

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07K 7/64

C07K 7/56 A61K 49/00

A61K 51/08

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99804710.4

[43] 公开日 2001 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1295578A

[22] 申请日 1999.3.29 [21] 申请号 99804710.4

[30] 优先权

[32] 1998.3.31 [33] US [31] 60/080,150

[32] 1998.12.18 [33] US [31] 60/112,715

[86] 国际申请 PCT/US99/06826 1999.3.29

[87] 国际公布 WO99/58162 英 1999.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.29

[71] 申请人 杜邦药品公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 M·拉约帕德耶 D·S·爱德华

T·D·哈里斯 S·J·海明威

刘 爽 P·R·辛格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 杨九昌

权利要求书 28 页 说明书 136 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于血管生成性疾病成像的药物

[57] 摘要

本发明描述了用于诊断和治疗癌症的式 $(Q)_a-L_a-C_b$ 的新化合物,在患者体内使肿瘤成像的方法以及治疗患者癌症的方法。本发明还提供用于监测治疗性血管生成治疗和新血管生成维管系统的破坏的新药物。所述药物由与在血管生成过程中增量调节的受体相结合的导向部分、选择性的连接基团和治疗有效的放射性同位素或者诊断有效的可成像部分组成。所述可成像部分是发射 γ 射线或正电子的放射性同位素、核磁共振造影剂、X射线造影剂或超声造影剂。

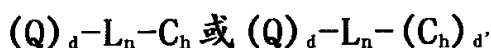
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

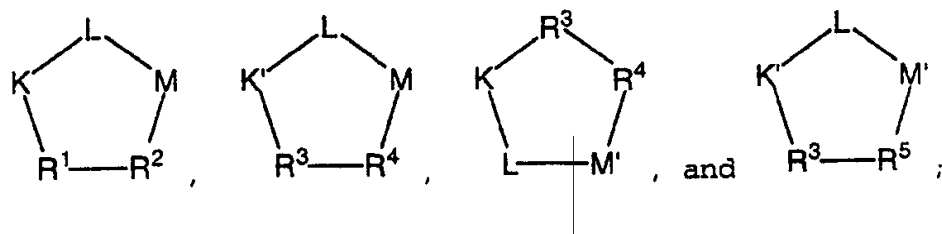
1. 一种化合物，该化合物含有导向部分和螯合剂，其中的导向部分与螯合剂相结合，所述导向部分是肽或肽模拟物并且可与在血管生成过程中增量调节的受体相结合，并且所述化合物在导向部分和螯合剂之间有 0-1 个连接基团。

2. 权利要求 1 的化合物，其中的导向部分是肽或其模拟物，受体选自：EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

3. 权利要求 2 的化合物，其中的受体是整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ ，所述化合物是下式的化合物：



其中 Q 是肽并且彼此独立地选自：



K 是 L-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

K' 是 D-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

L 在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-丙氨酸和 D-丙氨酸；

M 是 L-天冬氨酸；

M' 是 D-天冬氨酸；

R¹ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异

亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺和蛋氨酸；

- 5 R^2 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺、蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 15 R^3 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸；

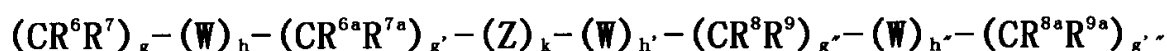
- 20 R^4 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 25 R^5 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-2-氨基己酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-1,2-二氨基丁酸、L-1,2-二氨基丙酸、L-半胱氨酸、L-青霉胺、L-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；
- 30

条件是, 各个 Q 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一被与 L_n 连接的键所取代, 进一步的条件是, 当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时, K 是 N-甲基精氨酸, 进一步的条件是, 当 R^4 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时, K 和 K' 是 N-甲基精氨酸, 仍进一步条件是, 当 R^5 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时, K' 是 N-甲基精氨酸;

d 选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10;

L_n 是下式的连接基团:



条件是, $g+h+g'+k+h'+g''+h''+g'''$ 不是 0;

10 W 在每次出现时彼此独立地选自:

O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, C(=O), C(=O)O, OC(=O),
NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_{s'},
(OCH₂CH₂CH₂)_{s''}, (CH₂CH₂CH₂O)_t, 和 (aa)_{t'};

aa 在每次出现时彼此独立地选自氨基酸;

15 Z 选自: 被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基和被 0-3 个 R^{10} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

20 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自: H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的苄基和被 0-3 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷氧基、NHC(=O) R^{11} 、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、 R^{11} 和与 C_n 连接的键;

25 R^{10} 在每次出现时彼此独立地选自: 与 C_n 连接的键、COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、PO₃H、被 0-3 个 R^{11} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C₁-C₅ 烷氧基和被 0-3 个 R^{11} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{11} 在每次出现时彼此独立地选自: H、被 0-1 个 R^{12} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的聚亚烷基二醇、被 0-1 个 R^{12} 取代的碳水化合物、被 0-1 个 R^{12} 取代

的环糊精、被 0-1 个 R^{12} 取代的氨基酸、被 0-1 个 R^{12} 取代的多羧基烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的多氮杂烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 2-10 个氨基酸的肽、与 C_h 连接的键；

R^{12} 是与 C_h 连接的键；

5 k 选自 0、1 和 2；

h 选自 0、1 和 2；

h' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

h'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

10 g' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

g'' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

g''' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

s 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

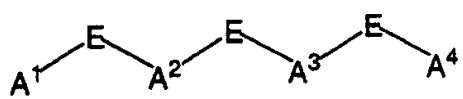
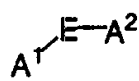
s' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

15 s'' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

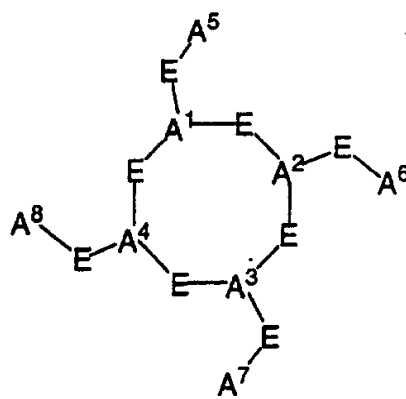
t 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

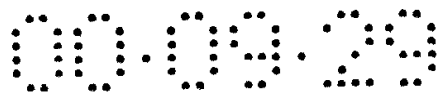
t' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

C_h 是具有选自如下的结构式的金属结合单元：



, and





A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 在每次出现时彼此独立地选自 N、 NR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、S、SH、 $S(Pg)$ 、O、OH、 PR^{13} 、 $PR^{13}R^{14}$ 、 $P(O)R^{15}R^{16}$ 和与 L_n 连接的键；

E 是键、CH 或间隔基，所述间隔基在每次出现时彼此独立地选自：

- 5 被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1-C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的杂环- C_{1-10} 烷基，其中的杂环基团是含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 芳基-、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地
10 选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

- R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、氢、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1-C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的杂环- C_{1-10} 烷基，其中的杂环基团是含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3
15 个 R^{17} 取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 芳基-、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、电子，条件是，当 R^{13} 或 R^{14} 之一是电子时，则另一个也是电子；

或者， R^{13} 和 R^{14} 合在一起形成 $=C(R^{20})(R^{21})$ ；

- 20 R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地选自与 L_n 连接的键、-OH、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1-C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的杂环- C_{1-10} 烷基，其中的杂环基团是含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 烷基- C_{6-10}
25 芳基-、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{17} 在每次出现时彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、

$=O$, F , Cl , Br , I , $-CF_3$, $-CN$,
 $-CO_2R^{18}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CHO$, $-CH_2OR^{18}$,
 $-OC(=O)R^{18}$, $-OC(=O)OR^{18a}$, $-OR^{18}$, $-OC(=O)N(R^{18})_2$,
 $-NR^{19}C(=O)R^{18}$, $-NR^{19}C(=O)OR^{18a}$, $-NR^{19}C(=O)N(R^{18})_2$,
 $-NR^{19}SO_2N(R^{18})_2$, $-NR^{19}SO_2R^{18a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{18a}$, $-SR^{18}$,
 $-S(=O)R^{18a}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-NHC(=S)NHR^{18}$, $=NOR^{18}$,
 NO_2 , $-C(=O)NHOR^{18}$, $-C(=O)NHN(R^{18})R^{18a}$, $-OCH_2CO_2H$,

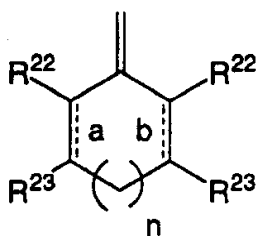
2-(1-吗啉基)乙氧基、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_3-C_6 环烷基、
 C_3-C_6 环烷基甲基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-2 个 R^{18} 取代的芳基、含有
 5 1-4 个彼此独立地选自 N 、 S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{18} 、 R^{18a} 和 R^{19} 在每次出现时彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、 H 、
 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷氧基、卤化物、硝基、氰基和三氟
 甲基；

P_g 是巯基保护基；

10 R^{20} 和 R^{21} 彼此独立地选自： H 、 C_1-C_{10} 烷基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、
 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_2-C_{10} 1-烯烃、被 0-3 个 R^{23} 取代
 的 C_2-C_{10} 1-炔烃、被 0-3 个 R^{23} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{23} 取代的含有
 1-4 个彼此独立地选自 N 、 S 和 O 的杂原子的不饱和 5-10 元杂环环系、
 被 0-3 个 R^{23} 取代的不饱和 C_{3-10} 碳环；

15 或者， R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的二价碳基团合在一起形成：



20 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地选自： H 、 R^{24} 、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_1-C_{10} 烷
 基、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_2-C_{10} 链烯基、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_2-C_{10} 链
 炔基、被 0-3 个 R^{24} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{24} 取代的含有 1-4 个彼此
 独立地选自 N 、 S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{24} 取

代的 C_{3-10} 碳环;

或者, R^{22} 、 R^{23} 合在一起形成稠合芳香族环系或含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

a 和 b 表示选择性双键的位置, n 是 0 或 1;

5 R^{24} 在每次出现时彼此独立地选自:

=O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{25}$, $-C(=O)R^{25}$,
 $-C(=O)N(R^{25})_2$, $-N(R^{25})_3^+$, $-CH_2OR^{25}$, $-OC(=O)R^{25}$,
 $-OC(=O)OR^{25a}$, $-OR^{25}$, $-OC(=O)N(R^{25})_2$, $-NR^{26}C(=O)R^{25}$,
 $-NR^{26}C(=O)OR^{25a}$, $-NR^{26}C(=O)N(R^{25})_2$, $-NR^{26}SO_2N(R^{25})_2$,
 $-NR^{26}SO_2R^{25a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{25a}$, $-SR^{25}$, $-S(=O)R^{25a}$,
 $-SO_2N(R^{25})_2$, $-N(R^{25})_2$, $=NOR^{25}$, $-C(=O)NHOR^{25}$, $-OCH_2CO_2H$,
 and 2-(1-morpholino)ethoxy; 和

和 2-(1-吗啉基)乙氧基;

R^{25} 、 R^{25a} 和 R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自: 氢和 C_1-C_6 烷基;

10 及其可药用盐。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中:

L 是甘氨酸;

R^1 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、酪氨酸、苯丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸和 1,2-二氨基丙氨酸;

R^2 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸;

R^3 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-苯基甘氨酸、

D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1, 2-二氨基丁酸和 D-1, 2-二氨基丙酸；

R^4 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、
5 D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-鸟氨酸、D-1, 2-二氨基丁酸、D-1, 2-二氨基丙酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

R^5 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、
10 L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-鸟氨酸、L-1, 2-二氨基丁酸、L-1, 2-二氨基丙酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

15 d 选自 1, 2 和 3 ；

W 在每次出现时彼此独立地选自：

O, NH, NHC(=O), C(=O)NH, C(=O), C(=O)O, OC(=O),
NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s,
(OCH₂CH₂CH₂)_s, 和 (CH₂CH₂CH₂O)_t,

Z 选自：被 0-1 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{10} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被 0-1 个 R^{10} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
20

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：H、=O、COOH、SO₃H、被 0-1 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-1 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{10} 取代的苄基、被 0-1 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷氧基、NHC(=O) R^{11} 、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、 R^{11} 和与 C_h 连接的键；
25

R^{10} 在每次出现时彼此独立地选自：COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、被 0-1 个 R^{11} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{11} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选

自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1 - C_5 烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1 - C_5 烷氧基、与 C_h 连接的键；

R^{11} 在每次出现时彼此独立地选自：H、被 0-1 个 R^{12} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的聚亚烷基二醇、被 0-1 个 R^{12} 取代的碳水化合物、被 0-1 个 R^{12} 取代的环糊精、被 0-1 个 R^{12} 取代的氨基酸、与 C_h 连接的键；

k 是 0 或 1；

h 是 0 或 1；

10 h' 是 0 或 1；

s 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

t 选自 0、1、2、3、4 和 5；

15 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 在每次出现时彼此独立地选自： NR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、S、SH、S(Pg)、OH 和与 L_n 连接的键；

E 是键、CH 或间隔基，所述间隔基在每次出现时彼此独立地选自：被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、氢、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系和电子，条件是，当 R^{13} 或 R^{14} 之一是电子时，另一个也是电子；

25 或者， R^{13} 和 R^{14} 合在一起形成 $=C(R^{20})(R^{21})$ ；

R^{17} 在每次出现时彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、

=O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN,
 -CO₂R¹⁸, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -CH₂OR¹⁸, -OC(=O)R¹⁸,
 -OC(=O)OR^{18a}, -OR¹⁸, -OC(=O)N(R¹⁸)₂, -NR¹⁹C(=O)R¹⁸,
 -NR¹⁹C(=O)OR^{18a}, -NR¹⁹C(=O)N(R¹⁸)₂, -NR¹⁹SO₂N(R¹⁸)₂,
 -NR¹⁹SO₂R^{18a}, -SO₃H, -SO₂R^{18a}, -S(=O)R^{18a}, -SO₂N(R¹⁸)₂,
 -N(R¹⁸)₂, -NHC(=S)NHR¹⁸, =NOR¹⁸, -C(=O)NHN(R¹⁸)R^{18a},
 -OCH₂CO₂H,

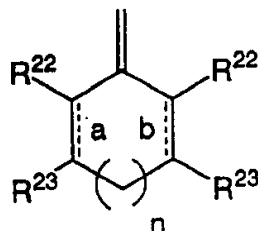
和 2-(1-吗啉基)乙氧基;

R¹⁸、R^{18a} 和 R¹⁹ 在每次出现时彼此独立地选自: 与 L_n 连接的键、H

5 和 C₁-C₆ 烷基;

R²⁰ 和 R²¹ 彼此独立地选自: H, C₁-C₅ 烷基、-CO₂R²⁵、被 0-3 个 R²³ 取代的 C₂-C₅ 1-烯炔、被 0-3 个 R²³ 取代的 C₂-C₅ 1-炔炔、被 0-3 个 R²³ 取代的芳基、被 0-3 个 R²³ 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环环系;

10 或者, R²⁰ 和 R²¹ 与它们所连接的二价碳基团合在一起形成:



R²² 和 R²³ 彼此独立地选自: H 和 R²⁴;

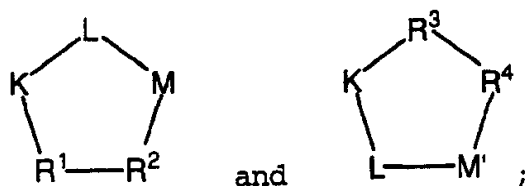
15 或者, R²²、R²³ 合在一起形成稠合的芳香族环系或含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R²⁴ 在每次出现时彼此独立地选自: -CO₂R²⁵、-C(=O)N(R²⁵)₂、-CH₂OR²⁵、-OC(=O)R²⁵、-OR²⁵、-SO₃H、-N(R²⁵)₂ 和 -OCH₂CO₂H; 和

R²⁵ 在每次出现时彼此独立地选自: H 和 C₁-C₃ 烷基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中:

20 Q 是肽, 其选自:



R^1 是 L-缬氨酸、D-缬氨酸、在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 D-赖氨酸或在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸；

5 R^2 是 L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、2-氨基噻唑-4-乙酸、在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸或酪氨酸，所述酪氨酸在羟基上被与 L_n 连接的键选择性地取代；

R^3 是 D-缬氨酸、D-苯丙氨酸或在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸；

10 R^4 是 D-苯丙氨酸、在羟基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 D-酪氨酸或在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸；

条件是，各 Q 中的 R^1 和 R^2 之一被与 L_n 连接的键所取代，进一步的条件是，当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 是 N-甲基精氨酸；

d 是 1 或 2；

15 W 在每次出现时彼此独立地选自：NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、 $(CH_2CH_2O)_s$ 和 $(CH_2CH_2CH_2O)_t$ ；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：H、NHC(=O) R^{11} 、与 C_h 连接的键；

k 是 0；

20 h'' 选自 0、1、2 和 3；

g 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

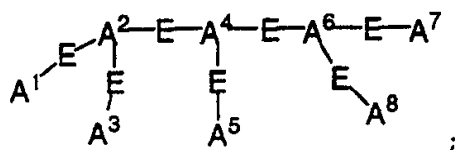
g'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g''' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

25 s' 是 1 或 2；

t 是 1 或 2；

C_h 是



A^1 选自: OH、与 L_n 连接的键;

A^2 、 A^4 和 A^6 均是 N;

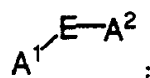
5 A^3 、 A^5 和 A^8 均是 OH;

A^7 是与 L_n 连接的键或与 L_n 连接的 NH-键;

E 是被 0-1 个 R^{17} 取代的 C_2 烷基; 和

R^{17} 是=O;

10 或者, C_n 是



A^1 是 NH_2 或 $N=C(R^{20})(R^{21})$;

E 是键;

15 A^2 是 NHR^{13} ;

R^{13} 是被 R^{17} 取代的杂环, 所述杂环选自吡啶和嘧啶;

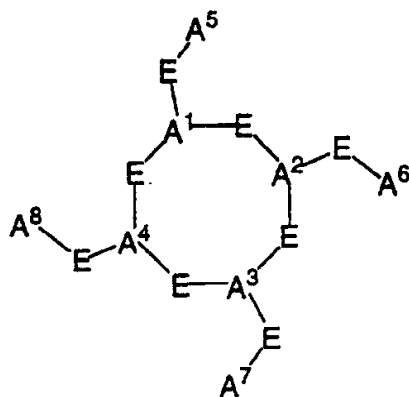
R^{17} 选自与 L_n 连接的键、 $C(=O)NHR^{18}$ 和 $C(=O)R^{18}$;

R^{18} 是与 L_n 连接的键;

R^{24} 选自: $-CO_2R^{25}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_3H$ 和 $-N(R^{25})_2$;

20 R^{25} 在每次出现时彼此独立地选自: 氢和甲基;

或者, C_n 是



A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 均是N;

A^5 、 A^6 和 A^8 均是OH;

5 A^7 是与 L_n 连接的键;

E是被0-1个 R^{17} 取代的 C_2 烷基;

R^{17} 是=O.

6. 权利要求3的化合物, 所述化合物选自:

(a) 环{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(b) 环{Arg-Gly-Asp-D-Tyr((N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-18-氨基-14-氮杂-4, 7, 10-氧基-15-氧代-十八烷酰基)-3-氨基丙基)-Val};

(c) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环{D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-环{D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp};

(d) 环(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]));

(e) 环{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))};

(f) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};

(g) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Phe-

- Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};
- (h) 环{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))};
- (i) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸]-
- 5 Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal};
- (j) 环{Arg-Gly-Asp-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))-D-Val}
- (k) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-
- Glu(环{Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环{Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp};
- 10 (l) {环(Arg-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};
- (m) 环{D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg};
- (n) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-
- 15 Glu(环{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg};
- (o) 环{D-Phe-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))-D-Asp-Gly-Arg};
- (p) 环{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡
- 20 啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))};
- (q) 环{Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))};
- (r) 2-(1,4,7,10-四氮杂-4,7,10-三(羧基甲基)-1-环十二烷基)乙酰基-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-
- 25 Asp-D-Phe};
- (s) 环{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA)};
- (t) 环{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys}₂(DTPA);
- (u) 环{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA-3-氨基丙基)-Val};
- (v) 环{Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧
- 30 基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};
- (w) 环(Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚

胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(x) 环{Cys(2-氨基乙基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(y) 环{高 Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(z) 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(aa) 环{Dap(b-(2-苄并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(bb) 环{Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]]});

(cc) 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]]});

(dd) 环{Lys-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};

(ee) 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-{2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};
和

(ff) 环{Orn(d-N-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};

或其可药用盐。

7. 药盒, 所述药盒含有权利要求 3 的化合物或其可药用盐以及可药用载体。

8. 权利要求 7 的药盒, 其中, 所述药盒还含有一种或多种辅助配体和还原剂。

9. 权利要求 8 的药盒, 其中的辅助配体是 tricine 和 TPPTS。

10. 权利要求 9 的药盒, 其中的还原剂是锡(II)。

11. 诊断或治疗用金属药物组合物, 该组合物含有: 金属、能够整合金属的整合剂和导向部分, 其中的导向部分与整合剂相结合, 所述导向部分是肽或肽模拟物并且可与在血管生成过程中增量调节的受体相结合, 并且所述化合物在导向部分和整合剂之间有 0-1 个连接

基团。

12. 权利要求 11 的组合物, 其中的金属药物是诊断用放射性药物, 所述金属是选自 ^{99m}Tc 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 和 ^{68}Ga 的放射性同位素, 导向部分是肽或其模拟物, 受体选自: EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

13. 权利要求 12 的组合物, 其中的导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$ 。

14. 权利要求 13 的组合物, 其中的放射性同位素是 ^{99m}Tc 或 ^{95}Tc , 所述放射性药物还含有能够稳定放射性药物的第一辅助配体和第二辅助配体。

15. 权利要求 14 的组合物, 其中的放射性同位素是 ^{99m}Tc 。

16. 权利要求 15 的组合物, 其中的放射性药物选自:

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{Arg-Gly-Asp-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-3-\text{氨基丙基})-\text{Val}))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPMS})(\text{环}(\text{Arg-D-Val-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-3-\text{氨基丙基})-\text{D-Asp-Gly}))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPDS})(\text{环}(\text{Arg-D-Val-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-3-\text{氨基丙基})-\text{D-Asp-Gly}))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{Arg-D-Val-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-3-\text{氨基丙基})-\text{D-Asp-Gly}))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}])))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}])))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]-\text{Phe-Glu}(\text{环}\{\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}\})-\text{环}\{\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}\}))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}\{\text{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]])\}))$;

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})([2-[[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]-\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]-\text{Glu}(\text{环}\{\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}\})-\text{环}\{\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}\}));$

5 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{Arg-Gly-Asp-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{二氮烯基}]-18\text{-氨基}-14\text{-氮杂}-4,7,10\text{-氧基}-15\text{-氧代}-18\text{烷酰基}]-3\text{-氨基丙基})-\text{Val}));$

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{二氮烯基}]-\text{Glu}(\text{O-环}(\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}))-0\text{-环}(\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}));$

10 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{二氮烯基}]-\text{Glu}(\text{O-环}(\text{D-Tyr}(3\text{-氨基丙基})-\text{Val-Arg-Gly-Asp}))-0\text{-环}(\text{D-Tyr}(3\text{-氨基丙基})-\text{Val-Arg-Gly-Asp}));$

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{Arg-Gly-Asp-Lys}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{二氮烯基}])-\text{D-Val}));$

15 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}\{\text{D-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}])-\text{D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}\});$

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})([2-[[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]-\text{Glu}(\text{环}\{\text{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}\})-\text{环}\{\text{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}\});$

20 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}\{\text{D-Phe-D-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}])-\text{D-Asp-Gly-Arg}\});$

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}(\text{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{二氮烯基}]));$

25 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})(\text{环}\{\text{Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}])]);$ 和

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(1,2,4\text{-三唑})(\text{环}(\text{Arg-Gly-Asp-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2\text{-吡啶基}]\text{二氮烯基}]-3\text{-氨基丙基})-\text{Val})).$

17. 权利要求 13 的组合物, 其中的放射性同位素是 ^{111}In .

18. 权利要求 17 的组合物, 其中的放射性药物选自:

30 $(\text{DOTA-}^{111}\text{In})-\text{Glu}(\text{环}\{\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}\})-\text{环}\{\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}\};$

环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹¹¹In)); 和

环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹¹¹In)。

19. 权利要求 11 的组合物, 其中的金属药物是治疗用放射性药物, 所述金属是选自

¹⁸⁶Re,

¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Pm, ⁹⁰Y, ²¹²Bi, ¹⁰³Pd, ¹⁰⁹Pd,
¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁰La, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ⁶⁷Cu,
¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, 和 ¹⁹²Ir,

5

的放射性同位素, 导向部分是肽或其模拟物, 受体选自: EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

10 20. 权利要求 19 的组合物, 其中的导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$ 。

21. 权利要求 20 的组合物, 其中的放射性同位素是 ¹⁵³Sm。

22. 权利要求 21 的组合物, 其中的放射性药物选自:

环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹⁵³Sm));

15 环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹⁵³Sm); 和

环(Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA(¹⁵³Sm)-3-氨基丙基)-Val)。

23. 权利要求 20 的组合物, 其中的放射性同位素是 ¹⁷⁷Lu。

24. 权利要求 23 的组合物, 其中的放射性药物选自:

环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹⁷⁷Lu));

20 (DOTA-¹⁷⁷Lu)-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};

环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹⁷⁷Lu); 和

环(Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA(¹⁷⁷Lu)-3-氨基丙基)-Val)。

25. 权利要求 20 的组合物, 其中的放射性同位素是 ⁹⁰Y。

25 26. 权利要求 25 的组合物, 其中的放射性药物是:

(DOTA-⁹⁰Y)-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}。

27. 权利要求 11 的组合物, 其中的金属药物是 MRI 造影剂, 所述金属是选自 Gd(III)、Dy(III)、Fe(III) 和 Mn(II) 的顺磁金属离子, 导向部分是肽或其模拟物, 受体选自: EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾
5 液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

28. 权利要求 27 的组合物, 其中的导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$ 。

29. 权利要求 28 的组合物, 其中的金属离子是 Gd(III)。

10 30. 权利要求 29 的组合物, 其中的造影剂是:

环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr (N-DTPA (Gd(III)))-3- 氨基丙基)-Val)。

31. 权利要求 11 的组合物, 其中的金属药物是 X-射线造影剂, 所述金属选自 Re、Sm、Ho、Lu、Pm、Y、Bi、Pd、Gd、La、Au、Yb、
15 Dy、Cu、Rh、Ag 和 Ir, 导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$, 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

32. 用于治疗类风湿性关节炎的权利要求 11 的组合物。

33. 用于治疗癌症的权利要求 11 的组合物。

34. 用于新血管生成成像的权利要求 11 的组合物。

20 35. 权利要求 12 的组合物, 用于用平面或 SPECT γ 闪烁照相术或正电子发射 X 线断层摄影术进行癌症成像。

36. 权利要求 27 的组合物, 用于用磁共振成像进行癌症成像。

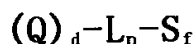
37. 权利要求 31 的组合物, 用于用计算机控制的 X-射线断层摄影术进行癌症成像。

25 38. 一种化合物, 该化合物含有导向部分和表面活性剂, 其中的导向部分与表面活性剂相结合, 所述导向部分是肽或肽模拟物并且可与在血管生成过程中增量调节的受体相结合, 并且所述化合物在导向部分和表面活性剂之间有 0-1 个连接基团。

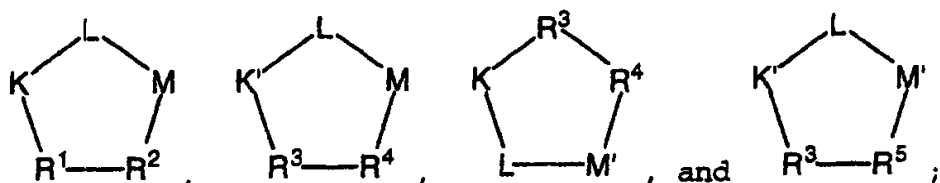
30 39. 权利要求 38 的化合物, 其中的导向部分是肽或其模拟物, 受体选自: EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、

$\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和表面活性剂之间存在连接基团。

40. 权利要求 39 的化合物，其中的受体是整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ ，所述化合物是下式的化合物：



5 其中，Q 是环状五肽并且彼此独立地选自：



10 K 是 L-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

15 K' 是 D-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

L 在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-丙氨酸和 D-丙氨酸；

M 是 L-天冬氨酸；

M' 是 D-天冬氨酸；

20 R¹ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺和蛋氨酸；

25 R² 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、

噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺、蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 5 R^3 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸；

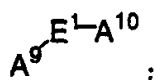
- 10 R^4 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 15 R^5 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-2-氨基己酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-1,2-二氨基丁酸、L-1,2-二氨基丙酸、L-半胱氨酸、L-青霉胺、L-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 20 条件是，各个 Q 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一被与 L_n 连接的键所取代，进一步的条件是，当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 是 N-甲基精氨酸，进一步的条件是，当 R^4 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 和 K' 是 N-甲基精氨酸，仍进一步条件是，当 R^5 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K' 是 N-甲基精氨酸；

- 25 d 选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

S_f 是表面活性剂，其是类脂或下式的化合物：



A^9 选自: OH 和 OR^{27} ;

A^{10} 是 OR^{27} ;

R^{27} 是 $C(=O)C_{1-20}$ 烷基;

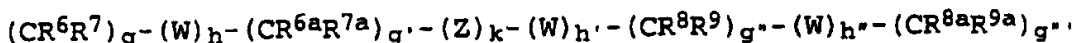
5 E^1 是被 1-3 个 R^{28} 取代的 C_{1-10} 亚烷基;

R^{28} 在每次出现时彼此独立地选自: R^{30} 、 $-PO_3H-R^{30}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-C(=O)N(R^{29})_2$ 、 $-CH_2OR^{29}$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-N(R^{29})_2$ 、 C_1-C_5 烷基和 C_2-C_4 链烯基;

10 R^{29} 在每次出现时彼此独立地选自: R^{30} 、H、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基和三氟甲基;

R^{30} 是与 L_n 连接的键;

L_n 是下式的连接基团:



15 W 在每次出现时彼此独立地选自:

O, S, NH, $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $NHC(=S)NH$, $NHC(=O)NH$, SO_2 , $(OCH_2CH_2)_{20-200}$, $(CH_2CH_2O)_{20-200}$, $(OCH_2CH_2CH_2)_{20-200}$, $(CH_2CH_2CH_2O)_{20-200}$, 和 $(aa)_t$;

aa 在每次出现时彼此独立地选自氨基酸;

20 Z 选自: 被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C_{3-10} 环烷基和被 0-3 个 R^{10} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

25 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自: H、 $=O$ 、 $COOH$ 、 SO_3H 、 PO_3H 、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C_1-C_5 烷基、被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的苄基和被 0-3 个 R^{10} 取代的 C_1-C_5 烷氧基、 $NHC(=O)R^{11}$ 、 $C(=O)NHR^{11}$ 、 $NHC(=O)NHR^{11}$ 、 NHR^{11} 、 R^{11} 和与 S_f

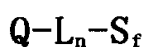
连接的键；

- R^{10} 在每次出现时彼此独立地选自：与 S_f 连接的键、 $COOR^{11}$ 、 OH 、 NHR^{11} 、 SO_3H 、 PO_3H 、被 0-3 个 R^{11} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1-C_5 烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1-C_5 烷氧基和被 0-3 个 R^{11} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

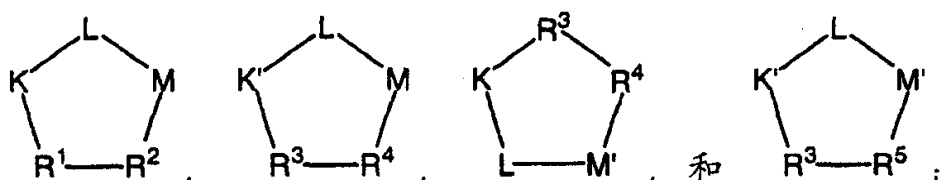
R^{11} 在每次出现时彼此独立地选自：H、被 0-1 个 R^{12} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的氨基酸、与 S_f 连接的键；

- 10 R^{12} 是与 S_f 连接的键；
 k 选自 0、1 和 2；
 h 选自 0、1 和 2；
 h' 选自 0、1、2、3、4 和 5；
 h'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；
15 g 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；
 g' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；
 g'' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；
 g''' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；
 t' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；
20 及其可药用盐。

41. 权利要求 40 的化合物，其中的化合物是下式化合物：



其中，Q 是环状五肽并且彼此独立地选自：



25

K 是 L-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-

咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

- 5 K' 是 D-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、-赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

L 在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-丙氨酸和 D-丙氨酸；

M 是 L-天冬氨酸；

M' 是 D-天冬氨酸；

- 10 R^1 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺和蛋氨酸；
- 15

- R^2 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺、蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；
- 20

- R^3 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸；
- 25

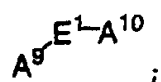
- R^4 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、
- 30

氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸和2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 5 R^5 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-2-氨基己酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-1,2-二氨基丁酸、L-1,2-二氨基丙酸、L-半胱氨酸、L-青霉胺、L-蛋氨酸和2-氨基噻唑-4-乙酸；

- 15 条件是，各个 Q 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一被与 L_n 连接的键所取代，进一步的条件是，当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 是 N-甲基精氨酸，进一步的条件是，当 R^4 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 和 K' 是 N-甲基精氨酸，仍进一步条件是，当 R^5 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K' 是 N-甲基精氨酸；

S_f 是表面活性剂，其是类脂或下式的化合物：



A^9 是 OR^{27} ；

A^{10} 是 OR^{27} ；

- 20 R^{27} 是 $C(=O)C_{1-15}$ 烷基；

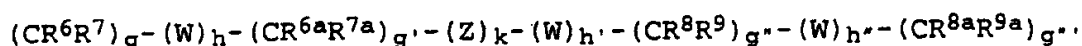
E^1 是被 1-3 个 R^{28} 取代的 C_{1-4} 亚烷基；

R^{28} 在每次出现时彼此独立地选自： R^{30} 、 $-PO_3H-R^{30}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-CH_2OR^{29}$ 、 $-OR^{29}$ 和 C_1-C_5 烷基；

- 25 R^{29} 在每次出现时彼此独立地选自： R^{30} 、H、 C_1-C_6 烷基、苯基和苄基；

R^{30} 是与 L_n 连接的键；

L_n 是下式的连接基团：



W 在每次出现时彼此独立地选自：

O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, C(=O), C(=O)O, OC(=O),
 NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, (OCH₂CH₂)₂₀₋₂₀₀, (CH₂CH₂O)₂₀₋
 200, (OCH₂CH₂CH₂)₂₀₋₂₀₀, (CH₂CH₂CH₂O)₂₀₋₂₀₀, 和 (aa)_t;

aa 在每次出现时彼此独立地选自氨基酸;

5 Z 选自: 被 0-3 个 R¹⁰ 取代的芳基、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基和被 0-3 个 R¹⁰ 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自: H、=O、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的 C₁-C₅ 烷氧基和与 S_f 连接的键;

10 R¹⁰ 在每次出现时彼此独立地选自: 与 S_f 连接的键、COOR¹¹、OH、NHR¹¹、被 0-1 个 R¹² 取代的 C₁-C₅ 烷基和被 0-1 个 R¹² 取代的 C₁-C₅ 烷氧基;

R¹¹ 在每次出现时彼此独立地选自: H、被 0-1 个 R¹² 取代的芳基、被 0-1 个 R¹² 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被 0-1 个 R¹² 取代的氨基酸、与 S_f 连接的键;

15 R¹² 是与 S_f 连接的键;

k 选自 0、1 和 2;

h 选自 0、1 和 2;

h' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

h'' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

20 g 选自 0、1、2、3、4 和 5;

g' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

g'' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

g''' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

s 选自 0、1、2、3、4 和 5;

25 s' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

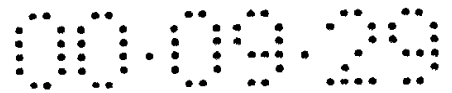
s'' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

t 选自 0、1、2、3、4 和 5;

t' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

分, 其中的导向部分是权利要求 3 的化合物 Q, 放射性标记是选自 ^{35}S 、 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 的治疗用同位素。

51. 治疗用放射性药物组合物, 该组合物含有放射标记的导向部分, 其中的导向部分是权利要求 5 的化合物 Q, 放射性标记是治疗用同位素 ^{131}I 。



说明书

用于血管生成性疾病成像的药物

发明领域

5 本发明提供用于诊断和治疗癌症的新药物、在患者体内使肿瘤成像的方法以及治疗患者癌症的方法。本发明还提供用于监测治疗性血管生成治疗和新血管生成维管系统的破坏的新药物。所述药物由与在血管生成过程中增量调节的受体相结合的导向部分、选择性的连接基团和治疗有效的放射性同位素或者诊断有效的可成像部分组成。所述
10 治疗有效的放射性同位素发射具有足够细胞毒性的粒子或电子。所述可成像部分是 γ 射线或发射正电子的放射性同位素、核磁共振造影剂、X射线造影剂或超声造影剂。

发明背景

15 癌症是美国和世界的一种主要健康问题。据估计，1998年美国将诊断出一百万以上侵袭性癌症的新病例。这种疾病的最普遍形式是肺、乳腺、前列腺、结肠和直肠的实体肿瘤。癌症通常是通过体外实验和成像方法联合诊断的。所述成像方法包括X射线计算机断层扫描、核磁共振成像、超声成像和放射性核素闪烁照相术
20 (scintigraphy)。常常将造影剂施用给患者以提高通过X射线CT、MRI和超声获得的图象，另外，施用定位于肿瘤的放射性药物对于放射性核素闪烁图是必需的。

癌症的治疗通常涉及利用外部光束辐射治疗和化疗，两者可以单独使用或联用，这依赖于疾病的种类和严重程度。目前有许多化疗
25 剂，但它们通常都存在对肿瘤与正常组织缺乏特异性的缺陷，从而导致严重的副作用。这些治疗药征的效力也是有限的，这已被许多癌症/特别是更普遍的实体肿瘤疾病的高死亡率所证实。因此，仍然需要更有效和特异性的治疗方法。

尽管有许多可用于诊断癌症的成像方法，但仍需要改进的方法。
30 具体地讲，需要能够更好地区分癌症和其它疾病或良性生理性异常的方法。达到所述改进的一种方法是给患者施用通过与受体结合而特异

性地定位在肿瘤中的金属药物，所述受体仅在肿瘤中表达或者在肿瘤中的表达显著高于在其他组织中的表达。然后，通过其可成像的发射（对于放射性药物的情况）或其对紧邻的水的松弛率的影响（对于磁共振成像造影剂的情况）从外部监测所述金属药物的定位。

5 当所述金属药物是由发射粒子的放射性同位素组成时，还可将这种肿瘤特异性金属药物用于治疗癌症。所述同位素在肿瘤部位的放射性衰变导致对肿瘤细胞有毒性的足够的离子辐射。这种方法对肿瘤的特异性使暴露于细胞毒性剂的正常组织数量降到最低，由此可提供具有较小副作用的更有效的治疗方法。

10 以前为在癌症成像和治疗中达到这些理想的改进所作的努力集中在使用放射性核素标记的与肿瘤细胞表面受体结合的单克隆抗体、抗体片段和其他蛋白质或多肽（即分子量为 10,000 D 以上）。这些放射性药物的特异性常常非常高，但它们有一些缺陷。首先，由于其分子量很高，因此，从血液中裂解得很慢，从而延长图象中的血液背景。另外，由于其分子量，它们在肿瘤部位不容易溢出，因此，只能缓慢地通过血管外空间扩散到肿瘤细胞表面。这使得只有很有限量的放射性药物到达受体，因此在成像中信号强度很低，就治疗而言，细胞毒作用不够。

20 另一种使癌症成像并进行治疗的方法是利用与肿瘤细胞表面受体结合的小分子，例如肽。在许多国家，临床中使用一种 ^{111}In 标记的促生长素抑制素受体结合肽， ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-octeotide，用于使表达促生长素抑制素受体的肿瘤细胞成像（Baker 等，生命科学（Life Sci.）1991，49，1583-91 和 Krenning 等，欧洲核医学杂志（Eur. J. Nucl. Med.），1993，20，716-31）。已用更高剂量的这种放射性药物就对所述癌症的潜在治疗作用进行了研究（Krenning 等，消化（Digestion）1996，57，57-61）。数个研究小组正在研究将 Tc-99m 标记的 ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-octeotide 类似物用于成像，将 Re-186 标记的类似物用于治疗（Flanagan 等，US 5556939，Lyle 等，US 5382654 以及 Albert 等 US 5650134）。

30 血管生成是从预先存在的毛细管或纤毛后小脉管形成新血管的过程；它是各种生理过程包括排卵、胚胎发育、创伤修复以及心肌中

并行血管产生的重要部分。它对许多疾病例如肿瘤生长和迁移，糖尿病视网膜病以及黄斑变性来说也是非常重要的。该过程开始于现有血管内皮细胞应答各种细胞因子和生长因子而产生的激活作用。肿瘤释放的细胞因子或血管生成因子通过与所述因子特异性的细胞表面受体相互作用来刺激血管内皮细胞。被激活的内皮细胞分泌降解血管基膜的酶。然后所述内皮细胞增殖并侵入肿瘤组织。内皮细胞分化形成腔，产生已有血管的新血管分支。然后血管给肿瘤提供营养物质使其进一步生长并产生迁移途径。

在正常条件下，内皮细胞增殖是非常缓慢的过程，但在胚胎形成、排卵和创伤愈合过程中，它可以在短时间内增加。在细胞更新过程中的这种暂时增加受许多生长刺激因子和生长抑制因子的联合控制。在病理性的血管生成中，这种正常平衡被打乱，导致内皮细胞持续增加。已鉴定的部分血管生成因子包括碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)，血管生成素，TGF- α ，TGF- β 和血管内皮生长因子(VEGF)，而 α 干扰素、 β 干扰素和血小板反应蛋白是血管生成抑制剂的实例。

内皮细胞在细胞外基质中的增殖和迁移是通过与各种细胞粘附分子的相互作用而介导的(Folkman, J., 天然药物(Nature Medicine), 1995, 1, 27-31)。整联蛋白是一个杂二聚体细胞表面受体的多样化家族，通过该物质，内皮细胞与细胞外基质彼此相连并与其他细胞相连。整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 是多种具有暴露的三肽 Arg-Gly-Asp 部分的细胞外基质蛋白的受体并介导与其下列配体的粘附：玻连蛋白、纤连蛋白和血纤蛋白原等。整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 极少在正常血管上表达，但在各种人肿瘤内的血管细胞上显著上升表达。 $\alpha_v\beta_3$ 受体的作用是介导内皮细胞与细胞外基质的相互作用并在血管生成信号的指导下促进细胞、肿瘤细胞种群的迁移。由 bFGF 或 TNF- α 诱导的血管生成作用依赖于整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 参与，而由 VEGF 诱导的血管生成作用依赖于整联蛋白 $\alpha_v\beta_5$ (Cheresh 等，科学(Science), 1995, 270, 1500-2)。内皮细胞表面上整联蛋白 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_1$ 表达的诱导作用是 VEGF 促进血管生成的另一重要机制(Senger 等，美国国家科学院院报(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)1997, 94, 13612-7)。

血管生成因子与内皮细胞表面受体例如受体酪氨酸激酶 EGFR、

FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白和 Ax1 相互作用。受体 Flk-1/KDR、neuropilin-1 和 Flt-1 识别 VEGF, 这些作用在 VEGF 诱导的血管生成中起关键作用。在血管形成过程中, 还主要表达受体酪氨酸激酶的 Tie 亚家族。

5 由于血管生成对肿瘤生长和迁移的重要性, 正在开发许多化疗方法来干扰或抑制该过程。方法之一是利用抗血管生成蛋白例如制管张素和 endostatin。制管张素是纤溶酶原的一种 38 kDa 片段, 在动物模型中已表明是内皮细胞增殖的强抑制剂。(O'Reilly 等, 细胞(Cell, 1994, 79, 315-328)。endostatin 是胶原 XVIII 的一种 20 kDa C
10 末端片段, 已表明其是强抑制剂。(O'Reilly 等, 细胞(Cell, 1997, 88, 277-285)。

在动物模型中用 endostatin 进行全身治疗产生强的抗肿瘤活性。但是, 由于缺乏受试者, 因此, 这两种化疗剂的人类临床试验受到阻碍。

15 抗血管生成治疗的另一种方法是使用导向部分, 所述导向部分与在血管生成维管系统中表达的与化疗剂相连的内皮细胞表面受体相互作用。Burrows 和 Thorpe(美国国家科学院院报(Proc. Nat. Acad. Sci. USA), 1993, 90, 8996-9000)描述了在小鼠模型中, 利用抗体-免疫毒素结合物通过破坏肿瘤维管系统来根除肿瘤。产生抗主要组
20 织相容性配合物的内皮细胞 II 型抗原的抗体, 然后与细胞毒性剂去糖基化蓖麻毒蛋白 A 链结合。同一研究小组(临床癌症研究(Clin. Can. Res.), 1995, 1, 1623-1634)研究了与去糖基化蓖麻毒蛋白 A 链结合的抗内皮细胞表面受体 endoglin 的用途。在小鼠模型中, 这两种结合物都有强抗肿瘤活性。但是, 对于常规的人类应用仍有缺陷。就
25 大部分抗体或其他大的外源蛋白质来说, 有相当的免疫毒性风险, 这就限制或抑制了给人施用的可能性。另外, 尽管靶向维管系统可能提高连接的化疗剂的局部浓度, 但是, 必须将所述细胞毒性试剂从抗体载体上裂解下来, 然后运输或扩散到细胞中。

因此, 需要提供没有不好的扩散或运输、可能的免疫毒性、有限的来源和/或缺乏特异性的抗血管生成药物以及肿瘤或新维管系统成
30 像剂。

的过度生产血管生成因子而引起的。因此，发射细胞毒性辐射的本发明放射性药物可用于破坏所产生的新血管生成维管系统并由此治疗所述疾病。

5 本发明的另一目的是提供肿瘤成像剂，该成像剂含有与在血管生成过程中增量调节的受体相结合的导向部分、选择性的连接基团以及可成像部分，例如 γ 射线或者发射正电子的放射性同位素，磁共振成像造影剂、X射线造影剂或者超声造影剂。

10 本发明的另一目的是提供用于监测血管生成治疗的进程和结果的成像剂。这些试剂含有与在血管生成过程中增量调节的受体相结合的导向部分、选择性的连接基团以及可成像部分。在施用生长因子后，可将本发明的成像剂静脉内定期施用，然后用受影响区域、心脏或肢端的标准技术完成成像以监测血管生成治疗的治疗进程和结果（即，使新血管的形成成像）。

15 本发明的另一目的是提供用于制备本发明药物的化合物。这些化合物含有与在血管生成过程中增量调节的受体相结合的导向部分 Q_n 、选择性的连接基团 L_n 以及金属螯合剂或者结合部分 C_n 。所述化合物含有一个或多个与金属螯合剂或结合部分相连的保护基团。所述保护基团使所述试剂具有改善的长期贮存稳定性，并且在临合成所述放射性药物之前或同时被除去。或者，本发明化合物含有与在血管生成过程中增量调节的受体相结合的肽或肽模拟物导向部分 Q_n 、选择性的连接基团 L_n 以及表面活性剂 S_f 。

25 本发明的药物可用于诊断和/或治疗目的。本发明的诊断用放射性药物是由诊断上有用的放射性核素（即具有可成像 γ 射线或正电子发射的放射性金属离子）组成的药物。本发明的治疗用放射性药物是由治疗有用的放射性核素组成的药物，放射性核素是发射离子化辐射例如 β 粒子、 α 粒子和 Auger 或 Coster-Kronig 电子的放射性金属离子。

30 含 γ 射线或发射正电子的放射性金属离子的药物还可通过 γ 闪烁照相术或正电子发射 X 射线体层照相术可用于使肿瘤成像。含 γ 射线或发射正电子的放射性金属离子的药物还可通过 γ 闪烁照相术或正电子发射 X 射线体层照相术用于使治疗性血管生成作用成像。含发射粒子的

放射性金属离子的药物通过将细胞毒性剂量的辐射传递到肿瘤而用于治疗癌症。含发射粒子的放射性金属离子的药物还可通过破坏血管生成性维管系统的形成来治疗类风湿性关节炎。含顺磁金属离子的药物用作磁共振成像造影剂。含一种或多种 X 射线吸附或原子序数为 20 或 20 以上的“重”原子的药物用作 X 射线造影剂。含生物相容性气体微泡、液体载体和表面活性剂微球的药物用作超声造影剂。

发明详述

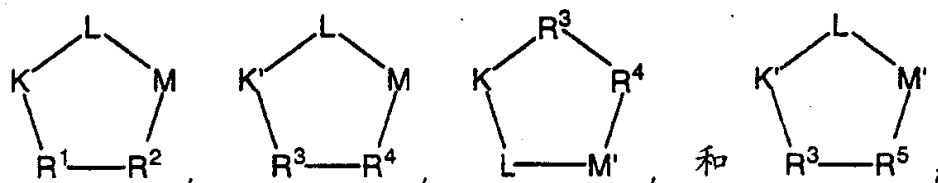
[1] 因此，在第一个实施方案中，本发明提供新的化合物，该化合物含有导向部分和螯合剂，其中的导向部分与螯合剂相结合，所述导向部分是肽或肽模拟物并且可与在血管生成过程中增量调节的受体相结合，并且所述化合物在导向部分和螯合剂之间有 0-1 个连接基团。

[2] 在优选的实施方案中，导向部分是肽或其模拟物，受体选自：EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

[3] 在更优选的实施方案中，受体是整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ ，所述化合物是下式的化合物：

(Q)_d-L_n-C_n 或 (Q)_d-L_n-(C_n)_{d'}

其中 Q 是肽并且彼此独立地选自：



K 是 L-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

K' 是 D-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸；

- 5 L 在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-丙氨酸和 D-丙氨酸；
M 是 L-天冬氨酸；
M' 是 D-天冬氨酸；

- 10 R¹ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺和蛋氨酸；

- 15 R² 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺、蛋氨酸和 2-
20 氨基噻唑-4-乙酸；

- 25 R³ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸；

- 30 R⁴ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-

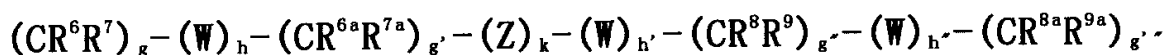
二氨基丁酸、D-1, 2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

R^5 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-2-氨基己酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-1, 2-二氨基丁酸、L-1, 2-二氨基丙酸、L-半胱氨酸、L-青霉胺、L-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

10 条件是，各个 Q 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一被与 L_n 连接的键所取代，进一步的条件是，当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 是 N-甲基精氨酸，进一步的条件是，当 R^4 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 和 K' 是 N-甲基精氨酸，仍进一步条件是，当 R^5 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K' 是 N-甲基精氨酸；

15 d 选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

L_n 是下式的连接基团：



条件是， $g+h+g'+k+h'+g''+h''+g'''$ 不是 0；

W 在每次出现时彼此独立地选自：O、S、NH、NHC(=O)、C(=O)NH、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、NHC(=S)NH、NHC(=O)NH、SO₂、(OCH₂CH₂)、(CH₂CH₂O)_{s'}、(OCH₂CH₂CH₂)_{s''}、(CH₂CH₂CH₂O)_t 和 (aa)_{t'}；

aa 在每次出现时彼此独立地选自氨基酸；

25 Z 选自：被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基和被 0-3 个 R^{10} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

30 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的苄基和被 0-3 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷氧基、NHC(=O) R^{11} 、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、 R^{11} 和与 C_n 连接的键；

R^{10} 在每次出现时彼此独立地选自：与 C_n 连接的键、COOR¹¹、OH、

NHR^{11} 、 SO_3H 、 PO_3H 、被 0-3 个 R^{11} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基和被 0-3 个 R^{11} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

- R^{11} 在每次出现时彼此独立地选自：H、被 0-1 个 R^{12} 取代的芳基、
 5 被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的聚亚烷基二醇、被 0-1 个 R^{12} 取代的碳水化合物、被 0-1 个 R^{12} 取代的环糊精、被 0-1 个 R^{12} 取代的氨基酸、被 0-1 个 R^{12} 取代的多羧基烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的多氮杂烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 2-10
 10 个氨基酸的肽、与 C_h 连接的键；

R^{12} 是与 C_h 连接的键；

k 选自 0、1 和 2；

h 选自 0、1 和 2；

h' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

- 15 h'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

g' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

g'' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

g''' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

- 20 s 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

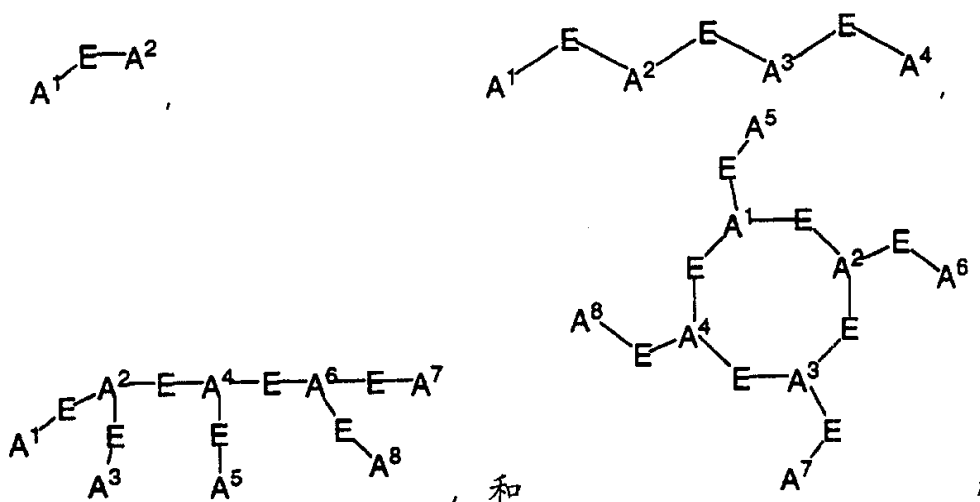
s' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

s'' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

t 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

t' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

- 25 C_h 是具有选自如下的结构式的金属结合单元：



A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 在每次出现时彼此独立地选自 N、 NR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、S、SH、S(Pg)、O、OH、 PR^{13} 、 $PR^{13}R^{14}$ 、 $P(O)R^{15}R^{16}$ 和与 L_n 连接的键；

E 是键、CH 或间隔基，所述间隔基在每次出现时彼此独立地选自：被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的杂环- C_{1-10} 烷基，其中的杂环基团是含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 芳基-、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、氢、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的杂环- C_{1-10} 烷基，其中的杂环基团是含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 芳基-、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、电子，条件是，当 R^{13} 或 R^{14} 之一是电子时，则另一个也是电子；

或者， R^{13} 和 R^{14} 合在一起形成 $=C(R^{20})(R^{21})$ ；

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地选自与 L_n 连接的键、-OH、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{3-10} 环

- 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的杂环- C_{1-10} 烷基，其中的杂环基团是含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{1-10} 烷基- C_{6-10} 芳基-、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{17} 在每次出现时彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、

$=O$, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$,
 $-CO_2R^{18}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CHO$, $-CH_2OR^{18}$,
 $-OC(=O)R^{18}$, $-OC(=O)OR^{18a}$, $-OR^{18}$, $-OC(=O)N(R^{18})_2$,
 $-NR^{19}C(=O)R^{18}$, $-NR^{19}C(=O)OR^{18a}$, $-NR^{19}C(=O)N(R^{18})_2$,
 $-NR^{19}SO_2N(R^{18})_2$, $-NR^{19}SO_2R^{18a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{18a}$, $-SR^{18}$,
 $-S(=O)R^{18a}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-NHC(=S)NHR^{18}$, $=NOR^{18}$,
 NO_2 , $-C(=O)NHOR^{18}$, $-C(=O)NHN(R^{18})R^{18a}$, $-OCH_2CO_2H$,

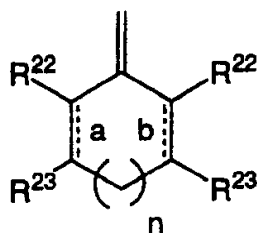
- 2-(1-吗啉基)乙氧基、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_3-C_6 环烷基、
 10 C_3-C_6 环烷基甲基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-2 个 R^{18} 取代的芳基、含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{18} 、 R^{18a} 和 R^{19} 在每次出现时彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、H、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷氧基、卤化物、硝基、氰基和三氟甲基；

- 15 Pg 是巯基保护基；

- R^{20} 和 R^{21} 彼此独立地选自：H、 C_1-C_{10} 烷基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{25})_2$ 、被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_2-C_{10} 1-烯烃、被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_2-C_{10} 1-炔烃、被 0-3 个 R^{23} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{23} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的不饱和 5-10 元杂环环系、
 20 被 0-3 个 R^{23} 取代的不饱和 C_{3-10} 碳环；

或者， R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的二价碳基团合在一起形成：



5 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地选自：H、 R^{24} 、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_1-C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_2-C_{10} 链烯基、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_2-C_{10} 链炔基、被 0-3 个 R^{24} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{24} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-3 个 R^{24} 取代的 C_{3-10} 碳环；

或者， R^{22} 、 R^{23} 合在一起形成稠合芳香族环系或含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

10 a 和 b 表示选择性双键的位置，n 是 0 或 1；

R^{24} 在每次出现时彼此独立地选自：

=O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{25}$, $-C(=O)R^{25}$,
 $-C(=O)N(R^{25})_2$, $-N(R^{25})_3^+$, $-CH_2OR^{25}$, $-OC(=O)R^{25}$,
 $-OC(=O)OR^{25a}$, $-OR^{25}$, $-OC(=O)N(R^{25})_2$, $-NR^{26}C(=O)R^{25}$,
 $-NR^{26}C(=O)OR^{25a}$, $-NR^{26}C(=O)N(R^{25})_2$, $-NR^{26}SO_2N(R^{25})_2$,
 $-NR^{26}SO_2R^{25a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{25a}$, $-SR^{25}$, $-S(=O)R^{25a}$,
 $-SO_2N(R^{25})_2$, $-N(R^{25})_2$, $=NOR^{25}$, $-C(=O)NHOR^{25}$, $-OCH_2CO_2H$,

和 2-(1-吗啉基)乙氧基；

R^{25} 、 R^{25a} 和 R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自：氢和 C_1-C_6 烷基；

及其可药用盐。

15 [4] 在更优选的实施方案中，本发明提供如下化合物，其中：

L 是甘氨酸；

20 R^1 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、酪氨酸、苯丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸和 1,2-二氨基丙酸；

R^2 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、

2-氨基丁酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

5 R^3 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸和 D-1,2-二氨基丙酸；

10 R^4 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸和
15 2-氨基噻唑-4-乙酸；

R^5 是选择性地被与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-鸟氨酸、L-1,2-二氨基丁酸、L-1,2-二氨基丙酸和
20 2-氨基噻唑-4-乙酸；

d 选自 1, 2 和 3；

W 在每次出现时彼此独立地选自：

O, NH, NHC(=O), C(=O)NH, C(=O), C(=O)O, OC(=O),
NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, (OCH₂CH₂)_s, (CH₂CH₂O)_s,
(OCH₂CH₂CH₂)_s, 和 (CH₂CH₂CH₂O)_t,

Z 选自：被 0-1 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{10} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被 0-1 个 R^{10} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
25

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：H、=O、COOH、SO₃H、被 0-1 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-1 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{10} 取代的苄基、被 0-1 个 R^{10} 取代的 C₁-C₅ 烷氧

基、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{11}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{11}$ 、 NHR^{11} 、 R^{11} 和与 C_h 连接的键；

R^{10} 在每次出现时彼此独立地选自： COOR^{11} 、 OH 、 NHR^{11} 、 SO_3H 、被 0-1 个 R^{11} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{11} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1 - C_5 烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1 - C_5 烷氧基、与 C_h 连接的键；

R^{11} 在每次出现时彼此独立地选自： H 、被 0-1 个 R^{12} 取代的芳基、被 0-1 个 R^{12} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R^{12} 取代的聚亚烷基二醇、被 0-1 个 R^{12} 取代的碳水化合物、被 0-1 个 R^{12} 取代的环糊精、被 0-1 个 R^{12} 取代的氨基酸、与 C_h 连接的键；

k 是 0 或 1；

h 是 0 或 1；

h' 是 0 或 1；

s 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

t 选自 0、1、2、3、4 和 5；

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 在每次出现时彼此独立地选自： NR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 S 、 SH 、 $\text{S}(\text{Pg})$ 、 OH 和与 L_n 连接的键；

E 是键、 CH 或间隔基，所述间隔基在每次出现时彼此独立地选自：被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、氢、被 0-3 个 R^{17} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、被 0-3 个 R^{17} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{17} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系和电子，条件是，当 R^{13} 或 R^{14} 之一是电子时，另一个也是电子；

或者， R^{13} 和 R^{14} 合在一起形成 $=\text{C}(\text{R}^{20})(\text{R}^{21})$ ；

R^{17} 在每次出现时彼此独立地选自：与 L_n 连接的键、

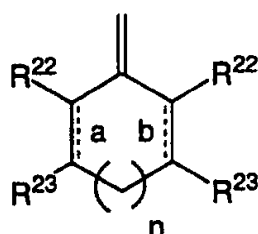
=O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN,
 -CO₂R¹⁸, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -CH₂OR¹⁸, -OC(=O)R¹⁸,
 -OC(=O)OR^{18a}, -OR¹⁸, -OC(=O)N(R¹⁸)₂, -NR¹⁹C(=O)R¹⁸,
 -NR¹⁹C(=O)OR^{18a}, -NR¹⁹C(=O)N(R¹⁸)₂, -NR¹⁹SO₂N(R¹⁸)₂,
 -NR¹⁹SO₂R^{18a}, -SO₃H, -SO₂R^{18a}, -S(=O)R^{18a}, -SO₂N(R¹⁸)₂,
 -N(R¹⁸)₂, -NHC(=S)NHR¹⁸, =NOR¹⁸, -C(=O)NHN(R¹⁸)R^{18a},
 -OCH₂CO₂H,

和 2-(1-吗啉基)乙氧基;

R¹⁸、R^{18a} 和 R¹⁹ 在每次出现时彼此独立地选自: 与 L_n 连接的键、H
 5 和 C₁-C₆ 烷基;

R²⁰ 和 R²¹ 彼此独立地选自: H、C₁-C₅ 烷基、-CO₂R²⁵、被 0-3 个 R²³
 取代的 C₂-C₅ 1-烯烃、被 0-3 个 R²³ 取代的 C₂-C₅ 1-炔烃、被 0-3 个
 R²³ 取代的芳基、被 0-3 个 R²³ 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S
 和 O 的杂原子的 5-10 元不饱和杂环环系;

10 或者, R²⁰ 和 R²¹ 与它们所连接的二价碳基团合在一起形成:

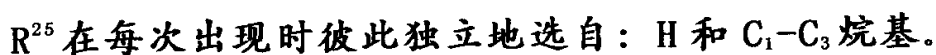


R²² 和 R²³ 彼此独立地选自: H 和 R²⁴;

或者, R²²、R²³ 合在一起形成稠合的芳香族环系或含有 1-4 个彼此
 15 独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

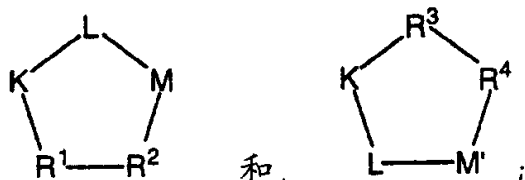
R²⁴ 在每次出现时彼此独立地选自:

-CO₂R²⁵, -C(=O)N(R²⁵)₂, -CH₂OR²⁵, -OC(=O)R²⁵,
 -OR²⁵, -SO₃H, -N(R²⁵)₂, 和 -OCH₂CO₂H; 和 ,



[5] 在更优选的实施方案中，本发明提供如下化合物，其中：

Q 是肽，其选自：



R¹ 是 L-缬氨酸、D-缬氨酸、在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 D-赖氨酸或在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸;

R^2 是 L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、2-氨基噻唑-4-乙酸、在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸或酪氨酸，所述酪氨酸在羟基上被与 L_n 连接的键选择性地取代；

R^3 是 D-缬氨酸、D-苯丙氨酸或在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸;

R^4 是 D-苯丙氨酸、在羟基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 D-酪氨酸或在 ϵ 氨基上被与 L_n 连接的键选择性取代的 L-赖氨酸;

15 条件是, 各 Q 中的 R^1 和 R^2 之一被与 L_n 连接的键所取代, 进一步的条件是, 当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时, K 是 N-甲基精氨酸;

d 是 1 或 2;

W 在每次出现时彼此独立地选自： $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s$ 和 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_t$ ；

20 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：
H、 $NHC(=O)R^{11}$ 、与 C_h 连接的键；

k 是 0;

g 选自 0、1、2、3、4 和 5;

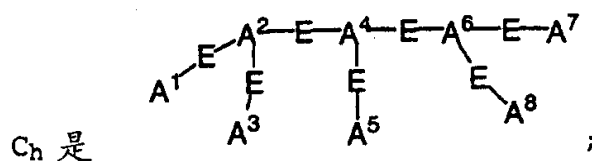
25 g' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

g'' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

g'' 选自 0、1、2、3、4 和 5;

s' 是 1 或 2;

t 是 1 或 2;



A^1 选自: OH、与 L_n 连接的键;

5 A^2 、 A^4 和 A^6 均是 N;

A^3 、 A^5 和 A^8 均是 OH;

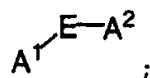
A^7 是与 L_n 连接的键或与 L_n 连接的 NH-键;

E 是被 0-1 个 R^{17} 取代的 C_2 烷基;

R^{17} 是=O;

10

或者, C_h 是



A^1 是 NH_2 或 $N=C(R^{20})(R^{21})$;

15 E 是键;

A^2 是 NHR^{13} ;

R^{13} 是被 R^{17} 取代的杂环, 所述杂环选自吡啶和嘧啶;

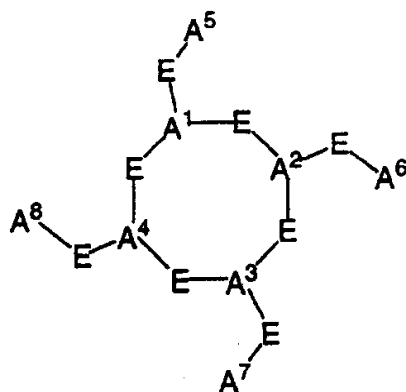
R^{17} 选自与 L_n 连接的键、 $C(=O)NHR^{18}$ 和 $C(=O)R^{18}$;

R^{18} 是与 L_n 连接的键;

20 R^{24} 选自: $-CO_2R^{25}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_3H$ 和 $-N(R^{25})_2$;

R^{25} 在每次出现时彼此独立地选自: 氢和甲基;

或者, C_h 是



A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 均是 N;

5 A^5 、 A^6 和 A^8 均是 OH;

A^7 是与 L_n 连接的键;

E 是被 0-1 个 R^{17} 取代的 C_2 烷基;

R^{17} 是=O.

10 [6] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明提供如下化合物, 所述化合物选自:

(a) 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr (N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

15 (b) 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr ((N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-18-氨基-14-氮杂-4, 7, 10-氧基-15-氧代-十八烷酰基)-3-氨基丙基)-Val};

(c) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp};

20 (d) 环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))};

(e) 环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))};

(f) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};

- (g) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Phe-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};
- (h) 环{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])};
- 5 (i) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal};
- (j) 环{Arg-Gly-Asp-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))-D-Val}
- (k) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-10 Glu(环{Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环{Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp};
- (l) {环(Arg-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly)};
- (m) 环{D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg};
- 15 (n) [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg};
- (o) 环{D-Phe-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))-D-Asp-Gly-Arg};
- 20 (p) 环{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])};
- (q) 环{Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])};
- (r) 2-(1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7, 10-三(羧基甲基)-1-环十二烷基)乙酰基-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};
- 25 (s) 环{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA)};
- (t) 环{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys}₂(DTPA);
- (u) 环{Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA-3-氨基丙基)-Val};
- 30 (v) 环{Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val};

(w) 环(Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val);

(x) 环{Cys(2-氨基乙基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val);

5 (y) 环{高 Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val);

(z) 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val);

(aa) 环{Dap(b-(2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val);

(bb) 环{Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))};

(cc) 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]))};

15 (dd) 环{Lys-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};

(ee) 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-{2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};
和

20 (ff) 环{Orn(d-N-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly};

或其可药用盐。

[7] 在另一个优选的实施方案中, 本发明提供一种含有本发明化合物的药盒。

25 [8] 在另一个更优选的实施方案中, 所述药盒还含有一种或多种辅助配体和还原剂。

[9] 在另一个更优选的实施方案中, 辅助配体是 tricine 和 TPPTS。

[10] 在另一个更优选的实施方案中, 还原剂是锡(II)。

30 [11] 在第二个实施方案中, 本发明提供新的诊断或治疗用金属药物组合物, 该组合物含有: 金属、能够螯合金属的螯合剂和导向部

分，其中的导向部分与螯合剂相结合，所述导向部分是肽或肽模拟物并且可与在血管生成过程中增量调节的受体相结合，并且所述化合物在导向部分和螯合剂之间有 0-1 个连接基团。

5 [12] 在另一个优选的实施方案中，金属药物是诊断用放射性药物，所述金属是选自 ^{99m}Tc 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 和 ^{68}Ga 的放射性同位素，导向部分是肽或其模拟物，受体选自：EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

10 [13] 在另一个更优选的实施方案中，导向部分是环状五肽，受体是 $\alpha_v\beta_3$ 。

[14] 在另一个更优选的实施方案中，放射性同位素是 ^{99m}Tc 或 ^{95}Tc ，所述放射性药物还含有能够稳定放射性药物的第一辅助配体和第二辅助配体。

15 [15] 在另一个更优选的实施方案中，放射性同位素是 ^{99m}Tc 。

[16] 在另一个优选的实施方案中，放射性药物选自：

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})$ (环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-[[5-[羧基]-2-吡啶基]二氮烯基(二氮烯基)]-3-氨基丙基)-Val))；

20 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPMS})$ (环 (Arg-D-Val-D-Tyr(N-[[5-[羧基]-2-吡啶基]二氮烯基]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly))；

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPDS})$ (环 (Arg-D-Val-D-Tyr(N-[[5-[羧基]-2-吡啶基]二氮烯基]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly))；

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})$ (环 (Arg-D-Val-D-Tyr(N-[[5-[羧基]-2-吡啶基]二氮烯基]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly))；

25 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})$ (环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[[5-[羧基]-2-吡啶基]二氮烯基]]))；

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})$ (环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N-[[5-[羧基]-2-吡啶基]二氮烯基]]))；

30 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricine})(\text{TPPTS})$ ([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Phe-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})；

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} \{ \text{Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]]]) \}$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) ([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]-\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]-\text{Glu}(\text{环} \{ \text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} \})-\text{环} \{ \text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} \})$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} (\text{Arg-Gly-Asp-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-18\text{-氨基}-14\text{-氮杂}-4, 7, 10\text{-氧基}-15\text{-氧代}-18\text{烷酰基})-3\text{-氨基丙基})-\text{Val}))$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-\text{Glu}(\text{O-环} (\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}))-\text{O-环} (\text{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}))$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-\text{Glu}(\text{O-环} (\text{D-Tyr}(3\text{-氨基丙基})-\text{Val-Arg-Gly-Asp}))-\text{O-环} (\text{D-Tyr}(3\text{-氨基丙基})-\text{Val-Arg-Gly-Asp}))$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} (\text{Arg-Gly-Asp-Lys}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}])-\text{D-Val}))$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} \{ \text{D-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}])-\text{D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} \})$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) ([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]-\text{Glu}(\text{环} \{ \text{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} \})-\text{环} \{ \text{D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} \})$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} \{ \text{D-Phe-D-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}])-\text{D-Asp-Gly-Arg} \})$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} (\text{N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]]))$);

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (\text{TPPTS}) (\text{环} \{ \text{Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys}([2-[[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{亚胍基}]\text{甲基}]-\text{苯磺酸}]]]) \}$); 和

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricine}) (1, 2, 4\text{-三唑}) (\text{环} (\text{Arg-Gly-Asp-D-Tyr}(\text{N}-[[5-[\text{羧基}]-2-\text{吡啶基}]\text{二氮烯基}]-3\text{-氨基丙基})-\text{Val}))$).

[17] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性同位素是 ^{111}In .

[18] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性药物选自:

(DOTA-¹¹¹In)-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};

环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹¹¹In)); 和

环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹¹¹In)。

- 5 [19] 在另一个优选的实施方案中, 金属药物是治疗用放射性药物, 所述金属是选自

186Re, 188Re, 153Sm, 166Ho, 177Lu, 149Pm, 90Y, 212Bi, 103Pd, 109Pd, 159Gd, 140La, 198Au, 199Au, 169Yb, 175Yb, 165Dy, 166Dy, 67Cu, 105Rh, 111Ag, 和 192Ir

- 10 的放射性同位素, 导向部分是肽或其模拟物, 受体选自: EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Ax1、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

[20] 在另一个更优选的实施方案中, 导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$ 。

- 15 [21] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性同位素是 ¹⁵³Sm。

[22] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性药物选自:

环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹⁵³Sm));

环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹⁵³Sm); 和

环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA(¹⁵³Sm)-3-氨基丙基)-Val)。

- 20 [23] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性同位素是 ¹⁷⁷Lu。

[24] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性药物选自:

环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(DTPA-¹⁷⁷Lu));

(DOTA-¹⁷⁷Lu)-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe};

- 25 环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(DTPA-¹⁷⁷Lu); 和

环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr(N-DTPA(¹⁷⁷Lu)-3-氨基丙基)-Val)。

[25] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性同位素是 ⁹⁰Y。

[26] 在另一个更优选的实施方案中, 放射性药物是:

(DOTA-⁹⁰Y)-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}.

[27] 在另一个更优选的实施方案中, 金属药物是 MRI 造影剂, 所述金属是选自 Gd(III)、Dy(III)、Fe(III)和 Mn(II)的顺磁金属离子, 导向部分是肽或其模拟物, 受体选自: EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

[28] 在另一个更优选的实施方案中, 导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$.

[29] 在另一个更优选的实施方案中, 金属离子是 Gd(III).

[30] 在另一个更优选的实施方案中, 造影剂是:

环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr (N-DTPA(Gd(III)))-3-氨基丙基)-Val).

[31] 在另一个更优选的实施方案中, 金属药物是 X-射线造影剂, 所述金属选自 Re、Sm、Ho、Lu、Pm、Y、Bi、Pd、Gd、La、Au、Yb、Dy、Cu、Rh、Ag 和 Ir, 导向部分是环状五肽, 受体是 $\alpha_v\beta_3$, 并且在导向部分和螯合剂之间存在连接基团。

[32] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明提供在患者中治疗风湿性关节炎的新方法, 该方法包括: 通过注射或输注向患者施用能够定位于新血管生成脉管系统内的本发明治疗用放射性药物。

[33] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明提供在患者中治疗癌症的新方法, 该方法包括: 通过注射或输注向需要治疗的患者施用本发明的治疗用放射性药物。

[34] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明提供在患者中对新血管生成进行成像的新方法, 该方法包括: (1)通过注射或输注向患者施用本发明的诊断用放射性药物、MRI 造影剂或 X-射线造影剂; (2)在新血管生成所在的区域对患者成像。

[35] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明提供在患者中对癌症成像的新方法, 该方法包括: (1)通过注射或输注向患者施用本发

明的诊断用放射性药物；(2)用平面或 SPECT γ 闪烁照相术或正电子发射 X 线断层摄影术对患者成像。

[36] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供在患者中对癌症成像的新方法，该方法包括：(1)施用本发明的 MRI 造影剂；(2)用磁共振成像对患者成像。

[37] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供在患者中对癌症成像的新方法，该方法包括：(1)施用本发明的 X-射线造影剂；(2)用计算机控制的 X-射线断层摄影术对患者成像。

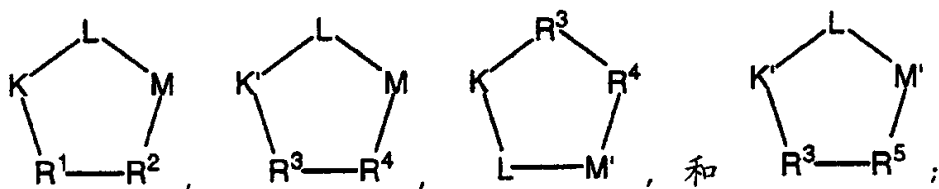
[38] 在第三个实施方案中，本发明提供能够用于超声造影剂组合物的新化合物，该化合物含有导向部分和表面活性剂，其中的导向部分与表面活性剂相结合，所述导向部分是肽或肽模拟物并且可与在血管生成过程中增量调节的受体相结合，并且所述化合物在导向部分和表面活性剂之间有 0-1 个连接基团。

[39] 在一个优选的实施方案中，导向部分是肽或其模拟物，受体选自：EGFR、FGFR、PDGFR、Flk-1/KDR、Flt-1、Tek、Tie、neuropilin-1、endoglin、内皮唾液酸蛋白、Axl、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 并且在导向部分和表面活性剂之间存在连接基团。

[40] 在一个更优选的实施方案中，受体是整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ ，所述化合物是下式的化合物：

(Q)_d-L_n-S_r

其中，Q 是环状五肽并且彼此独立地选自：



K 是 L-氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1, 2-二氨基丙酸；

K' 是 D-氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、-赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1,2-二氨基丙酸;

- 5 L 在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、L-丙氨酸和 D-丙氨酸;
M 是 L-天冬氨酸;
M' 是 D-天冬氨酸;

- R¹ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、苯丙氨酸、
10 噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺和蛋氨酸;

- R² 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、
15 噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、二苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺、蛋氨酸和 2-
20 氨基噻唑-4-乙酸;

- R³ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、
25 D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸;

- R⁴ 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、
30 D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-

二氨基丁酸、D-1, 2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

5 R^5 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-2-氨基己酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-1, 2-二氨基丁酸、L-1, 2-二氨基丙酸、L-半胱氨酸、L-青霉胺、L-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

10 条件是，各个 Q 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一被与 L_n 连接的键所取代，进一步的条件是，当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 是 N-甲基精氨酸，进一步的条件是，当 R^4 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 和 K' 是 N-甲基精氨酸，仍进一步条件是，当 R^5 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K' 是 N-甲基精氨酸；

15 d 选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

S_f 是表面活性剂，其是类脂或下式的化合物：



A^9 选自：OH 和 OR^{27} ；

20 A^{10} 是 OR^{27} ；

R^{27} 是 $C(=O)C_{1-20}$ 烷基；

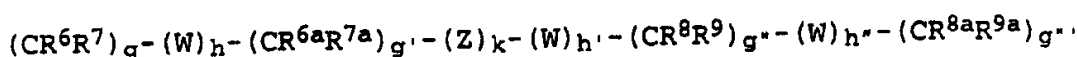
E^1 是被 1-3 个 R^{28} 取代的 C_{1-10} 亚烷基；

25 R^{28} 在每次出现时彼此独立地选自： R^{30} 、 $-PO_3H-R^{30}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-C(=O)N(R^{29})_2$ 、 $-CH_2OR^{29}$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-N(R^{29})_2$ 、 C_1-C_5 烷基和 C_2-C_4 链烯基；

R^{29} 在每次出现时彼此独立地选自： R^{30} 、H、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基和三氟甲基；

R^{30} 是与 L_n 连接的键；

L_n 是下式的连接基团：



W 在每次出现时彼此独立地选自：

O, S, NH, NHC(=O), C(=O)NH, C(=O), C(=O)O, OC(=O),
NHC(=S)NH, NHC(=O)NH, SO₂, (OCH₂CH₂)₂₀₋₂₀₀, (CH₂CH₂O)₂₀₋₂₀₀,
(OCH₂CH₂CH₂)₂₀₋₂₀₀, (CH₂CH₂CH₂O)₂₀₋₂₀₀, 和 (aa)_t;

5

aa 在每次出现时彼此独立地选自氨基酸；

Z 选自：被 0-3 个 R¹⁰ 取代的芳基、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基和被 0-3 个 R¹⁰ 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

10

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：
H、=O、COOH、SO₃H、PO₃H、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的芳基、被 0-3 个 R¹⁰ 取代的苄基和被 0-3 个 R¹⁰ 取代的 C₁-C₅ 烷氧基、NHC(=O)R¹¹、C(=O)NHR¹¹、NHC(=O)NHR¹¹、NHR¹¹、R¹¹ 和与 S_f 连接的键；

15

R¹⁰ 在每次出现时彼此独立地选自：与 S_f 连接的键、COOR¹¹、OH、NHR¹¹、SO₃H、PO₃H、被 0-3 个 R¹¹ 取代的芳基、被 0-1 个 R¹² 取代的 C₁-C₅ 烷基、被 0-1 个 R¹² 取代的 C₁-C₅ 烷氧基和被 0-3 个 R¹¹ 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

20

R¹¹ 在每次出现时彼此独立地选自：H、被 0-1 个 R¹² 取代的芳基、被 0-1 个 R¹² 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系、被 0-1 个 R¹² 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被 0-1 个 R¹² 取代的氨基酸、与 S_f 连接的键；

R¹² 是与 S_f 连接的键；

k 选自 0、1 和 2；

25

h 选自 0、1 和 2；

h' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

h'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10；

g' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10;

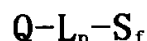
g'' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10;

g''' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10;

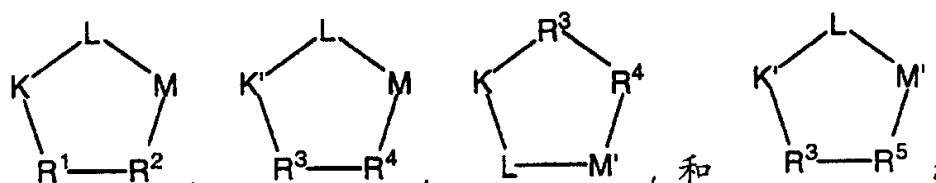
t' 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10;

5 及其可药用盐。

[41] 在另一个更优选的实施方案中, 所述化合物是下式化合物:



其中, Q 是环状五肽并且彼此独立地选自:



10

K 是 L-氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1, 2-二氨基丙酸;

15 K' 是 D-氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 精氨酸、瓜氨酸、N-甲基精氨酸、-赖氨酸、高赖氨酸、2-氨基乙基半胱氨酸、 δ -N-2-咪唑啉基鸟氨酸、 δ -N-苄基氨基甲酰基鸟氨酸和 β -2-苯并咪唑基乙酰基-1, 2-二氨基丙酸;

L 在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、L-丙氨酸和 D-丙氨酸;

20 M 是 L-天冬氨酸;

M' 是 D-天冬氨酸;

R^1 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼此独立地选自: 甘氨酸、L-缬氨酸、D-缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、1, 2-二氨基丁酸、1, 2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺和蛋氨酸;

R^2 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸, 并且在每次出现时彼

此独立地选自：甘氨酸、缬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、2-氨基丁酸、2-氨基己酸、酪氨酸、L-苯丙氨酸、D-苯丙氨酸、噻吩基丙氨酸、苯基甘氨酸、联苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、
5 1,2-二氨基丁酸、1,2-二氨基丙酸、半胱氨酸、青霉胺、蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；

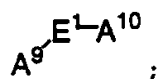
R^3 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸；
10

R^4 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、D-缬氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸、D-正亮氨酸、D-2-氨基丁酸、D-2-氨基己酸、D-酪氨酸、D-苯丙氨酸、D-噻吩基丙氨酸、D-苯基甘氨酸、D-环己基丙氨酸、D-高苯丙氨酸、D-1-萘基丙氨酸、D-赖氨酸、D-丝氨酸、D-鸟氨酸、D-1,2-二氨基丁酸、D-1,2-二氨基丙酸、D-半胱氨酸、D-青霉胺、D-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；
15

R^5 是被 0-1 个与 L_n 连接的键取代的氨基酸，并且在每次出现时彼此独立地选自：甘氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-正亮氨酸、L-2-氨基丁酸、L-2-氨基己酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-噻吩基丙氨酸、L-苯基甘氨酸、L-环己基丙氨酸、L-高苯丙氨酸、L-1-萘基丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-1,2-二氨基丁酸、L-1,2-二氨基丙酸、L-半胱氨酸、L-青霉胺、L-蛋氨酸和 2-氨基噻唑-4-乙酸；
20
25

条件是，各个 Q 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之一被与 L_n 连接的键所取代，进一步的条件是，当 R^2 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 是 N-甲基精氨酸，进一步的条件是，当 R^4 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K 和 K' 是 N-甲基精氨酸，仍进一步条件是，当 R^5 是 2-氨基噻唑-4-乙酸时，K' 是 N-甲基精氨酸；
30

S_f 是表面活性剂，其是类脂或下式的化合物：



A^9 是 OR^{27} ;

5 A^{10} 是 OR^{27} ;

R^{27} 是 $C(=O)C_{1-15}$ 烷基;

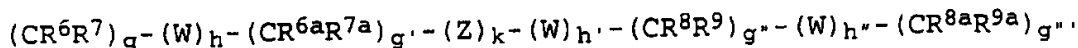
E^1 是被 1-3 个 R^{28} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

R^{28} 在每次出现时彼此独立地选自： R^{30} 、 $-PO_3H-R^{30}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-CH_2OR^{29}$ 、 $-OR^{29}$ 和 C_1-C_5 烷基;

10 R^{29} 在每次出现时彼此独立地选自： R^{30} 、 H 、 C_1-C_6 烷基、苯基和苄基;

R^{30} 是与 L_n 连接的键;

L_n 是下式的连接基团：



15

W 在每次出现时彼此独立地选自：

O , S , NH , $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$,
 $NHC(=S)NH$, $NHC(=O)NH$, SO_2 , $(OCH_2CH_2)_{20-200}$,
 $(CH_2CH_2O)_{20-200}$, $(OCH_2CH_2CH_2)_{20-200}$, $(CH_2CH_2CH_2O)_{20-200}$, 和
 $(aa)_t$;

aa 在每次出现时彼此独立地选自氨基酸;

20 Z 选自：被 0-3 个 R^{10} 取代的芳基、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C_{3-10} 环烷基和被 0-3 个 R^{10} 取代的含有 1-4 个彼此独立地选自 N 、 S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 在每次出现时彼此独立地选自：
 H 、 $=O$ 、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C_1-C_5 烷基、被 0-3 个 R^{10} 取代的 C_1-C_5 烷
 25 氧基和与 S_f 连接的键;

R^{10} 在每次出现时彼此独立地选自：与 S_f 连接的键、 $COOR^{11}$ 、 OH 、 NHR^{11} 、被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1-C_5 烷基和被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_1-C_5 烷氧基；

R^{11} 在每次出现时彼此独立地选自：H、被 0-1 个 R^{12} 取代的芳基、
5 被 0-1 个 R^{12} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被 0-1 个 R^{12} 取代的氨基酸、与 S_f 连接的键；

R^{12} 是与 S_f 连接的键；

k 选自 0、1 和 2；

h 选自 0、1 和 2；

10 h' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

h'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

g'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

15 g''' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s'' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

t 选自 0、1、2、3、4 和 5；

20 t' 选自 0、1、2、3、4 和 5；

及其可药用盐。

[42] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供选自如下的化合物：

1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-(环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))-十二烷-1,12-二酮；
25

1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-((ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))-十二烷-1,12-二酮；和

1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-((ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-Glu-(环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂)-十二烷-1,12-二酮。
30

[43] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供新的超声造影剂组合物，该组合物含有：

(a) 化合物，该化合物含有：与整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 结合的环状五肽、表面活性剂以及环状五肽与表面活性剂之间的连接基团；

5 (b) 胃肠外应用可接受的载体；和

(c) 发生回波的 (echogenic) 气体。

[44] 在另一个更优选的实施方案中，超声造影剂还含有 1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酸、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱和 N-(甲氧基聚乙二醇 5000 氨基甲酰基)-1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺。

[45] 在另一个优选的实施方案中，发生回波的气体是 C_{2-5} 全氟化碳。

[46] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供在患者中对癌症成像的方法，该方法包括：(1) 通过注射或输注向患者施用本发明的超声造影剂组合物；(2) 用超声描计术对患者成像。

[47] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供在患者中对新血管生成进行成像的新方法，该方法包括：(1) 通过注射或输注向患者施用本发明的超声造影剂组合物；(2) 在新血管生成所在的区域对患者成像。

[48] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供新的治疗用放射性药物组合物，该组合物含有：

(a) 本发明的治疗用放射性药物；和

(b) 胃肠外应用可接受的载体。

[49] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供新的诊断用放射性药物组合物，该组合物含有：

(a) 本发明的诊断用放射性药物，MRI 造影剂或 X-射线造影剂；和

(b) 胃肠外应用可接受的载体。

[50] 在另一个更优选的实施方案中，本发明提供新的治疗用放射性药物组合物，该组合物含有放射标记的导向部分，其中的导向部分是化合物 Q，放射性标记是选自 ^{35}S 、 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{211}At 的治疗

链上任何稳定的点可以出现一个或多个不饱和碳-碳键的烃链，例如乙烯基和丙烯基。 C_{2-10} 链烯基包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 链烯基。“链炔基”包括直链或支链构型并且在链上任何稳定的点可以出现一个或多个碳-碳叁键的烃链，例如乙炔基和丙炔基。 C_{2-10}

5 链炔基包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 链炔基。

本文所用的“碳环”或“碳环残基”包括各种稳定的 3、4、5、6 或 7-元的单环或二环，或 7、8、9、10、11、12 或 13-元的二环或三环，所述的环均可以是饱和的、部分不饱和的或芳香性的。所述碳环的例子包括但不仅限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、
10 金刚烷基、环辛基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、二氢化茛基、金刚烷基和四氢萘基。

本文所用术语“烷芳基”是指带有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的烷基的芳基；术语“芳烷基”是指带有芳基的 1、2、
15 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的烷基；术语“芳烷基芳基”是指带有带有芳基的 1-10 个碳原子的烷基的芳基；术语“杂环烷基”是指带有杂环的 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的烷基。

本文所用术语“杂环”或“杂环系统”是指稳定的 5、6 或 7-元单环或二环或 7、8、9 或 10-元二环杂环，所述杂环可以是饱和的、
20 部分不饱和的或不饱和的(芳香性的)，并且由碳原子和 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、NH、O 和 S 的杂原子组成，其中包括由以上定义的杂环与苯环稠合形成的各种二环基团。氮和硫杂原子可以选择性地被氧化。杂环可以在任何能够形成稳定结构的杂原子或碳原子上与其侧基相连接。本文所述的杂环可以在碳或氮原子上被取代，如果形成的化合物稳定的话。杂环中的氮可以被选择性地季铵化。当杂环中
25 S 和 O 原子的总数超过 1 时，优选这些杂原子不彼此相邻。优选杂环中 S 和 O 原子的总数不超过 1。本文所用术语“芳香族杂环系统”或“杂芳基”是指稳定的 5、6 或 7 元单环或二环或 7、8、9 或 10-元二环芳香族杂环，所述杂环由碳原子和 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自
30 N、NH、O 和 S 的杂原子组成。应当注意，芳香族杂环中 S 和 O 原子的总数不超过 1。

杂环的例子包括但不限于，吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、
 苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、
 苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑
 基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4 α H-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、
 5 苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋
 喃并[2, 3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪
 唑基、1H-吡唑基、indolenyl、二氢吡啶基、吡嗪基、吡啶基、3H-
 吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡啶
 基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基、
 10 吗啉基、茶啉基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁
 二唑基、1, 2, 5-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁
 唑烷基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、
 phenoxathiinyl、吩噁嗪基、二氮杂萘基、哌嗪基、吡啶基、哌啶酮
 基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑
 15 烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、
 吡啶并噻唑基、吡啶基、噻啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、
 吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢
 呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1, 2, 5-噻二嗪基、
 1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑
 20 基、噻蒎、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并
 咪唑基、噻吩基、三嗪基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 5-
 三唑基、1, 3, 4-三唑基和夹氧蒎基。优选的杂环包括但不限于，吡
 啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯烷基、咪唑基、吡啶
 基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑
 25 基、oxindolyl、苯并噁唑啉基和靛红基(isatinoyl)。还包括含有上
 述杂环的稠合环和螺环化合物。

“聚亚烷基二醇”是分子量小于约 5000、以羟基或烷基醚部分为
 末端的聚乙二醇、聚丙二醇或聚丁二醇。

“碳水化合物”是多羟基的醛、酮、醇或酸或其衍生物，包括它
 30 们的含有乙缩醛型聚合键的聚合物。

“环糊精”是环状低聚糖。环糊精的例子包括但不限于， α -环

糊精、羟基乙基- α -环糊精、羟基丙基- α -环糊精、 β -环糊精、羟基丙基- β -环糊精、羧基甲基- β -环糊精、二羟基丙基- β -环糊精、羟基乙基- β -环糊精、2,6-二-O-甲基- β -环糊精、硫酸化- β -环糊精、 γ -环糊精、羟基丙基- γ -环糊精、二羟基丙基- γ -环糊精、羟基乙基- γ -环糊精和硫酸化- β -环糊精。

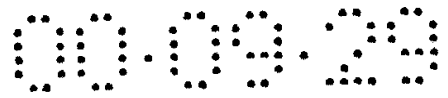
本文所用术语“多羧基烷基”是指含有 2 至约 100 个碳原子和多个羧基取代基的烷基；术语“多氮杂烷基”是指含有 2 至约 100 个碳原子、被多个氨基间断或取代的直链或支链烷基。

“还原剂”是指可以与放射性核素(通常为相对不活泼的、高氧化态的化合物)反应,通过向放射性核素转移电子降低其氧化态而使其更活泼的化合物。可用于制备放射性药物和用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒的还原剂包括但不限于,氯化亚锡、氟化亚锡、甲胈亚磺酸、抗坏血酸、半胱氨酸、磷化氢、亚铜盐和亚铁盐。其它还原剂记载于 Brodack 等, PCT 申请 94/22496, 该文献引入本文作为参考。

“转移配体”是与金属离子形成中间体配合物的配体,所述金属离子足够稳定以防止不想要的副反应,但又足够活泼以被转变成金属药物。中间体配合物的形成受动力学的控制,而金属药物的形成受热动力学的控制。用于制备金属药物以及用于制备诊断用放射性药物的诊断试剂盒的转移配体包括但不限于葡萄糖酸盐、葡萄糖庚糖酸盐、甘露糖醇、葡糖二酸盐、N,N,N',N'-乙二胺四乙酸、焦磷酸盐以及亚甲基二膦酸盐。总之,转移配体由氧或氮供体原子组成。

术语“供体原子”指通过化学键直接与金属相连的原子。

“辅助配体”或“辅配体”是在放射性药物的合成过程中掺入到放射性药物中的配体。他们的作用是将放射性核素与螯合剂或试剂的放射性核素结合单位一起组成内配位层。对于由二元配体系统组成的放射性药物,放射性核素内配位层由一种或多种螯合剂或者来自一种或多种试剂的结合单位与一种或多种辅助或辅配体组成,只要总共有两种配体、螯合剂或结合单位即可。例如,由一种螯合剂或来自一种试剂的结合单位以及两个相同的辅助或辅配体组成的放射性药物和由两种螯合剂或者来自一种或两种试剂的结合单位以及一种辅助或



辅配体组成的放射性药物均被认为是由二元配体系统组成的。对于由四元配体组成的放射性药物，放射性核素内配位层由一种或多种螯合剂或者来自一种或多种试剂的结合单位以及一种或多种两类不同辅助或辅配体组成，只要总共有三类配体、螯合剂或结合单位即可。例如，由一种螯合剂或来自一种试剂的结合单位以及两种不同辅助或辅配体组成的放射性药物被认为是由四元配体系统组成的。

用于制备放射性药物以及用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒的辅助配体或辅配体由一个或多个氧、氮、碳、硫、磷、砷、硒及碲供体原子组成。配体可以是在放射性药物合成过程中的转移配体并可作为另一放射性药物的辅助配体或辅配体。一个配体是否称为转移配体或辅助配体或辅配体取决于所述配体是否保留在放射性药物的放射性核素内配位层，这是由放射性核素与螯合剂或者试剂的结合单位的配位化学决定的。

“螯合剂”或“结合单位”是试剂上通过与一个或多个供体原子形成化学键而与金属离子结合的部分或基团。

术语“结合位点”指体内或体外结合生物活性分子的位点。

“诊断试剂盒”或“试剂盒”包括在一个或多个小瓶中的组分的集中(称为制剂)，这些组分用于由最终用户在临床或药剂学设备中合成诊断用放射性药物。所述试剂盒提供除最终用户通常可得到的组分(例如水或注射用盐水)之外的所有合成及使用诊断放射性药物所必需的组分、放射性核素溶液、在合成放射性药物过程中用于加热试剂盒的装置，如果需要，还包括给患者施用所述放射性药物所需的装置，例如注射器和屏幕，以及成像装置。

将治疗用放射性药物、X射线造影剂药物、超声造影剂药物以及用于核磁共振成像造影的金属药物以其在单个小瓶中所含的制剂的最终形式，例如冻干固体或者水溶液提供给最终用户。最终用户将冻干物用水或盐水重新构建，然后取患者剂量或者仅从水溶液制剂中取所提供的剂量。

“冻干助剂”是对冻干的物理特性例如玻璃化温度有利的组分，将所述助剂加到制剂中以改善用于冻干的制剂的所有组分的组合物的物理特性。

“稳定助剂”是加到金属药物或者诊断试剂盒中以稳定所述金属药物或者延长所述试剂盒在其必须使用前的保存期的组分。稳定助剂是抗氧剂、还原剂或自由基清除剂并可通过优先与降解其他组分或金属药物的物质反应来改善稳定性。

- 5 “溶解助剂”是改善一种或多种组分在制剂所需介质中的溶解度的组分。

“制菌剂”是在制剂使用前的贮存过程中或者用诊断试剂盒合成放射性药物后，抑制细菌在所述制剂中生长的组分。

- 文中所用术语“氨基酸”指含一个碱性氨基和一个酸性羧基的有机化合物。该术语包括天然氨基酸(例如 L 氨基酸)、修饰的和不常见氨基酸(例如 D 氨基酸)以及已知以游离或结合形式生物学存在的但通常在蛋白质中没有的氨基酸。该术语包括修饰的和不常见氨基酸，例如在例如 Robert and Vellaccio(1983)The Peptides, 5: 342-429 中公开的那些(该文献的教导引入本文作为参考)。天然蛋白质中的氨基酸包括但不限于丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸以缬氨酸。天然非蛋白质氨基酸包括但不限于瓜氨酸、半胱亚磺酸、3,4-二羟基苯丙氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸、3-碘酪氨酸、3,5-二碘酪氨酸、3,5,5'-三碘酪氨酸和 3,3',5,5'-四碘酪氨酸。可用于实施本发明的修饰的或不常见氨基酸包括但不限于 D-氨基酸、羟基赖氨酸、4-羟基脯氨酸、N-Cbz-保护的氨基酸、2,4-二氨基丁酸、高精氨酸、正亮氨酸、N-甲基氨基酸丁酸、萘基丙氨酸、苯基甘氨酸、β-苯基脯氨酸、四亮氨酸、4-氨基酸环己基丙氨酸、N-甲基-正亮氨酸、3,4-二羟基脯氨酸、N,N-二甲基氨基甘氨酸、N-甲基氨基酸甘氨酸、4-氨基吡啶-4-羧酸、6-氨基乙酸、反-4-(氨基甲基)-环己烷羧酸、2-、3-和 4-(氨基甲基)-苯甲酸、1-氨基环戊烷羧酸、1-氨基环丙烷羧酸和 2-苄基-5-氨基酸戊酸。
- 25

- 文中所用术语“肽”指由通过肽键连接的两个或多个氨基酸(如本文所定义的)组成的线性化合物。在本发明中所要求的“肽”指分子量小于 10,000 道尔顿，优选小于 5000 道尔顿，最佳小于 2500 道
- 30

尔顿的部分。术语“肽”还包括含肽和非肽组分例如假肽或肽模拟物残基或其他非氨基酸组分的化合物。含肽和非肽组分的所述化合物也称为“肽类似物”。

- 5 “假肽”或“肽模拟物”是例如在肽模拟物和氨基酸残基间通过使用酰胺键以外的连接基团(假肽键)和/或通过使用非氨基酸取代基和/或修饰的氨基酸残基来模拟氨基酸残基或肽的结构化合物。“假肽残基”指在肽中存在的假肽或肽模拟物部分。

术语“肽键”指通过一个氨基酸的羧基与第二个氨基酸的氨基间失去一个水分子形成的共价酰胺键。

- 10 术语“假肽键”包括用于代替正常酰胺键或者作为正常酰胺键的代替物的肽键等排物。这些代替物或酰胺“等价”键是从模拟酰胺键的空间必要条件并应使所述分子对酶促降解稳定的不常见于在肽或蛋白质中的原子的组合形成的。

本文使用下列缩写：

Acm	乙酰氨基甲基
b-Ala, β -Ala 或 bAla	3-氨基丙酸
ATA	2-氨基噻唑-5-乙酸或 2-氨基噻唑-5-乙酰基
Boc	叔丁氧羰基
CBZ, Cbz 或 Z	苄氧羰基
Cit	瓜氨酸
Dap	2,3-二氨基丙酸
DCC	二环己基碳二亚胺
DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶
EOE	乙氧基乙基
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3,4-四甲基脲六氟磷酸盐
hynic	boc-胍基烟酰基(nicotinyl)或 2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]苯磺酸

NMeArg 或 MeArg	α -N-甲基精氨酸
NMeAsp	α -N-甲基天冬氨酸
NMM	N-甲基吗啉
OC ₆ H ₁₁	O-环己基
OBzl	O-苄基
oSu	O-琥珀酰亚氨基
TBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3, - 四甲基脲四氟硼酸盐
THF	四氢呋喃基
THP	四氢吡喃基
Tos	甲苯磺酰基
Tr	三苯甲基

本文使用下列常规三字母氨基酸缩写；本文不使用常规的一个字母的氨基酸缩写：

Ala=	丙氨酸
Arg=	精氨酸
Asn=	天冬酰胺
Asp=	天冬氨酸
Cys=	半胱氨酸
Gln=	谷氨酰胺
Glu=	谷氨酸
Gly=	甘氨酸
His=	组氨酸
Ile=	异亮氨酸
Leu=	亮氨酸
Lys=	赖氨酸
Met=	甲硫氨酸
Nle=	正亮氨酸
Orn=	鸟氨酸
Phe=	苯丙氨酸

Phg=	苯基甘氨酸
Pro=	脯氨酸
Sar=	肌氨酸
Ser=	丝氨酸
Thr=	苏氨酸
Trp=	色氨酸
Tyr=	酪氨酸
Val=	缬氨酸

本发明的药物含有受体的导向部分，该受体在血管生成的肿瘤维管系统中表达或者上调。对于靶向 VEGF 受体、Flk-1/KDR、Flt-1 和 neuropilin-1，所述导向部分由以高亲和性与受体结合的肽或肽模拟物组成。例如已合成了由 VEGF C-末端结构域的 23 个氨基酸组成的肽，所述肽竞争性抑制 VEGF 与 VEGFR 的结合 (Soker 等，生物化学杂志 (J. Biol. Chem.), 1997, 272, 31582-8)。Cosic 等 (分子和细胞生物化学 (Mol. and Cell. Biochem.), 1994, 130, 1-9) 描述了与碱性 FGF 受体 (bFGFR) 结合的 11-23 个氨基酸残基的线性肽。优选的 bFGFR 的线性肽拮抗剂是 16 个氨基酸肽，Met-Trp-Tyr-Arg-Pro-Asp-Leu-Asp-Glu-Arg-Lys-Gln-Gln-Lys-Arg-Glu。Gho 等 (癌症研究 (Cancer Research), 1997, 57, 3733-40) 描述了以高亲和性与内皮细胞表面血管生成素受体结合的小肽的鉴定。优选的肽是 Ala-Gln-Leu-Ala-Gly-Glu-Cys-Arg-Glu-Asn-Val-Cys-Met-Gly-Ile-Glu-Gly-Arg，其中两个半胱氨酸残基形成分子内二硫键。Yayon 等 (美国国家科学院院报 (Proc. Natl. Acad. Sci, USA), 1993, 90, 10643-7) 描述了从随机噬菌体展示的肽文库鉴定的 FGFR 的其他线性肽拮抗剂。对于抑制 bFGF 与其受体的结合来说，两个线性八肽 Ala-Pro-Ser-Gly-His-Tyr-Lys-gly 和 Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu 是优选的。

在肿瘤维管系统中表达的整联蛋白的导向部分包括与 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_0$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_2\beta_2$ 结合的肽和肽模拟物。Pierschbacher 和 Rouslahti (生物化学杂志 (J. Biol. Chem.), 1987, 262, 17294-8)

描述了与 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 选择性结合的肽。US 5536814 描述了以高亲和性与整联蛋白 $\alpha_5\beta_1$ 结合的肽。Burgess 和 Lim(药物化学杂志(J. Med. Chem.)), 1996, 39, 4520-6)公开了以高亲和性与 $\alpha_v\beta_3$ 结合的下列三肽的合成: 环[Arg-Gly-Asp-Arg-Gly-Asp]、环[Arg-Gly-Asp-Arg-gly-D-Asp]和线性肽 Arg-Gly-Asp-Arg-Gly-Asp。US 5770565 和 US 5766591 公开了以高亲和性与 $\alpha_v\beta_3$ 结合的肽。US 5767071 和 US 5780426 公开了带有环外 Arg 氨基酸的对 $\alpha_v\beta_3$ 有高度亲和性的环肽。Srivatsa 等(Carduivascykar Res., 1997, 36, 408-28)描述了 $\alpha_v\beta_3$ 的环肽拮抗剂, 环[Ala-Arg-Gly-Asp-Mamb]。Tran 等(生物有机药物化学通讯(Bioorg. Med. Chem. Lett.)), 1997, 7, 997-1002)公开了以高亲和性与 $\alpha_v\beta_3$ 结合的环肽, 环[Arg-Gly0Asp-Bal-Gly-Ser-BTD-Ser-Gly-Val-Ala]。Arap 等(科学(Science)), 1998, 279, 377-80)描述了与 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合的环肽, Cys-Asp-Cys-Arg-Gly-Asp-Cys-Phe-Cys 和环[Cys-Asn-Gly-asp-Cys]。Corbert 等(生物有机药物化学通讯(Biorg. Med. Chem. Lett.)), 1997, 7, 1371-6)描述了一系列 $\alpha_v\beta_3$ 选择性肽模拟物。Haubner 等(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 1374-89)公开了从肽文库中得到的肽和肽模拟物 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂。

本发明的导向部分优选与低于 1000 nM 的整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 有结合亲和性。更优选, 本发明的导向部分优选与低于 100 nM 的整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 有结合亲和性。甚至更优选, 本发明的导向部分优选与低于 10 nM 的整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 有结合亲和性。

本发明的超声造影剂含有与生物相容性气体、液体载体和表面活性剂微球相连或者掺入生物相容性气体、液体载体和表面活性剂微球中的多种血管生成肿瘤维管系统导向部分, 在导向部分和微泡间还含有可选择的连接部分, L_n 。在本文中, 术语液体载体指水溶液, 术语表面活性剂指溶液的界面张力减小的任何两亲物质。在 EP 0727225A2 中公开了用于形成表面活性剂微球的适宜表面活性剂的目录, 该文献引入本文作为参考。术语表面活性剂微球包括纳米球、脂质体、泡等。生物相容性气体可以是空气或者碳氟化合物, 例如 C_3-C_5 全氟烷烃, 例如全氟丙烷、全氟丁烷或者全氟戊烷, 可提供产生回波差并由此在

超声成像中造影。将所述气体包被或包含在所述微球中，所述微球，任意地通过连接基团与生物导向(biodirecting)基团相连。所述连接可以是共价的、离子的或通过范德华力。所述造影剂的具体实例包括带有多种肿瘤新血管系统受体结合肽或肽模拟物的类脂包被的全氟化碳。

文中所用 S_f 是类脂或如上定义的式 A^1-E-A^2 化合物的表面活性剂。所述表面活性剂形成能够含产生回波气体的小泡(例如微球)。本发明的超声造影剂组合物在搅拌(例如振荡，搅拌等……)后能够将产生回波的气体包被在小泡中，操作方式应能使所得产物用作超声造影剂。

“小泡”指以存在中央空腔为特征的球形体。优选的小泡从类脂，包括本文所述的各种类脂配制的。在任何给定的小泡中，类脂可以是单层或双层形式，可以用单-或双层-类脂形成多种单或双层之一。在一种以上单或双层的情况下，单或双层通常是同心的。本文所述的类脂小泡包括通常称为脂质体、微胶粒、泡、微泡、微球等的小泡。因此，可以用所述类脂形成单层小泡(由单层或双层组成)，寡层小泡(由约两个或约三个单层或双层组成)或者多层小泡(由约 3 个以上单层或双层组成)。所述小泡的中央空腔可以按照需要用液体，例如包括水、气体、气体前体和/或固体或溶质物质包括例如生物活性剂填充。

“小泡组合物”指从类脂制备的并含小泡的组合物。

“小泡制剂”指含小泡和生物活性剂的组合物。

文中所用小泡优选是小于或等于 10 微米的球。文中所用脂质体可包括一个类脂层(类脂单层)，两个类脂层(类脂双层)或者两个以上类脂层(类脂多层)。“脂质体”指通常以一个或多个同心层形式，例如双层的两亲化合物，包括类脂化合物的球形簇或聚集体。本文也将其称为类脂小泡。

本文所用术语“泡”指通常以存在一个或多个膜或壁包围的中央空腔为特征的小泡，所述空腔用气体或其前体填充。举证性的泡包括例如脂质体、微胶粒等。

“类脂”指含有亲水组分和疏水组分的合成的或天然的两亲化合

物。类脂包括例如脂肪酸、中性脂肪、磷脂、糖脂、脂肪族醇和蜡、萜和甾类。

“类脂组合物”指含有类脂化合物的组合物。举证性的类脂组合物包括悬浮液、乳剂和小泡组合物。

5 “类脂制剂”指含类脂化合物和生物活性剂的组合物。

适宜的类脂类和特别适宜的类脂包括：磷脂酰胆碱、例如二油基磷脂酰胆碱，二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)乙基二硬脂酰磷脂酰胆碱；磷脂酰乙醇胺，例如二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二油基磷脂酰乙醇胺和 N-琥珀酰-二油基磷脂酰乙醇胺；磷脂酰丝氨酸；磷脂酰甘油；鞘脂类；糖脂，例如神经节甾脂 GM1 葡萄糖脂；硫脂；葡萄糖神经节苷脂；磷脂酸，例如二棕榈酰磷脂酸(DPPA)；棕榈脂肪酸；硬脂脂肪酸；花生烯酸；月桂酸；肉豆蔻酸；月桂烯酸；抹香鲸酸；肉豆蔻脑酸；十六碳烯酸；芜荑油酸；油酸；异月桂酸；异肉豆蔻酸；异棕榈酸；异硬脂酸；胆固醇和胆固醇衍生物，例如胆固醇半琥珀酸酯，胆固醇硫酸酯，和胆甾醇基-(4'-三甲基铵)-丁酸酯；聚氧化乙烯脂肪酸醇醚；聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯；甘油聚乙二醇羟基硬脂酸酯；甘油聚乙二醇蓖麻油酸酯；乙氧基化的大豆甾醇；乙氧基化的蓖麻油；聚氧乙烯-聚氧丙烯脂肪酸聚合物；聚氧乙烯脂肪酸硬脂酸酯；12-(((7'-二乙基氨基香豆素-3-基)-羧基)-甲基氨基)-硬脂酸；N-[12-(((7'-二乙基氨基香豆素-3-基)-羧基)-甲基氨基)]-2-氨基-棕榈酸；1,2-二油基-sn-甘油；1,2-二棕榈酰基-sn-3-琥珀酰基甘油；1,3-二棕榈酰-2-琥珀酰基-甘油；以及1-十六烷基-2-棕榈酰基-甘油磷酸乙醇胺以及棕榈酰高半胱氨酸；溴化月桂基三甲基铵；溴化鲸蜡基三甲基铵；溴化肉豆蔻基三甲基铵；氯化烷基二甲基苄基铵，例如其中烷基是 C₁₂、C₁₄ 或 C₁₆ 烷基；溴化苄基二甲基月桂基铵；氯化苄基二甲基月桂基铵；溴化苄基二甲基十六烷基铵；氯化苄基二甲基十六烷基铵；溴化苄基二甲基十四烷基铵；氯化苄基二甲基十四烷基铵；溴化鲸蜡基二甲基乙基铵；氯化鲸蜡基二甲基乙基铵；溴化鲸蜡基吡啶鎓；氯化鲸蜡基吡啶鎓；氯化 N-[1,2,3-二油基氧基)-丙基]-N,N,N-三甲基铵)DOTMA(；1,2-二油基氧基-3-(三甲基铵)丙烷(DOTAP)；乙基 1,2-二油基-c-(4'-三甲基

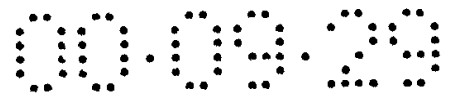
10

15

20

25

30



铵)-丁酰基-sn-甘油 (DOTB).

产生回波的气体可以是一种气体或者气体的混合物，例如 CF_4 、 C_2F_6 、 C_3F_8 、环 C_4F_8 、 C_4F_{10} 、 C_5F_{12} 、环 C_5F_{10} 、环 C_4F_7 (1-三氟甲基)、丙烷 (2-三氟甲基)-1, 1, 1, 3, 3, 3 六氟和丁烷 (2-三氟甲基)-1, 1, 1, 3, 3, 3, 4, 4, 4 九氟。还优选上述化合物相应的不饱和物，例如 C_2F_4 、 C_3F_6 、 C_4F_8 的异构体。另外，还可使用这些气体的混合物，特别是全氟化碳与其他全氟化碳的混合物以及全氟化碳与其他惰性气体例如空气、 N_2 、 O_2 、He 的混合物。在 Quay 美国专利 5595723 中可以发现这些实例，该文献引入本文作为参考。

本发明的 X 射线造影剂含有与一种或多种 X 吸收射线或原子序数为 20 或更大的“重”原子相连的一种或多种血管生成肿瘤维管系统导向部分，在导向部分与 X 射线吸收原子之间还含有任意的连接部分 Ln。在 X 射线造影剂中常用的重原子是碘。最近，已公开了由金属螯合物组成的 X 射线造影剂 (Wallace, R., US5417959) 和多种金属离子组成的聚螯合物 (Love, D., 5679810)。更近一些，已公开了多核簇配合物作为 X 射线造影剂 (US 5804161 PCT W091/14460)。X 射线造影剂的实例包括上述放射性核素的非放射性或天然类似物 (例如 Re、Sm、Ho、Lu、Pm、Y、Bi、Pd、Gd、La、Au、Au、Yb、Dy、Cu、Rh、Ag 和 Ir)。

本发明的 MRI 造影剂含有与一种或多种顺磁金属离子相连的一种或多种血管生成肿瘤维管系统导向部分，在所述导向部分与顺磁金属离子间还含有任意的连接部分 L_n 。顺磁金属离子是金属配合物或金属氧化物颗粒形式。US 5412148 和 5760191 描述了用于 MRI 造影剂的有关顺磁金属离子螯合剂的实例。US 5801228、US 5567411 和 US 5281704 描述了用于 MRI 造影剂的复合一种以上的顺磁金属离子的聚螯合剂。US 5520904 描述了用作 MRI 造影剂的由顺磁金属离子组成的组合物。

本发明的药物具有下式 $(Q)_d-L_n-(C_h-X)$ 、 $(Q)_d-L_n-(C_h-X^1)_{d'}$ 、 $(Q)_d-L_n-(X^2)_{d''}$ 和 $(Q)_d-L_n-(X^3)$ ，其中 Q 代表与血管生成肿瘤维管系统中表达的受体结合的肽或肽模拟物，d 是 1-10， L_n 代表任意的连接基团， C_h 代表金属螯合剂或键合部分，X 代表放射性同位素， X^1 代表顺

磁金属离子， X^2 代表顺磁金属离子或含不溶性固体颗粒的重原子， d'' 是 1-100， X^3 代表产生回波的气体的表面活性剂微球。优选的本发明药物含有导向部分 Q，所述导向部分是与玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 结合的肽和肽模拟物。更优选的本发明药物含有导向部分 Q，所述导向部分是与玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 结合的肽和肽模拟物。最佳的本发明药物含有导向 $\alpha_v\beta_3$ 的部分，Q，所述 Q 由 1-10 个环五肽或肽模拟物组成，所述肽或肽模拟物各自独立地与治疗放射性同位素或可成像部分相连，本发明药物还可在导向部分和治疗放射性同位素或可成像部分之间含有任意的连接部分， L_n 。所述环肽含有与 $\alpha_v\beta_3$ 受体结合的三肽序列和两个氨基酸，其中的任何一个可以与 L_n 、 C_h 、 X^2 或 X^3 相连。所述药物的环肽或肽模拟物部分的三肽识别序列与 $\alpha_v\beta_3$ 受体相互作用导致所述药物定位于表达 $\alpha_v\beta_3$ 受体的血管生成肿瘤维管系统中。

可通过多种方法合成本发明的药物。一种方法是合成导向肽或肽模拟物部分，Q，然后将一个或多个部分 Q 与一个或多个金属螯合剂或键合部分 C_h 或者顺磁金属离子或含固体颗粒的重原子或者与产生回波的气体微泡直接相连。另一种方法是将一个或多个部分 Q 与连接基团 L_n 相连，然后所述连接基团与一个或多个金属螯合剂或键合部分 C_h 或者顺磁金属离子或含固体颗粒的重原子或者产生回波的气体微泡相连。用另一种于合成其中 d 是 1 的药物的方法是通过将携带 L_n 的氨基酸或氨基酸模拟残基掺入到肽或肽模拟物中来一起合成 Q- L_n 。然后将所得的部分 Q- L_n 与一个或多个金属螯合剂或键合部分 C_h 或者顺磁金属离子或者含固体颗粒的重原子或者产生回波的气体微泡相连。另一种方法是合成携带连接基团 L_n 片段的肽或肽模拟物，Q，然后将其中之一与其余的连接基团相连，然后与一个或多个金属螯合剂或键合部分 C_h 或者顺磁金属离子或者含固体颗粒的重原子或者产生回波的气体微泡相连。

用本领域技术人员已知的标准合成方法可以合成任意地携带连接基团 L_n 或连接基团片段的肽或肽模拟物。优选的方法包括但不限于下文描述的那些。

通常，通过将 C 末端残基去保护，然后用所述方法通过肽键与下一个被适当保护的氨基酸偶连可以延长肽或肽模拟物。重复所述的去

保护和偶连过程直到得到所需的序列。用组成型氨基酸以逐步的方式或者缩合片段(两个或数个氨基酸)或者两种方法结合,或者按照 Merrifield(美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.), 85, 2149-2154(1963), 该文献引入本文作为参考)最初描述的方法, 通过固相
5 肽合成可完成所述偶连。

还可使用自动合成装置合成所述肽或肽模拟物。除前述文献外, 有关肽或肽模拟物的合成方法可见于 Stewart 和 Young, “固相肽合成(Solid Phase Peptide Synthesis)”, 第 2 版, Pierce Chemical Co., Rockford, IL(1984); Gross, Meienhofer, Udenfriend 编, “肽:
10 分析、合成、生物学(The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology), Vol. 1, 2, 3, 5 和 9”, Academic Press, New York(1980-1987); Bodanszky, “肽化学: 实用手册(Peptide Chemistry: A Practical Textbook)”, Springer-Verlag, New York(1988); 以及 Bodanszky 等 “肽合成实践(The Practice of Peptide Synthesis)”
15 Springer-Verlag, New York(1984), 以上文献均引入本文作为参考。

利用标准偶连方法, 例如叠氮化物方法、混合的碳酸酐(异丁基氯甲酸酯)方法、碳二亚胺(二环己基碳二亚胺, 二异丙基碳二亚胺或者水溶性碳二亚胺)方法、活泼酯(对硝基苯基酯、N-羟基琥珀酰亚胺
20 基酯), Woodward 试剂 K 方法、羧基二咪唑法、磷试剂如 BOP-Cl 或氧化还原法可以完成两个氨基酸衍生物、一个氨基酸与一个肽或肽模拟物、两个肽或肽模拟物片段之间的偶连或者肽或肽模拟物的环化。通过加入 1-羟基苯并三唑可以提高其中的一些方法(特别是碳二亚胺)。可以在溶液(液相)或固相中完成这些偶连反应。

25 在偶连反应过程中必须保护组成型氨基酸或氨基酸模拟物的功能基团以避免形成不想要的键。在 Greene 有机合成中的保护基团(“有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)”) John Wiley & Sons, New York(1981)和 “肽: 分析 合成 生物学(The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology)” Vol. 3, Academic Press,
30 New York(1981)(所述文献引入本文作为参考)中列出了可以使用的保护基团。

通常通过可经裂解得到羧酸的酯保护 C 末端残基的 α 羧基。这些保护基团包括：1) 烷基酯，例如甲基和叔丁基，2) 芳基酯例如苄基或取代的苄基，或 3) 通过温和的碱处理或温和的还原方法例如三氯乙基和苯乙酮酯可裂解的酯。在固相的情况下，将 C 末端氨基与不溶性载体(通常的聚苯乙烯)相连。这些不溶性载体含有将与羧基反应以形成对延长条件稳定但随后溶剂裂解的键的基团。实例是：脞树脂(DeGrado 和 Kaiser(1980)，有机化学杂志(J. Org. Chem.) 45, 1295-1300)、氯或溴甲基树脂、羟基甲基树脂和氨基甲基树脂。其中许多树脂可购买到并带有已掺入的 C 末端氨基酸。

必须保护每个氨基酸的 α 氨基。可以使用本领域已知的任何保护基团。实例是 1) 酰基类例如甲酰基，三氯乙酰基，邻苯二甲酰和对甲苯磺酰基；2) 芳香类氨基甲酸酯例如苄氧基羰基(Cbz)和取代的苄氧基羰基，1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基，和 9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc) 3) 脂肪族的氨基甲酸酯例如叔丁基氧基羰基(Boc)，乙氧基羰基，二异丙基甲氧基羰基和丙烯基氧基羰基；4) 环烷基氨基甲酸酯类，例如环戊基氧基羰基和金刚烷基氧基羰基；5) 烷基类例如三苯基甲基和苄基；6) 三烷基硅烷例如三甲基硅烷；以及 7) 含巯基类例如苯基硫代羰基和二硫杂琥珀酰基。优选的 α 氨基保护基是 Boc 或 Fmoc。可购买到许多用于肽合成的经适当保护的氨基酸或氨基酸模拟物衍生物。

在偶连下一个氨基酸前，裂解 α 氨基保护基。当使用 Boc 基团时，选择的方法是三氯乙酸或三氯乙酸的二氯甲烷溶液，或氯化氢的二氧六环溶液。然后在偶连前或者就地用碱性溶液例如含水缓冲液或叔胺的二氯甲烷或二甲基甲酰胺溶液将形成的铵盐中和。当使用 Fmoc 基团时，可以选用的试剂是哌啶或取代的哌啶在二甲基甲酰胺中的溶液，但也可以使用各种仲胺或含水碱性溶液。脱保护在 0℃ 至室温下进行。

在制备肽的过程中，必需对带有侧链功能基的各种氨基酸或氨基酸模拟物用以上定义的基团进行保护。本领域技术人员可以理解，用于这些侧链功能基的适宜保护基的选择和使用取决于氨基酸或氨基酸模拟物以及肽或肽模拟物中其它保护基的存在。对所述保护基的选

Synthesis, Biology)”, Vol. 5, 342-449, Academic Press, New York(1981)). N-烷基氨基酸可以用以上描述的方法 (Cheung 等 (1977) 加拿大化学杂志 (Can. J. Chem.) 55, 906; Freidinger 等 (1982), 有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 48, 77 (1982)) 进行保护, 以上文献引入本文作为参考。

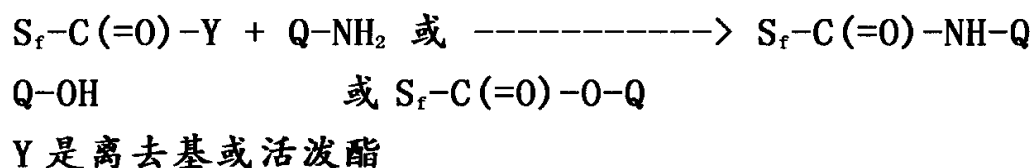
本领域技术人员可以用于合成肽和肽模拟物导向部分的其它合成方法记载于 PCT WO 94/22910, 其内容引入本文作为参考。

连接基团 L_n 与肽和肽模拟物 Q 的连接; 螯合剂或结合单元 C_n 与肽和肽模拟物 Q 或与连接基团 L_n 的连接; 以及带有连接基团片段的肽和肽模拟物与连接基团其余部分的连接 (形成 $(Q)_d-L_n$ 部分), 然后再与 C_n 部分的连接均可以通过常规方法进行。这些方法包括但不限于, 酰胺化、酯化、烷基化以及脲或硫脲的形成。形成这些连接的方法可以参见 Brinkley, M. 生物结合化学 (Bioconjugate Chemistry) 1992, 3(1), 该文献引入本文作为参考。

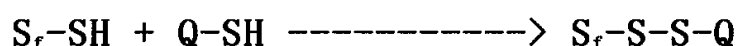
可以采用多种方法, 由固体颗粒表面修饰领域的技术人员将肽和肽模拟物 Q 与含有顺磁金属离子或重原子的固体颗粒 X^2 连接。通常, 将导向部分 Q 或组合 $(Q)_d-L_n$ 与能够和固体颗粒表面组分反应的偶联基团连接。偶联基团可以是能够和固体颗粒表面的表面羟基反应的多种硅烷化合物 (参见 U. S. A. N. 60/092360) 中的任意一种, 并且还包括可与固体颗粒表面偶联的多膦酸酯、多羧酸酯、多磷酸酯或其混合物, 参见 U. S. 5, 520, 904。

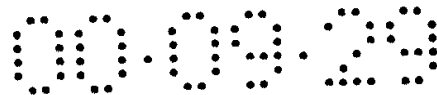
可以用多种反应方案将肽和肽模拟物 Q 与表面活性剂微球 X^3 连接。用如下反应方案对其举例说明, 其中 S_f 表示形成表面活性剂微球的表面活性剂部分。

25 酰化反应:

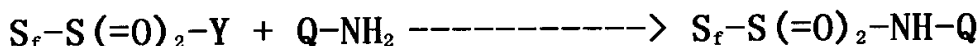


30 二硫化物偶联:

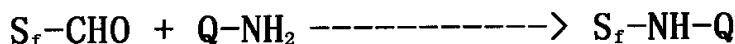




磺酰胺偶联：



5 还原酰胺化:



在这些反应方案中, 取代基 S_f 和 Q 也可以颠倒。

连接基团 L_n 可以起到多种作用。首先，它提供了金属螯合剂或结合部分 C_h 、含有顺磁金属离子或重原子的固体颗粒 X^2 、表面活性剂微粒 X^3 以及一种或多种肽或肽模拟物 Q 之间的间隔基团，从而使 C_h-X 、 C_h-X^1 、 X^2 和 X^3 干扰识别序列 Q 与血管生成性肿瘤脉管系统受体之间相互作用的可能性减至最低。是否需要在试剂中掺入连接基团取决于 Q 、 C_h-X 、 C_h-X^1 、 X^2 和 X^3 本身。如果 C_h-X 、 C_h-X^1 、 X^2 和 X^3 不能够与 Q 以基本不减弱其对受体的亲和性的方式连接，就需要使用连接基团。连接基团还提供了将多个肽和肽模拟物 Q 彼此独立地与一个连接在 C_h-X 、 C_h-X^1 、 X^2 或 X^3 上的基团相连接的方法。

连接基团还提供了在本发明的药物中掺入药物动力学改性剂的方法。药物动力学改性剂的作用是指导所注射药物的生物学分布，它不同于导向部分 Q 与肿瘤新脉管系统中表达的受体的相互作用。有多种功能基可以作为药物动力学改性剂，包括但不限于，碳水化合物、聚亚烷基二醇、肽或其它多氨基酸以及环糊精。改性剂可以用来提高或降低亲水性并提高或降低血液清除率。改性剂还可以用来指导药物的排除途径。优选的药物动力学改性剂是那些可以产生中等至快速的血液清除并提高肾脏排泄的改性剂。

对金属螯合剂或结合部分 C_h 的选择是用来与用于具体应用所选择的金属离子形成稳定的配合物。对用于诊断用放射性药物的螯合剂或结合部分的选择是用来与具有可成像 γ 射线或正电子发射的放射性同位素如 ^{99m}Tc 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{60}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 形成稳定的配合物。

用于镓、铜和镓同位素的螯合剂选自二胺二硫醇、单胺-单酰胺

二硫醇、三酰胺-单硫醇、单胺-二酰胺-单硫醇、二胺二肟和肟。螯合剂通常是含有选自氮、氧和硫的供体原子的四配位基。优选的试剂由含有胺氮和硫醇硫供体原子以及肟结合单元的螯合剂组成。硫醇硫原子和肟可以带有保护基，所述保护基可以在用试剂合成放射性药物之前或者优选在合成放射性药物的过程中就地置换。

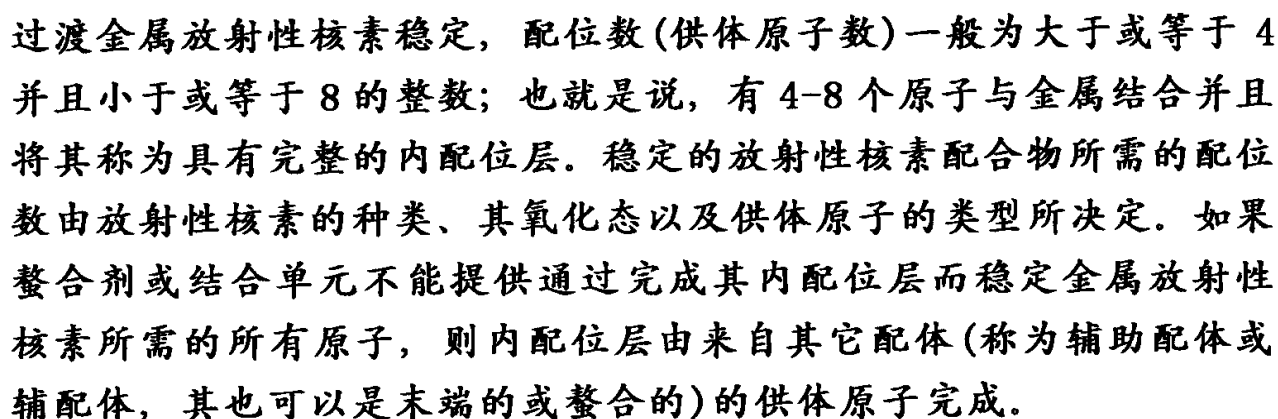
5 硫醇保护基的例子包括 Greene 和 Wuts, “有机合成中的保护基” John Wiley & Sons, New York(1991)中所列的那些, 其公开的内容引入本文作为参考。可以使用本领域已知的任何硫醇保护基。硫醇保护基的例子包括但不限于: 乙酰氨基甲基、苯甲酰氨基甲基、1-乙氧基乙基、苯甲酰基和三苯甲基。

肟结合单元的保护基的例子是脞, 可以是醛或酮脞, 并带有选自氮、烷基、芳基和杂环的取代基。特别优选的脞记载于共同未决申请 U. S. S. N. 08/476, 296 中, 其公开的内容全文引入本文作为参考。

15 当肟结合单元与金属放射性核素结合时, 将其称为肟基或二氮烯基, 它是放射性核素与放射性药物其余部分的连接点。二氮烯基可以是末端的(基团上仅有一个原子与放射性核素结合)或是螯合的。为了含有螯合的二氮烯基, 基团上必需另外有至少一个原子也同放射性核素结合。与金属结合的原子称为供体原子。

¹¹¹In 和 ⁸⁶Y 的螯合剂选自环状和无环的多氨基羧酸酯, 例如 DTPA、DOTA、D03A、2-苄基-DOTA、 α -(2-苄基)1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1-乙酸-4, 7, 10-三(甲基乙酸)、2-苄基-环己基二亚乙基三胺五乙酸、2-苄基-6-甲基-DTPA 和 6, 6''-二[N, N, N'', N''-四(羧基甲基)氨基甲基]-4'-(3-氨基-4-甲氧基苄基)-2, 2':6', 2''-三联吡啶(terpyridine)。其中的不能购买到的配体的合成方法可以参见 Brechbiel, M. 和 Gansow, O., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1992, 1, 1175; Brechbiel, M. 和 Gansow, O., 生物结合化学(Bioconjugate Chem.) 1991, 2, 187; Deshpande, S., 等, 核药杂志(J. Nucl. Med.) 1990, 31, 473; Kruper, J., 美国专利 5, 064, 956 和 Toner, J., 美国专利 4, 859, 777, 其公开的内容引入本文作为参考。

金属离子的内配位层包括所有与金属结合的配体或基团。为了使



有多种配体可以作为辅助配体或辅配体，它们的选择取决于多种因素，例如放射性药物合成的难易性、辅助配体的化学和物理学性质、形成的速率、收率、所形成的放射性药物的异构体数量、将所述辅助配体或辅配体施用给患者而不会对所述患者产生不利的生理学后果的能力、配体在冻干的试剂盒制剂中的相容性。辅助配体的电荷和亲脂性将会影响放射性药物的电荷和亲脂性。例如，使用 4,5-二羟基-1,3-苯二磺酸盐将会使放射性药物额外带有两个阴离子基团，因为磺酸盐基团会在生理条件下成为阴离子。使用 N-烷基取代的 3,4-羟基吡啶酮会使放射性药物具有不同程度的疏水性，这取决于烷基取代基的大小。

本发明优选的铈放射性药物由胍基或二氮烯基结合单元和辅助配体 A_{L1} 组成，或由一个结合单元和两种类型的辅助配体 A_{L1} 和 A_{L2} 组成，或由由两个氮和两个硫原子组成的四配位螯合剂组成。辅助配体 A_{L1} 由两个或多个硬供体原子例如氧和胺氮 (sp^3 杂化的) 组成。供体原子占据放射性核素金属内配位层中的至少两个位点；辅助配体 A_{L1} 充当了三配体系统的三个配体之一。辅助配体 A_{L1} 的例子包括但不限于双氧配体和功能基化的氨基羧酸盐。大量所述的配体可以从商业途径得到。

辅助双氧配体包括与金属离子通过至少两个氧供体原子配位的配体。其例子包括但不限于：葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、2-羟基异丁酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甘露糖醇、葡糖二酸盐、麦芽酚、曲酸、2,2-二(羟基甲基)丙酸、4,5-二羟基-1,3-苯二磺酸盐或取代或未取代的1,2-或3,4-羟基吡啶酮(这些例子中的配体名称是指质子化的或非质子化的配体形式)。

功能基化的氨基酸盐包括含有胺氮和氧供体原子的组合的配体。其例子包括但不限于：亚氨基二乙酸、2,3-二氨基丙酸、氮三乙酸、N,N'-乙二胺二乙酸、N,N,N'-乙二胺三乙酸、羟乙基乙二胺三乙酸和 N,N'-乙二胺二-羟基苯基甘氨酸(这些例子中的配体名称是指

5 质子化的或非质子化的配体形式)。
在 Bridger 等, 美国专利 5,350,837(该文献引入本文作为参考)中公开了一系列功能基化的氨基酸盐, 它们可以改善铈标记的胍基修饰的蛋白质的形成速率。我们发现, 其中的某些氨基酸盐可以改善本发明的放射性药物的收率。优选的辅助配体 A_{L1} 功能基化的氨基
10 羧酸盐是甘氨酸的衍生物; 首选 tricine(三(羟甲基)甲基甘氨酸)。

本发明首选的铈放射性药物由一个胍基或二氮烯基(hydrazido或 diazenido)结合单元和两种类型的辅助配体 A_{L1} 和 A_{L2} 或二胺二硫醇螯合剂组成。第二种类型的辅助配体 A_{L2} 由一个或多个软供体原子组成, 所述软供体原子选自: 磷的磷、砷的砷、亚胺的氮(sp^2 杂化)、
15 硫(sp^2 杂化)和碳(sp 杂化); 具有 p-酸特性的原子。配体 A_{L2} 可以是单齿的、二齿的或三齿的, 齿数由配体中供体原子的数量确定。二齿配体的两个供体原子之一以及三齿配体的三个供体原子之一必需是软供体原子。在共同未决申请 U.S.S.N. 08/415,908、U.S.S.N. 60/013360 和 08/646,886(其公开的内容全文引入本文作为参考)
20 中, 我们公开了由一种或多种辅助配体或辅配体 A_{L2} 组成的放射性药物比不是由一种或多种辅助配体或辅配体 A_{L2} 组成的放射性药物更稳定; 也就是说, 它们具有最少数量的异构体形式, 相对比值不会随着时间明显改变, 并且在稀释时仍基本保持完整。

由磷或砷供体原子组成的配体 A_{L2} 是三取代的磷、三取代的砷、四
25 取代的二磷和四取代的联砷。由亚胺的氮组成的配体 A_{L2} 是不饱和或芳香性的 5 或 6 元含氮杂环。由硫(sp^2 杂化的)供体原子组成的配体是硫代羰基, 其含有 C=S 部分。由碳(sp 杂化的)供体原子组成的配体是异腈, 其含有 CNR 部分, 其中 R 是有机基团。所述配体中的大部分可以通过商业途径获得。异腈可以按照欧洲专利 0107734 和美国专利
30 4,988,827 中的描述制备, 上述文献引入本文作为参考。

优选的辅助配体 A_{L2} 是三取代的磷和不饱和或芳香性的 5 或 6 元

杂环。首选的辅助配体 A_{L2} 是三取代的膦和不饱和的 5 元杂环。

辅助配体 A_{L2} 可以被烷基、芳基、烷氧基、杂环、芳烷基、烷芳基和芳基烷芳基所取代并且可以带有或不带有由杂原子如氧、氮、磷或硫组成的功能基。所述功能基的例子包括但不限于：羟基、羧基、甲酰胺、硝基、醚、酮、氨基、铵、磺酸酯、磺酰胺、膦酸酯和膦酰胺。可以对功能基进行选择以改变配体的亲脂性和水溶性，这可以影响放射性药物的生物学特性，例如改变在非靶点组织、细胞或体液中的分布以及从体内排除的机制和速率。

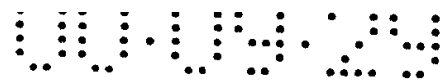
选择治疗用放射性药物的螯合剂或结合部分，用于同具有 α 粒子、 β 粒子、Auger 或 Coster-Kronig 电子发射的放射性同位素形成稳定的配合物，所述放射性同位素是，例如

^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{149}Pm , ^{90}Y , ^{212}Bi , ^{103}Pd ,
 ^{109}Pd , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{165}Dy , ^{166}Dy ,
 ^{67}Cu , ^{105}Rh , ^{111}Ag , 和 ^{192}Ir .

铼、铜、钯、铂、铈、铈、银和金同位素的螯合剂选自二胺二硫醇、单胺-单酰胺二硫醇、三酰胺-单硫醇、单胺-二酰胺-单硫醇、二胺二肟和胍。钇、铽和镧系元素同位素的螯合剂选自环状和无环的多氨基羧酸酯，例如 DTPA、DOTA、DO3A、2-苄基-DOTA、 α -(2-苯乙基)1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-乙酸-4,7,10-三(甲基乙酸)、2-苄基-环己基二亚乙基三胺五乙酸、2-苄基-6-甲基-DTPA 和 6,6''-二[N,N,N'',N''-四(羧基甲基)氨基甲基]-4'-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2,2':6',2''-三联吡啶。

选择磁共振成像造影剂的螯合剂，用于同顺磁金属离子如 Gd(III)、Dy(III)、Fe(III) 和 Mn(II) 形成稳定的配合物，所述螯合剂选自环状和无环的多氨基羧酸酯，例如 DTPA、DOTA、DO3A、2-苄基-DOTA、 α -(2-苯乙基)1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-乙酸-4,7,10-三(甲基乙酸)、2-苄基-环己基二亚乙基三胺五乙酸、2-苄基-6-甲基-DTPA 和 6,6''-二[N,N,N'',N''-四(羧基甲基)氨基甲基]-4'-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2,2':6',2''-三联吡啶。

含有胍基或二氮烯基结合单元的本发明的铈和铼放射性药物可



以方便地通过将放射性核素的盐、本发明的试剂、辅助配体 A_{L1} 、辅助配体 A_{L2} 和还原剂在含水溶液中于 0 至 100℃ 的温度下混合制得。由含有两个氮和两个硫原子的四齿螯合剂组成的本发明的锆和铪放射性药物可以方便地通过将放射性核素的盐、本发明的试剂和还原剂在含水溶液中于 0 至 100℃ 的温度下混合制得。

当本发明试剂中的结合单元以脞基团存在时，则必需在与金属放射性核素配合前将其首先转变成脞，转变成的脞可以是质子化的，也可以是非质子化的。脞基团向脞的转变可以在与放射性核素反应前进行（在该情况下，放射性核素和辅助配体或辅配体或配体不是与试剂结合，而是与带有螯合剂或结合单元的试剂的水解形式结合），或者是在放射性核素的存在下进行（在该情况下，试剂本身与放射性核素和辅助配体或辅配体或配体结合）。在后一种情况下，反应混合物的 pH 值必需是中性或酸性的。

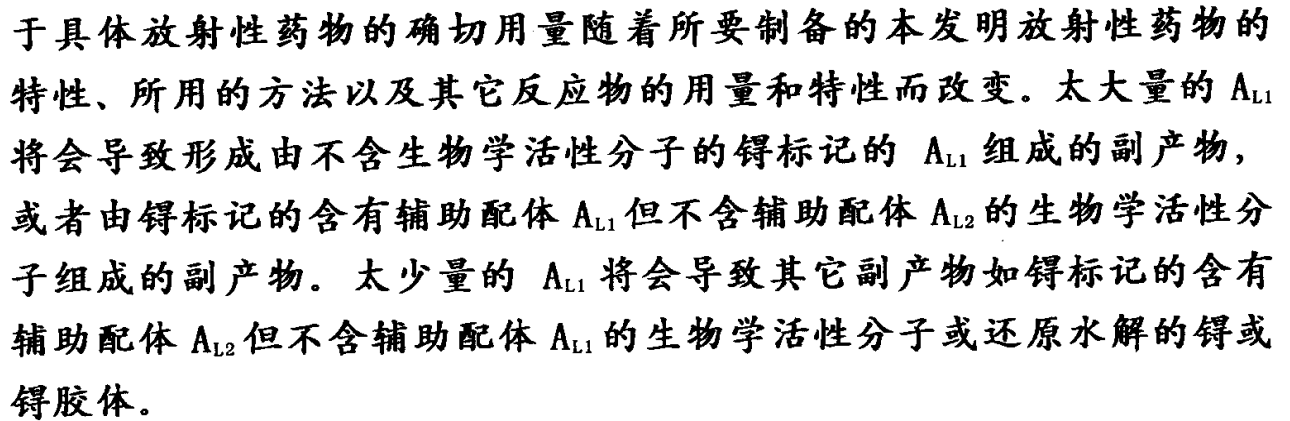
或者，含有脞基或二氮烯基结合单元的本发明放射性药物可以通过如下方法制得：首先将放射性核素的盐、辅助配体 A_{L1} 和还原剂在含水溶液中于 0 至 100℃ 的温度下混合形成与辅助配体 A_{L1} 的中间体放射性核素配合物，然后加入本发明的试剂和辅助配体 A_{L2} 并继续在 0 至 100℃ 的温度下反应。

或者，含有脞基或二氮烯基结合单元的本发明放射性药物可以通过如下方法制得：首先将放射性核素的盐、辅助配体 A_{L1} 、本发明的试剂和还原剂在含水溶液中于 0 至 100℃ 的温度下混合形成中间体放射性核素配合物，然后加入辅助配体 A_{L2} 并继续在 0 至 100℃ 的温度下反应。

锆和铪放射性核素优选是高锆酸盐或高铪酸盐和可药用阳离子的化学形式。高锆酸盐优选例如从市售的 Tc-99m 发生器制得的高锆酸钠。用于制备本发明放射性药物的高锆酸盐的量可以为 0.1mCi 至 1Ci，更优选 1-200mCi。

用于制备本发明的锆和铪放射性药物的本发明试剂的量可以从 0.01μg 至 10mg，或者更优选为 0.5μg-200μg。用量由其它反应物的量以及所要制备的本发明放射性药物的特性所决定。

辅助配体 A_{L1} 的用量可以从 0.1mg-1g，更优选从 1mg-100mg。对

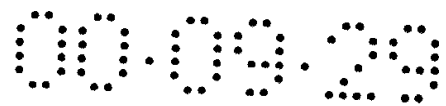


辅助配体 A_{L2} 的用量可以从 0.001mg-1g, 更优选从 0.01mg-10mg. 对于具体放射性药物的确切用量随着所要制备的本发明放射性药物的特性、所用的方法以及其它反应物的用量和特性而改变。太大量的 A_{L2} 将会导致形成由不含生物学活性分子的镓标记的 A_{L2} 组成的副产物, 或者由镓标记的含有辅助配体 A_{L2} 但不含辅助配体 A_{L1} 的生物学活性分子组成的副产物。如果试剂带有由一个或多个由以上定义的软供体原子组成的取代基, 则需要比式 2 试剂的摩尔量过量至少 10 倍的辅助配体 A_{L2} 以防止取代基干扰辅助配体 A_{L2} 与金属放射性核素的配位。

用于合成本发明放射性药物的适宜还原剂包括亚锡盐、连二亚硫酸盐或亚硫酸氢盐、硼氢化物盐和甲脒亚磺酸，其中的盐可以是任何可药用的形式。优选的还原剂是亚锡盐。还原剂的用量可以从 0.001mg-10mg，更优选 0.005mg-1mg。

含有胍基或二氮烯基结合单元的本发明放射性药物的具体结构取决于所用的本发明试剂的特性、辅助配体 A_{L1} 的特性、辅助配体 A_{L2} 的特性以及放射性核素的特性。用 $<100\mu\text{g/mL}$ 的试剂浓度合成的含有胍基或二氮烯基结合单元的放射性药物将含有一个胍基或二氮烯基。用 $>1\text{mg/mL}$ 的浓度合成的放射性药物将含有来自两个试剂分子的两个胍基或二氮烯基。对于大多数的应用，仅有有限量的生物活性分子可以被注射，因此并不会引起不利的副作用，例如化学毒性、干扰生物学过程或改变放射性药物的生物分布。因此，当放射性药物需要较高浓度的部分由生物活性分子组成的试剂时，其必需在合成后进行稀释或进行纯化以避免所述的副作用。

辅助配体 A_{L1} 和 A_{L2} 的特性将决定变量 y 和 z 的值。 y 和 z 的值可



以彼此独立地是 1-2 的整数。在组合中， y 和 z 的值将产生由至少 5 个但不超过 7 个供体原子组成的内配位层。对于单齿辅助配体 A_{L2} ， z 可以是 1-2 的整数；对于二齿或三齿辅助配体 A_{L2} ， z 是 1。单齿配体的优选组合是 y 等于 1 或 2， z 等于 1。二齿或三齿配体的优选组合是， y 等于 1， z 等于 1。

本发明的铟、铜、镓、银、钯、铈、金、铂、铋、钇和镧系元素放射性药物可以方便地通过将放射性核素的盐和本发明的试剂在含水溶液中于 0 至 100℃ 的温度下混合制得。这些放射性核素通常以在无机酸如盐酸、硝酸或硫酸中的稀含水溶液的形式得到。将放射性核素与 1 至约 1000 当量溶于含水溶液中的本发明试剂混合。通常用缓冲剂将反应混合物的 pH 保持在 3-10。

本发明的钆、镨、铁和锰金属药物可以方便地通过将顺磁金属离子和本发明的试剂在含水溶液中于 0 至 100℃ 的温度下混合制得。这些顺磁金属离子通常以在无机酸如盐酸、硝酸或硫酸中的稀含水溶液的形式得到。将顺磁金属离子与 1 至约 1000 当量溶于含水溶液中的本发明试剂混合。通常用缓冲剂将反应混合物的 pH 保持在 3-10。

制备的总时间取决于金属离子特性、反应物的特性和用量以及制备所用的方法。制备可以在 1 分钟内完成，以 >80% 的收率得到放射性药物，但也可能需要更长的时间。如果需要或希望得到更高纯度的金属药物，可将产物通过本领域技术人员熟知的多种方法中的任意一种进行纯化，例如，液相色谱、固相提取、溶剂萃取、透析或超滤。

制备金属药物以及在用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒中所用的缓冲剂包括但不限于，磷酸盐、柠檬酸盐、磺基水杨酸盐和乙酸盐。更完整的目录可以参见美国药典。

在制备用于制备放射性药物的诊断试剂盒中所用的冷冻干燥助剂包括但不限于甘露糖醇、乳糖、山梨醇、葡聚糖、Ficoll 和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。

制备金属药物以及在用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒中所用的稳定助剂包括但不限于，抗坏血酸、半胱氨酸、单硫代甘油、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、龙胆酸和肌醇。

制备金属药物以及在用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒中

所用的助溶剂包括但不限于，乙醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、聚山梨酯、聚(氧乙烯)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)嵌段共聚物(Pluronic)和卵磷脂。优选的助溶剂是聚乙二醇和 Pluronic。

- 5 制备金属药物以及在用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒中所用的制菌剂包括但不限于，苜醇、氯苜烷铵、氯丁醇和对羟基苯甲酸的甲酯、丙酯或丁酯。

10 诊断试剂盒中的组分还可以起到一种以上的功能。还原剂还可以作为稳定助剂，缓冲剂还可以作为转移配体，冷冻干燥助剂还可以作为转移配体、辅助配体或辅配体等。

 诊断用放射性药物通过静脉内注射给药，通常以盐水溶液的形式、以 1-100mCi/70kg 体重的剂量、或优选以 5-50mCi 的剂量给药。成像用已知的方法进行。

15 治疗用放射性药物通过静脉内注射给药，通常以盐水溶液的形式、以 0.1-100mCi/70kg 体重的剂量、或优选以 0.5-5mCi/70kg 体重的剂量给药。

 本发明的磁共振成像造影剂可以按照与美国专利 5,155,215；美国专利 5,087,440；Margerstadt 等，磁共振医学(Magn. Reson. Med.), 1986, 3, 808；Runge 等，放射学(Radiology), 1988, 166, 835；和 Bousquet 等，放射学(Radiology), 1988, 166, 693 中所描述的其它 MRI 试剂类似的方式使用。通常，将造影剂的无菌水溶液以 0.01-1.0mmol/kg 体重的剂量向患者静脉内给药。

25 当用作 X-射线造影剂时，本发明的组合物通常应含有浓度为 1mM-5M、优选 0.1M-2M 的重原子。通过静脉内注射给药的剂量通常为 0.5mmol/kg 至 1.5mmol/kg，优选 0.8mmol/kg 至 1.2mmol/kg。成像用已知的技术进行，优选计算机控制的 X-射线断层摄影术。

 本发明的超声造影剂通过静脉内注射以 10 至 30 μ L 发生回波的气体/kg 体重的量给药，或通过输注以大约 3 μ L/kg/分钟的速率给药。成像用已知的超声描计术进行。

30 在以下实施例的描述过程中，本发明的其它特点将是显而易见的，给出这些实施例仅仅是为了说明本发明，而并不是想要对其进行

限定。

实施例

以下将进一步描述可用于制备本发明化合物的代表性原料和方法。

在 25mL 聚丙烯过滤管(购自 BioRad Inc.)或 60mL 沙漏式(hour-glass)反应容器(购自 Peptides International)中进行手工固相肽合成。脗树脂(取代水平= 0.96 mmol/g)按照公开的方法制备(DeGrado 和 Kaiser, 有机化学杂志(J. Org. Chem.) 1980, 45, 1295), 或从 Novabiochem(取代水平 = 0.62mmol/g)购得。所有的化学试剂和溶剂(试剂级)均以所述销售商所提供的形式直接使用, 不经进一步的纯化。叔丁氧羰基(Boc)氨基酸和其它原料氨基酸可以从 Bachem Inc.、Bachem Biosciences Inc. (Philadelphia., PA)、Advanced ChemTech(Louisville, KY)、Peninsula Laboratories(Belmont, CA)或 Sigma(St. Louis, MO)购得。2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)和 TBTU 购自 Advanced ChemTech。N-甲基吗啉(NMM)、间-甲酚、D-2-氨基丁酸(Abu)、三甲基乙酰氯、二异丙基乙基胺(DIEA)、1, 2, 4-三唑、氯化亚锡二水合物和三(3-磺酸根苯基)膦三钠盐(TPPTS)购自 Aldrich Chemical Company。二(3-磺酸根苯基)苯基膦二钠盐(TPPDS)按照公开的方法(Kuntz, E., 美国专利 4, 248, 802)制备。(3-磺酸根苯基)二苯基膦单钠盐(TPPMS)购自 TCI America, Inc. Tricine 由 Research Organics, Inc 提供。铇-99m-高铇酸盐($^{99m}\text{TcO}_4^-$)来自 DuPont Pharma $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Technelite[®]发生器。In-111-氯化物(Indichlor[®])来自 Amersham Medi-Physics, Inc. Sm-153-氯化物和镱-177-氯化物来自 University of Missouri Research Reactor(MURR)。钇-90 氯化物来自 Pacific Northwest Research Laboratories。二甲基甲酰胺(DMF)、乙酸乙酯、氯(CHCl_3)、甲醇(MeOH)、吡啶和盐酸(HCl)来自 Baker。乙腈、二氯甲烷(DCM)、乙酸(HOAc)、三氟乙酸(TFA)、乙醚、三乙胺、丙酮和硫酸镁从市场购得。无水乙醇来自 Quantum Chemical Corporation。

用 Boc-化学方法在肟树脂上进行固相肽合成以制备环状肽的一般方法

实施例中所述的适宜保护的环状肽通过手工固相肽合成用 Boc-茶袋(teabag)化学法(Houghton, 1985)在对硝基二苯酮肟固相载体
5 (DeGrado, 1982, Scarr 和 Findeis, 1990)上制备。用 0.75mm 网孔的聚丙烯滤纸(Spectra Filters)制备 5.0cm x 5.0cm 的茶袋并用 0.5g(或 1g)肟树脂填充。在聚丙烯反应器中用台式振荡器振荡完成偶联和脱保护。保护的五花树脂中间体的合成通过首先将 Boc-Gly-OH 与肟树脂(取代度 0.69mmol/g 或 0.95 mmol/g)偶联来完成。用各 5
10 当量的氨基酸、HBTU 和二异丙基乙基胺(DIPEA)在 DMF 中将 Boc-Gly-OH 连接到肟树脂上。第一氨基酸的偶联通常在 2-3 天内发生。充分洗涤后,用苦味酸分析(Stewart 和 Martin)测定取代水平。然后用 DIPEA 和三甲基乙酰氯的 DMF 溶液封闭树脂上未反应的肟基团。将 Boc-基团用 50%或 25% TFA 的 DCM 溶液脱保护(30min)。按照类似的方式通过过夜振荡(1-2 天)完成其它保护的 Boc-氨基酸的偶联,用苦
15 味酸分析测定新加入的各氨基酸的偶联收率。

用 Fmoc-化学方法在 HMPB-BHA 树脂上进行固相肽合成以制备环状肽的一般方法

实施例中所述环状肽的适宜保护的线性肽前体还可以通过自动
20 固相肽合成用 Fmoc 化学方法在 Advanced ChemTech 90 型合成仪上制备,用 HMPB-BHA 树脂作为固相载体。保护的五花-树脂中间体的合成通过将 Fmoc-氨基酸与市售的(Novabiochem)Fmoc-Gly-HMPB-BHA 树脂(通常为 2 g, 取代度 0.47 至 0.60mmol/g)用各 3-5 当量的氨基酸、HBTU、HOBt 和二异丙基乙基胺(DIPEA)在 DMF 中偶联(3 小时)来完成。
25 用 20%哌啶的 DMF 溶液(30 分钟)将 Fmoc-基团脱保护。用 1% TFA/DCM 溶液将肽从 HMPB-BHA 树脂上裂解并将肽溶液收集在吡啶的甲醇溶液(1:10)中。真空除去溶剂和反应物并将粗产物在乙醚中研制分离出线性的保护的肽。

以下将描述多种不能购买到的氨基酸的合成方法。

30

Tfa-氨基酸的合成

Boc-高 Lys (Tfa)-OH 和 Boc-Cys (2-N-Tfa-氨基乙基)-OH 通过将 Boc-高 Lys-OH 和 Boc-Cys (2-氨基乙基)-OH 分别与巯基三氟乙酸乙酯在氢氧化钠水溶液中反应, 然后用乙醇重结晶进行纯化制得。

Boc-Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)的合成

- 5 向 Boc-Orn(1mmol) 的 DMF(30 mL) 溶液中加入异氰酸苄酯(2.2mmol)和二异丙基胺(3mmol)。然后将反应混合物室温搅拌过夜。真空蒸除挥发性物质并将粗产物通过柱色谱纯化得到所需产物。

Boc-Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)的合成

- 10 将 Boc-Orn-OH(10mmol)、1-甲苯磺酰基-2-甲硫基-2-咪唑啉(12mmol, (该化合物本身通过将市售的 2-甲硫基-2-咪唑啉盐酸盐与对甲苯磺酸酐在二氯甲烷中(0℃至室温)、在三乙胺的存在下反应制得))和二异丙基乙基胺(12mmol)的溶液回流搅拌过夜。蒸除挥发性物质并将所需产物通过色谱分离。

Dap(b-(1-Tos-2-苄并咪唑基乙酰基))的合成

- 15 向 1-Tos-2-苄并咪唑基乙酸(10mmol, 用甲苯磺酰氯和报道的标准条件制备)和 N-甲基吗啉(10mmol)的无水 DMF 溶液中加入氯甲酸异丁酯(10mmol)。在冰浴温度搅拌 5-10 分钟后, 一次性加入 Boc-Orn-OH(10mmol)和 N-甲基吗啉(20mmol)的无水 DMF 溶液。将反应混合物室温搅拌过夜, 真空除去挥发性物质, 然后通过色谱分离产物。
20 (或者使用 Boc-Orn-OMe, 然后用 LiOH 水溶液处理分离的产物得到酸。)

以下描述所用的分析 HPLC 方法:

HPLC 方法 1

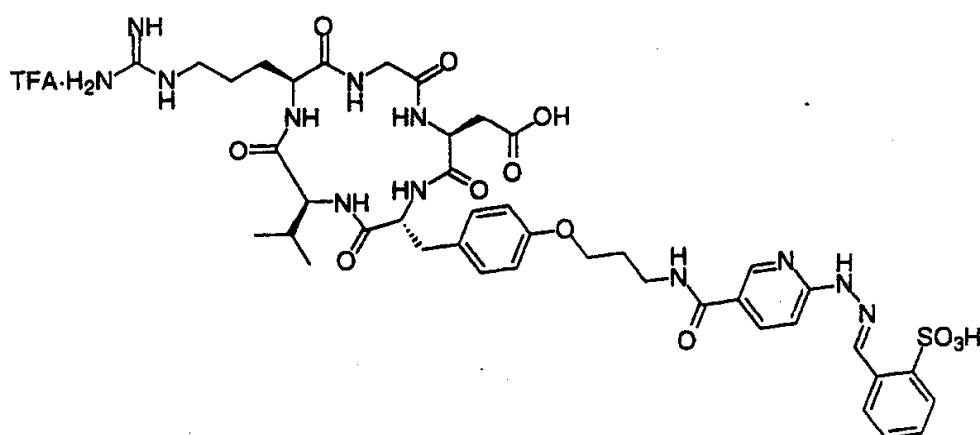
装置: HP1050
柱: Vydac C18(4.6 x 250 mm)
检测仪: 二极管阵列检测仪 220nm/500ref
流速: 1.0 mL/分钟
柱温: 50℃
样品量: 15 µL
流动相: A: 0.1% TFA 水溶液
B: 0.1% TFA ACN/水溶液(9: 1)

梯度 A:	时间(分钟)	%A	%B
	0	80	20
	20	0	100
	30	0	100
	31	80	20

梯度 B:	时间(分钟)	%A	%B
	0	98	2
	16	63.2	36.8
	18	0	100
	28	0	100
	30	98	2

实施例 1

- 5 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr (N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的合成

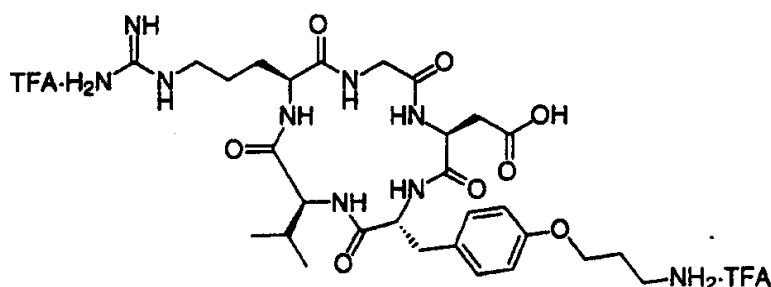


- 10 步骤 A: 环 {Arg (Tos)-Gly-Asp (OBzl)-D-Tyr (N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} 的制备

用标准脱保护方法 (25% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 除去肽序列 Boc-Asp (OBzl)-D-Tyr (N-Cbz-氨基丙基)-Val-Arg (Tos)-Gly-肽树脂的 N-末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤 8 次后, 用 10% DIEA/DCM 处理树脂

(2 x 10 分钟)。随后用 DCM 洗涤 (5 次) 树脂, 然后高真空下干燥。然后将树脂 (1.7474g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。加入冰乙酸 (55.0 μ L, 0.961mmol), 然后将反应混合物在 50℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 然后用 DMF 洗涤 (2 x 10mL)。然后将滤液高真空浓缩得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。将由此得到的固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 并在高真空下干燥得到 444.4mg 所需产物。ESMS: $C_{51}H_{63}N_9O_{12}S$ 的计算值, 1025.43; 实测值, 1026.6 [M+H]⁺1. 分析 HPLC, 方法 1A, R_t = 14.366 分钟, 纯度 = 75%。

10 步骤 B: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐的制备



将环 {Arg(Tos)-Gly-Asp(Obzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} (0.150g, 0.146mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL), 然后冷却到 -10℃。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 将温度保持在 -10℃。加入茴香醚 (0.1mL), 然后将反应混合物在 -10℃ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却到 -35℃, 然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却到 -50℃ 并搅拌 30 分钟。过滤所得的粗产物, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 然后用制备 HPLC 方法 1 纯化得到 29.7mg (23% 收率) 为冻干固体的所需产物。ESMS: $C_{29}H_{45}N_9O_8$ 计算值, 647.34; 实测值, 648.5 [M+H]⁺1. 分析 HPLC, 方法 1B, R_t = 10.432 分钟, 纯度 = 91%。

制备 HPLC 方法 1

装置: Rainin Rabbit; Dynamax 软件

柱: Vydac C-18(21.2 x 25 cm)
 检测仪: Knauer VWM
 流速: 15mL/分钟
 柱温: RT
 样品量: 15 μ L
 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液
 B: 0.1% TFA ACN/水溶液 (9: 1)

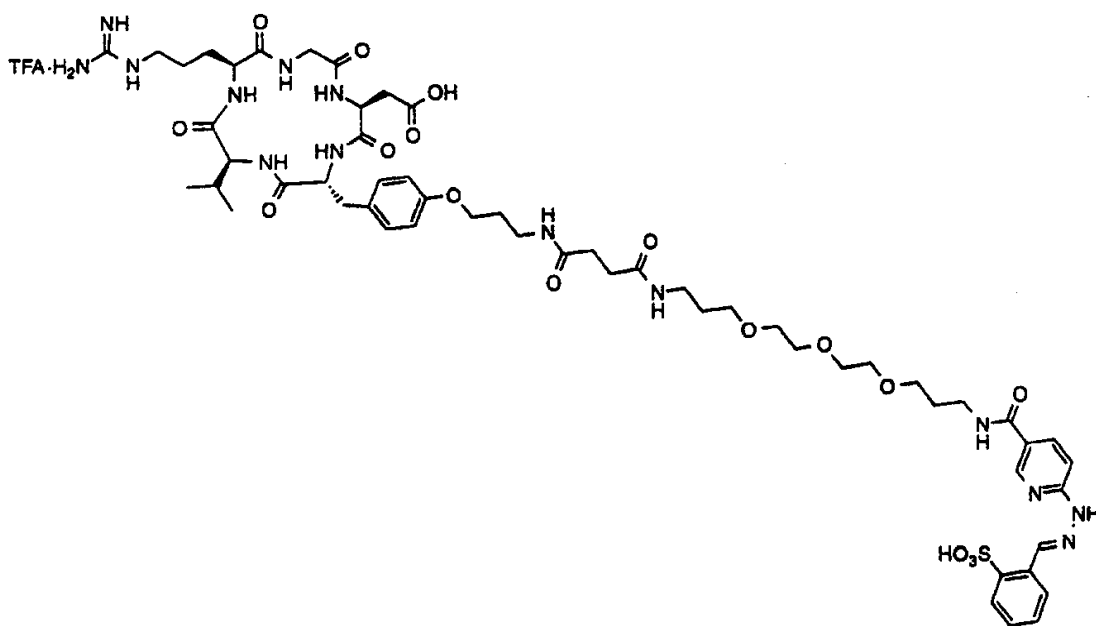
梯度 A:	时间 (分钟)	%A	%B
	0	98	2
	16	63.2	36.8
	18	0	100
	28	0	100
	30	98	2

步骤 C: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr (N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基)甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr (3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.020g, 0.0228mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (9.5 μ L, 0.0648mmol), 在搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0121g, 0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 7 天, 然后高真空浓缩得到油。将该油通过 HPLC 方法 1 纯化得到 8.9mg (37%) 为冻干固体的标题产物 (TFA 盐)。HRMS: $C_{42}H_{54}N_{12}O_{12}S + H$, 计算值 951.3783; 实测值, 951.3767。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 14.317$ 分钟, 纯度 = 95%。

15 实施例 2

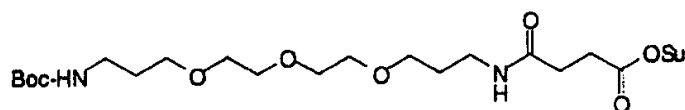
环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr ((N-(2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-18-氨基-14-氮杂-4,7,10-氧基-15-氧代-十八烷酰基)-3-氨基丙基)-Val} 的合成



步骤 A: 3-(N-(2-(2-(3-((叔-丁氧基)-羧基氨基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基甲酰基)-丙酸的制备

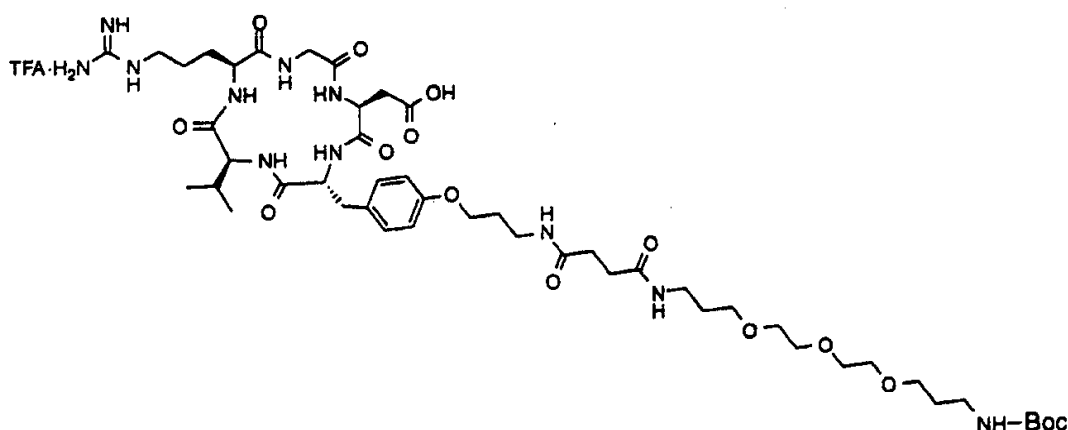
- 5 将 N-(3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)(叔-丁氧基)甲酰胺 (1.5g, 4.68mmol) 加到 DMF (15 毫升) 中。向该溶液中加入吡啶 (15 毫升)、琥珀酸酐 (0.47g, 4.68mmol)，然后加入二甲氨基吡啶 (62mL, 0.468 μmol)。在 100℃ 将反应混合物搅拌过夜。在高真空中将反应混合物浓缩，向残余物加入水，用 pH 2.5 的 1N HCl 酸化，
- 10 用乙酸乙酯提取 (3 次)。将合并的有机提取物用硫酸镁干燥并过滤。将滤液真空浓缩，得到 1.24g 油状产物 (63%)。无需进一步纯化即可使用所得的产物。¹H NMR (CDCl₃) 3.67-3.45 (m, 11H), 3.41-3.28 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.80-2.35 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.50-1.35 (s, 9H); ESMS: C₁₉H₃₆N₂O₈ 的计算值,
- 15 420.2471, 实测值 419.3 [M-H]⁻¹。

步骤 B: 3-(N-(3-(2-(2-(3-((叔-丁氧基)-羧基氨基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基甲酰基)-丙酸琥珀酰亚胺酯的制备



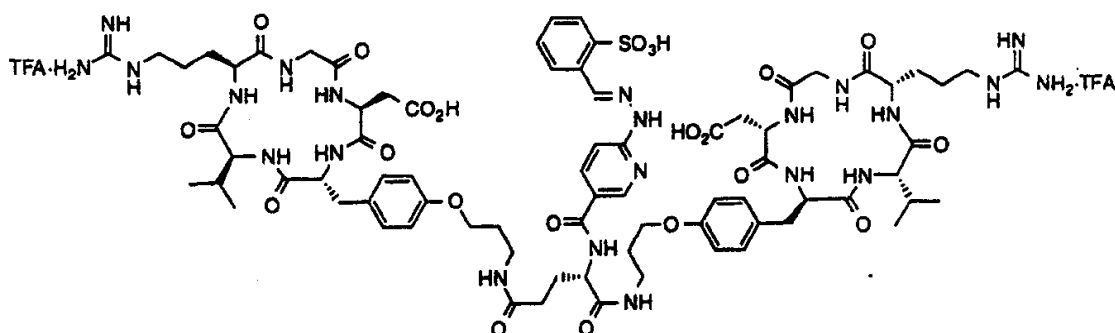
向 3-(N-(2-(2-(3-((叔-丁氧基)-羧基氨基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基甲酰基)-丙酸(1.12g, 2.66mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺(0.40g, 3.46mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(40 毫升)的溶液中加入
5 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(0.67g, 3.46mmol)。将反应混合物室温搅拌 48 小时。在高真空下, 将所述混合物浓缩, 向残余物中加入 0.1N HCl 并用乙酸乙酯提取(3 次)。将合并的有机提取物用水(2 次)及饱和氯化钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后过滤。将滤液在
10 真空下浓缩, 得到 1.0 g 油状产物(73%)。无需进一步纯化即可使用所得产物。ESMS: $C_{23}H_{39}N_3O_{10}$ 的计算值, 517.2635 实测值 518.2 [M+H]⁺1.

步骤 C: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-(3-(N-(3-(2-(2-(3-((叔-丁氧基)-羧基氨基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)-氨基甲酰基)-丙酰胺)丙基)-Val} 的制备
15



将环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} TFA 盐(0.040g, 0.0457mmol)溶于 DMF(2 毫升)。加入三乙胺(19.1μL, 0.137mmol),
20 搅拌 5 分钟后加入 3-(N-(3-(2-(2-(3-((叔-丁氧基)-羧基氨基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基甲酰基)-丙酸琥珀酰亚胺酯(0.0284g,

Val-Arg-Gly-Asp} 的合成



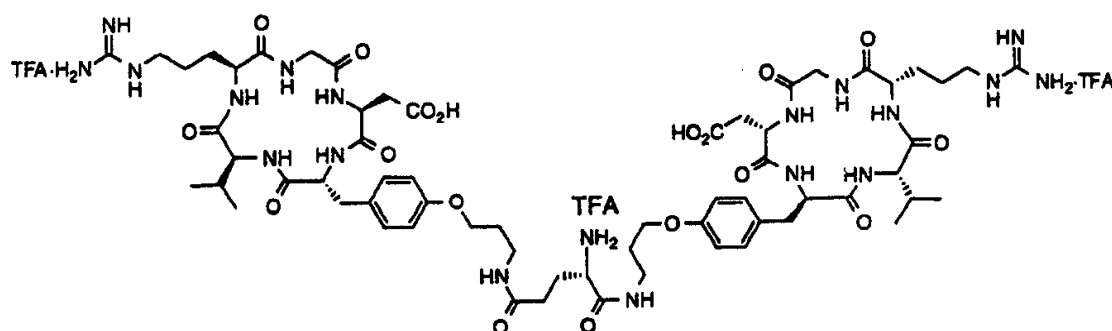
步骤 A: Boc-Glu(环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-

5 环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp} 的制备

将环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp} (0.040g, 0.0457mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (2mL)。加入三乙胺 (19.1μL, 0.137mmol), 然后将反应混合物搅拌 5 分钟。加入 Boc-Glu(OSu)-OSu (0.0101g, 0.0229mmol), 然后将反应混合物在 N₂ 下搅拌 18 小时。
 10 然后将反应混合物在高真空下浓缩得到油。将油用乙酸乙酯研制。将产物过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 真空干燥得到 38.0mg (55%) 所需产物。
 ESMS : C₆₈H₁₀₃N₁₉O₂₀ 计算值, 1505.76; 实测值, 1504.9 [M-H]⁻¹。分析 HPLC, 方法 1B, Rt = 19.797 分钟, 纯度 = 73%。

步骤 B: Glu(环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-环

15 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp}·TFA 盐的制备



将 Boc-Glu(环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp} (0.035g, 0.0232mmol) 溶于二

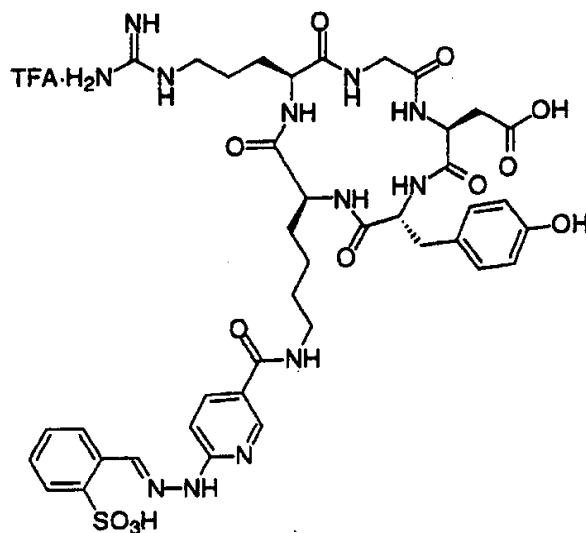
氯甲烷(1mL)。加入三氟乙酸(1mL)，然后将反应混合物搅拌 2 小时。然后高真空浓缩得到油并用乙醚研制。将所得的产物过滤，用乙醚洗涤，真空干燥得到 30.7mg (76%) 所需产物。ESMS: $C_{63}H_{95}N_{19}O_{18}$ 计算值, 1405.71; 实测值, 1404.7 [M-H]⁻。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 15.907$ 5 分钟, 纯度 = 77%。

步骤 C: [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp} 的制备

向 Glu{环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {D-Tyr(3-氨基丙基)-Val-Arg-Gly-Asp} (0.025g, 0.0143mmol) 的二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入三乙胺(6.0μL, 0.0429mmol)，将反应混合物搅拌 5 分钟，加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐(0.0076g, 0.0172mmol)，然后将反应混合物搅拌 5 天，然后高真空浓缩得到油。15 将油通过制备 HPLC 方法 1 纯化得到 12.0mg (43%) 为冻干固体的所需产物。ESMS: $C_{76}H_{104}N_{22}O_{22}S$ 计算值, 1708.7; 实测值, 1710.1 (M+H⁺)。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 17.218$ 分钟, 纯度 = 94%。

实施例 4

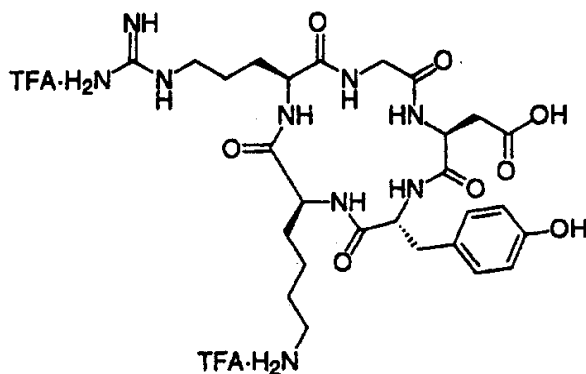
环 (Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸])) 的合成 20



步骤 A: 环 (Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(Bzl)-Lys(Cbz)) 的制备

用标准脱保护方法 (25%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 除去肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(Bzl)-Lys(Z)-Arg(Tos)-Gly-肽树脂的 N-末端 Boc 保护基。用 DCM 洗涤 8 次后, 用 10% DIEA/DCM 处理树脂 (2 x 10 分钟)。随后用 DCM 洗涤 (5 次) 树脂, 然后在高真空下干燥。然后将树脂 (1.8711g, 0.44mmol/g) 悬浮在 DMF (15mL) 中。加入冰乙酸 (47.1 μ L, 0.823mmol), 然后将反应于 60 $^\circ\text{C}$ 加热 72 小时。将树脂过滤并用 DMF (2 x 10mL) 洗涤。将滤液在高真空下浓缩得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。将由此得到的固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 在高真空下干燥, 得到 653.7mg 所需产物。ESMS: $\text{C}_{56}\text{H}_{65}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S}$ 计算值, 1087.45; 实测值, 1088.7[M+H]⁺1。分析 HPLC, 方法 1A, Rt = 17.559 分钟, 纯度 = 82%。

步骤 B : 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys} 的制备



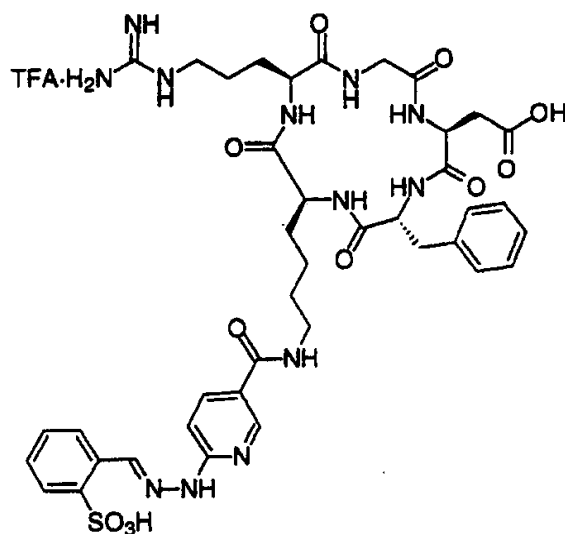
将 环 {Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(Bzl)-Lys(Cbz)} (0.200g, 0.184mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 然后冷却到 -10 $^\circ\text{C}$ 。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 将温度保持在 -10 $^\circ\text{C}$ 。加入茴香醚 (0.1mL), 然后于 -10 $^\circ\text{C}$ 将反应混合物搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应冷却到 -50 $^\circ\text{C}$, 然后搅拌 1 小时。将粗产物过滤, 用乙醚洗涤, 高真空干燥。用制备 HPLC 方法 1 纯化所述粗产物, 得到 15.2mg (10%) 为冻干固体的所需产物。HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_8$ +H 计算值, 620.3156; 实测值, 620.3145。分析 HPLC, 方法 1B, Rt = 8.179 分钟, 纯度 = 100%。

步骤 C: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))} 的制备

将环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys} TFA 盐 (0.010g, 0.0118mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (5.0μL, 0.0354mmol)，搅拌 5 分钟后，加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]-甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0062g, 0.0142mmol)。将反应混合物搅拌 20 小时，然后在高真空下浓缩成油。将油通过制备 HPLC 方法 1 纯化得到 6.2mg (46%) 为冻干固体的所需产物。HRMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_{12}S + H$ 计算值, 923.3470; 实测值, 923.3486。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t=11.954$ 分钟, 纯度=100%。

实施例 5

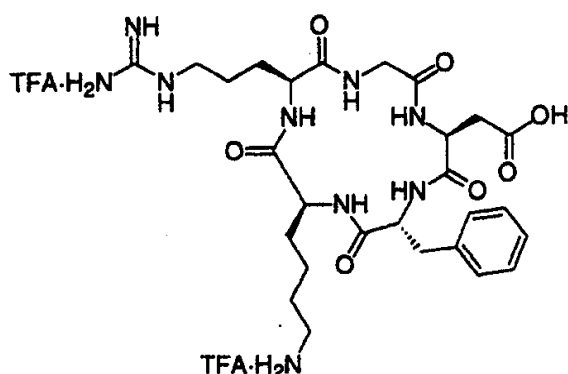
环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))} 的合成



步骤 A: 环 {Arg(Tos)-Gly-Asp(OBz1)-D-Phe-Lys(Cbz)} 的制备
用标准脱保护方法 (25% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 除去肽序列 Boc-Asp(OBz1)-D-Phe-Lys(Z)-Arg(Tos)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤 8 次后, 用 10% DIEA/DCM 处理树脂 (2 x 10 分钟)。随后用 DCM 洗涤 (5 次) 树脂, 然后高真空下干燥。将树脂 (1.7053g, 0.44mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。加入冰乙酸 (43.0 μL,

0.750mmol), 然后将反应于 60℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF (2 x 10mL) 洗涤。然后高真空下浓缩液体得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。将由此得到的固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 真空干燥得到 510.3mg 所需产物。ESMS: $C_{49}H_{59}N_9O_{11}S$ 的计算值, 981.40; 实测值 982.6
5 [M+H]⁺。分析 HPLC, 方法 1A, $R_t=15.574$ 分钟, 纯度=89%。

步骤 B: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys} 的制备



将环 {Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Cbz)} (0.200g,
10 0.204mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL), 然后冷却到 -10℃。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL) 并将温度保持在 -10℃。加入茴香醚 (0.1mL), 然后将反应在 -10℃ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应冷却到 -50℃, 然后搅拌 1 小时。将粗产物过滤, 用乙醚洗涤, 高真空下干燥, 然后通过制备 HPLC 方法 1 纯化, 得到 121.1mg (71%) 为冻干固体的所需产物。HRMS:
15 $C_{27}H_{41}N_9O_7 + H$ 计算值, 604.3207; 实测值, 604.3206。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 11.197$ 分钟, 纯度 = 100%。

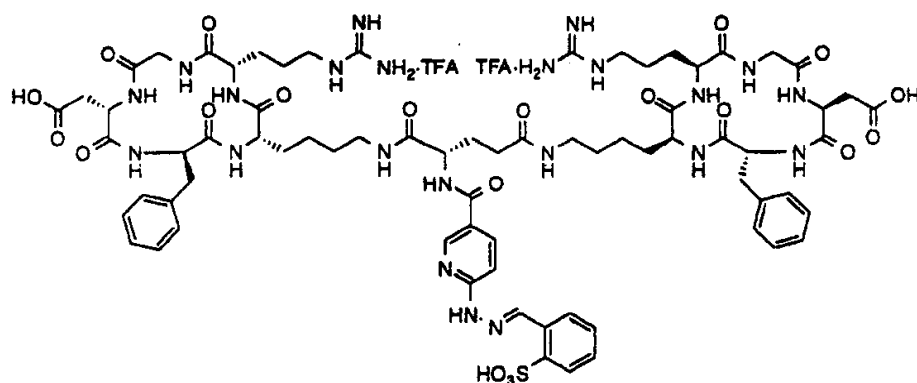
步骤 C: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]-甲基]-苯磺酸])} 的制备

将环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys} TFA 盐 (0.040g, 0.0481mmol)
20 溶于 DMF (2mL)。加入三乙胺 (20.1μL, 0.144mmol), 搅拌 5 分钟后, 加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]-甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0254g, 0.0577mmol)。将反应混合物搅拌 20 小时, 然后在高真空下浓缩成油。将油通过制备 HPLC 方法 1 纯化得到 38.2mg (78%) 为冻干固体的所需产物。HRMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_{11}S + H$

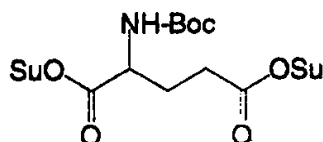
计算值, 907.3521; 实测值, 907.3534. 分析 HPLC, 方法 1B, R_t = 14.122 分钟, 纯度 = 91%.

实施例 6

[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环
5 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的合成



步骤 A: Boc-Glu(OSu)-OSu 的制备



10

向 Boc-Glu-OH (8.0g, 32.25mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺 (8.94g, 77.64mmol) 和 DMF (120mL) 溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (14.88 g, 77.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌 48 小时。将混合物在高真空下浓缩, 然后向残余物中加入 0.1 N HCl, 并用乙酸乙酯提取 (3 次)。将合并的有机提取物用水、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤。将滤液在真空下浓缩, 然后经反相 HPLC (Vydac C18 柱, 含 0.1%TFA 的 18 至 90% 乙腈梯度, R_t = 9.413 分钟) 纯化, 得到 8.5g (60%) 白色粉末状所需产物。¹H NMR (CDCl₃): 2.98-2.70 (m, 11H), 2.65-2.25 (m, 2H), 1.55-1.40 (s, 9H); ESMS: C₁₈H₂₃N₃O₁₀ 计算值, 441.1383 实测值 459.2 [M+NH₄]⁺1.

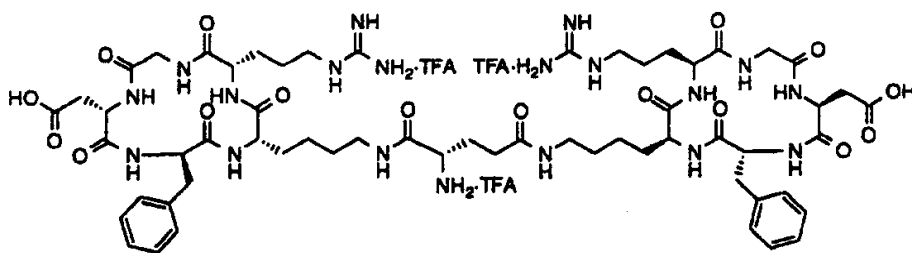
15

20

步骤 B: Boc-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的制备

向环 (Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe) (0.050g, 0.0601mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (25.1 μ L, 0.183mmol)。搅拌 5 分钟后, 加入 Boc-Glu(OSu)-OSu (0.0133g, 0.0301mmol)。在 N_2 下将反应混合物搅拌 20 小时, 然后在高真空下浓缩得到油, 然后用乙酸乙酯研制。将由此得到的产物过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 在高真空下干燥得到 43.7mg (44%) 所需产物。ESMS: $C_{64}H_{95}N_{19}O_{18}$ 计算值, 1417.71; 实测值, 1418.8 $[M+H]^+$ 。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 19.524$ 分钟, 纯度 = 73%。

步骤 C: Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} TFA 盐的制备



向 Boc-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (0.040g, 0.0243mmol) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中加入三氯乙酸 (1mL)。将反应混合物搅拌 2 小时, 在高真空下浓缩成油, 然后用乙醚研制。将产物过滤, 用乙醚洗涤, 然后在高真空下干燥, 得到 39.9mg (100%) 所需产物。ESMS: $C_{59}H_{87}N_{19}O_{16}$ 计算值, 1317.66; 实测值, 1318.9 $[M+H]^+$ 。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 15.410$ 分钟, 纯度 = 73%。

步骤 D: [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的制备

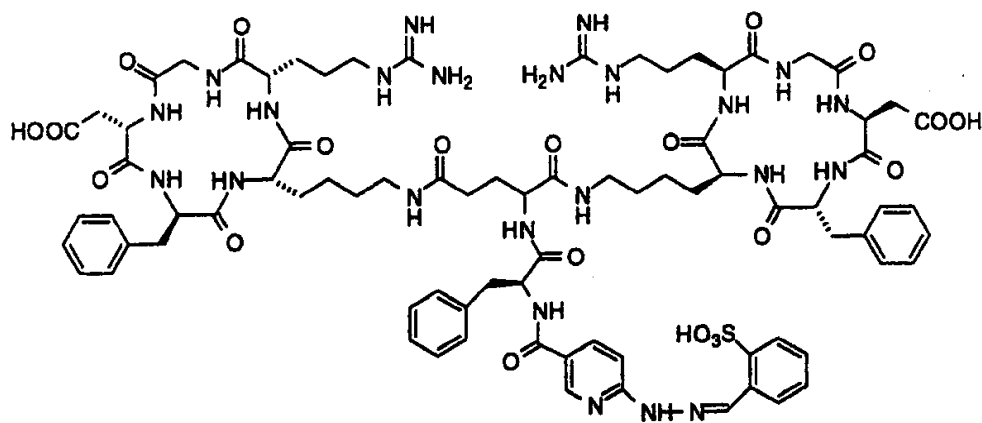
向 Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (0.030g, 0.0183mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中加入三乙胺 (7.6 μ L, 0.0549 mmol) 并将反应混合物搅拌 5 分钟。加入 2-

[[[5-[[[2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐(0.0096g, 0.0220mmol), 然后将反应混合物搅拌 18 小时, 然后在高真空下浓缩得到油。通过制备 HPLC 方法 1 将油纯化, 得到 11.0mg (32%) 为冻干固体的所需产物。ESMS: $C_{72}H_{96}N_{22}O_{20}S$ 5 计算值, 1620.7; 实测值, 1620.1 (M-H⁺)。分析 HPLC, 方法 1B, Rt =16.753 分钟, 纯度= 91%。

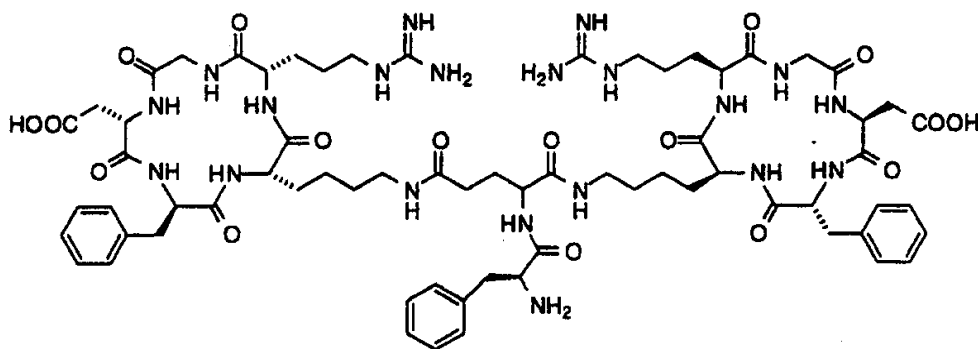
实施例 7

[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Phe-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-phe} 的合成

10



步骤 A: Phe-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的制备



15

将 Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (23.4mg, 0.014mmol) 和三乙胺 (7.8 μ L, 0.56mmol) 的

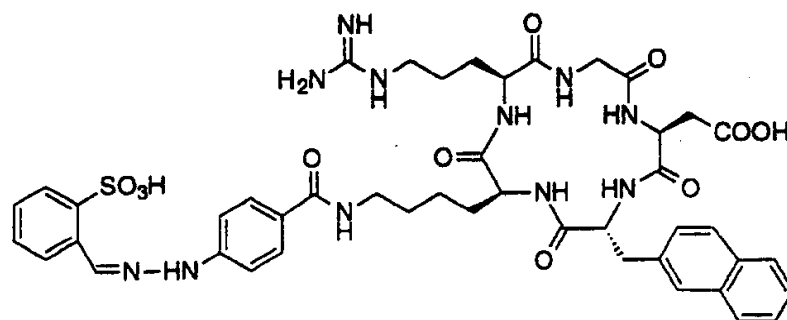
DMF(2mL)溶液搅拌 5 分钟。向其中加入 Boc-Phe-OSu(5.1mg, 0.014mmol), 然后在室温及氮气下将反应混合物搅拌过夜。真空除去 DMF, 然后将所得残余物溶于 TFA(1.5mL)和二氯甲烷(1.5mL)。将所述溶液搅拌 2 小时, 然后真空浓缩得到 31mg 所需产物的 TFA 盐。ESMS: $C_{68}H_{96}N_{20}O_{17}$ 计算值, 1464.7; 实测值, 1465.6(M+H)+1。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 15.48$ 分钟, 纯度 = 95%。

步骤 B: [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基)甲基]-苯磺酸]-Phe-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的制备

10 向 Phe-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (0.030g, 0.016mmol)的二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入三乙胺(9 μ L, 0.064mmol), 然后将反应混合物搅拌 5 分钟。加入 2-[[[5-[(2,5-二氧化-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐(0.0099g, 0.0220mmol), 将反应混合物搅拌 18
15 小时, 然后在高真空下浓缩。通过制备 RP-HPLC 方法 1 将残余物纯化得到 7mg(22%)为冻干固体的所需产物(TFA 盐)。ESMS: $C_{81}H_{105}N_{23}O_{21}S$ 计算值, 1767.8; 实测值, 1768.8(M-H⁺)。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 17.68$ 分钟, 纯度=99%。

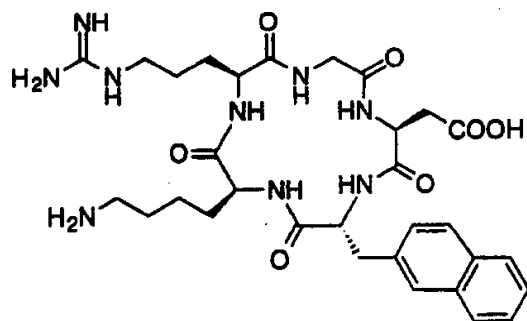
实施例 8

20 环 {Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸])}的合成



步骤 A: 环 {Arg(Mtr)-Gly-Asp(OtBu)-D-Nal-Lys(Boc)} 的制备

步骤 B: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys} 二 TFA 盐的制备



在氮气下，将环 {Arg(Mtr)-Gly-Asp(OtBu)-D-Nal-Lys(Boc)} (500mg, 0.49mmol), TFA(7mL), 三异丙基硅烷(0.25mL)和水(0.25mL)在室温搅拌 18 小时。真空除去溶剂(经 3 小时)，然后将残余物用乙

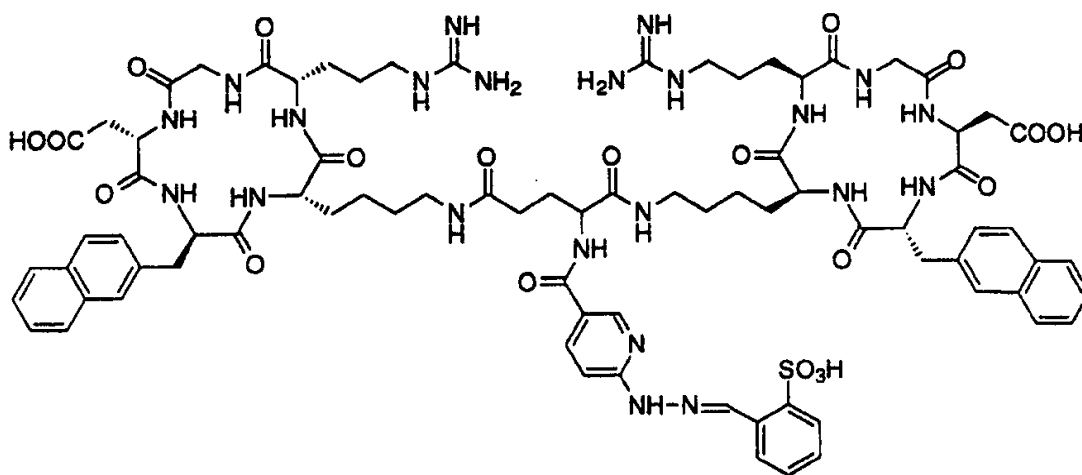
醚研制得到为 TFA 盐的所需产物 (426mg, 98%). ESMS: $C_{31}H_{43}N_9O_7$ 计算值, 653.3; 实测值, 654.3 $[M+H]^+$. 分析 HPLC 方法 1B, $R_t = 13.30$ 分钟, 纯度 = 97%.

步骤 C: 环 {Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys} ([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸)]的制备

将环 {Arg-Gly-Asp-D-Nal-Lys} TFA 盐 (0.056g, 0.064mmol) 溶于 DMF (2mL). 加入三乙胺 (27 μ L, 0.19mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧化-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]-甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.039g, 0.089mmol). 在氮气下将反应混合物搅拌过夜, 然后高真空浓缩得到油. 通过制备 HPLC 方法 1 纯化所述油得到 49.3mg (72%) 为冻干固体的所需产物 (TFA 盐). ESMS: $C_{44}H_{52}N_{12}O_{11}S$ 计算值, 956.4; 实测值, 957.5 $[M+H]^+$. 分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 16.19$ 分钟, 纯度=99%

实施例 9

[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal}

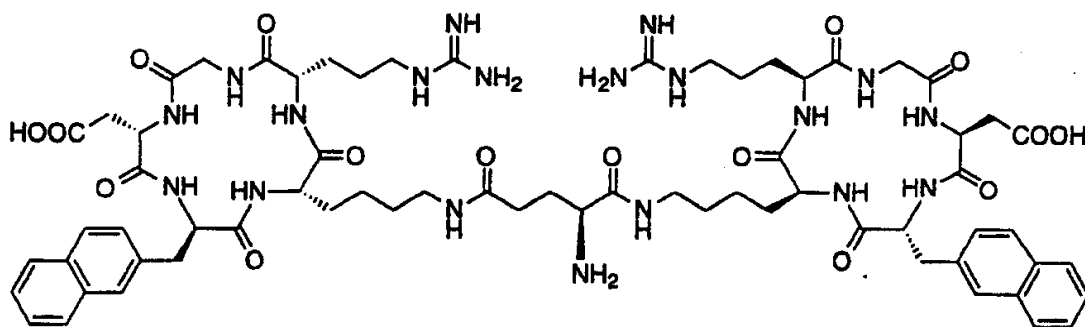


步骤 A: Boc-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} 的制备

向环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} (0.052g, 0.059mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (25 μ L). 搅拌 5 分钟后, 加入 Boc-Glu(OSu)-OSu (0.013g, 0.029mmol). 在氮气下, 将反应混合物搅拌

20 小时, 然后在高真空下浓缩得到油, 接着用乙酸乙酯研制。将所得产物过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 高真空干燥得到 35.2mg 所需产物粗品。ESMS: $C_{72}H_{99}N_{19}O_{18}$ 计算值, 1517.7, 实测值, 760.1 $[M+2H]^+2$ 。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 21.07$ 分钟 (65%)。

5 步骤 B: Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} 的制备



10 向 Boc-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} (35.2mg) 粗品的二氯甲烷 (1.5mL) 的溶液中加入三氟乙酸 (1.5mL)。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后高真空浓缩得到油, 用乙醚研制。将产物过滤, 用乙醚洗涤, 高真空干燥得到 34.9mg 所需产物粗品 (TFA 盐)。ESMS: $C_{67}H_{91}N_{19}O_{16}$ 计算值, 1417.69; 实测值, 1418.7 $[M+H]^+1$ 。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 19.1$ 分钟, 纯度 = 62%。

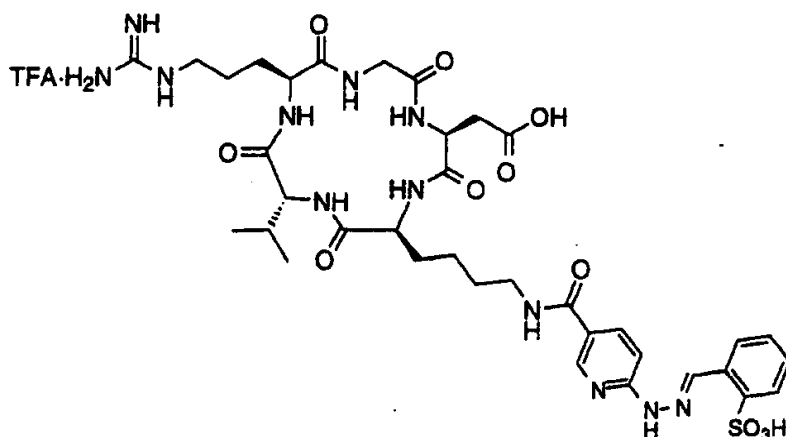
15 步骤 C: [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} 的制备

20 向 Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Nal} (34.9mg) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (10 μ L, 0.074mmol), 将反应混合物搅拌 5 分钟。加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (15.2mg, 0.0344mmol), 然后将反应混合物搅拌 18 小时, 然后在高真空下浓缩得到油。通过制备 RP-HPLC 方法 1 纯化所述油得到 3mg 所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $C_{80}H_{100}N_{22}O_{20}S$ 计算值, 1720.7; 实测值, 1722.6 $(M+H)^+1$ 。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 19.78$ 分钟, 纯度 = 92%。

25

实施例 10

环 {Arg-Gly-Asp-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸))-D-Val} 的制备



5

步骤 A: 环 {Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-Lys(Cbz)-D-Val} 的制备
用标准脱保护方法 (25% TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 除去肽序列 Boc-Asp(OBzl)-Lys(Z)-D-Val-Arg(Tos)-Gly-肼树脂的 N 末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤 8 次后, 用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟) 树脂。
10 随后用 DCM 洗涤 (5 次) 树脂并高真空干燥。然后将树脂悬浮在二甲基甲酰胺 (10mL) 中。加入冰乙酸 (33.3μL, 0.582mmol), 然后将反应液于 65℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF (2 x 10mL) 洗涤。然后在高真空下将滤液浓缩得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。将由此得到的固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 高真空干燥, 然后通过制备 HPLC
15 方法 2 纯化得到 93.0mg 为冻干固体的所需产物。ESMS: C₄₅H₅₉N₉O₁₁S 计算值, 933.41; 实测值, 934.5[M+H]⁺+1。分析 HPLC, 方法 1A, Rt = 14.078 分钟, 纯度 = 85%。

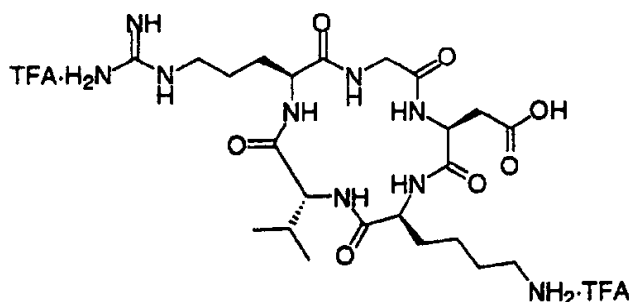
制备 HPLC 方法 2

装置: Rainin Rabbit; Dynamax 软件
柱: Vydac C-18(21.2 x 25 cm)
检测仪: Knauer VWM
流速: 15mL/分钟
柱温: RT

样品量: 15 μL
 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液
 B: 0.1% TFA ACN/水溶液 (9: 1)

梯度:	时间(分钟)	%A	%B
	0	80	20
	20	0	100
	30	0	100
	31	80	20

步骤 B: 环 {Arg-Gly-Asp-Lys-D-Val} 的制备



5

将环 {Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-Lys(Cbz)-D-Val} (0.080g, 0.0856mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL), 然后冷却到 -10°C 。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 将温度保持在 -10°C 。加入茴香醚 (0.1mL), 然后将在 -10°C 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却到 -50°C , 然后搅拌 30 分钟。将所得的粗产物过滤, 并用乙醚洗涤, 在高真空下干燥, 然后通过制备 HPLC 方法 1 纯化, 得到 44.2mg (66%) 为冻干固体的所需产物。ESMS : $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_7$ 计算值, 555.31 ; 实测值, 556.3[M+H]⁺1. 分析 BPLC, 方法 1B, $R_t = 8.959$ 分钟, 纯度 = 92%。

步骤 C: 环 {Arg-Gly-Asp-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸))-D-Val} 的制备

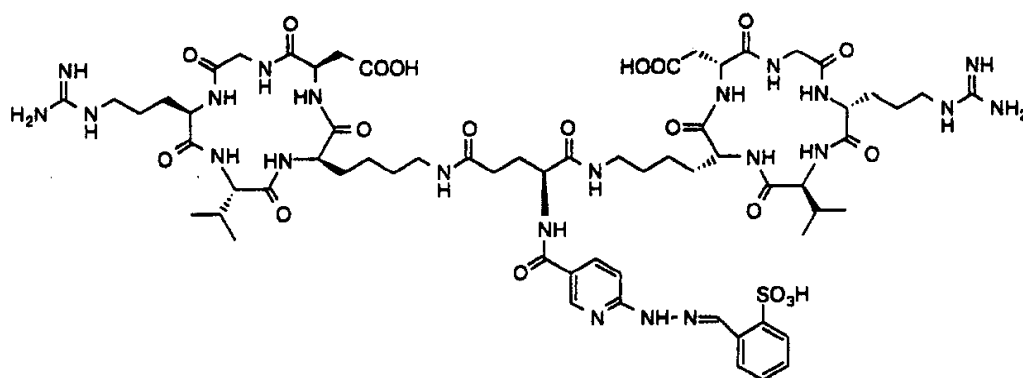
向环 {Arg-Gly-Asp-Lys-D-Val} (0.036g, 0.0459mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中加入三乙胺 (19.2 μL , 0.0138 mmol), 然后搅拌

5 分钟。加入甲基亚砷(0.7mL), 然后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐(0.0243g, 0.0551mmol)并将反应混合物搅拌 20 小时。将反应混合物高真空浓缩得到油, 然后通过制备 HPLC 方法 1 纯化, 得到 13.9mg (31%) 为冻干固体的所需产物。HRMS: $C_{36}H_{50}N_{12}O_{11}S + H$ 计算值, 859.3443; 实测值, 859.3503. 分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 13.479$ 分钟, 纯度 = 92%.

实施例 11

[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} 的合成

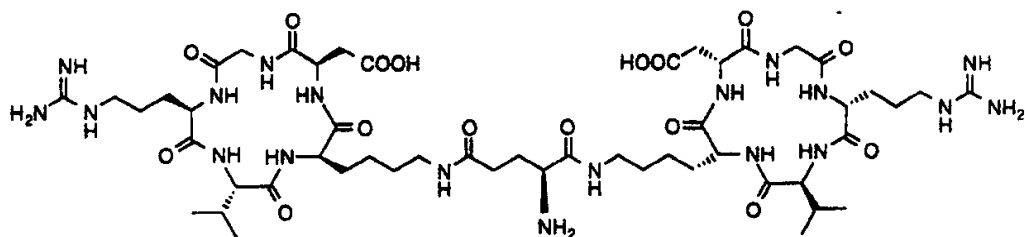
10



步骤 A: Boc-Glu(环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} 的制备

15 向环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} (0.400g, 0.51mmol) 的二甲基甲酰胺 (7mL) 溶液加入三乙胺 (0.21mL, 1.53mmol)。搅拌 5 分钟后加入 Boc-Glu(OSu)-OSu (115mg, 0.26mmol)。在氮气下将反应混合物 20 小时。然后浓缩得到油。将由此得到的产物通过制备 RP-HPLC 纯化, 得到 124mg 产物。ESMS: $C_{56}H_{95}N_{19}O_{18}$ 的计算值, 1321.71; 实测值, 1322.6 $[M+H]^+1$.

20 步骤 B: Glu(环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} 的制备



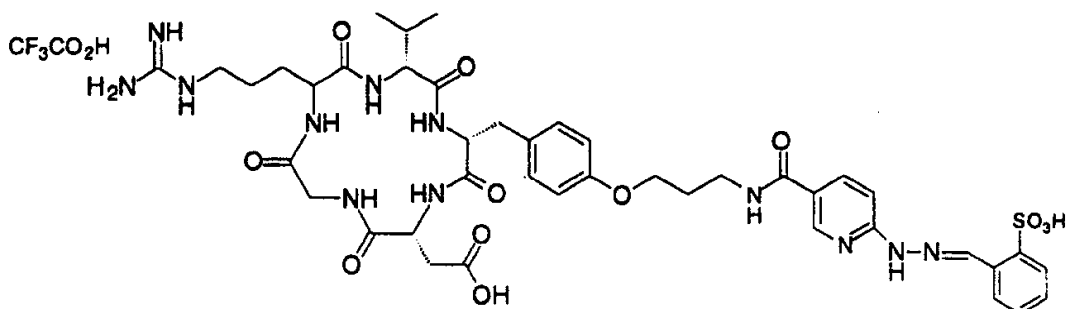
向不纯的 Boc-Glu(环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} (0.124 g) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5mL)。将反应混合物搅拌 2 小时，然后高真空浓缩得到油，用乙醚研制。将产物过滤，用乙醚洗涤，高真空干燥，RP-HPLC 后得到 16.2mg 所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $C_{51}H_{57}N_{19}O_{16}$ 计算值，1221.66；实测值，1222.6[M+H]⁺。分析 HPLC，方法 1B， $R_t = 11.43$ 分钟，纯度 = 93%。

步骤 C: [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} 的制备

向 Glu(环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp})-环 {Lys-D-Val-Arg-Gly-Asp} (0.016g, 0.01mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (4.2μL)，然后将反应混合物搅拌 5 分钟。加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0063g, 0.014mmol)，然后将反应混合物搅拌 18 小时，然后高真空浓缩得到油。将残余物通过制备 RP-HPLC 方法 1 得到所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $C_{64}H_{96}N_{22}O_{20}S$ 的计算值 1524.7；实测值，1525.7 (M+H)⁺。分析 HPLC，方法 1B， $R_t = 13.20$ 分钟，纯度 = 99%。

20 实施例 12

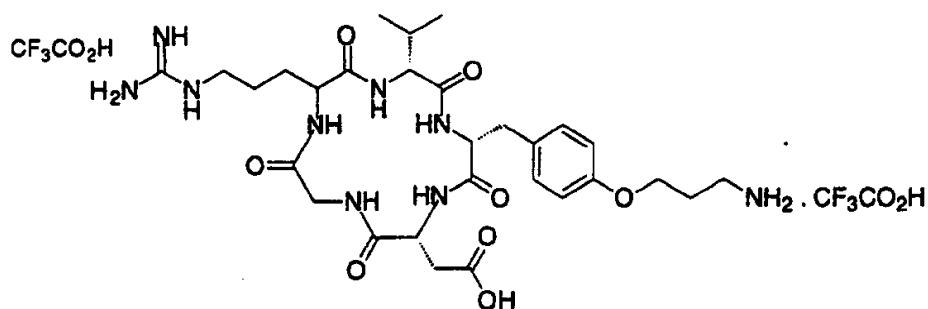
{环 (Arg-D-Val-D-Tyr (N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly)} 的合成



步骤 A: 环 {Arg(Tos)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} 的制备

- 5 用标准脱保护方法 (50% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 除去肽序列 Boc-Arg(Tos)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤 (8 次) 后, 将树脂用 10% DIEA/DCM (2 x 10 分钟) 中和。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次), 然后高真空干燥过夜。然后将树脂 (1.08g, 0.36mmol/g) 悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺 (12mL)。加入冰乙酸 (67mL, 1.16mmol), 然后将反应混合物于 55
- 10 $^{\circ}\text{C}$ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF (3 x 10mL) 洗涤。将滤液高真空浓缩得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。通过反相 HPLC (Vydac C18 柱, 18 至 90% 含有 0.1% TFA 的乙腈梯度, $R_t=15.243$ 分钟) 纯化所得的固体, 得到 101mg 白色粉末状产物 (30%)。ESMS: $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S}$
- 15 的计算值, 935.3847。实测值 936.5 [M+H]⁺ +1。

步骤 B: 环 {Arg-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 的制备



将保护的环肽环 {Arg(Tos)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-

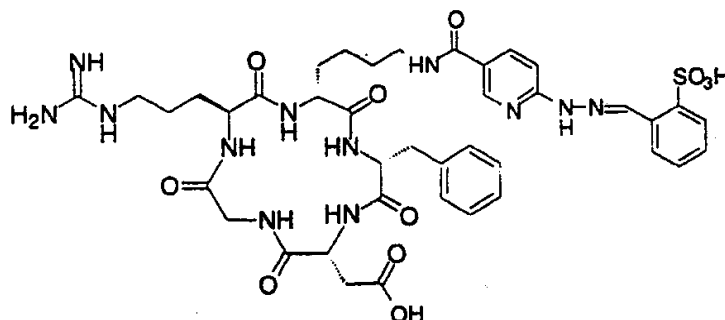
D-Asp(OBzl)-Gly} (90mg, 0.0961mmol)溶于三氟乙酸(0.95mL), 然后在干冰/丙酮浴中冷却到-10℃。向该溶液中加入三氟甲磺酸(0.1.16mmol), 然后加入茴香醚(190mL)。在-16℃将反应混合物搅拌3小时。然后将干冰/丙酮浴冷却到-35℃, 将冷乙醚(40mL)加到该溶
5 液中。将所述混合物在-35℃搅拌30分钟, 然后冷却到-50℃, 然后再搅拌30分钟。将粗产物过滤, 再溶解于水/乙腈(1/1), 冻干, 通过反相 HPLC(Vydac C18 柱, 1.8 至 90%含有 0.1% TFA 的乙腈梯度, Rt=13.383 分钟)纯化, 得到 17mg 标题产物(27%)。ESMS: C₂₉H₄₅N₉O₈ 计算值, 647.3391 实测值 648.2 [M+H]⁺1.

10 步骤 C: {环(Arg-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly}的制备

向环{Arg-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} (14mg, 0.0216mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入三乙胺(15mL, 0.108mmol), 然后在室温搅拌10分钟。加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基]氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基-苯磺酸单钠盐
15 (11mg, 0.0260mmol), 然后将混合物搅拌18小时。将所述混合物在高真空下浓缩, 将残余物通过反相 HPLC(Vydac C18 柱, 1.8 至 90%含有 0.1% TFA 的乙腈梯度, Rt=16.264 分钟)纯化, 得到 10mg 白色粉末状产物(49%)。ESMS: C₄₂H₅₄N₁₂O₁₂S 的计算值, 950.3705 实测值 951.3 [M+H]⁺1.

实施例 13

环{D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg}的合成

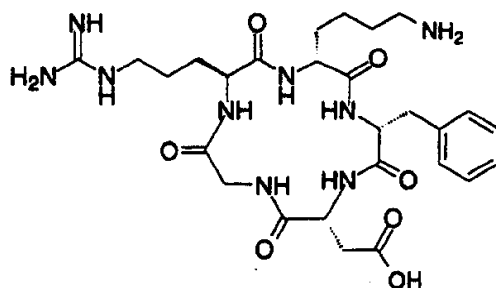


步骤 A: 环 {D-Lys(Cbz)-D-Phe-D-Asp(OBzl)-Gly-Arg(Tos)} 的制备

用标准脱保护方法 (25% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 除去肽序列 Boc-Arg(Tos)-D-Lys(Cbz)-D-Phe-D-Asp(OBzl)-Gly-树脂的 N 末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。随后将树脂用 DCM 洗涤 (5 次), 然后高真空干燥。将树脂 (1.93g, 0.44mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。加入冰乙酸 (77 μL), 然后将反应液于 60℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF (2 x 10mL) 洗涤。然后在高真空中浓缩滤液得到油。将所得的油用乙酸乙酯研 10 制。将由此得到的固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 然后高真空中干燥, 得到所需的产物, 然后用制备 RP-HPLC 纯化 (产量 = 252mg)。ESMS: $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_{11}\text{S}$ 的计算值, 981.40; 实测值, 982.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ +1。分析 HPLC, 方法 1A, $R_t = 14.577$ 分钟。

步骤 B: 环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} TFA 盐的制备

15



将 环 {D-Lys-(Cbz)-D-Phe-D-Asp(OBzl)-Gly-Arg(Tos)} (0.152g, 0.155mmol) 溶于三氟乙酸 (1.55mL), 然后冷却到 -16℃。滴加三氟甲磺酸 (1.86mL), 将温度保持在 -16℃。加入茴香醚 20 (0.31mL), 然后将反应在 -16℃ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应冷却到 -35℃, 然后搅拌 20 分钟。将粗产物过滤, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 然后通过制备 HPLC 方法 1 纯化, 得到 69mg (~53%) 为冻干固体的所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_7 + \text{H}$ 计算值, 604.3207; 实测值, 604.4。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 10.35$ 分钟, 纯度 = 93%。

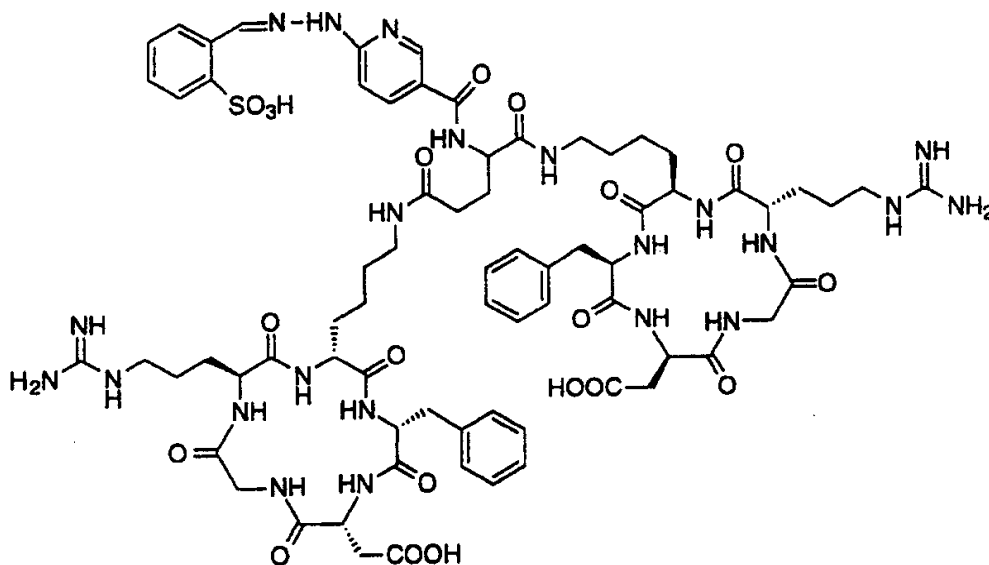
25

步骤 C: 环 {D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸))-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} TFA 盐的制备

将 环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} TFA 盐 (0.056g, 0.0673mmol) 溶于 DMF (2mL)。加入三乙胺 (28 μ L, 0.202mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚肼基]-甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.029g, 0.0673mmol)。将反应混合物搅拌 70 小时, 然后高真空浓缩得到油。将该油通过 HPLC 方法 1 纯化得到 14mg (78%) 为冻干固体的所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_{11}S + H$ 计算值, 907.3521; 实测值, 907.3。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 14.17$ 分钟, 纯度 = 99%。

实施例 14

[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} 的合成

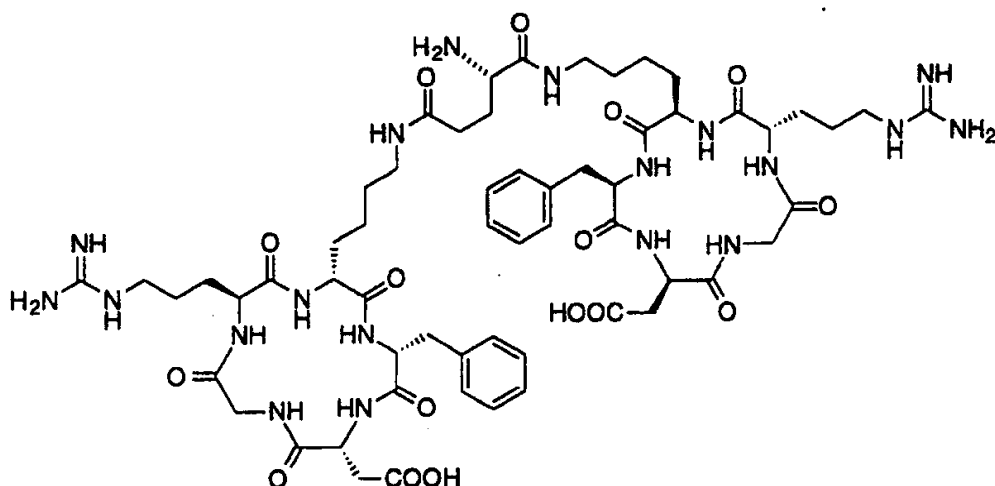


步骤 A: Boc-Glu(环 {D-Lys-D-phe-D-Asp-Gly-Arg})-环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} 的制备

向环 (D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg) (0.190g, 0.228mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入三乙胺 (95 μ L, 0.684mmol)。搅拌 5 分钟后, 加入 Boc-Glu(OSu)-OSu (0.050g, 0.114mmol)。在氮气下将反

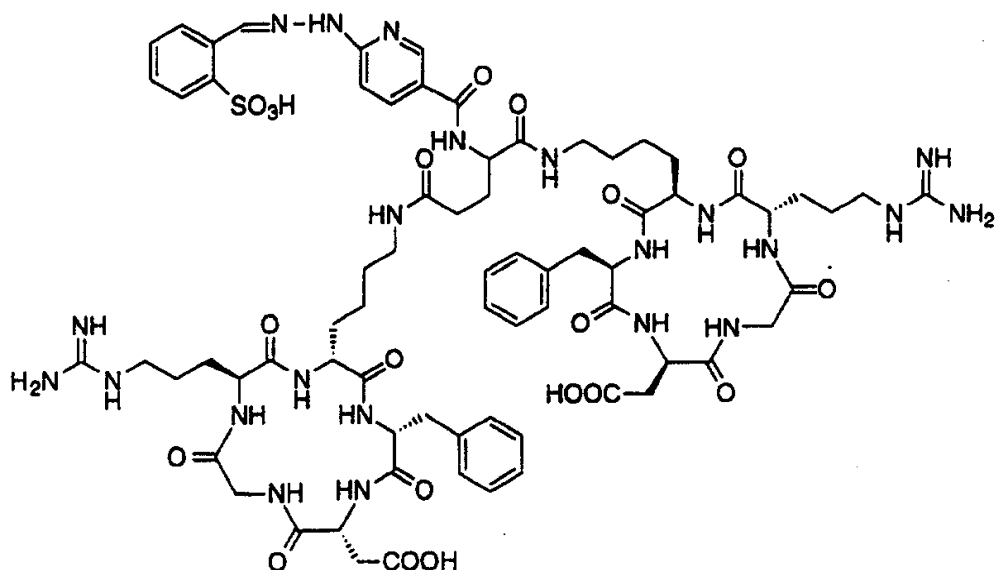
应混合物搅拌 20 小时，然后高真空浓缩得到油，用乙酸乙酯研制。将由此得到的产物过滤，用乙酸乙酯洗涤，真空干燥得到 172mg 所需产物粗品。ESMS: $C_{64}H_{95}N_{19}O_{18}$ 的计算值，1417.71；实测值，1418.7[M+H]⁺。分析 HPLC，方法 1B，Rt = 16.8 分钟。

- 5 步骤 B: Glu(环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} 的制备



- 10 向 Boc-Glu(环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} 粗品 (0.172 g) 的二氯甲烷 (4.5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.5mL)。将反应混合物搅拌 2 小时，在高真空下浓缩成油，然后用乙醚研制。将所述产物过滤，用乙醚洗涤，高真空干燥，RP-HPLC 后得到 38mg 为冻干固体的所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $C_{59}H_{87}N_{19}O_{16}$ 计算值，1317.66；实测值，1318.9[M+H]⁺。分析 HPLC，方法 1B，
15 Rt = 13.06 分钟，纯度 = 93%。

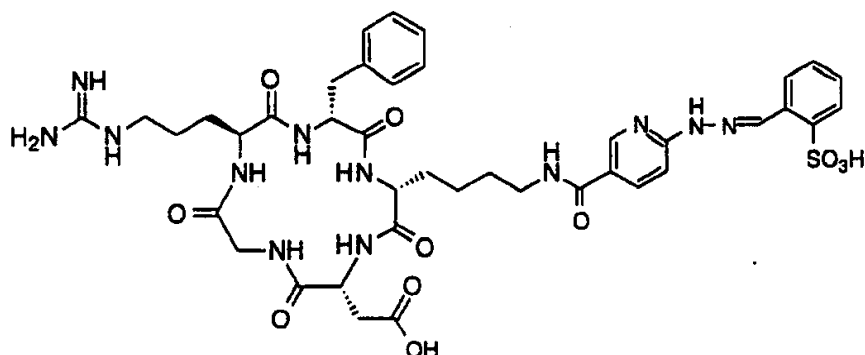
步骤 C: [2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-Glu(环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环 (D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg) 的制备



向 Glu(环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg})-环 {D-Lys-D-Phe-D-Asp-Gly-Arg} (0.025g, 0.015mmol)的二甲基甲酰胺(2mL)溶液加入三乙胺(6.3μL, 0.045mmol), 然后将反应混合物搅拌 5 分钟。加入 2-[[[5-[[[(2, 5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]-亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐(0.0092g, 0.0210mmol), 将反应混合物搅拌 18 小时, 然后高真空浓缩得到油, 将所述油通过制备 HPLC 方法 1 纯化, 得到 12.5mg 为冻干固体的所需产物(TFA 盐)。ESMS: $C_{72}H_{96}N_{22}O_{20}S$ 计算值, 1620.7; 实测值, 1622.5(M+H)+1。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 14.62$ 分钟, 纯度 = 96%。

实施例 15

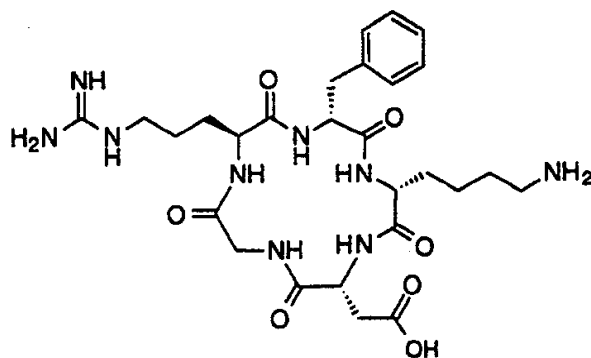
环 {D-Phe-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸])-D-Asp-Gly-Arg} 的合成



步骤 A: 环 {D-Phe-D-Lys (Cbz)-D-Asp (OBzl)-Gly-Arg (Tos)} 的制备

- 5 用标准脱保护方法 (25% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 除去肽序列 Boc-Arg (Tos)-D-Phe-D-Lys (Cbz)-D-Asp (OBzl)-Gly-肽树脂的 N-末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM (2 x 10 分钟) 处理。随后用 DCM 洗涤 (5 次), 然后高真空下干燥。然后将树脂 (1.5g, 0.44mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (12mL) 中。加入冰乙酸 (61
- 10 μL), 然后将反应液于 60°C 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF (2 x 10mL) 洗涤。然后将滤液高真空浓缩得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。将由此得到的固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 高真空干燥得到所需的产物 (产率=370mg)。ESMS: $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_{11}\text{S}$ 计算值, 981.40; 实测值, 982.4 [M+H]⁺。分析 HPLC, 方法 1A, $R_t = 14.32$ 分钟 (纯度 60%)。

- 15 步骤 B: 环 {D-Phe-D-Lys-D-Asp-Gly-Arg} 二 TFA 盐的制备



将环 {D-Phe-D-Lys (Cbz)-D-Asp (OBzl)-Gly-Arg (Tos)} 粗品

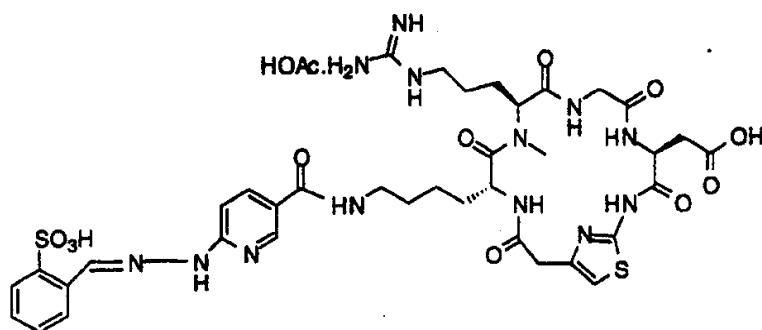
(0.146 g)溶于三氟乙酸(1.5mL), 然后冷却到 -16°C 。滴加三氟甲磺酸(1.8mL), 将温度保持在 -16°C 。加入茴香醚(0.3mL), 然后将反应在 -16°C 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应冷却到 -35°C , 然后搅拌 20 分钟。将粗产物过滤, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 通过制备 HPLC 方法 1 纯化, 得到 100mg 为冻干固体的所需产物(TFA 盐)。ESMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_7 + \text{H}$ 计算值, 604.3; 实测值, 604.3。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 10.25$ 分钟, 纯度 = 90%。

步骤 C: 环 {D-Phe-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))-D-Asp-Gly-Arg} 的制备

10 将环 {D-Phe-D-Lys-D-Asp-Gly-Arg} TFA 盐 (0.090g, 0.108mmol)溶于 DMF(2mL)。加入三乙胺(45 μL , 0.324mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧化-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]-甲基]-苯磺酸单钠盐(0.048g, 0.108mmol)。将反应混合物搅拌 70 小时, 然后高真空浓缩得到油。将油通过制备 HPLC 方法 1 纯化得到 10mg 为冻干固体的所需产物(TFA 盐)。ESMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_{12}\text{O}_{11}\text{S} + \text{H}$ 计算值, 907.4; 实测值, 907.3。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 13.47$ 分钟, 纯度 = 89%。

实施例 16

20 环 {N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))} 的合成

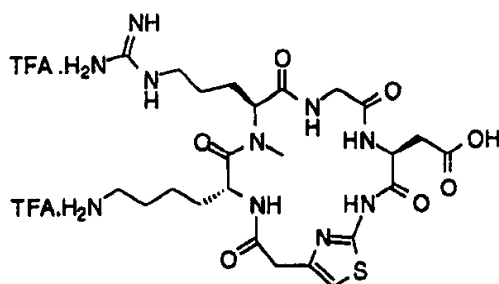


步骤 A: 环 {N-Me-Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-ATA-D-Lys(Cbz)} 的制备

25 用标准脱保护方法(50% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液)除去肽序列 Boc-

Asp(OBzl)-ATA-D-Lys(Z)-N-Me-Arg(Tos)-Gly-肽树脂的 N-末端 Boc-保护基。用 DCM 洗涤(8 次)后,将树脂用 10% DIEA/DCM 处理(2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤(5 次),然后高真空干燥过夜。将树脂 (1.24g, 0.39mmol/g) 悬浮在 DMF(12mL) 中。加入冰乙酸(67mL, 1.16mmol), 然后将反应混合物于 50℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 然后用 DMF(3 x 10mL) 洗涤。将滤液在高真空下浓缩, 得到油。将所得的油用乙酸乙酯研制。将所得的固体通过反相 HPLC(Vydac C 18 柱, 18 至 90% 含有 0.1% TFA 的乙腈梯度, $R_t=14.129$ 分钟) 纯化, 得到 42mg(9%) 为冻干固体的所需产物。ESMS : $C_{46}H_{56}N_{10}O_{11}S_2$ 的计算值 988.3571, 实测值 989.4[M+H]⁺。

步骤 B: 环 {N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys} 的制备



将环 {N-Me-Arg(Tos)-Gly-Asp(OBzl)-ATA-D-Lys(Cbz)} (36mg, 0.0364mmol) 溶于三氟乙酸(0.364mL), 然后在干冰/丙酮浴中冷却到 -10℃。向该溶液中加入三氟甲磺酸(0.437mmol), 茴香醚(70mL)。将反应混合物在 -10℃ 搅拌 3 小时。然后将干冰/丙酮浴冷却到 -35℃, 向该溶液中加入冷乙醚(40mL)。将所述混合物在 -35℃ 搅拌 30 分钟, 然后进一步冷却到 -50℃, 然后再搅拌 30 分钟。将粗产过滤, 再溶于水/乙腈(1/1), 然后冻干得到 35mg 标题产物(100%)。ESMS: $C_{24}H_{38}N_{10}O_7S$ 的计算值, 610.2646; 实测值 611.4[M+H]⁺。

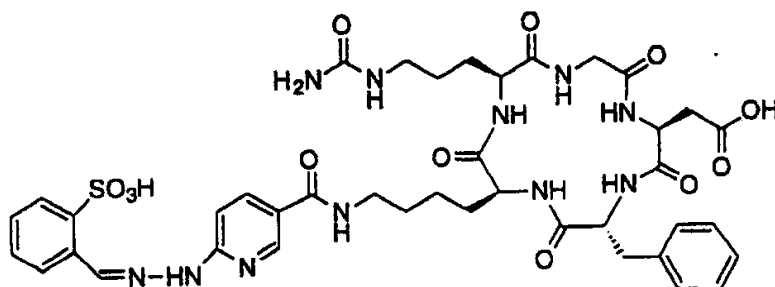
步骤 C: 环 {N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys([2-[[[5-[羧基]-2 吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸])} 的制备

向环 {N-Me-Arg-Gly-Asp-ATA-D-Lys} (31mg, 0.051mmol) 的 DMF(2mL) 溶液中加入三乙胺(28mL, 0.204mmol), 然后将反应混合物

在室温搅拌 10 分钟。加入 2-[[[5-[[[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)-氧基]羧基-2-吡啶基]亚胍基]甲基-苯磺酸单钠盐 (27mg, 0.0612mmol), 然后将混合物搅拌 18 小时, 然后高真空浓缩。将所得残余物通过反相 HPLC (Shandon HS-BDS 柱, 3 至 10% 乙腈, $R_t=13.735$ 分钟) 纯化, 得到 4mg (8.8%) 为冻干固体的所需产物。ESMS: $C_{37}H_{47}N_{13}O_{11}S_2$ 的计算值, 913.2959 实测值 914.5 [M+H]⁺1.

实施例 17

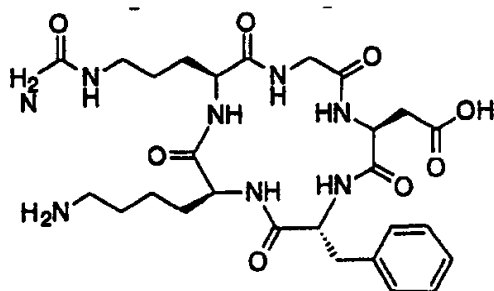
环 {Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸))} 的合成



步骤 A: 环 {Cit-Gly-AsP(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)} 的制备

用 Fmoc 化学方法 (参见一般方法), 通过自动固相肽合成得到肽 Asp(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)-Cit-Gly. 向 100mL 圆底烧瓶中加入 HBTU (271mg, 0.71mmol) 和 DMF (10mL). 将该溶液在 60℃ 搅拌 5 分钟。向该溶液中加入 Asp(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)-Cit-Gly (0.456 g) 和 Hunig's 碱 (0.27mL, 1.53mmol) 的 DMF (10mL) 溶液, 然后在氮气下, 将该溶液 60℃ 搅拌 4 小时。然后真空除去溶剂, 将残余物用乙酸乙酯研制。将固体过滤, 用乙酸乙酯洗涤 (3 x 6mL), 然后真空干燥, 得到所需产物 (305mg, 78%). ESMS: $C_{36}H_{56}N_8O_{10}$ 计算值, 760.4; 实测值, 761.4 [M+H]⁺1. 分析 HPLC, 方法 1A, R_t : 11.8 分钟 (纯度 99%).

步骤 B: 环 {Cit-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Lys(Boc)} 的制备



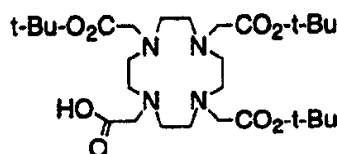
在氮气下, 将环 {Cit-Gly-Asp (OtBu)-D-Phe-Lys (Boc)} (287mg, 0.38mmol)、TFA (6mL)、三异丙基硅烷 (0.25mL) 和水 (0.25mL) 的溶液在室温搅拌 4 小时。真空除去溶剂 (经 3 小时), 然后将残余物用乙醚研制, 过滤, 用乙醚洗涤, 得到所需产物 (315mg) (TFA 盐)。ESMS: $C_{27}H_{40}N_8O_8$ 计算值, 604.3; 实测值, 605.4 [M+H]⁺+1。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 9.6$ 分钟, 纯度 = 97%。

步骤 C: 环 {Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys ([2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])} 的制备

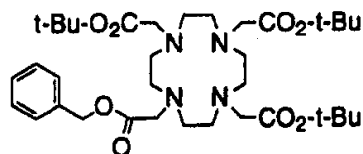
将环 {Cit-Gly-Asp-D-Phe-Lys} TFA 盐 (0.044 g) 溶于 DMF (2mL)。加入三乙胺 (22 μ L, 0.156mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[[(2,5-二氧化-1-吡咯烷基) 氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]-甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.032g, 0.073mmol)。在氮气下, 将反应混合物搅拌过夜, 然后在高真空下浓缩。将残余物通过制备 RP-HPLC 方法 1 纯化, 得到 37mg (70%) 为冻干固体的所需产物 (TFA 盐)。ESMS: $C_{40}H_{49}N_{11}O_{12}S$ 计算值, 907.3; 实测值, 908.4 [M+H]⁺+1。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 14.15$ 分钟, 纯度 = 99%。

实施例 18A

三(叔-丁基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸的合成



步骤 A: 制备 2-(1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7, 10-三(((叔丁基)氧基羰基)甲基)环十二烷基)-乙酸苄基甲基酯



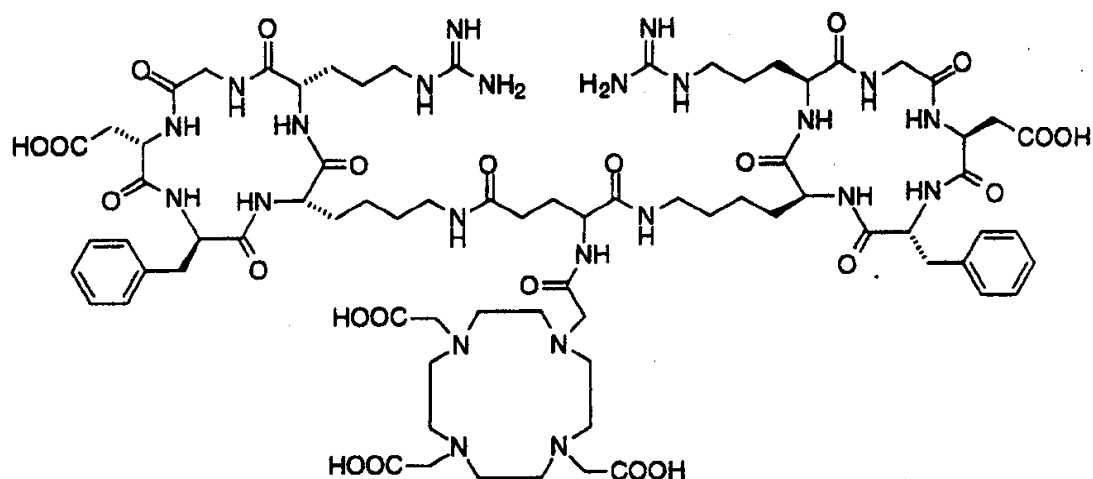
5 在氮气下, 将 (1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7-二(((叔-丁基)氧基羰基)甲基)环十二烷基)乙酸叔丁基酯 (0.922g, 1.79mmol), TEA (1.8mL) 和苄基溴乙酸酯 (0.86mL, 5.37mmol) 的无水 DMF (24mL) 溶液在室温搅拌 24 小时。真空除去 DMF, 然后将所得的油溶于 EtOAc (300mL)。将该溶液依次用水 (2 x 50mL) 和饱和 NaCl (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄),
10 浓缩得到为无定形固体的标题化合物 (1.26 g)。MS: m/e 663.5 [M+H]。

步骤 B: 2-(1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7, 10-三(((叔-丁基)氧基羰基)甲基)环十二烷基)乙酸的制备

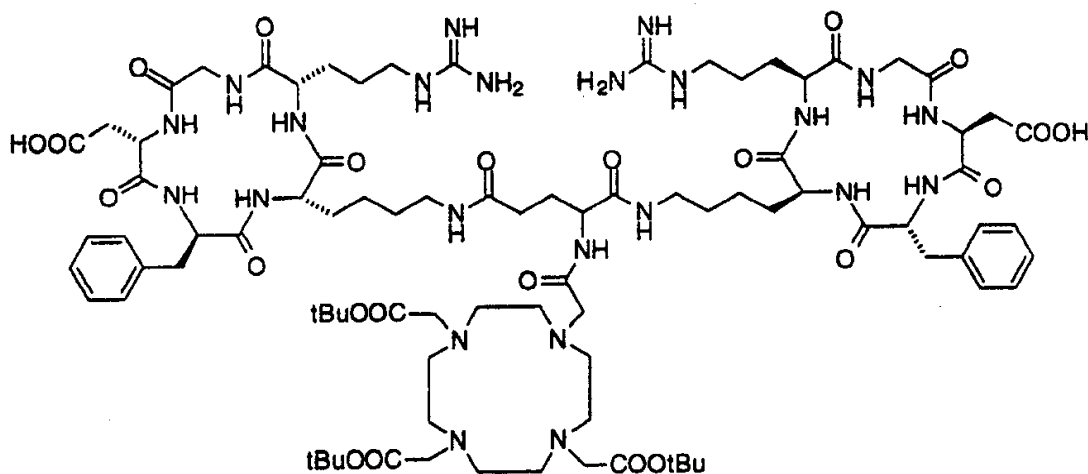
将上述步骤 A 的产物 (165mg, 0.25mmol) 用 10% Pd 碳 (50mg) 在
15 EtOH (15mL) 中于 60 psi 氢化 24 小时。过滤除去催化剂, 用 EtOH 洗涤。将滤液浓缩, 得到无定形固体状标题化合物 (134mg, 94%)。MS: m/e 573.5 [M+H]。

实施例 18

2-(1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7, 10-三(羧基甲基)-1-环十二烷基)乙
20 酰基-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的合成



步骤 A: 2-(1,4,7,10-四氮杂-4,7,10-三(叔丁氧羰基甲基)-1-环十二烷基)乙酰基-Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe}的制备



向三(叔丁基)-1,4,7,10-四-氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (28mg, 0.049mmol) 和 Hunig's 碱(14μL) 的 DMF(2mL) 溶液中加入 HBTU(17mg, 0.0456mmol), 然后将混合物搅拌 5 分钟。向其中加入 Glu(环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环{Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (54.1mg, 0.0326mmol) 的 DMF(1mL) 溶液, 然后在氮气下, 将反应混合物室温搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 将残余物通过制备 RP-HPLC 纯化, 得到为冻干固体的产物(18.3mg)(TFA 盐)。ESMS: $C_{87}H_{137}N_{23}O_{23}$ 计算值, 1872.0; 实测值, 937.2[M+2H]⁺+2。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t =$

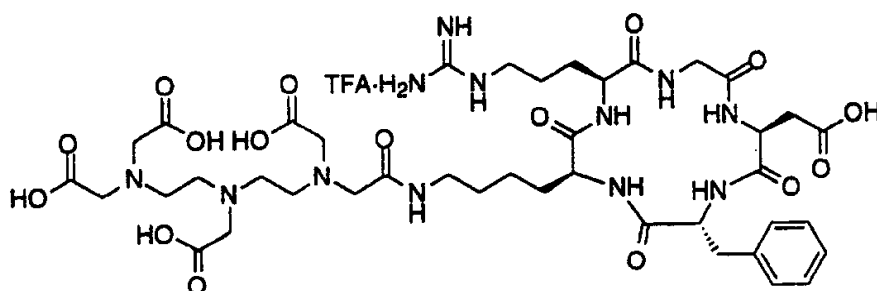
19.98 分钟, 纯度 = 99%.

步骤 B: 2-(1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7, 10-三(羧基甲基)-1-环十二烷基) 乙酰基-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} 的制备

5 将 2-(1, 4, 7, 10-四氮杂-4, 7, 10-三(叔丁氧基羧基甲基)-1-环十二烷基) 乙酰基-Glu(环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe})-环 {Lys-Arg-Gly-Asp-D-Phe} (18.3mg, 8.71mmol) 的 TFA (3mL) 溶液在氮气气氛下室温搅拌 5 小时。将溶液真空浓缩并将残余物通过制备 RP-HPLC 纯化得到 8mg (45%) 为冻干固体的所需产物 (TFA 盐)。ESMS: 计算值
10 $C_{75}H_{113}N_{23}O_{23}$, 1703.8; 实测值, 853.0 [M+2H]⁺+2. 分析 HPLC, 方法 1B, R_t = 13.13 分钟, 纯度 = 99%.

实施例 19

环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys (DTPA)} 的合成

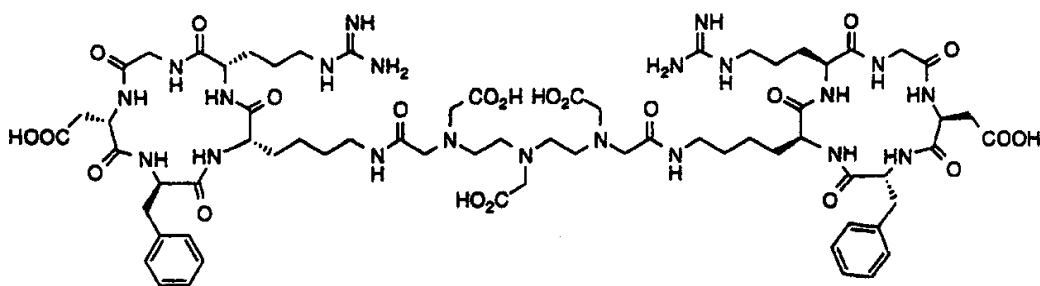


15

向环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys} (0.050g, 0.0601mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中加入三乙胺 (41.9μL, 0.301mmol)。将该溶液在 4 小时内滴加到二亚乙基三胺五乙酸二酸酐 (0.1074g, 0.301mmol) 的 DMF (2mL) 和甲基亚砜 (2mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后
20 高真空浓缩得到油, 将其通过制备 HPLC 方法 1 纯化得到 29.9mg (46%) 所需产物, 为冻干的固体。ESMS: 计算值 $C_{41}H_{62}N_{12}O_{16}$, 978.4; 实测值, 977.5 (M-H⁺)。分析 HPLC, 方法 1B, R_t = 11.916 分钟。纯度 = 100%.

实施例 20

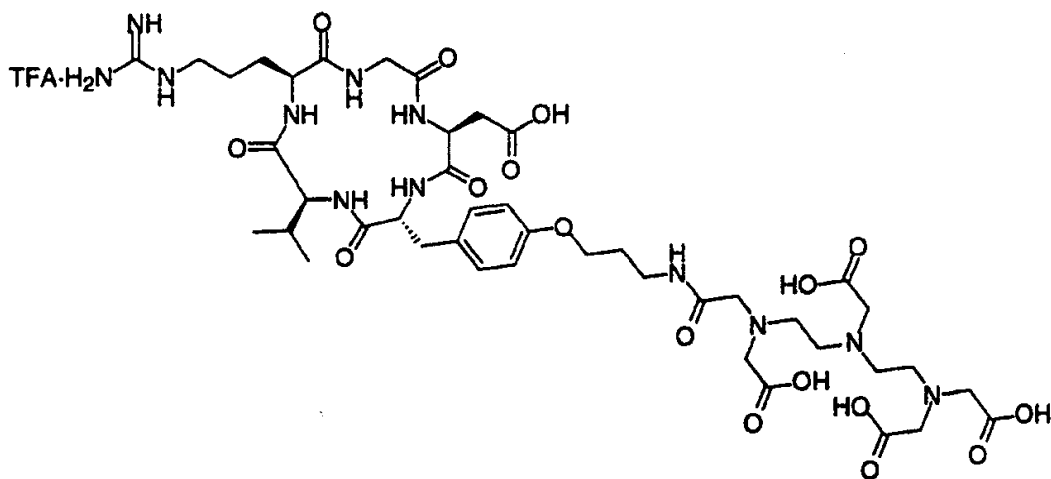
环 {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys}₂ (DTPA) 的合成



实施例 9 中制得的油在通过制备 HPLC 方法 1 纯化的过程中还得到 21.5mg (21%) 标题产物, 为冻干的固体。ESMS: 计算值 $C_{68}H_{101}N_{21}O_{22}$, 1563.7; 实测值, 1562.8 ($M-H^+$)。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 15.135$ 分钟, 纯度 = 93%。

实施例 21

环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr (N-DTPA-3-氨基丙基)-Val} 的合成



10

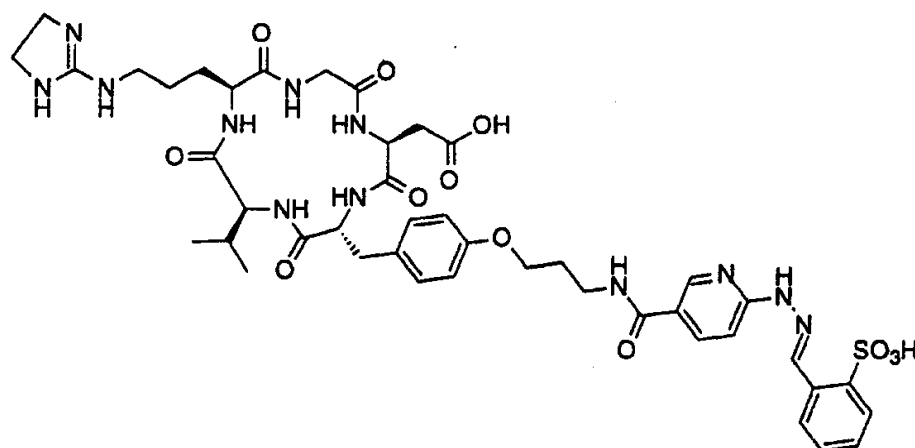
向环 {Arg-Gly-Asp-D-Tyr (3-氨基丙基)-Val} (0.050g, 0.0571mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (39.8μL, 0.286mmol)。将该溶液在 5 小时内滴加到二亚乙基三胺五乙酸二酸酐 (0.1020g, 0.286mmol) 的甲基亚砷 (2mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 18 小时, 然后高真空浓缩得到油, 将其通过制备 HPLC 方法 1 纯化得到 41.9mg (65%) 为冻干固体的所需产物。ESMS: 计算值 $C_{43}H_{60}N_{12}O_{17}$, 1022.5; 实测值, 1021.4 ($M-H^+$)。分析 HPLC, 方法 1B, $R_t = 15.690$

分钟, 纯度 = 96%.

实施例 22

环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸)-3-氨基丙基)-Val} 的合成

5



步骤 A: 环 {Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-Val-Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-Gly-肽树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥。将树脂 (1.75g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。加入冰乙酸 (55.0 μL , 0.961mmol), 将反应混合物于 50 $^\circ\text{C}$ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

步骤 B: 环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐的制备。

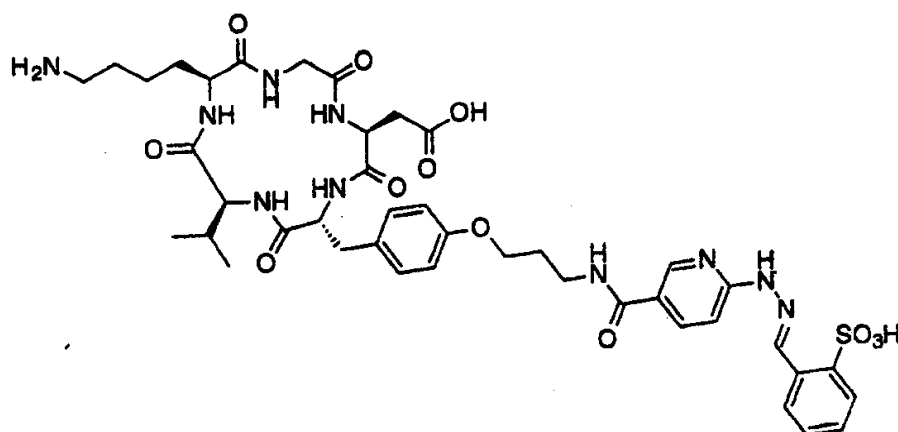
将环 {Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} (0.146mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 并冷却至 -10 $^\circ\text{C}$ 。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 保持温度在 -10 $^\circ\text{C}$ 。加入茴香醚 (0.1mL) 并将反应混合物于 -10 $^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合

物冷却至-35℃然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却至-50℃并搅拌 30 分钟。滤出粗产物，用乙醚洗涤，高真空干燥，通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

步骤 C: 环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-
5 [羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备
将环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.0228mmol) 溶于 DMF(1mL)。加入三乙胺 (0.0648mmol)，搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧化-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 1-2 天，然后高真空浓缩得到油。将该油通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

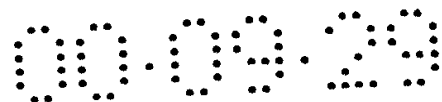
实施例 23

环 {Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的合成



步骤 A: 环 {Lys(Tfa)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-Val-Lys(Tfa)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后，将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥。将树脂 (1.75g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。



加入冰乙酸(55.0 μ L, 0.961mmol), 将反应混合物于 50 $^{\circ}$ C 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤(2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

5 步骤B: 环{Lys(Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val}三氟乙酸盐的制备。

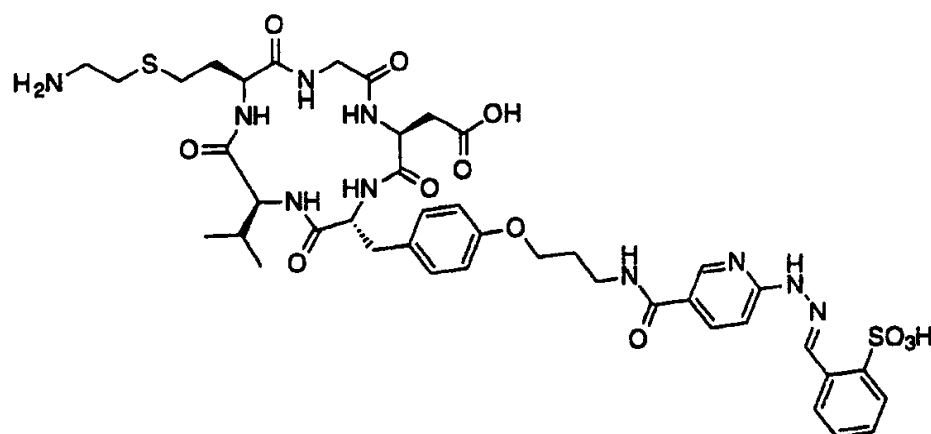
将环 (Lys(Tfa)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val) (0.146mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 并冷却至 -10℃。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL)，保持温度在 -10℃。加入茴香醚 (0.1mL) 并将反应混合物于 -10℃ 搅拌 3 小时。加入乙醚，将反应混合物冷却至 -35℃ 然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却至 -50℃ 并搅拌 30 分钟。滤出粗产物，用乙醚洗涤，高真空干燥，通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

步骤 C: 环 {Lys-Gly-Asp-D-Tyr (N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将环 {Lys (Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.0228mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (0.0648mmol)，搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基) 氧基] 羰基]-2-吡啶基] 亚胍基] 甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 1-2 天，然后高真空浓缩得到油。将该油用 20% 哌啶的 DMF 溶液处理，然后将粗产物通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 24

环 {Cys(2-氨基乙基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的合成



步骤 A: 环 {Cys(2-N-Tfa-氨基乙基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} 的制备

- 5 将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-Val-Cys(2-N-Tfa-氨基乙基)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥。将树脂 (1.75g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。
- 10 加入冰乙酸 (55.0 μL , 0.961mmol), 将反应混合物于 50 $^\circ\text{C}$ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

- 15 步骤 B: 环 {Cys(2-N-Tfa-氨基乙基)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐的制备。

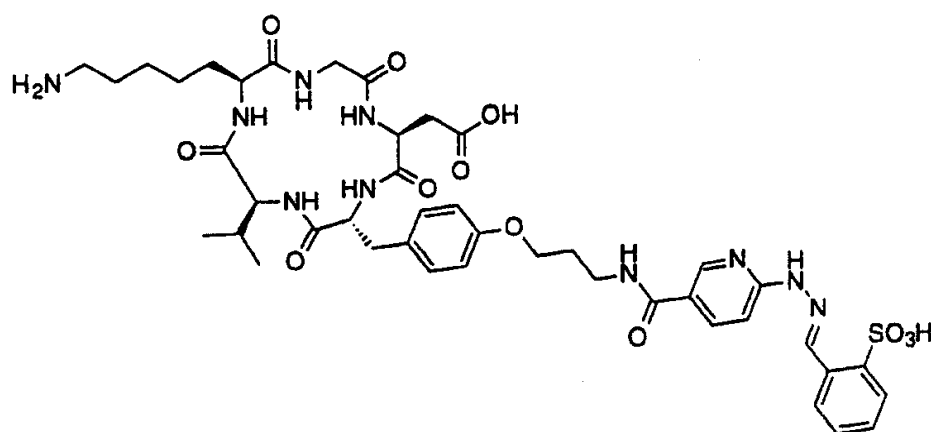
- 将环 {Cys(2-N-Tfa-氨基乙基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} (0.146mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 并冷却至 -10 $^\circ\text{C}$ 。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 保持温度在 -10 $^\circ\text{C}$ 。加入茴香醚 (0.1mL) 并将反应混合物于 -10 $^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却至 -35 $^\circ\text{C}$ 然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却至 -50 $^\circ\text{C}$ 并搅拌 30 分钟。滤出粗产物, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。
- 20

步骤 C: 环 {Cys(2-氨基乙基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羰基]-2-吡啶基]亚肼基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将环 {Cys(2-N-Tfa-氨基乙基)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.0228mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (9.5μL, 0.0648mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[[2,5-二氧代-1-吡咯烷基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0121g, 0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 1-2 天, 然后高真空浓缩得到油。将该油用 20% 哌啶的 DMF 溶液处理, 然后将粗产物通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 25

环 {高 Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的合成



步骤 A: 环 {高 Lys(Tfa)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-Val-高 Lys(Tfa)-Gly-肽树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥。将树脂 (1.75g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。加入冰乙酸 (55.0μL, 0.961mmol), 将反应混合物于 50℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

步骤 B: 环{高 Lys(Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐的制备。

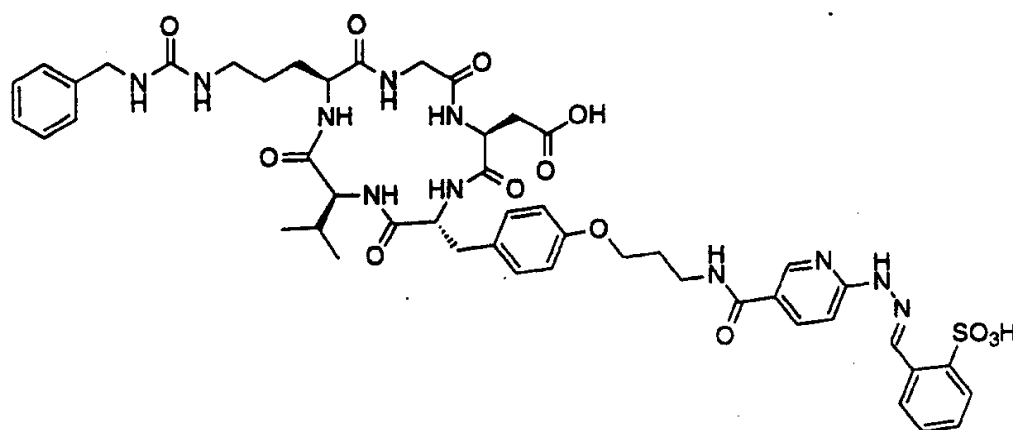
将环{高 Lys(Tfa)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} (0.146mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 并冷却至 -10°C 。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL)，保持温度在 -10°C 。加入茴香醚 (0.1mL) 并将反应混合物于 -10°C 搅拌 3 小时。加入乙醚，将反应混合物冷却至 -35°C 然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却至 -50°C 并搅拌 30 分钟。滤出粗产物，用乙醚洗涤，高真空干燥，通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

10 步骤 C: 环{高 Lys-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备。

将环{高 Lys(Tfa)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.0228mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (9.5 μL , 0.0648mmol)，搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧化-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0121g, 0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 1-2 天，然后高真空浓缩得到油。将该油用 20% 吡啶的 DMF 溶液处理，然后将粗产物通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 26

20 环{Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的合成



步骤 A: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-Val-Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥。将树脂 (1.75g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。加入冰乙酸 (55.0μL, 0.961mmol), 将反应混合物于 50℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

步骤 B: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐的制备。

将环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} (0.146mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 并冷却至 -10℃。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 保持温度在 -10℃。加入茴香醚 (0.1mL) 并将反应混合物于 -10℃ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却至 -35℃ 然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却至 -50℃ 并搅拌 30 分钟。滤出粗产物, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

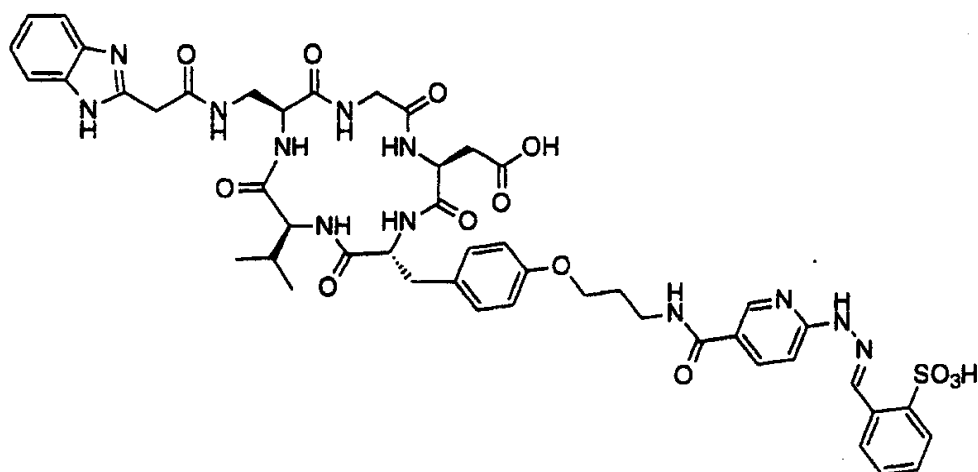
步骤 C: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.0228mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (9.5μL, 0.0648mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0121g, 0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 1-2 天, 然后高真空浓缩得到油。将该油通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

30 实施例 27

环 {Dap(b-(2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-

[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的合成



- 5 步骤 A: 制备环 {Dap(b-(1-Tos-2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val}

将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-Val-Dap(b-(1-Tos-2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法(25%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液)脱除。用 DCM 洗涤 8 次后,
10 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理(2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤(5 次)然后高真空干燥。将树脂(1.75g, 0.55mmol/g)悬浮在二甲基甲酰胺(15mL)中。加入冰乙酸(55.0 μL , 0.961mmol), 将反应混合物于 50 $^{\circ}\text{C}$ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤(2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙
15 酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

步骤 B: 环 {Dap(b-(2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐的制备

将环 {Dap(b-(1-Tos-2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp(OBzl)-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-Val} (0.146mmol)溶于三氟乙酸(0.6mL)并冷却至 -10°C 。滴加三氟甲磺酸(0.5mL), 保持温度在 -10°C 。加入茴香醚(0.1mL)并将反应混合物于 -10°C 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却至 -35°C 然后搅拌 30 分钟。将反应混合物进一步冷却至
20

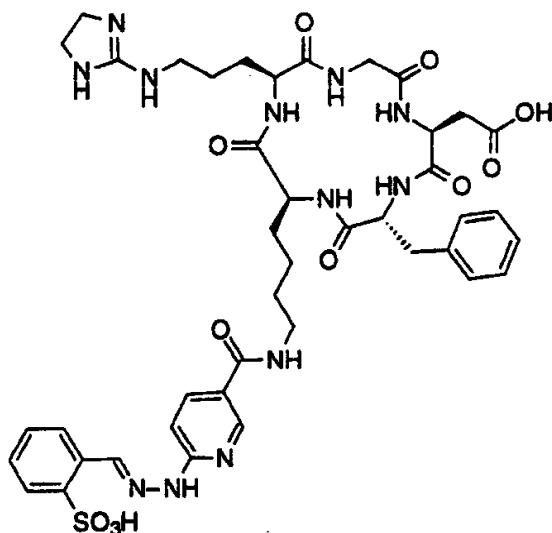
-50℃并搅拌 30 分钟。滤出粗产物，用乙醚洗涤，高真空干燥，通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

步骤 C: 环 {Dap(b-(2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-Val} 的制备

将环 {Dap(b-(2-苯并咪唑基乙酰基))-Gly-Asp-D-Tyr(3-氨基丙基)-Val} 三氟乙酸盐 (0.0228mmol) 溶于 DMF (1mL)。加入三乙胺 (9.5μL, 0.0648mmol)，搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0121g, 0.0274mmol)。将反应混合物搅拌 1-2 天，然后高真空浓缩得到油。将该油通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 28

环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])} 的合成



步骤 A: 环 {Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Cbz)} 的制备

将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Z)-Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后，将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空

干燥。将树脂(1.75g, 0.55mmol/g)悬浮在二甲基甲酰胺(15mL)中。加入冰乙酸(55.0μL, 0.961mmol), 将反应混合物于 50℃加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤(2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

步骤 B: 环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys} 的制备

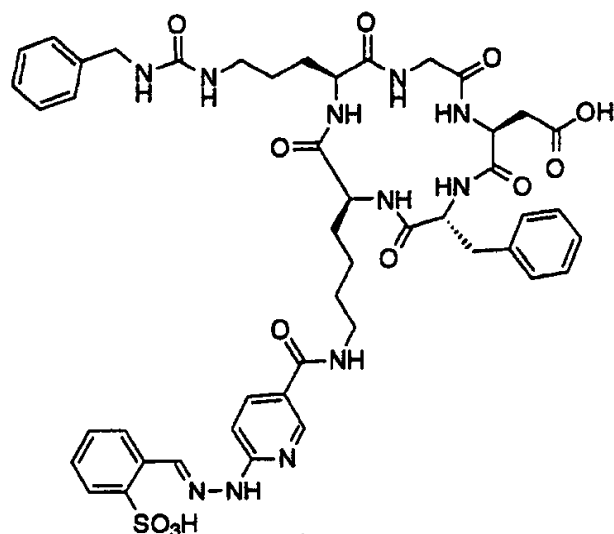
将环 {Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Cbz)} (0.204mmol)溶于三氟乙酸(0.6mL)并冷却至-10℃。滴加三氟甲磺酸(0.5mL), 保持温度在-10℃。加入茴香醚(0.1mL)并将反应混合物于-10℃搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却至-50℃并搅拌 1 小时。滤出粗产物, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

步骤 C: 环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])} 的制备

将环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys} TFA 盐 (0.0481mmol)溶于 DMF(2mL)。加入三乙胺(20.1μL, 0.144mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐(0.0254g, 0.0577mmol)。将反应混合物搅拌 20 小时然后高真空浓缩得到油。将该油通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 29

环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])} 的合成



步骤 A: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Cbz)} 的制备

- 5 将肽序列 Boc-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Z)-Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (25%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 8 次后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 处理 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥。将树脂 (1.75g, 0.55mmol/g) 悬浮在二甲基甲酰胺 (15mL) 中。
- 10 加入冰乙酸 (55.0 μL , 0.961mmol), 将反应混合物于 50 $^\circ\text{C}$ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (2 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。滤出得到的固体, 用乙酸乙酯洗涤然后高真空干燥得到所需产物。

15 步骤 B: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys} 的制备

- 将环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp(OBzl)-D-Phe-Lys(Cbz)} (0.204mmol) 溶于三氟乙酸 (0.6mL) 并冷却至 -10 $^\circ\text{C}$ 。滴加三氟甲磺酸 (0.5mL), 保持温度在 -10 $^\circ\text{C}$ 。加入茴香醚 (0.1mL) 并将反应混合物于 -10 $^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时。加入乙醚, 将反应混合物冷却至 -50 $^\circ\text{C}$
- 20 并搅拌 1 小时。滤出粗产物, 用乙醚洗涤, 高真空干燥, 通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

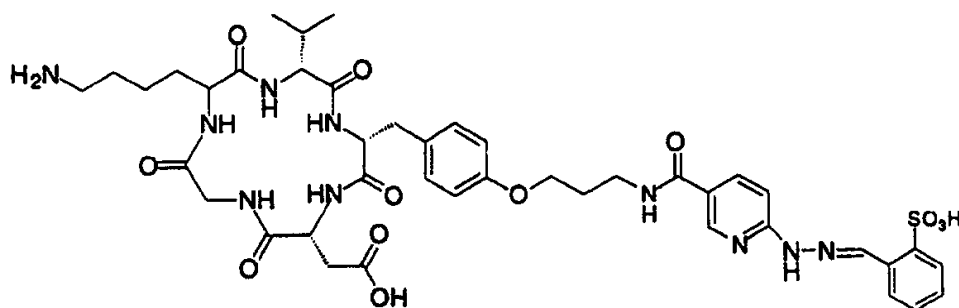
步骤 C: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N-

[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]])}的制备

将环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-Gly-Asp-D-Phe-Lys} TFA 盐 (0.0481mmol) 溶于 DMF (2mL)。加入三乙胺 (20.1 μ L, 0.144mmol), 搅拌 5 分钟后加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0254g, 0.0577mmol)。将反应混合物搅拌 20 小时然后高真空浓缩得到油。将该油通过制备 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 30

环 {Lys-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 的合成



步骤 A: 环 {Lys(Tfa)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} 的制备

将肽序列 Boc-Lys(Tfa)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (50%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 (8 次) 后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 中和 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥过夜。将树脂 (1.0g, 约 0.36mmol/g) 悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺 (12mL) 中。加入冰乙酸 (67mL, 1.16mmol), 将反应混合物于 55℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (3 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。将所需产物通过反相 HPLC 纯化。

步骤 B: 环 {Lys-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 三氟乙酸盐的制备

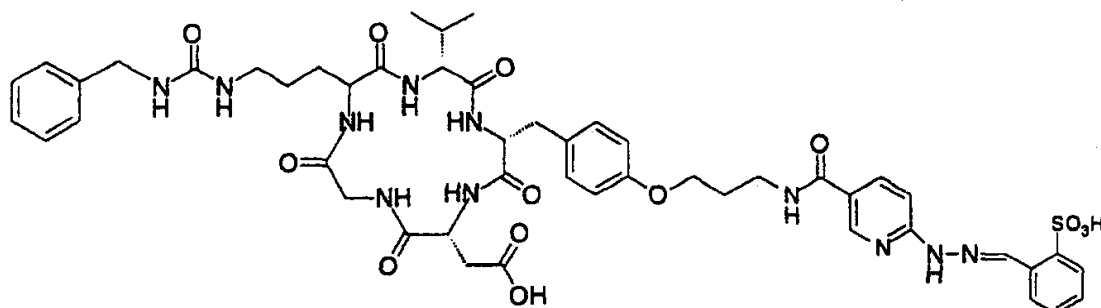
将保护的环状肽环 {Lys(Tfa)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} (0.10mmol) 溶于三氟乙酸 (0.95mL) 并在干冰/丙酮浴中冷却至 -10℃。向该溶液中加入三氟甲磺酸 (0.12mmol)，然后加入茴香醚 (190mL)。将反应混合物于 -16℃ 搅拌 3 小时。然后将干冰/丙酮浴冷却至 -35℃ 并向该溶液中加入冷的乙醚 (40mL)。将混合物于 -35℃ 搅拌 30 分钟，然后冷却至 -50℃ 继续搅拌 30 分钟。滤出粗产物，溶于水/乙腈 (1/1)，冷冻干燥，通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。

步骤 C: 环 {Lys-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 的制备

向环 {Lys(Tfa)-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} (0.0216mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (15mL, 0.108mmol) 然后室温搅拌 10 分钟。加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸单钠盐 (0.0260mmol)，然后将混合物搅拌 18 小时。将混合物高真空浓缩，将得到油用 20% 吡啶的 DMF 溶液处理，然后再次真空浓缩。将残余物通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。

实施例 31

环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-(2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 的合成



步骤 A: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} 的制备

将肽序列 Boc-Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-

氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法 (50%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 脱除。用 DCM 洗涤 (8 次) 后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 中和 (2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤 (5 次) 然后高真空干燥过夜。将树脂 (1.0g, 约 0.36mmol/g) 悬浮在 N,N-二甲

5 基甲酰胺 (12mL) 中。加入冰乙酸 (67mL, 1.16mmol) 并将反应混合物于 55℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤 (3 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。将所需产物通过反相 HPLC 纯化。

步骤 B: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 三氟乙酸盐的制备

10

将保护的环状肽环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} (0.10mmol) 溶于三氟乙酸 (0.95mL) 并在干冰/丙酮浴中冷却至 -10℃。向该溶液中加入三氟甲磺酸 (0.12mmol), 然后加入茴香醚 (190mL)。将反应混合物于 -16℃ 搅拌

15 3 小时。然后将干冰/丙酮浴冷却至 -35℃ 并向该溶液中加入冷的乙醚 (40mL)。将混合物于 -35℃ 搅拌 30 分钟, 然后冷却至 -50℃ 继续搅拌 30 分钟。滤出粗产物, 溶于水/乙腈 (1/1), 冷冻干燥, 通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。

步骤 C: 环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 的制备

20

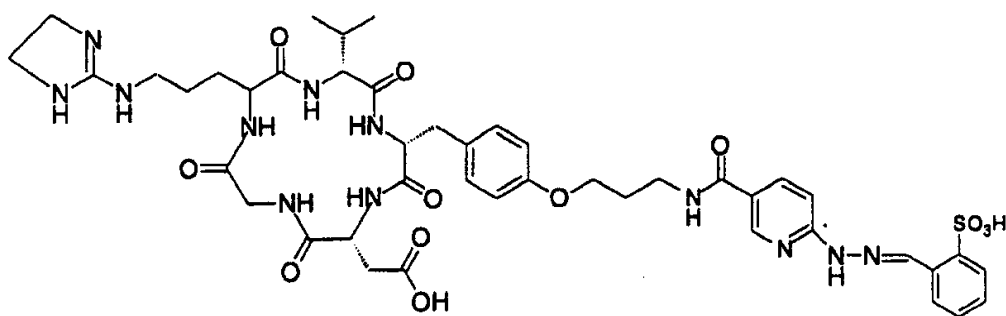
向环 {Orn(d-N-苄基氨基甲酰基)-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} (0.0216mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (15mL, 0.108mmol) 然后室温搅拌 10 分钟。加入 2-[[[5-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸钠盐 (0.0260mmol), 然后将混合物搅拌 18 小时。将混合物高真空浓缩并将残余物通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。

25

实施例 32

环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-[羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 的合成

30



步骤 A: 环 {Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} 的制备

5 将肽序列 Boc-Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly-树脂的 N-末端 Boc-保护基用常规的脱保护方法(50%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液)脱除。用 DCM 洗涤(8 次)后, 将树脂用 10% DIEA/DCM 中和(2 x 10 分钟)。将树脂用 DCM 洗涤(5 次)然后高真空干燥过夜。将树脂(1.0g, 约 0.36mmol/g)悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺(12mL)中。加入冰乙酸(67mL, 1.16mmol), 将反应混合物于 55℃ 加热 72 小时。将树脂过滤, 用 DMF 洗涤(3 x 10mL)。将滤液高真空浓缩得到油。将得到的油用乙酸乙酯研制。将所需产物通过反相 HPLC 纯化。

15 步骤 B: 环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} 三氟乙酸盐的制备

20 将保护的环状肽环 {Orn(d-N-1-Tos-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-Cbz-3-氨基丙基)-D-Asp(OBzl)-Gly} (0.10mmol) 溶于三氟乙酸(0.95mL)并在干冰/丙酮浴中冷却至 -10℃。向该溶液中加入三氟甲磺酸(0.12mmol), 然后加入茴香醚(190mL)。将反应混合物于 -16℃ 搅拌 3 小时。然后将干冰/丙酮浴冷却至 -35℃ 并向该溶液中加入冷的乙醚(40mL)。将混合物于 -35℃ 搅拌 30 分钟, 然后冷却至 -50℃ 继续搅拌 30 分钟。滤出粗产物, 溶于水/乙腈(1/1), 冷冻干燥, 通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。

25 步骤 C: 环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(N-[2-[[[5-羧基]-2-吡啶基]亚胍基]甲基]-苯磺酸]-3-氨基丙基)-D-Asp-Gly}

的制备

向环 {Orn(d-N-2-咪唑啉基)-D-Val-D-Tyr(3-氨基丙基)-D-Asp-Gly} (0.0216mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (15mL, 0.108mmol) 然后室温搅拌 10 分钟。加入 2-[[[5-[[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基) 氧基] 羧基]-2-吡啶基] 亚胍基] 甲基]-苯磺酸钠盐 (0.0260mmol), 然后将混合物搅拌 18 小时。将混合物高真空浓缩并将残余物通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。

放射性药物实施例

下列方法 (A, B) 描述了本发明式 $^{99m}\text{Tc}(\text{VnA})(\text{tricine})(\text{胍})$ 放射性药物的合成, 其中 (VnA) 代表通过二氮烯基 (-N=N-) 或胍基 (=N-NH-) 与 Tc 结合的玻连蛋白受体拮抗剂。二氮烯基或胍基部分产生于以游离胍或以脞形式保护的形式存在的胍基烟酰氨基与 Tc-99m 的反应。Tc 内配位层中的另两个配体是 tricine 和胍。

方法 A

用亚锡还原剂合成式 $^{99m}\text{Tc}(\text{VnA})(\text{tricine})(\text{胍})$ 的 Tc-99m 玻连蛋白受体拮抗剂配合物

将 10-30 μg (0.2-0.4 mL) 溶于盐水或 50%乙醇的本发明试剂、40mg (0.4 mL) tricine 水溶液、1-7mg (0.10-0.30 mL) 溶于水或乙醇中的胍、25 μg (25 μL) 溶于 0.1 M HCl 的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、0-0.25 mL 乙醇和 50-150 mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的盐水溶液在 10 毫升小瓶中混合。将试剂盒在 100°C 水浴中加热 10-20 分钟, 然后用 HPLC 方法 3 分析 50 μL 样品。如果需要, 通过注射在 HPLC 注射 300-400 μL 注射液, 然后将馏份收集到带罩的烧瓶中, 来纯化所述配合物。将收集的馏份蒸发至干, 再溶于含 0-5 vol% Tween 80 的盐水中, 然后用 HPLC 方法 3 再进行分析。

方法 B

不用亚锡还原剂合成 $^{99m}\text{Tc}(\text{VnA})(\text{tricine})(\text{TPPTS})$ 的 Tc-99m 玻连蛋白受体拮抗剂配合物

向含 4.84mg TPPTS, 6.3mg tricine, 40mg 甘露糖醇和 0.25 mmol 琥珀酸盐缓冲液, pH 4.8 的冻干小瓶中加入 0.2-0.4 mL (20-40 μg) 溶于盐水或 50%乙醇的本发明试剂、50-100 mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的盐

水和另外的盐水以使总体积达到 1.3-1.5 mL。将试剂盒在 100℃ 水浴中加热 10-20 分钟，然后用 HPLC 方法 3 分析 50μL 样品。如果需要，通过注射在 HPLC 注射 300-400μL 注射液，然后将馏份收集到带罩的烧瓶中，来纯化所述配合物。将收集的馏份蒸发至干，再溶于含 0-5
5 vol% Tween 80 的盐水中，然后用 HPLC 方法 3 再进行分析。

表 1. $^{99m}\text{Tc}(\text{VnA})(\text{tricine})$ (膦)配合物的分析和产率数据

Complex No.	Ex. Reagent No.	Ex. Phosphine	% Yield	RT (min)
33	1	TPPTS	88	8.2
34	2	TPPTS	96	19.5
35	3	TPPTS	91	33.7
36	4	TPPTS	92	21.8
37	5	TPPTS	65	25.1
38	6	TPPTS	91	41.7
39	7	TPPTS	89	20.4
40	8	TPPTS	93	16.4
41	9	TPPTS	90	13.4
42	10	TPPTS	93	12.9
43	12	TPPMS	94	23.5
44	12	TPPDS	93	18.1
45	12	TPPTS	93	13.6
46	13	TPPTS	93	11.2
47	14	TPPTS	79	11.0
48	15	TPPTS	94	11.2
49	16	TPPTS	81	9.2
50	17	TPPTS	97	10.4

下列实施例描述本发明式 $^{99m}\text{Tc}(\text{VnA})(\text{tricine})(\text{L})$ (L=含亚胺-氮的杂环)的合成,其中 (VnA)代表通过二氮烯基(-N=N-)或肼基(=N-NH-)与 Tc 结合的玻连蛋白受体拮抗剂。Tc 内配位层中的另两个配体是 tricine 和含亚胺-氮的杂环。

实施例 51

Tc- 99m 玻连蛋白受体拮抗剂配合物 $^{99m}\text{Tc}(\text{VnA})(\text{tricine})$
15 (1,2,4-三唑)的合成

在 10 毫升带罩的小瓶中混合 30 μ g 实施例 1 的试剂(0.30 mL 50/50 EtOH/H₂O)、40mg tricine(0.25 mL/H₂O)、8mg 1, 2, 4-三唑(0.25 mL/H₂O)、25 μ g SnCl₂(25 μ L/0.1 N HCl)、0.50 mL 水和 0.20 mL 50 $\pm$ 5 mCi ^{99m}TcO₄⁻, 然后在 100 $^{\circ}$ C 加热 10 分钟。用下列方法通过 HPLC 分析 5 50 μ L 试剂盒内含物。在保留时间为 8.33 分钟时洗脱产物, 放射性化学物质的为 88.1%。

由 DOTA(实施例 18), DTPA 单酰胺(实施例 19 和 20)或 DTPA 二酰胺螯合剂(实施例 21)组成的本发明试剂很容易与元素 31, 39, 49 和 58-71 的金属离子形成配合物。下列实施例说明与放射性药物治疗 10 中所用的发射 β 粒子的同位素 ¹⁵³Sm、¹⁷⁷Lu 和 ⁹⁰Y, 和在放射性药物成像剂中所用的发射 γ 射线的同位素 ¹¹¹In 合成配合物。在所述两种配合物中, 所述金属离子与所述试剂的 DOTA, DTPA 单酰胺或 DTPA 二酰胺 螯合剂部分结合。

实施例 52 和 53

15 含 Y-90 和 Lu-177 DOTA-的玻连蛋白拮抗剂配合物的合成

向清洁的密封的 10 毫升小瓶中依次加入 0.5 mL 实施例 18 的试剂(在 0.25 M 乙酸铵缓冲液中, 200 μ g/mL, pH 7.0), 0.05-0.1 mL 龙胆酸(钠盐, 在 0.25 M 乙酸铵缓冲液中 10mg/mL, pH 7.0)溶液, 0.3 mL 0.25 M 乙酸铵缓冲液(pH 7.0), 和 0.05 mL ¹⁷⁷LuCl₃ 溶液 20 或者 ⁹⁰YCl₃ 溶液(100-200 mCi/mL)的 0.05 N HCl 溶液。将所得混合物在 100 $^{\circ}$ C 加热 35 分钟。冷却到室温后, 用放射性-HPLC 和 ITLC 分析所得溶液的样品。通过质谱分析实施例 53 的配合物(C₇₅H₁₁₀N₂₃O₂₃Lu 实测值[M+H⁺]=1877.6, 计算值 1875.8), 证明是一致的。

实施例 54

25 含 ¹¹¹In DOTA-的玻连蛋白拮抗剂配合物的合成

向铅罩的 300 μ L 自动取样小瓶中依次加入 50 μ L 龙胆酸(在 0.1 M 乙酸铵缓冲液中, 10mg/mL, pH 6.75)溶液、100 μ L 实施例 18 的试剂(200 μ g/mL 在 0.2 M 乙酸铵缓冲液中, pH 5.0)和 50 μ L of ¹¹¹InCl₃ 溶液(10 mCi/mL)的 0.04 N HCl 溶液。反应混合物的 pH 为约 4.0。 30 将溶液在 100 $^{\circ}$ C 加热 25 分钟。通过放射性-HPLC 和 ITLC 分析所得溶液的样品。

表 1A: DOTA-结合的玻连蛋白受体的 Y-90, In-111, 和 Lu-177 配合物的分析和产率数据

配合物实施例号	试剂实施例号	同位素	收率%	HPLC保留时间 (分)
52	18	Y-90	96	16.5
53	18	Lu-177	96	16.5
54	18	In-111	95	16.5

实施例 55 和 56

5 含有 In-111 DTPA-单酰胺或 MPA-二酰胺的玻连蛋白拮抗剂配合物的合成

在 10 毫升小瓶中, 将 0.2 mL $^{111}\text{InCl}_3$ (1.7 mCi) 的 0.1 N HCl 溶液、0.2 mL 1.0M 乙酸铵缓冲液 (pH 6.9) 和 0.1 ml 溶于水的本发明试剂混合, 然后在室温反应 30 分钟。用 HPLC 方法 3 分析反应混合物。

表 2 . ^{111}In 配合物的分析和产率数据

配合物实施例号	试剂实施例号	收率%	HPLC 保留时间 (分)
55	19	86	11.1
56	20	96	18.8

实施例 57-59

15 Sm-153 玻连蛋白拮抗剂配合物的合成

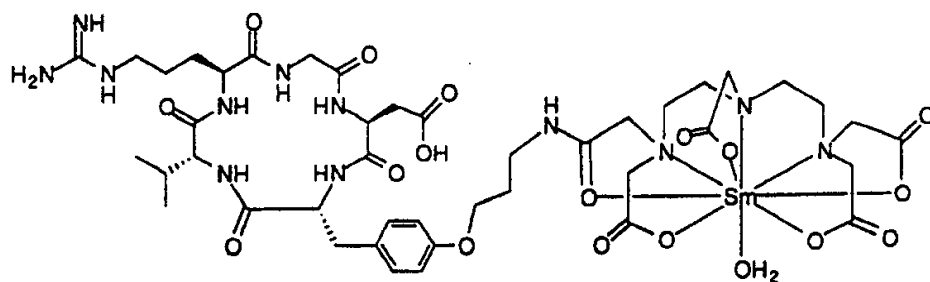
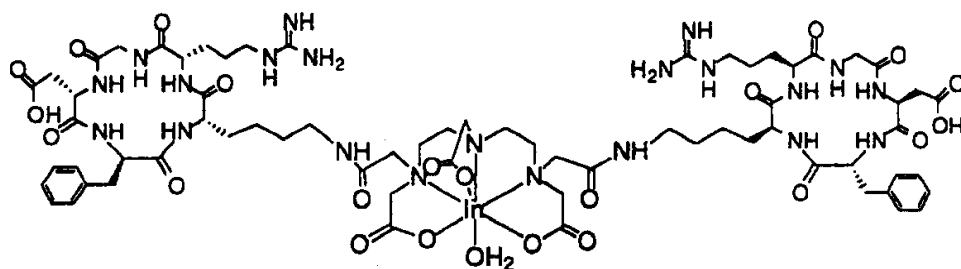
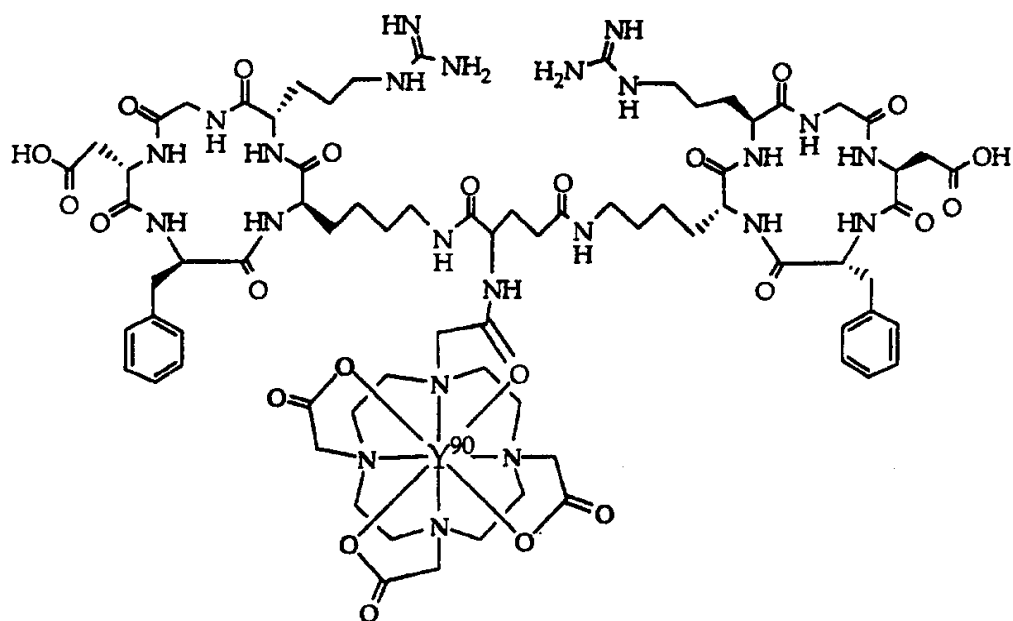
在 10 毫升玻璃小瓶中, 将 0.25 mL $^{153}\text{SmCl}_3$ 储备液 (54 mCi/ μmol Sm, 40 mCi/mL) 的 0.1 N HCl 溶液与溶于 1 N 乙酸铵缓冲液的本发明试剂 (50-倍摩尔过量) 混合。将反应在室温进行约 30 分钟, 然后用 ITLC 和 HPLC (方法 3) 分析。如果需要, 通过将 300-400 μL 注射到 HPLC 上, 然后将馏份收集到带罩的烧瓶中来纯化配合物。将收集的馏份蒸发至干, 再溶于盐水中, 然后用 HPLC 方法 3 再分析。

表 3. ^{153}Sm 配合物的分析和产率数据

配合物实施例号	试剂实施例号	收率%	HPLC 保留时间 (分)
57	19	91	11.7
58	20	84	13.1
59	21	96	16.9

通过将溶于 2 毫升 1 M 乙酸铵缓冲液 (pH 7) 中的 3.3mg (2.9 μmol) 实施例 21 的试剂与 0.29 mL 0.01M 0.1 N HCl 中的 SmCl_3 混合来制备实施例 59 的放射性药物的非放射性 (天然的) 钐类似物。使反应在室温进行约 5 小时, 然后用 HPLC 方法 3 分离产物。通过冻干除去挥发物质。通过质谱证明配合物的一致性。 (API-ESMS : $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{Sm}$ 实测值 $[\text{M}+2\text{H}^+] = 1172.4$, 计算值 1172.9)。用水制备所述配合物的储备液, 通过 ICP 分析确定其浓度用于确定所述配合物与玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 的结合亲和性。

以下列出本发明代表性 In-111 (实施例 56)、Y-90 (实施例 52) 和 Sm-153 (实施例 59) 放射性药物的结构。



实施例 60-62

Lu-177 玻连蛋白拮抗剂配合物的合成

- 5 向溶于 1.0 mL 0.1 N 乙酸盐缓冲液, pH 6.8 的 5×10^{-9} mol 本发明试剂中加入 溶于 0.1 N HCl 的 1×10^{-9} mol Lu-177 (40 μ L, 3 mCi), 然后在室温使反应进行 30-45 分钟。用 HPLC 方法 3 分析反应混合物。

表 4. ^{177}Lu 配合物的分析和产率数据

配合物实施例号	试剂实施例号	收率%	HPLC 保留时间 (分)
60	19	98	11.0
61	20	98	15.6
62	21	98	11.7

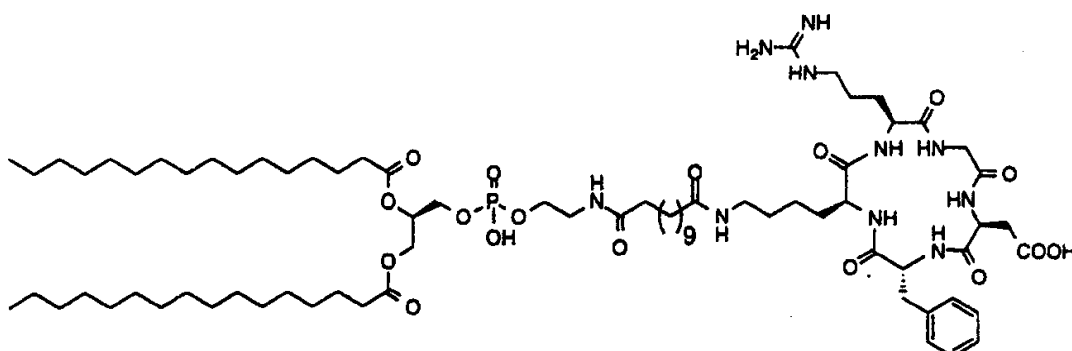
实施例 63

按照下列方法制备实施例 21 试剂的配合物。将 3-3.5mg 试剂溶
 5 于 2 mL 1 M pH 7.0 的乙酸铵缓冲液中，向其中加入 1 当量 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$
 溶液 (0.02 M 水溶液)。将反应混合物在室温放置 3-5 小时，然后通
 过 HPLC 方法 4 分离产物。将含配合物的馏份冻干，然后溶解于 1 mL
 水中，产生通过 ICP 分析，表明 Gd 为约 2mM 的溶液。通过质谱确定
 所述配合物的同一性。(API-ESMS: $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_{12}\text{O}_{17}\text{Gd}$ 实测值
 10 $[\text{M}+2\text{H}^+]=1176.9$ ，计算值 1176.2)。

下列实施例描述由是 $\alpha_v\beta_3$ 受体拮抗剂的肿瘤新维管系统的靶向部
 分组成的本发明超声造影剂的合成。

实施例 64

步骤 A: 1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-
 15 (环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)-十二烷-1,12-二酮的合成



将二琥珀酰亚氨基十二烷-1,12-二酸酯 (0.424 g, 1mmol)、1,2-
 二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺 (1.489g, 1mmol) 和环(Arg-
 20 Gly-Asp-D-Phe-Lys)TFA 盐 (0.831 g, 1 mmol) 的 25ml 二氯甲烷溶液

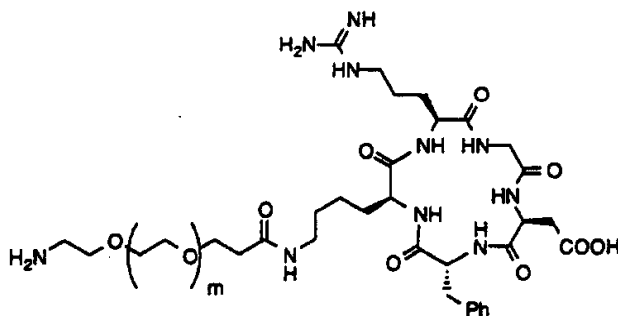
搅拌 5 分钟。加入碳酸钠(1mmol)和硫酸钠(1mmol)并将溶液在氮气氛下室温搅拌 18 小时。真空蒸除 DMF 并将粗产物纯化得到标题化合物。

步骤 B: 造影剂组合物的制备

将 1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-(环
5 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)-十二烷-1,12-二酮与其它三类脂,
1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酸、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱和 N-(甲氧基聚乙二醇 5000 氨基甲酰基)-1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺以 1wt%: 6 wt%: 54wt%: 41wt% 的相对量混合。然后在 2cc 玻璃小瓶中制备该类脂混合物(1mg/mL)、氯化钠(7mg/mL)、甘油(0.1mL/mL)、丙二醇(0.1 mL/mL)的含水溶液, pH
10 6-7。将小瓶中的空气抽空,用全氟丙烷代替并将小瓶密封。将密封的小瓶在牙科混合机中振荡 30-45 秒制成超声造影剂组合物,形成乳白色溶液。

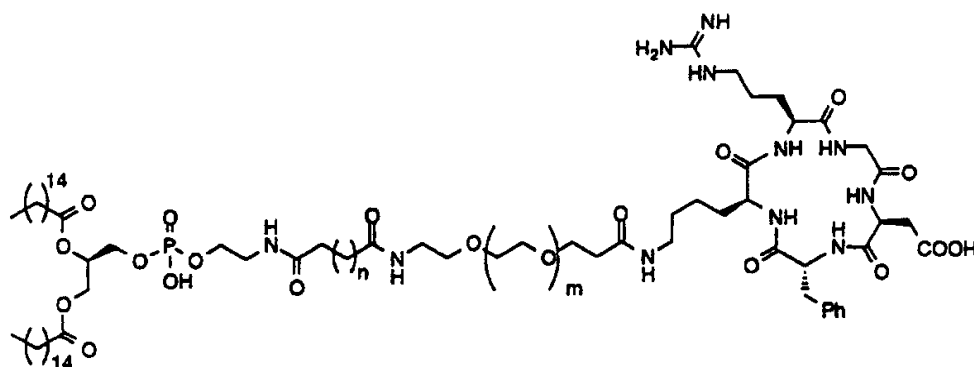
实施例 65

15 步骤 A: ((ω)-氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)的制备



向 N-Boc- ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧酸琥珀酰亚氨基酯(1mmol)和环
20 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)(1mmol)的 DMF(25 mL)溶液中加入三乙胺(3mmol)。将反应混合物在氮气氛下室温搅拌过夜,然后真空蒸除溶剂。将粗产物溶于 50%三氟乙酸/二氯甲烷并搅拌 4 小时。蒸除挥发性物质,然后在乙醚中研制得到标题化合物的 TFA 盐。

步骤 B: 1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-
25 ((ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))-十二烷-1,12-二酮



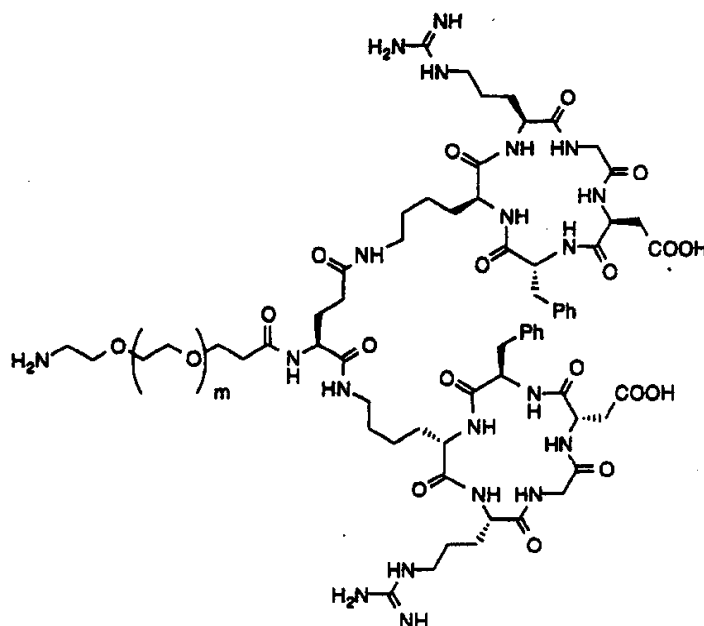
将二琥珀酰亚氨基十二碳酸酯 (1mmol)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺 (1mmol) 和 (ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) TFA 盐 (1mmol) 的 25 mL 氯仿溶液搅拌 5 分钟。加入碳酸钠 (1mmol) 和硫酸钠 (1mmol) 并将溶液在氮气气氛下室温搅拌 18 小时。真空蒸除 DMF 并将粗产物纯化得到标题化合物。

步骤 C: 造影剂组合物的制备

将 1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-((ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))-十二烷-1,12-二酮与其它三种类脂, 1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酸、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱和 N-(甲氧基聚乙二醇 5000 氨基甲酰基)-1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺以 1wt%: 6wt%: 54wt%: 41wt% 的相对量混合。然后在 2cc 玻璃小瓶中制备该类脂混合物 (1mg/mL)、氯化钠 (7mg/mL)、甘油 (0.1mL/mL)、丙二醇 (0.1mL/mL) 的含水溶液, pH 6-7。将小瓶中的空气抽空, 用全氟丙烷代替并将小瓶密封。将密封的小瓶在牙科混合机中振荡 30-45 秒制成超声造影剂组合物, 形成乳白色溶液。

实施例 66

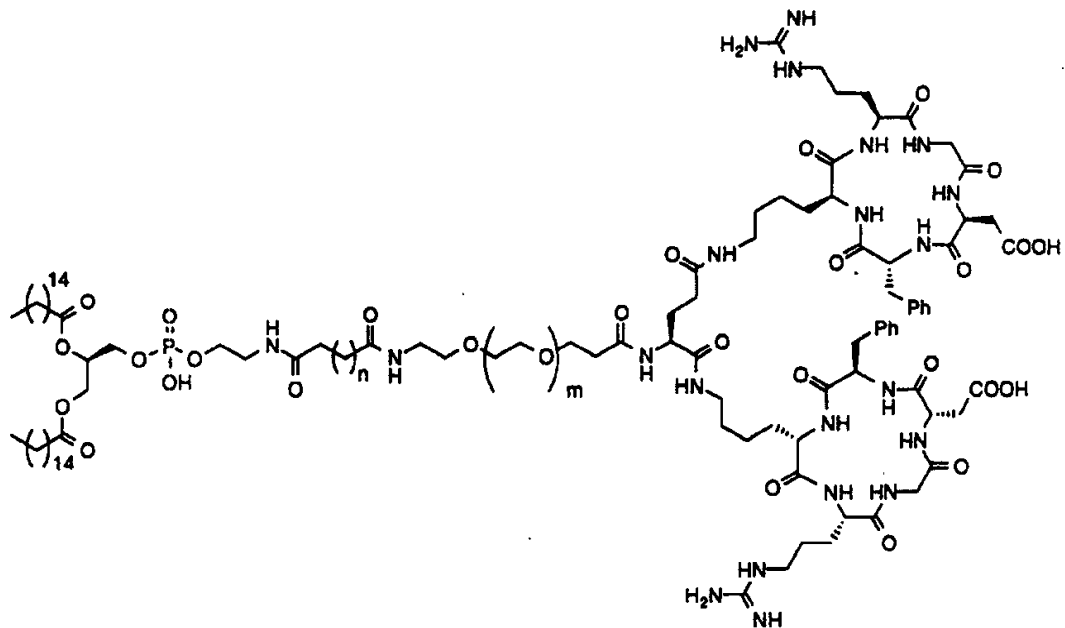
步骤 A: (ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-Glu-(环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂ 的制备



向 N-Boc- ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧酸琥珀酰亚氨基酯 (1mmol) 和 Glu-(环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂ (1mmol) 的 DMF (25 mL) 溶液中加入三乙胺 (3mmol)。将反应混合物在氮气氛下室温搅拌过夜，然后真空蒸除溶剂。将粗产物溶于 50% 三氟乙酸/二氯甲烷并搅拌 4 小时。蒸除挥发性物质，然后在乙醚中研制得到标题化合物的 TFA 盐。

步骤 B:

1-(1, 2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-((ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-Glu-(环(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂)-十二烷-1, 12-二酮的制备



将二琥珀酰亚氨基十二碳酸酯(1mmol)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(1mmol)和(ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-Glu-(环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂ TFA 盐(1mmol)的 25 mL 氯仿溶液搅拌 5 分钟。加入碳酸钠(1mmol)和硫酸钠(1mmol)并将溶液在氮气氛下室温搅拌 18 小时。真空蒸除 DMF 并将粗产物纯化得到标题化合物。

步骤 C: 造影剂组合物的制备

将 1-(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇氨基)-12-((ω -氨基-PEG₃₄₀₀- α -羧基)-Glu-(环 (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys))₂)-十二烷-1,12-二酮与其它三种类脂, 1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酸、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱和 N-(甲氧基聚乙二醇 5000 氨基甲酰基)-1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺以 1wt%: 6 wt%: 54wt%: 41wt%的相对量混合。然后在 2cc 玻璃小瓶中制备该类脂混合物(1mg/mL)、氯化钠(7mg/mL)、甘油(0.1mL/mL)、丙二醇(0.1 mL/mL)的含水溶液, pH 6-7。将小瓶中的空气抽空, 用全氟丙烷代替并将小瓶密封。将密封的小瓶在牙科混合机中振荡 30-45 秒制成超声造影剂组合物, 形成乳白色溶液。

分析方法

HPLC 方法 3

柱：Zorbax C18, 25 cm x 4.6 mm 或 Vydac C18, 25 cm x 4.6mm

柱温：室温

流速：1.0 mL/min

溶剂 A：10 mM 磷酸钠缓冲液 pH 6

5

溶剂 B：100%乙腈

检测仪：碘化钠 (NaI) 放射探针或 β 检测仪

梯度 A (实施例 33, 51)

t (min)	0	20	30	31	40
%B	0	75	75	0	0

梯度 E (实施例 39, 40, 43, 44, 45, 46, 48, 50)

t (min)	0	20	30	31	35	36	40
%B	0	25	25	75	75	0	0

梯度 C (实施例 34, 35, 36, 37, 38, 42):

t (min)	0	40	41	46	47	55
%B	0	35	75	75	0	0

梯度 D (实施例 49)

t (min)	0	20	30	31	40
%B	0	25	25	0	0

梯度 E (实施例 55, 56):

t (min)	0	20	21	30	31	40
%B	0	20	50	50	0	0

梯度 F (实施例 57, 58):

t (min)	0	15	16	25	26	35
%B	0	20	75	75	0	0

梯度 G (实施例 59):

t (min)	0	20	21	30	31	40
%B	0	20	75	75	0	0

梯度 H (实施例 60, 61, 62):

t (min)	0	15	16	21	22	40
%B	0	20	50	50	0	0

梯度 I (实施例 52, 53, 54)

t (min)		0	20	21	30	31	40
% 溶剂	B	5	20	60	60	5	5

梯度 J (实施例 41)

t (min)		0	20	30	31	40
% 溶剂	B	0	50	50	0	0

梯度 K (实施例 47)

t (min)		0	20	21	30	31	40
% 溶剂	B	10	20	60	60	10	10

HPLC 方法 4

柱: Zorbax C18, 25 cm x 4.6 mm

流速: 1.0 mL/min

溶剂 A: 10 mM 乙酸铵

5 溶剂 B: 100% 甲醇

梯度:

t(min)	0	23	26	27
%B	8	100	100	8

UV 检测

ITLC 方法

10 Gelman ITLC-SG 带 (2 cm x 7.5cm)

溶剂系统: 1: 1 丙酮: 盐水

用 Bioscan System 200 检测。

实用性

在该过程中，将待测化合物与 [I-125] 玻连蛋白在储藏平板中预先混合。除去阻断缓冲液，用移液管移出化合物混合物。在室温经 60 分钟完成竞争。然后除去未结合的物质，将孔分开，进行 γ 闪烁计数。

5 其他受体结合试验

在 Ortega 等美国病理学杂志 (Amer. J. Pathol.), 1997, 151, 1215-1224 和 Dougher 等, 生长因子 (Growth Factors), 1997, 14, 257-268 的文献中描述了用于确定本发明药物与 VEGF 受体、Flk-1/KDR 和 Flt-1 的结合亲和性的全细胞试验。在 Yayon 等, 美国国家科学院院报 (Proc. Natl. Acad. Sci USA), 1993, 90, 10643-10647 中描述了用于确定本发明药物与 bFGF 受体的亲和性的体外试验。Gho 等, 癌症研究 (Cancer Research), 1997, 57, 3733-40, 描述了血管生成素受体结合肽的试验。Senger 等, 美国国家科学院院报 (Proc. Natl. Acad. Sci USA), 1997, 94, 13612-13617 描述了有关整联蛋白 $\alpha 1\text{B1}$ 和 $\alpha 2\text{B1}$ 的拮抗剂的试验。美国专利 5,536,814 描述了与整联蛋白 $\alpha 5\text{B1}$ 结合的化合物。

癌症小鼠[®]的成像

本研究利用 c-Neu 癌症小鼠[®], 同时用 FVB 小鼠作为对照。用戊巴比妥钠麻醉小鼠并给其注射约 0.5 mCi 的放射性药物。在注射前, 记录在各癌症小鼠[®]上的肿瘤位置, 并用卡尺测量肿瘤大小。将动物放在相机头部一般给动物的前或后成像。用 256x256 和 2x 变焦摄影, 在 2 小时过程中, 得到系列的 5 分钟动态图象。在完成研究后, 通过画出肿瘤作为所研究的靶区 (ROI) 以及颈动脉唾液腺下的颈区的背景部位来评估图象。

该模型还可用于评估由发射 β 、 α 或 Auger 电子的同位素组成的本发明放射性药物的效力。以适当的量施用所述放射性药物, 通过非侵染性地使带有同步可成像 γ 发射的那些同位素成像, 或者通过切下肿瘤并用标准计数计数出现的放射性量可以定量分析肿瘤中的摄入。通过监测对照小鼠中肿瘤的生长速率与在施用本发明放射性药物的小鼠中的生长率可以评估所述放射性药物的效力。

比较，很容易看到所述造影剂的效力。

该模型还可用于评估由重金属为 X 射线造影剂组成的本发明化合物。施用适当量的 X 射线吸附化合物后，将完整动物放在市售 X 射线成像仪中以使肿瘤成像。通过与从未施用造影剂的动物得到的图象进行比较，很容易看到所述造影剂的效力。

该模型还可用于评估由含产气表面活性剂微球为超声造影剂组成的本发明化合物。施用适当量的产气化合物后，利用超声探针接近肿瘤，可以使动物中的肿瘤成像。通过与从未施用造影剂的动物得到的图象进行比较，很容易看到所述造影剂的效力。

10

犬自发肿瘤模型

给带有自发性乳腺癌的成年狗施用赛拉嗪 (20 mg/kg)/阿托品 (1 ml/kg)。施用镇静剂后，给动物插管，用氯胺酮 (5mg/kg)/地西洋 (0.25 mg/kg) 全麻。用氯胺酮 (3 mg/kg)/赛拉嗪 (6 mg/kg) 进行持续的化学约束，按需要滴定。如果需要，在研究过程中，经内气管用房间空气给动物通风 (12 下/分钟，25 ml/kg)。用 20G I.V. 导管给外周静脉插入导管，一个作为注入口，一个作为血样的输出口。用心动计数器 (Biotech, Grass Quincy, HA) 监测由通过肢体导连产生的导连 II 心电图引发的心率和 EKG。一般在约 10 分钟 (对照)、注入结束时、(1 分钟)、15 分钟、30 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟取血样用于全血细胞计数。放射性药物的剂量是 300 μ Ci/kg，通过静脉内快速浓注，用盐水冲洗。用多种波动描记器 (Model 7E Grass) 以 10 mm/min 或 10 mm/sec 的纸速连续监测参数。

用 256x256 基质，无变焦摄影，进行 2 小时的侧支成像，得到 5 分钟动态图象。将已知源放在成像区 (20-90 μ Ci) 以评估所研究区域 (ROI) 的摄入。还要在注射后 24 小时得到图象以确定化合物在肿瘤中的滞留。通过取在划定区的 ROI 总计数/源并乘以已知 μ Ci 来确定摄入。结果为 ROI 的 μ Ci。

该模型还可用于评估由发射 β 、 α 或 Auger 电子的同位素组成的本发明放射性药物的效力。以适当的量施用所述放射性药物，通过非侵染性地使带有同步可成像 γ 发射的那些同位素成像，或者通过切下肿

瘤并用标准计数计数出现的放射性量可以定量分析肿瘤中的摄入。通过监测对照小鼠中肿瘤的生长速率与在施用本发明放射性药物的小鼠中的生长率可以评估所述放射性药物的效力。

5 该模型还可用于评估由顺磁金属为 MRI 造影剂组成的本发明化合物。施用适当量的顺磁化合物后，将完整动物放在市售的核磁共振成像仪中以使肿瘤成像。通过与从未施用造影剂的动物得到的图象进行比较，很容易看到所述造影剂的效力。

10 该模型还可用于评估由重金属为 X 射线造影剂组成的本发明化合物。施用适当量的 X 射线吸附化合物后，将完整动物放在市售 X 射线成像仪中以使肿瘤成像。通过与从未施用造影剂的动物得到的图象进行比较，很容易看到所述造影剂的效力。

15 该模型还可用于评估由含产气表面活性剂微球为超声造影剂组成的本发明化合物。施用适当量的产气化合物后，利用超声探针接近肿瘤，可以使动物中的肿瘤成像。通过与从未施用造影剂的动物得到的图象进行比较，很容易看到所述造影剂的效力。

显然，就上述教导而言，本发明的许多修改和变化均是可能的。因此，应理解，在本发明权利要求的范围内，可以按本文的具体描述实现本发明。