,原位癌nos,癌nos,癌转移nos,癌扩散,良性上皮瘤,恶性上皮瘤,大细胞癌nos,未分化型癌nos,间变型癌nos,多形性癌,巨细胞和梭形细胞癌,巨细胞癌,梭形细胞癌,假肉瘤,多角细胞癌,球状细胞癌,微小瘤,小细胞癌nos,燕麦形细胞癌,小细胞癌,梭形细胞型、乳头状和鳞状细胞瘤,乳头状瘤nos,原位乳头状癌,乳头状癌nos,疣状乳头状瘤,疣状癌nos,鳞状细胞乳头状瘤,乳头状鳞状细胞癌,倒置乳头状瘤,乳头状瘤病nos,原位鳞状细胞癌nos,鳞状细胞癌nos,鳞状细胞癌转移nos,角化型鳞状细胞癌nos(squamous cell carcinoma,keratinizing type nos,),大细胞非角化型鳞状细胞癌,小细胞非角化型鳞状细胞癌,梭形细胞型鳞状细胞癌,腺样鳞状细胞癌,不确定基质侵袭的原位鳞状细胞癌,微浸润型鳞状细胞癌,queyrat增殖性红斑,bowen病,淋巴上皮癌,基底细胞瘤,基底细胞肿瘤,基底细胞癌nos,多中心基底细胞癌,硬斑病型基底细胞癌,纤维上皮型基底细胞癌,基底鳞状癌,异型癌,jadassohn表皮内上皮瘤,毛上皮瘤,毛囊瘤,外毛根鞘瘤,毛母质瘤,移行细胞乳头状瘤和癌,移行细胞乳头状瘤nos,尿路上皮乳头状瘤,原位移行细胞癌,移行细胞癌nos,施奈德乳头状瘤,倒置型移行细胞乳头状瘤,施奈德癌,梭形细胞型移行细胞癌,基底细胞样癌,泄殖腔癌,乳头状移行细胞癌,腺瘤和腺癌,腺瘤nos,支气管腺瘤nos,原位腺癌,腺癌nos,转移性腺癌nos,硬腺癌,皮革状囊胃,表浅扩散性腺癌,肠型腺癌,扩散型癌,单形性腺瘤,基底细胞腺瘤,胰岛细胞腺瘤,胰岛细胞癌,胰岛瘤nos,恶性胰岛瘤,胰高血糖素瘤,恶性胰高血糖素瘤nos,胃泌素瘤nos,恶性胃泌素瘤,混合型胰岛细胞和外分泌腺癌,胆管腺瘤,胆管癌,胆管囊腺瘤,胆管囊腺癌,肝细胞腺瘤,肝细胞癌nos,良性肝胆管瘤,肝细胞癌合并胆管癌,小梁腺瘤,小梁腺癌,胚胎性腺瘤,外分泌腺真皮圆柱瘤,腺样囊性癌,筛状癌,腺瘤性息肉nos,腺瘤性息肉中的腺癌,管状腺瘤nos,管状腺癌,腺瘤性结肠息肉病,腺瘤性结肠息肉病中的腺癌,多发性腺瘤性息肉,实体癌nos,单纯癌,类癌瘤nos,恶性类癌瘤,类癌瘤银质瘤nos,恶性类癌瘤银质瘤,类癌瘤非银质瘤nos,恶性类癌瘤非银质瘤,恶性黏液类癌,复合类癌,肺腺瘤病,细支气管-肺泡腺癌,肺泡腺瘤,肺泡腺癌,乳头状腺瘤nos,乳头状腺癌nos,绒毛状腺瘤nos,绒毛状腺瘤中腺癌,绒毛状腺癌,管状绒毛状腺瘤,嫌色细胞腺瘤,嫌色细胞癌,嗜酸细胞腺瘤,嗜酸细胞癌,混合型嗜酸细胞-嗜碱细胞腺瘤,混合型嗜酸细胞-嗜碱细胞癌,亲氧性腺瘤,亲氧性腺癌,嗜碱细胞腺瘤,嗜碱细胞癌,透明细胞腺瘤,透明细胞腺癌nos,肾性肿瘤,肾细胞癌,透明细胞腺纤维瘤,颗

粒细胞癌,主细胞腺瘤,水透明细胞腺瘤,水透明细胞腺癌,混合细胞腺瘤,混合细胞腺癌,脂肪腺瘤,滤泡状腺瘤,滤泡状腺癌nos,高分化型滤泡状腺癌,小梁型滤泡状腺癌,微滤泡腺瘤,大滤泡腺瘤,乳头状和滤泡状腺癌,无包膜硬化型癌,多发性内分泌腺瘤,肾小球旁肿瘤,肾上腺皮质腺瘤nos,肾上腺皮质癌,紧凑细胞型肾上腺皮质腺瘤,重度色素变异型肾上腺皮质腺瘤,透明细胞型肾上腺皮质腺瘤,肾小球细胞型肾上腺皮质腺瘤,混合细胞型肾上腺皮质腺瘤,子宫内膜样腺瘤nos,子宫内膜样腺瘤,交界性恶性肿瘤,子宫内膜样癌,子宫内膜样腺纤维瘤nos,子宫内膜样腺纤维瘤交界性恶性肿瘤,恶性子宫内膜样腺纤维瘤,附件和皮肤附属器肿瘤,皮肤附属器腺瘤,皮肤附属器癌,汗腺腺瘤,汗腺肿瘤nos,汗腺腺癌,顶泌腺瘤,顶泌腺癌,小汗腺顶螺旋体瘤,小汗腺螺旋腺瘤,汗腺囊瘤,乳头状汗腺囊瘤,乳头状汗腺腺瘤,汗管瘤nos,皮脂腺瘤,皮脂腺癌,蜡样腺瘤,蜡样腺癌,粘液表皮样肿瘤赘生物,粘液表皮样肿瘤,粘液表皮样囊性癌,粘液性和浆液性肿瘤,囊腺瘤nos,囊腺癌nos,浆液性囊腺瘤nos,浆液性囊腺瘤交界性恶性肿瘤,浆液性囊腺癌nos,乳头状囊腺瘤nos,乳头状囊腺瘤交界性恶性肿瘤,乳头状囊腺癌nos,乳头状浆液性囊腺瘤nos,乳头状浆液性囊腺瘤交界性恶性肿瘤,乳头状浆液性囊腺癌,浆液性表面乳头状瘤nos,浆液性表面乳头状瘤交界性恶性肿瘤,浆液性表面乳头状癌,粘液性囊腺瘤nos,粘液性囊腺瘤交界性恶性肿瘤,粘液性囊腺癌nos,乳头状粘液性囊腺瘤nos,乳头状粘液性囊腺瘤交界性恶性肿瘤,乳头状粘液性囊腺癌,粘液性腺瘤,粘液性腺癌,腹膜假粘液瘤,产生粘蛋白的腺癌,印戒细胞癌,转移的印戒细胞癌,导管,小叶和髓质肿瘤,非浸润性导管内癌nos,浸润性导管癌,粉刺性癌,非浸润性粉刺性癌nos,青少年乳腺癌,导管内乳头状瘤,非浸润性导管内乳头状腺癌,囊内乳头状腺瘤,非浸润性囊内癌,导管内乳头状瘤病nos,乳晕下导管乳头瘤病,髓样癌nos,髓样癌伴淀粉样基质,髓样癌伴淋巴样基质,原位小叶癌,小叶癌nos,浸润性导管癌,炎性癌,乳腺佩吉特病,佩吉特病和乳腺浸润性导管癌,乳腺外佩吉特病,腺泡细胞肿瘤赘生物,腺泡细胞腺瘤,腺泡细胞肿瘤,腺泡细胞癌,复杂上皮肿瘤,腺鳞癌,腺淋巴瘤,腺癌伴鳞状上皮化生,腺癌伴软骨和骨化生,腺癌伴梭形细胞化生,腺癌伴大汗腺化生,良性胸腺瘤,恶性胸腺瘤,特化性腺瘤,性索间质瘤,泡膜细胞瘤nos,膜细胞癌,黄体瘤nos,颗粒细胞瘤nos,恶性颗粒细胞瘤,颗粒细胞膜细胞瘤,良性雄性细胞瘤,男性母细胞瘤nos,恶性男性母细胞瘤,间质细胞瘤,男性细胞瘤,管状男性母细胞瘤nos,支持细胞癌,具有脂质储存的管状男性母细胞瘤,良性支持细胞瘤,支持细胞瘤nos,恶性支持细胞瘤,门细胞瘤,卵巢脂质细胞瘤,肾上腺剩余肿瘤,副神经节瘤和血管球瘤,副神经节瘤nos,恶性副神经节瘤,交感神经副神经节瘤,副交感神经节瘤,颈静脉球瘤,主动脉体瘤,颈动脉体瘤,肾上腺外副神经节瘤nos,恶性肾上腺外副神经节瘤,嗜铬细胞瘤nos,恶性嗜铬细胞瘤,血管球肉瘤,血管球肿瘤,血管球瘤,痣和黑色素瘤,色素痣nos,恶性黑色素瘤nos,结节性黑色素瘤,气球状细胞痣,气球细胞黑色素瘤,晕痣,鼻部纤维性丘疹,真皮内痣,巨细胞痣,无色素痣,无黑素性黑素瘤,交界痣,交界痣恶性黑色素瘤,癌前黑色素沉着病nos,恶性癌前黑色素沉着病,哈金森黑色素雀斑,哈金森黑色素雀斑中恶性黑色素瘤,浅表扩散性黑色素瘤,皮内痣,复合痣,巨大色素痣,巨大色素痣中恶性黑色素瘤,上皮样和梭形细胞痣,上皮样细胞黑色素瘤,梭形细胞黑色素瘤nos,梭形细胞黑色素瘤a型,梭形细胞黑色素瘤b型,混合上皮样和梭形细胞黑色素瘤,蓝色痣nos,恶性蓝色痣,细胞蓝痣,软组织肿瘤和肉瘤nos,软组织肿瘤,良性肉瘤nos,肉瘤病nos,梭形细胞肉瘤,巨细胞肉瘤,小细胞肉瘤,上皮样细胞肉瘤,纤维

瘤性肿瘤,纤维瘤nos,纤维肉瘤nos,纤维粘液瘤,纤维粘液肉瘤,骨膜纤维瘤,骨膜纤维肉瘤,筋膜纤维瘤,筋膜纤维肉瘤,婴儿纤维肉瘤,弹性纤维瘤,侵袭性纤维瘤病,腹部纤维瘤病,成纤维性纤维瘤,纤维性组织细胞瘤nos,非典型纤维性组织细胞瘤,恶性纤维性组织细胞瘤,纤维黄瘤nos,非典型纤维黄瘤,恶性纤维黄瘤,皮肤纤维瘤nos,隆突性皮肤纤维瘤,皮肤纤维肉瘤nos,粘液瘤,粘液瘤nos,粘液肉瘤,脂肪瘤,脂肪瘤nos,脂肪肉瘤nos,纤维脂肪瘤,高分化型脂肪肉瘤,纤维粘液脂肪瘤,粘液样脂肪肉瘤,圆细胞脂肪肉瘤,多形脂肪肉瘤,混合型脂肪肉瘤,肌内脂肪瘤,梭形细胞脂肪瘤,血管平滑肌脂肪瘤,血管平滑肌脂肪肉瘤,血管脂肪瘤nos,浸润性血管脂肪瘤,骨髓脂肪瘤,蛰伏脂瘤,成脂细胞瘤病,肌瘤性肿瘤,平滑肌瘤nos,血管内平滑肌瘤,平滑肌肉瘤nos,上皮样平滑肌瘤,上皮样平滑肌肉瘤,细胞平滑肌瘤,奇异型平滑肌瘤,血管肌瘤,血管肌肉瘤,肌瘤,肌肉瘤,横纹肌瘤nos,横纹肌肉瘤nos,多形性横纹肌肉瘤,混合型横纹肌肉瘤,胎儿横纹肌瘤,成人横纹肌瘤,胚胎性横纹肌肉瘤,腺泡横纹肌肉瘤,复杂的混合和间质肿瘤,子宫内膜间质肉瘤,淋巴管内间质肌病,腺肌瘤,多形性腺瘤,混合瘤,恶性Mullerian混合瘤nos,中胚层混合瘤,中胚层肾瘤,肾母细胞瘤nos,上皮性肾母细胞瘤,间叶性肾母细胞瘤,肝母细胞瘤,癌肉瘤nos,胚胎型癌肉瘤,肌上皮瘤,良性间质瘤,间质瘤nos,恶性间充质瘤,胚胎肉瘤,纤维上皮肿瘤,布伦纳瘤nos,布伦纳瘤,交界性恶性肿瘤,恶性布伦纳瘤,纤维腺瘤nos,管内型纤维腺瘤nos,管周型纤维腺瘤,腺纤维瘤nos,浆液性腺纤维瘤,粘液性腺纤维瘤,细胞管内纤维腺瘤,叶状囊肉瘤nos,恶性叶状囊肉瘤,幼年纤维腺瘤,滑膜肿瘤,良性滑膜瘤,滑膜肉瘤nos,梭形细胞型滑膜肉瘤,上皮细胞型滑膜肉瘤,双相型滑膜肉瘤,透明细胞肌腱和腱膜肉瘤,间皮瘤,良性间皮瘤,恶性间皮瘤,良性纤维间皮瘤,恶性纤维间皮瘤,良性上皮样间皮瘤,恶性上皮样间皮瘤,双相型良性间皮瘤,双相型恶性间皮瘤,腺瘤样肿瘤nos,生殖细胞肿瘤,无性细胞瘤,精原细胞瘤nos,未分化型精原细胞瘤,精母细胞性精原细胞瘤,生殖细胞瘤,胚胎癌nos,内胚窦瘤,多胚瘤,性腺胚细胞瘤,良性畸胎瘤,畸胎瘤nos,恶性畸胎瘤nos,畸胎癌,未分化型恶性畸胎瘤,中间型恶性畸胎瘤,皮样囊肿,恶性转化的皮样囊肿,甲状腺肿样卵巢瘤,恶性甲状腺肿样卵巢瘤,间质类癌,滋养细胞肿瘤,葡萄胎nos,侵袭性葡萄胎,绒毛膜癌,绒毛膜癌合并畸胎瘤,恶性滋养细胞畸胎瘤,中肾瘤,良性中肾瘤,中肾肿瘤,恶性中肾瘤,输卵管内膜瘤,血管肿瘤,血管瘤nos,血管肉瘤,海绵状血管瘤,静脉血管瘤,蔓状血管瘤,枯否细胞肉瘤,良性血管内皮瘤,血管内皮瘤nos,恶性血管内皮瘤,毛细血管瘤,肌内血管瘤,卡波西肉瘤,血管角质瘤,疣状角化性血管瘤,良性血管外皮细胞瘤,血管外皮细胞瘤nos,恶性血管外皮细胞瘤,血管纤维瘤nos,成血管细胞瘤,淋巴管肿瘤,淋巴管瘤nos,淋巴管肉瘤,毛细淋巴管瘤,海绵状淋巴管瘤,囊性淋巴管瘤,淋巴管肌瘤,淋巴管肌瘤增生,血管淋巴管瘤,骨瘤和骨肉瘤,骨瘤nos,骨肉瘤nos,成软骨细胞型骨肉瘤,成纤维细胞型骨肉瘤,毛细血管扩张型骨肉瘤,佩吉特骨病中的骨肉瘤,近皮质骨肉瘤,骨样骨瘤nos,成骨细胞瘤,软骨肿瘤,骨软骨瘤,骨软骨瘤病nos,软骨瘤nos,软骨瘤病nos,软骨肉瘤nos,近皮质软骨瘤,近皮质软骨肉瘤,成软骨细胞瘤nos,恶性成软骨细胞瘤,间叶性软骨肉瘤,软骨粘液样纤维瘤,巨细胞肿瘤,骨巨细胞肿瘤nos,恶性骨巨细胞瘤,软组织巨细胞瘤nos,软组织恶性巨细胞瘤,各种骨肿瘤,尤文氏肉瘤,长骨釉质瘤,骨化纤维瘤,牙源性肿瘤,良性牙源性肿瘤,牙源性肿瘤nos,恶性牙源性肿瘤,牙质瘤,牙骨质瘤nos,良性成牙骨质细胞瘤,牙骨质化纤维瘤,巨大牙骨质瘤,牙瘤nos,组合性牙瘤,混合性牙瘤,成釉细胞纤维性牙瘤,成

釉细胞性牙肉瘤,腺瘤样牙源性肿瘤,钙化性牙源性囊肿,成釉细胞瘤nos,恶性成釉细胞瘤,牙成釉细胞瘤,牙源性鳞状细胞肿瘤,牙源性粘液瘤,牙源性纤维瘤nos,成釉细胞纤维瘤,成釉细胞纤维肉瘤,钙化上皮牙源性肿瘤,其他肿瘤,颅咽管瘤,松果体瘤,松果体细胞瘤,松果体母细胞瘤,黑色素神经外胚层肿瘤,脊索瘤,胶质瘤,恶性胶质瘤,脑胶质瘤病,混合性胶质瘤,室管膜下血管内膜样胶质细胞瘤,室管膜下巨细胞星形细胞瘤,脉络丛乳头状瘤nos,恶性脉络丛乳头状瘤,室管膜瘤nos,变性型室管膜瘤间,乳头状室管膜瘤,粘液乳头状室管膜瘤,星形细胞瘤nos,间变性型星形细胞瘤,原生质星形细胞瘤,肥胖型星形胶质细胞瘤,纤维状星形细胞瘤,毛细胞型星形细胞瘤,成胶质细胞瘤nos,极性海绵状母细胞瘤,星形母细胞瘤,成胶质细胞瘤nos,巨细胞成胶质细胞瘤,具有肉瘤成分的成胶质细胞瘤,原始极性成胶质细胞瘤,少突神经胶质细胞瘤nos,间变型少突神经胶质细胞瘤,成少突神经胶质细胞瘤,成神经管细胞瘤nos,促结缔组织增生性髓母细胞瘤,髓成肌细胞瘤,小脑肉瘤nos,怪细胞肉瘤,神经上皮瘤样肿瘤,神经节瘤,成神经节细胞瘤,神经节瘤病,成神经细胞瘤nos,髓质上皮瘤nos,畸胎样髓上皮瘤,神经上皮瘤nos,海绵状神经母细胞瘤,神经节神经胶质瘤,神经节神经胶质瘤,pacinian肿瘤,视网膜母细胞瘤nos,分化型视网膜母细胞瘤,未分化型视网膜母细胞瘤,嗅觉神经源性肿瘤,感觉神经细胞瘤,嗅神经母细胞瘤,感觉神经上皮瘤,脑膜瘤,脑膜瘤nos,脑膜瘤病nos,恶性脑膜瘤,脑膜瘤性脑膜瘤,纤维性脑膜瘤,砂粒体型脑膜瘤,血管瘤性脑膜瘤,成血管细胞性脑膜瘤,血管外皮细胞性脑膜瘤,过渡型脑膜瘤,乳头状脑膜瘤,脑膜的肉瘤病,神经鞘肿瘤,神经纤维瘤nos,神经纤维瘤病nos,神经纤维肉瘤,黑色素型神经纤维瘤,丛状神经纤维瘤,神经鞘膜瘤nos,神经鞘瘤病,恶性神经鞘膜瘤,神经瘤nos,颗粒细胞肿瘤和腺泡状软组织肉瘤,颗粒细胞肿瘤nos,恶性颗粒细胞肿瘤,腺泡状软组织肉瘤,淋巴瘤nos或弥漫型、良性淋巴瘤肿瘤,恶性淋巴瘤nos,非霍奇金型恶性淋巴瘤,未分化细胞型恶性淋巴瘤nos,干细胞型恶性淋巴瘤,曲核细胞型恶性淋巴瘤nos,淋巴肉瘤nos,淋巴浆细胞型恶性淋巴瘤,免疫母细胞型恶性淋巴瘤,混合淋巴细胞-组织细胞型恶性淋巴瘤nos,中心母细胞-中心细胞弥漫型恶性淋巴瘤,恶性淋巴瘤滤泡中心细胞nos,淋巴细胞高分化型恶性淋巴瘤nos,淋巴细胞中等分化型恶性淋巴瘤nos,中心细胞型恶性淋巴瘤,滤泡中心细胞分裂型恶性淋巴瘤nos,淋巴细胞低分化型恶性淋巴瘤nos,幼淋巴细胞淋巴肉瘤,恶性淋巴瘤中心母细胞型nos,滤泡中心细胞非裂型恶性淋巴瘤,网状细胞肉瘤,网状细胞肉瘤nos,多形性细胞型网状肉瘤,结节型网状肉瘤,霍奇金病,霍奇金病nos,淋巴细胞优势型霍奇金病,混合细胞型霍奇金病,淋巴细胞耗竭型霍奇金病nos,淋巴细胞耗竭弥漫性纤维化型霍奇金病,淋巴细胞耗竭网状型霍奇金病,结节硬化型症霍奇金病,结节硬化型霍奇金病细胞期,霍奇金病副肉芽肿,霍奇金病肉芽肿,霍奇金肉瘤,结节或滤泡型淋巴瘤,结节型恶性淋巴瘤nos,混合淋巴细胞-组织细胞结节型恶性淋巴瘤,中心母细胞型-中心细胞滤泡型恶性淋巴瘤,淋巴细胞高分化结节型恶性淋巴瘤,淋巴细胞中等分化结节型恶性淋巴瘤,滤泡中心细胞分裂滤泡型恶性淋巴瘤,淋巴细胞低分化结节型恶性淋巴瘤,中心母细胞型滤泡型恶性淋巴瘤,滤泡中心细胞非分裂滤泡型恶性淋巴瘤,蕈样真菌病,蕈样真菌病,sezary病,各种网状内皮组织瘤,小神经胶质细胞瘤,恶性组织细胞增多病,组织细胞性髓性网状细胞增生症,letterer-siwe病,浆细胞肿瘤,浆细胞骨髓瘤,良性浆细胞瘤,浆细胞瘤nos,恶性浆细胞瘤,肥大细胞肿瘤,肥大细胞瘤nos,肥大细胞肉瘤,恶性肥大细胞增多症,burkitt肿瘤,burkitt肿瘤,白血病,白血病nos,急性白血

病nos,亚急性白血病nos,慢性白血病nos,非白血性白血病nos,复合型白血病,复合白血病,淋巴性白血病,淋巴性白血病nos,急性淋巴性白血病,亚急性淋巴性白血病,慢性淋巴性白血病,非白血性淋巴性白血病,幼淋巴细胞性白血病,浆细胞性白血病,浆细胞白血病,红白血病,红白血病,急性红细胞增多症,慢性红细胞增多症,淋巴肉瘤细胞性白血病,淋巴肉瘤细胞白血病,髓系白血病,髓系白血病nos,急性髓系白血病,亚急性髓系白血病,慢性髓系白血病,非白血性髓系白血病,中性粒细胞性白血病,急性早幼粒细胞白血病,嗜碱性粒细胞性白血病,嗜碱性粒细胞白血病,嗜酸性粒细胞性白血病,嗜酸性粒细胞白血病,单核细胞白血病,单核细胞白血病nos,急性单核细胞白血病,亚急性单核细胞白血病,慢性单核细胞白血病,非白血性单核细胞白血病,其他白血病,肥大细胞白血病,巨核细胞白血病,巨核细胞骨髓组织增生病,骨髓性肉瘤,毛细胞白血病,各种骨髓增生和淋巴增生性疾病,真性红细胞增多症,急性全髓白血病,慢性骨髓增生性疾病,骨髓硬化伴髓样化生,特发性血小板增多症,慢性淋巴增生性疾病。

[1075] 在本发明的一实施方案中,所述疾病选自胰腺肿瘤,胰腺腺癌,胰头肿瘤,胰体肿瘤,胰尾肿瘤,胰管肿瘤,胰岛肿瘤,胰颈肿瘤,前列腺肿瘤,前列腺腺癌,前列腺腺体,神经内分泌肿瘤,乳腺癌,乳房中央部分肿瘤,乳房内上象限,乳房内下象限,乳房外上象限,乳房外下象限,乳房腋尾,乳房的重叠病变,青少年乳腺癌,甲状旁腺肿瘤,骨髓瘤,肺癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,主支气管肿瘤,肺上叶肿瘤,肺中叶肿瘤,肺下叶肿瘤,结直肠癌,升结肠肿瘤,结肠肝曲肿瘤,横结肠肿瘤,结肠脾曲肿瘤,降结肠肿瘤,乙状结肠肿瘤,结肠的重叠病变,小肠肿瘤,肝脏肿瘤,肝细胞腺瘤,肝细胞癌,肝胆管瘤,联合的肝细胞癌和胆管癌,肝母细胞瘤,卵巢癌,肉瘤,骨肉瘤,纤维肉瘤,胃肠道间质瘤,胃肠道,胃癌,甲状腺癌,甲状腺髓样癌,甲状腺,肾细胞癌,肾盂肿瘤,膀胱肿瘤,膀胱癌,膀胱三角的肿瘤,膀胱顶肿瘤,膀胱侧壁肿瘤,膀胱后壁肿瘤,输尿管口肿瘤,脐尿管肿瘤,膀胱的重叠病变,基底细胞癌,基底细胞肿瘤赘生物,基底细胞肿瘤,基底细胞癌,多中心基底细胞癌,基底细胞样癌,基底细胞腺瘤,鳞状细胞癌,口腔鳞状细胞癌,喉鳞状细胞癌,宫颈癌,外子宫颈肿瘤,子宫颈的重叠病变,子宫颈治肿瘤,子宫峡部肿瘤,子宫肿瘤,卵巢肿瘤,食管肿瘤,食管胸段肿瘤,食管腹段肿瘤,食管上三分之一肿瘤,食管中三分之一肿瘤,食管下三分之一肿瘤,食管的重叠病变,子宫内膜癌,头颈癌,淋巴瘤,恶性间皮瘤,间皮肿瘤,间皮瘤,纤维间皮瘤,纤维间皮瘤,上皮样间皮瘤,上皮样间皮瘤,十二指肠癌,神经内分泌肿瘤,肺神经内分泌肿瘤,胰腺神经内分泌肿瘤,前肠神经内分泌肿瘤,中肠神经内分泌肿瘤,后肠神经内分泌肿瘤,胃肠胰神经内分泌肿瘤神经内分泌肿癌,乳腺神经内分泌肿瘤,卵巢神经内分泌肿瘤,睾丸癌,胸腺癌,胃肿瘤,胃底肿瘤,胃体肿瘤,胃窦肿瘤,幽门肿瘤,胃小弯肿瘤,胃大弯肿瘤,胃重叠病变,副神经节瘤,神经节瘤,黑色素瘤,恶性黑色素瘤,结节性黑色素瘤,无色素性黑色素瘤,浅表扩散性黑色素瘤,上皮样细胞黑色素瘤,梭形细胞黑色素瘤,混合上皮样和梭形细胞黑色素瘤。

[1076] 在又一实施方案中,前述适应症可以出现在选自以下的器官和组织:外上唇,外下唇,外唇nos,上唇粘膜,下唇粘膜,唇粘膜nos,唇连合处,唇重叠病变,舌底nos,舌背侧面nos,舌边缘,舌腹侧面nos,舌前2/3nos,舌扁桃体,舌重叠病变,舌nos,上牙龈,下牙龈,牙龈nos,口前底,口侧底,口底重叠病变,口底nos,硬腭,软腭nos,悬雍垂,腭重叠病变,腭nos,颊粘膜,口腔前庭,磨牙后区,口其他和非特定部分的重叠病变,口nos,腮腺,颌下腺,

舌下腺,大唾液腺重叠病变,大唾液腺nos,扁桃体窝,扁桃体柱,扁桃体重叠病变,扁桃体nos,会厌谷,会厌前面,侧壁口咽,后壁口咽,鳃裂,口咽的重叠病变,口咽nos,鼻咽上壁,鼻咽后壁,鼻咽侧壁,鼻咽前壁,鼻咽的重叠病变,鼻咽nos,梨状隐窝,环状软骨后区,杓状会厌皱襞喉咽面,喉咽后壁,喉咽的重叠病变,喉咽nos,咽nos,咽喉,咽部淋巴环,唇口腔和咽部重叠病变,食管颈段,食管胸段,食管腹段,食管上三分之一,食管中三分之一,食管下三分之一,食管的重叠病变,食管nos,贲门,胃底,胃体,胃窦,幽门,胃小弯nos,胃大弯nos,胃的重叠病变,胃nos,十二指肠,空肠,回肠,麦克尔憩室,小肠的重叠病变,小肠nos,盲肠,阑尾,升结肠,结肠肝曲,横结肠,结肠脾曲,降结肠,乙状结肠,结肠的重叠病变,结肠nos,直肠乙状结肠交界处,直肠nos,肛门nos,肛管,泄殖腔源性区,直肠肛门和肛管的重叠病变,肝脏,肝内胆管,胆囊,肝外胆管,肝胰管壶腹,胆道的重叠病变,胆道nos,胰头,胰体,胰尾,胰管,胰岛,胰颈,胰腺的重叠病变,胰腺nos,肠道nos,消化系统的重叠病变,胃肠道nos,鼻腔,中耳,上颌窦,筛窦,额窦,蝶窦,副鼻窦的重叠病变,副鼻窦nos,声门,声门上,声门下,喉软骨,喉的重叠病变,喉nos,气管,主支气管,肺上叶,肺中叶,肺下叶,肺的重叠病变,肺nos,胸腺,心脏,前纵隔,后纵隔,纵隔nos,胸膜nos,心脏纵隔和胸膜的重叠病变,上呼吸道nos,呼吸系统和胸内器官的重叠病变,呼吸道nos,上肢长骨关节,上肢短骨关节,下肢长骨关节,下肢短骨关节,四肢骨关节和关节软骨的重叠病变,四肢骨nos,颅面骨,下颌骨,脊柱,肋骨胸骨锁骨,盆骨,骨关节和关节软骨的重叠病变,骨nos,血液,骨髓,脾脏,网状内皮系统nos,造血系统,唇部皮肤nos,眼睑nos,外耳,面部皮肤,头皮颈部皮肤,躯干皮肤,上肢皮肤,下肢皮肤,头颈部周围神经,肩臂部周围神经,腿部周围神经,胸部周围神经,腹部周围神经,盆部周围神经,周围神经干,周围神经和自主神经系统的重叠病变,自主神经系统nos,腹膜后腔,腹膜,腹膜nos,腹膜后腔和腹膜的重叠病变,头部结缔组织,臂部结缔组织,腿部结缔组织,胸部结缔组织,腹部结缔组织,盆部结缔组织,躯干结缔组织nos,皮下结缔组织和其他软组织的重叠病变,结缔组织nos,乳头,乳房中央部分,乳房内上象限,乳房内下象限,乳房外上象限,乳房外下象限,乳房腋尾,乳房的重叠病变,乳房nos,大阴唇,小阴唇,阴蒂,外阴的重叠病变,外阴nos,阴道nos,子宫颈内膜,子宫颈外膜,子宫颈的重叠病变,子宫颈,子宫峡部,子宫内膜,子宫肌层,子宫底,子宫体的重叠病变,子宫体,子宫nos,卵巢,输卵管,阔韧带,圆韧带,子宫旁组织,子宫附件,沃尔夫氏体,女性生殖器官的重叠病变,女性生殖道nos,包皮,阴茎,阴茎体,阴茎的重叠病变,阴茎nos,前列腺,隐睾,下降睾丸,睾丸nos,附睾,精索,阴囊nos,鞘膜,男性生殖器官的重叠病变,男性生殖器官nos,肾nos,肾盂,输尿管,膀胱三角区,膀胱顶,膀胱侧壁,膀胱后壁,输尿管口,脐尿管,膀胱的重叠病变,膀胱nos,尿道,尿道旁腺,泌尿器官的重叠病变,泌尿系统nos,结膜,角膜,视网膜,脉络膜,睫状体,泪腺,眼眶nos,眼和附属器的重叠病变,眼nos,脑膜,脊膜,脑膜nos,大脑,额叶,颞叶,顶叶,枕叶,脑室,小脑nos,脑干,脑的重叠病变,脑nos,脊髓,马尾神经,嗅神经,视神经,听神经,颅神经nos,脑和中枢神经系统重叠病变,神经系统nos,甲状腺,肾上腺皮质,肾上腺髓质,肾上腺nos,甲状旁腺,脑垂体,颅咽管,松果体,颈动脉体,主动脉体,内分泌腺及相关结构的重叠病变,内分泌腺nos,头面部或颈部nos,胸部nos,腹部nos,盆部nos,上肢nos,下肢nos,其他不明确的部位,不明确部位的重叠病变,头面颈部淋巴结,胸腔内淋巴结,腹内淋巴结,腋下淋巴结,腿部淋巴结,腹股沟区淋巴结,盆腔淋巴结,多区域淋巴结,淋巴结nos,原发部位不明。

[1077] 用本申请公开和要求保护的化合物治疗的个体可以联合其他非手术抗增殖(例如抗癌)药物疗法进行治疗。在一实施方案中,所述化合物可以与抗癌化合物例如细胞生长抑制化合物联合施用。细胞抑制化合物是抑制细胞生长和/或增殖的化合物(例如,小分子、核酸或蛋白质)。在一些实施方案中,细胞抑制化合物针对肿瘤的恶性细胞。在其他实施方案中,细胞抑制化合物是抑制血管平滑肌细胞或成纤维细胞生长和/或增殖的化合物。

[1078] 与本申请公开和要求保护的化合物联合使用的合适的抗增殖药或细胞抑制化合物包括抗癌药。许多可以使用的抗癌药物是众所周知的,包括但不限于:阿西维辛(Acivicin);阿柔比星(Aclarubicin);盐酸阿考达唑(Acodazole Hydrochloride);阿克罗宁(Acronine);阿多来新(Adozelesin);阿地白介素(Aldesleukin);六甲蜜胺(Altretamine);安波霉素(Ambomycin);乙酸阿美蒽醌(Ametantrone Acetate);氨鲁米特(Aminoglutethimide);安吖啶(Amsacrine);阿那曲唑(Anastrozole);氨茴霉素(Anthramycin);天冬酰胺酶(Asparaginase);曲林菌素(Asperlin);阿扎胞苷(Azacitidine);阿扎替派(Azetepa);阿佐霉素(Azotomycin);巴马司他(Batimastat);苄替哌(Benzodepa);比卡鲁胺(Bicalutamide);盐酸比生群(Bisantrene Hydrochloride);二甲磺酸双奈法德(Bisnafide Dimesylate);比折来新(Bizelesin);硫酸博莱霉素(Bleomycin Sulfate);布喹那钠(Brequinar Sodium);溴匹立明(Bropirimine);白消安(Busulfan);放线菌素C(Cactinomycin);卡普睾酮(Calusterone);卡醋胺(Caracemide);卡贝替姆(Carbetimer);卡铂(Carboplatin);卡莫司汀(Carmustine);盐酸卡柔比星(Carubicin Hydrochloride);卡折来新(Carzelesin);西地芬戈(Cedefingol);苯丁酸氮芥(Chlorambucil);西罗霉素(Cirolemycin);顺铂(Cisplatin);克拉屈滨(Cladribine);甲磺酸克雷斯托(Crisnatol Mesylate);环磷酰胺(cyclophosphamide);阿糖孢苷(Cytarabine);达卡巴嗪(Dacarbazine);放线菌素D(Dactinomycin);盐酸柔红霉素(Daunorubicin Hydrochloride);地西他滨(Decitabine);右奥马铂(Dexormaplatin);地扎胍宁(Dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁(Dezaguanine Mesylate);亚丝醌(Diaziquone);多西他赛(Docetaxel);阿霉素(Doxorubicin);盐酸阿霉素(Doxorubicin Hydrochloride);屈洛昔芬(Droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬(Droloxifene Citrate);丙酸屈他雄酮(Dromostanolone Propionate);达佐霉素(Duazomycin);依达曲沙(Edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸(Eflornithine Hydrochloride);依沙芦星(Elsamitrucin);恩洛铂(Enloplatin);恩普氨酯(Enpromate);依匹哌啶(Epipropidine);盐酸表阿霉素(Epirubicin Hydrochloride);厄布洛唑(Erbulozole);盐酸依索比星(Esorubicin Hydrochloride);雌莫司汀(Estramustine);雌莫司汀磷酸钠(Estramustine Phosphate Sodium);依他硝唑(Etanidazole);依托泊苷(Etoposide);磷酸依托泊苷(Etoposide Phosphate);艾托卜宁(Etoprine);盐酸法倔唑(Fadrozole Hydrochloride);法扎拉滨(Fazarabine);维甲酰酚胺(Fenretinide);氟尿苷(Floxuridine);磷酸氟达拉滨(Fludarabine Phosphate);氟尿嘧啶(Fluorouracil);Fluorocitabine;磷喹酮(Fosquidone);福司曲星钠(Fostriecin Sodium);吉西他滨(Gemcitabine);盐酸吉西他滨(Gemcitabine Hydrochloride);羟基脲(Hydroxyurea);盐酸伊达比星(Idarubicin Hydrochloride);异环磷酰胺(Ifosfamide);伊莫福新(Ilmofosine);干扰素Alfa-2a;干扰素Alfa-2b;干扰素Alfa-n1;干扰素Alfa-n3;干扰素Beta-I a;干扰素Gamma-I b;异丙铂

(Iproplatin);盐酸伊立替康(Irinotecan Hydrochloride);醋酸兰瑞肽(Lanreotide Acetate);来曲唑(Letrozole);醋酸亮丙瑞林(Leuprolide Acetate);盐酸利阿唑(Liarozole Hydrochloride);洛美曲索钠(Lometrexol Sodium);环己亚硝脲(Lomustine);盐酸洛索蒽醌(Losoxantrone Hydrochloride);马索罗酚(Masoprocol);美登素(Maytansine);盐酸氮芥(Mechlorethamine Hydrochloride);醋酸甲地孕酮(Megestrol Acetate);醋酸美伦孕酮(Melengestrol Acetate);美法仑(Melphalan);美诺立尔(Menogaril);巯嘌呤(Mercaptopurine);甲氨蝶呤(Methotrexate);甲氨蝶呤钠(Methotrexate Sodium);氯苯氨啶(Metoprine);美妥替哌(Meturedepa);米丁度胺(Mitindomide);Mitocarcin;Mitocromin;米托洁林(Mitogillin);米托马星(Mitomalcin);丝裂霉素(Mitomycin);米托司培(Mitosper);米托坦(Mitotane);盐酸米托蒽醌(Mitoxantrone Hydrochloride);霉酚酸(Mycophenolic Acid);尼拉帕尼(Niraparib);诺考达唑(Nocodazole);诺加霉素(Nogalamycin);奥拉帕尼(Olaparib);奥马铂(Ormaplatin);奥昔舒仑(Oxisuran);紫杉醇(Paclitaxel);培门冬酶(Pegaspargase);培利霉素(Peliomycin);戊氮芥(Pentamustine);硫酸培洛霉素(Peplomycin Sulfate);培磷酰胺(Perfosfamide);哌泊溴烷(Pipobroman);哌泊舒凡(Piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(Piroxantrone Hydrochloride);普卡霉素(Plicamycin);普洛美坦(Plomestane);卟吩姆钠(Porfimer Sodium);甲基丝裂霉素(Porfiromycin);泼尼莫司汀(Prednimustine);盐酸丙卡巴肼(Procarbazine Hydrochloride);嘌呤霉素(Puromycin);盐酸嘌呤霉素(Puromycin Hydrochloride);吡唑呋喃菌素(Pyrazofurin);利波腺苷(Riboprine);罗谷亚胺(Rogletimide);卢卡帕尼(Rucaparib);沙芬戈(Safingol);盐酸沙芬戈(Safingol Hydrochloride);司莫司汀(Semustine);辛曲秦(Simtrazene);Sparfosate Sodium;司帕霉素(Sparsomycin);盐酸锗螺胺(Spirogermanium Hydrochloride);螺莫司汀(Spiromustine);螺铂(Spiroplatin);链霉黑素(Streptonigrin);链脲佐菌素(Streptozocin);磺氯苯脲(Sulofenur);Talazoparib;他利霉素(Talisomycin);紫杉醇(Taxol);泰素帝(Taxotere);替可加兰钠(Tecogalan Sodium);喃氟啶(Tegafur);盐酸替洛蒽醌(Teloxantrone Hydrochloride);替莫卟吩(Temoporfin);替尼泊苷(Teniposide);替罗昔隆(Teroxirone);睾内酯(Testolactone);硫咪嘌呤(Thiamiprine);硫鸟嘌呤(Thioguanine);噻替派(Thiotepa);噻唑羧胺核苷(Tiazofurin);替拉扎明(Tirapazamine);盐酸拓扑替康(Topotecan Hydrochloride);柠檬酸托瑞米芬(Toremifene Citrate);乙酸曲托龙(Trestolone Acetate);磷酸曲西立滨(Triciribine Phosphate);三甲曲沙(Trimetrexate);三甲曲沙葡糖醛酸脂(Trimetrexate Glucuronate);盐酸妥布氯唑(Tubulozole Hydrochloride);乌拉莫司汀(Uracil Mustard);乌瑞替派(Uredepa);伐普肽(Vapreotide);Velaparib;维替泊芬(Verteporfin);硫酸长春花碱(Vinblastine Sulfate);硫酸长春新碱(Vincristine Sulfate);长春地辛(Vindesine);硫酸长春地辛(Vindesine Sulfate);硫酸长春匹定(Vinepidine Sulfate);硫酸长春甘酯(Vinglycinate Sulfate);硫酸长春罗新(Vinleurosine Sulfate);酒石酸长春瑞滨(Vinorelbine Tartrate);硫酸长春罗定(Vinrosidine Sulfate);硫酸长春利定(Vinzolidine Sulfate);伏氯唑(Vorozole);折尼铂(Zeniplatin);净司他丁(Zinostatin);和盐酸佐柔比星(Zorubicin Hydrochloride).

[1079] 其他抗癌药物包括但不限于:20-epi-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);酰基富烯;腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);ALL-TK拮抗剂;氨莫司汀(ambamustine);amidox;氨磷汀(amifostine);氨基乙酰丙酸;氨柔比星(amrubicin);阿那格雷(anagrelide);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;antarelix;抗背化形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;无嘌呤酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼(azasetron);azatoxin;重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉素(baccatin)III衍生物;balanol;巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;benzochlorins;benzoylstaurosporine;β内酰胺衍生物;β-alethine;betaclamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;bisaziridinylspermine;双奈法德(bisnafide);bistratene A;breflate;布朵替坦(budotitane);丁硫氨酸亚砜胺(buthionine sulfoximine);钙泊三醇(calcipotriol);钙磷酸蛋白(calphostin)C;喜树碱衍生物;canarypox IL-2;卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);粟树精胺(castanospermine);抗菌肽(cecropin)B;西曲瑞克(cetrorelix);二氢卟吩(chlorins);氯代喹喔啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺-卟啉;氯米芬(clomifene)类似物;克霉唑(clotrimazole);collismycin A;collismycin B;康普瑞汀(combretastatin)A4;康普瑞汀类似物;conagenin;crambescidin 816;crisnatol;cryptophycin 8;cryptophycin A衍生物;curacin A;cyclopentanthraquinones;cycloplatam;cypemycin;cytarabine ocfosfate;溶细胞因子;cytostatin;达昔单抗(dacliximab);dehydrodidemnin B;德舍瑞林(deslorelin);dexifosfamide;右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);膜海鞘素(didemnin B);didox;diethylnorspermin;二氢-5-氮杂胞苷;9-dihydrotaxol;dioxamycin;二苯基螺莫司汀(spiromustine);二十二醇(docosanol);多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈大麻酚(dronabinol);duocarmycin SA;依布硒啉(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);eflomithine;榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitefur);表阿霉素(epirubicin);依立雄胺(epristeride);雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷(etoposide);依西美坦(exemestane);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);flavopiridol;氟卓斯汀(flezelastine);fluasterone;氟达拉滨(fludarabine);fluorodaunorunicin hydrochloride;福酚美克(forfenimex);福美司坦(formestane);福莫司汀(fotemustine);gadolinium texaphyrin;硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调节蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);imidazoacridones;咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-I受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰

素;白介素;碘苄胍(iobenguane);碘阿霉素(iododoxorubicin);甘薯苦醇(ipomeanol),4-;伊立替康(irinotecan);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼(itasetron);jasplakinolide;kahalalide F;片螺素i-N三醋酸酯;兰瑞肽(lanreotide);leinamycin;来格司亭(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);leptolstatin;白血病抑制因子;白细胞α干扰素;亮丙瑞林(leuprolide)+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);线性聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索蒽醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立宾(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);lutetium texaphyrin;lysofylline;裂解肽;美坦辛(maitansine);mannostatin A;马立马司他(marimastat);马索罗酚(masoprocol);maspin;matrilysin抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;merbarone;meterelin;蛋氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配的双链RNA;米托胍腙(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素(mitomycin)类似物;米托萘胺(mitonafide);mitotoxin成纤维细胞生长因子-皂草素;莫法罗汀(mofarotene);molgramostim;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酰脂A+分支杆菌细胞壁sk;莫哌达醇(mopidamol);多药物抗体基因抑制剂;基于多肿瘤阻抑物1的疗法;氮芥抗癌化合物;mycaperoxide B;分支杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰地那林(dinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性肽链内切酶;尼鲁米特(nilutamide);nisamycin;氮氧化物调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;06-benzylguanine;奥曲肽(octreotide);okicenone;寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼(ondansetron);oracin;口服细胞因子诱导剂;奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);oxaunomycin;紫杉醇(paclitaxel)类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;palmitoylrhizoxin;帕米膦酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);parabactin;pazelliptine;培门冬酶(pegaspargase);peldesine;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁(pentostatin);pentrozole;全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏醇(perillyl alcohol);phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;沙培林(picibanil);盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卟吩姆钠(porfimer sodium);甲基丝裂霉素(porfiromycin);丙基双-吖啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白质激酶C抑制剂;蛋白质激酶C抑制剂,microalgal;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素(purpurins);pyrazoloacridine;pyridoxylated血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白质转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化瑞替普汀(retelliptine);Re 186依替膦酸铼;利索新(rhizoxin);核酶;RII retinamide;罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美

克(roquinimex);rubiginone B1;ruboxyl;saintopin;SarCNU;肌肉叶绿醇A(sarcophytol A);沙格司亭(sargramostim);Sdi 1模拟物;源于衰老的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;sizofuran;索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);sparfosic acid;spicamycin D;螺莫司汀(spiromustine);斯耐潘定(splenopentin);spongistatin 1;角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;溶基质素抑制剂;sulfinosine;强效血管内皮肽拮抗剂;suradista;苏拉明(suramin);苦马豆素(swainsonine);合成的葡糖氨基葡聚糖;他莫司汀(tallimustine);三苯氧胺甲碘化物(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟(tegafur);tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫唑胺(temozolomide);tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;沙利度胺(thalidomide);thiocoraline;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);甲状腺刺激激素;tin ethyl etiopurpurin;二氯二茂钛(titanocene dichloride);topsentin;托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸(tretinoin);三乙酰尿苷;曲西立滨(triciribine);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;tyrphostins(酪氨酸磷酸化抑制剂);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦产生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;variolin B;载体系统,红细胞基因治疗;维拉雷琐(velaresol);藜芦胺(veramine);verdins;长春瑞滨(vinorelbine);vinxaltine;vitaxin;扎诺特隆(zanoterone);亚苄维C(zilascorb);以及净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[1080] 本申请公开和要求保护的化合物还可以与以下任何治疗联合使用:

[1081] 联合聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的治疗,这是一类针对靶向具有缺陷的DNA损伤修复的癌症的化疗剂(Yuan,et al.,Expert Opin Ther Pat,2017,27:363)。这种PARP抑制剂包括但不限于奥拉帕尼(olaparib)、rupacarib、velaparib、尼拉帕尼(niraparib)、talazoparib、pamiparib、iniparib、E7449和A-966492。

[1082] 联合导致DNA单链和双链断裂修复的信号传导途径和机制例如核因子-κB信号传导的抑制剂(Pilie,et al.,Nat Rev Clin Oncol,2019,16:81;Zhang,et al.,Chin J Cancer,2012,31:359)的治疗。这种抑制剂包括但不限于ATM和ATR激酶、检查点激酶1和2、DNA依赖性蛋白质激酶和WEE1激酶(Pilie,et al.,Nat Rev Clin Oncol,2019,16:81)的抑制剂。

[1083] 联合免疫调节剂(Khalil,et al.,Nat Rev Clin Oncol,2016,13:394)、癌症疫苗(Hollingsworth,et al.,NPJ Vaccines,2019,4:7)、免疫检查点抑制剂(例如PD-1、PD-L1、CTLA-4抑制剂)(Wei,et al.,Cancer Discov,2018,8:1069)、细胞周期蛋白-D-激酶4/6抑制剂(Goel,et al.,Trends Cell Biol,2018,28:911)、能结合肿瘤细胞和/或转移瘤并能诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的抗体(Kellner,et al.,Transfus Med Hemother,2017,44:327)、T细胞或NK细胞接合剂(例如双特异性抗体)(Yu,et al.,J Cancer Res Clin Oncol,2019,145:941)、使用扩展的自体或同种异体免疫细胞(例如嵌合的抗原受体T(CAR-T)细胞)的细胞疗法(Khalil,et al.,Nat Rev Clin Oncol,2016,13:394)的治疗。免疫检

查点抑制剂包括但不限于纳武单抗(nivolumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)和西米普利单抗(cemiplimab)。

[1084] 根据本发明,所述化合物可以在施用其他抗癌化合物之前、同时或之后施用。施用时间表可包括以交替方式施用不同的药剂。在其他实施方案中,所述化合物可以在用其他疗法治疗之前和期间、或期间和之后、或之前和之后递送。在一些情况下,所述化合物在其他抗增殖治疗施用前超过24小时时施用。在其他实施方案中,可以向个体施用多于一种的抗增殖疗法。例如,个体可以接受本发明化合物,联合手术和至少一种抗增殖化合物。或者,所述化合物可以与多于一种抗癌药联合施用。

[1085] 在一个实施方案中,本发明的化合物用于检测过度表达FAP的细胞和组织,其中通过将可检测标记、优选可检测放射性核素与本发明化合物缀合来实现这种检测。在优选的实施方案中,检测的细胞和组织是病变细胞和组织和/或是疾病和/或疾病的症状的原因,或者是疾病潜在病理的一部分。在进一步优选的实施方案中,病变细胞和组织导致肿瘤适应症(例如瘤、肿瘤和癌症)或非肿瘤适应症(例如炎症性疾病,心血管疾病,自身免疫疾病和纤维化疾病)和/或是肿瘤学适应症(例如瘤、肿瘤和癌症)或非肿瘤学适应症(例如炎症性疾病,心血管疾病,自身免疫疾病和纤维化疾病)的一部分。

[1086] 在另一实施方案中,本发明的化合物用于治疗过度表达FAP的细胞和组织。在一优选的实施方案中,所治疗的细胞和组织是病变细胞和组织和/或是疾病和/或疾病的症状的原因,或者是疾病潜在病理的一部分。在进一步优选的实施方案中,病变细胞和组织导致肿瘤适应症(例如瘤、肿瘤和癌症)和/或是肿瘤适应症的一部分,并且通过将治疗活性效应物、优选具有治疗活性的放射性核素与本发明的化合物缀合来实现治疗活性。在进一步优选的实施方案中,病变细胞和组织导致非肿瘤适应症(例如炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病)和/或是非肿瘤适应症(例如炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病)的一部分,而且治疗活性是通过抑制FAP的酶活性实现的。

[1087] 在另一实施方案中,特别是如果所述疾病是非肿瘤疾病或非肿瘤适应症(例如炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病),本发明的化合物以治疗有效量施用;优选地,本发明的化合物不包含治疗活性核素。有效量是所述化合物足以在施用所述化合物的个体中提供治疗或医学上合乎需要的结果或效果的剂量。所述有效量会随着所治疗的特定病症、所治疗对象的年龄和身体状况、病症的严重程度、治疗的持续时间、同时或联合治疗(如果有的话)的性质、具体施用途径和健康从业者的知识和技能范围内的类似因素而变化。例如,对于旨在治疗具有以异常细胞增殖为特征的病症的个体的方法而言,抑制增殖的有效量是足以减少或完全停止异常细胞增殖从而减缓或停止细胞团块如肿瘤的形成或进展的量。如在实施方案中使用的,“抑制”包括所有前述内容。

[1088] 在其他实施方案中,治疗有效量是在手术或药物治疗后延长微小转移的休眠或稳定任何残留的原发肿瘤细胞所需要的量。

[1089] 通常,当使用不含治疗活性放射性核素的未缀合化合物时,治疗有效量随着个体的年龄、状况、性别以及个体疾病的性质和程度而变化,所有这些都可以由本领域普通技术人员确定。所述剂量可由医生或兽医调整,特别是在出现任何并发症时。治疗有效量通常是但不限于0.1μg/kg至约2000mg/kg、或1.0μg/kg至约1000mg/kg、或约0.1mg/kg至约500mg/

kg、或约1.0mg/kg至约100mg/kg,每天施用一剂或多剂,施用一天或多天。如果需要,所述活性化合物的有效每日剂量可以作为两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量施用,例如在一天中以适当的间隔分开施用,任选以单位剂型施用。在一些实施方案中,所述化合物施用超过7天、超过10天、超过14天和超过20天。在其他实施方案中,所述化合物在数周或数月的时间段内施用。在其他实施方案中,所述化合物隔天施用。例如,所述制剂每两天、或每三天、或每四天、或每五天、或每六天、或每周、或每月施用。

[1090] 在一优选的实施方案中,本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病,其中这种治疗是放射性核素疗法。

[1091] 优选地,放射性核素疗法利用或基于放射性核素发射的不同形式的辐射。这种辐射可以是例如以下中的任一种:光子辐射、电子辐射包括但不限于β^--粒子和Auger电子辐射、质子辐射、中子辐射、正电子辐射、α-粒子辐射或离子束。根据所述放射性核素发射的粒子或辐射的种类,放射性核素疗法可分为例如光子放射性核素疗法、电子放射性核素疗法、质子放射性核素疗法、中子放射性核素疗法、正电子放射性核素疗法、α-粒子放射性核素疗法或离子射束放射性核素治疗。所有这些形式的放射性核素治疗都包含在本发明中,并且所有这些形式的放射性核素治疗均可以通过本发明的化合物来实现,优选条件是所述放射性核素连接于本发明的化合物,更优选作为这种辐射的效应物。

[1092] 放射性核素疗法优选通过破坏细胞的DNA来起作用。所述破坏是由光子、电子、质子、中子、正电子、α-粒子或离子束直接或间接电离构成DNA链的原子而导致的。间接电离是水电离的结果,形成自由基,特别是羟基自由基,然后其破坏DNA。

[1093] 在最常见的放射性核素疗法中,大部分辐射效应是通过自由基产生的。由于细胞具有修复DNA损害的机制,因此破坏双链DNA被证明是改变细胞特性的最重要技术。由于癌细胞通常是未分化的和干细胞样的,与大多数健康的分化细胞相比,癌细胞繁殖更多以及修复亚致死损害的能力减弱。DNA损害是通过细胞分裂遗传的,积累对癌细胞的损伤,导致癌细胞死亡或繁殖更慢。

[1094] 氧是一种强力的放射增敏剂,通过形成损害DNA的自由基来增加给定剂量的辐射的效力。因此,可使用高压氧罐、携带增加的氧的血液替代品、低氧细胞放射增敏剂如米索硝唑(misonidazole)和甲硝唑(metronidazole),以及低氧细胞毒素如替拉扎明(tirapazamine)。

[1095] 选择放射性剂量时考虑的其他因素包括患者是否正在接受化疗,放射治疗是在手术前还是手术后进行,以及手术的成功程度。

[1096] 总放射性剂量可以分次给予,即由于一些重要原因而在一次或多次治疗中随时间分次给予。分次给予允许正常细胞有时间恢复,而肿瘤细胞在分次给予之间的修复效率通常较低。分次给予还允许在一次治疗期间处于细胞周期相对抗辐射阶段的肿瘤细胞在下一个分次给予之前循环到周期的敏感阶段。类似地,慢性或急性缺氧并因此更具抗辐射性的肿瘤细胞可能会在分次给予之间再充氧,从而提高对肿瘤细胞的杀伤力。

[1097] 众所周知,不同的癌症对放射治疗的反应不同。癌症对辐射的反应是通过其辐射敏感性来描述的。高度辐射敏感的癌细胞会被中等剂量的辐射迅速杀死。这些包括白血病、大多数淋巴瘤和生殖细胞肿瘤。

[1098] 重要的是将在一定程度上是实验室测量的特定肿瘤的辐射敏感性与在实际的临

床实践中通过内部递送的放射性剂量对癌症的“可治愈性”进行区分例如,白血病通常无法通过放疗治愈,因为其在全身散播。如果淋巴瘤局限于身体的某一部位,则它可以从根本上治愈。同样,许多常见的中度放射反应性肿瘤如果处于早期阶段,可以用治愈剂量的放射性治疗例如,这适用于非黑色素瘤皮肤癌、头颈癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、肛门癌、前列腺癌。

[1099] 肿瘤对放疗的反应也与其大小有关。由于复杂的原因,与较小的肿瘤或微观疾病相比,非常大的肿瘤对辐射的反应较差。使用各种策略来克服这种影响。最常见的技术是放疗前的手术切除。这在广泛局部切除或乳房切除术后辅助放疗的乳腺癌治疗中最为常见。另一种方法是在根治性放射性核素治疗之前用新辅助化疗缩小肿瘤。第三种技术是通过在放射治疗过程中给予某些药物来增强癌症的放射敏感性。放射增敏药物的实例包括但不限于顺铂(Cisplatin)、尼莫拉唑(Nimorazole)和西妥昔单抗(Cetuximab)。

[1100] 术中放疗是一种特殊类型的放疗,是在手术切除癌症后立即进行。这种方法已用于乳腺癌(靶向术中放疗(TARGeted Intraoperative radioTherapy))、脑肿瘤和直肠癌。

[1101] 放射性核素治疗本身是无痛的。许多低剂量姑息治疗引起的副作用很小或没有副作用。更高剂量的治疗可能会在治疗期间(急性副作用)、治疗后数月或数年(长期副作用)、或再治疗后(累积副作用)导致不同的副作用。副作用的性质、严重程度和持续时间取决于接受放射的器官、治疗(放射性核素的类型、剂量、分次、同步化疗)和患者自身情况。

[1102] 在本发明范围内,本发明的用于治疗疾病的方法可以实现本领域已知的每一种和任何一种上述策略,并且在此范围内构成本发明的进一步实施方案。

[1103] 本发明的化合物用于诊断如本文公开的疾病的方法也在本发明内。这种方法优选地包括为有需要的个体施用诊断有效量的本发明化合物的步骤。

[1104] 根据本发明,成像方法选自闪烁扫描、单光子发射计算机断层显像术(SPECT)和正电子发射断层摄影术(PET)。

[1105] 在本发明的优选实施方案中,包含来自N4螯合剂家族的螯合剂、更优选螯合Tc放射性核素的本发明化合物特别适用于使用SPECT的方法和程序。在其实施方案中,所述来自N4螯合剂家族的螯合剂是N4Ac。

[1106] 在本发明的一优选实施方案中,包含螯合剂NODAGA、更优选螯合Ga放射性核素的本发明化合物特别适用于使用PET的方法和程序。

[1107] 闪烁扫描是核医学中使用的一种诊断测试或方法,其中放射性药物被细胞、组织和/或器官内在化,优选在体内内在化,并且内在化的放射性药物发出的辐射被外部探测器(γ相机)捕获以形成和显示出二维图像。与之相反,SPECT和PET形成和显示出三维图像。因此,尽管SPECT和PET也使用γ相机来检测内部辐射,但它们被归类为与闪烁扫描法不同的技术。闪烁扫描不同于其中外部辐射穿过身体形成图像的诊断性X射线。

[1108] 单光子发射断层显像术(SPECT)扫描是一种使用γ射线的核成像技术。其与使用γ相机的常规核医学平面成像非常相似。在SPECT扫描之前,患者会被注射放射性标记的化学物质,这种化学物质会发射可被扫描仪检测到的γ射线。计算机从γ相机收集信息并将其转换为二维横截面。这些横截面可以再加在一起以形成器官或组织的三维图像。SPECT涉及检测由放射性标记化学品提供的放射性核素单一和连续发射的γ射线。为了获取SPECT图像,γ相机围绕患者旋转。在旋转期间,通常每旋转3-6度,在定义的点获取投影。在大多数情况下,使用完整的360度旋转来获得最佳重建。获得每个投影所花费的时间也是可变的,但通

常是15至20秒。这样总扫描时间是15至20分钟。多头γ相机速度更快。由于SPECT采集与平面γ相机成像非常相似,因此可以使用相同的放射性药物。

[1109] 正电子发射断层摄影术(PET)是一种非侵入性的诊断成像技术,用于测量人体内细胞的生化状态或代谢活动。PET是独特的技术,因为其可以产生机体基本生物化学或功能的图像。传统的诊断技术例如X射线、CT扫描或MRI,产生机体的解剖学或结构的图像。这些技术的前提是可以看到与疾病相关的任何结构或解剖学的变化。生物化学过程也会因疾病而改变,并且可能在解剖学发生任何重大变化之前发生。PET是一种成像技术,可以将这一些早期生物化学变化可视化。PET扫描仪依靠患者发出的辐射来生成图像。给每位患者服用微量的放射性药物,这些药物与机体使用的天然物质非常相似,或者与受体或分子结构特异性结合。当放射性同位素经历正电子发射衰变(也称为正β衰变)时,其会发射正电子,即电子的反粒子对应物。在行进几毫米后,正电子遇到电子并湮灭,产生一对以相反方向运动的湮灭(γ)光子。当它们到达扫描设备中的闪烁材料时会被检测到,产生由光电倍增管或硅雪崩光电二极管检测到的一束光。所述技术取决于对光子对的同时或同步检测。不成对到达的光子,即未在几纳秒内到达的光子将被忽略。所有的同步都被转发到图像处理单元,在那里使用图像重建程序产生最终的图像数据。

[1110] SPECT/CT和PET/CT是SPECT和PET与计算机断层扫描(CT)的组合。组合这些模式的主要好处是提高读片者的信心和准确性。使用传统的PET和SPECT,异常区域发出的光子数量有限,产生非常低水平的背景,这使得很难对该区域进行解剖定位。加入CT有助于从解剖学角度确定异常区域的位置,并对代表疾病的可能性进行分类。

[1111] 在本发明范围内,本发明的诊断疾病的方法可以实现本领域已知的上述策略中的每一个和任何一个,并且在此范围内构成本发明的进一步实施方案。

[1112] 本发明的化合物可用于对患者进行分层,即在患者群体中创建子集,提供关于患者会如何响应给定药物的更详细信息。通过鉴别最有可能对新疗法产生反应的人群子集,分层可以成为将临床试验从负面或中性结果转变为具有积极结果的临床试验的关键组成部分。

[1113] 分层包括鉴别一组具有共同“生物学”特征的患者,为患者选择最佳管理方案,并在风险评估、风险预防和实现最佳治疗结果方面实现最佳可能结果。

[1114] 本发明的化合物可用于尽早评估或检测特定疾病(这是诊断用途)、发生疾病的风险(这是易感性/风险用途)、疾病的演变包括惰性与侵略性(这是预后用途),以及可用于预测对给定治疗的反应和毒性(这是预测用途)。

[1115] 本发明的化合物用于治疗诊断方法也在本发明内。治疗诊断学的概念是将治疗药物与相应的诊断测试相结合,从而增加治疗药物的临床使用。治疗诊断学的概念正变得越来越有吸引力,并被广泛认为是通过帮助医生鉴别可能从特定治疗中获益的患者从而避免不必要的治疗来提高药物治疗效力的关键。

[1116] 治疗诊断学的概念是将治疗剂与诊断测试相结合,使医生能够确定哪些患者会从给定的治疗中获益最多。在一个实施方案中并且如本文优选使用的,本发明的化合物用于患者的诊断,即原发肿瘤块以及潜在的局部和远处转移的鉴定和定位。此外,可以确定肿瘤体积,特别是使用三维诊断方式如SPECT或PET。只有那些具有FAP阳性肿瘤块并因此可能从给定疗法中获益的患者才会被选择用于特定疗法,从而避免不必要的治疗。优选地,这种疗

法是使用本发明化合物的FAP靶向疗法。在一个特定实施方案中,应用化学上相同的肿瘤靶向诊断,优选用于闪烁扫描、PET或SPECT和放射治疗的成像诊断。此类化合物仅在放射性核素方面不同,因此通常具有非常相似(如果不相同的话)的药代动力学特征。这可以使用螯合剂和诊断性或治疗性放射性金属来实现。或者,这可以使用用于放射性标记的前体和用诊断性或治疗性放射性核素进行放射性标记来实现。在一个实施方案中,诊断成像优选通过本领域技术人员已知的对诊断性放射性核素的辐射进行量化和随后的放射量测定以及与易受副作用影响的器官相比在肿瘤中的药物浓度的预测而使用。因此,实现了针对患者的真正个体化药物剂量治疗。

[1117] 在一实施方案中并且如本文优选使用的,治疗诊断方法是通过仅一种治疗诊断性活性化合物实现的,所述化合物例如是用发射诊断上可检测射线(例如正电子或γ射线)以及治疗有效放射(例如电子或α粒子)的放射性核素标记的本发明化合物。

[1118] 本发明还考虑了在手术中鉴定/揭示个体中表达FAP的患病组织的方法。这种方法使用本发明的化合物,其中此类本发明化合物优选包含诊断活性剂作为效应物。

[1119] 根据本发明的另一实施方案,本发明的化合物,特别是如果与放射性核素复合的话,可以用作任何其他肿瘤治疗方法的附加或辅助,所述肿瘤治疗方法包括作为治疗大多数孤立实体癌的主要方法的手术,涉及使用电离辐射以通过使用近距离放射疗法形式的密封内部源或外部源来尝试治愈或改善癌症的症状的放射疗法,化学疗法例如烷化剂、抗代谢物、蒽环类药物、植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂以及其他抗肿瘤剂,调节肿瘤细胞行为而不直接攻击这些细胞的激素治疗,直接靶向某些类型癌症中的分子异常的靶向剂,包括单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂,血管生成抑制剂,免疫疗法,癌症疫苗接种,姑息治疗,包括减少身体、情感、精神和心理-社会困境以提高患者的生活质量的措施,以及替代治疗,包括不是常规医学一部分的各种医疗保健系统、实践和产品。

[1120] 在本发明方法的一实施方案中,个体是患者。在一实施方案中,患者是已被诊断为患有、或被怀疑患有、或处于患有或形成疾病的风险中的个体,其中所述疾病是本文所述的疾病,优选涉及FAP的疾病。

[1121] 在放射性核素被使用而且更特别地连接于或作为本发明化合物的一部分的情况中,分别用于实施治疗和诊断方法的剂量会根据例如要治疗的特定病症而变化,例如肿瘤类型的已知放射敏感性、肿瘤的体积和所需的治疗。一般来说,所述剂量是根据每个器官的放射性分布和观察到的靶摄取来计算的。γ-发射络合物可以一次或多次施用以用于诊断成像。在动物中,指定的剂量范围可以是0.1μg/kg至5mg/kg本发明化合物,其与例如1至200MBq的^{111}In或^{89}Zr的络合。本发明化合物的β-发射络合物可以例如在1至3周或更长的时间段内在几个时间点施用。在动物中,指定的剂量范围可以是0.1μg/kg至5mg/kg本发明化合物,其与例如1至200MBq ^{90}Y或^{177}Lu的络合。在较大的哺乳动物例如人类中,指定的剂量范围是0.1至100μg/kg本发明化合物,其与例如10至400MBq的^{111}In或^{89}Zr的络合。在较大的哺乳动物例如人类中,指定的剂量范围是0.1至100μg/kg本发明化合物,其与例如10至5000MBq的^{90}Y或^{177}Lu的络合。

[1122] 在另一方面,本发明涉及组合物,尤其是药物组合物,其包含本发明的化合物。

[1123] 本发明的药物组合物包含至少一种本发明的化合物和任选存在的一种或多种载体物质、赋形剂和/或辅剂。所述药物组合物可另外包含例如下列中的一种或多种:水、缓冲

剂例如中性缓冲盐水或磷酸盐缓冲盐水、乙醇、矿物油、植物油、二甲基亚砜、碳水化合物例如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露醇、蛋白质、辅剂、多肽或氨基酸如甘氨酸、抗氧化剂、螯合剂如EDTA或谷胱甘肽和/或防腐剂。此外,一种或多种其他活性成分可以但非必需包括在本发明的药物组合物中。

[1124] 本发明的药物组合物可以经配制用于任何合适的施用途径,包括例如局部施用,例如经皮或眼部、口服、口腔粘膜、鼻腔、阴道、直肠或肠胃外施用。本文使用的术语肠胃外包括皮下、皮内、血管内例如静脉内、肌肉内、鞘内和腹膜内注射,以及任何类似的注射或输注技术。优选的施用途径是静脉内施用。

[1125] 在本发明的实施方案中,包含放射性核素的本发明化合物通过任何常规途径施用,特别是静脉内施用,例如以注射液或悬浮液的形式。本发明的化合物也可以有利地通过输注施用,例如通过输注30至60分钟。

[1126] 取决于肿瘤的部位,本发明的化合物可以尽可能靠近肿瘤部位施用,例如通过导管施用。这种施用可以直接给予肿瘤组织、肿瘤组织周围或输入血管中。本发明的化合物也可以重复施用,优选分剂量施用。

[1127] 根据本发明的优选实施方案,本发明的药物组合物包含稳定剂,例如自由基清除剂,其抑制本发明化合物的自辐解。合适的稳定剂包括例如血清白蛋白、抗坏血酸、视黄醇、龙胆酸或其衍生物,或氨基酸输注溶液,例如用于肠胃外蛋白质摄取,优选不含电解质和葡萄糖,例如可商购的氨基酸输注液例如Proteinsteril® KE Nephro。优选抗坏血酸和龙胆酸。

[1128] 本发明的药物组合物可以包含另外的添加剂,例如用于调节pH值在7.2和7.4的制剂,例如乙酸钠或乙酸铵或Na_2HPO_4。优选地,将稳定剂加入到本发明的非放射性化合物中,在稳定剂的存在下在室温下或优选在40至120℃下进行放射性核素的导入,例如与放射性核素的络合。所述络合可以方便地在无空气条件下进行,例如在N_2或Ar下进行。在络合后可以向组合物中加入另外的稳定剂。

[1129] 本发明化合物的排泄,特别是当效应物是放射性核素时,基本上通过肾脏发生。进一步保护肾脏免于放射性积累可以通过施用赖氨酸或精氨酸或具有高含量赖氨酸和/或精氨酸的氨基酸溶液而实现,例如在注射本发明的化合物或与本发明的化合物一起注射之前,特别是如果效应物是放射性核素时,使用可商购的氨基酸溶液,例如Synthamin®-14或-10。作为输注氨基酸的代替或额外地施用血浆扩容剂例如佳乐施(gelofusine)也可以实现肾脏的保护。肾脏的保护也可以通过使用利尿剂来实现,这是一种强迫利尿的方法,可以提高排尿速度。这种利尿剂包括高效髓袢利尿剂、噻嗪类利尿剂、碳酸酐酶抑制剂、保钾利尿剂、保钙利尿剂、渗透性利尿剂和低效能利尿剂。除了本发明的化合物之外,本发明的药物组合物可包含这些其他化合物中的至少一种,旨在或适用于肾脏保护,优选施用本发明化合物的个体的肾脏保护。

[1130] 本领域技术人员会理解,本文公开了用于各种方法的本发明化合物。本领域技术人员会进一步理解,本发明的组合物和本发明的药物组合物可以同等地用于所述各种方法。本领域技术人员还会理解,在本文中公开的本发明组合物和药物组合物用于各种方法。本领域技术人员同样可以理解,本发明的化合物可以同样地用于所述各种方法中。

[1131] 本领域技术人员会意识到,本发明的组合物和本发明的药物组合物除了本发明的化合物之外还包含一种或多种其他化合物。就这样的一种或多种其他化合物在本文中公开

为本发明组合物和/或本发明药物组合物的一部分而言,应理解这样的一种或多种其他化合物可与本发明的化合物分开单独给予暴露于本发明的方法的个体或者本发明方法的个体。这样的一种或多种其他化合物的施用可以在施用本发明化合物之前、同时或之后进行。本领域技术人员还会意识到,在本发明的方法中,除了本发明的化合物之外,可以为个体施用一种或多种其他化合物。所述一种或多种其他化合物的这种施用可以在施用本发明化合物之前、同时或之后进行。就本文公开的这样的一种或多种其他化合物作为本发明方法的一部分施用而言,应当理解这样的一种或多种其他化合物是本发明组合物和/或药物组合物的一部分。在本发明范围内,本发明的化合物和一种或多种其他化合物可以包含在相同或不同的配制物中。也在本发明范围内的是本发明的化合物和一种或多种其他化合物不包含在同一配制物中,而是包含在具有包含本发明化合物的第一配制物和包含一种或多种其他化合物的第二配制物的同一包装中,由此所述配制物的类型可以相同或可以不同。

[1132] 在本发明范围内,本发明的组合物和/或本发明的药物组合物中包含多于一种类型的本发明化合物。在本发明的范围内,在本发明的方法中使用、优选施用多于一种类型的本发明化合物。

[1133] 应意识到,本发明的组合物和本发明的药物组合物可以以常规方式生产。

[1134] 作为放射性衰变的结果,放射性药物具有随时间而减少的放射性含量。放射性核素的物理半衰期通常是放射性药物诊断的短处。在这些情况下,最后的制备必须在施用于患者之前不久完成。用于断层扫描的正电子发射放射性药物(PET放射性药物)尤其如此。这种情况通常导致使用半成品,例如放射性核素发生器、放射性前体和药盒。

[1135] 优选地,本发明的药盒除了包含一种或多于一种的本发明化合物之外,通常包含以下中的至少一种:使用说明,最终制备和/或质量控制,一种或多种任选存在的赋形剂,一种或多种任选存在的用于标记程序的试剂,有或没有防护罩容器的任选存在的一种或多种放射性核素,以及任选存在的一个或多个装置,其中所述装置选自标记装置、纯化装置、分析装置、操作装置、放射防护装置或施用装置。

[1136] 用于放射性药物容器的一般操作和转运的被称作“猪”的带防护罩的容器具有各种配置,用于容纳放射性药物容器,例如瓶、小瓶、注射器等。一种形式通常包括允许进入所容纳的放射性药物容器的可移除的盖子。当猪盖就位时,辐射暴露是可以接受的

[1137] 标记装置选自开放式反应器、封闭式反应器、微流体系统、纳米反应器、药筒、压力容器、小瓶、温控反应器、混合或摇动反应器及其组合。

[1138] 纯化装置优选选自离子交换色谱柱或装置、尺寸排阻色谱柱或装置、亲和色谱柱或装置、气相或液相色谱柱或装置、固相提取柱或装置、过滤装置、离心瓶柱或装置。

[1139] 分析装置优选选自确定放射标记的化合物的身份、放射化学纯度、放射性核素纯度、放射性含量和比放射性的测试装置。

[1140] 操作装置优选选自混合、稀释、分配、标记、注射和给予个体放射性药物的装置。

[1141] 使用放射防护装置以在使用治疗性或诊断性放射性核素时保护医生和其他人员免受辐射。放射防护装置优选选自具有辐射吸收材料保护屏障的装置,所述辐射吸收材料选自铝、塑料、木材、铅、铁、铅玻璃、水、橡胶、塑料、布,确保与辐射源相距足够距离的装置,减少暴露于放射性核素的时间的装置,限制吸入、摄入或其他放射性物质进入身体的方式的装置,以及提供这些措施组合的装置。

[1142] 施用装置优选选自注射器、护罩注射器、针头、泵和输液装置。注射器护罩通常是空心圆柱形结构,可容纳注射器的圆柱体,由铅或钨制成,带有铅玻璃窗,使操作人员可以查看注射器柱塞和注射器内的液体体积。

[1143] 现在通过参考以下附图和实施例进一步示例说明本发明,从中可以获得本发明的进一步特征、实施方案和优点,其中

[1144] 图1示出在含有100mg/mL抗坏血酸盐和5mg/mL L-甲硫氨酸的配制缓冲液中的^{177}Lu-3BP-3407在合成后立即分析的放射色谱图;

[1145] 图2示出在含有100mg/mL抗坏血酸和5mg/mL L-甲硫氨酸的配制缓冲液中的^{177}Lu-3BP-3407在合成后6天分析的放射色谱图;

[1146] 图3示出在含有100mg/mL抗坏血酸盐和5mg/mL L-甲硫氨酸的配制缓冲液中的^{177}Lu-3BP-3554在合成后立即分析的放射色谱图;

[1147] 图4示出在含有100mg/mL抗坏血酸和5mg/mL L-甲硫氨酸的配制缓冲液中的^{177}Lu-3BP-3554在合成后6天分析的放射色谱图;

[1148] 图5示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3105(A)和^{111}In-3BP-3168(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1149] 图6示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3320(A)和^{111}In-3BP-3321(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1150] 图7示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3275(A)和^{111}In-3BP-3397(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1151] 图8示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3398(A)和^{111}In-3BP-3407(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1152] 图9示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3554(A)和^{111}In-3BP-3652(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1153] 图10示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3654(A)和^{111}In-3BP-3656(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1154] 图11示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3659(A)和^{111}In-3BP-3678(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1155] 图12示出在注射到小鼠模型中后1小时、3小时、6小时和24小时,通过^{111}In-3BP-3692(A)和^{111}In-3BP-3767(B)的SPECT成像测定的在肾、肝、血池和HEK-FAP肿瘤中的注射剂量百分比/克组织(%ID/g)摄取;

[1156] 图13示出在注射到具有HEK-FAP肿瘤的小鼠中后1小时、3小时、6小时、24小时和48小时^{111}In-3BP-3554的SPECT图像;

[1157] 图14示出在注射到具有HEK-FAP肿瘤的小鼠中后1小时、3小时、6小时、24小时和48小时将^{111}In-3BP-3767的SPECT图像；

[1158] 图15A示出用载体、冷化合物^{nat}Lu-3BP-3554、30MBq(低剂量)^{177}Lu-3BP-3554和60MBq(高剂量)^{177}Lu-3BP-3554处理的具有HEKFAP肿瘤的小鼠中肿瘤随时间的生长；

[1159] 图15B示出用载体、冷化合物^{nat}Lu-3BP-3554、30MBq(低剂量)^{177}Lu-3BP-3554和60MBq(高剂量)^{177}Lu3BP-3554处理的具有HEK-FAP肿瘤的小鼠中体重随时间的变化百分比；

[1160] 图16A示出具有HEK-FAP肿瘤的小鼠中60MBq ^{177}Lu-3BP-3554随时间的生物分布的代表性SPECT/CT图像；

[1161] 图16B示出具有HEK-FAP肿瘤的小鼠中30MBq ^{177}Lu-3BP-3554随时间的生物分布的代表性SPECT/CT图像；

[1162] 图17A示出四种不同肉瘤PDX模型在施用^{111}In-3BP-3554后3小时的代表性SPECT/CT图像；

[1163] 图17B示出注射后3小时,^{111}In-3BP-3554在四种不同肉瘤PDX模型中的％ID/g摄取；

[1164] 图18A示出在用载体、冷化合物^{nat}Lu-3BP-3554、30MBq ^{177}Lu-3BP-3554或60MBq^{177}Lu-3BP-3554处理的具有Sarc4809 PDX肿瘤的小鼠中肿瘤随时间的生长；

[1165] 图18B示出用载体、冷化合物^{nat}Lu-3BP-3554、30MBq ^{177}Lu-3BP-3554或60MBq ^{177}Lu-3BP-3554处理的具有肉瘤Sarc4809 PDX肿瘤的小鼠中体重随时间的变化;和

[1166] 图19示出人成纤维细胞活化蛋白(FAP)(SEQ ID NO:1)、人二肽基肽酶4(DDP4)(SEQ ID NO:2)和人脯氨酰内肽酶(PREP)(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列。

[1167] 包括以下实施例以为本领域普通技术人员实践本公开的主题的代表性实施方案提供指导。根据本公开内容和本领域技术人员的一般水平,本领域技术人员可以理解以下实施例仅是示例性的,并且在不脱离本公开的主题的范围的情况下可以采用多种变化、修改和改变。以下的合成描述和具体实施例仅用于示例说明的目的,不应解释为以任何方式限制通过其他方法制备本公开的化合物。

实施例

[1168] 本申请及特别是以下实施例中所使用的缩如下所示：

[1169] 4PL表示四参数逻辑曲线拟合

[1170] Å表示埃(ångström)

[1171] CAN表示乙腈

[1172] Ahx表示6-氨基己酸

[1173] AMC表示7-氨基-4-甲基香豆素

[1174] amu表示原子质量单位

[1175] aq.表示水

[1176] AUC_{inf}表示外推到无穷大的曲线下的面积

[1177] BSA表示牛血清白蛋白

[1178] C_0表示化合物的初始浓度

[1179] CAF表示癌症相关成纤维细胞

[1180] CL表示清除率

[1181] CM表示ChemMatrix™

[1182] CT表示计算机断层扫描

[1183] Cy5表示青色素-5(Cyanine-5)

[1184] DAD表示二极管阵列检测仪

[1185] DCM表示二氯甲烷

[1186] Dde表示N-(1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)乙基)

[1187] DEG表示二乙二醇二甲基丙烯酸

[1188] DIC表示N,N'-二异丙基碳二亚胺

[1189] DICOM表示医学中的数字成像和通讯

[1190] DIPEA表示二异丙基乙胺

[1191] DMF表示N,N-二甲基甲酰胺

[1192] DMSO表示二甲基亚砜

[1193] DOTA表示1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸

[1194] DOTA(tBu)$_3$-OH表示三叔丁基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸盐

[1195] DPP表示二肽基肽酶

[1196] EC表示电子捕获

[1197] EC_{50}表示半数最大兴奋浓度

[1198] ECACC表示European Collection of Authenticated Cell Cultures

[1199] EDC表示1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[1200] EMEM表示Eagle最小基本培养基

[1201] eq或eq.表示当量

[1202] ESI表示电喷射离子化

[1203] Et_2O表示二乙醚

[1204] EtOAc表示乙酸乙酯

[1205] FACS表示荧光活化的细胞分选

[1206] FAP表示成纤维细胞活化蛋白

[1207] Fb表示背景荧光强度

[1208] FBS表示胎牛血清

[1209] FGF21表示成纤维细胞生长因子21

[1210] FITC表示5(6)-异硫氰酸荧光素

[1211] Fmoc表示9-芴甲氧羰基

[1212] FRET表示荧光共振能量转移

[1213] Ft表示荧光强度

[1214] Gab表示γ-氨基丁酸

[1215] GABA表示γ-氨基丁酸

[1216] h表示小时

[1217] HATU表示O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基六氟磷酸脲

[1218] HBST表示SPR运行缓冲液

[1219] HEK-FAP表示表达人FAP的人胚肾293细胞

[1220] HEPES表示4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[1221] HFIP表示六氟-2-异丙醇

[1222] HOAc表示乙酸

[1223] HOAt表示1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[1224] HPLC表示高效液相色谱分析

[1225] HPLC/MS表示高效液相色谱/质谱分析

[1226] IC_{50}表示半数最大抑制浓度

[1227] ID/g表示每克注射剂量

[1228] IS表示同质异能跃迁

[1229] iTLC-SG表示快速薄层色谱-硅胶

[1230] K2EDTA表示乙二胺四乙酸二钾

[1231] K_D表示解离常数

[1232] kDa表示1000Dalton

[1233] K_i表示抑制常数

[1234] k_{off}表示解离速度

[1235] k_{on}表示结合速度

[1236] LC/TOF-MS表示液相色谱/飞行时间/质谱分析

[1237] LC-MS表示高效液相色谱结合质谱分析

[1238] LDH表示乳酸脱氢酶

[1239] Leu表示亮氨酸

[1240] LiOH表示氢氧化锂

[1241] M表示摩尔或mol/L

[1242] m/z表示质量除以电荷

[1243] max.表示最大

[1244] MeOH表示甲醇

[1245] MeV表示兆电子伏特

[1246] min表示分钟

[1247] MMP表示基质金属蛋白酶

[1248] MRM表示多反应监测

[1249] MTBE表示甲基叔丁基醚

[1250] Mtt表示甲基三苯甲基

[1251] MTV表示平均肿瘤体积

[1252] MW表示分子量

[1253] n.d.表示未测定

[1254] Na_2SO_4表示硫酸钠

[1255] NaCl表示氯化钠

[1256] $NaHCO_3$表示碳酸氢钠

[1257] NCA表示非房室分析

[1258] NHS表示N-羟基琥珀酰亚胺

[1259] NMP表示1-甲基-2-吡咯烷酮

[1260] NOS表示非特指

[1261] Oic表示L-八氢吲哚-2-羧酸

[1262] p.a.表示:出于分析目的(质量等级)

[1263] p.i.表示注射后

[1264] Pbf表示2,2,4,6,7-五甲基-2,3-苯并二氢呋喃-5-磺酰

[1265] PBS表示磷酸盐缓冲盐水

[1266] PDX表示患者来源的异种移植物

[1267] PET表示正电子发射断层摄影术

[1268] pIC50表示转换为摩尔时IC50值的负对数

[1269] POP表示脯氨酰寡肽酶

[1270] ppm表示百万分之几

[1271] PREP表示脯氨酰内肽酶

[1272] prep.表示制备型

[1273] PS表示聚苯乙烯

[1274] Q-TOF表示四极飞行时间

[1275] Ref表示参考

[1276] RFU表示相对荧光单位

[1277] RLB表示放射性配体结合测定

[1278] RMCE表示重组酶介导的盒式交换

[1279] RP表示反相

[1280] R_t表示保留时间

[1281] RT表示室温

[1282] RU表示共振单位

[1283] SAR表示结构活性关系

[1284] sat.表示饱和的

[1285] SCID表示严重联合免疫缺陷

[1286] SCK表示单循环动力学

[1287] Sec或s表示秒

[1288] SF表示自发裂变

[1289] SPECT表示单光子发射计算机断层显像术

[1290] SPPS表示固相肽合成

[1291] $t_{1/2}$表示终末半衰期

[1292] tBu表示叔丁基

[1293] TFA表示三氟乙酸盐或三氟乙酸

[1294] TG表示TentaGel

[1295] TGI表示肿瘤生长抑制

[1296] THF表示四氢呋喃

[1297] TIPS表示三异丙基硅烷

[1298] TLC表示薄层色谱分析

[1299] TME表示肿瘤微环境

[1300] t_R表示保留时间

[1301] UHPLC表示超高效液相色谱

[1302] UV表示紫外光

[1303] V_{SS}表示稳态分布容积

[1304] V_Z表示末期分布容积

[1305] 实施例1:材料和方法

[1306] 材料和方法以及一般方法通过以下实施例进一步说明。

[1307] 溶剂:

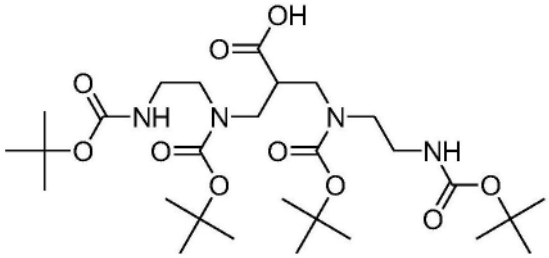
[1308] 溶剂按规定质量使用,无需进一步纯化。乙腈(Super Gradient,HPLC,VWR,用于分析目的;PrepSolv,Merck,用于制备目的);二氯甲烷(合成,Roth);乙酸乙酯(合成级,Roth);N,N-二甲基甲酰胺(肽合成级,Biosolve);1-甲基-2-吡咯烷酮(肽级,IRIS BioTech)1,4-二噁烷(特纯,Roth);甲醇(p.a.,Merck)。

[1309] 水:Milli-Q Plus,Millipore,去矿物质。

[1310] 化学品:

[1311] 化学品根据或类似于文献方法合成或购自:Sigma-Aldrich-Merck(Deisenhofen,Germany)、Bachem(Bubendorf,Switzerland)、VWR(Darmstadt,Germany)、Novabiochem(Merck Group,Darmstadt,Germany)、Acros Organics(distribution company Fisher Scientific GmbH,Schwerte,Germany)、Iris Biotech(Marktredwitz,Germany)、Amatek Chemical(Jiangsu,China)、Roth(Karlsruhe,Deutschland)、Molecular Devices(Chicago,USA)、Biochrom(Berlin、Germany)、Peptech(Cambridge,MA,USA)、Synthetech(Albany,OR,USA)、Pharmacore(High Point,NC,USA)、PCAS Biomatrix Inc(Saint-Jean-sur-Richelieu,Quebec,Canada)、Alfa Aesar(Karlsruhe,Germany)、Tianjin Nankai Hecheng S&T Co.、Ltd(Tianjin,China)、CheMatech(Dijon,France)和Anaspec(San Jose,CA,USA)或其他公司,以指定质量使用无需进一步纯化。

[1312] 根据文献方法合成Boc_4N4Ac-OH(Maecke et al.Chem.Eur.J.,2010,16,7,2115):

[1313] 

[1314] 细胞:

[1315] HT29(ECACC Cat.No.91072201)和WI-38(ECACC Cat.No.90020107)购自ECACC,表达人FAP(Q12884)的HEK293细胞由InSCREENeX GmbH(Braunschweig,Germany)通过使用重组酶介导的盒式交换(RMCE)产生。所述RMCE方法由Nehlsen等人(Nehlsen,et al.,BMC Biotechnol,2009,9:100)描述。

[1316] HPLC/MS分析:

[1317] HPLC/MS析通过注入5μl样品溶液进行,对所有色谱图使用2步梯度(12分钟内5-65%的B,然后0.5分钟内65-90%的A(在水中的0.1%TFA)和B(在ACN中0.1%TFA)。RP柱来自Agilent(Poroshell 120型,2.7μm,EC-C18,50×3.00mm,流速0.8ml,HPLC室温);质谱仪:Agilent 6230LC/TOF-MS,ESI电离。MassHunter Qualitative Analysis B.07.00SP2用作软件。UV检测在λ=230nm进行。保留时间(R_t)以十进制表示(例如1.9分钟=1分钟54秒)并且指的是UV光谱仪中的检测。为了评估观察到的化合物质量,使用"Find Compounds by Formula"功能。特别地,单独的"化合物的中性质量(以Daltons为单位)"值和相应的同位素分布模式用于确认化合物的身份。质谱仪的准确度约为±5ppm。

[1318] 制备型HPLC:

[1319] 使用反相柱(Kinetex 5μXB-C18 100 Å,150×30mm,来自Phenomenex,或RLRP-S 8μ,100 Å,150×25mm)作为固定相进行制备型HPLC分离。使用在水中0.1%TFA(A)和在ACN中0.1%TFA(B)作为流动相,以线性二元梯度混合。梯度描述如下:"30分钟内10%至40%的B",这意味着在30分钟内运行从10%的B(及相应90%的A)至40%的B(相应60%的A)的线性梯度。流速在30至50ml/min范围内。用于纯化本发明化合物的典型梯度以5-25%的B开始并在30分钟后以35-50%的B结束,在结束和开始时的B百分比之间的差异为至少10%。常用的梯度是"30分钟内15%至40%的B"。

[1320] 自动/半自动固相合成的一般程序:

[1321] 肽和聚酰胺的自动固相在Tetras肽合成仪(Advanced ChemTech)上以50μmol和100μmol的规模进行。在配备玻璃料(frits)的塑料注射器(材料PE,Roland Vetter Laborbedarf OHG,Ammerbuch,Germany)中进行手动步骤。除非另有说明,否则所述方案中的试剂量对应于100μmol规模。

[1322] 在聚苯乙烯(与1,4-二乙烯基苯(PS)或二(乙二醇)二甲基丙烯酸酯(DEG)交联)、ChemMatrix(CM)或TentaGel(TG)树脂上进行固相合成。树脂接头是三苯甲基、Wang和Rink amide。

[1323] 树脂加载:

[1324] 在三苯甲基接头的情况下,如下进行第一个构件的连接(树脂加载)。将树脂(聚苯乙烯(PS)三苯甲基氯,初始加载:1.8mmol/g)在DCM(5ml)中溶胀30分钟,随后用DCM洗涤(3ml,1分钟)。然后用相应构件(0.5mmol,5eq.)和DIPEA(350μl,3.5mmol,35eq.)在DCM(4ml)中的混合物处理树脂1小时。之后用甲醇(5ml,5分钟)和DMF(3ml,2×1分钟)洗涤树脂。

[1325] 在Wang接头的情况下,使用预加载的树脂(聚苯乙烯(PS)和TentaGel(TG))。

[1326] 在Rink amide接头的情况下,树脂(CM,DEG)的第一个残基的连接使用与链组装相同的程序进行,如下所述。

[1327] 烯丙氧羰基/烯丙基脱保护:

[1328] 在DMF中溶胀后,将树脂用DMF和DCM洗涤。通过使氮气流经过搅拌的溶剂而使DCM脱氧。使用无氧溶剂洗涤树脂三次。然后在树脂中加入2ml在无氧DCM中的2M巴比妥酸溶液和1ml在无氧DCM中的25μM四(三苯基膦)钯(0)溶液。将树脂搅动1小时,然后用DCM、MeOH、DMF、在DMF中的5%DIPEA、在DMF中的5%二硫代氨基甲酸酯、DMF和DCM洗涤(每个洗涤步骤

重复3次,每次3ml洗涤1分钟)。

[1329] Fmoc-去保护:

[1330] 在DMF中溶胀后,将树脂用DMF洗涤,然后用哌啶/DMF(1:4,3ml,2和20分钟)处理,随后用DMF洗涤(3ml,5×1分钟)。

[1331] Dde-去保护:

[1332] 在DMF中溶胀后,将树脂用DMF洗涤,然后用水合肼/DMF(2/98,3ml,2×10分钟)处理,随后用DMF洗涤(3ml,5×1分钟)。

[1333] Mtt-去保护:

[1334] 在DCM中溶胀后,将树脂用DCM洗涤,然后用HFIP/DCM处理(7/3,4-6ml,4小时),随后用DCM(3ml,3×1分钟)、DMF(3ml,3×1分钟)和DIPEA(在DMF中0.9M,3ml,1分钟)洗涤。

[1335] 试剂的溶液:

[1336] 构件(在DMF或NMP中0.3M),DIPEA(在DMF中0.9M),HATU(在DMF中0.4M),乙酸酐(在DMF中0.75M)。

[1337] 偶联:构件/氨基酸的偶联(链组装):

[1338] 除非另有说明,否则构件的偶联如下进行:在随后加入相应构件的溶液(1.7ml,5eq.)、DIPEA溶液(1.15ml,10eq.)和HATU溶液(1.25ml,5eq.)之后,将树脂振摇45分钟。如有必要,用DMF洗涤树脂(3ml,1分钟)并重复偶联步骤。

[1339] 末端乙酰化:

[1340] 在加入DIPEA溶液(1.75ml,16eq.)和乙酸酐溶液(1.75ml,13eq.)后,将树脂振摇10分钟。然后用DMF洗涤树脂(3ml,6×1分钟)。

[1341] 裂解方法A:从过酸不稳定树脂上裂解受保护的片段:

[1342] 在完成序列组装后,将树脂最后用DCM洗涤(3ml,4×1分钟),然后真空干燥。然后将树脂用HFIP/DCM(7/1,4ml,4小时)处理并将收集的溶液蒸发至干。剩余物用制备型HPLC纯化或不经进一步纯化而使用。

[1343] 裂解方法B:未保护片段的裂解(完全树脂裂解):

[1344] 在序列组装完成后,最后用DCM(3ml,4×1分钟)洗涤树脂,真空干燥过夜,用TFA、EDT、水和TIPS(94/2.5/2.5/1)处理2小时(除非另有说明)。然后将裂解液倒入冷却的MTBE和环己烷混合物中(1/1,与裂解液体积相比过量10倍),在4℃离心5分钟,收集沉淀并真空干燥。在纯化或进一步修饰之前,将剩余物从水/乙腈中冻干。

[1345] 裂解方法C:在溶液中肽的保护性基团的裂解

[1346] 将受保护/部分受保护的化合物在TFA、水和TIPS(95/2.5/2.5)中溶解2小时(除非另有说明)。然后将裂解溶液倒入冷却的MTBE和环己烷混合物中(1/1,与裂解溶液体积相比过量10倍),在4℃离心5分钟,收集沉淀并真空干燥。在纯化或进一步修饰之前,将剩余物从水/乙腈中冻干。

[1347] 更多相关Fmoc-固相-肽合成方法在"Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis" Editors W.Chan,P.White,Oxford University Press,USA,2000中详细描述。适当时,化合物的命名使用MestreNova第12版Mnova IUPAC Name插件(Mestrelab Research,S.L.)或AutoNom 2.2版(Beilstein Informationssysteme Copyright© 1988-1998,Beilstein Institut für Literatur der Organischen Chemie,许可给Beilstein Chemiedaten and

Software GmbH)适当命名。

[1348] 化合物的制备:

[1349] 以下实施例提供制备本发明化合物的具体实施方案。除非另有说明,否则所有起始材料和试剂均为标准商品级,无需进一步纯化即可使用,或可通过常规方法由这种材料轻而易举地制备。根据本公开内容,有机合成领域的技术人员会认识到可以改变所述起始材料和反应条件,包括用于产生本发明所涵盖的化合物的额外步骤。

[1350] 本发明化合物的一种通用合成路线包括:

[1351] 1.具有两个硫醇部分的线性肽前体的固相肽合成(SPPS)。

[1352] 2.该线性肽前体与以下衍生物的硫醇位点特异性环化:

[1353] a.双(溴甲基)苯衍生物,或

[1354] b.三(溴甲基)苯衍生物。

[1355] 3.在与三(溴甲基)苯衍生物环化的情况下,环化反应中形成的中间体与能够连接螯合剂的接头进一步反应。

[1356] 实施例2:合成Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH_2(3BP-3188)

[1357] 肽的序列(Ac-Met-Cys-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH_2)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”在Rink amide树脂上以50μmol规模组装。在进行“裂解方法B”的步骤后,将冻干的粗肽剩余物溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈的混合物中。向该混合物中加入在0.5ml乙腈中的14.5mg的α,α'-二溴-间二甲苯(55μmol,与初始树脂加载量相比为1.1eq)溶液。在环化反应完成后,加入50μl TFA并通过冻干除去溶剂。对剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生8.61mg纯的标题化合物(9.8%)。HPLC:R_t=5.87分钟。LC/TOF-MS:准确质量1753.716(计算值1753.705)。$C_{79}H_{107}N_{19}O_{21}S_3$(MW=1755.011)。

[1358] 实施例3:合成DOTA-Ttds-Leu-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2(3BP-3172)

[1359] 肽的序列(DOTA-Ttds-Leu-Cys-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH_2)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”在Rink amide树脂上以50μmol规模组装。在进行“裂解方法B”的步骤后,将冻干的粗肽剩余物溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈的混合物中。向该混合物中加入在0.5ml乙腈中的14.5mg的α,α'-二溴-间二甲苯(55μmol,与初始树脂加载量相比为1.1eq)溶液。在环化反应完成后,加入50μl TFA并通过冻干除去溶剂。对剩余物进行HPLC纯化(30分钟内20%至45%的B,Kinetex),产生35.46mg纯的主题化合物(29.8%)。HPLC:R_t=5.9分钟。LC/TOF-MS:准确质量2368.091(计算值2368.087)。$C_{107}H_{157}N_{25}O_{32}S_2$(MW=2369.676)。

[1360] 实施例4:合成Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH_2(3BP-3277)

[1361] 肽的序列(Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys-Asp-His-Ppa-arg-Ttds-Lys(Mtt)-NH_2)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”在Rink amide树脂上以50μmol规模组装。然后进行“自动/半自动固相合成的一般程序”中描述的“Mtt去保护”,以释放肽树脂C末端赖氨酸残基的ε-氨基官能团。将DOTA(tBu)$_3$-OH(143.3mg,250μmol,与初始树脂加载量相

比5eq)溶解于0.6ml在DMF中的0.4MHATU溶液和0.65ml在DMF中的0.9M DIPEA溶液中。将混合物放置1分钟进行预活化后,将其加入树脂中。1小时后,加入0.2ml在DMF中3.2M DIC溶液,并继续轻轻搅拌树脂1小时。将树脂彻底洗涤,并进行“裂解方法B”方案。将冻干的剩余物(线性支链肽Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys-Asp-His-Ppa-arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH_2)溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈的混合物中。向该混合物中加入在0.5ml乙腈中14.5mg的α,α'-二溴-间二甲苯溶液(55μmol,与初始树脂加载载量相比为1.1eq)。环化反应完成后,加入50μl TFA并通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至40%的B,Kinetex),产生17.18mg纯的标题化合物(14.5%)。HPLC:R_t=5.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量2367.150(计算值2367.139)。$C_{108}H_{162}N_{26}O_{30}S_2$(MW=2368.735)。

[1362] 实施例5:合成N4Ac-Glu(AGLU)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4246)

[1363] 肽的序列(N4Ac-Glu(OAll)-Ttds-Nle-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”在Fmoc-Cys(Trt)WANG Tentagel树脂上以50μmol规模组装。进行“烯丙氧羰基/烯丙基去保护”以去除烯丙酯保护基团。将3,4;5,6-二-O-亚异丙基-1-氨基-1-脱氧-D-葡萄糖醇(J.Org.Chem.,2002,75,3685)(52.2mg,200μmol,4eq.)、Oxyma(28.4mg,200μmol,4eq.)和DIC(31μL,200μmol,4eq.)溶解在DMF(1.5mL)中,将溶液加入树脂中,并将后者搅拌90分钟。洗涤树脂并再重复一次氨基葡萄糖醇构件的偶联。将树脂洗涤、干燥,最后用TFA、水、TIPS和1,3-二甲氧基苯(90/2.5/2.5/5,3mL)处理2小时,以实现从树脂上的脱离和去除侧链保护基团。从水/乙腈中沉淀和冻干后,将粗制线性肽溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈混合物中。向该混合物中加入14.5mgα,α'-二溴-间二甲苯在0.5ml乙腈中的溶液(55μmol,与初始树脂加载量相比为1.1eq)。在环化反应完成后,加入50μl TFA并通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至40%的B,Kinetex),产生8.97mg纯的标题化合物(10%)。HPLC:R_t=5.5分钟。LC/TOF-MS:准确质量1789.901(计算值1789.899)。$C_{81}H_{131}N_{17}O_{24}S_2$(MW=1791.142)。

[1364] 实施例6:合成戊基-SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3692)

[1365] 肽的序列(H-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-Asp-NH_2)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”以50μmol规模在Rink amide树脂上组装。通过用正戊基磺酰氯(42.7μmol,300μmol,6eq)和2,4,6-三甲基吡啶(29.7μl,225μmol,4.5eq)的溶液处理树脂结合肽,连接N-末端磺酰胺。搅拌过夜后,彻底洗涤树脂并进行“裂解方法B”。将冻干剩余物(线性肽戊基-SO2-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-Asp-NH_2)溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈的混合物中。向该混合物中加入在0.5ml乙腈中26.8mg的1,3,5-三(溴甲基)苯溶液(75μmol,与初始树脂负载量相比为1.5eq)。将溶液搅拌1小时后,加入43mg哌嗪(500μmol,与初始树脂加载量相比为10eq)。2小时后,加入50μl TFA并通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生9.15mg(7.4μmol)肽中间体戊基-SO2-[Cys(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(14.7%)。向后者在150μl DMSO的溶液中加入2.5μl DIPEA以将pH值调节至大约7.5-8。然后加入在100μl DMSO中8.4mg DOTA-NHS(11μmol,与肽中间体相比为1.5eq)。在LC/TOF-MS监测的反应过

程中,加入3次2.5μl DIPEA以将pH值重新调节为起始值。反应完成后,将溶液进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生7.09mg纯的标题化合物(8.7%总收率)。HPLC:R_t=6.0分钟。LC/TOF-MS:准确质量1628.706(计算值1628.704)。$C_{72}H_{108}N_{16}O_{21}S_3$(MW=1629.924)。

[1366] 实施例7:合成Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4089)

[1367] 实施例7a:通过两种不同方法合成Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4089)

[1368] 标题化合物的合成是通过最初在固相上合成线性肽前体,随后进行溶液相环化(在非水溶液中(方法A)或在水溶液中(方法B))或者通过在固相上进行所有步骤。后一种方法(实施例7b)作为进一步衍生化的起点。

[1369] 对于第一种方法(实施例7a),如"自动/半自动固相合成的一般程序"中所述,将Fmoc-Cys(Trt)-OH以50μmol规模加载到三苯甲基树脂上。根据"自动/半自动固相合成的一般程序"将肽的序列(Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH)组装在这个树脂上。在进行"裂解方法B"步骤之后,将粗制肽通过两种替代方法在溶液中冻干和环化。

[1370] 环化方法A:

[1371] 将粗制肽(基于50μmol树脂加载量)溶解在10ml的1:1乙醇和乙腈混合物中。首先向该混合物中加入35μl DIPEA,然后加入23.7mg 1,3,5-三(溴甲基)苯(66.6μmol,与初始树脂加载加载量相比为1.3eq)。将溶液搅拌1小时,然后加入42.8mg巯基乙胺(555μmol,与初始树脂加载量相比为11eq)。1小时后,真空除去溶剂,加入25ml的1:1乙腈和水的混合物(加入含有50μl TFA)。通过冷冻干燥除去溶剂。对剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生17.8mg(16.4μmol)的中间体Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(32.8%)。

[1372] 环化方法B:

[1373] 将粗制肽(基于50μmol树脂负载)溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈混合物中。向该混合物中加入在0.5ml乙腈中26.8mg的1,3,5-三(溴甲基)苯溶液(75μmol,与初始树脂加载量相比为1.5eq)。将溶液搅拌1小时,然后加入38.6mg的巯基乙胺(500μmol,与初始树脂加载量相比为10eq)。2小时后,加入50μl TFA并通过冻干除去溶剂。对剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生19.47mg(18μmol)Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(35.9%)。

[1374] 这两种基于溶液的环化方法性能相似,获得类似的产量和相似纯度。

[1375] 实施例7b:合成Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel(结合在肽树脂上的3BP-4089)

[1376] 对于结合树脂的标题化合物的合成,使用Fmoc-Cys(Trt)-WANG Tentagel树脂作为起始材料。在后者上,根据"自动化/半自动化固相合成的一般程序"将肽的序列(Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys-OH)以1mmol规模组装。完成序列组装后,用DCM洗涤树脂(3×1分钟)。然后从用TFA、TIPS和DCM(5/5/90,5×5分钟)的溶液处理的树脂中选择性地去除三苯甲基保护基。将树脂用DCM、DMF、在DMF中0.9M DIPEA、DMF、DCM溶液洗涤(3/3/2/3/3)并在真空中干燥。以200μmol的部分进行以下环化。为此,将树脂在DMF中溶

胀,然后用在2mL DMF中的1,3,5-三(溴甲基)苯(86mg,240μmol,1.2eq)、DIPEA(235μL,1mmol,5eq)溶液在50℃处理90分钟。除去溶液,用DMF洗涤树脂,然后将巯基乙胺溶液(154.3mg,2mmol,10eq)加入树脂中。将树脂在50℃再搅拌90分钟。用DMF和DCM(3/3)洗涤树脂后,将肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel)干燥并保存以进行进一步衍生化。通过这个程序,谷氨酰胺中的三苯甲基可能会部分或完全去保护。在任何情况下,这都不会干扰AET游离氨基的任选衍生化。

[1377] 实施例8:合成Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3554)

[1378] 将Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(19.5mg,18μmol,3BP-4089,实施例7a中描述)溶解于300μl DMSO中,加入5μl DIPEA以将pH值调节至大约7.5-8。然后加入在200μlDMSO中的20.5mg DOTA-NHS(27μmol,与肽中间体相比为1.5eq)。在LC/TOF-MS监测的反应过程中,加入3次5μl DIPEA以将pH值重新调整到起始值。反应完成后,将溶液进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生20.44mg纯的标题化合物(77.4%收率)。HPLC:R_t=5.9分钟。LC/TOF-MS:准确质量1469.640(计算值1469.639)。$C_{67}H_{99}N_{13}O_{18}S_3$(MW=1470.780)。

[1379] 实施例9:合成Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4162)

[1380] 将(R)-NODA-GA(tBu)$_3$-OH(50mg,92μmol,1eq)、HATU(35mg,92μmol,1eq)和DIPEA(32μL,184μmol,2eq)溶解于0.4mL DMF中。将混合物搅拌2分钟以确保螯合剂构件的预活化。然后将该混合物加入在2mL DMF中的Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH溶液(100mg,92μmol,3BP-4089,在实施例7a中描述)中,加入20μL DIPEA以将肽溶液的pH值调节至约7.5-8。90分钟后,真空除去所有挥发物,将剩余物进行冻干。在进行“裂解方法C”的步骤后,将粗制肽冻干,然后进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生48.54mg纯的标题化合物(33.7%收率)。HPLC:R_t=6.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量1440.613(计算值1440.613)。$C_{66}H_{96}N_{12}O_{18}S_3$(MW=1441.739)。

[1381] 实施例10:合成Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4214)

[1382] 将DTPA(tBu)$_4$-OH(二亚乙基三胺-N,N,N”,N”-四-乙酸叔丁酯-N’-乙酸)(28.5mg,46μmol,1eq)、HATU(17.5mg,46μmol,1eq)和DIPEA(16μL,92μmol,2eq)溶解于100μL DMF中。将混合物搅拌2分钟以确保螯合剂构件的预活化。然后将该混合物加入在600μL DMF中的Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH溶液(50mg,46μmol,3BP-4089,在实施例7a中描述)中,加入10μL DIPEA以将肽溶液的pH值调节至约7.5-8。180分钟后,真空除去所有挥发物,将剩余物进行冻干。在进行“裂解方法C”的步骤后,将粗制肽冻干,然后进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,Kinetex),产生15.4mg纯的标题化合物(22.9%收率)。HPLC:R_t=6.5分钟。LC/TOF-MS:准确质量1458.587(计算值1458.587)。$C_{65}H_{94}N_{12}O_{20}S_3$(MW=1459.711)。

[1383] 实施例11:合成Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4088)

[1384] 如“自动/半自动固相合成的一般程序”所述,将Fmoc-O2Oc-OH以100μmol规模加载

到三苯甲基树脂上。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”,将序列Boc_4N4Ac-OH偶联在这个树脂上。在进行“裂解方法A”的步骤后,将粗制的经保护的缀合物冻干(粗产量154mg),无需纯化即可用于下一步。将Boc_4N4Ac-O2Oc-OH(75mg,100μmol,1.2eq)、HATU(38mg,100μmol,1.2eq)和DIPEA(68μL,400μmol,4eq)溶解于500μL DMF中。将混合物搅拌2分钟以确保螯合剂-接头构件的预活化。然后将该混合物加入在2mL DMF中的Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH溶液(90mg,83μmol,3BP-4089,在实施例7a中描述)中,加入20μL DIPEA以将肽溶液的pH值调节至约7.5-8。60分钟后,真空除去所有挥发物,将剩余物进行冻干。在进行“裂解方法C”的步骤后,粗制粗肽冻干,然后进行HPLC纯化(30分钟内20%至45%的B,Kinetex),产生67.4mg纯的标题化合物(55%收率)。HPLC:R_t=6.0分钟。LC/TOF-MS:准确质量1414.681(计算值1414.681)。$C_{65}H_{102}N_{14}O_{15}S_3$(MW=1415.791)。

[1385] 实施例12:合成Hex-[Cys-(tMeBn(ReON4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4147)

[1386] 向在乙醇(3mL)中的Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(25mg,17.7μmol,1eq)和三氯羰基(三苯基膦)-铼(V)(14.7mg,17.7μmol,1eq)溶液中加入10μL DIPEA。将混合物在50℃搅拌过夜。在将反应溶剂体积减少至大约0.5mL之后,加入等量的水,对所得溶液进行HPLC纯化(30分钟内15%至45%的B,洗脱液不含TFA改性剂,Kinetex),产生6.1mg纯的标题化合物(21%收率)。HPLC:R_t=6.0分钟。LC/TOF-MS:准确质量1612.606(计算值1612.608)。$C_{65}H_{98}N_{14}O_{16}ReS_3$(MW=1613.968)。

[1387] 实施例13:合成Hex-[Cys-(tMeBn(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4170)

[1388] 如“自动/半自动固相合成的一般程序”所述,将Fmoc-Ttds-OH以100μmol规模加载到三苯甲基树脂上。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”,将序列(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-OH组装在这个树脂上。进行“裂解方法B”的步骤后,将剩余物冻干并进行HPLC纯化,产生116.8mg(80%)纯化的中间产物。将Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-OH(86mg,59μmol,1eq)、HATU(22.4mg,59μmol,1eq)和DIPEA(20.5μL,120μmol,2eq)溶解于1mL DMF中。将混合物搅拌2分钟以确保生物素-接头缀合物构件的预活化。然后将该混合物加入在2mL DMF中的Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH溶液(64mg,59μmol,3BP-4089,在实施例7a中描述)中,加入20μL DIPEA以将肽溶液的pH值调节至约7.5-8。120分钟后,真空除去所有挥发物,将剩余物进行冻干。对所述剩余物进行HPLC纯化(30分钟内20%至45%的B,Kinetex),产生27.46mg纯的标题化合物(18%收率)。HPLC:R_t=7.3分钟。LC/TOF-MS:准确质量2518.274(计算值2518.273)。$C_{117}H_{191}N_{19}O_{33}S_4$(MW=2520.145)。

[1389] 实施例14:合成Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4224)

[1390] 将Boc-O2Oc-OH(二环已基胺盐)(20.5mg,46μmol,1eq)、Oxyma(9.8mg,69μmol,1.5eq)和DIC(10.7μL,69μmol)溶解于DMF中,搅拌5分钟以确保接头构件的预活化。然后将该混合物加入在2mL DMF中的Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH溶液(50mg,46μmol,3BP-4089,在实施例7a中描述)中,加入20μL DIPEA以将肽溶液的pH值调节至约7.5-8。4小时后,将另一部分Boc-O2Oc-OH(与上述等量)预活化并加入肽反应溶液中。将混合物搅拌过夜。然后真空除去所有挥发物,将剩余物从水/乙腈中冻干。将冷冻干燥

的粗产物进行“裂解方法C”以去除Boc保护基团,随后通过制备型HPLC(30分钟内15％至45％的B,Kinetex)纯化,产生16.25mg纯的中间体肽Hex-[Cys(tMeBn(H-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(29％收率)。对于下一步,将DTPA(tBu)$_4$-OH(二亚乙基三胺-N,N,N”,N”-四乙酸叔丁酯-N'-乙酸)(8.2mg,13.2μmol,1eq)、HATU(5mg,13.2μmol,1eq)和DIPEA(4.6μL,26.4μmol,2eq)溶解在100μL DMF中。搅拌2分钟以确保螯合剂构件的预活化后,将该混合物加入16.25mg中间体肽(13.2μmol)溶液中,其pH值已通过加入5μL DIPEA调节至约7.5-8。180分钟后,真空除去所有挥发物,将剩余物进行HPLC纯化(30分钟内35％至75％的B,Kinetex),产生12.76mg(7μmol)纯的保护的中间体肽Hex-[Cys(tMeBn(DTPA(tBu)$_4$-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(53％收率)。将后者进行“裂解方法C”,真空除去所有挥发物,将剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15％至45％的B,Kinetex),产生5.9mg(3.7μmol)纯的标题化合物(53％收率,总收率:8％)。HPLC:R_t＝6.6分钟。LC/TOF-MS:准确质量1603.661(计算值1603.661)。$C_{71}H_{105}N_{13}O_{23}S_3$(MW＝1604.868)。

[1391] 实施例15:合成Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4342)

[1392] 将Boc-HYNIC-OH(9.2mg,36μmol,1.3eq)、HATU(13.7mg,36μmol,1.3eq)和DIPEA(12.2μL,72μmol,2.6eq)溶解于250μL DMF中。将混合物搅拌2分钟以确保螯合剂-接头构件的预活化。然后将该混合物加入在400μL DMF中的Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH溶液(30mg,27.8μmol,1eq,3BP-4089,实施例7a中描述)中,加入10μL DIPEA以将肽溶液的pH值调节至约7.5-8。60分钟后,真空中除去所有挥发物,将剩余物重新溶解在DMSO中,将这个溶液进行HPLC纯化(30分钟内25％至55％的B,Kinetex),产生17.8mg(13.5μmol,48.5％)的中间体保护的肽。Boc保护基团的去除是通过用HCl(37％,40μL)处理肽而实现的。将所得混合物用乙酸钠缓冲液(pH 4.5,1.8mL)和乙腈(0.2mL)溶解,并将溶液进行HPLC纯化(在30分钟内20％至50％的B(0.02％甲酸代替0.1％TFA),Kinetex),产生1.15mg(0.9μmol)纯的标题化合物(7％收率,总收率:3.4％)。HPLC:R_t＝6.9分钟。LC/TOF-MS:准确质量1218.505(计算值1218.502)。$C_{57}H_{78}N_{12}O_{12}S_3$(MW＝1219.503)。

[1393] 实施例16:合成Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4310)

[1394] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以100μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”,偶联NOTA(tBu)$_2$-OH(2-(4,7-双(2-(叔-丁氧基)-2-乙氧基)-1,4,7-三氮杂壬基-1-基)乙酸)偶联。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(30分钟内20％至45％的B,Kinetex),产生5.6mg(4.1μmol)纯的标题化合物(4％)。HPLC:R_t＝6.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量1368.592(计算值1368.592)。$C_{63}H_{92}N_{12}O_{16}S_3$(MW＝1369.676)。

[1395] 实施例17:合成Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4309)

[1396] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以100μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”,偶联DTPA2(tBu)$_4$-OH(3,6,9-三(2-(叔-丁氧

基)-2-氧代乙基)-13,13-二甲基-11-氧代-12-氧杂-3,6,9-三氮杂十四烷-1-酸)。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(30分钟内20％至45％的B,Kinetex),产生5.8mg(3.9μmol)纯的标题化合物(3.9％)。HPLC:R_t=6.5分钟。LC/TOF-MS:准确质量1458.587(计算值1458.587)。$C_{65}H_{94}N_{12}O_{20}S_3$(MW=459.711)。

[1397] 实施例18:合成Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4251)

[1398] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以50μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”连续偶联Fmoc-O2Oc-OH和(R)-NODA-GA(tBu)$_3$-OH。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(30分钟内15％至45％的B,Kinetex),产生4.31mg(2.7μmol)纯的标题化合物(5.4％)。HPLC:R_t=6.7分钟。LC/TOF-MS:准确质量1585.687(计算值1585.687)。$C_{72}H_{107}N_{13}O_{21}S_3$(MW=1586.896)。

[1399] 实施例19:合成Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4344)

[1400] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以50μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”连续偶联Fmoc-Ttds-OH和NOTA(tBu)$_2$-OH(2-(4,7-双(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7-三氮杂壬基-1-基)乙酸)。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(在30分钟内20％至45％的B,Kinetex)纯化,产生10.1mg(6.0μmol)纯的标题化合物(6％)。HPLC:R_t=6.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量数1670.776(计算值1670.776)。$C_{77}H_{118}N_{14}O_{21}S_3$(MW=1672.043)。

[1401] 实施例20:合成Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4352)

[1402] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以100μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”偶联Fmoc-Ttds-OH和DTPA2(tBu)$_4$-OH(3,6,9-三(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-13,13-二甲基-11-氧代-12-氧杂-3,6,9-三氮杂十四烷-1-酸)。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(在30分钟内20％至45％的B,Kinetex),产生6.87mg(3.9μmol)纯的标题化合物(3.9％)。HPLC:R_t=6.7分钟。LC/TOF-MS:准确质量1760.771(计算值1760.771)。$C_{79}H_{120}N_{14}O_{25}S_3$(MW=1762.078)。

[1403] 实施例21:合成Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4301)

[1404] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以100μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”,偶联3次Fmoc-Ser(tBu)-OH,然后偶联三苯甲基巯基乙酸。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(在30分钟内20％至45％的B,Kinetex),产生5.25mg(3.7μmol)纯的标题化合物(3.7％)。HPLC:R_t=6.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量1418.553(计算值1418.538)。$C_{62}H_{90}N_{12}O_{18}S_4$(MW=

1419.714)。

[1405] 实施例22:合成Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4302)

[1406] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以100μmol规模使用。根据“自动/半自动固相合成的一般程序”,偶联Fmoc-Ttds-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH,以及偶联2次Fmoc-Asp(OtBu)-OH。干燥后,将树脂进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(30分钟内20%至45%的B,Kinetex),产生5.52mg(3.2μmol)纯的标题化合物(3.2%)。HPLC:R_t=6.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量1718.705(计算值1718.706)。$C_{76}H_{114}N_{14}O_{23}S_4$(MW=1720.066)。

[1407] 实施例23:合成Hex-[Cys-(tMeBn(DTPABzl-Glutar-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4366)

[1408] 合成标题化合物的起点是来自实施例7b的3BP-4089肽树脂(Hex-[Cys(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys]-O-WANG-Tentagel),以100μmol规模使用。将戊二酸酐(57mg,0.5mmol,5eq.)和DIPEA(165μL,1mmol,10eq.)溶解在DMF(3mL)中,将溶液加入树脂中,然后搅拌1小时。将p-NH2-Bn-DTPA(OtBu)5(S-2-(4-氨基苄基)-二亚乙基三胺五乙酸叔丁酯,155mg,200μmol,2eq.)、Oxyma(27.2mg,200μmol,2eq.)、DIPEA(70μL,400μmol,4eq.)和DIC(31μL,200μmol,2eq.)溶解于DMF(1.7mL)中,将溶液加入树脂中并在50℃搅拌90分钟。重复加入DIC,在50℃再搅拌90分钟。此后加入另一部分DIC,将树脂在室温下搅拌过夜。接下来重复3次加入DIC及在50℃搅拌。然后洗涤树脂并进行“裂解方法B”。将粗制肽冻干,随后通过制备型HPLC纯化(在30分钟内20%至40%的B,Kinetex),产生10.53mg(6.3μmol)纯的标题化合物(6.3%)。HPLC:R_t=7.0分钟。LC/TOF-MS:准确质量1677.688(计算值1677.676)。$C_{77}H_{107}N_{13}O_{23}S_3$(MW=1678.948)。

[1409] 实施例24:合成Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET](3BP-3654)

[1410] 这个合成按照实施例7a中描述的合成3BP-3554的程序进行,不同之处在于使用可商购的预加载的氨基乙硫醇三苯甲基树脂以组装线性肽前体Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET。在进行实施例7的所有步骤后,HPLC纯化(在30分钟内15%至45%的B,Kinetex)最终产生21.25mg纯的标题化合物(29.8%总收率)。HPLC:R_t=6.2分钟。LC/TOF-MS:准确质量1425.661(计算值1425.649)。$C_{66}H_{99}N_{13}O_{16}S_3$(MW=1426.771)。

[1411] 实施例25:合成Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cysol](3BP-3762)

[1412] 这个合成按照实施例7a中描述的合成3BP-3554的程序进行,不同之处在于将Fmoc-半胱氨醇(Trt)-OH加载到三苯甲基树脂上。与“自动/半自动固相合成的一般程序”中的描述不同,如下进行合成程序:将50μmol三苯甲基树脂在THF中溶胀,然后用无水THF洗涤(3次)。然后用在无水THF(1ml)中Fmoc半胱氨醇(Trt)-OH(57mg,100μmol,2eq)和吡啶(16.1μl,200μmol,4eq)的溶液在60℃下处理树脂20小时。彻底洗涤树脂后(THF、MeOH、DCM、DMF,3ml,3×1分钟),如“自动/半自动固相合成的一般程序”所述组装线性肽前体Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cysol。在进行实施例7的所有步骤后,HPLC纯化(在30分钟内15%至45%

的B,Kinetex)最终得到7.8mg纯的标题化合物(10.7％总收率)。HPLC:R_t＝5.9分钟。LC/TOF-MS:准确质量1455.666(计算值1455.660)。$C_{67}H_{101}N_{13}O_{17}S_3$(MW＝1456.797)。

[1413] 实施例26:合成Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3407)

[1414] a)通过两种不同环化方法合成中间体Hex-[Cys(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2

[1415] 肽的序列(Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-Asp-NH_2)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”以50μmol规模在Rink amide树脂上组装。在进行“裂解方法B”的步骤后,将粗制肽通过两种替代方法进行冻干和环化。

[1416] 环化方法A:

[1417] 将粗制肽(基于50μmol树脂加载量)溶解在10ml的1:1乙醇和乙腈混合物中。首先向该混合物中加入30μl DIPEA,然后加入26.8mg的1,3,5-三(溴甲基)苯(75μmol,与初始树脂加载量相比为1.5eq)。将溶液搅拌45分钟后,加入在200μl的1:1乙醇/乙腈混合物中43mg哌嗪溶液(500μmol,与初始树脂加载量相比为10eq)。1小时后真空除去溶剂,加入25ml的1:1的乙腈和水混合物(含50μl TFA),通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(在30分钟内15％至40％的B,Kinetex),产生15.3mg(12.7μmol)的肽中间体Hex-Cys(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(25.3％)。

[1418] 环化方法B:

[1419] 将粗制肽(基于50μmol树脂加载量)溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH＝8.5)和乙腈混合物中。向该混合物中加入26.8mg的1,3,5-三(溴甲基)苯(75μmol,与初始树脂加载量相比为1.5eq)。将溶液搅拌1小时,加入43mg哌嗪(500μmol,与初始树脂加载量相比为10eq)。6小时后,加入100μl TFA,通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(在30分钟内15％至40％的B,Kinetex),产生17.2mg(14.2μmol)的肽中间体Hex-Cys(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(28.4％)。

[1420] 这两种环化方法的执行程序相似,获得类似产量和相似纯度。

[1421] b)合成Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3407)的最终步骤:DOTA偶联和纯化

[1422] 向在200μl DMSO中的中间体(通过环化方法B获得)溶液加入2.5μl DIPEA,以将pH值调节至大约7.5-8。然后加入在100μl DMSO中的16.3mg的DOTA-NHS(21.4μmol,与肽中间体相比为1.5eq)。在LC/TOF-MS监测的反应过程中,加入5次2.5μl DIPEA以将pH值重新调整到起始值。反应完成后,将溶液进行HPLC纯化(在30分钟内15％至40％的B,Kinetex),产生19.1mg(12.0μmol)纯的标题化合物(85％)。HPLC:R_t＝5.70分钟。LC/TOF-MS:准确质量1592.737(计算值1592.737)。$C_{73}H_{108}N_{16}O_{20}S_2$(MW＝1593.866)。

[1423] 实施例27:合成Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3476)

[1424] 肽的序列(Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-Asp-NH_2)根据“自动/半自动固相合成的一般程序”以50μmol规模在Rink amide树脂上组装。在进行“裂解方法B”的步骤后,将粗制肽通过两种替代方法进行冻干和环化。

[1425] 环化方法A:

[1426] 将粗制肽(基于50μmol树脂加载量)溶解在10ml的1:1的乙醇和乙腈混合物中。首先向该混合物中加入25μl DIPEA,然后加入在60μl的1:1的乙腈/乙醇中的15.9mg的1,3,5-三(溴甲基)苯(60μmol,与初始树脂加载量相比为1.2eq)溶液。将溶液搅拌90分钟,然后加入77mg二硫苏糖醇(500μmol,与初始树脂加载量相比为10eq)。搅拌过夜后,真空除去溶剂,加入30ml的1:1的乙腈和水混合物(含50μl TFA)。通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(30分钟内15%至40%的B,Kinetex),产生16.0mg(14.4μmol)纯的标题化合物(28.8%)。HPLC:R_t=7.36分钟。LC/TOF-MS:准确质量1108.476(计算值1108.472)。$C_{52}H_{72}N_{10}O_{13}S_2$(MW=1109.320)。

[1427] 环化方法B:

[1428] 将冻干的粗制肽(基于50μmol树脂加载量)溶解在60ml的1:1的碳酸氢铵溶液(50mM,pH=8.5)和乙腈混合物中。向该混合物中加入在0.5ml乙腈中的15.8mg的α,α'-二溴-间二甲苯(60μmol,与初始树脂加载量相比为1.2eq)溶液。环化反应完成后,加入50μl TFA,通过冻干除去溶剂。将剩余物进行HPLC纯化(在30分钟内25%至45%的B,Kinetex),产生16.9mg(15.2μmol)纯的标题化合物(30.4%)。HPLC:Rt=7.24分钟。LC/TOF-MS:准确质量1108.476(计算值1108.472)。$C_{52}H_{72}N_{10}O_{13}S_2$(MW=1109.320)。

[1429] 两种环化方法(A和B)在收率和纯度方面效果相似,因此都适用。

[1430] 实施例28:本发明化合物的DOTA-过渡金属络合物的制备

[1431] A.从包含未络合DOTA的相应肽制备包含DOTA-过渡金属络合物的肽的一般程序

[1432] 将在以下溶液中包含未络合的DOTA的0.1mM肽溶液用在水中的0.1mM相应金属盐溶液稀释:

[1433] •0.4M乙酸钠,pH=5(缓冲液A)(在Cu(II)、Zn(II)、In(III)、Lu(III)或Ga(III)络合物的情况下)或

[1434] •0.1M乙酸铵,pH=8(缓冲液B)(在Eu(III)络合物的情况下)

[1435] 由此将肽与金属的摩尔比调节至1:3。以如下条件搅拌溶液:

[1436] •在50℃搅拌20分钟(本文也称为条件A)(在In(III)、Lu(III)、Ga(III)、Zn(II)或Cu(II)络合物的情况下),或

[1437] •在室温下过夜(本文也称为条件B)(在Eu(III)络合物的情况下)。

[1438] 然后将该溶液进行:

[1439] HPLC纯化(本文也称为纯化方法A),或

[1440] 固相萃取(本文也称为纯化方法B)。

[1441] 在固相萃取的情况下,将250mg Varian Bondesil-ENV置于15ml聚苯乙烯注射器中,用甲醇(1×5ml)和水(2×5ml)预洗。然后将反应溶液加到柱中上。此后用水进行洗脱(2×5ml,以去除多余的盐)),在水中的5ml的50%ACN作为第一级分,接下来的每个级分均用在含有0.1%TFA的水中的5ml的50%ACN洗脱。

[1442] 在任一情况下(HPLC纯化或固相萃取),将含有纯产物的级分合并并冷冻干燥。

[1443] B.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3590)的铟络合物

[1444] 从溶解在缓冲液A中的25mg肽3BP-3407(15.7μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$InCl_3\times 4H_2O$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法A"(在30分钟内15%至40%的

B,RLRP-S),产生18.24mg纯的标题化合物(68.1%收率)。HPLC:R_t=5.6分钟。LC/TOF-MS:准确质量1702.622(计算值1702.617)。$C_{73}H_{105}InN_{16}O_{20}S_2$(MW=1705.663)。

[1445] C.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3592)的镓络合物

[1446] 从溶解在缓冲液A中的25mg肽3BP-3407(15.7μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$Ga(NO_3)_3\times H_2O$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法A"(在30分钟内15%至40%的B,RLRP-S),产生16.78mg纯的标题化合物(69.3%收率)。HPLC:R_t=5.7分钟。LC/TOF-MS:准确质量1658.664(计算值1658.639)。$C_{73}H_{105}GaN_{16}O_{20}S_2$(MW=1660.568)。

[1447] D.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3591)的镥络合物

[1448] 从溶解在缓冲液A中的25mg肽3BP-3407(15.7μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$LuCl_3$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法A"(在30分钟内15%至40%的B,RLRP-S),产生16.66mg纯的标题化合物(收率60.1%)。HPLC:R_t=5.6分钟。LC/TOF-MS:准确质量1764.654(计算值1764.654)。$C_{73}H_{105}LuN_{16}O_{20}S_2$(MW=1765.812)。

[1449] E.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH_2(3BP-3661)的铕络合物

[1450] 从溶解在缓冲液B中的9.5mg肽3BP-3407(6μmol)开始制备络合物,将其用条件B处理的$EuCl_3\times 6H_2O$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生8.24mg纯的标题化合物(收率79.3%)。HPLC:R_t=5.7分钟。LC/TOF-MS:准确质量1740.636(计算值1740.633)。$C_{73}H_{105}EuN_{16}O_{20}S_2$(MW=1742.809)。

[1451] F.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3623)的铟络合物

[1452] 从溶解在缓冲液A中的6mg肽3BP-3554(4.1μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$InCl_3\times 4H_2O$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生5.26mg纯的标题化合物(81%收率)。HPLC:R_t=5.8分钟。LC/TOF-MS:准确质量1579.524(计算值1579.520)。$C_{67}H_{96}InN_{13}O_{18}S_3$(MW=1582.574)。

[1453] G.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3624)的镥络合物

[1454] 从溶解在缓冲液A中的6mg肽3BP-3554(4.1μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$LuCl_3$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生5.5mg纯的标题化合物(82%收率)。HPLC:R_t=5.9分钟。LC/TOF-MS:准确质量1641.560(计算值1641.557)。$C_{67}H_{96}LuN_{13}O_{18}S_3$(MW=1642.723)。

[1455] H.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3949)的镓络合物

[1456] 从溶解在缓冲液A中的7.9mg肽3BP-3554(5.4μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$Ga(NO_3)_3\times H_2O$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生4.2mg纯的标题化合物(51%收率)。HPLC:R_t=6.6分钟。LC/TOF-MS:准确质量1535.543(计算值1535.541)。$C_{67}H_{96}GaN_{13}O_{18}S_3$(MW=1537.479)。

[1457] I.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-3662)的铕

络合物

[1458] 从溶解在缓冲液B中的3.4mg肽3BP-3554(2.3μmol)开始制备络合物,将其用条件B处理的$EuCl_3 \times 6H_2O$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生3.1mg纯的标题化合物(收率83%)。HPLC:R_t=5.9分钟。LC/TOF-MS:准确质量1617.541(计算值1617.536)。$C_{67}H_{96}EuN_{13}O_{18}S_3$(MW=1619.721)。

[1459] J.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4293)的铜(II)络合物

[1460] 从溶解在缓冲液A中的18mg肽3BP-3554(12.2μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$Cu(OAc)_2$的溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生16.5mg纯的标题化合物(88%收率)。HPLC:R_t=6.5分钟。LC/TOF-MS:准确质量1530.553(计算值1530.553)。$C_{67}H_{97}CuN_{13}O_{18}S_3$(MW=1532.310)。

[1461] K.Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4343)的锌络合物

[1462] 从溶解在缓冲液A中的20mg肽3BP-3554(13.6μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$ZnCl_2$溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生16.1mg纯的标题化合物(收率77%)。HPLC:R_t=6.4分钟。LC/TOF-MS:准确质量1531.553(计算值1531.553)。$C_{67}H_{97}N_{13}O_{18}S_3Zn$(MW=1534.160)。

[1463] L.Hex-[Cys(tMeBn(NODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH(3BP-4184)的镓络合物

[1464] 从溶解在缓冲液A中的7.4mg肽3BP-4162(5.1μmol)开始制备络合物,将其用条件A处理的$Ga(NO_3)_3 \times H_2O$的溶液稀释。在纯化步骤中,使用"纯化方法B",产生6.3mg纯的标题化合物(80%收率)。HPLC:R_t=6.5分钟。LC/TOF-MS:准确质量1506.515(计算值1506.515)。$C_{66}H_{93}GaN_{12}O_{18}S_3$(MW=1508.438)。

[1465] 实施例29:血浆稳定性测定

[1466] 为了测定所选的本发明化合物在人和小鼠血浆中的稳定性,进行血浆稳定性测定。这种血浆稳定性测定测量本发明化合物在血浆中的降解。降解是化合物作为除前药外的化合物的一个重要特征,前药在血浆中迅速降解,一般在体内表现出较差的功效。结果表明,这些化合物在人和小鼠血浆中高度稳定。所述稳定性对于本发明的这些化合物的诊断、治疗和治疗诊断应用是足够的。

[1467] 血浆稳定性样品是通过用在DMSO中1μl的0.5mM化合物储备溶液对50μl血浆等分试样(全部为K2EDTA)掺加示踪剂(spiking)而制备。涡旋后,将样品在恒温混匀仪(Thermomixer)中在37℃温育0、4和24小时。温育后,将样品在冰上储存直至进一步处理。所有样品均一式两份制备。

[1468] 将合适的内标加入每个样品中(在DMSO中1μl的0.5mM储备溶液)。根据表8中所示的化合物条件,使用两种不同的方法进行蛋白质沉淀。

[1469] A)加入250μl含有1%三氟乙酸的乙腈。在室温温育30分钟后,通过离心分离沉淀物,将150μl上清液用150μl的1%甲酸水溶液稀释。

[1470] B)加入150μl含有78%的0.1M硫酸锌和22%乙腈的硫酸锌沉淀剂。在室温温育30分钟后,通过离心分离沉淀物。如果化合物含有游离DOTA部分,则向100μl上清液中加入10μ

l的1％甲酸,然后在60℃进一步温育10分钟以完成锌螯合物的形成。

[1471] 在与Agilent 6530Q-TOF质谱仪联用的Agilent 1290UHPLC系统上测定清洁样品溶液中的待分析物。在Phenomenex BioZen XB-C18 HPLC柱(50×2mm,1.7μm粒径)上梯度洗脱进行色谱分离,使用作为洗脱液A的在水中的0.1％甲酸和作为洗脱液B的乙腈的混合物(在7分钟内2％的B至41％,800μl/分钟,40℃)。在正离子ESI模式中通过以2/秒的采样率扫描从m/z 50至3000质量范围进行质谱检测。

[1472] 从质谱原始数据中,针对化合物和内标二者提取双电荷或三电荷单一同位素信号的离子流。

[1473] 使用集成的分析物信号通过外部基质校准和内部标准进行定量。

[1474] 此外,回收率是通过在用一定量的化合物处理后仅包含内标的纯血浆样品进行掺加示踪剂来确定的。

[1475] 通过分析最高校准样品后的空白样品(20％乙腈)来评估残留。

[1476] 对根据本发明的一些化合物进行的这个测定的结果在下表8中给出。结果以“4小时或24小时后剩余的完整化合物的百分比”表述,是指通过LC-MS定量方法,基于在实验开始时材料的量,在实验结束时检测到未变化的材料的百分比。由于所有化合物在至少4小时后保持50％以上的完整性,因此它们被认为对于诊断和治疗应用是足够稳定的。

[1477] 表8:血浆稳定性测定结果

[1478]

	蛋白质沉淀方法	在温育 4/24h 后剩余的完整化合物%		
化合物		人血浆	小鼠血浆	大鼠血浆
3BP-2974	A		92% (4 h)	
3BP-2975	A		100% (4 h)	
3BP-2976	A		93% (4 h)	
3BP-3086	A		79% (4 h)	

[1479]

3BP-3105	A		55% (4 h)	
3BP-3168	A		100% (4 h)	
3BP-3177	A		79% (4 h)	
3BP-3181	A		100% (4 h)	
3BP-3183	A		98% (4 h)	
3BP-3187	A		100% (4 h)	
3BP-3188	A		97% (4 h)	
3BP-3189	A		100% (4 h)	
3BP-3190	A		88% (4 h)	
3BP-3191	A		100% (4 h)	
3BP-3196	A		87% (4 h)	
3BP-3202	A		78% (4 h)	
3BP-3203	A		100% (4 h)	
3BP-3210	A		100% (4 h)	
3BP-3211	A		85% (4 h)	
3BP-3212	A		80% (4 h)	
3BP-3275	A		94% (4 h)	
3BP-3319	A		100% (4 h)	
3BP-3320	A		75% (4 h)	
3BP-3321	A		94% (4 h)	
3BP-3397	A	100% (24 h)	92% (24 h)	
3BP-3398	A	99% (24 h)	94% (24 h)	
3BP-3407	A	100% (24 h)	79% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3426	B		73% (24 h)	
3BP-3554	B	100% (24 h)	85% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3555	B		88% (24 h)	
3BP-3590	B	94% (24 h)	100% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3623	B	100% (24 h)	100% (24 h)	100% (24 h)
3BP-3624	B	100% (24 h)	100% (24 h)	100% (24 h)

[1480] 实施例30:FACS结合测定

[1481] 为了测定根据本发明的化合物与表达FAP的细胞的结合,建立了竞争性FACS结合测定。

[1482] 将表达FAP的人WI-38成纤维细胞(ECACC)在包含15%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺和1%非必需氨基酸的EMEM中培养。用Accutase(Biolegend,#BLD-423201)分离细胞并在FACS缓冲液(包括1%FBS的PBS)中洗涤。将细胞在FACS缓冲液中稀释至终浓度为100000个细胞/ml,将200μl细胞悬液移至U形非结合96孔平板(Greiner)中。将细胞在冰冷的FACS缓冲液中洗涤并与3nM的Cy5标记的化合物(H-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(Cy5SO3)-NH_2)在存在肽浓度增加的条件下在4℃温育1小时。将细胞用FACS缓冲液洗涤两次并重悬于200μl的FACS缓冲液中。在Attune NxT流式细胞仪中分析细胞。中值荧光强度(Cy5通道)通过Attune NxT软件计算并针对肽浓度作图。使用ActivityBase软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。对于根据本发明

的每种化合物,这个测定以及根据实施例31进行的FAP蛋白酶活性测定的结果列于表9中(在实施例31中示出)。pIC50类别A表示pIC50值>8.0,类别B表示pIC50值在7.1和8.0之间,类别C表示pIC50值在6.1和7.0之间,以及类别D表示pIC50值≤6.0。

[1483] 实施例31:FAP蛋白酶活性测定

[1484] 为了测定实施例13的肽的抑制活性,建立了基于FRET的FAP蛋白酶活性测定。

[1485] 在测定缓冲液(50mM Tris、1M NaCl、1mg/mL BSA,pH 7.5)中将重组人FAP(R&D systems,#3715-SE)稀释至3.6nM的浓度。将25μl FAP溶液与25μl的3倍连续稀释的测试化合物混合,并在白色96孔ProxiPlate(Perkin Elmer)中温育5分钟。作为特异性FAP底物,使用FRET肽HiLyteFluor™488-VS(D-)P SQG K(QXL®520)-NH2(Bainbridge,et al.,Sci Rep,2017,7:12524)。加入在测定缓冲液中稀释的25μL的30μM底物溶液。所有溶液在使用前均在37℃平衡。在SPECTRAmax M5读板器中在37℃以动力学模式测量5分钟底物裂解和荧光增加(485nm激发和538nm发射)。通过SoftMax Pro软件计算RFU/sec,并根据肽浓度作图。使用ActivityBase软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。表9中给出了本发明每种化合物的这个测定的结果。pIC50类别A代表pIC50值>8.0,类别B代表pIC50值在7.1和8.0之间,类别C代表pIC50值在6.1和7.0之间,类别D表示pIC50值≤6.0。

[1486] 如表9所示,本发明的化合物在FACS结合测定和FAP蛋白酶活性测定中均显示出惊人的优异结果。

[1487] 除此之外,还可以轻松发现SAR数据,该数据表明具有缀合的螯合剂的化合物与不含螯合剂但肽序列相似的化合物具有非常相似的活性。例如,3BP-3168和3BP-3169在C端具有螯合剂和接头(DOTA-Ttds-Nle/Met),是pIC_{50}>8的最高活性类别。在N末端不具有螯合剂和接头的相应化合物(具有N末端Hex-的3BP-2974,具有N末端Ac-Met的3BP-2975和具有N末端H-met的3BP-2976)与包含螯合剂的化合物3BP-3168和3BP-3169相比呈现所有相似的活性。

[1488] 这意味着来自不含螯合剂的化合物的活性数据可预测包含螯合剂的化合物的活性。如果螯合剂根据其他两种指定的可能性与本发明的化合物缀合,则也观察到这种现象。与不含螯合剂的相应化合物相比,螯合剂连接于C末端的实例显示出相同的趋势,例如3BP-3105相对于3BP-2974,3BP-3395或3BP-3397相对于3BP-3476,而螯合剂与Yc连接相对于没有螯合剂的相应化合物的实例是3BP-3407相对于3B-3476或3BP-3426相对于3BP-3476。

[1489] 表9:通过HPLC确定的化合物ID、序列、准确的计算质量、准确的实测质量、保留时间(分钟)以及FACS结合和FAP活性测定的pIC50类别

[1490]

ID	序列	准确质量（计算）	准确质量（实测）	R_t（HPLC）	pIC50 类别(FACS)	pIC50 类别(活性)
3BP-2881	H-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(Bio)-NH2	2354.036	2354.046	5.51	A	A
3BP-2974	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1664.712	1664.718	7.19	A	A
3BP-2975	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.692	6.12	A	A
3BP-2976	H-met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1697.679	1697.679	5.58	A	A
3BP-3088	DOTA-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2065.903	2065.903	5.44	C	C
3BP-3105	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	2481.171	2481.171	6.78	A	A

[1491]

3BP-3168	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2368.087	2368.093	6.00	A	A
3BP-3169	DOTA-Ttds-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2386.043	2386.050	5.74	A	A
3BP-3170	DOTA-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2083.859	2083.852	5.37	C	C
3BP-3171	DOTA-Ttds-Phe-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2402.071	2402.075	6.00	B	B
3BP-3172	DOTA-Ttds-Leu-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2368.087	2368.091	5.90	A	A
3BP-3173	DOTA-Ttds-Glu-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	2384.045	2384.049	5.19	B	B
3BP-3174	DOTA-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1952.819	1952.822	4.86	C	C
3BP-3175	Ac-Met-[cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.696	5.85	A	A
3BP-3176	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.693	6.20	C	C
3BP-3177	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.689	5.85	B	B
3BP-3178	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.692	5.61	B	B
3BP-3179	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.692	5.98	B	C
3BP-3180	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.693	5.97	C	C
3BP-3181	Ac-Met-[cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.695	6.24	B	B
3BP-3182	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.695	6.12	B	B
3BP-3183	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.694	6.00	B	B
3BP-3187	Ac-met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.695	6.34	A	A
3BP-3188	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH2	1753.705	1753.716	5.87	A	A
3BP-3189	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Tic-Arg-Asp-NH2	1751.689	1751.697	5.71	A	A
3BP-3190	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Aic-Arg-Asp-NH2	1751.689	1751.701	6.38	A	A
3BP-3191	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-Arg-Asp-NH2	1740.685	1740.696	5.00	A	A
3BP-3192	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Mpa-Arg-Asp-NH2	1740.685	1740.696	5.08	A	A
3BP-3193	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Thi-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1745.646	1745.650	6.03	A	A
3BP-3194	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Ala-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1695.700	1695.703	6.16	B	B
3BP-3195	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Ala-Phe-Arg-Asp-NH2	1673.668	1673.670	6.97	A	B

[1492]

3BP-3196	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ala-Arg-Asp-NH2	1663.658	1663.661	5.43	A	A
3BP-3197	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Ala-Asp-NH2	1654.625	1654.634	6.51	C	C
3BP-3198	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Ala-NH2	1695.700	1695.711	6.30	A	A
3BP-3199	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-NH2	1468.561	1468.570	6.64	C	B
3BP-3200	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-NH2	1624.663	1624.669	6.31	A	A
3BP-3202	Ac-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1608.649	1608.659	5.82	A	A
3BP-3203	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Amf-Arg-Asp-NH2	1753.705	1753.705	6.47	A	A
3BP-3204	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Aib-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1727.689	1727.700	6.51	B	B
3BP-3210	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-his-Phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.694	6.10	A	A
3BP-3211	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-phe-Arg-Asp-NH2	1739.689	1739.692	5.77	A	A
3BP-3212	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-arg-Asp-NH2	1739.689	1739.692	5.88	A	A
3BP-3213	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-asp-NH2	1739.689	1739.693	6.16	A	A
3BP-3214	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Gly-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1699.658	1699.662	5.71	A	A
3BP-3215	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-ala-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1713.674	1713.677	5.99	C	C
3BP-3216	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Oic-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1793.736	1793.739	6.91	C	C
3BP-3217	Ac-Met-[Cys(3MeBn)-Pro-Oic-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Phe-Arg-Asp-NH2	1793.736	1793.740	6.83	C	C
3BP-3264	DOTA-Bal-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH2	2037.871	2037.875	4.71	B	B
3BP-3265	DOTA-Inp-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH2	2077.903	2077.902	4.83	C	C
3BP-3266	DOTA-Ahx-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH2	2079.918	2079.923	4.95	C	C
3BP-3267	DOTA-O2Oc-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Asp-NH2	2111.908	2111.909	4.93	C	C
3BP-3275	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Nmf-Arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	2380.160	2380.167	6.57	A	A
3BP-3276	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-phe-Arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	2366.144	2366.151	6.47	A	A
3BP-3277	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-His-Ppa-arg-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	2367.139	2367.150	5.79	A	A
3BP-3287	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	994.429	994.432	7.59	C	B
3BP-3288	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-NH2	1109.456	1109.458	7.42	A	A

[1493]

3BP-3299	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Arg-NH2	1265.557	1265.562	7.30	A	A
3BP-3300	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-NH2	1350.610	1350.611	7.29	A	A
3BP-3301	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Pamb-Arg-NH2	1398.610	1398.616	7.38	A	A
3BP-3302	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Cmp-Arg-NH2	1390.641	1390.641	7.21	A	A
3BP-3303	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Pamb-Arg-NH2	1283.583	1283.588	7.68	B	A
3BP-3319	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1697.804	1697.810	5.81	B	B
3BP-3320	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-NH2	1812.831	1812.841	5.75	B	A
3BP-3321	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Pamb-Arg-NH2	2101.985	2101.993	5.49	A	A
3BP-3324	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Mamb-Arg-NH2	1398.610	1398.614	7.40	A	A
3BP-3345	Hex-[Cys(3MeBn)-Gly-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	954.398	954.402	7.32	C	B
3BP-3346	Hex-[Cys(3MeBn)-Ala-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	968.414	968.415	7.46	D	C
3BP-3347	Hex-[Cys(3MeBn)-Nmg-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	968.414	968.416	7.37	C	B
3BP-3348	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Ala-Phe-Cys]-NH2	936.424	936.426	7.75	D	D
3BP-3349	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	993.445	993.449	7.41	B	A
3BP-3350	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Ala-Cys]-NH2	918.398	918.398	6.49	D	C
3BP-3351	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Pen]-NH2	1022.461	1022.463	7.84	D	C
3BP-3352	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-4Tfp-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1012.420	1012.422	7.72	C	B
3BP-3353	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Eay-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1070.461	1070.464	9.10	D	C
3BP-3354	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Ala-Glu-Phe-Cys]-NH2	964.419	964.418	7.63	D	D
3BP-3355	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Opc-Glu-Phe-Cys]-NH2	1113.478	1113.480	7.63	D	C
3BP-3356	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Moo-Phe-Cys]-NH2	1028.417	1028.419	7.75	D	D
3BP-3357	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Nme-Phe-Cys]-NH2	1008.445	1008.448	7.82	D	D
3BP-3358	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Nmf-Cys]-NH2	1008.445	1008.445	8.12	D	C
3BP-3359	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Tic-Cys]-NH2	1006.429	1006.431	8.11	D	C
3BP-3360	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Nphe-Cys]-NH2	994.429	994.432	7.85	D	D

[1494]

3BP-3361	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-1Ni-Cys]-NH2	1044.445	1044.448	8.50	B	B
3BP-3362	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-2Ni-Cys]-NH2	1044.445	1044.449	8.46	C	C
3BP-3363	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Bip-Cys]-NH2	1070.461	1070.464	9.04	D	D
3BP-3365	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-4Dfp-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1030.410	1030.414	8.01	D	C
3BP-3366	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Hyp-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1010.424	1010.428	7.18	B	B
3BP-3367	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Tap-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1009.440	1009.445	6.87	D	C
3BP-3368	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Ocf-Cys]-NH2	1028.390	1028.394	7.95	C	B
3BP-3369	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Pcf-Cys]-NH2	1028.390	1028.394	8.14	C	C
3BP-3370	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	995.413	995.417	7.79	B	B
3BP-3371	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Bal-OH	1066.450	1066.453	7.58	A	B
3BP-3372	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Orn(Ac)-Glu-Phe-Cys]-NH2	1049.471	1049.475	7.33	D	C
3BP-3395	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	1924.931	1924.943	6.60	A	A
3BP-3396	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	1925.915	1925.916	6.73	A	A
3BP-3397	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(DOTA)-OH	1522.720	1522.714	6.69	A	A
3BP-3398	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1768.842	1768.842	5.72	A	A
3BP-3399	DOTA-Ttds-Hci-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1826.858	1826.858	4.78	D	D
3BP-3400	DOTA-Ttds-Hgl-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1796.873	1796.873	6.58	D	B
3BP-3401	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1811.847	1811.855	5.62	A	A
3BP-3403	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ape-NH-DOTA′	1579.741	1579.742	6.61	A	A
3BP-3404	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Ape-NH-DOTA′	1881.926	1881.933	6.73	A	A
3BP-3407	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1592.737	1592.737	5.70	A	A
3BP-3408	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Trp-Cys]-NH2	1032.456	1032.457	7.58	B	B
3BP-3409	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Otf-Cys]-NH2	1061.433	1061.437	8.08	B	A
3BP-3417	Oct-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1136.503	1136.508	8.46	B	B
3BP-3418	Phb-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1156.472	1156.475	7.73	C	C

[1495]

3BP-3419	[3MeBn-Spa-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	995.388	995.392	6.05	C	C
3BP-3425	戊基 NH-脲-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1123.483	1123.485	7.22	B	A
3BP-3426	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1583.682	1583.692	5.87	A	A
3BP-3472	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu(NH-Apr-DOTA′)-Phe-Cys]-Asp-NH2	1551.710	1551.713	6.57	D	D
3BP-3473	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu(NH-Apr-O2Oc-DOTA′)-Phe-Cys]-Asp-NH2	1696.784	1696.793	6.64	C	C
3BP-3476	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1108.472	1108.476	7.24	A	A
3BP-3489	Hex-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhk(DOTA-Ttds)-OH	1824.904	1824.922	6.66	A	A
3BP-3514	戊基 -SO2-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1144.439	1144.442	7.79	A	A
3BP-3518	Hex-[Cys(2Lut)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1109.467	1109.469	5.54	A	A
3BP-3519	Hex-[Cys(3Lut)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1109.467	1109.469	5.27	A	A
3BP-3554	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.639	1469.640	5.89	A	A
3BP-3555	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1478.694	1478.699	5.37	B	A
3BP-3556	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-NH))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1523.679	1523.669	5.71	B	B
3BP-3590	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1702.617	1702.622	5.59	A	A
3BP-3591	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1764.654	1764.654	5.65	A	A
3BP-3592	Hex-[Cys(tMeBn(GaDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1658.639	1658.644	5.75	A	A
3BP-3623	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1579.520	1579.524	5.75	A	A
3BP-3624	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1641.557	1641.560	5.81	A	A
3BP-3650	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-1Ni-Cys]-OH	1519.655	1519.667	5.64	A	A
3BP-3651	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-OH	1540.676	1540.686	5.81	A	A
3BP-3652	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1468.655	1468.667	5.85	A	A
3BP-3653	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-NH2	1469.639	1469.639	5.96	A	A
3BP-3654	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET]	1425.649	1425.661	6.16	A	A
3BP-3656	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gly-OH	1526.661	1526.665	5.88	A	A
3BP-3657	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gab-OH	1554.692	1554.697	5.98	A	A

[1496]

3BP-3658	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Ser-OH	1556.671	1556.670	5.78	A	A
3BP-3659	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-OH	1540.676	1540.682	5.88	A	A
3BP-3660	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bhf-OH	1630.723	1630.728	6.85	A	A
3BP-3661	Hex-[Cys(tMeBn(EuDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1740.633	1740.636	5.72	A	A
3BP-3662	Hex-[Cys(tMeBn(EuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1617.540	1617.541	5.83	A	A
3BP-3664	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Mpa-Cys]-OH	1470.635	1470.638	4.84	A	A
3BP-3665	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-OH	1584.666	1584.666	5.83	A	A
3BP-3678	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1443.624	1443.624	5.84	A	A
3BP-3679	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Hyp-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1485.634	1485.645	5.69	A	A
3BP-3680	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Otf-Cys]-OH	1537.627	1537.626	6.46	A	A
3BP-3681	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-asp-NH2	1583.682	1583.697	5.84	A	A
3BP-3682	Ac-met-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1544.617	1544.633	4.97	B	B
3BP-3690	戊 基 -SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1505.606	1505.610	6.23	A	A
3BP-3691	戊 基 -SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1506.590	1506.593	6.40	A	B
3BP-3692	戊基 -SO2-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1628.704	1628.706	5.99	A	A
3BP-3693	Hex-[Cys(tMeBn(Cy5SO3-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1793.851	1793.850	8.94		B
3BP-3694	Hex-[Cys(tMeBn(Cy5SO3-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1670.754	1670.752	9.58		C
3BP-3712	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1578.536	1578.539	5.60	A	A
3BP-3713	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-AET]	1535.530	1535.533	6.01	A	A
3BP-3714	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Gly-OH	1636.541	1636.546	5.60	A	A
3BP-3715	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-OH	1650.557	1650.569	5.64	A	A
3BP-3716	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1553.504	1553.517	5.69	A	A
3BP-3717	戊 基 -SO2-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1738.584	1738.588	5.97	A	A
3BP-3736	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Bal-NH2	1539.692	1539.691	5.66	A	A

[1497]

3BP-3737	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Nmg-NH2	1539.692	1539.690	5.70	A	A
3BP-3739	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Ala-Phe-Cys]-Asp-NH2	1535.715	1535.721	5.88	C	C
3BP-3744	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1442.640	1442.640	5.66	A	A
3BP-3745	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Ala-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1562.726	1562.732	5.44	C	C
3BP-3746	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Ala-Ala-Phe-Cys]-Asp-NH2	1505.705	1505.705	5.62	D	C
3BP-3747	Hex-[Cys(3MeBn)-Nlys-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1024.487	1024.490	6.28	D	D
3BP-3748	Hex-[Cys(3MeBn)-Nphe-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1043.461	1043.462	8.64	D	D
3BP-3749	Hex-[Cys(3MeBn)-Nleu-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1009.477	1009.479	8.32	D	D
3BP-3759	H-Ahx-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1008.456	1008.456	4.77	D	D
3BP-3760	H-Ava-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	994.440	994.441	4.66	D	D
3BP-3761	H-Gab-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	980.425	980.425	4.60	D	D
3BP-3762	4Pya-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1014.409	1014.415	4.74	D	C
3BP-3763	Ac-Hse-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1038.430	1038.430	4.83	D	C
3BP-3764	Ac-Aad-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1080.441	1080.440	5.11	D	D
3BP-3765	HO-Glutar-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1009.404	1009.403	5.33	C	C
3BP-3767	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cysol]	1455.660	1455.666	5.91	A	A
3BP-3770	Hex-[Cys(tMeBn(InDOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1588.574	1588.579	5.30	A	A
3BP-3771	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Nmg-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1452.678	1452.678	5.12	A	A
3BP-3854	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Thr-Pro-Phe-Gln-Cys]-Asp-NH2	1592.737	1592.759	5.35	D	D
3BP-3855	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Phe-Gln-Thr-Pro-Pro-Cys]-Asp-NH2	1592.737	1592.737	5.67	D	D
3BP-3856	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Thr-Gln-Pro-Phe-Pro-Cys]-Asp-NH2	1592.737	1592.749	5.10	D	D
3BP-3857	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Gln-Phe-Pro-Thr-Cys]-Asp-NH2	1592.737	1592.737	5.37	C	C
3BP-3860	H2NSO2-But-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-NH2	1044.387	1044.401	5.18	D	D
3BP-3949	Hex-[Cys(tMeBn(GaDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1535.541	1535.541	6.58	A	A
3BP-3967	Hex-[Cys-(tMeBn(H-O2Oc-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1351.631	1351.648	6.1	A	A

[1498]

3BP-3980	H-Ahx-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1538.751	1538.758	6.3	A	A
3BP-3981	Hex-[Cys-(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1197.502	1197.508	6.7	B	A
3BP-4003	Hex-[Cys-(tMeBn(H-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	1342.576	1342.578	6.5	A	A
3BP-4004	H-Ahx-Ttds-Nle-[Cys-(tMeBn(DOTA-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-NH2	2023.016	2023.029	5.2	B	A
3BP-4063	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1269.607	1269.612	6.0	A	A
3BP-4088	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1414.681	1414.691	6.0	A	A
3BP-4089	Hex-[Cys-(tMeBn(H-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1083.459	1083.472	6.9	C	B
3BP-4109	Hex-[D-Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1469.639	1469.646	6.3	A	A
3BP-4110	Hex-[D-Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-D-Cys]-OH	1469.639	1469.647	6.6	B	B
3BP-4111	Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-D-Cys]-OH	1469.639	1469.646	6.0	B	B
3BP-4147	Hex-[Cys-(tMeBn(ReON4Ac-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1612.606	1612.620	6.6	A	A
3BP-4148	Hex-[Cys-(tMeBn(ReON4Ac-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1467.532	1467.543	6.8	A	A
3BP-4161	N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1498.756	1498.765	5.8	A	A
3BP-4162	Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1440.613	1440.623	6.8	A	A
3BP-4168	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1278.662	1278.669	5.5	A	A
3BP-4169	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-O2Oc-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1423.736	1423.741	5.4	B	A
3BP-4170	Hex-[Cys-(tMeBn(Bio-Ttds-Ttds-Ttds-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	2518.273	2518.291	7.3	B	B
3BP-4181	Hex-[Cys-(tMeBn(H-PP))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1092.514	1092.524	5.8	B	B
3BP-4182	Hex-[Cys(tMeBn(ATTO488-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1654.531	1654.530	6.9	B	B
3BP-4184	Hex-[Cys-(tMeBn(GaNODAGA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1506.515	1506.522	6.6	A	A
3BP-4186	Hex-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	994.429	994.431	7.9	B	B
3BP-4214	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1458.587	1458.594	6.5	B	B
3BP-4219	N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1497.772	1497.780	5.7	B	A
3BP-4220	N4Ac-APAc-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1336.667	1336.674	5.4	D	D
3BP-4221	N4Ac-PEG6-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1531.767	1531.779	5.9	B	B

[1499]

3BP-4222	N4Ac-Glu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1627.799	1627.810	5.7	B	B
3BP-4223	N4Ac-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Ppa-Cys]-OH	1499.752	1499.768	4.6	C	C
3BP-4224	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1603.661	1603.656	6.6	B	B
3BP-4228	N4Ac-O2Oc-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1341.646	1341.642	5.4	D	C
3BP-4229	DTPA-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1687.736	1687.749	6.4	C	B
3BP-4230	N4Ac-gGlu-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1325.615	1325.610	5.5	D	D
3BP-4231	N4Ac-Ttds-Glu(AGLU′)-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1790.883	1790.909	5.4	D	D
3BP-4233	N4Ac-Ttds-Glu-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1514.715	1514.715	5.0	C	D
3BP-4243	N4Ac-Efa-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1430.640	1430.643	5.7	B	B
3BP-4244	N4Ac-gGlu-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1324.631	1324.635	5.4	D	D
3BP-4245	N4Ac-gGlu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1626.815	1626.821	5.7	B	B
3BP-4246	N4Ac-Glu(AGLU′)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1789.899	1789.901	5.5	B	B
3BP-4247	N4Ac-gGlu-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1627.799	1627.805	5.9	B	B
3BP-4248	N4Ac-Ttds-Glu(AGLU′)-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1789.899	1789.895	5.3	D	D
3BP-4249	N4Ac-Glu(AGLU′)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1790.883	1790.909	5.7	B	B
3BP-4250	Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	1470.623	1470.626	6.4	A	B
3BP-4251	Hex-[Cys-(tMeBn(NODAGA-O2Oc-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1585.687	1585.689	6.7	A	A
3BP-4265	N4Ac-Glu(AGLU′)-Glu(AGLU′)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	2082.026	2082.030	5.6	C	B
3BP-4266	N4Ac-Glu(AGLU′)-Glu(AGLU′)-Ttds-Nle-[Cys-(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Glu-Phe-Cys]-OH	2083.010	2083.013	5.6	B	B
3BP-4293	Hex-[Cys-(tMeBn(CuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1530.553	1530.562	6.5	A	A
3BP-4299	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1571.791	1571.807	5.9	A	A
3BP-4300	Hex-[Cys-(tMeBn(N4Ac-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1604.802	1604.816	6.1	B	A
3BP-4301	Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1418.538	1418.553	6.8	B	B
3BP-4302	Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1718.706	1718.723	6.8	C	B
3BP-4303	Hex-[Cys-(tMeBn(H-Asp-Asp-Cys-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1416.522	1416.536	6.6	C	B

	3BP-4308	Hex-[Cys-(tMeBn(H-SAc-Ser-Ser-Ser-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1720.722	1720.730	6.9	B	B
	3BP-4309	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1458.587	1458.597	6.5	B	B
	3BP-4310	Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1368.592	1368.600	6.7	A	A
	3BP-4342	Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1218.502	1218.505	6.9	B	A
	3BP-4343	Hex-[Cys-(tMeBn(ZnDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1531.553	1531.558	6.4	A	A
	3BP-4344	Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1670.776	1670.777	6.8	A	A
	3BP-4352	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1760.771	1760.773	6.7	C	B
	3BP-4353	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPA2-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1793.781	1793.786	6.8	B	B
	3BP-4366	Hex-[Cys-(tMeBn(DTPABzl-Glutar-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1677.676	1677.688	7.0	C	C
	3BP-4372	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-Ttds-Lys(AF488)-NH2	2943.026	2943.056	5.6	A	A
	3BP-4373	Hex-[Cys(tMeBn(LuDOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Gab-Arg-Ttds-Ttds-Ttds-Lys(AF488)-NH2	3547.394	3547.431	5.7	B	A
[1500]	3BP-4376	Hex-[Cys-(tMeBn(H-HYNIC--Ttds--AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1520.687	1520.685	6.8	A	A
	3BP-4379	Hex--[C(tMeBn(PCTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1445.618	1445.635	6.5	A	A
	3BP-4380	Hex--[C(tMeBn(NOPO-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1560.579	1560.596	6.3	A	A
	3BP-4381	Hex--[C(tMeBn(HBED-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1597.654	1597.669	7.4	B	B
	3BP-4382	Hex--[C(tMeBn(DATA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1468.644	1468.657	7.0	B	B
	3BP-4383	Hex-[Cys(tMeBn(HBED-PEG6-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1932.849	1932.888	7.4	B	B
	3BP-4384	Hex-[Cys(tMeBn(DATA-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1770.828	1770.836	7.1	B	B
	3BP-4385	Hex-[Cys(tMeBn(NOPO-Ttds-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	1862.763	1862.785	6.5	B	B
	3BP-4386	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH	2173.015	2173.023	5.1	B	B
	3BP-4391	Hex-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	2400.141	2400.173	5.8	A	A
	3BP-4392	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	3013.517	3103.535	5.0	B	B
	3BP-4393	DOTA-Ttds-Nle-[Cys(3MeBn)-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-Asp-Ttds-Lys(DOTA)-NH2	2628.307	2628.327	5.7	A	A

[1501] 实施例32:表面等离子共振测定

[1502] 使用Biacore™ T200 SPR系统进行表面等离子体共振研究。简而言之,偏振光被导向金标记的传感器表面,并检测到最小强度的反射光。反射光的角度随着分子结合和解离发生变化。金标记的传感器表面加载了带有FAP靶蛋白的FAP抗体,因此抗体结合不会发生

在FAP的底物结合位点。将测试化合物与加载的表面接触,与FAP配体的实时相互作用数据记录在传感图中。实时测量结合相互作用的结合和解离,从而能够计算结合和解离速率常数以及相应的亲和性常数。重要的是,由于运行和样品缓冲液的折射率不同,以及测试化合物与流动池表面的非特异性结合,导致产生背景响应。这个背景是在没有固定的FAP的情况下,通过将样品在相同密度捕获抗体包被的对照流动池上运行而测量和减去。此外,还对结合数据进行了基线漂移校正,这是由于捕获的FAP从固定的抗体上缓慢解离造成的。这种漂移是通过将运行缓冲液注射过具有固定在传感器表面上的抗体和FAP的流动池而测量的。

[1503] 使用Biacore™ CM5传感器芯片。将人抗FAP抗体(MAB3715,R&D systems)在10mM乙酸盐缓冲液(pH4.5)中稀释至终浓度为50μg/mL。将150μL等分试样移至塑料瓶中并放入Biacore™ T200仪器的样品架中。将胺偶联试剂盒试剂(Amine Coupling Kit Reagent)溶液移至塑料瓶中并放入样品架:90μL的0.4M 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC),和90μL的0.1M N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)。将130μL等分的1M乙醇胺-HCl(pH8.5)移至塑料瓶中并放入样品架中。Biacore™液体系统的设置如下:将装有蒸馏水(1L)、运行缓冲液(500mL)的单独瓶子以及用于废物的空瓶放在缓冲液托盘上。使用预装的固定程序,固定级别为7000RU。固定在25℃进行。进行抗FAP抗体的固定程序,如表10中所述。

[1504] 表10:CM5传感器芯片上使用的抗FAP抗体的固定方案

[1505]

步骤	注射的溶液	接触时间	流速
表面处理	50mM NaOH	300s	10μL/min
表面活化	EDC/NHS	420s	10μL/min
洗涤	乙醇胺	90s	10μL/min
配体结合	在乙酸盐缓冲液中稀释的人/小鼠抗体	420s	10μL/min
洗涤	运行缓冲液	40s	10μL/min
反应的非配体结合表面的去活化	1M乙醇胺	420s	10μL/min
洗涤	运行缓冲液	30s	10μL/min

[1506] 将人重组FAP在运行缓冲液中稀释至终浓度为20μg/mL。将100μL等分的人FAP工作溶液移至塑料瓶中并放入样品架中。通过将每种化合物溶解在DMSO中制备0.5mM化合物储备溶液。对于每个测试化合物,将化合物储备溶液在运行缓冲液(HBST)中以500nM稀释,并进一步用HBST-DMSO缓冲液(0.1%DMSO)稀释。二元络合物的SPR结合分析在25℃下以SCK模式进行。表11描述了捕获和评估结合动力学的方案。在三次SCK测量之后,通过将运行缓冲液注入流动池来评估基线漂移,其中抗体和FAP固定在传感器表面。

[1507] 表11:评估结合动力学的方案

[1508]

步骤	注射溶液	接触时间	流速
三重运行的启动循环: 洗涤 &表面再生	 HBST-DMSO 缓冲液 10 mM 甘氨酸，pH 2	 60 s 5 s	30 μL/min
结合靶蛋白 FAP(捕获)	20 μg/mL rhFAP，或 4 μg/mL rmFAP	600 s	5 μL/min
洗涤(除去未结合的 FAP)	HBST-DMSO-缓冲液	2700 s	30 μL/min
1. 测试化合物的结合动力学	稀释液 no. 5 (0.19 nM)	120 s	30 μL/min

[1509]

2. 测试化合物的结合动力学	稀释液 no. 4 (0.78 nM)	120 s	30 μL/min
3. 测试化合物的结合动力学	稀释液 no. 3 (3.125 nM)	120 s	30 μL/min
4. 测试化合物的结合动力学	稀释液 no. 2 (12.5 nM)	120 s	30 μL/min
5. 测试化合物的结合动力学	稀释液 no. 1 (50 nM)	120 s	30 μL/min
解离循环	HBST-DMSO 缓冲液	1800 s	30 μL/min
再生	10 mM 甘氨酸，pH 2	7 s	30 μL/min

[1510] 对于每个测试化合物,使用Biacore™ T200控制软件将共振单位(RU)形式的SPR原始数据绘制为传感图。从测试化合物传感图(空白校正)的信号中减去来自空白传感图的信号。通过减去没有测试化合物的SCK运行(仅运行缓冲液)的传感图,针对基线漂移对空白校正的传感图进行校正。结合率(k_{on})、解离率(k_{off})、解离常数(K_D)和$t_{1/2}$从来自Biacore™ T200评估软件的1:1Langmuir结合模型从空白标准化SPR数据计算。原始数据和拟合结果以文本文件形式输入IDBS。pK_D值(解离常数的负十进制对数)在IDBS excel模板中计算。

[1511] 用于选择本发明的化合物的这个测定的结果呈现在表12中。类别A代表pK_D值>8.0,类别B代表pK_D值在7.1和8.0之间,类别C代表pK_D值在6.1和7.0之间。

[1512] 表12:Biacore测定的化合物ID、序列和pkD类别

[1513]

ID	序列	pK_D 类别
3BP-2974	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]DHFRD-NH2	A
3BP-2975	Ac-M-C([3MeBn)-PPTEFC]DHFRD-NH2	A
3BP-3105	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]DHFRD-Ttds--K(DOTA)--NH2	A
3BP-3168	DOTA--Ttds--Nle--C([3MeBn)-PPTEFC]DHFRD-NH2	A
3BP-3202	Ac--C([3MeBn)-PPTEFC]DHFRD-NH2	A
3BP-3275	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]DH-Nmf-R-Ttds--K(DOTA)--NH2	A
3BP-3288	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]D-NH2	A
3BP-3300	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]D-Gab-R-NH2	A
3BP-3301	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]D-Pamb-R-NH2	A
3BP-3319	DOTA--Ttds--Nle--C([3MeBn)-PPTEFC]-NH2	B
3BP-3320	DOTA--Ttds--Nle--C([3MeBn)-PPTEFC]D-NH2	A
3BP-3321	DOTA--Ttds--Nle--C([3MeBn)-PPTEFC]D-Pamb-R-NH2	A
3BP-3324	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]D-Mamb-R-NH2	A
3BP-3349	Hex--C([3MeBn)-PPTQFC]-NH2	A
3BP-3395	Hex--C([3MeBn)-PPTQFC]D-Ttds--K(DOTA)--NH2	A
3BP-3396	Hex--C([3MeBn)-PPTEFC]D-Ttds--K(DOTA)--NH2	A
3BP-3397	Hex--C([3MeBn)-PPTQFC]-Bhk(DOTA)--OH	A
3BP-3398	DOTA--Ttds--Nle--C([3MeBn)-PPTQFC]-Bal--OH	A
3BP-3401	DOTA--Ttds--Nle--C([3MeBn)-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3403	Hex--C([3MeBn)-PPTQFC]D-Ape--NH--DOTA	A
3BP-3407	Hex--[C(tMeBn(DOTA--PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3426	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]D-NH2	A

[1514]

3BP-3476	Hex--C([3MeBn)-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3489	Hex--C([3MeBn)-PPTQFC]-Bhk(DOTA--Ttds)--OH	A
3BP-3514	戊基--SO2--C([3MeBn)-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3554	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3555	Hex--C([tMeBn(DOTA--PP))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3590	Hex--C([tMeBn(InDOTA--PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3591	Hex--C([tMeBn(LuDOTA--PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3592	Hex--C([tMeBn(GaDOTA--PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3623	Hex--C([tMeBn(InDOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3624	Hex--C([tMeBn(LuDOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3650	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQ-1Ni-C]-OH	A
3BP-3651	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-Bal--OH	A
3BP-3652	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-NH2	A
3BP-3653	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTEFC]-NH2	A
3BP-3654	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQF-AET]	A
3BP-3656	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]G-OH	A
3BP-3657	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-Gab--OH	A
3BP-3658	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]S-OH	A
3BP-3659	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-Nmg--OH	A
3BP-3660	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-Bhf--OH	A
3BP-3665	Hex--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]D-OH	A
3BP-3678	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))--Nmg-PTQFC]-OH	A
3BP-3679	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-P-Hyp-TQFC]-OH	A
3BP-3680	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQ-Otf-C]-OH	A
3BP-3681	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]d-NH2	A
3BP-3690	戊基--SO2--C([tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3692	戊基--SO2--C([tMeBn(DOTA--PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3712	Hex--[C(tMeBn(InDOTA--AET))-PPTQFC]-NH2	A
3BP-3713	Hex--[C(tMeBn(InDOTA--AET))-PPTQF-AET]	A
3BP-3714	Hex--[C(tMeBn(InDOTA--AET))-PPTQFC]G-OH	A
3BP-3715	Hex--[C(tMeBn(InDOTA--AET))-PPTQFC]-Nmg--OH	A
3BP-3716	Hex--[C(tMeBn(InDOTA--AET))--Nmg-PTQFC]-OH	A
3BP-3717	戊基--SO2--[C(tMeBn(InDOTA--PP))-PPTQFC]D-NH2	A
3BP-3736	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-Bal--NH2	A
3BP-3737	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-Nmg--NH2	A
3BP-3907	iHex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3910	Pent--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3918	EtOPr--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A

[1515]

3BP-3940	nBu--CAyl--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-3949	Hex--[C(tMeBn(GaDOTA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4063	Hex--[C(tMeBn(N4Ac--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4064	Hex--[C(tMeBn(Cy5SO3--O2Oc--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4088	Hex--[C(tMeBn(N4Ac--O2Oc--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4147	Hex--[C(tMeBn(ReON4Ac--O2Oc--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4148	Hex--[C(tMeBn(ReON4Ac--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4161	N4Ac--Ttds--Nle--[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4162	Hex--[C(tMeBn(NODAGA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4168	Hex--[C(tMeBn(N4Ac--PP))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4182	Hex--[C(tMeBn(ATTO488--AET))-PPTQFC]-OH	B
3BP-4184	Hex--[C(tMeBn(GaNODAGA--AET))-PPTQFC]-OH	A
3BP-4219	N4Ac--Ttds--Nle--[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	A
3BP-4221	N4Ac--PEG6--Nle--[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4222	N4Ac-E-Ttds--Nle--[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4232	Hex--[C(tMeBn(AF488--Ttds--Ttds--Ttds--Ttds--AET))-PPTQFC]-OH	C
3BP-4246	N4Ac--E(AGLU)--Ttds--Nle--[C(3MeBn)-PPTQFC]-OH	A
3BP-4249	N4Ac--E(AGLU)--Ttds--Nle--[C(3MeBn)-PPTEFC]-OH	A
3BP-4250	Hex--[C(tMeBn(DOTA--AET))-PPTEFC]-OH	A
3BP-4251	Hex--[C(tMeBn(NODAGA--O2Oc--AET))-PPTQFC]-OH	A

[1516] 实施例33:PREP和DPP4蛋白酶活性测定

[1517] 为了测试FAP结合肽对PREP和DPP4两者的选择性,与上述FAP活性测定类似地进行蛋白酶活性测定,但有以下例外。

[1518] 用重组人PREP(R&D systems,#4308-SE)测量PREP活性。使用50μM Z-GP-AMC(Bachem,#4002518)作为底物。DPP4活性测定在DPP测定缓冲液(25mM Tris,pH 8.0)中进行。重组人DPP4购自R&D systems(#9168-SE)。20μM GP-AMC(Santa Cruz Biotechnology,#115035-46-6)用作底物。

[1519] 在37℃在SPECTRAmax M5平板读器中以动力学模式测量裂解后AMC的荧光(在380nm激发和在460nm发射)。RFU/sec通过SoftMax Pro软件计算,并针对肽浓度作图。使用ActivityBase软件进行四参数逻辑(4PL)曲线拟合和pIC50计算。下表13中给出了根据本发明的一些化合物的这个测定的结果。

[1520] 表13:PREP和DPP4活性测定的结果(pIC50值)

[1521]

ID	pIC50 (PREP)	pIC50 (DPP4)
3BP-2881	<6	<6
3BP-3105	<6	<6
3BP-3168	<6	<6
3BP-3275	<6	<6
3BP-3287	<6	<6
3BP-3319	6.2	<6
3BP-3320	<6	<6
3BP-3321	<6	<6

[1522]

3BP-3349	<6	<6
3BP-3397	<6	<6
3BP-3398	<6	<6
3BP-3407	<6	<6
3BP-3419	<6	<6
3BP-3426	<6	<6
3BP-3476	<6	<6
3BP-3554	<6	<6

[1523] 实施例34:特异性筛选

[1524] 进行特异性筛选,以及早期鉴定本发明化合物的显著脱靶相互作用。使用由Bowes等人(Bowes,et al.,Nat Rev Drug Discov,2012,11:909)推荐的包含44个选定靶标和与其结合的化合物(称为“参考化合物”,Ref.化合物)的标准测定组合(“SafetyScreen44™Panel”)测试特异性。参考化合物作为各自测定的阳性对照,因此预期用这些参考化合物检测抑制作用。然而,预期本发明的化合物在这些试验中不会表现出抑制作用。这些结合和酶抑制测定由Eurofins Cerep SA(Celle l'Evescault,France)进行。

[1525] 3BP-3407和3BP-3554以10μM进行测试。化合物结合计算为特异于每个靶标的放射性标记配体结合的抑制百分比%(分别为“特异性结合的抑制百分比%”(3BP-3407)或(3BP-3554))。化合物酶抑制作用计算为对照酶活性的抑制百分比%。

[1526] 显示高于50%的抑制或刺激作用的结果被认为代表测试化合物的显著效果。在下表14中列出的任何研究的受体中均没有观察到这种效应。这个测定的结果总结在下表14中。

[1527] 表14:针对10μM 3BP-3407和10μM 3BP-3554的特异性筛选的结果(SafetyScreen44™Panel)

[1528]

测定	特异性结合的抑制%		Ref.化合物	Ki 参考[M]	Cerep 类别参考	参考文献
	(3BP-3407)	(3BP-3554)				
A2A (h) (激动剂放射性配体)	-4	-16	NECA	2.90E-08	4	(Luthin, *et al.*, *Mol Pharmacol,* 1995, *47*: 307)
α 1A (h) (拮抗剂放射性配体)	2	-12	WB 4101	2.40E-10	2338	(Schwinn, *et al.*, *J Biol Chem,* 1990, *265*: 8183)
α 2A (h) (拮抗剂放射性配体)	-9	2	育亨宾	2.40E-09	13	(Langin, *et al.*, *Eur J Pharmacol,* 1989, *167*: 95)
β 1 (h) (激动剂放射性配体)	4	-13	阿替洛尔	3.40E-07	18	(Levin, *et al.*, *J Biol Chem,* 2002, *277*: 30429)
β2 (h) (拮抗剂放射性配体)	4	8	ICI 118551	1.60E-10	20	(Joseph, *et al.*, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,* 2004, *369*: 525)
BZD (中心) (激动剂放射性配体)	-9	5	地西泮	8.10E-09	28	(Speth, *et al.*, *Life Sci,* 1979, *24*: 351)
CB1 (h) (激动剂放射性配体)	5	-7	CP 55940	2.10E-09	36	(Rinaldi-Carmona, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther,* 1996, *278*: 871)

[1529]

CB2 (h) (激动剂放射性配体)	2	-5	WIN 55212-2	1.60E-09	37	(Munro, *et al.*, *Nature*, 1993, *365*: 61)
CCK1 (CCKA) (h) (激动剂放射性配体)	24	16	CCK-8s	4.90E-11	39	(Bignon, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, *289*: 742)
D1 (h) (拮抗剂放射性配体)	0	7	SCH 23390	2.00E-10	44	(Zhou, *et al.*, *Nature*, 1990, *347*: 76)
D2S (h) (激动剂放射性配体)	15	-7	7-OH-DPAT	1.30E-09	1322	(Grandy, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, *86*: 9762)
ETA (h) (激动剂放射性配体)	-18	6	内皮素-1	1.50E-11	54	(Buchan, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 1994, *112*: 1251)
NMDA (拮抗剂放射性配体)	9	1	CGS 19755	1.40E-07	66	(Sills, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1991, *192*: 19)
H1 (h) (拮抗剂放射性配体)	11	4	吡拉明	1.10E-09	870	(Smit, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 1996, *117*: 1071)
H2 (h) (拮抗剂放射性配体)	-5	-16	西咪替丁	4.30E-07	1208	(Leurs, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 1994, *112*: 847)
MAO-A (拮抗剂放射性配体)	-5	-25	氯吉兰	7.30E-10	443	(Cesura, *et al.*, *Mol Pharmacol*, 1990, *37*: 358)
M1 (h) (拮抗剂放射性配体)	6	8	哌仑西平	2.90E-08	91	(Dorje, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, *256*: 727)
M2 (h) (拮抗剂放射性配体)	-4	7	美索曲明	4.80E-08	93	(Dorje, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, *256*: 727)
M3 (h) (拮抗剂放射性配体)	10	1	4-DAMP	8.00E-10	95	(Peralta, *et al.*, *Embo J*, 1987, *6*: 3923)
N 神经元 1 α 4β 2 (h) (激动剂放射性配体)	-8	-2	烟碱	1.20E-09	3029	(Gopalakrishnan, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, *276*: 289)
δ (DOP) (h) (激动剂放射性配体)	0	1	DPDPE	1.20E-09	114	(Simonin, *et al.*, *Mol Pharmacol*, 1994, *46*: 1015)
κ (h) (KOP) (激动剂放射性配体)	7	10	U50488	4.50E-10	4461	(Simonin, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, *92*: 7006)
μ (MOP) (h) (激动剂放射性配体)	2	-10	DAMGO	3.70E-10	118	(Wang, *et al.*, *FEBS Lett*, 1994, *338*: 217)
5-HT1A (h) (激动剂放射性配体)	-3	-5	8-OH-DPAT	2.20E-10	131	(Mulheron, *et al.*, *J Biol Chem*, 1994, *269*: 12954)
5-HT1B(h) (拮抗剂放射性配体)	-11	8	血清素	6.60E-08	4376	(Maier, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, *330*: 342)
5-HT2A (h) (激动剂放射性配体)	-2	4	(±)DOI	2.10E-10	471	(Bryant, *et al.*, *Life Sci*, 1996, *59*: 1259)
5-HT2B (h) (激动剂放射性配体)	2	3	(±)DOI	4.20E-09	1333	(Choi, *et al.*, *FEBS Lett*, 1994, *352*: 393)

[1530]

5-HT3 (h) (拮抗剂放射性配体)	2	4	MDL 72222	6.50E-09	411	(Hope, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 1996, *118*: 1237)
GR (h) (激动剂放射性配体)	-2	0	地塞米松	1.90E-09	469	(Clark, *et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, *37*: 805)
AR (h) (激动剂放射性配体)	3	-5	睾酮	2.00E-09	933	(Zava, *et al.*, *Endocrinology*, 1979, *104*: 1007)
V1a (h) (激动剂放射性配体)	16	1	[d(CH2)51,Tyr(Me)2]-AVP	1.10E-09	159	(Tahara, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 1998, *125*: 1463)
Ca2+ 通道(L, 二氢吡啶位点) (拮抗剂放射性配体)	42	54	尼群地平	1.40E-10	161	(Gould, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, *79*: 3656)
钾通道 hERG (人)-[3H]多非利特 (Dofetilide)	2	6	特非那定	4.40E-08	4094	(Huang, *et al.*, *Assay Drug Dev Technol*, 2010, *8*: 727)
KV 通道 (拮抗剂放射性配体)	-5	4	α-树眼镜蛇毒素 (dendrotoxin)	9.70E-11	166	(Sorensen, *et al.*, *Mol Pharmacol*, 1989, *36*: 689)
Na+通道(位点 2) (拮抗剂放射性配体)	-7	14	藜芦定	1.20E-05	169	(Brown, *J Neurosci*, 1986, *6*: 2064)
去甲肾上腺素转运蛋白(h) (拮抗剂放射性配体)	-8	-5	普罗替林	2.30E-09	355	(Pacholczyk, *et al.*, *Nature*, 1991, *350*: 350)
多巴胺转运蛋白(h) (拮抗剂放射性配体)	12	7	BTCP	6.80E-09	52	(Pristupa, *et al.*, *Mol Pharmacol*, 1994, *45*: 125)
5-HT 转运蛋白(h) (拮抗剂放射性配体)	-3	-8	丙咪嗪	1.40E-09	439	(Tatsumi, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1999, *368*: 277)
COX1(h)	10	8	双氯芬酸	1.30E-08	4173	(Vanachayangkul, *et al.*, *Enzyme Res*, 2012, *2012*: 416062)
COX2(h)	-14	-22	NS398	5.40E-08	4186	(Vanachayangkul, *et al.*, *Enzyme Res*, 2012, *2012*: 416062)
PDE3A (h)	-3	-37	米力农	1.00E-06	4072	(Maurice, *et al.*, *Nat Rev Drug Discov*, 2014, *13*: 290)
PDE4D2 (h)	-5	-4	Ro 20-1724	2.30E-07	4077	(Maurice, *et al.*, *Nat Rev Drug Discov*, 2014, *13*: 290)
Lck 激酶(h)	10	-4	星形孢菌素	2.30E-08	2906	(Park, *et al.*, *Anal Biochem*, 1999, *269*: 94)
乙酰胆碱酯酶(h)	-6	1	加兰他敏	7.00E-07	363	(Ellman, *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 1961, *7*: 88)

[1531] 此外,BPS Biosciences进行了蛋白酶特异性筛选,以进一步确定本发明化合物的特异性(Turk,Nat Rev Drug Discov,2006,5:785;Overall,et al.,Nat Rev Cancer,2006,6:227;Anderson,et al.,Handb Exp Pharmacol,2009,189:85)。

[1532] 3BP-3407和3BP-3554以1μM和10μM一式两份进行测试。在不存在化合物的情况下,

每个数据集中的荧光强度(Ft)定义为100％活性。在不存在酶的情况下,每个数据集中的背景荧光强度(Fb)定义为0％活性。在每种化合物存在下的活性百分比根据以下等式计算:％活性＝(F-Fb)/(Ft-Fb),其中F＝化合物存在下的荧光强度。根据以下公式计算抑制百分比:％抑制＝100％-％活性。显示高于50％抑制作用的结果被认为代表了测试化合物的显著效果。这个测定的结果在下表15中给出。

[1533] 表15:针对1μM和10μM 3BP-3407以及1μM和10μM 3BP-3554的特异性蛋白酶筛选结果

[1534]

酶	抑制百分比(%)				
	3BP-3407		3BP-3554		参考
	1μM	10μM	1μM	10μM	
活化蛋白 C	5	8	-11	1	74 (20μM 达比加群)
β分泌酶	-8	-5	1	7	84 (150nM Verubecestat)
半胱天冬酶-3	1	-2	-2	-1	89 (100nM 半胱天冬酶 3/7 抑制剂 I)
半胱天冬酶-6	1	-1	6	-3	94 (1μM 半胱天冬酶 8 抑制剂 I)
半胱天冬酶-7	-3	-3	-1	-7	92 (1μM 半胱天冬酶 3/7 抑制剂 I)
半胱天冬酶-8	0	0	0	-3	87 (100nM 半胱天冬酶 8 抑制剂 I)
半胱天冬酶-9	5	8	-1	-2	N/A
组织蛋白酶 B	26	36	1	2	97 (100nM E-64)
组织蛋白酶 F	-3	-24	-23	-25	74 (1μM 胱蛋白酶抑制剂 C)
组织蛋白酶 L	3	6	0	-6	97 (1μM E-64)
组织蛋白酶 S	3	18	-10	-23	91 (100nM E-64)
组织蛋白酶 V	1	-18	-1	-1	83 (100nM E-64)
A20	2	-4	1	0	99 (1μM Ub-醛)
Ataxin3	1	10	2	-1	77 (10μM Ub-醛)
去泛素化酶 OTUD6B	2	15	0	0	97 (1μM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 L1	-2	4	-4	4	92 (100nM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 L3	-1	14	0	0	95 (10nM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 2	3	7	0	-1	91 (1μM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 5	3	46	-4	-2	84 (1μM Ub-醛)

[1535]

泛素羧基末端水解酶 7	5	5	1	1	95 (1μM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 8	-3	6	2	1	73 (1μM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 10	-2	5	1	-1	82 (1μM Ub-醛)
泛素羧基末端水解酶 14	-1	5	1	2	96 (100nM Ub-醛)
DPP3	ND	ND	2	-1	 (100 nM Spinorphin)
DPP7	2	-3	-1	-7	83 (200μM KR62436)
DPP8	1	5	1	11	96 (200μM KR62436)
DPP9	-1	0	-1	-5	99 (200μM KR62436)
FAP	98	99	97	99	100 (100nM SP-13786)
来自丙型肝炎病毒基因型 1a (突变体 D168V)的丝氨酸蛋白酶 NS3 (a.a. 3-181)	1	-68	-39	-372	94 (100nM Denoprevir)
来自丙型肝炎病毒基因型 1b 的丝氨酸蛋白酶 NS3 (a.a. 3-181)	1	5	-5	-9	100 (100nM Denoprevir)
来自丙型肝炎病毒基因型 1b(突变体 D168V)的丝氨酸蛋白酶 NS3 (a.a. 3-181)	1	-6	-2	-17	99 (100nM Denoprevir)
来自丙型肝炎病毒基因型 1b(突变体 R155K)的丝氨酸蛋白酶 NS3 (a.a. 3-181)	-2	5	-1	0	90 (100nM Denoprevir)
来自丙型肝炎病毒基因型 1b(突变体 R155Q)的丝氨酸蛋白酶 NS3 (a.a. 3-181)	0	2	0	-5	99 (1μM Denoprevir)
来自丙型肝炎病毒基因型 2a 的丝氨酸蛋白酶 NS3 (a.a. 3-181)	0	-2	-13	-40	98 (100nM Denoprevir)
基质金属蛋白酶 1	-1	2	1	-7	87 (1μM NNGH)
基质金属蛋白酶 2	3	3	-1	-2	95 (100nM NNGH)
基质金属蛋白酶 9 (突变体 Q279R)	3	2	3	2	92 (100nM NNGH)
肾素	-1	3	0	-1	99 (30nM 阿利吉仑)

[1536] 实施例35:所选择的化合物的^{111}In-和^{177}Lu-标记

[1537] 为了用作诊断、治疗或治疗诊断的活性剂,需要用放射性同位素标记化合物。标记程序需要适当地确保本发明的放射性标记化合物的高放射化学收率和纯度。这个实施例表明本发明化合物适用于放射性标记,可以高放射化学收率和纯度进行标记。

[1538] 将30至100MBq的$^{111}InCl_3$(在0.02M HCl中)与每30MBq的1nmol化合物(在0.1M HEPES中200μM储备溶液,pH 7)和缓冲液(1M乙酸钠缓冲液pH 5或含有25mg/ml甲硫氨酸的1M乙酸钠/抗坏血酸缓冲液pH 5)混合,最终缓冲液浓度为0.1至0.2M。将混合物加热至80℃持续20-30分钟。冷却后,分别以0.2mM和0.1%的终浓度加入DTPA和TWEEN-20。

[1539] 将0.2至2.0GBq的$^{177}LuCl_3$(在0.04M HCl中)与每45MBq的1nmol化合物(在0.1M

HEPES中200μM储备溶液,pH 7)和缓冲液(含有25mg/ml甲硫氨酸的1M乙酸钠/抗坏血酸缓冲液,pH 5)混合,最终缓冲液浓度为约0.4M。将混合物加热至90℃持续20分钟。冷却后,分别以0.2mM和0.1%的终浓度加入DTPA和TWEEN-20。

[1540] 为了评估^{177}Lu标记化合物在适合人使用的配制物中的长期稳定性,在冷却后,将反应混合物用9倍体积的含有合适稳定剂(例如抗坏血酸、甲硫氨酸)的配制物缓冲液稀释,监测随着时间的推移的放射化学纯度。

[1541] 通过薄层色谱(TLC)和HPLC分析标记效力。对于TLC分析,将1至2μl稀释的标记溶液应用于一条iTLC-SG色谱纸(Agilent,7.6×2.3mm)并在柠檬酸-葡萄糖溶液(Sigma)中展开。然后将iTLC条切成3块,使用γ计数器测量相关的放射性。在溶剂前沿测量的放射性代表游离放射性核素和胶体,而起点处的放射性代表放射性标记化合物。对于HPLC,使用Poroshell SB-C18 2.7μm(Agilent)分析5μl稀释的标记溶液。洗脱液A:MeCN,洗脱液B:H_2O,0.1%TFA,梯度为15分钟内从5%B至70%B,流速0.5ml/min;检测仪:NaI(Raytest),DAD 230nm。用死体积洗脱的峰代表游离放射性核素,用未标记样品确定的肽特异性保留时间洗脱的峰代表放射性标记化合物。

[1542] 合成结束时放射性核素掺入率≥90%,放射化学纯度≥76%。^{111}In标记化合物的示例性放射化学纯度示于表16中。适合人使用的配制物中^{177}Lu标记化合物在合成后高达6天保持≥90%的放射化学纯度(表17)。所选化合物的放射色谱图如图1至4所示,其中图1显示了在合成后立即分析的^{177}Lu-3BP-3407在含有100mg/mL抗坏血酸和5mg/mL的L-甲硫氨酸的配制物缓冲液中的放射色谱图,图2显示了在合成后6天分析的^{177}Lu-3BP-3407在含有100mg/mL抗坏血酸和5mg/mL的L-甲硫氨酸的配制物缓冲液中放射色谱图,图3显示了在合成后立即分析的^{177}Lu-3BP-3554在含有100mg/mL抗坏血酸和5mg/mL的L-甲硫氨酸的配制物缓冲液中的放射色谱图,图4显示了在合成后6天分析的^{177}Lu-3BP-3554在含有100mg/mL抗坏血酸和5mg/mL的L-甲硫氨酸的配制物缓冲液中的放射色谱图。

[1543] 表16:通过HPLC分析的^{111}In-标记的化合物的放射化学纯度

[1544]

	HPLC 保留时间[min]	合成结束时的 HPLC 面积%	合成结束后约 4 小时的 HPLC 面积%
^{111}In-3BP-3105	8.9	92.9	86.0
^{111}In-3BP-3168	7.9	94.2	92.3
^{111}In-3BP-3275	8.6	91.5	91.2
^{111}In-3BP-3320	7.4	97.7	96.5
^{111}In-3BP-3321	7.3	97.6	96.7
^{111}In-3BP-3397	8.3	76.3	77.6
^{111}In-3BP-3398	7.3	88.6	89.2
^{111}In-3BP-3407	7.3	97.6	95.4
^{111}In-3BP-3554	7.5	95.6	96.2
^{111}In-3BP-3652	7.3	87.1	88.8
^{111}In-3BP-3654	7.8	88.2	86.4
^{111}In-3BP-3656	7.3	87.8	87.1
^{111}In-3BP-3659	7.3	94.5	95.6
^{111}In-3BP-3678	7.4	89.9	89.2
^{111}In-3BP-3692	7.8	93.0	93.3
^{111}In-3BP-3767	7.4	94.6	92.9

[1545] 表17:在合成结束后第0天和第6天,通过HPLC分析^{177}Lu标记化合物在含有100mg/

mL抗坏血酸和5mg/mL L-甲硫氨酸的配制物缓冲液中的放射化学纯度

[1546]

	HPLC保留时间[min]	第0天的HPLC面积%	第6天的HPLC面积%
^{177}Lu-3BP-3407	7.5	95.7	94.0
^{177}Lu-3BP-3554	7.6	97.2	95.6

[1547] 实施例36:成像和生物分布研究

[1548] 放射性标记的化合物可以通过成像方法例如SPECT和PET检测。此外,通过这些技术获得的数据可以通过直接测量从注射了放射性标记的本发明化合物的动物中制备的各个器官中所含的放射性来确认。因此,可以测定和分析放射性标记的化合物的生物分布(各个器官中的放射性测量)。这个实施例表明本发明的化合物示出适合于肿瘤的诊断成像和治疗性处理的生物分布。

[1549] 所有动物实验均符合德国动物保护法。将雄性SCID beige(6至8周龄,Charles River,Sulzfeld,Germany)在一侧肩部接种5×10^{6}个HEK-FAP细胞(通过基因工程技术表达高水平FAP的人胚胎肾293细胞)。当肿瘤达到>150mm^{3}的大小时,小鼠接受通过尾静脉静脉内施用的约30MBq的^{111}In-标记的本发明化合物(用PBS稀释至100μL)。在NanoSPECT/CT系统(Mediso Medical Imaging Systems,Budapest,Hunger)上获得图像,使用以下示例的采集和重建参数(表18)。

[1550] 表18:NanoSPECT/CT成像的采集和重建参数

[1551]

采集参数 SPECT	
系统	NanoSPECT/CT ™
扫描范围	全身，3-床架(bed holder) (小鼠居处(mouse hotel))
时间/投影	60s
孔径模型，针孔直径	孔径#2, 1,5 mm
重建参数	
方法	HiSPECT (Scivis)，迭代重建
平滑	35%
迭代	9
体素大小	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
采集参数 CT	
系统	NanoSPECT/CT ™
扫描范围	全身，3-床架(小鼠居处)
扫描持续时间	7 分钟
管电压	45 kVp
曝光时间	500 ms
投影数	240

[1552] 成像数据保存为DICOM文件并使用VivoQuant™软件(Invicro,Boston,USA)进行分析。结果表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)。对于生物分布研究,在注射后24小时或8小时通过颈椎脱臼处死动物,然后解剖。收集不同器官和组织并称重,通过γ-计数测定放射性。每个时间点使用两只动物。结果表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)。

[1553] 所选化合物的成像和生物分布研究的结果在图5-14中示出。

[1554] 实施例37:功效研究-HEK-FAP

[1555] 放射性标记的化合物可用于治疗和诊断各种疾病,尤其是癌症。本实施例表明本发明的化合物具有适用于治疗肿瘤的抗肿瘤活性。

[1556] 所有动物实验均符合德国动物保护法。雌性瑞士裸鼠(7至8周龄,Charles River Laboratories,France)在一个肩部接种5×10^6个HEK-FAP细胞,当肿瘤达到平均肿瘤体积160±44mm^3时给予治疗。将小鼠分成4个不同组,每组10只动物/组:第1组,载体对照组;第2组,冷化合物^{nat}Lu-3BP-3554组;第3组,30MBq ^{177}Lu-3BP-3554组(低剂量);和第4组,60MBq ^{177}Lu-FAP-3554组(高剂量)。在第0天通过以4mL/kg(100μL/小鼠)静脉注射到尾静脉进行治疗。在第0天(即施用放射性示踪剂的第一天)测量肿瘤体积和体重,然后每周三次直到研究完成。

[1557] 在每个给药组3只小鼠中通过SPECT成像确定注射^{177}Lu标记的3BP-3554的小鼠体内的示踪剂分布。随后,在SPECT之后,进行CT扫描以获取解剖信息。在注射后3小时、24小时、48小时和120小时,使用NanoSPECT/CT系统(Mediso Medical Imaging Systems,Budapest,Hungary)进行成像,示例性地使用以下采集和重建参数(表19)。

[1558] 表19:NanoSPECT/CT成像的采集和重建参数

[1559]

采集参数 SPECT	
系统	NanoSPECT/CT ™
扫描范围	全身，3-床架(小鼠居处)
时间/投影	60 秒或 120 秒
孔径模型，针孔直径	孔径#2，1,5 mm
重建参数	
方法	HiSPECT (Scivis)，迭代重建
平滑	35%
迭代	9
体素大小	0.15 mm x 0.15 mm x 0.15 mm
采集参数 CT	
系统	NanoSPECT/CT ™
扫描范围	全身，3-床架(小鼠居处)
扫描持续时间	7 分钟
管电压	45 kVp
曝光时间	500 ms
投影数	240

[1560] 成像数据保存为DICOM文件并使用VivoQuant™软件(Invicro,Boston,USA)进行分析。结果表示为每克组织注射剂量的百分比(%ID/g)。

[1561] 载体和冷化合物^{nat}Lu-3BP-3554处理的小鼠中的肿瘤在第14天分别达到1338±670mm^3和1392±420mm^3的平均肿瘤体积(MTV)(图15A)。在两个治疗组的小鼠中均观察到具有统计学意义($P<0.01$)的抗肿瘤活性。与载体治疗组相比,单剂量30或60MBq的^{177}Lu-3BP-3554治疗的小鼠在第14天的肿瘤生长抑制(TGI)分别为111%和113%。用^{177}Lu-3BP-3554治疗的所有小鼠的MTV在第14天降低至≤70mm^3。在第42天(代表研究结束日)监测肿瘤的再生长情况,用30或60MBq的^{177}Lu-3BP-3554治疗的小鼠分别有3/10和9/10的小鼠无肿瘤(<

10mm^3),表明这个模型存在潜在的剂量反应。在整个研究中没有观察到与治疗相关的体重减轻(图15B)。在第2天观察到所有组的体重下降3-5%后,动物的体重随时间增加。

[1562] 两种^{177}Lu标记治疗组的3只动物的SPECT/CT成像示出在所有检查时间点(注射后(p.i.)3-120小时)期间均示出肿瘤与背景高对比度。观察到高达120小时的高肿瘤保留时间。最高的非靶向摄取的器官是肾脏,在用30或60MBq的^{177}Lu-3BP3554治疗的小鼠中在注射后3h的肿瘤-肾比率分别为8.6±0.6和8.0±1.6。这些比率随着时间的推移而增加,在用30或60MBq的^{177}Lu-3BP3554治疗的小鼠中,在120小时达到最高值,肿瘤与肾的比率分别为40±7.9和32±7.4。作为高剂量动物的小鼠5的一组示例SPECT/CT图像示于图16A,而作为低剂量动物的小鼠1的一组示例SPECT/CT图像示于图16B。

[1563] 实施例38:成像研究-肉瘤PDX模型

[1564] 据报道肉瘤肿瘤表达FAP,对四种不同的肉瘤患者来源的异种移植(PDX)肿瘤模型进行成像以评估3BP-3554的摄取。Sarc4183、Sarc4605、Sarc4809和Sarc12616 PDX模型分别来自横纹肌肉瘤、骨肉瘤、未分化肉瘤和未分化多形性肉瘤患者(Experimental Pharmacology& Oncology Berlin-Buch,Germany)。将肿瘤碎片皮下移植到8周龄NMRI nu/nu小鼠(Janvier Labs,France)的左侧腹部。所有动物实验均符合德国动物保护法。移植后47天(Sarc4183、Sarc4809)或46天(Sarc4605、Sarc12616),在单次静脉注射30MBq ^{111}In-3BP-3554后3小时对每个模型2-3只小鼠进行成像。如实施例36中所述进行成像。

[1565] ^{111}In-3BP-3554的成像结果示出注射后3h的高肿瘤摄取和肿瘤与背景高对比度。代表性的SPECT/CT图像在图17A中示出。分别对携带PDX的两只(Sarc4605、Sarc12616)或三只(Sarc4183、Sarc4809)小鼠的肿瘤摄取进行量化,表明%ID/g值为4.9±1.7(Sarc4183)、5.2±0.8(Sarc4605)、4.4±0.7(Sarc4809)和6.1±0.6(Sarc12616),如图17B所示。这些结果表明^{111}In-3BP-3554在所有4种肉瘤模型中的摄取。肿瘤-肾比率为4.7±1.2(Sarc4183)、3.2±0.4(Sarc4605)、4.1±0.7(Sarc4809)和4.3±1.2(Sarc12616)。

[1566] 实施例39:功效研究-肉瘤Sarc4809 PDX模型

[1567] 在人肉瘤PDX肿瘤模型Sarc4809中研究了^{177}Lu-3BP-3554的功效。这种未分化肉瘤模型显示^{111}In-3BP-3554摄取(实施例38),并且还通过免疫组织化学显示表达FAP。

[1568] 所有动物实验均符合德国动物保护法。将Sarc4809肿瘤碎片皮下移植到8周龄NMRI nu/nu小鼠(Janvier Labs,France)的左侧腹部。移植后23天开始治疗,平均肿瘤体积为187.08±123.8mm^3。小鼠被分成四组,每组10只动物:第1组,载体对照组;第2组,冷化合物^{nat}Lu-FAP-3554组;第3组,30MBq ^{177}Lu-3BP-3554组;第4组,60MBq ^{177}Lu-FAP-3554组。在第0天通过以4mL/kg(100μL/小鼠)静脉注射到尾静脉进行治疗。在第0天(即施用放射性示踪剂的第一天)确定肿瘤体积和体重,然后每周三次直到研究完成。

[1569] 在整个研究的随访期间,所有肿瘤都持续生长,直到第42天。载体组和^{nat}Lu-3BP-3554治疗的小鼠(对照组)中的肿瘤在第31天分别达到894±610mm^{3}和1225±775mm^{3}的MTV(在最后一天,每组至少有50%的小鼠仍存活)。用单剂量30或60MBq的^{177}Lu-3BP-3554治疗的小鼠肿瘤在第31天分别达到635±462和723±391mm^3(图18A)。在两个治疗组的小鼠中均观察到具有统计学意义(P<0.05)的抗肿瘤活性。与载体治疗组相比,单剂量的30或60MBq的^{177}Lu-3BP-3554治疗的小鼠在第31天的肿瘤生长抑制(TGI)分别为61%和73%。在整个研究过程中没有观察到与治疗相关的体重减轻(BWL)。在研究随访期间,所有组的体重均增加

(图18B)。

[1570] 实施例40:药代动力学研究

[1571] 在小鼠和大鼠中评估所选化合物的药代动力学性能。化合物药代动力学性能的这种鉴定使人们能够对化合物的分布和消除以及暴露的计算有新的了解。

[1572] 在PBS中稳定配制不同量的化合物。将配制物经静脉内施用于小鼠的剂量为4nmol/kg、40nmol/kg和400nmol/kg,施用于大鼠的剂量为2nmol/kg、20nmol/kg和200nmol/kg(3BP-3554)或40nmol/kg和400mol/kg(3BP-3623)。假设从人到小鼠的异速增长剂量转换因子(allometric translation factor)为12.3,从人到大鼠的异速增长剂量转换因子为6.2(Nair AB,Jacob S.Journal of Basic and Clinical Pharmacy,2016,7(2):27-31),施用的剂量代表人剂量范围为0.325nmol/kg至32.5nmol/kg。

[1573] 在不同时间(5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时)从尾静脉(大鼠)或眼球后(小鼠)采集血样。

[1574] 在通过离心将血细胞与血浆分离后,进行蛋白质沉淀程序,对制备的血浆样品中的化合物进行定量。加入150μl含有78%的0.1M硫酸锌和22%乙腈的硫酸锌沉淀剂。在室温温育30分钟后,通过离心分离沉淀物。如果化合物含有游离的DOTA部分,向100μl上清液中加入10μl的1%甲酸,然后在60℃进一步温育10分钟以完成锌螯合剂的形成。

[1575] 在与Agilent 6470三重四极杆质谱仪联用的Agilent 1290UHPLC系统上确定清洁样品溶液中的待分析物。在Phenomenex BioZen Peptide XB-C18 HPLC柱(50×2mm,1.7μm粒径)上在40℃梯度洗脱进行色谱分离,使用作为洗脱液A的在水中0.1%甲酸和作为洗脱液B的乙腈的混合物(在5%的B等度洗脱1分钟,然后以4分钟内至43%的B的线性梯度,500μl/分钟)。

[1576] 质谱检测以正离子ESI模式通过多反应监测(MRM)进行,检测参数如表20所述。

[1577] 表20:质谱分析检测参数

[1578]

化合物	碎裂电压 (Fragmentor)		前体	产物	碰撞能量
3BP-4343	190 V	计量器	767.0	683.2	24 V
		定性器(Qualifier)	767.0	542.9	38 V
3BP-3623	110 V	计量器	791.8	777.6	21 V
		定性器	791.8	708.2	19 V

[1579] 测试项目的定量是使用Agilent MassHunter软件套件的定量分析软件完成的。二次回归是用1/x的加权因子进行的。

[1580] 结合如下结果对血浆水平进行非房室分析(NCA):化合物的初始浓度(C_0)、稳态分布容积(V_{ss})、终末分布容积(V_z)、终末半衰期($t_{1/2}$)、清除率(CL)和外推至无穷大的曲线下面积(AUC_{inf})。3BP-3554的NCA参数概括在表21中针对小鼠血浆中3BP-3554呈现,在表22中针对大鼠血浆中3BP-3554呈现,3BP-3623的NCA参数概括在表23中针对小鼠血浆中3BP-3623呈现,在表24中针对大鼠血浆中3BP-3623呈现。

[1581] 表21:小鼠血浆中3BP-3554的NCA参数概括

[1582]

PK参数	4nmol/kg	40nmol/kg	400nmol/kg

C_0	25.6nM	177nM	4970nM
V_{ss}	0.21L/kg	0.32L/kg	0.10L/kg
V_z	0.26L/kg	1.02L/kg	0.21L/kg
AUC_{inf}	8.3nM h	56nM h	961nM h
$t_{1/2}$	23min	59min	40min
CL	0.482L/kg h	0.711L/kg h	0.482L/kg h

[1583] 表22:大鼠血浆中3BP-3554的NCA参数概括

[1584]

PK参数	2nmol/kg	20nmol/kg	200nmol/kg
C_0	10.3nM	111nM	1480nM
V_{ss}	0.28L/kg	0.30L/kg	0.17L/kg
V_z	0.32L/kg	0.35L/kg	0.42L/kg
AUC_{inf}	8.1nM h	69nM h	726nM h
$t_{1/2}$	54min	50min	63min
CL	0.248L/kg h	0.291L/kg h	0.275L/kg h

[1585] 表23:小鼠血浆中3BP-3623的NCA参数概括

[1586]

PK参数	4nmol/kg	40nmol/kg	400nmol/kg
C_0	17.6nM	228nM	2134nM
V_{ss}	0.36L/kg	0.31L/kg	0.20L/kg
V_z	0.44L/kg	0.53L/kg	0.64L/kg
AUC_{inf}	7.7nM h	55nM h	532nM h
$t_{1/2}$	35min	30min	35min
CL	0.518L/kg h	0.722L/kg h	0.752L/kg h

[1587] 表24:大鼠血浆中3BP-3623的NCA参数概括

[1588]

PK参数	40nmol/kg	400nmol/kg
C_0	127nM	1408nM
V_{ss}	0.48L/kg	0.32L/kg
V_z	0.58L/kg	0.93L/kg
AUC_{inf}	74nM h	738nM h
$t_{1/2}$	45min	71min
CL	0.541L/kg h	0.542L/kg h

[1589] 结果表明,分布主要是在血液和间质液中,肽的典型清除率在小鼠中终末半衰期是在23分钟和59分钟之间,在大鼠中是在45分钟和71分钟之间。如通过AUC描述的暴露与注射剂量几乎呈线性相关,清除率在特定动物模型中对于所有应用剂量都是恒定的。这些观察结果表明药代动力学行为没有首次人剂量计算需要考虑的显著非线性。

[1590] 在说明书、权利要书求、序列表和/或附图中公开的本发明的特征可以单独和以其任意组合作为以各种形式实现本发明的材料。

[1591] I.参考文献

[1592] 本文引用的每个及任何文献的公开内容均通过援引加入。

[0001] 序列表

[0002] <110> 3B制药有限公司

[0003] <120> 包含成纤维细胞活化蛋白配体的化合物及其用途

[0004] <130> D 10025 PCT

[0005] <150> EP 19 000 325.1

[0006] <151> 2019-07-09

[0007] <150> EP 19 198 810.4

[0008] <151> 2019-09-20

[0009] <160> 3

[0010] <170> PatentIn version 3.5

[0011] <210> 1

[0012] <211> 760

[0013] <212> PRT

[0014] <213> Homo sapiens

[0015] <220>

[0016] <221> MISC_FEATURE

[0017] <223> Fibroblast activation protein (FAP)

[0018] <400> 1

[0019] Met Lys Thr Trp Val Lys Ile Val Phe Gly Val Ala Thr Ser Ala Val

[0020] 1 5 10 15

[0021] Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His

[0022] 20 25 30

[0023] Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu Thr Leu Lys Asp Ile Leu

[0024] 35 40 45

[0025] Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly

[0026] 50 55 60

[0027] Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn Asn Ile Val Leu Tyr Asn

[0028] 65 70 75 80

[0029] Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu Ser Asn Arg Thr Met Lys

[0030] 85 90 95

[0031] Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser Pro Asp Arg Gln Phe Val

[0032] 100 105 110

[0033] Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala

[0034] 115 120 125

[0035] Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Ser Asn Gly Glu Phe Val Arg Gly Asn

[0036] 130 135 140

[0037] Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser

[0038] 145 150 155 160

[0039] Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro
[0040] 165 170 175
[0041] Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn Gly Arg Glu Asn Lys Ile
[0042] 180 185 190
[0043] Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Ala Thr
[0044] 195 200 205
[0045] Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala
[0046] 210 215 220
[0047] Glu Phe Asn Asp Thr Asp Ile Pro Val Ile Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly
[0048] 225 230 235 240
[0049] Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile Pro Tyr Pro Lys Ala Gly
[0050] 245 250 255
[0051] Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile Ile Asp Thr Thr Tyr Pro
[0052] 260 265 270
[0053] Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val Pro Ala Met Ile Ala Ser
[0054] 275 280 285
[0055] Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp Val Thr Asp Glu Arg Val
[0056] 290 295 300
[0057] Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn Val Ser Val Leu Ser Ile
[0058] 305 310 315 320
[0059] Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp Asp Cys Pro Lys Thr Gln
[0060] 325 330 335
[0061] Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val
[0062] 340 345 350
[0063] Ser Thr Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe
[0064] 355 360 365
[0065] Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His Tyr Ile Lys Asp Thr Val
[0066] 370 375 380
[0067] Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys Trp Glu Ala Ile Asn Ile
[0068] 385 390 395 400
[0069] Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr Ser Ser Asn Glu Phe Glu
[0070] 405 410 415
[0071] Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg Ile Ser Ile Gly Ser Tyr
[0072] 420 425 430
[0073] Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His Leu Arg Lys Glu Arg Cys
[0074] 435 440 445
[0075] Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu
[0076] 450 455 460
[0077] Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser Thr Leu His Asp Gly Arg

[0078] 465 470 475 480

[0079] Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu Asn Lys Glu Leu Glu Asn

[0080] 485 490 495

[0081] Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu

[0082] 500 505 510

[0083] Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe

[0084] 515 520 525

[0085] Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gln Val Tyr Gly Gly Pro

[0086] 530 535 540

[0087] Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala Val Asn Trp Ile Ser Tyr

[0088] 545 550 555 560

[0089] Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala Leu Val Asp Gly Arg Gly

[0090] 565 570 575

[0091] Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr Ala Val Tyr Arg Lys Leu

[0092] 580 585 590

[0093] Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr Ala Val Arg Lys Phe Ile

[0094] 595 600 605

[0095] Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile Ala Ile Trp Gly Trp Ser

[0096] 610 615 620

[0097] Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ser Gly Thr Gly Leu

[0098] 625 630 635 640

[0099] Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr

[0100] 645 650 655

[0101] Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly Leu Pro Thr Lys Asp Asp

[0102] 660 665 670

[0103] Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val Met Ala Arg Ala Glu Tyr

[0104] 675 680 685

[0105] Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His Gly Thr Ala Asp Asp Asn

[0106] 690 695 700

[0107] Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala Lys Ala Leu Val Asn Ala

[0108] 705 710 715 720

[0109] Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu

[0110] 725 730 735

[0111] Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu

[0112] 740 745 750

[0113] Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp

[0114] 755 760

[0115] <210> 2

[0116] <211> 766

[0117] <212> PRT

[0118] <213> Homo sapiens

[0119] <220>

[0120] <221> MISC_FEATURE

[0121] <223> Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)

[0122] <400> 2

[0123] Met Lys Thr Pro Trp Lys Val Leu Leu Gly Leu Leu Gly Ala Ala Ala

[0124] 1 5 10 15

[0125] Leu Val Thr Ile Ile Thr Val Pro Val Val Leu Leu Asn Lys Gly Thr

[0126] 20 25 30

[0127] Asp Asp Ala Thr Ala Asp Ser Arg Lys Thr Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr

[0128] 35 40 45

[0129] Leu Lys Asn Thr Tyr Arg Leu Lys Leu Tyr Ser Leu Arg Trp Ile Ser

[0130] 50 55 60

[0131] Asp His Glu Tyr Leu Tyr Lys Gln Glu Asn Asn Ile Leu Val Phe Asn

[0132] 65 70 75 80

[0133] Ala Glu Tyr Gly Asn Ser Ser Val Phe Leu Glu Asn Ser Thr Phe Asp

[0134] 85 90 95

[0135] Glu Phe Gly His Ser Ile Asn Asp Tyr Ser Ile Ser Pro Asp Gly Gln

[0136] 100 105 110

[0137] Phe Ile Leu Leu Glu Tyr Asn Tyr Val Lys Gln Trp Arg His Ser Tyr

[0138] 115 120 125

[0139] Thr Ala Ser Tyr Asp Ile Tyr Asp Leu Asn Lys Arg Gln Leu Ile Thr

[0140] 130 135 140

[0141] Glu Glu Arg Ile Pro Asn Asn Thr Gln Trp Val Thr Trp Ser Pro Val

[0142] 145 150 155 160

[0143] Gly His Lys Leu Ala Tyr Val Trp Asn Asn Asp Ile Tyr Val Lys Ile

[0144] 165 170 175

[0145] Glu Pro Asn Leu Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Trp Thr Gly Lys Glu Asp

[0146] 180 185 190

[0147] Ile Ile Tyr Asn Gly Ile Thr Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Val Phe

[0148] 195 200 205

[0149] Ser Ala Tyr Ser Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Thr Phe Leu Ala

[0150] 210 215 220

[0151] Tyr Ala Gln Phe Asn Asp Thr Glu Val Pro Leu Ile Glu Tyr Ser Phe

[0152] 225 230 235 240

[0153] Tyr Ser Asp Glu Ser Leu Gln Tyr Pro Lys Thr Val Arg Val Pro Tyr

[0154] 245 250 255

[0155] Pro Lys Ala Gly Ala Val Asn Pro Thr Val Lys Phe Phe Val Val Asn

[0156] 260 265 270

[0157] Thr Asp Ser Leu Ser Ser Val Thr Asn Ala Thr Ser Ile Gln Ile Thr

[0158] 275 280 285

[0159] Ala Pro Ala Ser Met Leu Ile Gly Asp His Tyr Leu Cys Asp Val Thr

[0160] 290 295 300

[0161] Trp Ala Thr Gln Glu Arg Ile Ser Leu Gln Trp Leu Arg Arg Ile Gln

[0162] 305 310 315 320

[0163] Asn Tyr Ser Val Met Asp Ile Cys Asp Tyr Asp Glu Ser Ser Gly Arg

[0164] 325 330 335

[0165] Trp Asn Cys Leu Val Ala Arg Gln His Ile Glu Met Ser Thr Thr Gly

[0166] 340 345 350

[0167] Trp Val Gly Arg Phe Arg Pro Ser Glu Pro His Phe Thr Leu Asp Gly

[0168] 355 360 365

[0169] Asn Ser Phe Tyr Lys Ile Ile Ser Asn Glu Glu Gly Tyr Arg His Ile

[0170] 370 375 380

[0171] Cys Tyr Phe Gln Ile Asp Lys Lys Asp Cys Thr Phe Ile Thr Lys Gly

[0172] 385 390 395 400

[0173] Thr Trp Glu Val Ile Gly Ile Glu Ala Leu Thr Ser Asp Tyr Leu Tyr

[0174] 405 410 415

[0175] Tyr Ile Ser Asn Glu Tyr Lys Gly Met Pro Gly Gly Arg Asn Leu Tyr

[0176] 420 425 430

[0177] Lys Ile Gln Leu Ser Asp Tyr Thr Lys Val Thr Cys Leu Ser Cys Glu

[0178] 435 440 445

[0179] Leu Asn Pro Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Ser Val Ser Phe Ser Lys Glu

[0180] 450 455 460

[0181] Ala Lys Tyr Tyr Gln Leu Arg Cys Ser Gly Pro Gly Leu Pro Leu Tyr

[0182] 465 470 475 480

[0183] Thr Leu His Ser Ser Val Asn Asp Lys Gly Leu Arg Val Leu Glu Asp

[0184] 485 490 495

[0185] Asn Ser Ala Leu Asp Lys Met Leu Gln Asn Val Gln Met Pro Ser Lys

[0186] 500 505 510

[0187] Lys Leu Asp Phe Ile Ile Leu Asn Glu Thr Lys Phe Trp Tyr Gln Met

[0188] 515 520 525

[0189] Ile Leu Pro Pro His Phe Asp Lys Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Leu

[0190] 530 535 540

[0191] Asp Val Tyr Ala Gly Pro Cys Ser Gln Lys Ala Asp Thr Val Phe Arg

[0192] 545 550 555 560

[0193] Leu Asn Trp Ala Thr Tyr Leu Ala Ser Thr Glu Asn Ile Ile Val Ala

[0194] 565 570 575

[0195] Ser Phe Asp Gly Arg Gly Ser Gly Tyr Gln Gly Asp Lys Ile Met His
[0196] 580 585 590
[0197] Ala Ile Asn Arg Arg Leu Gly Thr Phe Glu Val Glu Asp Gln Ile Glu
[0198] 595 600 605
[0199] Ala Ala Arg Gln Phe Ser Lys Met Gly Phe Val Asp Asn Lys Arg Ile
[0200] 610 615 620
[0201] Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Thr Ser Met Val Leu
[0202] 625 630 635 640
[0203] Gly Ser Gly Ser Gly Val Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val
[0204] 645 650 655
[0205] Ser Arg Trp Glu Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Thr Glu Arg Tyr Met Gly
[0206] 660 665 670
[0207] Leu Pro Thr Pro Glu Asp Asn Leu Asp His Tyr Arg Asn Ser Thr Val
[0208] 675 680 685
[0209] Met Ser Arg Ala Glu Asn Phe Lys Gln Val Glu Tyr Leu Leu Ile His
[0210] 690 695 700
[0211] Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Gln Ser Ala Gln Ile Ser
[0212] 705 710 715 720
[0213] Lys Ala Leu Val Asp Val Gly Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Thr
[0214] 725 730 735
[0215] Asp Glu Asp His Gly Ile Ala Ser Ser Thr Ala His Gln His Ile Tyr
[0216] 740 745 750
[0217] Thr His Met Ser His Phe Ile Lys Gln Cys Phe Ser Leu Pro
[0218] 755 760 765
[0219] <210> 3
[0220] <211> 710
[0221] <212> PRT
[0222] <213> Homo sapiens
[0223] <220>
[0224] <221> MISC_FEATURE
[0225] <223> Prolyl endopeptidase (PREP)
[0226] <400> 3
[0227] Met Leu Ser Leu Gln Tyr Pro Asp Val Tyr Arg Asp Glu Thr Ala Val
[0228] 1 5 10 15
[0229] Gln Asp Tyr His Gly His Lys Ile Cys Asp Pro Tyr Ala Trp Leu Glu
[0230] 20 25 30
[0231] Asp Pro Asp Ser Glu Gln Thr Lys Ala Phe Val Glu Ala Gln Asn Lys
[0232] 35 40 45
[0233] Ile Thr Val Pro Phe Leu Glu Gln Cys Pro Ile Arg Gly Leu Tyr Lys

[0234] 50 55 60

[0235] Glu Arg Met Thr Glu Leu Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Cys His Phe

[0236] 65 70 75 80

[0237] Lys Lys Gly Lys Arg Tyr Phe Tyr Phe Tyr Asn Thr Gly Leu Gln Asn

[0238] 85 90 95

[0239] Gln Arg Val Leu Tyr Val Gln Asp Ser Leu Glu Gly Glu Ala Arg Val

[0240] 100 105 110

[0241] Phe Leu Asp Pro Asn Ile Leu Ser Asp Asp Gly Thr Val Ala Leu Arg

[0242] 115 120 125

[0243] Gly Tyr Ala Phe Ser Glu Asp Gly Glu Tyr Phe Ala Tyr Gly Leu Ser

[0244] 130 135 140

[0245] Ala Ser Gly Ser Asp Trp Val Thr Ile Lys Phe Met Lys Val Asp Gly

[0246] 145 150 155 160

[0247] Ala Lys Glu Leu Pro Asp Val Leu Glu Arg Val Lys Phe Ser Cys Met

[0248] 165 170 175

[0249] Ala Trp Thr His Asp Gly Lys Gly Met Phe Tyr Asn Ser Tyr Pro Gln

[0250] 180 185 190

[0251] Gln Asp Gly Lys Ser Asp Gly Thr Glu Thr Ser Thr Asn Leu His Gln

[0252] 195 200 205

[0253] Lys Leu Tyr Tyr His Val Leu Gly Thr Asp Gln Ser Glu Asp Ile Leu

[0254] 210 215 220

[0255] Cys Ala Glu Phe Pro Asp Glu Pro Lys Trp Met Gly Gly Ala Glu Leu

[0256] 225 230 235 240

[0257] Ser Asp Asp Gly Arg Tyr Val Leu Leu Ser Ile Arg Glu Gly Cys Asp

[0258] 245 250 255

[0259] Pro Val Asn Arg Leu Trp Tyr Cys Asp Leu Gln Gln Glu Ser Ser Gly

[0260] 260 265 270

[0261] Ile Ala Gly Ile Leu Lys Trp Val Lys Leu Ile Asp Asn Phe Glu Gly

[0262] 275 280 285

[0263] Glu Tyr Asp Tyr Val Thr Asn Glu Gly Thr Val Phe Thr Phe Lys Thr

[0264] 290 295 300

[0265] Asn Arg Gln Ser Pro Asn Tyr Arg Val Ile Asn Ile Asp Phe Arg Asp

[0266] 305 310 315 320

[0267] Pro Glu Glu Ser Lys Trp Lys Val Leu Val Pro Glu His Glu Lys Asp

[0268] 325 330 335

[0269] Val Leu Glu Trp Ile Ala Cys Val Arg Ser Asn Phe Leu Val Leu Cys

[0270] 340 345 350

[0271] Tyr Leu His Asp Val Lys Asn Ile Leu Gln Leu His Asp Leu Thr Thr

[0272] 355 360 365

[0273] Gly Ala Leu Leu Lys Thr Phe Pro Leu Asp Val Gly Ser Ile Val Gly
[0274] 370 375 380
[0275] Tyr Ser Gly Gln Lys Lys Asp Thr Glu Ile Phe Tyr Gln Phe Thr Ser
[0276] 385 390 395 400
[0277] Phe Leu Ser Pro Gly Ile Ile Tyr His Cys Asp Leu Thr Lys Glu Glu
[0278] 405 410 415
[0279] Leu Glu Pro Arg Val Phe Arg Glu Val Thr Val Lys Gly Ile Asp Ala
[0280] 420 425 430
[0281] Ser Asp Tyr Gln Thr Val Gln Ile Phe Tyr Pro Ser Lys Asp Gly Thr
[0282] 435 440 445
[0283] Lys Ile Pro Met Phe Ile Val His Lys Lys Gly Ile Lys Leu Asp Gly
[0284] 450 455 460
[0285] Ser His Pro Ala Phe Leu Tyr Gly Tyr Gly Gly Phe Asn Ile Ser Ile
[0286] 465 470 475 480
[0287] Thr Pro Asn Tyr Ser Val Ser Arg Leu Ile Phe Val Arg His Met Gly
[0288] 485 490 495
[0289] Gly Ile Leu Ala Val Ala Asn Ile Arg Gly Gly Gly Glu Tyr Gly Glu
[0290] 500 505 510
[0291] Thr Trp His Lys Gly Gly Ile Leu Ala Asn Lys Gln Asn Cys Phe Asp
[0292] 515 520 525
[0293] Asp Phe Gln Cys Ala Ala Glu Tyr Leu Ile Lys Glu Gly Tyr Thr Ser
[0294] 530 535 540
[0295] Pro Lys Arg Leu Thr Ile Asn Gly Gly Ser Asn Gly Gly Leu Leu Val
[0296] 545 550 555 560
[0297] Ala Ala Cys Ala Asn Gln Arg Pro Asp Leu Phe Gly Cys Val Ile Ala
[0298] 565 570 575
[0299] Gln Val Gly Val Met Asp Met Leu Lys Phe His Lys Tyr Thr Ile Gly
[0300] 580 585 590
[0301] His Ala Trp Thr Thr Asp Tyr Gly Cys Ser Asp Ser Lys Gln His Phe
[0302] 595 600 605
[0303] Glu Trp Leu Val Lys Tyr Ser Pro Leu His Asn Val Lys Leu Pro Glu
[0304] 610 615 620
[0305] Ala Asp Asp Ile Gln Tyr Pro Ser Met Leu Leu Leu Thr Ala Asp His
[0306] 625 630 635 640
[0307] Asp Asp Arg Val Val Pro Leu His Ser Leu Lys Phe Ile Ala Thr Leu
[0308] 645 650 655
[0309] Gln Tyr Ile Val Gly Arg Ser Arg Lys Gln Ser Asn Pro Leu Leu Ile
[0310] 660 665 670
[0311] His Val Asp Thr Lys Ala Gly His Gly Ala Gly Lys Pro Thr Ala Lys

[0312] 675 680 685

[0313] Val Ile Glu Glu Val Ser Asp Met Phe Ala Phe Ile Ala Arg Cys Leu

[0314] 690 695 700

[0315] Asn Val Asp Trp Ile Pro

[0316] 705 710

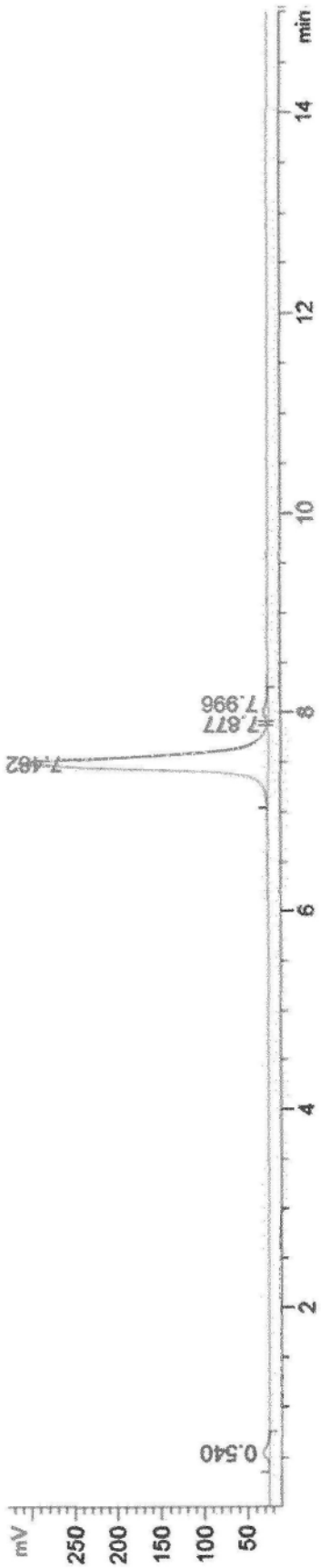


图1

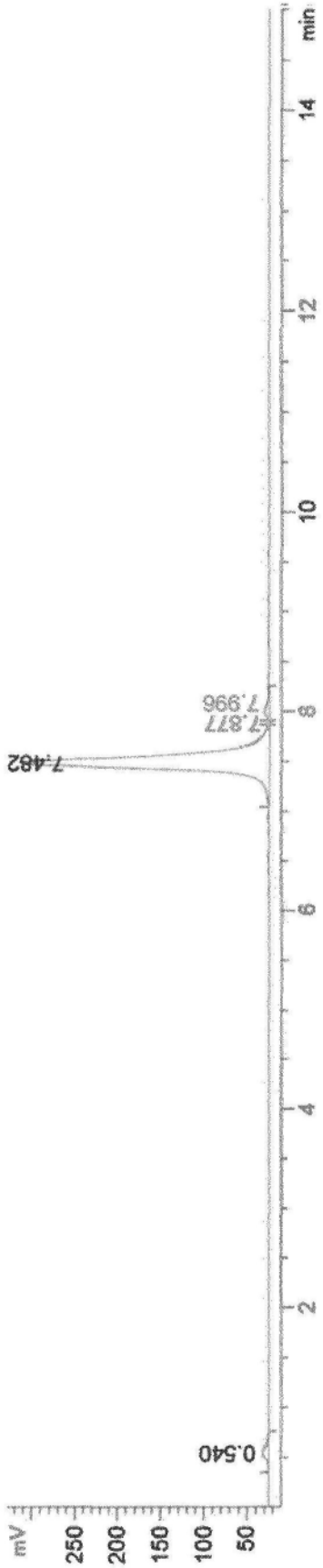


图2

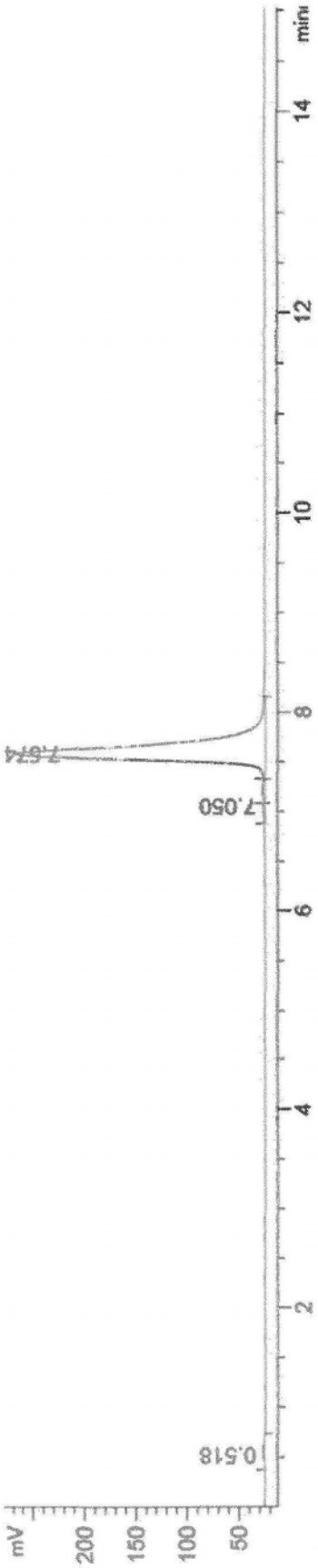


图3

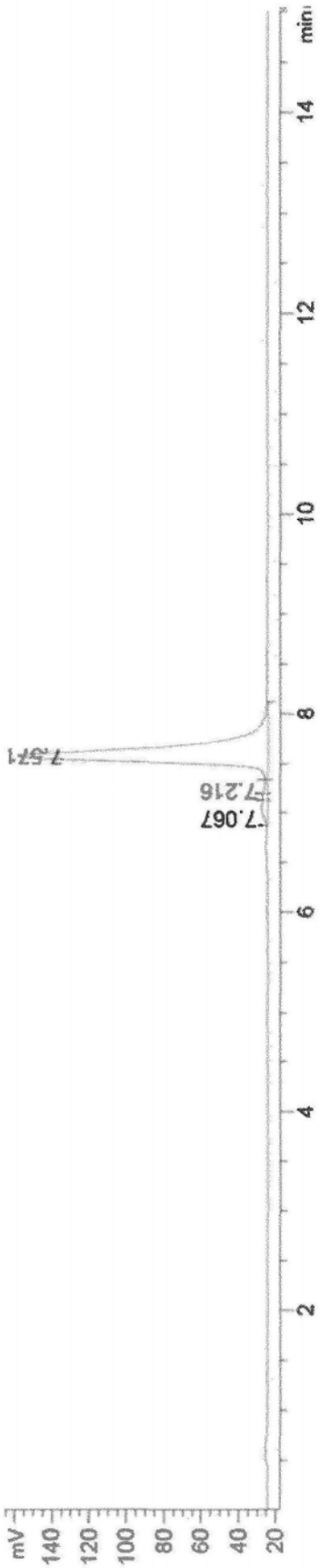


图4

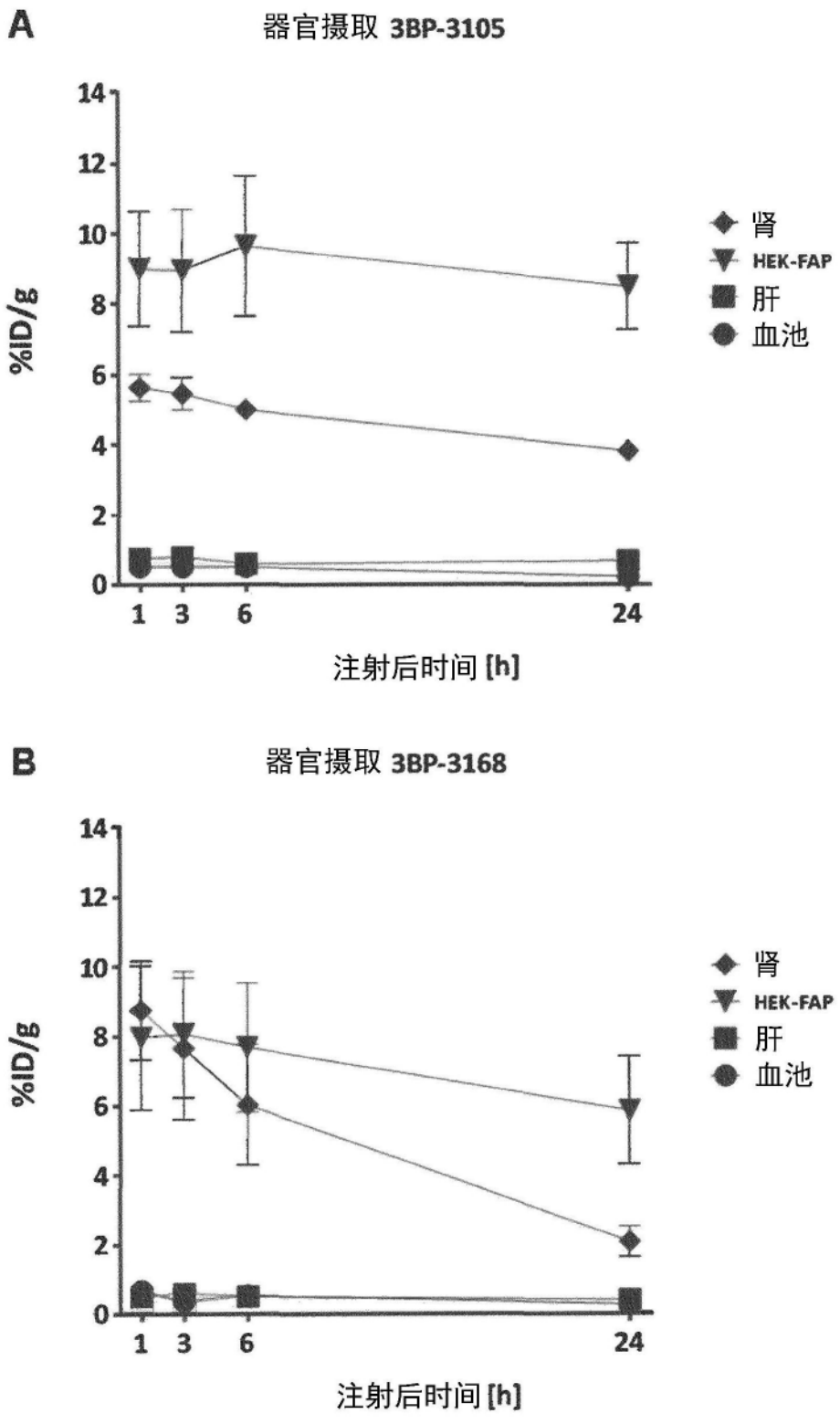

A
器官摄取 3BP-3105
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3168
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图5

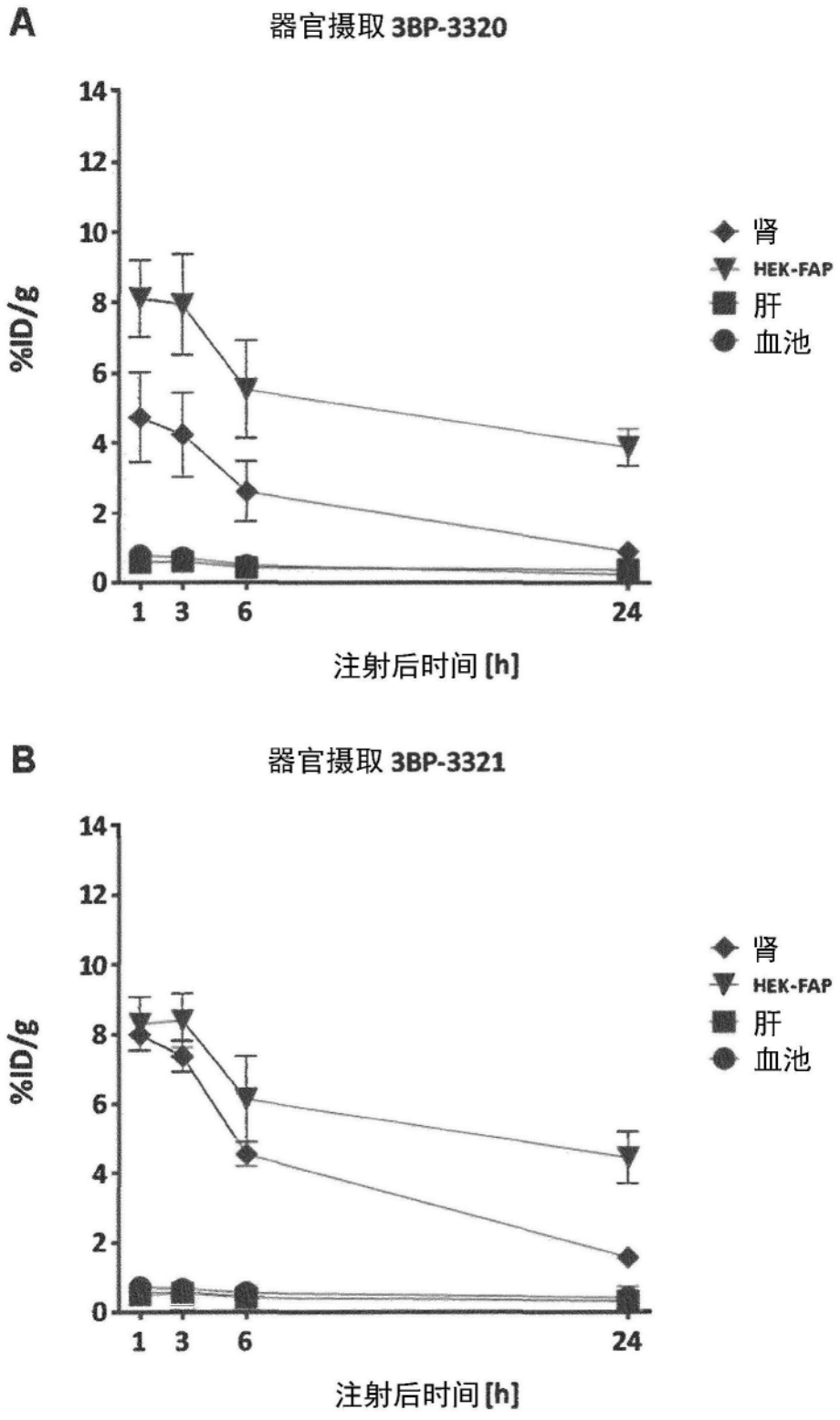

A
器官摄取 3BP-3320
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3321
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图6

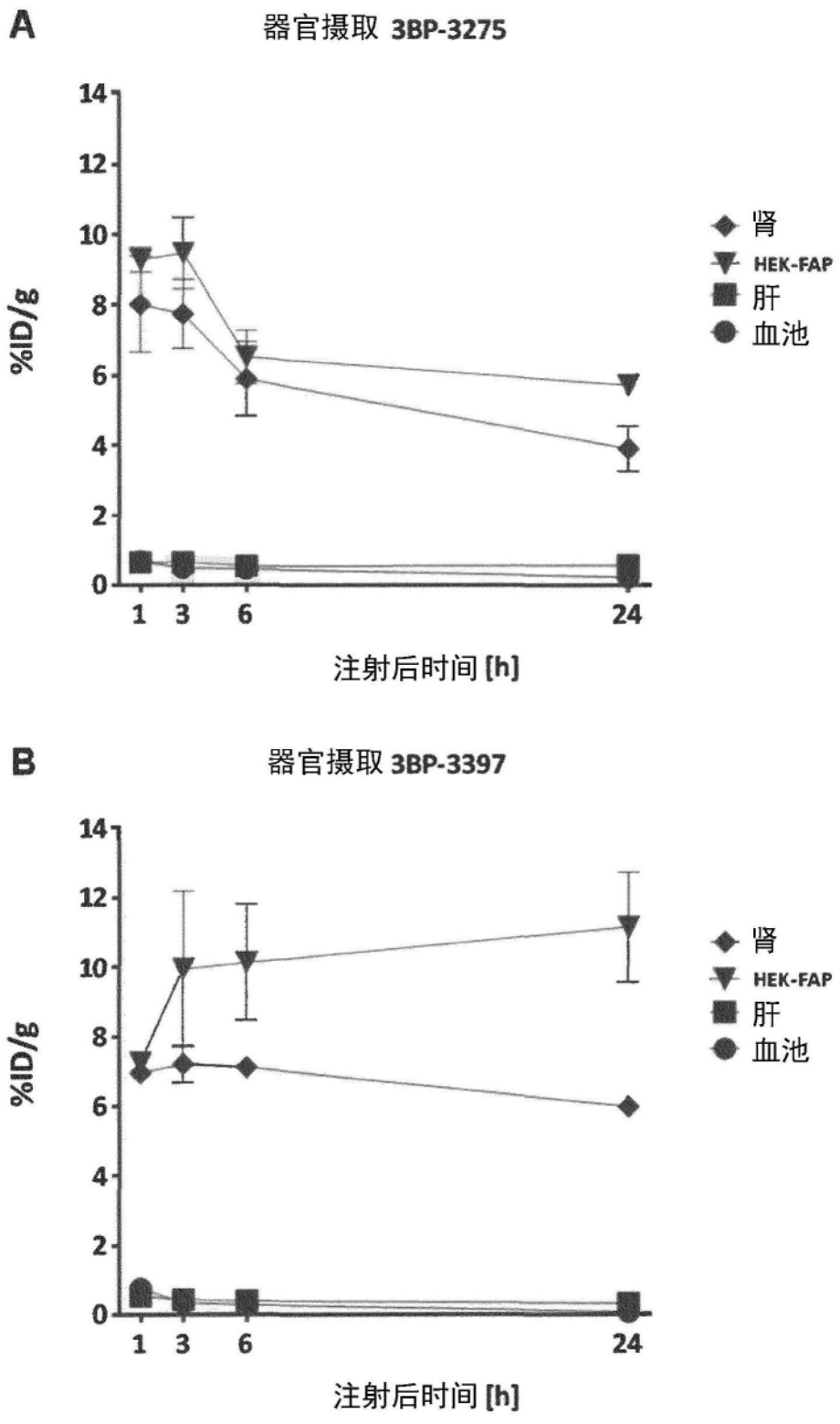

A
器官摄取 3BP-3275
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3397
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图7

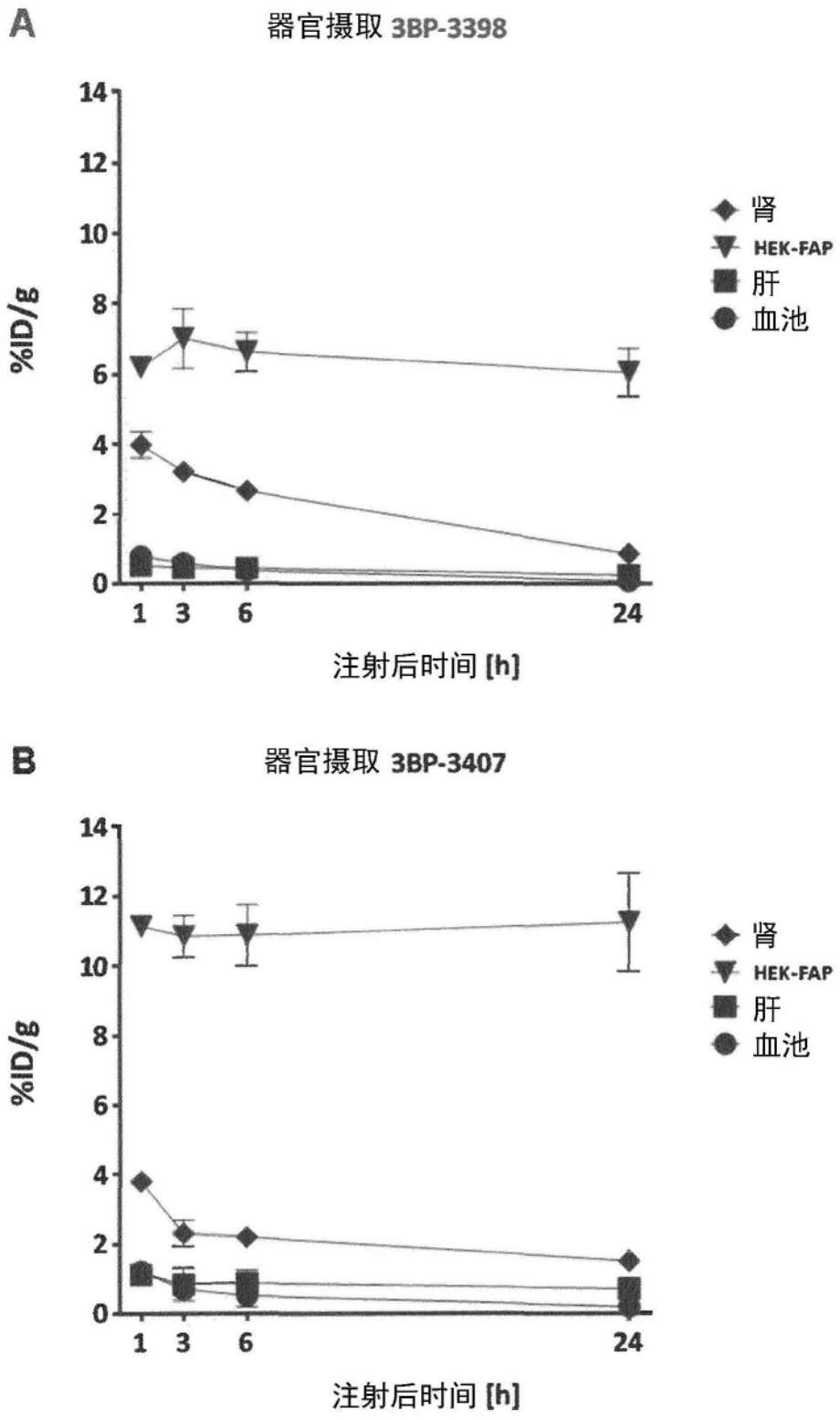

A
器官摄取 3BP-3398
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3407
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图8

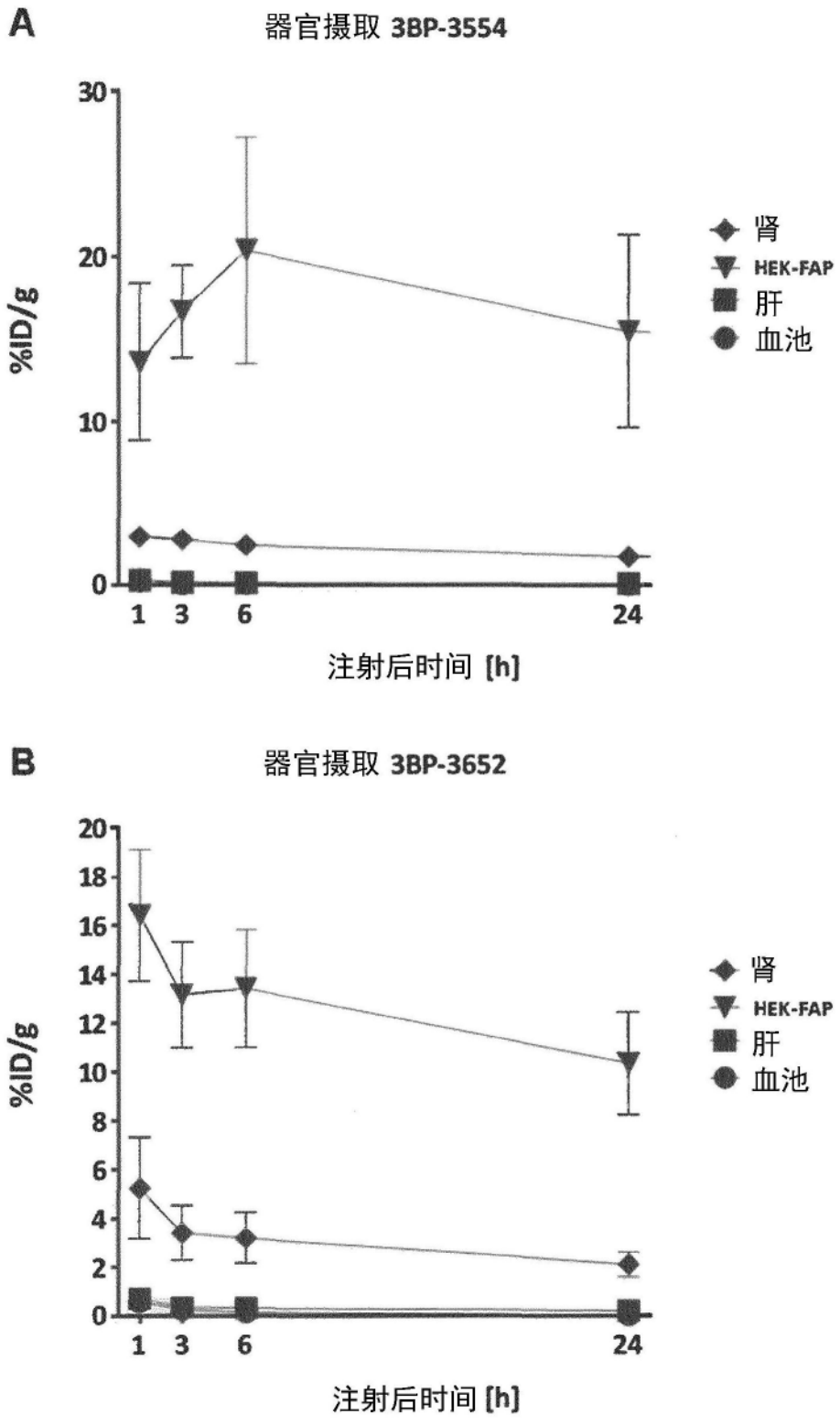

A
器官摄取 3BP-3554
%ID/g
30
20
10
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3652
%ID/g
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图9

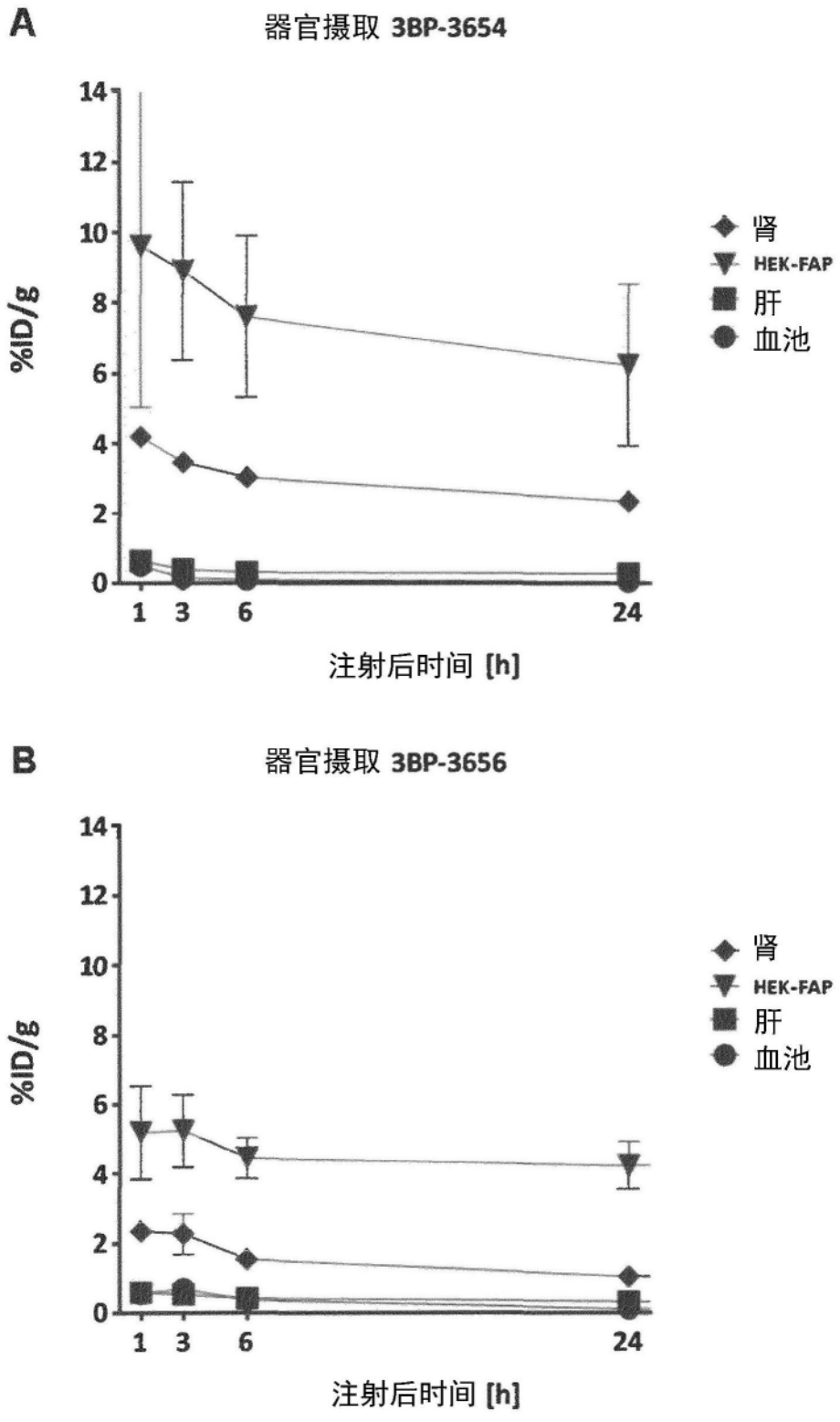

A
器官摄取 3BP-3654
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3656
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图10

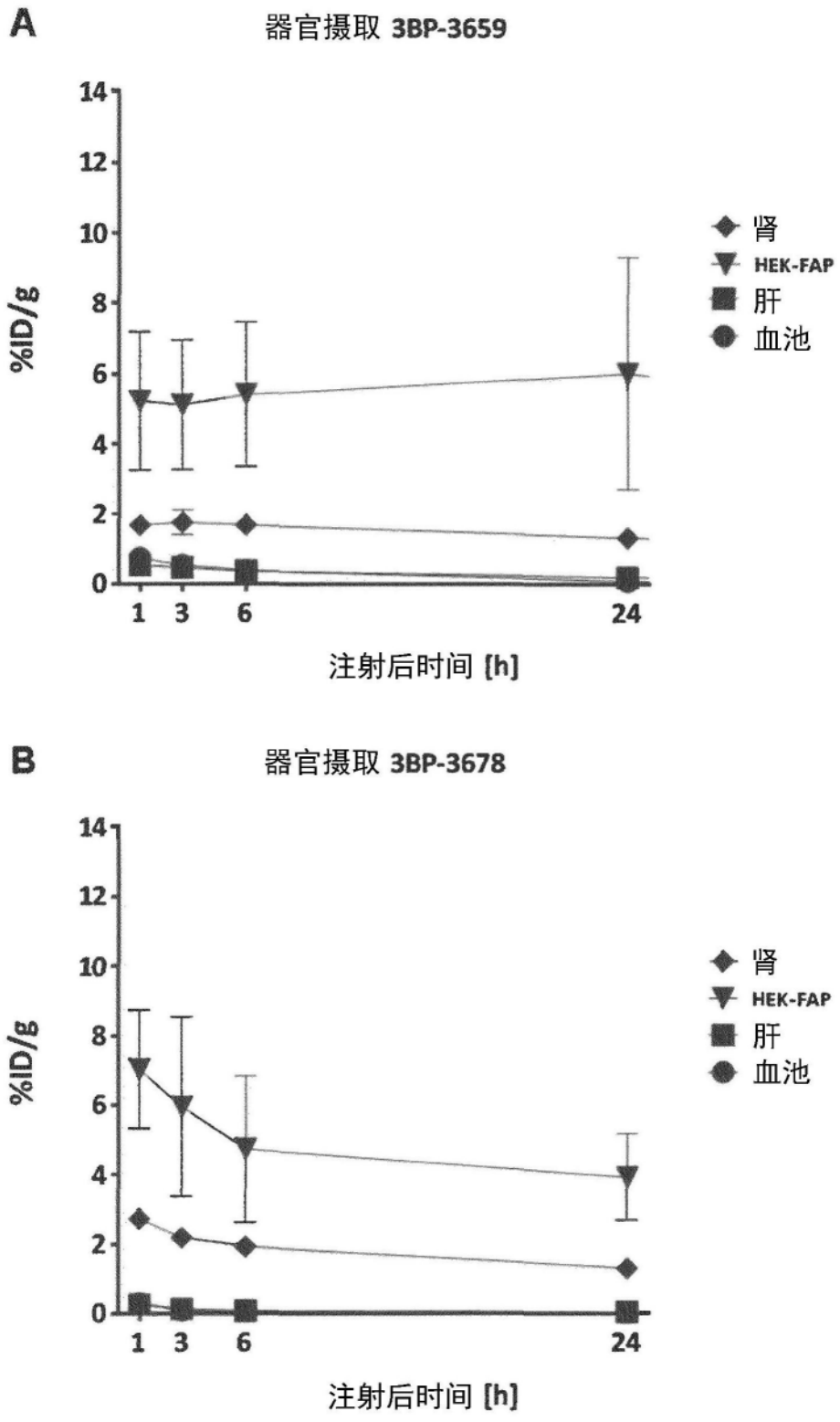

A
器官摄取 3BP-3659
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3678
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图11

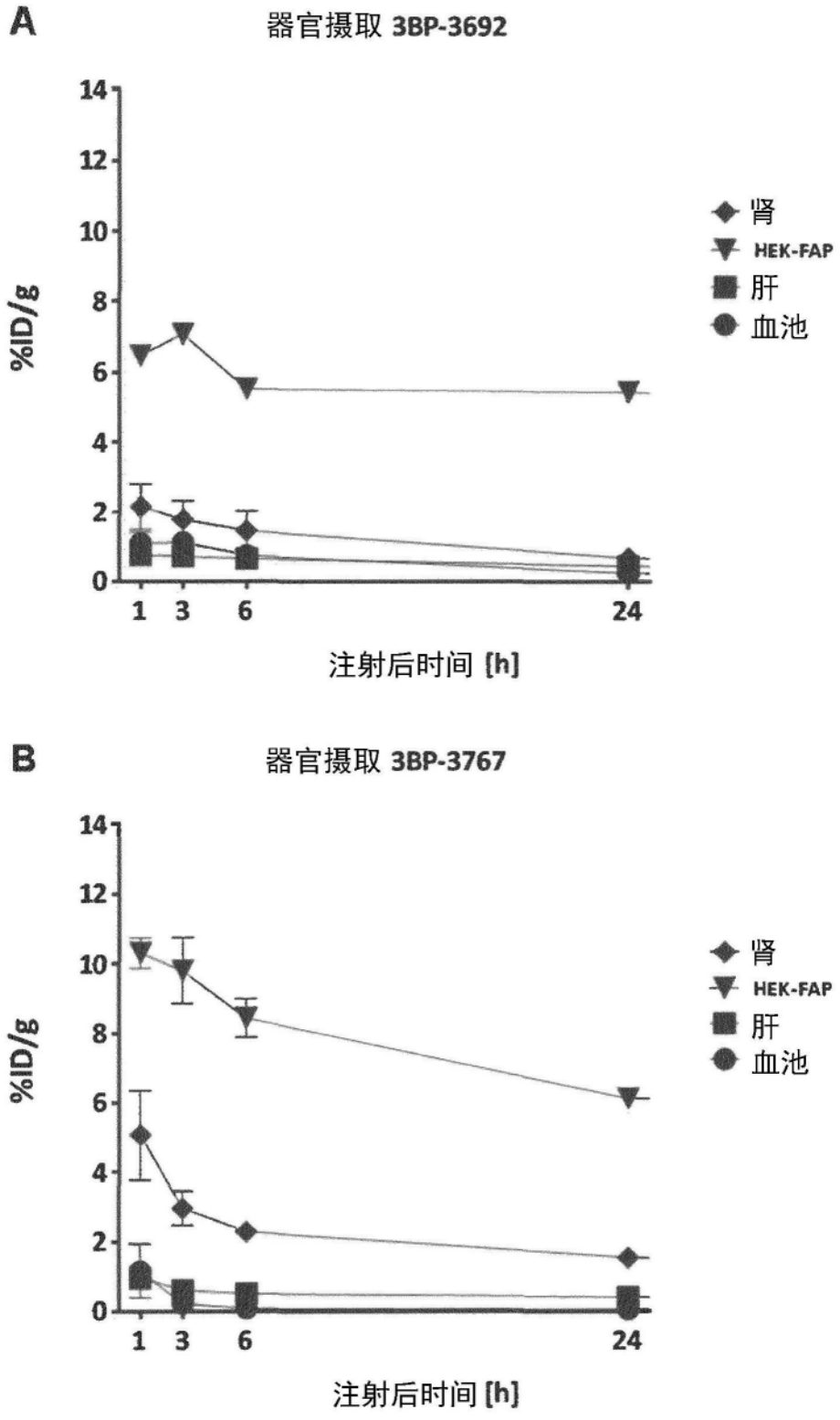

A
器官摄取 3BP-3692
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池
B
器官摄取 3BP-3767
%ID/g
14
12
10
8
6
4
2
0
1
3
6
24
注射后时间 [h]
肾
HEK-FAP
肝
血池

图12

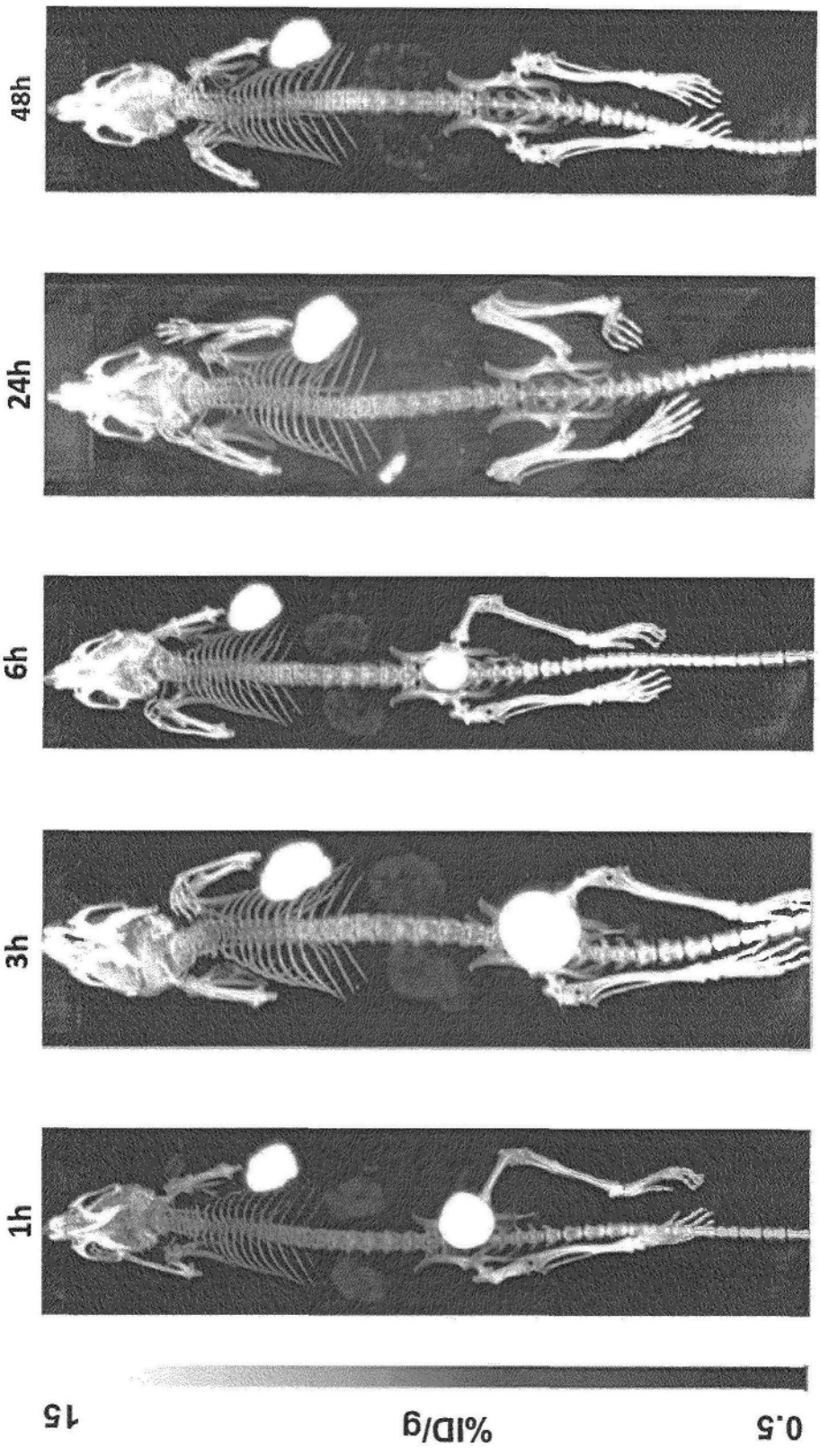


图13

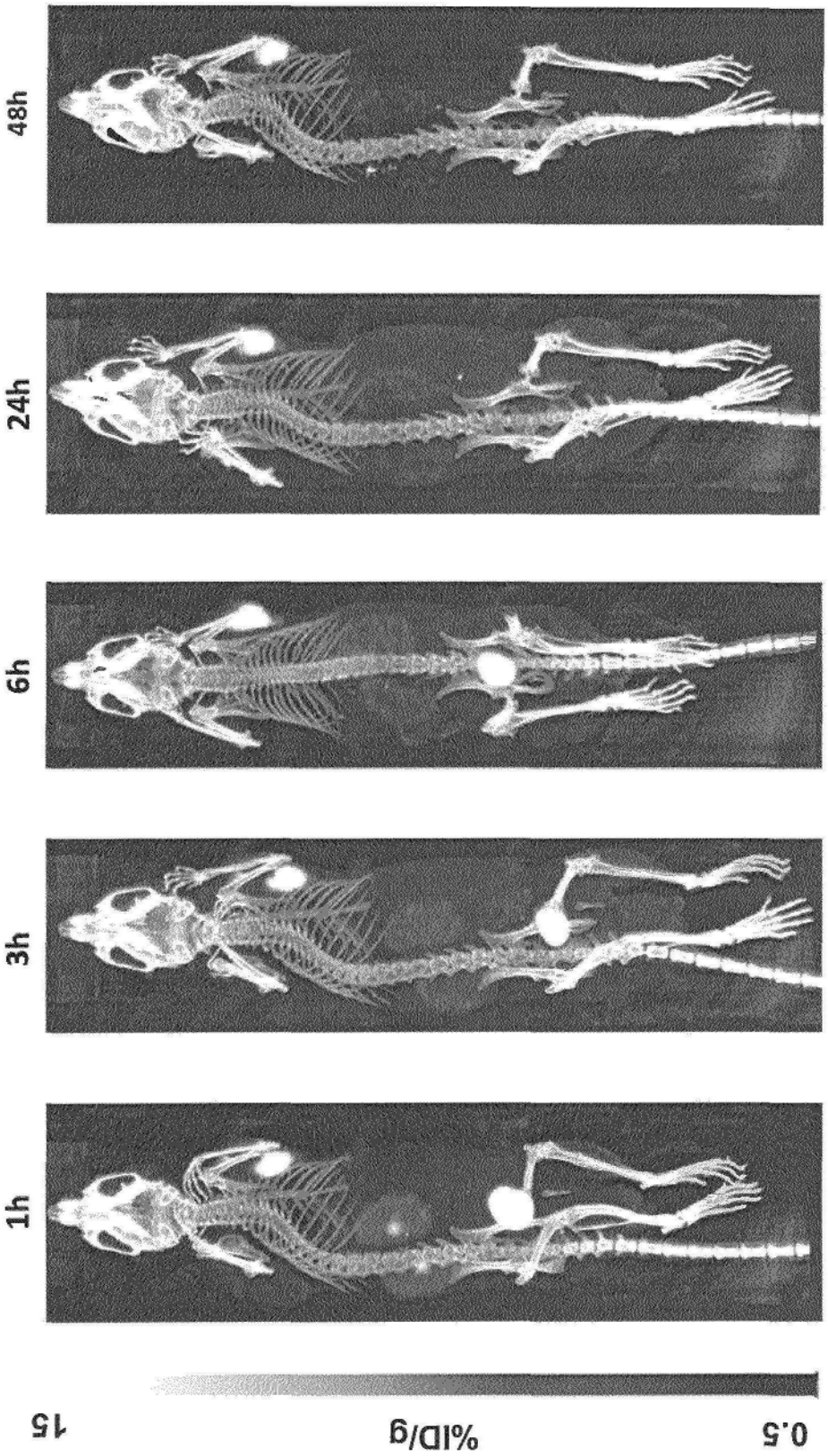


图14

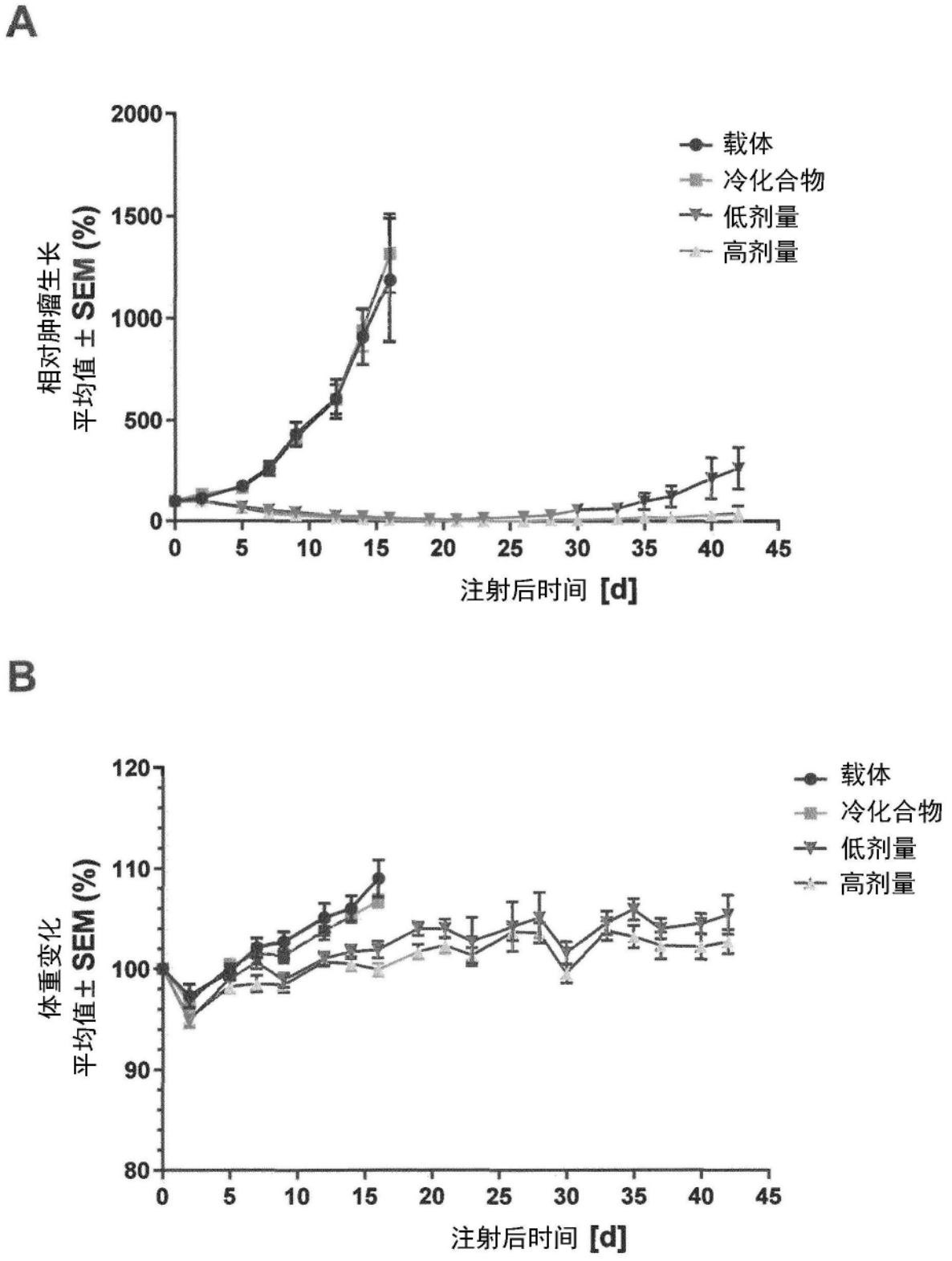

A
2000
1500
1000
500
0
相对肿瘤生长
平均值 ± SEM (%)
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
注射后时间 [d]
载体
冷化合物
低剂量
高剂量
B
120
110
100
90
80
体重变化
平均值 ± SEM (%)
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
注射后时间 [d]
载体
冷化合物
低剂量
高剂量

图15

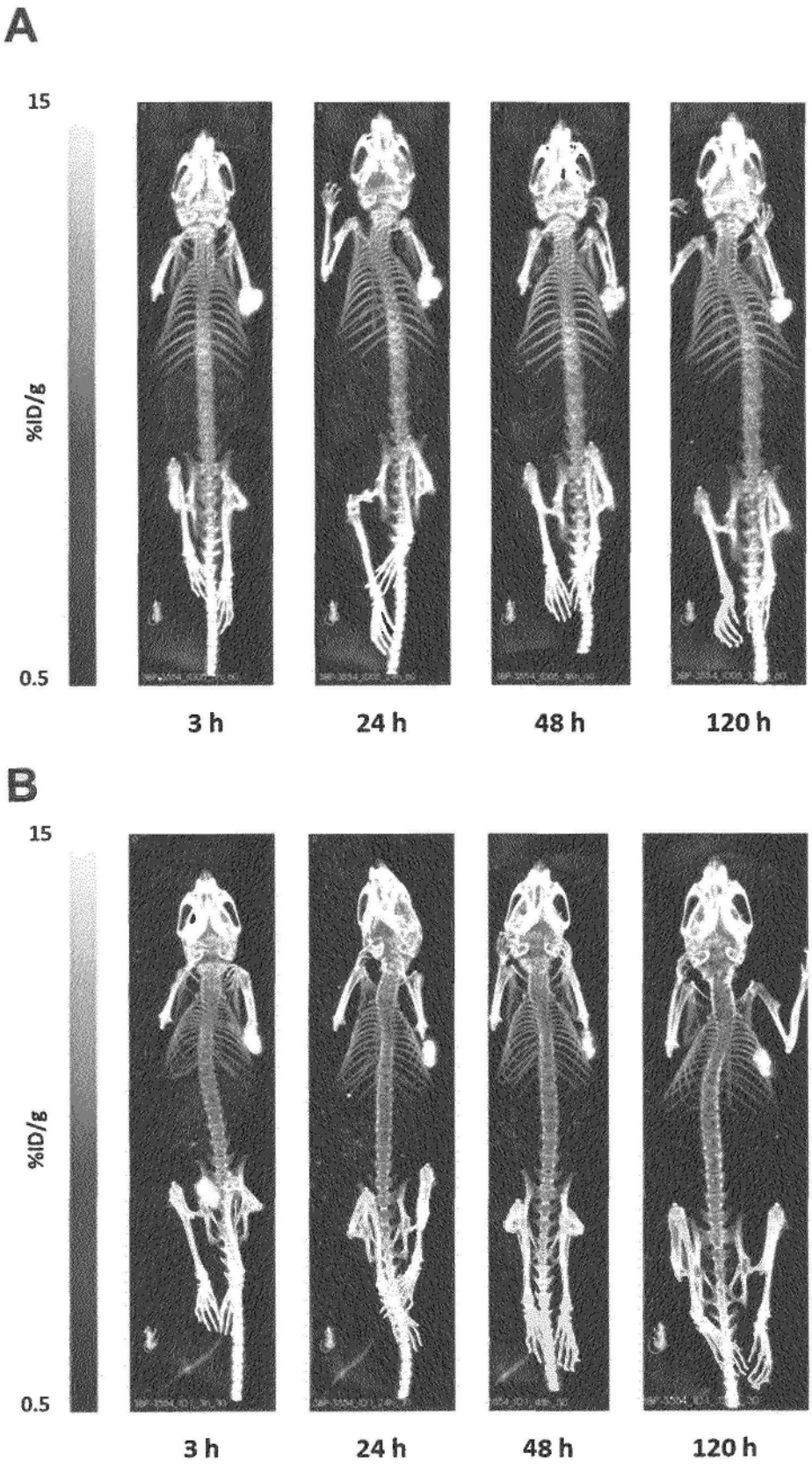


图16

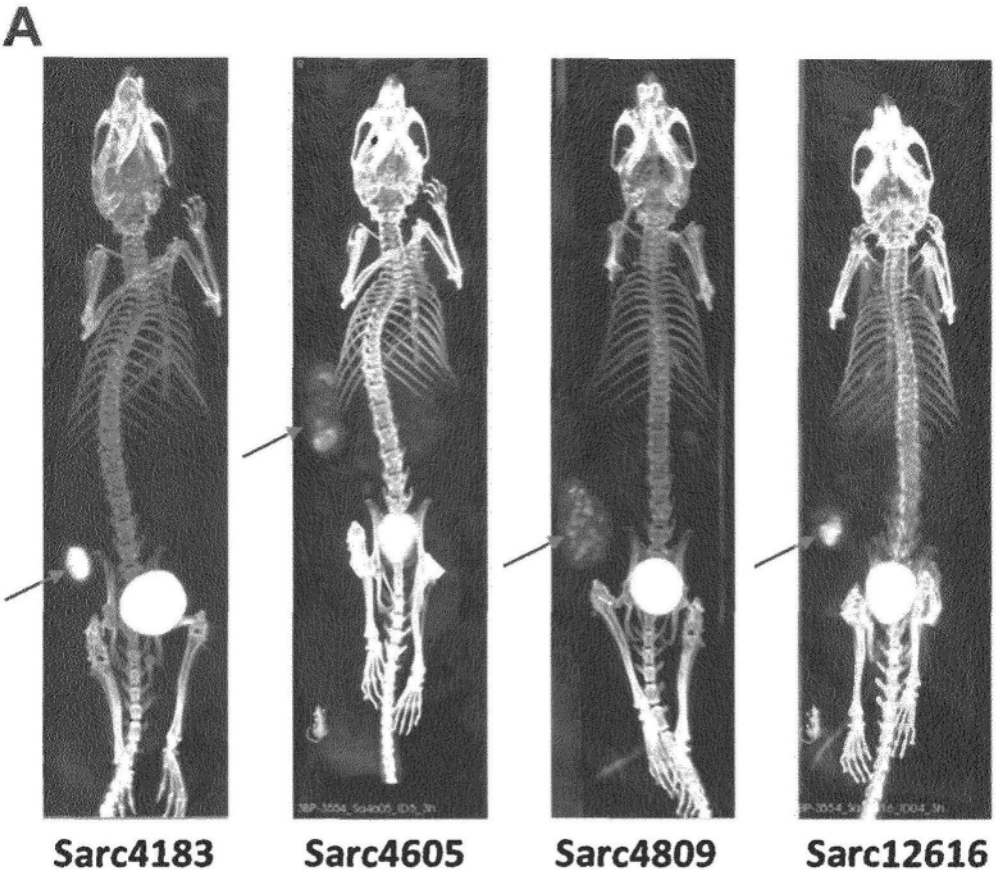

A
Sarc4183
Sarc4605
Sarc4809
Sarc12616
B
注射后3h的摄取
(%ID/g ± SD)
8
6
4
2
0
Sarc4183
Sarc4605
Sarc4809
Sarc12616

图17

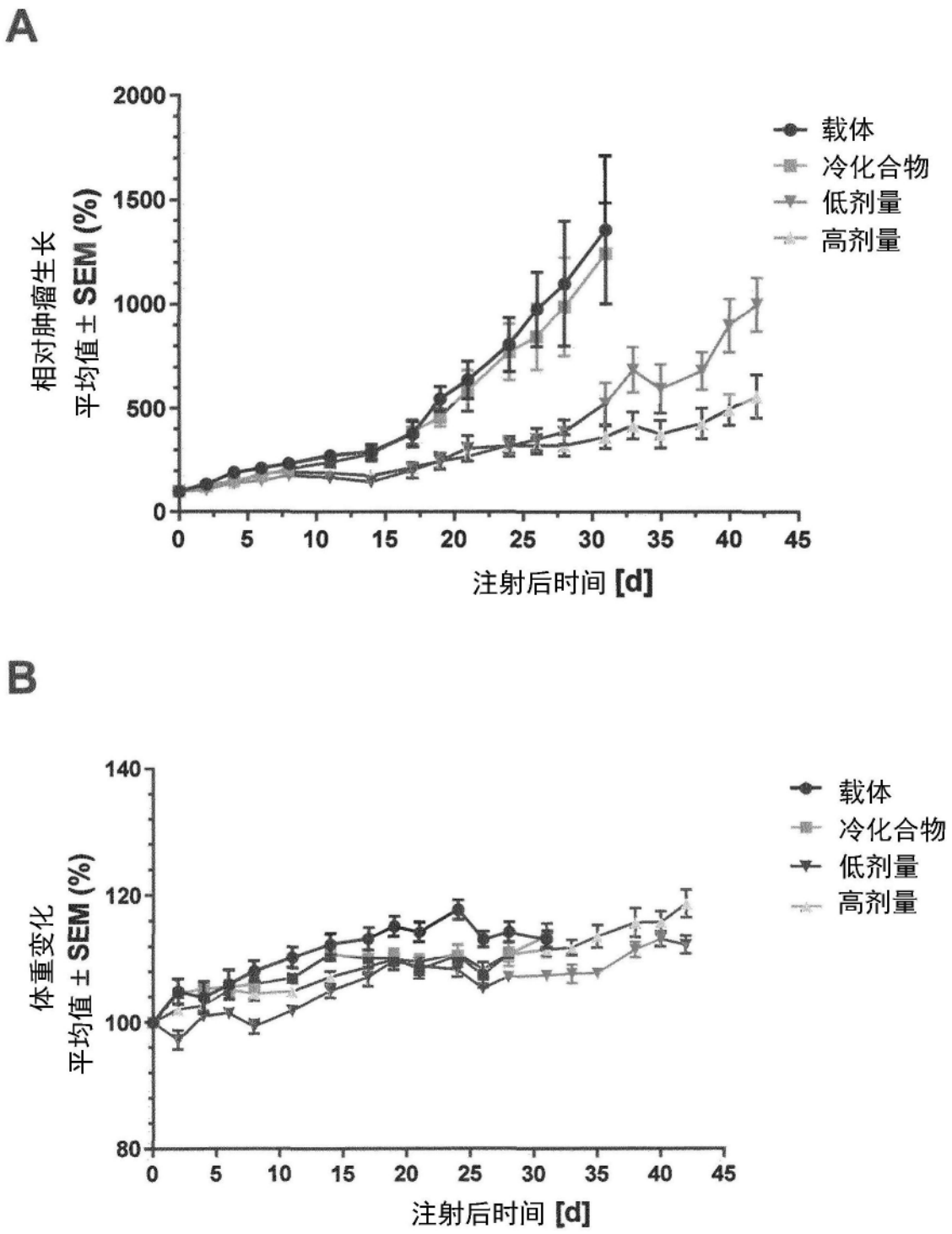

A
相对肿瘤生长
平均值 ± SEM (%)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
注射后时间 [d]
载体
冷化合物
低剂量
高剂量
B
体重变化
平均值 ± SEM (%)
140
120
100
80
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
注射后时间 [d]
载体
冷化合物
低剂量
高剂量

图18

蛋白质序列D10025 EP

成纤维细胞活化蛋白(FAP)，人类(UniProtkB-Q12884 (SEPR_人类)：

```
>sp|Q12884|SEPR_HUMAN Prolyl endopeptidase FAP OS=Homo sapiens OX=9606
GN=FAP PE=1 SV=5
MKTWVKIVFGVATSAVLALLVMCIVLRPSRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPN
WISGQEYLHQSADNNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSK
LWRYSYTATYYIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPP
FQITFNGRENKIFNGIPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDTDIPVIAYSYYG
DEQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRIFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMIASSDYYFSWLTWVT
DERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFREDWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSYD
AISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAINIFRVTQDSLFYSSNEFEEYPG
RRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGR
TDQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWYKMILPPQFDRSKKYPLLIQV
YGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVYEVEDQ
ITAVRKFIEMGFIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPVSSWEYYASVY
TERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNA
QVDFQAMWYSDQNHGLSGLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSD
```

二肽基肽酶4 (DDP4)，人类(UniProtkB-P27487 (DPP4_人类)：

```
>sp|P27487|DPP4_HUMAN Dipeptidyl peptidase 4 OS=Homo sapiens OX=9606
GN=DPP4 PE=1 SV=2
MKTPWKVLLGLLGAAALVTIITVPVVLLNKGTDDATADSRKTYTLTDYLKNTYRLKLYSL
RWISDHEYLYKQENNILVFNAEYGNSSVFLENSTFDEFGHSINDYSISPDGQFILLEYNY
VKQWRHSYTASYDIYDLNKRQLITEERIPNNTQWVTWSPVGHKLAYVWNNDIYVKIEPNL
PSYRITWTGKEDIIYNGITDWVYEEEVFSAYSALWWSPNGTFLAYAQFNDTEVPLIEYSF
YSDESLQYPKTVRVPYPKAGAVNPTVKFFVVNTDSLSSVTNATSIQITAPASMLIGDHYL
CDVTWATQERISLQWLRRIQNYSVMDICDYDESSGRWNCLVARQHIEMSTTGWVGRFRPS
EPHFTLDGNSFYKIISNEEGYRHICYFQIDKKDCTFITKGTWEVIGIEALTSDYLYYISN
EYKGMPGGRNLYKIQLSDYTKVTCLSCELNPERCQYYSVSFSKEAKYYQLRCSGPGLPLY
TLHSSVNDKGLRVLEDNSALDKMLQNVQMPSKKLDFIILNETKFWYQMILPPHFDKSKKY
PLLLDVYAGPCSQKADTVFRLNWATYLASTENIIVASFDGRGSGYQGDKIMHAINRRLGT
FEVEDQIEAARQFSKMGFVDNKRIAIWGWSYGGYVTSMVLGSGSGVFKCGIAVAPVSRWE
YYDSVYTERYMGLPTPEDNLDHYRNSTVMSRAENFKQVEYLLIHGTADDNVHFQQSAQIS
KALVDVGVDFQAMWYTDEDHGIASSTAHQHIYTHMSHFIKQCFSLP
```

脯氨酰内肽酶(PREP)，人类(UniProtkB-P48147 (PPCE_人类)：

```
>sp|P48147|PPCE_HUMAN Prolyl endopeptidase OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PREP
PE=1 SV=2
MLSLQYPDVYRDETAVQDYHGHKICDPYAWLEDPDSEQTKAFVEAQNKITVPFLEQCPIR
GLYKERMTELYDYPKYSCHFKKGKRYFYFYNTGLQNQRVLYVQDSLEGEARVFLDPNILS
DDGTVALRGYAFSEDGEYFAYGLSASGSDWVTIKFMKVDGAKELPDVLERVKFSCMAWTH
DGKGMFYNSYPQQDGKSDGTETSTNLHQKLYYHVLGTDQSEDILCAEFPDEPKWMGGAEL
SDDGRYVLLSIREGCDPVNRLWYCDLQQESSGIAGILKWVKLIDNFEGEYDYVTNEGTVF
TFKTNRQSPNYRVININDFRDPEESKWKVLVPEHEKDVLEWIACVRSNFLVLCYLHDVKNI
LQLHDLTTGALLKTFPLDVGSIVGYSGQKKDTEIFYQFTSFLSPGIIYHCDLTKEELEPR
VFREVTVKGIDASDYQTVQIFYPSKDGTKIPMFIVHKKGIKLDGSHPAFLYGYGGFNISI
TPNYSVSRLIFVRHMGGILAVANIRGGGEYGETWHKGGILANKQNCFDDFQCAAEYLIKE
GYTSPKRLTINGGSNGGLLVAACANQRPDLFGCVIAQVGVMDMLKFHKYTIGHAWTTDYG
CSDSKQHFEWLVKYSPLHNVKLPEADDIQYPSMLLLTADHDDRVVPLHSLKFIATLQYIV
GRSRKQSNPLLIHVDTKAGHGAGKPTAKVIEEVSDMFAFIARCLNVDWIP
```

图19