

一种多肽化合物及其应用

技术领域

本发明涉及一种多肽化合物及其应用。

背景技术

肿瘤组织中包含肿瘤细胞，基质细胞，免疫细胞等多种类型的细胞形成的肿瘤微环境，其中肿瘤相关成纤维细胞（Cancer associated fibroblast, CAF）在实体瘤中占据肿瘤微环境中主要的一种细胞类型，通常表现为间质细胞的特性，而且 CAF 可来源于多种类型的细胞，如成纤维细胞，间质干细胞，平滑肌细胞等（*Kalluri, Nat Rev Cancer, 2016, 16: 582; Gascard, et al., Genes Dev, 2016, 30: 1002*）。CAF 在肿瘤的产生，进展以及转移中均起着重要的作用，因此 CAF 在抗肿瘤治疗中也获得越来越多的关注。

成纤维细胞激活蛋白- α （Fibroblast activation protein α , FAP）一种 760 个氨基酸组成的 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶，其在肿瘤相关成纤维细胞中呈现出高表达的特性。另外，FAP 在多种肿瘤细胞中同样具有高表达，比如口腔鳞癌，食管癌，胃癌，间皮瘤，纤维肉瘤等（*Busek, et al., Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23: 1933*）。

FAP 作为肿瘤相关成纤维细胞的标志蛋白存在于肿瘤的基质细胞以及肿瘤相关成纤维细胞中，近年来被认为是肿瘤放射性诊断的标志蛋白以及肿瘤放射性治疗的重要靶蛋白（*Siveke, J Nucl Med, 2018, 59: 1412*）。2018 年，Haberkorn 团队报道了一类喹啉类的 FAP 小分子抑制剂，并将其开发成靶向 FAP 的放射性诊断药物。然而，这类化合物在肿瘤组织中富集的时间较短，目前只作为诊断药物进入临床研究（*Thomas Lindner, et al., J Nucl Med. 2018;59(9):1415-1422.*）。2022 年，Frank Osterkamp 团队报道了一类环肽的 FAP 抑制剂作为配体靶向 FAP 的放射性诊断或者治疗药物的开发，动物实验中，此类抑制剂在肿瘤组织中的富集度更高、滞留时间更长，药效更好。但 I 期临床的数据显示，此类抑制剂在安全剂量下对病人肿瘤组织中放射辐照剂量仍然相对较低，治疗效果不佳（*Dirk Zboralski, et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(11):3651-3667; Richard P Baum, et al., J Nucl Med. 2022 Mar;63(3):415-423.*）。

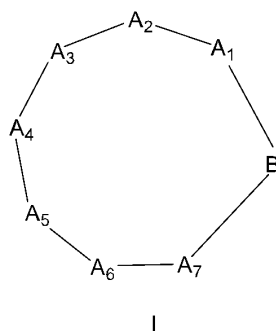
另外，FAP 除了在肿瘤发生发展中起着重要的作用之外，在风湿性关节炎、伤口愈合（*Dienus, et al., Arch Dermatol Res, 2010, 302: 725*）、包括肝纤维化、肺纤维化等纤维化疾病以及动脉粥样硬化等疾病中均起到了至关重要的作用。因此，FAP 的放射性药物还可以被开发用于治疗或诊断类风湿性关节炎、疤痕的修复药物（*Dienus, et al., Arch Dermatol Res, 2010, 302: 725*）、治疗或诊断各种纤维化疾病以及作为放射追踪剂应用于动脉粥样硬化的成像诊断用药（*Meletta, et al., Molecules, 2015, 20: 2081*）。

尽管已有靶向 FAP 的肿瘤诊断和治疗的放射性药物进入临床研究，但是，开发靶点选择性更好、组织特异性更高、肿瘤组织中富集度更高和滞留时间更长的放射性治疗药物仍然具有重要临床价值。

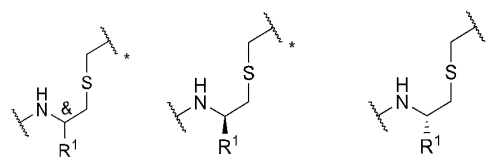
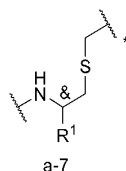
发明内容

本发明要解决的技术问题现有的靶向 FAP 蛋白的化合物结构单一。为此，本发明提供了一种多肽化合物及其应用。本发明的化合物结构新颖，且对 FAP 蛋白具有较好的抑制活性。

第一方面，本发明提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，所述多肽化合物为如式 I 所示的化合物；其中，A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆ 和 A₇ 依次通过肽键 (-CO-NH-) 连接；



A₇ 为式 a-7 所示的结构，



“&”表示此处的碳原子为手性碳，也即 a-7 为 a-7-1 和/或 a-7-2；“*”

端表示与 B 相连；

R¹ 为 -(CH₂)_mM；

m 为 1、2、3、4、5 或 6；

M 为 -COR¹⁻¹ 或 -NR¹⁻²R¹⁻³；

R¹⁻¹ 为 -OH、-NR^aR^b、-OC₁₋₁₂ 烷基、-OC₃₋₁₂ 环烷基、-OC₆₋₁₀ 芳基、-O-5-10 元杂芳基、

氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团、由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团、被 1、2 或 3 个 R^e 取代的 $-OC_{1-12}$ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^f 取代的 $-OC_{3-12}$ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{e-1} 取代的 $-OC_{6-10}$ 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{f-1} 取代的 $-O-5-10$ 元杂芳基；

R^a 和 R^b 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{b-2} 取代的 C_{3-12} 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{b-3} 取代的 C_{6-10} 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{b-4} 取代的 5-10 元杂芳基；

R^{b-1} 、 R^{b-2} 、 R^{b-3} 和 R^{b-4} 独立地为氘、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-CN、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-2} 取代的 5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-3} 取代的 C_{3-12} 环烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{b-1-4} 取代的 C_{1-12} 烷基；

R^{b-1-1} 、 R^{b-1-2} 、 R^{b-1-3} 和 R^{b-1-4} 独立地为 C_{1-12} 烷基、卤素或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基；

R^e 、 R^f 、 R^{e-1} 和 R^{f-1} 独立地为卤素、-OH 或 -NH₂；

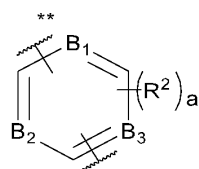
R^{1-2} 和 R^{1-3} 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-COR^g、氨基酸上的羧基失去 -OH 所形成的基团、2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 所形成的基团、被 1、2 或 3 个 R^h 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{h-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{h-2} 取代的 C_{6-10} 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{h-3} 取代的 5-10 元杂芳基；

R^g 独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{g-2} 取代的 C_{3-12} 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{g-4} 取代的 5-10 元杂芳基；

R^{g-1} 、 R^{g-2} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 独立地为氘、-OH、-NH₂、-COOH、-CN、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基；

R^{g-1-1} 独立地为 -OH、-NH₂、-COOH、-CN、卤素、 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基；

R^h 、 R^{h-1} 、 R^{h-2} 和 R^{h-3} 独立地为氘、-COOH、-CN、卤素、-OH 或 -NH₂；



B 为 ## ;

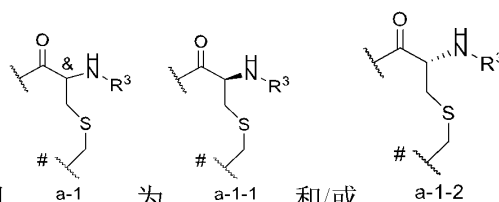
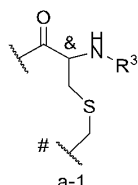
B_1 、 B_2 和 B_3 独立地为 N 或 C；

a 为 1、2 或 3；

R^2 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基或卤素；

“**”端表示与 A_7 相连；“##”端表示与 A_1 相连；

A_1 为式 a-1 所示的结构，



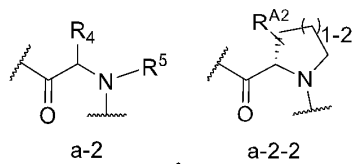
“&”表示此处的碳原子为手性碳，也即 $a-1$ 为 $a-1-1$ 和/或 $a-1-2$ ；“#”端表示与 B 相连；

其中， R^3 为 $-COC_{1-12}$ 烷基、 $-COOC_{1-12}$ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{3-2} 取代的 $-COOC_{1-12}$ 烷基、氨基酸上的羧基失去 $-OH$ 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 $-OH$ 形成的基团；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为氘、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^{3-1-1}R^{3-1-2}$ 或 $-OC_{1-12}$ 烷基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基；

A_2 为式 a-2 或 a-2-2 所示的结构，其氮端与 A_1 连接，羰基端与 A_3 连接；

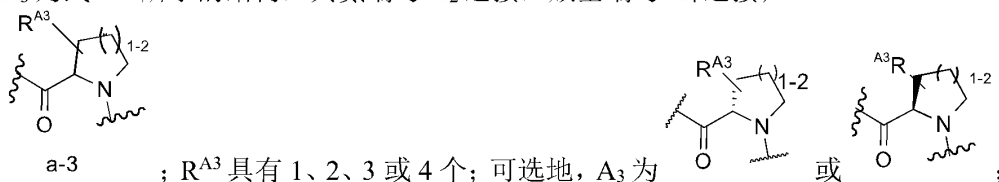


R^4 和 R^5 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{4-1} 取代的 C_{1-12} 烷基；

R^{4-1} 独立地为氘、 $-OH$ 、卤素、 $-NH_2$ 或 $-COOH$ ；

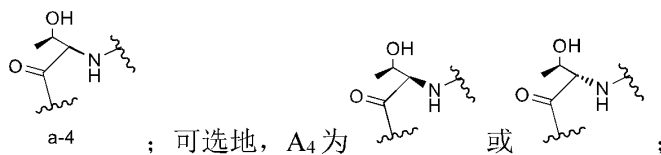
R^{A2} 独立地为 H、氘、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 F； R^{A2} 具有 1、2、3 或 4 个；

A_3 为式 a-3 所示的结构，其氮端与 A_2 连接，羰基端与 A_4 连接；

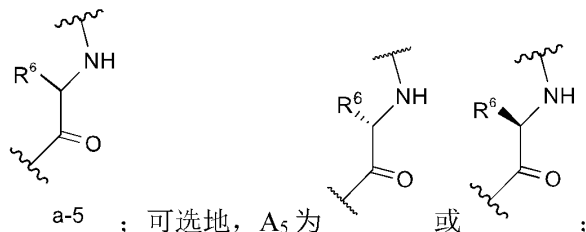


R^{A3} 为 H、氘、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 F；

A₄为式 a-4 所示的结构，其氮端与 A₃ 连接，羰基端与 A₅ 连接；

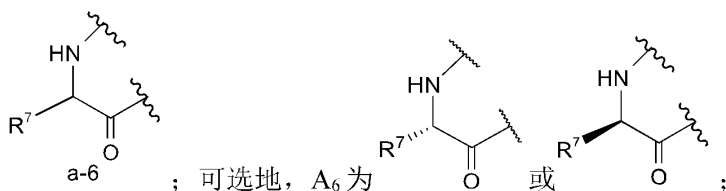


A₅为式 a-5 所示的结构，其氮端与 A₄ 连接，羰基端与 A₆ 连接；



其中, R⁶ 为 $-(CH_2)_xCOR^{6-1}$, x 为 1、2 或 3, R⁶⁻¹ 为 -OH 或 -NH₂;

A₆为式 a-6 所示的结构，其氮端与 A₅ 连接，羰基端与 A₇ 连接；

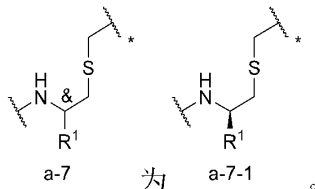


其中, R⁷ 为 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-5-10$ 元杂芳基、 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R⁷⁻¹ 取代的 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基、被 1、2 或 3 个 R⁷⁻² 取代的 $-CH_2-5-10$ 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R⁷⁻³ 取代的 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基;

R⁷⁻¹、R⁷⁻² 和 R⁷⁻³ 独立地为氘、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₁₂ 烷基或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C₁₋₁₂ 烷基;

所述 5-10 元杂芳基中, 各 5-10 元杂芳基的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数独立地为 1、2 或 3 个。

在某一方案中, 所述多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物中, 某些基团的定义可如下所述, 其他基团的定义可如本发明任一



方案所述 (以下简称“在某一方案中”):

在某一方案中, m 为 1 或 2。

在某一方案中, R^{1-1} 为 -OH、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC_{1-12}$ 烷基、 $-OC_{3-12}$ 环烷基、 $-OC_{6-10}$ 芳基、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团。作为示例, R^{1-1} 为 -OH、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC_{1-12}$ 烷基 (例如 $-OC_{1-7}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-5}$ 烷基、)、 $-OC_{3-12}$ 环烷基 (例如 $-OC_{3-5}$ 环烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、 $-OC_{3-7}$ 环烷基)、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团。

在某一方案中, R^a 和 R^b 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-7} 烷基)、 C_{3-12} 环烷基 (例如 C_{3-7} 环烷基)、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{b-3} 取代的 C_{6-10} 芳基。

在某一方案中, R^{b-1} 、 R^{b-3} 独立地为氘、-OH、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 C_{3-12} 环烷基 (例如 C_{3-7} 环烷基)、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基; 例如, R^{b-1} 独立地为 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基。

在某一方案中, R^{b-1-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基)。

在某一方案中, R^{1-2} 和 R^{1-3} 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-7} 烷基、 C_{1-6} 烷基)、 $-COR^g$ 、氨基酸上的羧基失去 -OH 所形成的基团、或 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 所形成的基团。

在某一方案中, R^g 独立地为 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-7} 烷基、 C_{1-6} 烷基)、 C_{3-12} 环烷基 (例如 C_{3-7} 环烷基)、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-4} 取代的 5-10 元杂芳基; 例如, R^g 独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基。

在某一方案中, R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 独立地为 -OH、 $-NH_2$ 、卤素、 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-7} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、)、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基; 例如, R^{g-1} 和 R^{g-3} 独立地为卤素、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基。

在某一方案中, R^{g-1-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基 (C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基)。

在某一方案中, R^3 为 $-COC_{1-12}$ 烷基 (例如 $-CO(CH_2)_{1-4}CH_3$)、被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基、氨基酸上的羧基失去 -OH 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 形成的基团。

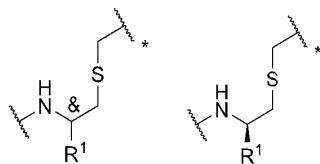
在某一方案中, R^{3-1} 独立地为 $-NH_2$ 或 $-OC_{1-12}$ 烷基 (例如 $-OC_{1-5}$ 烷基)。

在某一方案中, R^4 和 R^5 独立地 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-8} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 烷基)。在某一方案中, 式 a-2-2 所示结构中的含氮杂环为五元环。

在某一方案中, x 为 2 或 3。

在某一方案中, R^7 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 杂芳基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-\text{CH}_2\text{C}_{5-10}$ 元杂芳基; 例如, R^7 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基。

在某一方案中, R^{7-1} 和 R^{7-2} 独立地为氬、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基), 例如, R^{7-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基。



在某一方案中, a-7 为 a-7-1 ;

m 为 1 或 2;

R^{1-1} 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}_{1-12}$ 烷基 (例如 $-\text{OC}_{3-9}$ 烷基、 $-\text{OC}_{3-6}$ 烷基)、 $-\text{OC}_{3-12}$ 环烷基 (例如 $-\text{OC}_{3-7}$ 环烷基、 $-\text{OC}_{3-6}$ 环烷基)、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团;

R^a 和 R^b 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-12} 环烷基 (例如 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基、)、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基;

R^{b-1} 独立地为 C_{3-12} 环烷基 (例如 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基、)、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{b-1-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基);

R^{1-2} 和 R^{1-3} 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基)、 $-\text{COR}^g$ 、氨基酸上的羧基失去 $-\text{OH}$ 所形成的基团、或 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 $-\text{OH}$ 所形成的基团;

R^g 独立地为 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{g-1} 和 R^{g-3} 独立地为卤素、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{g-1-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基);

R^3 为 $-\text{COC}_{1-12}$ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-\text{COC}_{1-12}$ 烷基（例如 $-\text{COC}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{COC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{COC}_{1-5}$ 烷基）、氨基酸上的羧基失去 $-\text{OH}$ 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 $-\text{OH}$ 形成的基团；

R^{3-1} 独立地为 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OC}_{1-12}$ 烷基（例如 $-\text{COC}_{1-5}$ 烷基、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基）；

R^4 和 R^5 独立地为 C_{1-12} 烷基；

式 a-2-2 中的含氮杂环为五元环， R^{A2} 独立地为 H、氘、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 F； R^{A2} 具有 1、2 或 3 个；

x 为 1 或 2；

R^7 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基（例如 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-6}$ 环烷基）、或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 $-\text{CH}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基；

R^{7-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基（例如 C_{1-8} 烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基）。

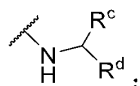
在本申请的任意方案中， A_1 - A_7 以及 B 的各个取代基中的 C_{1-12} 烷基各自独立地选自 C_{1-12} 烷基、 C_{1-11} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷基； C_{3-12} 环烷基各自独立地选自 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-11} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-4} 环烷基； C_{6-10} 芳基各自独立地选自 C_{6-10} 芳基、 C_{6-9} 芳基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-7} 芳基；5-10 元杂芳基各自独立地选自 5-10 元杂芳基、5-9 元杂芳基、5-8 元杂芳基、5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基。

在某一方案中， R^{1-1} 中，所述 $-\text{OC}_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基为 C_{1-6} 烷基，例如为正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；再例如为叔丁基。

在某一方案中， R^{1-1} 中，所述 $-\text{OC}_{3-12}$ 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基为 C_{3-6} 环烷基，例如为环戊基。

在某一方案中， R^{1-1} 中，所述 $-\text{OC}_{6-10}$ 芳基中的 C_{6-10} 芳基为苯基或萘基。

在某一方案中， R^{1-1} 中，所述氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团为



R^c 为 $-(\text{CH}_2)_o\text{COOH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ ；

o 和 p 独立地为 0、1、2、3 或 4；例如 o 和 p 独立地为 0 或 1；

R^d 为氢、氘、 C_{1-12} 烷基（例如 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基）、 C_{3-12} 环烷基（例如 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基）、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{d-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{d-2} 取代的 C_{3-12} 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{d-3} 取代的 C_{6-10} 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{d-4} 取代的 5-10 元杂芳基；例如 R^d 为 C_{6-10} 芳基，再例如为

萘基；

R^{d-1} 、 R^{d-2} 、 R^{d-3} 和 R^{d-4} 独立地为 C_{1-12} 烷基（例如 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基）、 C_{3-12} 环烷基（例如 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基）或 C_{6-10} 芳基。

在某一方案中， R^{1-1} 中，所述由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-20 个氨基酸形成的肽，例如为 2-18 个、2-16 个、2-14 个、2-12 个、2-10 个、2-8 个、2-6 个、2-5 个、2-4 个、2-3 个氨基酸形成的肽。

在某一方案中， R^a 和 R^b 中，所述的 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基；再例如为甲基或正戊基。

在某一方案中， R^a 和 R^b 中，所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基，例如为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或 ；再例如为环戊基或 .

在某一方案中， R^a 和 R^b 中，所述的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基、联苯基或萘基；例如为苯基。

在某一方案中， R^a 和 R^b 中，所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子个数为 1 个或 2 个；例如呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或喹啉基。

在某一方案中， R^{b-1} 中，所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基，例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；再例如为环戊基。

在某一方案中， R^{b-1} 中，所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基；例如为苯基。

在某一方案中， R^{b-1} 中，所述的 5-10 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基。

在某一方案中， R^{b-1} 中，所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一方案中， R^{b-1-1} 中，所述的卤素或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I，例如为 F。

在某一方案中， R^{b-1-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基；再例如为甲基。

在某一方案中， R^{1-2} 和 R^{1-3} 中，所述的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基；再例如为甲基、异丙基、正戊基或正己基。

在某一方案中， R^{1-2} 和 R^{1-3} 中，所述的 C_{3-12} 环烷基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基，例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一方案中, R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{h-2} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基。

在某一方案中, R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述的 5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{h-3} 取代的 5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基的杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一方案中, R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-20 个氨基酸形成的肽, 例如为 2-10 个氨基酸形成的肽。

在某一方案中, R^g 中, 所述的 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基; 再例如为甲基、乙基或正戊基。

在某一方案中, R^g 中, 所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基, 例如为环丙基、环

丁基、环戊基、环己基或 ; 例如为环戊基或环己基。

在某一方案中, R^g 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基; 例如为苯基。

在某一方案中, R^g 中, 所述的 5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-4} 取代的 5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基为 5-6 元杂芳基。

在某一方案中, R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 中, 所述的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I; 例如为 Cl。

在某一方案中, R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基; 例如为苯基。

在某一方案中, R^{g-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基; 再例如为甲基。

在某一方案中, R^{g-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I, 例如为 F。

在某一方案中, R^2 中, 所述的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基; 再例如为甲基。

在某一方案中, R^2 中, 所述的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I, 例如为 F。

在某一方案中, R^3 中, 所述的 $-COC_{1-12}$ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基; 再例如为甲基、乙基或正戊基。

在某一方案中, R^3 中, 所述的由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-20 个氨基酸形成的肽,

例如为 2-10 个氨基酸形成的肽。

在某一方案中， R^{3-1} 中，所述的 $-OC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基；再例如为甲基。

在某一方案中， R^4 和 R^5 中，所述的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基；再例如为甲基。

在某一方案中， R^7 中，所述的 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基，例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；例如为环己基。

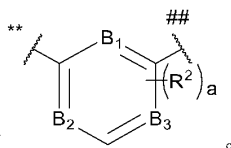
在某一方案中， R^7 中，所述的 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基。

在某一方案中， R^7 中，所述的被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-CH_2-5-10$ 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基为 5-6 元杂芳基。

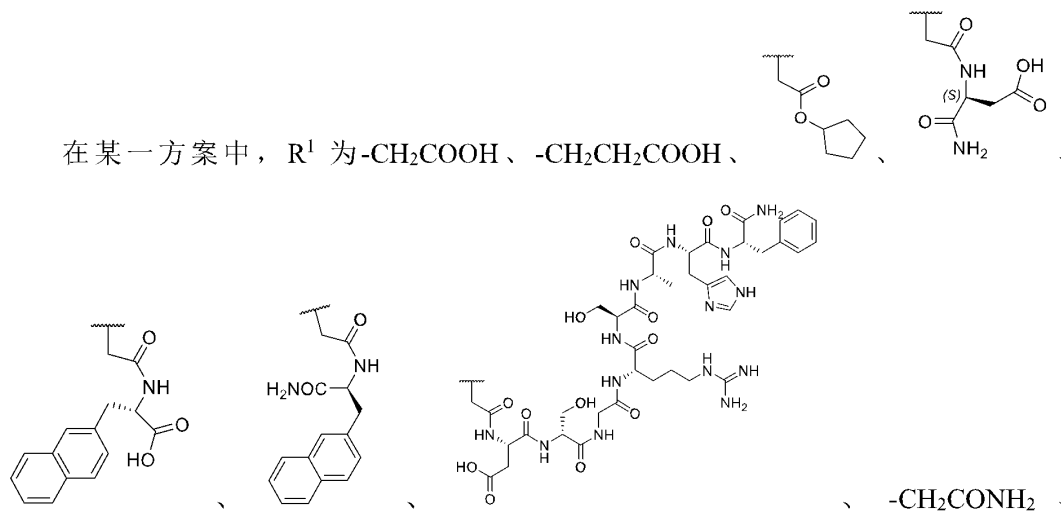
在某一方案中， R^7 中，所述的被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-CH_2-5-10$ 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基的杂原子个数为 1 个或 2 个。

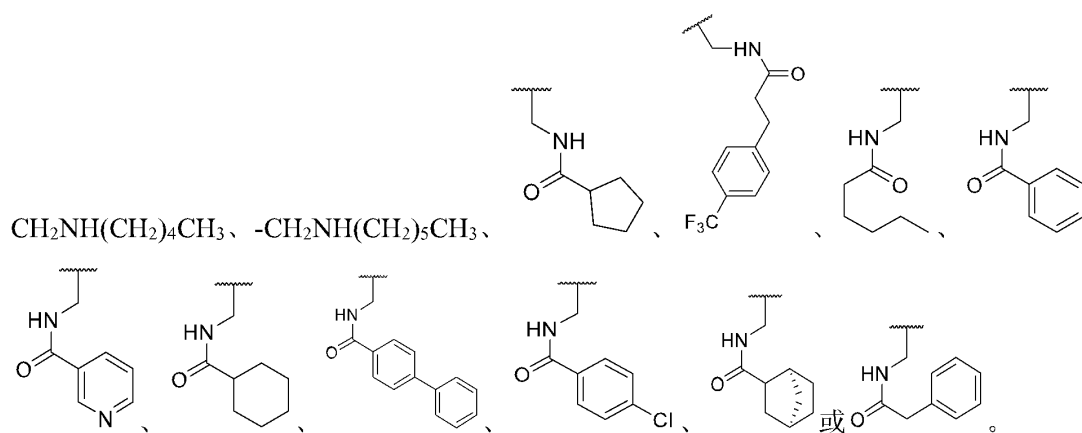
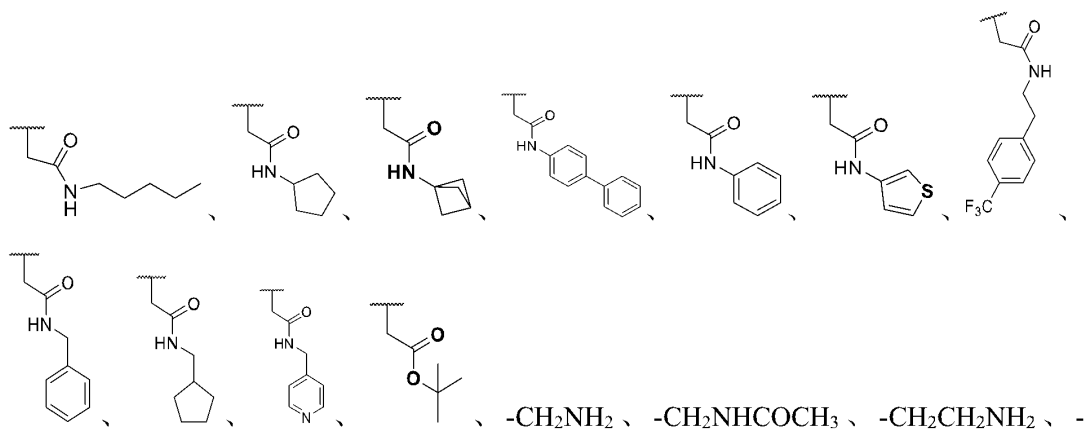
在某一方案中， R^{7-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I，例如为 F。

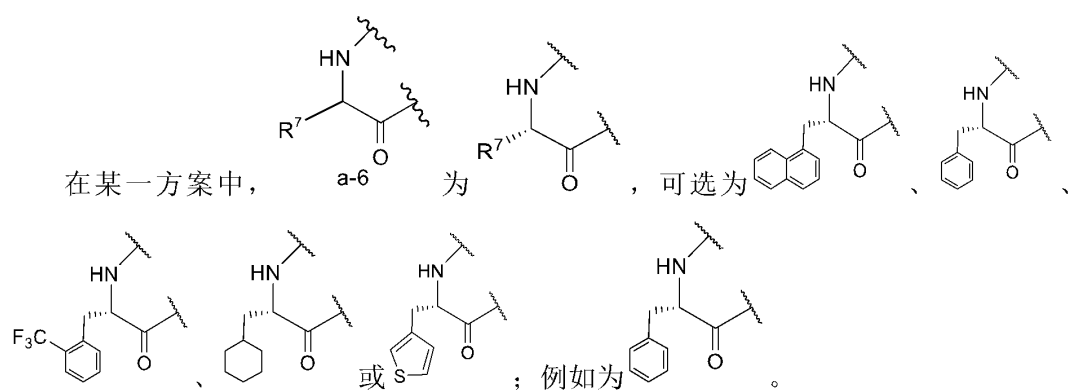
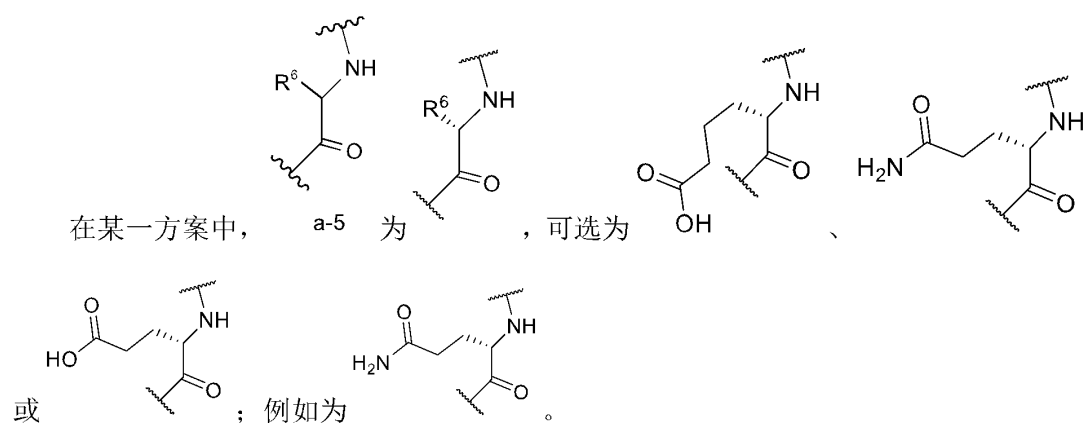
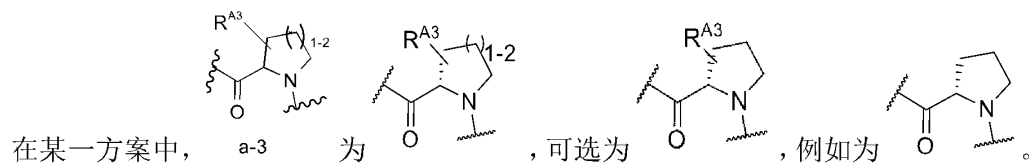
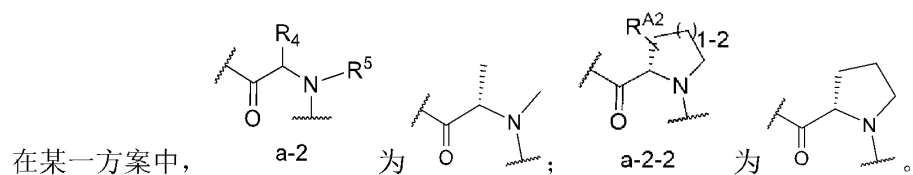
在某一方案中， R^{7-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基，例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基；再例如为甲基。



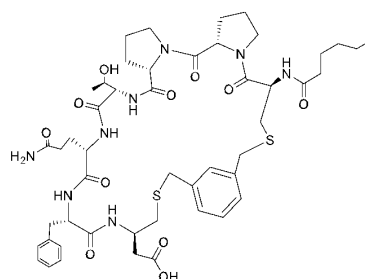
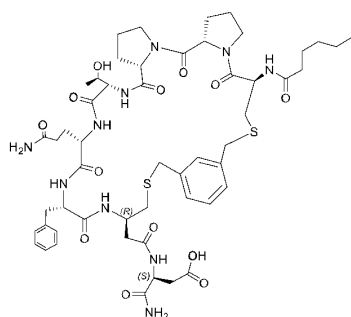
在某一方案中，B 为

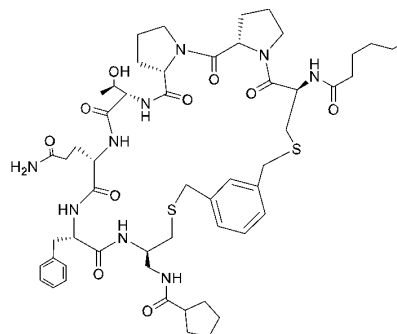
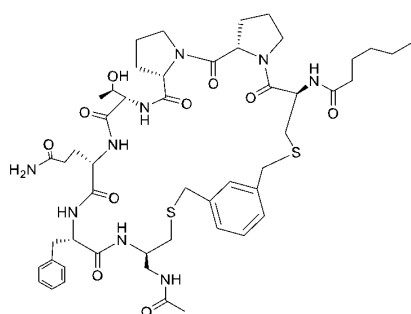
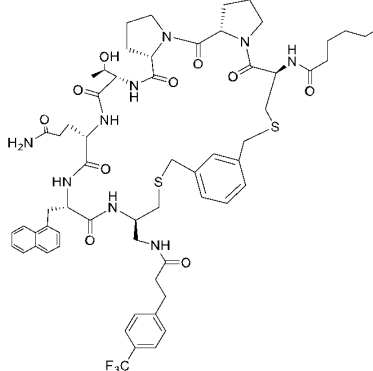
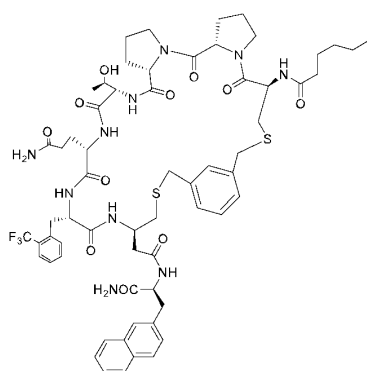
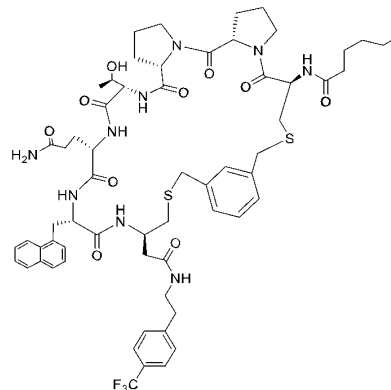
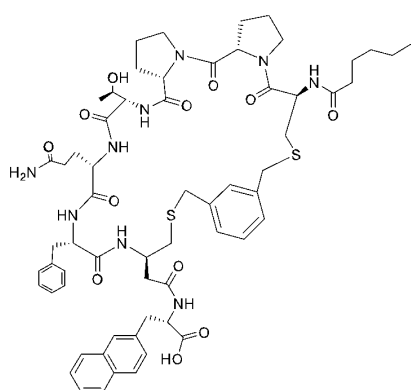
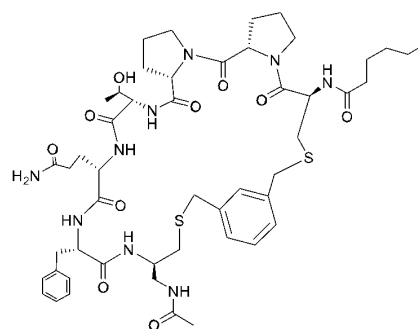
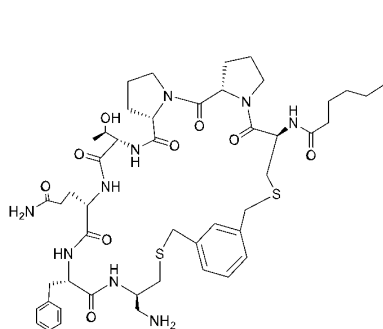


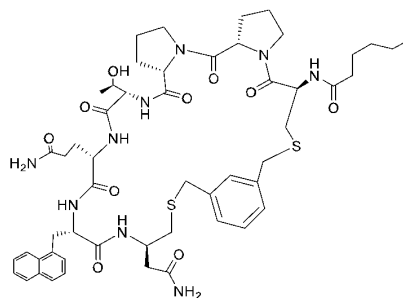
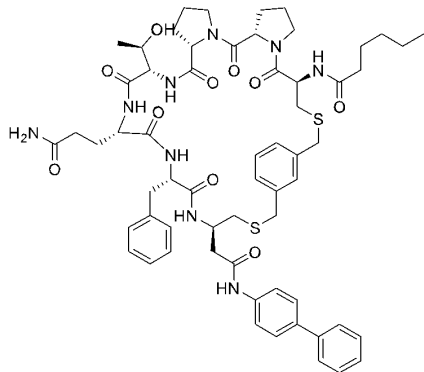
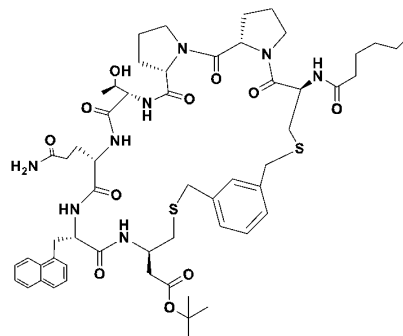
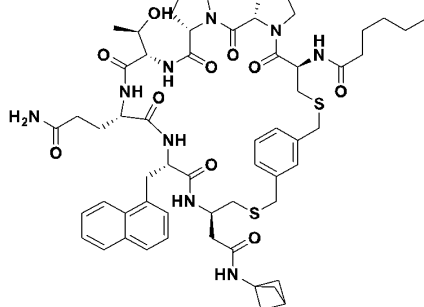
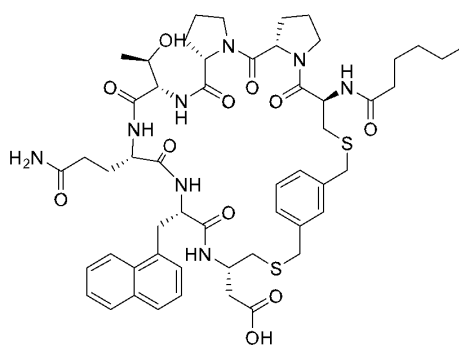
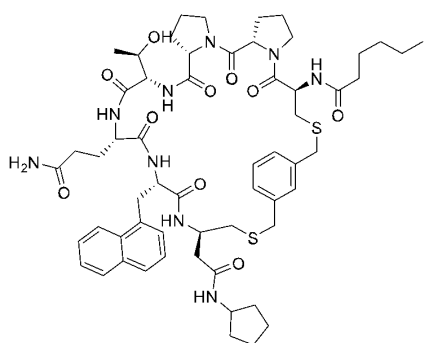
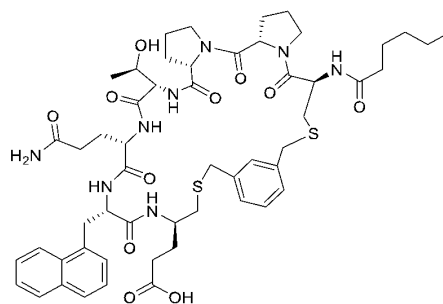
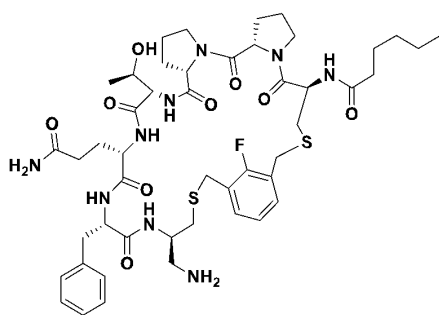


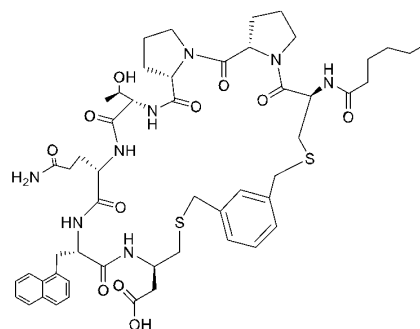
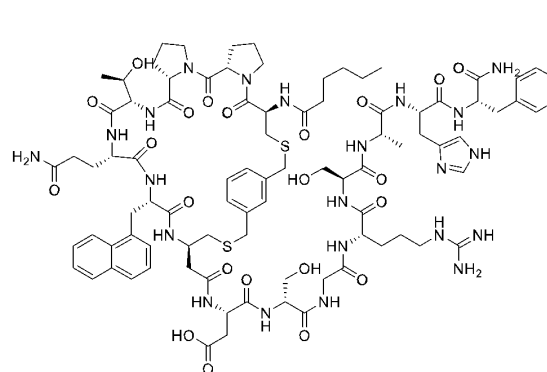
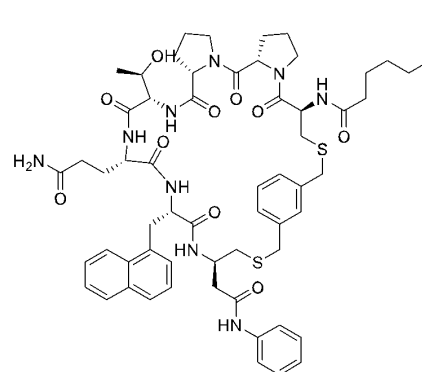
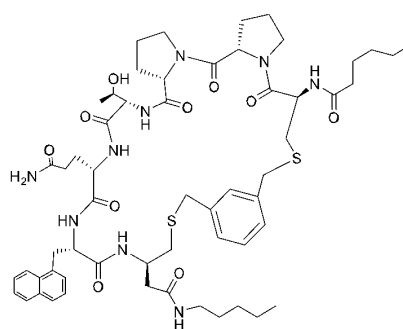


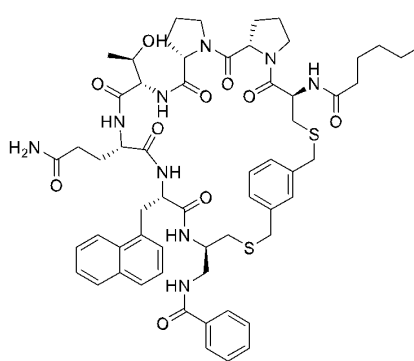
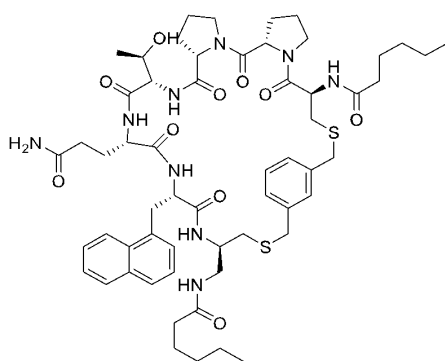
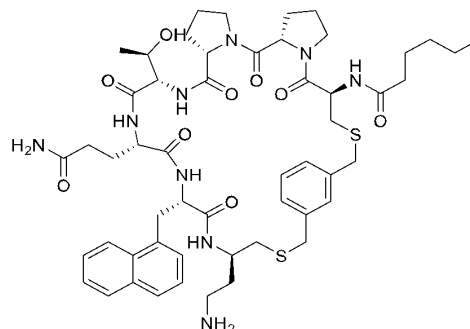
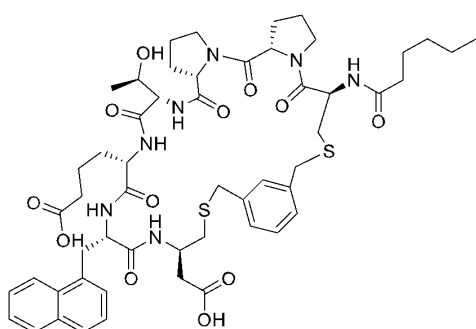
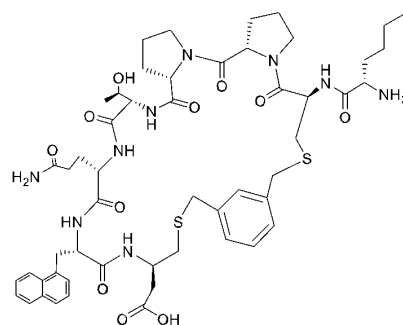
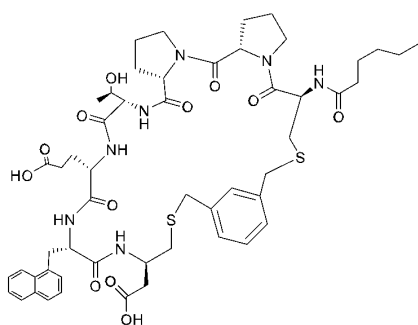
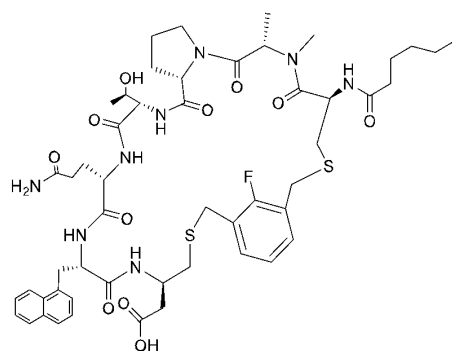
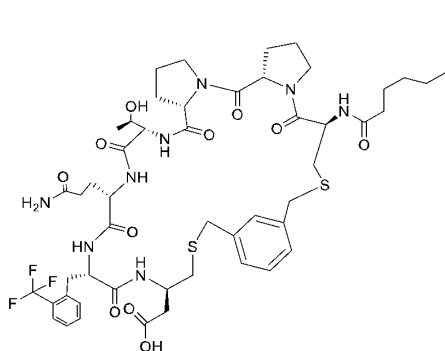
在某一方案中，所述多肽化合物选自以下任一化合物：

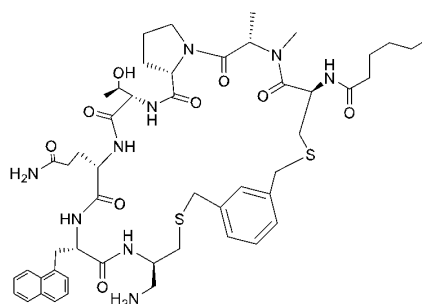
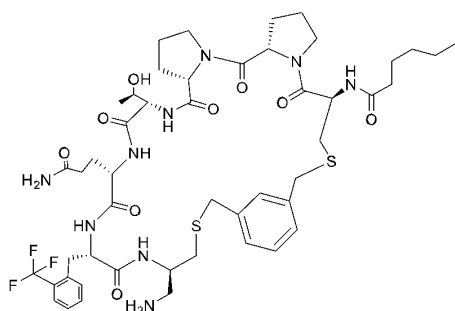
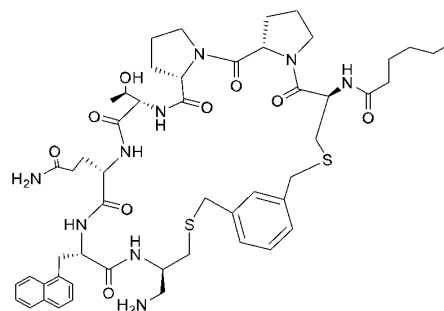
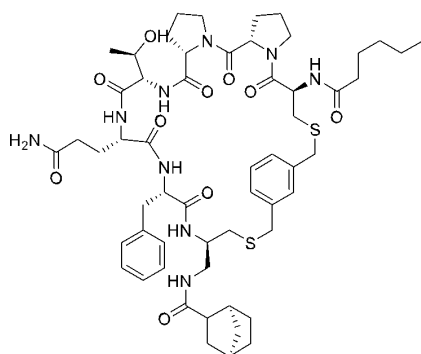
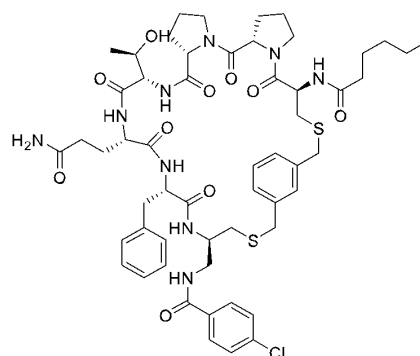
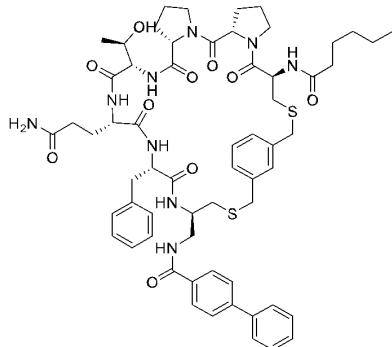
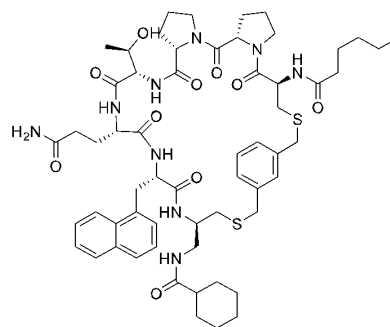
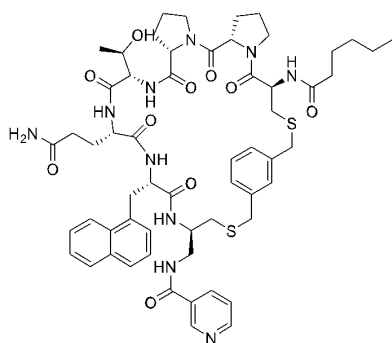


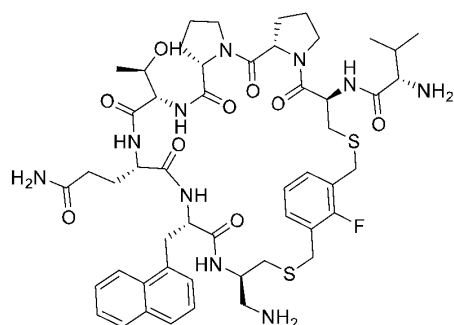
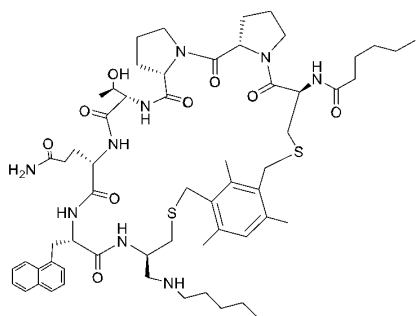
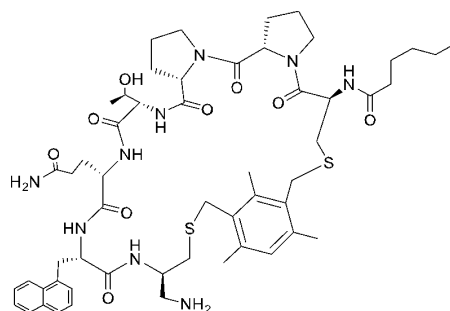
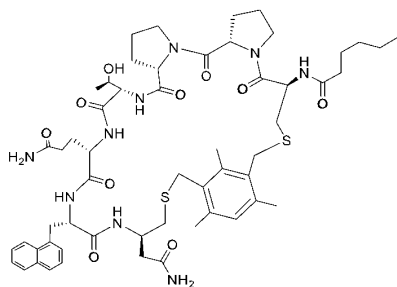
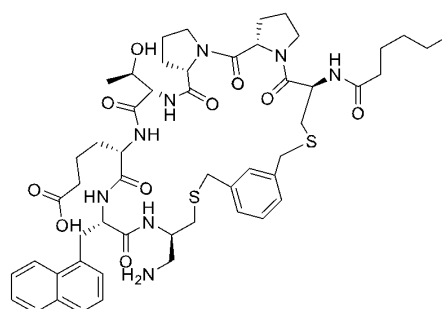
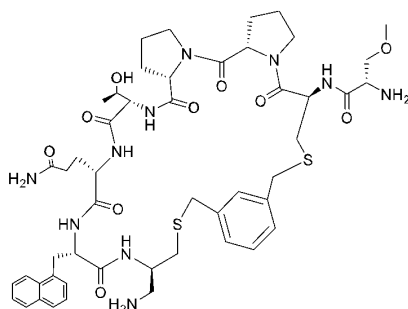
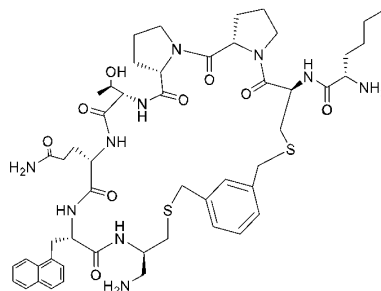
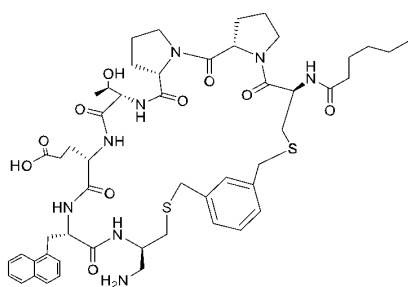


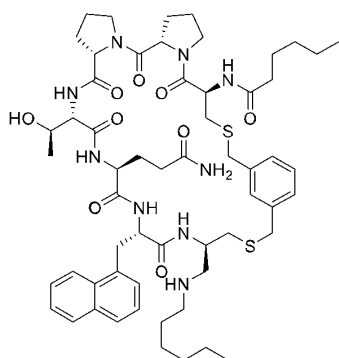




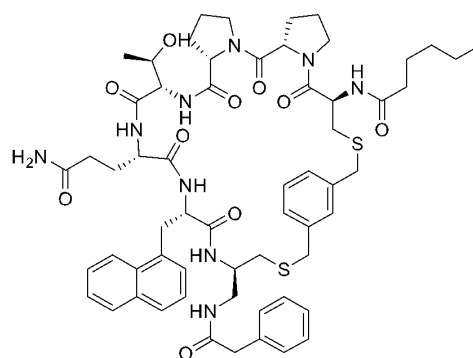




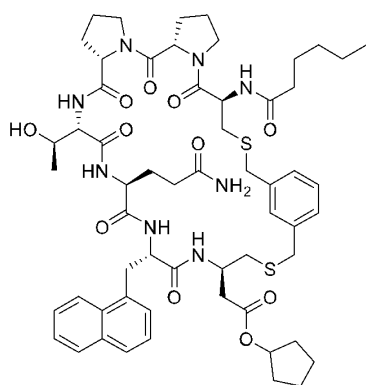




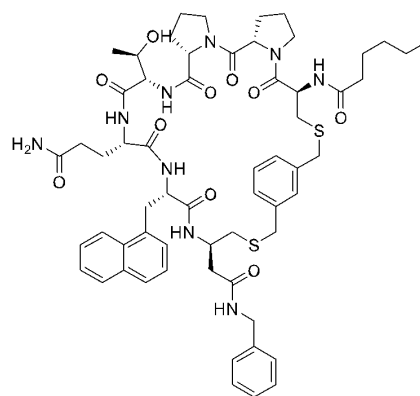
,



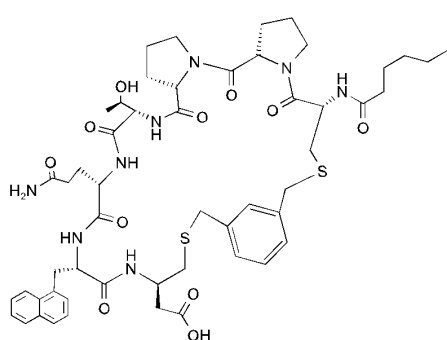
,



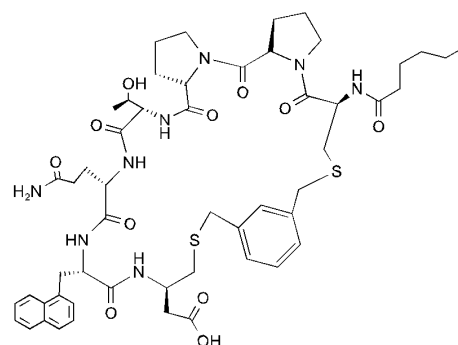
,



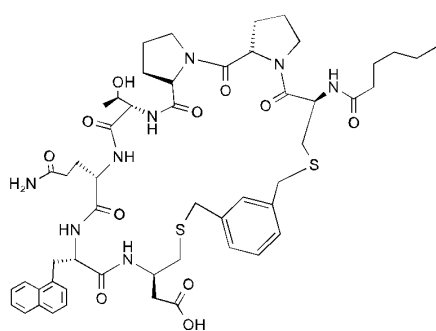
,



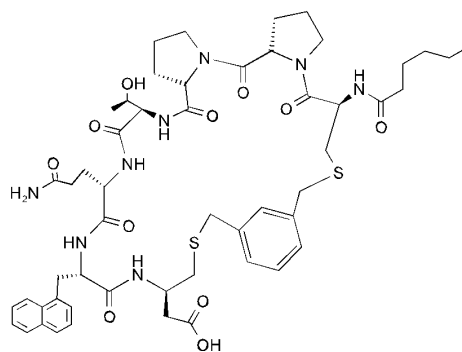
,



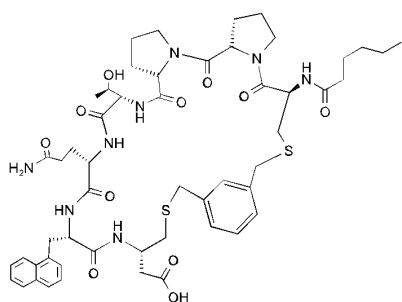
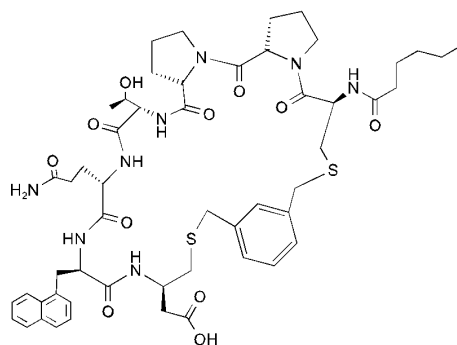
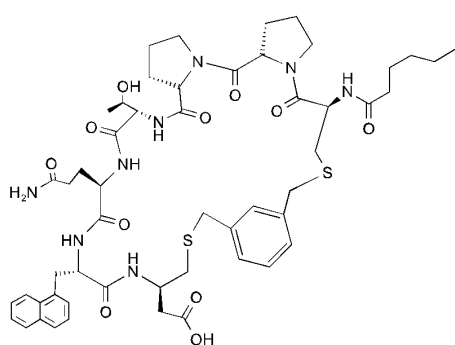
,



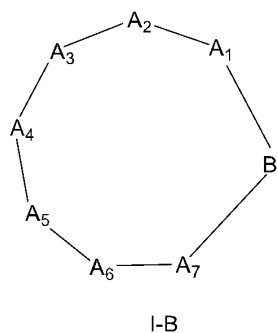
,



,

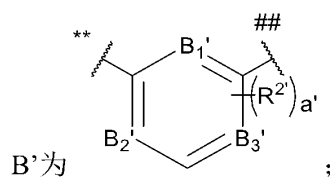


第二方面，本发明还提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，所述多肽化合物为如式 I-B 所示的化合物；其中，A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆和 A₇ 依次通过肽键（-CO-NH-）连接；



R¹ 为 -(CH₂)_m·M；

m' 为 0、1、2、3、4、5 或 6；



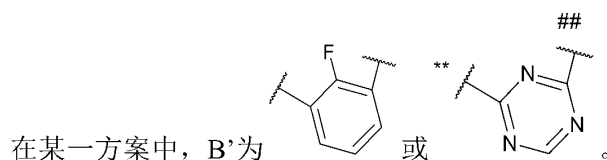
a' 为 1、2 或 3；

B₁' 为 CH，B₂' 和 B₃' 独立地为 N 或 C；R²' 独立地为 H、C₁₋₁₂ 烷基或卤素且至少 1 个 R²' 为卤素；

或者, B_1' 、 B_2' 和 B_3' 独立地为N或CH; $R^{2'}$ 独立地为 C_{1-12} 烷基或卤素;

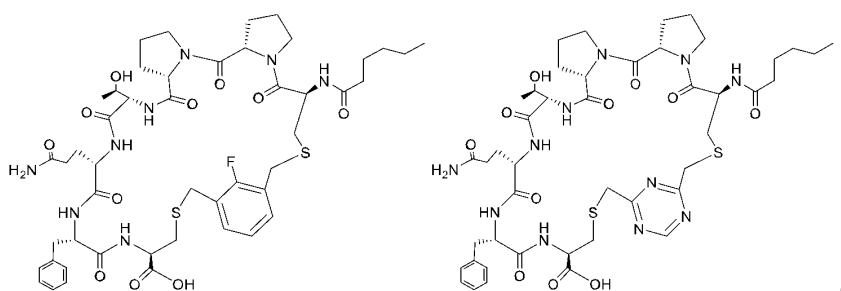
其他基团的定义如式 I 所示的化合物中各基团所定义。

在某一方案中, B 中的 C_{1-12} 烷基选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基。

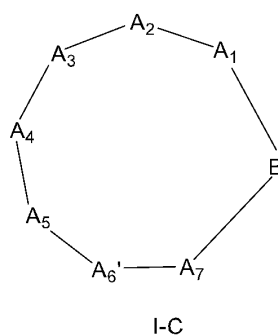


在某一方案中, R^1 为 $-COOH$ 。

在某一方案中, 所述如式 I-B 所示的化合物选自以下任一化合物:



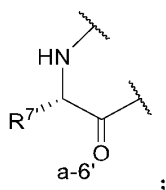
第三方面, 本发明还提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 所述多肽化合物为如式 I-C 所示的化合物; 其中, A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6' 和 A_7 依次通过肽键 ($-CO-NH-$) 连接;



R^1 为 $-(CH_2)_mM$;

m' 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

A_6' 为式 a-6' 所示的结构,



其中, R^7 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基;

R^{7-1} 和 R^{7-2} 独立地为 C_{1-12} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷基) 或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基;

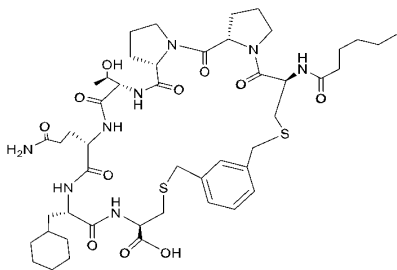
其他基团的定义如式 I 所示的化合物中各基团所定义。

在某一方案中, R^7 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 C_{6-10} 芳基, 例



在某一方案中, R^1 为 $-\text{COOH}$ 。

在某一方案中, 所述如式 I-C 所示的化合物为以下化合物:



第四方面, 本发明还提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 所述多肽化合物如式 II 所示,

D-L;

II

D 为如前任一方案所述的如式 I 所示的化合物或在 B、 R^1 或 R^3 位置失去一个 H 或 OH 形成的基团、如前任一方案所述的化合物在 B'、 R^1 或 R^3 位置失去一个 H 或 OH 形成的基团、或如前任一方案所述的如式 I-C 所示的化合物在 B、 R^1 或 R^3 位置失去一个 H 或 OH 形成的基团;

L 为不可裂解的连接子。

在某一方案中, 所述 L 为: $-\text{A}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{W-A}$ 、 $-\text{A-W}$ 、 $-\text{W-A-W}$ 或 $-\text{A-W-A}$;

A 为氨基酸上的羧基失去一个 OH 形成的基团、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子形成的基团、由 2 个以上（例如 2-15 个、2-12 个、2-10 个、2-8 个、2-6 个、2-5 个、2-4 个、2-3 个）氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子形成的基团，

W 为 $-(Y)_g-(CH_2)_c-NHR^1$ ；

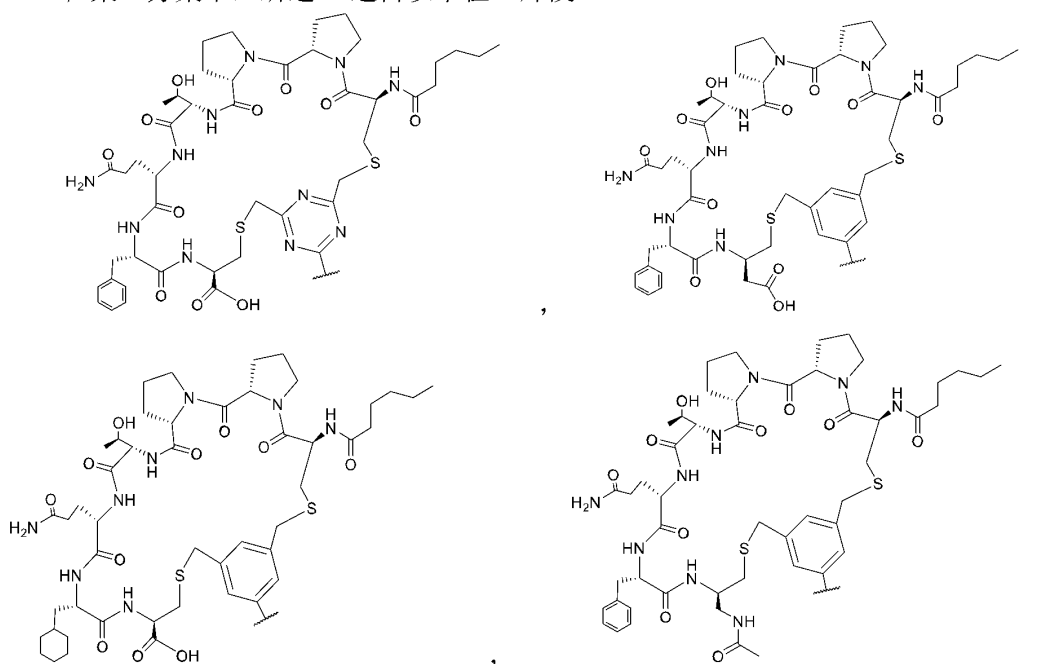
Y 独立地选自以下基团的任意一种或组合： $-(CH_2)_b-X-$ 、 $-(CH_2)_c-C_{6-10}$ 亚芳基、 $-(CH_2)_d-$ 、 $-(CH_2)_e-5$ 至 12 元杂环烷基、 $-(CH_2)_d-$ 、 $-(CH_2)_e-C_{3-12}$ 亚环烷基、 $-(CH_2)_d-$ 、 $-(CH_2)_e-CO-(CH_2)_d-$ ；所述 5 至 12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

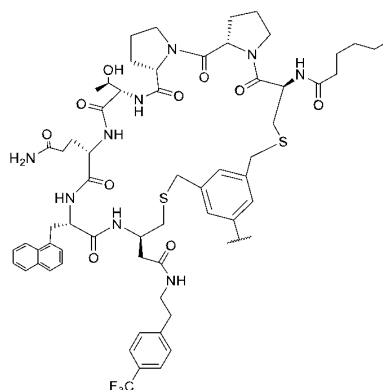
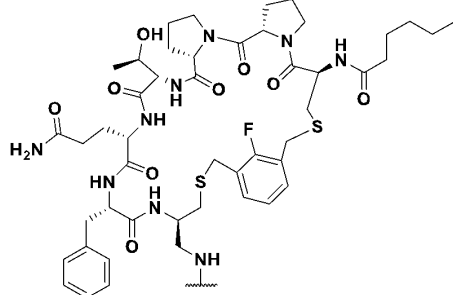
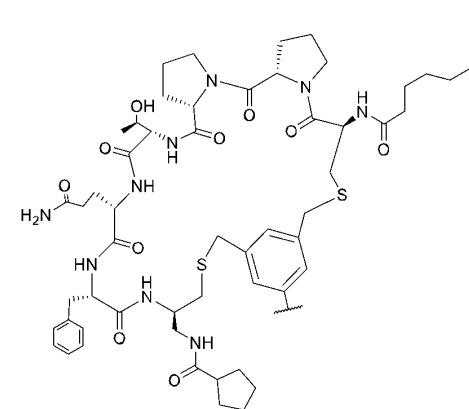
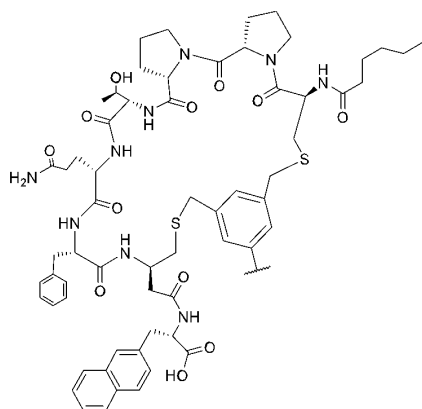
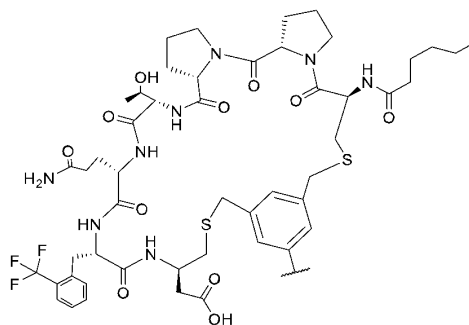
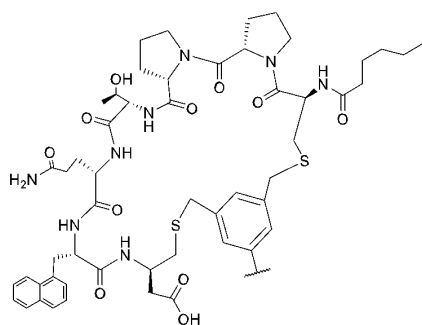
X 为 S、O 或 NH；

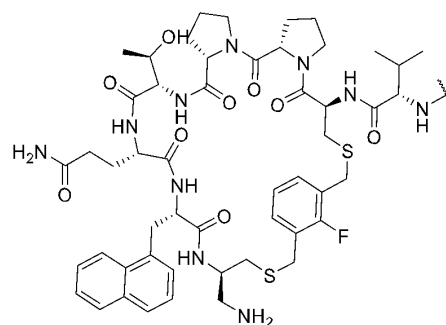
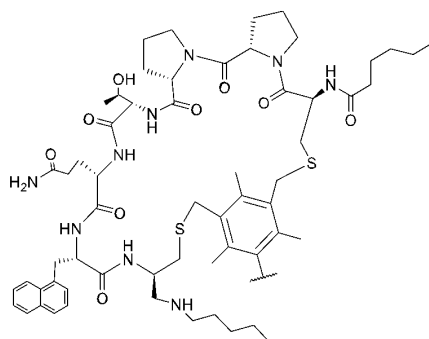
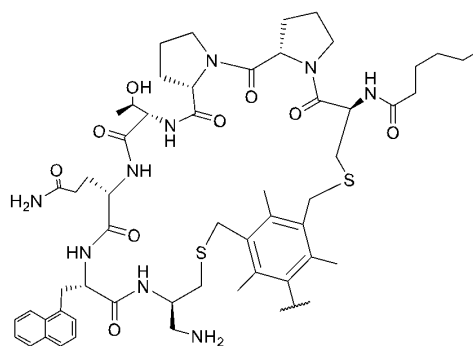
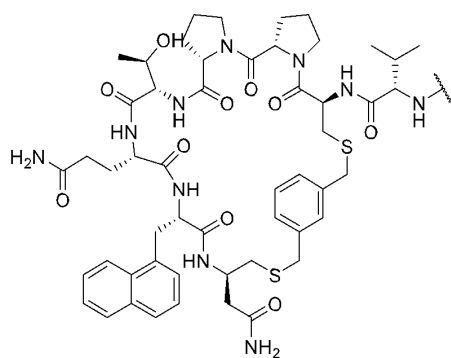
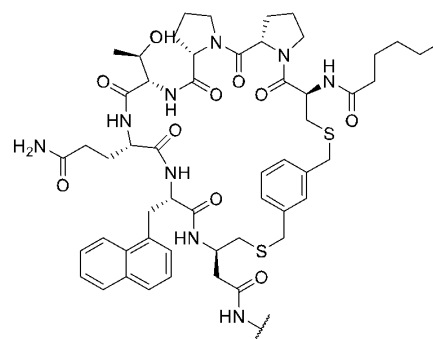
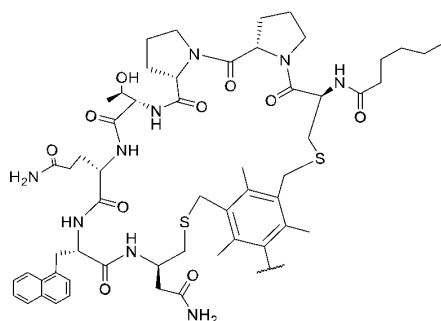
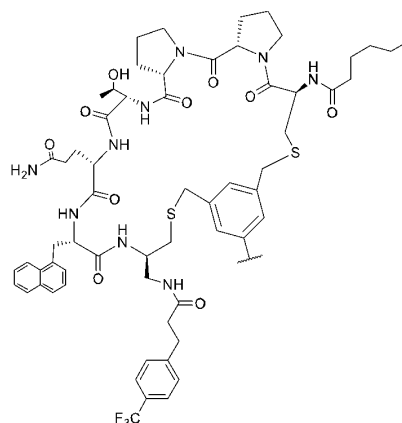
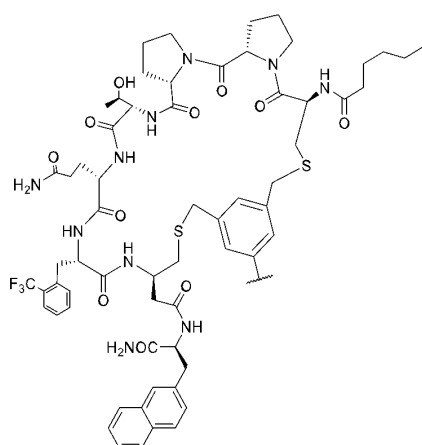
R^1 为 H 或 C_{1-12} 烷基（例如 C_{1-3} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-6} 烷基），或 R^1 与 -NH 一起形成 5-10 元含氮杂环烷基；

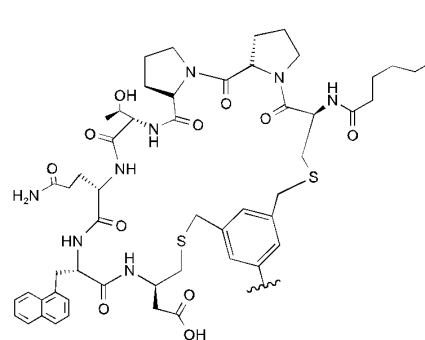
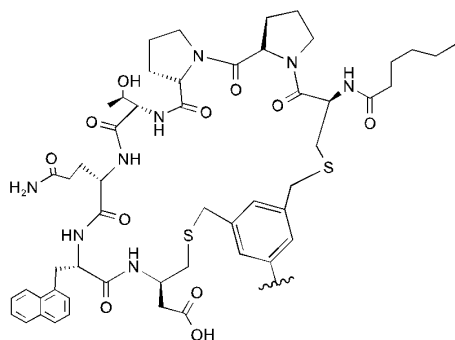
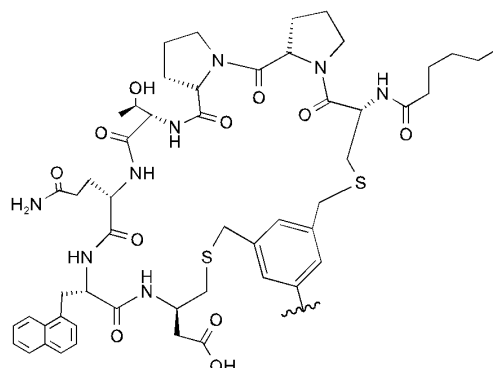
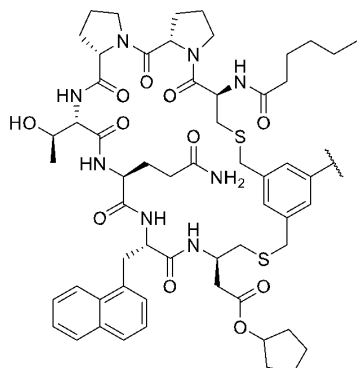
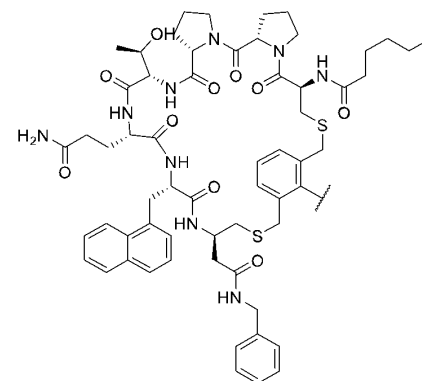
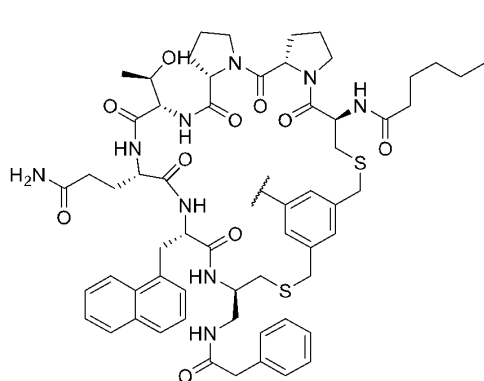
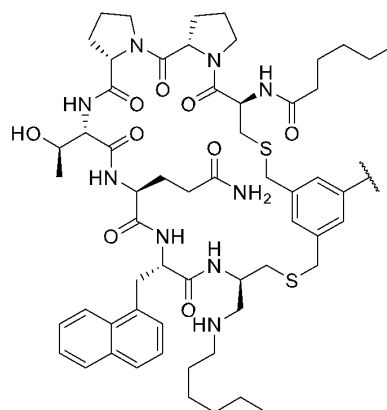
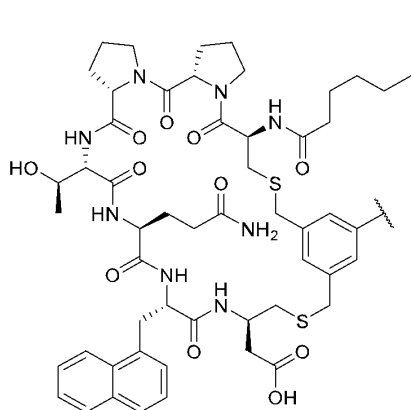
g、b、c、d 独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10。

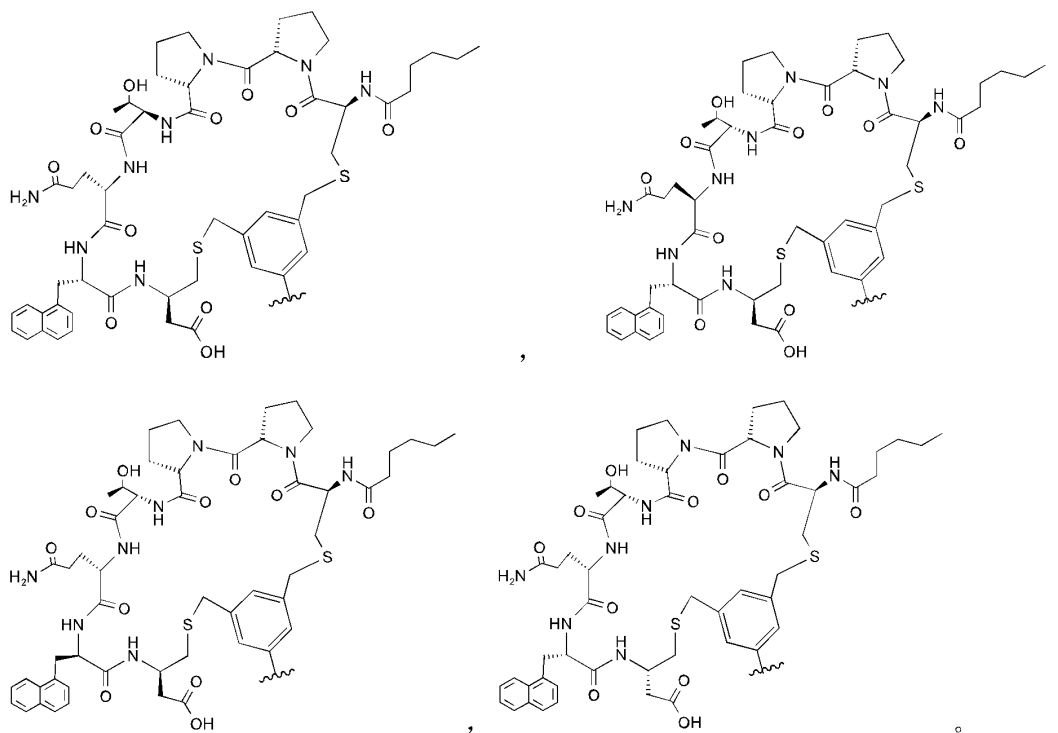
在某一方案中，所述 D 选自以下任一片段：



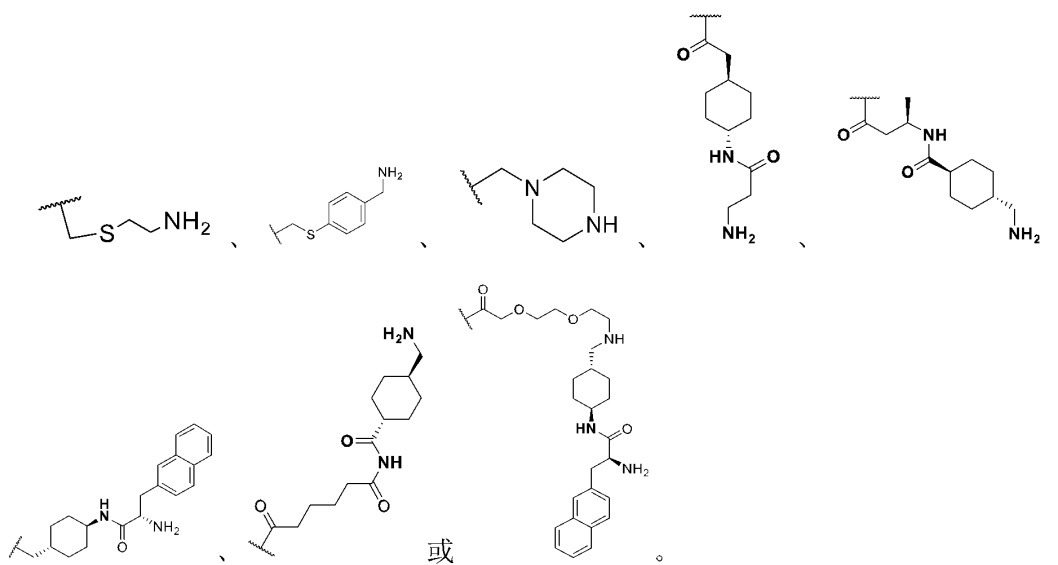




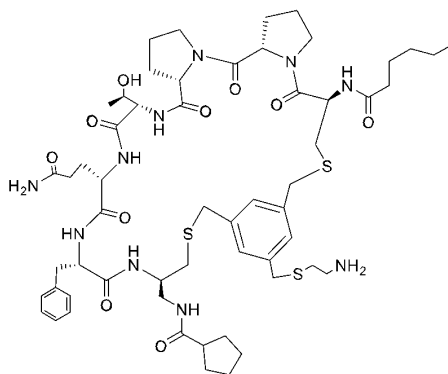
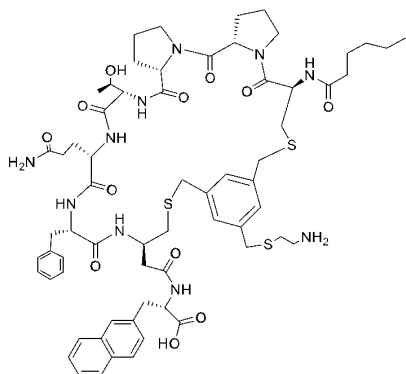
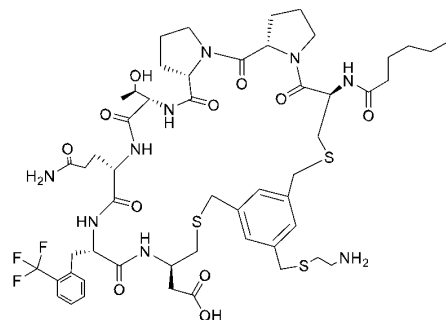
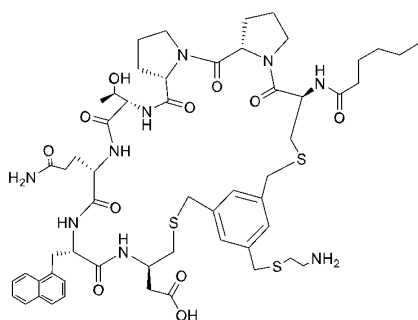
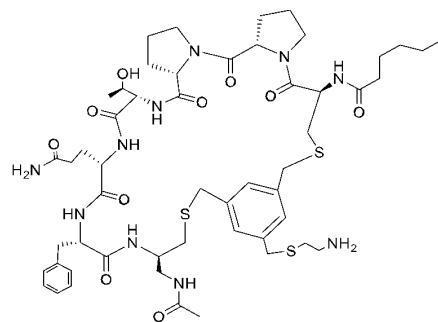
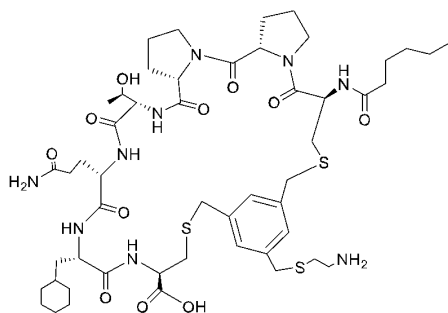
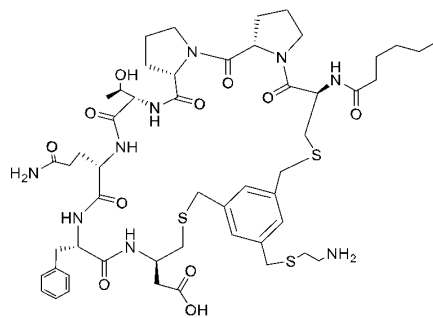
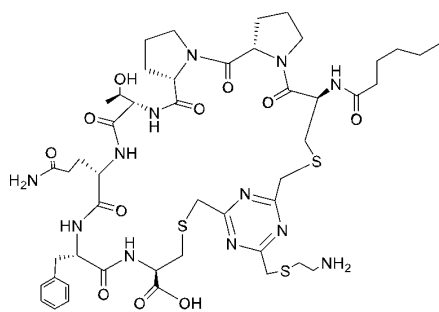




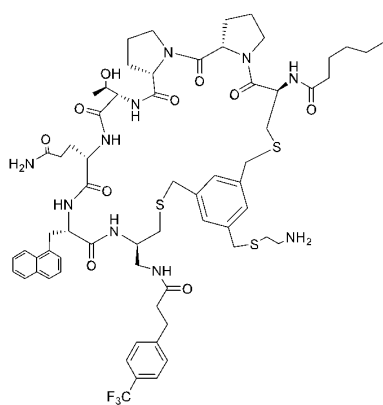
在某一方案中，所述 L 选自以下任一片段：



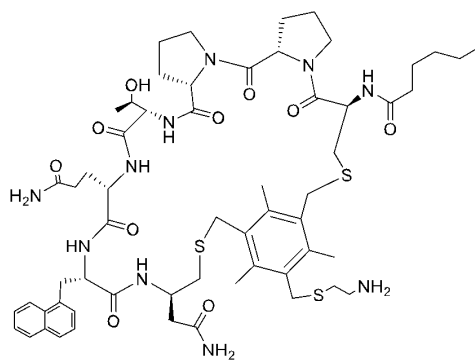
在某一方案中，如式 II 所示的多肽化合物选自以下任一化合物：



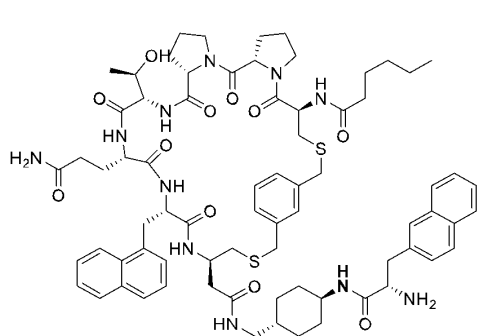




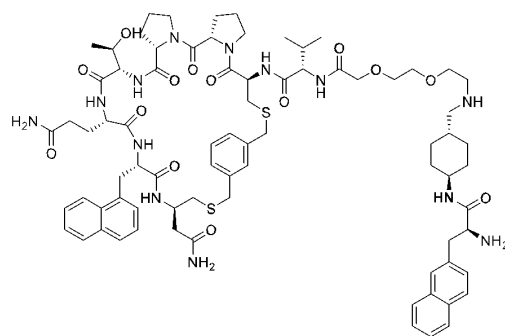
,



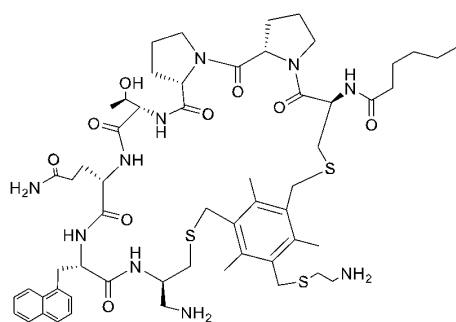
,



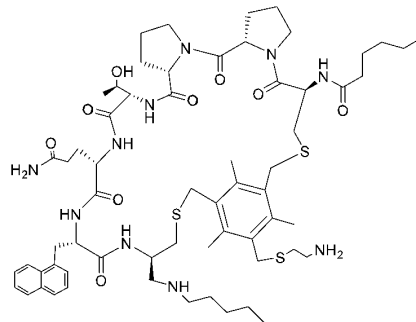
,



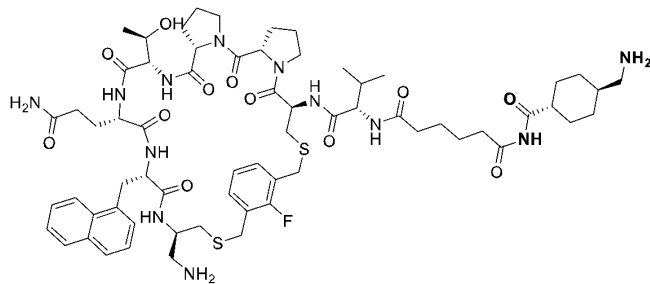
,



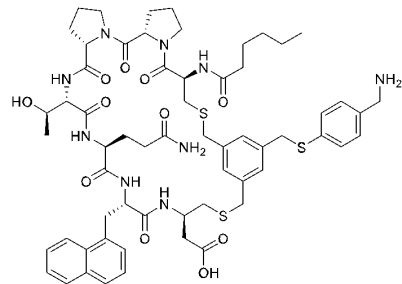
,



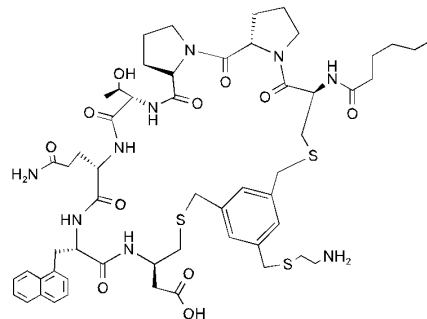
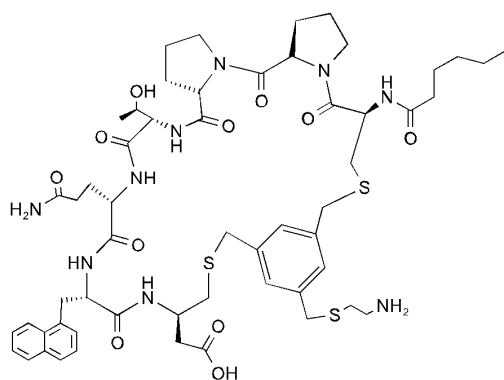
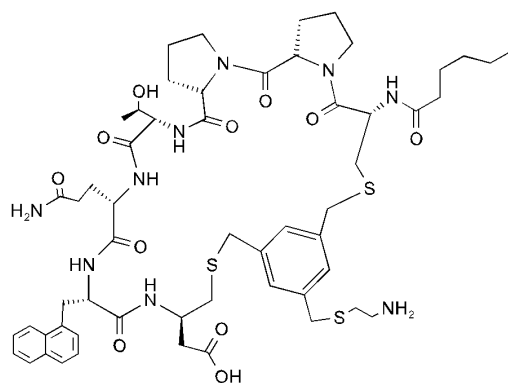
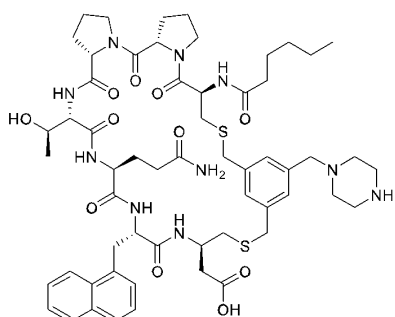
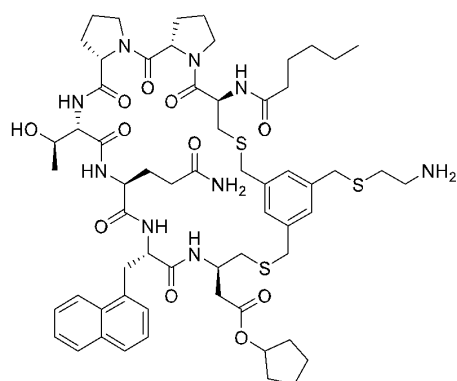
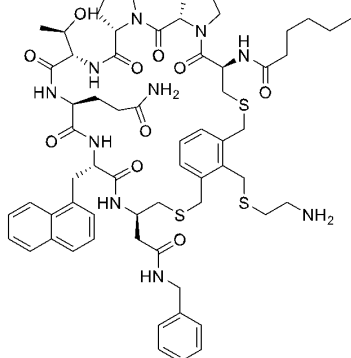
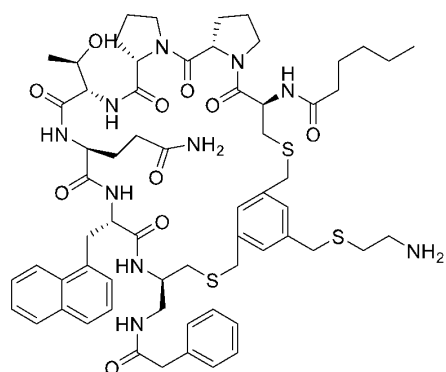
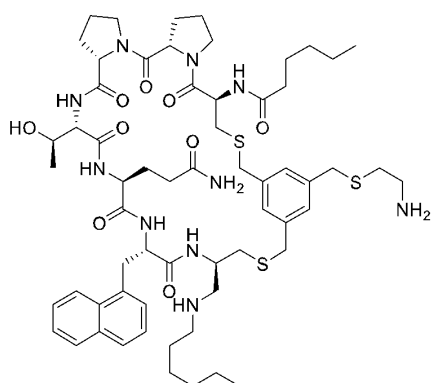
,

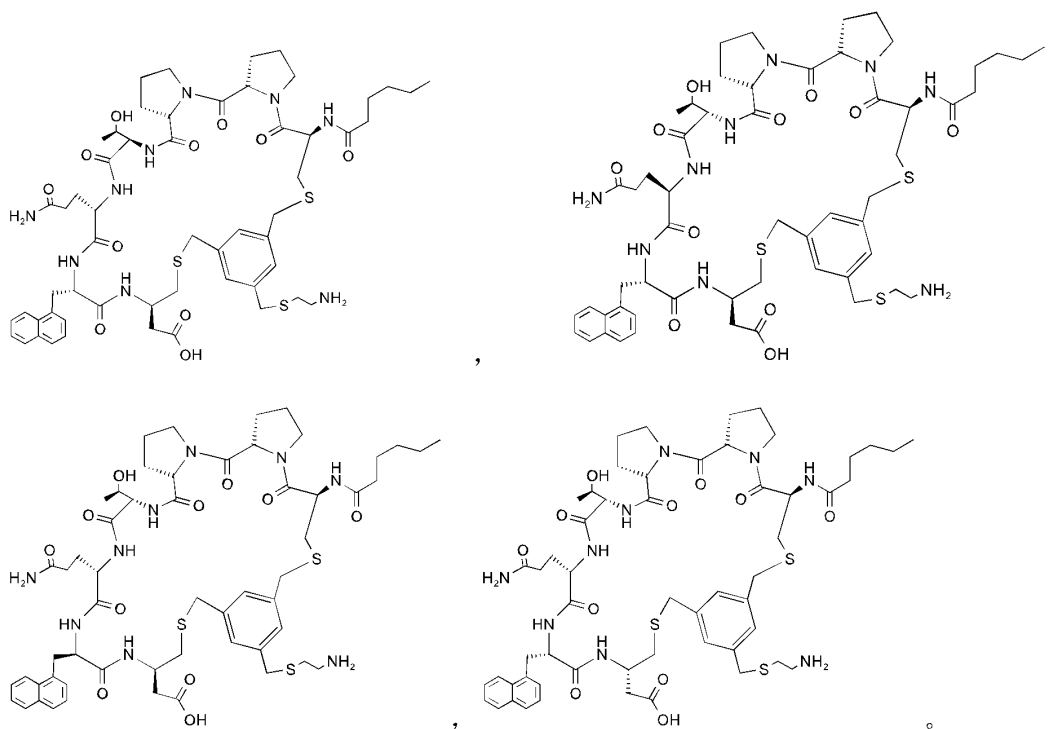


,



,





第五方面，本发明还提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，所述多肽化合物如式 III 所示：

D-L'-R

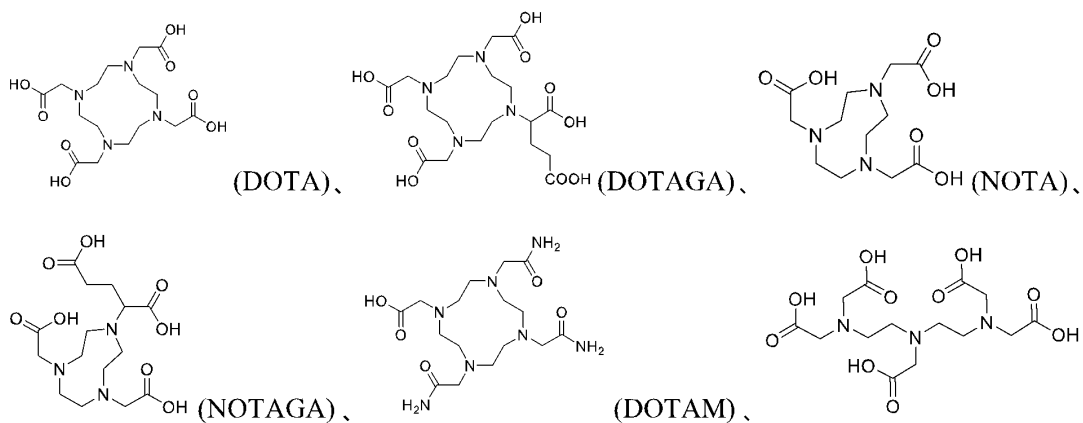
III

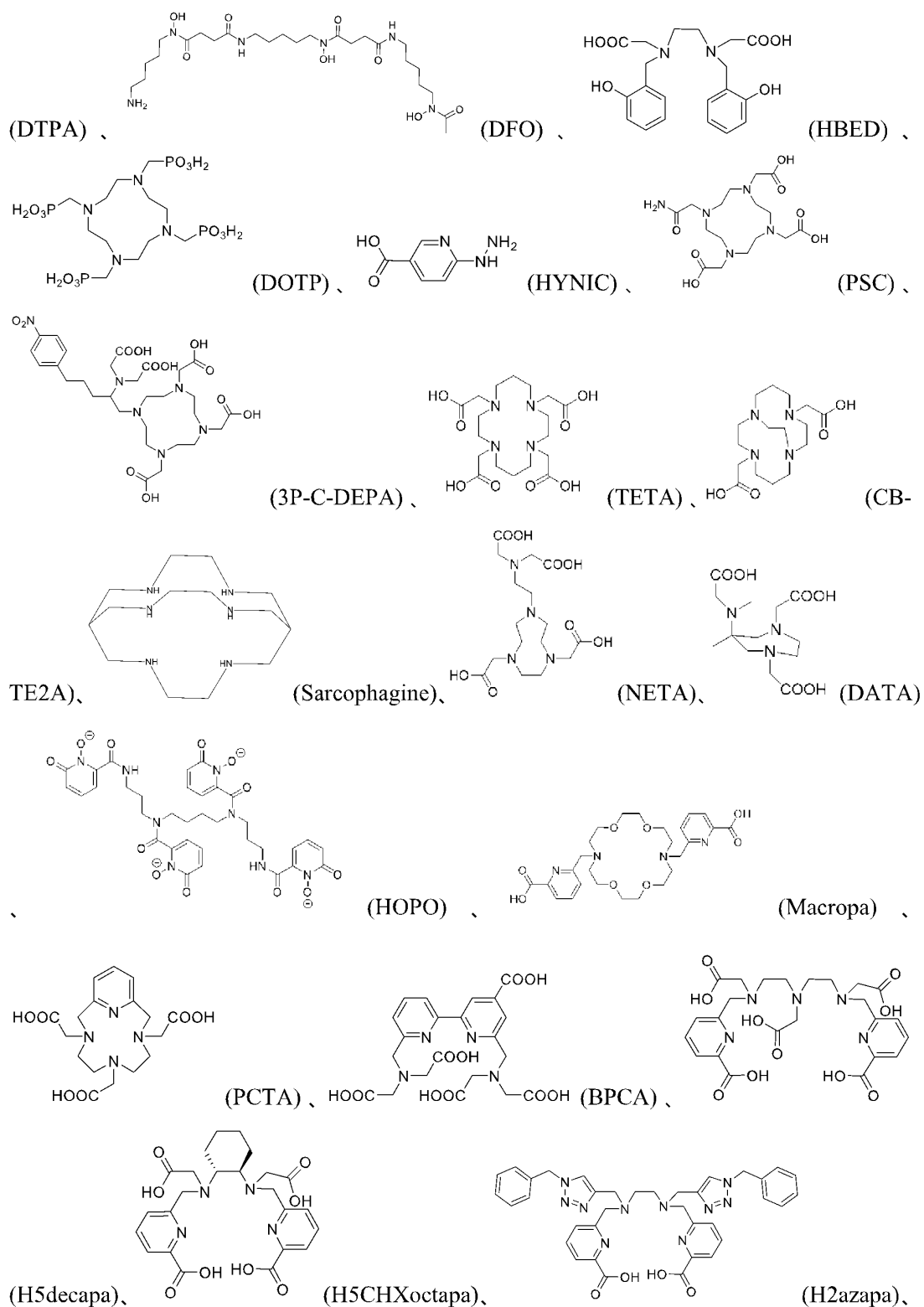
D 的定义如前任一方案所述；

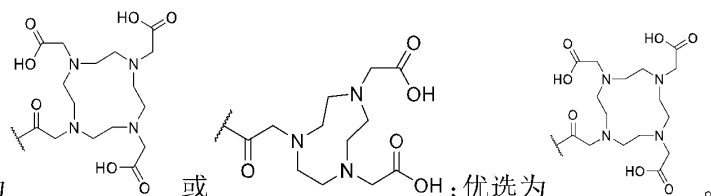
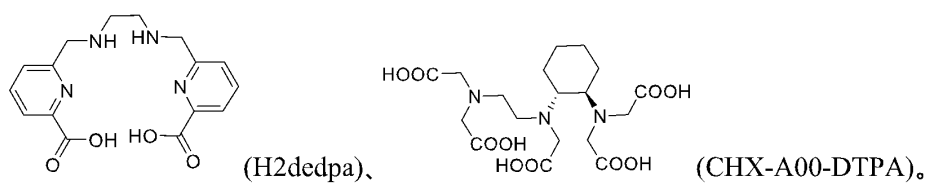
L' 为如前任一方案所述的 L 上的氨基失去一个 H 原子形成的基团；

R 为具有螯合金属离子功能的基团。

在某一方案中，所述 R 为如下所示螯合剂失去 H 或羟基所形成基团，示例地，







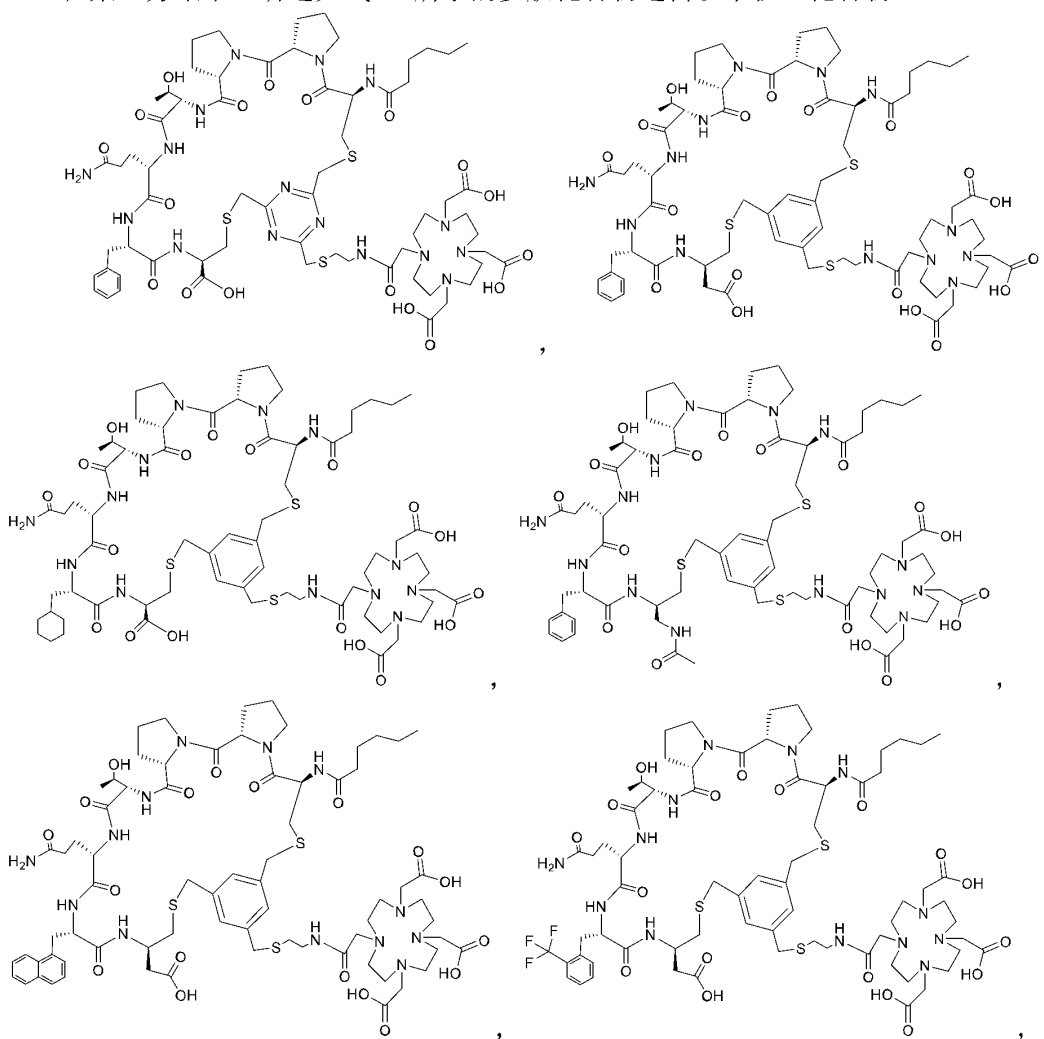
在某一方案中,所述 R 为

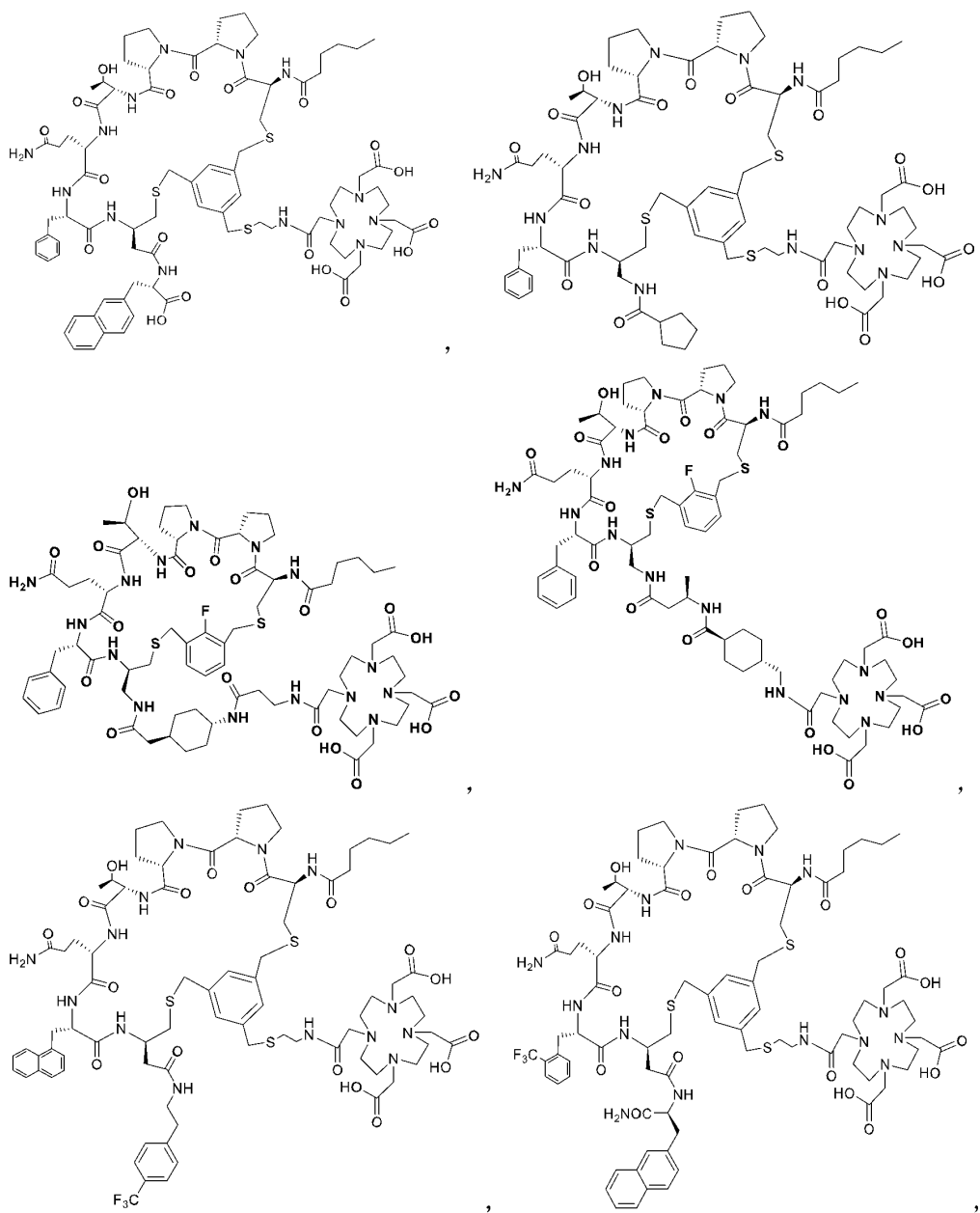
或

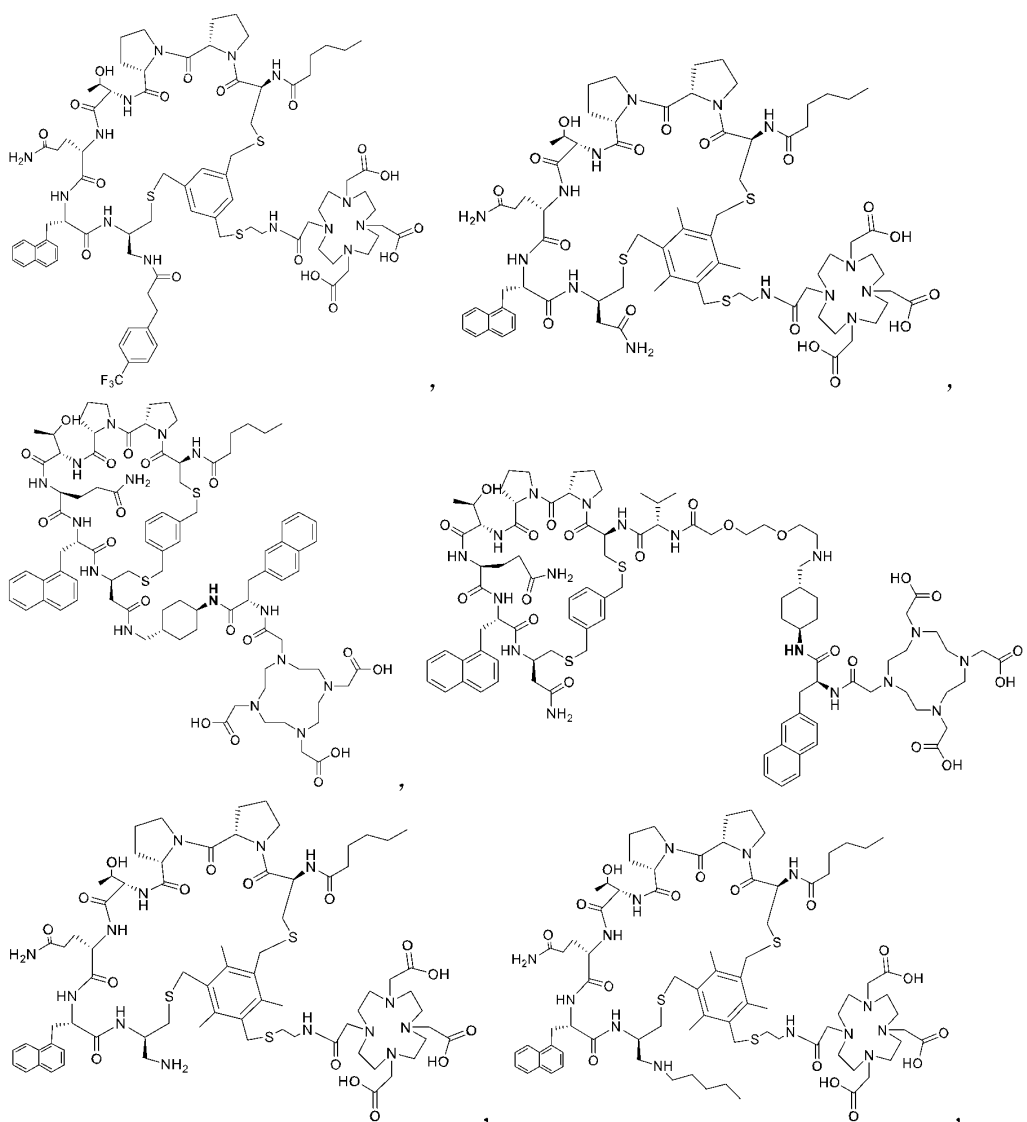
优选为

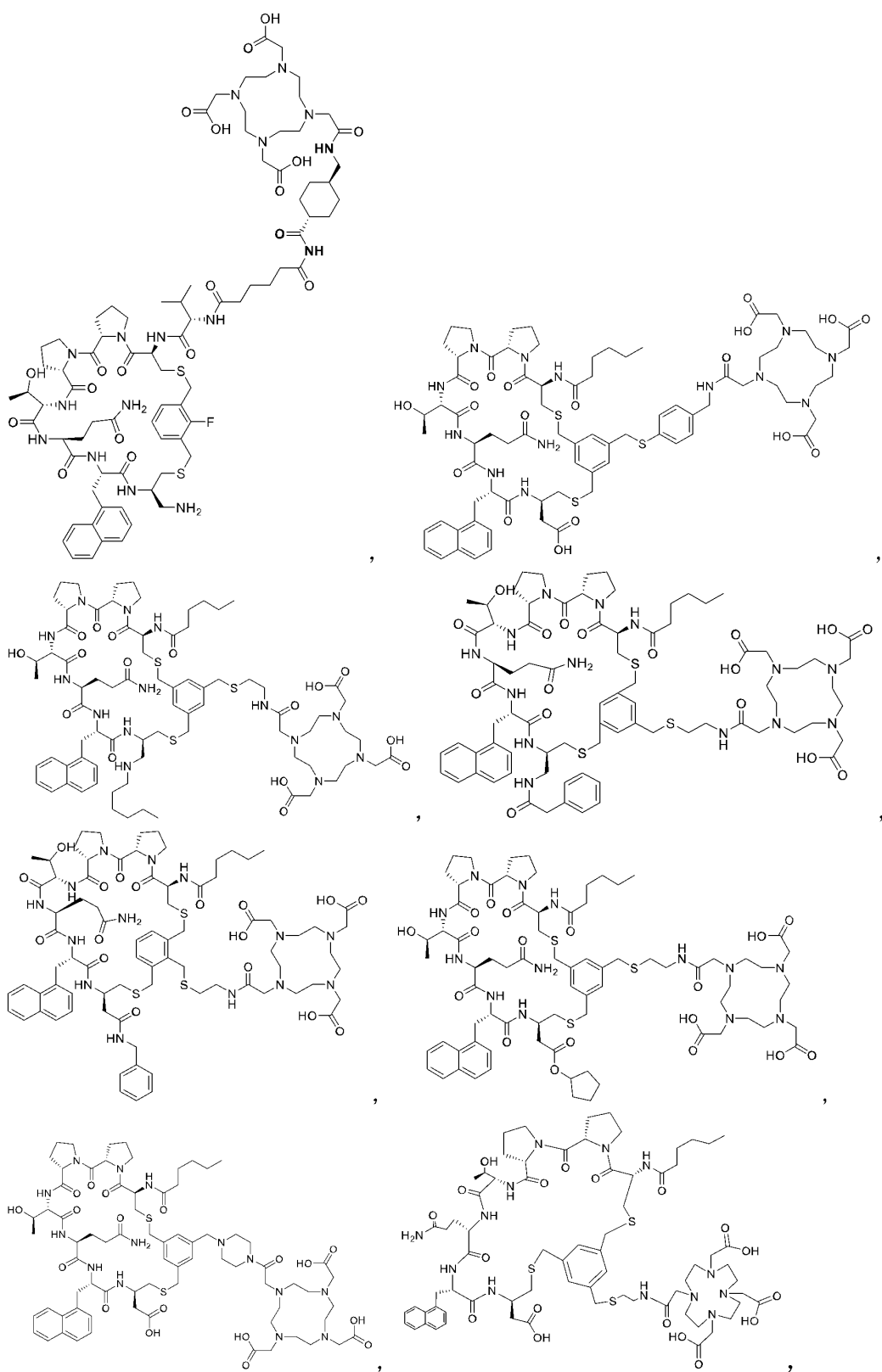
。

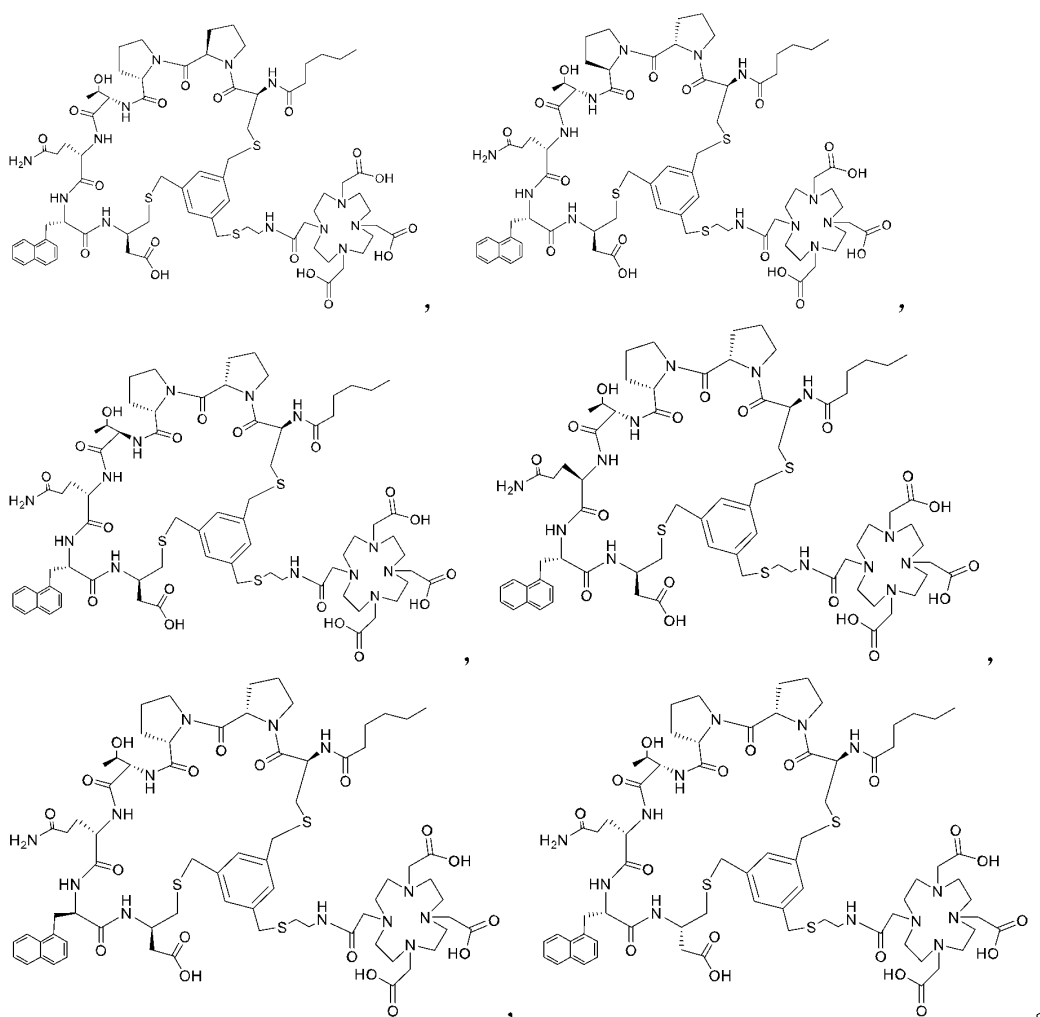
在某一方案中,所述如式 III 所示的多肽化合物选自以下任一化合物:



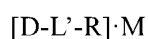








第六方面，本发明还提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，所述多肽化合物如式 V 所示：



V

D 的定义如前任一方案所述；

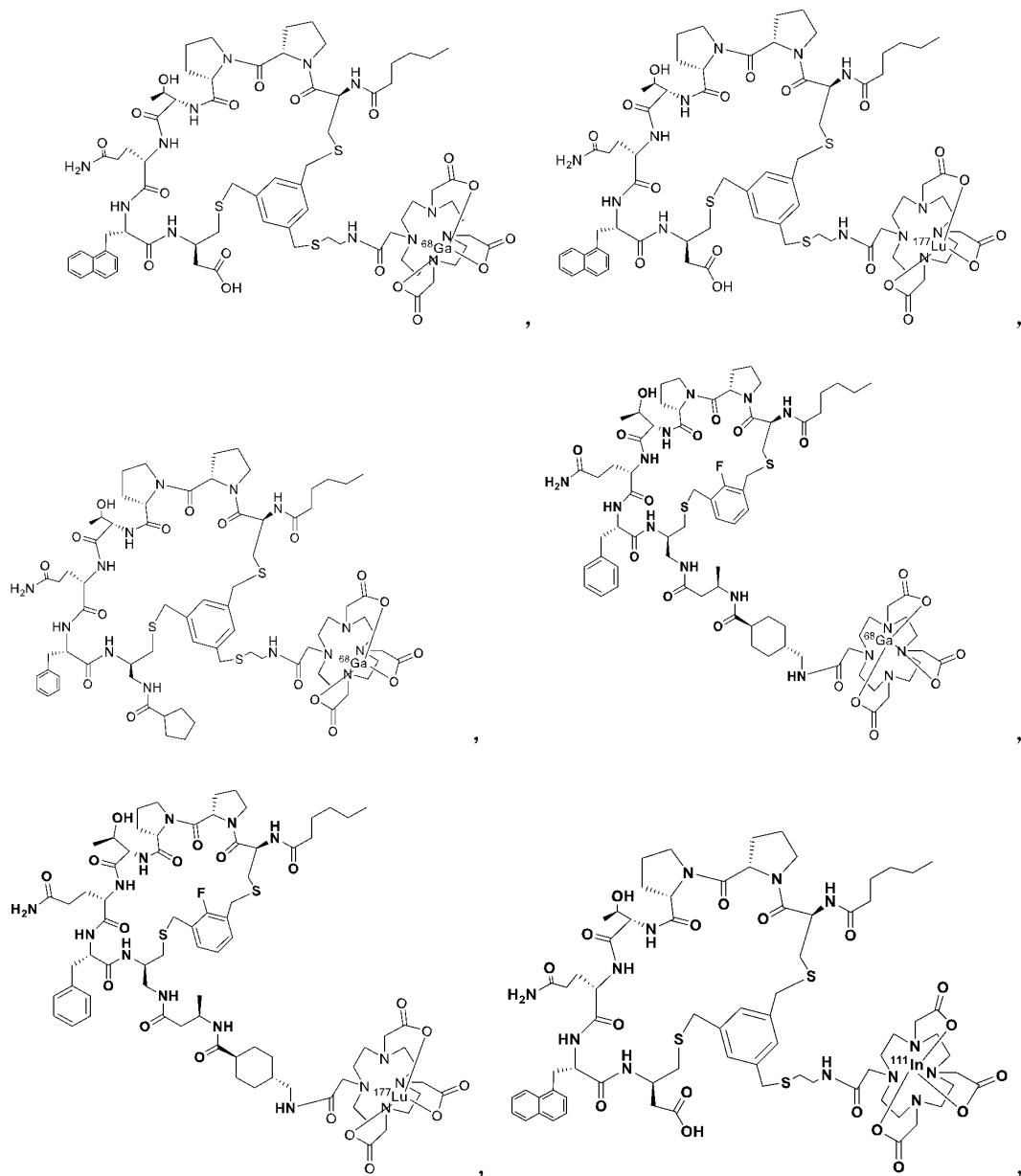
L' 的定义如前任一方案所述；

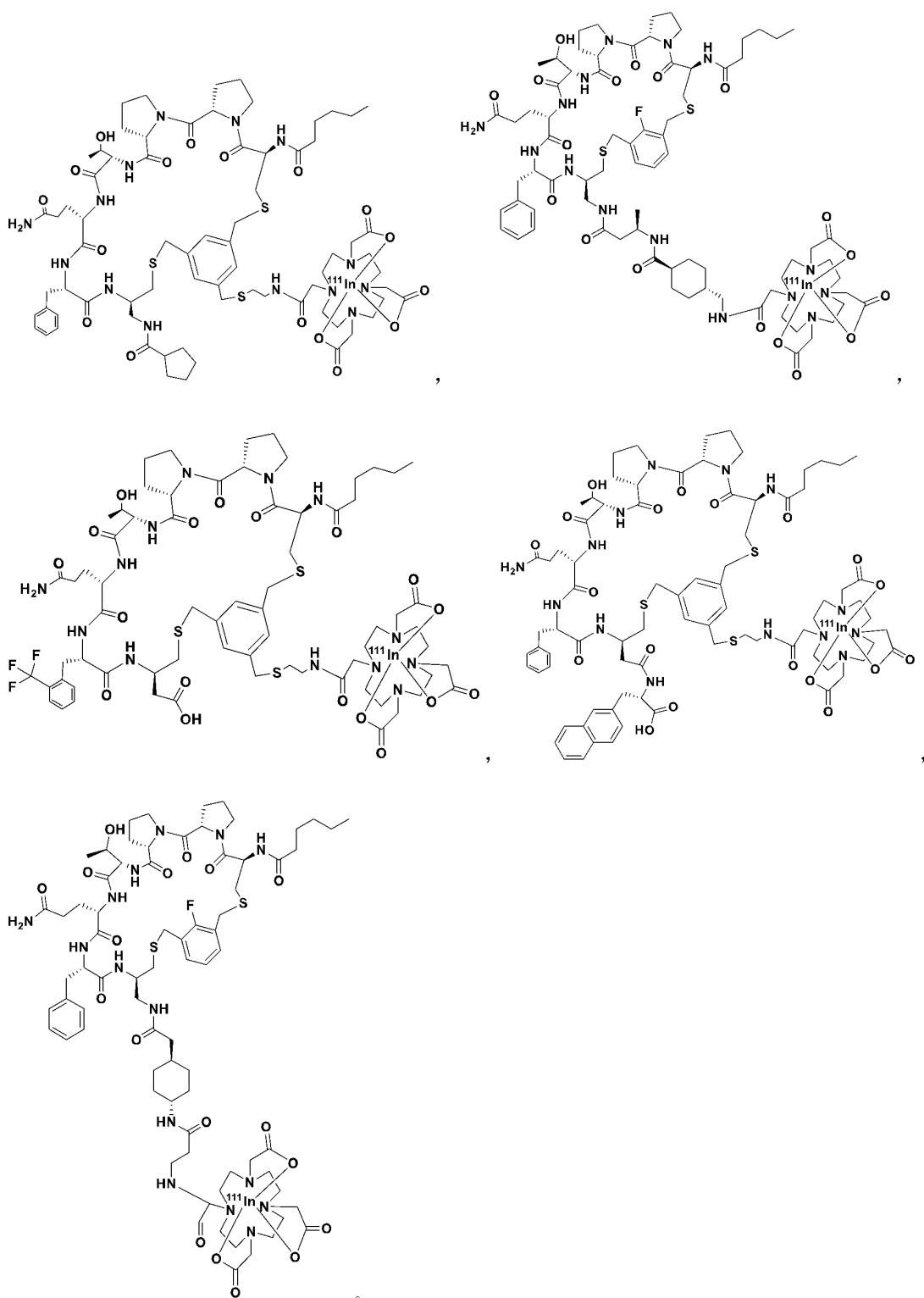
R 的定义如前任一方案所述；

M 为诊断活性放射性核素或治疗活性放射性核素；所述诊断活性放射性核素选自 ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{89}Zr , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{203}Pb , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 可选为 ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{203}Pb , ^{89}Zr ；所述治疗活性放射性核素选自 ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{188}Re , ^{227}Th , ^{131}I , ^{211}At , ^{161}Tb , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{67}Cu , ^{47}Sc , 可选为 ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{161}Tb 。

在某一方案中,所述诊断活性放射性核素为 ^{68}Ga ,所述治疗活性放射性核素为 ^{177}Lu 。

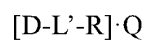
在某一方案中,所述如式 V 所示的多肽化合物选自以下任一化合物:





第七方面，本发明还提供了一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或

其药学上可接受的盐的溶剂合物，所述多肽化合物如式 VI 所示：



VI

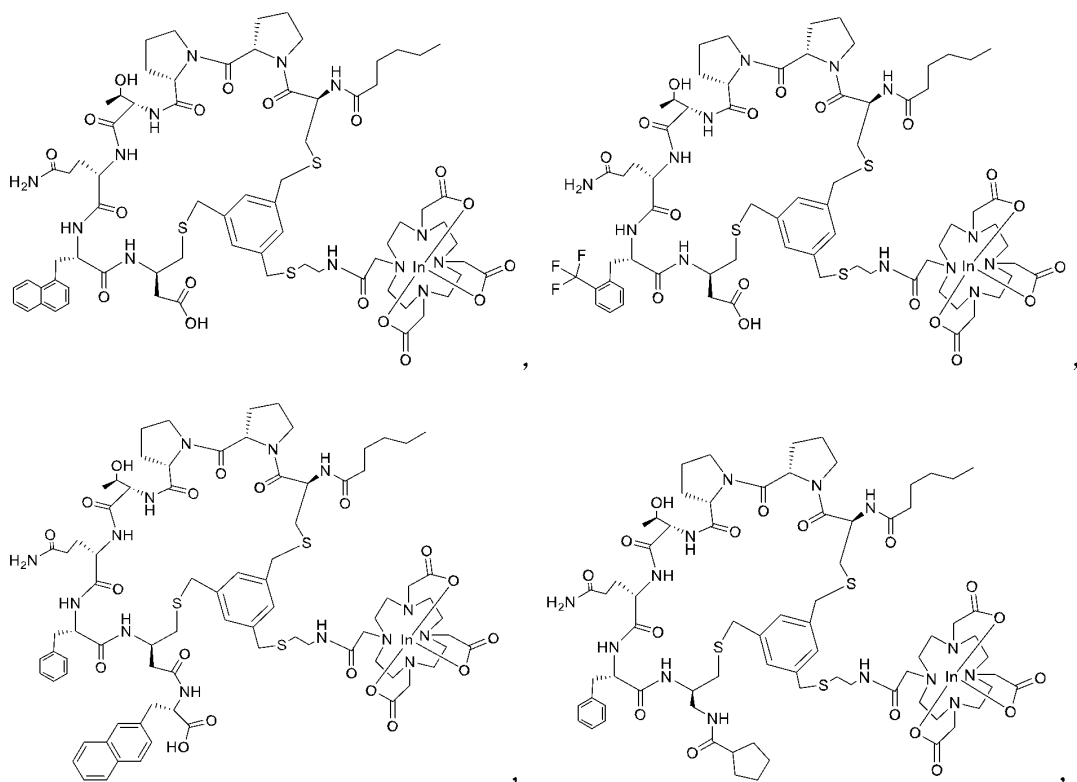
D 为第四方面任一项所述；

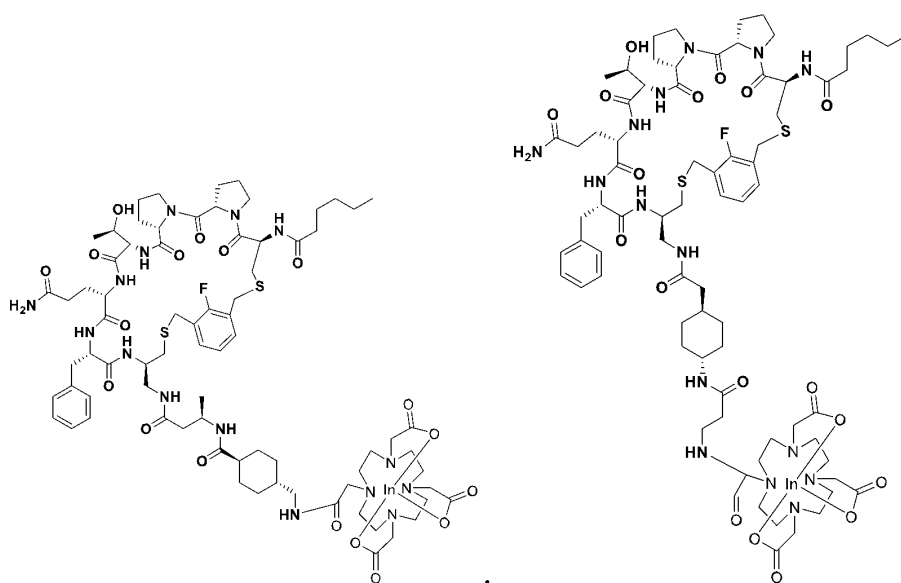
L' 为第四方面任一项所述；

R 为第四方面任一项所述；

Q 为非放射性核素；例如所述非放射性核素选自 In、Ga、Y 和 Lu；例如为 In。

在某一方案中，所述多肽化合物选自以下任一化合物：





第八方面，本发明还提供了一种药物组合物，其包含物质 X，及药学上可接受的辅料；所述物质 X 为如前任一方案所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

第九方面，本发明还提供了一种试剂盒，其包含物质 X，以及使用说明书；所述物质 X 为如前任一方案所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

第十方面，本发明还提供了一种物质 X 在制备药物中的应用，所述物质 X 为如前任一方案所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；所述药物为诊断或治疗与 FAP 蛋白相关的疾病，所述 FAP 蛋白相关的疾病优选肿瘤。

在某一方案中，所述肿瘤选自支气管癌、汗腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、口腔鳞癌、脑瘤、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾癌、皮肤癌、成胶质细胞瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、间皮瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺癌、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

第十一方面，本发明还提供了一种物质 X 在制备 FAP 抑制剂中的应用，所述物质 X 为如前任一方案所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的（相对无毒、安全、适合于患

者使用)酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时,可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物的游离形式接触的方式获得碱加成盐。当化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物的游离形式接触的方式获得酸加成盐。

术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂(包括但不限于:水、甲醇、乙醇等)结晶后形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的(相对无毒、安全、适合于患者使用)酸或碱、溶剂(包括但不限于:水、甲醇、乙醇等)结合形成的物质,其中,药学上可接受的盐与上文术语“药学上可接受的盐”的含义相同,溶剂为化学计量的或非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于盐酸盐一水合物。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数(例如 $C_1\sim C_6$)的仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烷基,所述烷基还包括被环烷基取代的直链或支链烷基。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

术语“环烷基”是指具有指定的碳原子数(例如 $C_3\sim C_6$)的、仅由碳原子组成环状骨架的、饱和的环状基团,所述环烷基还包括桥环烷烃。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“芳基”是指具有指定的碳原子数(例如 $C_6\sim C_{10}$)的、仅由碳原子组成的环状基团,其为单环或稠环,且至少一个环具有芳香性(符合休克尔规则)。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。芳基包括但不限于苯基或萘基等。

术语“杂芳基”是指具有指定环原子数(例如 5~10 元)的、指定杂原子数(例如 1 个、2 个或 3 个)的、指定杂原子种类(N、O 和 S 中的一种或多种)的环状基团,其为单环或多环,且至少一个环具有芳香性(符合休克尔规则)。杂芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。

术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数(例如 5~12 元)的、指定杂原子数(例如 1 个、2 个或 3 个)的、指定杂原子种类(N、O 和 S 中的一种或多种)的饱和环状基团。

术语“氨基酸”是指具有至少一个氨基和至少一个羧基的化合物,氨基酸具有广泛定义,其可以为天然氨基酸,也可以为非天然氨基酸。

术语“药学上可接受的辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂,是除活性成分以外,包含在药物制剂中的所有物质。具体参见中华人民共和国药典(2020 年版)或 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009)。

术语“治疗有效量”是指给予患者的、足以有效治疗疾病的化合物的量,放射剂量。治

疗有效量将根据化合物、疾病种类、疾病的严重度、患者的年龄等变化，但可由本领域技术人员视情况调整。

术语“患者”是指已经或即将接受治疗的任何动物，优选哺乳动物，最优选人类。哺乳动物包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人类等。

术语“治疗”是指下述任一情形：（1）缓解疾病的一种或多种生物学表现；（2）干扰引发疾病的生物级联中的一个或多个点；（3）减缓疾病的一种或多种生物学表现发展。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的多肽化合物对 FAP 蛋白具有较好的抑制活性。

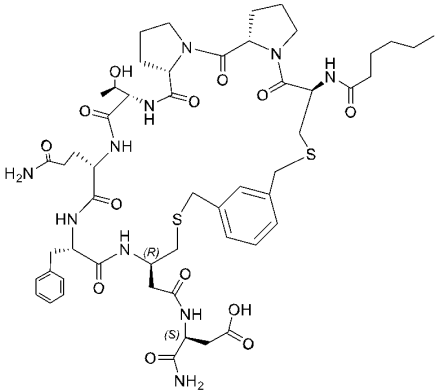
附图说明

图 1 示出荷瘤小鼠在注射给药后肿瘤体积随时间变化的柱状图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

实施例 1.



化合物 1

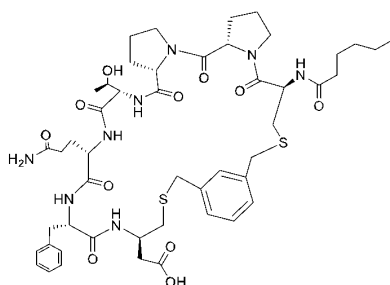
步骤一：称量取代度为 0.35mmol/g 的 Fmoc-Linker MBHA Resin 0.287g 放置于反应器中，用 10mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)浸泡 2h 后抽干；以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护；按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3)，加入 10mL DMF，反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤；按照多肽序列，依次添加相应氨基酸，进行固相合成完所有氨基酸的连接，抽干后依次用 DMF、二氯甲烷(DCM)和甲醇(MeOH)洗涤，得到粗品树脂 0.3g；粗品树脂经 6mL 溶液 E（三氟乙

酸(TFA): 1,2-乙二硫醇(EDT):H₂O:苯酚: 三异丙基硅烷(TIS)=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 切割、抽滤、离心、甲基叔丁基醚洗涤以及 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in 乙腈(ACN), 线性梯度: 26-56% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-Asp-NH₂。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 26mg (1.0 当量)溶解于 20mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 6.7mg DBMB(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 1mL 醋酸, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 33-63% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-Asp-NH₂(Cys bridge DBMB)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 98.2%, MS (m/z) 检测结果为 1123.8[M+H]⁺。

实施例 2.



化合物 2

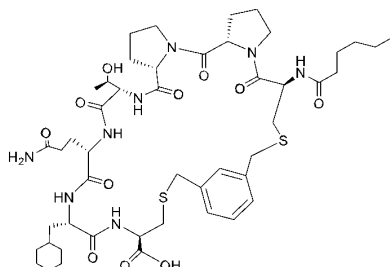
步骤一: 称量取代度为 0.54mmol/g 的 Fmoc-Beta-HomoCys(Trt)-CTC Resin 0.185g 放置于反应器中, 用 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护; 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接; 转移粗品树脂至切割管中, 以 溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 在 25°C下切割并用甲基叔丁基醚处理, 粗品经干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 37-67% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-OH。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 10mg (1.0 当量)溶解于 10mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 2.9mg DBMB(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 1mL 醋酸, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度:

37-67% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-OH(Cys bridge DBMB)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.3%, MS (m/z) 检测结果为 1009.7[M+H]⁺。

实施例 3.



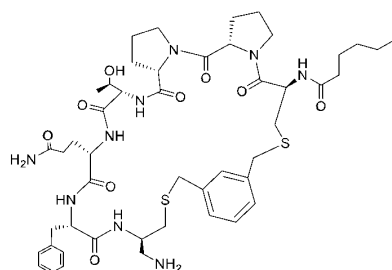
化合物 3

步骤一: 称量取代度为 0.767mmol/g 的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC Resin 0.13g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护; 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑 (HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接。依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过 溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的粗产物再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 32-62% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Cha-Cys-OH。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 57mg (1.0 当量) 溶解于 60mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 19mg DBMB(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 1mL 醋酸, 浓缩后经过 HPLC 纯化 (制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 40-70% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Cha-Cys-OH(Cys bridge DBMB)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.1%, MS (m/z) 检测结果为 1001.7[M+H]⁺。

实施例 4.



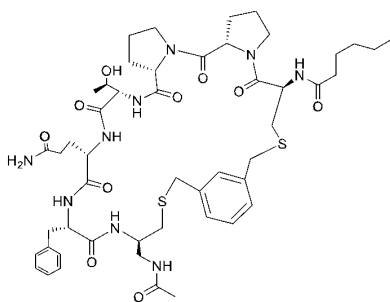
化合物 4

步骤一：称量取代度为 0.94mmol/g 的 Fmoc-Phe-CTC Resin 0.64g 放置于反应器中，用 10mL N,N-二甲基甲酰胺（DMF）浸泡 2h 后抽干，以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护；按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3)，加入 10mL DMF，反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤；按照多肽序列，依次添加相应氨基酸，进行固相合成完所有氨基酸的连接，依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理，有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤，真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-OH。将上述中间体 239mg 和 32mg HOObt(1.1 当量) 溶解于 10mL DMF 中，降温至 0°C，依次加入 38mg EDC 盐酸盐(1.1 当量)和 101mg H-Cys(Trt)-CH₂NHBoc (1.0 当量)，室温反应 4h，浓缩除 DMF 后，加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯，有机相经水和饱和食盐水洗涤以及真空浓缩得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys(Trt)-CH₂NH₂；该中间体经 mL 溶液 E（TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5）和甲基叔丁基醚中处理后，得到粗品经干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：25-55% 60 分钟，波长：220nm)，得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH₂。

步骤二：将步骤一最终得到的产物 38mg (1.0 当量)溶解于 40mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1)，加入 15mg DBMB(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液，室温下反应 1h，然后加入 1mL 醋酸，浓缩后经过 HPLC 纯化（制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：32-62% 60 分钟，波长：220nm），得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH₂(Cys bridge DBMB)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 95.2%，MS (m/z) 检测结果为 980.9[M+H]⁺。

实施例 5.



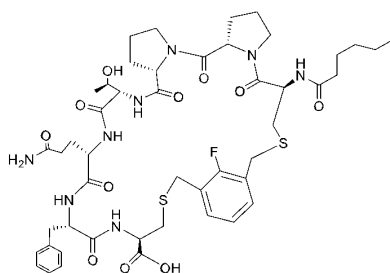
化合物 5

步骤一：称量取代度为 0.94mmol/g 的 Fmoc-Phe-CTC Resin 0.64g 放置于反应器中，用 10mL N,N-二甲基甲酰胺（DMF）浸泡 2h 后抽干，以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护；按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3)，加入 10mL DMF，反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤；按照多肽序列，依次添加相应氨基酸，进行固相合成完所有氨基酸的连接，依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，得到的粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理后，有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤，真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-OH。将上一步中间体 277mg 和 37mg HOObt(1.1 当量) 溶解于 10mL DMF 中，降温至 0℃，依次加入 44mg EDC 盐酸盐(1.1 当量)和 H-Cys(Trt)-CH₂NHAc (1.0 当量)，室温反应完成后浓缩除去 DMF，加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯搅拌后进行分液，有机相依次经 H₂O 和饱和食盐水洗涤，真空浓缩得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys(Trt)-CH₂NHAc，该中间体依次以溶液 E（TFA:EDT:H₂O: 苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5）和甲基叔丁基醚处理，粗品经真空干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water；B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：30-60% 60 分钟，波长：220nm)，得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NHAc。

步骤二：将步骤一最终得到的产物 50mg (1.0 当量)溶解于 50mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1)，加入 20mg DBMB(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液，室温下反应 1h，然后加入 1mL 醋酸，浓缩后经过 HPLC 纯化（制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water；B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：35-65% 60 分钟，波长：220nm），得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NHAc(Cys bridge DBMB)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 96.9%，MS (m/z) 检测结果为 1022.9[M+H]⁺。

实施例 6.



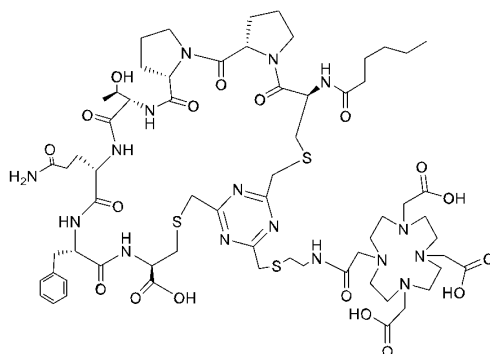
化合物 6

步骤一：称量取代度为 0.656mmol/g 的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC Resin 0.31g 放置于反应器中,用 10mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)浸泡 2h 后抽干,以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护;按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3),加入 10mL DMF,反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤;按照多肽序列,依次添加相应氨基酸,进行固相合成完所有氨基酸的连接,依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤,并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5)和甲基叔丁基醚处理,离心得到的产物再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子:华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm,流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN,线性梯度: 28-58% 60 分钟,波长: 220nm),得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH。

步骤二：将步骤一最终得到的产物 56mg (1.0 当量)溶解于 60mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1),加入 16mg 2,6-双(溴甲基)氟苯(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液,室温下反应 1h,然后加入 1mL 醋酸,浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子:华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm,流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN,线性梯度: 35-65% 60 分钟,波长: 220nm),得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH(Cys bridge 2,6-双(溴甲基)氟苯)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.6%, MS (m/z) 检测结果为 1013.9[M+H]⁺。

实施例 7.



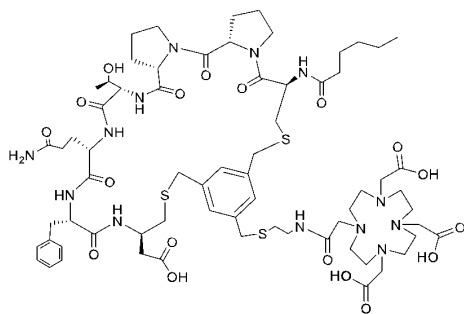
化合物 7

步骤一：称量取代度为 0.656mmol/g 的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC Resin 0.31g 放置于反应器中，用 10mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)浸泡 2h 后抽干，以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护；按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBt)=3:3:3)，加入 10mL DMF,反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤；按照多肽序列，依次添加相应氨基酸，进行固相合成完所有氨基酸的连接，依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，并经过 溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理，离心得到的产物再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：28-58% 60 分钟，波长：220nm)，得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH。

步骤二：将步骤一合最终得到的产物 112mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1)，加入 68mg 2,4,6-三溴甲基-1,3,5-三嗪(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液，室温下反应 1h，然后加入 97mg 巯基乙胺(10 当量)，继续搅拌 2h，加入 1mL 醋酸，浓缩冻干后经过 HPLC 纯化（制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：24-54% 60 分钟，波长：220nm)，得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH(Cys bridge 2,4,6-三溴甲基-1,3,5-三嗪(H-AET))；将 45mg 中间体 2 (1.0 当量)和 31mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中，加入 0.045mL DIPEA(6 当量)，室温下反应 2h，浓缩后经过 HPLC 纯化（制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：24-54% 60 分钟，波长：220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-OH(Cys bridge 2,4,6-三溴甲基-1,3,5-三嗪(DOTA-AET)) 的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 98.5%，MS (m/z) 检测结果为 1473.7[M+H]⁺。

实施例 8.



化合物 8

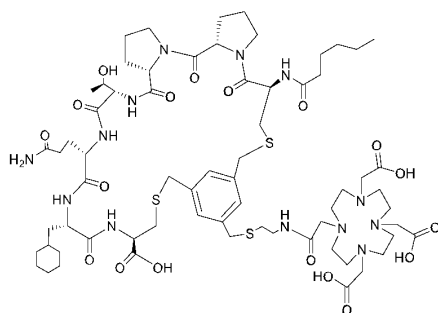
步骤一：称量取代度为 0.52mmol/g 的 Fmoc-Beta-HomoCys(Trt)-CTC Resin 0.38g 放

置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护; 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 37-67% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-OH。

步骤二: 将中间体 75mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 44mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 64mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 27-57% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys(Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 57mg 中间体 2 (1.0 当量)和 39mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.054mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 26-56% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys(Cys bridge TBMB(DOTA-AET)) 的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.1%, MS (m/z) 检测结果为 743.3[M+2H]²⁺。

实施例 9.



化合物 9

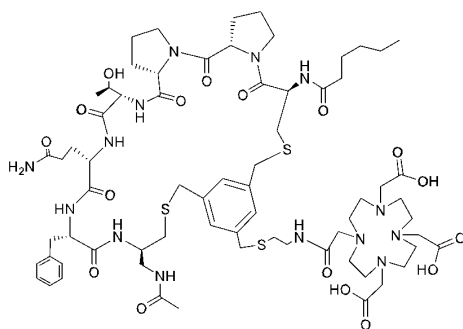
步骤一: 称量取代度为 0.619mmol/g 的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC Resin 0.323g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护; 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑

(HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过 溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 32-62% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Cha-Cys-OH。

步骤二: 将步骤一最终得到产品 77mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 46mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 66mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化 (制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 30-60% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Cha-Cys (Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 40mg 中间体 2 (1.0 当量)和 28mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.038mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化 (制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 29-59% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Cha-Cys (Cys bridge TBMB(DOTA-AET))的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 98.4%, MS (m/z) 检测结果为 1477.2[M+H]⁺。

实施例 10.



化合物 10

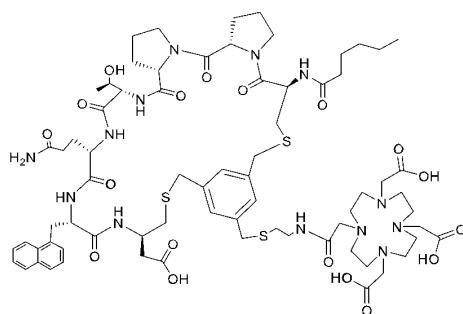
步骤一: 称量取代度为 0.94mmol/g 的 Fmoc-Phe-CTC Resin 0.64g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑 (HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM

和 MeOH 洗涤, 得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理、有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-OH。将上述中间体 277mg 和 37mg HOObt(1.1 当量) 溶解于 10mL DMF 中, 降温至 0°C, 依次加入 44mg EDC 盐酸盐(1.1 当量)和 H-Cys(Trt)-CH₂NHAc (1.0 当量), 室温反应完成后真空浓缩除去 DMF 后, 加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯, 有机相分别用 H₂O 和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩抽干得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys(Trt)-CH₂NHAc; 取该 354mg 中间体分别以 mL 溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5)和甲基叔丁基醚处理, 得到的粗品经 40mL 甲基叔丁基醚洗、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 30-60% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NHAc。

步骤二: 将中间体 102mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 59mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 86mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 27-57% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NHAc (Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 62mg 中间体 2 (1.0 当量)和 42mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.058mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 26-56% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NHAc (Cys bridge TBMB(DOTA-AET))的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.5%, MS (m/z) 检测结果为 1498.1[M+H]⁺。

实施例 11.



化合物 11

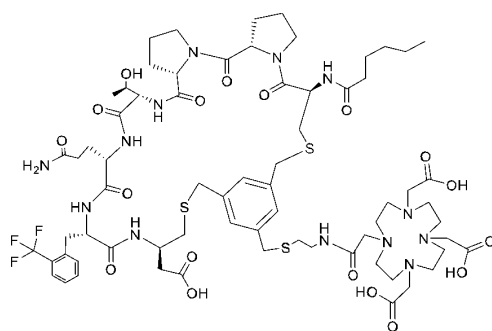
步骤一: 称量取代度为 0.52mmol/g 的 Fmoc-Beta-HomoCys(Trt)-CTC Resin 0.38g 放

置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 33-63% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-beta-HomoCys-OH。

步骤二: 将步骤一最终得到的产品 72mg (1.0 当量) 溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 40mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 58mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 31-61% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-beta-HomoCys (Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 39mg 中间体 2 (1.0 当量) 和 26mg DOTA-NHS(1.5 当量) 溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.035mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 29-59% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-beta-HomoCys (Cys bridge TBMB(DOTA-AET)) 的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.0%, MS (m/z) 检测结果为 1534.6[M+H]⁺。

实施例 12.



化合物 12

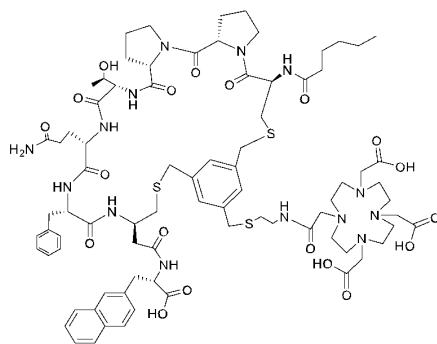
步骤一: 称量取代度为 0.52mmol/g 的 Fmoc-Beta-HomoCys(Trt)-CTC Resin 0.38g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基

苯并三氮唑(HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF,反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 32-62% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe(2-CF₃)-beta-HomoCys-OH。

步骤二: 将步骤一得到产品 116mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 64mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 92mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 30-70% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe(2-CF₃)-beta-HomoCys(Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 63mg 中间体 2 (1.0 当量)和 41mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.056mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 31-61% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe(2-CF₃)-beta-HomoCys (Cys bridge TBMB(DOTA-AET))的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.2%, MS (m/z) 检测结果为 1553.1[M+H]⁺。

实施例 13.



化合物 13

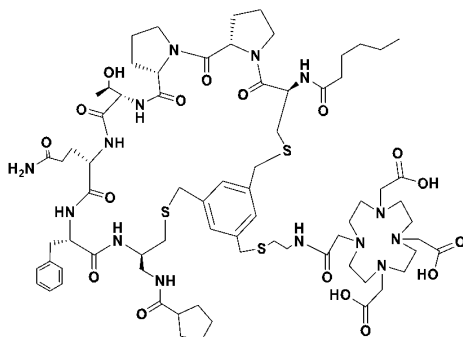
步骤一: 称量取代度为 0.464mmol/g 的 Fmoc-2Nal-Wang Resin 0.43g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑 (HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和

MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 38-68% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-2Nal-OH。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 83mg (1.0 当量) 溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 40mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 58mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 35-65% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-2Nal (Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 41mg 上述中间体 2 (1.0 当量) 和 24mg DOTA-NHS(1.5 当量) 溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.0533mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 33-63% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-beta-HomoCys-2Nal (Cys bridge TBMB(DOTA-AET)) 的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 97.5%, MS (m/z) 检测结果为 1682[M+H]⁺。

实施例 14.



化合物 14

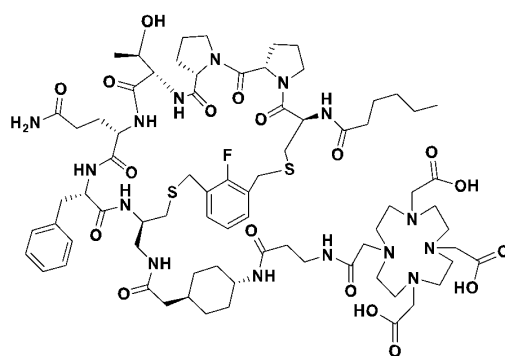
步骤一: 称量取代度为 0.94mmol/g 的 Fmoc-Phe-CTC Resin 0.64g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理、有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-

OH。将该中间体 267mg 和 65mg HOOBt(2.0 当量) 溶解于 10mL DMF 中, 降温至 0°C, 依次加入 77mg EDC 盐酸盐(2.0 当量)和 112mg H-Cys(Trt)-CH₂NH-环戊甲酸 (1.0 当量), 室温反应完成后真空浓缩除 DMF, 加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys(Trt)-CH₂NH-环戊甲酸。取上述 352mg 中间体以 溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的固体经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 34-64% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-环戊甲酸。

步骤二: 将步骤一最终得到的产品 76mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 42mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 60mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 32-62% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-环戊甲酸(Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 60mg 该中间体 2 (1.0 当量)和 39mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.054mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 30-60% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-环戊甲酸(Cys bridge TBMB(DOTA-AET))的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 98.1%, MS (m/z) 检测结果为 1552.1[M+H]⁺。

实施例 15.



化合物 15

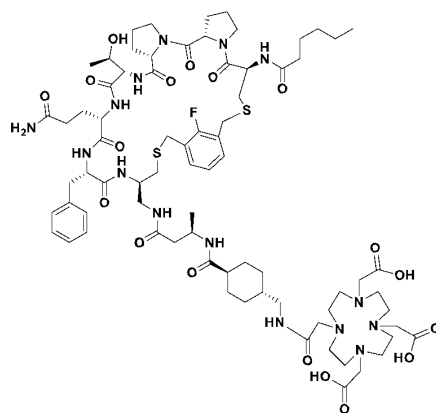
步骤一: 称量取代度为 0.94mmol/g 的 Fmoc-Phe-CTC Resin 0.64g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑

(HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理、有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-OH。将中间体 55mg 和 14mg HOOBt(2.0 当量) 溶解于 10mL DMF 中, 降温至 0°C, 依次加入 16mg EDC 盐酸盐(2.0 当量)和 46mg H-Cys(Trt)-CH₂NH-(反式-4-氨基环己烷乙酸-betaAla-DOTA(OtBu)₃) (1.0 当量), 室温反应完成后真空浓缩除 DMF 后, 加入 10mL 5% 磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯搅拌后进行分液, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys(Trt)-CH₂NH-(反式-4-氨基环己烷乙酸-betaAla-DOTA(OtBu)₃)。该中间体依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10μm 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 26-56% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-(反式-4-氨基环己烷乙酸-DOTA)。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 16mg (1.0 当量)溶解于 10mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 4.6mg 2,6-双(溴甲基)氟苯(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 1mL 醋酸, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10μm 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 32-62% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-(反式-4-氨基环己烷乙酸-betaAla-DOTA) (Cys bridge 2,6-双(溴甲基)氟苯)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 96.6%, MS (m/z) 检测结果为 1595.1[M+H]⁺。

实施例 16.



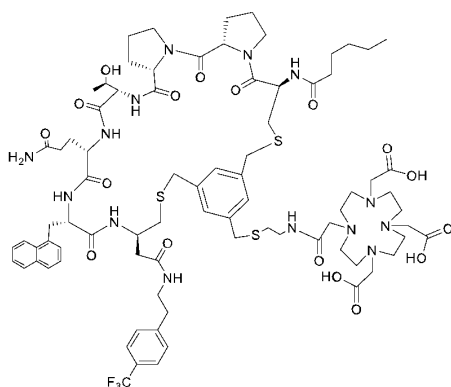
化合物 16

步骤一：称量取代度为 0.94mmol/g 的 Fmoc-Phe-CTC Resin 0.64g 放置于反应器中，用 10mL N,N-二甲基甲酰胺（DMF）浸泡 2h 后抽干，以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护，按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBt)=3:3:3)，加入 10mL DMF,反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤；按照多肽序列，依次添加相应氨基酸，进行固相合成完所有氨基酸的连接，粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理、有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤，真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-OH。将该中间体 77mg 和 19mg HOOBt(2.0 当量) 溶解于 10mL DMF 中，降温至 0°C，依次加入 22mg EDC.盐酸盐(2.0 当量)和 65mg H-Cys-CH₂NH-(D-beta-HomoAla-氨甲环酸-DOTA(OtBu)₃)(1.0 当量)，室温反应完成后真空浓缩除去 DMF，加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯搅拌后进行分液，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，真空浓缩抽干得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-Phe-Cys(Trt)-CH₂NH-(D-beta-HomoAla-氨甲环酸-DOTA(OtBu)₃)。取上述 140mg 依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，并经过溶液 E（TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5）和甲基叔丁基醚处理，离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：26-56% 60 分钟，波长：220nm)，得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-(D-beta-HomoAla-氨甲环酸-1-carboxylicacid-DOTA)。

步骤二：将步骤一最终得到的产品 22mg (1.0 当量)溶解于 10mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1)，加入 6.2mg 2,6-双(溴甲基)氟苯(1.0 当量)的 0.5mL 乙腈溶液，室温下反应 1h，然后加入 1mL 醋酸，浓缩后经过 HPLC 纯化（制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：30-60% 60 分钟，波长：220nm），得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys-CH₂NH-(D-beta-HomoAla-氨甲环酸-DOTA) (Cys bridge 2,6-双(溴甲基)氟苯)的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 99.4%，MS (m/z) 检测结果为 1608.6[M+H]⁺。

实施例 17.



化合物 17

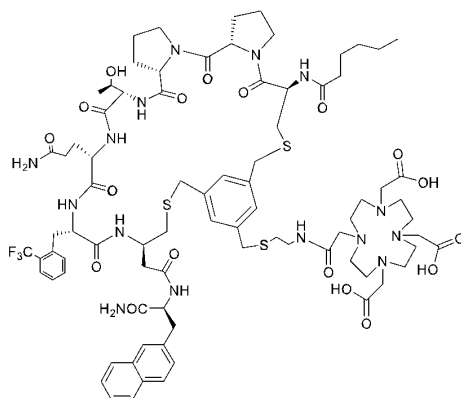
步骤一：称量取代度为 0.59mmol/g 的 Fmoc-beta-Homo Cys(Trt)-CTC Resin 0.35g 放置于反应器中，用 10mL N,N-二甲基甲酰胺（DMF）浸泡 2h 后抽干，以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护，按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBt)=3:3:3)，加入 10mL DMF,反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤；按照多肽序列，依次添加相应氨基酸，进行固相合成完所有氨基酸的连接，粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理、有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤，真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-1Nal-beta-HomoCys(Trt)-OH。将该中间体 281mg 和 58mg HOObt(2.2 当量) 溶解于 10mL DMF 中，降温至 0℃，依次加入 68mg EDC 盐酸盐(2.2 当量)，和 61mg 2-(4-三氟甲基苯基)乙胺(2.0 当量)，室温反应完成后真空浓缩除去 DMF，加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯搅拌后进行分液，有机相依次用水 和饱和食盐水洗涤，真空浓缩得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-1Nal-beta-HomoCys(Trt)- 2-(4-三氟甲基苯基)乙胺。取 309mg 上述中间体依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，并经过溶液 E（TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5）和甲基叔丁基醚处理，离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：45-75% 60 分钟，波长：220nm)，得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-beta-HomoCys- 2-(4-三氟甲基苯基)乙胺。

步骤二：将步骤一最终得到的 91mg (1.0 当量)溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1)，加入 43mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液，室温下反应 1h，然后加入 62mg 巯基乙胺(10 当量)，继续搅拌 2h，加入 1mL 醋酸，浓缩冻干后经过 HPLC 纯化（制备色谱进行分离,柱子：华谱 C18 10μm 100A 20*250mm，流动相：A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN，线性梯度：40-70% 60 分钟，波长：220nm），得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-beta-HomoCys- 2-(4-三氟甲基苯基)乙胺(Cys bridge TBMB(H-AET))；将 60mg 中间体 2 (1.0 当量)和 34mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL

DMF 中, 加入 0.048mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 38-68% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-beta-HomoCys- 2-(4-三氟甲基苯基)乙胺(Cys bridge TBMB(DOTA-AET))的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 96.7%, MS (m/z) 检测结果为 853.5[M+2H]²⁺。

实施例 18.



化合物 18

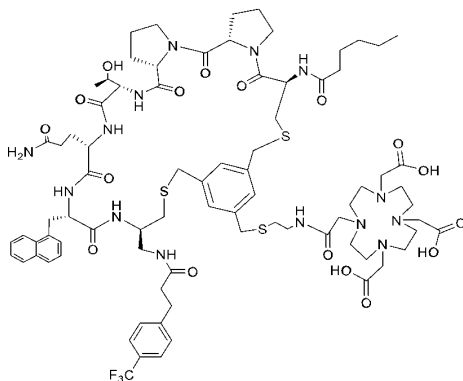
步骤一: 称量取代度为 0.405mmol/g 的 Fmoc-Linker MBHA Resin 0.5g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 40-70% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe(2-CF₃)-beta-HomoCys-2Nal-NH₂。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 103mg (1.0 当量) 溶解于 100mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 47mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应 1h, 然后加入 68mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 37-67% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe(2-CF₃)-beta-HomoCys-2Nal-NH₂ (Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 59mg 中间体 2 (1.0 当量)和 33mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL

DMF 中, 加入 0.046mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 34-64% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe(2-CF₃)-beta-HomoCys-2Nal-NH₂ 的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 97.6%, MS (m/z) 检测结果为 875.1[M+2H]²⁺。

实施例 19.



化合物 19

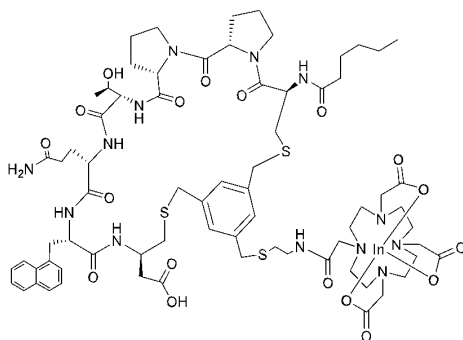
步骤一: 称量取代度为 0.69mmol/g 的 Fmoc-1Nal-CTC Resin 0.3g 放置于反应器中, 用 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 浸泡 2h 后抽干, 以 10mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护, 按当量比例投入原料(氨基酸: N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC): 1-羟基苯并三氮唑 (HOBt)=3:3:3), 加入 10mL DMF, 反应后抽干并用 15mL DMF 洗涤; 按照多肽序列, 依次添加相应氨基酸, 进行固相合成完所有氨基酸的连接, 粗品树脂依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 得到粗品树脂经过 10mL 1%TFA/DCM 处理、有机相用分别用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到全保护的中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-1Nal-OH。将该中间体 233mg 和 55mg HOOBt(2.0 当量) 溶解于 10mL DMF 中, 降温至 0°C, 依次加入 65mg EDC 盐酸盐 (2.0 当量) 和 93mg H-Cys(Trt)-CH₂NH-3-(4-三氟甲基苯基)丙酸 (1.0 当量), 室温反应完成后真空浓缩除去 DMF, 加入 10mL 5%磷酸水溶液和 20mL 乙酸乙酯搅拌后进行分液, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 真空浓缩得到中间体 Hex-Cys(Trt)-Pro-Pro-Thr(tBu)-Gln(Trt)-1Nal-Cys(Trt)-CH₂NH-3-(4-三氟甲基苯基)丙酸。上述 323mg 中间体依次用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤, 并经过溶液 E (TFA:EDT:H₂O:苯酚:TIS=90:2.5:2.5:2.5:2.5) 和甲基叔丁基醚处理, 离心得到的产品再经甲基叔丁基醚洗涤、干燥和 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 34-64% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-Cys-CH₂NH-3-(4-三氟甲基苯基)丙酸。

步骤二: 将步骤一最终得到的产物 56mg (1.0 当量) 溶解于 60mL 的 50mM 碳酸氢铵水溶液和乙腈中(体积 1:1), 加入 27mg TBMB(1.5 当量)的 0.5mL 乙腈溶液, 室温下反应

1h, 然后加入 38mg 巯基乙胺(10 当量), 继续搅拌 2h, 加入 1mL 醋酸, 浓缩冻干后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 41-71% 60 分钟, 波长: 220nm), 得到中间体 2 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-Cys-CH₂NH-3-(4-三氟甲基苯基)丙酸(Cys bridge TBMB(H-AET)); 将 29mg 中间体 2 (1.0 当量)和 17mg DOTA-NHS(1.5 当量)溶解于 5mL DMF 中, 加入 0.023mL DIPEA(6 当量), 室温下反应 2h, 浓缩后经过 HPLC 纯化(制备色谱进行分离, 柱子: 华谱 C18 10 μ m 100A 20*250mm, 流动相: A 0.1% TFA in water; B 0.1% TFA in ACN, 线性梯度: 38-68% 60 分钟, 波长: 220nm) 得到最终品 Hex-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-Cys-CH₂NH-3-(4-三氟甲基苯基)丙酸(Cys bridge TBMB(DOTA-AET))的三氟乙酸盐。

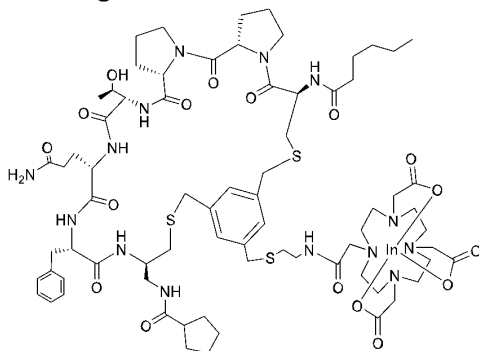
HPLC 纯度为 96.1%, MS (m/z) 检测结果为 853.3[M+2H]²⁺。

实施例 20-25.



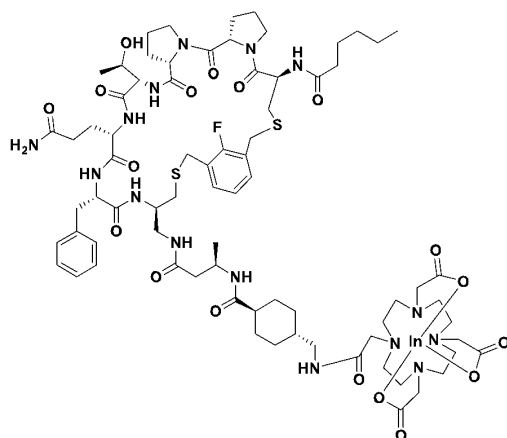
化合物 20

向化合物 11 (0.4mM) 的 4.9 mL 乙酸钠 (0.4M, pH 5.0) 溶液中, 加入 3 当量的氯化铟 (III) (1.2mM)。将所得混合物在 50°C 下涡旋 20 分钟或在室温下涡旋过夜。所得粗品通过 HPLC 纯化, 得到 1.8mg (产率 61%) 白色固体。MS(m/z)检测结果为 824.5[M+2H]²⁺。



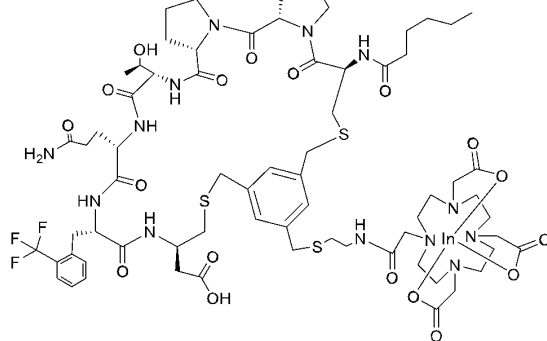
化合物 21

向化合物 14 (0.4mM) 的 4.8mL 乙酸钠 (0.4M, pH 5.0) 溶液中, 加入 3 当量的氯化铟 (III) (1.2mM)。将所得混合物在 50°C 下涡旋 20 分钟或在室温下涡旋过夜。所得粗品通过 HPLC 纯化, 得到 2.6mg (产率 81%) 白色固体。MS(m/z)检测结果为 833.2[M+2H]²⁺。



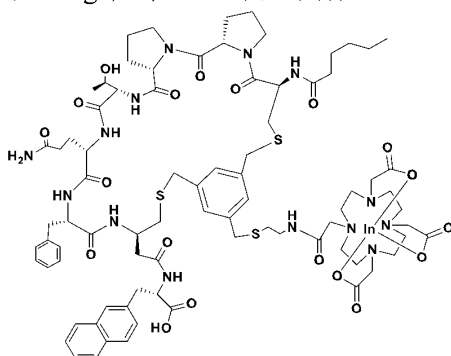
化合物 22

向化合物 16 (0.4mM) 的 4.6mL 乙酸钠 (0.4M, pH 5.0) 溶液中, 加入 3 当量的氯化铟 (III) (1.2mM)。将所得混合物在 50°C 下涡旋 20 分钟或在室温下涡旋过夜。所得粗品通过 HPLC 纯化, 得到 2.5mg (产率 78%) 白色固体。MS (m/z) 检测结果为 861.8[M+2H]²⁺。



化合物 23

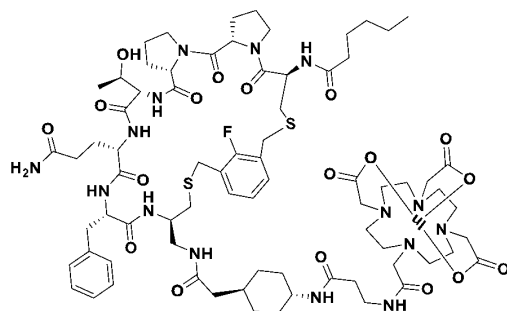
向化合物 12 (0.4mM) 的 4.8mL 乙酸钠 (0.4M, pH 5.0) 溶液中, 加入 3 当量的氯化铟 (III) (1.2mM)。将所得混合物在 50°C 下涡旋 20 分钟或在室温下涡旋过夜。所得粗品通过 HPLC 纯化, 得到 2.1mg (产率 66%) 白色固体。MS (m/z) 检测结果为 833.5[M+2H]²⁺。



化合物 24

向化合物 13 (0.4mM) 的 4.4mL 乙酸钠 (0.4M, pH 5.0) 溶液中, 加入 3 当量的氯化铟 (III) (1.2mM)。将所得混合物在 50°C 下涡旋 20 分钟或在室温下涡旋过夜。所得粗品通过 HPLC 纯化, 得到 1.7mg (产率 53%) 白色固体。MS (m/z) 检测结果为

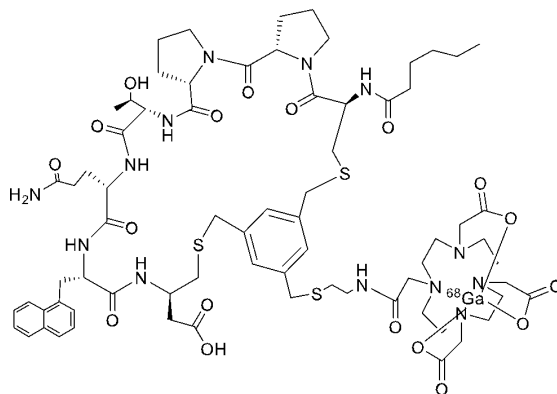
898.2[M+2H]²⁺。



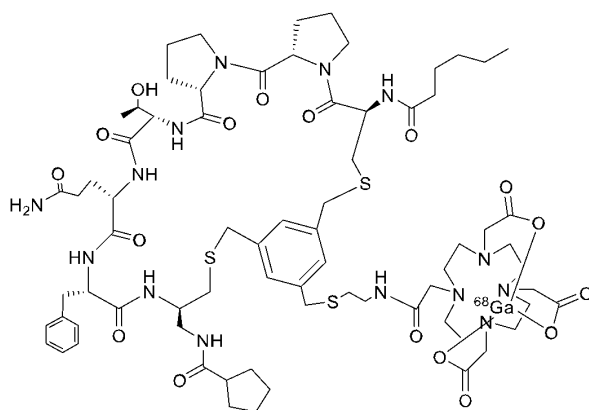
化合物 25

向化合物 15 (0.4mM) 的 4.7mL 乙酸钠 (0.4M, pH 5.0) 溶液中, 加入 3 当量的氯化铟 (III) (1.2mM)。将所得混合物在 50°C 下涡旋 20 分钟或在室温下涡旋过夜。所得粗品通过 HPLC 纯化, 得到 1.8mg (产率 56%) 白色固体。MS (m/z) 检测结果为 854.7[M+2H]²⁺。

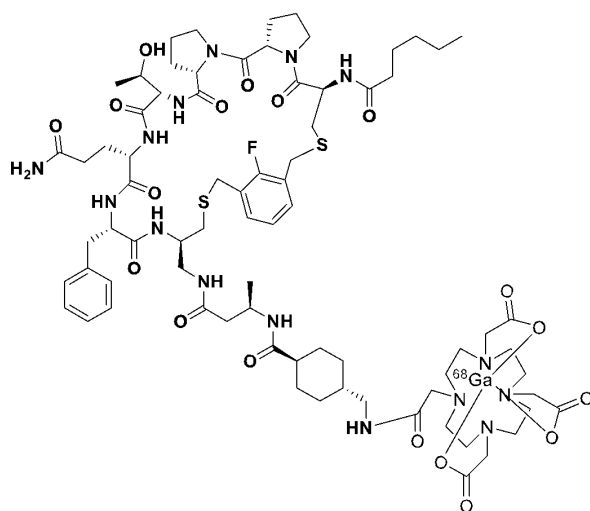
实施例 26-28.



化合物 26



化合物 27



化合物 28

a) 待标记化合物 (化合物 11、化合物 14, 化合物 16) 用 DMSO 配制成 1mM 浓度, 使用 0.1M pH4.5 醋酸钠缓冲液稀释至 0.1mM;

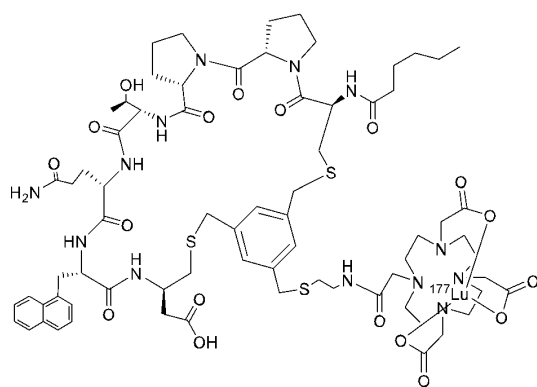
b) 用 5 mL 0.1 M HCl 分段淋洗锗镓发生器, 取活度最高部分 (1 mL), 在 1.5 mL 离心管做反应管, 取 0.25 mL 淋洗液加入 0.5mL 的 pH=4.5 0.1M 醋酸钠缓冲液, 加入 40 μ L 前体 (分别对应化合物 11、化合物 14, 化合物 16, 0.1mM), 旋涡混匀 10 s, 95 $^{\circ}$ C 800 rpm 加热 15 min;

c) C18 小柱用无水乙醇活化后用纯水冲洗干净并冲干;

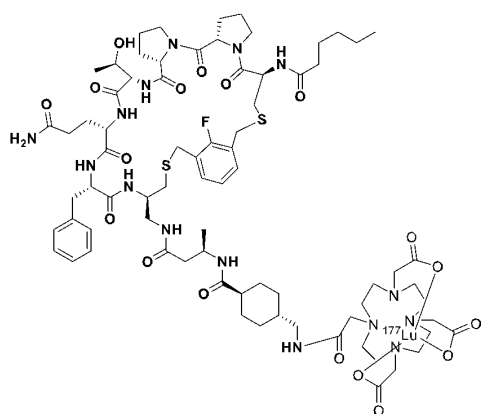
d) 将反应结束后的溶液过 C18 小柱, 用纯水冲洗后并冲干, 后用乙醇淋洗 3 滴接一管接 10 管左右;

取放射性剂量最高管, 进行 HPLC 质控, 化合物 26 纯度结果为 90.88%, 化合物 27 纯度结果为 97.19%, 化合物 28 纯度结果为 99.79%。

实施例 29-30.



化合物 29



化合物 30

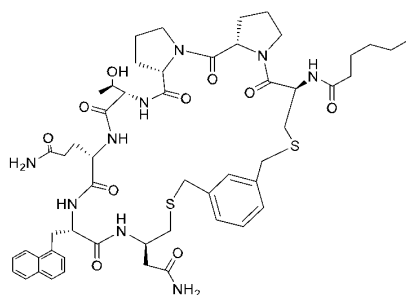
取对应的前体化合物(化合物 11, 16)(0.1mM), 各 40 μ L, 各加入 260 μ L 0.5M pH4.5 醋酸/醋酸钠缓冲液, 各加入 ^{177}Lu 1.8 μ L (约 2mCi), 95 摄氏度加热反应 20 分钟。

用 Radio-HPLC 法对标记的化合物进行纯度鉴定。

色谱条件: 流动相 A:0.1%TFA-H₂O; 流动相 B: 0.1% TFA-CAN; 色谱柱: Shim-pack VP-ODS 150L*4.6, 5 μ m; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 方法: 时间: 0 min 5% B, 15 min 95%B;

化合物 29 Radio-HPLC 结果为 96.84%。化合物 30 Radio-HPLC 结果为 99.54%。

实施例 31.

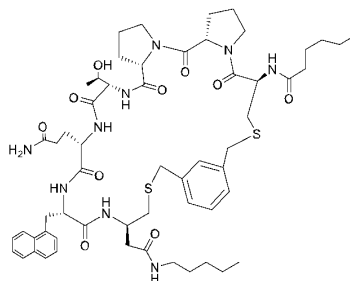


化合物 31

化合物 31 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.9%, MS (m/z) 检测结果为 1058.5[M+H]⁺。

实施例 32.

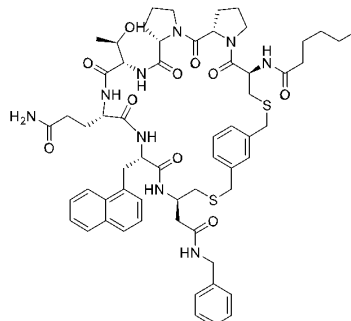


化合物 32

化合物 32 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99.5%，MS (m/z) 检测结果为 1128.7[M+H]⁺。

实施例 33.

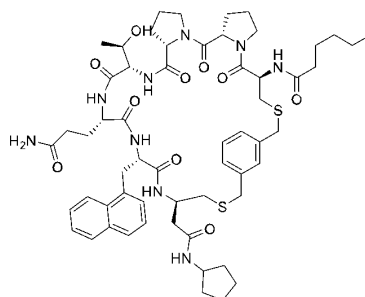


化合物 33

化合物 33 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97%，MS (m/z) 检测结果为 1148.7[M+H]⁺。

实施例 34.

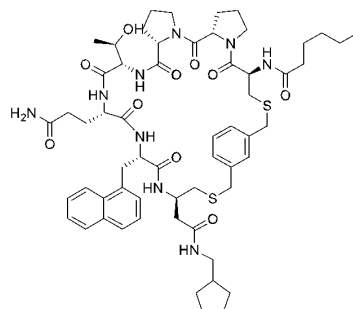


化合物 34

化合物 34 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99.3%，MS (m/z) 检测结果为 1126.7[M+H]⁺。

实施例 35.

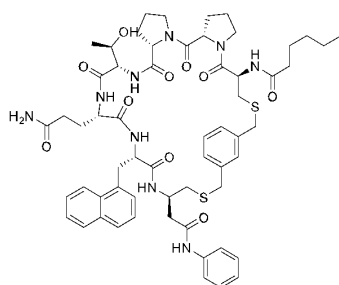


化合物 35

化合物 35 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99.2%，MS (m/z) 检测结果为 1140.6[M+H]⁺。

实施例 36.

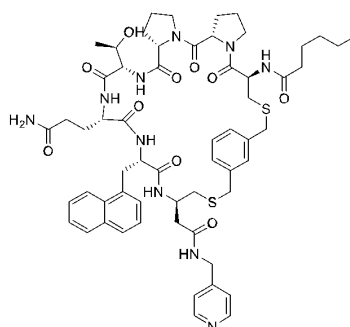


化合物 36

化合物 36 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99.5%，MS (m/z) 检测结果为 1134.6[M+H]⁺。

实施例 37.

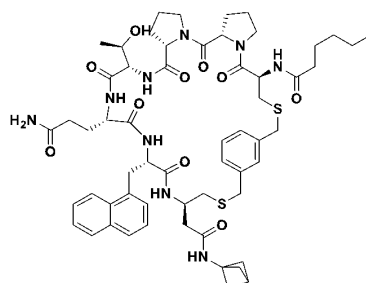


化合物 37

化合物 37 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.3%，MS (m/z) 检测结果为 1149.7[M+H]⁺。

实施例 38.

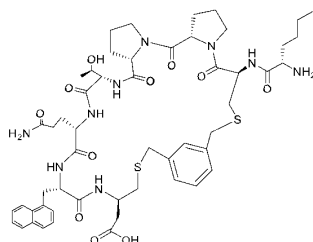


化合物 38

化合物 38 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.1%，MS (m/z) 检测结果为 1124.6[M+H]⁺。

实施例 39.

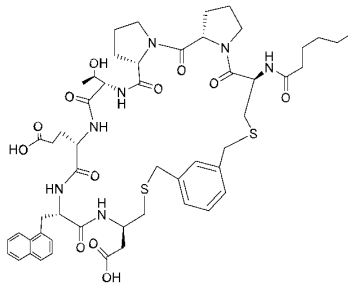


化合物 39

化合物 39 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.6%，MS (m/z) 检测结果为 1074.6[M+H]⁺。

实施例 40.

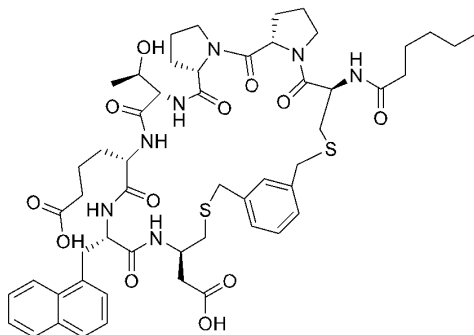


化合物 40

化合物 40 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99%，MS (m/z) 检测结果为 1060.5[M+H]⁺。

实施例 41.

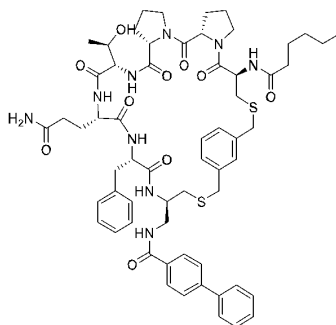


化合物 41

化合物 41 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.9%，MS (m/z) 检测结果为 1074.5[M+H]⁺。

实施例 42.

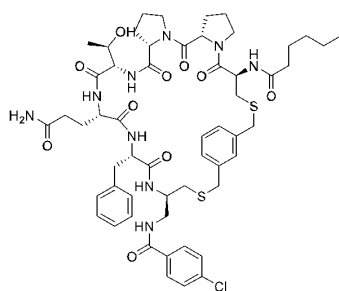


化合物 42

化合物 42 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 96.4%，MS (m/z) 检测结果为 1060.7[M+H]⁺。

实施例 43.

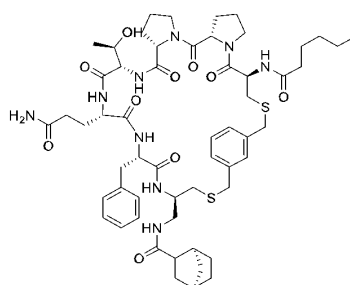


化合物 43

化合物 43 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98%，MS (m/z) 检测结果为 1118.8[M+H]⁺。

实施例 44.

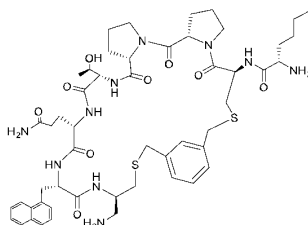


化合物 44

化合物 44 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 96.6%，MS (m/z) 检测结果为 1102.7[M+H]⁺。

实施例 45.

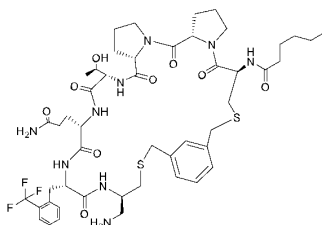


化合物 45

化合物 45 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.7%，MS (m/z) 检测结果为 1045.6[M+H]⁺。

实施例 46.

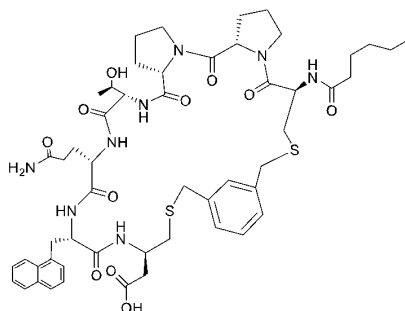


化合物 46

化合物 46 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.1%，MS (m/z) 检测结果为 1048.6[M+H]⁺。

实施例 47.

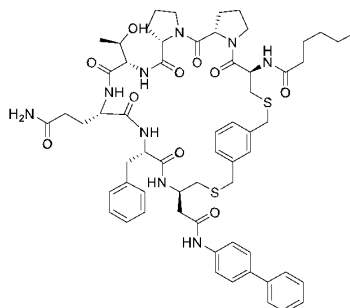


化合物 47

化合物 47 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99.2%，MS (m/z) 检测结果为 1059.6[M+H]⁺。

实施例 48.

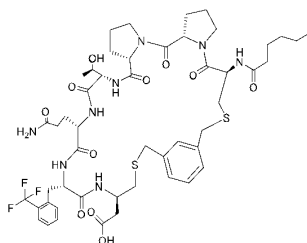


化合物 48

化合物 48 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.1%，MS (m/z) 检测结果为 1060.7[M+H]⁺。

实施例 49.

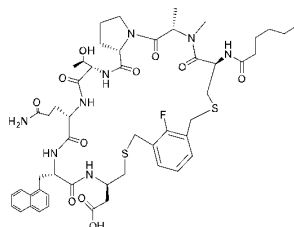


化合物 49

化合物 49 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.7%，MS (m/z) 检测结果为 1077.6[M+H]⁺。

实施例 50.

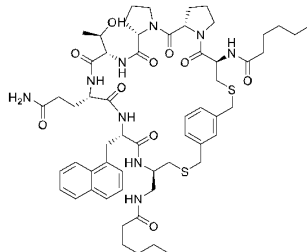


化合物 50

化合物 50 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97 %，MS (m/z) 检测结果为 1065.6[M+H]⁺。

实施例 51.

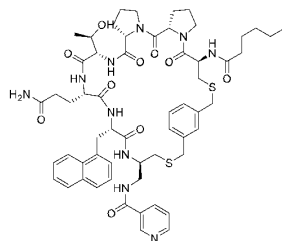


化合物 51

化合物 51 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.1%，MS (m/z) 检测结果为 1128.7[M+H]⁺。

实施例 52.

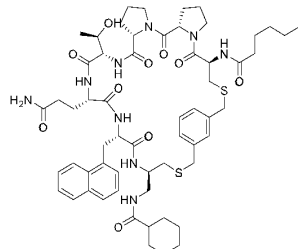


化合物 52

化合物 52 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.4%，MS (m/z) 检测结果为 1135.7[M+H]⁺。

实施例 53.

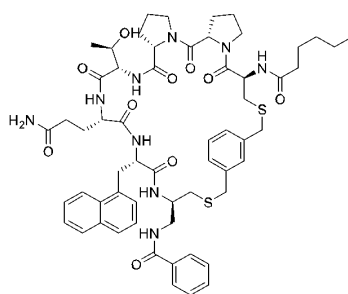


化合物 53

化合物 53 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.3%，MS (m/z) 检测结果为 1140.8[M+H]⁺。

实施例 54.

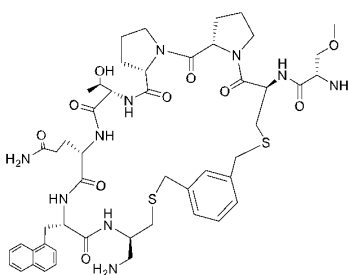


化合物 54

化合物 54 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.5%，MS (m/z) 检测结果为 1134.7[M+H]⁺。

实施例 55.

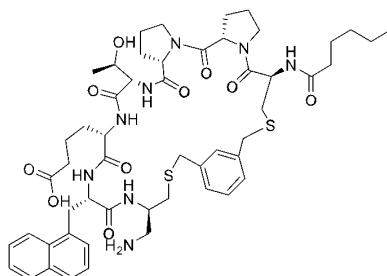


化合物 55

化合物 55 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 98.8%，MS (m/z) 检测结果为 1033.6[M+H]⁺。

实施例 56.

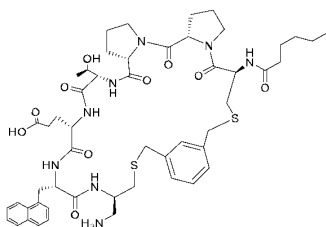


化合物 56

化合物 56 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 96.4%，MS (m/z) 检测结果为 1045.6[M+H]⁺。

实施例 57.

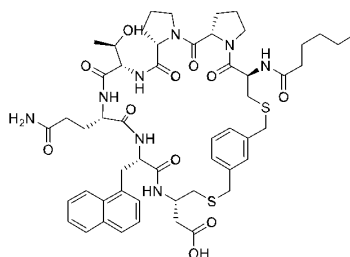


化合物 57

化合物 57 参考化合物 4 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 97.1%，MS (m/z) 检测结果为 1031.6[M+H]⁺。

实施例 58.

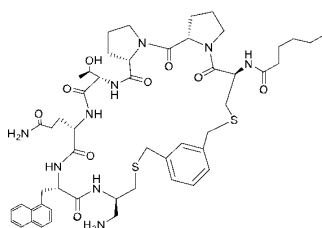


化合物 58

化合物 58 参考化合物 2 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 99.4%，MS (m/z) 检测结果为 1059.7[M+H]⁺。

实施例 59.

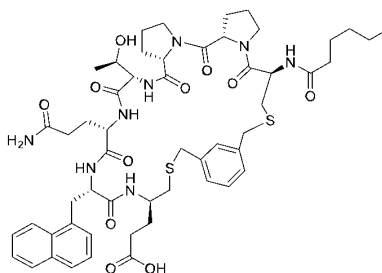


化合物 59

化合物 59 参考化合物 10 的合成方法合成。

HPLC 纯度为 96.5%，MS (m/z) 检测结果为 1030.6[M+H]⁺。

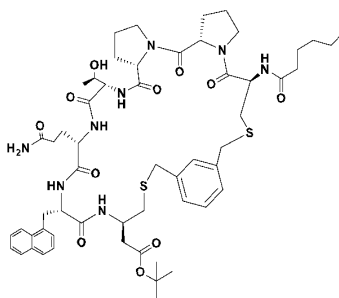
实施例 60.



化合物 60

化合物 60 参考化合物 2 的合成方法合成。

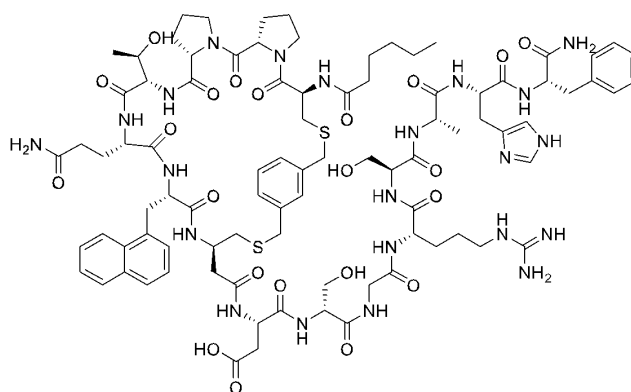
实施例 61.



化合物 61

化合物 61 参考化合物 2 的合成方法合成。

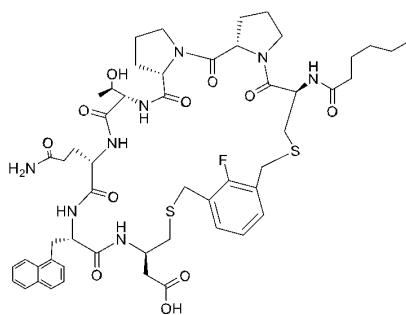
实施例 62.



化合物 62

化合物 62 参考化合物 1 的合成方法合成。

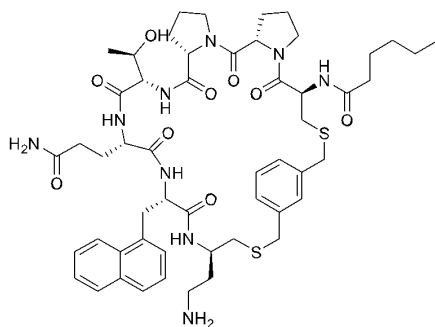
实施例 63.



化合物 63

化合物 63 参考化合物 2 的合成方法合成。

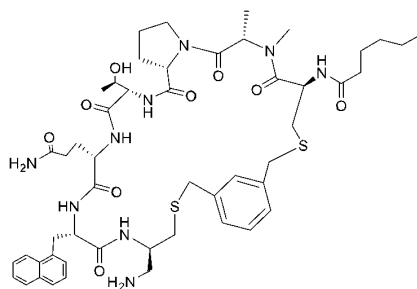
实施例 64.



化合物 64

化合物 64 参考化合物 4 的合成方法合成。

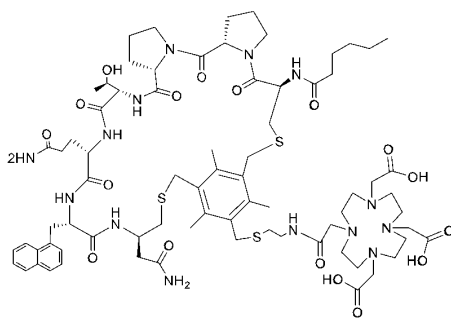
实施例 65.



化合物 65

化合物 65 参考化合物 4 的合成方法合成。

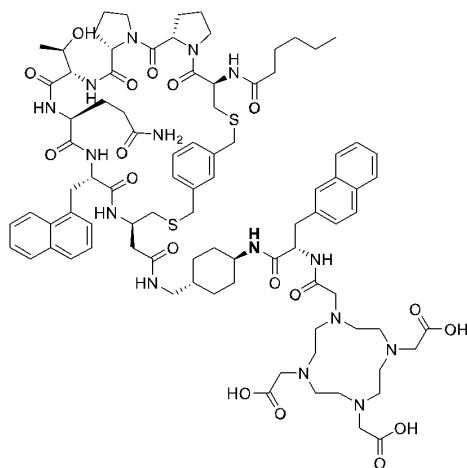
实施例 66.



化合物 66

化合物 66 参考化合物 11 的合成方法合成。

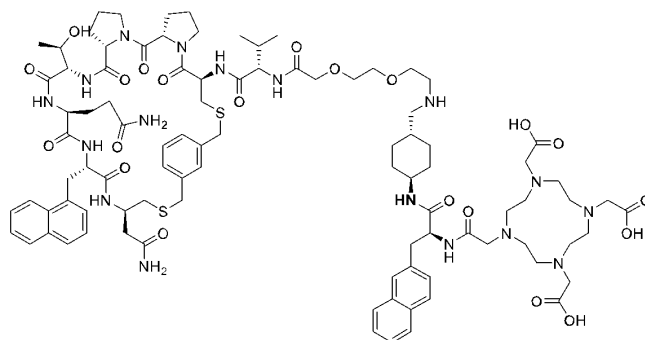
实施例 67.



化合物 67

化合物 67 参考化合物 11 的合成方法合成。

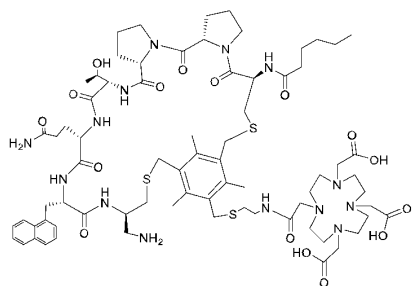
实施例 68.



化合物 68

化合物 68 参考化合物 11 的合成方法合成。

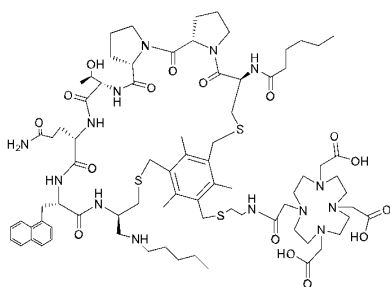
实施例 69.



化合物 69

化合物 69 参考化合物 10 的合成方法合成。

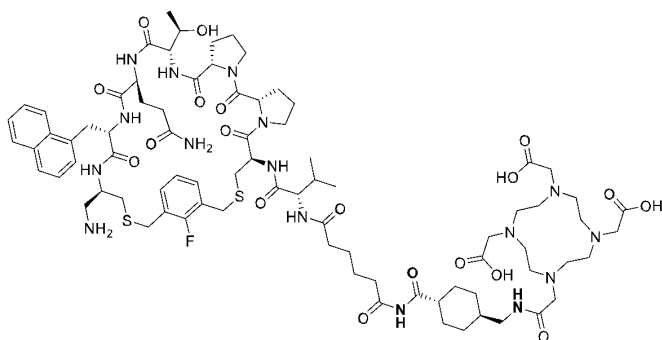
实施例 70.



化合物 70

化合物 70 参考化合物 11 的合成方法合成。

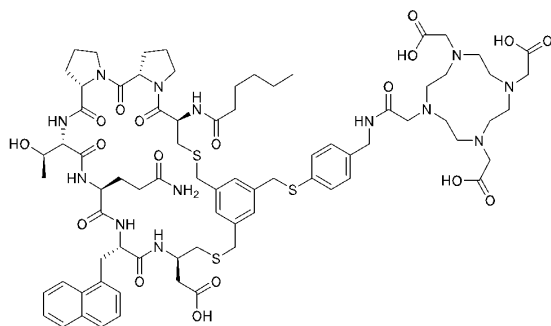
实施例 71.



化合物 71

化合物 71 参考化合物 10 的合成方法合成。

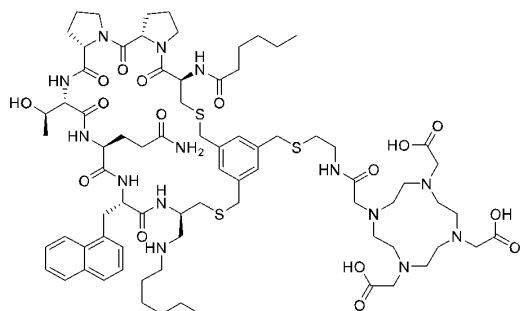
实施例 72.



化合物 72

化合物 72 参考化合物 11 的合成方法合成。

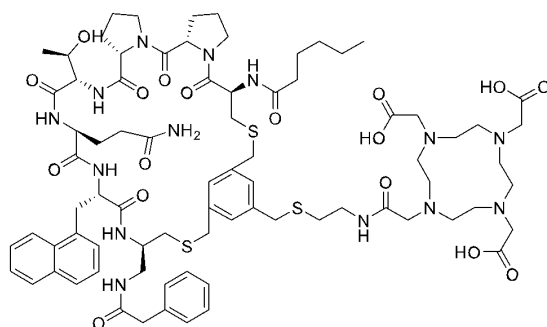
实施例 73.



化合物 73

化合物 73 参考化合物 11 的合成方法合成。

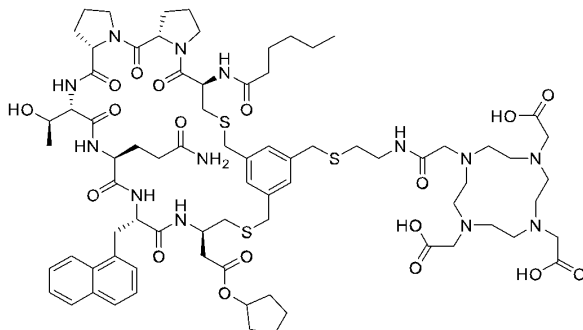
实施例 74.



化合物 74

化合物 74 参考化合物 10 的合成方法合成。

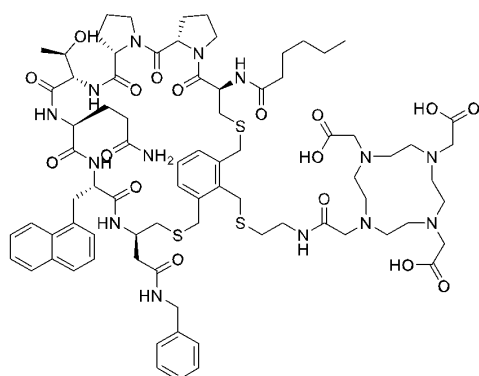
实施例 75.



化合物 75

化合物 75 参考化合物 11 的合成方法合成。

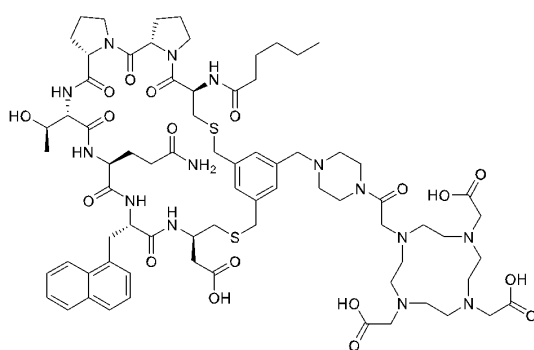
实施例 76.



化合物 76

化合物 76 参考化合物 11 的合成方法合成。

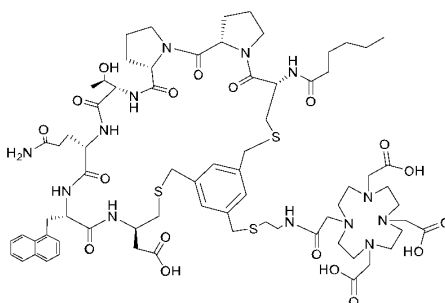
实施例 77.



化合物 77

化合物 77 参考化合物 11 的合成方法合成。

实施例 78.



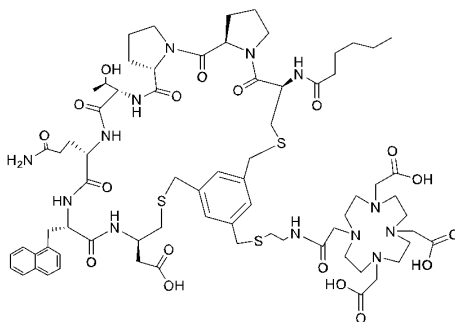
步骤一：称量取代度为 0.78 mmol/g 的 CTC 树脂 1.28g (1 mmol) 放置于反应器中，按当量比例将原料 (Fmoc-beta-homoCys(Trt)-OH / N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)=1.5 / 6) 溶解于 10 mL 二氯甲烷(DCM)中，将上述溶液加入至反应器中，反应 3-4 小时后加入 1 mL 甲醇 (MeOH) 封端，然后依次用 DCM、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)洗涤，接着以 10 mL 的 20%哌啶(Pip)/DMF 脱保护，按当量比例将原料 (氨基酸/1-羟基苯并三唑(HOBT)/N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)=2/2/2) 溶解于 10 mL DMF 中，将上述溶液加入至反应器中，反

应结束后抽干并用 10 mL DMF 洗涤。按照多肽序列，依次加入 Fmoc-1Nal-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-D-Cys(Trt)-OH 氨基酸。接着以 10 mL 的 20%哌啶 (Pip) /DMF 脱保护，按当量比例将原料（正己酸/O-苄并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)/ DIPEA= 2/1.9/4）溶解于 10 mL DMF 中，将上述溶液加入至反应器中，反应结束后抽干并依次用 DMF、MeOH 洗涤肽树脂。最后用切割液（三氟乙酸(TFA)/ 乙二硫醇(EDT)/ H₂O= 92.5/5/2.5）和乙醚处理肽树脂，离心得到粗品 Hexanoyl-D-Cys-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-betahomoCys-OH。

步骤二：将步骤一最终得到的粗品 500 mg（1 当量）溶解于 100 mL 乙腈和水（体积比 1/1）中，加入 185 mg（1 当量）1,3,5-三(溴甲基)苯(TBMB)的 2 mL 乙腈溶液，加入 1 M (NH₄)₂CO₃ 水溶液调节反应液 pH 至碱性，反应 10 分钟后，加入 485 mg（2 当量）2,2',2''-(10-(2-((2-巯乙基)氨基)-2-氧乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸(DOTA-AET)的 2 mL 水溶液，接着加入 1 M (NH₄)₂CO₃ 水溶液调节反应液 pH 至碱性，继续反应 24 小时，加入 200 mL 水稀释，经过 RP-HPLC 纯化（制备色谱柱尺寸：1 inch；填料：Luna C18(3)；流动相：A 相为 0.1% TFA in H₂O，B 相为 0.1% TFA in 80% 乙腈水溶液；洗脱梯度：35-65% B 相 in 60 分钟；波长：220nm），冻干得到化合物 78Hexanoyl-(D-Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-betahomoCys)-OH 的三氟乙酸盐。

HPLC 纯度为 95.44%, MS (m/z) 检测结果为 1534.7[M+H]⁺。

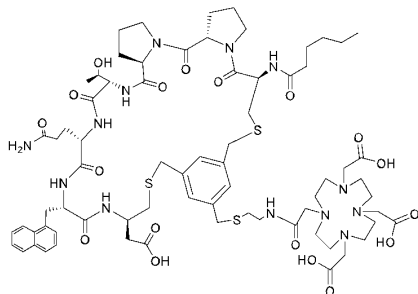
实施例 79.



化合物 79 (Hexanoyl-(Cys(tMeBn(DOTA-AET))-D-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-betahomoCys)-OH)参考化合物 78 的合成方法合成。合成中, 将 A1 氨基酸原料由 S 型调整位 R 型, 同时将 A2 位氨基酸原料由 S 型调整位 R 型。

HPLC 纯度为 90.14%，MS (m/z) 检测结果为 1535.74[M+H]⁺。

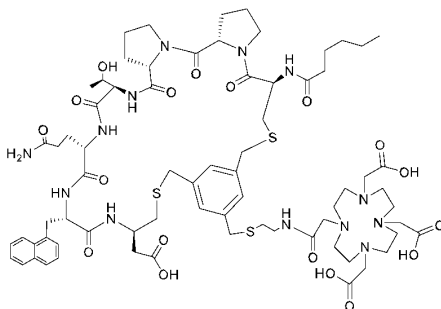
实施例 80.



化合物 80 (Hexanoyl-(Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-D-Pro-Thr-Gln-1Nal-betahomoCys)-OH)参考化合物 78 的合成方法合成。合成中，将 A1 氨基酸原料由 S 型调整位 R 型，同时将 A3 位氨基酸原料由 S 型调整位 R 型。

HPLC 纯度为 90.13%，MS (m/z) 检测结果为 1534.73[M+H]⁺。

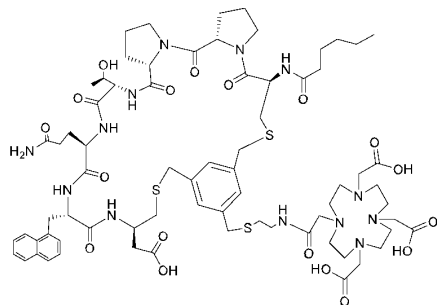
实施例 81.



化合物 81 (Hexanoyl-(Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro -Pro-D-Pro-Thr-Gln-1Nal-betahomoCys)-OH)参考化合物 78 的合成方法合成。合成中，将 A1 氨基酸原料由 S 型调整位 R 型，同时将 A4 位氨基酸原料由 S 型调整位 R 型。

HPLC 纯度为 92.36%，MS (m/z) 检测结果为 1535.75[M+H]⁺。

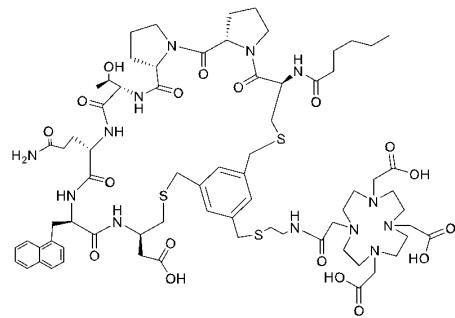
实施例 82.



化合物 82 (Hexanoyl-(Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-D-Gln-1Nal-betahomoCys)-OH)参考化合物 78 的合成方法合成。合成中，将 A1 氨基酸原料由 S 型调整位 R 型，同时将 A5 位氨基酸原料由 S 型调整位 R 型。

HPLC 纯度为 94.36%，MS（m/z）检测结果为 1534.75[M+H]⁺。

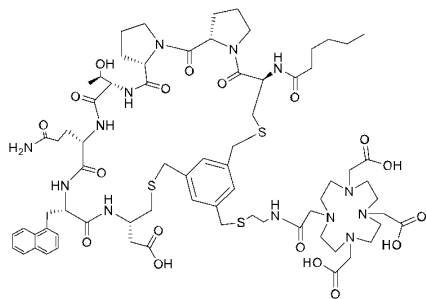
实施例 83.



化合物 83 (Hexanoyl-(Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-D- 1Nal-betahomoCys)-OH)参考化合物 78 的合成方法合成。合成中，将 A1 氨基酸原料由 S 型调整位 R 型，同时将 A6 位氨基酸原料由 S 型调整位 R 型。

HPLC 纯度为 94.76%，MS（m/z）检测结果为 1534.66[M+H]⁺。

实施例 84.

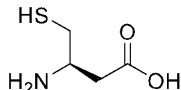
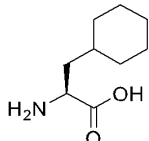
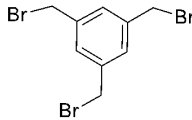
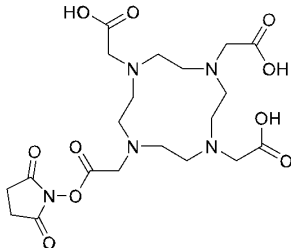
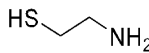
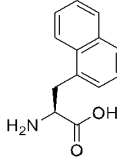
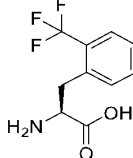
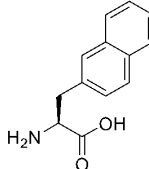
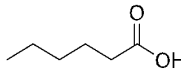


化合物 84 (Hexanoyl-(Cys(tMeBn(DOTA-AET))-Pro-Pro-Thr-Gln-1Nal-D-betahomoCys)-OH)参考化合物 78 的合成方法合成。合成中，仅需将 A1 氨基酸原料由 S 型调整位 R 型，同时将 A3 位氨基酸原料由 R 型调整位 S 型。

HPLC 纯度为 90%，MS（m/z）检测结果为 1534.73[M+H]⁺。

缩写化合物结构式

缩写	结构
DBMB	

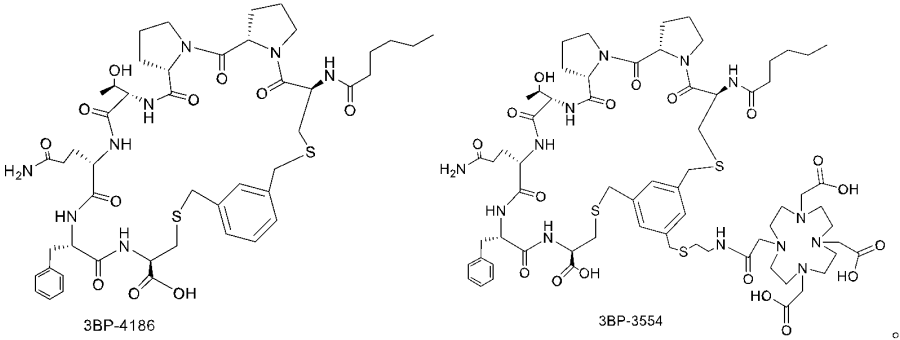
Beta-homo-Cys	
Cha	
TBMB	
DOTA-NHS	
AET	
1Nal	
Phe(2-CF3)	
2Nal	
Hex	

效果实施例 1 化合物对 FAP 蛋白酶活抑制活性的检测方法

人源重组 FAP 蛋白（百普赛斯，FAP-H82Q6）通过 assay buffer（50mM Tris-HCl，1M NaCl，1mg/mL BSA，pH7.5）稀释至 125pM 浓度的 FAP 工作液，FAP 底物（Z-Gly-Pro-AMC（LEONBIO，68542-93-8））通过 assay buffer 稀释为 150μM 底物工作液。40μl FAP 工作液和 20μl 不同浓度的化合物（4 倍稀释），再加入 40μl 底物工作液，置于室温摇床震荡混匀 1min。混匀后的室温避光处反应 90min。用酶标仪进行读荧光值 Ex=380nm/

Em=460nm。保存原始数据,使用原始数据或通过其计算得到的 Inhibition%,再用 Graphpad PRISM 分析数据生成化合物的 IC₅₀ 值。当化合物 IC₅₀≤100nM 时,表明该化合物具有显著的 FAP 蛋白酶活抑制活性,满足候选化合物酶活性指标。

3BP-4186 和 3BP-3554 为 CN114341158A 中的化合物,其结构如下:



化合物编号	FAP IC ₅₀ (nM)	化合物编号	FAP IC ₅₀ (nM)
3BP-4186	98.82	化合物 40	11.4
化合物 1	2.91	化合物 42	16.2
化合物 2	4.24	化合物 43	3.11
化合物 3	25.06	化合物 44	2.6
化合物 4	11.3	化合物 45	10.8
化合物 5	1.8	化合物 46	15.6
化合物 6	7.25	化合物 47	2.9
化合物 31	1.61	化合物 48	35.2
化合物 32	3.35	化合物 49	4.98
化合物 33	2.9	化合物 50	14.4
化合物 34	5.92	化合物 51	2.73
化合物 35	6.62	化合物 52	3.93
化合物 36	4.18	化合物 53	5.78
化合物 37	4.67	化合物 54	7.05
化合物 38	4.12	化合物 58	2.8
化合物 39	5.31	化合物 59	11.5

结果显示, 本发明中未连接螯合剂的化合物对 FAP 酶活抑制活性强于 3BP-4186。

化合物编号	FAP IC ₅₀ (nM)	化合物编号	FAP IC ₅₀ (nM)
3BP-3554	1.8	化合物 13	0.97
化合物 7	1.53	化合物 14	0.28
化合物 8	1.18	化合物 15	0.67
化合物 10	0.23	化合物 16	0.41
化合物 11	0.26	化合物 19	0.98
化合物 12	0.46		

结果显示，本发明中连接螯合剂的化合物对 FAP 酶活抑制活性强于 3BP-3554。

化合物编号	FAP IC ₅₀ (nM)	化合物编号	FAP IC ₅₀ (nM)
化合物 78	14.75	化合物 82	209.3
化合物 79	>5000	化合物 83	1042
化合物 80	566.4	化合物 84	6.70
化合物 81	70.58		

结果显示，将化合物 11 的 7 个氨基酸分别更换为对映异构体后所形成的化合物 78~84，其中化合物 78，化合物 81 和化合物 84 仍呈现出很好的 FAP 酶活抑制活性。

效果实施例 2 化合物对 DPP4 酶活抑制活性测试

人源重组 DPP4 蛋白（百普赛斯，DP4-H5211）通过 assay buffer（20mM Tris-HCl，100mM NaCl）配制为 125pM 的工作液；DPP4 底物（H-Gly-Pro-AMC.HBr（LEONBIO，115035-46-6））通过 assay buffer 稀释为 250μM DPP4 底物工作液。40μl DPP4 工作液和 20μl 不同浓度的化合物（4 倍稀释），再加入 40μl DPP4 底物工作液，放置室温摇床震荡混匀 1min。混匀后室温避光处反应 90min。用酶标仪在 380nm 和 460nm 的激发和发射波长下进行读数。保存原始数据，用 Graphpad PRISM 分析数据生成化合物的 IC₅₀ 值。

化合物编号	DPP4 IC ₅₀ (μM)	化合物编号	DPP4 IC ₅₀ (μM)
3BP-4186	>10	化合物 40	>10
化合物 1	>10	化合物 42	>10
化合物 2	>10	化合物 43	>10
化合物 3	>10	化合物 44	>10
化合物 5	>10	化合物 46	>10
化合物 6	>10	化合物 47	>10
化合物 31	>10	化合物 48	>10

化合物 32	>10	化合物 49	>10
化合物 33	>10	化合物 50	>10
化合物 34	>10	化合物 51	>10
化合物 35	>10	化合物 52	>10
化合物 36	>10	化合物 53	>10
化合物 37	>10	化合物 54	>10
化合物 38	>10	化合物 58	>10
化合物 39	>10		

结果显示，本发明中未连接螯合剂的化合物对 DPP4 酶活抑制活性与 3BP-4186 相当。

化合物编号	DPP4 IC50 (μM)	化合物编号	DPP4 IC50 (μM)
3BP-3554	>10	化合物 13	>10
化合物 7	>10	化合物 14	>10
化合物 8	>10	化合物 15	>10
化合物 10	>10	化合物 16	>10
化合物 11	>10	化合物 19	>10
化合物 12	>10		

结果显示，本发明中连接螯合剂的化合物对 DPP4 酶活抑制活性与 3BP-3554 相当。

效果实施例 3 化合物对 PERP 酶活抑制活性测试

人源重组 PREP 蛋白（R&D systems，4308-SE-010）通过 assay buffer（25mM Tris-HCl，250mM NaCl，2.5mM DTT，1mg/mL BSA）配制为 125pM 的工作液；PREP 底物（Z-Gly-Pro-AMC（LEONBIO，68542-93-8））通过 assay buffer 稀释为 125μM PREP 底物工作液。40μl PREP 工作液和 20μl 不同浓度的化合物（4 倍稀释），再加入 40μl PREP 底物工作液，放置室温摇床震荡混匀 1min。混匀后室温避光处反应 90min。用酶标仪在 380nm 和 460nm 的激发和发射波长下进行读数。保存原始数据，用 Graphpad PRISM 分析数据生成化合物的 IC₅₀ 值。

化合物对 PREP 酶活抑制 IC₅₀ 值与化合物对 FAP 酶活抑制 IC₅₀ 值的比值反应化合物对 PREP 酶活的选择性：A>10000，10000>B>3300，3300>C>1000，1000>D>330，330>E>100，100>F。

化合物编号	PREP/FAP	化合物编号	PREP/FAP
3BP-4186	F	化合物 44	C
化合物 4	D	化合物 45	D
化合物 31	C	化合物 46	D
化合物 32	D	化合物 47	E
化合物 33	D	化合物 48	D
化合物 34	E	化合物 49	E
化合物 35	D	化合物 50	C
化合物 36	E	化合物 51	D
化合物 37	D	化合物 52	D
化合物 38	D	化合物 53	D
化合物 39	D	化合物 54	E
化合物 40	D	化合物 57	E
化合物 42	E	化合物 58	E
化合物 43	D	化合物 59	E

结果显示，本发明中未连接螯合剂的化合物对 PREP 选择性高于 3BP-4186。

化合物编号	PREP/FAP	化合物编号	PREP/FAP
3BP-3554	C	化合物 12	A
化合物 8	B	化合物 14	B
化合物 10	A	化合物 15	B
化合物 11	A	化合物 16	B

结果显示，本发明中连接螯合剂的化合物对 PREP 选择性高于 3BP-3554。

效果实施例 4 化合物小鼠血浆稳定性实验

采用 CD-1 小鼠的血浆进行血浆稳定性实验。化合物采用甲醇稀释至浓度为 1mM，取血浆 0.792mL，加入 1mM 各待测化合物 8.00μL，混合均匀后移取 50.0μL 血浆样本，剩余样本放入 37℃水浴锅中孵育至 24 小时，随后取 50.0μL 血浆样本，上述样本中分别加入内标（100 μM 的 3BP-3554 作为化合物 13 的内标，100μM 的化合物 13 作为其他待测化合物的内标）10μL 混合均匀，离心后使用 0.2%三氟乙酸稀释 1 倍进样分析，采用 LC-MS/MS 分析。

化合物编号	24 小时剩余量（%）
3BP-3554	87

化合物 11	94
化合物 12	94
化合物 13	100
化合物 15	93
化合物 16	96

结果显示，本发明中化合物小鼠血浆稳定性高于 3BP-3554。

效果实施例 5 化合物药代测定

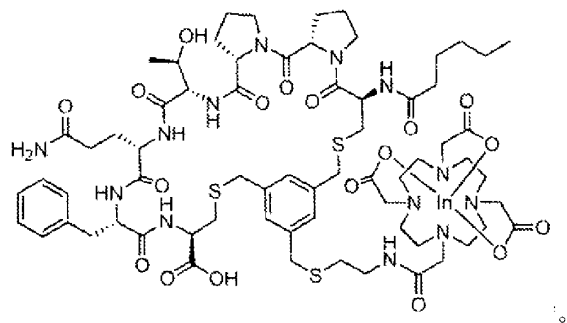
选择体重为 30-35g CD-1 雄性小鼠，测试化合物按照 0.2mg/kg 进行尾静脉注射，给药后于 5、15、30、60 分钟以及 2、4、8、24 小时收集血浆样品并进行相应处理，采用 LC-MS/MS 分析药物含量。

其中，化合物 20、21 和 22 分别为化合物 11、14、16 螯合非放射性 In 形成的化合物。

参数	3BP-3623	化合物 20	化合物 21	化合物 22
C _{max} (ng/mL)	594	772	1010	1120
T _{1/2} (h)	0.37	1.63	1.26	7.93
AUC _{0-τ} (h*ng/mL)	195	308	634	740
V _{ss} (L/kg)	0.24	0.52	0.22	1.18
Cl (L/h/kg)	1.02	0.61	0.31	0.26

结果显示，本发明中化合物半衰期、AUC 及清除率优于 3BP-3623。

3BP-3623 为 CN114341158A 中的化合物，其结构如下：



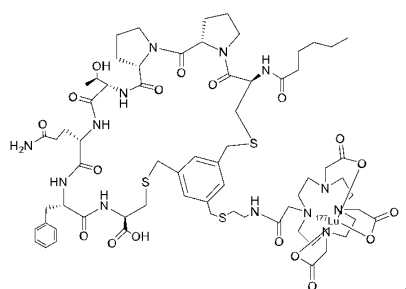
效果实施例 6 化合物组织分布实验

雄性 SCID 小鼠（6-8 周大小）皮下接种 5×10⁶HEK293-FAP 细胞（HEK293 细胞中高表达 FAP），10 天后，选择 30 只肿瘤大小为 200-300 mm³ 小鼠随机分为 3 组，3 组中的各只小鼠分别给予放射剂量为 100μCi 的化合物 ¹⁷⁷Lu- 3BP-3554、化合物 29 和化合物 30，于 4 h、8 h、24h、72 h 和 168 h 时间点采集血液、肾和肿瘤组织，所有血液样本和组织样本使用伽马计数计测量放射性计数。

化合物	时间 (h)	肿瘤 (ID%/g)	肾脏 (ID%/g)	血液 (ID%/g)	肿瘤/ 肾脏	肿瘤/血 液
¹⁷⁷ Lu -3BP-3554	4	21.21	6.65	0.07	3.23	290.35
	8	18.42	6.37	0.02	2.88	1180.18
	24	10.37	2.92	0.01	3.55	731.53
	72	5.05	0.86	0.0038	5.75	1330
	168	1.52	0.16	0.0091	9.44	167.79
化合物 29	4	25.62	11.06	0.99	2.32	26.16
	8	27.45	8.63	0.39	3.18	70.12
	24	22.70	5.69	0.03	3.99	1634.37
	72	19.21	2.43	0.0079	7.12	2405.35
	168	13.11	0.47	0.011	27.58	1161.77
化合物 30	4	34.29	4.98	2.11	6.88	16.27
	8	30.94	5.57	0.98	5.56	32.32
	24	21.64	3.64	0.10	5.95	212.10
	72	16.79	2.20	0.0151	6.98	1103.52
	168	8.81	0.65	0.018	11.85	483.67
备注	化合物 29、30 分别为化合物 11、16 螯合放射性 ¹⁷⁷ Lu 后形成的化合物。					

结果显示，不同时间点化合物 29 和 30 的注射剂量%/克组织均明显高于 ¹⁷⁷Lu-3BP-3554，表明化合物 29 和 30 相较于 ¹⁷⁷Lu -3BP-3554 在肿瘤组织中富集度更高，持续时间更长。化合物 29 和 30 对肾脏组织和血液组织的组织选择性也好于 ¹⁷⁷Lu-3BP-3554，因此，化合物 29 和 30 相比于 ¹⁷⁷Lu-3BP-3554 具有更好的安全性。

¹⁷⁷Lu -3BP-3554 为 CN114341158A 中的化合物，其结构如下：



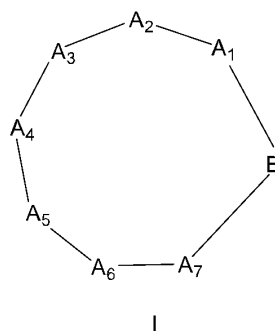
效果实施例 7 化合物药效实验

构建高表达 FAP 的稳转株细胞 HEK-293-FAP，皮下注射 1×10^6 个 HEK-293-FAP 细胞建立 NOG 荷瘤小鼠模型，待肿瘤长至 300mm^3 左右用于试验。将荷瘤小鼠随机分为 4 组，分别为对照组、化合物 29 0.4 mCi 组（0.4mCi/只）、化合物 29 0.8mCi 组（0.8mCi/只）和 ^{177}Lu -3BP-3554 0.8mCi 组（0.8mCi/只），每组 6 只。实验第 0 天，每组小鼠按照给药剂量分别注射 0.1ml 化合物溶液，实验第 2、4、7、11、14、17、21 天测量肿瘤体积。当肿瘤体积大于 2000mm^3 ，荷瘤鼠进行安乐死。

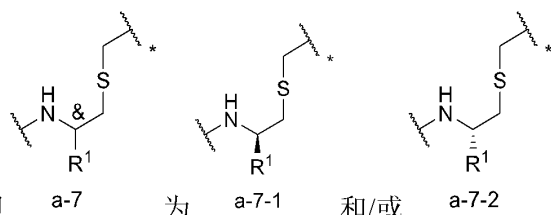
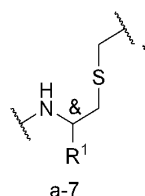
实验结果显示：化合物 29 和 ^{177}Lu -3BP-3554 都能明显抑制肿瘤的生长。化合物 29 对肿瘤的抑制作用有剂量反应关系，0.8mCi 组对肿瘤的抑制作用优于 0.4mCi 组。与阳性分子 ^{177}Lu -3BP-3554 比较，在实验第 21 天，化合物 29 0.8mCi 组和 0.4mCi 对肿瘤的抑制作用都优于 0.8mCi 组的 ^{177}Lu -3BP-3554。

权 利 要 求 书

1. 一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物为如式 I 所示的化合物；其中，A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆ 和 A₇ 依次通过肽键（-CO-NH-）连接；



A₇ 为式 a-7 所示的结构，



“&”表示此处的碳原子为手性碳，也即 为 和/或 ；

“*”端表示与 B 相连；

R¹ 为-(CH₂)_mM；

m 为 1、2、3、4、5 或 6；

M 为-COR¹⁻¹或-NR¹⁻²R¹⁻³；

R¹⁻¹ 为-OH、-NR^aR^b、-OC₁₋₁₂烷基、-OC₃₋₁₂环烷基、-OC₆₋₁₀芳基、-O-5-10元杂芳基、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团、由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团、被 1、2 或 3 个 R^e 取代的-OC₁₋₁₂烷基、被 1、2 或 3 个 R^f 取代的-OC₃₋₁₂环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{e-1} 取代的-OC₆₋₁₀芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{f-1} 取代的-O-5-10元杂芳基；

R^a 和 R^b 独立地为 H、C₁₋₁₂烷基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C₁₋₁₂烷基、被 1、2 或 3 个 R^{b-2} 取代的 C₃₋₁₂环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{b-3} 取代的 C₆₋₁₀芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{b-4} 取代的 5-10元杂芳基；

R^{b-1} 、 R^{b-2} 、 R^{b-3} 和 R^{b-4} 独立地为氬、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-CN、卤素、C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C₆₋₁₀ 芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-2} 取代的 5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-3} 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{b-1-4} 取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

R^{b-1-1} 、 R^{b-1-2} 、 R^{b-1-3} 和 R^{b-1-4} 独立地为 C₁₋₁₂ 烷基、卤素或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

R^e 、 R^f 、 R^{e-1} 和 R^{f-1} 独立地为卤素、-OH 或 -NH₂；

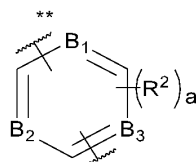
R^{1-2} 和 R^{1-3} 独立地为 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-COR^g、氨基酸上的羧基失去 -OH 所形成的基团、2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 所形成的基团、被 1、2 或 3 个 R^h 取代的 C₁₋₁₂ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{h-1} 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{h-2} 取代的 C₆₋₁₀ 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{h-3} 取代的 5-10 元杂芳基；

R^g 独立地为 C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C₁₋₁₂ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{g-2} 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C₆₋₁₀ 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{g-4} 取代的 5-10 元杂芳基；

R^{g-1} 、 R^{g-2} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 独立地为氬、-OH、-NH₂、-COOH、-CN、卤素、C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C₆₋₁₀ 芳基；

R^{g-1-1} 独立地为 -OH、-NH₂、-COOH、-CN、卤素、C₁₋₁₂ 烷基或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

R^h 、 R^{h-1} 、 R^{h-2} 和 R^{h-3} 独立地为氬、-COOH、-CN、卤素、-OH 或 -NH₂；



B 为  ；

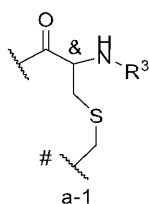
B₁、B₂ 和 B₃ 独立地为 N 或 C；

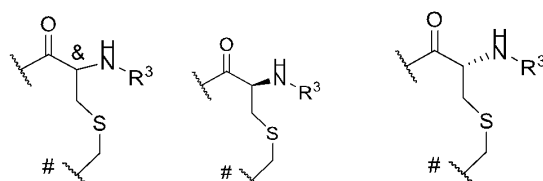
a 为 1、2 或 3；

R^2 独立地为 H、C₁₋₁₂ 烷基或卤素；

“**”端表示与 A₇ 相连；“##”端表示与 A₁ 相连；

A₁ 为式 a-1 所示的结构，





“&”表示此处的碳原子为手性碳，也即 a-1 为 a-1-1 和/或 a-1-2；“#”

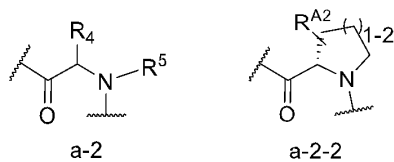
端表示与 B 相连；

其中， R^3 为 -COC₁₋₁₂ 烷基、-COOC₁₋₁₂ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 -COC₁₋₁₂ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{3-2} 取代的 -COOC₁₋₁₂ 烷基、氨基酸上的羧基失去 -OH 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 形成的基团；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为 氘、-NH₂、-COOH、-CN、卤素、-OH、-NR³⁻¹⁻¹R³⁻¹⁻² 或 -OC₁₋₁₂ 烷基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为 H 或 C₁₋₁₂ 烷基；

A₂ 为式 a-2 或 a-2-2 所示的结构，其氮端与 A₁ 连接，羰基端与 A₃ 连接；

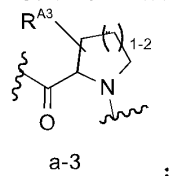


R^4 和 R^5 独立地为 H、C₁₋₁₂ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{4-1} 取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

R^{4-1} 独立地为 氘、-OH、卤素、-NH₂ 或 -COOH；

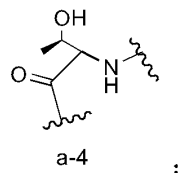
R^{A2} 独立地为 H、氘、-CH₃、-OH、-NH₂ 或 F； R^{A2} 具有 1、2、3 或 4 个；

A₃ 为式 a-3 所示的结构，其氮端与 A₂ 连接，羰基端与 A₄ 连接；

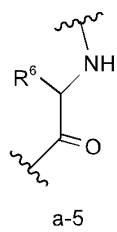


R^{A3} 为 H、氘、-CH₃、-OH、-NH₂ 或 F； R^{A3} 具有 1、2、3 或 4 个；

A₄ 为式 a-4 所示的结构，其氮端与 A₃ 连接，羰基端与 A₅ 连接；

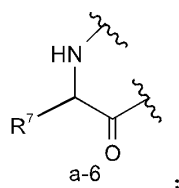


A₅ 为式 a-5 所示的结构，其氮端与 A₄ 连接，羰基端与 A₆ 连接；



其中, R^6 为 $-(CH_2)_xCOR^{6-1}$, x 为 1、2 或 3, R^{6-1} 为 $-OH$ 或 $-NH_2$;

A_6 为式 a-6 所示的结构, 其氮端与 A_5 连接, 羰基端与 A_7 连接;

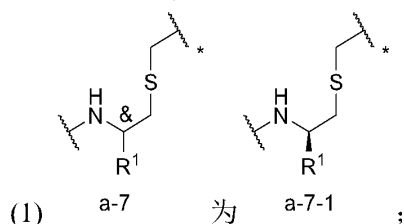


其中, R^7 为 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2-5-10$ 元杂芳基、 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基、被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-CH_2-5-10$ 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{7-3} 取代的 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基;

R^{7-1} 、 R^{7-2} 和 R^{7-3} 独立地为氘、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基;

所述 5-10 元杂芳基中, 各 5-10 元杂芳基的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数独立地为 1、2 或 3 个。

2. 如权利要求 1 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:



(2) m 为 1 或 2;

(3) R^{1-1} 为 $-OH$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC_{1-12}$ 烷基、 $-OC_{3-12}$ 环烷基、 $-OC_{6-10}$ 芳基、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团;

(4) R^a 和 R^b 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{b-3} 取代的 C_{6-10} 芳基;

(5) R^{b-1} 、 R^{b-3} 独立地为氘、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 C_{3-12} 环烷

基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、被1、2或3个R^{b-1-1}取代的C₆₋₁₀芳基；

(6) R^{b-1-1}独立地为被1、2或3个卤素取代的C₁₋₁₂烷基；

(7) R¹⁻²和R¹⁻³独立地为H、C₁₋₁₂烷基、-COR^g、氨基酸上的羧基失去-OH所形成的基团、或2个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去-OH所形成的基团；

(8) R^g独立地为C₁₋₁₂烷基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、被1、2或3个R^{g-1}取代的C₁₋₁₂烷基、被1、2或3个R^{g-3}取代的C₆₋₁₀芳基或被1、2或3个R^{g-4}取代的5-10元杂芳基；

(9) R^{g-1}、R^{g-3}和R^{g-4}独立地为-OH、-NH₂、卤素、C₁₋₁₂烷基、C₆₋₁₀芳基或被1、2或3个R^{g-1-1}取代的C₆₋₁₀芳基；

(10) R^{g-1-1}独立地为被1、2或3个卤素取代的C₁₋₁₂烷基；

(11) R³为-COC₁₋₁₂烷基、被1、2或3个R³⁻¹取代的-COC₁₋₁₂烷基、氨基酸上的羧基失去-OH形成的基团、或由2个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去-OH形成的基团；

(12) R³⁻¹独立地为-NH₂或-OC₁₋₁₂烷基；

(13) R⁴和R⁵独立地为C₁₋₁₂烷基；或，式a-2-2所示结构中的含氮杂环为五元环；

(14) x为2或3；

(15) R⁷为-CH₂C₆₋₁₀芳基、-CH₂C₆₋₁₀杂芳基、-CH₂C₃₋₁₂环烷基、被1、2或3个R⁷⁻¹取代的-CH₂C₆₋₁₀芳基、或被1、2或3个R⁷⁻²取代的-CH₂-5-10元杂芳基；和

(16) R⁷⁻¹和R⁷⁻²独立地为氘、-OH、-NH₂、卤素、C₁₋₃烷基或被1、2或3个卤素取代的C₁₋₁₂烷基。

3. 如权利要求1或2所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) R¹⁻¹为-OH、-NR^aR^b、-OC₁₋₁₂烷基、-OC₃₋₁₂环烷基、氨基酸上的氨基失去一个H原子所形成的基团或由2个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个H原子所形成的基团；

(2) R^{b-1}独立地为C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、被1、2或3个R^{b-1-1}取代的C₆₋₁₀芳基；

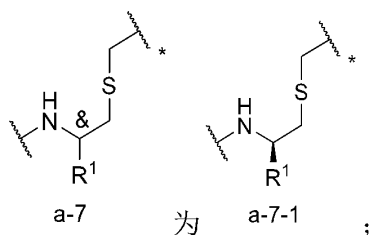
(3) R^g独立地为C₁₋₁₂烷基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、被1、2或3个R^{g-1}取代的C₁₋₁₂烷基、或被1、2或3个R^{g-3}取代的C₆₋₁₀芳基；

(4) R^{g-1}和R^{g-3}独立地为卤素、C₆₋₁₀芳基或被1、2或3个R^{g-1-1}取代的C₆₋₁₀芳基；

(5) R⁷为-CH₂C₆₋₁₀芳基、-CH₂C₃₋₁₂环烷基、或被1、2或3个R⁷⁻¹取代的-CH₂C₆₋₁₀芳基；

(6) R⁷⁻¹独立地为被1、2或3个卤素取代的C₁₋₁₂烷基。

4. 如权利要求1或2所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，



m 为 1 或 2;

R^{1-1} 为 -OH、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC_{1-12}$ 烷基、 $-OC_{3-12}$ 环烷基、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团;

R^a 和 R^b 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基;

R^{b-1} 独立地为 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{b-1-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基;

R^{1-2} 和 R^{1-3} 独立地为 H、 C_{1-12} 烷基、 $-COR^g$ 、氨基酸上的羧基失去 -OH 所形成的基团、或 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 所形成的基团;

R^g 独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{g-1} 和 R^{g-3} 独立地为卤素、 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{g-1-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基;

R^3 为 $-COC_{1-12}$ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基、氨基酸上的羧基失去 -OH 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 -OH 形成的基团;

R^{3-1} 独立地为 $-NH_2$ 或 $-OC_{1-12}$ 烷基;

R^4 和 R^5 独立地为 C_{1-12} 烷基; 或式 a-2-2 中的含氮杂环为五元环, R^{A2} 独立地为 H、氟、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 F; R^{A2} 具有 1、2 或 3 个;

x 为 1 或 2;

R^7 为 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基、 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基;

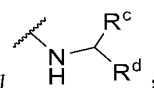
R^{7-1} 独立地为被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

(1) R^{1-1} 中, 所述 $-OC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基为 C_{1-6} 烷基;

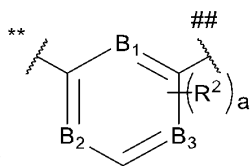
(2) R^{1-1} 中, 所述 $-OC_{3-12}$ 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基为 C_{3-6} 环烷基;

(3) R^{1-1} 中, 所述 $-OC_{6-10}$ 芳基中的 C_{6-10} 芳基为苯基或萘基;



- (4) R^{1-1} 中, 所述氨基酸上的氨基失去一个 H 原子所形成的基团为 R^c 为 $-(CH_2)_oCOOH$ 或 $-(CH_2)_pCONH_2$;
 o 和 p 独立地为 0、1、2、3 或 4;
 R^d 为氢、氘、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、被 1、2 或 3 个 R^{d-1} 取代的 C_{1-12} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{d-2} 取代的 C_{3-12} 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{d-3} 取代的 C_{6-10} 芳基、或被 1、2 或 3 个 R^{d-4} 取代的 5-10 元杂芳基;
 R^{d-1} 、 R^{d-2} 、 R^{d-3} 和 R^{d-4} 独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 环烷基或 C_{6-10} 芳基;
- (5) R^{1-1} 中, 所述由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-20 个氨基酸形成的肽;
- (6) R^a 和 R^b 中, 所述的 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (7) R^a 和 R^b 中, 所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基;
- (8) R^a 和 R^b 中, 所述的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基、联苯基或萘基;
- (9) R^a 和 R^b 中, 所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子个数为 1 个或 2 个;
- (10) R^{b-1} 中, 所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基;
- (11) R^{b-1} 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基;
- (12) R^{b-1} 中, 所述的 5-10 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基;
- (13) R^{b-1} 中, 所述的 5-10 元杂芳基中的杂原子个数为 1 个或 2 个;
- (14) R^{b-1-1} 中, 所述的卤素或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I;
- (15) R^{b-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (16) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (17) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述的 C_{3-12} 环烷基或被 1、2 或 3 个 R^{h-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基;
- (18) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{h-2} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基;
- (19) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述的 5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{h-3} 取代的 5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基的杂原子个数为 1 个或 2 个;
- (20) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中, 所述由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-20 个氨基酸形成的肽;
- (21) R^g 中, 所述的 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;

- (22) R^g 中, 所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基;
- (23) R^g 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基;
- (24) R^g 中, 所述的 5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-4} 取代的 5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基为 5-6 元杂芳基;
- (25) R^g 中, 所述的 5-10 元杂芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-4} 取代的 5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基杂原子个数为 1 个或 2 个;
- (26) R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 中, 所述的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I;
- (27) R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基;
- (28) R^{g-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (29) R^{g-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I;
- (30) R^2 中, 所述的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (31) R^2 中, 所述的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I;
- (32) R^3 中, 所述的 $-COC_{1-12}$ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (33) R^3 中, 所述的由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-20 个氨基酸形成的肽;
- (34) R^{3-1} 中, 所述的 $-OC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (35) R^4 和 R^5 中, 所述的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基;
- (36) R^7 中, 所述的 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基;
- (37) R^7 中, 所述的 $-CH_2C_{6-10}$ 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基;
- (38) R^7 中, 所述的被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-CH_2$ -5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基为 5-6 元杂芳基;
- (39) R^7 中, 所述的被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-CH_2$ -5-10 元杂芳基中的 5-10 元杂芳基的杂原子个数为 1 个或 2 个;
- (40) R^{7-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I;
- (41) R^{7-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为 C_{1-6} 烷基; 和



(42) B 为 。

6. 如权利要求 5 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) R^{1-1} 中，所述-OC₁₋₁₂ 烷基中的 C₁₋₁₂ 烷基为正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

(2) R^{1-1} 中，所述-OC₃₋₁₂ 环烷基中的 C₃₋₁₂ 环烷基为环戊基；

(3) o 和 p 独立地为 0 或 1；

(4) R^d 为 C₆₋₁₀ 芳基；

(5) R^{1-1} 中，所述由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-10 个氨基酸形成的肽；

(6) R^a 和 R^b 中，所述的 C₁₋₁₂ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C₁₋₁₂ 烷基中的 C₁₋₁₂ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基；

(7) R^a 和 R^b 中，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或



(8) R^a 和 R^b 中，所述的 C₆₋₁₀ 芳基独立地为苯基；

(9) R^a 和 R^b 中，所述的 5-10 元杂芳基为呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或喹啉基；

(10) R^{b-1} 中，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(11) R^{b-1} 中，所述的 C₆₋₁₀ 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1-1} 取代的 C₆₋₁₀ 芳基中的 C₆₋₁₀ 芳基独立地为苯基；

(12) R^{b-1} 中，所述的 5-10 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基；

(13) R^{b-1-1} 中，所述的卤素或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C₁₋₁₂ 烷基中的卤素为 F；

(14) R^{b-1-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C₁₋₁₂ 烷基中的 C₁₋₁₂ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基；

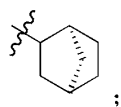
(15) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中，所述的 C₁₋₁₂ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基；

(16) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基中的 C₃₋₁₂ 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(17) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中，所述由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-10 个氨基酸形成的肽；

(18) R^g 中，所述的 C₁₋₁₂ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C₁₋₁₂ 烷基中的 C₁₋₁₂ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基；

(19) R^g 中, 所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或



(20) R^g 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-3} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基为苯基;

(21) R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 中, 所述的卤素为 Cl;

(22) R^{g-1} 、 R^{g-3} 和 R^{g-4} 中, 所述的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1-1} 取代的 C_{6-10} 芳基中的 C_{6-10} 芳基为苯基;

(23) R^{g-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基;

(24) R^{g-1-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素为 F;

(25) R^2 中, 所述的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基;

(26) R^2 中, 所述的卤素为 F;

(27) R^3 中, 所述的 $-COC_{1-12}$ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基;

(28) R^3 中, 所述的由 2 个以上氨基酸形成的肽为 2-10 个氨基酸形成的肽;

(29) R^{3-1} 中, 所述的 $-OC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基;

(30) R^4 和 R^5 中, 所述的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基;

(31) R^7 中, 所述的 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

(32) R^{7-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的卤素为 F; 和

(33) R^{7-1} 中, 所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基。

7. 如权利要求 5 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

(1) R^{1-1} 中, 所述 $-OC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基为叔丁基;

(2) R^d 为萘基;

(3) R^a 和 R^b 中, 所述的 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷

基独立地为甲基或正戊基；

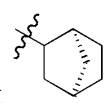
(4) R^a 和 R^b 中，所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为环戊基或 ；

(5) R^{b-1} 中，所述的 C_{3-12} 环烷基为环戊基；

(6) R^{b-1-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基为甲基；

(7) R^{1-2} 和 R^{1-3} 中，所述的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、异丙基、正戊基或正己基；

(8) R^g 中，所述的 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{g-1} 取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基或正戊基；

(9) R^g 中，所述的 C_{3-12} 环烷基独立地为环戊基、环己基或 ；

(10) R^{g-1-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基为甲基；

(11) R^2 中，所述的 C_{1-12} 烷基为甲基；

(12) R^3 中，所述的 $-COC_{1-12}$ 烷基或被 1、2 或 3 个 R^{3-1} 取代的 $-COC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基独立地为甲基、乙基或正戊基；

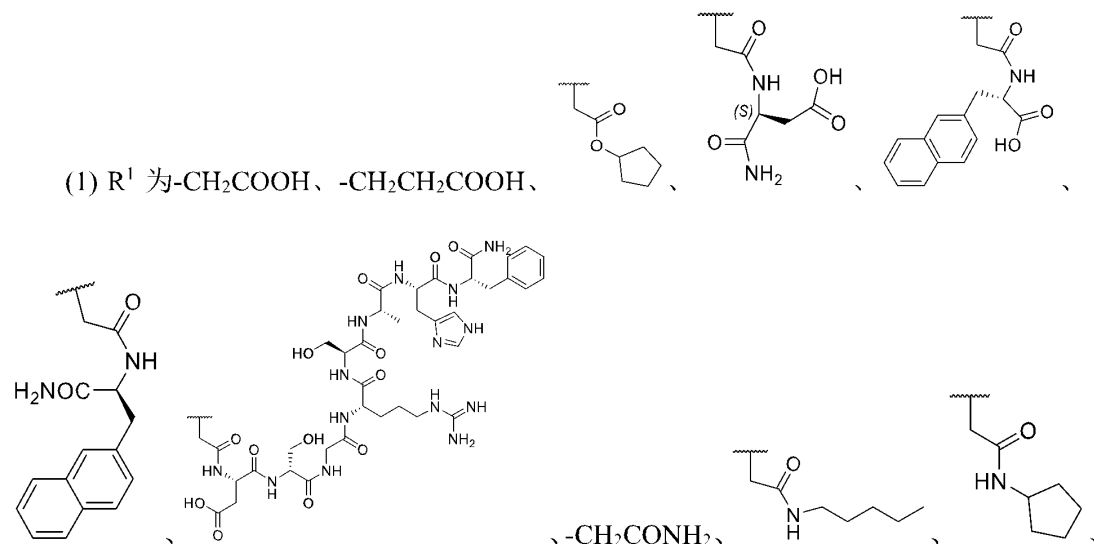
(13) R^{3-1} 中，所述的 $-OC_{1-12}$ 烷基中的 C_{1-12} 烷基为甲基；

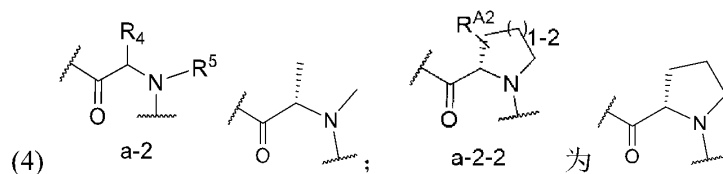
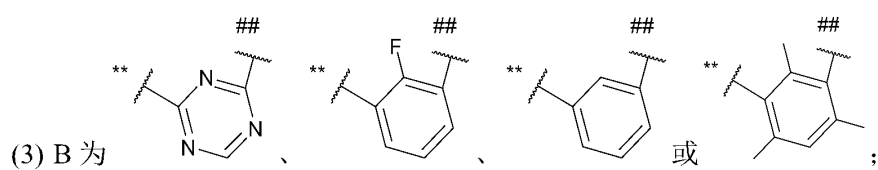
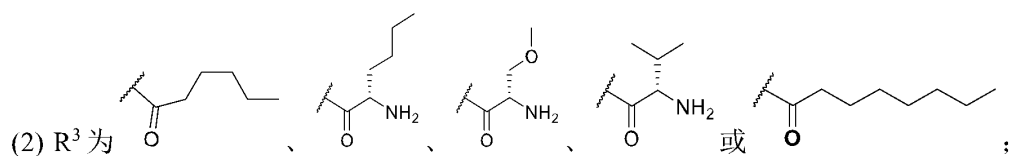
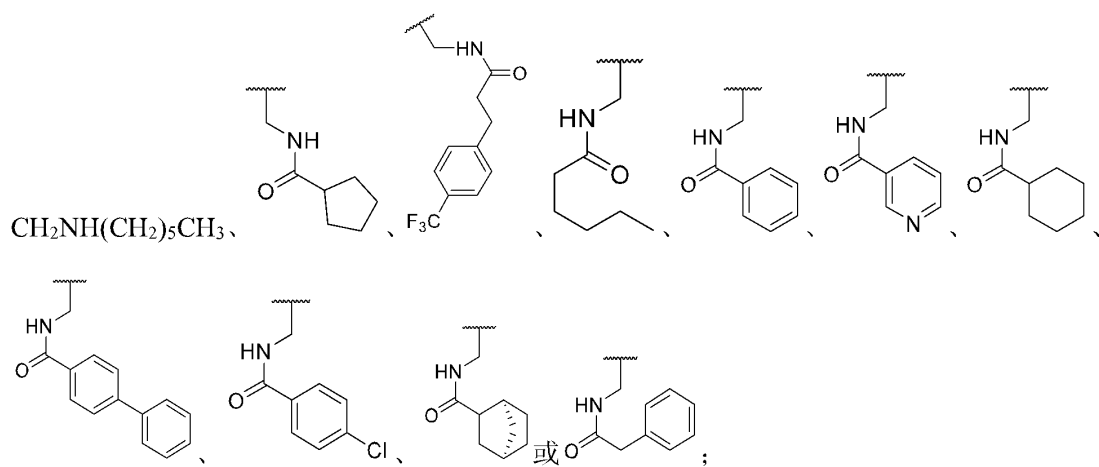
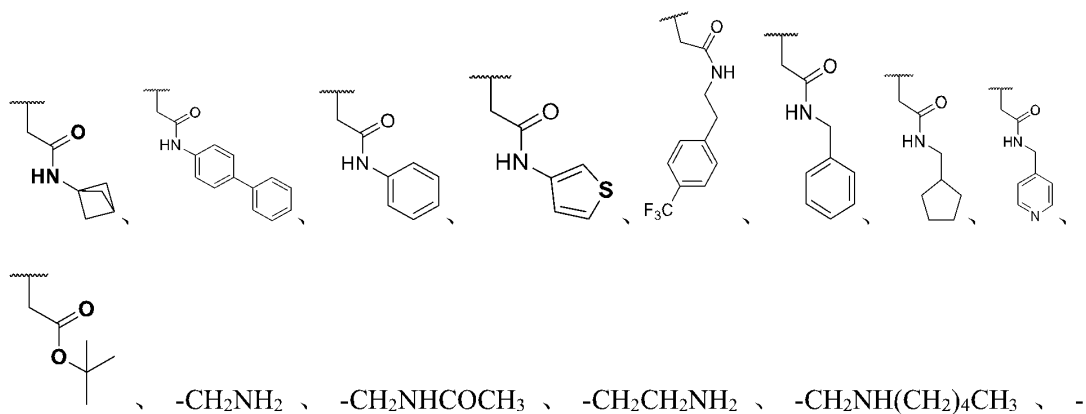
(14) R^4 和 R^5 中，所述的 C_{1-12} 烷基为甲基；

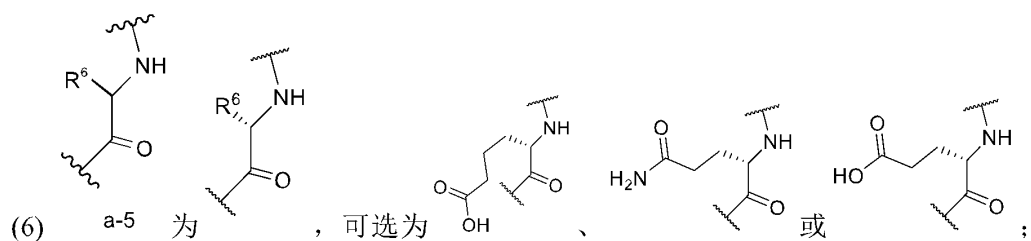
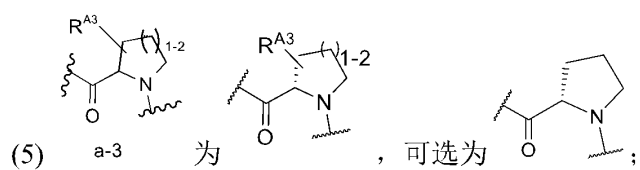
(15) R^7 中，所述的 $-CH_2C_{3-12}$ 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基为环己基；和

(16) R^{7-1} 中，所述的被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基中的 C_{1-12} 烷基为甲基。

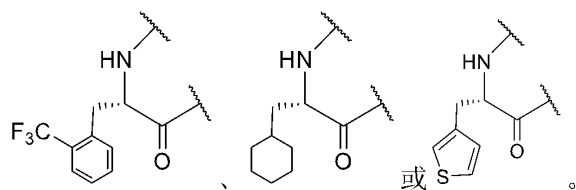
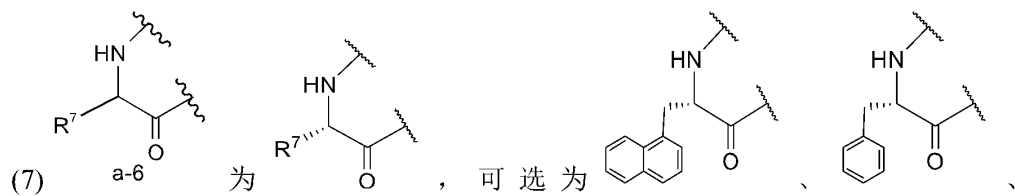
8. 如权利要求 1 或 2 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：



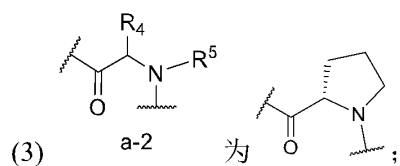
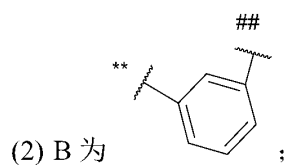
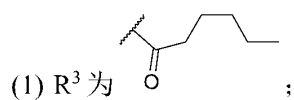


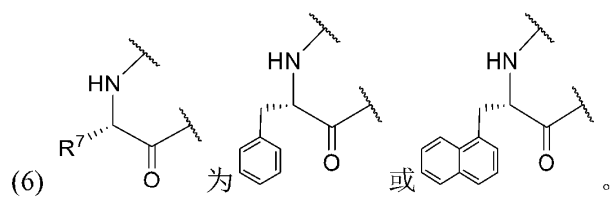
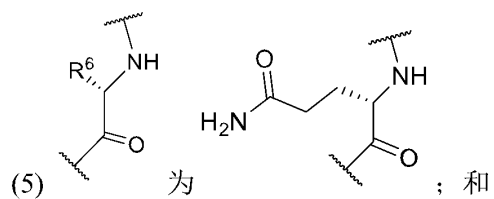
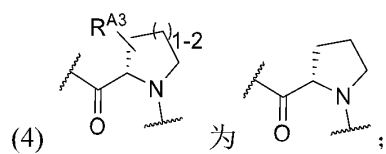


和

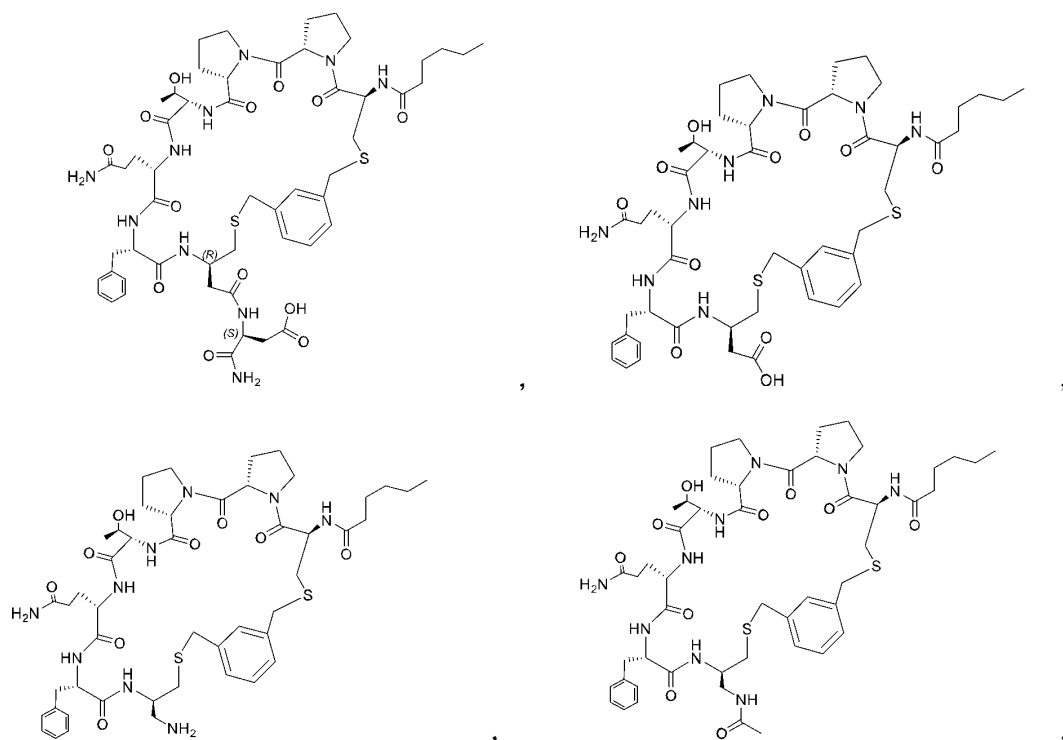


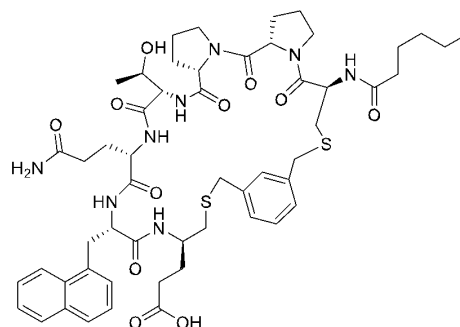
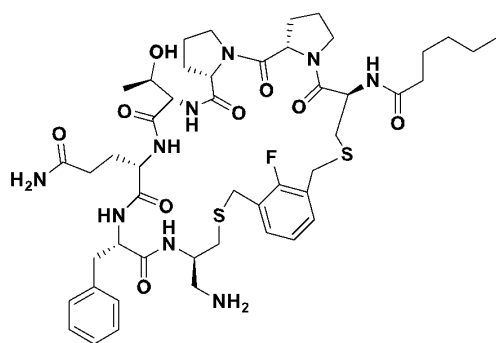
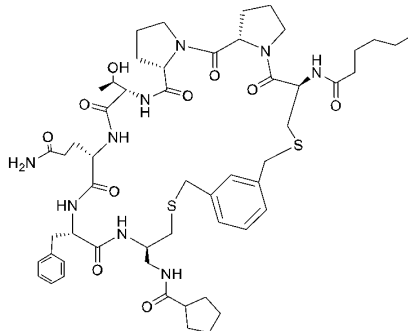
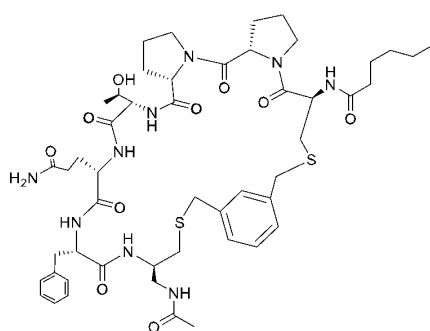
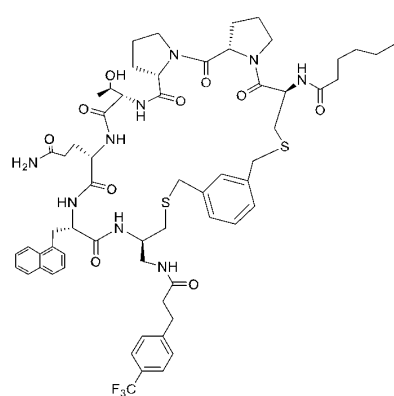
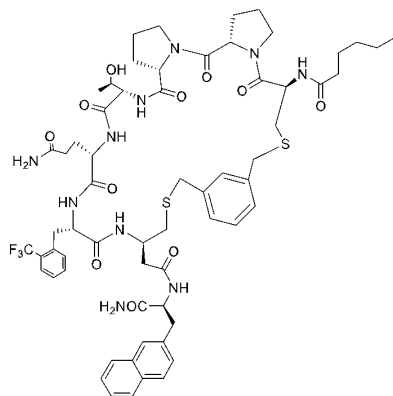
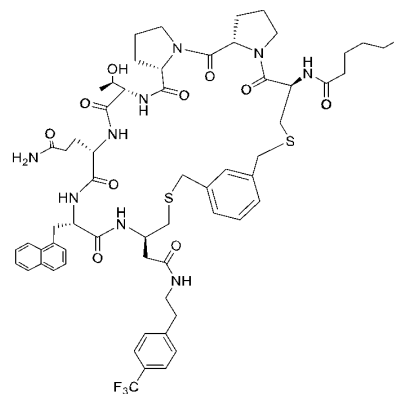
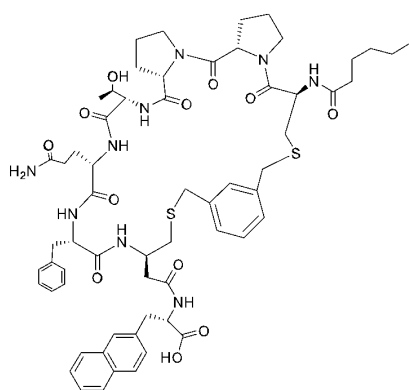
9. 如权利要求 8 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

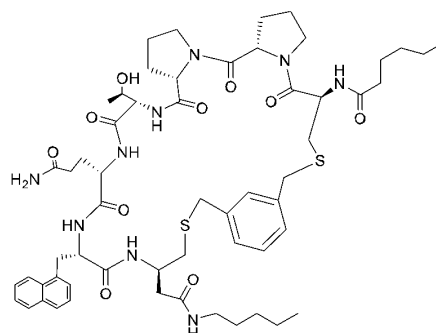
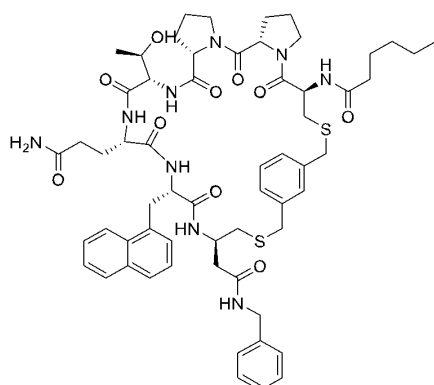
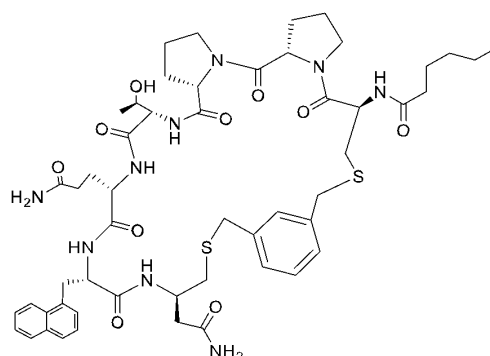
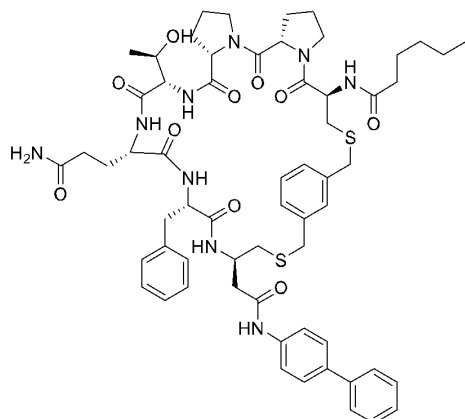
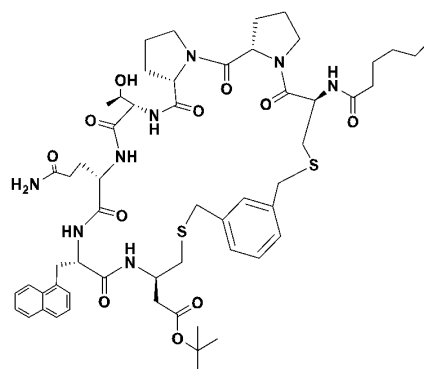
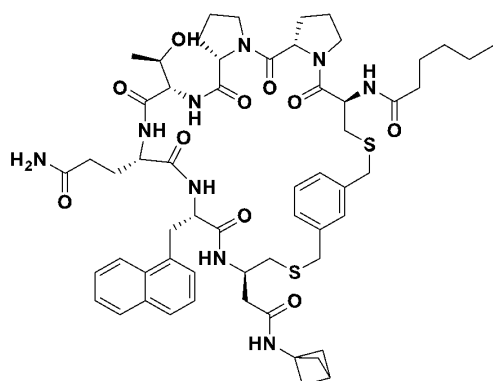
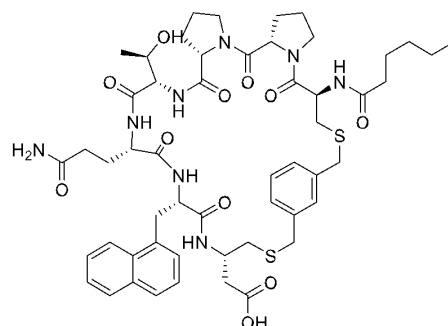
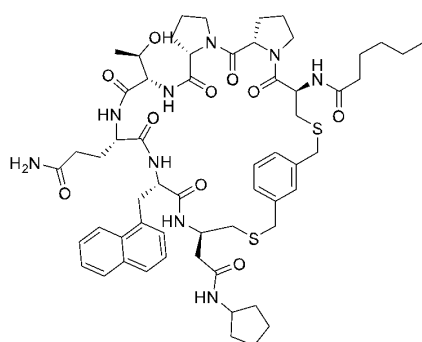


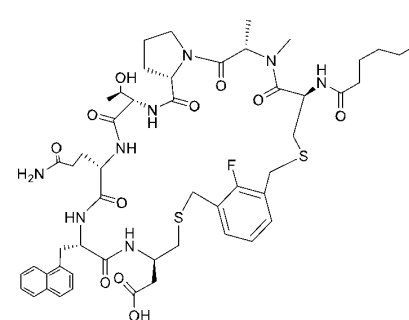
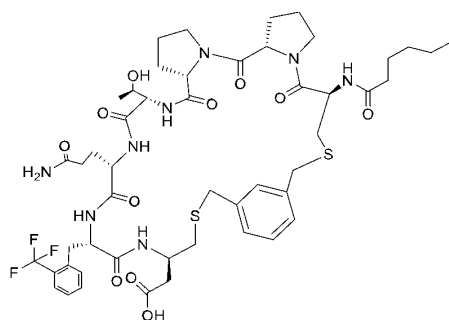
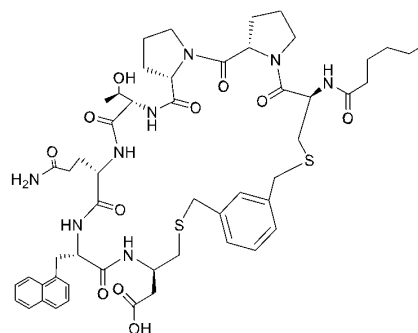
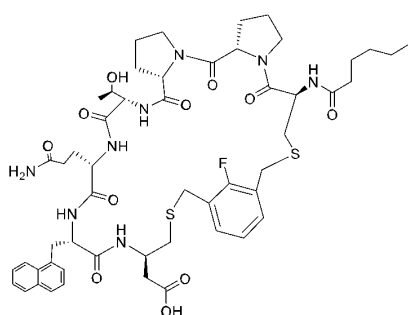
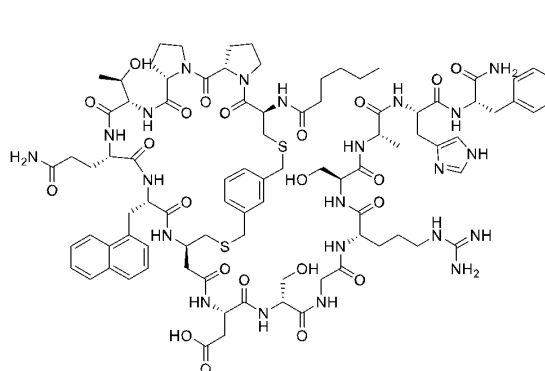
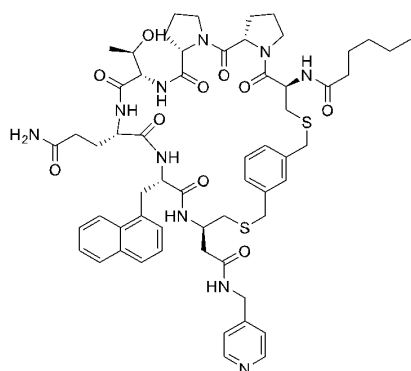
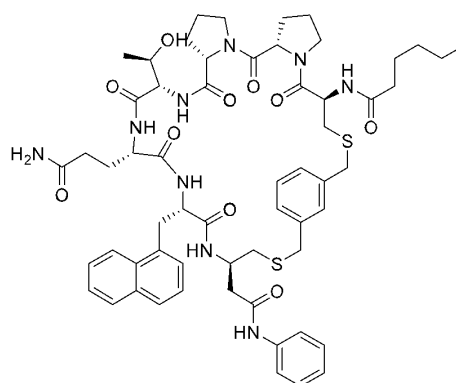
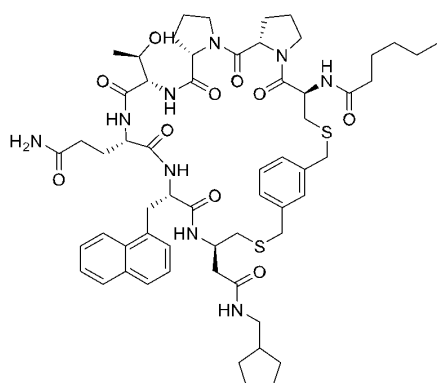


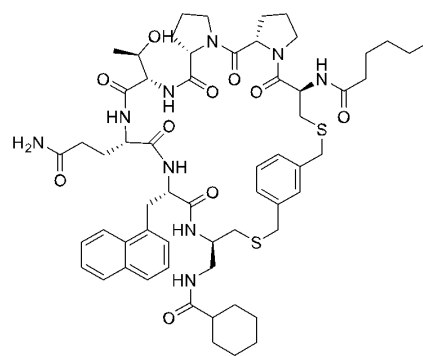
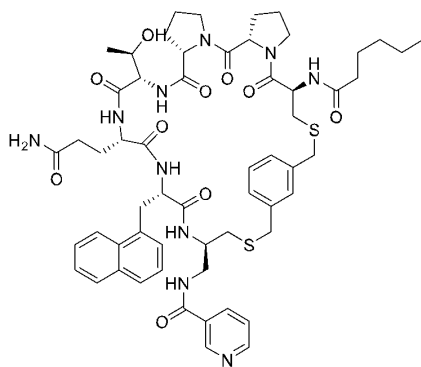
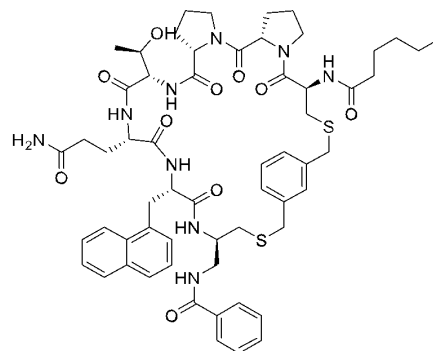
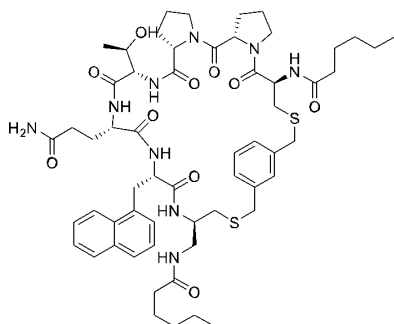
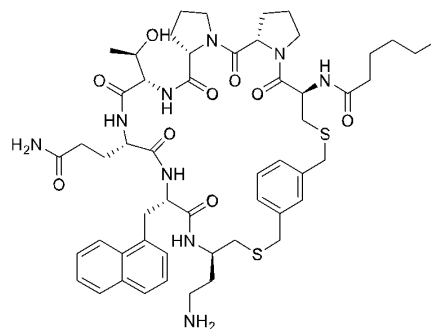
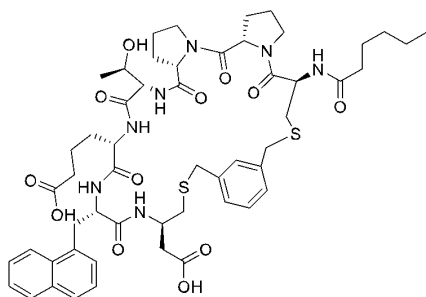
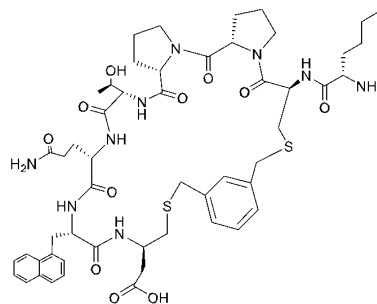
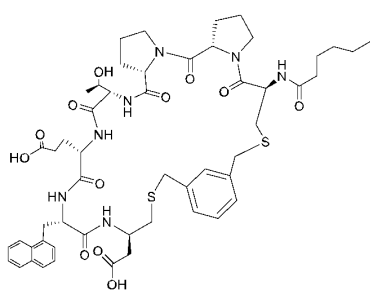
10. 如权利要求 1 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其选自以下任一化合物：

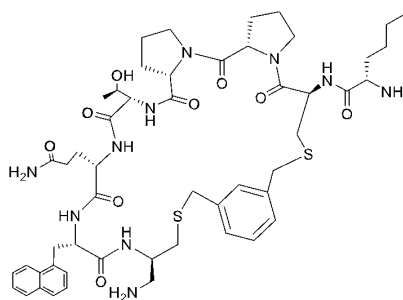
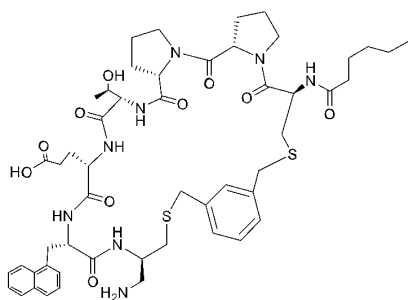
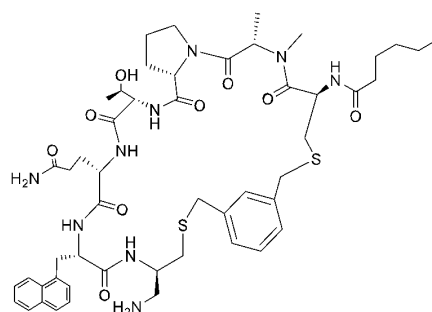
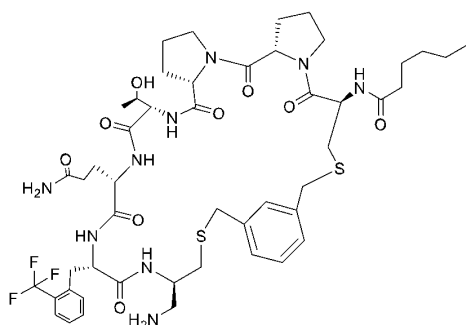
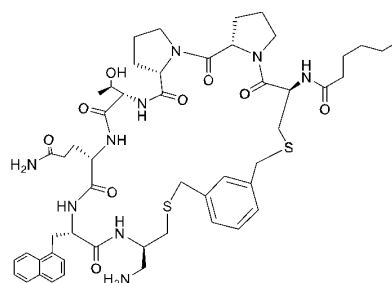
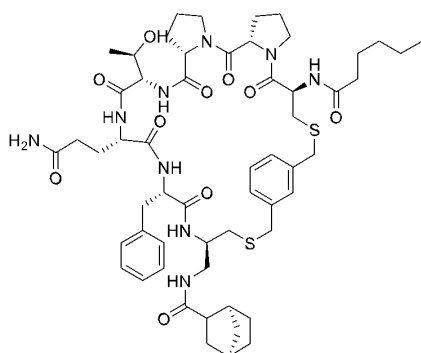
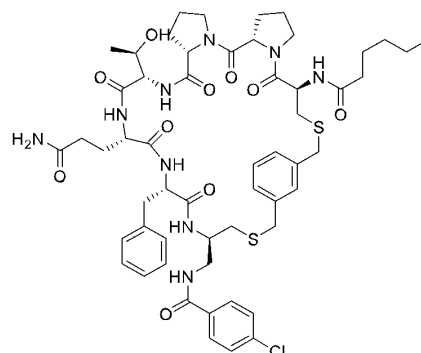
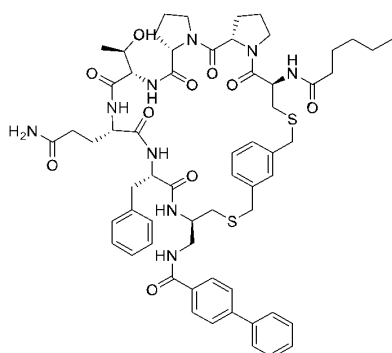


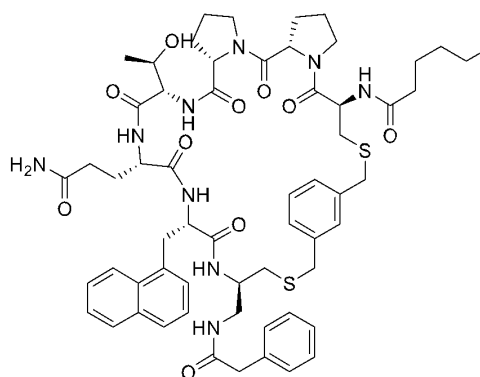
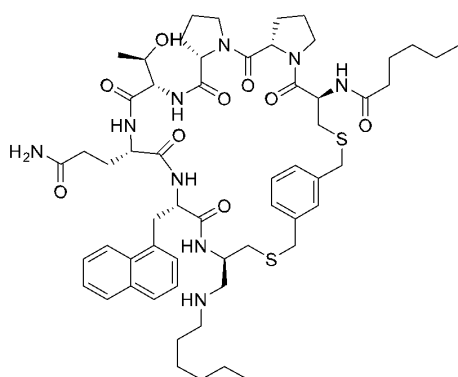
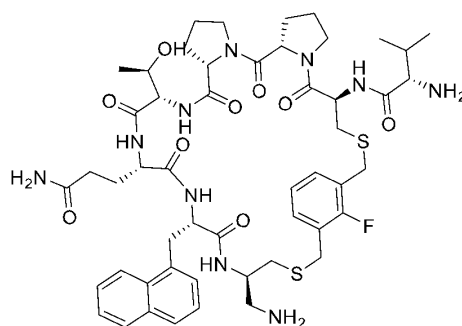
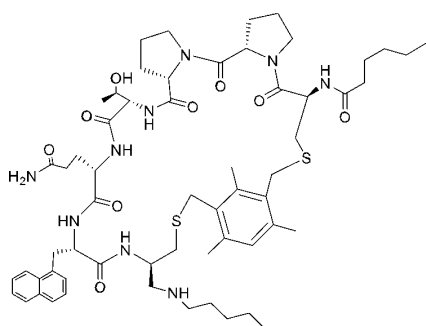
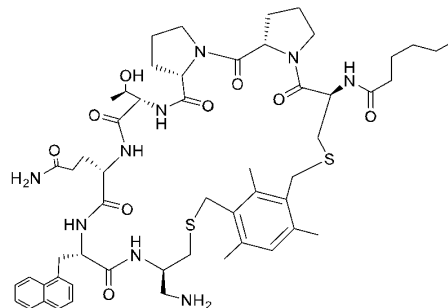
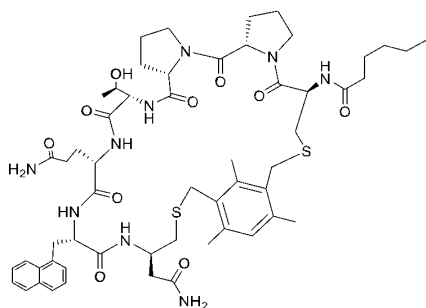
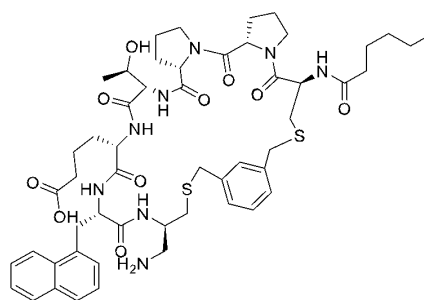
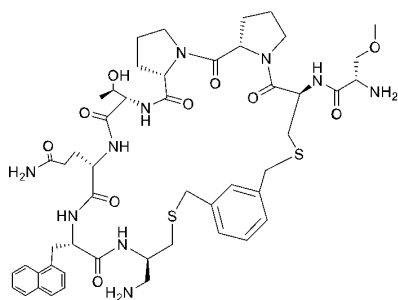


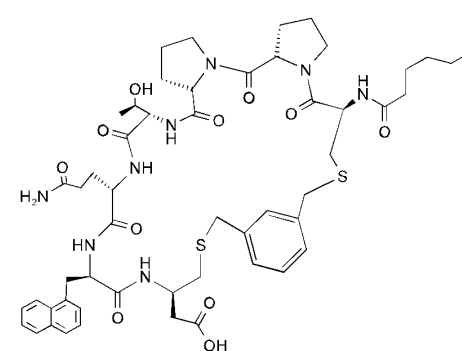
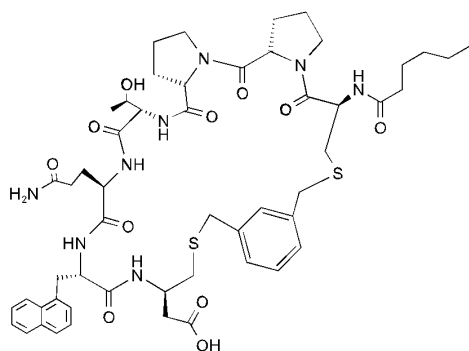
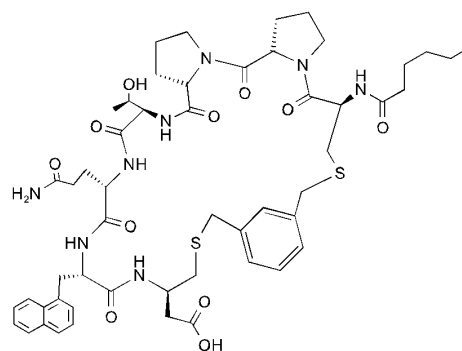
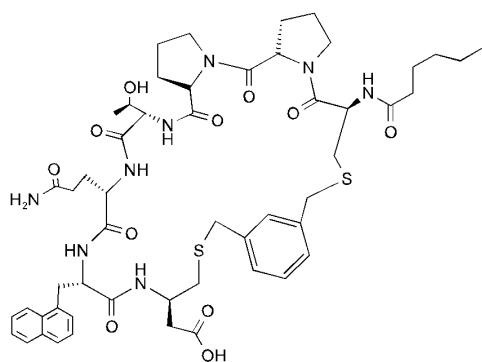
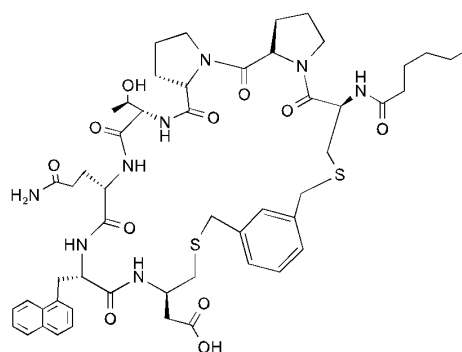
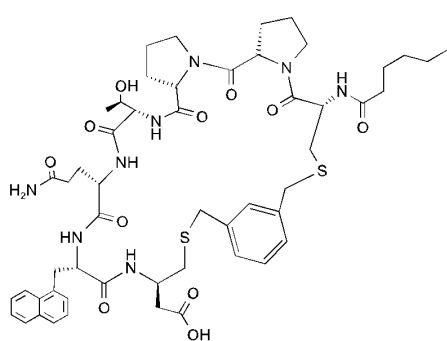
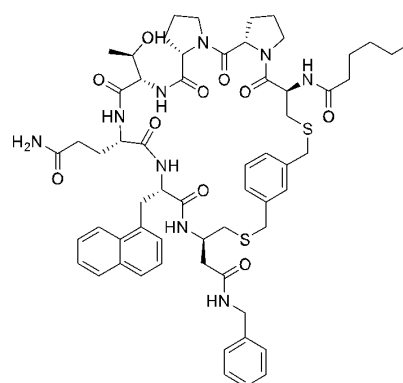
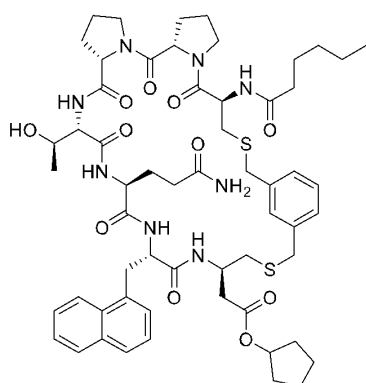


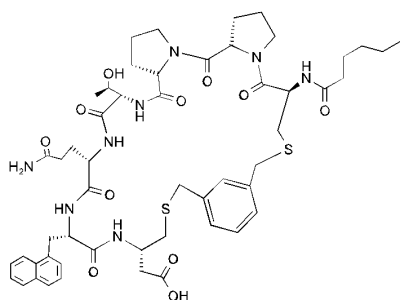




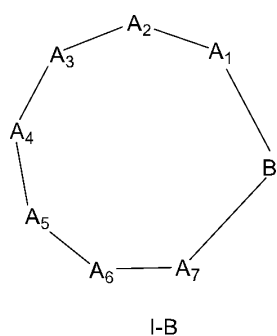






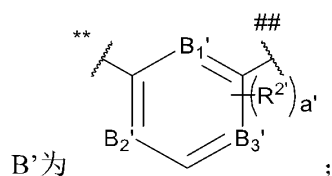


11. 一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物为如式 I-B 所示的化合物；其中，A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆ 和 A₇ 依次通过肽键 (-CO-NH-) 连接；



R¹ 为 -(CH₂)_mM;

m' 为 0、1、2、3、4、5 或 6;



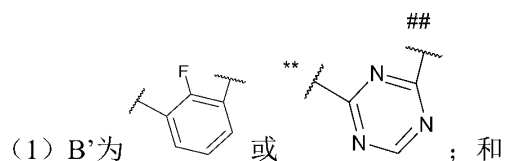
a' 为 1、2 或 3;

B₁' 为 CH, B₂' 和 B₃' 独立地为 N 或 C; R²' 独立地为 H、C₁₋₁₂ 烷基或卤素且至少 1 个 R²' 为卤素;

或者, B₁'、B₂' 和 B₃' 独立地为 N 或 CH; R²' 独立地为 C₁₋₁₂ 烷基或卤素;

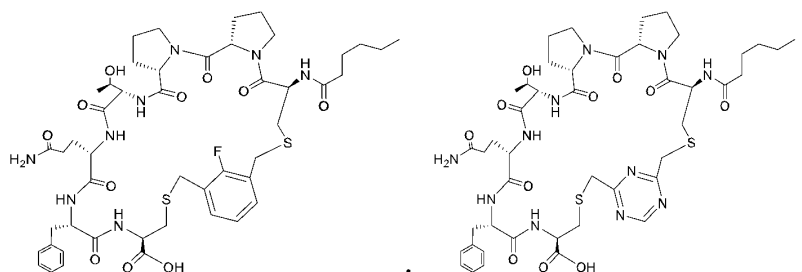
其他基团的定义如权利要求 1-10 中任一项所述。

12. 如权利要求 11 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一种或两种：

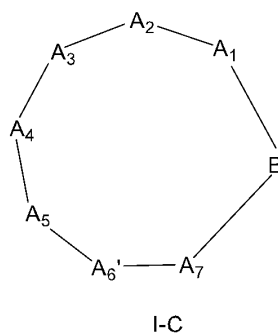


(2) R^1 为 $-\text{COOH}$ 。

13. 如权利要求 12 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述化合物选自以下任一结构：



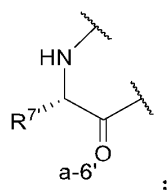
14. 一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物为如式 I-C 所示的化合物；其中， A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6' 和 A_7 依次通过肽键 ($-\text{CO}-\text{NH}-$) 连接：



R^1 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{M}$ ；

m' 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

A_6' 为式 a-6' 所示的结构，



其中， $R^{7'}$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 C_{6-10} 芳基或被 1、2 或 3 个 R^{7-2} 取代的 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基；

R^{7-1} 和 R^{7-2} 独立地为 C_{1-12} 烷基或被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-12} 烷基；

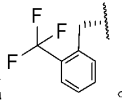
其他基团的定义如权利要求 1-10 中任一项所述。

15. 如权利要求 14 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一种或两种：

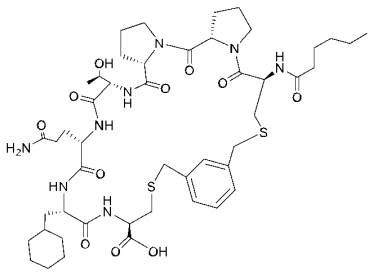
- (1) $R^{7'}$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}_{3-12}$ 环烷基、或被 1、2 或 3 个 R^{7-1} 取代的 C_{6-10} 芳基，和
 (2) R^1 为 $-\text{COOH}$ 。

16. 如权利要求 14 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学

上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于， $R^{7'}$ 为 $-\text{CH}_2$ 环己基或



17. 如权利要求 14 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其为以下化合物：



18. 一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物如式 II 所示，

D-L;

II

D 为如权利要求 1-10 任一项所述的如式 I 所示的化合物或在 B、 R^1 或 R^3 位置失去一个 H 或 OH 形成的基团、如权利要求 11-13 任一项所述的如式 I-B 所示的化合物在 B' 、 R^1 或 R^3 位置失去一个 H 或 OH 形成的基团、或如权利要求 14-17 任一项所述的如式 I-C 所示的化合物在 B、 R^1 或 R^3 位置失去一个 H 或 OH 形成的基团；

L 为不可裂解的连接子。

19. 如权利要求 18 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述 L 为： $-\text{A}$ 、 $-\text{W}$ 、 $-\text{W-A}$ 、 $-\text{A-W}$ 、 $-\text{W-A-W}$ 或 $-\text{A-W-A}$ ；

A 为氨基酸上的羧基失去一个 OH 形成的基团、氨基酸上的氨基失去一个 H 原子形成的基团、由 2 个以上氨基酸形成的肽上的羧基失去 $-\text{OH}$ 形成的基团、或由 2 个以上氨基酸形成的肽上的氨基失去一个 H 原子形成的基团；

W 为 $-(\text{Y})_g-(\text{CH}_2)_c-\text{NHR}^1$ ；

Y 独立地选自以下基团的任意一种或组合： $-(\text{CH}_2)_b-\text{X}$ 、 $-(\text{CH}_2)_c-\text{C}_{6-10}$ 亚芳基 $-(\text{CH}_2)_d$ 、 $-(\text{CH}_2)_e-5$ 至 12 元杂环烷基 $-(\text{CH}_2)_d$ 、 $-(\text{CH}_2)_e-\text{C}_{3-12}$ 亚环烷基 $-(\text{CH}_2)_d$ 、 $-(\text{CH}_2)_e-\text{CO}-(\text{CH}_2)_d$ ；

所述 5 至 12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种;所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

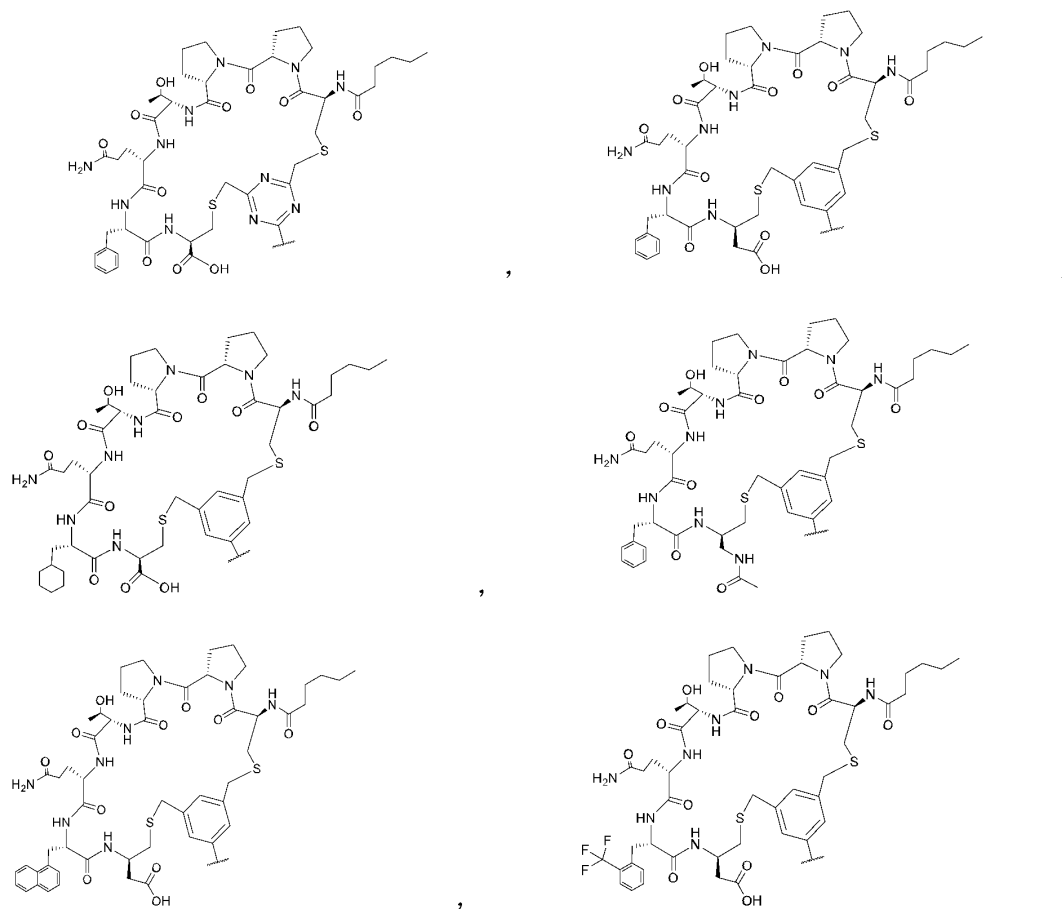
X 为 S、O 或 NH;

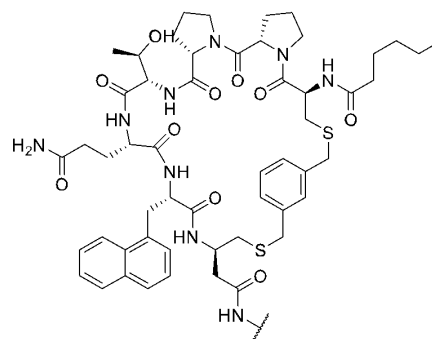
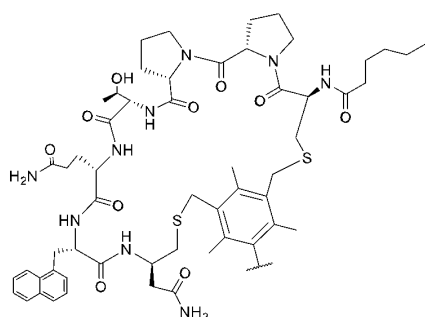
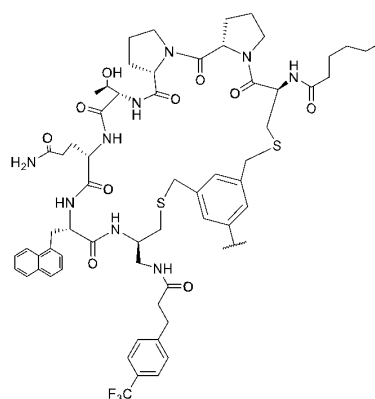
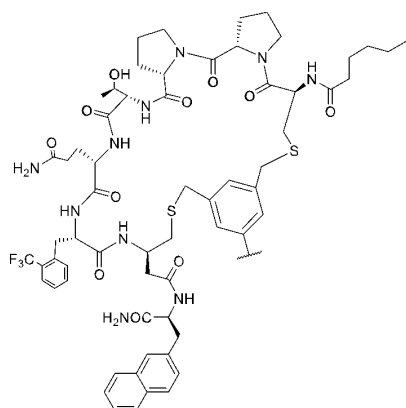
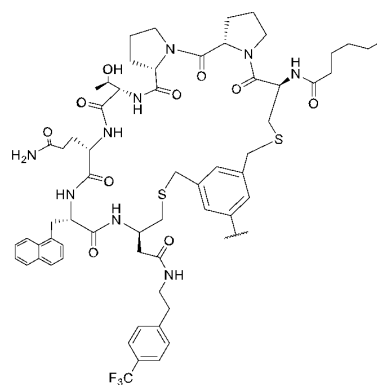
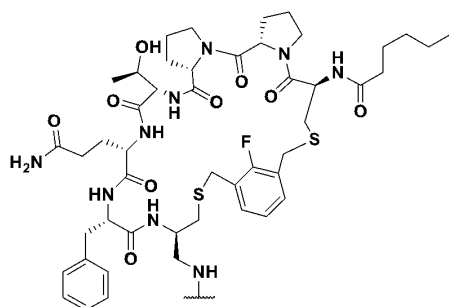
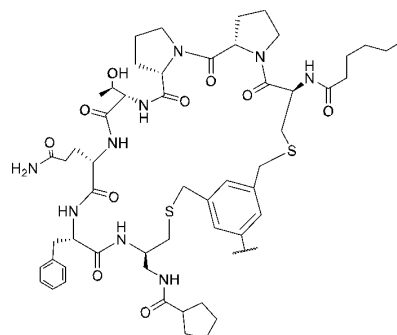
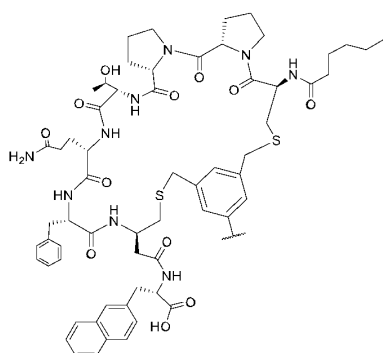
R¹ 为 H 或 C₁₋₁₂ 烷基, 或 R¹ 与 -NH 一起形成 5-10 元含氮杂环烷基;

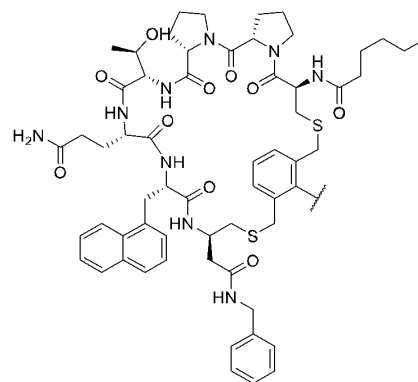
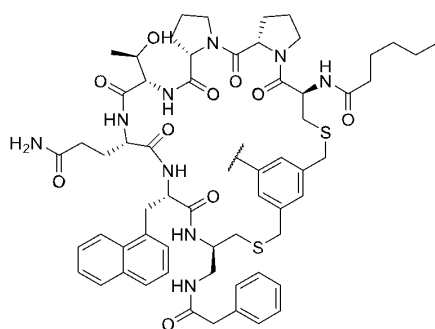
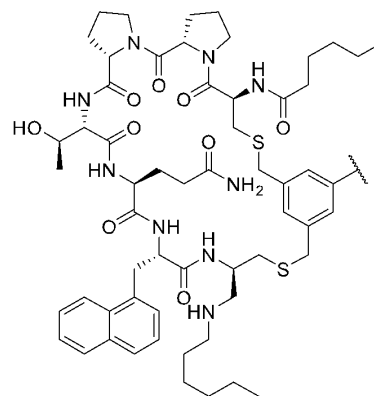
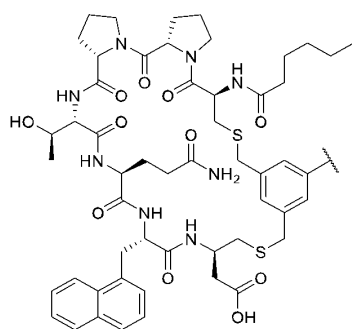
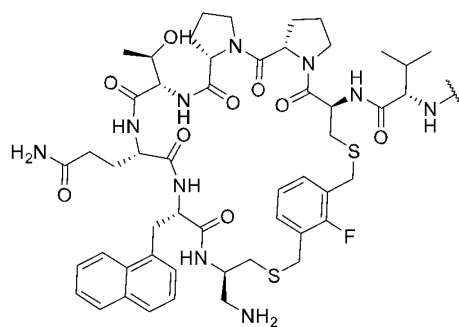
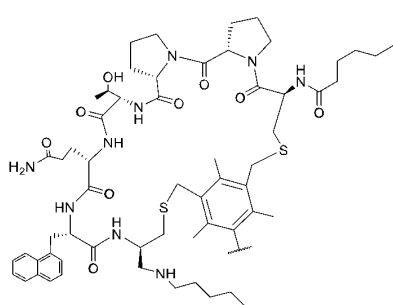
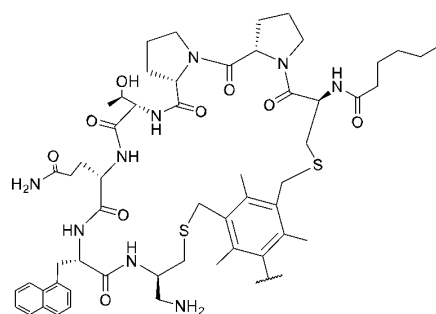
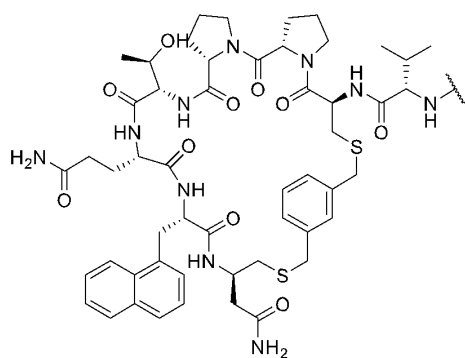
g、b、c、d 独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10。

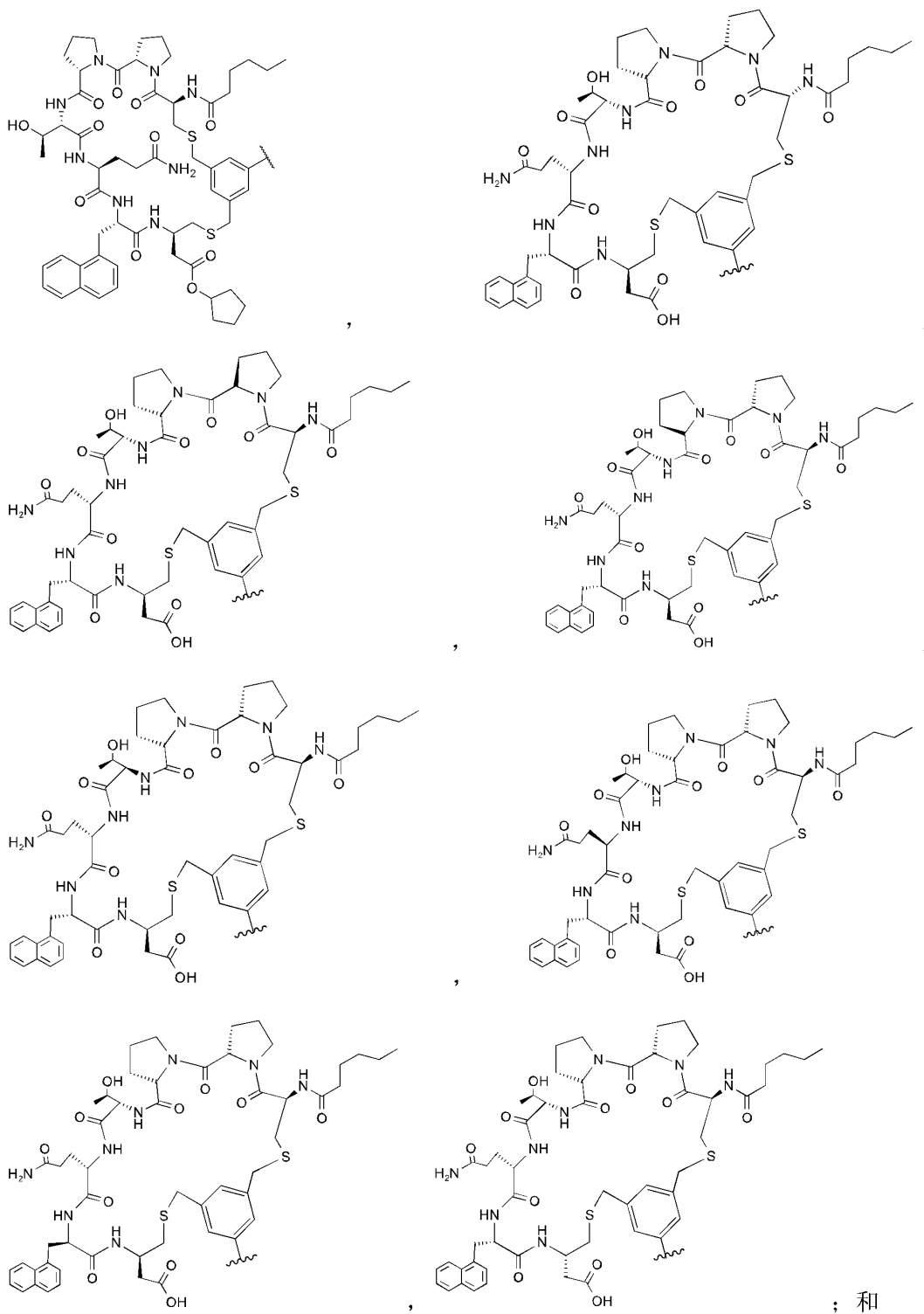
20. 如权利要求 18 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或两种:

(1) 所述 D 选自以下任一片段:

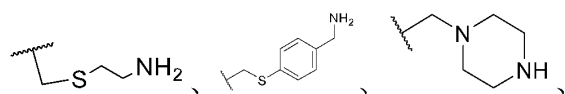


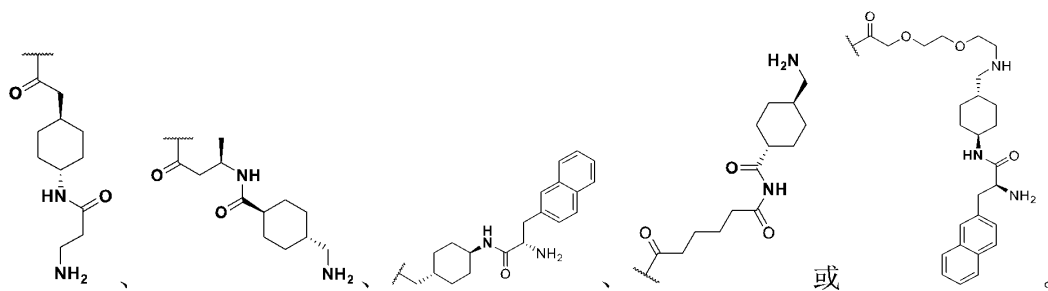




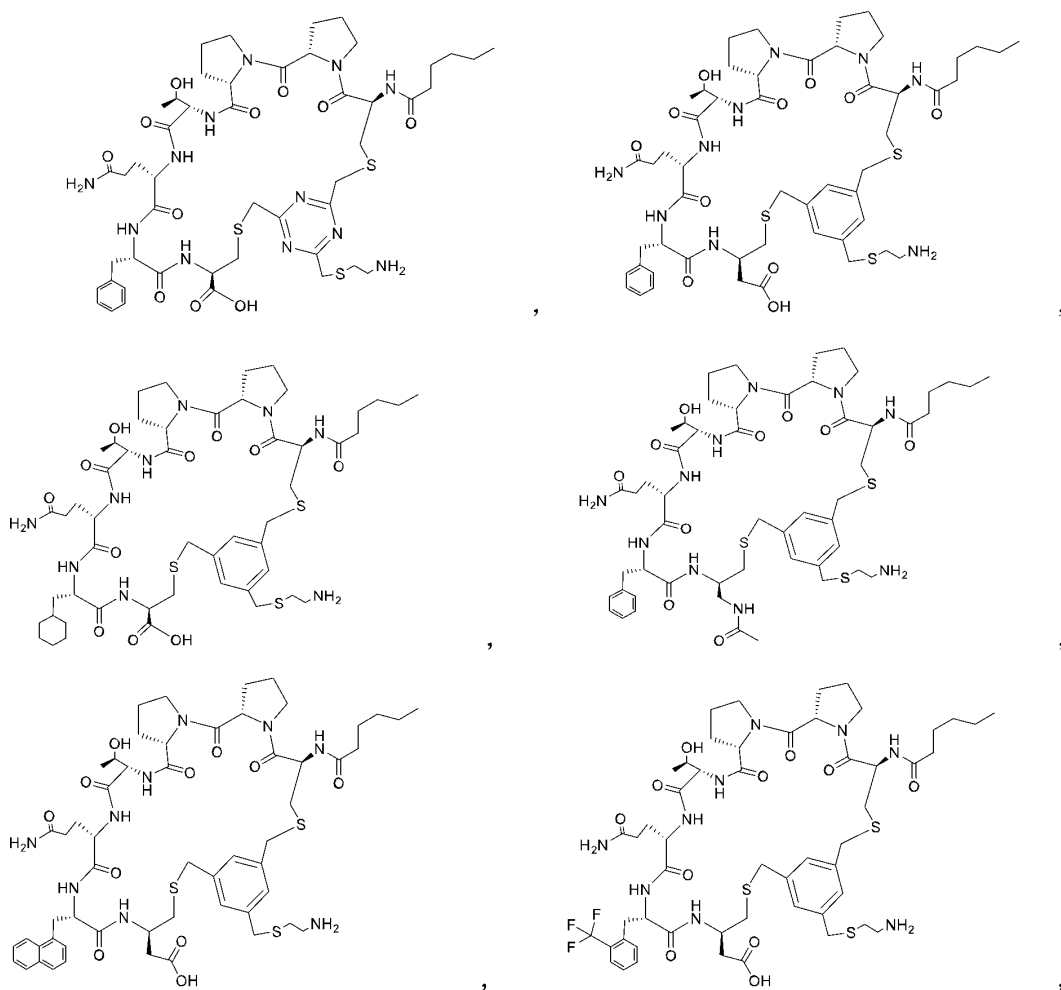


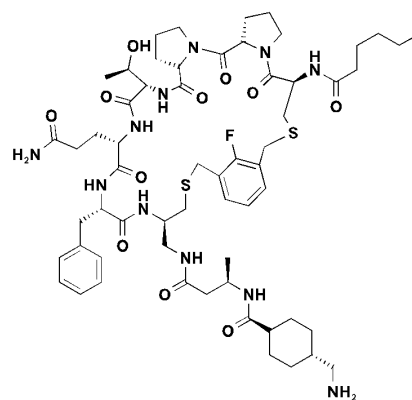
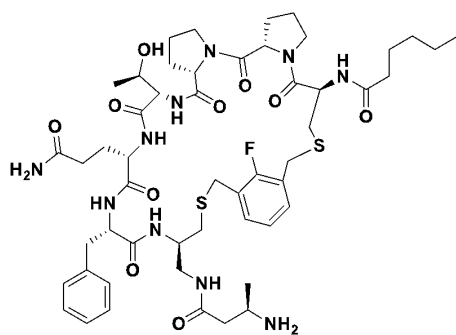
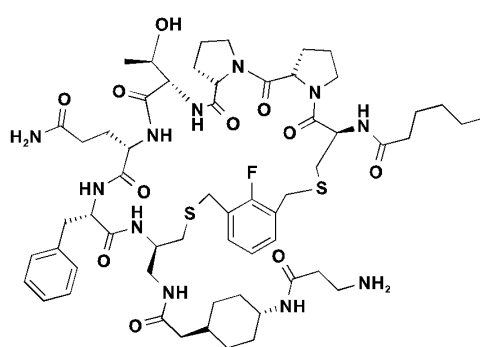
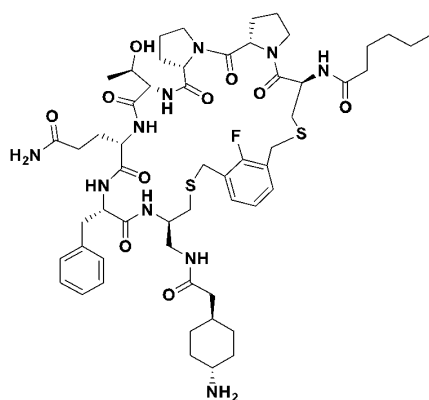
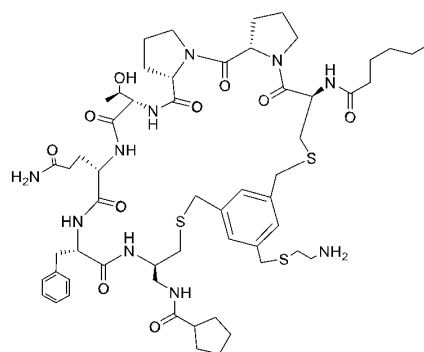
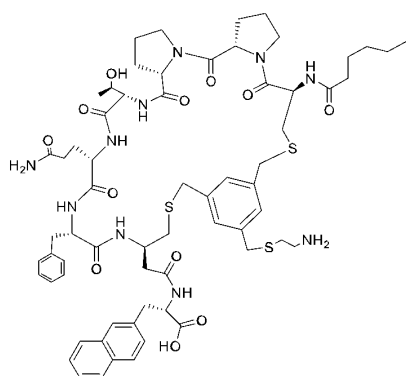
(2) 所述 L 选自以下任一片段：

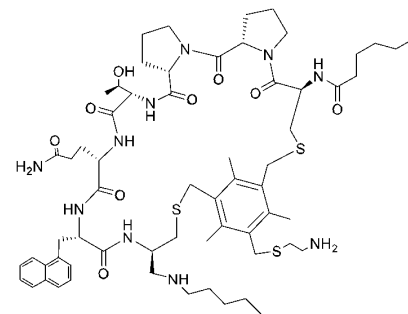
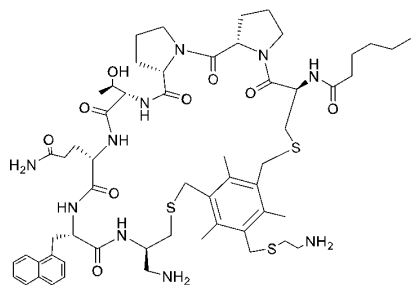
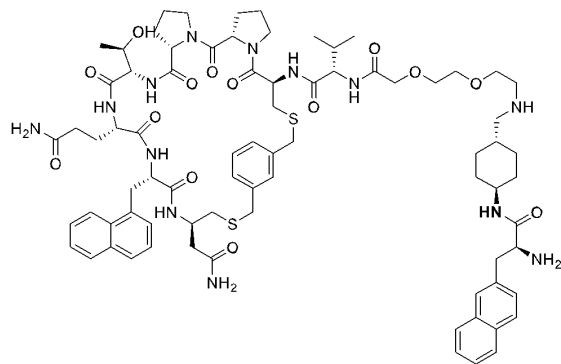
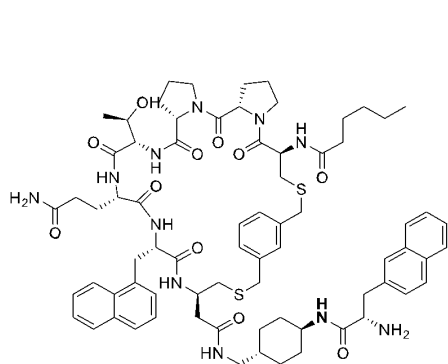
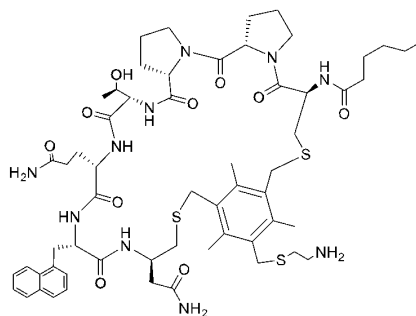
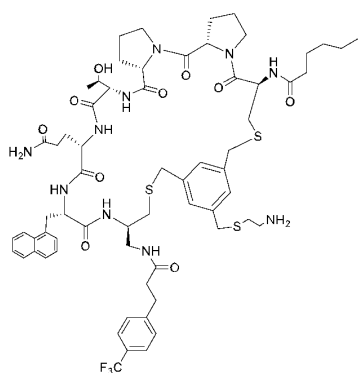
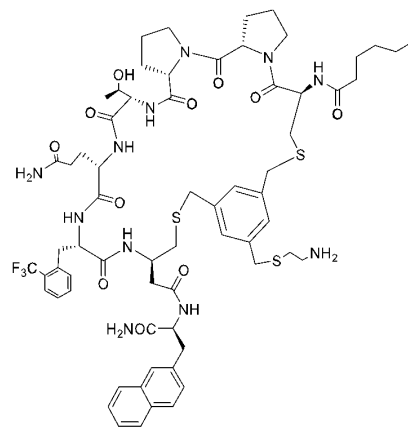
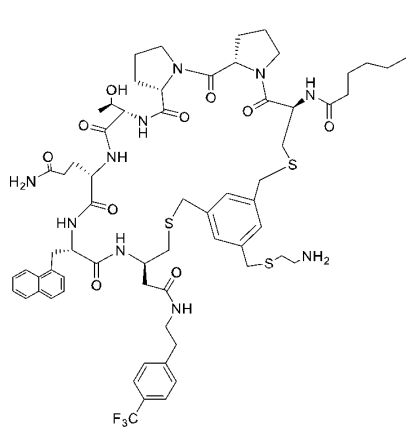


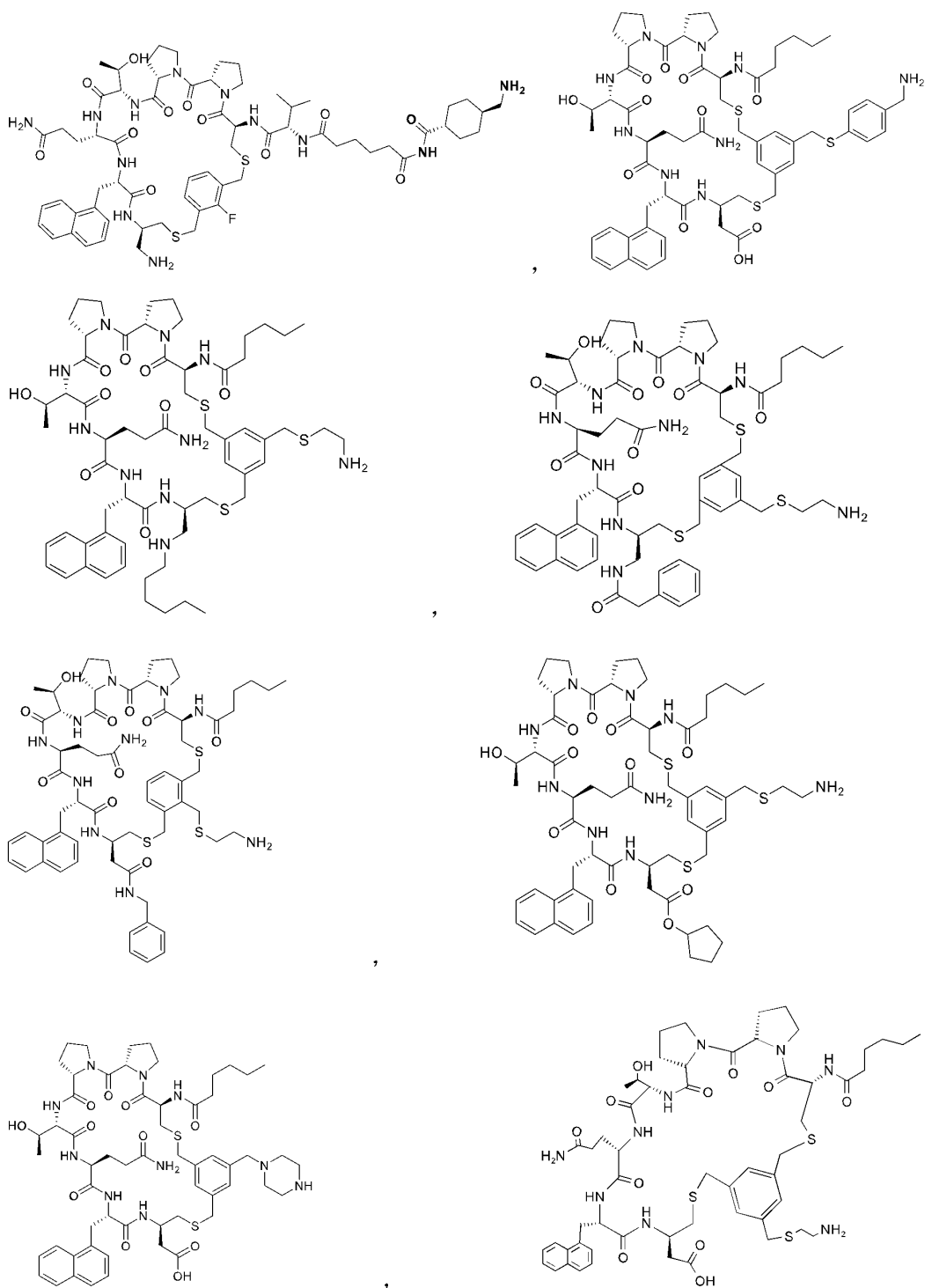


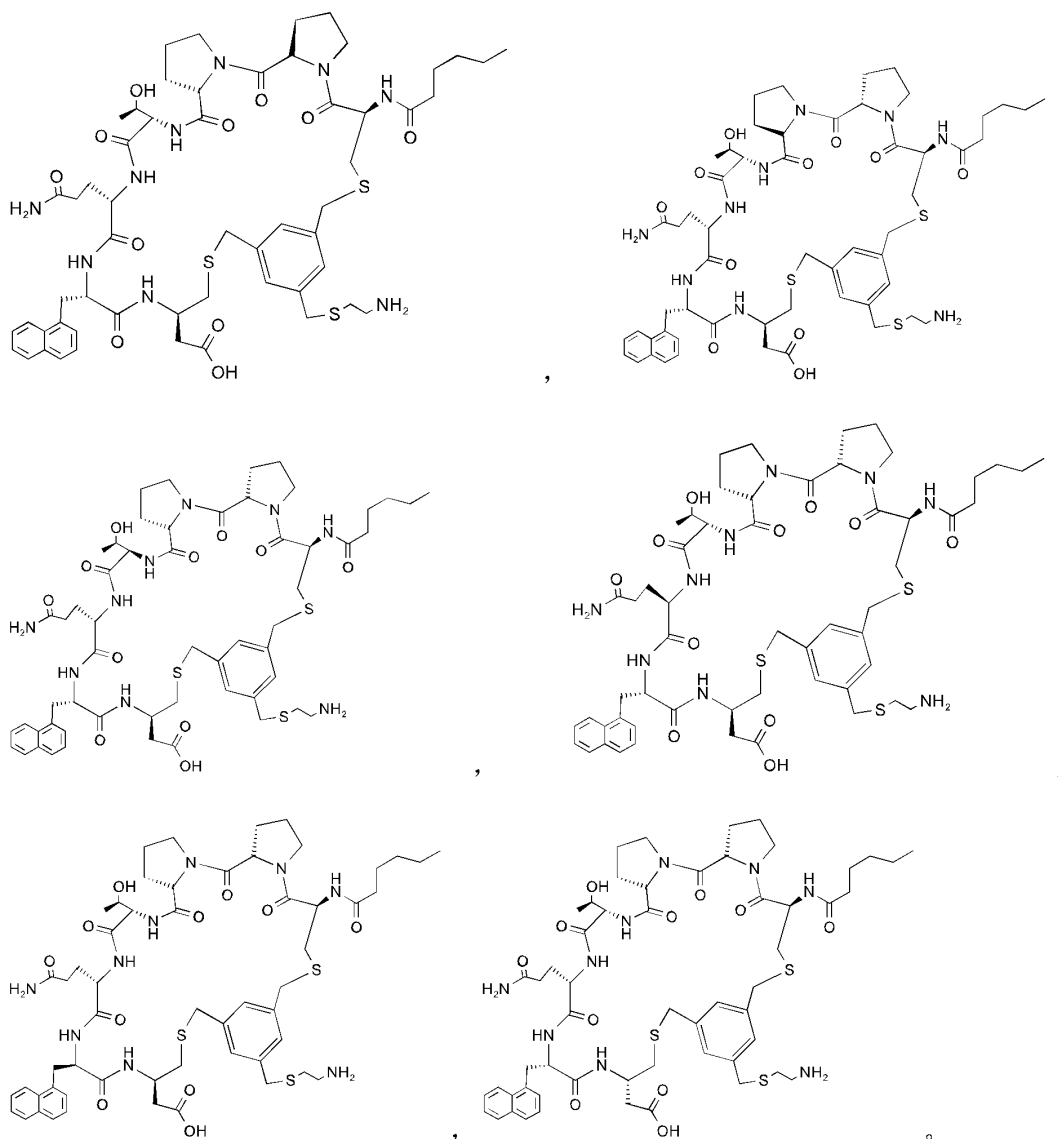
21. 如权利要求 18 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其选自以下任一化合物：











22. 一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物如式 III 所示：

D-L'-R

III

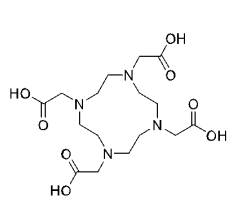
D 为如权利要求 18-21 任一项所述；

L' 为如权利要求 18-21 任一项所述的 L 上的氨基失去一个 H 原子形成的基团；

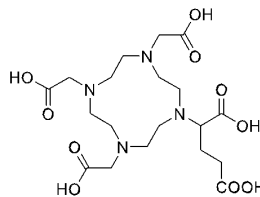
R 为具有螯合金属离子功能的基团。

23. 如权利要求 22 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述 R 为如下所示螯合剂失去 H 或羟基所形成

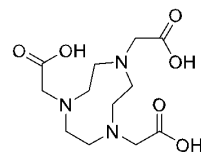
基团，



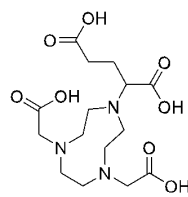
(DOTA) 、



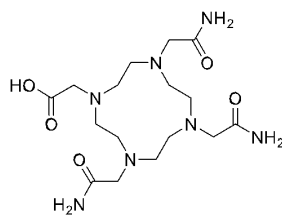
(DOTAGA) 、



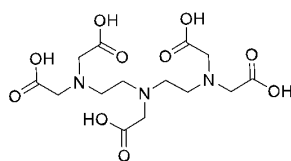
(NOTA) 、



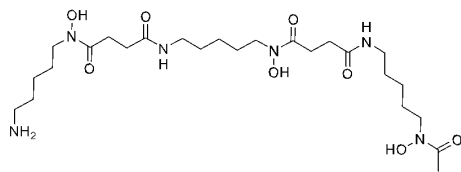
(NOTAGA) 、



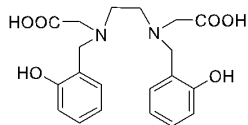
(DOTAM) 、



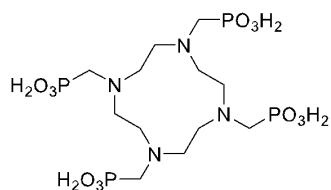
(DTPA) 、



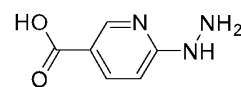
(DFO) 、



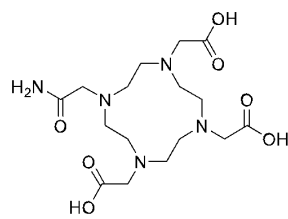
(HBED) 、



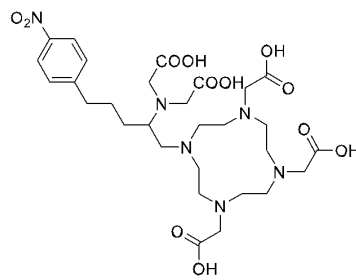
(DOTP) 、



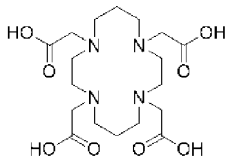
(HYNIC) 、



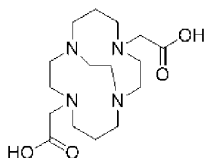
(PSC) 、



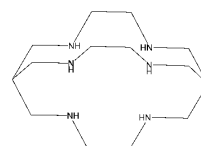
(3P-C-DEPA) 、



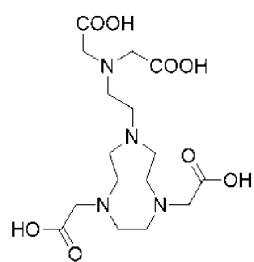
(TETA) 、



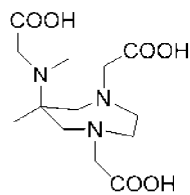
(CB-TE2A) 、



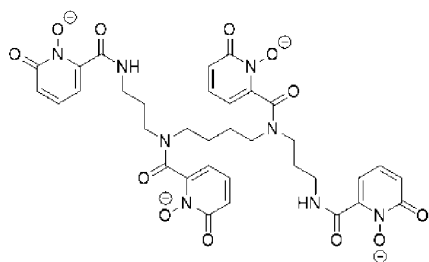
(Sarcophagine) 、



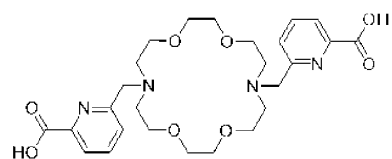
(NETA)



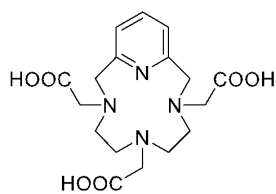
(DATA)



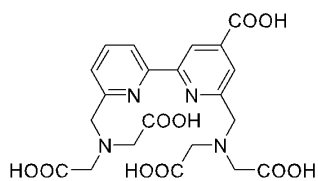
(HOPO)



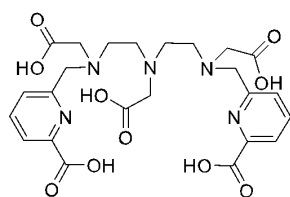
(Macropa)



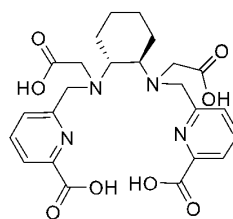
(PCTA)



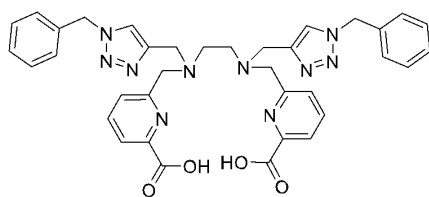
(BPCA)



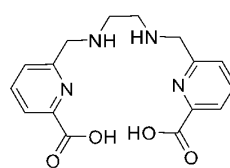
(H5decapa)



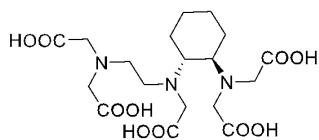
(H5CHXoctapa)



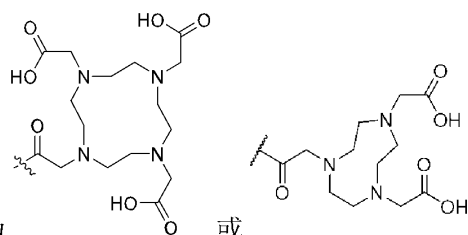
(H2azapa)



(H2dedpa)



(CHX-A00-DTPA);

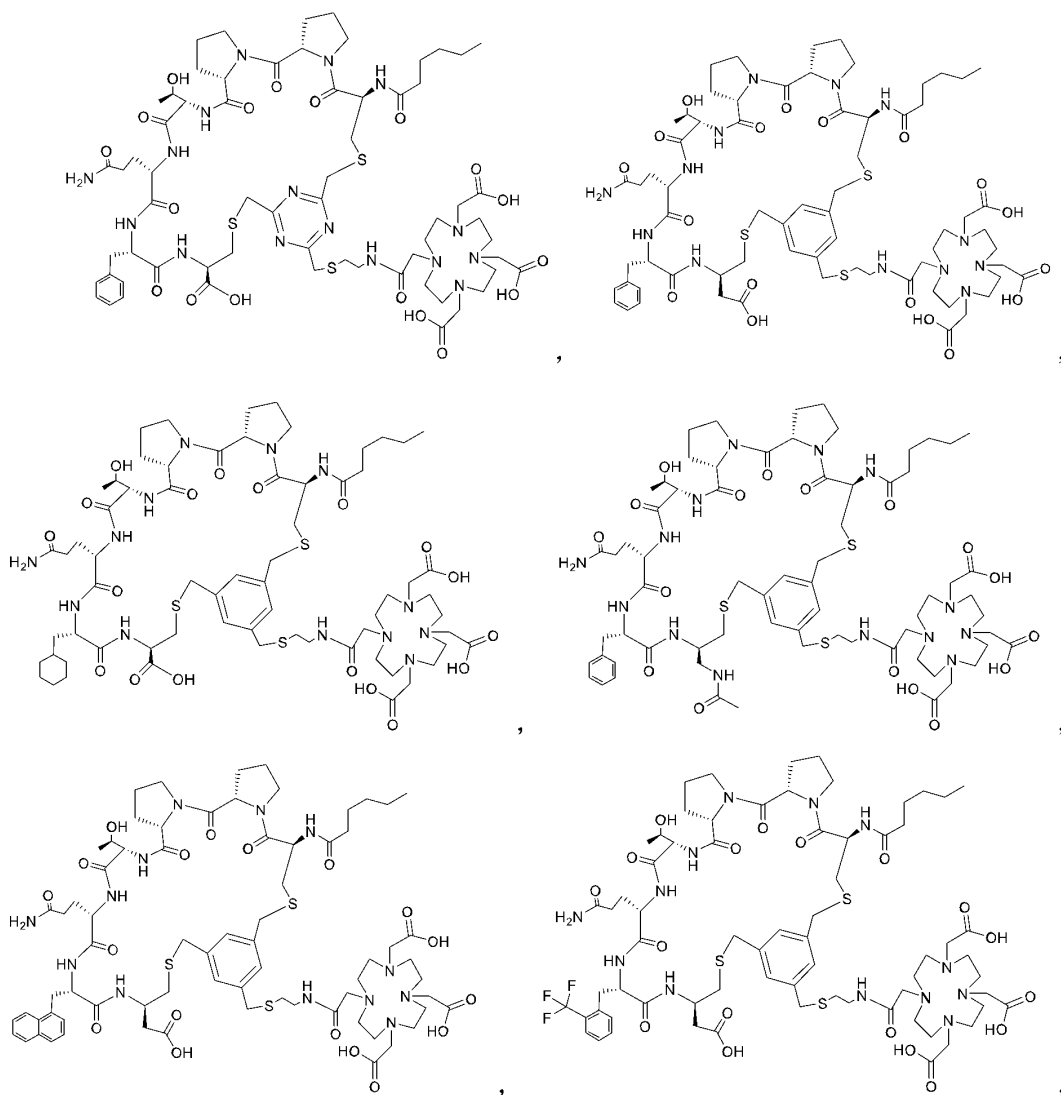


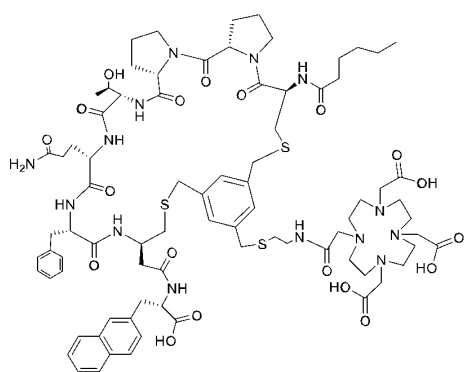
其中, 优选 R 为

或

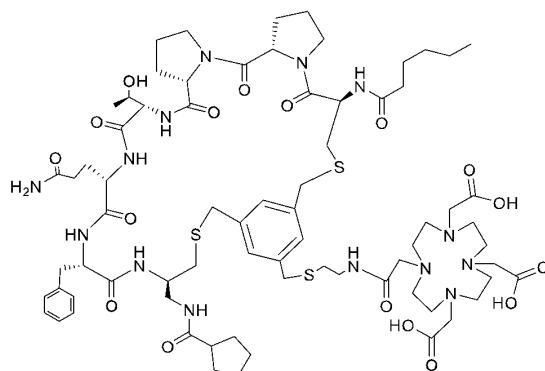
。

24. 如权利要求 22 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述多肽化合物选自以下任一化合物:

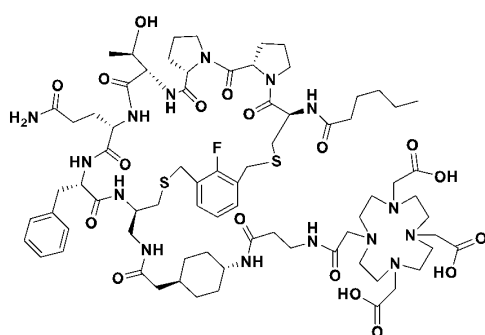




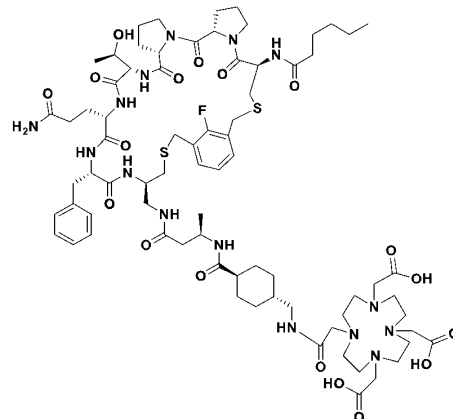
,



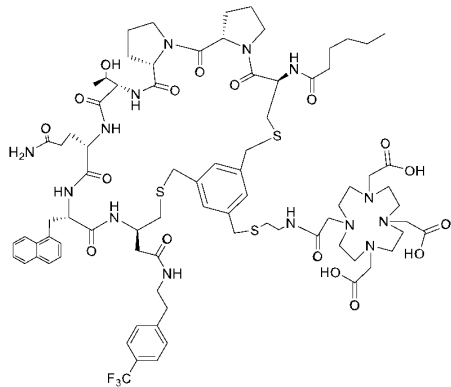
,



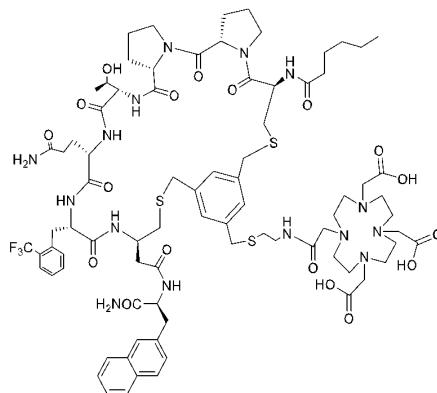
,



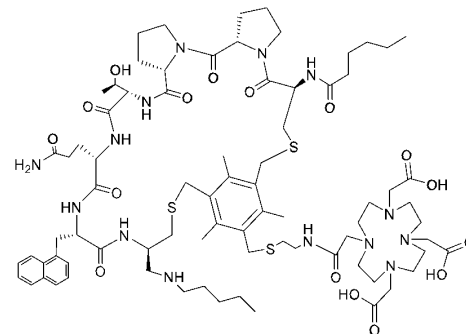
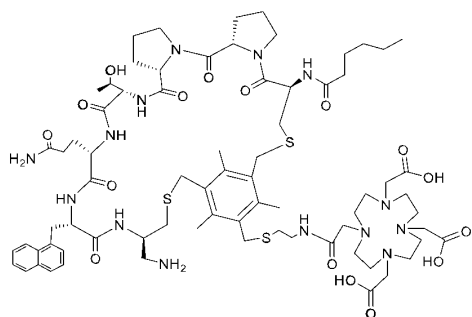
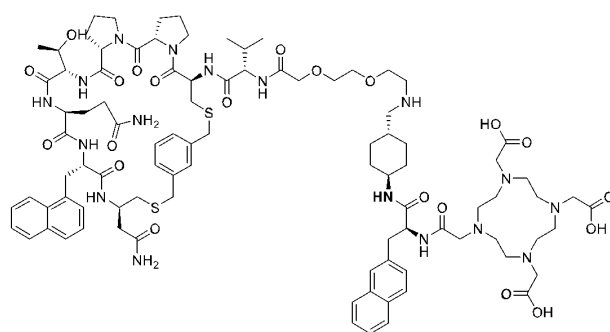
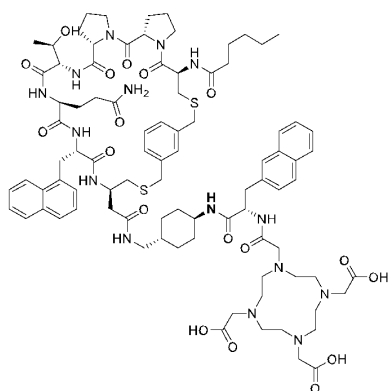
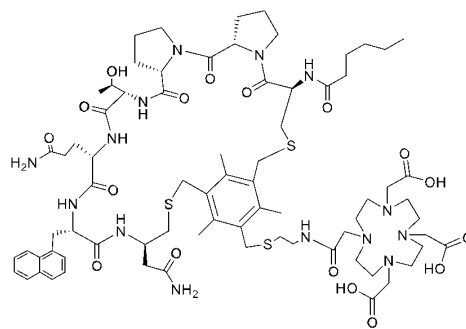
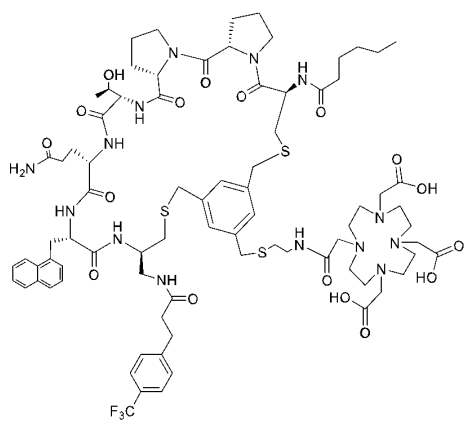
,

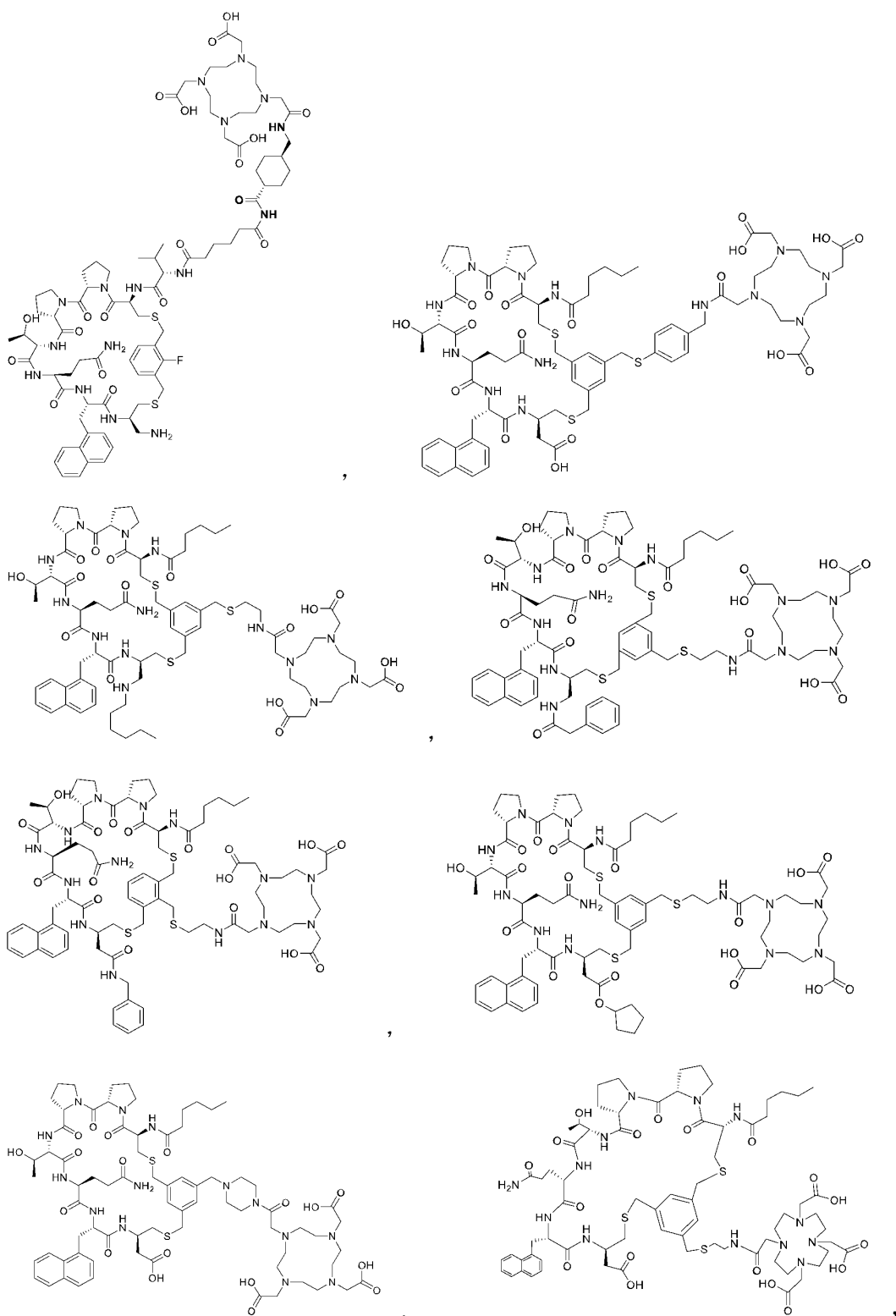


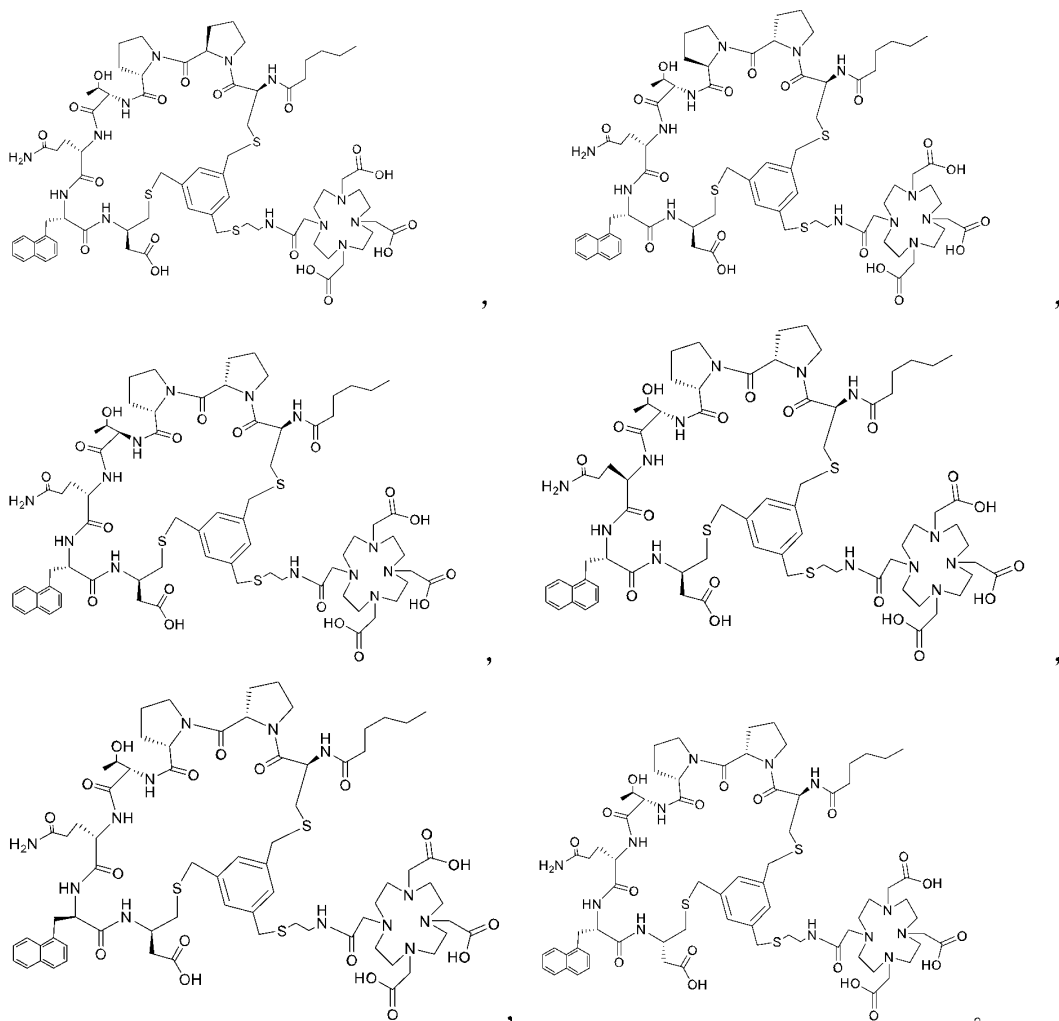
,



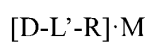
,







25. 一种多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物如式 V 所示：



V

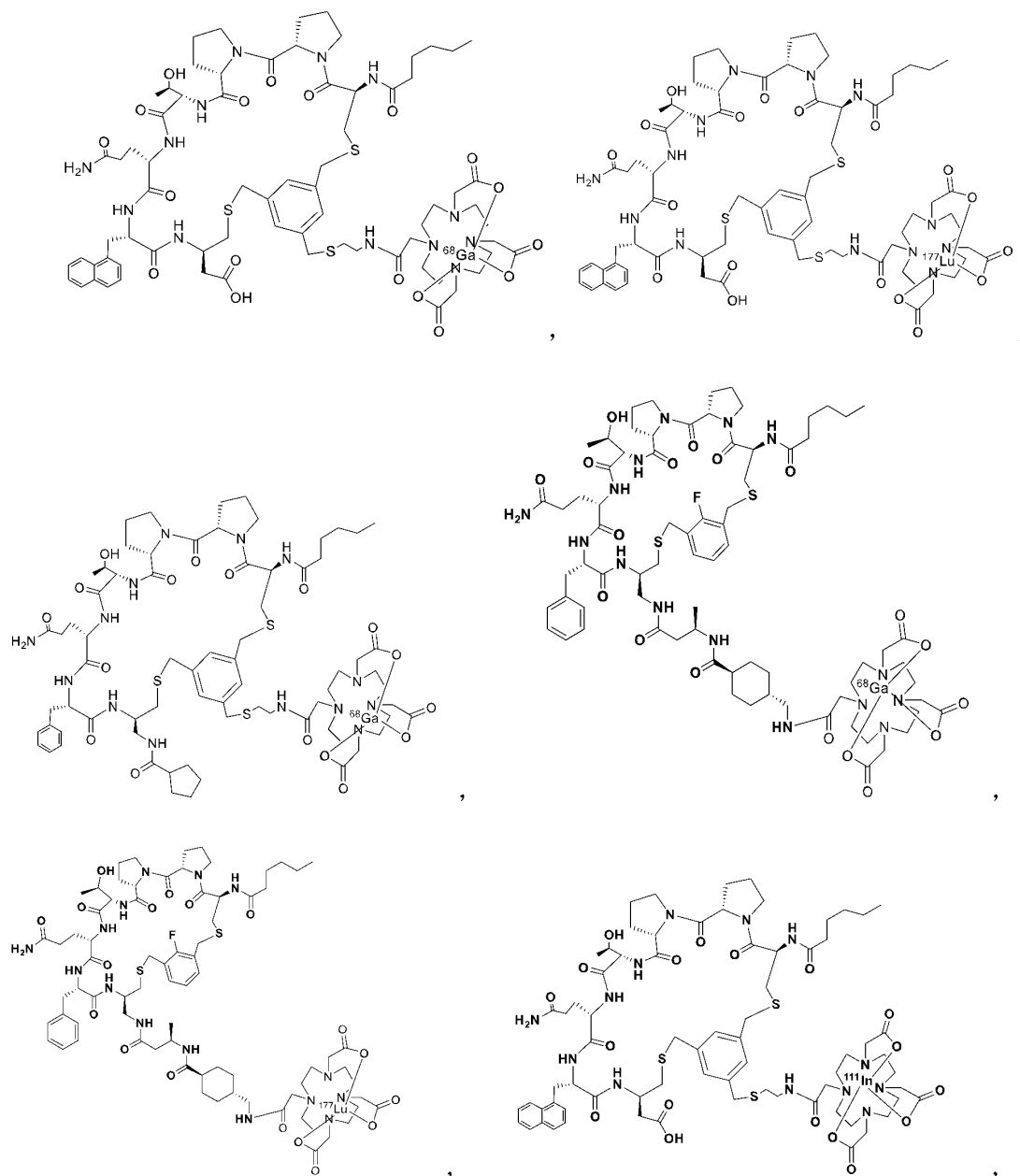
D 为如权利要求 18-21 任一项所述；

L' 为如权利要求 18-21 任一项所述；

R 为如权利要求 22-24 任一项所述；

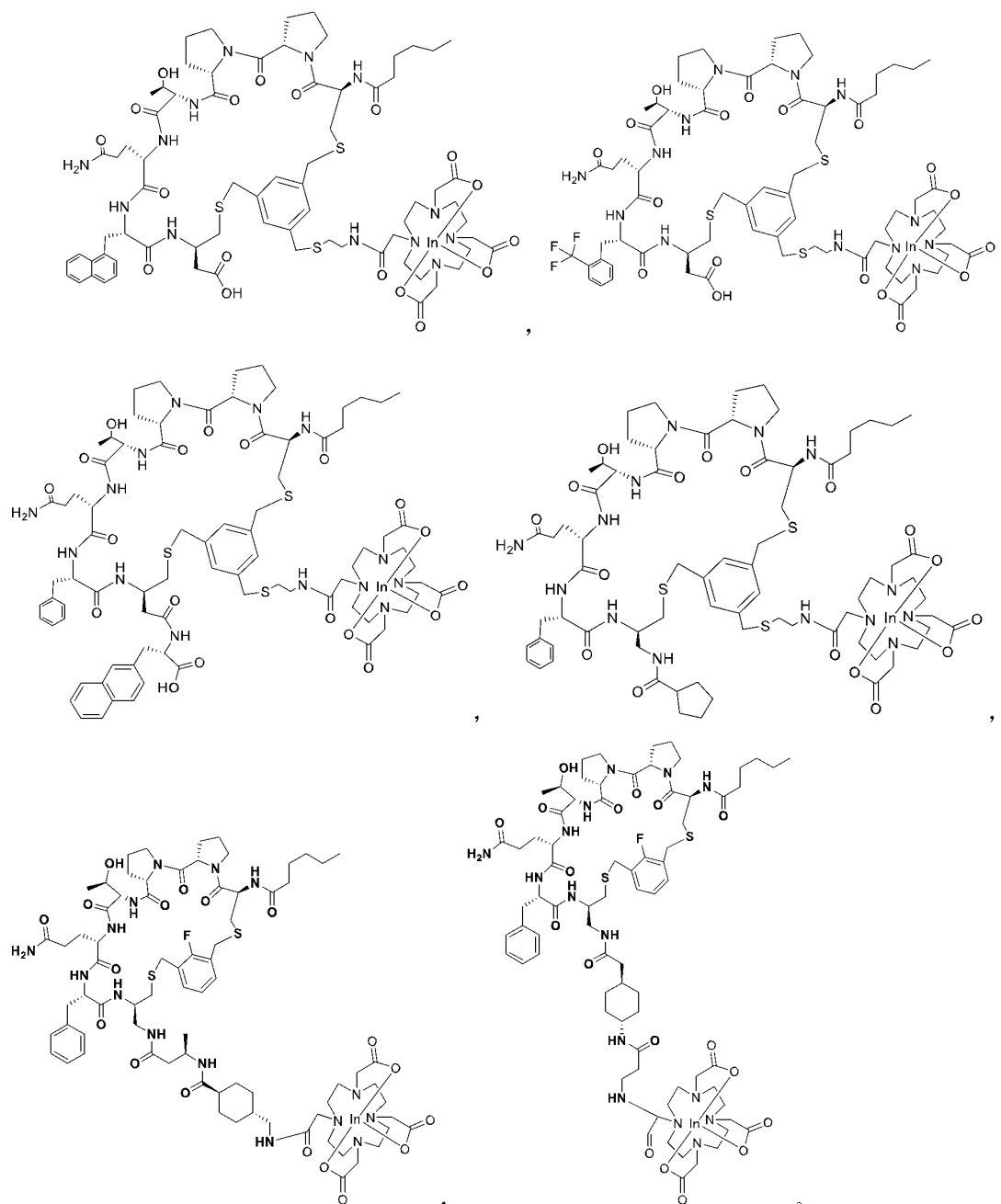
M 为诊断活性放射性核素或治疗活性放射性核素；所述诊断活性放射性核素选自 ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{89}Zr , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{203}Pb , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 可选为 ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{203}Pb , ^{89}Zr ；所述治疗活性放射性核素选自 ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{188}Re , ^{227}Th , ^{131}I , ^{211}At , ^{161}Tb , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{67}Cu , ^{47}Sc , 可选为 ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{161}Tb 。

26. 如权利要求 25 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物选自以下任一化合物：



Q 为非放射性核素；所述非放射性核素选自 In、Ga、Y 和 Lu；可选为 In。

28. 如权利要求 27 所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述多肽化合物选自以下任一化合物：



29. 一种药物组合物，其包含物质 X，及药学上可接受的辅料；所述物质 X 为如权利要求 1-28 任一项所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

30. 一种试剂盒，包含物质 X，以及使用说明书；所述物质 X 为如权利要求 1-28 任一项所述的多肽化合物其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

31. 一种物质 X 在制备药物中的应用，所述药物为诊断或治疗与 FAP 蛋白相关的疾病，所述物质 X 为如权利要求 1-28 任一项所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，所述 FAP 蛋白相关疾病优选肿瘤。

32. 如权利要求 31 所述的应用，其特征在于，所述肿瘤选自支气管癌、汗腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、口腔鳞癌、脑瘤、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾癌、皮肤癌、成胶质细胞瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、间皮瘤、肉瘤、脂肪肉瘤、软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺癌、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

33. 一种物质 X 在制备 FAP 抑制剂中的应用，所述物质 X 为如权利要求 1-28 任一项所述的多肽化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。