(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116888138 A
(43)申请公布日 2023.10.13

(21)申请号 202180092527.X
(22)申请日 2021.11.30
(30)优先权数据
63/119,555 2020.11.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.07.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/061186 2021.11.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/115778 EN 2022.06.02
(71)申请人 瑞择生物公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 黛博拉·查理奇 刘俊杰 宋肯 阿兰·农科维奇 德雷克·科尔
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07K 7/64(2006.01)

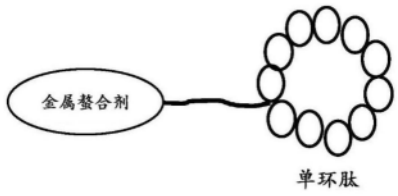
权利要求书6页 说明书109页
序列表8页 附图29页

(54)发明名称

放射性药物缀合组合物及其用途

(57)摘要

本文提供了放射性药物缀合组合物及其用途。在一个方面，本文提供了缀合物，其包含具有5至40个氨基酸残基的单环肽和被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂。在一些实施方案中，单环肽通过非二硫键环化。在一些实施方案中，单环肽不包含任何非二硫键。单环肽可以被配置为与细胞上的结构结合。本文进一步提供了通过施用所描述的缀合物和组合物来治疗癌症的方法。



CN 116888138 A

1.一种缀合物,其包含:

a)包含具有5至40个氨基酸残基的单环肽的靶向部分;

b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂;以及

c)结合到所述金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素;

前提是所述单环肽不包含二硫键。

2.如权利要求1所述的缀合物,其中所述发射α粒子的放射性核素是锕-225、砹-211、钍-227或镭-223。

3.如权利要求1或2所述的缀合物,其中所述发射α粒子的放射性核素是锕-225。

4.如权利要求1至3中任一项所述的缀合物,其中所述单环肽由10、11、12、13、14或15个氨基酸残基组成。

5.如权利要求1至3中任一项所述的缀合物,其中所述单环肽由5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸残基组成。

6.如权利要求1至5中任一项所述的缀合物,其中所述靶向部分结合癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、eph相关酪氨酸激酶受体(TKR)或转运蛋白。

7.如权利要求1至5中任一项所述的缀合物,其中所述靶向部分结合跨膜糖蛋白。

8.如权利要求1至5中任一项所述的缀合物,其中所述靶向部分结合前列腺特异性膜抗原(PSMA)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、叶酸受体1(FOLR1)、连接蛋白细胞黏着分子4(连接蛋白-4)、癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)、间皮素、EPH受体A2(EPHA2)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、生长抑素受体2型(SSTR2)、碳酸酐酶IX(CAIX)、δ样3(DLL3)、成纤维细胞活化蛋白α(FAP-α)、B7-H4、肿瘤内皮标记8(TEM8)、NaPi2b、密封蛋白18.2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)或CD70。

9.如权利要求1至5中任一项所述的缀合物,其中所述靶向部分结合癌胚胎蛋白、肿瘤表面标记、受体蛋白、配体蛋白、细胞黏着蛋白或免疫调节蛋白。

10.一种缀合物,其包含:

a)结合细胞表面蛋白的环状结合肽,其中所述环状结合肽通过非二硫键环化并由5-40个氨基酸残基组成;和

b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂,

c)其中所述细胞表面蛋白是跨膜糖蛋白。

11.如权利要求10所述的缀合物,其中所述跨膜糖蛋白是前列腺特异性膜抗原(PSMA)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、生长抑素受体2型(SSTR2)或碳酸酐酶IX(CAIX)。

12.一种缀合物,其包含:

a)结合细胞表面蛋白的结合肽;

b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂;以及

c)将所述结合肽共价附接到所述金属螯合剂的接头;

其中所述细胞表面蛋白是癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、转运受体或酪氨酸激酶受体(TKR)。

13.如权利要求12所述的缀合物,其中所述结合肽是环肽。

14.如权利要求10至13中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物进一步包含结合到所述金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素。

15.如权利要求12至14中任一项所述的缀合物,其中所述细胞表面蛋白是癌胚胎抗原。

16.如权利要求15所述的缀合物,其中所述癌胚胎抗原是癌胚抗原(CEA)或甲胎蛋白(AFP)。

17.如权利要求15所述的缀合物,其中所述癌胚胎抗原是癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)。

18.如权利要求15所述的缀合物,其中所述癌胚胎抗原是肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)。

19.如权利要求12至14中任一项所述的缀合物,其中所述细胞表面蛋白是eph相关紧密连接蛋白。

20.如权利要求19所述的缀合物,其中所述紧密连接蛋白是密封蛋白(诸如密封蛋白2、3、4、7、8、12、15或18)、闭合蛋白、少突胶质细胞特异性蛋白(OSP)、外周髓鞘蛋白(PMP)或连接黏附分子。

21.如权利要求12至14中任一项所述的缀合物,其中所述细胞表面蛋白是黏着蛋白。

22.如权利要求21所述的缀合物,其中所述黏着蛋白是连接蛋白细胞黏着分子4(连接蛋白-4)。

23.如权利要求21所述的缀合物,其中所述黏着蛋白选自整联蛋白、钙黏着蛋白、选择蛋白和免疫球蛋白样细胞黏着分子。

24.如权利要求12至14中任一项所述的缀合物,其中所述细胞表面蛋白是酪氨酸激酶受体(TKR)。

25.如权利要求24所述的缀合物,其中所述酪氨酸激酶受体是eph相关酪氨酸激酶受体。

26.如权利要求25所述的缀合物,其中所述eph相关酪氨酸激酶受体是肝配蛋白A或肝配蛋白B受体。

27.如权利要求26所述的缀合物,其中所述Eph受体是EPH受体A2(EPHA2)。

28.如权利要求24所述的缀合物,其中所述酪氨酸激酶受体是表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、ErbB受体、RET受体或盘菌素结构域受体(DDR)。

29.如权利要求28所述的缀合物,其中所述ErbB受体是Her2受体。

30.如权利要求12至14中任一项所述的缀合物,其中所述细胞表面蛋白是转运受体。

31.如权利要求30所述的缀合物,其中所述转运受体是叶酸受体1(FOLR1)。

32.如权利要求10至31中任一项所述的缀合物,其中所述结合肽由5至40个氨基酸残基组成。

33.如权利要求10至31中任一项所述的缀合物,其中所述结合肽由5至20个氨基酸残基组成。

34.如权利要求10至31中任一项所述的缀合物,其中所述结合肽由5至15个氨基酸残基组成。

35.如权利要求10至31中任一项所述的缀合物,其中所述结合肽由5至14个氨基酸残基组成。

36.如权利要求10至35中任一项所述的缀合物,其中所述结合肽是单环肽。

37.如权利要求1至11或13至36中任一项所述的缀合物，其中所述环肽通过肽键、烷基键、烯基键、酯键、硫酯键、醚键、硫醚键、磷酸酯醚键、偶氮键、C—N—C键、C＝N—C键、C＝N—O键、酰胺键、内酰胺桥、氨基甲酰键、脲键、硫脲键、胺键或硫代酰胺键环化。

38.如权利要求37所述的缀合物，其中所述环肽通过硫醚键环化。

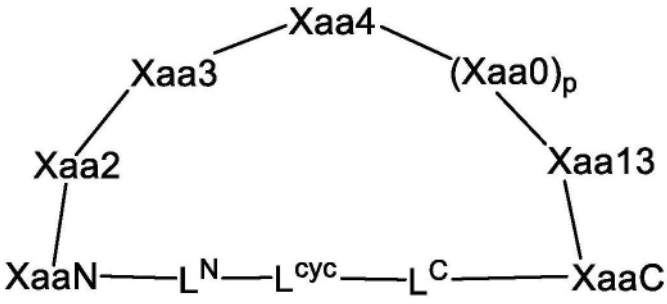
39.如权利要求1至11或13至36中任一项所述的缀合物，其中所述环肽经由肭环化或半胱氨酸与卤代酰基之间的环化而环化。

40.如权利要求1至11或13至36中任一项所述的缀合物，其中所述环肽在N末端处包含氯乙酰基基团，在C末端处具有Cys，并且经由所述氯乙酰基基团与所述Cys之间的硫醚键环化。

41.一种缀合物，其包含：

(i)包含具有式(III)的结构的环肽的靶向部分；和

(ii)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂，



式(III)（与金属螯合剂的附接点未显示）

其中

XaaN、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa0、Xaa13和XaaC各自独立地是氨基酸残基；

p是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

其中所述环肽中的每个氨基酸残基均通过肽键连接，前提是XaaN和XaaC通过-L^N-L^{cyc}-L^c-连接；

L^N和L^C各自独立地是任选取代的C_1-C_6亚烷基、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基或键，其中所述亚烷基或杂亚烷基任选地被取代；

L^{cyc}是闭环基团，所述闭环基团包含选自-C(=O)-CH_2-S-、-S-、-CH=CH-、-NH-、-琥珀酰亚胺-S-、-C(=O)-CH_2-NH-和-C(=O)-CH_2-O-的结构；并且

其中所述环肽是单环的，并且不含任何二硫键。

42.如权利要求41所述的缀合物，L^N和L^C各自独立地是任选取代的C_1-C_6亚烷基、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基或键，其中所述C_1-C_6亚烷基和C_1-C_6杂亚烷基各自任选地被一个或多个R^{10}取代，

每个R^{10}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-Si$(R^a)_3$、-P(=O)$(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{10a}取代；

或者同一原子上的两个R^{10}一起形成氧代基；

或者同一原子上的两个R^{10}一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R^{10a}取代；

或者不同原子上的两个R^{10}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，各自任选地被一个或多个R^{10a}取代；

每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

或者两个R^a与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；

每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

或者两个R^b与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；

R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

或者R^c和R^d与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6杂烷基；

或者同一原子上的两个R形成氧代基。

43.如权利要求41所述的缀合物，其中L^N和L^C各自是键。

44.如权利要求41至43中任一项所述的缀合物，其中所述缀合物包含结合到所述金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素。

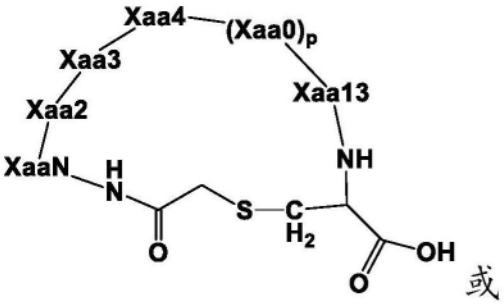
45.如权利要求44所述的缀合物，其中所述发射α粒子的放射性核素是锕-225。

46.如权利要求41至45中任一项所述的缀合物，其中所述闭环基团是-C(=O)-CH_2-S-、琥珀酰亚胺-S-、-C(=O)-CH_2-NH-，或-C(=O)-CH_2-O-。

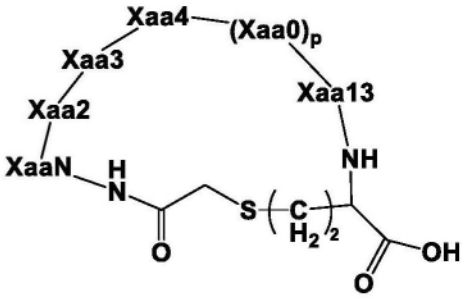
47.如权利要求41至45中任一项所述的缀合物，其中所述闭环基团是-C(=O)-CH2-S-。

48.如权利要求41至47中任一项所述的缀合物，其中所述氨基酸各自独立地选自天然氨基酸或表4A-4G的氨基酸。

49.如权利要求41至48中任一项所述的缀合物，其中所述单环肽具有



或



的结构(与所述螯合剂的附接点未显示)。

50.如权利要求1至49中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物通过以下步骤中的一个或多个制备:

a)通过固相肽合成来合成所述肽序列;

b)通过形成分子内非肽键使所述肽环化;

c)将所述金属螯合剂偶联到所述肽;以及

d)任选地用放射性核素标记所述缀合物。

51.如权利要求50所述的缀合物,其中合成所述肽包括合成呈受保护形式的所述肽序列并进行去保护反应。

52.如权利要求50或51所述的缀合物,其中使所述肽环化包括在所述肽的N末端与C末端之间形成非肽键。

53.如权利要求50或51所述的缀合物,其中使所述肽环化包括在所述肽的N末端与半胱氨酸或高半胱氨酸之间形成非肽键。

54.如权利要求50至53中任一项所述的缀合物,其中使所述肽环化包括形成选自-C(=O)-CH_2-S-、-S-、-CH=CH-、-NH-、-琥珀酰亚胺-S-、-C(=O)-CH_2-NH-和-C(=O)-CH_2-O-的闭环基团。

55.如权利要求41至54中任一项所述的缀合物,其中所述肽具有-3、-2、-1、0或+1的净电荷。

56.如权利要求1至55中任一项所述的缀合物,其中所述金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H_4pypa、H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa或NOTP。

57.如权利要求56所述的缀合物,其中所述金属螯合剂是DOTA。

58.如权利要求1至11或32至57中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物包含将所述环肽与所述金属螯合剂共价附接的接头。

59.如权利要求12至58中任一项所述的缀合物,其中所述接头包含一个或多个赖氨酸残基。

60.如权利要求12至58中任一项所述的缀合物,其中所述接头是赖氨酸残基。

61.如权利要求12至58中任一项所述的缀合物,其中所述接头包含以下中的一个或多个:取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

62.如权利要求12至61中任一项所述的缀合物,其中所述接头经由所述肽的N末端附接到所述结合肽或所述单环肽。

63.如权利要求12至61中任一项所述的缀合物,其中所述接头经由所述肽的C末端附接到所述结合肽或所述单环肽。

64.如权利要求12至61中任一项所述的缀合物,其中所述接头经由所述肽的非末端氨基酸附接到所述结合肽或所述单环肽。

65.如权利要求1至11或32至57中任一项所述的缀合物,其中所述环肽通过共价键直接连接到所述金属螯合剂,无需接头。

66.如权利要求1至65中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物包含两种或更多种金属螯合剂。

67.如权利要求66所述的缀合物,其中所述缀合物包含结合到所述金属螯合剂的两种放射性核素。

68.如权利要求1至67中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物在大鼠中的消除半衰期为约1至120小时。

69.如权利要求1至67中任一项所述的缀合物,其中所述缀合物在大鼠中的消除半衰期为约2至8小时。

70.如权利要求1至69中任一项所述的缀合物,其中当施用至患有肿瘤的对象时,所述缀合物在所述肿瘤中具有约4至7天的停留时间。

71.如权利要求1至70中任一项所述的缀合物,其中如通过HSA-HPLC方法所测定,2%至99%的所述缀合物或所述肽在体外与人血清白蛋白(HSA)结合。

72.如权利要求71所述的缀合物,其中如通过HSA-HPLC方法所测定,约40%至约80%的所述缀合物或所述肽在体外与HSA结合。

73.一种药物组合物,其包含如权利要求1至71中任一项所述的缀合物和药学上可接受的赋形剂或载剂。

74.如权利要求73所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于静脉内施用。

75.一种治疗有需要的对象的癌症的方法,其包括向所述对象施用如权利要求1至71中任一项所述的缀合物或如权利要求73或74所述的药物组合物。

放射性药物缀合组合物及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年11月30日提交的美国临时申请号63/119,555的权益,所述申请通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含序列表,其按ASCII格式以电子方式递交并特此通过引用整体并入。所述ASCII副本创建于2021年11月23日,名称为59541-707_601_SL.txt并且大小为5,686字节。

背景技术

[0005] 在美国,癌症是65岁以下人口的主要死亡原因,并且在2018年占全部死亡的约21%。传统的辐射疗法,诸如外束辐射疗法,已经被用作经诊断的癌症患者的标准护理治疗几十年了。虽然一些患者对外束辐射疗法有反应,但许多其他患者没有反应。此外,在标准护理治疗后,转移和循环肿瘤细胞可能扩散并留在血流或体液中,并导致对疗法的抗性。癌细胞在身体不同部位的存在降低了传统放射疗法的治疗效果。因此,正在开发靶向放射疗法的策略,并且仍然需要具有期望的亲和力、稳定性和发挥特征的靶向放射疗法。

发明内容

[0006] 在一个方面,本公开涉及放射性药物缀合物,其包含肽诸如单环肽、金属螯合剂、任选的接头和任选的结合到金属螯合剂的发射α的放射性核素诸如^{225}Ac。在一些实施方案中,肽由5至40、10至20,或10至15个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,肽不包含典型的二硫键(诸如由L-半胱氨酸形成)或不被其环化。本公开的缀合物提供了优于现有放射性药剂的几个优点。例如,通过调节所述肽中的氨基酸残基并使其具有合适的数量和类型,可以实现肽稳定性、受体结合、肿瘤穿透性和消除特征的最佳平衡。传统上,放射性药剂利用小分子或抗体来靶向受体。小分子配体倾向于具有低的靶特异性;并且另一方面,基于抗体的缀合物具有低的肿瘤穿透性。另外,基于小分子配体的缀合物的消除半衰期往往非常短,而基于抗体的缀合物的消除半衰期可能太长。本公开揭示了基于肽(诸如大环肽)的缀合物对于放射性药物是理想的。在一些实施方案中,就稳定性和其他特性而言,本公开的缀合物可以优于现有的基于环肽的缀合物(诸如DOTA-TATE)。在另一个实施方案中,具有二硫键的肽可能对还原反应敏感,从而导致含有二硫键的肽代谢后不稳定。因此,在一些情况下,包含未被二硫键环化的肽的缀合物比包含二硫键桥接的肽的对应缀合物在蛋白水解、热和pH方面更稳定。所得缀合物具有更佳的药效学,并且因此具有更佳的药理学特征。

[0007] 在一个方面,本文公开了一种缀合物,其包含:具有5至40个氨基酸残基的单环肽;被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂;以及任选的放射性核素。在一个方面,本文公开了一种缀合物,其包含:具有5至40个氨基酸残基的单环肽;被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂;以及任选的放射性核素。在一个方面,本文公开了一种缀合物,其包含:具有5至40个氨基酸残基的单环肽,其中所述单环肽通过非二硫键环化;和被配置为与放射性核

素结合的金属螯合剂。在一个方面，本文公开了一种缀合物，其包含：6至40个氨基酸残基的单环肽；和被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂，前提是所述单环肽不包含二硫键。在一些实施方案中，单环肽由5至20个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，单环肽由10至20个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，单环肽由5、6、7、8或9个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，单环肽由10、11、12、13、14或15个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽与细胞上的结构结合。在一些实施方案中，缀合物包含^{225}Ac。在一些实施方案中，缀合物包含^{177}Lu。

[0008] 在一个方面，本文公开了一种缀合物，其包含：结合细胞表面蛋白的环状结合肽，其中所述环状结合肽通过非二硫键环化并由5-40个氨基酸残基组成；和被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂，其中所述细胞表面蛋白是跨膜糖蛋白。在一个方面，本文公开了一种缀合物，其包含：结合细胞表面蛋白的结合肽；被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂；以及将结合肽共价附接到金属螯合剂的接头；其中所述细胞表面蛋白是癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、转运受体或酪氨酸激酶受体(TKR)。在一些实施方案中，肽由5至20个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由10至20个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽由5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽与细胞上的结构结合。在一些实施方案中，缀合物包含^{225}Ac。在一些实施方案中，缀合物包含^{177}Lu。

[0009] 在一个方面，本文公开了一种缀合物，其包含：包含具有5至40个氨基酸残基的单环肽的靶向部分，被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂，以及结合到金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素，前提是所述单环肽不包含二硫键。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是锕-225、砹-211、钍-227或镭-223。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是锕-225。在一些实施方案中，单环肽由10、11、12、13、14或15个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，单环肽由5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，靶向部分结合癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、eph相关酪氨酸激酶受体(TKR)或转运蛋白。在一些实施方案中，靶向部分结合跨膜糖蛋白。在一些实施方案中，靶向部分结合前列腺特异性膜抗原(PSMA)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、叶酸受体1(FOLR1)、连接蛋白细胞黏着分子4(连接蛋白-4)、癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)、间皮素、EPH受体A2(EPHA2)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、生长抑素受体2型(SSTR2)、碳酸酐酶IX(CAIX)、δ样3(DLL3)、成纤维细胞活化蛋白α(FAP-α)、B7-H4、肿瘤内皮标记8(TEM8)、NaPi2b、密封蛋白18.2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)或CD70。在一些实施方案中，靶向部分结合癌胚胎蛋白、肿瘤表面标记、受体蛋白、配体蛋白、细胞黏着蛋白或免疫调节蛋白。在一些实施方案中，环肽通过肽键、烷基键、烯基键、酯键、硫酯键、醚键、硫醚键、磷酸酯醚键、偶氮键、C—N—C键、C＝N—C键、C＝N—O键、酰胺键、内酰胺桥、氨基甲酰键、脲键、硫脲键、胺键或硫代酰胺键环化。在一些实施方案中，环肽通过硫醚键环化。在一些实施方案中，环肽经由肟环化或半胱氨酸与卤代酰基之间的环化而环化。在一些实施方案中，环肽在N末端处包含氯乙酰基基团，在C末端处具有Cys，并且经由所述氯乙酰基基团与所述Cys之间的硫醚键环化。在一些实施方案中，金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H_4pypa、H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa或NOTP。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA。在一些实施方案中，缀合物包含将环肽与金属螯合剂共价附接的接头。在一些实施方案中，环肽

通过共价键直接连接到金属螯合剂,无需接头。

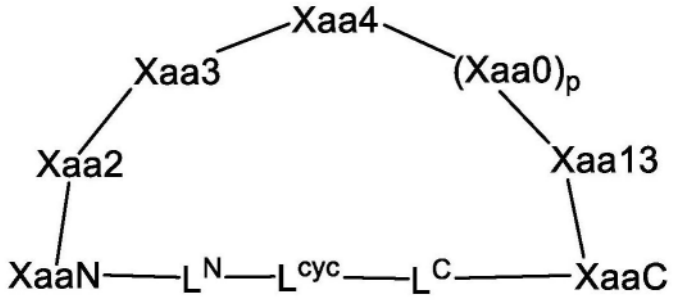
[0010] 在一个方面,本文公开了一种缀合物,其包含:结合细胞表面蛋白的环状结合肽,其中所述环状结合肽通过非二硫键环化并由5-40个氨基酸残基组成,和被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂,其中所述细胞表面蛋白是跨膜糖蛋白。在一些实施方案中,跨膜糖蛋白是前列腺特异性膜抗原(PSMA)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、生长抑素受体2型(SSTR2)或碳酸酐酶IX(CAIX)。在一些实施方案中,金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H_4pypa、H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa或NOTP。在一些实施方案中,金属螯合剂是DOTA。在一些实施方案中,缀合物包含将环肽与金属螯合剂共价附接的接头。

[0011] 在一个方面,本文公开了一种缀合物,其包含:结合细胞表面蛋白的结合肽,被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂,以及将结合肽共价附接到金属螯合剂的接头,其中所述细胞表面蛋白是癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、转运受体或酪氨酸激酶受体(TKR)。在一些实施方案中,结合肽是环肽。在一些实施方案中,缀合物进一步包含结合到金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是癌胚胎抗原。在一些实施方案中,癌胚胎抗原是癌胚抗原(CEA)或甲胎蛋白(AFP)。在一些实施方案中,癌胚胎抗原是癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)。在一些实施方案中,癌胚胎抗原是肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是eph相关紧密连接蛋白。在一些实施方案中,紧密连接蛋白是密封蛋白(诸如密封蛋白2、3、4、7、8、12、15或18)、闭合蛋白、少突胶质细胞特异性蛋白(OSP)、外周髓鞘蛋白(PMP)或连接黏附分子。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是黏着蛋白。在一些实施方案中,黏着蛋白是连接蛋白细胞黏着分子4(连接蛋白-4)。在一些实施方案中,黏着蛋白选自整联蛋白、钙黏着蛋白、选择蛋白和免疫球蛋白样细胞黏着分子。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是酪氨酸激酶受体(TKR)。在一些实施方案中,酪氨酸激酶受体是eph相关酪氨酸激酶受体。在一些实施方案中,eph相关酪氨酸激酶受体是肝配蛋白A或肝配蛋白B受体。在一些实施方案中,Eph受体是EPH受体A2(EPHA2)。在一些实施方案中,酪氨酸激酶受体是表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、ErbB受体、RET受体或盘菌素结构域受体(DDR)。在一些实施方案中,ErbB受体是Her2受体。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是转运受体。在一些实施方案中,转运受体是叶酸受体1(FOLR1)。

[0012] 在一些实施方案中,本文所述的结合肽由5至40个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,结合肽由5至20个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,结合肽由5至14个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,结合肽由7至14个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,结合肽由10至14个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,结合肽由5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸残基组成。在一些实施方案中,结合肽是单环肽。在一些实施方案中,环肽通过肽键、烷基键、烯基键、酯键、硫酯键、醚键、硫醚键、磷酸酯醚键、偶氮键、C—N—C键、C=N—C键、C=N—O键、酰胺键、内酰胺桥、氨基甲酰键、脲键、硫脲键、胺键或硫代酰胺键环化。在一些实施方案中,环肽通过硫醚键环化。在一些实施方案中,环肽经由肟环化或半胱氨酸与卤代酰基之间的环化而环化。在一些实施方案中,环肽在N末端处包含氯乙酰基基团,在C末端处具有Cys,并且经由所述氯乙酰基基团与所述Cys之间的硫醚键环化。在一些实施方案中,金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、

DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H_4pypa、H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa或NOTP。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA。在一些实施方案中，缀合物包含将环肽与金属螯合剂共价附接的接头。在一些实施方案中，接头包含一个或多个赖氨酸残基。在一些实施方案中，接头是赖氨酸残基。在一些实施方案中，接头包含以下中的一个或多个：取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，接头经由所述肽的N末端附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，接头经由所述肽的C末端附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，接头经由所述肽的非末端氨基酸附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，环肽通过共价键直接连接到金属螯合剂，无需接头。

[0013] 在一个方面，本文公开了一种缀合物，其包含含有具有式(III)的结构的环肽的靶向部分和被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂，

[0014] 

式(III)（与金属螯合剂的附接点未显示）

[0015] 其中

[0016] XaaN、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa0、Xaa13和XaaC各自独立地是氨基酸残基；

[0017] p是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

[0018] 其中环肽中的每个氨基酸残基均通过肽键连接，前提是XaaN和XaaC通过-L^N-L^{cyc}-L^c-连接；

[0019] L^N和L^C各自独立地是任选取代的C_1-C_6亚烷基、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基或键，其中所述亚烷基或杂亚烷基任选地被取代；

[0020] L^{cyc}是闭环基团，所述闭环基团包含选自-C(=O)-CH_2-S-、-S-、-CH=CH-、-NH-、-琥珀酰亚胺-S-、-C(=O)-CH_2-NH-和-C(=O)-CH_2-O-的结构；并且

[0021] 其中所述环肽是单环的，并且不含任何二硫键。在一些实施方案中，L^N和L^C各自独立地是任选取代的C_1-C_6亚烷基、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基或键，其中所述C_1-C_6亚烷基和C_1-C_6杂亚烷基各自任选地被一个或多个R^{10}取代，

[0022] 每个R^{10}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-Si$(R^a)_3$、-P(=O)$(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{10a}取代；

[0023] 或者同一原子上的两个R^{10}一起形成氧代基；

[0024] 或者同一原子上的两个R^{10}一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个

R^{10a}取代；

[0025] 或者不同原子上的两个R^{10}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，各自任选地被一个或多个R^{10a}取代；

[0026] 每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0027] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

[0028] 或者两个R^a与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；

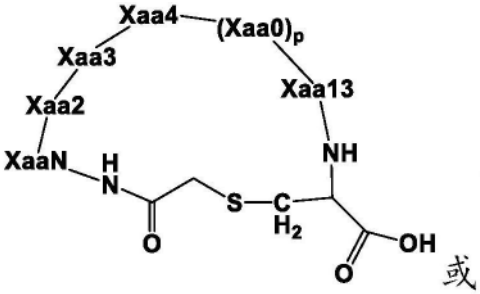
[0029] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；或者两个R^b与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；

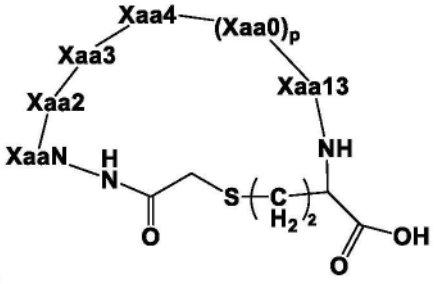
[0030] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；或者R^c和R^d与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0031] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHCH_3$、-S(=O)$_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0032] 或者同一原子上的两个R形成氧代基。

[0033] 在一些实施方案中，L^N和L^C各自是键。在一些实施方案中，缀合物包含结合到金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是锕-225。在一些实施方案中，闭环基团是-C(=O)-CH_2-S-、-C(=O)-CH_2-NH-或-C(=O)-CH_2-O-。在一些实施方案中，闭环基团是-C(=O)-CH2-S-。在一些实施方案中，氨基酸各自独立地选自天然氨基酸或表4A-4G的氨基酸。在一些实施方案中，单环肽具有



或


的结构(与螯合剂的附接点未显示)。在一些实施方案中，金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H_4pypa、

H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa或NOTP。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA。在一些实施方案中，缀合物包含将环肽与金属螯合剂共价附接的接头。在一些实施方案中，接头包含一个或多个赖氨酸残基。在一些实施方案中，接头是赖氨酸残基。在一些实施方案中，接头包含以下中的一个或多个：取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，接头经由所述肽的N末端附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，接头经由所述肽的C末端附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，接头经由所述肽的非末端氨基酸附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，环肽通过共价键直接连接到金属螯合剂，无需接头。

[0034] 在一个方面，本文公开了一种通过以下步骤中的一个或多个制备的缀合物：

[0035] a)通过固相肽合成来合成所述肽序列；

[0036] b)通过形成分子内非肽键使所述肽环化；

[0037] c)将所述金属螯合剂偶联到所述肽；以及

[0038] d)任选地用放射性核素标记所述缀合物。

[0039] 在一些实施方案中，合成所述肽包括合成呈受保护形式的所述肽序列并进行去保护反应。在一些实施方案中，使所述肽环化包括在所述肽的N末端与C末端之间形成非肽键。在一些实施方案中，使所述肽环化包括在所述肽的N末端与半胱氨酸或高半胱氨酸之间形成非肽键。在一些实施方案中，使所述肽环化包括形成选自-C(=O)-CH_2-S-、-S-、-CH=CH-、-NH-、-琥珀酰亚胺-S-、-C(=O)-CH_2-NH-和-C(=O)-CH_2-O-的闭环基团。在一些实施方案中，肽具有-3、-2、-1、0或+1的净电荷。在一些实施方案中，金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H_4pypa、H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa或NOTP。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA。在一些实施方案中，缀合物包含将环肽与金属螯合剂共价附接的接头。在一些实施方案中，接头包含一个或多个赖氨酸残基。在一些实施方案中，接头是赖氨酸残基。在一些实施方案中，接头包含以下中的一个或多个：取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，接头经由所述肽的N末端附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，接头经由所述肽的C末端附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，接头经由所述肽的非末端氨基酸附接到结合肽或单环肽。在一些实施方案中，环肽通过共价键直接连接到金属螯合剂，无需接头。

[0040] 在一些实施方案中，本文公开的缀合物包含两种或更多种金属螯合剂。在一些实施方案中，缀合物包含结合到金属螯合剂的两种放射性核素。

[0041] 在一些实施方案中，本文公开的缀合物在大鼠中的消除半衰期为约1至120小时。在一些实施方案中，本文公开的缀合物在大鼠中的消除半衰期为约2至8小时。

[0042] 在一些实施方案中，当施用至患有肿瘤的对象时，本文公开的缀合物在所述肿瘤中具有约4至7天的停留时间。

[0043] 在一些实施方案中，如通过HSA-HPLC方法所测定，2％至99％的本文所公开的缀合物或肽在体外与人血清白蛋白(HSA)结合。在一些实施方案中，如通过HSA-HPLC方法所测定，约40％至约80％的所述缀合物或所述肽在体外与HSA结合。

[0044] 在一个方面，本文公开了一种药物组合物，其包含本文所述的缀合物和药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0045] 在一个方面，本文公开了一种在有需要的对象中治疗癌症的方法，其包括向所述对象施用本文所述的缀合物或本文所述的药物组合物。

[0046] 援引并入

[0047] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，用于本文确定的特定目的。

附图说明

[0048] 本公开的新颖特征在所附权利要求书中特别地阐述。将通过参考阐述了利用本公开原理的说明性实施方案的以下具体实施方式和附图(在本文中也称为“图”)获得对本公开的特征和优点的更好的理解，在所述附图中：

[0049] 图1A至1D示出了本公开的示例性缀合物的结构。图1A示出了包含具有11个氨基酸残基的单环肽、接头和金属螯合剂的缀合物。图1B示出了包含具有12个氨基酸残基的单环肽、接头、金属螯合剂以及结合到金属螯合剂的225-Ac的缀合物。图1C示出了包含直接附接到金属螯合剂的具有12个氨基酸残基的单环肽的缀合物。图1D示出了包含具有三个基序的接头、金属螯合剂和两个肽的缀合物。

[0050] 图2示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0051] 图3示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0052] 图4示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0053] 图5示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0054] 图6示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0055] 图7示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0056] 图8示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0057] 图9示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0058] 图10示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0059] 图11示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0060] 图12示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0061] 图13示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0062] 图14示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0063] 图15示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0064] 图16示出了代表性金属螯合剂的结构。

[0065] 图17A示出了本公开的示例性缀合物的结构，其包含具有12个氨基酸的环肽，包括C末端半胱氨酸残基；图17B示出了本公开的示例性缀合物的结构，其包含具有9个氨基酸的环肽，包括C末端半胱氨酸残基。

具体实施方式

[0066] 以下描述和实施例详细示出本公开的实施方案。应当理解，本公开不限于本文描述的具体实施方案，并且因此可以变化。本领域的技术人员将认识到本公开有许多变化和

修改,这些变化和修改都包含在其范围内。

[0067] 尽管可以在单个实施方案的上下文中描述本公开的各种特征,但也可以单独地或以任何合适的组合来提供这些特征。相反,尽管为了清楚起见可以在单独的实施方案的上下文中在本文中描述本公开,但本公开也可以在单个实施方案中实施。

[0068] 本文使用的章节标题只是出于组织的目的,而不应解释为限制所描述的主题。

[0069] 所有术语都旨在被理解为它们将被本领域技术人员理解。除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与由本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0070] 以下定义补充了本领域中的那些定义,并且针对当前的申请,而不归因于任何相关或不相关的情况,例如,任何共同拥有的专利或申请。尽管类似于或等同于本文所述的方法和材料的任何方法和材料均可以用于对本公开的实践或测试,但本文描述了优选的材料和方法。因此,本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,而不旨在是限制性的。

[0071] I.定义

[0072] 如在说明书和所附权利要求中所使用,除非有相反的指定,否则以下术语都具有以下指示的含义。

[0073] 除非上下文另外明确规定,否则如本文和所附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。因此,例如,对“一种药剂”的提及包括多种此类药剂,并且对“细胞”的提及包括对本领域技术人员已知的一个或多个细胞(或多个细胞)及其等效物的提及。当针对物理特性(诸如分子量)或化学特性(诸如化学式)在本文中使用范围时,旨在包括范围和其中的具体实施方案的所有组合和子组合。

[0074] 术语“约”或“大约”可以意指由本领域的普通技术人员确定的具体值处于可接受的误差范围内,这将部分取决于所述值的测量或确定方式,即,测量系统的限制性。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指在1个或多于1个标准偏差内。可替代地,“约”可以意指给定值的至多20%、至多15%、至多10%、至多5%或至多1%的范围。可替代地,特别是关于生物系统或过程,该术语可以意指在值的数量级以内、在值的5倍以内、或在值的2倍以内。

[0075] 术语“包含(comprising)”(和相关术语,诸如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)不旨在排除在其他某些实施方案中,例如本文所述的任何物质成分、组合物、方法或过程等等的实施方案“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”的那些。

[0076] “氨基”是指-NH_2自由基。

[0077] “氰基”是指-CN自由基。

[0078] “硝基”是指-NO_2自由基。

[0079] “氧代基”是指=O自由基。

[0080] “亚氨基”是指=N-H自由基。

[0081] “肟基”是指=N-OH自由基。

[0082] “肼基”是指=N-NH_2自由基。

[0083] “羟基(Hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指-OH自由基。

[0084] “羟基氨基”是指-NH-OH自由基。

[0085] “酰基”是指取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代

的炔基羰基、取代或未取代的环烷基羰基、取代或未取代的杂环烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、酰胺或酯，其中羰基基团的羰基原子是附接点。除非在说明书中明确地另外声明，否则烷基羰基基团、烯基羰基基团、炔基羰基基团、环烷基羰基基团、酰胺基团或酯基任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。

[0086] “烷基”是指任选取代的直链或任选取代的支链饱和烃单自由基。烷基基团可以具有1至约20个碳原子、1至约10个碳原子，或1至6个碳原子。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基以及更长的烷基基团，诸如庚基、辛基等。无论何时在本文中出现，数值范围诸如“C_1-C_6烷基”都意味着烷基基团由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，尽管本定义还包括其中没有指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中，烷基是C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷基或C_1烷基。除非在说明书中明确地另外声明，否则烷基基团任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2、-NO_2或-C≡CH取代。在一些实施方案中，烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，烷基任选地被卤素取代。

[0087] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非在说明书中明确地另外声明，否则亚烷基基团可以任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，亚烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中，亚烷基是-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。在一些实施方案中，亚烷基是-CH_2-。在一些实施方案中，亚烷基是-CH_2CH_2-。在一些实施方案中，亚烷基是-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0088] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的任选取代的直链或任选取代的支链烃单自由基。在一些实施方案中，烯基基团具有2至约10个碳原子，或2至约6个碳原子。基团围绕一个或多个双键可以呈顺式或反式构象，并且应理解为包括两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基[-C(CH_3)=CH_2]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。无论何时在本文中出现，数值范围诸如“C_2-C_6烯基”都意味着烯基基团可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，尽管本定义还包括其中没有指定数值范围的术语“烯基”的出现。在一些实施方案中，烯基是C_2-C_{10}烯基、C_2-C_9烯基、C_2-C_8烯基、C_2-C_7烯基、C_2-C_6烯基、C_2-C_5烯基、C_2-C_4烯基、C_2-C_3烯基或C_2烯基。除非在说明书中明确地另外声明，否则烯基基团任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，烯基任选地被卤素取代。

[0089] 术语“亚烯基”或“亚烯基链”是指任选取代的直链或支链二价烃链，其中存在至少一个碳-碳双键，将分子的其余部分连接到自由基基团。在一些实施方案中，亚烯基是-CH=CH-、-CH_2CH=CH-或-CH=CHCH_2-。在一些实施方案中，亚烯基是-CH=CH-。在一些实施方案中，亚烯基是-CH_2CH=CH-。在一些实施方案中，亚烯基是-CH=CHCH_2-。

[0090] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的任选取代的直链或任选取代的支链烃单自由基。在一些实施方案中，炔基基团具有2至约10个碳原子，更优选2至约6个碳原子。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。无论何时在本文中出现，数值范围诸如“C_2-C_6炔基”都意味着炔基基团可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，尽管本定义还包括其中没有指定数值范围的术语“炔基”的出现。在一些实施方案中，炔基是C_2-C_{10}炔基、C_2-C_9炔基、C_2-C_8炔基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6炔基、C_2-C_5炔基、C_2-C_4炔基、C_2-C_3炔基或C_2炔基。除非在说明书中明确地另外声明，否则炔基基团任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，炔基任选地被卤素取代。术语“亚炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的任选取代的直链或任选取代的支链二价烃。

[0091] “烷基氨基”是指具有式-N(R_a)$_2$的自由基，其中R_a是如所定义的烷基自由基，或者两个R_a与氮原子一起可以形成取代或未取代的C_2-C_7杂环烷基环。除非在说明书中明确地另外声明，否则烷基氨基基团可以任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，烷基氨基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，烷基氨基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，烷基氨基任选地被卤素取代。

[0092] “烷氧基”是指具有式-OR_a的自由基，其中R_a是如定义的烷基自由基。除非在说明书中明确地另外声明，否则烷氧基基团可以任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，烷氧基任选地被卤素取代。

[0093] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的如上定义的烷基自由基。在一些实施方案中，烷基被一个胺取代。在一些实施方案中，烷基被一个、两个或三个胺取代。羟基烷基包括例如，氨甲基、氨乙基、氨丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中，羟基烷基是氨甲基。

[0094] 术语“芳基”是指包含至少一个芳环的自由基，其中形成环的每个原子均是碳原子。芳基基团可以是任选取代的。芳基基团的实例包括但不限于苯基和萘基。在一些实施方案中，芳基是苯基。取决于结构，芳基基团可以是单自由基或双自由基(即，亚芳基基团)。除非在说明书中明确地另外声明，否则术语“芳基”或前缀“ar-”(诸如在“芳烷基”中)意指包括任选取代的芳基自由基。在一些实施方案中，芳基基团包含本文定义的部分还原的环烷基基团(例如，1,2-二氢萘)。在一些实施方案中，芳基基团包含本文定义的完全还原的环烷基基团(例如，1,2,3,4-四氢萘)。当芳基包含环烷基基团时，芳基通过芳环碳原子键合到分子的其余部分。芳基自由基可以是单环或多环(例如，双环、三环或四环)环系统，其可以包

括稠环、螺环或桥环系统。除非在说明书中明确地另外声明，否则芳基可以任选地例如被卤素、氨基、烷基氨基、氨基烷基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、-S(O)$_2$NH-C$_1$-C$_6$烷基等取代。在一些实施方案中，芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF$_3$、-OH、-OMe、-NH$_2$、-NO$_2$、-S(O)$_2$NH$_2$、-S(O)$_2$NHCH$_3$、-S(O)$_2$NHCH$_2$CH$_3$、-S(O)$_2$NHCH(CH$_3$)$_2$、-S(O)$_2$N(CH$_3$)$_2$或-S(O)$_2$NHC(CH$_3$)$_3$取代。在一些实施方案中，芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF$_3$、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，芳基任选地被卤素取代。在一些实施方案中，芳基被烷基、烯基、炔基、卤代烷基或杂烷基取代，其中烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基各自独立地未被取代，或者被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF$_3$、-OH、-OMe、-NH$_2$或-NO$_2$取代。

[0095] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳族自由基，其中形成环的每个原子(即，骨架原子)都是碳原子。在一些实施方案中，环烷基是饱和的或部分不饱和的。在一些实施方案中，环烷基是螺环或桥接化合物。在一些实施方案中，环烷基与芳环稠合(在这种情况下，环烷基通过非芳环碳原子键合)。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团。代表性的环烷基包括但不限于具有三至十个碳原子、三至八个碳原子、三至六个碳原子、或三至五个碳原子的环烷基。单环环烷基自由基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中，单环环烷基是环戊基。在一些实施方案中，单环环烷基是环戊烯基或环己烯基。在一些实施方案中，单环环烷基是环戊烯基。多环自由基包括例如，金刚烷基、1,2-二氢萘基、1,4-二氢萘基、四氢萘基、十氢萘基、3,4-二氢萘基-1(2H)-酮、螺[2.2]戊基、降冰片基和双环[1.1.1]戊基。除非在说明书中明确地另外声明，否则环烷基基团可以是任选取代的。代表性环烷基包括但不限于具有三至十五个碳原子(C$_3$-C$_{15}$环烷基)、三至十个碳原子(C$_3$-C$_{10}$环烷基)、三至八个碳原子(C$_3$-C$_8$环烷基)、三至六个碳原子(C$_3$-C$_6$环烷基)、三至五个碳原子(C$_3$-C$_5$环烷基)或三至四个碳原子(C$_3$-C$_4$环烷基)的环烷基。在一些实施方案中，环烷基是3元至6元环烷基。在一些实施方案中，环烷基是5元至6元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-癸萘、反式-癸萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和的环烷基包括例如，环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在说明书中明确地另外声明，否则环烷基任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF$_3$、-OH、-OMe、-NH$_2$或-NO$_2$取代。在一些实施方案中，环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF$_3$、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，环烷基任选地被卤素取代。

[0096] “卤代基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。在一些实施方案中，卤素是氟或氯。在一些实施方案中，卤素是氟。

[0097] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的如上定义的烷基自由基。在一些实施方案中，烷基被一个、两个或三个卤素取代。在一些实施方案中，烷基被一个、两个、三个、四个、五个或六个卤素取代。卤代烷基可以包括例如，碘烷基、溴烷基、氯烷基和氟烷基。例如，“氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟自由基取代的如上定义的烷基自由基，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中，氟

烷基自由基的烷基部分任选地被如上定义的烷基基团取代。

[0098] “杂烷基”是指烷基基团，其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子，例如氧、氮(例如，-NH-、-N(烷基)-)、硫、或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处附接到分子的其余部分。在一个方面，杂烷基是C_1-C_6杂烷基，其中杂烷基包含1至6个碳原子和一个或多个除碳以外的原子，例如氧、氮(例如，-NH-、-N(烷基)-)、硫、或其组合，其中杂烷基在杂烷基的碳原子处附接到分子的其余部分。这种杂烷基的实例是例如，-CH_2-O-CH_2-、-CH_2-N(烷基)-CH_2-、-CH_2-N(芳基)-CH_2-、-OCH_2CH_2O-、-$OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-或-$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-。除非在说明书中明确地另外声明，否则杂烷基任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，杂烷基任选地被卤素取代。

[0099] 术语“杂环烷基”是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂环原子(例如，杂原子)的环烷基基团。除非在说明书中明确地另外声明，否则杂环烷基自由基可以是单环或双环系统，其可以包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时，杂环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环系统。杂环基自由基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化。氮原子可以任选地被季铵化。杂环烷基自由基是部分或完全饱和的。杂环烷基自由基的实例包括但不限于二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基。术语杂环烷基还包括所有环形式的碳水化合物，包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另外说明，否则杂环烷基在环中具有2至12个碳。在一些实施方案中，杂环烷基在环中具有2至10个碳。在一些实施方案中，杂环烷基在环中具有2至10个碳和1或2个N原子。在一些实施方案中，杂环烷基在环中具有2至10个碳和3或4个N原子。在一些实施方案中，杂环烷基在环中具有2至12个碳、0-2个N原子、0-2个O原子、0-2个P原子和0-1个S原子。在一些实施方案中，杂环烷基在环中具有2至12个碳、1-3个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。应理解，当提及杂环烷基中的碳原子数时，杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基(即，杂环烷基环的骨架原子)的原子总数(包括杂原子)不同。除非在说明书中明确地另外声明，否则杂环烷基任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，杂环烷基任选地被卤素取代。

[0100] “杂芳基”是指包含碳原子和一个或多个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子以及至少一个芳环的环系自由基。在一些实施方案中，杂芳基是单环、双环或多环的。单环杂芳基的说明性实例包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、吲嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、

喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。单环杂芳基的说明性实例包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋咱基。双环杂芳基的说明性实例包括吲嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。在一些实施方案中，杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、噻二唑基或呋喃基。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有0-6个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有1-4个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有4-6个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有0-4个N原子、0-1个O原子、0-1个P原子和0-1个S原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有1-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中，杂芳基是C_1-C_9杂芳基。在一些实施方案中，单环杂芳基是C_1-C_5杂芳基。在一些实施方案中，单环杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中，双环杂芳基是C_6-C_9杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基基团包含本文定义的部分还原的环烷基或杂环烷基基团(例如，7,8-二氢喹啉)。在一些实施方案中，杂芳基基团包含本文定义的完全还原的环烷基或杂环烷基基团(例如，5,6,7,8-四氢喹啉)。当杂芳基包含环烷基或杂环烷基基团时，杂芳基通过杂芳环碳或杂原子键合到分子的其余部分。杂芳基自由基可以是单环或多环(例如，双环、三环或四环)环系统，其可以包括稠环、螺环或桥环系统。除非在说明书中明确地另外声明，否则杂芳基任选地例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，杂芳基任选地被卤素取代。

[0101] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分经常是嵌入或附加到分子中的公认的化学实体。

[0102] 如本文所用的术语“治疗”、“预防”、“改善”和“抑制”以及源自它们的词语不一定意味着100％或完全的治疗、预防、改善或抑制。相反，存在不同程度的治疗、预防、改善和抑制，本领域普通技术人员认为其具有潜在的益处或治疗效果。在这方面，所公开的方法可以在哺乳动物中提供任何量的任何水平对病症的治疗、预防、改善或抑制。例如，病症，包括其症状或病况，可以减少例如，约100％、约90％、约80％、约70％、约60％、约50％、约40％、约30％、约20％或约10％。此外，由本文公开的方法提供的治疗、预防、改善或抑制可以包括治疗、预防、改善或抑制病症(例如，癌症或炎性疾病)的一种或多种病况或症状。如本文所用，“治疗”包括“减轻”的概念，其是指减少与病症和/或相关副作用相关的任何症状或其他不良作用的发生或复发频率或严重程度。术语“治疗”还涵盖“管理”的概念，其是指降低患者中特定疾病或病症的严重程度或延迟其复发，例如延长已经罹患疾病的患者的缓解期。

[0103] 在某些实施方案中，与疾病或病症相关的术语“预防”可以指在统计样品中，相对于未处理的对照样品，减少了经处理样品中病症或病况的发生，或者相对于未处理的对照样品，延迟了病症或病况的一种或多种症状的发作或降低了其严重程度的化合物。

[0104] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指在实现所需治疗结果所必要的剂量和持续时间下有效的量。组合物的治疗有效量可以根据以下因素而变化，诸如个体的病状、年龄、性别和体重以及蛋白质引发个体的所需反应的能力。治疗有效量还可以是超过可能对治疗产生有利作用的组合物的任何毒性或有害作用的量。

[0105] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生，并且该描述包括发生所述事件或情况的情形和不发生事件或情况的情形。例如，“任选取代的烷基”意指如上定义的“烷基”或“取代的烷基”。此外，任选取代的基团可以是未取代的(例如，$-CH_2CH_3$)、完全取代的(例如，$-CF_2CF_3$)、单取代的(例如，$-CH_2CH_2F$)或以完全取代与单取代之间的任何水平取代的(例如，$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CFHCHF_2$等)。

[0106] 如本文所用，术语“取代基”意指在指定原子位置处被取代、从而替代指定原子上的一个或多个氢的核心分子的原子上的位置变量，前提是不超过指定原子的正常化合价，并且取代产生稳定的化合物。只有当此类组合产生稳定化合物时，取代基和/或变量的组合才是允许的。本领域普通技术人员应注意，任何碳以及具有似乎不满足的本文所述或所示的价态的杂原子都假定具有足够数量的氢原子来满足所述或所示的价态。在某些情况下，具有双键(例如，“氧代基”或“=O”)作为附接点的一个或多个取代基可以在本文中描述、示出或列在取代基基团内，其中结构可以仅显示单个键作为与核心结构的附接点。本领域普通技术人员将理解，虽然仅显示单个键，但双键针对这些取代基是可用的。

[0107] 术语“任选取代的”或“取代的”意指基团任选地被一个或多个另外的基团取代，所述另外的基团单独且独立地选自D、卤素、-CN、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-OH、$-CO_2H$、$-CO_2$烷基、$-C(=O)NH_2$、-C(=O)NH(烷基)、$-C(=O)N(烷基)_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(烷基)$、$-S(=O)_2N(烷基)_2$、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其他实施方案中，任选的取代基独立地选自D、卤素、-CN、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、-OH、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NH(C_1-C_4$烷基)、$-C(=O)N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NH(C_1-C_4$烷基)、$-S(=O)_2N(C_1-C_4$烷基$)_2$、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、$-SC_1-C_4$烷基、$-S(=O)C_1-C_4$烷基和$-S(=O)_2C_1-C_4$烷基。在一些实施方案中，任选的取代基独立地选自D、卤素、-CN、$-NH_2$、-OH、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、-NH(环丙基)、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_3$、$-OCH_3$和$-OCF_3$。在一些实施方案中，取代的基团被一个或两个前述基团取代。在一些实施方案中，脂族碳原子(无环或环状)上的任选取代基包括氧代基(=O)。当表示取代基的数目时，术语“一个或多个”意指一个取代基至最高可能数目的取代基，即一个氢被取代基替代直到所有氢被取代基替代。

[0108] 术语“未取代的”意指特定的基团没有携带取代基。

[0109] 本文所述的某些化合物可以互变异构形式存在，并且化合物的所有此类互变异构形式在本公开的范围内。

[0110] 除非另外说明，否则本文所绘的结构还意在包括结构的所有立体化学形式；即，每个不对称中心的R和S构型。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本公开的范围内。

[0111] 如本文所用的术语“肽”是指包含两个或更多个氨基酸的化合物。本文所述的肽可以包含一种或多种非天然氨基酸。术语“肽”还包括肽模拟物。在本公开中，术语“氨基酸”以其最广泛的含义使用，并且它不仅包括天然氨基酸，还包括其衍生物和人工氨基酸。例如，术语“氨基酸”包括非天然氨基酸。

[0112] 如本文所用，术语“非天然氨基酸”是指除蛋白质中天然存在的20种氨基酸之外的氨基酸。

[0113] 如本文所用的术语“蛋白质”是指多肽(即,通过肽键相互连接的至少3个氨基酸的链)。蛋白质可以包括除氨基酸之外的部分(例如,可以是糖蛋白、蛋白聚糖等)和/或可以被另外处理或修改。蛋白质可以是由细胞产生和/或在细胞中有活性的完整多肽(有或没有信号序列)。在一些实施方案中,蛋白质是或包含特征部分,诸如由细胞产生和/或在细胞中有活性的多肽。蛋白质可以包含多于一个多肽链。例如,多肽链可以通过一个或多个二硫键连接或通过其他方式缔合。

[0114] 术语“肽模拟物”或“模拟物”是指模拟肽或蛋白质的生物活性但在化学性质上不再完全是肽的生物活性化合物,例如,它们可以含有非肽键(即,氨基酸之间除酰胺键之外的键)。如本文所用,术语肽模拟物在更广泛的意义上使用,以包括本质上不再完全是肽的分子,诸如假肽、半肽和类肽。无论是完全还是部分非肽,本文所述的肽模拟物均可以提供反应性化学部分的空间排列,其非常类似于肽模拟物所基于的主题氨基酸序列或主题分子中活性基团的三维排列。由于这种相似的活性位点几何结构,肽模拟物可以对生物系统产生与主题实体的生物活性相似的作用。

[0115] 在一些实施方案中,肽模拟物在三维形状和生物活性两方面与肽模拟物所基于的主题氨基酸序列或主题分子基本上相似。对肽进行结构修饰以产生肽模拟物的方法的实例包括主链手性中心的反转,从而导致D-氨基酸残基结构,特别是可能在N末端处,导致蛋白水解降解的稳定性增强,而不会对活性产生不利影响。实例描述于Smith C.S.等人的论文“Tritiated D-ala1-Peptide T Binding”,Drug Development Res.,15,第371-379页(1988)中。第二种方法是改变环状结构以获得稳定性,诸如N至C链间酰亚胺和内酰胺(Ede等人in Smith and Rivier(编)“Peptides:Chemistry and Biology”,Escom,Leiden(1991),第268-270页)。所提供的其实例是构象受限的胸腺五肽样化合物,诸如US4457489中公开的那些。第三种方法是用假肽键取代主题实体中的肽键,该假肽键赋予对蛋白水解的抗性。

[0116] 本文提供的范围应理解为范围内所有值的简写。例如,范围1至50应理解为包括由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或50组成的组中的任何数值、数值组合或子范围,以及上述整数之间的所有中间小数值,例如像1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8和1.9。关于子范围,具体地考虑从范围任一端点延伸的“嵌套子范围”。例如,1至50的示例性范围的嵌套子范围可以包括在一个方向上的1至10、1至20、1至30和1至40,或在另一个方向上的50至40、50至30、50至20和50至10。

[0117] 如本文所用,C_1-C_x(或C_{1-x})包括C_1-C_2、C_1-C_3...C_1-C_x。仅作为实例,命名为“C_1-C_4”的基团表示部分中有1至4个碳原子,即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此,仅作为实例,“C_1-C_4烷基”表示烷基基团中有1至4个碳原子,即,烷基基团选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。另外,作为实例,C_0-C_2亚烷基包括直接键、-CH_2-和-CH_2CH_2-键。

[0118] 如本文所用的术语“环化的”或“环化”意指彼此相隔至少一个氨基酸的两个氨基酸在一个肽中彼此直接结合或间接结合,以在分子中形成环状结构。在一些情况下,两个氨基酸经由接头等结合。

[0119] 术语“对象”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的

任何成员：人、非人灵长类动物，诸如黑猩猩和其他猿类和猴物种；农场动物，诸如牛、马、绵羊、山羊和猪；家养动物，诸如兔、狗和猫；实验动物，包括啮齿动物，诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面，哺乳动物是伴侣动物，诸如狗或猫。在一个方面，哺乳动物是人。

[0120] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指在实现所需治疗结果的剂量下有效的量。组合物的治疗有效量可以取决于以下因素而变化，诸如个体的状况(例如，年龄、性别和体重)、放射性药物缀合物和施用方法(例如，口服或肠胃外)。

[0121] II.放射性药物缀合物

[0122] 本文提供了放射性药物缀合物和包含缀合物的药物组合物。缀合物和组合物可以用于治疗癌症。缀合物和组合物还可以用于成像和疾病诊断。

[0123] 在一个方面，本文描述了包含肽和金属螯合剂的缀合物，该金属螯合剂被配置为与放射性核素结合。肽可以是环状或非环状的，并且可以是单环、双环或多环的。在一个方面，本文描述了包含环肽和金属螯合剂的缀合物，该金属螯合剂被配置为与放射性核素结合。在一些实施方案中，肽(诸如环肽)被配置为与靶标结合。本文所述的缀合物可以进一步包含将肽共价附接到金属螯合剂的接头。在一些实施方案中，缀合物包含结合到金属螯合剂的放射性核素，诸如^{225}Ac。

[0124] 在一些实施方案中，本文描述了一种缀合物，其包含：(a)包含单环肽的靶向部分，和(b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂。在一些实施方案中，本文描述了一种缀合物，其包含：(a)单环肽，和(b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂。在一些实施方案中，本文描述了一种缀合物，其包含：(a)包含单环肽的靶向部分；和(b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂。在一些实施方案中，本文描述了一种缀合物，其包含：(a)单环肽，和(b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂。在一些实施方案中，单环肽通过非二硫键环化。在一些实施方案中，单环肽不包含二硫键。在一些实施方案中，单环肽包含7至40个氨基酸残基。在一些实施方案中，本文描述了一种缀合物，其包含：(a)结合细胞表面蛋白或蛋白复合物的环状结合肽，和(b)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂。在一些实施方案中，环状结合肽通过非二硫键环化，并由7-40个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，本文描述了一种缀合物，其包含：(a)结合细胞表面蛋白的结合肽；(a)被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂；以及(c)将结合肽共价附接到金属螯合剂的接头。在一些实施方案中，细胞表面蛋白是癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、转运受体或酪氨酸激酶受体(TKR)。本文所述的缀合物可以进一步包含将环肽共价附接到金属螯合剂的接头。在一些实施方案中，缀合物包含结合到金属螯合剂的放射性核素，诸如^{225}Ac。本文所述缀合物的示例性构型在图1A-1D中示出。

[0125] 在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含两种或更多种肽(即，第一肽、第二肽等)。例如，缀合物可以包含两种不同的肽，其中这两种肽被配置为在相同的结合位点或不同的结合位点处与相同靶标结合。对于另一个实例，缀合物可以包含两种不同的肽，其中这两种肽被配置为与不同靶标结合。对于又另一个实例，缀合物可以包含两种相同的肽。

[0126] 在一些实施方案中，本文所述的缀合物被设计成具有规定的消除特征。可以通过调节肽的序列和长度、接头的特性、放射性核素的类型等来设计消除特征。在一些实施方案中，缀合物具有约30分钟至120小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约1至120小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有至少15分钟、30分钟、1小时、2小时、

3小时、4小时、5小时、7小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时或24小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有至多120小时、80小时、70小时、60小时、50小时、40小时、30小时、24小时、12小时、10小时或5小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约2至24小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约3至9小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约2至12小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约2至8小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约2至5小时的消除半衰期。在一些实施方案中，缀合物具有约3至4小时的消除半衰期。在一些实施方案中，在大鼠中测定消除半衰期。在一些实施方案中，在人体中测定消除半衰期。

[0127] 本文描述的缀合物可以在对象的肿瘤和非肿瘤组织中具有消除半衰期。肿瘤中的消除半衰期可以与非肿瘤组织中的消除半衰期相同或不同(更长或更短)。在一些实施方案中，缀合物在肿瘤中的消除半衰期为约3小时至14天、约2至10天、约7至10天，或约4至7天。在一些实施方案中，缀合物在肿瘤中的消除半衰期超过14天。在一些实施方案中，缀合物在非肿瘤组织中的消除半衰期为约1小时至14天、约12小时至2天、约1天至3天、约2至10天、约7至10天，或约4至7天。在一些实施方案中，缀合物在肿瘤中的消除半衰期是缀合物在对象的非肿瘤组织中的消除半衰期的至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0或5.0倍。

[0128] 如本文所用，“消除半衰期”可以指从施用后的最大浓度至最大浓度的一半所需的时间。在一些实施方案中，在静脉内施用后测定消除半衰期。在一些实施方案中，将消除半衰期测量为生物半衰期，其是感冒药在活系统中的半衰期。在一些实施方案中，将消除半衰期测量为有效半衰期，其是在考虑放射性核素半衰期的情况下放射性药物在活系统中的半衰期。

[0129] 本文所述的缀合物可以在对象的肿瘤或非肿瘤组织中具有所述的时间积分活性系数(即，ã)。如本文所用，ã代表每单位施用活性在剂量积分期内在源组织中发生的核转化的累积数量。缀合物的ã值可以通过修饰缀合物中的肽来调节，例如，修饰氨基酸序列和肽的长度。可以使用本领域已知的方法来确定ã值。在一些实施方案中，缀合物在肿瘤中的ã值为约6小时至14天。在一些实施方案中，肿瘤中的ã值为约2至10天。在一些实施方案中，肿瘤中的ã值为约4至7天。在一些实施方案中，肿瘤中的ã值为约7至10天。在一些实施方案中，肿瘤中的ã值为约1天、2天、3天、或4天至约5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天。在一些实施方案中，肿瘤中的ã值为约3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天。在一些实施方案中，缀合物在非肿瘤组织中的ã值为约6小时至14天。在一些实施方案中，非肿瘤组织中的ã值为约2至10天。在一些实施方案中，非肿瘤组织中的ã值为约4至7天。在一些实施方案中，非肿瘤组织中的ã值为约7至10天。在一些实施方案中，非肿瘤组织中的ã值为约1天、2天、3天、或4天至约5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天。在一些实施方案中，非肿瘤组织中的ã值为约3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天。缀合物在肿瘤中的ã值可以与缀合物在对象的非肿瘤组织中的ã值相同。缀合物在肿瘤中的ã值可以比缀合物在对象的非肿瘤组织中的ã值更长或更短。在一些实施方案中，缀合物在肿瘤中的ã值是缀合物在对象的非肿瘤组织中的ã值的至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2.0、2.5、

3.0、4.0或5.0倍。

[0130] 本文所述的缀合物可以在对象的器官中具有ã值。在一些实施方案中，缀合物在对象的肾脏中具有至多24小时的ã值。在一些实施方案中，缀合物在对象的肾脏中的ã值为至多18小时、15小时、12小时、10小时、8小时、6小时或5小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肾脏中的ã值为约30分钟至约24小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肾脏中的ã值为约2至24小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肾脏中的ã值大于24小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肝脏中的ã值为至多24小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肝脏中的ã值为至多18小时、15小时、12小时、10小时、8小时、6小时或5小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肝脏中的ã值为约30分钟至约24小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肝脏中的ã值为约2至24小时。在一些实施方案中，缀合物在对象的肝脏中的ã值大于24小时。

[0131] 在一些情况下，可以通过缀合物与血浆蛋白(诸如白蛋白)之间的可逆结合来调整缀合物的消除特征。缀合物与血浆蛋白之间的合适亲和力可以利用血浆蛋白作为缀合物的储库，以高浓度附着并保存缀合物，并以较低浓度释放缀合物，从而改善消除特征。在一些实施方案中，缀合物与人血清白蛋白之间的解离常数(Kd)为至多500μM，如在室温下在人血清条件下所测定。在一些实施方案中，Kd是约0.1nM至约1000μM。在一些实施方案中，Kd是至多100μM。在一些实施方案中，Kd是至多15μM。在一些实施方案中，Kd是约1nM至约10μM。在一些实施方案中，Kd是约10nM至约10μM。在一些实施方案中，Kd是约50nM至约1μM。在一些实施方案中，Kd是约100nM至约10μM。

[0132] 肽配体

[0133] 在一个方面，本文所述的缀合物包含肽(例如，结合肽)。在一些实施方案中，缀合物包含两种或更多种肽，它们可以相同或不同。肽可以是线性或环状的。在一些实施方案中，肽是单环的。肽可以包含任何合适数量的氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含5至50、6至40、7至30、8至25、12至25，或9至20个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含7至14个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含9至16个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含11至14个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含10至15个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含10至20个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含12至15个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含13至14个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含9个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含10个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含11个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含12个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含13个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含14个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含15个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含16个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽包含9个氨基酸残基。在一些实施方案中，肽由10个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由11个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由12个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由13个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由14个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由15个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，肽由16个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，缀合物包含具有10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的单环肽。本文所述的肽可以是与靶标结合的结合肽。在一些实施方案中，结合肽由6至40个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽由9

至20个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽由10至15个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽由6至12个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽由6至10个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽由6至8个氨基酸残基组成。在一些实施方案中，结合肽是单环的。

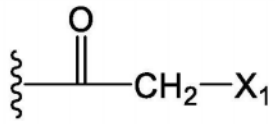
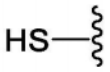
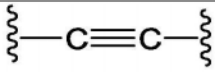
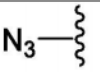
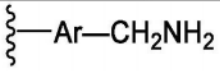
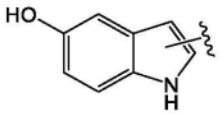
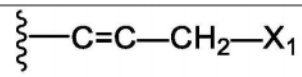
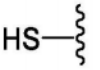
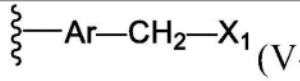
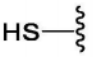
[0134] 肽的分子量可以变化。在一些实施方案中，肽具有约0.1至约25kDa的分子量。在一些实施方案中，肽具有约0.2至约20kDa、约0.5至约15kDa、约0.75至约10kDa、约0.5至约10kDa、约0.5至约5kDa、约0.5至约2.5kDa、约0.5至约2kDa、约0.5至约1.5kDa、约0.5至约1kDa、约1至约10kDa、约1至约5kDa、约1至约2.5kDa、约1至约2kDa、约1至约1.5kDa、约1至约1.25kDa或约0.5至约1.25kD的分子量。在一些实施方案中，肽具有约0.5至5kDa的分子量。在一些实施方案中，肽具有约0.5至2kDa的分子量。在一些实施方案中，肽具有约0.75至1.75kDa的分子量。在一些实施方案中，肽具有约1至1.5kDa的分子量。在一些实施方案中，肽是单环的。

[0135] 本文所述的肽可以环化(即，大环化)。环化可以不太理想地经由单个二硫键实现，或者更理想地经由肽键、烷基键、烯基键、酯键、硫酯键、醚键、硫醚键、磷酸酯键、偶氮键、C—S—C键、C—N—C键、C＝N—C键、C＝N—O键、酰胺键、内酰胺桥、氨基甲酰键、脲键、硫脲键、胺键、硫代酰胺键等实现，但不限于此。在一些实施方案中，肽是通过肽键、烷基键、烯基键、酯键、硫酯键、醚键、硫醚键、磷酸酯醚键、偶氮键、C—N—C键、C＝N—C键、C＝N—O键、酰胺键、内酰胺桥、氨基甲酰键、脲键、硫脲键、胺键或硫代酰胺键环化的环肽。在一些实施方案中，环肽通过硫醚键环化。在一些实施方案中，环肽经由肟环化反应环化。肽的环化有时使肽结构稳定，从而增强对靶标的亲和力。环化可以发生在N与C末端之间，或者可以发生在末端氨基酸与非末端氨基酸之间。在一些实施方案中，环化发生在两个非末端氨基酸之间。在一些实施方案中，肽经由肟环化而环化。在一些实施方案中，肽在半胱氨酸与卤代酰基之间环化。在一些实施方案中，肽在N末端处包含卤代乙酰基团(例如，氯乙酰基或溴乙酰基)。在一些实施方案中，肽在C末端处包含卤代乙酰基团(例如，氯乙酰基或溴乙酰基)。在一些实施方案中，肽在C末端处包含Cys。在一些实施方案中，肽在N末端处包含Cys。在一些实施方案中，环化经由Cys与卤代乙酰基团之间的硫醚键发生。在一些实施方案中，环化发生在肽的N末端与C末端之间。

[0136] 作为用于大环化的氨基酸，例如，可以使用具有以下官能团A的氨基酸和具有对应官能团B的氨基酸(参见表1)。官能团A或官能团B可以置于N末端侧上。具有官能团A的氨基酸和具有官能团B的氨基酸可以各自是N末端氨基酸或C末端氨基酸或非末端氨基酸。在一些实施方案中，具有官能团A的氨基酸置于N末端处。在一些实施方案中，具有官能团A的氨基酸置于C末端处。在一些实施方案中，具有官能团A的氨基酸置于非末端氨基酸处。在一些实施方案中，具有官能团B的氨基酸置于N末端处。在一些实施方案中，具有官能团B的氨基酸置于C末端处。在一些实施方案中，具有官能团B的氨基酸置于非末端氨基酸处。

[0137] 表1.用于环化的官能团

[0138]

	官能团A	官能团B
(I)	 (I-A) X_1是卤素，诸如Cl、Br或I	 (I-B)
(II)	 (II-A)	 (II-B)
(III)	 (III-A) Ar是取代或未取代的芳基或杂芳基	 (III-B)
(IV)	 (IV-A) X_1是卤素，诸如Cl、Br或I	 (IV-B)
(V)	 (V-A) X_1是卤素，诸如Cl、Br或I；Ar是取代或未取代的芳基或杂芳基	 (V-B)

[0139] 在一些实施方案中，作为氨基酸(I-A)，例如，可以使用氯乙酰化氨基酸。氯乙酰化氨基酸的实例包括N-氯乙酰基-L-丙氨酸、N-氯乙酰基-L-苯丙氨酸、N-氯乙酰基-L-酪氨酸、N-氯乙酰基-L-色氨酸、N-3-(2-氯乙酰胺)苯甲酰-L-苯丙氨酸、N-3-(2-氯乙酰胺)苯甲酰-L-酪氨酸、N-3-(2-氯乙酰胺)苯甲酰-L-色氨酸、β-N-氯乙酰基-L-二氨基丙酸、γ-N-氯乙酰基-L-二氨基丁酸、σ-N-氯乙酰基-L-鸟氨酸、ε-N-氯乙酰基-L-赖氨酸、N-3-氯甲基苯甲酰-L-酪氨酸和N-3-氯甲基苯甲酰-L-色氨酸以及与其对应的D-氨基酸衍生物(例如，N-氯乙酰基-D-丙氨酸、N-氯乙酰基-D-苯丙氨酸、N-氯乙酰基-D-酪氨酸和N-氯乙酰基-D-色氨酸)。

[0140] 氨基酸(I-B)的实例包括但不限于半胱氨酸、高半胱氨酸、巯基正缬氨酸、巯基正亮氨酸、2-氨基-7-巯基庚酸、2-氨基-8-巯基辛酸，以及通过保护这些氨基酸的SH基团并且然后消除保护基团获得的氨基酸，以及与其对应的D-氨基酸衍生物。

[0141] 环化方法可以例如根据Kawakami,T.等人,Nature Chemical Biology 5,888-890(2009);Yamagishi,Y.等人,ChemBioChem 10,1469-1472(2009);Sako,Y.等人,Journal of American Chemical Society 130,7932-7934(2008);或WO2008/117833中描述的方法进行。

[0142] 在一些实施方案中，例如，可以使用氨基酸(II-A)，选自炔丙基甘氨酸、高炔丙基甘氨酸、2-氨基-6-庚炔酸、2-氨基-7-辛炔酸和2-氨基-8-壬炔酸。另外，还可以使用4-戊酰

化氨基酸或5-己酰化氨基酸。4-戊酰化氨基酸的实例包括N-(4-戊烯酰基)-L-丙氨酸、N-(4-戊烯酰基)-L-苯丙氨酸、N-(4-戊烯酰基)-L-酪氨酸、N-(4-戊烯酰基)-L-色氨酸、N-3-(4-戊酰氨基)苯甲酰-L-苯丙氨酸、N-3-(4-戊酰氨基)苯甲酰-L-酪氨酸、N-3-(4-戊酰氨基)苯甲酰-L-色氨酸、β-N-(4-戊烯酰基)-L-二氨基丙酸、γ-N-(4-戊烯酰基)-L-二氨基丁酸、σ-N-(4-戊烯酰基)-L-鸟氨酸和ε-N-(4-戊烯酰基)-L-赖氨酸,以及与其对应的D-氨基酸衍生物。

[0143] 在一些实施方案中,例如,可以使用氨基酸(II-B),选自叠氮基丙氨酸、2-氨基-4-叠氮基丁酸、叠氮基去甲缬氨酸、叠氮基正亮氨酸、2-氨基-7-叠氮基庚酸和2-氨基-8-叠氮基辛酸。另外,还可以使用叠氮基乙酰化氨基酸或3-叠氮基戊酰化氨基酸。叠氮乙酰化氨基酸的实例包括N-叠氮基乙酰基-L-丙氨酸、N-叠氮基乙酰基-L-苯丙氨酸、N-叠氮基乙酰基-L-酪氨酸、N-叠氮基乙酰基-L-色氨酸、N-3-(4-戊酰氨基)苯甲酰-L-苯丙氨酸、N-3-(4-戊酰氨基)苯甲酰-L-酪氨酸、N-3-(4-戊酰氨基)苯甲酰-L-色氨酸、β-N-叠氮基乙酰基-L-二氨基丙酸、γ-N-叠氮基乙酰基-L-二氨基丁酸、α-N-叠氮基乙酰基-L-鸟氨酸和ε-N-叠氮基乙酰基-L-赖氨酸,以及与其对应的D-氨基酸衍生物。

[0144] 环化方法可以例如根据Sako,Y.等人,Journal of American Chemical Society 130,7932-7934(2008)或WO2008/117833中描述的方法进行。

[0145] 氨基酸(III-A)的实例包括但不限于N-(4-氨甲基-苯甲酰)-苯丙氨酸(AMBF)和4-3-氨甲基酪氨酸。

[0146] 氨基酸(III-B)的实例包括但不限于5-羟基色氨酸(WoH)。环化方法可以例如根据Yamagishi,Y.等人,ChemBioChem 10,1469-1472(2009)或WO2008/117833中描述的方法进行。

[0147] 氨基酸(IV-A)的实例包括但不限于2-氨基-6-氯-己炔酸、2-氨基-7-氯-庚炔酸和2-氨基-8-氯-辛炔酸。

[0148] 氨基酸(IV-B)的实例包括但不限于半胱氨酸、高半胱氨酸、巯基正缬氨酸、巯基正亮氨酸、2-氨基-7-巯基庚酸和2-氨基-8-巯基辛酸,通过保护这些氨基酸的SH基团并且然后消除保护基团获得的氨基酸,以及与其对应的D-氨基酸衍生物。环化方法可以例如根据WO2012/074129中描述的方法进行。

[0149] 氨基酸(V-A)的实例包括但不限于N-3-氯甲基苯甲酰-L-苯丙氨酸、N-3-氯甲基苯甲酰-L-酪氨酸和N-3-氯甲基苯甲酰-L-色氨酸。

[0150] 氨基酸(V-B)的实例包括但不限于半胱氨酸、高半胱氨酸、巯基正缬氨酸、巯基正亮氨酸、2-氨基-7-巯基庚酸和2-氨基-8-巯基辛酸,以及通过保护这些氨基酸的SH基团并且然后消除保护基团获得的氨基酸,以及与其对应的D-氨基酸衍生物。

[0151] 氨基酸I-A至V-A和I-B至V-B可以通过本文所述的化学合成或翻译和合成以已知方式引入肽中。在一些实施方案中,环化反应包括使用包含硫烷基基团的氨基酸形成硫醚键,例如半胱氨酸、高半胱氨酸、巯基正缬氨酸、巯基缬氨酸、巯基正亮氨酸、2-氨基-7-巯基庚酸和2-氨基-8-巯基辛酸。

[0152] 本文所述的肽可以包含一种或多种带负电荷的氨基酸和/或一种或多种带正电荷的氨基酸。带正电荷的氨基酸包括例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸和含有另外的胺基的氨基酸。带正电荷的氨基酸可以包含杂芳基取代,诸如吡啶、咪唑、吡唑或三唑,其具有一个或多

个环氮原子。带负电荷的氨基酸包括例如，含有另外的羧酸基团的氨基酸，诸如谷氨酸等。

[0153] 例如，本文所述的肽可以包含由式(I)表示的大环肽：

[0154] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-

[0155] Xaa12-Xaa13-Xaa14(SEQ ID NO:12)

[0156] 式(I)

[0157] 其中

[0158] Xaa1是F；

[0159] Xaa2是I或T；

[0160] Xaa3是D；

[0161] Xaa4是D；

[0162] Xaa5是Y；

[0163] Xaa6是G；

[0164] Xaa7是I；

[0165] Xaa8是T；

[0166] Xaa9是D；

[0167] Xaa10是Y；

[0168] Xaa11是D，

[0169] Xaa12是A或E；

[0170] Xaa13是A、D、V或G；并且

[0171] Xaa14是C；其中Xaa1至Xaa14各自独立地是上文指定的氨基酸残基或其衍生物。

[0172] 在一个方面，本文提供了一种具有式(II)结构的环肽，

[0173] XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-

[0174] Xaa12-Xaa13-XaaC

[0175] 式(II)

[0176] 其中XaaN、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5和Xaa6各自独立地是氨基酸残基，并且

[0177] Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11、Xaa12、Xaa13和XaaC各自独立地不存在或为氨基酸残基。

[0178] 在一些实施方案中，本文提供了一种具有式(II)结构的环肽，

[0179] XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-XaaC

[0180] 式(II)

[0181] 其中

[0182] XaaN、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5和Xaa6各自独立地是氨基酸残基；Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11、Xaa12、Xaa13和XaaC各自独立地不存在或为氨基酸残基；并且

[0183] 其中环肽包含选自以下的闭环基团：

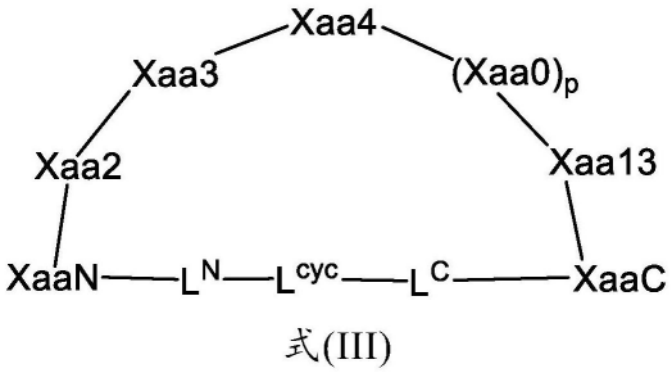
[0184] -$(CH_2)_m$-C(=O)-CH_2-S-$(CH_2)_n$-、-C(=O)-CH_2-S-CH_2-CH_2-、-$(CH_2)_m$-NH-CO-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-CO-NH-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-CH=CH-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-NH-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-S-CH_2-苯-CH_2-S-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-三嗪-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-琥珀酰亚胺-S-$(CH_2)_n$-、-C(=O)-CH_2-NH-CH_2-和-C(=O)-CH_2-O-CH_2-，其中m和n各自独立地是0或1至6的整

数。

[0185] 在一些实施方案中，m是0。在一些实施方案中，m是1。在一些实施方案中，m是2。在一些实施方案中，m是3。在一些实施方案中，m是4。在一些实施方案中，m是5。在一些实施方案中，m是6。在一些实施方案中，n是0。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。在一些实施方案中，n是4。在一些实施方案中，n是5。在一些实施方案中，n是6。

[0186] 在一些实施方案中，闭环基团通过环肽的环化形成。闭环基团可以通过在XaaN与XaaC之间形成键来形成。闭环基团可以通过在肽的N与C末端之间形成键来形成。在一些实施方案中，具有式(II)的环肽包含闭环基团-C(=O)-CH_2-S-。在一些实施方案中，闭环基团-C(=O)-CH_2-S-在XaaN与半胱氨酸之间形成，其中XaaN被氯乙酰化。在一些实施方案中，半胱氨酸位于环肽的C末端处。在一些实施方案中，半胱氨酸位于距环肽的C末端的3个氨基酸内。

[0187] 在一个方面，本文提供了一种具有式(III)结构的环肽，

[0188] 

式(III)

[0189] 其中

[0190] XaaN、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa0、Xaa13和XaaC各自独立地是氨基酸残基；

[0191] p是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

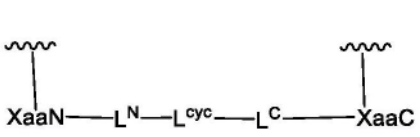
[0192] 其中环肽中的每个氨基酸残基均通过肽键连接，前提是XaaN和XaaC通过-L^N-L^{cyc}-L^c-连接；

[0193] L^N和L^C各自独立地是任选取代的C_1-C_6亚烷基、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基或键；

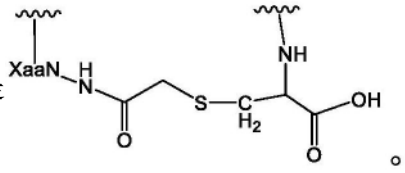
[0194] L^{cyc}是闭环基团；并且

[0195] 其中环肽是单环的。

[0196] 在式(III)的一些实施方案中，-L^N-L^{cyc}-L^c-通过使XaaN和XaaC的官能团反应而形成。例如，当XaaN用-C(=O)-CH_2Cl官能化并且XaaC是半胱氨酸时，



可以是



。

[0197] 如式(III)所述，仅包括肽序列的环状部分。在一些实施方案中，包含具有式(III)的肽的缀合物可以进一步在肽的N和/或C末端处包含氨基酸残基，其不是环状结构的一部分。在一些实施方案中，包含具有式(III)的肽的缀合物可以进一步包含一个或多个附接到XaaN的氨基酸残基，其不是环状结构的一部分。在一些实施方案中，包含具有式(III)的肽

的缀合物可以进一步包含一个或多个附接到XaaC的氨基酸残基，其不是环状结构的一部分。

[0198] 在式(III)的一些实施方案中，-(Xaa0)p-是-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-，其中Xaa5、Xaa6、Xaa7、Xaa8、Xaa9、Xaa10、Xaa11和Xaa12各自独立地不存在或为氨基酸残基。

[0199] 在式(III)的一些实施方案中，L^N是键。在式(III)的一些实施方案中，L^N是任选取代的C_1-C_6亚烷基，其中亚烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6杂烷基的取代基取代。在式(III)的一些实施方案中，L^N是未取代的C_1-C_6亚烷基。在式(III)的一些实施方案中，L^N是未取代的C_1-C_{63}亚烷基。在式(III)的一些实施方案中，L^N是未取代的C_1-C_4亚烷基。在式(III)的一些实施方案中，L^N是-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-或-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-。

[0200] 在式(III)的一些实施方案中，L^C是键。在式(III)的一些实施方案中，L^C是任选取代的C_1-C_6亚烷基，其中亚烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、氨基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6杂烷基的取代基取代。在式(III)的一些实施方案中，L^C是未取代的C_1-C_6亚烷基。在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^C是C_1-C_3亚烷基。在式(III)的一些实施方案中，L^C是未取代的C_1-C_4亚烷基。在式(III)的一些实施方案中，L^C是-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-或-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-。

[0201] 在式(III)的一些实施方案中，L^N和L^C各自独立地是任选取代的C_1-C_6亚烷基、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基或键，其中C_1-C_6亚烷基和C_1-C_6杂亚烷基各自任选地被一个或多个R^{10}取代，

[0202] 每个R^{10}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-

[0203] OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、

[0204] -S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-

[0205] NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-

[0206] C(=O)NR^cR^d、-Si(R^a)$_3$、-P(=O)(R^b)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-

[0207] C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{10a}取代；

[0208] 或者同一原子上的两个R^{10}一起形成氧代基；

[0209] 或者同一原子上的两个R^{10}一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R^{10a}取代；

[0210] 或者不同原子上的两个R^{10}一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，各自任选地被一个或多个R^{10a}取代；

[0211] 每个R^{10a}独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0212] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷

基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

[0213] 或者两个R^a与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；

[0214] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

[0215] 或者两个R^b与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；

[0216] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6芳基(杂芳基)，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R取代；

[0217] 或者R^c和R^d与它们所附接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0218] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0219] 或者同一原子上的两个R形成氧代基。

[0220] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的XaaN是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaN是天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaN是非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaN是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaN是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaN是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN不携带任何电荷。在一些实施方案中，XaaN携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaN是赖氨酸。

[0221] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa2是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa2是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa2是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa2是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa2是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa2是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、

或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa2携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa2携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。

[0222] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa3是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa3是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa3是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa3是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa3是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa3是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa3携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa3携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。

[0223] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa4是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa4是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa4是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa4是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa4是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa4是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa4携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa4携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。

[0224] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa5是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa5是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa5是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa5是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa5是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa5是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、

或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa5携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa5不存在。

[0225] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa6是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa6是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa6是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa6是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa6是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa6是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa6携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa6不存在。

[0226] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa7是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa7是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa7是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa7是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa7是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa7是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa7携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa7不存在。

[0227] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa8是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa8是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa8是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa8是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa8是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa8是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、

或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa8携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa8不存在。

[0228] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa9是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa9是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa9是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa9是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa9是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa9是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa9携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa9不存在。

[0229] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa10是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa10是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa10是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa10是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa10是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa10是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa10携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa10不存在。

[0230] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa11是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa11是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa11是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa11是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa11是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa11是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨

酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa11携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa11不存在。

[0231] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa12是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa12是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa12是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa12是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaC是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa12是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa12携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa12不存在。

[0232] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的Xaa13是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa13是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa13是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa13是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa13是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa13是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa13携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa13携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在式(II)的一些实施方案中，Xaa13不存在。

[0233] 在一些实施方案中，具有式(II)或式(III)的XaaC是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaC是天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaC是非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaC是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaC是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，XaaC是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、

或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC不携带任何电荷。在一些实施方案中，XaaC携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，XaaC是Cys。在一些实施方案中，XaaC是高半胱氨酸。在式(II)的一些实施方案中，XaaC不存在。

[0234] 在一些实施方案中，具有式(III)的Xaa0各自独立地是天然氨基酸或非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa0是天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa0是非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa0是选自表4A-4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa0是选自表4G的非天然氨基酸。在一些实施方案中，Xaa0是脂肪族氨基酸，例如丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0是芳香族氨基酸，例如苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0是酸性氨基酸，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0是碱性氨基酸，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0是羟基氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0是含硫氨基酸，例如半胱氨酸、甲硫氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0是酰胺基(含有酰胺基团)氨基酸，例如天冬酰胺、谷氨酰胺、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0不携带任何电荷。在一些实施方案中，Xaa0携带-1电荷，例如天冬氨酸、谷氨酸、或其衍生物。在一些实施方案中，Xaa0携带+1电荷，例如精氨酸、组氨酸、赖氨酸、或其衍生物。

[0235] 在式(III)的一些实施方案中，p是0、1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中，p是0。在一些实施方案中，p是1。在一些实施方案中，p是2。在一些实施方案中，p是3。在一些实施方案中，p是4。在一些实施方案中，p是5。在一些实施方案中，p是6。在一些实施方案中，p是7。在一些实施方案中，p是8。

[0236] 在一些实施方案中，具有式(I)、式(II)或式(III)的环肽具有-3至+1的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-3的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-2的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-1的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有0的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有+1的净电荷。在一些实施方案中，具有式(I)、式(II)或式(III)的环肽具有至多-4的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-4的净电荷。在一些实施方案中，具有式(I)、式(II)或式(III)的环肽具有至少+2的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有+2的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有+3的净电荷。可以通过聚集Xaa1至Xaa14氨基酸中每个(或肽中的每个氨基酸)的电荷来确定净电荷。例如，天冬氨酸(D)和谷氨酸(E)各自具有-1的电荷，赖氨酸(K)、精氨酸(R)和组氨酸(H)各自具有+1的电荷，并且其余的典型氨基酸各自具有0的电荷。

[0237] 在一些实施方案中，具有式(III)的环肽具有-3至+1的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-3的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-2的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有-1的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有0的净电荷。在一些实施方案中，环肽具有+1的净电荷。可以通过聚集环肽的每个氨基酸的电荷来确定净电荷。

[0238] 在一些实施方案中，本文所述的环肽(例如，具有式(I)、式(II)或式(III)的环肽)

被配置为以规定的亲和力与血浆蛋白结合，例如，测量为血浆蛋白白蛋白结合(PPB)百分比。可以通过HSA-HPLC方法(通过固定化人血清白蛋白-HPLC对药物蛋白结合的测量)来确定结合%。可以通过HPLC(例如，实施例B3)或通过本领域已知的其他合适的方法在体外测定PPB。在一些实施方案中，根据实施例B3中描述的条件，如通过HPLC所测定，1％至99％的环肽在体外与人血清白蛋白(HSA)结合。在一些实施方案中，如通过HPLC所测定，约2％至约99％、约5％至约99％、约10％至约99％、约20％至约99％、约30％至约99％、约40％至约99％、约50％至约99％、约60％至约99％、约70％至约99％或约80％至约99％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约10％至约95％的环肽在体外与HSA结合(即，约10％至约95％的PPB)。在一些实施方案中，约20％至约90％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约20％至约60％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约95％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约80％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约60％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约99％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约95％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约80％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约70％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约50％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约50％至约60％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约70％至约80％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约80％至约99％的环肽在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约80％至约85％的环肽在体外与HSA结合。

[0239] 在一些实施方案中，本文所述的缀合物(例如，包含具有式(I)、式(II)或式(III)的环肽的缀合物)被配置为以规定的亲和力与血浆蛋白结合，例如，测量为血浆蛋白白蛋白结合(PPB)百分比。可以通过HPLC(例如，实施例B3)或通过本领域已知的其他合适的方法在体外测定PPB。在一些实施方案中，根据实施例B3中描述的条件，如通过HPLC所测定，1％至99％的缀合物在体外与人血清白蛋白(HSA)结合。在一些实施方案中，如通过HPLC所测定，约2％至约99％、约5％至约99％、约10％至约99％、约20％至约99％、约30％至约99％、约40％至约99％、约50％至约99％、约60％至约99％、约70％至约99％或约80％至约99％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约10％至约95％的缀合物在体外与HSA结合(即，约10％至约95％的PPB)。在一些实施方案中，约20％至约90％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约20％至约60％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约95％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约80％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约60％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约99％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约95％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约80％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约60％至约70％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约40％至约50％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约50％至约60％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约70％至约80％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约80％至约99％的缀合物在体外与HSA结合。在一些实施方案中，约80％至约85％的缀合物在体外与HSA结合。

[0240] 在一些实施方案中，具有式(I)、式(II)或式(III)的环肽不含任何S-S键。

[0241] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^{cyc}通过官能团A与表1的对应官能团B

反应而形成。官能团A可以是氨基酸XaaN的一部分，或者XaaN可以用官能团A官能化。官能团B可以是氨基酸XaaC的一部分，或者XaaC可以用官能团B官能化。在一些实施方案中，L^{cyc}是通过官能团(I-A)与表1的官能团(I-B)反应形成的基团。在一些实施方案中，L^{cyc}是通过官能团(II-A)与表1的官能团(II-B)反应形成的基团。在一些实施方案中，L^{cyc}是通过官能团(III-A)与表1的官能团(III-B)反应形成的基团。在一些实施方案中，L^{cyc}是通过官能团(IV-A)与表1的官能团(IV-B)反应形成的基团。在一些实施方案中，L^{cyc}是通过官能团(V-A)与表1的官能团(V-B)反应形成的基团。

[0242] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^{cyc}是-C(=O)-CH_2-S-。在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是半胱氨酸，XaaN是氯乙酰化的，L^N和L^C不存在，并且L^{cyc}通过XaaN上的-C(=O)-CH_2Cl与半胱氨酸上的-SH基团反应而形成。

[0243] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是半胱氨酸、高半胱氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、鸟氨酸、二氨基丁酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸或高苏氨酸，XaaN是氯乙酰化的，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-C(=O)-CH_2Cl与XaaC的官能团(诸如-SH、-NH_2、-OH、-COOH)反应形成的-C(=O)-CH_2-S-、-C(=O)-CH_2-NH-或-C(=O)-CH_2-O-。在一些实施方案中，L^N和L^C不存在(即，键)。

[0244] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是天冬氨酸、谷氨酸或高谷氨酸，XaaN包含-NH_2或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-NH_2与XaaC的官能团-COOH反应形成的酰胺。

[0245] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是赖氨酸、高赖氨酸、鸟氨酸或二氨基丁酸，XaaN包含-COOH或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-COOH与XaaC的官能团-NH_2反应形成的酰胺。

[0246] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是半胱氨酸或高半胱氨酸，XaaN包含卤素(诸如-Br)或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-Br与XaaC的官能团-SH反应形成的-S-。

[0247] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是烯丙基-甘氨酸或高烯丙基-甘氨酸，XaaN包含-CH=CH_2或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-CH=CH_2与XaaC的官能团-CH=CH_2反应形成的-CH=CH_2-。

[0248] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是天冬氨酸-4-半醛或谷氨酸-5-半醛，XaaN包含-NH_2或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-NH_2与XaaC的官能团-C(=O)反应形成的-NH-。

[0249] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是与1,2-或1,3-或1,4-双(溴甲基)苯缀合的半胱氨酸或高半胱氨酸，XaaN包含-SH或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-SH与XaaC的官能团反应形成的-S-CH_2-苯-CH_2-S-。

[0250] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC用叠氮化物官能化，XaaN用炔烃官能化，并且L^{cyc}是通过叠氮化物与炔烃之间的点击反应形成的三唑。在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC用炔烃官能化，XaaN用叠氮化物官能化，并且L^{cyc}是通过叠氮化物与炔烃之间的点击反应形成的三唑。

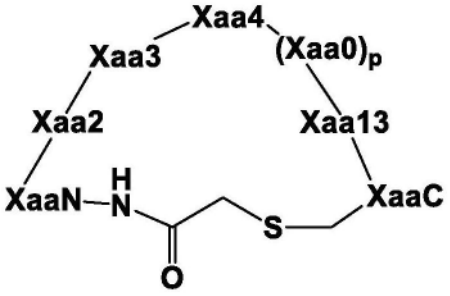
[0251] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC用叠氮化物官能化，XaaN用烯烃官能化，并且L^{cyc}是通过叠氮化物与烯烃之间的环加成反应形成的三唑啉。在具有式(III)的

环肽的一些实施方案中，XaaC用烯烃官能化(例如，XaaC是炔基-甘氨酸、高炔基-甘氨酸)，XaaN用叠氮化物官能化，并且L^{cyc}是通过叠氮化物与烯烃之间的环加成反应形成的三唑啉。

[0252] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，XaaC是半胱氨酸或高半胱氨酸，XaaN包含马来酰亚胺或用其官能化，并且L^{cyc}是通过XaaN上的-马来酰亚胺与XaaC的-SH基团-CH＝CH_2反应形成的-琥珀酰亚胺-S-。

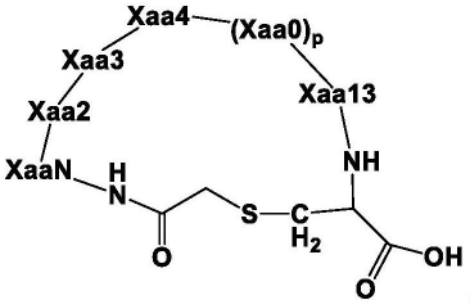
[0253] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^{cyc}是表2A的结构，其中n是0且m是0。在具有式(II)的环肽的一些实施方案中，闭环基团是表2A的结构。

[0254] 例如，具有式(III)的环肽可以具有以下结构

[0255] 

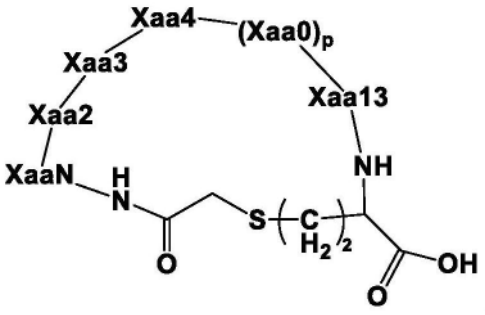
，其中XaaC是半胱氨酸。

[0256] 在一些实施方案中，具有式(III)的环肽可以具有以下结构



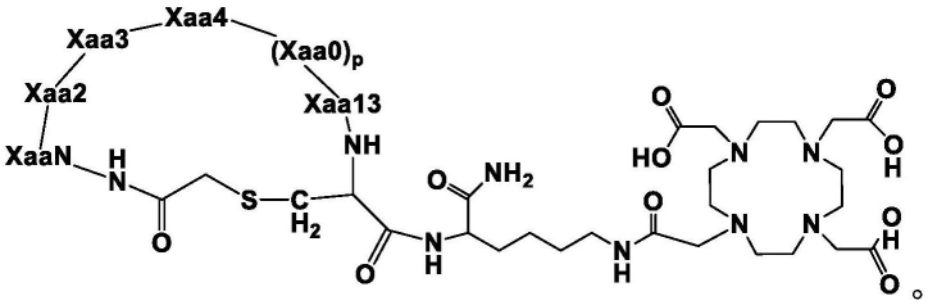
。

[0257] 在一些实施方案中，具有式(III)的环肽可以具有以下结构

[0258] 

。

[0259] 在一些实施方案中，包含具有式(III)的环肽的缀合物具有以下结构

[0260] 

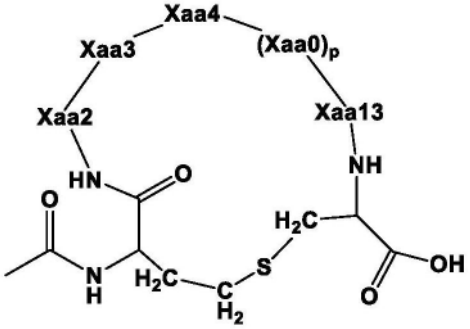
。

[0261] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^{N}-L^{cyc}-L^{C}是-C(＝O)-CH_2-S-、-C(＝O)-

CH_2-S-CH_2-、-C(=O)-CH_2-S-CH_2-CH_2-、-$(CH_2)_m$-NH-CO-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-CO-NH-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-CH=CH-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-NH-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-S-CH_2-苯-CH_2-S-$(CH_2)_n$-、-(CH_2)m-三嗪-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-琥珀酰亚胺-S-$(CH_2)_n$-、-C(=O)-CH_2-NH-CH_2-或-C(=O)-CH_2-O-CH_2-，其中m和n各自独立地是0或1至6的整数。在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^{cyc}是表2A的基团。

[0262] 在具有式(III)的环肽的一些实施方案中，L^{cyc}通过XaaN的官能团与XaaC或XaaC的官能团反应而形成，如表2B所示。

[0263] 在一些实施方案中，包含具有式(III)的环肽的缀合物具有



的结构，其中XaaN的侧链与XaaC的侧链缀合。

[0264] 表2A.闭环基团

[0265] (m和n独立地是0或1至6的整数。)

[0266]

-C(=O)-CH_2-S-
-C(=O)-CH_2-S-CH_2-
-C(=O)-CH_2-S-CH_2-CH_2-
-$(CH_2)_m$-NH-CO-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-CO-NH-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-CH=CH-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-NH-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-S-CH_2-苯-CH_2-S-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-三唑-$(CH_2)_n$-
-$(CH_2)_m$-琥珀酰亚胺-S-$(CH_2)_n$-
-C(=O)-CH_2-NH-CH_2-
-C(=O)-CH_2-O-CH_2-

[0267] 在式(III)的一些实施方案中，L^{cyc}是表2A的结构，其中m是0且n是0。在式(III)的一些实施方案中，L^{cyc}包含表2A的结构，其中m是0且n是0。

[0268] 在一些实施方案中，m是0。在一些实施方案中，m是1。在一些实施方案中，m是2。在一些实施方案中，m是3。在一些实施方案中，m是4。在一些实施方案中，m是5。在一些实施方案中，m是6。在一些实施方案中，n是0。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。在一些实施方案中，n是4。在一些实施方案中，n是5。在一些实施方案中，n是6。

[0269] 表2B.闭环基团的形成

[0270]

XaaN 的官能团	XaaC（或 XaaC 的官能团）
-C(=O)-CH_2Cl	半胱氨酸、高半胱氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、鸟氨酸、二氨基丁酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、高苏氨酸
-$(CH_2)_n$-NH_2	天冬氨酸、谷氨酸、高谷氨酸
-$(CH_2)_n$-CO_2H	赖氨酸、高赖氨酸、鸟氨酸、二氨基丁酸
-$(CH_2)_n$-Br	半胱氨酸、高半胱氨酸
-$(CH_2)_n$-$CH=CH_2$	烯丙基-甘氨酸、高烯丙基-甘氨酸
-$(CH_2)_n$-NH_2	天冬氨酸-4-半醛、谷氨酸-5-半醛
-$(CH_2)_n$-SH	与 1,2-或 1,3-或 1,4-双(溴甲基)苯缀合的半胱氨酸、高半胱氨酸
-$(CH_2)_n$-炔烃	XaaC 是侧链带有叠氮化物的氨基酸
-$(CH_2)_n$-N_3	炔基-甘氨酸、高炔基-甘氨酸
-$(CH_2)_n$-马来酰亚胺	半胱氨酸、高半胱氨酸

[0271] 在一些实施方案中，具有式(III)的环肽可以由表3中的化合物表示。在一些实施方案中，缀合物进一步包含金属螯合剂和任选的接头。在一些实施方案中，缀合物进一步包含放射性核素，诸如Ac-225或镥-177。

[0272] 表3.示例性环肽

[0273]

化合物编号	闭环基团（环化后）	N末端（环化前）	肽序列	SEQ ID NO：	靶标
P-01	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	AHYT**AhpMeG**W**MeF**R VRWY**MeF**C	1	连接蛋白4
P-02	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	**MeF**SW**MeG**YNY**MeNa l1**GWWC	2	连接蛋白4
P-10	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	ARL**MeF**DYDT**MeY**Me **Y**WYC	3	FOLR1
P-11	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	DR**ChgMeF**D**F3C**DT**Me YMeY**WYC	4	FOLR1
P-12	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	DR**ChgMeF**DYDT**MeY MeY**WYC	5	FOLR1
P-20	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	AI**MeF**YDD**MeY**YD**Me Y**C	6	PSMA
P-21	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	W**mBph**DVDSD**CbaWm BphDC**	7	PSMA
P-22	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	**MeF**DDSVWD**Hph**YC	8	PSMA
P-30	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	**dF3Py**IL**3PyMeAMeA**S D**MeY**FIIC		EphA2
P-31	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	AV**F3C**YRG**MeF**TG**W6 C**V**MeGAhp**C	9	EphA2
P-40	-C(=O)-CH_2-S-	-C(=O)-CH_2Cl	**dADBph**IYPA**Bph**SSES **MeF**C		Trop-2

[0274] 如表3所述，仅包括肽序列的环状部分。在一些实施方案中，包含表3的任一肽的缀合物可以进一步在肽的N和/或C末端处包含氨基酸残基，其不是环状结构的一部分。

[0275] 如表3所述，缩写具有以下含义：

[0276] 小写d意指D-氨基酸，例如，dF是指d-苯丙氨酸；

[0277] Me是指甲基基团，例如，MeG代表N-甲基-甘氨酸；

[0278] Ahp是指2-氨基庚酸；

[0279] Nal1是指1-萘基丙氨酸；

[0280] Chg是指环己基甘氨酸；

[0281] F3C是指3-氯苯丙氨酸；

[0282] mBph是指3-苯基苯丙氨酸；

[0283] Cba是指环丁基丙氨酸；

[0284] Hph是指高苯丙氨酸；并且

[0285] W6C是指6-氯色氨酸。

[0286] 本文所述的肽可以是肽模拟物。例如，肽可以包含非肽键，并且它可以包含一个或多个非天然氨基酸。除非另外声明，否则本文所述的肽中的每个氨基酸(除了天然氨基酸甘氨酸)均可以独立地为其D或L型。D型和L型两者均包含在本公开中。

[0287] 在本公开中，术语氨基酸包括氨基酸的衍生物。衍生物包括例如，通过修饰构成由细胞DNA编码的生物物质产生的蛋白质的天然氨基酸获得的氨基酸。此类非天然氨基酸的实例包括羟基脯氨酸和羟基赖氨酸，它们是其中引入了羟基基团的氨基酸，以及二氨基丙酸，它是其中引入了氨基基团的氨基酸。

[0288] 本文所述的肽可以包含N-取代的氨基酸。在一些实施方案中，N-取代的氨基酸是色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸或缬氨酸的衍生物。在一些实施方案中，N-取代是N-烷基，诸如N-甲基和N-乙基。在一些实施方案中，N-取代是N-芳基，诸如N-苯基或N-联苯。在一些实施方案中，N-取代是N-杂芳基，诸如N-吡啶基。在一些实施方案中，N-取代的氨基酸在肽的N末端处。在一些实施方案中，N-取代的氨基酸是非末端氨基酸。

[0289] 在一些实施方案中，本文所述的肽包含表4A至4G中的一种或多种氨基酸。

[0290] 表4A.N或C末端处的氨基酸

[0291]

N-氯乙酰基-L-丙氨酸	乙酰-L-丙氨酸
N-氯乙酰基-L-苯丙氨酸	乙酰-L-苯丙氨酸
N-氯乙酰基-L-苯丙氨酸	乙酰-L-酪氨酸
N-氯乙酰基-L-酪氨酸	乙酰-L-色氨酸
N-氯乙酰基-L-色氨酸	乙酰-D-丙氨酸
N-氯乙酰基-D-丙氨酸	乙酰-D-苯丙氨酸
N-氯乙酰基-D-苯丙氨酸	乙酰-D-酪氨酸
N-氯乙酰基-D-酪氨酸	乙酰-D-色氨酸
N-氯乙酰基-D-色氨酸	N-3-氯甲基苯甲酰-L-酪氨酸
	N-3-氯甲基苯甲酰-L-色氨酸

[0292] 表4B.与肽交联的氨基酸

[0293]

Nγ-(2-氯乙酰)-α,γ-二氨基丁酸
Nγ-(2-氯乙酰)-α,γ-二氨基丙酸

[0294] 表4C.D-氨基酸

[0295]

D-丝氨酸

D-苯丙氨酸
D-酪氨酸
D-色氨酸

[0296] 表4D.N-烷基氨基酸

[0297]

N-烷基-甘氨酸
N-烷基-丙氨酸
N-烷基-苯丙氨酸
N-烷基-酪氨酸
N-烷基-丝氨酸
N-烷基-组氨酸
N-烷基-色氨酸

[0298] 表1D的示例性烷基基团包括甲基、乙基和丙基基团。

[0299] 表4E.类肽块

[0300]

N-乙基-甘氨酸
N-正丙基-甘氨酸
N-正丁基-甘氨酸
N-正戊基-甘氨酸
N-正己基-甘氨酸
N-正庚基-甘氨酸
N-正辛基-甘氨酸
N-异戊基-甘氨酸
N-(2-苯乙基)-甘氨酸
N-(3-苯丙基)-甘氨酸
N-[2-(对羟基苯基)乙基]-甘氨酸

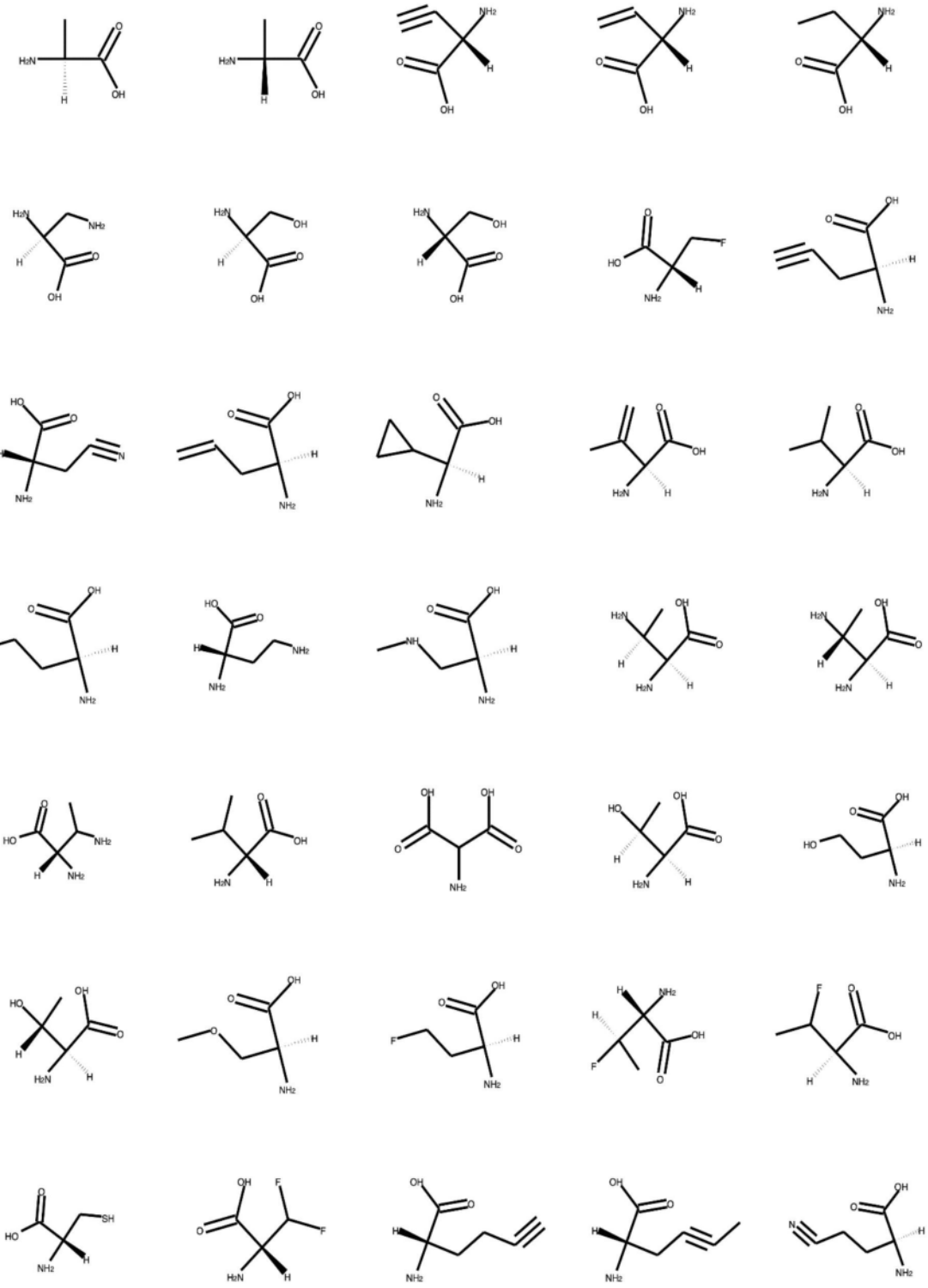
[0301] 表4F.示例性非天然氨基酸

[0302]

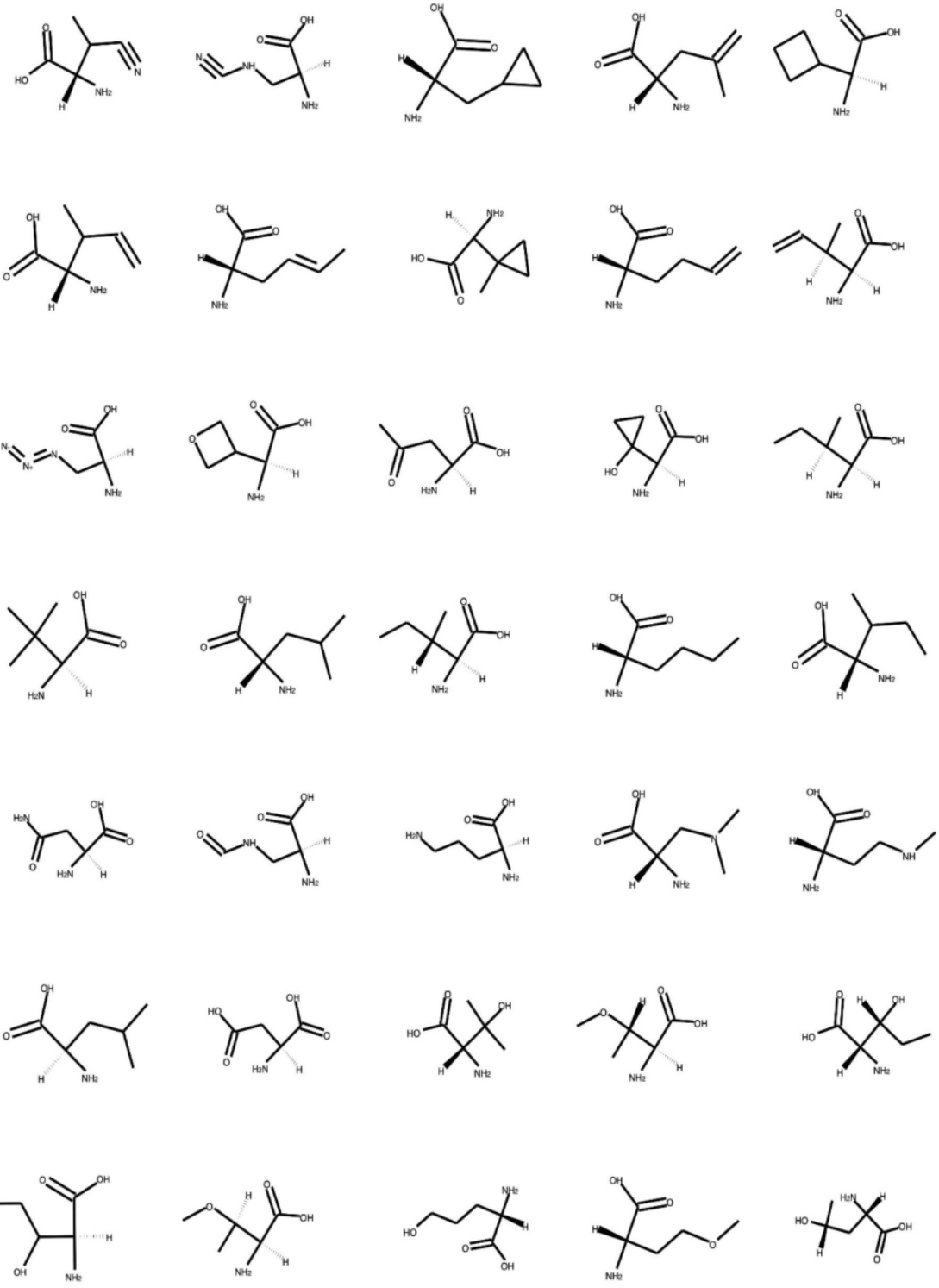
对联苯丙氨酸
对三氟甲基苯丙氨酸
对叠氮基苯丙氨酸
对生物素基-氨基苯丙氨酸
e-N-生物素基-赖氨酸
e-N-乙酰基-赖氨酸
L-瓜氨酸
L-5-羟基色氨酸
L-1,2,3,4,-四氢异喹啉-3-甲酸
氨基异丁酸
N-甲基-氨基异丁酸
N-甲基-苯基甘氨酸

[0303] 表4G.可以掺入本文所述的环肽中的氨基酸

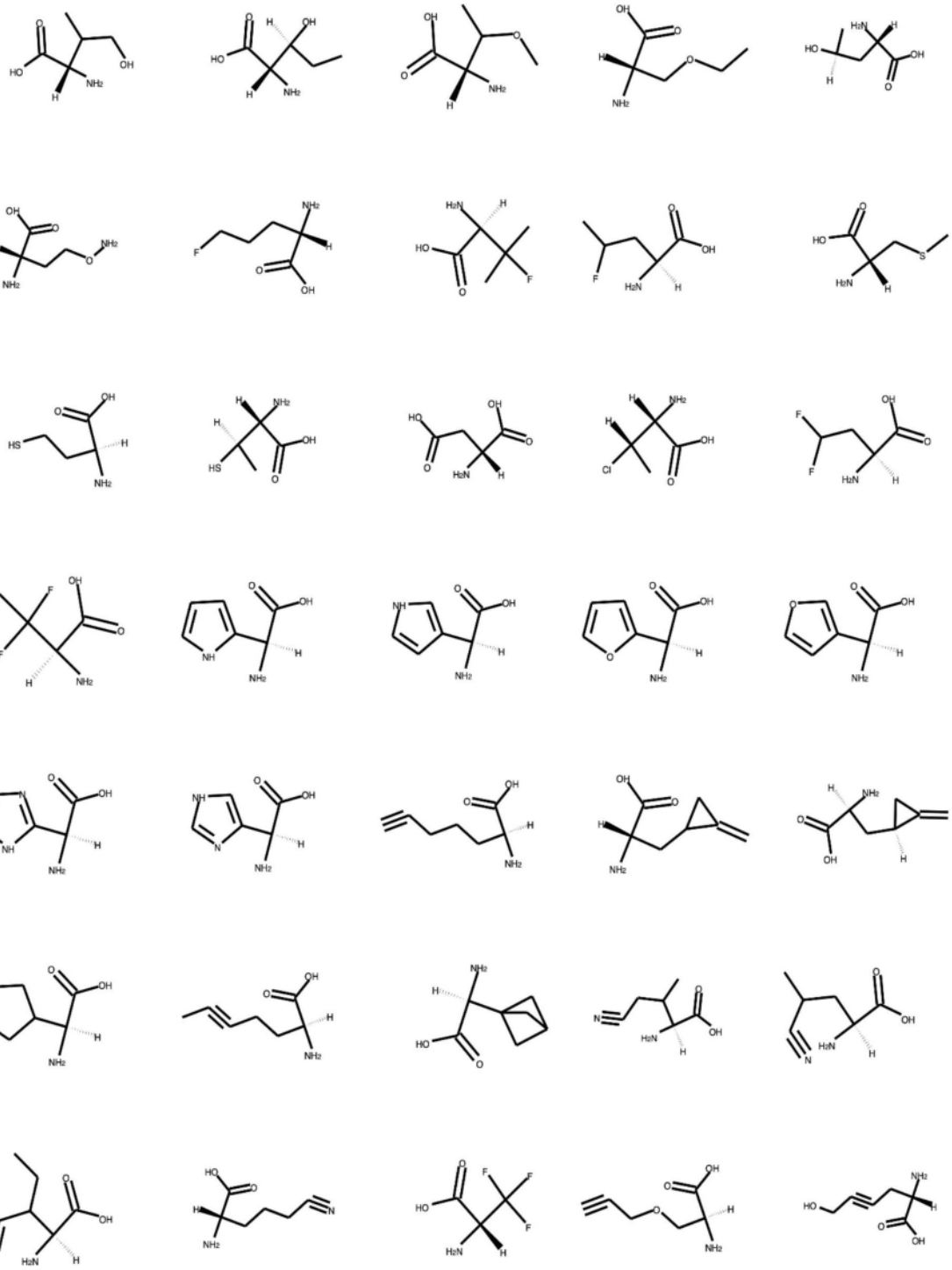
[0304]



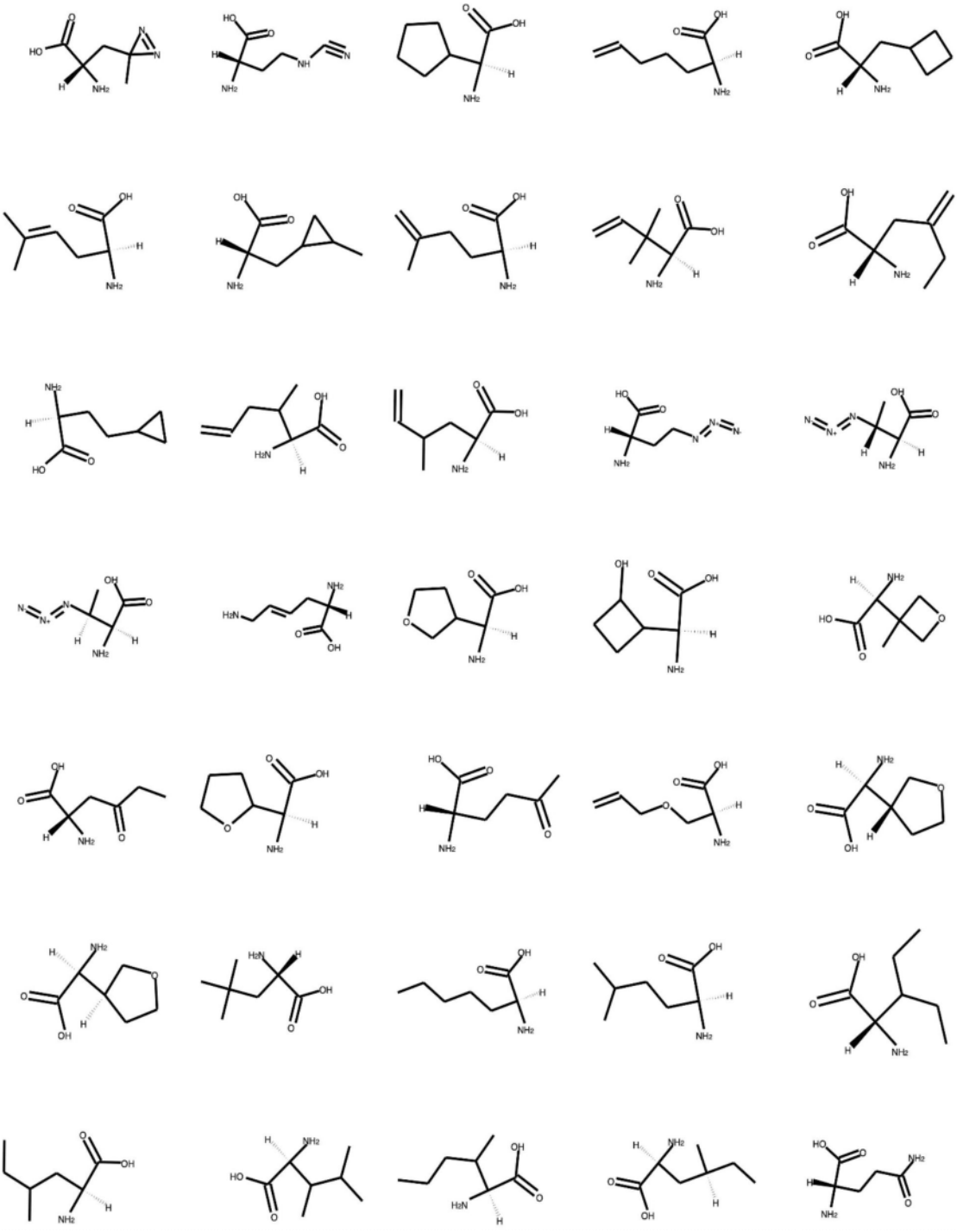
[0305]



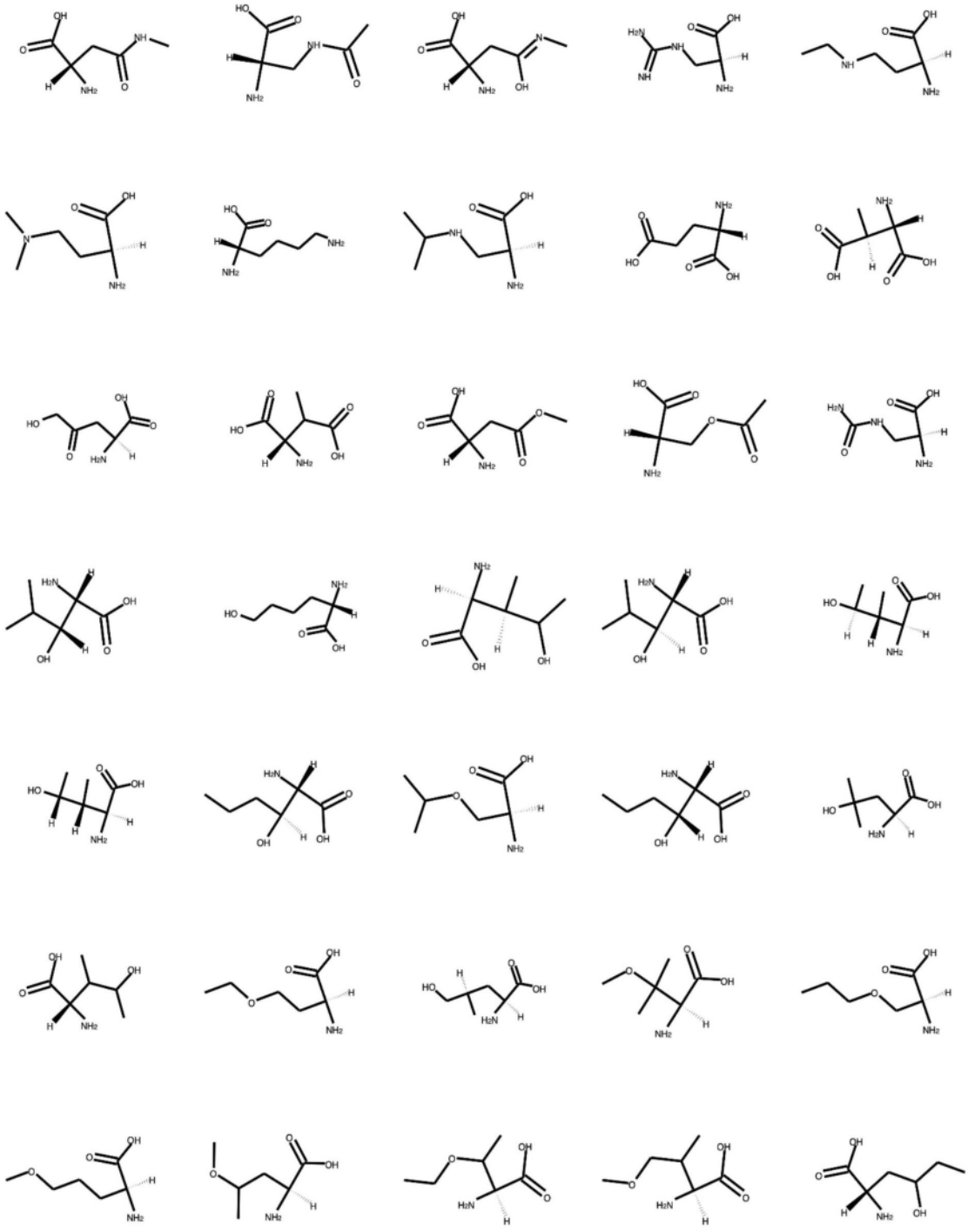
[0306]

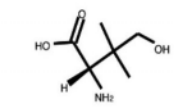
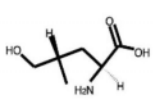
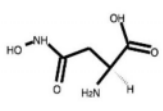
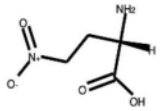
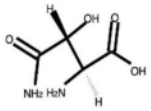
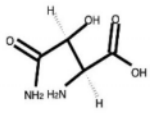
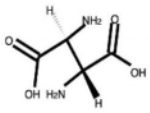
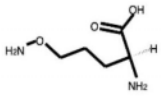
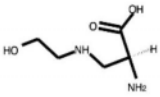
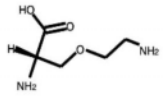
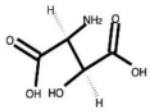
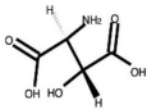
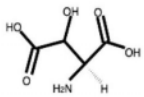
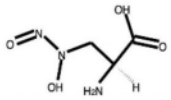
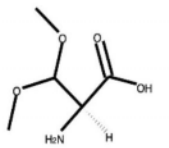
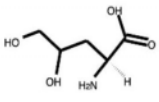
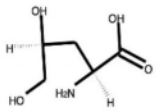
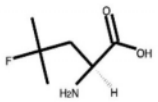
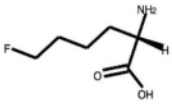
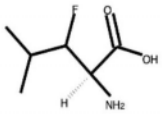
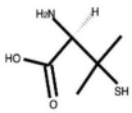
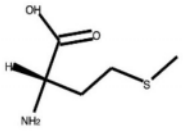
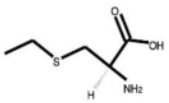
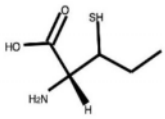
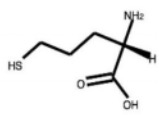
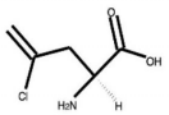
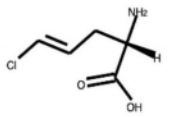
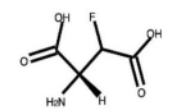
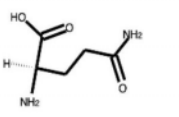
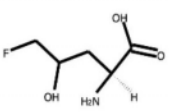
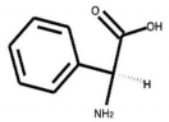
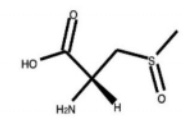
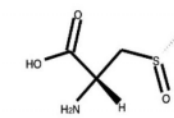
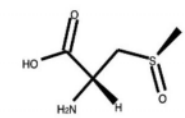
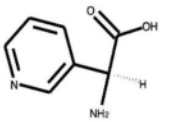


[0307]

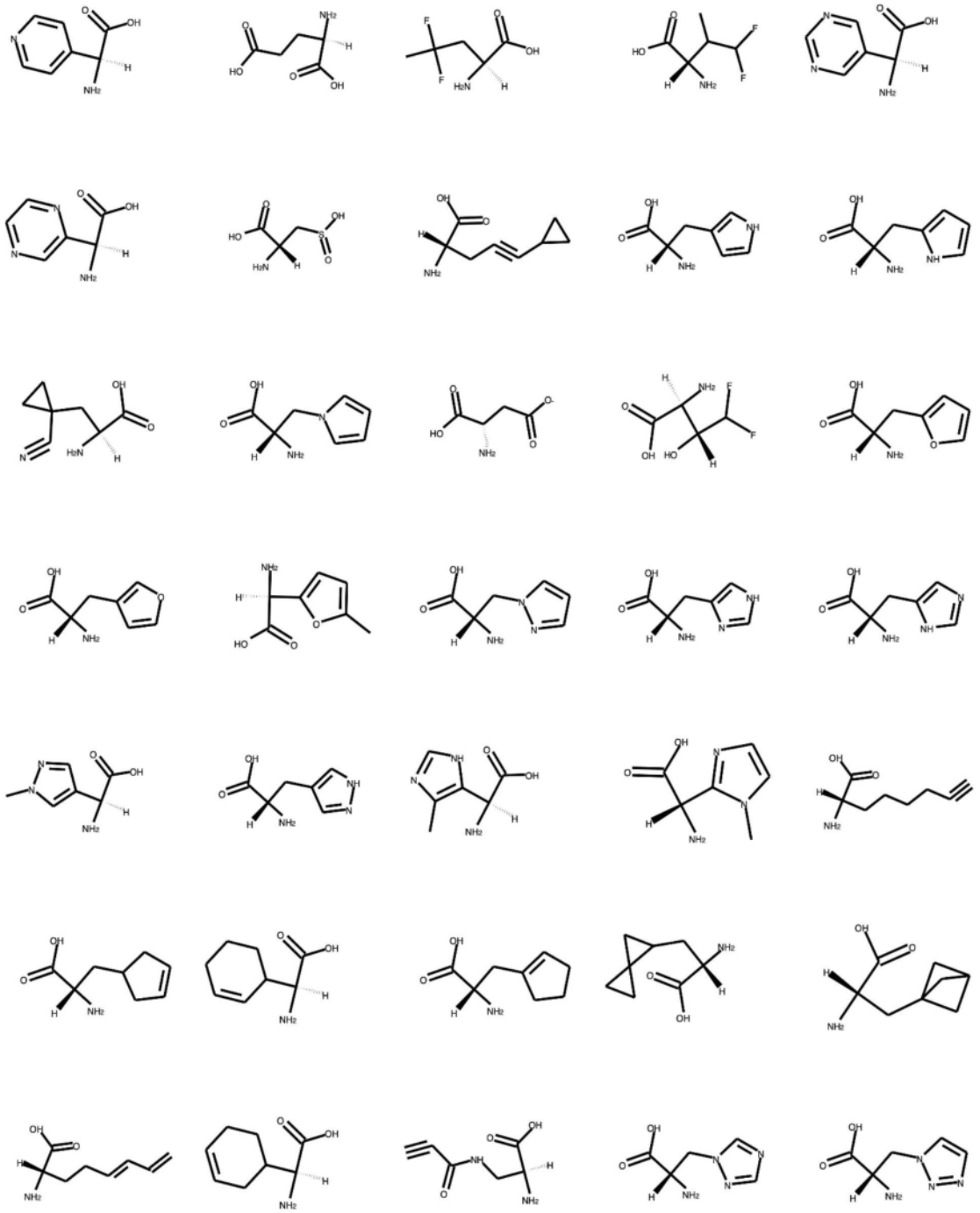


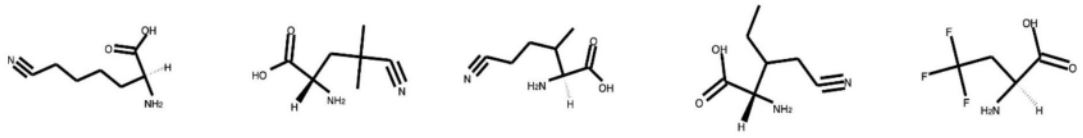
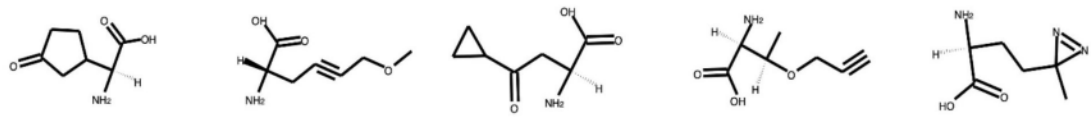
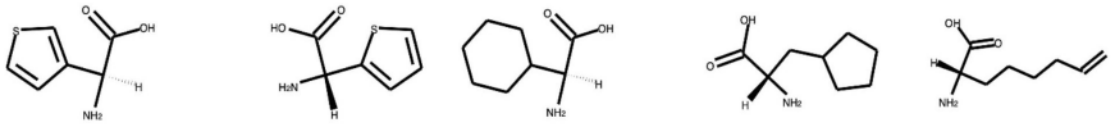
[0308]



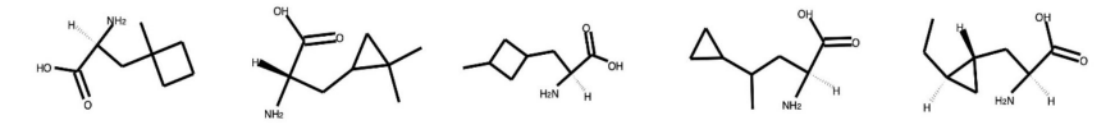
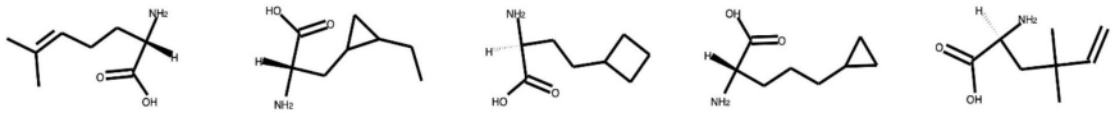
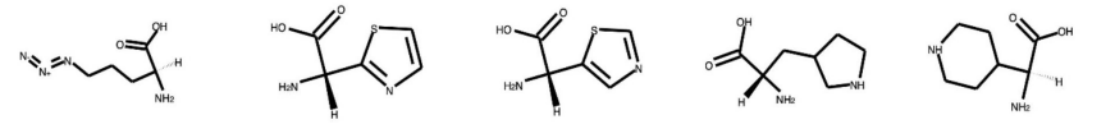
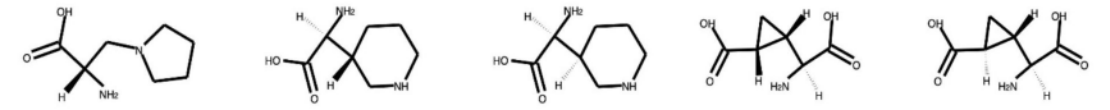















[0309]





















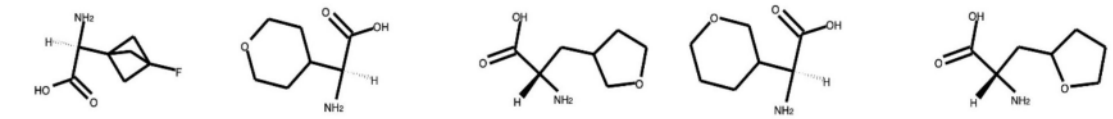
[0310]

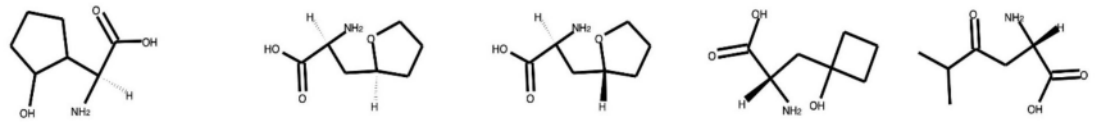


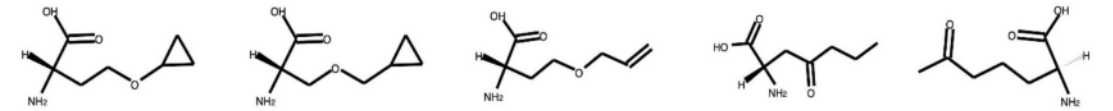




[0311]

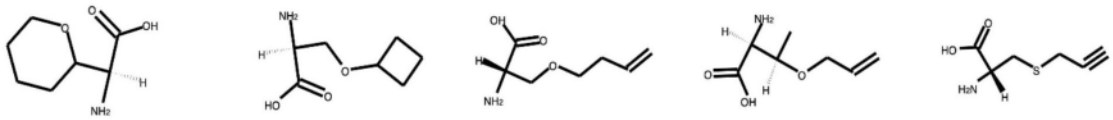





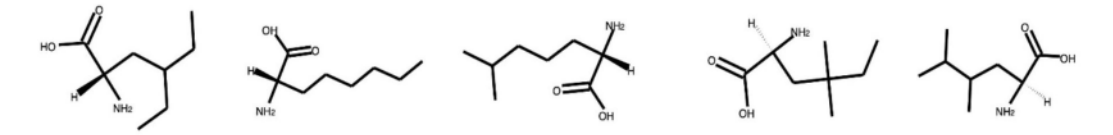


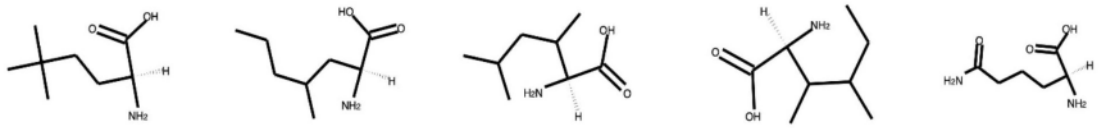


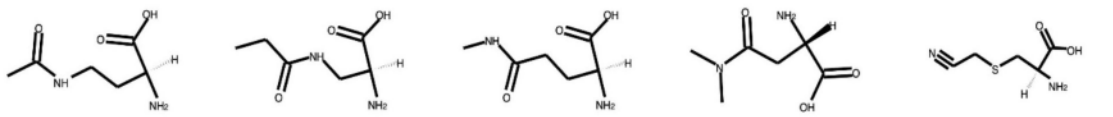


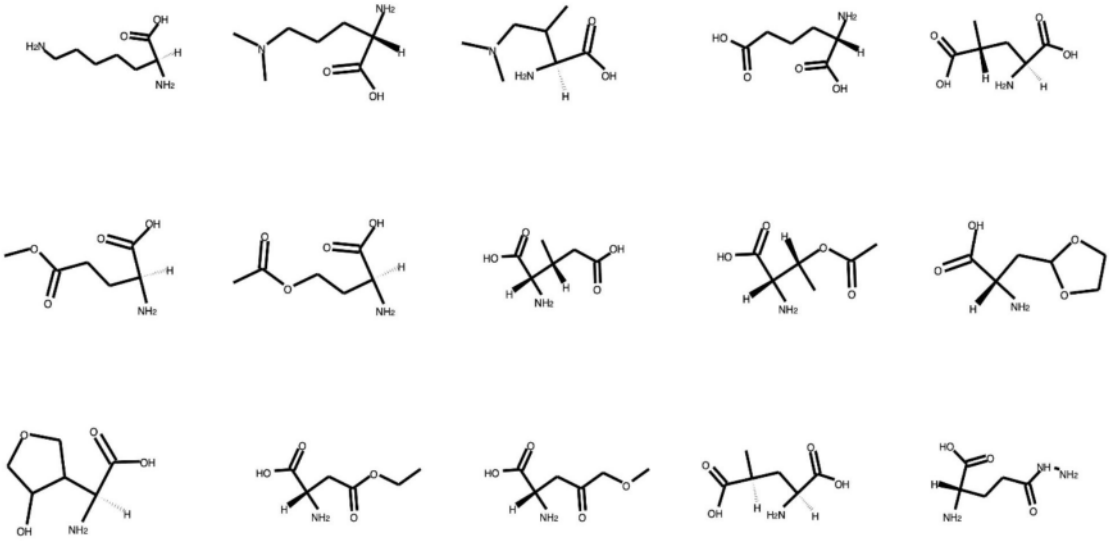
[0312]



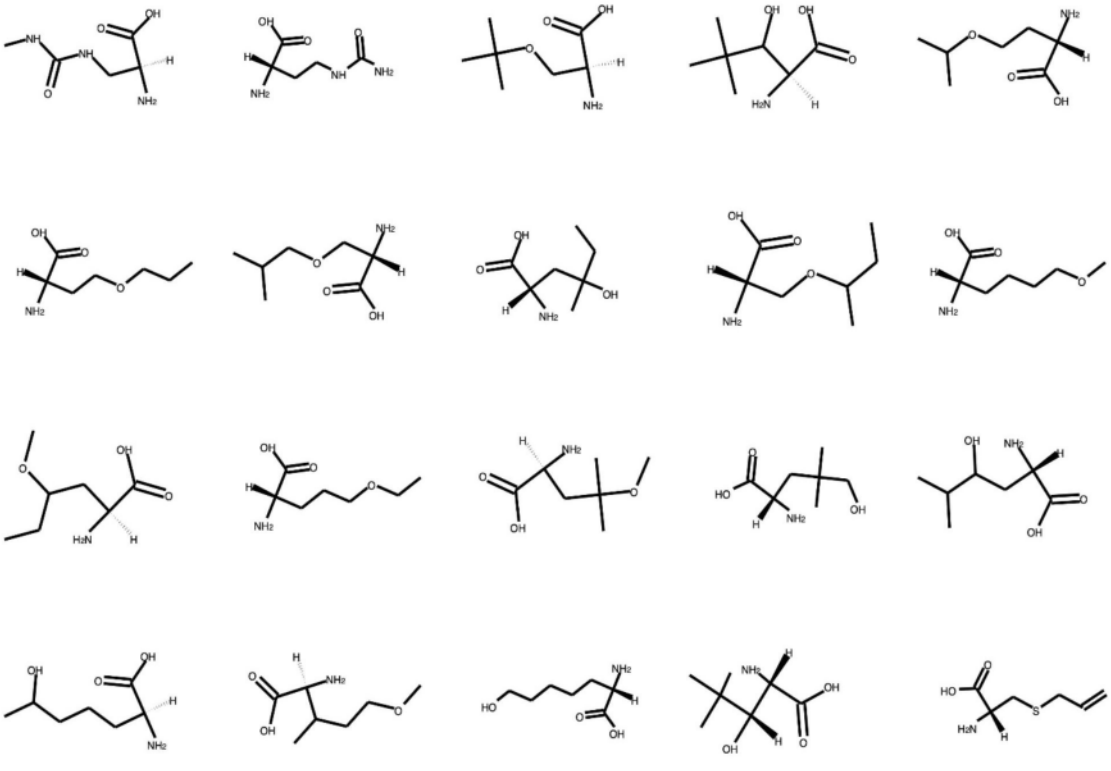


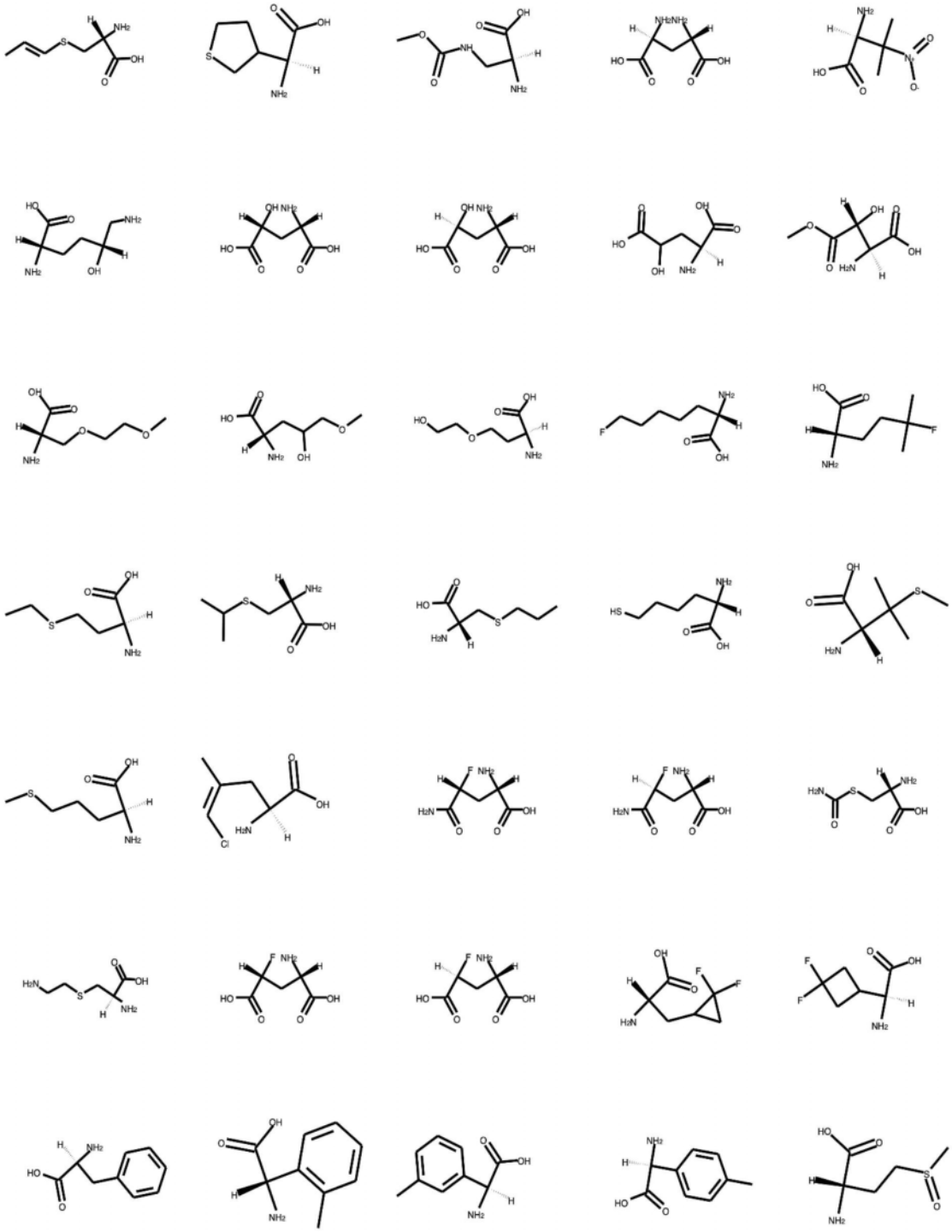


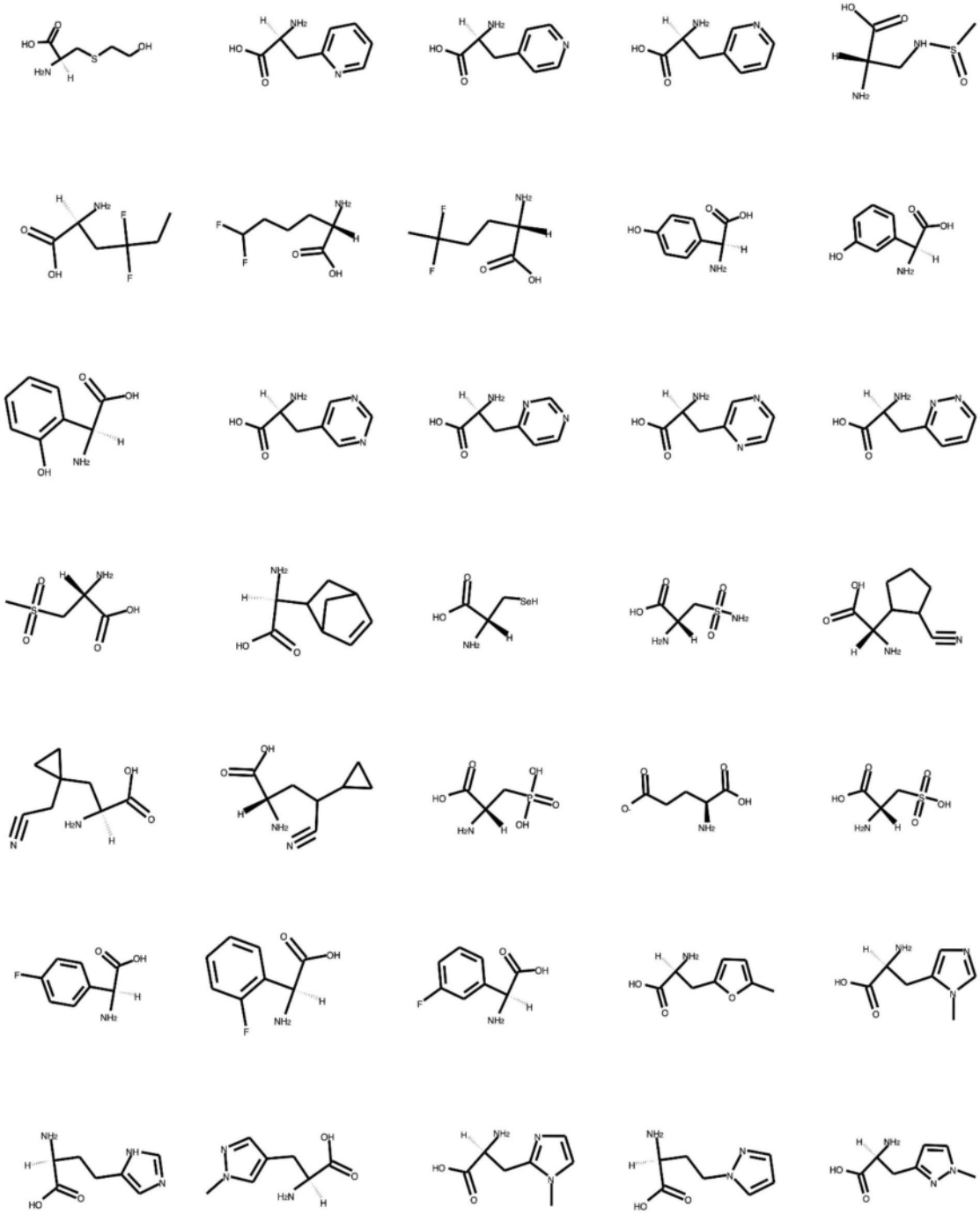




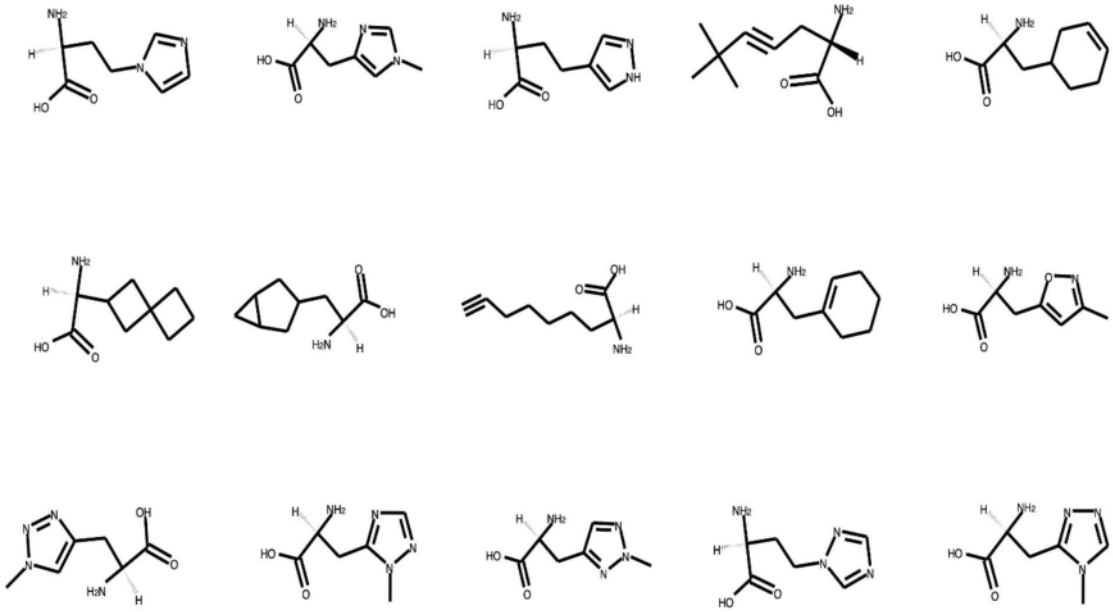
[0313]



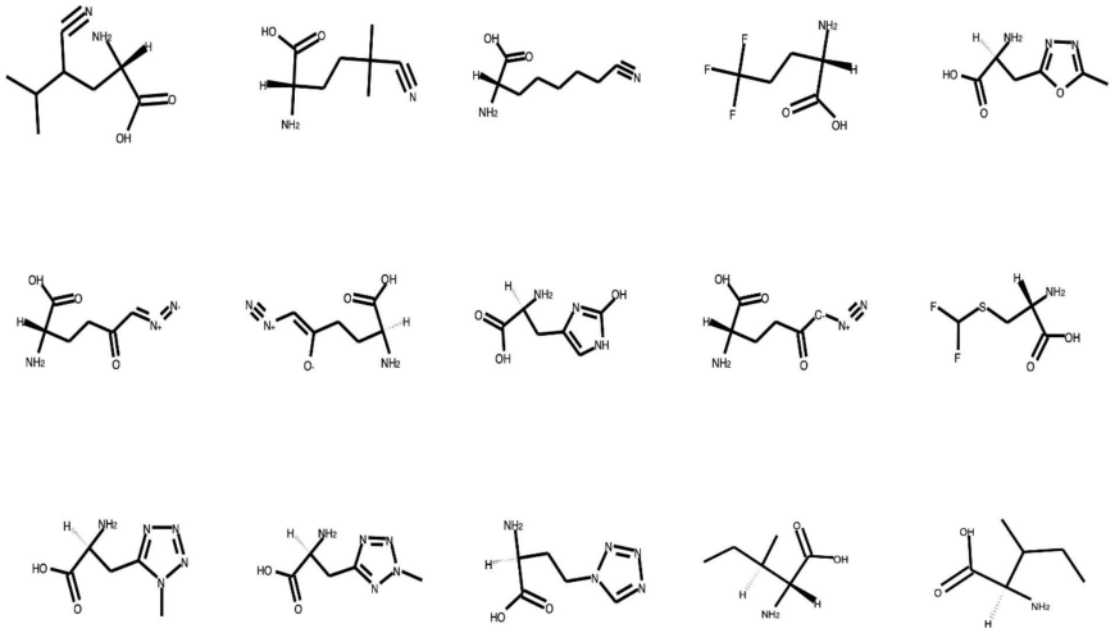
[0314] 

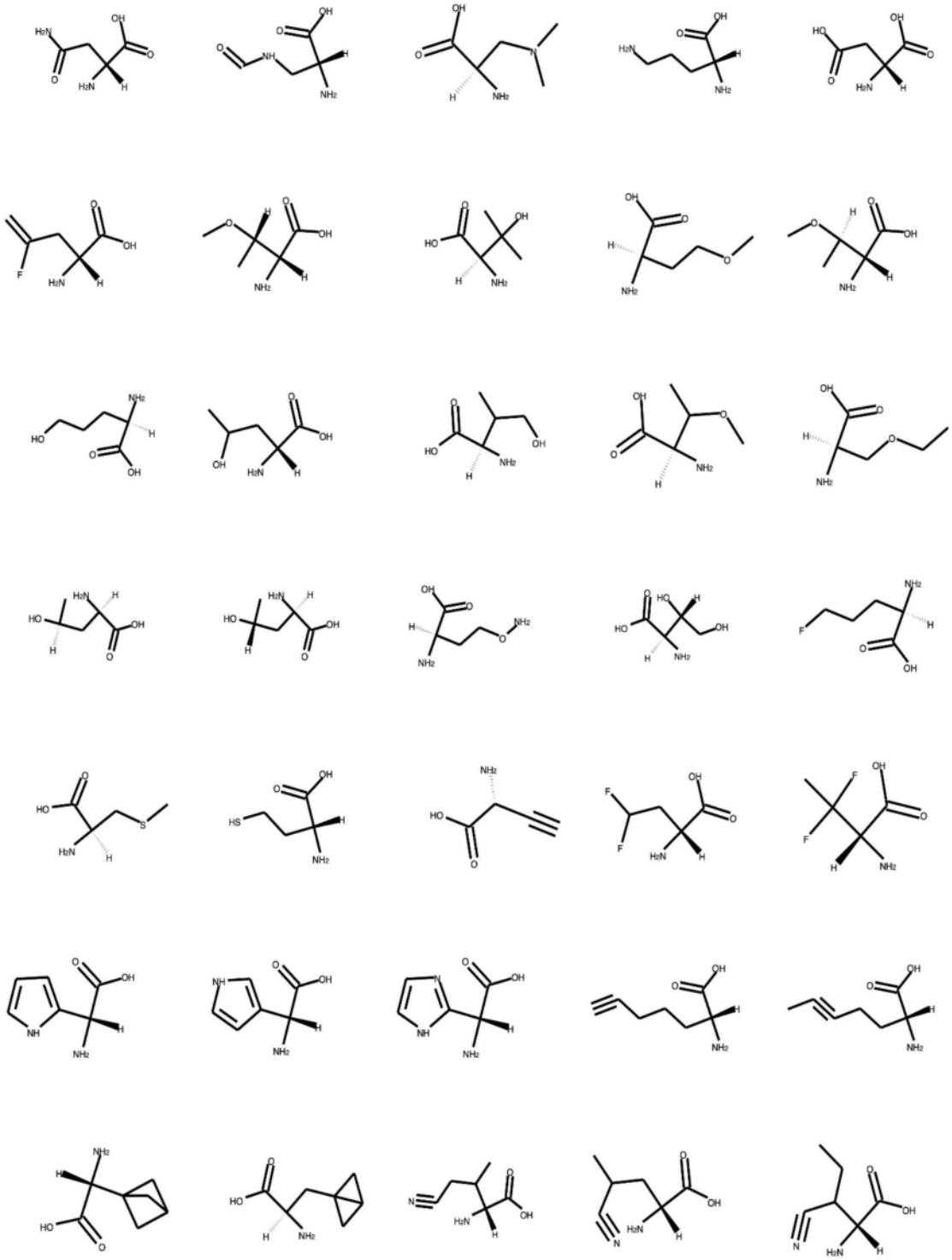


[0315]

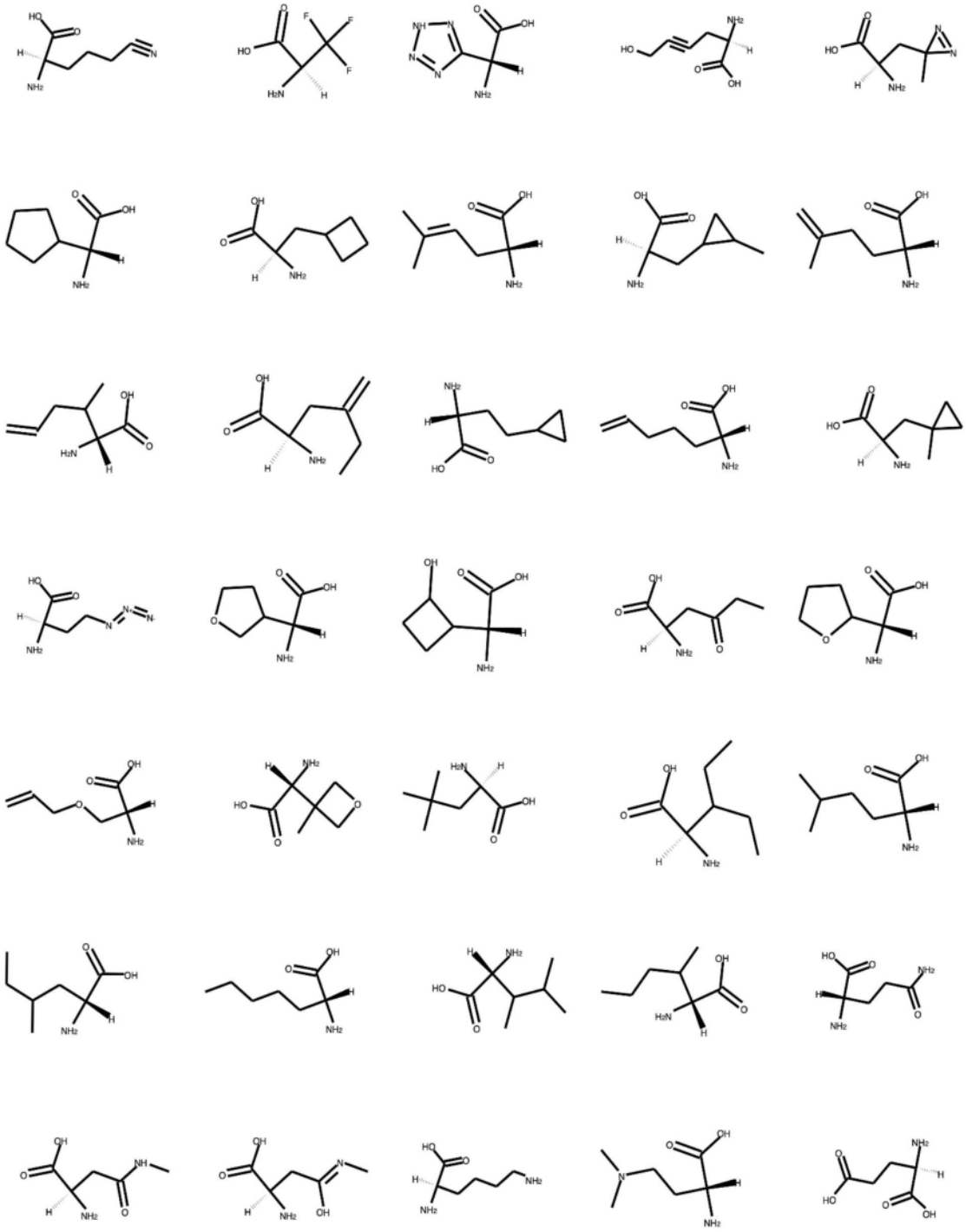


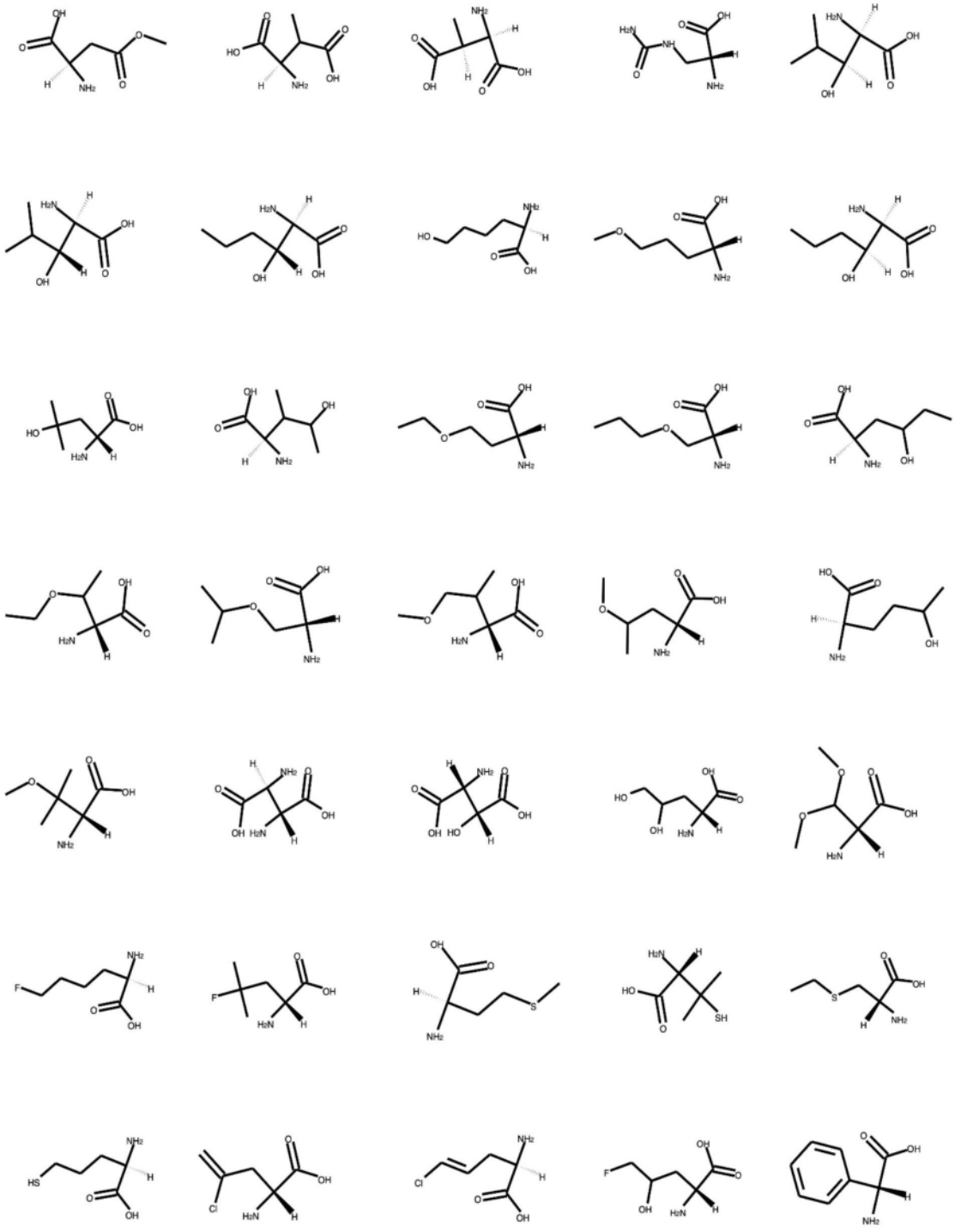
[0316]



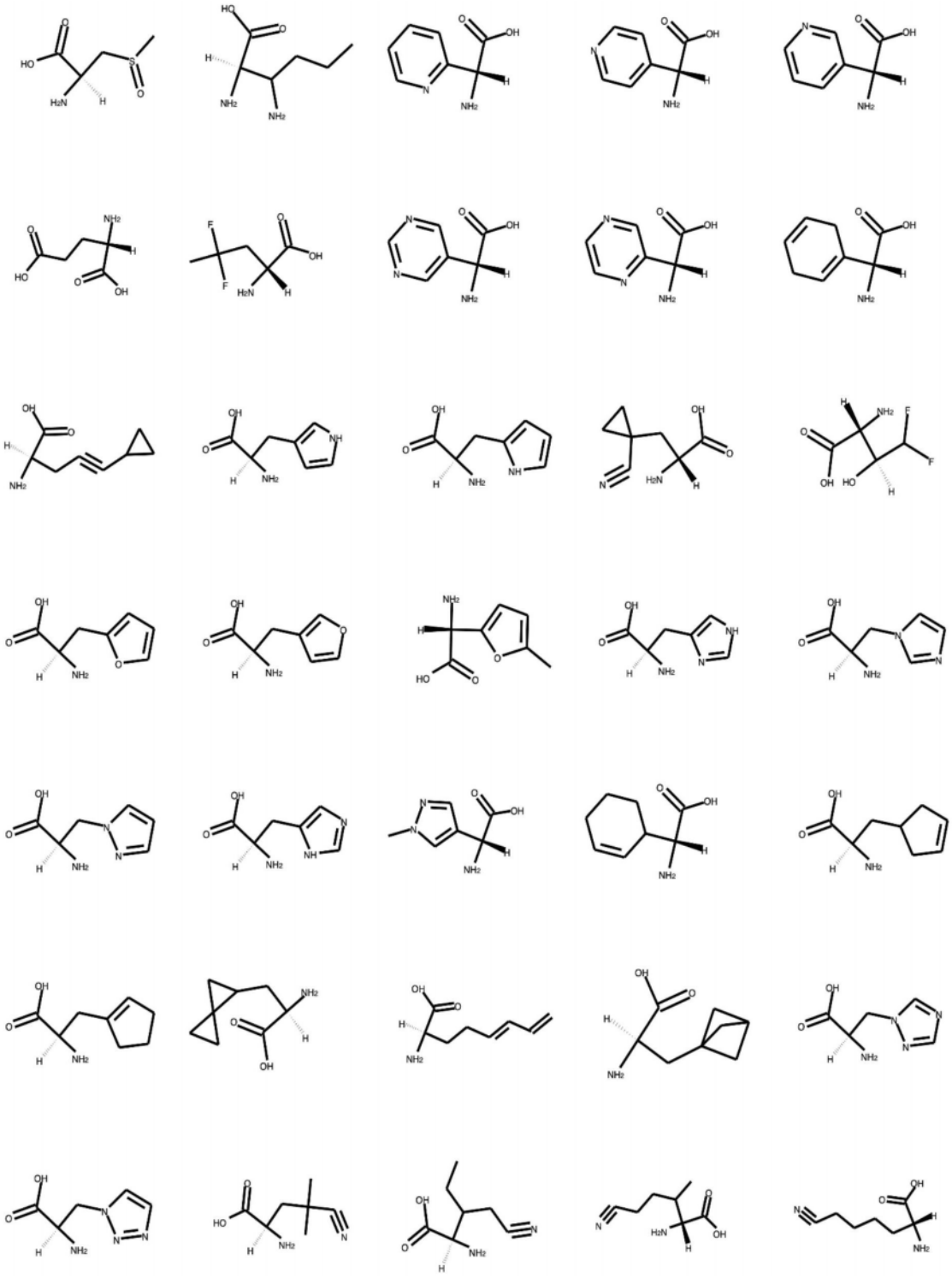
[0317] 

[0318]

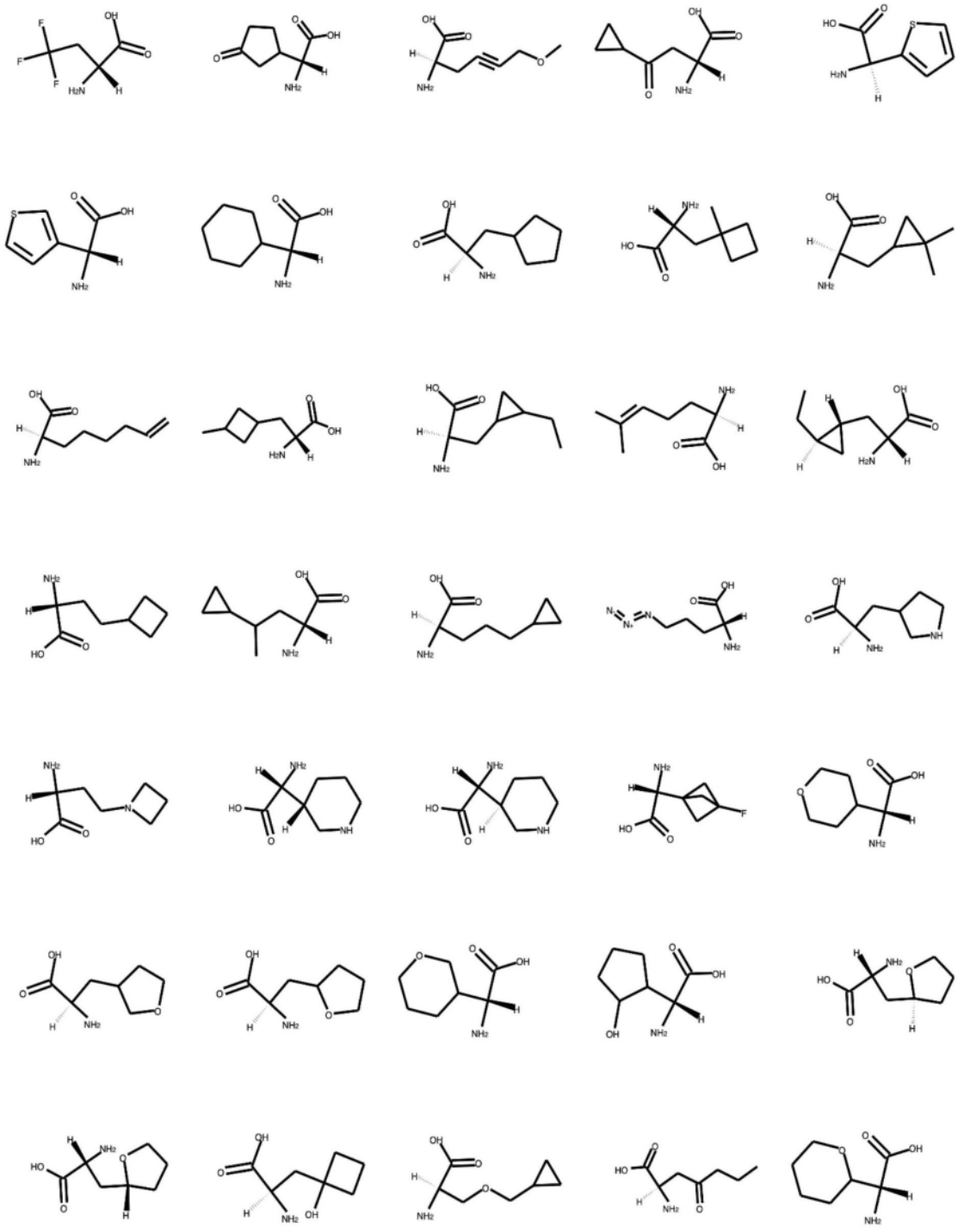


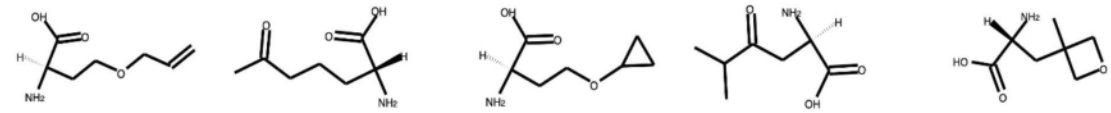


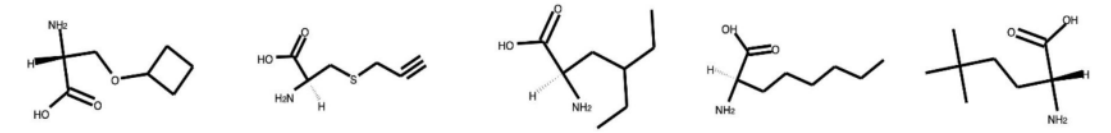
[0319]

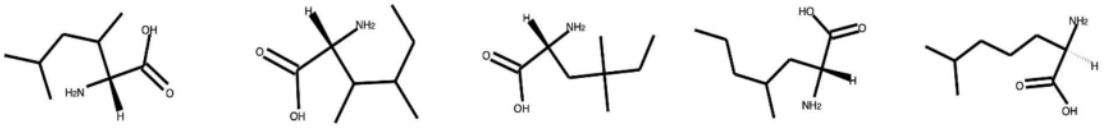
[0320] 

[0321]

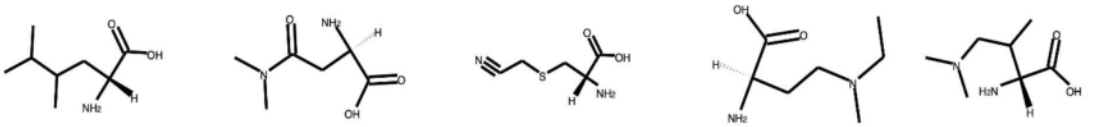


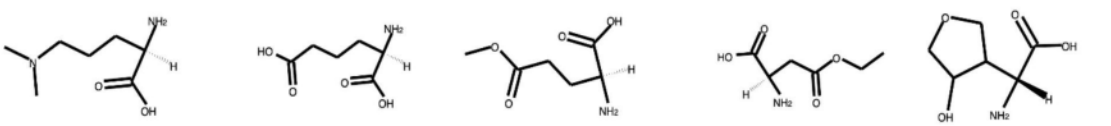


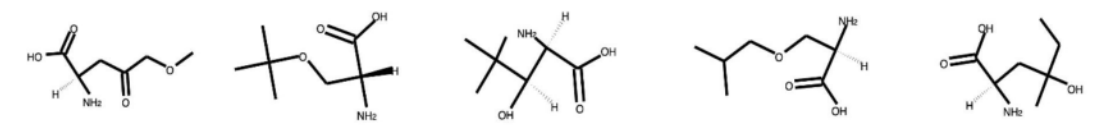


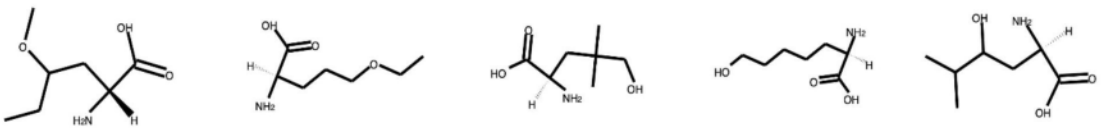


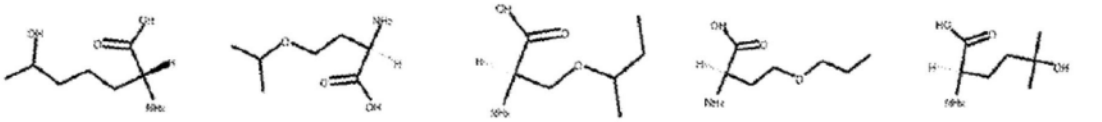
[0322]

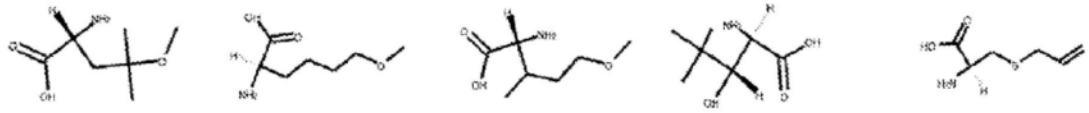






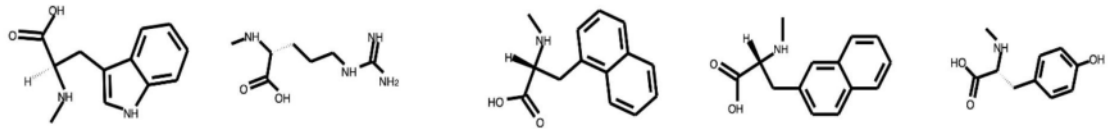


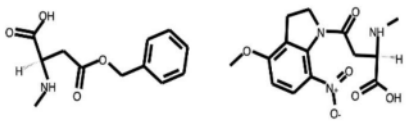


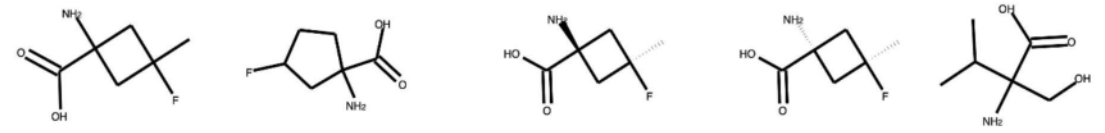


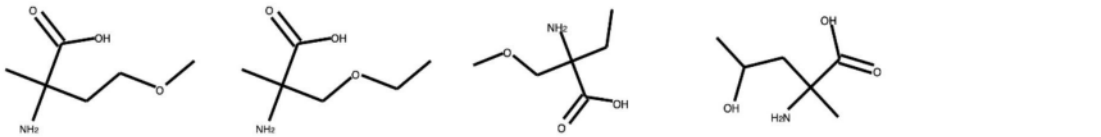


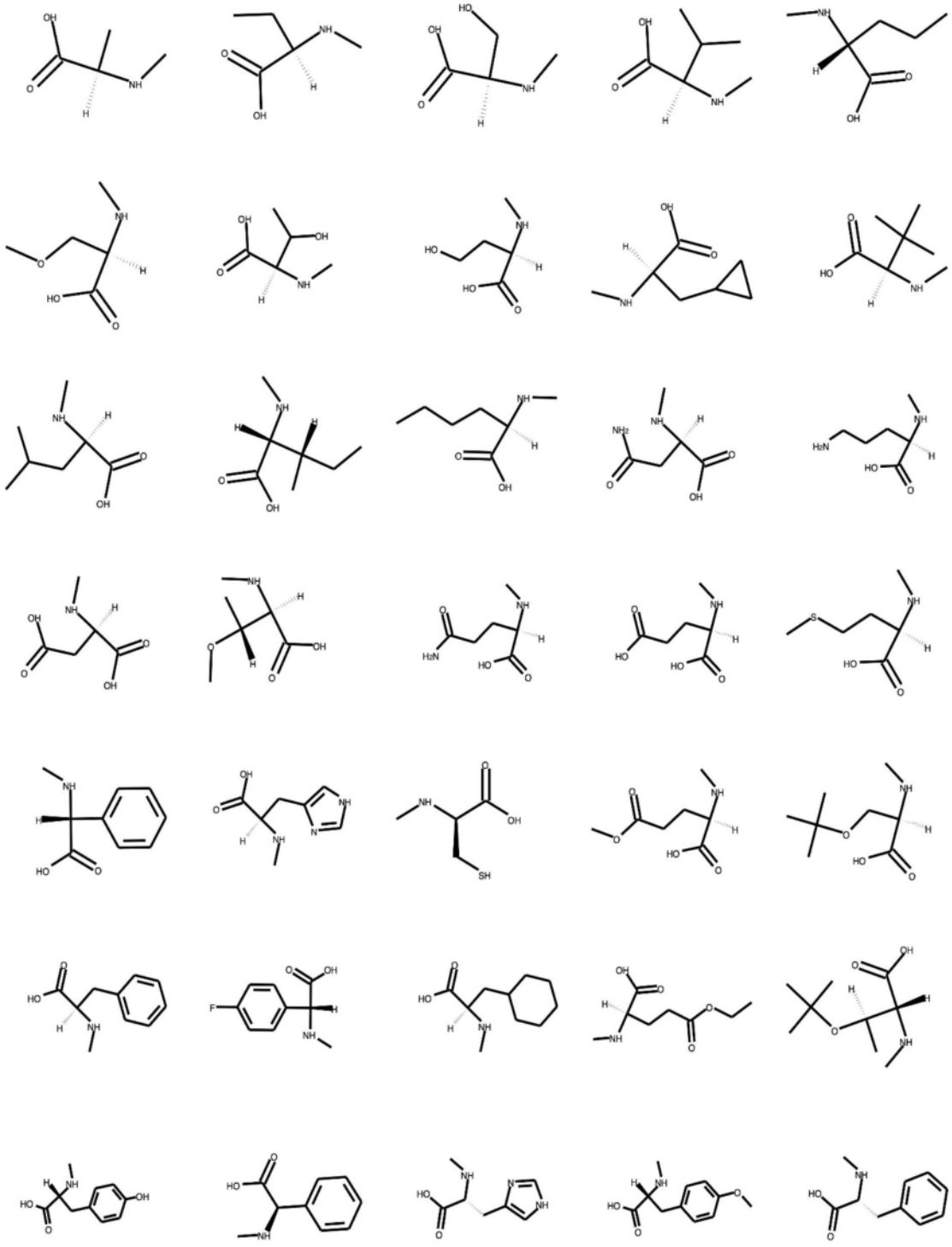
[0323]

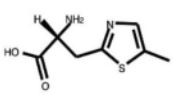
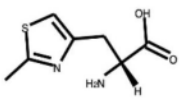


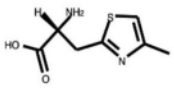
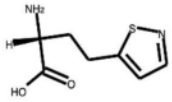
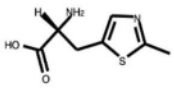
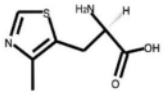
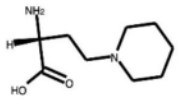


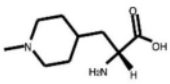
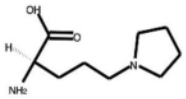
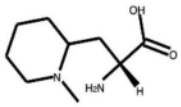
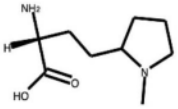
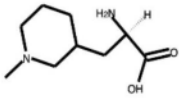




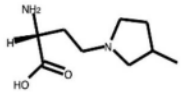
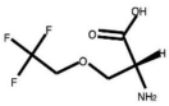
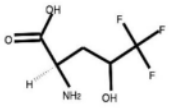
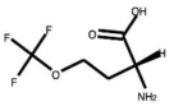
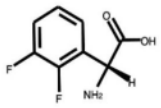
[0324] 

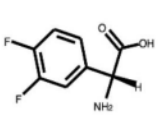



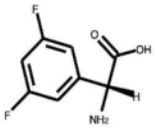
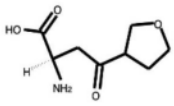
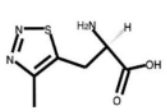






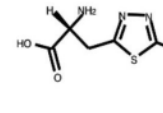
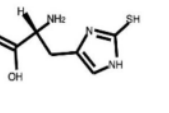
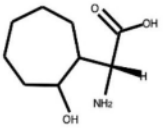
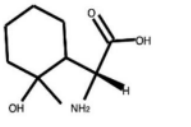
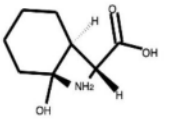






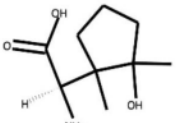
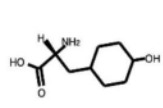
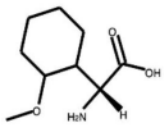
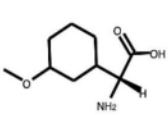
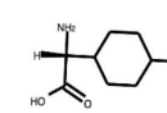
[0325]

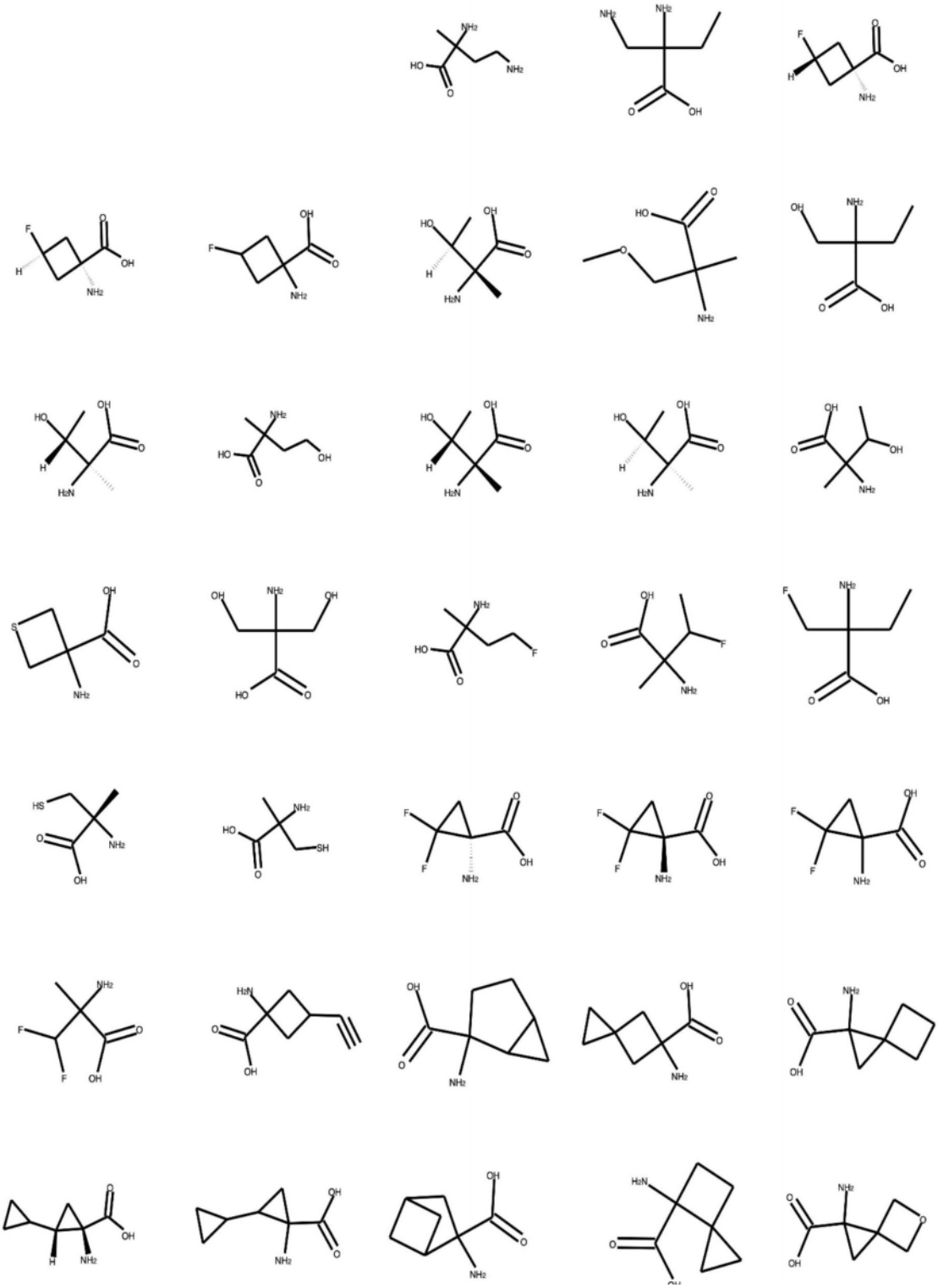








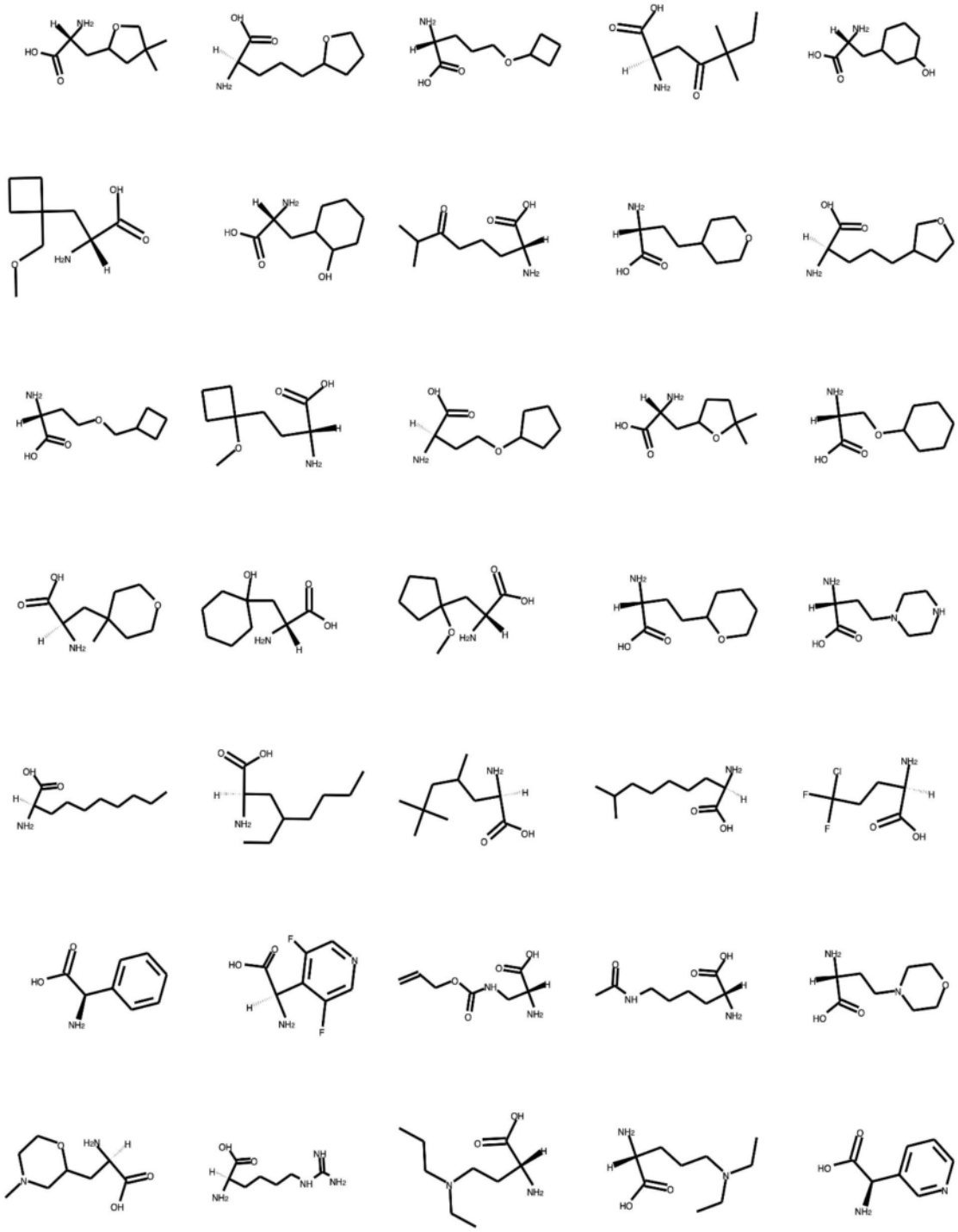




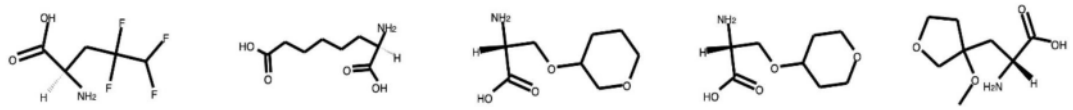






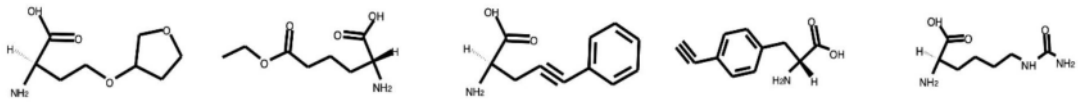






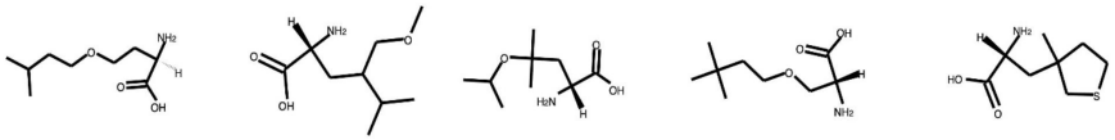


[0326]

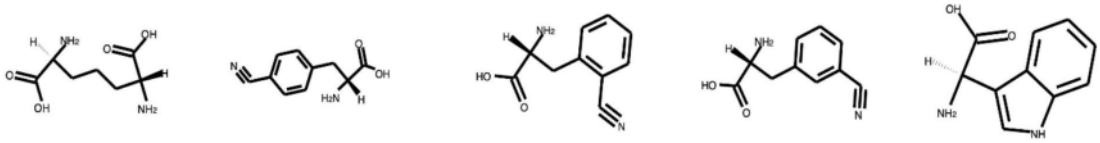
[0327] 

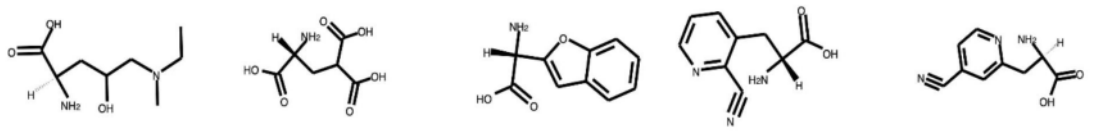


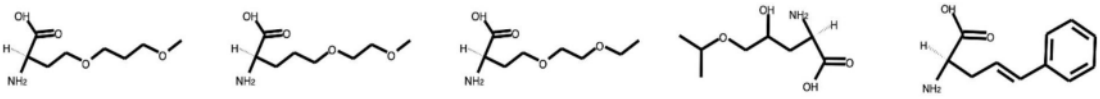


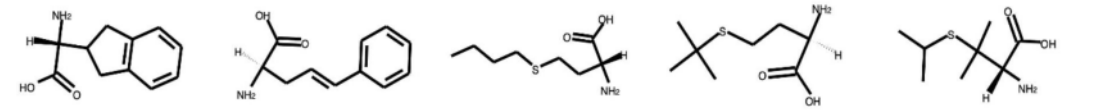


[0328]

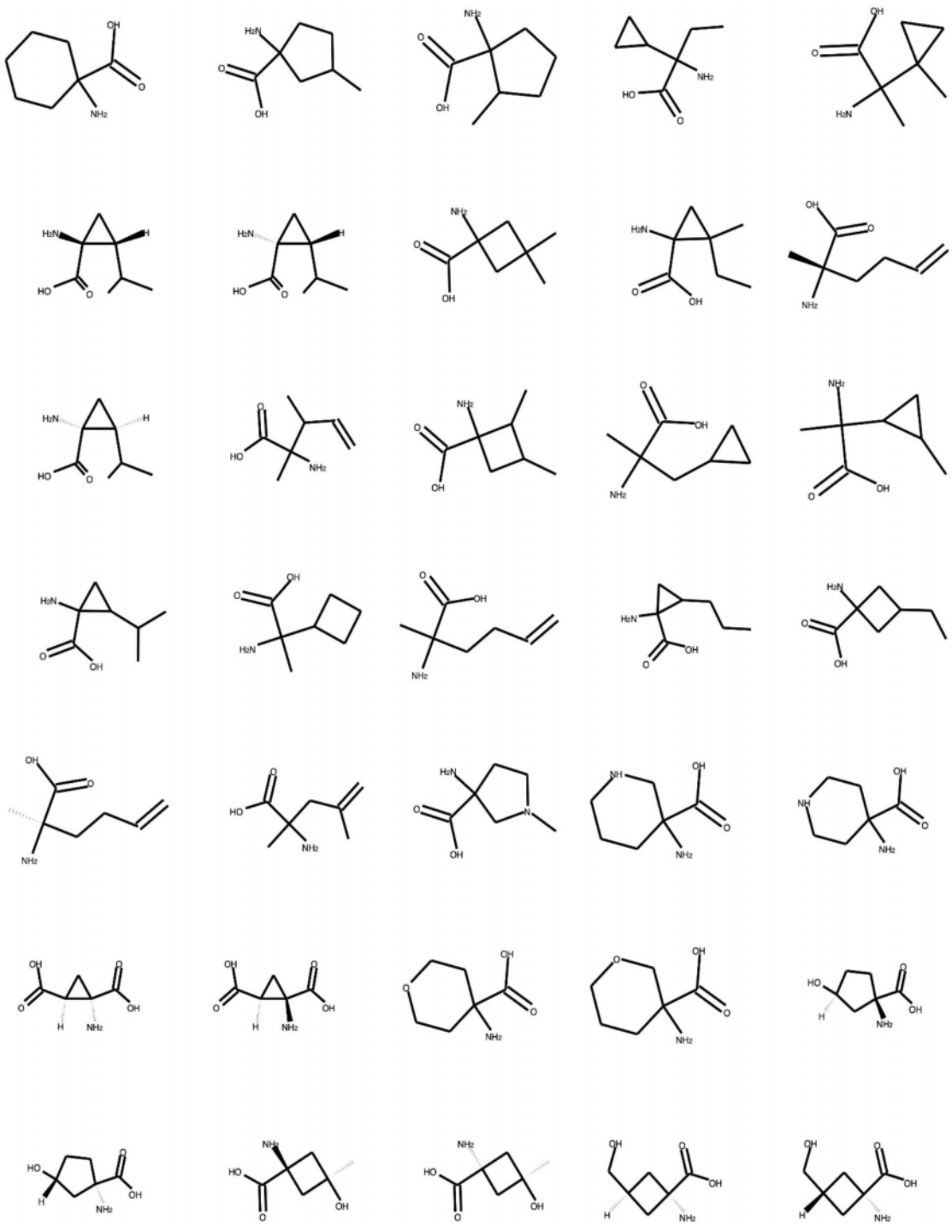


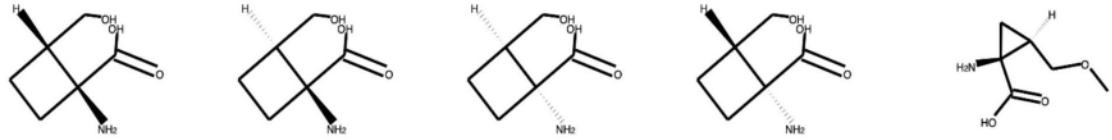


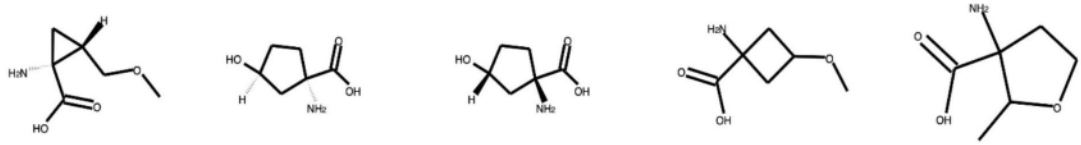


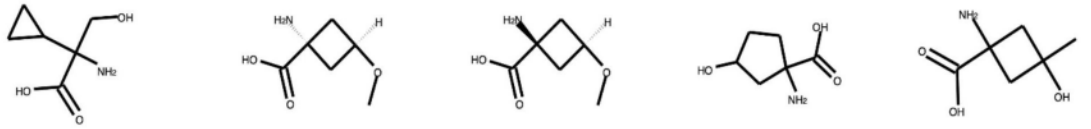


[0329]

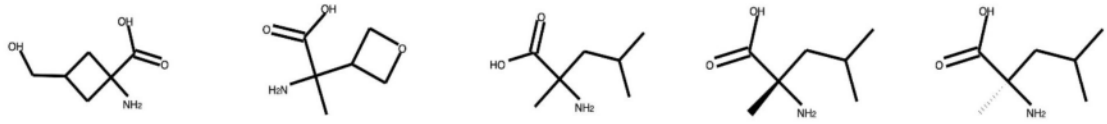


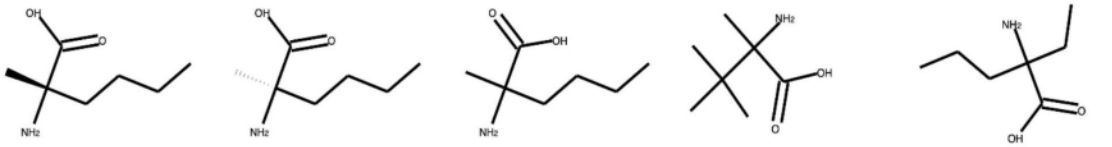


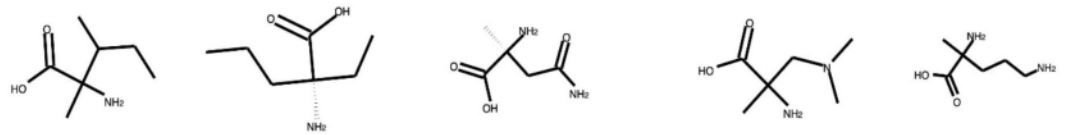


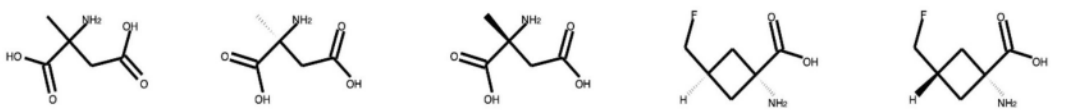


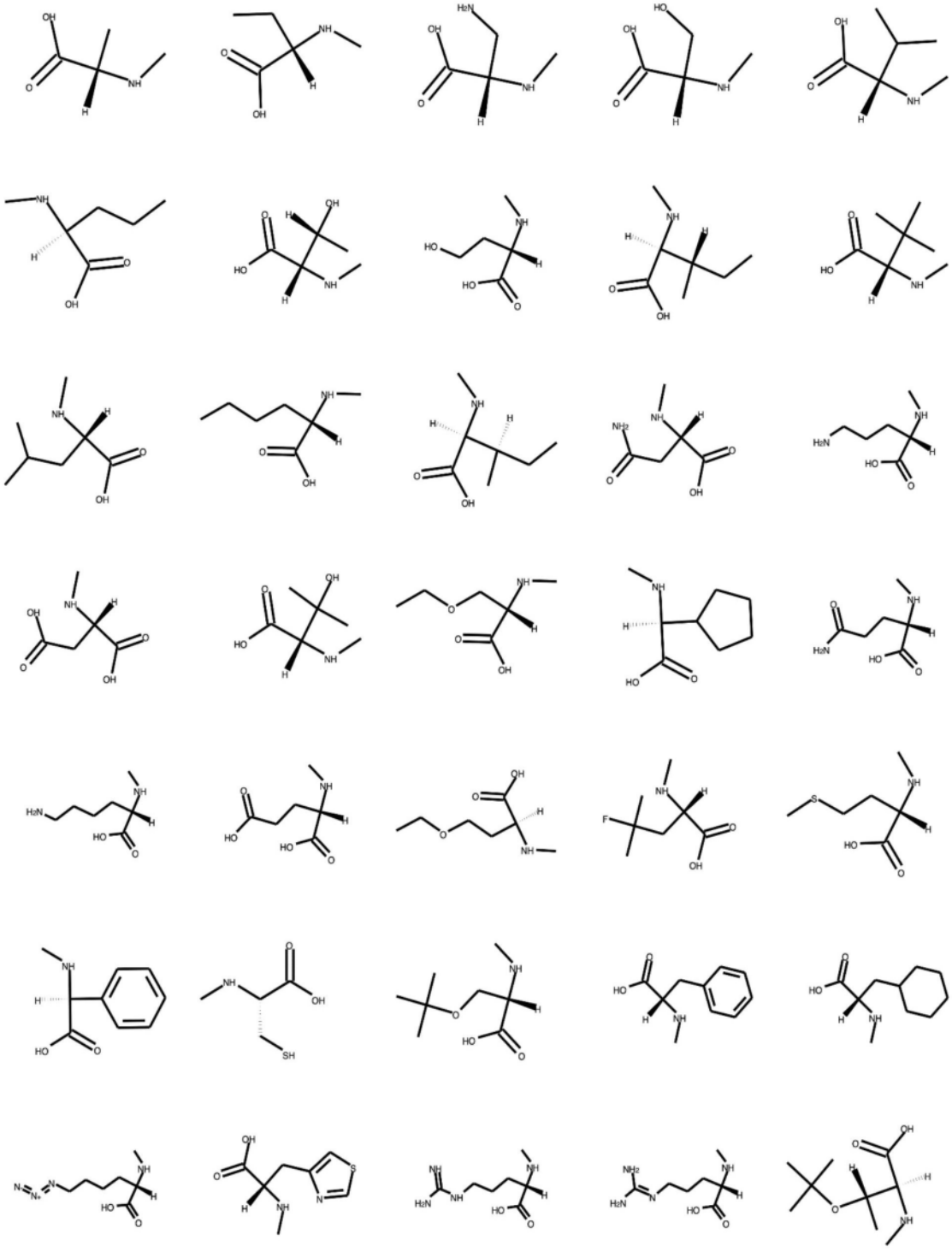
[0330]

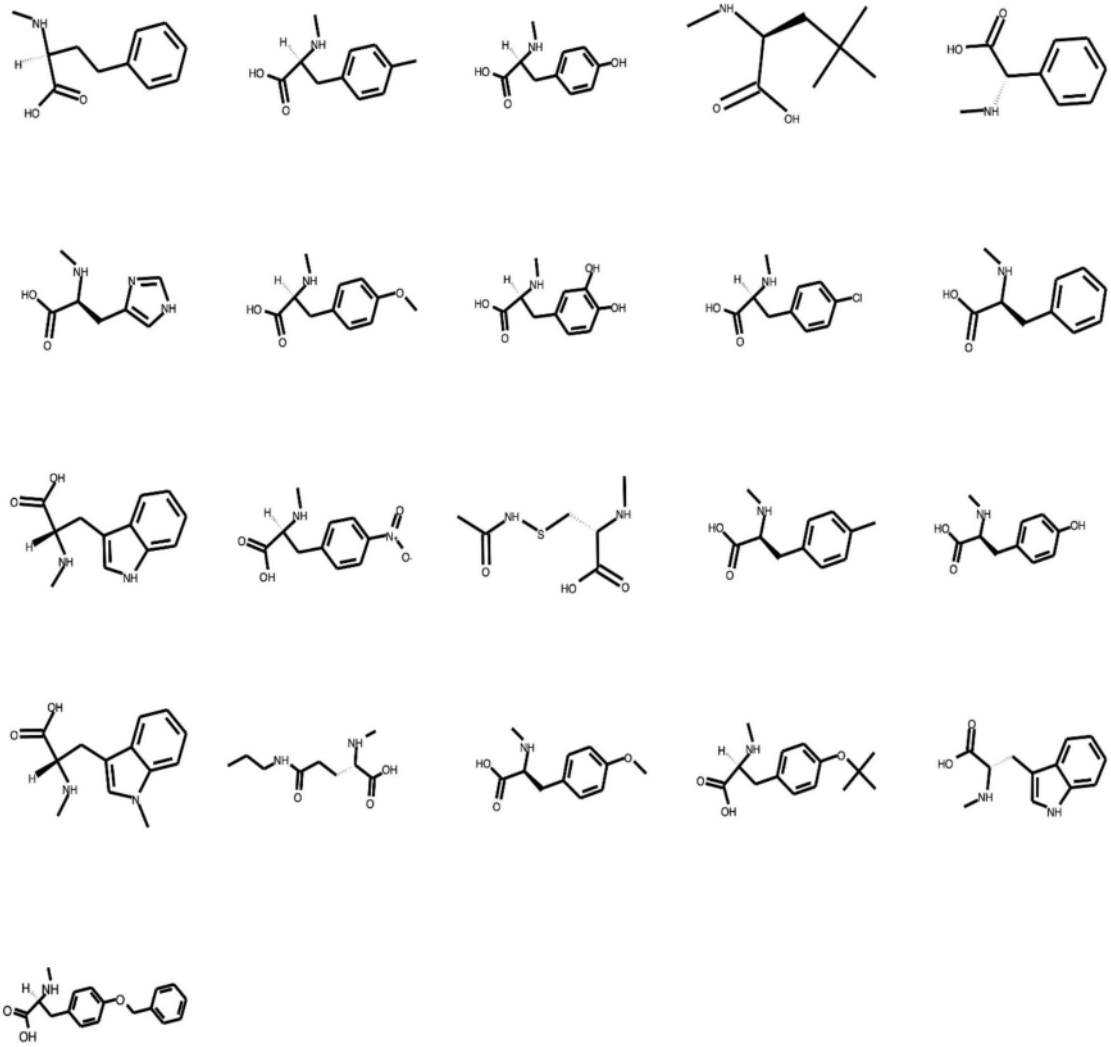








[0331] 



[0332]

[0333] 氨基酸的实例包括天然蛋白质L-氨基酸、非天然氨基酸和化学合成的具有本领域已知作为氨基酸特征的特性的化合物。非天然氨基酸的实例包括但不限于α,α-二取代氨基酸(诸如α-甲基丙氨酸)、N-烷基-α-氨基酸、D-氨基酸、β-氨基酸和α-羟基酸,它们各自具有不同于天然氨基酸的主链结构;具有不同于天然氨基酸的侧链结构的氨基酸(诸如正亮氨酸和高组氨酸);在其侧链中具有额外亚甲基的氨基酸(诸如"高"氨基酸、高苯丙氨酸和高组氨酸);以及通过用磺酸基团取代其侧链中的羧酸官能氨基基团而获得的氨基酸(诸如磺基丙氨酸)。

[0334] 本文所述的肽可以包含一种或多种非天然氨基酸。非天然氨基酸包括但不限于(1)对应于表达后经历修饰的多肽上的氨基酸残基的氨基酸(例如磷酸化酪氨酸、乙酰化赖氨酸或法尼基化半胱氨酸),(2)不能用于在核糖体上表达但天然存在的氨基酸,和(3)非天然存在的人工氨基酸(非天然氨基酸)。非天然氨基酸的非限制性实例包括:对乙酰基-L-苯丙氨酸、对碘-L-苯丙氨酸、对甲氧基苯丙氨酸、O-甲基-L-酪氨酸、对炔丙氧基苯丙氨酸、对炔丙基-苯丙氨酸、L-3-(2-萘基)丙氨酸、3-甲基-苯丙氨酸、O-4-烯丙基-L-酪氨酸、4-丙基-L-酪氨酸、三-O-乙酰基-GlcNAcp-丝氨酸、L-多巴、氟化苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-L-苯丙氨酸、对酰基-L-苯丙氨酸、对苯甲酰-L-苯丙氨酸、硼苯丙氨酸、O-炔丙基酪氨酸、L-磷酸丝氨酸、膦酰丝氨酸、膦酰酪氨酸、对溴苯丙氨酸、硒代半胱氨酸、对氨基-L-苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸和叠氮基-赖氨酸(AzK)。在一些实施方案中,非天然氨基酸

是酪氨酸氨基酸的非天然类似物;谷氨酰胺氨基酸的非天然类似物;苯丙氨酸氨基酸的非天然类似物;丙氨酸氨基酸的非天然类似物;丝氨酸氨基酸的非天然类似物;苏氨酸氨基酸的非天然类似物;烷基、芳基、酰基、叠氮基、氰基、卤素、肼、酰肼、羟基、烯基、炔基、醚、硫醇、磺酰基、硒基、酯、硫代酸、硼酸酯、硼酸盐、磷酸基(phospho)、膦酰基、磷烷、杂环、烯酮、亚胺、醛、羟胺、酮或氨基取代的氨基酸;或其组合。在一些实施方案中,非天然氨基酸是具有光活化交联剂的氨基酸;自旋标记的氨基酸;荧光氨基酸;金属结合氨基酸;含金属的氨基酸;放射性氨基酸;光笼化(photocaged)和/或可光异构化的氨基酸;含有氨基酸的生物素或生物素类似物;含有氨基酸的酮;包含聚乙二醇或聚醚的氨基酸;重原子取代的氨基酸;化学可裂解或光可裂解的氨基酸;具有延长侧链的氨基酸;含有毒性基团的氨基酸;糖取代的氨基酸;碳连接的含糖氨基酸;氧化还原活性氨基酸;含a-羟基的酸;氨基硫代酸;α,α-二取代氨基酸;β-氨基酸;除脯氨酸或组氨酸之外的环状氨基酸,或者除苯丙氨酸、酪氨酸或色氨酸之外的芳香族氨基酸。

[0335] 在一些实施方案中,掺入肽中的非天然氨基酸包括以下中的一种或多种:1)酮官能团(如在对位或间位乙酰基-苯丙氨酸中发现的),其可以与肼、羟胺及其衍生物特异性反应(Addition of the keto functional group to the genetic code of Escherichia coli.Wang L,Zhang Z,Brock A,Schultz P G.Proc Natl Acad Sci USA.2003年1月7日;100(1):56-61;Bioorg Med Chem Lett.2006年10月15日;16(20):5356-9.Genetic introduction of a diketone-containing amino acid into proteins.Zeng H,Xie J,Schultz P G),2)可以经由铜催化的“点击化学”或菌株促进的(3+2)环加成与炔烃反应以形成对应三唑的叠氮化物(如在对叠氮基-苯丙氨酸中发现的)(Addition of p-azido-L-phenylalanine to the genetic code of Escherichia coli.Chin J W,Santoro S W,Martin A B,King D S,Wang L,Schultz P G.J Am Chem Soc.2002年8月7日;124(31):9026-7;Adding amino acids with novel reactivity to the genetic code of Saccharomyces cerevisiae.Deiters A,Cropp T A,Mukherji M,Chin J W,Anderson J C,Schultz P G.J Am Chem Soc.2003年10月1日;125(39):11782-3),或可以经由施陶丁格连接(Selective Staudinger modification of proteins containing p-azidophenylalanine.Tsao M L,Tian F,Schultz P G.Chembiochem.2005年12月;6(12):2147-9)与芳基膦反应以形成对应酰胺的叠氮化物;3)炔烃,其可以与叠氮化物反应,以形成对应的三唑(In vivo incorporation of an alkyne into proteins in Escherichia coli.Deiters A,Schultz P G.Bioorg Med Chem Lett.2005年3月1日;15(5):1521-4),4)硼酸(硼酸盐),其可以与含有多于一个适当间隔的羟基基团的化合物特异性反应或者与卤化化合物进行钯介导的偶联(Angew Chem Int Ed Engl.2008;47(43):8220-3.A genetically encoded boronate-containing amino acid.,Brustad E,Bushey M L,Lee J W,Groff D,Liu W,Schultz P G),和5)金属螯合氨基酸,包括带有联吡啶的那些氨基酸,其可以特异性地与金属离子共配位(Angew Chem Int Ed Engl.2007;46(48):9239-42.A genetically encoded bidentate,metal-binding amino acid.Xie J,Liu W,Schultz P G)。

[0336] 本公开的肽包括其各种衍生物。衍生物的实例包括具有酰胺、酯或羧基基团作为其C末端和/或N末端的衍生物。肽的衍生物的另外的实例包括通过修饰诸如磷酸化、甲基

化、乙酰化、腺苷酰化、ADP-核糖基化或糖基化获得的那些，以及通过与另一种肽或蛋白质融合获得的融合蛋白。这些衍生物可以由本领域技术人员以已知的方式或基于此的方法制备。

[0337] 在一些实施方案中，本文所述的肽包含碱性氨基酸。碱性氨基酸的实例包括精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸和二氨基丙酸。

[0338] 在一些实施方案中，本文提供了一种与本文公开的任何序列具有90％或更高序列同一性的肽。在一些实施方案中，序列同一性为至少95％或99％。

[0339] 可以使用计算机程序或直接序列比较来计算序列同一性百分比。确定两个序列之间同一性的优选计算机程序方法包括但不限于GCG程序包、FASTA、BLASTP和TBLASTN(参见例如，D.W.Mount,2001,Bioinformatics:Sequence and Genome Analysis,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.)。BLASTP和TBLASTN程序可从NCBI和其他来源公开获得。Smith Waterman算法也可以用于确定同一性百分比。氨基酸序列比较的示例性参数包括以下:1)来自Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol.,48:443-453(1970))的算法;2)来自Hentikoff和Hentikoff(Proc.Nat.Acad.Sci.USA.,89:10915-10919(1992))的BLOSSUM62比较矩阵;3)空位罚分＝12;以及4)空位长度罚分＝4。对这些参数有用的程序可以作为“空位”程序(Genetics Computer Group,Madison,Wis.)公开获得。前述参数是多肽比较的默认参数(没有末端空位的罚分)。可替代地，多肽序列同一性可以使用以下等式计算:同一性％＝(相同残基的数量)/(氨基酸残基的比对长度)*100。对于此计算，比对长度包括内部空位，但不包括末端空位。

[0340] 在一些实施方案中，肽是双环或多环的。在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含双环肽。示例性双环肽包括BT5528、BT1718和BT8009的双环靶向肽。示例性双环肽描述于US20180200378、US10441663、US8680022B2、US20180280525和US20200215199中，它们中的每个特此通过引用整体并入。

[0341] 在一些实施方案中，肽是套索肽(lasso peptide)。套索肽可以是合成的或由细菌天然产生的，并且它们具有独特的螺纹套索折叠，提供了用于接合生物靶标的3D功能阵列。这种套索结构能够产生有益的特性，诸如亲和力、稳定性和有效的生物活性。合适的套索结构可以通过算法来设计。示例性套索肽提供于Hegemann,J.D.等人,Lasso Peptides:An Intriguing Class of Bacterial Natural Products,Acc.Chem.Res.,2015,48,1909-1919;Tietz,J.I.等人,A new genome-mining tool redefines the lasso peptide biosynthetic landscape,Nature Chem Bio,2017,13,470-478;DiCaprio,A.J.等人,Enzymatic Reconstitution and Biosynthetic Investigation of the Lasso Peptide Fusilassin,J.Am.Chem.Soc.,2019,141,290-297;Al Toma,R.S.等人,Site-Directed and Global Incorporation of Orthogonal and Isostructural Noncanonical Amino Acids into the Ribosomal Lasso Peptide Capistruin,ChemBioChem,2015,16,503-509中。

[0342] 另外的示例性肽包括BMS-753493、生长抑素、奥曲肽(Octreotide)、衍生奥曲肽(Octreotate)、兰瑞肽、帕瑞肽、JR-11、L-779,976、BIM-23120、沙托瑞肽(Satoreotide)、地普奥肽(depreotide)、18F-KYNDRLPLYISNP(SEQ ID NO:10)、CaIX-P1和FAP-2286。

[0343] 本公开的肽包括其盐。作为肽的盐，使用具有生理上可接受的碱或酸的盐。实例包括与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸或磷酸)的加成盐、与有机酸(诸如对甲苯磺

酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、羧酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸或乙酸)、无机碱(诸如氢氧化铵、碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐),以及氨基酸的加成盐。

[0344] 本公开的肽可以通过已知的肽制备方法制备,例如,化学合成方法,诸如液相法、固相法或组合使用液相法和固相法的混合方法;或基因重组方法。

[0345] 在固相法中,酯化反应可以在例如含羟基树脂的羟基基团与具有用保护基团保护的a-氨基基团的第一个氨基酸(通常为预期肽的C末端氨基酸)的羧基基团之间进行。作为酯化催化剂,可以使用脱水缩合剂,诸如1-均三甲苯磺酰基-3-硝基-1,2,4-三唑(MSNT)、二环己基碳二亚胺(DCC)和二异丙基碳二亚胺(DIPCDI)。接下来,消除第一个氨基酸的a-氨基基团的保护基团并且同时,添加除主链羧基基团之外所有官能团均被保护的第二个氨基酸,以活化羧基基团并使第一个和第二个氨基酸彼此结合。然后,将第二个氨基酸的a-氨基基团去保护,添加除主链羧基基团之外所有官能团均被保护的第三个氨基酸,并活化羧基基团以使第二个和第三个氨基酸彼此结合。重复上述反应以合成具有预期长度的肽。然后,将所有官能团去保护。用于固相合成的树脂的实例包括梅里菲尔德树脂、MBHA树脂、CI-Trt树脂、SASRIN树脂、Wang树脂、Rink酰胺树脂、HMFS树脂、氨基-PEGA树脂(Merck)和HMPA-PEGA树脂(Merck)。这些树脂可以在用溶剂(二甲基甲酰胺(DMF)、2-丙醇、二氯甲烷等)洗涤后供使用。通过用酸诸如TFA或氟化氢(HF)处理,可以将肽链从树脂上切下。

[0346] a-氨基基团的保护基团的实例包括苄氧基羰基(Cbz或Z)基团、叔丁氧基羰基(Boc)基团、芴基甲氧基羰基(Fmoc)基团、苄基基团、烯丙基基团和烯丙氧基羰基(Alloc)基团。Cbz基团可以使用氢氟酸、氢化等去保护;Boc基团可以使用三氟乙酸(TFA)去保护;并且Fmoc基团可以通过用哌啶处理来去保护。为了保护a-羧基基团,可以使用甲酯、乙酯、苄酯、叔丁酯、环己基酯等。作为氨基酸的其他官能团,丝氨酸或苏氨酸的羟基基团可以用苄基基团或叔丁基基团保护,并且酪氨酸的羟基基团可以用2-溴苄氧基羰基基团或叔丁基基团保护。赖氨酸侧链的氨基基团或者谷氨酸或天冬氨酸的羧基基团可以以类似于a-氨基基团或a-羧基基团的方式被保护。

[0347] 羧基基团可以用缩合剂活化。缩合剂的实例包括二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIPCDI)、1-乙基-3-(3-二甲基氨丙基)碳二亚胺(EDC或WSC)、(1H-苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(BOP)和1-[双(二甲基氨基)甲基]-1H-苯并三唑鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HBTU)。

[0348] 基于重组方法(翻译和合成系统)的肽制备可以使用编码本公开的肽的核酸来进行。编码肽的核酸可以是DNA或RNA。编码肽的核酸可以用已知的方法制备。例如,它可以使用自动合成器合成。如此获得的DNA可以在其中具有用于将其插入载体的限制性酶识别位点,或者可以在其中具有编码用于通过酶切割所得肽链的氨基酸序列的碱基序列。通过已知方法或基于此的方法,可以将获得的肽从游离肽转化为其盐或从其盐转化为游离肽。

[0349] 为了抑制宿主来源的蛋白酶的分解,可以使用嵌合蛋白表达方法,该方法将预期肽表达为与另一种肽的嵌合肽。在这种情况下,作为核酸,使用编码预期肽和与其结合的肽的核酸。然后,使用编码本发明肽的核酸制备表达载体。核酸可以原样或者在用限制性酶消化或添加接头后插入表达载体启动子的下游。载体的实例包括大肠杆菌来源的质粒ids(诸如pBR322、pBR325、pUC12、pUC13、pUC18、pUC19、pUC118和pBluescript II)、枯草芽孢杆菌来源的质粒(诸如pUB110、pTP5、pC1912、pTP4、pE194和pC194)、酵母来源的质粒(诸如

pSH19、pSH15、YEp、YRp、Ylp和YAC)、噬菌体(诸如e噬菌体和M13噬菌体)、病毒(逆转录病毒、痘苗病毒、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、花椰菜花叶病毒、烟草花叶病毒和杆状病毒)以及黏粒。取决于宿主的类型,可以根据需要选择启动子。当宿主是动物细胞时,例如,可以使用SV40(猿猴病毒40)来源的启动子或CMV(巨细胞病毒)来源的启动子。当宿主是大肠杆菌时,可以使用trp启动子、T7启动子、lac启动子等。表达载体可以在其中掺入编码DNA复制起点(ori)、选择标记(抗生素抗性、营养需求等)、增强子、剪接信号、聚腺苷酸化信号、标签(FLAG、HA、GST、GFP等)等的核酸。

[0350] 接下来,然后使用上述载体转化适当的宿主细胞。可以基于与载体的关系根据需要选择宿主,并且例如,可以使用大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、芽孢杆菌、酵母、昆虫或昆虫细胞,以及动物细胞。动物细胞的实例包括HEK293T细胞、CHO细胞、COS细胞、骨髓瘤细胞、HeLa细胞和Vero细胞。取决于宿主的类型,转化可以以已知的方式进行,诸如脂转染、磷酸钙法、电穿孔、显微注射或粒子枪技术。通过以常规方式培养转化体,表达了预期肽。来自转化体培养产物的肽可以用以下方式纯化。收集培养的细胞,并且然后将其悬浮在适当的缓冲液中,通过超声波处理、冷冻和解冻方法等破坏细胞,并将所得破坏的产物离心或过滤以获得粗提取物。当肽分泌到培养液中时,收集上清液。粗提取物或培养上清液的纯化还可以通过已知方法或基于此的方法(例如,盐析、透析、超滤、凝胶过滤、SDS-PAGE、离子交换色谱法、亲和色谱法或反相高效液相色谱法)来进行。

[0351] 用于翻译和合成的系统可以是无细胞翻译系统。无细胞翻译系统可以包括例如,核糖体蛋白、氨酰tRNA合成酶(ARS)、核糖体RNA、氨基酸、rRNA、GTP、ATP、翻译起始因子(IF)、延伸因子(EF)、释放因子(RF)、核糖体再生因子(RRF)以及翻译所需的其他因子。为了提高表达效率,可以添加大肠杆菌提取物或麦麸提取物。此外,可以添加兔红细胞提取物或昆虫细胞提取物。通过透析向含有上述物质的系统持续提供能量能够产生几百μg至几mg/mL的蛋白质。系统可以含有RNA聚合酶,用于同时从DNA进行转录。作为可商购获得的无细胞翻译系统,可以使用大肠杆菌来源的系统,诸如Roche Diagnostics Corporation的“RTS-100™”或PGI Corporation的PURESYSTEM™,或使用小麦胚芽提取物的系统,诸如ZOEGENE Corporation或Cell-free Science的系统。通过使用无细胞翻译系统,可以在不纯化表达产物的情况下获得高纯度的肽。

[0352] 在无细胞翻译系统中,可以使用通过将所期望氨基酸或羟基酸连接(酰化)到tRNA而获得的人工氨酰tRNA来代替由天然氨酰tRNA合成酶合成的氨酰tRNA。这种氨酰tRNA可以使用人工核酶合成。这种核酶的实例包括柔性酶(H.Murakami,A.Ohta,H.Ashigai,H.Suga(2006)Nature Methods 3,357-359“The flexizyme system:a highly flexible tRNA aminoacylation tool for the synthesis of nonnatural peptides”;WO2007/066627;等)。柔性酶也称为,以及原始形式的柔性酶(Fx)、二硝基苯基柔性酶(dFx)、增强的柔性酶(eFx)或氨基柔性酶(aFx),每种均通过对原始酶进行修饰而获得。通过使用连接有所期望氨基酸或羟基酸的tRNA并使用柔性酶制备,可以翻译所期望密码子,同时将密码子与所期望氨基酸或羟基酸相关联。作为所期望的氨基酸,可以使用非典型氨基酸。例如,上述环化所需的非天然氨基酸可以通过这种方法引入肽中。例如,可以采用体外系统,其中使用化学氨酰化的抑制性tRNA抑制无义突变。含有无义突变的质粒的转录和翻译可以在无细胞系统中进行,系统包含例如大肠杆菌S30提取物和可商购获得的酶以及其他试剂。肽可以通过色

谱法提纯。作为另一个实例,通过微注射突变的mRNA和化学氨酰化的抑制性tRNA,可以在非洲爪蟾(Xenopus)卵母细胞中进行翻译。对于又另一个实例,大肠杆菌细胞可以在不存在待替代的天然氨基酸(例如,苯丙氨酸)和存在所期望的非天然存在的氨基酸(例如,2-氮杂苯丙氨酸、3-氮杂苯丙氨酸、4-氮杂苯丙氨酸或4-氟苯丙氨酸)的情况下培养。非天然存在的氨基酸可以代替其天然对应物掺入肽中。天然存在的氨基酸残基还可以通过体外化学修饰转化为非天然存在的种类。化学修饰可以与定点突变组合,以进一步扩大取代的范围。

[0353] 本文所述的肽还可以通过化学合成产生(例如,通过Solid Phase Peptide Synthesis,第2版,The Pierce Chemical Co.,Rockford,Ill.(1984)中所述的方法)。蛋白质的修饰也可以通过化学合成产生。

[0354] 靶标

[0355] 在一些实施方案中,本文所述的肽或包含肽的缀合物结合细胞上的结构,例如细胞表面蛋白。结构可以是在患病细胞(诸如癌细胞)上过表达或选择性表达的蛋白质或肽或聚糖。在一些实施方案中,结构可以是蛋白质或肽的同种型或剪接变体。在一些实施方案中,结构可以是翻译后修饰的蛋白质或肽。在一些实施方案中,结构可以是来自其来源基因的突变序列的蛋白质或肽。在一些实施方案中,结构可以是蛋白质或肽的片段或裂解形式。结构可以是在患病细胞(诸如癌细胞)上表达的聚糖。聚糖可以是O-聚糖、N-聚糖、GSL-聚糖、糖脂等。在一些实施方案中,肽与包含癌症聚糖表位的聚糖结合。在一些实施方案中,肽与癌细胞结合。在一些实施方案中,肽与肿瘤环境中的非癌细胞结合。在一些实施方案中,肽结合癌胚胎抗原、紧密连接蛋白、黏着蛋白、eph相关酪氨酸激酶受体(TKR)和/或转运蛋白。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是癌胚胎抗原。在一些实施方案中,癌胚胎抗原是癌胚抗原(CEA)或甲胎蛋白(AFP)。在一些实施方案中,癌胚胎抗原是癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)。在一些实施方案中,癌胚胎抗原是肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是eph相关紧密连接蛋白。在一些实施方案中,紧密连接蛋白是密封蛋白(诸如密封蛋白2、3、4、7、8、12、15或18)、闭合蛋白、少突胶质细胞特异性蛋白(OSP)、外周髓鞘蛋白(PMP)或连接黏附分子。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是黏着蛋白。在一些实施方案中,黏着蛋白是连接蛋白细胞黏着分子4(连接蛋白-4)、癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)、间皮素或肝配蛋白受体。在一些实施方案中,黏着蛋白选自整联蛋白、钙黏着蛋白、选择蛋白和免疫球蛋白样细胞黏着分子。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是酪氨酸激酶受体(TKR)。在一些实施方案中,酪氨酸激酶受体是eph相关酪氨酸激酶受体。在一些实施方案中,eph相关酪氨酸激酶受体是肝配蛋白A或肝配蛋白B受体。在一些实施方案中,Eph受体是EPH受体A2(EPHA2)。在一些实施方案中,酪氨酸激酶受体是表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、ErbB受体、RET受体或盘菌素结构域受体(DDR)。在一些实施方案中,ErbB受体是Her2受体。在一些实施方案中,细胞表面蛋白是转运受体。在一些实施方案中,转运受体是叶酸受体1(FOLR1)或NaPi2b。

[0356] 在一些实施方案中,本文所述的肽或包含肽的缀合物结合跨膜糖蛋白。在一些实施方案中,跨膜糖蛋白是前列腺特异性膜抗原(PSMA)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、生长抑素受体2型(SSTR2)或碳酸酐酶IX(CAIX)。在一些实施方案中,肽与前列腺特异性膜抗原(PSMA)结合。在一些实施方案中,肽与肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)结合。在一些

实施方案中，肽与叶酸受体1(FOLR1)结合。在一些实施方案中，肽与连接蛋白细胞黏着分子4(连接蛋白-4)结合。在一些实施方案中，肽与癌胚抗原相关细胞黏着分子5(CEACAM5)结合。在一些实施方案中，肽与EPH受体A2(EPHA2)结合。在一些实施方案中，肽与间皮素、EPH受体A2(EPHA2)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop-2)、生长抑素受体2型(SSTR2)、碳酸酐酶IX(CAIX)、δ样3(DLL3)、成纤维细胞活化蛋白α(FAP-α)、B7-H4、肿瘤内皮标记8(TEM8)、NaPi2b、密封蛋白18.2、肿瘤相关糖蛋白72(TAG72)或CD70结合。

[0357] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与癌胚胎抗原结合。在一些实施方案中，肽与由选自以下的基因编码的癌胚胎抗原结合：CEACAM1(CEA)、CEACAM5、CEACAM6、5T4(TPBG)、ALPPL2、DLK1、PLAC1、SPA17和AKAP4。在一些实施方案中，肽与癌胚胎抗原结合，该癌胚胎抗原为癌胚抗原相关细胞黏着分子1、癌胚抗原相关细胞黏着分子5、癌胚抗原相关细胞黏着分子6、滋养层糖蛋白、碱性磷酸酶(生殖细胞型)、蛋白质δ同源物1、胎盘特异性蛋白1、精子表面蛋白Sp17或A-激酶锚定蛋白4。

[0358] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与肿瘤表面标记结合。在一些实施方案中，肽与由选自以下的基因编码的肿瘤表面标记结合：ANKRD30A(NY-BR-1)、C4.4A、CSPG4、CTA16.88、GD2、GPC3、GPNMB、KAAG1、LAMP-1、PSCA、PSMA、TAG-72、TROP2和CD248(TEM1)。在一些实施方案中，肽与选自以下的肿瘤表面标记结合：含锚蛋白重复结构域的蛋白质30A、尿激酶受体的同源物、硫酸软骨素蛋白聚糖4、肿瘤相关抗原16.88、神经节苷脂GD2、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、跨膜糖蛋白NMB、肾相关抗原1、溶酶体相关膜糖蛋白1、前列腺干细胞抗原、谷氨酸羧肽酶2、肿瘤相关糖蛋白72、肿瘤相关钙信号转导子2和内皮唾液酸蛋白。

[0359] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与受体或配体结合。在一些实施方案中，肽与由选自以下的基因编码的受体或配体结合：AMHR2、AXL、c-MET、CD123(IL3Ra)、CD142(TF)、KIT、MET、TDGF1(CRIPTO)、CS1(SLAMF7)、DLL3、DLL4、DR5(TRAILR2)、EDNRB、EFNA4、EGFR、EGFRvlll、EPHA2、HER2(ERBB2)、ETBR、FGFR2、FGFR2b、FGFR3、FLT3、FOLR1、GCC(GUCY2C)、GFRA1、GRPR、HER3(ERBB3)、IGF1R、IL13RA2、IL1RAP、IL3RA、KDR(VEGFR2)、LIF、NOTCH3、NTSR1、PRLR、PTK7、ROR1、ROR2、SORT1、TENB2(TMEFF2)、TFR1和TMEFF1。在一些实施方案中，肽与选自以下的受体或配体结合：抗苗勒管激素2型受体、酪氨酸-蛋白激酶受体UFO、肝细胞生长因子受体、白介素-3受体亚单位α、组织因子、肥大细胞/干细胞生长因子受体、肝细胞生长因子受体、畸胎瘤衍生生长因子1、SLAM家族成员7、δ样蛋白3、δ样蛋白4、TNF相关凋亡诱导配体受体2、内皮素受体B型、肝配蛋白-A4、上皮生长因子受体、上皮生长因子受体变体III、肝配蛋白A型受体2、受体酪氨酸-蛋白激酶erbB-2、内皮素B受体、成纤维细胞生长因子受体2、成纤维细胞生长因子受体2、亚型b、成纤维细胞生长因子受体3、受体型酪氨酸-蛋白激酶FLT3、叶酸受体α、鸟苷酸环化酶C、GDNF家族受体α-1、胃泌素释放肽受体、GRP-R、受体酪氨酸-蛋白激酶erbB-3、胰岛素样生长因子1受体、白介素-13受体亚单位α-2、白介素-1受体辅助蛋白、白介素-3受体亚单位α、血管内皮生长因子受体2、白血病抑制因子、神经源性位点缺口同源蛋白3、神经降压素受体1型、催乳素受体、无活性酪氨酸-蛋白激酶7、无活性酪氨酸-蛋白激酶跨膜受体ROR1、酪氨酸-蛋白激酶跨膜受体ROR2、选蛋白、Tomoregulin-2、转铁蛋白受体蛋白1和Tomoregulin-1。

[0360] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与细胞黏附和基质蛋白结合。在一些实施方案中，肽与由选自以下的基因编码的细胞黏附和基质蛋白结合：ADAM9、ALCAM、CDH6、CD105

(ENG)、CD138(SDC1)、CD44、CD44v6、CD52、CD56(NCAM-1)、密封蛋白18.2、EPCAM(TROP1)、ITGAV,参见下文,L1CAM、LRRC15、LYPD3、MSLN(间皮素)、MUC1、MUC16、MUC5AC、NCAM、连接蛋白-4、NRXN1、CDH3(P-钙黏着蛋白)、TEM8和TNC。在一些实施方案中,肽与选自以下的细胞黏附和基质蛋白结合:解联蛋白和含金属蛋白酶结构域的蛋白9、活化的白细胞黏着分子、钙黏着蛋白-6、内皮糖蛋白、多配体蛋白聚糖-1、CD44抗原、CD44抗原变体6、CAMPATH-1抗原、神经细胞黏着分子1、密封蛋白-18剪接2、上皮细胞黏着分子、整联蛋白α-V、整联蛋白、神经细胞黏着分子L1、含富含亮氨酸重复序列的蛋白15、含Ly6/PLAUR结构域的蛋白3、间皮素、黏蛋白-1、黏蛋白-16、黏蛋白-5AC、神经细胞黏着分子、连接蛋白-4、神经元表面蛋白-1、钙黏着蛋白-3、炭疽毒素受体1和生腱蛋白。

[0361] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与免疫调节蛋白结合。在一些实施方案中,肽与由选自以下的基因编码的免疫调节蛋白结合:B7H4(VTCN)、BCMA(TNFRSF17)、CD19、CD205(LY75)、CD206(MRC1)、CD22(Siglec2)、CD25(IL2RA)、CD274(PD-L1)、CD27L、CD3、CD30(TNFRSF8)、CD32a、CD33(SIGLEC3)、CD37(TSPAN26)、CD46(MCP)、CD70、CD74、CD79b、FCRL5、ICOS、LILRB4、LY6E、CD20(MS4A1)、NKG2D、TIM-1(HAVCR1)、CD137(4-1BB、TNFRSF9)、ULBP1、ULBP2和CD276(B7-H3)。在一些实施方案中,肽与选自以下的免疫调节蛋白结合:含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1、肿瘤坏死因子受体超家族成员17、B淋巴细胞抗原CD19、淋巴细胞抗原75、巨噬细胞甘露糖受体1、B细胞受体CD22、白介素-2受体亚单位α、程序性细胞死亡1配体1、肿瘤坏死因子受体超家族成员7、T细胞表面糖蛋白CD3、肿瘤坏死因子受体超家族成员8、低亲和力免疫球蛋白γFc区受体Iia、髓样细胞表面抗原CD33、白细胞抗原CD37、膜辅因子蛋白、CD70抗原、HLA II类组织相容性抗原γ链、B细胞抗原受体复合物相关蛋白β链、Fc受体样蛋白5、诱导型T细胞共刺激因子、白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员4、淋巴细胞抗原6E、B淋巴细胞抗原CD20、NKG2-D II型整合膜蛋白、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域1、肿瘤坏死因子受体超家族成员9、UL16结合蛋白1、UL16结合蛋白2以及CD276抗原。

[0362] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与转运蛋白结合。在一些实施方案中,肽与由选自以下的基因编码的转运蛋白结合:ASCT2(SLC1A5)、LIV1(SLC39A6)、NaPi2b和SLC44A4。在一些实施方案中,肽与选自以下的转运蛋白结合:中性氨基酸转运蛋白B、锌转运蛋白ZIP6、钠依赖性磷酸盐转运蛋白2B和胆碱转运蛋白样蛋白4。

[0363] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与膜酶结合。在一些实施方案中,肽与由选自以下的基因编码的膜酶结合:ASPH、CA6、CA9(CAIX)、CD174(FUT1)、CD38、CDS、ENPP3、FAP和MMP14(MT1-MMP)。在一些实施方案中,肽与选自以下的膜酶结合:天冬氨酰/天冬酰胺酰β-羟化酶、碳酸酐酶6、碳酸酐酶9、半乳糖苷α-(1,2)-岩藻糖基转移酶1、ADP-核糖基环化酶/环状ADP-核糖水解酶1、磷脂酸胞苷酰转移酶1、外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员3、脯氨酰内肽酶FAP以及基质金属蛋白酶-14。

[0364] 本文所述的肽或包含肽的缀合物可以与多跨度蛋白结合。在一些实施方案中,肽与由选自以下的基因编码的多跨度蛋白结合:SSTR2、STEAP1、SEZ6和SLITRK6。在一些实施方案中,肽与选自以下的多跨度蛋白结合:生长抑素受体2型、金属还原酶STEAP1、癫痫蛋白6同源物以及SLIT和NTRK样蛋白6。

[0365] 接头

[0366] 本文所述的缀合物可以包含一个或多个接头。在一些实施方案中,接头将肽与金

属螯合剂共价附接。在一些实施方案中，肽直接附接到金属螯合剂，无需接头。

[0367] 接头可以包含一个或多个氨基酸残基。在一些实施方案中，接头包含1至3、1至5、1至10、5至10，或5至20个氨基酸残基。在一些实施方案中，接头包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基。在一些实施方案中，接头包含1至5个氨基酸残基。例如，接头可以包含一个或多个赖氨酸(K)残基，诸如K、KK或KKK序列。在一些实施方案中，接头包含赖氨酸或其衍生物。在一些实施方案中，接头包含赖氨酸。在一些实施方案中，接头的一个或多个氨基酸是非天然氨基酸。

[0368] 本文所述的接头可以附接到肽的N末端、肽的C末端或肽的非末端氨基酸，或者其可以通过上述方式的组合附接到肽。在一些实施方案中，接头经由其N末端附接到肽。在一些实施方案中，接头经由其C末端附接到肽。在一些实施方案中，接头经由非末端氨基酸附接到肽。例如，接头可以通过化学反应基团键合到肽、金属螯合剂或两者。示例性化学反应基团包括但不限于游离氨基、亚氨基、羟基、硫醇或羧基基团(例如，N或C末端、一个或多个赖氨酸残基的ε氨基基团、一个或多个谷氨酸或天冬氨酸残基的游离羧酸基团，或者一个或多个半胱氨酸残基的巯基基团)。接头结合到肽的位点可以是肽的天然或非天然氨基酸和/或它可以被引入肽中，例如通过DNA重组技术(例如，通过在氨基酸序列中引入半胱氨酸或蛋白酶切割位点)或通过蛋白质生物化学(例如，还原、pH调节或蛋白水解)。用于附接接头的示例性方法包括碳二亚胺反应、使用双官能试剂诸如二醛或亚氨酸酯的反应、席夫碱反应、Suzuki-Miyaura交叉偶联反应、作为偶联剂的异硫氰酸酯，以及点击化学。

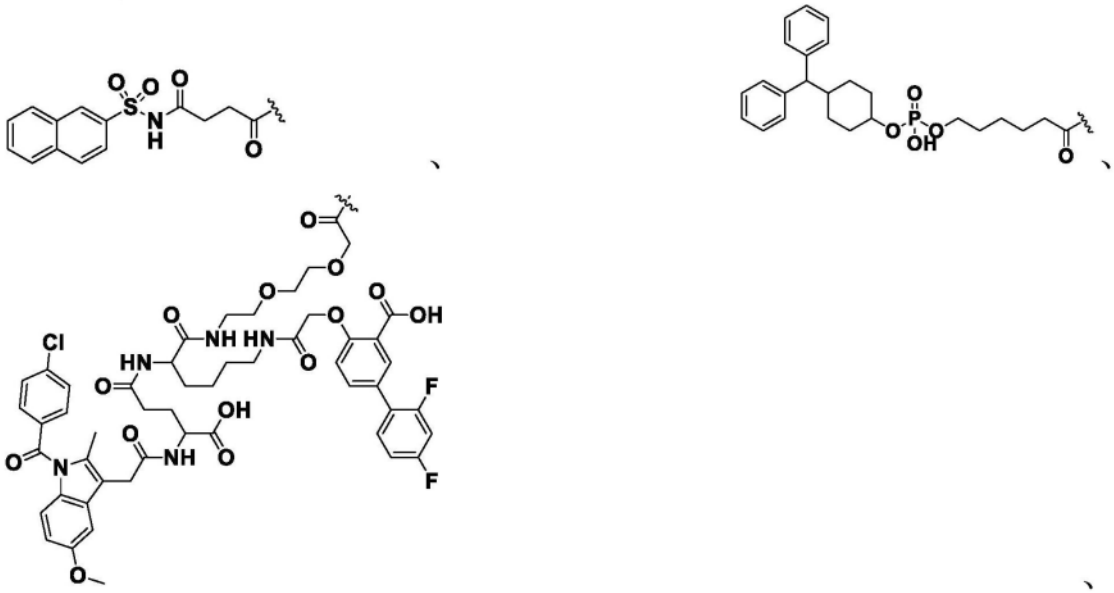
[0369] 接头可以具有规定的长度，从而连接金属螯合剂(和任选的放射性核素)和肽，同时允许它们之间有适当的距离。在一些实施方案中，接头具有1至100个原子、1至60个原子、1至30个原子、1至15个原子、1至10个原子、1至5个，或2至20个原子的长度。在一些实施方案中，接头具有1至10个原子的长度。

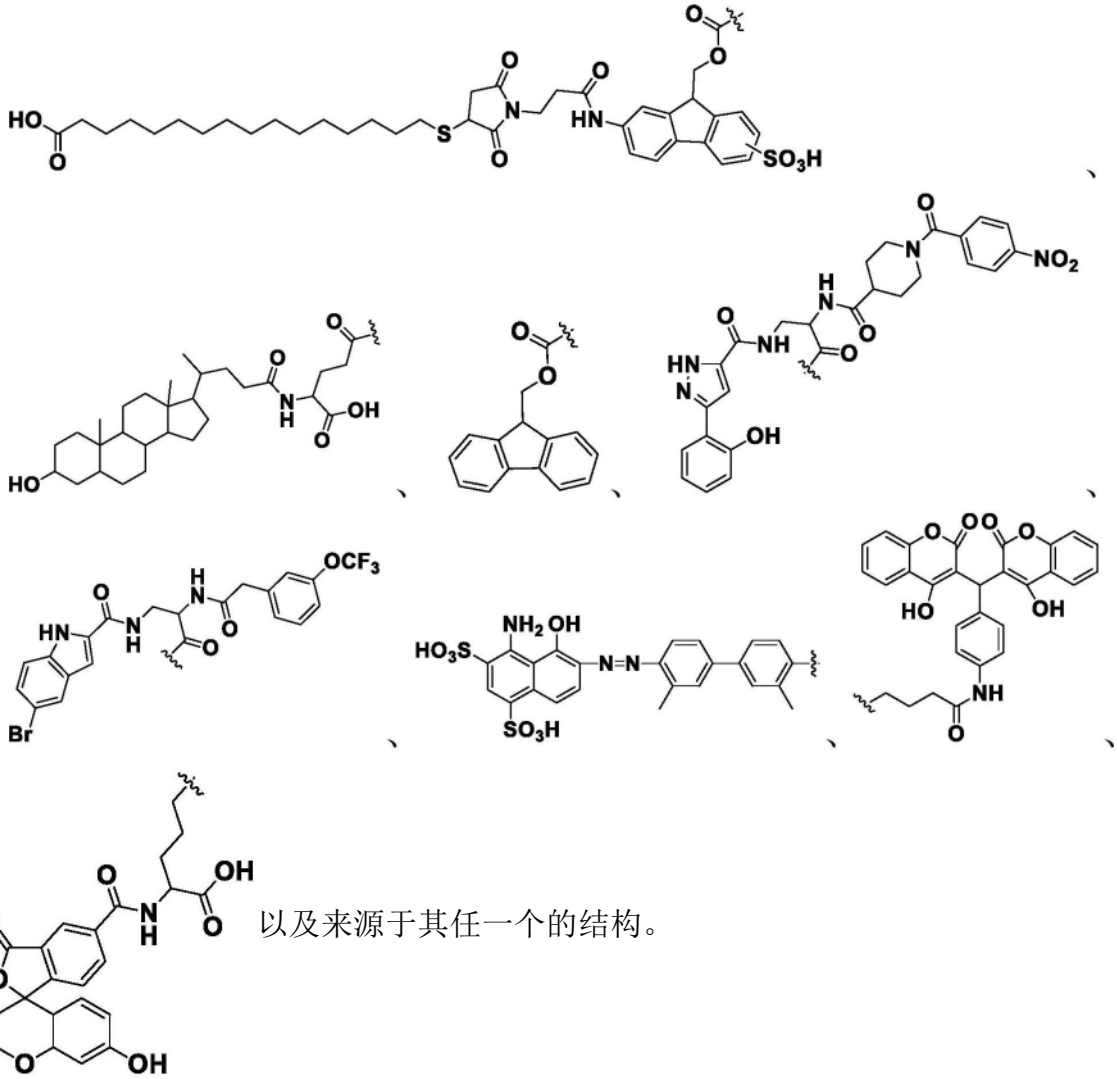
[0370] 接头可以包含柔性和/或刚性区域。示例性柔性接头区域包括包含Gly和Ser残基(“GS”接头)、甘氨酸残基、亚烷基链、PEG链等的那些区域。示例性刚性接头区域包括包含α螺旋形成序列(例如，EAAAK(SEQ ID NO:11))、富含脯氨酸的序列和富含双键和/或三键的区域的那些区域。

[0371] 接头可以是可裂解的，例如在生理条件下，例如在细胞内条件下，使得接头的裂解在细胞内环境中释放螯合剂和放射性核素。接头可以是，例如，被细胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于溶酶体或内体蛋白酶)裂解的肽基接头。在一些实施方案中，肽基接头为至少两个氨基酸长或至少三个氨基酸长。裂解剂可以包括组织蛋白酶B和D以及纤溶酶。在其他实施方案中，接头是不可裂解的。在一些实施方案中，接头是pH敏感的，即在某些pH值下对水解敏感。例如，pH敏感性接头可以在酸性条件下是可水解的。例如，接头可以是在溶酶体中可水解的酸不稳定接头(例如，腙、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺式乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等)。此类接头可以在中性pH条件下是相对稳定的，诸如在血液中，但在低于pH 5.5或5.0(溶酶体的近似pH)时不稳定。在一些实施方案中，可水解的接头是硫醚接头。

[0372] 在一些实施方案中，接头包含以下中的一个或多个：取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，接头包含取代或未取代的C_1-C_{30}亚烷基。在一些实施方案中，接头包括聚乙二醇，诸如$(-CH_2-CH_2-O-)_{1-10}$。在一些实施方案中，接头包含

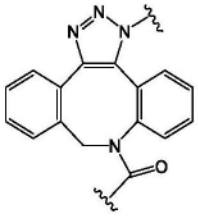
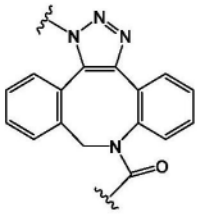
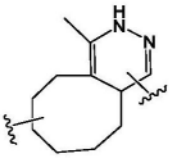
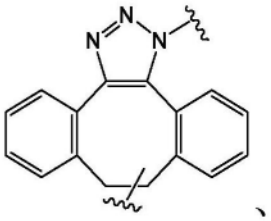
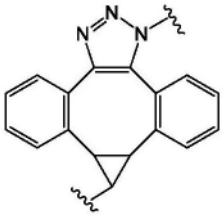
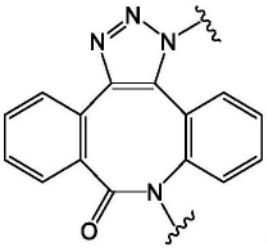
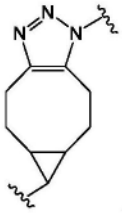
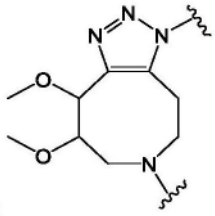
选自以下的结构：

[0373] 

[0374] 

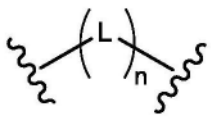
以及来源于其任一个的结构。

[0375] 在一些实施方案中，接头包含点击化学残基。在一些实施方案中，接头经由点击化学附接到肽、金属螯合剂或两者，从而形成点击化学残基。例如，肽可以包含叠氮化物基团

(在N或C末端处或者在非末端氨基酸处),其与接头的炔烃部分反应。对于另一个实例,肽可以包含炔烃基团(在N或C末端处或者在非末端氨基酸处),其与接头的叠氮化物反应。金属螯合剂和接头可以类似地附接。在一些实施方案中,接头包含叠氮化物部分、炔烃部分或两者。在一些实施方案中,接头包含三唑。在一些实施方案中,点击化学残基是(DBCO-叠氮化物残基)、、、、、、或。在一些实施方案中,点击化学残基是DIBO-叠氮化物残基、BARAC-叠氮化物残基、DBCO-叠氮化物残基、DIFO-叠氮化物残基、COMBO-叠氮化物残基、BCN-叠氮化物残基,或DIMAC-叠氮化物残基。在一些实施方案中,接头包含硝酮偶极环加成的残基。在一些实施方案中,接头包含四嗪连接的残基。在一些实施方案中,接头包含四环烷连接的残基。点击化学残基的示例性基团示出于Hein等人,"Click Chemistry,A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences," Pharmaceutical Research第25卷,第2216-2230页(2008);Thirumurugan等人,"Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical-Biology Applications," Chem.Rev.2013,113,7,4905-4979;US20160107999A1;US10266502B2;以及US20190204330A1中,它们中的每个通过引用整体并入。

[0376] 在一些实施方案中,本文所述的接头包含两个或更多个基序。在一些实施方案中,基序中的一个或多个经由点击化学连接,使得它们可以被点击进入/离开接头。接头中的每个基序均可以具有独立的功能。例如,接头可以包含用于调节血浆半衰期的基序和/或用作肽与金属螯合剂之间的间隔物的基序。

[0377] 在一些实施方案中,接头具有以下的结构

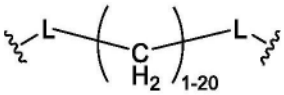
[0378]  式(II-1)

[0379] 其中L各自独立地是-O-、-NR^L-、-$N(R^L)_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、=CH-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)O-、-NR^LC(=O)NR^L-、-NR^LC(=S)NR^L-、-CR^L=N-、-N=CR^L、-NR^LS(=

0)$_2$-、-S(=0)$_2$NR^L-、-C(=0)NR^{L}S(=0)$_2$-、-S(=0)$_2$NR^{L}C(=0)-、取代或未取代的C_3-C_{15}环烷基、取代或未取代的C_1-C_{12}杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_{30}亚烷基、取代或未取代的C_2-C_{30}亚烯基、取代或未取代的C_2-C_{30}亚炔基、取代或未取代的C_1-C_{30}杂亚烷基、-(C_1-C_{30}亚烷基)-O-、-O-(C_1-C_{30}亚烷基)-、-(C_1-C_{30}亚烷基)-NR^L-、-NR^L-(C_1-C_{30}亚烷基)-、-(C_1-C_{30}亚烷基)-N(R^L)$_2^+$-、-N(R^L)$_2^+$-(C_1-C_{30}亚烷基)-或点击化学残基;并且

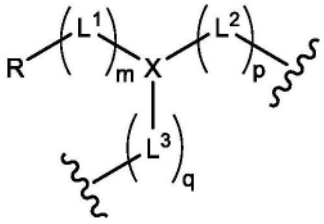
[0380] R^{L}各自独立地是氢、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_5炔基、取代或未取代的C_3-C_8环烷基、取代或未取代的C_2-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基;并且

[0381] n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0382] 在一些实施方案中,接头具有的结构,其中L各自独立地是-O-、-NR^L-、-N(R^L)$_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-CH=CH-、=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^{L}C(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^{L}C(=O)O-、-NR^{L}C(=O)NR^L-、-NR^{L}S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR^L-、-C(=O)NR^{L}S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2$NR^{L}C(=O)-。

[0383] 在一些实施方案中,接头包含取代或未取代的C_1-C_{30}亚烷基、C_1-C_{12}亚烷基、C_1-C_8亚烷基、C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烷基。在一些实施方案中,接头包含C_2-C_6亚烷基。在一些实施方案中,接头包含C_4-C_6亚烷基。

[0384] 在一些实施方案中,接头具有以下的结构

[0385] 

式(II-2)

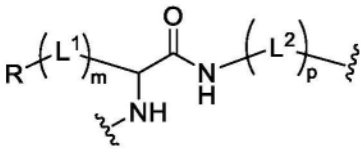
[0386] 其中L^1、L^{2}和L^{3}各自独立地是-O-、-NR^L-、-N(R^L)$_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、=CH-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^{L}C(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^{L}C(=O)O-、-NR^{L}C(=O)NR^L-、-NR^{L}C(=S)NR^L-、-CR^L=N-、-N=CR^L、-NR^{L}S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR^L-、-C(=O)NR^{L}S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR^{L}C(=O)-、取代或未取代的C_3-C_{15}环烷基、取代或未取代的C_1-C_{12}杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_{30}亚烷基、取代或未取代的C_2-C_{30}亚烯基、取代或未取代的C_2-C_{30}亚炔基、取代或未取代的C_1-C_{30}杂亚烷基、取代或未取代的C_1-C_{15}亚芳基、-(C_1-C_{30}亚烷基)-O-、-O-(C_1-C_{30}亚烷基)-、-(C_1-C_{30}亚烷基)-NR^L-、-NR^L-(C_1-C_{30}亚烷基)-、-(C_1-C_{30}亚烷基)-N(R^L)$_2^+$-、-N(R^L)$_2^+$-(C_1-C_{30}亚烷基)-或点击化学残基;并且

[0387] R是氢、叠氮化物、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_5炔基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的C_3-C_{30}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{30}杂环烷基、取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基;

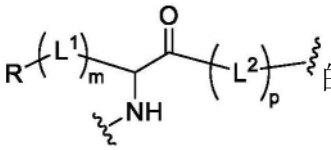
[0388] R^L是氢、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_5炔基、取代或未取代的C_3-C_{30}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{30}杂环烷基、取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂芳基；

[0389] X是N或CR^L；并且

[0390] m、p和q各自独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0391] 在一些实施方案中，接头具有

或



的结构，其中

[0392] 其中L^1和L^2各自独立地是-O-、-NR^L-、-$N(R^L)_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-CH=CH-、=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)O-、-NR^LC(=O)NR^L-、-NR^LS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$-、-C(=O)$NR^L$S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$C(=O)-、取代或未取代的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或-$(CHR^L$-$CHR^L$-O)$_{1-10}$-；

[0393] R^L是氢、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_5炔基、取代或未取代的C_3-C_8环烷基，或取代或未取代的C_2-C_7杂环烷基；

[0394] R是氢、叠氮化物、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_5炔基、取代或未取代的环炔基、取代或未取代的C_3-C_8环烷基、取代或未取代的C_2-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂芳基；

[0395] m是1至10；并且p是0-3。

[0396] 在一些实施方案中，L^2是-O-、-NR^L-、-$N(R^L)_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)O-、-NR^LC(=O)NR^L-、-NR^LS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$-、-C(=O)$NR^L$S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$C(=O)-、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基或-$(CH_2$-$CH_2$-O)$_{1-6}$-；

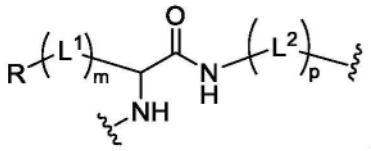
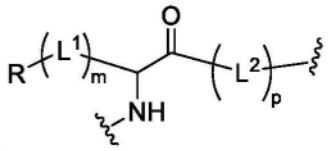
[0397] L^1是-O-、-NR^L-、-$N(R^L)_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-CH=CH-、=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)O-、-NR^LC(=O)NR^L-、-NR^LS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$-、-C(=O)$NR^L$S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$C(=O)-、取代或未取代的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或-$(CH_2$-$CH_2$-O)$_{1-6}$-；

[0398] R^L是氢或者取代或未取代的C_1-C_4烷基；

[0399] R是氢、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_3-C_{30}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{30}杂环烷基、取代或未取代的芳基，或取代或未取代的杂芳基；

[0400] m是1至10；并且p是0-3。

[0401] 在一些实施方案中，接头具有以下的结构

[0402]  或  ，其中

[0403] L^2是-O-、-NR^L-、-N(R^L)$_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)O-、-NR^LC(=O)NR^L-、-NR^LS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$-、-C(=O)$NR^L$S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$C(=O)-、取代或未取代的$C_1$-$C_6$亚烷基或-($CH_2$-$CH_2$-O)$_{1-6}$-；

[0404] L^1是-O-、-NR^L-、-N(R^L)$_2^+$-、-OP(=O)(OR^L)O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-CH=CH-、=CH-、-C≡C-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)-、-OC(=O)NR^L-、-NR^LC(=O)O-、-NR^LC(=O)NR^L-、-NR^LS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$-、-C(=O)$NR^L$S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^L$C(=O)-、取代或未取代的$C_1$-$C_{20}$亚烷基或-($CH_2$-$CH_2$-O)$_{1-6}$-；

[0405] R^L是氢或者取代或未取代的C_1-C_4烷基；

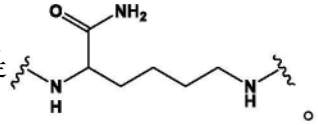
[0406] R是氢、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_3-C_{30}环烷基、取代或未取代的C_2-C_{30}杂环烷基、取代或未取代的C_6-C_{10}芳基，或取代或未取代的C_5-C_9杂芳基；

[0407] m是1至4；并且p是0-3。

[0408] 在一些实施方案中，R是氢、取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的C_5-C_9杂芳基或甾醇。

[0409] 在一些实施方案中，至少一个L^1是未取代的C_3-C_{20}亚烷基。

[0410] 在一些实施方案中，接头包含以下中的一个或多个：取代或未取代的C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的C_5-C_9杂芳基、甾醇、磺酰胺、磷酸酯、聚乙二醇或C_3-C_{20}亚烷基或氨基酸残基。

[0411] 在一些实施方案中，接头是。在一些实施方案中，接头是赖氨酸或包含赖氨酸。在一些实施方案中，接头包含C_1-C_{12}亚烷基。在一些实施方案中，接头包含C_3-C_9亚烷基。在一些实施方案中，接头包含C_2-C_8亚烷基。在一些实施方案中，接头包含1至10个重复的乙二醇单元。在一些实施方案中，接头包含2至4个重复的乙二醇单元。在一些实施方案中，接头包含5至8个重复的乙二醇单元。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)n-COOH，其中n是1至12。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_2$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_3$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_4$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_5$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_6$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_7$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_8$-COOH。在一些实施方案中，接头包含NH_2-(CH_2)$_{10}$-COOH。在一些实施方案中，接头不存在。

[0412] 在一些实施方案中，接头被配置为可逆地与血浆蛋白(诸如白蛋白)结合。在一些实施方案中，接头与人血清白蛋白之间的解离常数(Kd)为至多15μM，如在室温下在人血清条件下所测定。在一些实施方案中，Kd是约0.1nM至约10μM。在一些实施方案中，Kd是约10nM至约10μM。在一些实施方案中，Kd是约50nM至约1μM。在一些实施方案中，Kd是约100nM至约10μM。

[0413] 金属螯合剂

[0414] 在一个方面，本文描述了包含被配置为与放射性核素结合的金属螯合剂的缀合物。金属螯合剂可以指被配置为与放射性核素结合的缀合物的一部分。在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含两种或更多种独立的金属螯合剂，例如2、3、4、5或更多种金属螯合剂。在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含两种金属螯合剂，它们可以相同或不同。金属螯合剂可以通过螯合剂的任何合适的基团/原子附接到接头或肽。

[0415] 在一些实施方案中，金属螯合剂能够结合放射性原子。结合可以是直接的，例如金属螯合剂可以与放射性原子形成氢键或静电相互作用。结合还可以是间接的，例如金属螯合剂与包含放射性原子的分子结合。在一些实施方案中，金属螯合剂包含或者是大环化合物。在一些实施方案中，金属螯合剂包含或者是2,2′,2″,2″′-(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四基)四乙酸(DOTA)或者1,4,7-三氮杂环壬烷1,4,7-三乙酸(NOTA)。在一些实施方案中，金属螯合剂包含大环化合物，例如包含O和/或N、DOTA、NOTA、一种或多种胺、一种或多种醚、一种或多种羧酸、EDTA、DTPA、TETA、DO3A、PCTA或去铁敏的大环化合物。

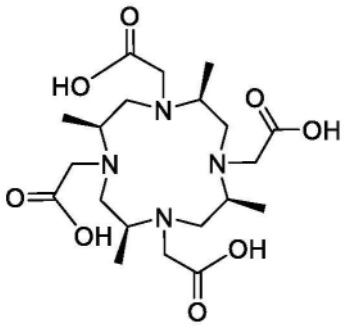
[0416] 在一些实施方案中，金属螯合剂包含多种/多个胺。在一些实施方案中，金属螯合剂包括4个或更多个N、4个或更多个羧酸基团、或其组合。在一些实施方案中，金属螯合剂不包含S。在一些实施方案中，金属螯合剂包括环。在一些实施方案中，环包含O和/或N。在一些实施方案中，金属螯合剂是包括3个或更多个N、3个或更多个羧酸基团、或其组合的环。在一些实施方案中，金属螯合剂是聚多齿螯合剂。

[0417] 在一些实施方案中，本文所述的金属螯合剂包括环状螯合剂。示例性环状螯合剂包括但不限于AAZTA、BAT、BAT-TM、Crown、Cyclen、DO2A、CB-DO2A、DO3A、H3HP-DO3A、Oxo-DO3A、p-NH_2-Bn-Oxo-DO3A、DOTA、DOTA-3py、DOTA-PA、DOTA-GA、DOTA-4AMP、DOTA-2py、DOTA-1py、p-SCN-Bn-DOTA、CHX-A″-EDTA、MeO-DOTA-NCS EDTA、DOTAMAP、DOTAGA、DOTAGA-酸酐、DOTMA、DOTASA、DOTAM、DOTP、CB-环拉胺、TE2A、CB-TE2A、CB-TE2P、DM-TE2A、MM-TE2A、NOTA、NOTP、HEHA、HEHA-NCS、p-SCN-Bn-HEHA、DTPA、CHX-A″-DTPA、p-NH_2-Bn-CHX-A″-DTPA、p-SCN-DTPA、p-SCN-Bz-Mx-DTPA、1B4M-DTPA、p-SCN-Bn1B-DTPA、p-SCN-Bn-1B4M-DTPA、p-SCN-Bn-CHX-A″-DTPA、PEPA、p-SCN-Bn-PEPA、TETPA、DOTPA、DOTMP、DOTPM、叔丁基杯[4]芳烃-四甲酸、macropa、macropa-NCS、macropid、H_3L^1、H_3L^4、H_2azapa、H_5decapa、bispa^2、H_4pypa、H_4octapa、H_4CHXoctapa、p-SCN-Bn-H_4octapa、p-SCN-Bn-H_4octapa、TTHA、p-NO_2-Bn-neunpa、H_4octox、H_2macropa、H_2bispa^2、H_4phospa、H_6phospa、p-SCN-Bn-H_6phospa、TETA、p-NO_2-Bn-TETA、TRAP、TPA、HBED、SHBED、HBED-CC、(HBED-CC)TFP、DMSA、DMPS、DHLA、硫辛酸、TGA、BAL、Bis-thioseminarabazones、p-SCN-NOTA、nNOTA、NODAGA、CB-TE1A1P、3P-C-NETA-NCS、3p-C-DEPA、3P-C-DEPA-NCS、TCMC、PCTA、NODIA-Me、TACN、pycup1A1B、pycup2A、THP、DEDPA、H_2DEDPA、p-SCN-Bn-H_2DEDPA、p-SCN-Bn-TCMC、莫特沙芬、NTA、NOC、3p-C-NETA、p-NH_2-Bn-TE3A、SarAr、DiAmSar、SarAr-NCS、AmBaSar、BaBaSar、TACN-TM、CP256、C-NE3TA、C-NE3TA-NCS、NODASA、NETA-单酰胺、C-NETA、NOPO、BPCA、p-SCN-Bn-DFO、DFO-ChX-Mal、DFO、DFO-IAC、DFO-BAC、DiP-LICAM、EC、SBAD、BAPEN、TACHPYR、NEC-SP、L^{py}、L1、L2、L3和EuK-106。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA、TRITA、TETA、DOTA-MA、DO3A-HP、DOTMA、DOTA-pNB、DOTP、DOTMP、DOTEP、DOTMPE、F-DOTPME、DOTPP、DOTBzP、DOTA-单酰胺、p-NCS-DOTA、p-NCS-PADOTA、BAT、DO3TMP-单酰胺、p-NCS-TRITA、NOTA或CHX-A″-DTPA。在一些实施方案中，本文所述的金

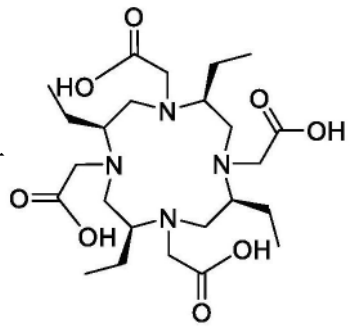
属螯合剂包括无环螯合剂。示例性无环螯合剂包括但不限于DTA、CyEDTA、EDTMP、DTPMP、DTPA、CyDTPA、Cy2DTPA、DTPA-MA、DTPA-BA和BOPA。在一些实施方案中，本文所述的金属螯合剂包括DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、TACN、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP或NOTP。在一些实施方案中，本文所述的金属螯合剂包括H_4pypa、H_4octox、H_4octapa、p-NO_2-Bn-neunpa、p-SCN-Bn-H_4neunpa、TTHA、$^tBu_4$pypa-C7-NHS、H_4neunpa、H_2macropa、HP-DO3A、BT-DO3A、DO3A-Nprop、DO3AP、DO2A2P、DOA3P、DOTP、DOTPMB、DOTAMAE、DOTAMAP、DO3AM^{Bu}、DOTMA、TCE-DOTA、DEPA、PCTA、p-NO_2-Bn-PCTA、p-NO_2-Bn-DOTA、symPC2APA、symPCA2PA、asymPC2APA、asymPCA2PA、TRAP、AAZTA、$DATA^m$、THP、HEHA或HBED。

[0418] 在一些实施方案中，金属螯合剂是DO3A。在一些实施方案中，金属螯合剂是PEPA。在一些实施方案中，金属螯合剂是EDTA。在一些实施方案中，金属螯合剂是CHX-A″-DTPA。在一些实施方案中，金属螯合剂是HEHA。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTMP。在一些实施方案中，金属螯合剂是叔丁基杯[4]芳烃-四甲酸。在一些实施方案中，金属螯合剂是macropa。在一些实施方案中，金属螯合剂是macropa-NCS。在一些实施方案中，金属螯合剂是H_4pypa。在一些实施方案中，金属螯合剂是H_4octapa。在一些实施方案中，金属螯合剂是H_4CHXoctapa。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTP。在一些实施方案中，金属螯合剂是crown。

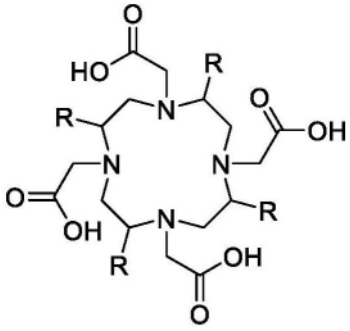
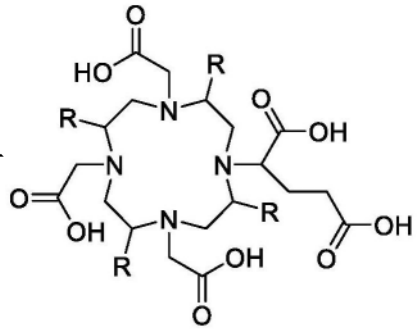
[0419] 在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA。在一些实施方案中，金属螯合剂是DOTA的手性衍生物。示例性手性DOTA螯合剂描述于Dai等人,Nature Communications(2018)9:857中。在一些实施方案中，金属螯合剂是2,2',2",2"'-((2S,5S,8S,11S)-2,5,8,11-四甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四基)四乙酸。在一些实施方案中，金属螯合剂具有



的结构。在一些实施方案中，金属螯合剂是2,2',2",2"'-((2S,5S,8S,11S)-2,5,8,11-四乙基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四基)四乙酸。在一些实施方案中，金属螯合剂具有



的结构。

[0420] 在一些实施方案中，金属螯合剂具有的结构，其中每个R独立地选自氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基环烷基、烷基杂环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基，或氨基酸侧链。在一些实施方案中，金属螯合剂具有的结构，其中每个R独立地选自氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基环烷基、烷基杂环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基，或氨基酸侧链。

[0421] 在一些实施方案中，缀合物包含DOTA。在一些实施方案中，缀合物包含DOTA衍生物，诸如p-SCN-Bn-DOTA和MeO-DOTA-NCS。在一些实施方案中，缀合物包含两种独立的金属螯合剂，并且至少一种或两种都是DOTA。一些示例性金属螯合剂的结构在图2-16中示出(未显示附接点)。示例性金属螯合剂进一步描述于WO2012/174136;US20130183235A1;US20120219495A1;Ramogidaand等人,EJNMMI radiopharm.chem.4,21(2019);Thiele等人,Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals 2018;Li等人,Bioconjugate Chem.2019,30,5,1539-1553;以及Baranyai等人,Eur.J.Inorg.Chem.36-56(2020)中，它们中的每个通过引用整体并入。

[0422] 放射性核素

[0423] 在一个方面，本文描述了包含放射性核素的缀合物。通常，治疗性放射性药物中使用的放射性核素的类型可以针对特定类型的癌症、靶向部分(例如，结合肽)的类型等进行定制。经历α衰变的放射性核素产生由两个中子和两个质子组成的粒子，并且经历β衰变的放射性核素从其原子核发射高能电子。一些放射性核素还可以发射Auger。在一些实施方案中，缀合物包含发射α粒子的放射性核素。与γ和β辐射(其可以经由间接的DNA损伤导致单链断裂)相比，α辐射可以导致直接的、不可修复的双链DNA断裂。在设计放射性药物缀合物时，还可以考虑这些粒子在组织中的范围和放射性核素的半衰期。下表5A和5B示出了示例性放射性核素的一些特性。

[0424] 表5A.示例性放射性核素

[0425]

核素	发射	半衰期（天）
锕-225（Ac-225）	α	约 10.0
镥（Lu-177）	β	约 6.7
镭-223	α	约 11.4
镭-224	α	约 3.63
砹-211	α	约 0.3
钇-90	β	约 2.7
碘-131	β	约 8
钐-153	β	约 1.9
铅-212	β	约 0.4
铋-212	α	约 0.04
钍-227	α	约 18.7
铽-149	α	约 0.17

[0426] 表5B.示例性放射性核素

[0427]

核素	半衰期
镥-177（Lu-177）	约 6.7 天
铟-111（In-111）	约 2.8 天
镓-68（Ga-68）	约 68 分钟
铜-64（Cu-64）	约 12.7 小时
锆-89（Zr-89）	约 78.4 小时
碘-124（I-124）	约 4.2 天
铈-134（Ce-134）	约 3.2 天
氟-18（F-18）	约 110 分钟

[0428] 在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含一种或多种独立的放射性核素。在一

些实施方案中，缀合物包含两种放射性核素。在一些实施方案中，一种或多种放射性核素中的每一种均结合到缀合物的金属螯合剂。在一些实施方案中，缀合物的两种放射性核素结合到相同的金属螯合剂。在一些实施方案中，缀合物的两种放射性核素结合到两种独立的金属螯合剂。在一些实施方案中，一种或多种放射性核素中的每一种均是发射α粒子的放射性核素。

[0429] 在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含发射α粒子的放射性核素。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是锕-225（^{225}Ac）、砹-211（^{211}At）、镭-223（^{223}Ra）、镭-224（^{224}Ra）、铋-213（^{213}Bi）、铽-149（^{149}Tb）或钍-227（^{227}Th）。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{225}Ac。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{213}Bi。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{212}Bi。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{212}Pb。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{224}Ra。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{223}Ra。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{227}Th。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{211}At。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是^{149}Tb。在一些实施方案中，放射性核素是锆-89（^{89}Zr）。在一些实施方案中，放射性核素是锆-89（^{89}Zr）。在一些实施方案中，本文所述的缀合物包含选自^{67}Cu、^{64}Cu、^{89}Zr、^{90}Y、^{109}Pd、^{111}Ag、^{149}Pm、^{153}Sm、^{166}Ho、^{99m}Tc、^{67}Ga、^{68}Ga、^{111}In、^{90}Y、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{197}Au、^{198}Au、^{199}Au、^{105}Rh、^{165}Ho、^{161}Tb、^{149}Pm、^{44}Sc、^{47}Sc、^{70}As、^{71}As、^{72}As、^{73}As、^{74}As、^{76}As、^{77}As、^{212}Pb、^{212}Bi、^{213}Bi、^{225}Ac、^{117m}Sn、^{67}Ga、^{201}Tl、^{123}I、^{131}I、^{160}Gd、^{148}Nd、^{89}Sr和^{211}At的放射性核素。在一些实施方案中，放射性核素是^{225}Ac。在一些实施方案中，放射性核素是^{225}Ac的衰变子体，诸如^{221}Fr、^{217}At、^{213}Bi、^{213}Po、^{209}Tl、^{209}Pb或^{209}Bi。在一些实施方案中，缀合物包含两种^{225}Ac放射性核素。在一些实施方案中，放射性核素是^{177}Lu。在一些实施方案中，缀合物包含两种^{177}Lu放射性核素。

[0430] 在一些实施方案中，缀合物包含结合到金属螯合剂的发射α粒子的放射性核素。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是锕-225、砹-211、钍-227或镭-223。在一些实施方案中，发射α粒子的放射性核素是锕-225。

[0431] 在一些实施方案中，缀合物包含结合到金属螯合剂的发射β粒子的放射性核素。在一些实施方案中，发射β粒子的放射性核素是锆-89、钇-90、碘-131、钐-153、镥-177或铅-212。

[0432] 在一些实施方案中，缀合物包含发射γ粒子的放射性核素。在一些实施方案中，发射γ粒子的放射性核素是铟-111。

[0433] 在一些实施方案中，本文所述的缀合物不含任何放射性核素，即冷缀合物。例如，在一些情况下，出于测试和实验目的，可以用替代物来替代放射性核素（例如，用镧替代^{225}Ac）。

[0434] 包含非放射性药物的缀合物

[0435] 在一个方面，本文描述了包含肽、非放射性药物和任选的接头的缀合物。在一些实施方案中，缀合物进一步包含金属螯合剂和任选地结合到金属螯合剂的放射性核素。肽可以是环状或非环状的，并且可以是单环、双环或多环的。在一个方面，本文描述了包含环肽和非放射性药物的缀合物。在一些实施方案中，肽（诸如环肽）被配置为与靶标结合。本文所述的缀合物可以进一步包含接头。

[0436] 非放射性药物可以是毒素。在一些实施方案中，毒素选自假单胞菌（pseudomonas）

外毒素(PE)、deBouganin、Bouganin、白喉毒素(DT)和蓖麻毒素。非放射性药物可以是化疗剂。

[0437] 非放射性药物可以是细胞毒性药物。示例性细胞毒性药物包括普立肽(aplidin)、阿扎利滨(azaribine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿扎胞苷(azacytidine)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、苔藓抑素-1(bryostatin-1)、白消安(busulfan)、刺孢霉素(calicheamycin)、喜树碱(camptothecin)、10-羟基喜树碱(10-hydroxycamptothecin)、卡莫司汀(carmustine)、西乐葆(celebrex)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、伊立替康(irinotecan)(CPT-11)、SN-38、卡铂(carboplatin)、克拉屈滨(carboplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、多西他赛(docetaxel)、更生霉素(dactinomycin)、道诺霉素葡糖苷酸(daunomycin glucuronide)、柔红霉素(daunorubicin)、地塞米松(dexamethasone)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、阿霉素(doxorubicin)、2-吡咯啉阿霉素(2-pyrrolinodoxorubicin)(2P-DOX)、氰基吗啉代阿霉素(cyano-morpholino doxorubicin)、阿霉素葡糖苷酸(doxorubicin glucuronide)、泛艾霉素葡糖苷酸(epirubicin glucuronide)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依托泊苷葡糖苷酸(etoposide glucuronide)、依托泊苷磷酸酯(etoposide phosphate)、氟尿苷(floxuridine)(FUdR)、3′,5′-O-二油酰基-FudR(FUdR-dO)、氟达拉滨(fludarabine)、氟他胺(flutamide)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、吉西他滨(gemcitabine)、己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、羟基脲(hydroxyurea)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、亚叶酸(leucovorin)、环己亚硝脲(lomustine)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、醋酸甲羟孕酮(medroprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神霉素(mithramycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、丁酸苯酯(phenyl butyrate)、泼尼松(prednisone)、甲基苄肼(procarbazine)、紫杉醇(paclitaxel)、喷司他丁(pentostatin)、PSI-341、司莫司汀(semustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、他莫昔芬(tamoxifen)、紫杉烷(taxanes)、紫杉醇(taxol)、丙酸睾丸酮(testosterone propionate)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、替尼泊苷(teniposide)、拓扑替康(topotecan)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、万珂(velcade)、长春花碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春新碱(vincristine)、蓖麻毒蛋白(ricin)、相思豆毒蛋白(abrin)、核糖核酸酶(ribonuclease)、豹蛙酶(onconase)、rapLR1、DNA酶I、葡萄球菌肠毒素-A、美洲商陆抗病毒蛋白、多花白树毒蛋白(gelonin)、白喉毒素、假单胞菌外毒素、假单胞菌内毒素、或这些的组合。

[0438] 在一些实施方案中,非放射性药物选自多卡霉素(duocarmycin)及其类似物、海兔毒素(dolastatins)、考布他汀(combretastatin)、刺孢霉素(calicheamicin)、N-乙酰基-□-刺孢霉素(CMC)、刺孢霉素衍生物、美登素(maytansine)及其类似物、DM-I、澳瑞他汀(auristatin)E、澳瑞他汀EB(AEB)、澳瑞他汀EFP(AEFP)、单甲基澳瑞他汀E(MMAE)、单甲基澳瑞他汀F(MMAF)、微管溶素(tubulysin)、双萨拉唑(disorazole)、埃坡霉素

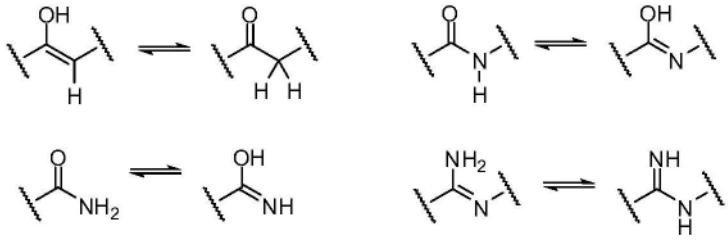
(epothilones)、紫杉醇(Paclitaxel)、欧洲紫杉醇(docetaxel)、拓扑替康(Topotecan)、棘霉素(echinomycin)、雌莫司汀(estramustine)、西马多汀(cemadotine)、艾榴塞洛素(eleutherobin)、甲氨蝶呤(methopterin)、放线菌素(actinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、柔红霉素缀合物、丝裂霉素(mitomycin)C、丝裂霉素(mitomycin)A、长春新碱(vincristine)、视黄酸(retinoic acid)、喜树碱(camptothecin)、喜树碱衍生物、SN38、美登素(maytansine)、美登素类衍生物、DM1、DM4、TK1、鹅膏蕈碱(amanitin)、吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)、吡咯并苯并二氮杂卓二聚体、甲氨蝶呤(methotrexate)、ilomedine、阿司匹林(aspirin)、IMID、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)。

[0439] 异构体/立体异构体

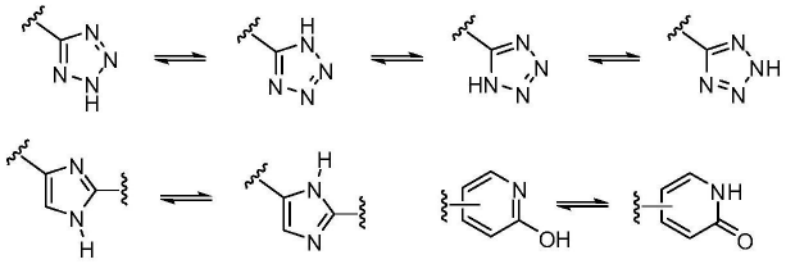
[0440] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、反式(E)和顺式(Z)异构体及其对应的混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括非对映异构、对映异构和差向异构形式及其对应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外实施方案中,由单一制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成一对非对映异构体化合物,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体来将本文所述的化合物制备为其各自的立体异构体。在一些实施方案中,优选可离解的复合物。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理特性(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并通过利用这些不同而被分开。在一些实施方案中,通过手性色谱法,或优选地,通过基于溶解性差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。在一些实施方案中,然后回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

[0441] 互变异构体

[0442] “互变异构体”是指一种分子,其中质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子是可能的。在某些实施方案中,本文提出的化合物作为互变异构体存在。在可能发生互变异构的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于几个因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0443]



[0444] 在一些情况下，本文公开的化合物以互变异构形式存在。为了清楚起见，所述化合物的结构以一种互变异构形式示出。可替代的互变异构形式明确地包括在本公开中。

[0445] 标记的化合物

[0446] 在一些实施方案中，本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此，在一些实施方案中，本文公开的化合物包括同位素标记的化合物，其与本文列举的那些化合物相同，只是一个或多个原子被所具有的原子质量或质量数不同于自然界中最常见的原子质量或质量数的一个原子替代。可以掺入本文所述的化合物或其溶液化物或立体异构体中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。含有前述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体均在本公开的范围内。某些同位素标记的化合物，例如并入放射性同位素(诸如^{3}H和^{14}C)的那些，可用于药物和/或底物组织分布测定。氚化的(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而引人注目。此外，用重同位素诸如氘(即，^{2}H)进行的取代产生由较大代谢稳定性带来的某些治疗优点，例如体内半衰期增加或剂量要求减少。在一些实施方案中，通过任何合适的方法来制备同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0447] 在一些实施方案中，本文所述的化合物通过其他手段标记，包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0448] 药学上可接受的盐

[0449] 在一些实施方案中，本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。如本文所用，“药学上可接受的盐”是指可用于对象的治疗目的的化合物的任何盐。

[0450] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有酸性或碱性基团，并且因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一种反应，以形成药学上可接受的盐。在一些实施方

案中，这些盐是在本文公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备的，或者是通过将纯化的呈其游离形式的化合物与合适的酸或碱单独反应，并分离由此形成的盐来制备的。

[0451] 药学上可接受的盐的实例包括通过使本文所述化合物与无机酸、有机酸或无机碱反应制备的那些盐，此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-双羧酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐(glucoheptanoate)、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-双羧酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、苯甲酸甲酯、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐(undeconate)和二甲苯磺酸盐。

[0452] 此外，本文所述的化合物可以制备为药学上可接受的盐，其通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应而形成，包括但不限于无机酸，诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等；和有机酸，诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。

[0453] 在一些实施方案中，本文所述的包含游离酸基团的那些化合物与合适的碱反应，诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或硫酸盐，与氨反应，或者与药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性的盐包括碱金属或碱土金属盐，如锂、钠、钾、钙和镁，以及铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}烷基)_4$等。

[0454] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解，本文所述的化合物还包括它们所含的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中，通过这种季铵化获得水溶性或油溶性或可分散性产品。

[0455] 溶剂化物

[0456] 在一些实施方案中，本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本公开提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本公开进一步提供了通过施用作为药物组合物的此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0457] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂，并且在一些实施方案中，在用药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)结晶的过程中形成。当溶剂为水时，形成水合物，或者当溶剂为醇时，形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可以方便地在本文所述的工艺过程中制备或形成。另外，本文所述的化合物可以呈非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常，

出于本文提供的化合物和方法的目的，溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。因此，本公开的一个方面涉及本公开的化合物和/或其药学上可接受的盐的水合物和溶剂化物，如本文所述，其可以通过本领域已知的方法分离和表征，诸如热重分析(TGA)、TGA-质谱、TGA-红外光谱、粉末X射线衍射(PXRD)、Karl Fisher滴定法、高分辨率X射线衍射等。

[0458] 化合物的制备

[0459] 根据本领域技术人员已知的有机合成技术，从可商购获得的化学品和/或化学文献中描述的化合物开始，制备了本文所述反应中使用的化合物。“可商购获得的化学品”从标准商业来源获得，包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH,Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chem Service Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)，以及Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0460] 详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参考的合适参考书和论文包括例如，“Synthetic Organic Chemistry”,John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人，“Organic Functional Group Preparations,”第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”,第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”,第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure”,第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参考的另外的合适参考书和论文包括例如，Fuhrhop,J.和Penzlin G.“Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials”,第二、修订和扩大版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V.“Organic Chemistry,An Intermediate Text”(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C.“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J.“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure”第4版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)“Modern Carbonyl Chemistry”(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S.“Patai’s1992Guide to the Chemistry of Functional Groups”(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G.“Organic Chemistry”第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,

J.C.,“Intermediate Organic Chemistry”第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;“Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann’s Encyclopedia”(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,8卷;“Organic Reactions”(1942-2000)John Wiley&Sons,超过55卷,以及“Chemistry of Functional Groups”John Wiley&Sons,73卷。

[0461] 特定的和类似的反应物任选地通过由美国化学学会的化学文摘服务处编制的已知化学品的索引来鉴定,其可在大多数公共和大学图书馆以及网上获得。已知的但在目录中不可商购获得的化学品任选地由定制化学品合成公司制备,其中许多标准化学品供应公司(例如,上面列出的那些)提供定制合成服务。本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl&C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”,Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0462] 在一个方面,本文描述了制备缀合物的方法,该缀合物包含环肽、金属螯合剂、任选的接头和任选的放射性核素诸如^{177}Lu或225Ac。在一些实施方案中,缀合物通过以下步骤中的一个或多个制备:(a)通过固相肽合成来合成肽序列;(b)通过形成分子内非肽键使肽环化;(c)将金属螯合剂偶联到肽;(d)任选地用放射性核素标记缀合物。在一些实施方案中,步骤(a)、(b)、(c)和(d)以顺序进行。在一些实施方案中,合成肽包括合成呈受保护形式的肽序列并进行去保护反应。在一些实施方案中,使肽环化包括在肽的N末端与C末端之间形成非肽键。在一些实施方案中,使肽环化包括在肽的N末端与半胱氨酸或高半胱氨酸之间形成非肽键。在一些实施方案中,使肽环化包括形成选自-C(=O)-CH_2-S-、-S-、-CH=CH-、-NH-、-马来酰亚胺-S-、-C(=O)-CH_2-NH-和-C(=O)-CH_2-O-的闭环基团。在一些实施方案中,使肽环化包括形成表2A的闭环基团。在一些实施方案中,使肽环化包括使表2B中描述的一对官能团或氨基酸反应。在一些实施方案中,固相肽合成可以用本领域已知的其他合适的肽合成方法替代。

[0463] III.药物组合物

[0464] 本文所述的放射性药物缀合物,包括例如其药学上可接受的盐或溶剂化物,本身可以作为纯化学品或作为药学上可接受的配制品的组分施用。在一些实施方案中,本文所述的缀合物与药学上合适的或可接受的载剂组合,所述载剂是基于所选择的施用途径和标准药学实践而选择的,例如描述于Remington:TheScienceandPracticeofPharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中。本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的缀合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、酰胺、酯、溶剂化物或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载剂。如果载剂与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即,对象或患者)无害,则载剂(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0465] 在一个方面,本公开提供了药物组合物,其包含本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂或载剂。在某些实施方案中,如所述的缀合物是基本上纯的,因为它含有少于约10%、少于约5%或少于约1%或少于约0.1%的其他有机小分子,诸如在例如合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0466] 药物组合物可以包括药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。示例性药学上可接受的载剂包括与药物施用相容的溶剂(水性或非水性)、溶液、乳液、分散介质、包衣、等渗和

吸收促进或延迟剂。此类配制品可以包含在液体;乳液、悬浮液、糖浆或酏剂,或固体形式;片剂(包衣的或未包衣的)、胶囊(硬的或软的)、粉末、颗粒、晶体或微珠中。补充组分(例如,防腐剂、抗细菌剂、抗病毒剂和抗真菌剂)也可以掺入组合物中。可以将药物组合物配制成与特定的局部或全身施用途径相容。因此,药物组合物包含适用于通过特定途径施用的载剂、稀释剂或赋形剂。

[0467] 本公开的化合物和药物组合物可以通过任何合适的方式施用,包括口服、局部(包括含服和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外以及鼻内施用,并且如果期望进行局部治疗,还包括病变内施用。如本文所用的术语肠胃外包括例如,皮下、静脉内、肌肉内、胸骨内、腹膜内和输注技术。术语肠胃外还包括注射入眼或眼睛内、玻璃体内、口腔内、透皮、鼻内、脑内(包括颅内和硬膜内)、关节内(包括踝、膝、髋、肩、肘、腕等)和以栓剂形式。在某些实施方案中,化合物和/或配制品口服施用。在某些实施方案中,化合物和/或配制品通过全身施用来施用。在某些实施方案中,化合物和/或配制品肠胃外施用。在某些实施方案中,化合物和/或配制品在靶位点处局部施用。

[0468] 在一些实施方案中,本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药物组合物作为液体溶液经由肠胃外注射来施用,液体溶液可以包含其他化学组分,诸如载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、混悬剂、增稠剂、防腐剂或赋形剂。肠胃外注射可以被配制用于弹丸式注射或连续输注。药物组合物可以呈作为在油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液的适于肠胃外注射的形式,并且可以含有配制剂,诸如混悬剂、稳定剂或分散剂。用于肠胃外施用的药物配制品包括呈水溶性形式的活性化合物的水性溶液。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可以包括:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂,诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸、龙胆酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;表面活性剂,诸如聚山梨醇酯80;以及用于调节张力的药剂,诸如氯化钠或右旋糖。pH可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)来调节。在一些实施方案中,药物组合物包含还原剂。还原剂的存在可以帮助最小化潜在的辐解。在一些实施方案中,还原剂是抗坏血酸、龙胆酸、硫代硫酸钠、柠檬酸、酒石酸、或其组合。

[0469] 可以根据标准技术来制备包含本文所述缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物,并进一步包含药学上可接受的载剂。在一些实施方案中,生理盐水可以用作药学上可接受的载剂。其他合适的载剂包括例如,水、缓冲水、0.9%等渗盐水、0.4%盐水、0.3%甘氨酸等,包括用于增强稳定性的糖蛋白,诸如白蛋白、脂蛋白、球蛋白等。这些组合物可以通过常规灭菌技术灭菌。所得水性溶液可以包装使用或在无菌条件下过滤并冻干。在一些实施方案中,冻干制剂在施用前与无菌水性溶液组合。组合物可以含有适于接近生理条件的药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂等,例如乙酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。药物组合物可以根据它们的物理特征来选择,包括但不限于流体体积、黏度和根据所选择的特定施用方式的其他参数。施用的缀合物的量可以取决于所使用的特定靶向部分、所治疗的疾病状态、所递送的治疗剂以及临床医生的判断。

[0470] 药物配制品中的本文所述缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的浓度可以变化。在一些实施方案中,药物组合物中存在的缀合物为约0.05重量%至约1重量%、约1重

量％至约2重量％、约2重量％至约5重量％、约5重量％至约10重量％、约10重量％至约30重量％、约30重量％至约50重量％、约50重量％至约75重量％，或约75重量％至约99重量％。

[0471] 药物组合物以适于待治疗的疾病的方式施用。适当的剂量以及合适的施用持续时间和频率将由诸如以下因素确定：对象的状况、对象疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式和施用方法。在一些实施方案中，适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如，改善的临床结果)或减轻症状严重程度的量提供组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。最佳剂量取决于对象的体质、体重或血容量。

[0472] 所施用的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和/或药物组合物的量可以足以递送特定对象的治疗有效剂量。在一些实施方案中，缀合物剂量可以在约0.1pg和约50mg/千克体重、1μg和约50mg/千克体重之间，或约0.1和约10mg/kg体重之间。治疗有效剂量还可以由医生自行决定。仅作为实例，本文所述用于治疗如本文所述疾病的方法的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量是每剂量约0.001mg/kg至约1mg/kg对象体重。在一些实施方案中，对于所述方法，本文所述缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量是每剂量约0.001mg至约1000mg用于被治疗的对象。在一些实施方案中，本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.01mg至约500mg、约0.01mg至约100mg，或约0.01mg至约50mg的剂量施用至对象。在一些实施方案中，本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.01皮摩尔至约1摩尔、约0.1皮摩尔至约0.1摩尔、约1纳摩尔至约0.1摩尔，或约0.01微摩尔至约0.1毫摩尔的剂量施用至对象。在一些实施方案中，本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.01Gbq至约1000Gbq、约0.5Gbq至约100Gbq，或约1Gbq至约50Gbq的剂量施用至对象。在一些实施方案中，每天一次、每周1至3次、每月1至4次，或每年1至12次施用剂量。

[0473] 为了施用方便和剂量均匀，可以将药物配制品包装成单位剂型。单位剂型可以指适合作为待治疗的对象的单位剂量的物理上离散的单位；每个单位含有经计算与药物载剂或赋形剂联合可产生所期望治疗作用的预定量的活性化合物。

[0474] IV.治疗方法

[0475] 在一个方面，本公开提供了在有需要的对象中治疗疾病或病况的方法。在一些实施方案中，方法包括向有需要的对象施用本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或包含其的药物组合物。在一些实施方案中，本文提供了一种向有需要的对象提供治疗和/或预防益处的方法，所述方法包括施用本文所述的化合物或药物组合物。

[0476] 在一些实施方案中，方法包括向对象施用治疗有效量的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以药物组合物的形式施用。在一些实施方案中，对象患有癌症。在一些实施方案中，癌症是实体瘤或血液学癌症。

[0477] 在一些实施方案中，本文提供了用于杀死细胞的方法，所述方法包括使细胞与缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。在一些实施方案中，细胞表达本文所述的受体，例如PSMA。在一些实施方案中，缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与细胞上的结构结合。在一些实施方案中，缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物通过自然放射性衰变释放大量α粒子。在一些实施方案中，缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物通过自然放射性衰变释放大量β粒子、γ射线和/或Auger电子。本文所述的缀合物可以通过辐射杀死

细胞。在一些实施方案中，缀合物通过辐射直接杀死细胞。在一些实施方案中，辐射在细胞中产生氧化碱基、无碱基位点、单链断裂、双链断裂、DNA交联、染色体重排、或其组合。在一些实施方案中，缀合物通过诱导双链DNA断裂杀死细胞。在一些实施方案中，释放的α粒子足以杀死细胞。在一些实施方案中，释放的α粒子足以停止细胞生长。在一些实施方案中，缀合物经由产生活性氧(ROS)诸如游离羟基自由基来间接杀死细胞。在一些实施方案中，缀合物通过从一种或多种不同细胞中释放肿瘤抗原来间接杀死细胞，这可以具有疫苗效应。在一些实施方案中，缀合物通过远端效应杀死细胞。在一些实施方案中，细胞是癌细胞。在一些实施方案中，该方法包括用发射α粒子的放射性核素杀死细胞。

[0478] 在接触细胞后，缀合物可以被细胞内化。内化可以由细胞受体、细胞膜内吞作用等介导。在一些实施方案中，内化到癌细胞中的快速速率伴随着缓慢的外化速率可以提供治疗益处。

[0479] 在一个方面，所公开的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物被配置为通过消融肿瘤细胞来治疗癌症。在一些实施方案中，缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物不调节肿瘤细胞和/或周围基质的生物学。在一些实施方案中，缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物不调节免疫细胞。在一些实施方案中，肿瘤细胞的消融可以导致下游免疫级联。

[0480] 待通过本公开的方法治疗的癌症的非限制性实例可以包括黑色素瘤(例如，转移性恶性黑色素瘤)、肾癌(例如，透明细胞癌)、前列腺癌(例如，激素难治性前列腺腺癌)、胰腺腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如，非小细胞肺癌)、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤，以及其他恶性肿瘤。在一些实施方案中，待用本公开的药物组合物治疗的对象或对象群体患有实体瘤。在一些实施方案中，实体瘤是黑色素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或梅克尔细胞癌。在一些实施方案中，待用本公开的药物组合物治疗的对象或对象群体患有血液学癌症。在一些实施方案中，对象患有血液学癌症，诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓细胞性白血病(“AML”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中，待治疗的对象或对象群体患有选自卵巢癌、肺癌和黑色素瘤的癌症。

[0481] 在一些实施方案中，本文提供了用于治疗疾病或病况的方法和组合物。示例性疾病或病况包括难治性或复发性恶性肿瘤，其生长可以使用本公开的治疗方法来抑制。在一些实施方案中，疾病或病状是癌症。在一些实施方案中，癌症是乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、胃腺癌、黑色素瘤或晚期癌症。在一些实施方案中，待通过本公开的治疗方法治疗的癌症选自癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤(sarcomata)、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、肛门生殖器区鳞状细胞癌、黑色素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液学癌症、白血病、淋巴瘤、神经瘤、及其组合。在一些实施方案中，待通过本公开的方法治疗的癌症包括例如，癌、鳞状细胞癌(例如，宫颈管、眼睑、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉和食道)和腺癌(例如，前列腺、小肠、子宫内膜、宫颈管、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺和卵巢)。在一些实施方案中，

待通过本公开的方法治疗的癌症进一步包括肉瘤(例如,肌源性肉瘤)、白血病、神经瘤、黑色素瘤和淋巴瘤。在一些实施方案中,待通过本公开的方法治疗的癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,待通过本公开的治疗方法治疗的癌症是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,待通过本公开的治疗方法治疗的癌症是胰腺癌。

[0482] 除了上述治疗方法之外,本文所述的化合物和组合物可以用于成像,和/或作为疾病治疗的一部分。用于成像应用,例如单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)的缀合物可以包含适合用作成像同位素(诸如表5B中的同位素)的放射性核素。因此,缀合物可以作为伴随诊断来施用。

[0483] 组合疗法

[0484] 在一些实施方案中,本文所述的缀合物可以单独施用或者与一种或多种另外的治疗剂组合施用。例如,组合疗法可以包括包含本文所述的缀合物的组合物,该缀合物与一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种抗癌剂,例如细胞毒性剂或细胞抑制剂、免疫检查点抑制剂、激素治疗、疫苗和/或免疫疗法)共同配制和/或共同施用。在一些实施方案中,与其他治疗性处理方式,包括手术、冷冻手术和/或化疗组合,施用缀合物。此类组合疗法可以有利地利用较低剂量的施用治疗剂,由此避免与各种单一疗法相关的可能的毒性或并发症。

[0485] 当组合施用时,可以在对象患有病症的过程中向对象递送两种(或更多种)不同的治疗,例如,在对象被诊断患有病症之后且在病症被治愈或消除之前递送两种或更多种治疗。在一些实施方案中,一种治疗的递送在第二种治疗的递送开始时仍在发生,因此存在重叠。这在本文中有时被称为“同时递送”或“并行递送”。在一些实施方案中,一种治疗的递送在另一种治疗的递送开始之前结束。在每一种情况的一些实施方案中,由于是组合施用,治疗更有效。例如,第二种治疗更有效,例如,与在没有第一种治疗的情况下施用第二种治疗将看到的或者在第一种治疗中看到的类似情况相比,用较少的第二种治疗就能看到相同的效果,或者第二种治疗在更大程度上减轻了症状。在一些实施方案中,递送使得症状或与病症有关的其他参数的减少大于在没有另一种治疗的情况下递送一种治疗将观察到的减少。这两种治疗的效果可以是部分相加的、完全相加的或大于相加的。递送可以是这样的:当递送第二种治疗时,递送的第一种治疗的效果仍是可检测的。

[0486] 在一些实施方案中,本文所述的缀合物与化疗剂(例如,破坏DNA的化疗剂)组合使用。破坏DNA的化疗剂的非限制性实例包括拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂;烷化剂;DNA嵌入剂;DNA嵌入剂和自由基发生剂,诸如博来霉素;以及核苷模拟物。在一些实施方案中,本文所述的缀合物与辐射敏化剂组合使用,这使得肿瘤细胞对辐射疗法更敏感。在一些实施方案中,本文所述的缀合物与DNA损伤修复抑制剂(或DNA损伤响应(DDR)抑制剂)组合使用。

[0487] 在一些实施方案中,对象为4至100岁龄。在一些实施方案中,对象为5至10、5至15、5至18、5至25、5至35、5至45、5至55、5至65、5至75、10至15、10至18、10至25、10至35、10至45、10至55、10至65、10至75、15至18、15至25、15至35、15至45、15至55、15至65、15至75、18至25、18至35、18至45、18至55、18至65、18至75、25至35、25至45、25至55、25至65、25至75、35至45、35至55、35至65、35至75、45至55、45至65、45至75、55至65、55至75或65至75岁龄。在一些实施方案中,对象为至少5、10、15、18、25、35、45、55或65岁龄。在一些实施方案中,对象为至多10、15、18、25、35、45、55、65或75岁龄。

[0488] 尽管已详细描述了本公开内容及其优点,但应理解,在不脱离如所附权利要求中定义的本公开的精神和范围的情况下,可以在本文中进行各种改变、替代和变更。

[0489] 本公开内容在以下实施例中进一步说明,这些实施例仅用于说明目的,并不旨在以任何方式限制本公开内容。

[0490] 实施例

[0491] A:化合物的合成

[0492] 实施例A1.肽和缀合物合成

[0493] 通过标准Fmoc-固相合成,用酰胺化的C末端来制备大环肽的线性前体。它的N末端是氯乙酰化的。通过与三氟乙酸(TFA)裂解混合物(TFA/2,2'-(亚乙二氧基)二乙硫醇/三异丙基硅烷/H_2O(92.5:2.5:2.5:2.5))一起孵育,从树脂上裂解肽,然后过滤,在真空下浓缩并用冰冷的乙醚沉淀。将粗肽用乙醚洗涤、干燥并重悬于DMSO中。使用三乙胺将pH升至>8,以进行环化。通过HPLC纯化环化的肽。

[0494] 将肽与金属螯合剂DOTA偶联,并且然后使放射性核素或替代物与DOTA螯合,从而产生缀合物。

[0495] 实施例A2.分析条件

[0496] 在配备有二元泵G7112A、微真空脱气器、标准自动进样器ALS G7129A、恒温柱室TCC G7116A、可变波长检测器VWD G7114A的Agilent 1260系列上进行高效液相色谱(HPLC)分析,并且通过来自Agilent Technologies的OpenLab CDS2.2网络工作站软件分析数据。HPLC溶剂由含有0.1%三氟乙酸的H_2O(流动相A)和含有0.075%三氟乙酸的乙腈(流动相B)组成。条件:使用Phenomenex Gemini-NX C-18(5μm,110 Å,4.6×250mm)柱,流速为1.0mL/min。

[0497] 在Agilent 1260Infinity II HPLC和MSD(G6135B)系统上进行LCMS分析,使用以下条件:Luna C18(2)-HST柱(反相,50mm x 3mm,2.5μm);柱温为40℃;流动相A:掺有0.05%TFA的水,流动相B:掺有0.0375%TFA的乙腈;从95:5至5:95流动相A:B的线性梯度-梯度在95:5(流动相A:B)下保持1min,随后在8min内线性梯度至5:95(A:B),然后在5:95(A:B)下保持3min;流速:0.6mL/min;UV光电二极管阵列检测。

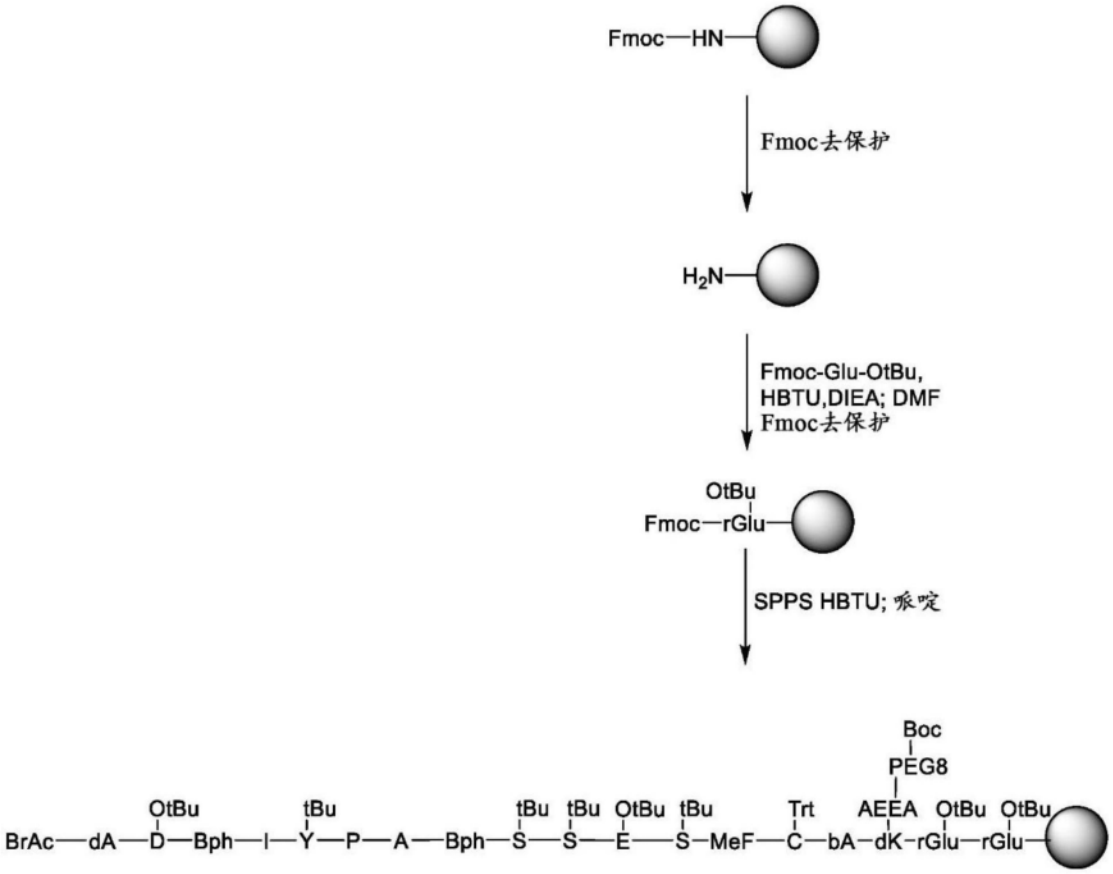
[0498] 实施例A3:C-40和Lu-C-40的合成

[0499] 缀合物C-40含有表3的单环肽P-40。

[0500] 在氮气下,在标准手动反应容器中进行固相肽合成(SPPS)。Rink酰胺-MBHA树脂购自Sunresin New Materials Co.(中国)。Fmoc保护的氨基酸购自GL Biochem(中国)。HBTU和HATU购自Highfine Biotech Co.(中国)。哌啶购自Damao Chemical Reagent Factory(中国)。在30℃下,使用反相C18柱(Gemini,5μm,110 Å+luna,10μm,100 Å),在Gilson GX-281制备型HPLC系统上纯化肽及其衍生物。HPLC溶剂由含有0.075%三氟乙酸的H_2O(流动相A)和乙腈(流动相B)组成。

[0501] 实施例A3-1:肽基-树脂1的合成

[0502]

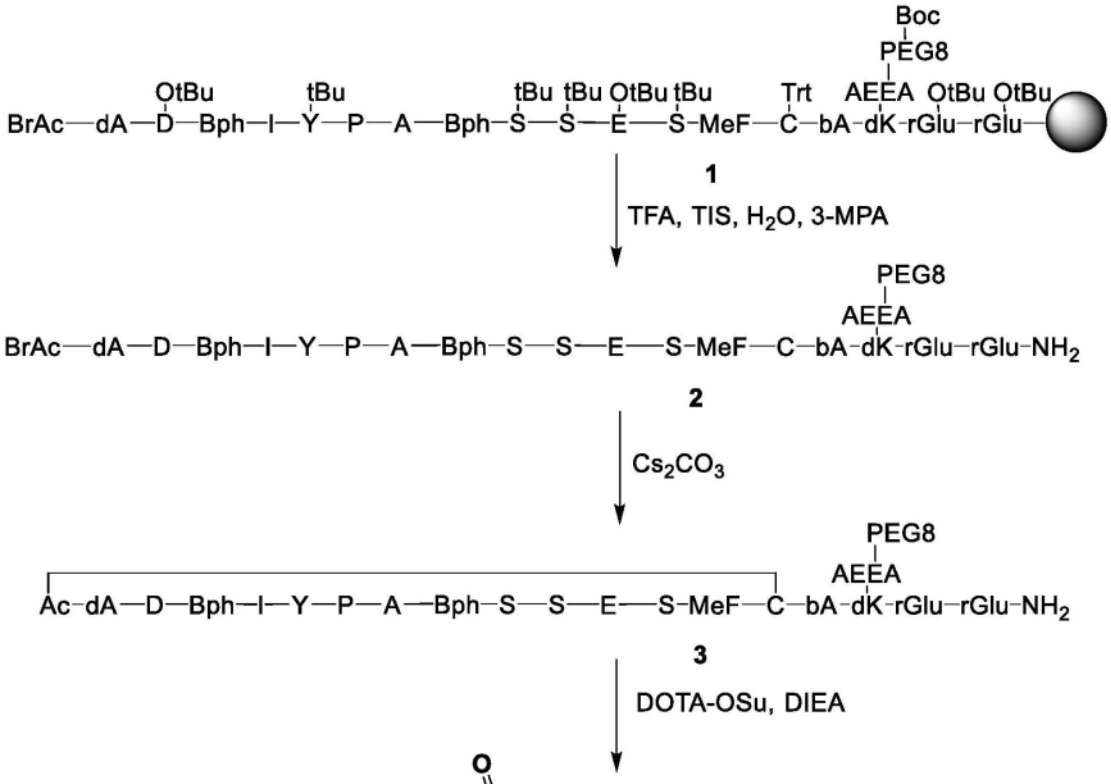


1

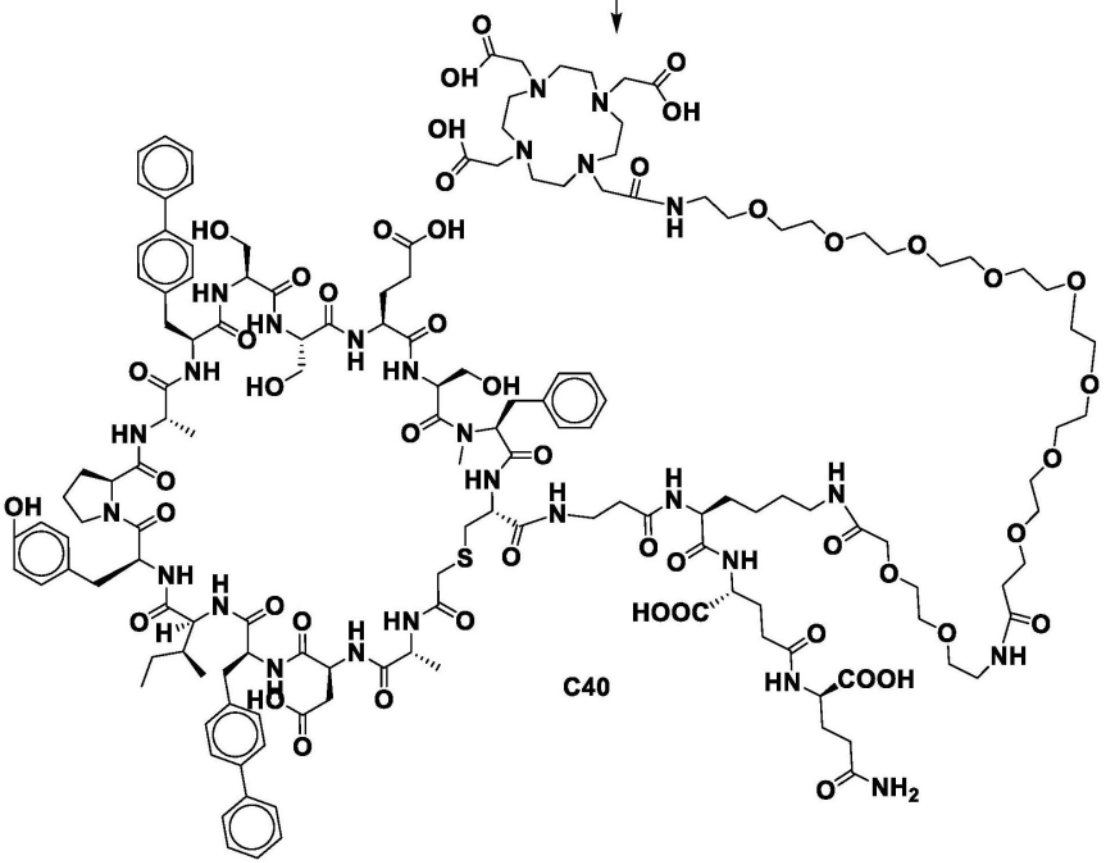
[0503] 对于溶胀的Rink酰胺-MBHA树脂(0.30mmol,0.32mmol/g,1.00当量),经由用DMF中的20％哌啶搅拌20min,随后过滤和洗涤,除去Fmoc。然后向树脂中添加于干燥DMF中的Fmoc-Glu-OtBu(0.39g,0.9mmol)、HBTU(0.32g,0.85mmol)和DIEA(0.23g,1.8mmol)。将混合物在氮气下搅拌30min。在通过过滤除去反应溶液后,用DMF(10mL)将树脂洗涤三次。经由用DMF中的20％哌啶搅拌30分钟,随后过滤和洗涤,从而除去Fmoc保护基团。

[0504] 使用于干燥DMF中的Fmoc保护的氨基酸(3.00当量)、HBTU(2.85当量)和DIEA(6.00当量)偶联随后的氨基酸,振荡30min。在偶联前不进行任何氨基酸的预活化。在氨基酸偶联之间,经由用DMF中的20％哌啶搅拌30分钟,随后过滤和洗涤,从而除去Fmoc保护基团。使用茚三酮测试定性地监测Fmoc除去步骤和氨基酸偶联的成功。

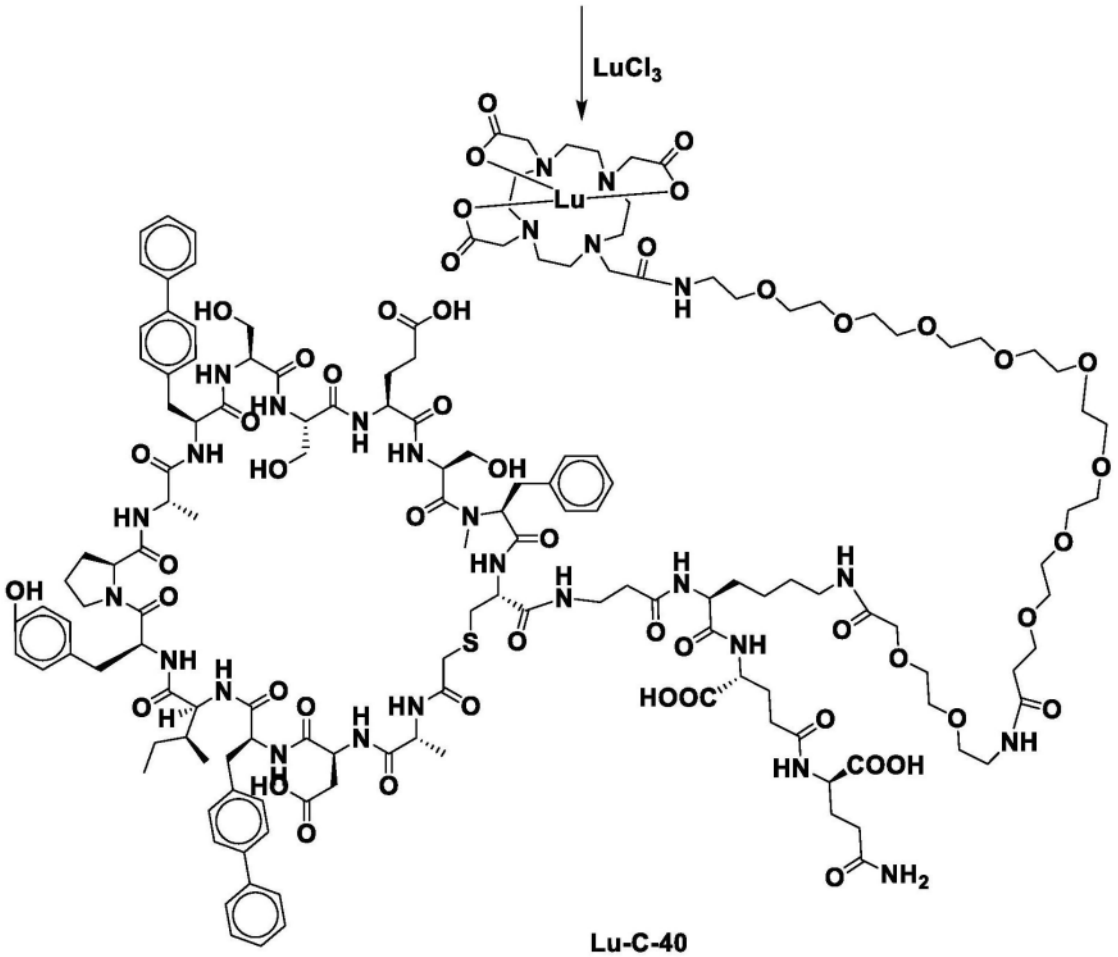
[0505] 实施例A3-2:Lu-C-40的合成


Boc
PEG8
OtBu tBu tBu tBu OtBu tBu Trt AEEA OtBu OtBu
BrAc—dA—D—Bph—I—Y—P—A—Bph—S—S—E—S-MeF—C—bA-dK-rGlu-rGlu
1
TFA, TIS, H2O, 3-MPA
PEG8
AEEA
BrAc—dA—D—Bph—I—Y—P—A—Bph—S—S—E—S-MeF—C—bA-dK-rGlu-rGlu-NH2
2
Cs2CO3
PEG8
AEEA
Ac-dA—D—Bph—I—Y—P—A—Bph—S—S—E—S-MeF—C—bA-dK-rGlu-rGlu-NH2
3
DOTA-OSu, DIEA

[0506]


C40

[0507]



Lu-C-40

[0508] 在用MeOH将树脂洗涤三次并在真空下干燥后，添加三氟乙酸/H_2O/三异丙基硅烷/3-巯基丙酸(90:2.5:2.5:5.0)的混合物。将所得混合物在室温下搅拌2h。添加冷的异丙醚。通过过滤收集沉淀的粗线性肽-2，并在真空下干燥。

[0509] 肽-2的环化：向粗产物2(0.82g)于水(250mL)和MeCN(150mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(3.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。然后使用1.0N HCl将溶液的pH调节至5.0。在冻干后，通过制备型HPLC纯化粗产物，以得到为白色固体的肽-3(120mg)。

[0510] 向肽-3(120mg，1.0当量)于DMF(6mL)中的溶液中添加DOTA-OSu(1.5当量)、DIEA(3.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时，通过制备型HPLC纯化粗产物，以得到为白色固体的C-40(78mg，95.05％纯度)。

[0511] Lu^{3+}络合作用：向C-40(60mg，95.05％纯度，1.0当量)于H_2O(2mL)和MeCN(1mL)中的溶液中添加$LuCl_3$(26.3mg，5.0当量)，并且然后将1M Na_2CO_3水性液调节至pH＝5～6。将所得混合物在40℃下搅拌1h。在过滤后，通过制备型HPLC纯化粗产物，以得到为白色固体的Lu-C-40(35.8mg，96.44％纯度)。

[0512] 实施例A4：环肽环化的程序

[0513] 实施例A4-1：溶液中的α-卤代羰基-半胱氨酸环化

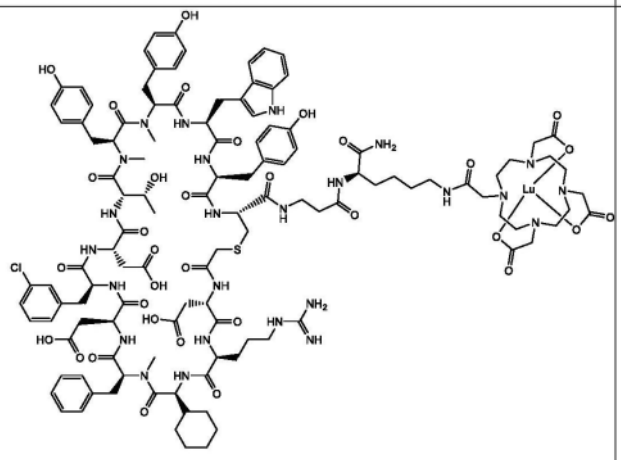
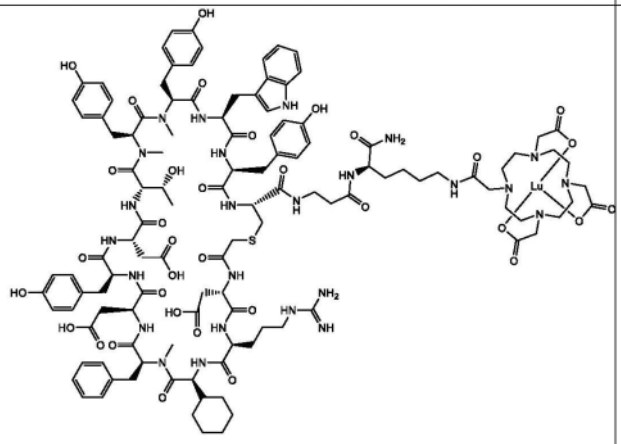
[0514] 在典型的程序中，将通式为Cl-CH_2-C(＝O)-NH-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa12-XaaC-CH_2-SH的线性肽溶解在水/乙腈中。用氨溶液将混合物调节至pH 8，并且通常搅拌16小时。在处理后，获得通式为环[CH_2-C(＝O)-NH-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-CH_2-S]的粗肽。如果这种肽被完全保护，则随后用合适的TFA裂解混合物进行

标准处理。最后，通过HPLC(例如C18柱；ISCO ACCQ；于水中的3％至60％乙腈，使用0.1％TFA作为改性剂)纯化所得粗产物。此程序展示了头至尾环化；然而，侧链环化(主要部分(stape))可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。此程序可以应用于半胱氨酸和赖氨酸的同源类似物。

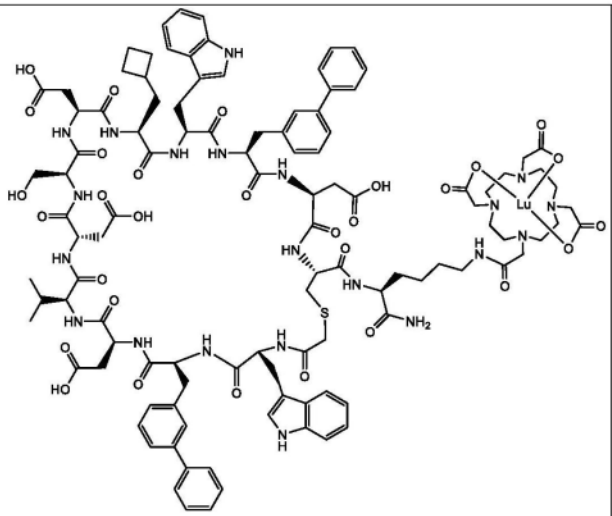
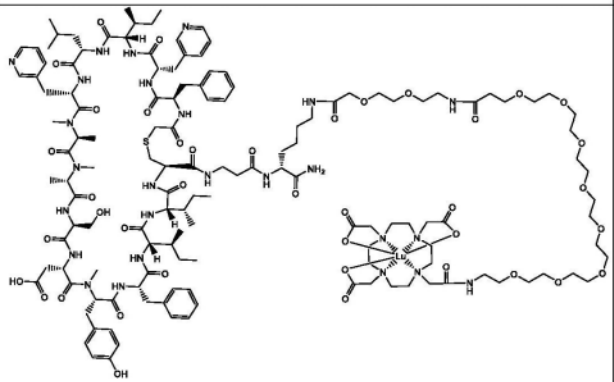
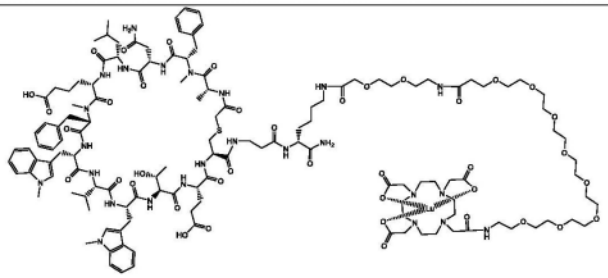
[0515] 根据实施例A1和A3合成包含表3的环肽的缀合物并与Lu复合，并且根据实施例A4-1中描述的方法环化。下表6提供了所选择缀合物的LCMS表征。

[0516] 表6.本文公开的所选择Lu复合缀合物的LCMS数据

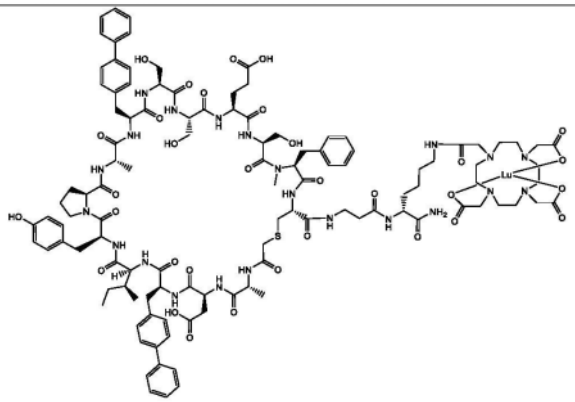
[0517]

组合物编号	化合物结构	C18保留时间(min)	预期的质量[M/2+2H]+	观察到的质量
Lu-C-11		6.12	1354.0	1353.6
Lu-C-12		5.62	1345.0	1344.8

[0518]

Lu-C-21		6.29	1219.9	1219.4
Lu-C-30		5.16	1540.7	1540.8
Lu-C-31		6.45	1491.2	1491.0

[0519]

Lu-C-41		6.12	1274.5	1274.0

[0520] 实施例A4-2:溶液中的α-卤代羰基-高半胱氨酸环化典型的程序实际上与α-卤代

羰基-半胱氨酸的环化相同，然而C末端半胱氨酸被高半胱氨酸取代。

[0521] 实施例A4-3：固相上的大环内酰胺化

[0522] 在典型的程序中，将通式为H-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-(Wang树脂)-OH的线性肽(100mg，0.25mmol/g)用TBTU(或选择的其他偶联剂；1当量摩尔)和DIEA(或选择的其他碱；2当量摩尔)于DMF(1ml)中的溶液在室温下涡旋4h。在环化后，用DMF(3x2min)和DCM(2x2min)洗涤树脂。在经由合适的TFA裂解混合物从Wang树脂上裂解后，通过HPLC(例如C18柱；ISCO ACCQ；水中的3％至60％乙腈，使用0.1％TFA作为改性剂)纯化所得的粗环肽产物。此程序展示了头至尾大环化；然而，侧链内酰胺化(主要部分)可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。此程序可以应用于天冬氨酸和赖氨酸的同源类似物。

[0523] 在一些情况下，此程序更适合具有7个或更多个氨基酸的环肽。在一些情况下，对于具有少于7个氨基酸的环肽，需要仔细选择环化试剂和条件。

[0524] 实施例A4-4：溶液中的大环内酰胺化

[0525] 在典型的程序中，根据具体的序列，将通式为H-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-OH的线性肽溶解在DMF中，浓度范围为0.01mM至20mM。线性肽的侧链被保护基团掩蔽。向溶液中添加DIPEA(或选择的其他碱；2.1当量摩尔)和EDCI(或选择的其他偶联剂；1.0当量摩尔)。将所得混合物在RT下(或在选择的温度下)搅拌，并且在完成后，通过旋转蒸发浓缩DMF。任选地将所得粗物质溶解在DCM(或EtOAc)中，并且用水洗涤DCM(或EtOAc)溶液。浓缩DCM(或EtOAc)层并在高真空下干燥。通过HPLC(例如C18柱；ISCO ACCQ；于水中的3％至60％乙腈，使用0.1％TFA作为改性剂)纯化经处理或未经处理获得的所得粗环肽产物。此程序展示了头至尾大环化；然而，侧链内酰胺化(主要部分)可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。此程序可以应用于天冬氨酸和赖氨酸的同源类似物。

[0526] 在一些情况下，此程序更适合具有7个或更多个氨基酸的环肽。在一些情况下，对于具有少于7个氨基酸的环肽，需要仔细选择环化试剂和条件。

[0527] 实施例A4-5：固相上的硫醚大环内酰胺化在典型的程序中，将通式为Fmoc-[($ClCH_2CH_2$)-XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-CH_2-SH-(树脂)的线性肽(100mg，0.25mmol/g)在DMF/H2O(3:2)中的0.1M NaHCO3中以连续振荡在室温下涡旋72h以完成环化。线性肽的侧链被保护基团掩蔽。在经由合适的TFA裂解混合物从树脂上裂解后，通过HPLC(例如C18柱；ISCO ACCQ；水中的3％至60％乙腈，使用0.1％TFA作为改性剂)纯化所得的粗环肽产物。此程序展示了头至尾环化；然而，侧链环化(主要部分)可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。此程序可以应用于半胱氨酸和Cl-高丙氨酸的同源类似物。

[0528] 实施例A4-6：溶液中的硫醚大环内酰胺化在典型的程序中，将通式为Fmoc-[($ClCH_2CH_2$)-XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-CH_2-SH的线性肽在乙腈和水的1:1混合物(含有1mg/mL的氯肽和10mg/mL的NaHCO3)中以连续振荡在室温下涡旋以完成环化。线性肽的侧链暴露或被保护基团掩蔽。当掩蔽时，可能需要使用另外的有机助溶剂(例如THF、DMF等)。如果需要，则通过用合适的TFA裂解混合物进行标准处理来实现保护基团的除去。通过HPLC(例如C18柱；ISCO ACCQ；于水中的3％至95％乙腈，使用0.1％TFA作为改性剂)纯化所得的粗环肽产物。此程序展示了头至尾环化；然而，侧链环化(主要部分)可以通

过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。此程序可以应用于半胱氨酸和Cl-高丙氨酸的同源类似物。

[0529] 实施例A4-7:溶液中的还原胺化大环化

[0530] 在典型的程序中,将通式为H-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-CH_2-CHO的线性甘氨酸肽在NaOAc/AcOH缓冲液(0.4M,pH=5.5,或其他最佳pH)中溶解至1mM的浓度,并添加NaBH3CN(10当量摩尔)。线性肽的侧链暴露或被保护基团掩蔽。当掩蔽时,可能需要使用有机助溶剂(例如THF、DMF等)。将所得溶液在室温下搅拌至完成。当需要时,通过用合适的TFA裂解混合物进行标准处理来实现保护基团的除去。通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;于水中的3%至95%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)以适当的等份纯化反应,以提供肽大环化合物。此程序可以应用于甲酰甘氨酸的同源类似物。

[0531] 实施例A4-8:溶液中的Strecker大环化

[0532] 在典型的程序中,将通式为H-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-CH_2-CHO的线性甘氨酸肽在水中溶解至1mM的浓度,并添加KCN(1.2当量摩尔)。线性肽的侧链暴露或被保护基团掩蔽。当掩蔽时,可能需要使用有机助溶剂(例如THF、DMF等)。将所得溶液在室温下搅拌至完成。当需要时,通过用合适的TFA裂解混合物进行标准处理来实现保护基团的除去。通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;于水中的3%至60%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)以适当的等份纯化反应,以提供肽大环化合物。此程序可以应用于甲酰甘氨酸的同源类似物。

[0533] 实施例A4-9:树脂上的Grubbs复分解大环化在典型的程序中,经由注射器将在22mL CH2Cl2中的通式为H-[(-CH=CH_2)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[(CH=CH_2)XaaC]-(树脂)的完全保护的线性双烯肽(300mg,0.20mmol/g)添加到Grubbs或Grubbs-Hoveyda催化剂(例如,1,3-双-(2,4,6-三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钌;0.5当量摩尔)6mM于CH2Cl2中的溶液中。将悬浮液加热至40℃并轻轻搅拌至完成。然后过滤珠子,分别用CH2Cl2、DMF和MeOH冲洗,并在高真空下干燥。在经由合适的TFA裂解混合物从树脂上裂解后,通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;水中的3%至60%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)纯化所得的粗环肽产物。此程序展示了头至尾大环化;然而,侧链环化(主要部分)可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。

[0534] 实施例A4-10:溶液中的Grubbs复分解大环化在典型的程序中,经由注射器将在DCM中溶解至0.5mM浓度的通式为H-[(-CH=CH_2)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[(CH=CH_2)XaaC]-OH的完全保护的线性双烯肽添加到Grubbs或Grubbs-Hoveyda催化剂(例如,1,3-双-(2,4,6-三甲苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钌;0.3当量摩尔)于CH2Cl2中的1.8mM溶液中。将溶液在45℃下搅拌20h。将所得溶液在室温下搅拌至完成。在经由合适的TFA裂解混合物裂解保护基团后,通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;水中的3%至60%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)纯化经处理或未经处理获得的所得粗环肽产物。此程序展示了头至尾大环化;然而,侧链环化(主要部分)可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。

[0535] 实施例A4-11:施陶丁格大环化

[0536] 在典型的程序中,将通式为H-[(-N3)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[XaaC-SCH_2PH^+Ph2]的粗线性C末端硫酯肽在DMF中溶解至7mM或更低的浓度。添加二异丙基

乙胺(2当量摩尔)并搅拌反应直到完成,并且然后通过真空技术浓缩成残余物。通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;于水中的3%至95%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)纯化所得的粗环肽产物。此程序展示了头至尾环化;然而,侧链至C末端环化可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。

[0537] 实施例A4-12:CuAAC大环化

[0538] 在典型的程序中,将通式为H-[(-N3)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[(-C≡CH)XaaC]-OH或H-[(-C≡CH)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[(-N3)XaaC]-OH的线性叠氮基-炔封端肽在乙腈中溶解至0.2mM或更低的浓度。通过Ar或N2鼓泡将反应脱气15min。添加二异丙基乙胺(2当量摩尔)、2,6-二甲基吡啶(2当量摩尔)、三-(苄基三唑基甲基)胺(2当量摩尔)和碘化铜(I)(2当量摩尔),并继续Ar鼓泡另外5分钟。然后在惰性气氛下搅拌反应直到完成,并且然后通过真空技术浓缩成残余物。通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;于水中的3%至95%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)纯化所得的粗环肽产物。此程序展示了头至尾环化;然而,侧链环化(主要部分)可以通过仔细规划保护基团的添加和除去来引入。此方案可以应用于完全保护或未保护的肽。

[0539] 实施例A4-13:自然化学连接大环化

[0540] 在典型的程序中,将通式为H-[(-CH_2SH)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-SR的粗线性C末端硫酯肽在连接缓冲液(6M胍-HCl,200mM Na_2HPO_4,pH 8.5)中溶解至5mM或更低的浓度。将苯硫酚以2%体积添加到连接混合物中(例如,100μL连接物中添加2μL苯硫酚),通过搅动混合物进行乳化。借助1M NaOH或1M HCl溶液将pH调节至约7.1。通过在含有0.05%TFA的H_2O中以10倍连接反应体积的50%MeCN稀释完全反应来淬灭反应,并且然后添加TCEP(15当量摩尔)并反应15分钟。通过HPLC(例如C18柱;ISCO ACCQ;于水中的3%至95%乙腈,使用0.1%TFA作为改性剂)以适当的等份纯化反应,以提供肽大环化合物。通过遵循=Front.Chem.2:28.doi:10.3389/fchem.2014.00028(其特此通过引用整体并入)中概述的一般方案,此方案可以适用于适当修饰的肽的STL(丝氨酸/苏氨酸连接)的应用。

[0541] 实施例A5.177-镥螯合缀合物的合成

[0542] 根据实施例A1和A3合成具有式(II)或式(III)的结构的肽,并根据实施例A4环化。任选地通过附接到环肽C末端的接头,使肽与金属螯合剂(例如,DOTA或本文所述的其他螯合剂)偶联,从而产生包含环肽和金属螯合剂的缀合物。

[0543] ^{177}Lu标记的一般程序在1.8mL Eppendorf管中,将HCl(50MBq)中的[^{177}Lu]$LuCl_3$添加到DOTA-环肽构建体(1nmol)于NaOAc缓冲液(5%EtOH,0.25M,pH 5.0-5.5,总体积120μL)中的混合物中。将所得混合物在热混合器中以600rpm的振荡速度在80℃下加热15-30min。如果需要,使用C8柱纯化混合物。通过放射-RP-HPLC和iTLC测定放射化学纯度。

[0544] 实施例A6:225-锕螯合缀合物的合成

[0545] 根据实施例A1和A3合成具有式(II)或式(III)的结构的肽,并根据实施例A4环化。任选地通过附接到环肽C末端的接头,使肽与金属螯合剂(例如,DOTA或本文所述的其他螯合剂)偶联,从而产生包含环肽和金属螯合剂的缀合物。

[0546] ^{225}Ac标记的一般程序在1.8mL Eppendorf管中,将1mM HCl(50kBq)中的[^{225}Ac]$Ac(NO_3)_3$添加到DOTA-环肽构建体(1nmol)于NaOAc缓冲液(100μL,0.4M,pH 5.5-6.5)中的混合物中。将所得混合物在热混合器中以500rpm的振荡速度在80℃-100℃下加热15-30min。通

过iTLC测定放射化学纯度。

[0547] B:生物测定。

[0548] 实施例B1.雌性CD-1小鼠的体内药代动力学研究此实验用冷缀合物进行,其中放射性核素诸如^{225}Ac被镧(La^{3+})替代。使用购自中国北京Vital River Laboratory Animal Co.,Ltd.的雌性CD-1(ICR)小鼠测定La^{3+}标记的肽替代物的药代动力学。根据如NIH实验室护理和使用指南中概述的最高护理标准进行所有动物研究。在经由尾静脉用PBS(10mM,pH 7.4)中的肽的等分试样注射小鼠(10mg/kg,每种测试化合物3只小鼠)后,在5、30、60和240分钟时将血液样品收集到含有肝素-Na(3μL,1000I.U./mL)的预冷试管中。

[0549] 一般样品处理程序:将12μL稀释的血液样品(30、60和240min血液样品的10倍稀释系数;5min血液样品的20倍稀释系数)、校准标准品、稀释质控品、单空白或双空白样品的等分试样添加到低结合96孔板的各个孔中。将每个样品(除了双空白)分别用甲醇中的120μL IS淬灭(双空白样品用120μL MeOH淬灭)。将所得混合物在800rpm下混合10min,并在4℃下以3220g(4000rpm)离心15min。将上清液等分试样(50μL)转移到干净的低结合96孔板中,并且在4℃下以3220g(4000rpm)离心5min,然后将样品直接进样以进行LC-MS/MS分析。

[0550] 使用配备有ACQUITY UPLC HSS T3柱(100 Å,1.8μm,2.1mm×30mm)的SCIEX Triple Quad 6500+系统,通过多反应监测方法检测分析物。流动相A:含0.1%甲酸和2mM甲酸铵的水/乙腈(95/5,v/v);流动相B:含0.1%甲酸和2mM甲酸铵的乙腈/水(95/5,v/v)。或流动相A:含0.1%甲酸的水;流动相B:含0.1%甲酸的乙腈。柱温:60℃。

[0551] 通过使用Phoenix WinNonlin(版本6.3,Pharsight Corp.,Mountain View,CA,USA)对血浆浓度-时间数据进行IV-非房室药代动力学分析。将线性/对数梯形法则用于获得PK参数。

[0552] 将确定缀合物的药代动力学特征,包括清除率、AUC(0-inf)和消除半衰期。

[0553] 实施例B2.小鼠中的生物分布研究

[0554] 携带22Rv1异种移植物的小鼠经由尾静脉接受50-100μCi的^{177}Lu标记的肽的弹丸式注射。在麻醉下通过侧胸部穿刺将小鼠安乐死,并在注射后2、24h解剖(每个时间点n=3)。在每个时间点,在安乐死之前立即通过心脏穿刺收集血液。将肝脏、心脏、肾脏、肺、肌肉、脾脏、唾液、肿瘤和血液收集到20mL预称重的玻璃闪烁管中并加盖,然后将它们放入Hidex自动伽马计数器(Hidex AMG)中进行计数和称重。根据已知活性的标准计算每克组织的注射剂量(ID)%。

[0555] 实施例B3:缀合物血浆蛋白结合的测定

[0556] HSA-HPLC方法(通过固定化人血清白蛋白-HPLC测量药物蛋白结合)。使用化学键合的蛋白质固定相(ChiralPAK HSA HPLC柱,50x4mm),将13分钟HPLC(具有二极管阵列检测器的Thermo Vanquish Horizon)梯度法用于测定新化合物的HSA(人血清白蛋白)结合。HSA结合值来源于梯度保留时间,使用来自分子校准组的数据将梯度保留时间转化为平衡常数的对数。使用以下方程将校准化合物的血浆结合值%转化为线性自由能值:LogK=log[%PPB/(101-%PPB)]。将来自实验的梯度保留时间的对数值对血浆结合百分比的线性化值作图。将斜率和截距用于将保留时间转化为线性自由能值(LogK),由此使用以下方程计算估计的蛋白质结合%:结合%=[(101·10^{LogK})/(1+10^{LogK})]。水性流动相(A)是50mM乙酸铵溶液,ph7.4,且有机流动相(B)是2-丙醇。将流速设置为0.350mL/min,且注射体积为5uL,其中

样品以0.5mg/mL浓度在50:50的流动相中制备。在室温下进行初始LC条件，设置为0％B，并在8.5分钟内升至50％B，然后在50％B下保持1.5分钟，然后回到初始条件并将柱重新平衡2.5分钟。通过二极管阵列UV吸收检测器在280nm处记录色谱图。

[0557] 表7的结合值百分比定义如下：

[0558] 90％结合到HSA<A≤100％结合到HSA；

[0559] 70％结合到HSA<B≤90％结合到HSA；

[0560] 20％结合到HSA<C≤70％结合到HSA;以及

[0561] 0％结合到HSA<D≤20％结合到HSA。

[0562] 表7.本公开的化合物的HSA结合百分比

[0563]

化合物	在室温下结合到 HSA 的%
P-10	A
P-11	A
P-12	A
P-21	A
P-30	B

[0564]

P-31	B
P-40	A

[0565] 实施例B4:测定缀合物对靶蛋白的结合亲和力

[0566] 将环肽和环肽缀合物用于测定与靶抗原的结合。金属螯合部分的存在与否不影响本发明的环肽及其生物靶标。

[0567] 实施例B4-1:与FOLR1的肽结合

[0568] 为了分析肽结合，使用Biacore 8K仪器，利用SA芯片或CAP芯片。在25℃下，在PBS-P+缓冲液(20mM磷酸盐、2.7mM KCl、137mM NaCl、0.05％吐温-20，pH 7.4)中，使用链霉亲和素-生物素化学法将FOLR1-Fc-Avi(AcroBiosystems，F01-H82F9)固定在芯片上至500-2500RU的水平(取决于分析物分子量)。在这种缓冲液中制备肽的稀释系列，其中最终DMSO浓度为1％，且最高肽浓度为50或100nM，并进一步进行8次2倍稀释。在25℃下以100μL/min的流速在含1％DMSO运行缓冲液的PBS-P+中运行SPR分析，并且使用单循环动力学方法进行120秒的缔合和10,000秒的解离。使用Biacore Insight评价软件版本3分析所有数据。使用Langmuir 1:1结合模型拟合数据。

[0569] 下表8中给出了本公开的肽的K_d值，其中K_d 0nM<A≤10nM。

[0570] 表8.与FOLR1的肽结合

[0571]

化合物	K_d (nM)
P-10	A
P-11	A

P-12	A

[0572] 实施例B4-2:与PSMA的肽结合

[0573] 为了分析肽结合,使用Biacore 8K仪器,利用SA芯片。在25℃下,在HBS-P+缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05%吐温-20,pH 7.4)中,使用链霉亲和素-生物素化学将His-Avi-PSMA(AcroBiosystems,PSA-H82Qb)固定在芯片上至800-2200RU的水平(取决于分析物分子量)。在这种缓冲液中制备肽的稀释系列,其中最终DMSO浓度为1%,且最高肽浓度为10-100nM之间,并进一步进行8次2倍稀释。在25℃下以100μL/min的流速在含1%DMSO运行缓冲液的HBS-P+中运行SPR分析,并且使用单循环动力学方法进行120秒的缔合和10,000秒的解离。使用Biacore Insight评价软件版本3分析所有数据。使用Langmuir 1:1结合模型拟合数据。

[0574] 下表9中给出了本公开的化合物的K_d值,其中K_d 0nM<A≤10nM。

[0575] 表9.与PSMA的肽结合

[0576]

化合物	K_d(nM)
P-21	A

[0577] 实施例B4-3:与Trop-2结合的缀合物

[0578] 为了分析肽结合,使用GatorPrime仪器,利用SMAP探针。在25℃下,在HBS-P+缓冲液(10mM HEPES,150mM NaCl,0.05%吐温-20,pH 7.4)中,使用链霉亲和素-生物素化学将1μM的生物素化肽固定在传感器上。在这种缓冲液中制备His-标记的Trop-2(AcroBiosystems,TR2-H5223)的稀释系列,其中最高肽浓度为100nM,并进一步进行6次3倍稀释。在30℃下运行BLI分析,进行120秒的缔合和120秒的解离。使用GatorLaunch软件分析所有数据。使用Langmuir 1:1结合模型拟合数据。

[0579] 下表10中给出了本公开的化合物的K_d值,其中K_d 0nM<A≤10nM;10nM<B≤1000nM。

[0580] 表10.与Trop-2的缀合物结合

[0581]

化合物	K_d(nM)
C-40	B

[0582] 实施例B5:测定对表达靶蛋白的细胞的缀合物结合亲和力

[0583] 实施例B5-1:与表达FOLR1的细胞的缀合物结合

[0584] 稀释肽:

[0585] (1)将化合物在DMSO等分试样中重构为10mM储备液,并储存在-80下。

[0586] (2)制备化合物稀释板:制备第一稀释剂量,并根据需要在DMSO中进一步系列稀释。

[0587] (3)将3ul稀释的化合物添加到97ul测试缓冲液(即hPlasma/PBS)中(33.3倍稀释)

[0588] (4)将10ul的3.添加到96孔板中的90ul细胞中(另一个10倍稀释)

[0589] (5)实例:如果待测试的第一剂量是1uM=>取1ul 10mM储备液至29ul DMSO=>如果进行5倍系列稀释,则从第一剂量取2ul加至8ul DMSO,并继续此动作至最后一个剂量=>取3ul所有稀释的化合物至97ul hPlasma/PBS=>取10ul这些至90ul细胞

[0590] FACS结合:

[0591] (1)用PBS洗涤烧瓶中的细胞,吸出

[0592] (2)添加2-3ml Accutase,等待约10min,使细胞分离

[0593] (3)重悬于10ml培养基中,使用生存力染色剂计数

[0594] (4)在PBS中洗涤细胞1次

[0595] (5)重悬并用Zombie Violet(1:1000)进行整体生存力染色,在RT下10min,在黑暗中用PBS洗涤3x3min 1600RPM

[0596] (6)接种到FACS板上,50-100,000个细胞/孔(在hPlasma/PBS(Sigma,P9523-5ML)中,使用前在10ml PBS中重构hPlasma粉末)

[0597] (7)添加肽的稀释液,在冰上孵育50min

[0598] (8)用PBS+hPlasma洗涤3x3min 1600RPM

[0599] (9)添加SA-647的稀释液(1:1000),在冰上孵育30min

[0600] (10)用PBS+hPlasma洗涤3x3min 1600RPM

[0601] (11)在Cytoflex上读取(使用自动查找细胞;保持PB450和APC基线低于或接近1000)

[0602] 下表11中给出了本公开的化合物的EC_{50}值,其中EC_{50} 0nM<A≤100nM。

[0603] 表11.与表达FOLR1的细胞的肽结合(IGROV1)

[0604]

化合物	EC_{50}(nM)
P-10	A
P-11	A

[0605] 实施例B5-2:与表达PSMA的细胞的缀合物结合

[0606] 生物素化的化合物

[0607] LnCap细胞,$2e^6$个细胞/ml

[0608] FACS缓冲液=1xPBS+1%BSA

[0609] SYTOX活力染料

[0610] (1)用PBS洗涤细胞一次。

[0611] (2)将细胞与5ml Accutase在37摄氏度下孵育2-5分钟。轻轻摇动烧瓶,直到细胞层脱落

[0612] (3)向烧瓶中添加15ml PBS,并转移到50ml锥形管中

[0613] (4)以1600rpm离心3分钟

[0614] (5)重悬于2ml PBS中,并计数细胞

[0615] (6)用PBS将细胞密度调节至2e6个细胞/ml,并且然后将100uL/孔添加到板中并充分混合

[0616] (7)以1600rpm离心3分钟

[0617] (8)分别添加100uL化合物/孔。在PBS中制备系列稀释化合物,1uM至0.01nM,1:3稀释,10点式曲线

[0618] (9)总共孵育50分钟

[0619] (10)用150uL PBS洗涤孔,并且以1600rpm离心3min并倾倒

[0620] (11)添加SA-A647,在FACS缓冲液中以1:1000稀释,100ul/孔至各孔

[0621] (12)在冰上孵育50min

[0622] (13)用200uL PBS洗涤,以1600rpm离心3min,倾倒

[0623] (14)重悬于100uL SYTOX中,在FACS缓冲液中以1:1000稀释

[0624] (15)获取

[0625] 下表12中给出了本公开的化合物的EC_{50}值,其中EC_{50} 0nM<A≤100nM;100nM<B≤1000nM。

[0626] 表12.与表达PSMA的细胞的肽结合(LnCap)

[0627]

化合物	EC_{50}(nM)
P-21	A
P-22	B

[0628] 实施例B5-3:与表达Trop-2的细胞的缀合物结合

[0629] 根据实施例A5-2用A431细胞进行缀合物与表达Trop-2的细胞的结合。下表13中给出了本公开的化合物的EC_{50}值,其中EC_{50} 0nM<A≤100nM。

[0630] 表13.与表达Trop-2的细胞的肽结合(A431)

[0631]

化合物	EC_{50}(nM)
P-40	A

[0632] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且本领域技术人员所知晓的各种修改或变化将包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求书的范围内。

序列表

<110> 瑞择生物公司
<120> 放射性药物缀合组合物及其用途
<130> 59541-707.601
<140>
<141>
<150> 63/119,555
<151> 2020-11-30
<160> 12
<170> PatentIn版本 3.5
<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 2-氨基庚酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> N-甲基-Gly
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> N-甲基-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N-甲基-Phe
<400> 1

Ala	His	Tyr	Thr	Xaa	Gly	Trp	Phe	Arg	Val	Arg	Trp	Tyr	Phe	Cys
1				5				10						15

<210> 2
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-甲基-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> N-甲基-Gly
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> N-甲基-1-萘基丙氨酸
<400> 2
Phe Ser Trp Gly Tyr Asn Tyr Ala Gly Trp Trp Cys
1 5 10
<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> N-甲基-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> N-甲基-Tyr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N-甲基-Tyr

<400> 3
Ala Arg Leu Phe Asp Tyr Asp Thr Tyr Tyr Trp Tyr Cys
1 5 10
<210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 环己基甘氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> N-甲基-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 3-氯苯基丙氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> N-甲基-Tyr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N-甲基-Tyr
<400> 4
Asp Arg Gly Phe Asp Phe Asp Thr Tyr Tyr Trp Tyr Cys
1 5 10
<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的

肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 环己基甘氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N-甲基-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-甲基-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N-甲基-Tyr

<400> 5

Asp Arg Gly Phe Asp Tyr Asp Thr Tyr Tyr Trp Tyr Cys

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对人工序列的描述:合成的

肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N-甲基-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> N-甲基-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N-甲基-Tyr

<400> 6
Ala Ile Phe Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Cys
1 5 10
<210> 7
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 3-苯基苯基丙氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 环丁基丙氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 3-苯基苯基丙氨酸
<400> 7
Trp Phe Asp Val Asp Ser Asp Ala Trp Phe Asp Cys
1 5 10
<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-甲基-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)

<223> 高苯基丙氨酸
<400> 8
Phe Asp Asp Ser Val Trp Asp Phe Tyr Cys
1 5 10
<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 3-氯苯基丙氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> N-甲基-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 6-氯色氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> N-甲基-Gly
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 2-氨基庚酸
<400> 9
Ala Val Phe Tyr Arg Gly Phe Thr Gly Xaa Val Gly Xaa Cys
1 5 10
<210> 10
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 18F-Lys
<400> 10
Lys Tyr Asn Asp Arg Leu Pro Leu Tyr Ile Ser Asn Pro
1 5 10
<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<400> 11
Glu Ala Ala Ala Lys
1 5
<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ile或Thr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Ala或Glu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala、Asp、Val或Gly
<220>

<223> 对取代和优选实施方案的详细描述请参见提交的说明书

<400> 12

Phe Xaa Asp Asp Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Asp Xaa Xaa Cys
1 5 10

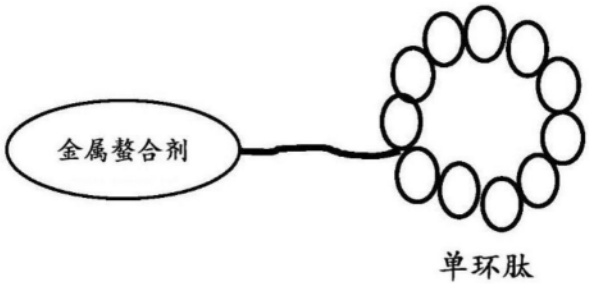


图1A

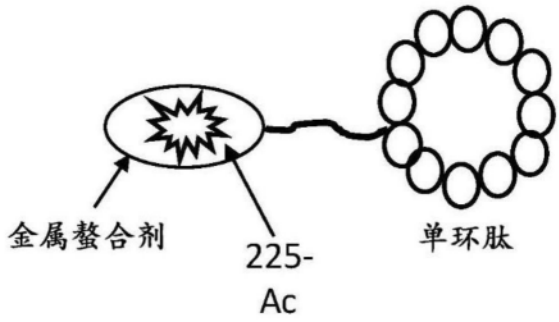


图1B

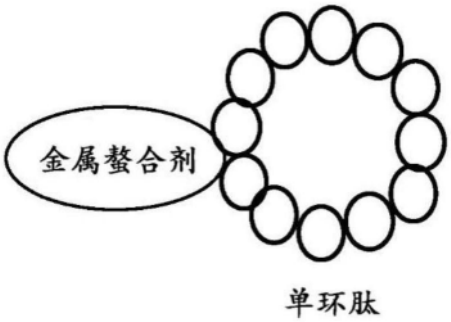


图1C



图1D

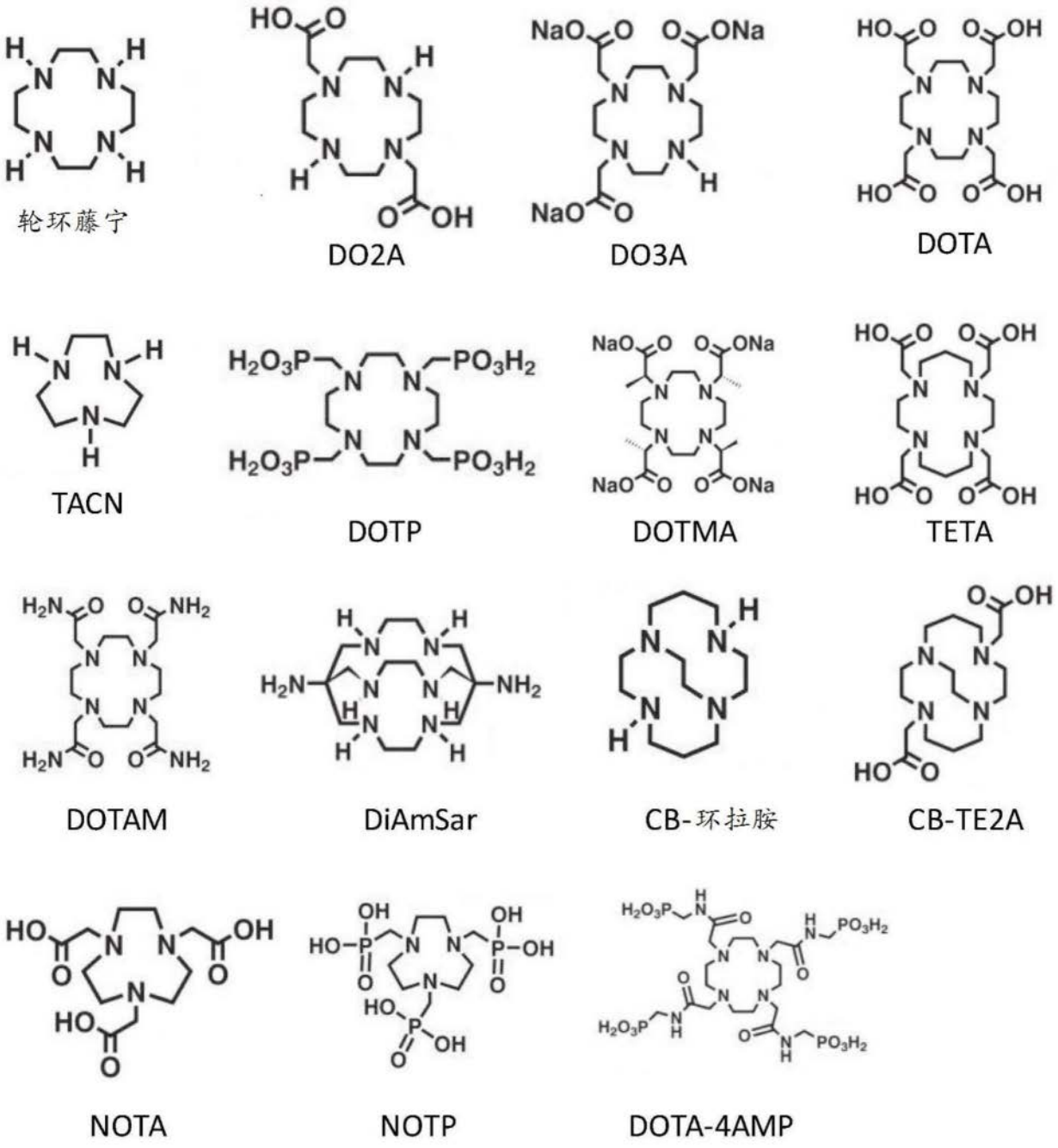

轮环藤宁
DO2A
DO3A
DOTA
TACN
DOTP
DOTMA
TETA
DOTAM
DiAmSar
CB-环拉胺
CB-TE2A
NOTA
NOTP
DOTA-4AMP

图2

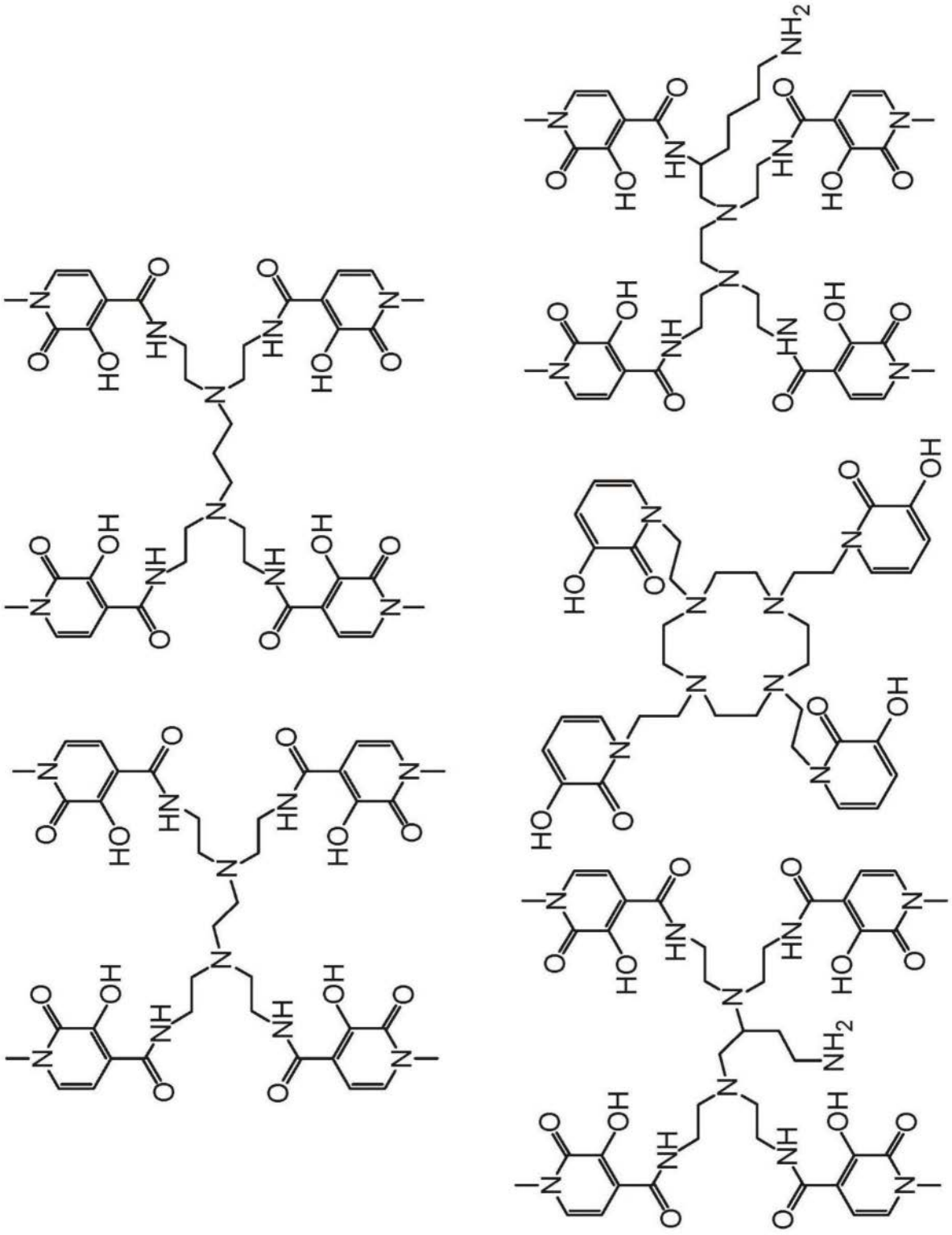


图3

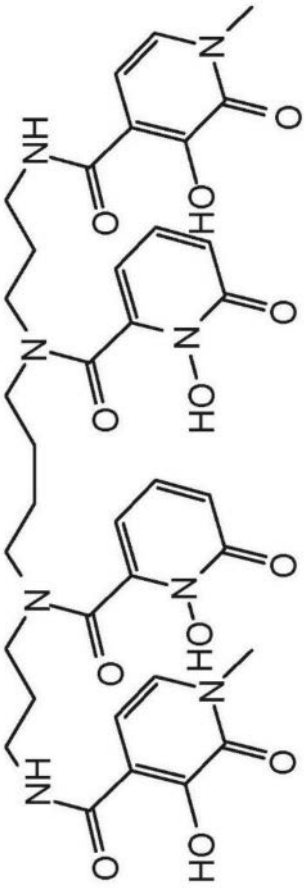


图3(续)

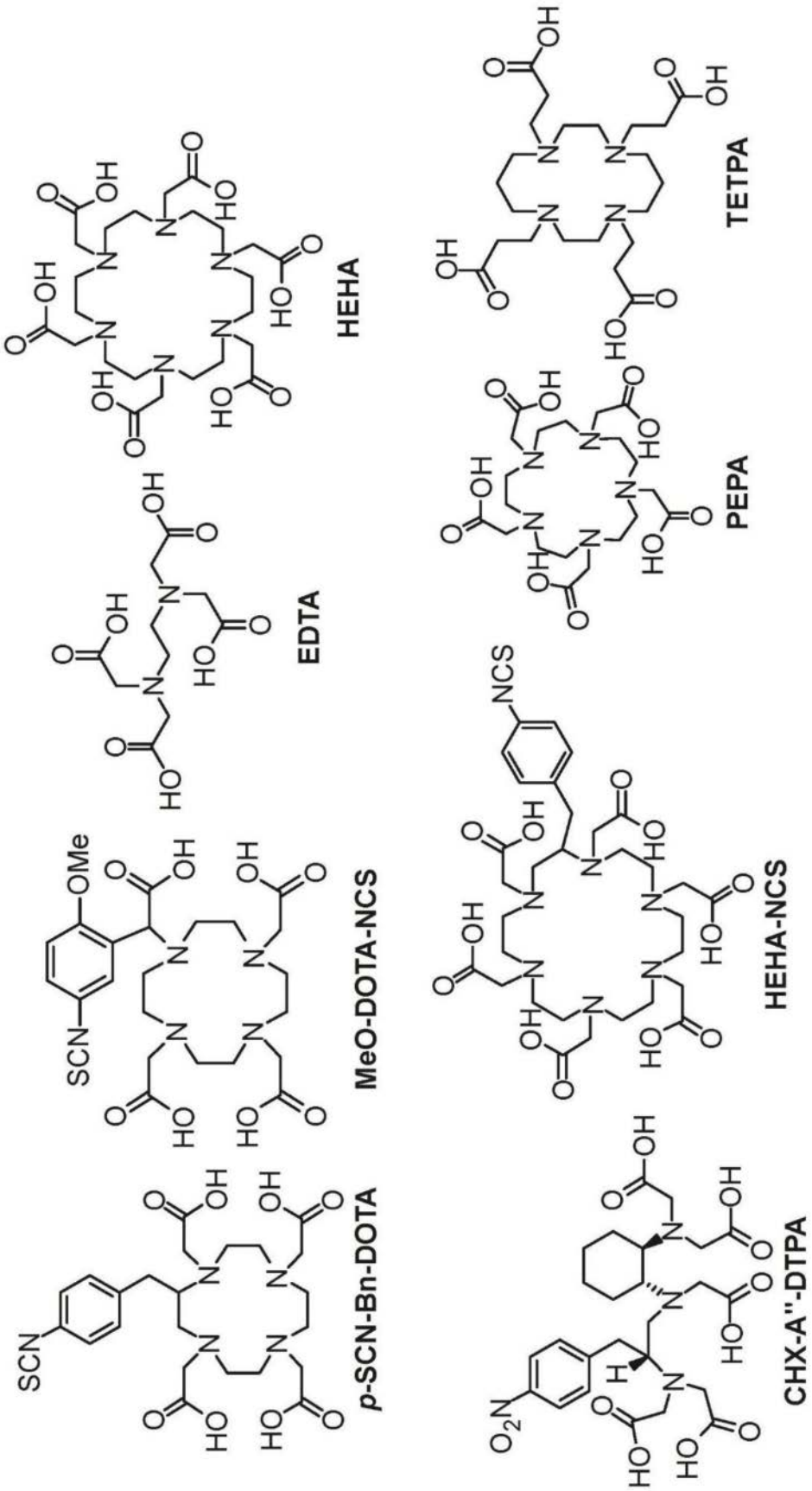

HEHA
TETPA
EDTA
PEPA
MeO-DOTA-NCS
HEHA-NCS
p-SCN-Bn-DOTA
CHX-A''-DTPA

图4

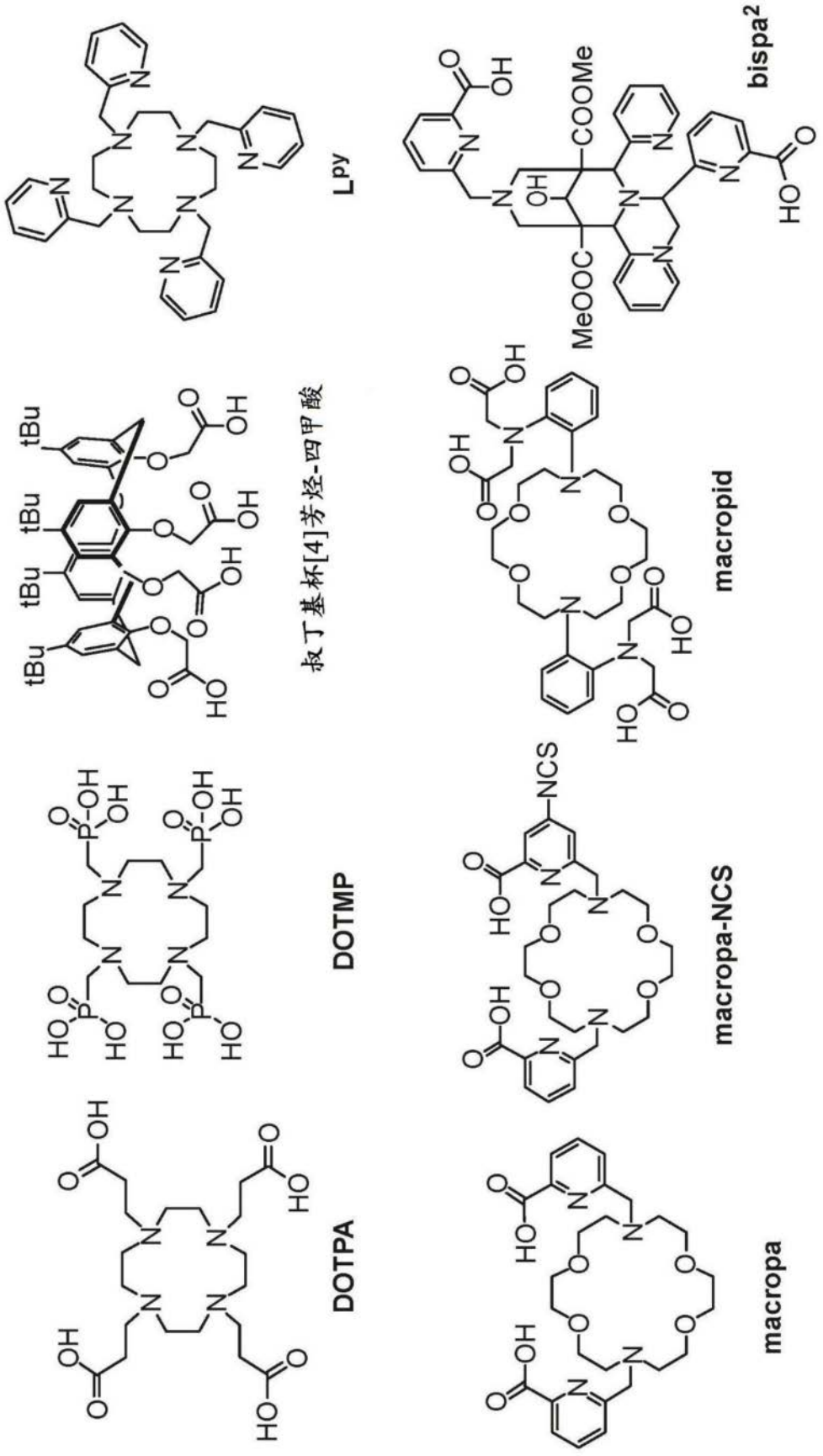

L^py
bispa^2
叔丁基杯[4]芳烃-四甲酸
macropid
DOTMP
macropa-NCS
DOTPA
macropa

图4(续)

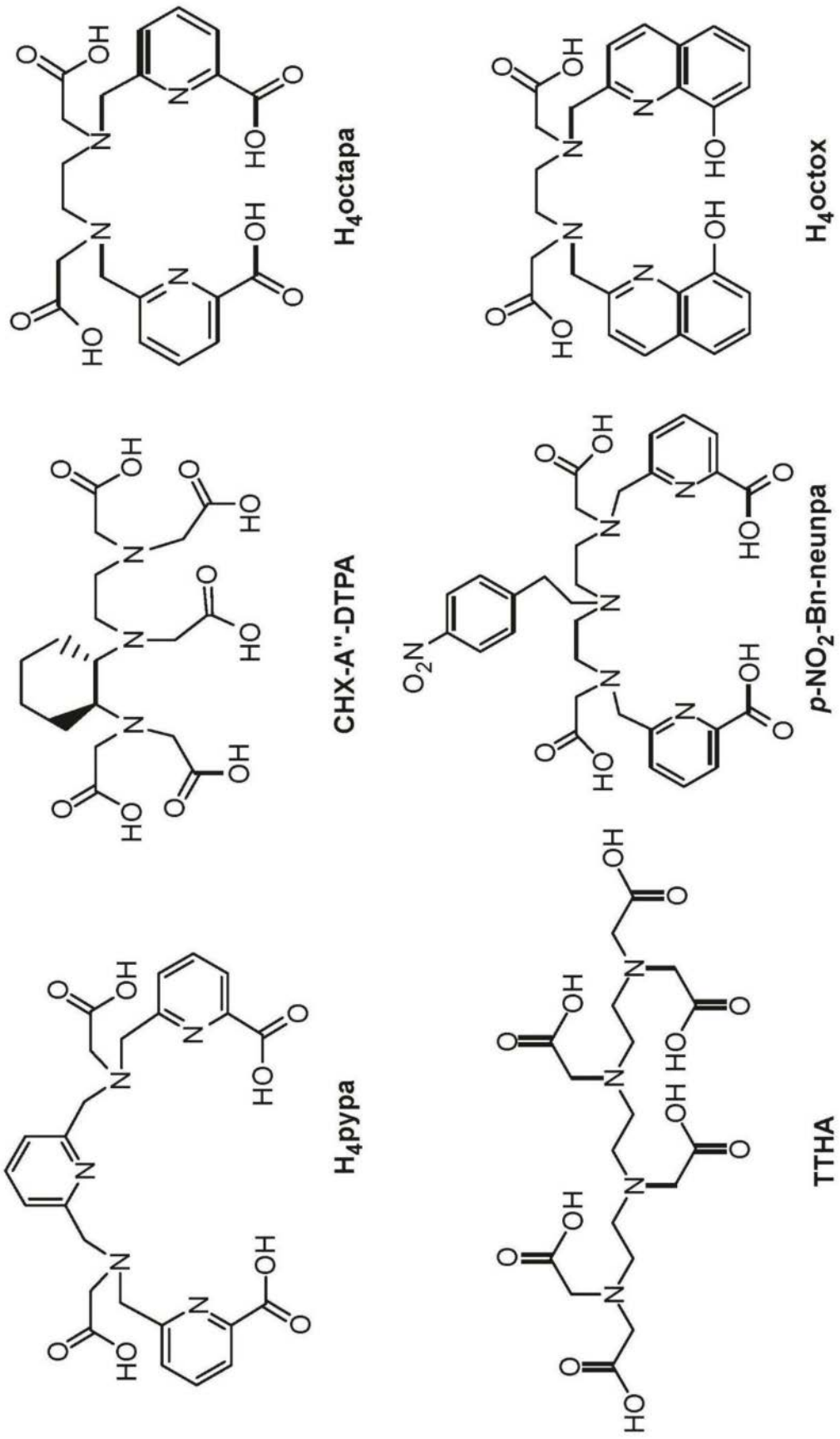


图5

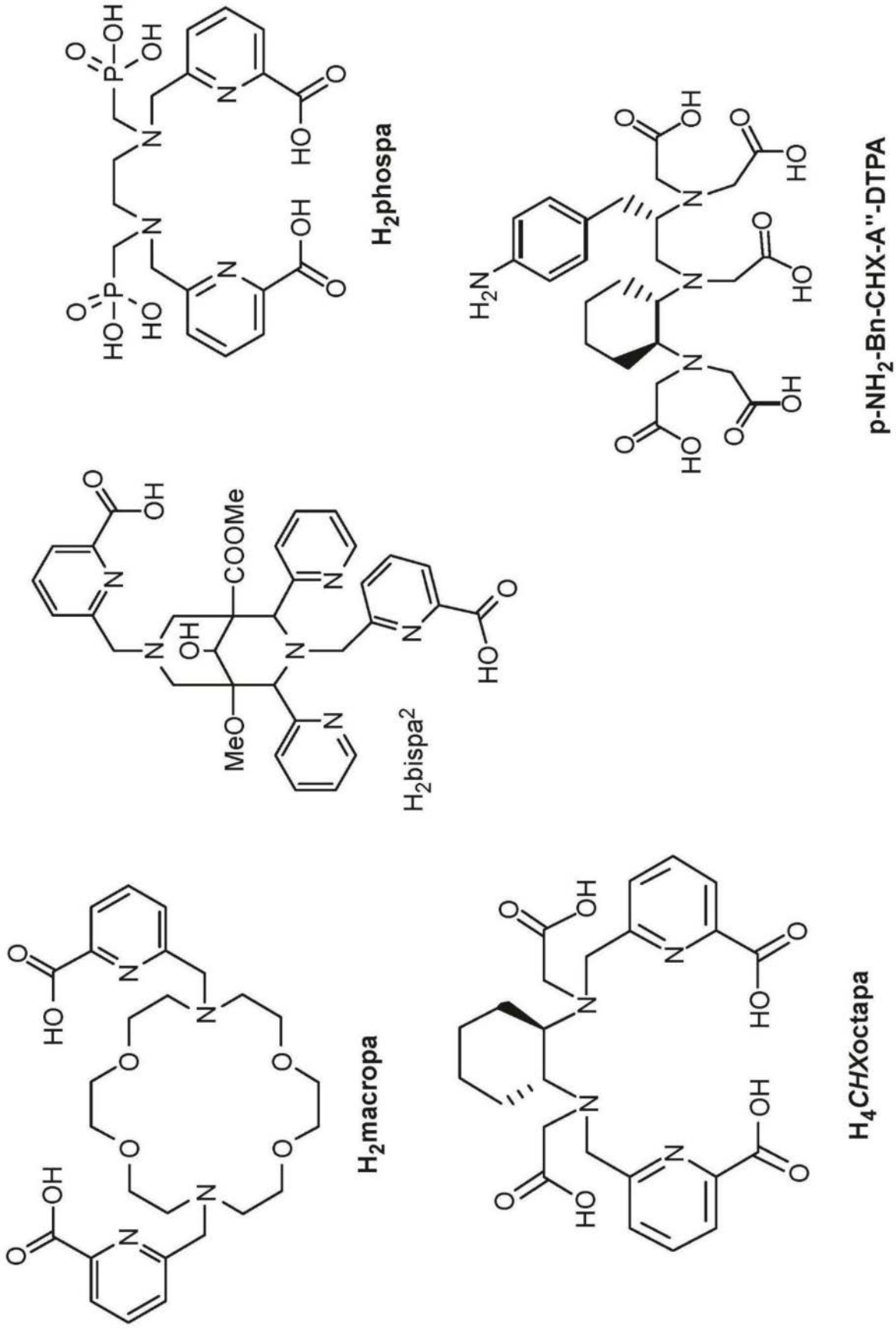

H2phospa
p-NH2-Bn-CHX-A''-DTPA
H2bispa2
H2macropa
H4CHXoctapa

图5(续)

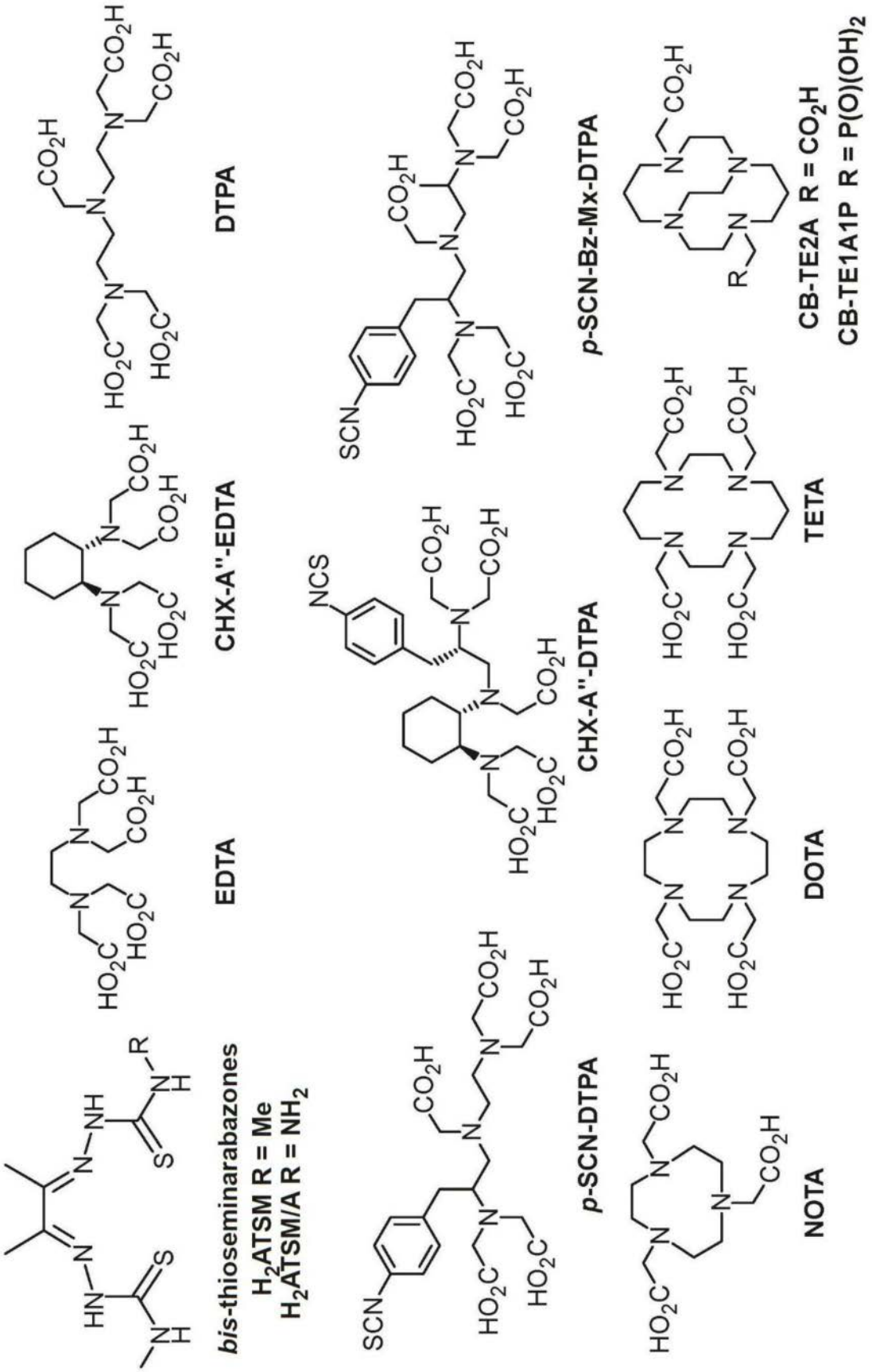

bis-thioseminarabazones
H2ATSM R = Me
H2ATSM/A R = NH2
EDTA
CHX-A''-EDTA
DTPA
p-SCN-DTPA
CHX-A''-DTPA
p-SCN-Bz-Mx-DTPA
NOTA
DOTA
TETA
CB-TE2A R = CO2H
CB-TE1A1P R = P(O)(OH)2

图6

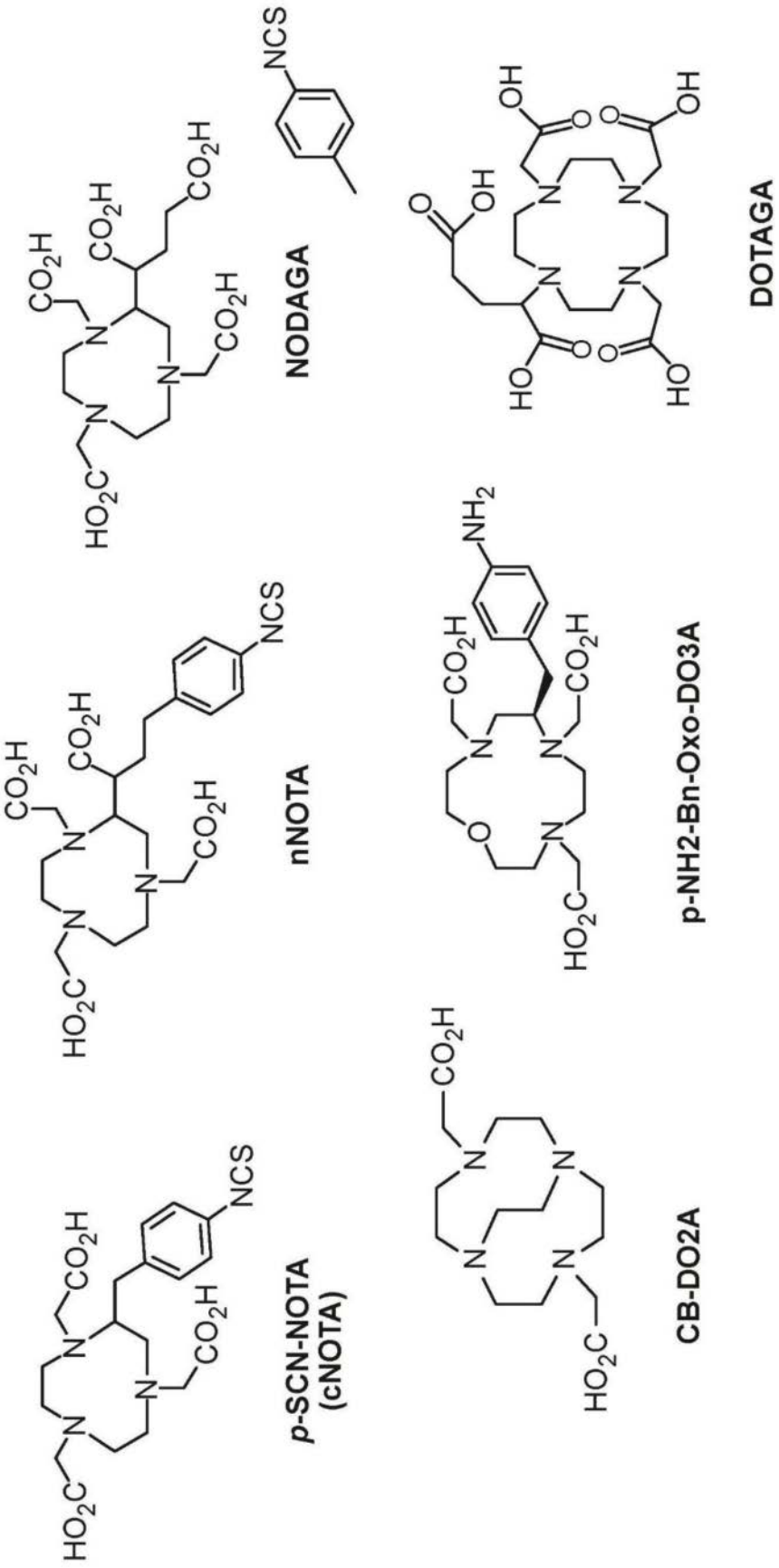


图6(续)

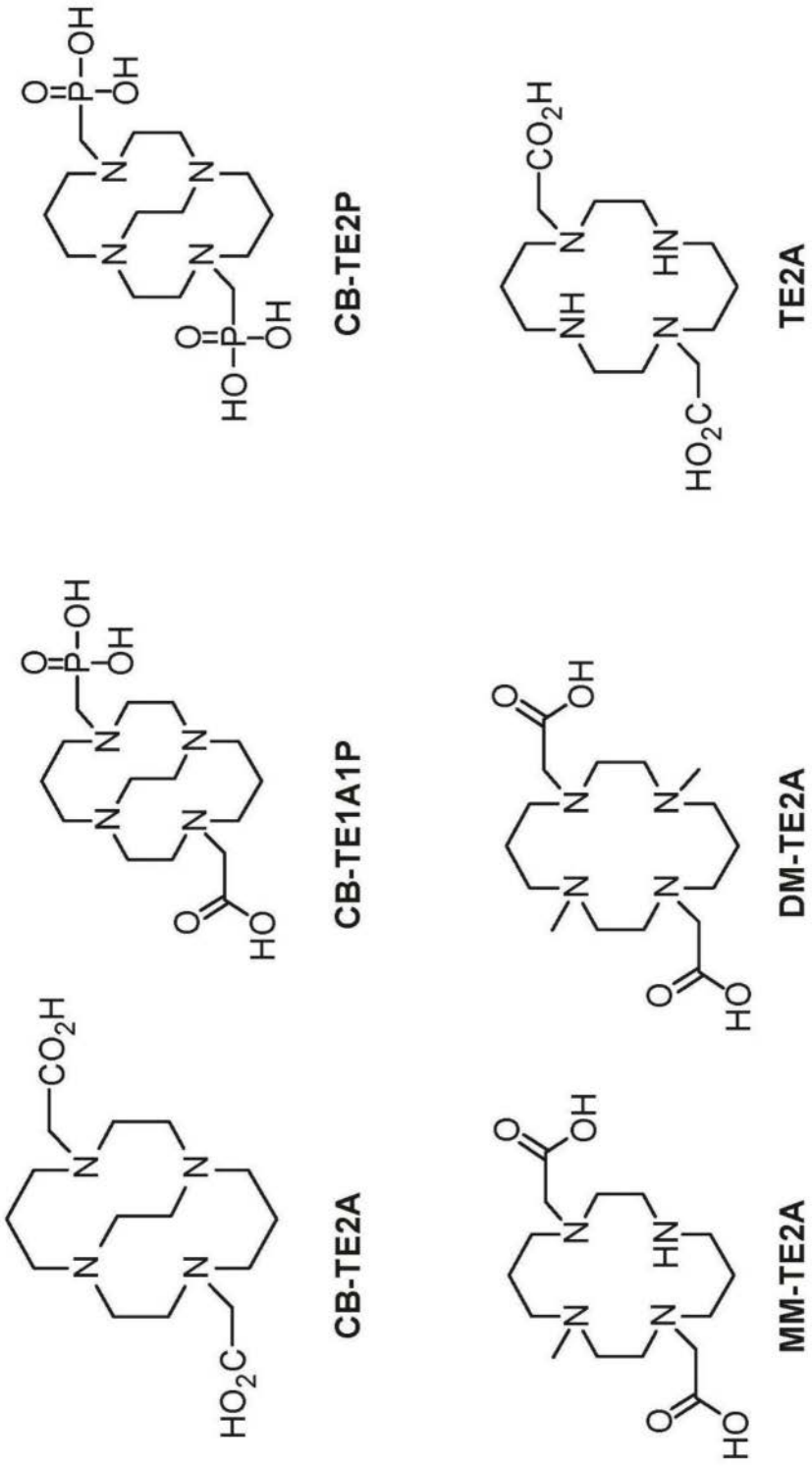


图7

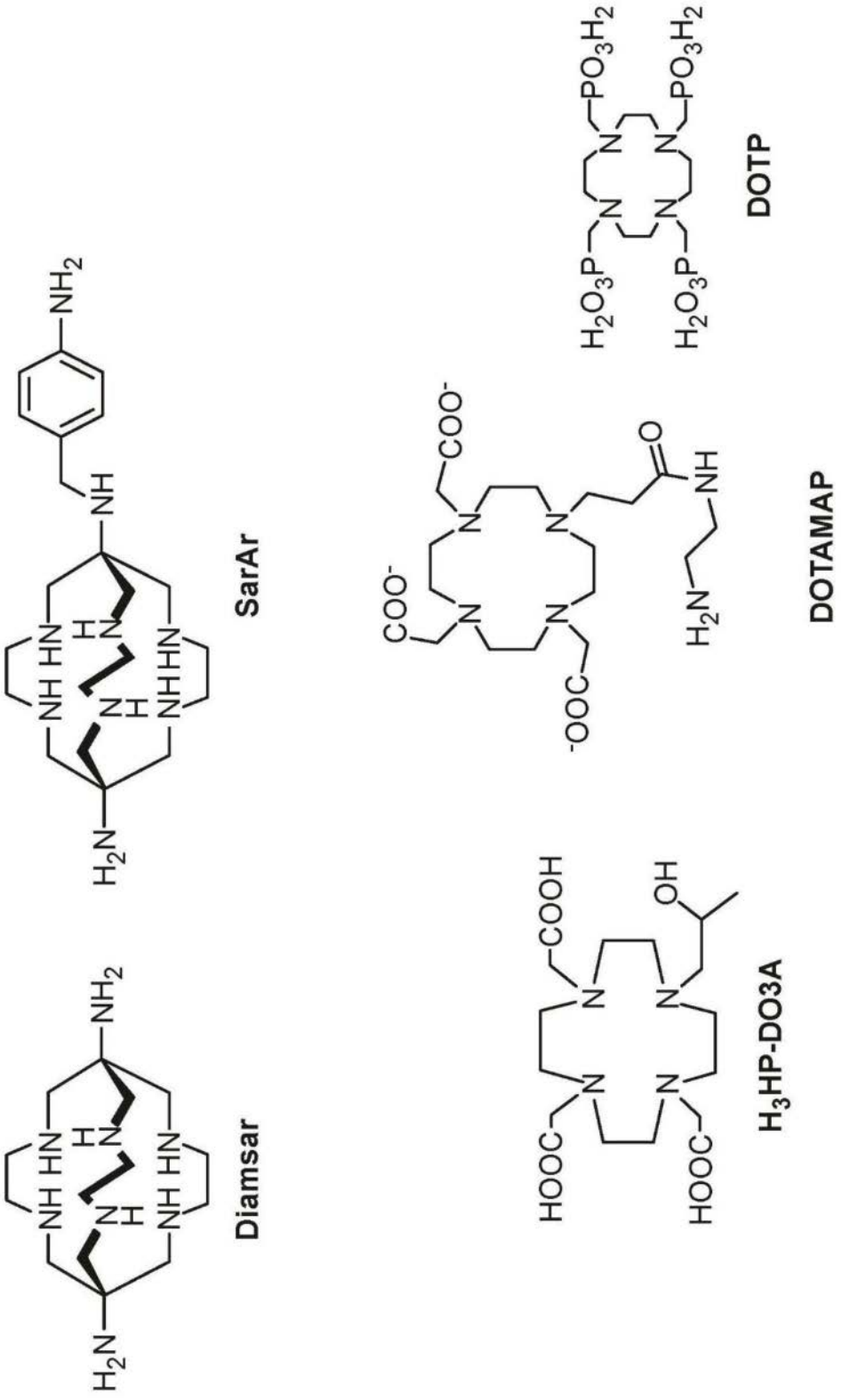


图7(续)

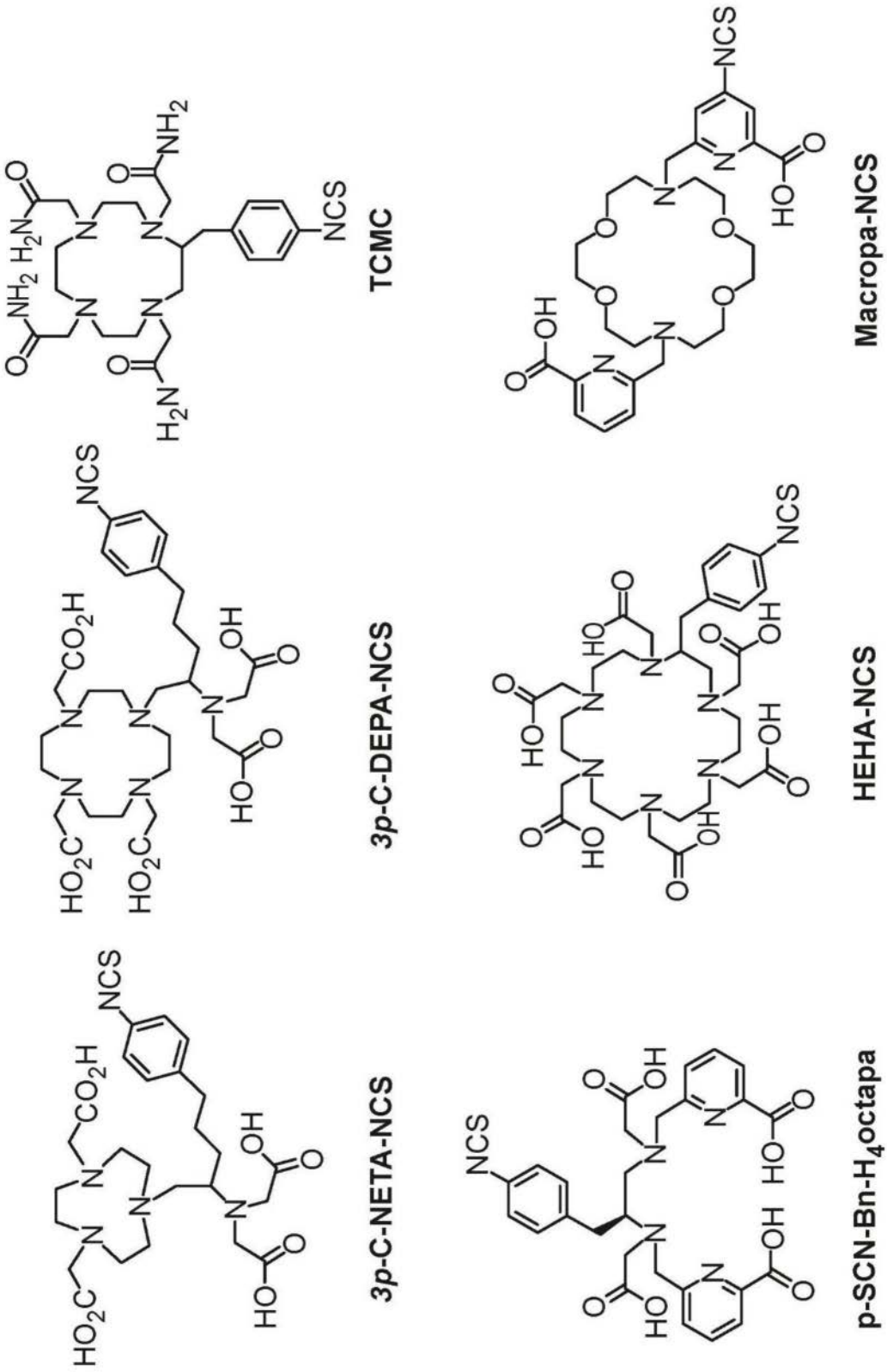

TCMC
Macropa-NCS
3p-C-DEPA-NCS
HEHA-NCS
3p-C-NETA-NCS
p-SCN-Bn-H4octapa

图8

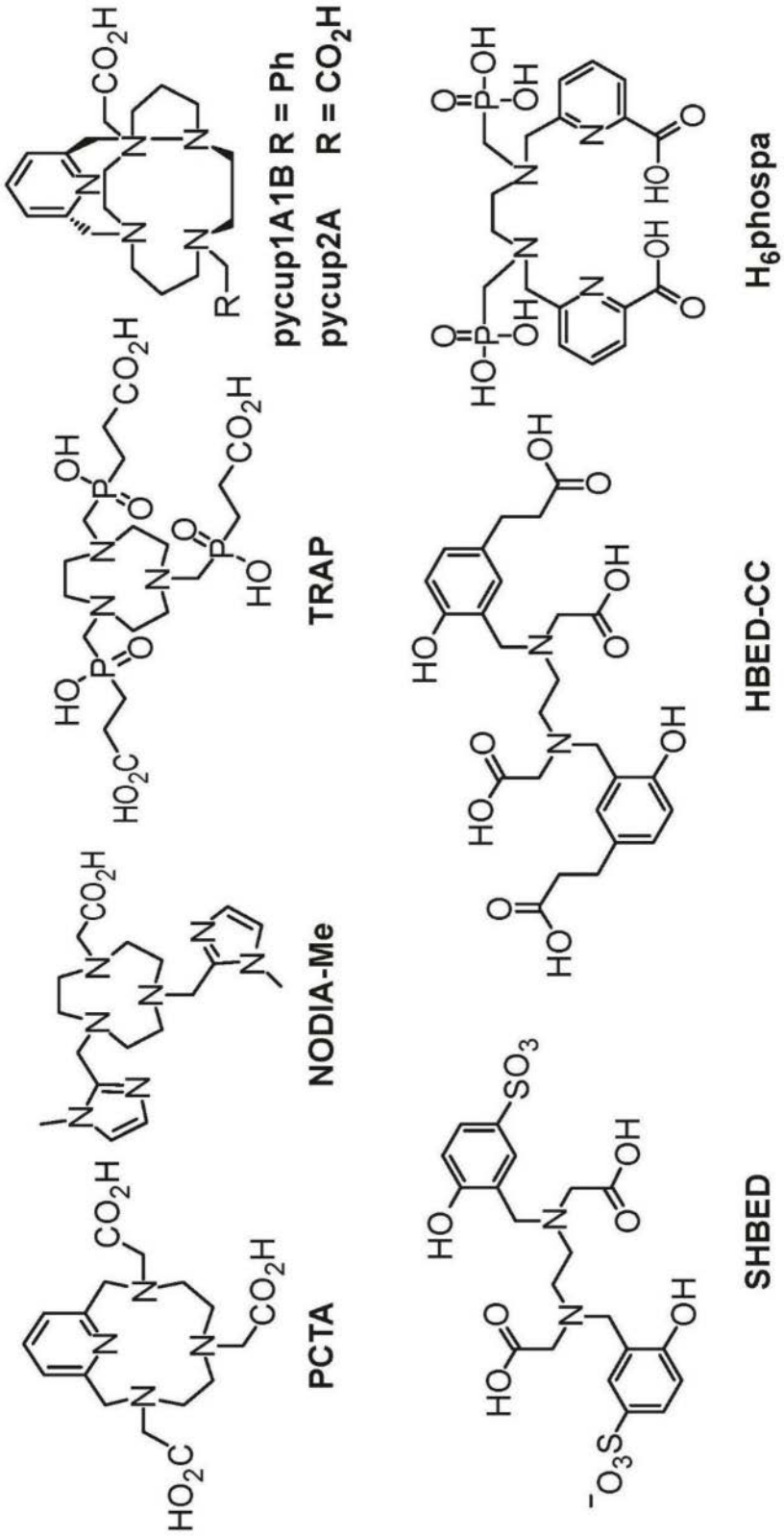

pycup1A1B R = Ph
pycup2A R = CO2H
TRAP
NODIA-Me
PCTA
H6phospa
HBED-CC
SHBED

图8(续)

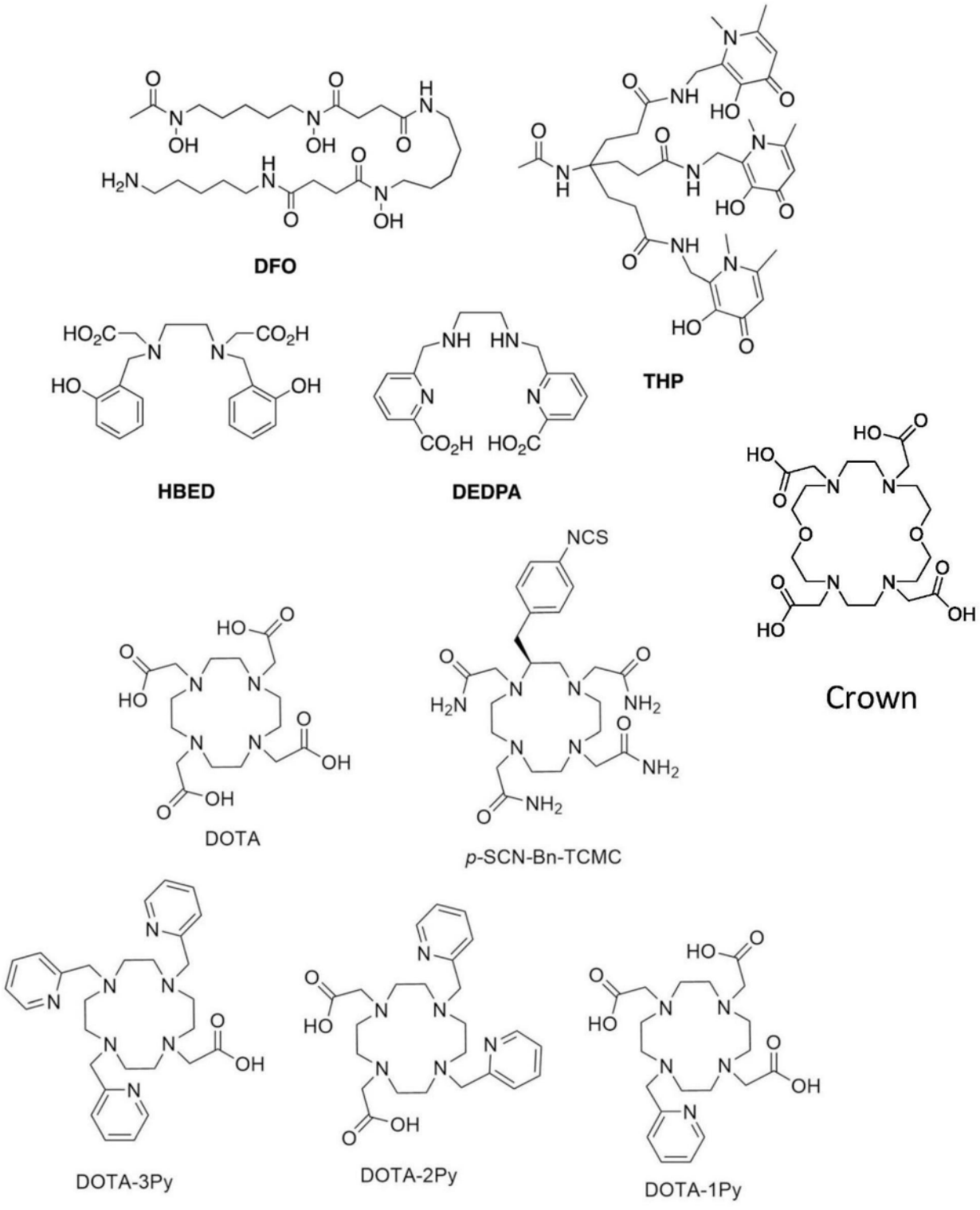

DFO
THP
HBED
DEDPA
Crown
DOTA
p-SCN-Bn-TCMC
DOTA-3Py
DOTA-2Py
DOTA-1Py

图9

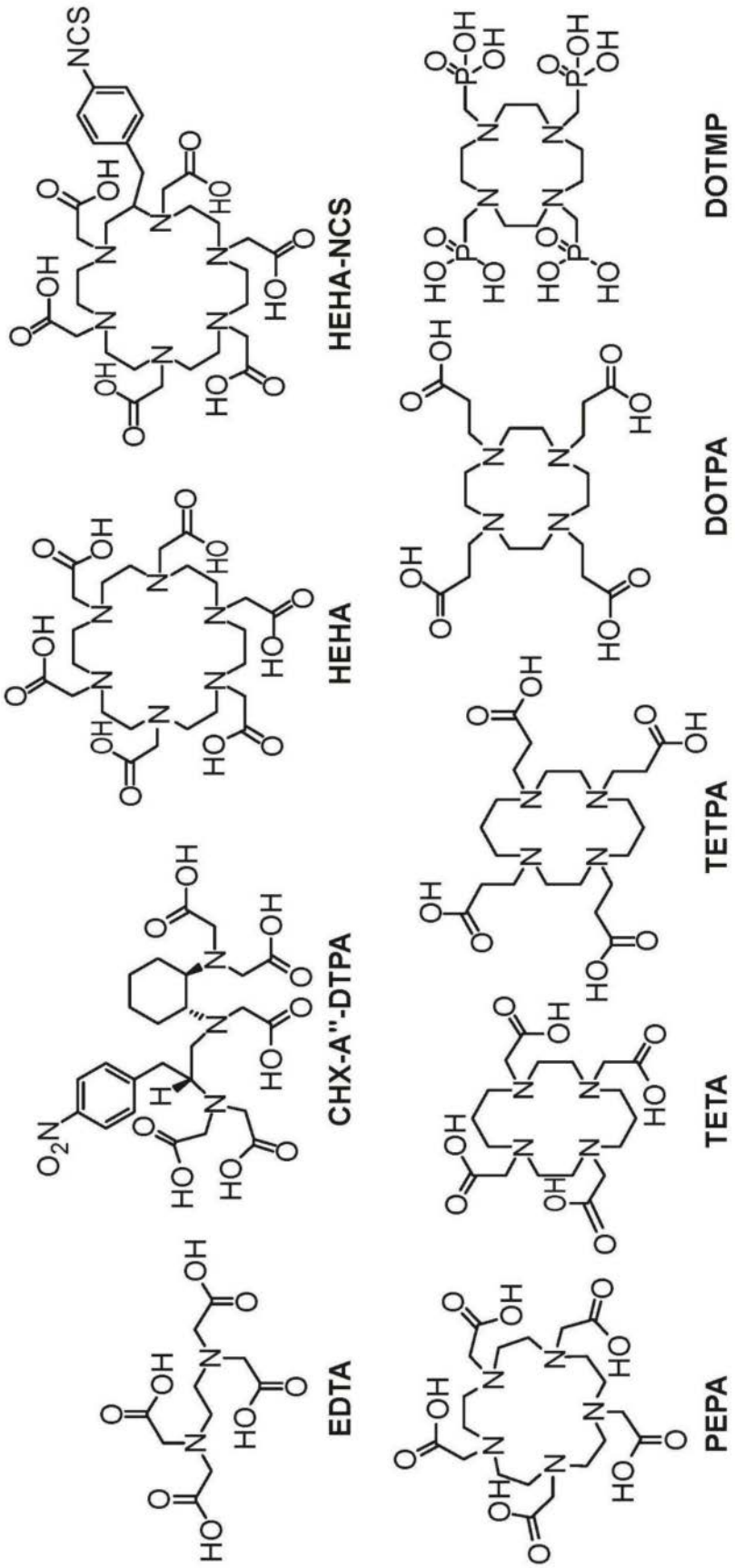


图10

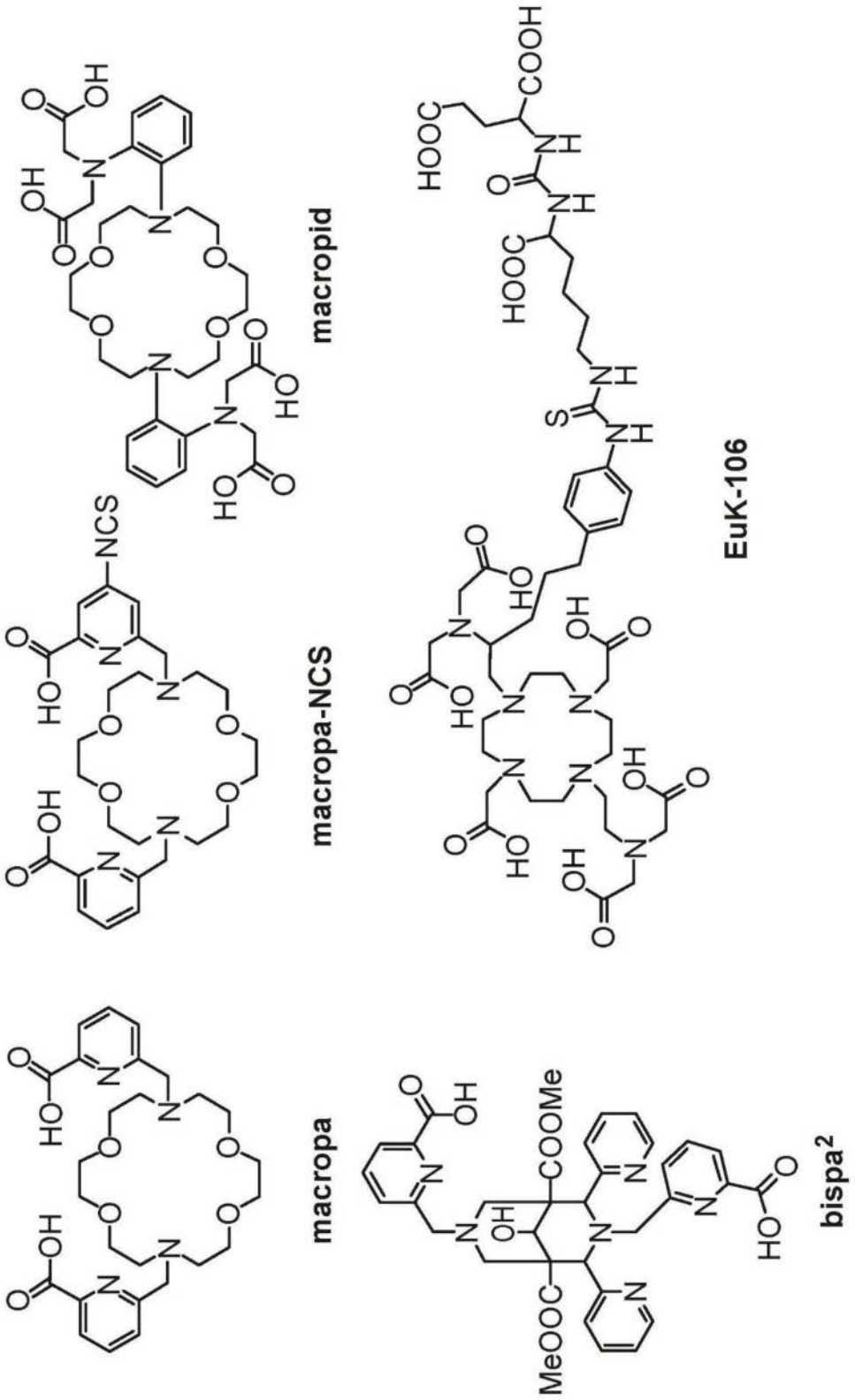


图10(续1)

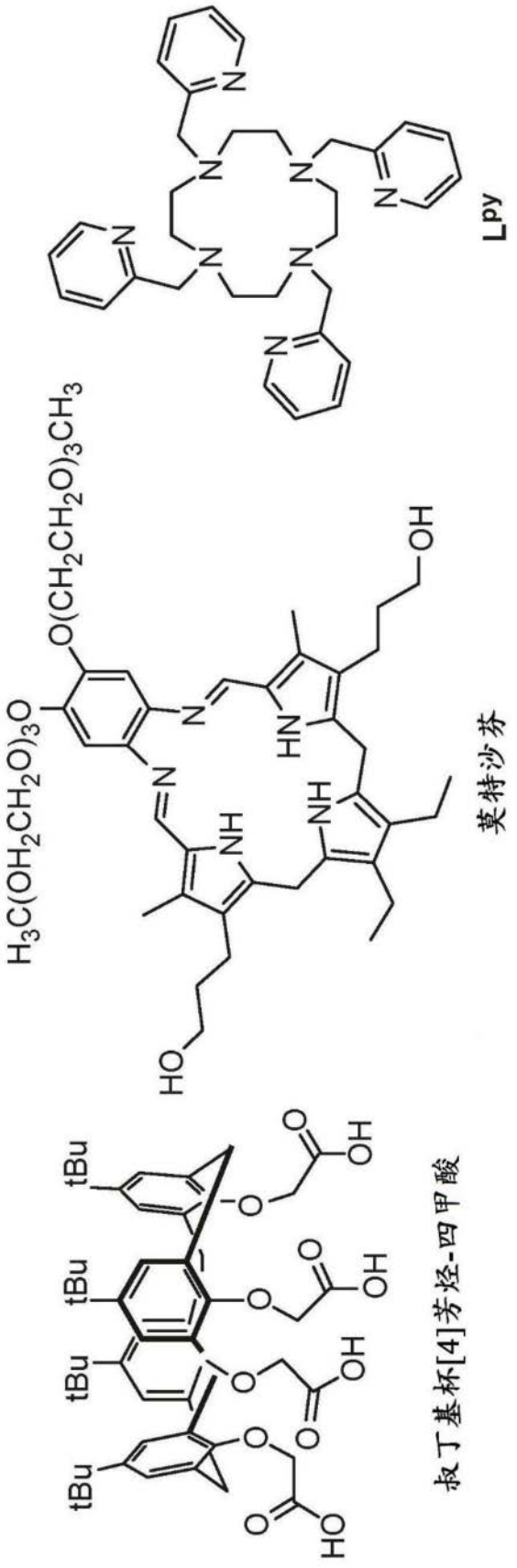


图10(续2)

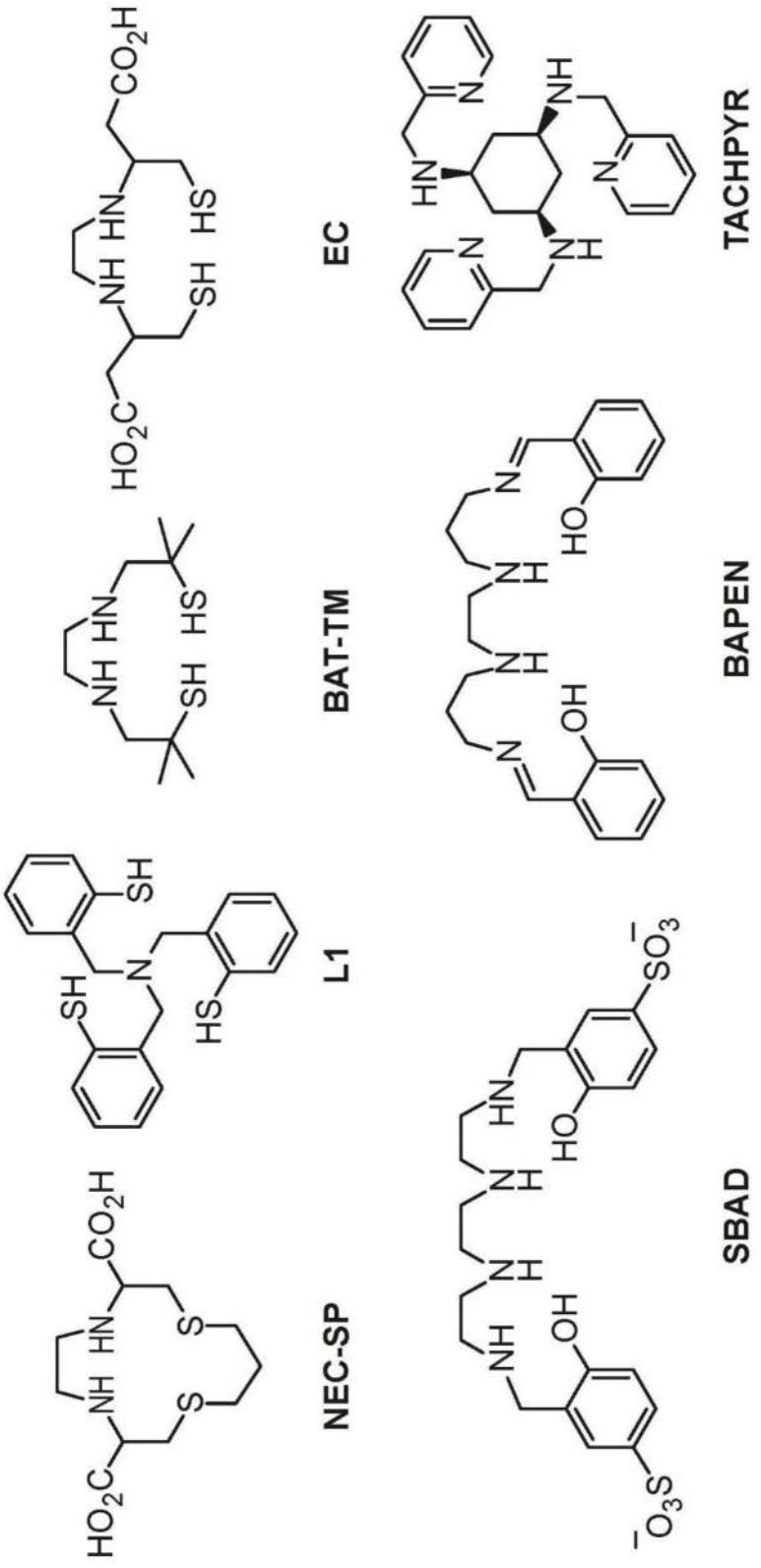


图11

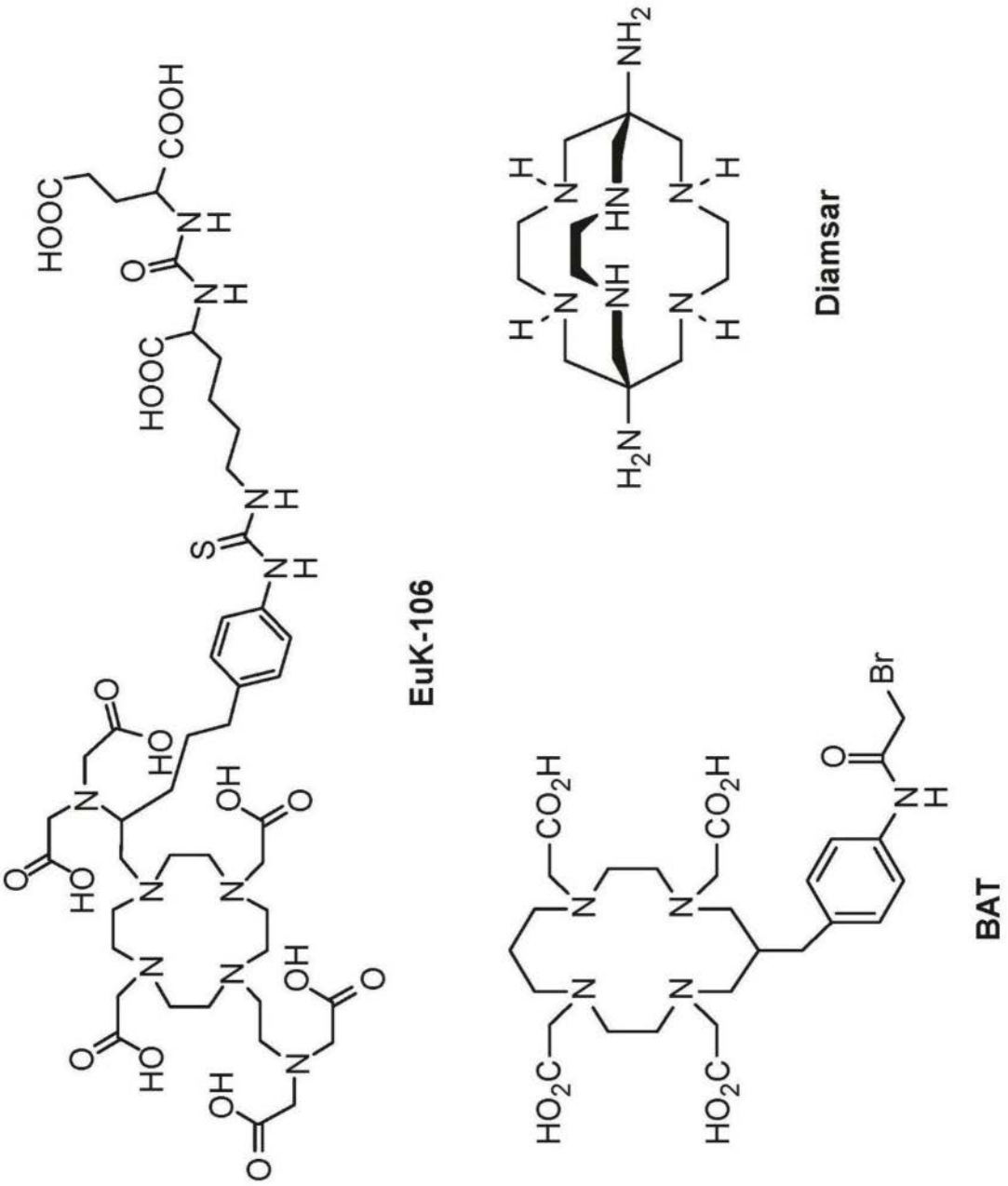
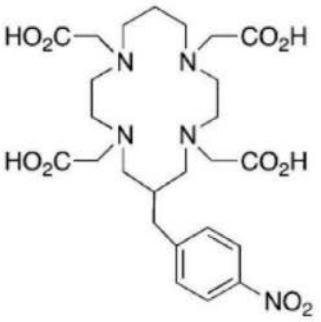
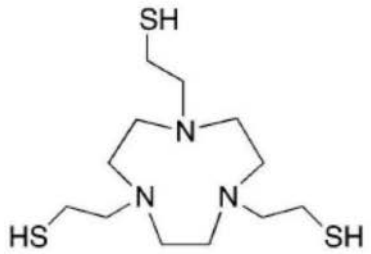


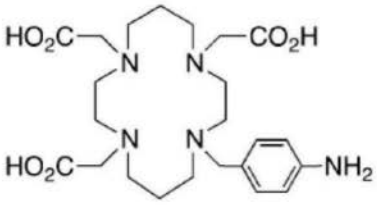
图11(续)



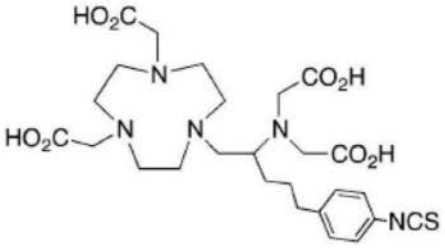
p-NO2-Bn-TETA



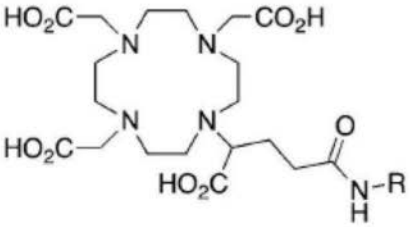
TACN-TM，*N*,*N*',*N*''，三(2-巯基乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷



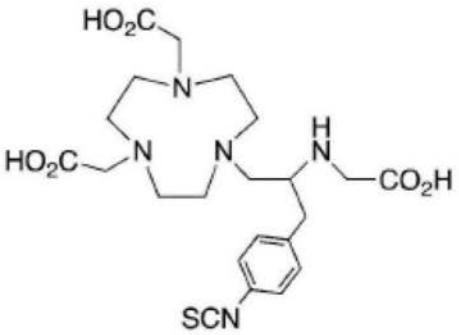
p-NH_2-Bn-TE3A



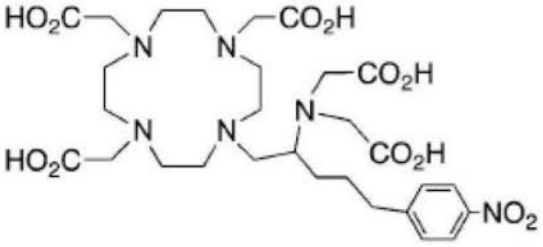
3p-C-NETA



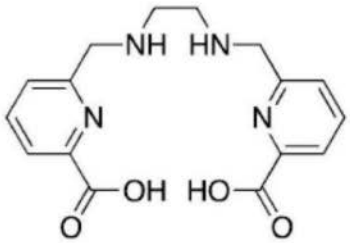
DOTAGA，R = 酰胺，NHS酯



C-NE3TA-NCS



3p-C-DEPA



H_2dedpa，1,2-[[6-(羧基)-吡啶-2-基]-甲基氨基]乙烷

图12

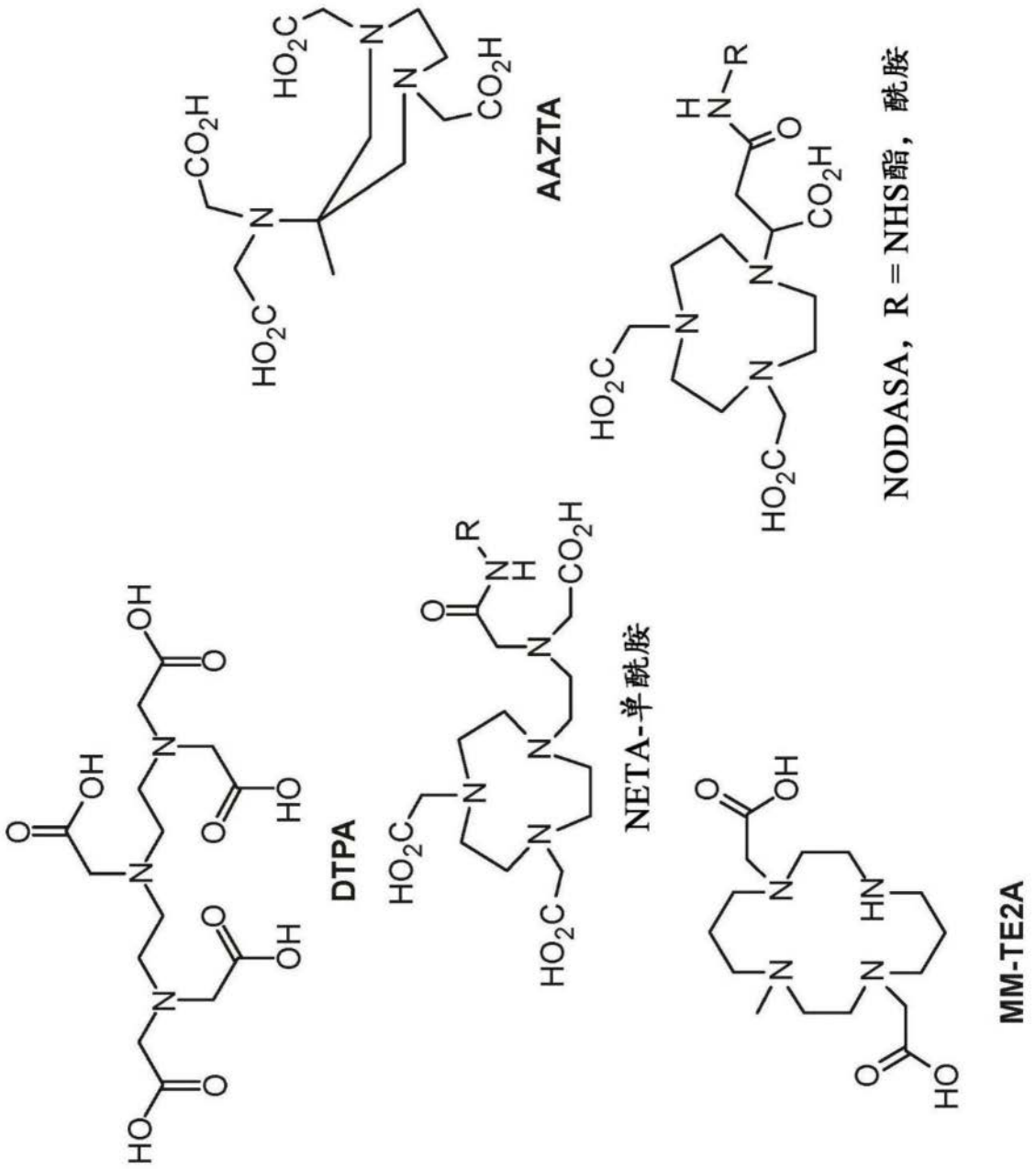


图13

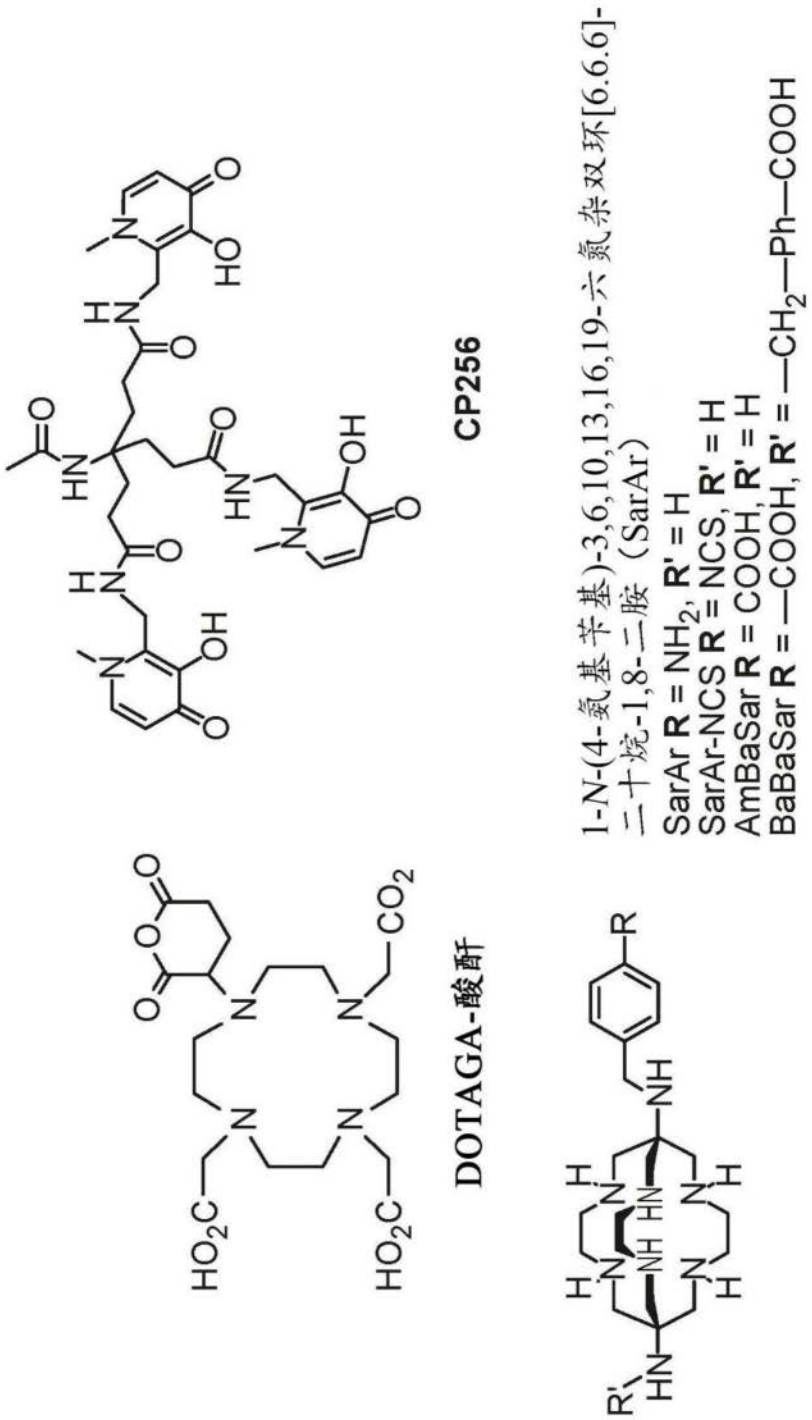

CP256
DOTAGA-酸酐
1-N-(4-氨基苄基)-3,6,10,13,16,19-六氮杂双环[6.6.6]-二十烷-1,8-二胺（SarAr）
SarAr R = NH2, R' = H
SarAr-NCS R = NCS, R' = H
AmBaSar R = COOH, R' = H
BaBaSar R = —COOH, R' = —CH2—Ph—COOH

图13(续)

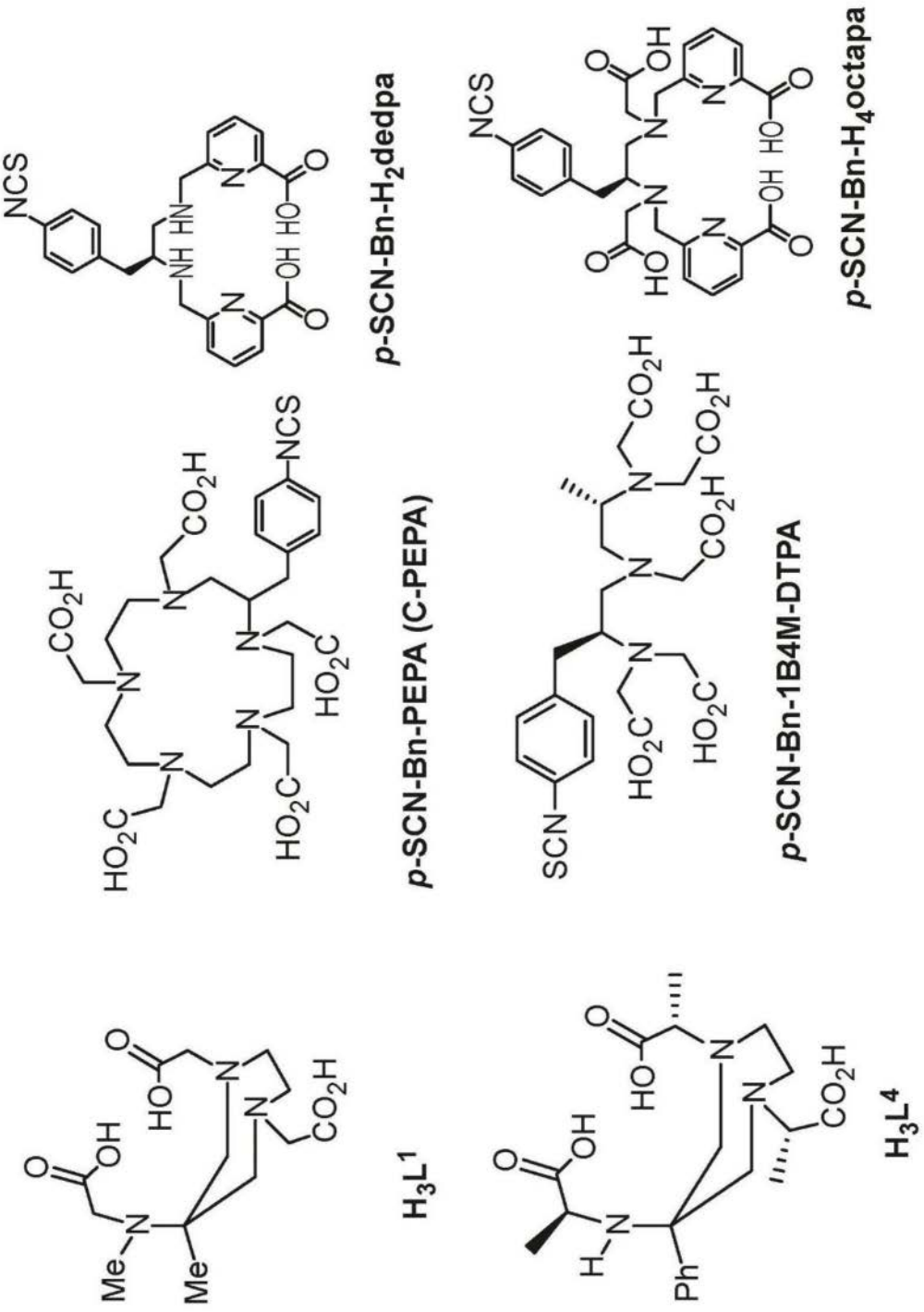

p-SCN-Bn-H2dedpa
p-SCN-Bn-H4octapa
p-SCN-Bn-PEPA (C-PEPA)
p-SCN-Bn-1B4M-DTPA
H3L1
H3L4

图14

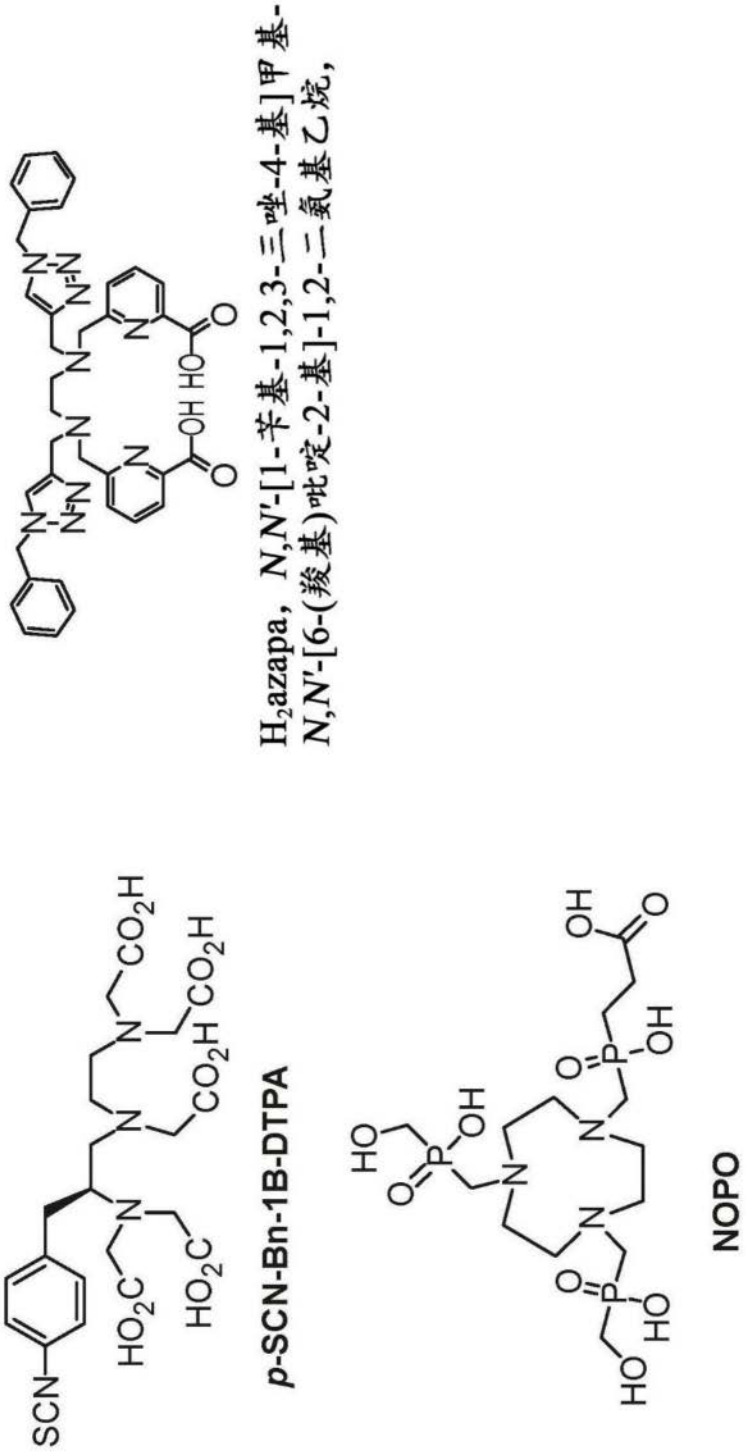

H2azapa，N,N′-[1-苄基-1,2,3-三唑-4-基]甲基-N,N′-[6-(羧基)吡啶-2-基]-1,2-二氨基乙烷，
p-SCN-Bn-1B-DTPA
NOPO

图14(续)

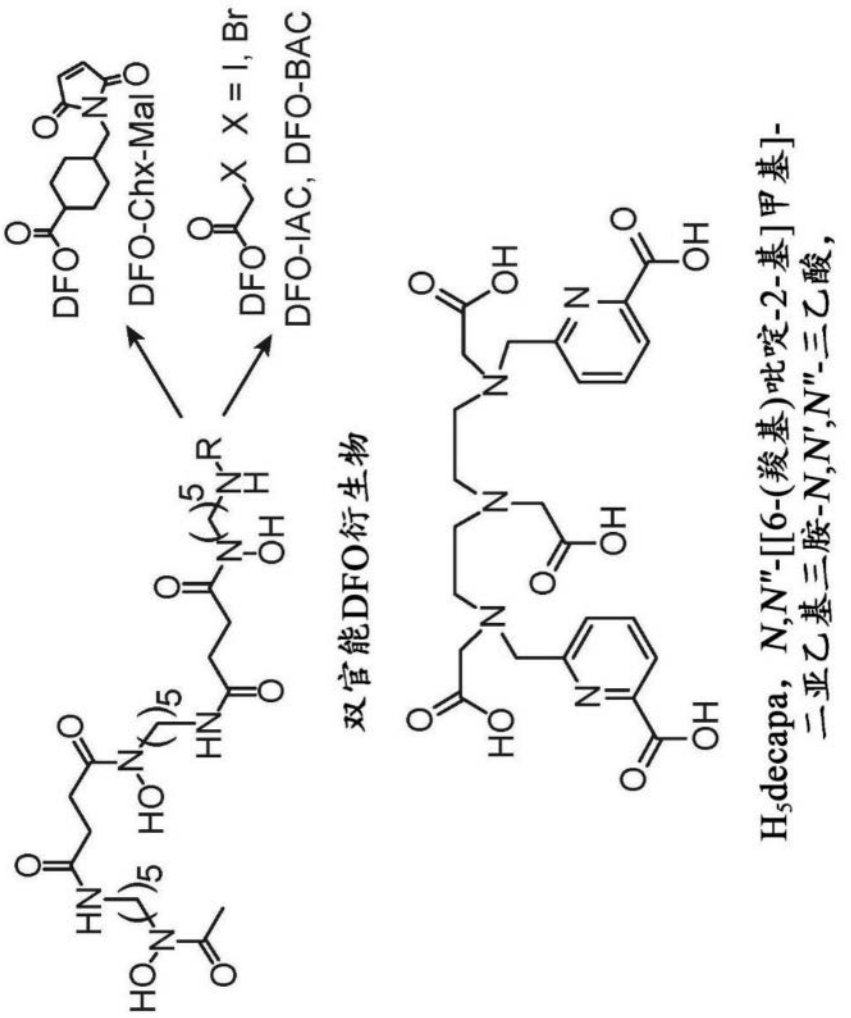

DFO-Chx-Mal
DFO-IAC, DFO-BAC
X = I, Br
双官能DFO衍生物
H5decapa，N,N''-[[6-(羧基)吡啶-2-基]甲基]-二亚乙基三胺-N,N',N''-三乙酸，

图15

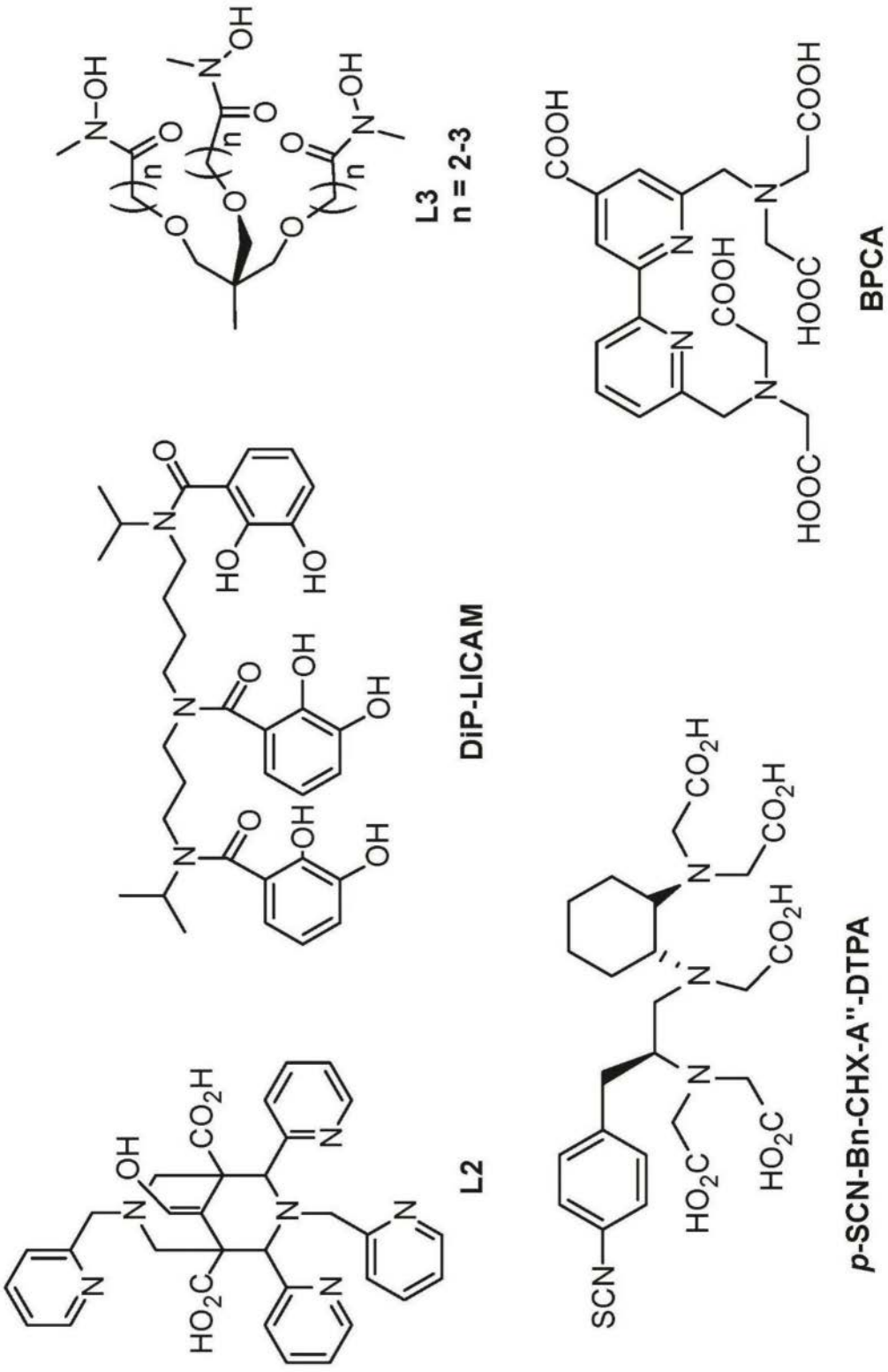
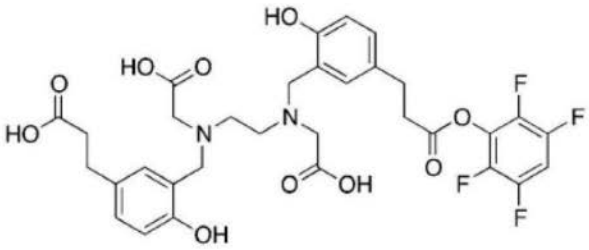
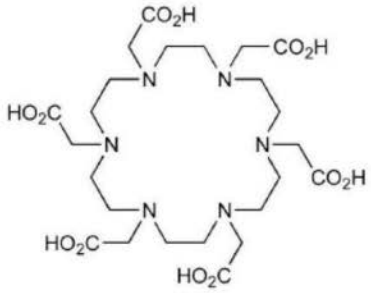


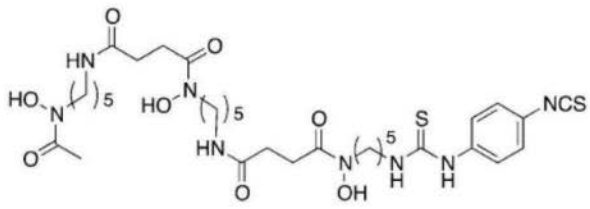
图15(续)



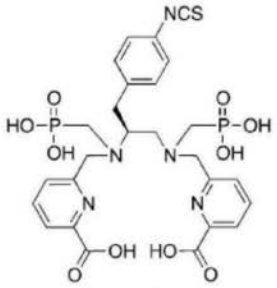
(HBED-CC)TFP



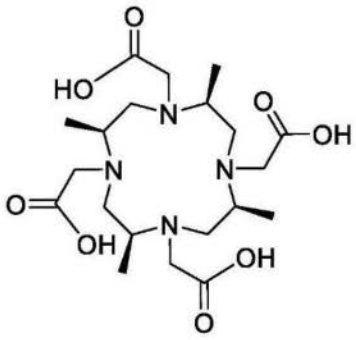
HEHA,1,4,7,10,13,16-六氮杂环-十六烷-*N*,*N*',*N*'',*N*''',*N*'''',*N*''''''-六乙酸



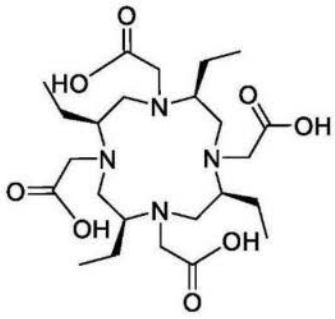
p-SCN-Bn-DFO



双官能衍生物 *p*-SCN-Bn-H_6phospa



2,2',2'',2'''-((2S,5S,8S,11S)-2,5,8,11-四甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四基)四乙酸



2,2',2'',2'''-((2S,5S,8S,11S)-2,5,8,11-四乙基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四基)四乙酸

图16

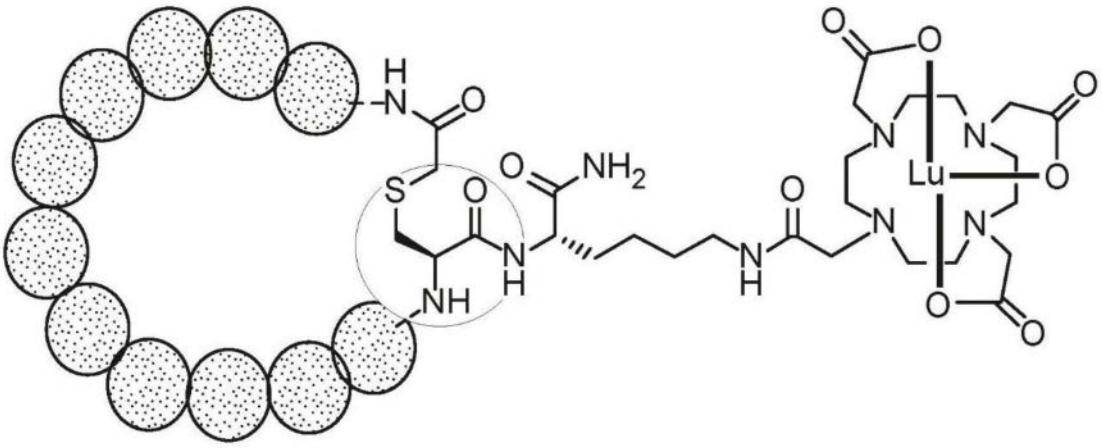

H
N
O
S
O
NH
O
NH2
N
H
O
N
H
N
N
Lu
O
N
N
O
O
O
O

图17A

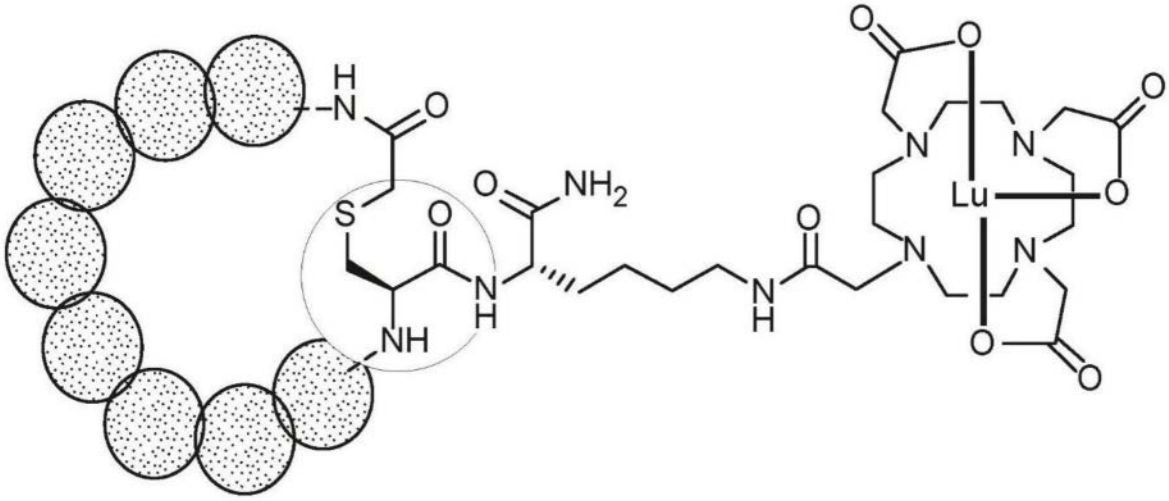

H
N
O
S
O
NH
O
NH2
N
H
O
N
H
N
N
Lu
O
N
N
O
O
O
O

图17B