

一种成纤维细胞活化蛋白配体及其用途

技术领域

本公开涉及一种成纤维细胞活化蛋白配体及其用途，属于制药领域。

5

背景技术

近年来，肿瘤微环境作为治疗癌症的治疗靶点引起了人们的兴趣。肿瘤微环境可以包括肿瘤的很大一部分：例如，在胰腺导管癌中，据报道形成高达肿瘤质量的 80%。癌相关成纤维细胞是肿瘤微环境的组成部分，大量存在于乳腺癌和结肠癌等肿瘤实体的基质中。成纤维细胞活化蛋白（FAP）是一种 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶，可作为肿瘤相关成纤维细胞标记物，其在正常组织中不表达或低表达，但在 90% 以上的上皮源性肿瘤组织中呈高表达状态，如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌。由于 FAP 在正常组织中的表达是有限的，它已被确定为潜在治疗癌症的泛肿瘤靶点。在间叶起源的癌症适应症中，尤其是肉瘤和间皮瘤中，除了癌相关的成纤维细胞外，FAP 也在肿瘤细胞上表达。FAP 的表达也存在于慢性炎症性疾病中，如类风湿性关节炎和骨关节炎以及心肌梗死后的心脏重构。

10

15

将 FAP 作为癌症治疗靶点的第一种方法是应用单克隆抗体西布罗祖单抗，并以非结合型和 131I-结合型两种形式对结直肠癌进行了检测。针对 FAP 的其他方法，包括双特异性抗体或抗体片段构建体、嵌合抗原受体 T 细胞和抗体-药物偶联物，目前正在研究中，其中大多数正在临床前开发中或 1 期临床试验。还发现了小分子 FAP 抑制剂（FAPI），并将其与放射性结合，以产生适用于各种癌症适应症的优良显像剂（J Nucl Med 2022; 63:415-423）。

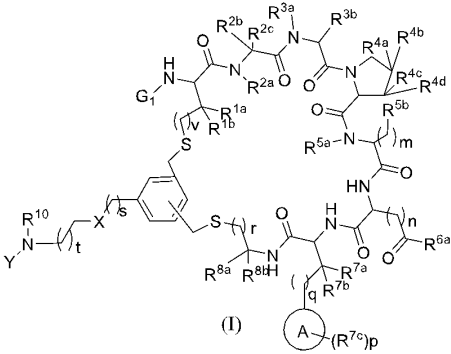
20

FAP-2286 包含有效且选择性地结合 FAP 的肽以及通过连接子连接到 DOTA，该化合物目前处于临床阶段。开发出更多的 FAP 抑制剂，具有广阔的应用前景。

25

发明内容

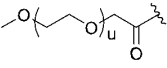
本公开提供一种式（I）所示化合物或其可药用盐，



其中, 所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基;

所述 v 选自 0 或 1;

所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$, 所述 L 选自 C_{3-20} 亚烷基, 所述 R^{1c} 选自甲基或 $-NH-(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}$, 所述 R^{1d} 、 R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基; 或所述 G_1 选自

5 , 所述 u 选自 1 至 5 的整数;

所述 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基;

所述 R^{3a} 、 R^{3b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基, 或者 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 至 6 元含氮杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基或 5 至 6 元含氮杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代, 所述 R^A 相同或不同, 选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基;

所述 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基;

所述 R^{5a} 选自氢或甲基;

所述 R^{5b} 选自 C_{1-6} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R^B 取代, 所述 R^B 相同或不同, 选自羟基、氨基、卤素、 $-CONH_2$;

所述 m 选自 1、2 或 3; CH_2 上的氢任选被一个或多个选自羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基取代 (即  中, m 选自 1、2 或 3, CH_2 上的氢任选被一个或多个选自羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基取代);

所述 R^{6a} 选自羟基或氨基;

所述 n 选自 1、2 或 3;

所述 R^{7a} 、 R^{7b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基;

所述 q 选自 0 或 1;

25 所述环 A 选自苯基、吡啶基、萘基或噻吩基;

所述 R^{7c} 各自独立地选自卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基;

所述 p 选自 0、1、2 或 3;

30 所述 R^{8a} 、 R^{8b} 各自独立地选自氢、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 CH_2OH 、 $-CONHR^{8c}$ 、 $-(CO)-(NR^{8c})-R^{8d}$, 所述 R^{8c} 、 R^{8d} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基;

所述 r 选自 0 或 1;

所述 s 选自 0 或 1;

所述 X 选自 O、S 或 NR^9 , 所述 R^9 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

所述 t 选自 1、2、3、4、5 或 6；

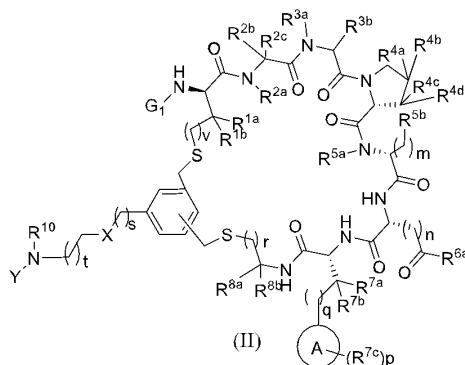
所述 R^{10} 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

所述 Y 为螯合剂或氢，所述螯合剂任选络合核素。

可选的实施方案中，所述 Y 为螯合剂，所述螯合剂任选络合核素。

5 可选的实施方案中，所述 Y 为氢。

可选的实施方案中，式 (I) 所示的化合物或其可药用盐为式 (II) 所示化合物或其可药用盐，



10 所述 R^{1a} 、 R^{1b} 、 v 、 G_1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 m 、 R^{6a} 、 n 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 q 、环 A、 R^{7c} 、 p 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 r 、 s 、 X 、 t 、 R^{10} 、 Y 如式 (I) 所定义。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{2a} 为氢或甲基， R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或甲基；可选地，所述 R^{2b} 为氢，所述 R^{2c} 为甲基，或所述 R^{2b} 、 R^{2c} 均为甲基。

15

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{4a} 、 R^{4b} 各自独立地选自氢、羟基；可选地，所述 R^{4a} 为氢，所述 R^{4b} 为羟基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{2a} 为氢或甲基；所述 R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或甲基，且至少一个为甲基；所述 R^{4a} 为氢，所述 R^{4b} 为羟基；所述 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立地选自氢。

20

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{3a} 、 R^{3b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基。

25

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{3a} 为甲基，所述 R^{3b} 为氢。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基。

- 5 可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基不被取代。

- 可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{7a} 、 R^{7b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基；

所述 q 选自 0 或 1；

所述环 A 选自苯基或萘基；

所述 R^{7c} 各自独立地选自卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；

- 15 所述 p 选自 0、1、2 或 3。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{7a} 、 R^{7b} 各自独立地选自氢；

所述 q 为 0；

所述环 A 为苯基；

- 20 所述 R^{7c} 各自独立地选自氟、氯、溴、碘或三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；

所述 p 选自 0、1 或 2。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基；

- 25 所述 v 选自 0 或 1；

所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{3-20} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢；

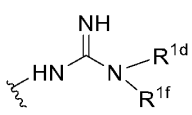
所述 v 选自 0；

- 30 所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{4-14} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基；

可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基；

所述 v 选自 0 或 1；

所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{3-20} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自 $-NH-$

(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}即  , 所述 R^{1d}、R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中,

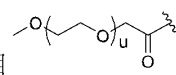
所述 R^{1a}、R^{1b} 各自独立地选自氢;

5 所述 v 选自 0;

所述 G₁ 选自 -(CO)-L-R^{1c}, 所述 L 选自 C₄₋₁₄ 亚烷基, 所述 R^{1c} 选自 -NH(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}, 所述 R^{1d}、R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基。

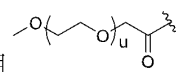
可选的实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中, 所述 R^{1a}、R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基;

10 所述 v 选自 0 或 1;

所述 G₁ 选自  , 所述 u 选自 1 至 5 的整数。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中, 所述 R^{1a}、R^{1b} 各自独立地选自氢;

所述 v 选自 0;

15 所述 G₁ 选自  ;

所述 u 选自 1 或 2。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐中,

所述 R^{5a} 选自氢;

20 所述 R^{5b} 选自 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个 R^B 取代, 所述 R^B 相同或不同, 选自羟基或卤素;

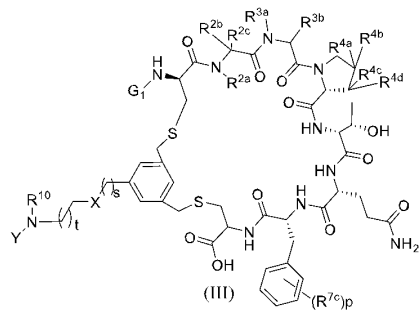
所述 m 选自 0 或 1; CH₂ 上的氢任选被一个或多个选自羟基、卤素、羟基、C₁₋₃ 烷基取代;

所述 n 为 2;

25 所述 R^{6a} 为氨基;

所述 R^{8a}、R^{8b} 各自独立地选自氢、-COOH、-CONH₂, 且至少有一个为 -COOH、-CONH₂, 所述 r 为 1。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐为式 (III) 所示的化合物或其可药用盐,



所述 R^{2a} 为氢或甲基；

所述 R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或甲基，且至少一个为甲基；

所述 R^{3a} 、 R^{3b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；或所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；

所述 R^{4a} 为氢、氟或三氟甲基，所述 R^{4b} 为氟、羟基；

所述 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立地选自氢；

所述 R^{7c} 各自独立地选自氟、氯、溴、碘或三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；

所述 p 选自 0、1 或 2；

所述 G_1 、 s 、 X 、 t 、 R^{10} 、 Y 如式 (I) 所定义。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{4a} 为氢，所述 R^{4b} 为羟基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{3a} 为氢，所述 R^{3b} 为甲基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基不被取代。

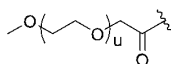
可选的实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐、式 (II) 所示的化合物或其可药用盐、式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 s 为 1； X 为 S； R^{10} 为氢。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{4-14} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基，所述 L 可选例如 C_4 亚烷基、 C_6 亚烷基、 C_8 亚烷基、 C_{10} 亚烷基、 C_{12} 亚烷基或 C_{14} 亚烷基。

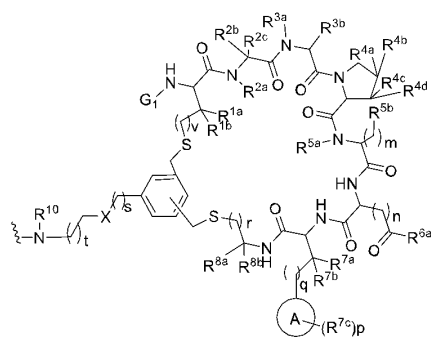
可选的实施方案中，本公开提供的式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中，所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{4-14} 亚烷基，

所述 R^{1c} 选自 $-\text{NH}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NR}^{1d}R^{1f}$, 所述 R^{1d} 、 R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基, 所述 L 可选例如 C_4 亚烷基、 C_5 亚烷基或 C_6 亚烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (III) 所示的化合物或其可药用盐中,

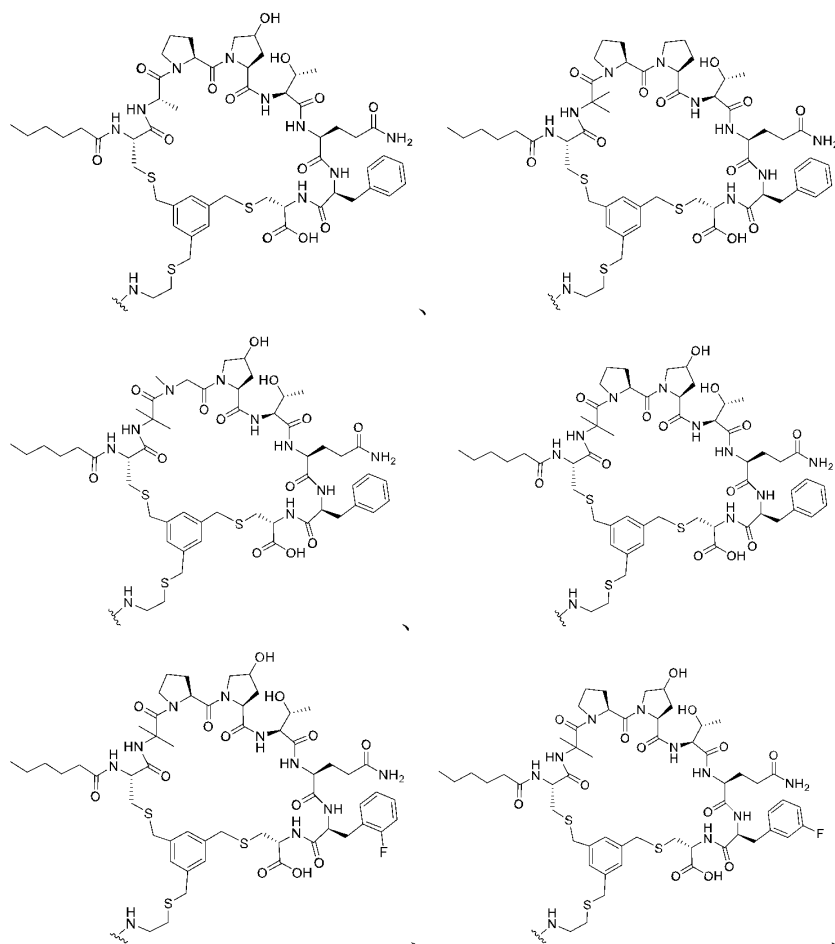
所述 G_1 选自 , 所述 u 选自 1 或 2。

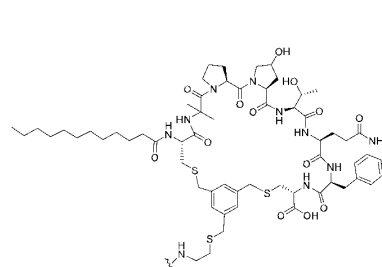
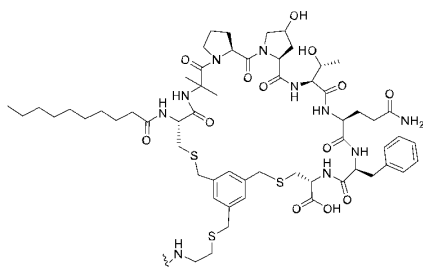
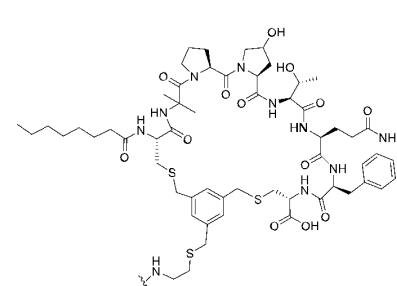
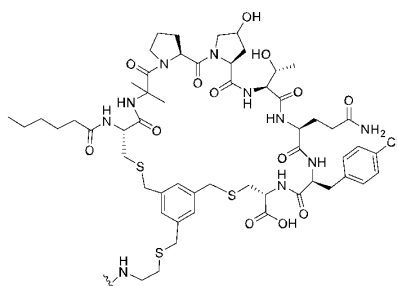
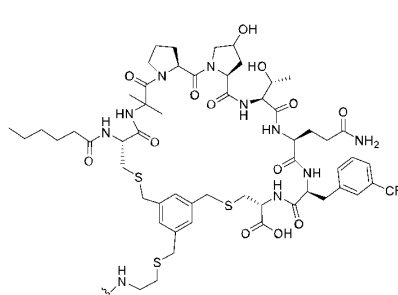
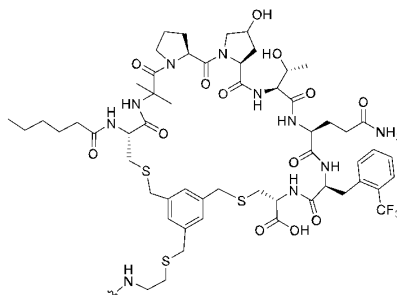
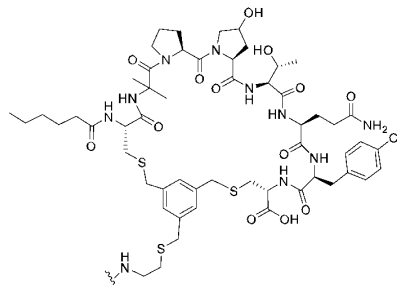
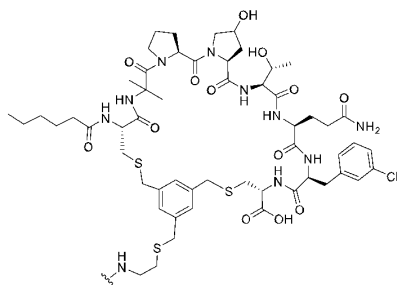
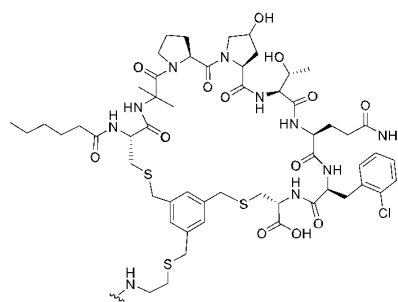
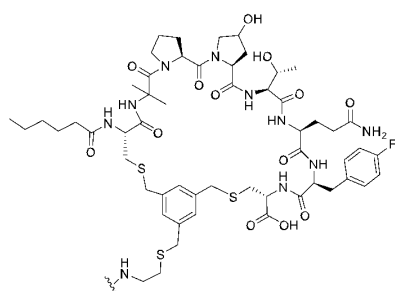
5 本公开提供的化合物, 其中连接 Y 的片段具体指:

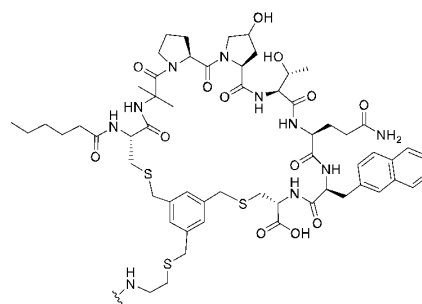
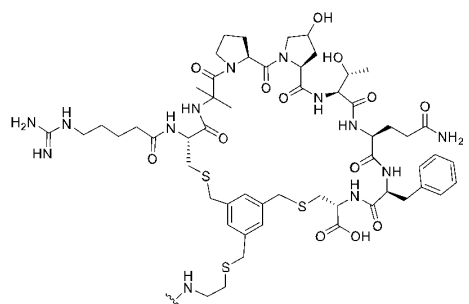
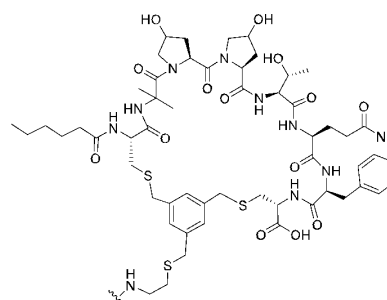
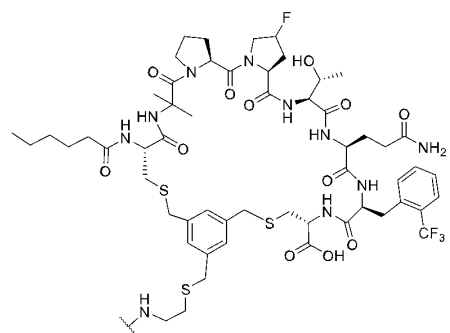
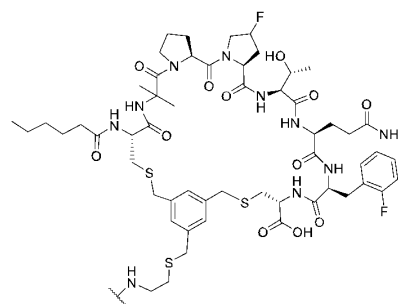
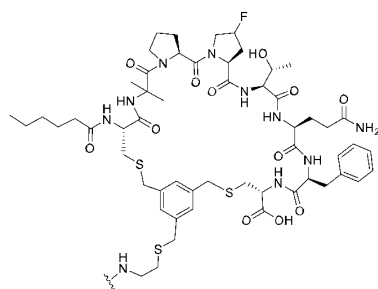
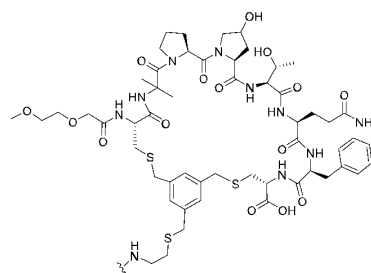
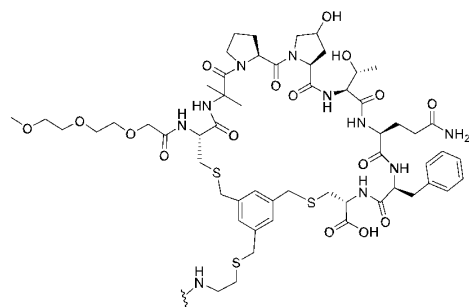
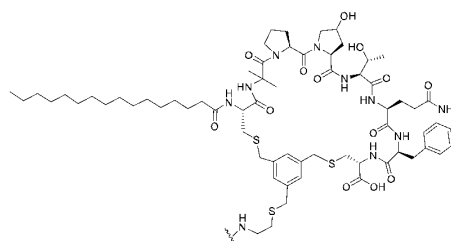
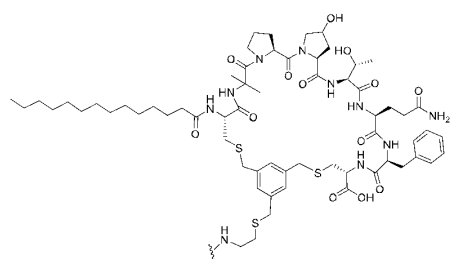


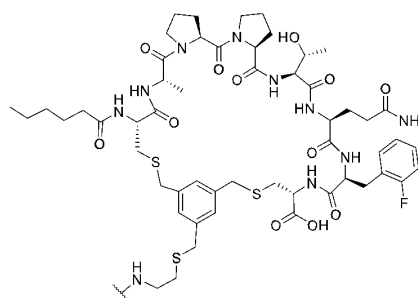
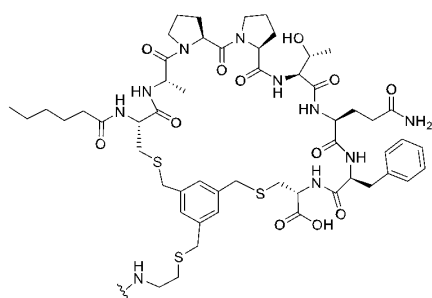
对应片段, 选自:

组 1:

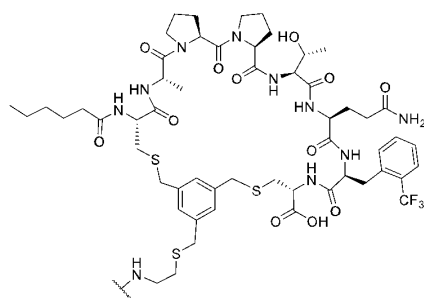




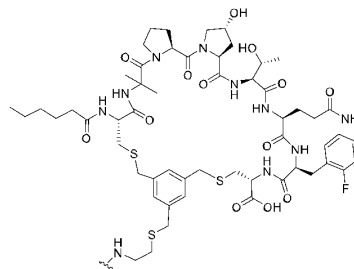
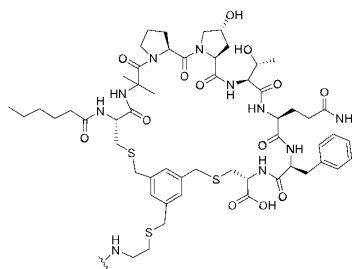
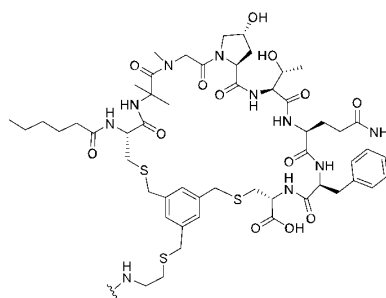
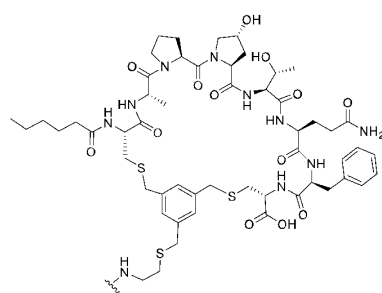




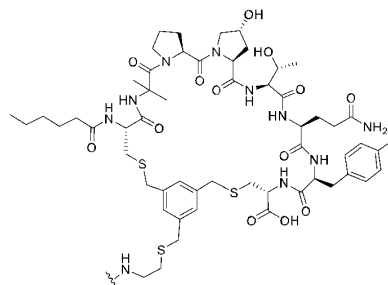
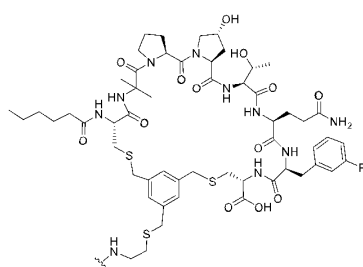
或

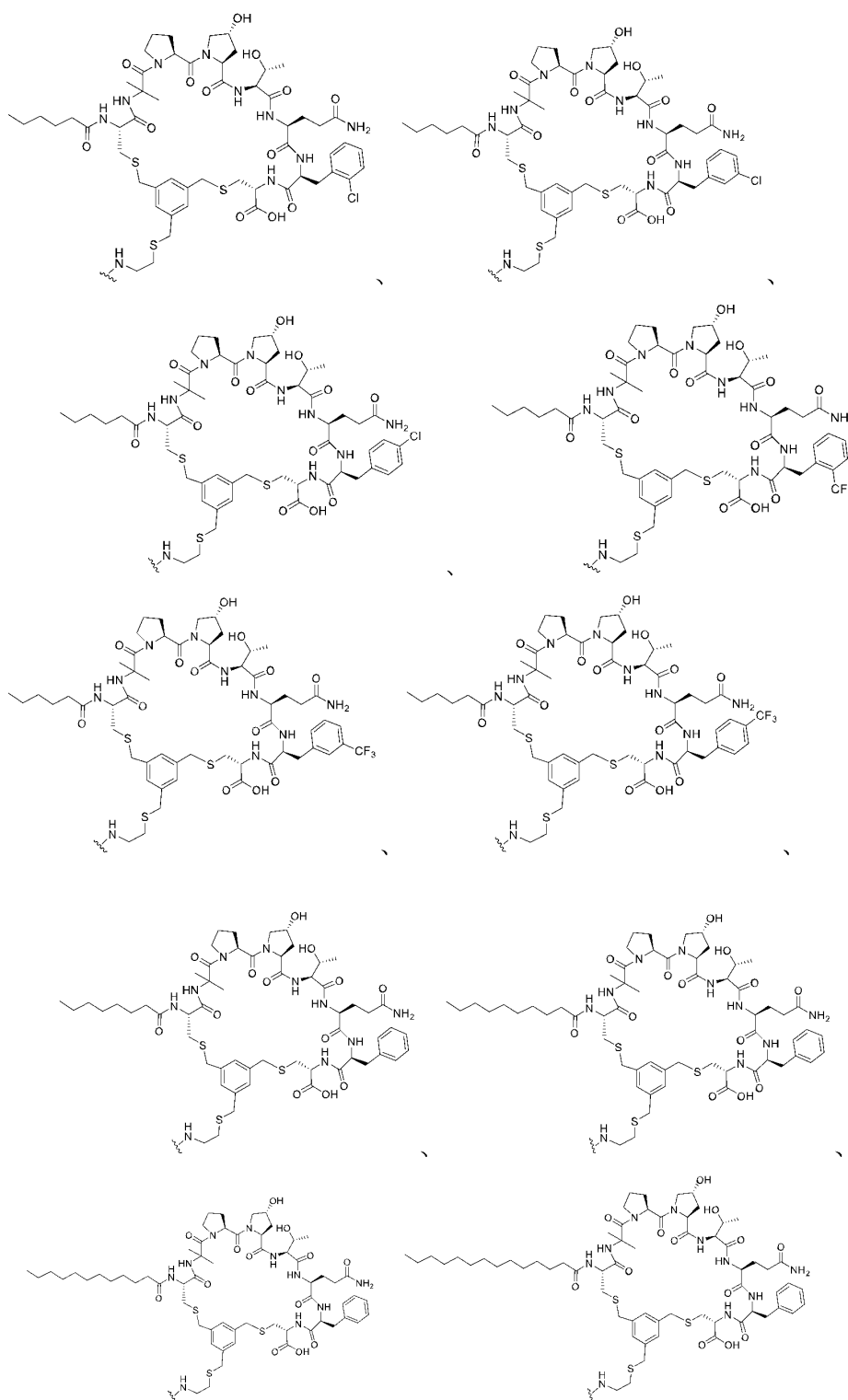


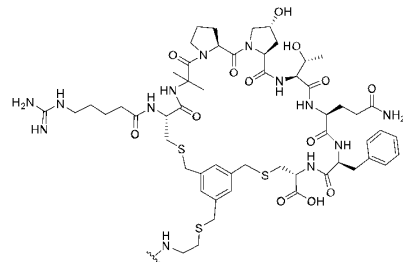
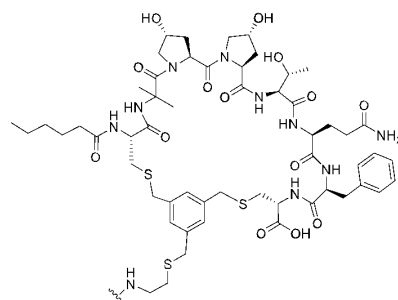
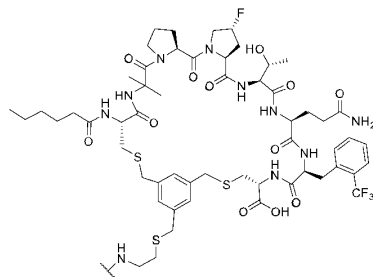
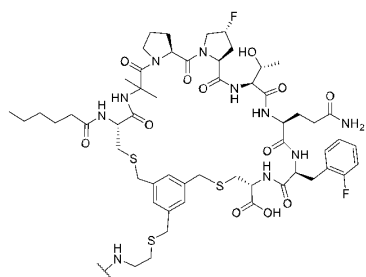
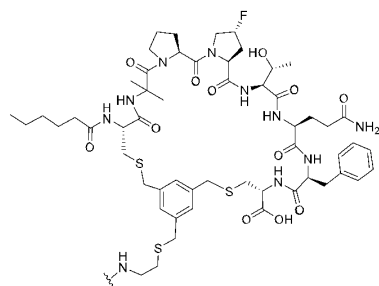
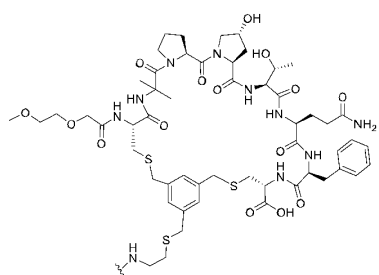
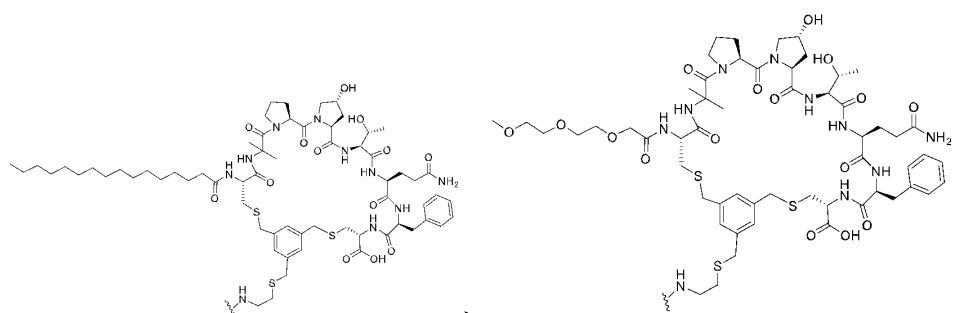
组 2:



5

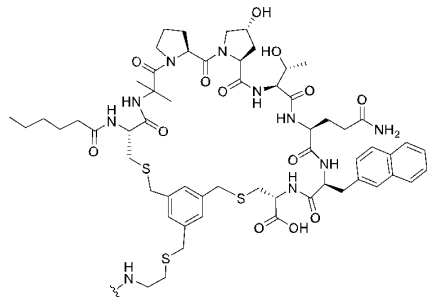






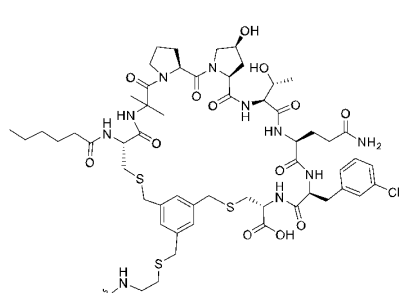
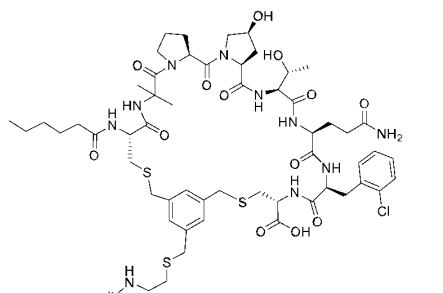
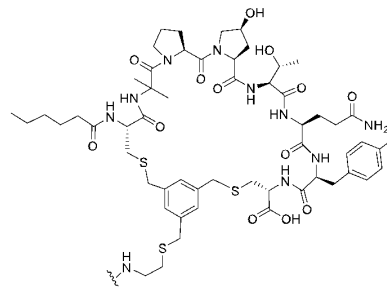
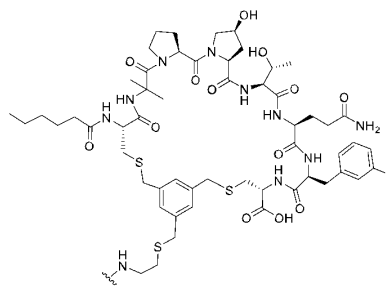
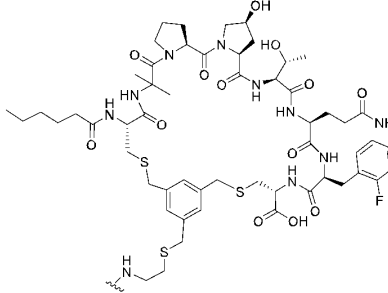
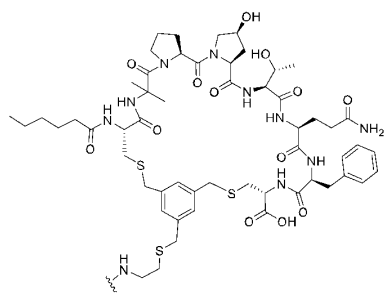
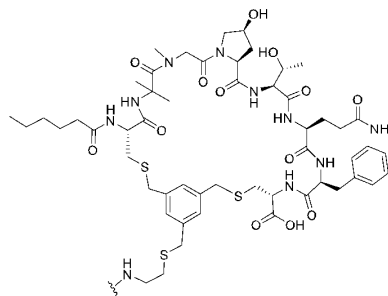
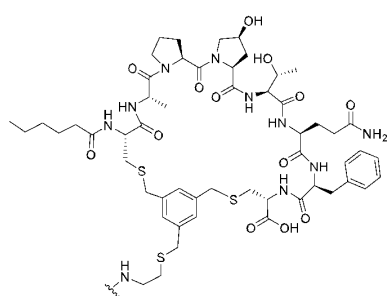
5

或

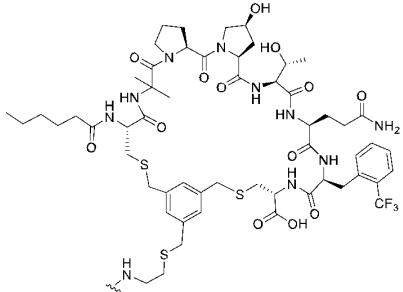
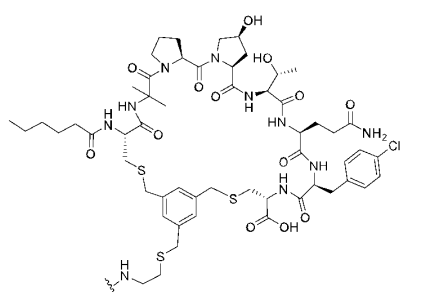


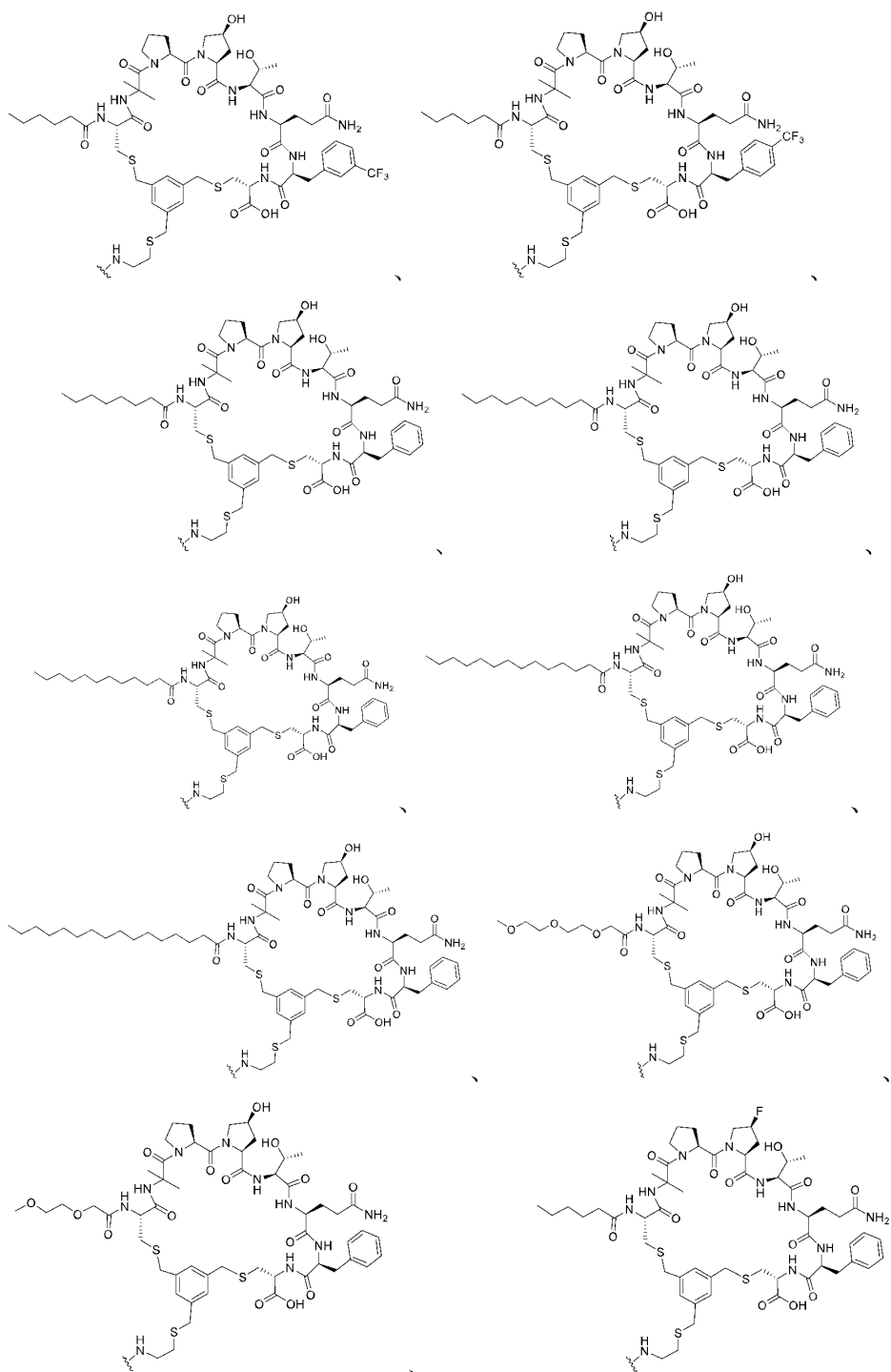
;

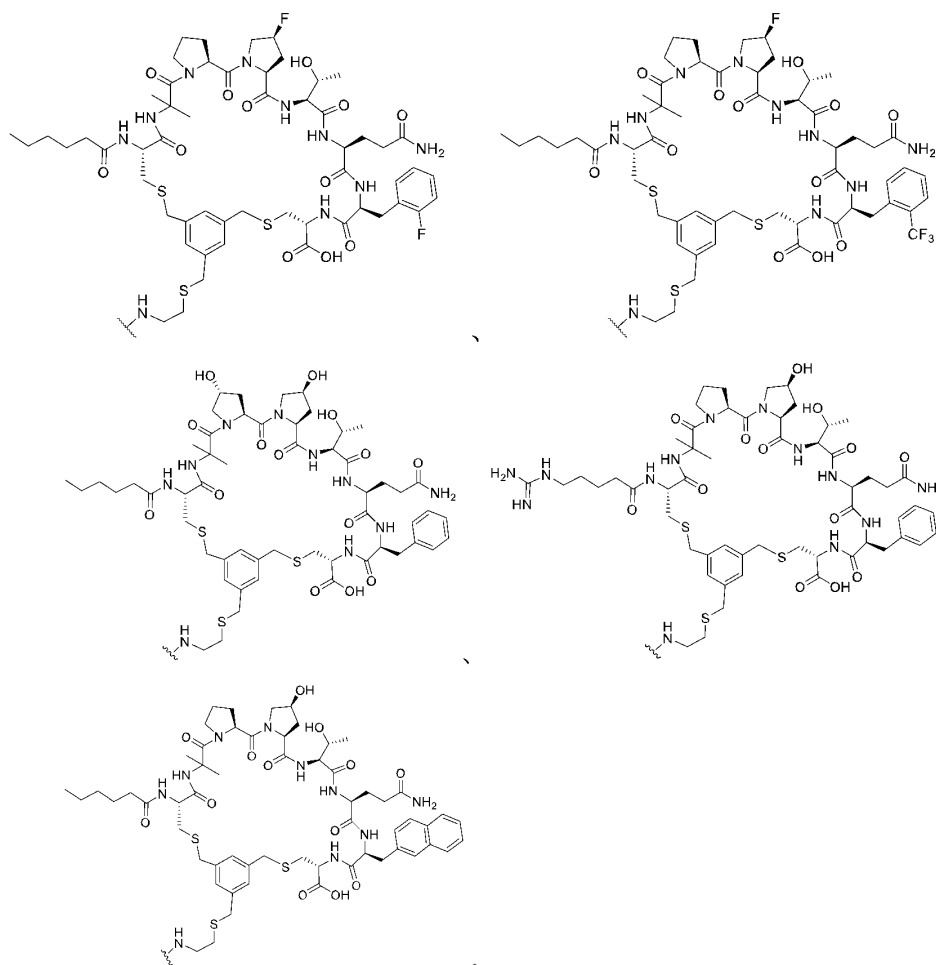
组 3:



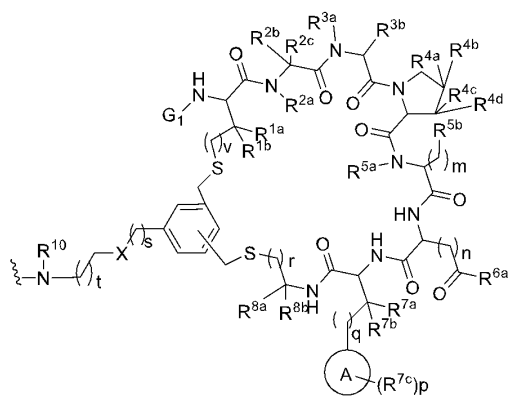
5







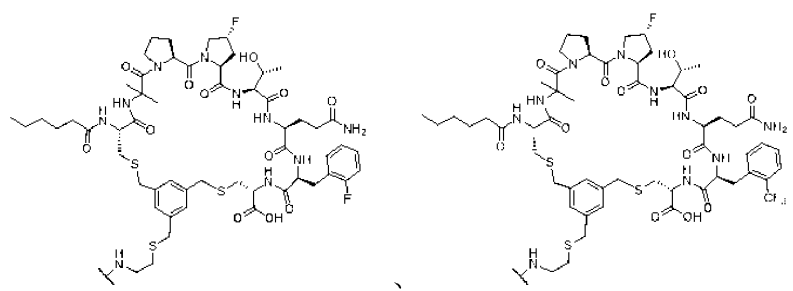
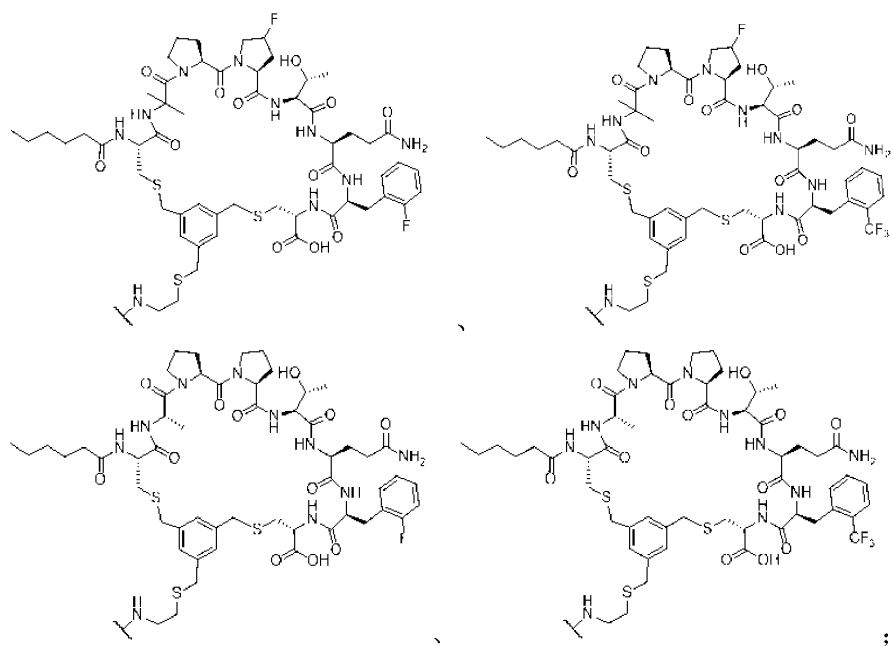
本公开提供的化合物，其中连接 Y 的片段具体指：



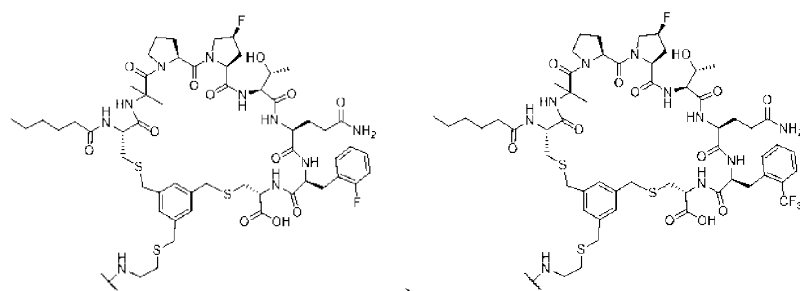
5

组 1'

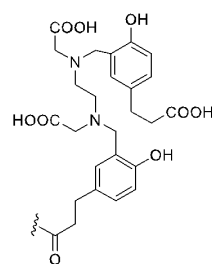
对应片段，选自：



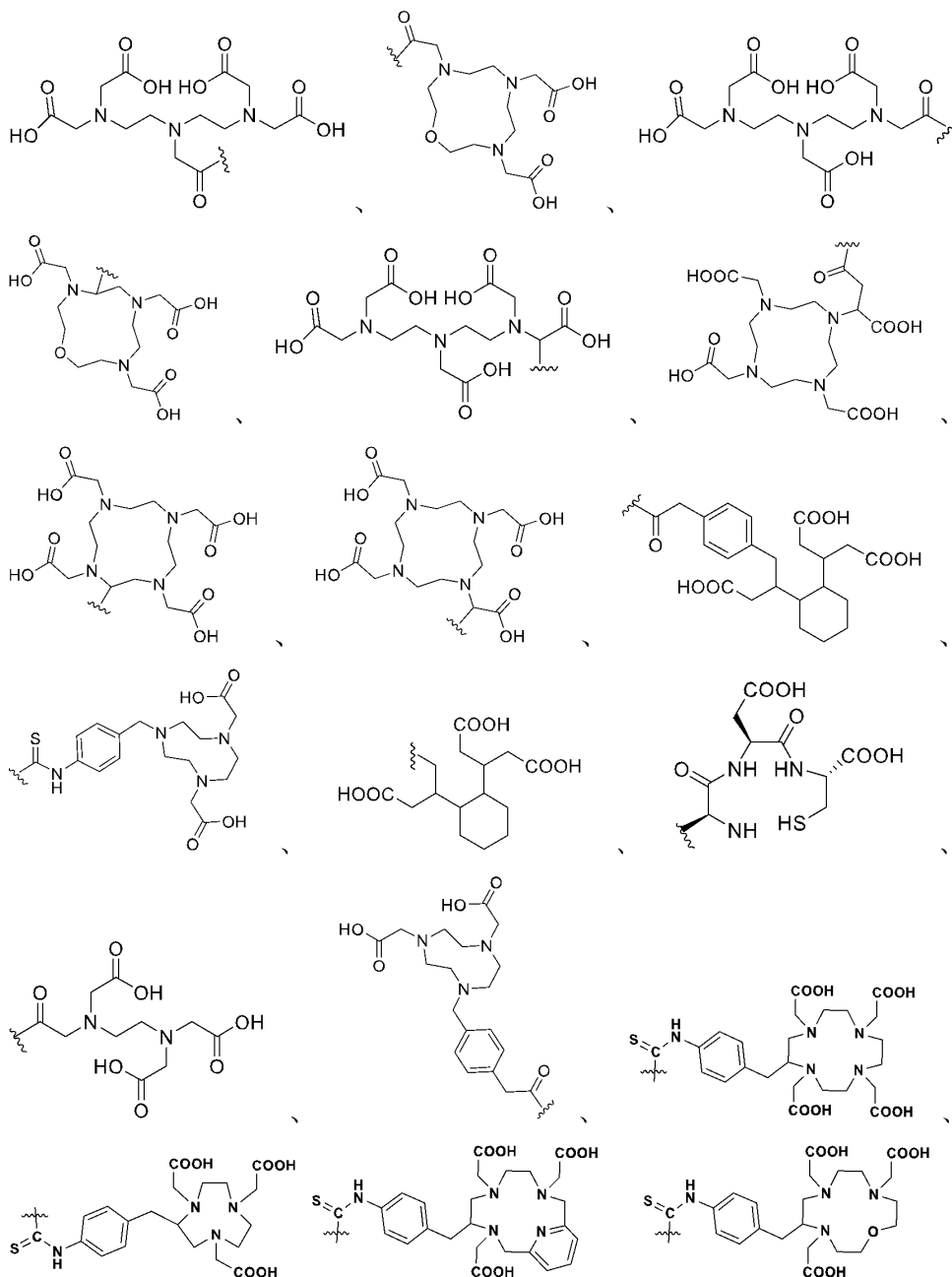
5 组 3'：

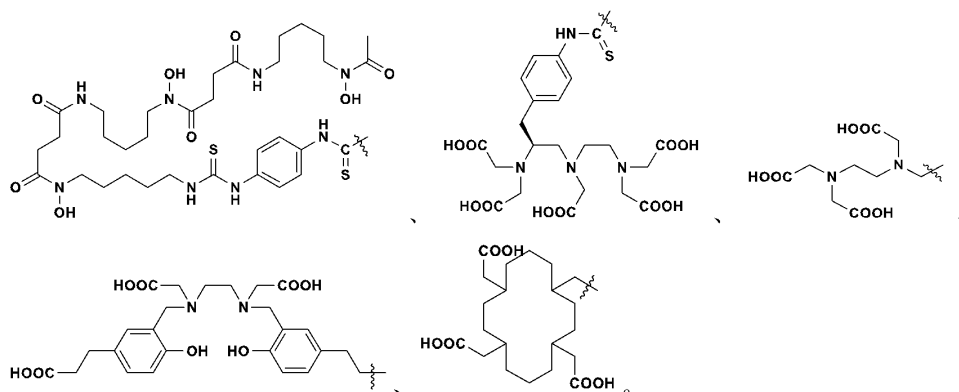


本公开中所述螯合剂选自 DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、NxS4-
10 x(N₄、N₂S₂、N₃S)、Hynic、^{99m}Tc(CO)₃-螯合剂。



在可选的实施方案中，所述螯合剂选自



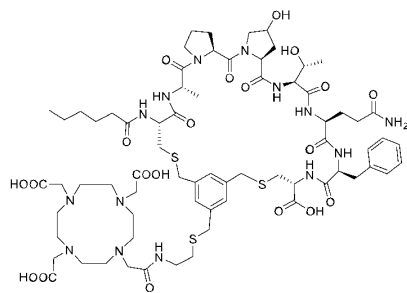


在一些实施方案中，所述螯合剂选自 DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、 N_4 。

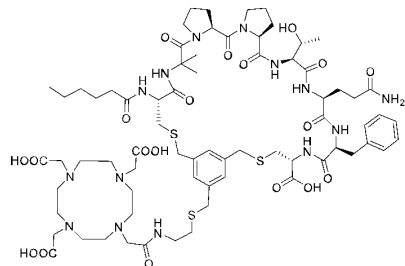
- 5 在一些实施方案中，所述螯合剂选自 DOTA、DOTAGA、NOTA 和 NODAGA。

本公开提供如下化合物或其可药用盐，其选自：

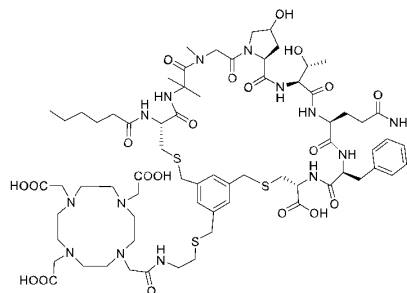
组 4：



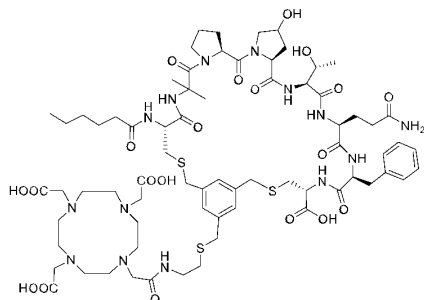
- 10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Ala-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



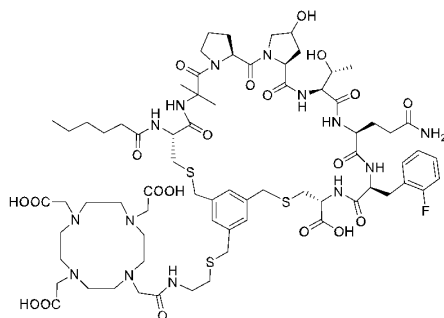
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



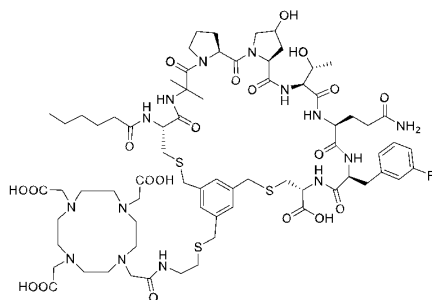
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Sar-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



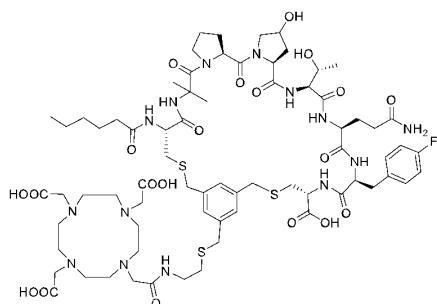
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



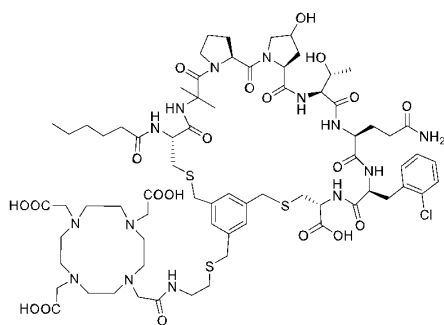
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



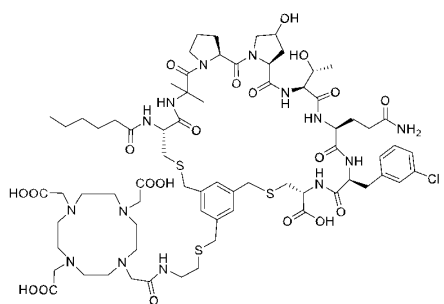
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、



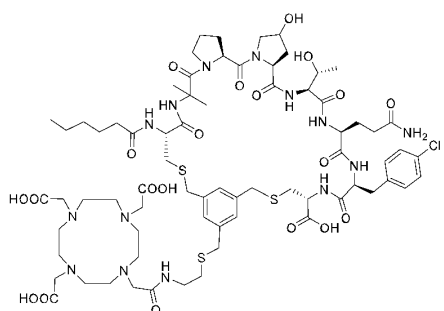
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、

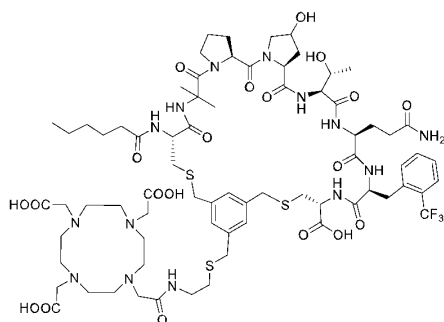


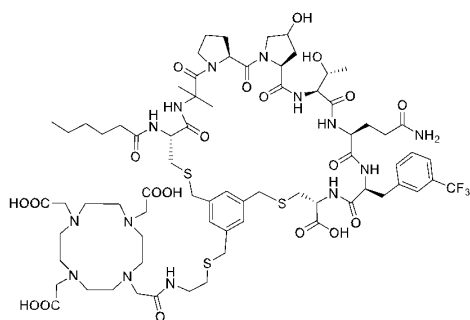
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



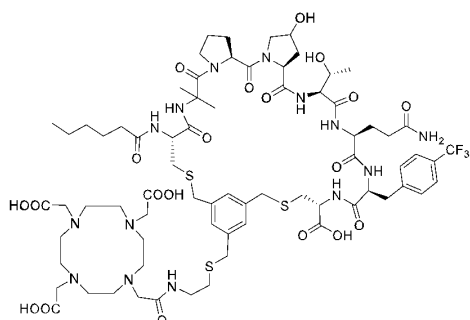
5

Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、

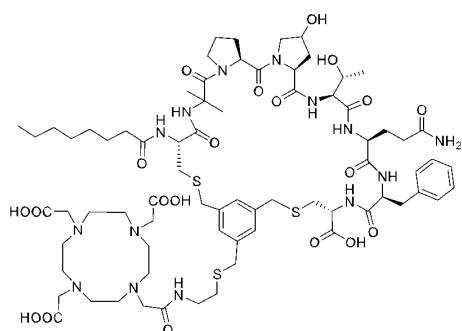
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



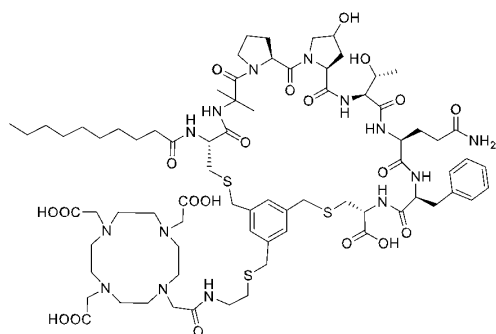
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



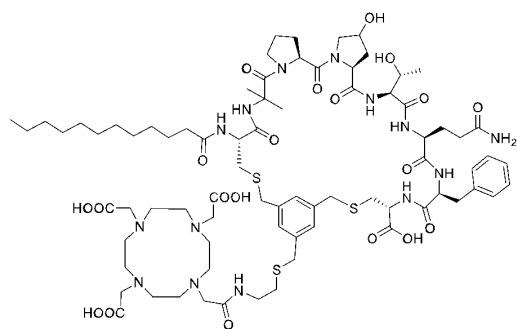
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



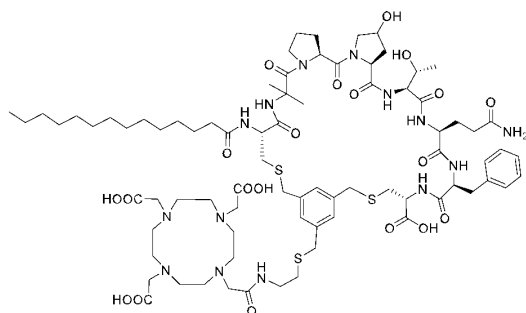
Oct-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



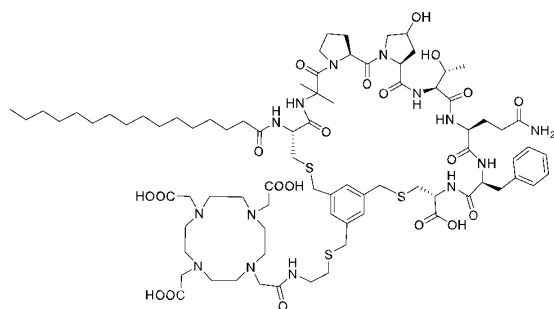
10 Dec-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Dod-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

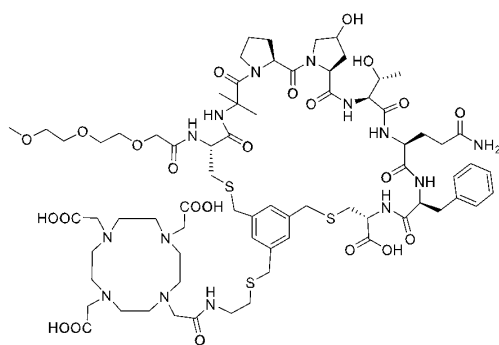


Tet-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

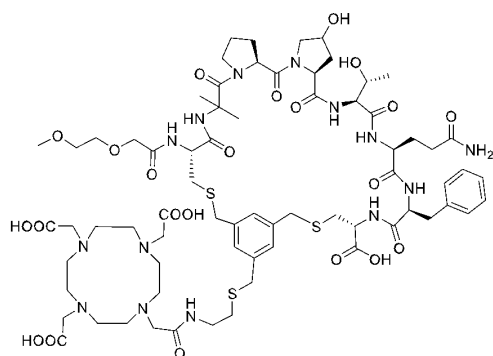


5

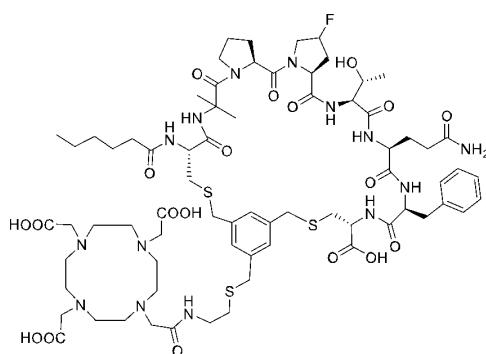
Pal-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



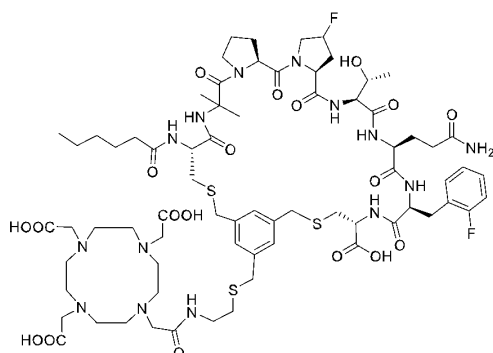
{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace}-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



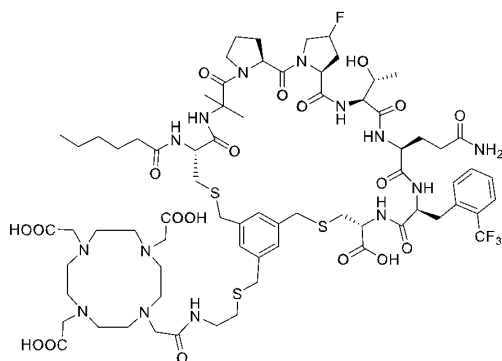
[2-(2-Methoxyethoxy)-Ace]-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



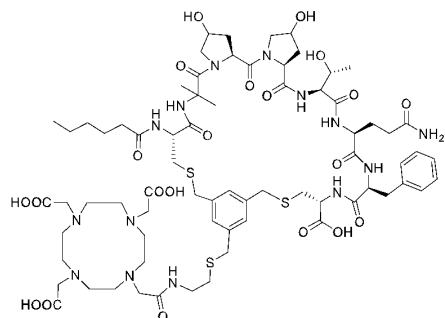
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



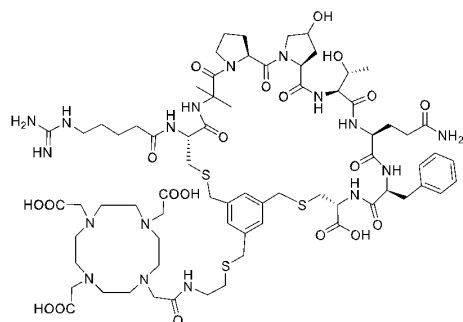
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



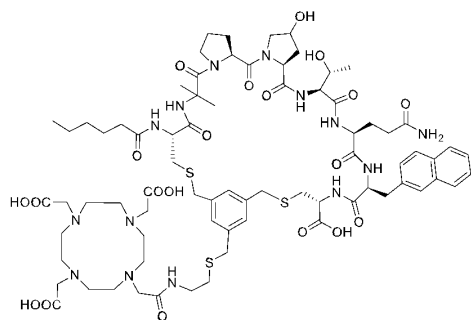
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



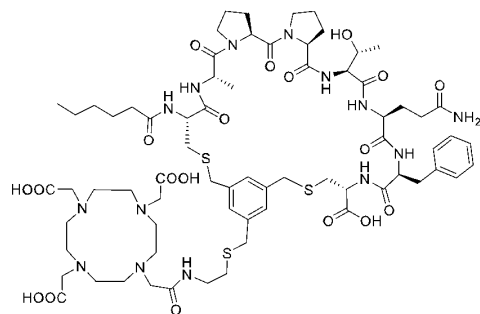
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-(4-OH-Pro)-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



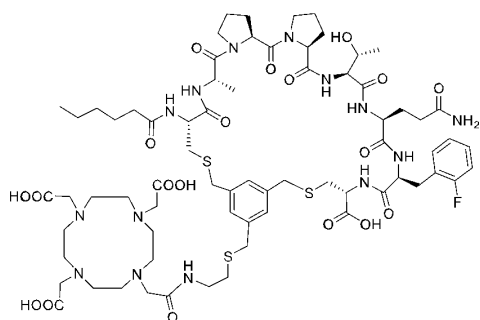
5 (5-guanidineValy)-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



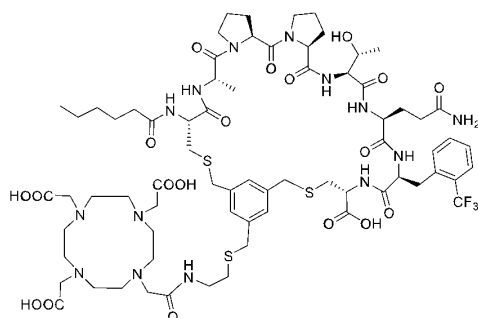
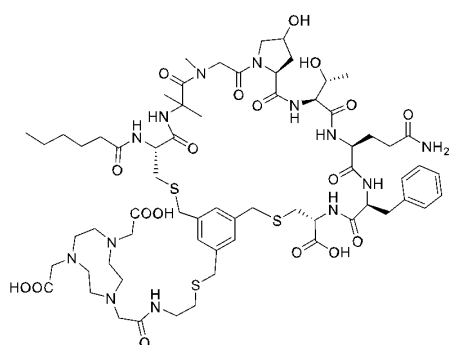
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Nal) -Cys]-OH、



10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

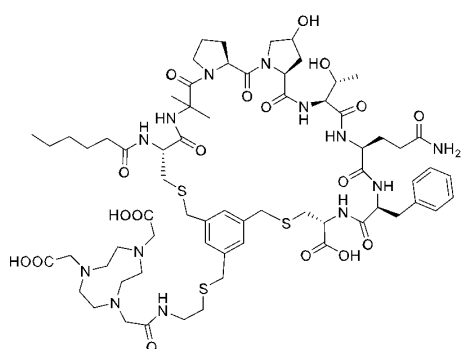


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

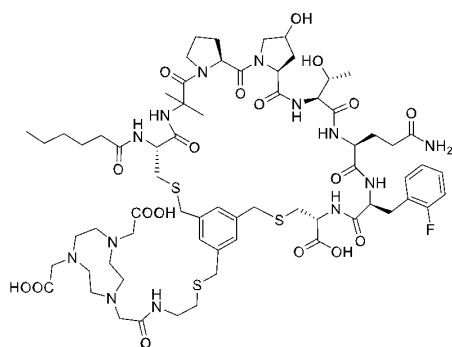
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

5

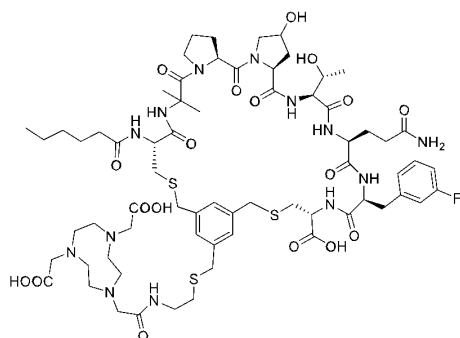
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Aib-Sar-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



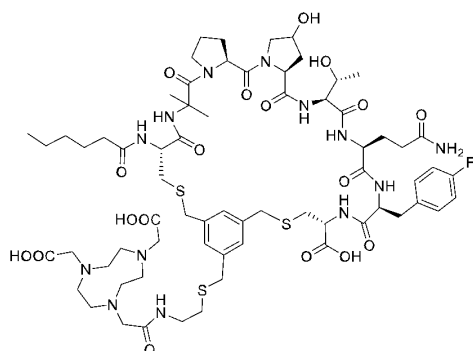
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA -AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

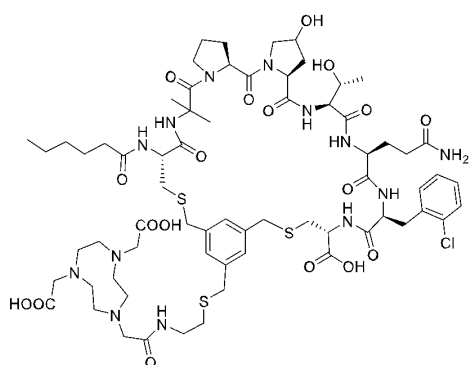


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、

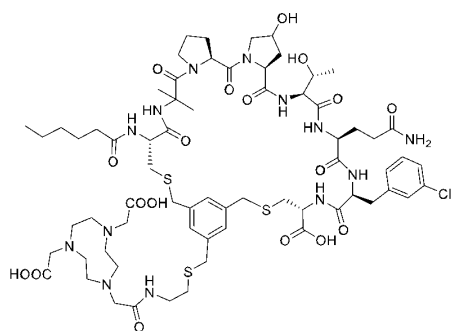


5

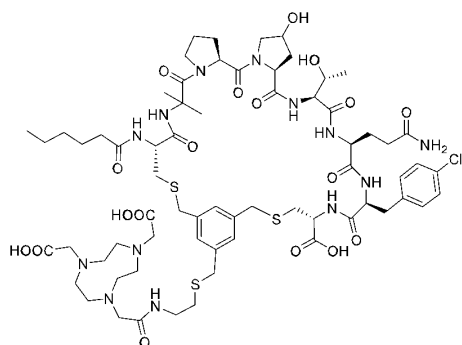
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



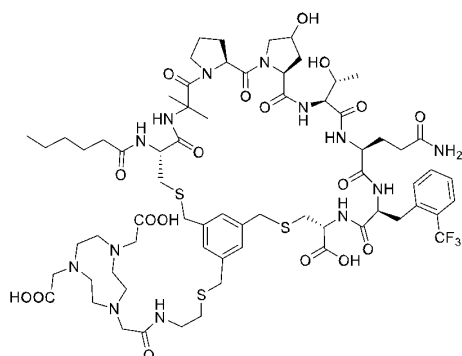
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、

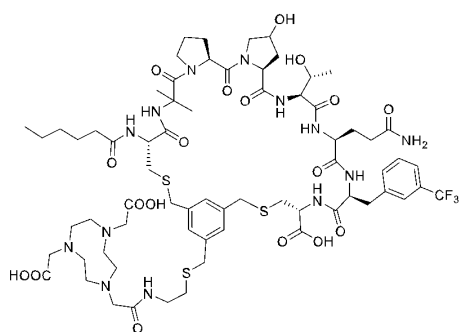


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



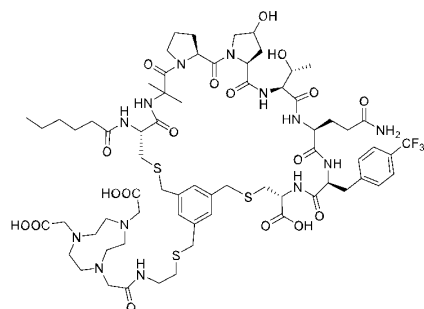
5

Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

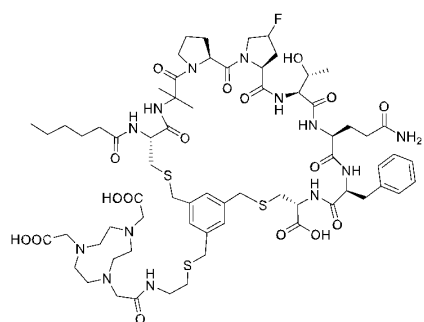


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-

OH、

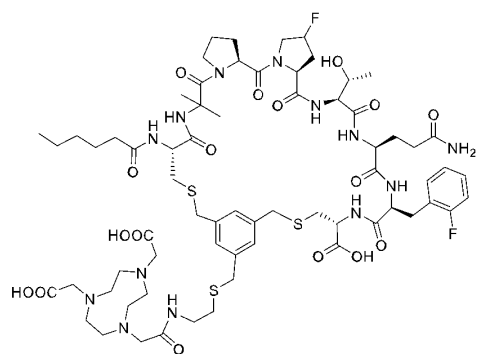


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

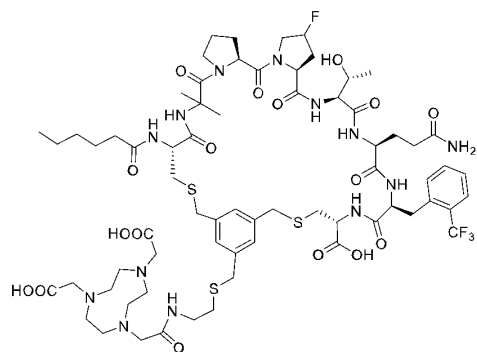


5

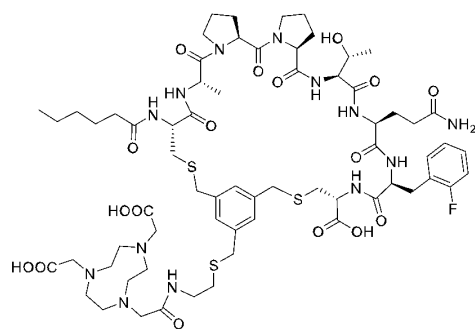
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



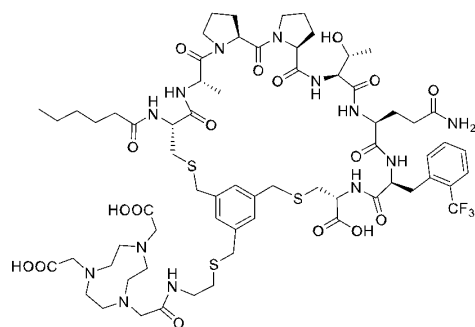
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

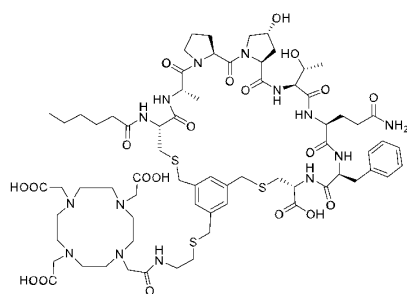


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

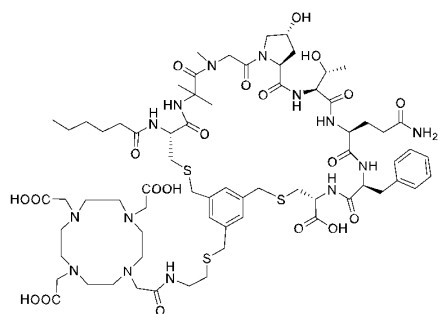


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH;

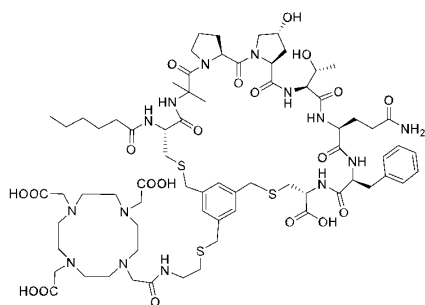
5 组 5:



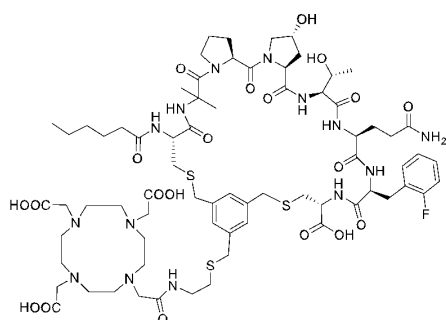
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Ala-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



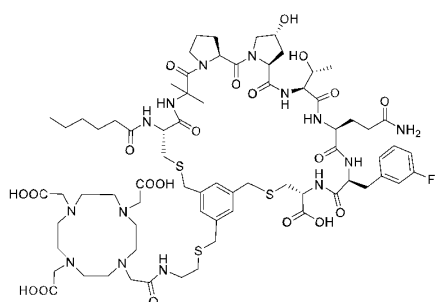
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



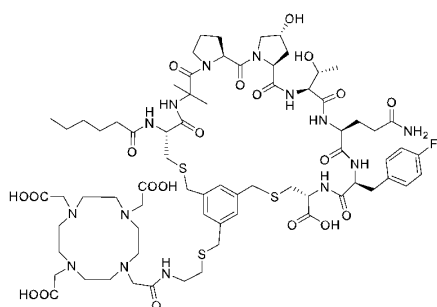
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



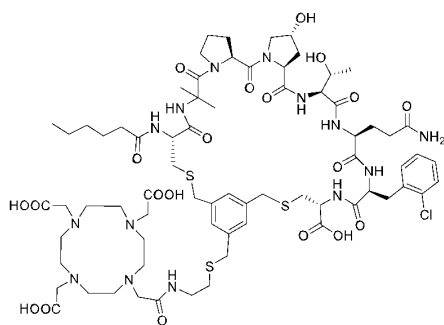
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-
5 OH、



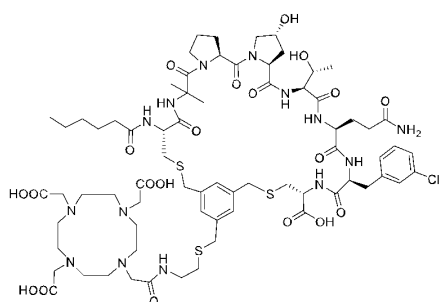
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-
OH、



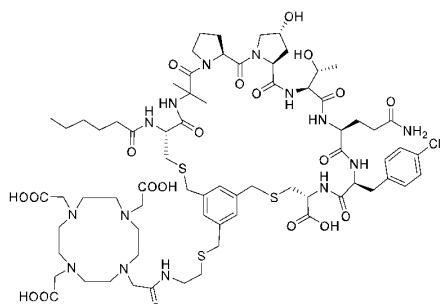
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-
OH、



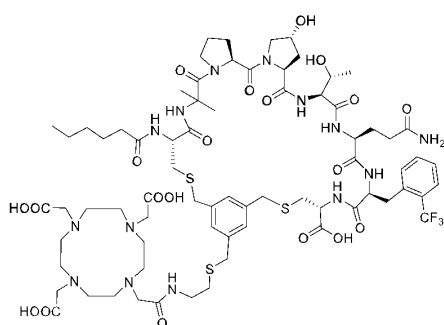
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、

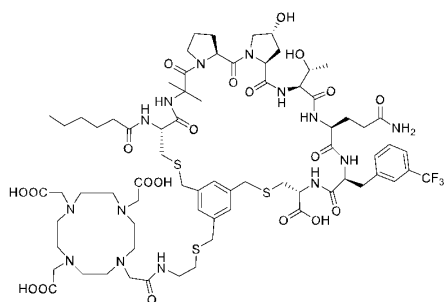


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、

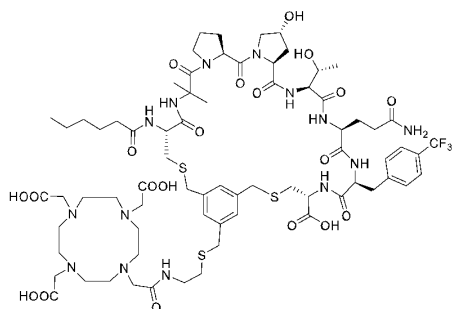


10

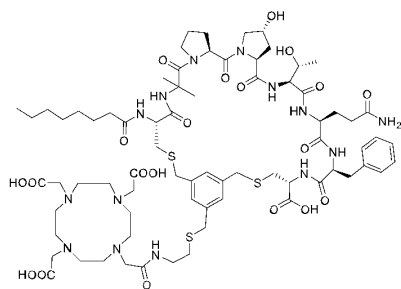
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



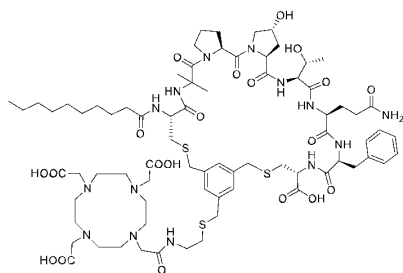
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



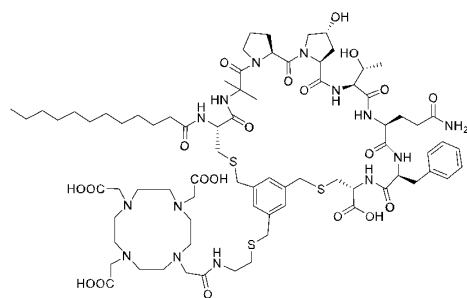
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



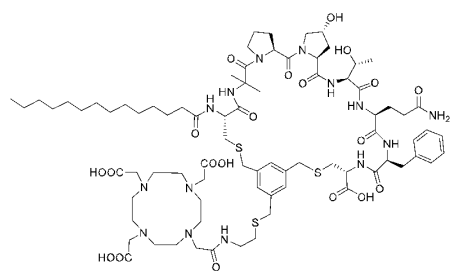
Oct-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



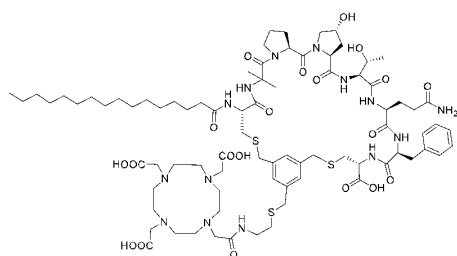
10 Dec-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Dod-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

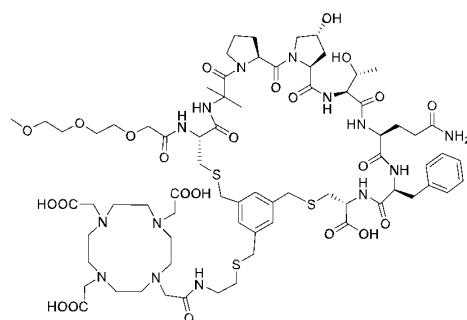


Tet-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

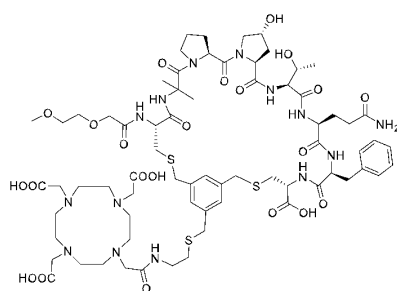


5

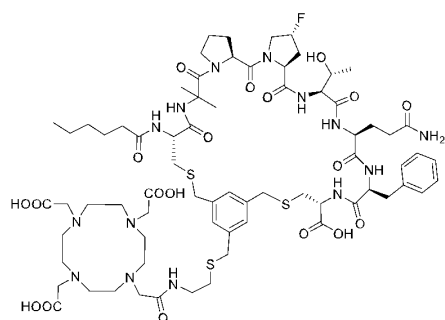
Pal-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



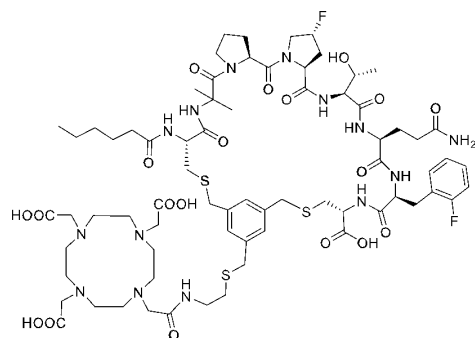
{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace}-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))]-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



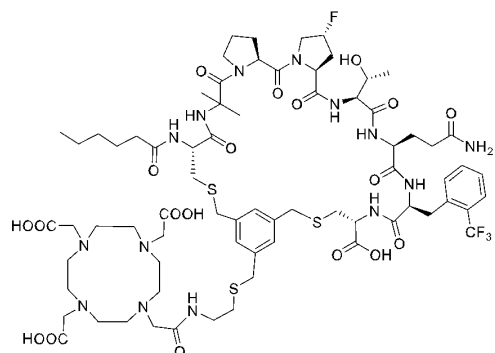
[2-(2-Methoxyethoxy)-Ace]-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



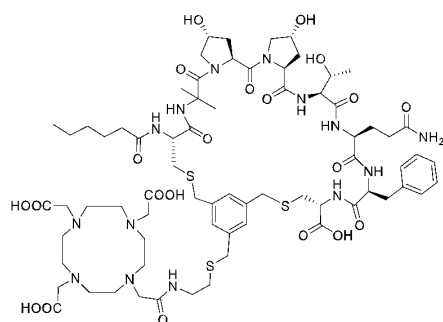
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



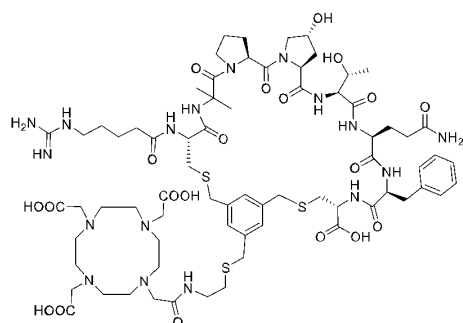
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



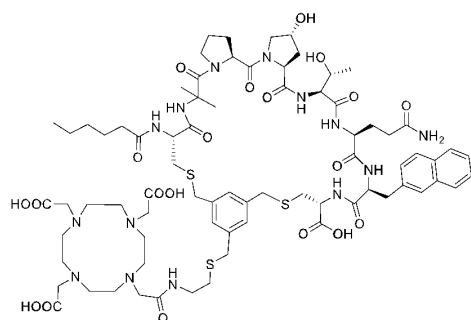
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



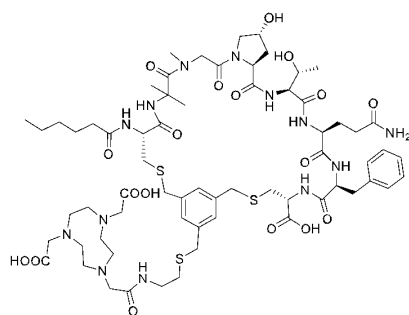
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-((4R)-OH-Pro)-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



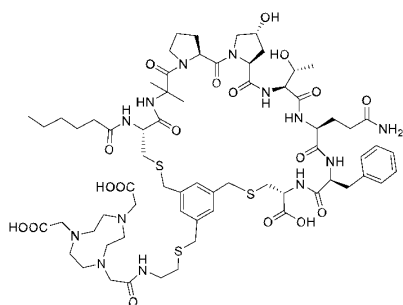
5 (5-guanidineValy)-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



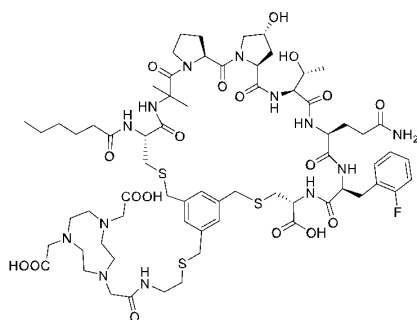
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Nal)-Cys]-OH、



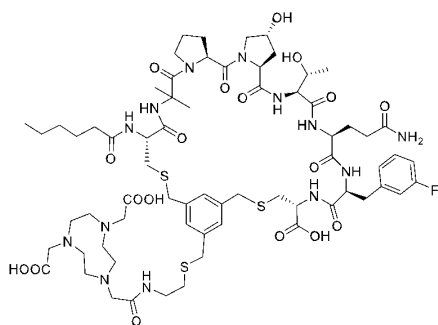
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



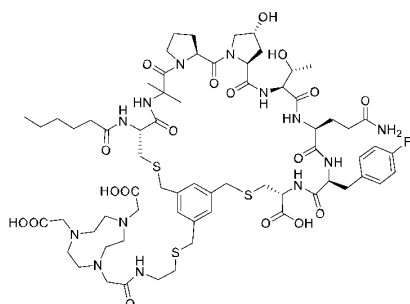
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



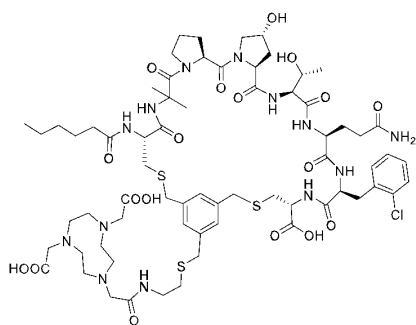
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-
5 OH、



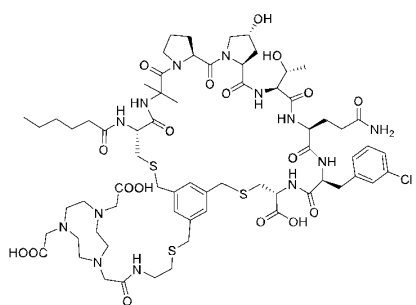
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-
OH、



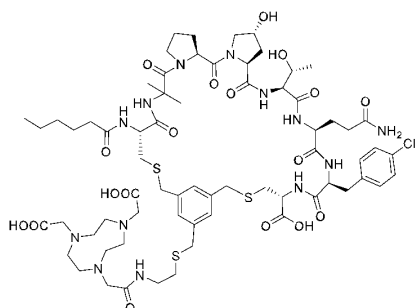
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-
OH、



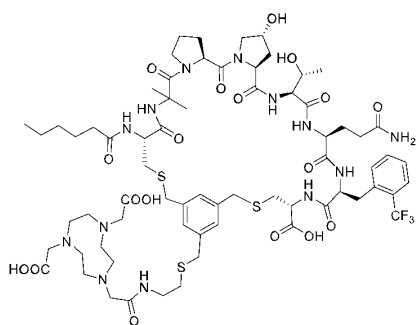
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



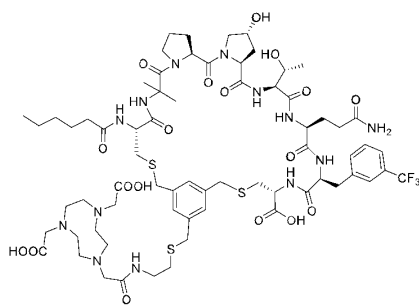
- 5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



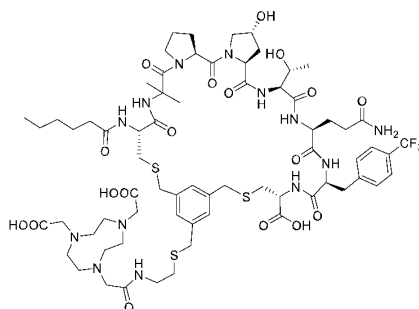
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



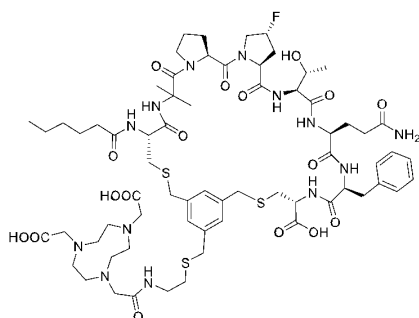
- 10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



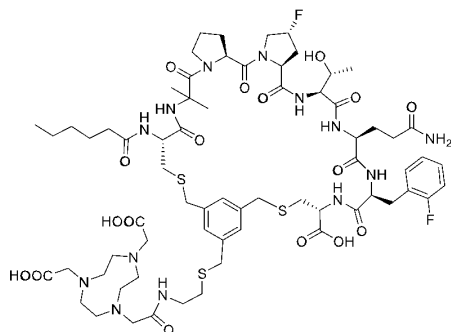
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



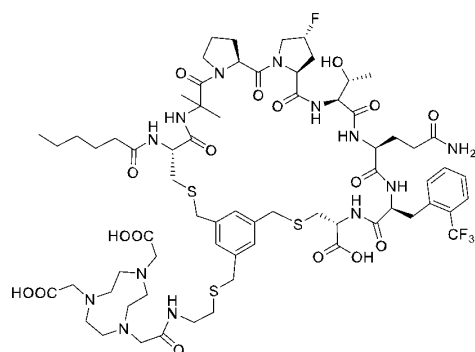
5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



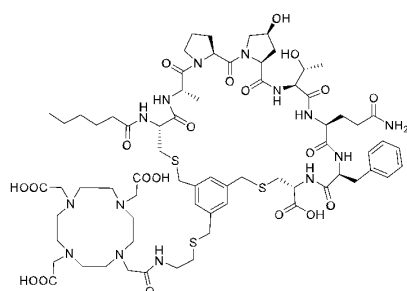
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



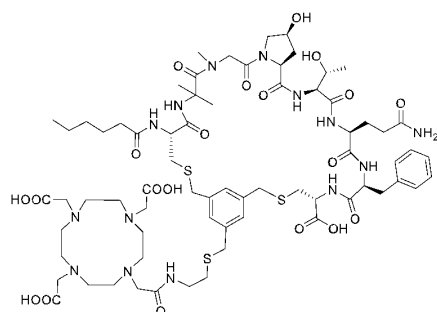
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH;

和组 6:

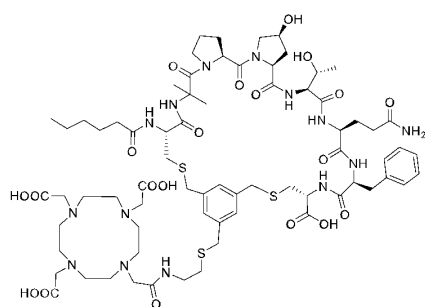
5



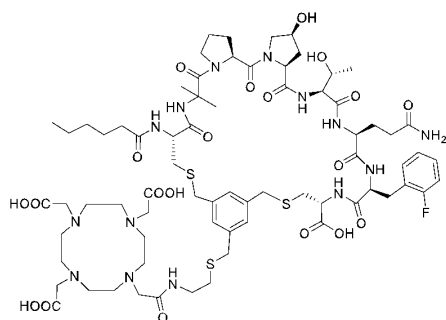
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Ala-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



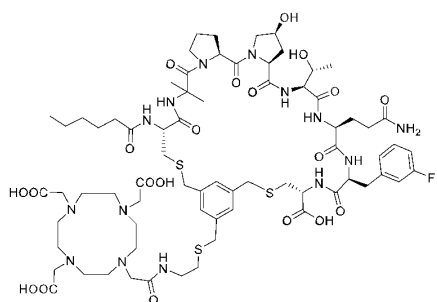
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Sar-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



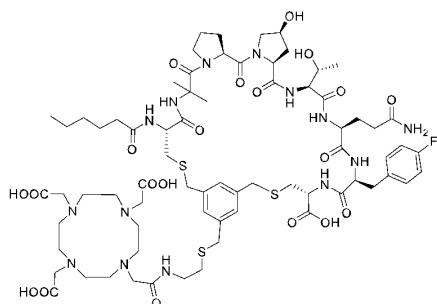
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



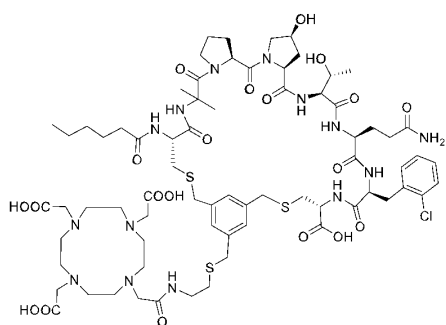
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、

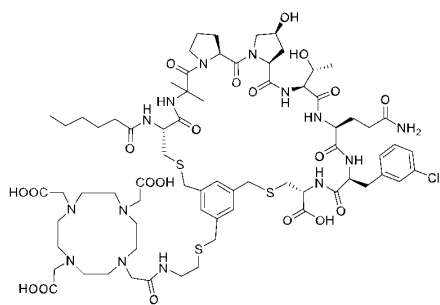


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、

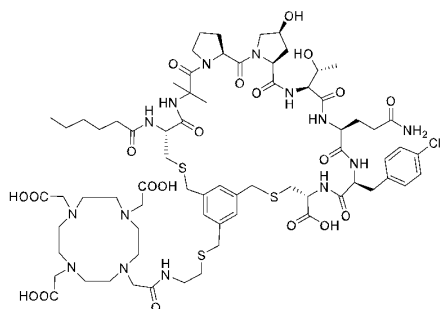


10

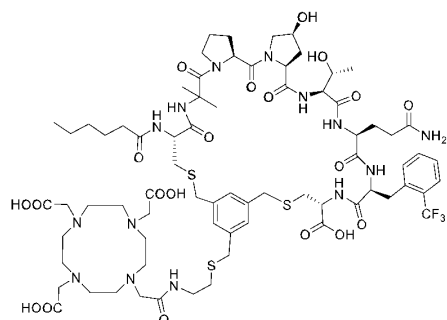
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



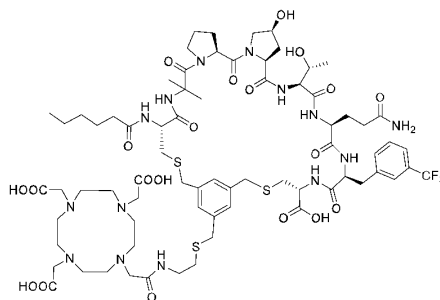
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



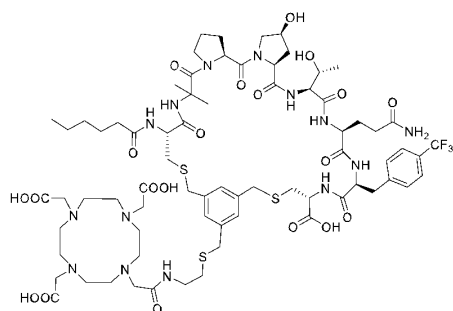
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



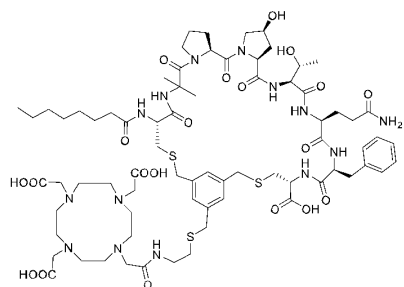
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



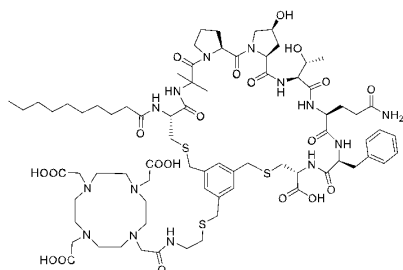
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



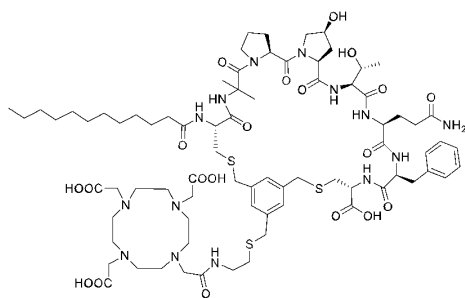
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



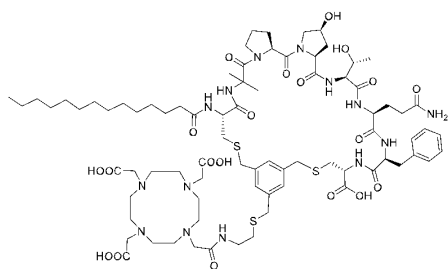
5 Oct-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



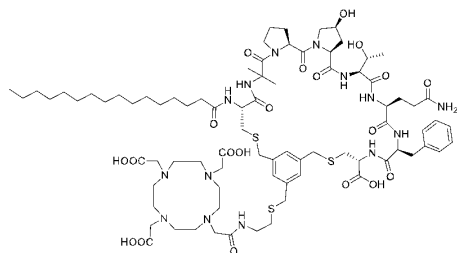
Dec-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



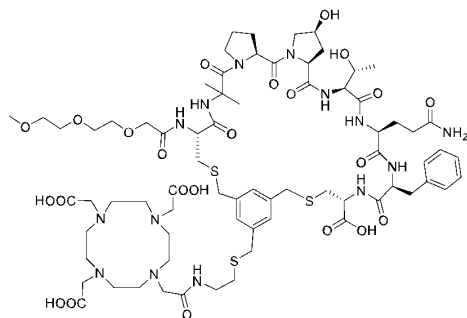
Dod-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Tet-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET)))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

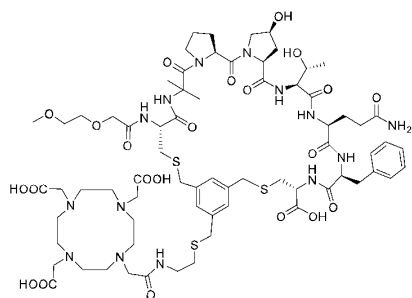


Pal-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET)))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



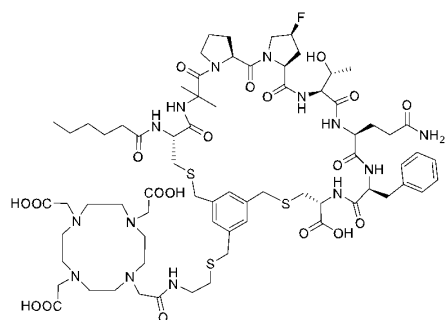
5

{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace}-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET)))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

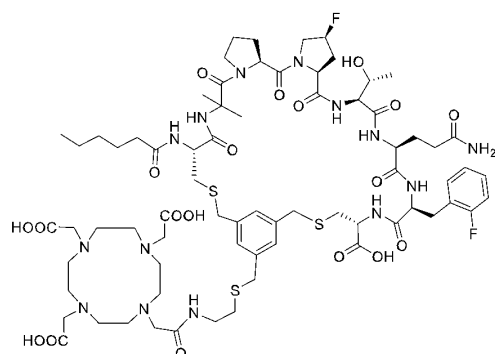


10

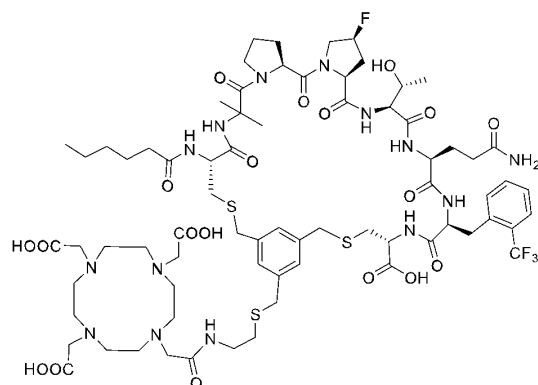
[2-(2-Methoxyethoxy)-Ace]-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET)))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

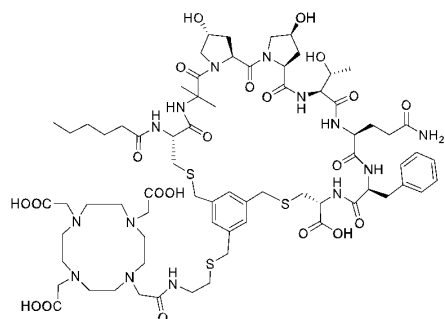


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



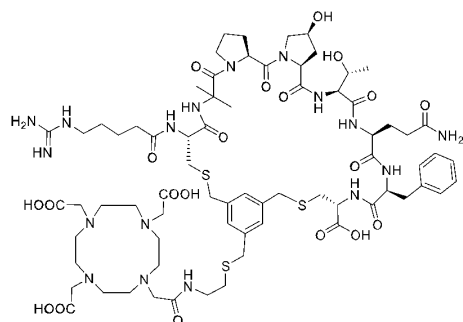
5

Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

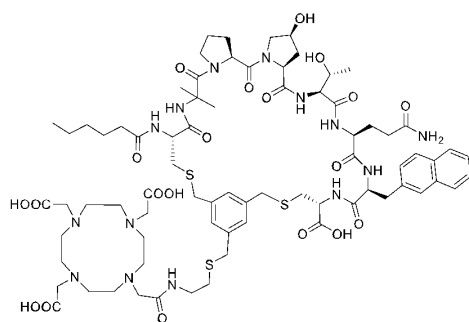


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-((4R)-OH-Pro)-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-

Cys]-OH、

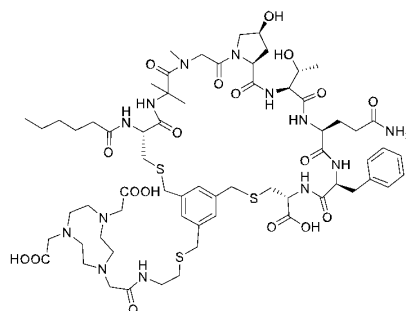


(5-guanidineValy)-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

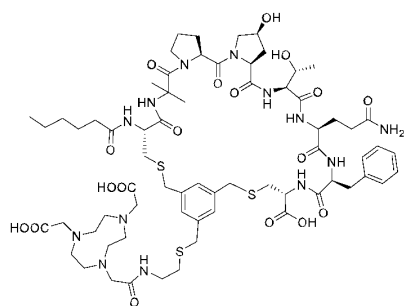


5

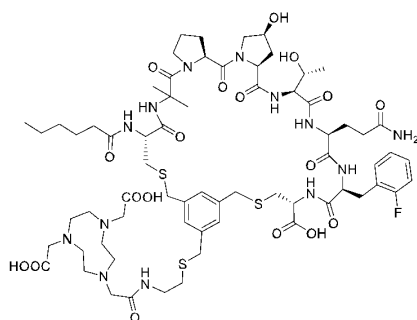
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA -AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Nal)-Cys]-OH、



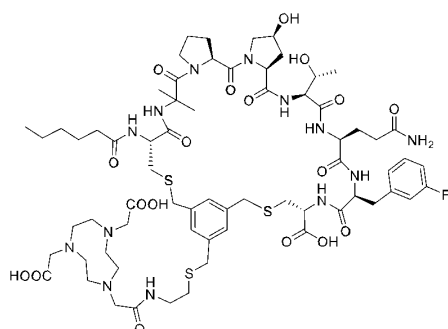
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Sar-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



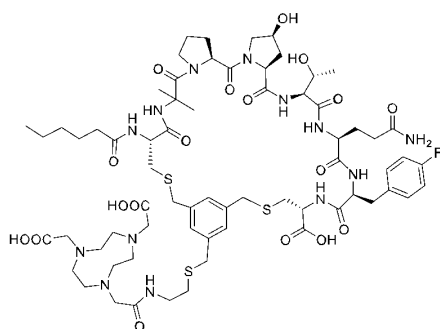
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA -AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



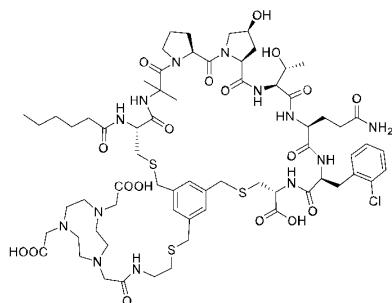
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



- 5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、



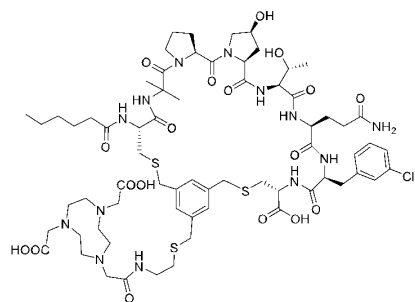
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



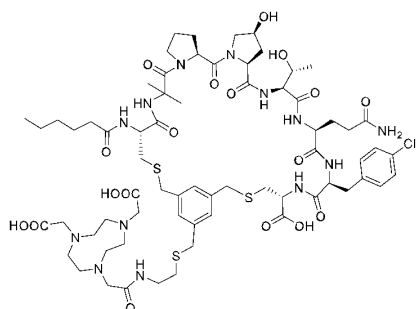
10

Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-

OH、

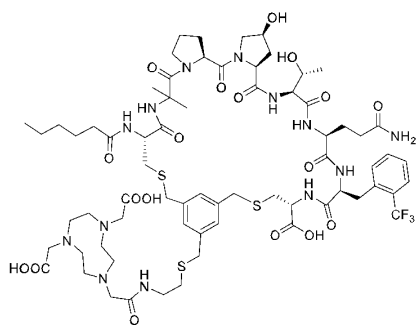


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-
OH、



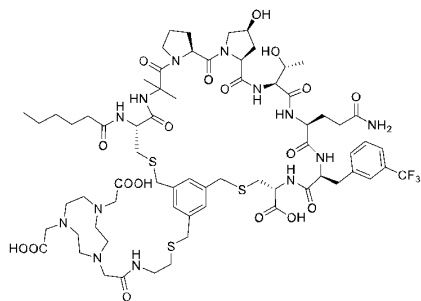
5

Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-
OH、



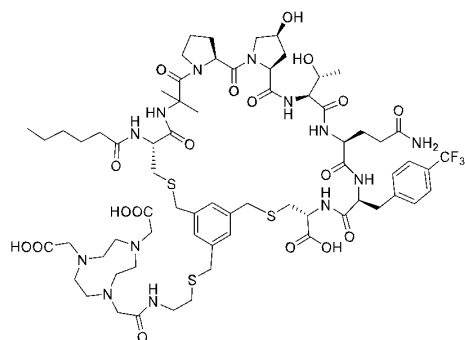
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-
OH、

10

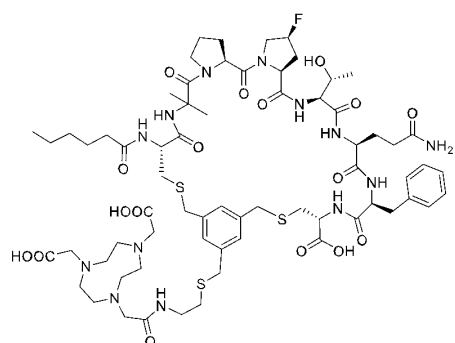


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-

OH、

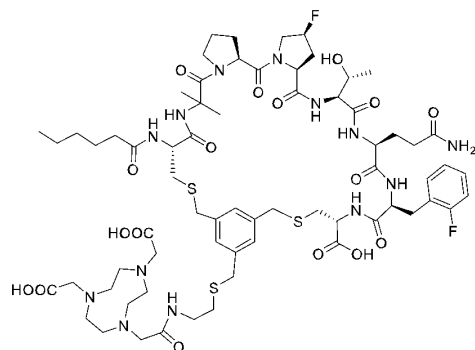


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

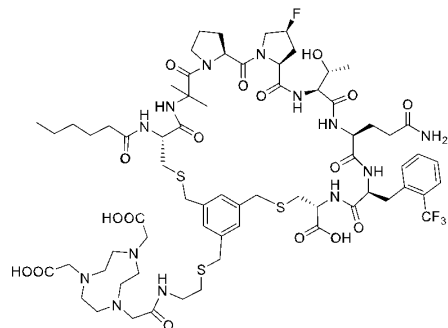


5

Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH.

本公开提供的化合物或其可药用盐中，所述螯合剂络合核素，所述核素为诊断活性核素，所述诊断活性核素选自 ⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁵¹Mn、⁵²Mn、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、^{94m}Tc、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、¹⁸F、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I。

在一些实施方案中，所述诊断活性核素选自 ⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、²⁰³Pb、¹⁸F、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I。

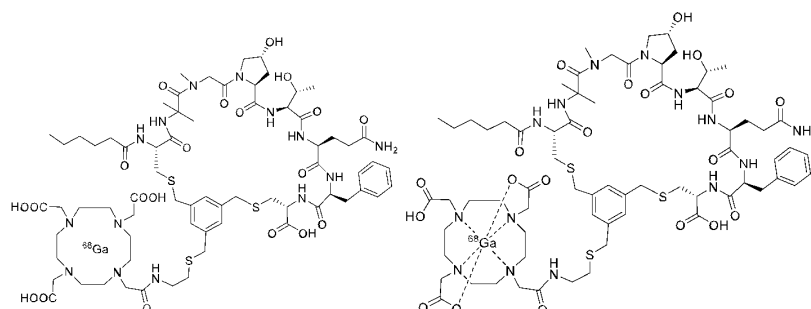
在一些实施方案中，所述诊断活性核素选自 ⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹⁸F、¹²³I 和 ¹²⁴I。

本公开提供的化合物或其可药用盐中，所述螯合剂络合核素，所述核素为治疗活性核素选自 ⁴⁷Sc、⁶⁷Cu、⁸⁹Sr、⁹⁰Y、¹⁵³Sm、¹⁴⁹Tb、¹⁶¹Tb、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²¹²Pb、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁵Ac、²²⁶Th、²²⁷Th、¹³¹I、²¹¹At。

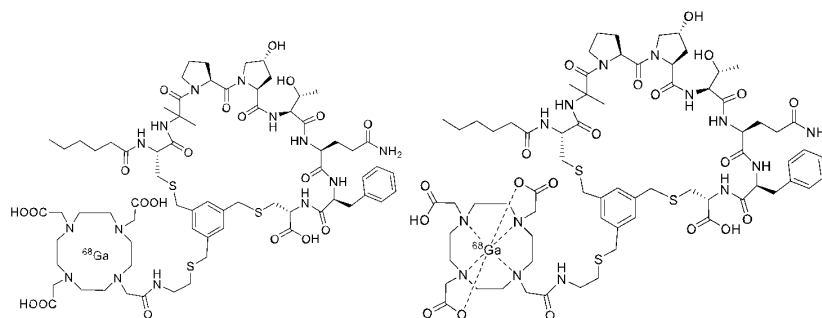
可选的实施方案中，所述治疗活性放射性核素选自 ⁴⁷Sc、⁶⁷Cu、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁸Re、²¹²Pb、²¹³Bi、²²⁵Ac、²²⁷Th、¹³¹I、²¹¹At。

可选的实施方案中，所述治疗活性放射性核素选自 ⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac、²²⁷Th、¹³¹I 和 ²¹¹At。

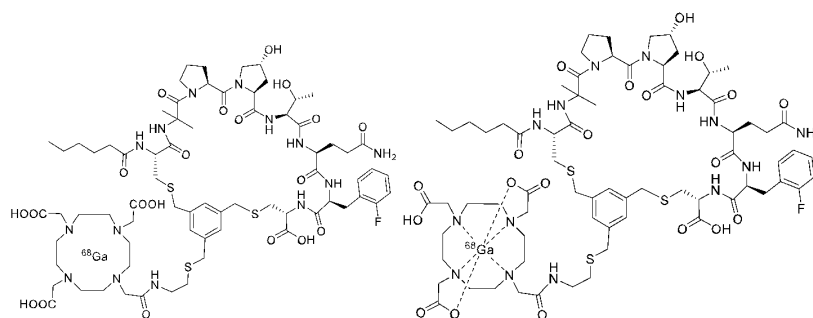
本公开提供如下化合物或其可药用盐，



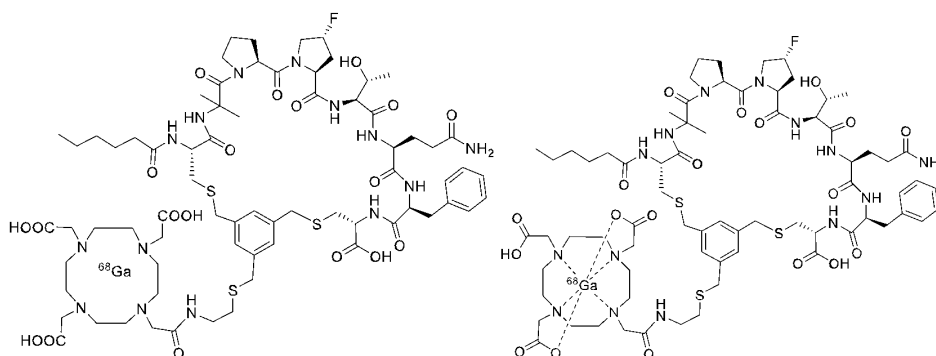
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



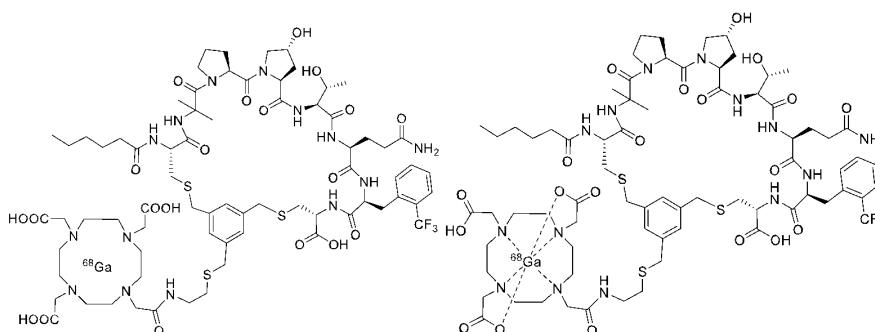
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



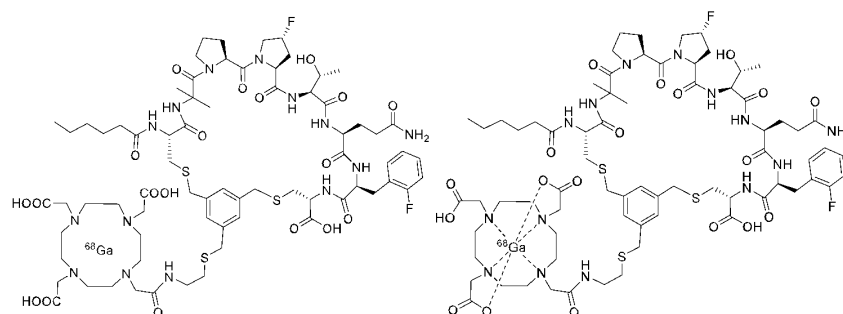
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

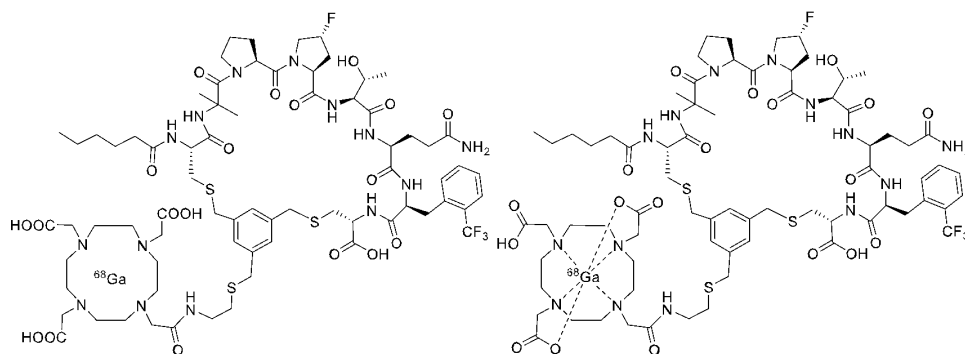


Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

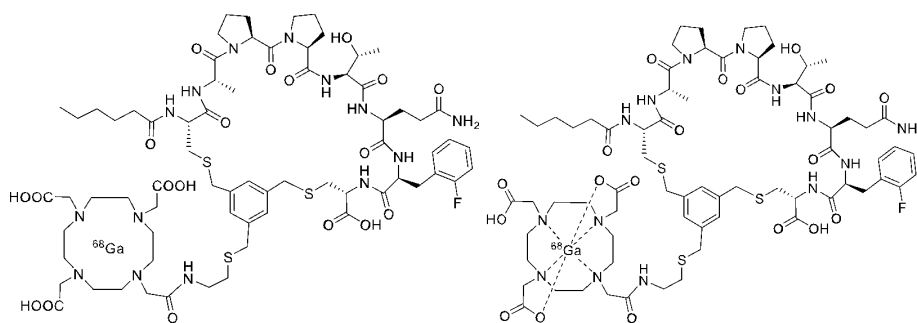


10 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-

Cys]-OH、

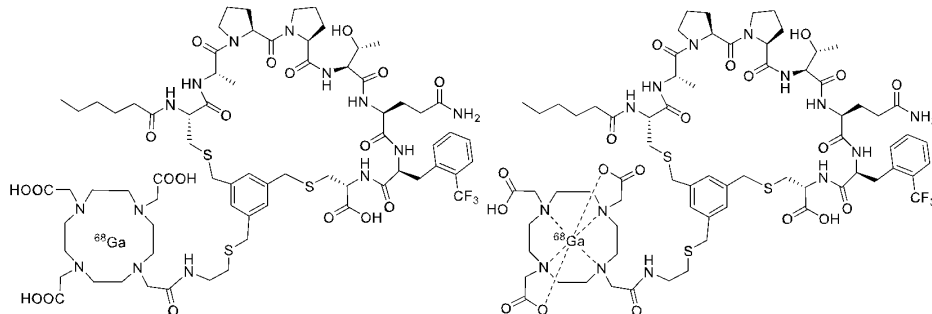


Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

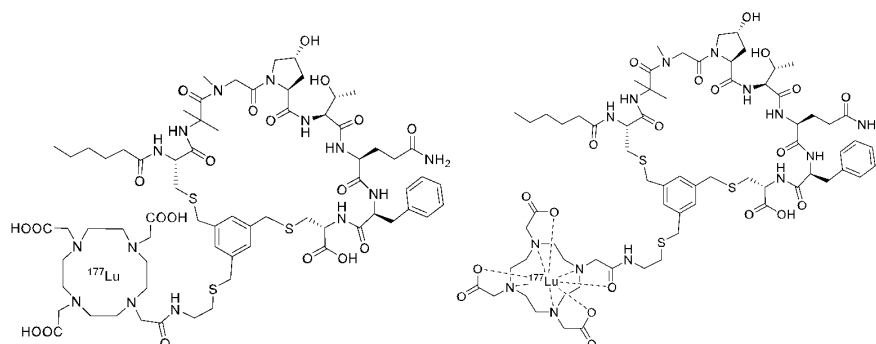


5

Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

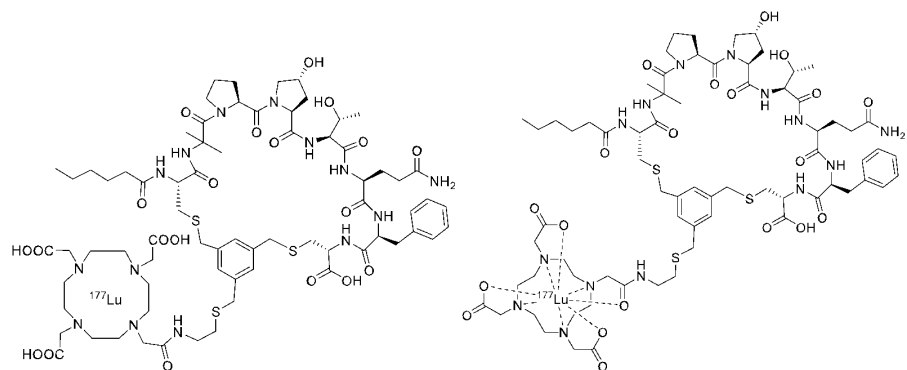


Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



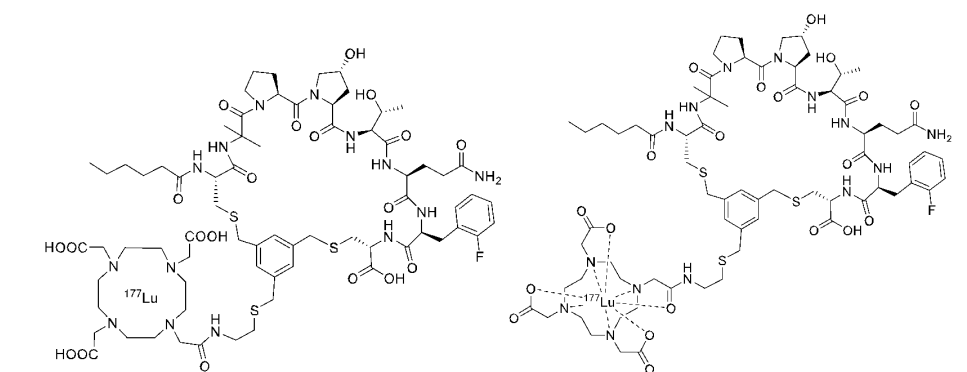
10 Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-

OH、

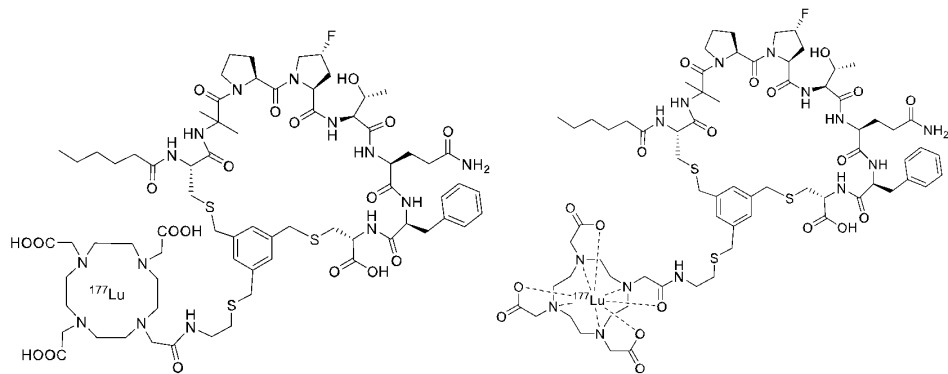


Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

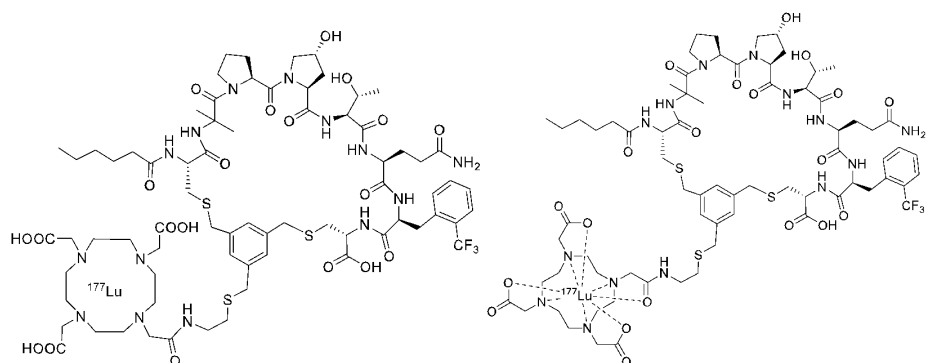
5



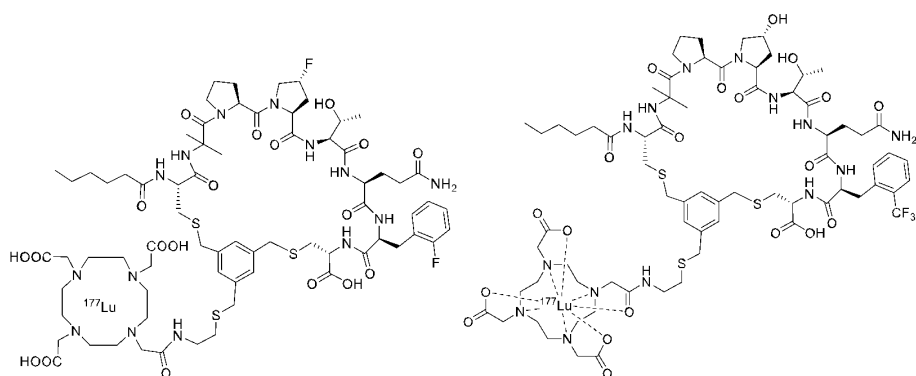
Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



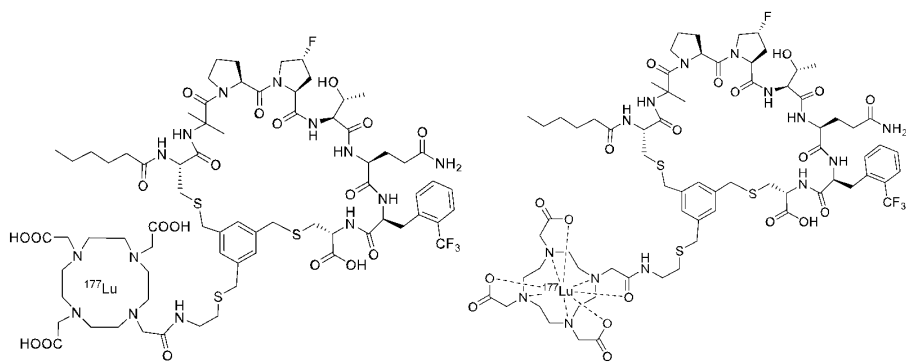
Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



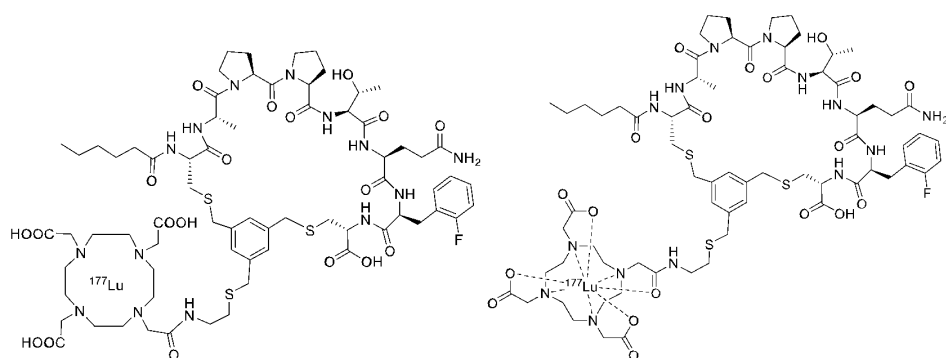
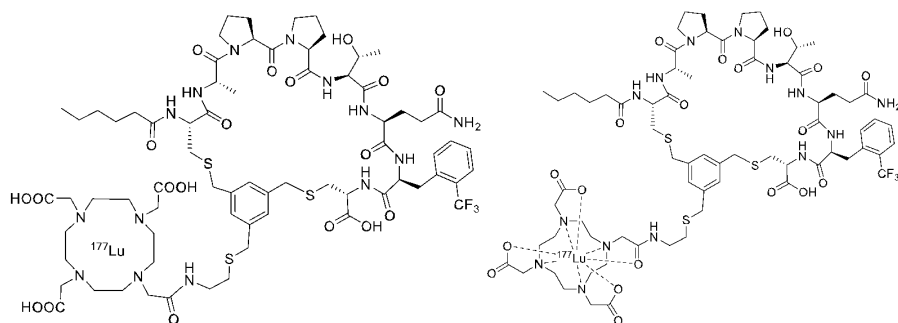
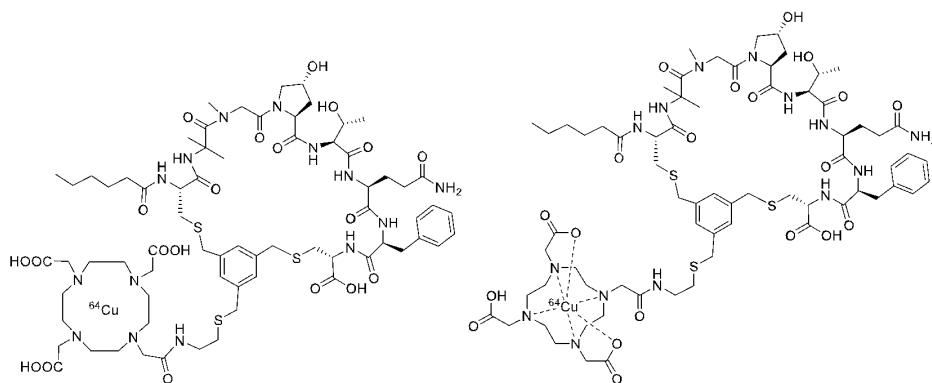
Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH,



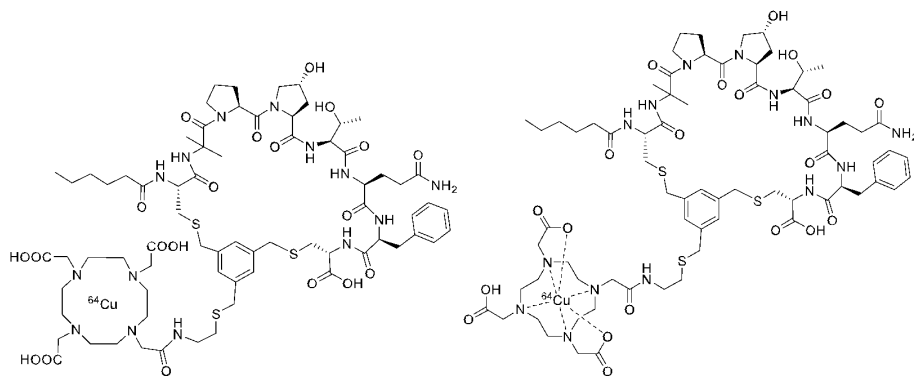
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH,



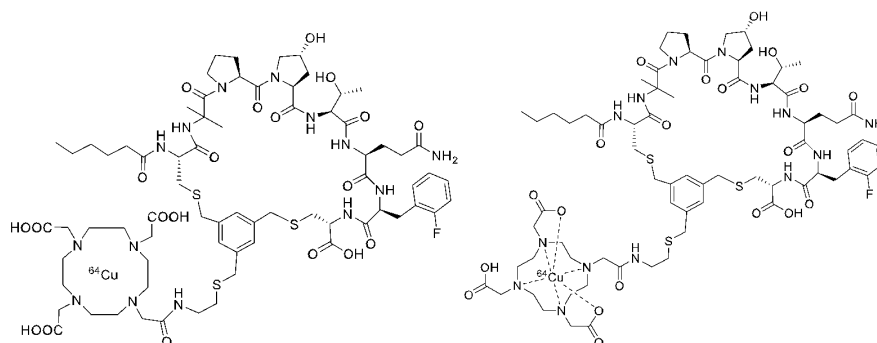
Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH,

Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

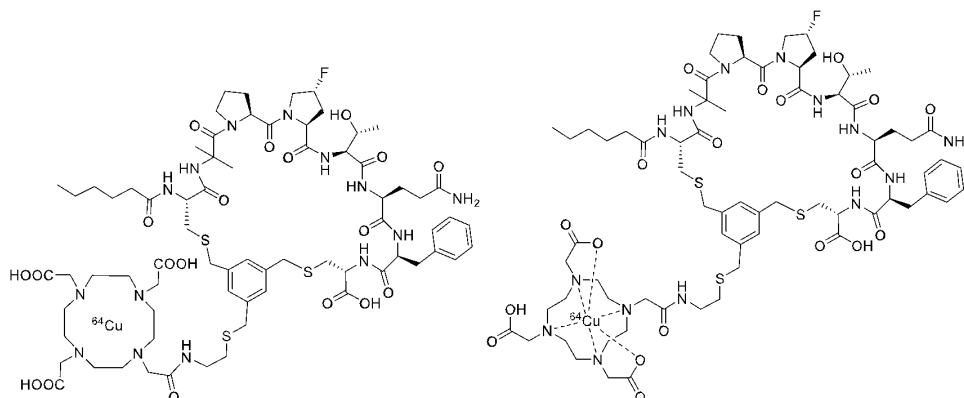
5

Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

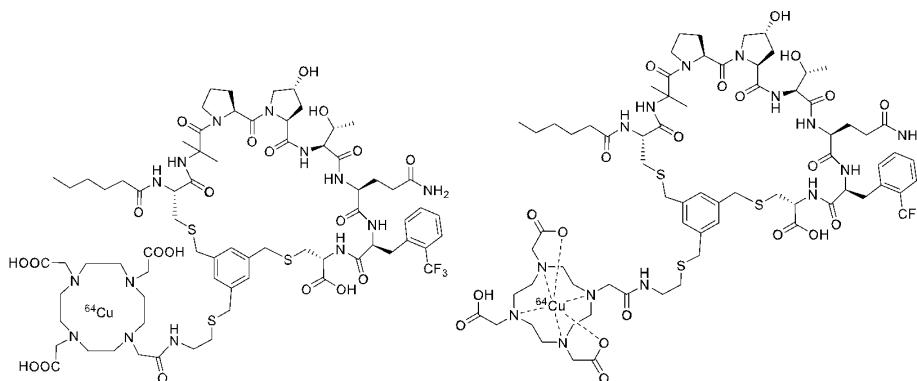
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



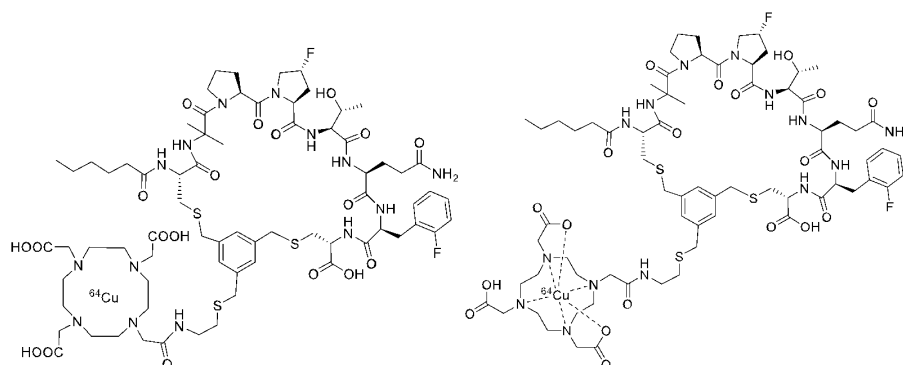
5 Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



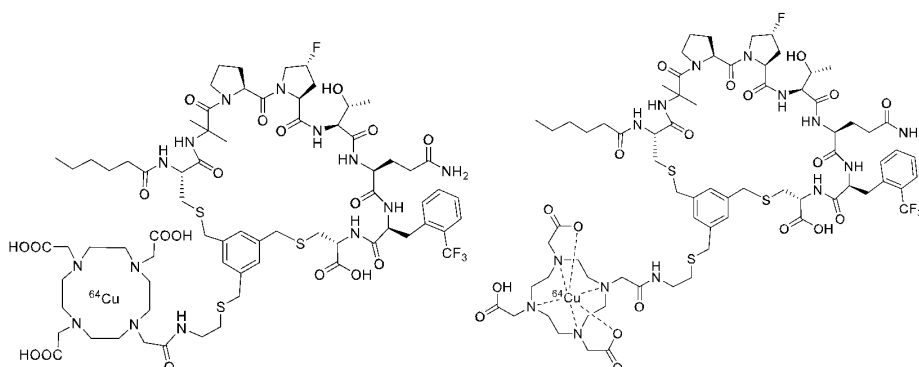
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



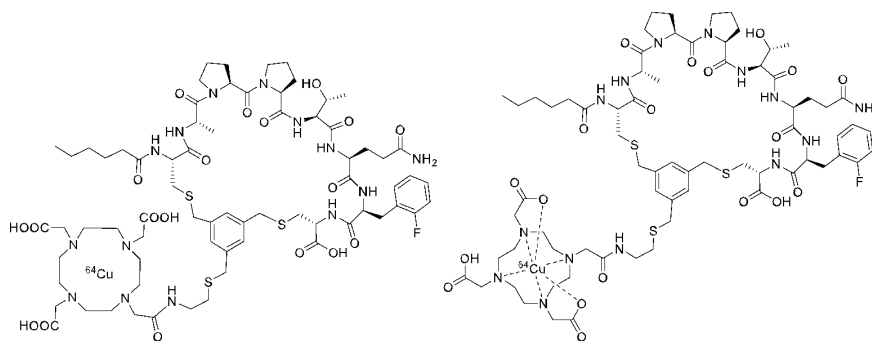
10 Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



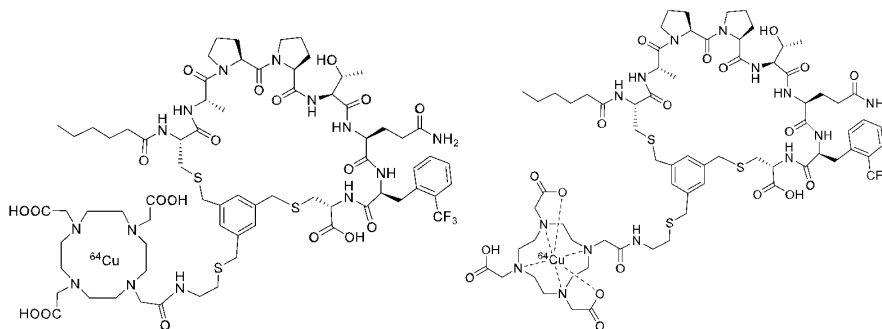
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



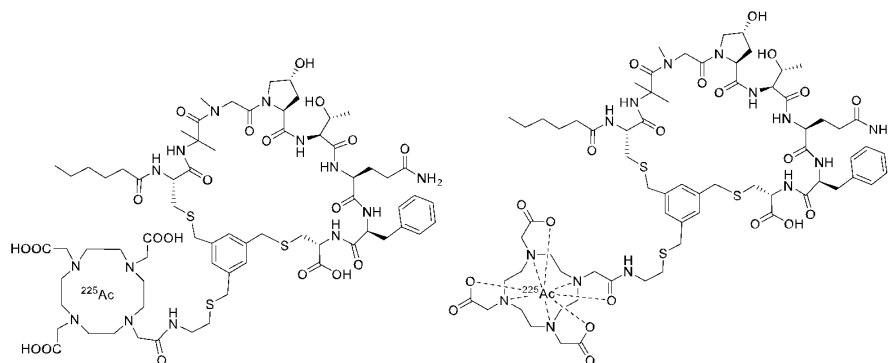
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



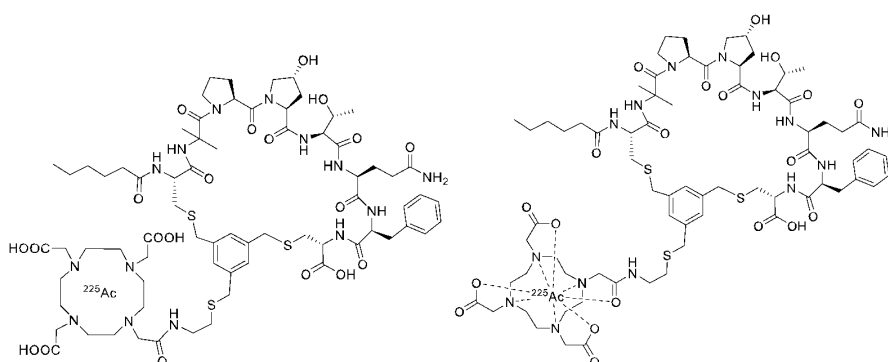
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

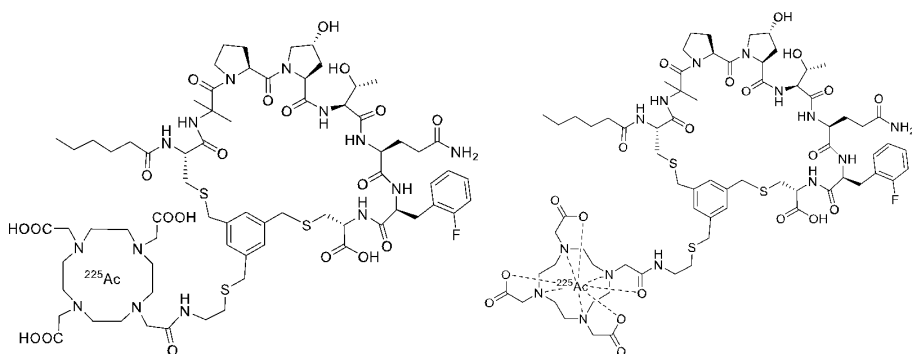


Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



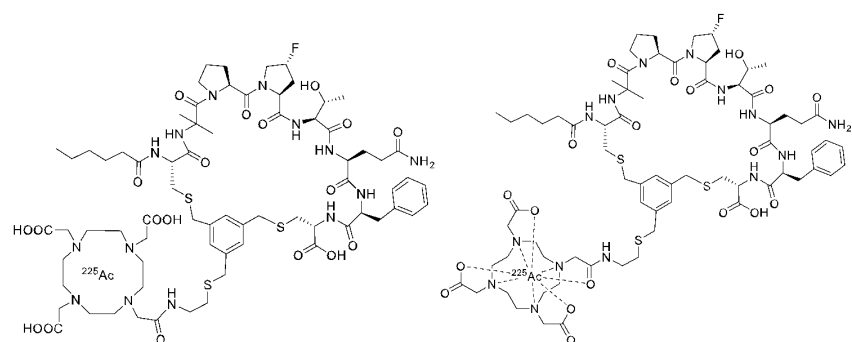
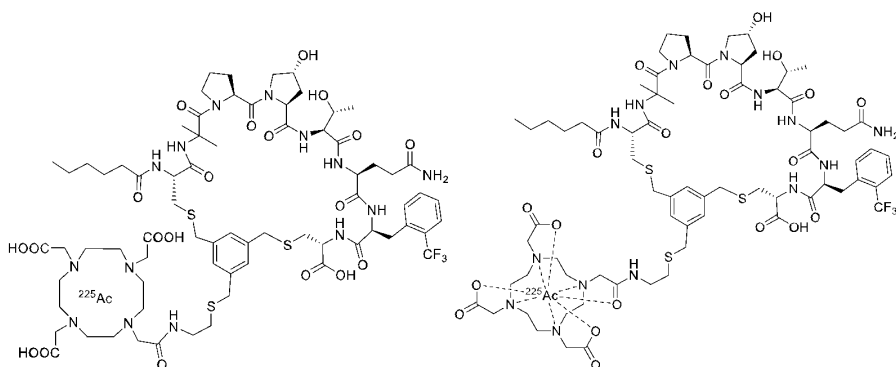
5

Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

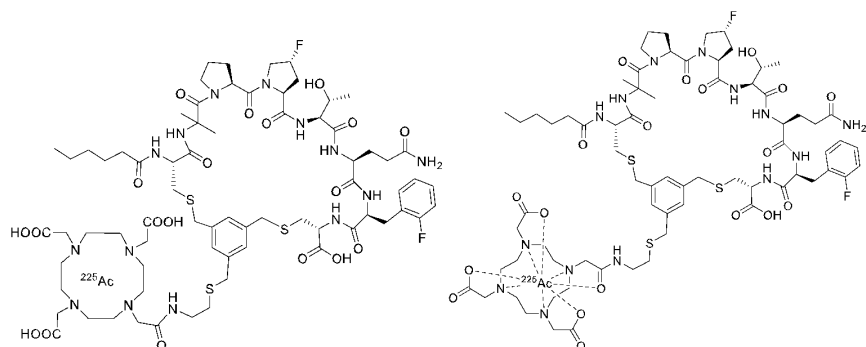
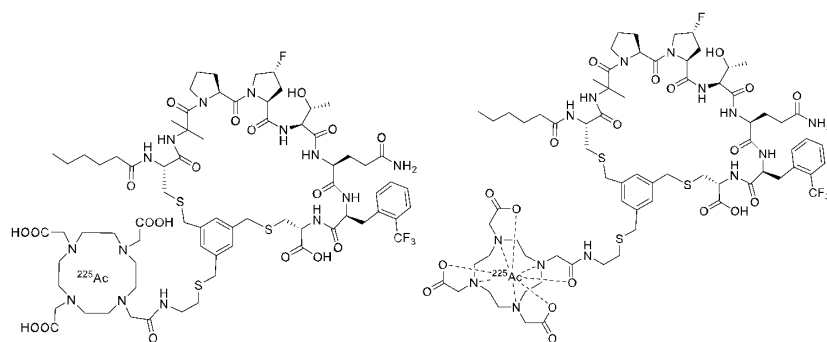


Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH

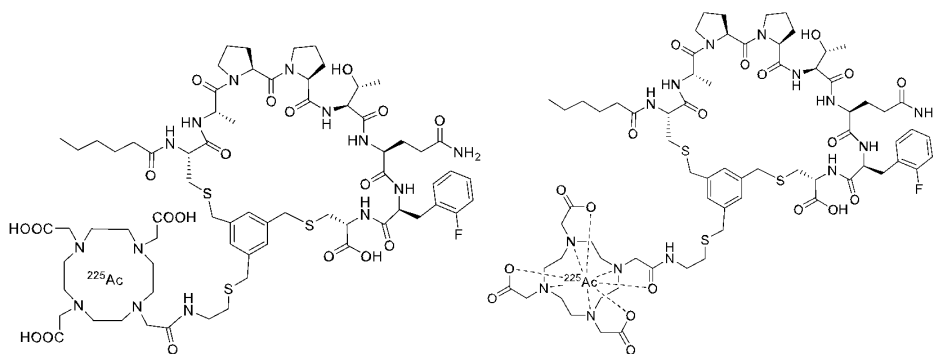
10

Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)

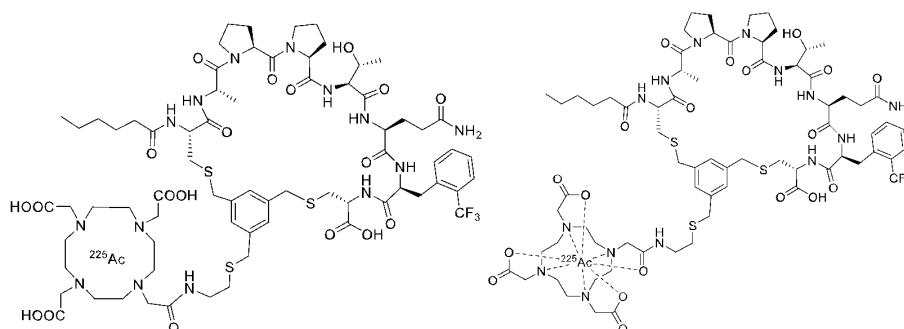
5 -Cys]-OH、

Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-
Cys]-OH、

Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

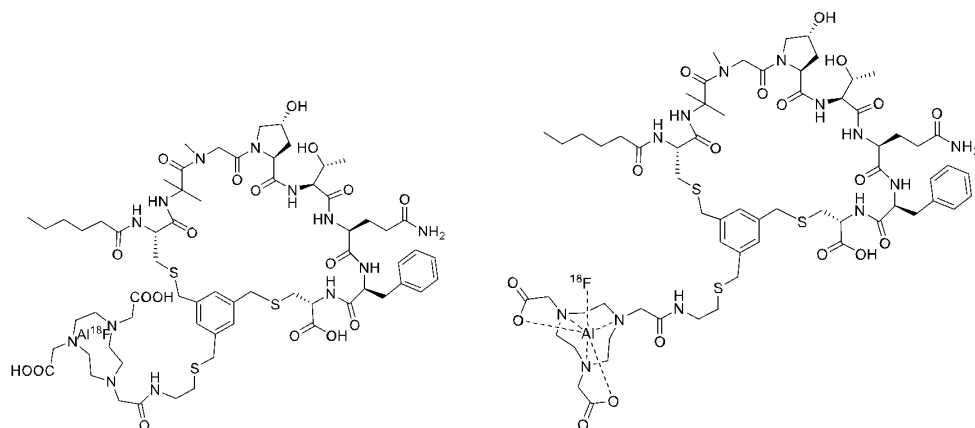


Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA -AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

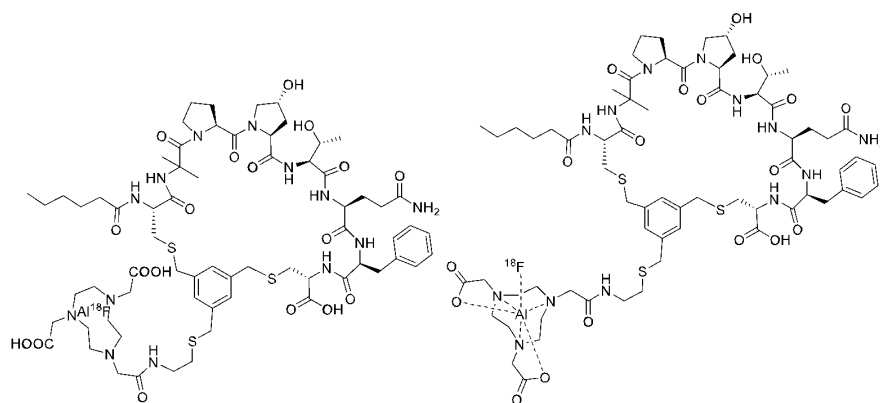


5

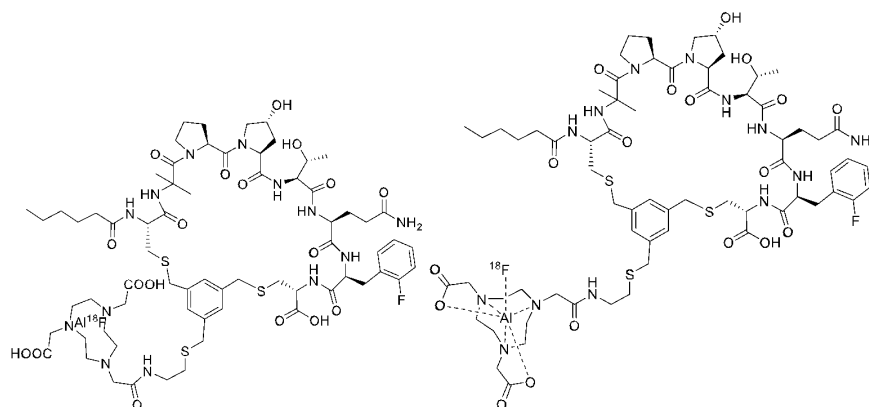
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



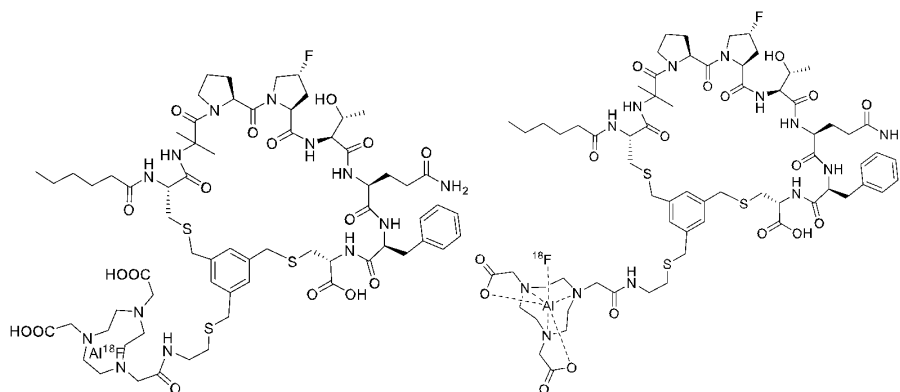
Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys] - OH、



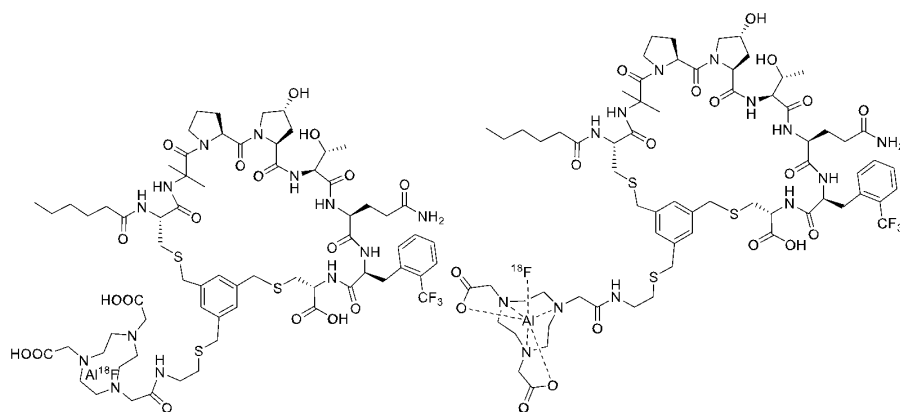
Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



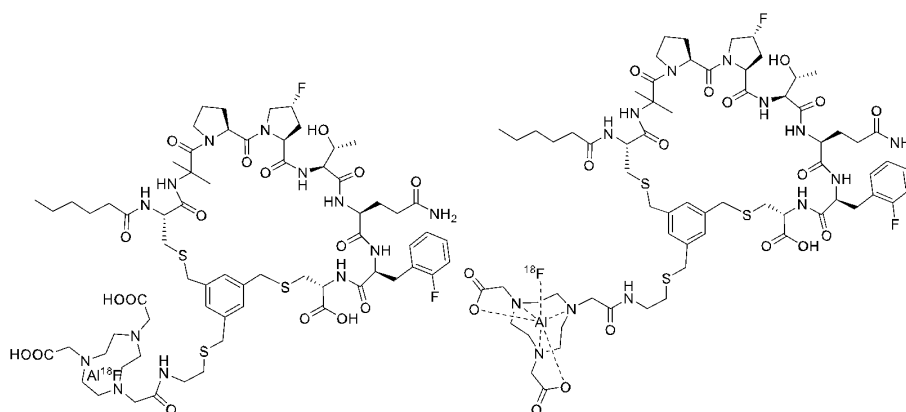
5 Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



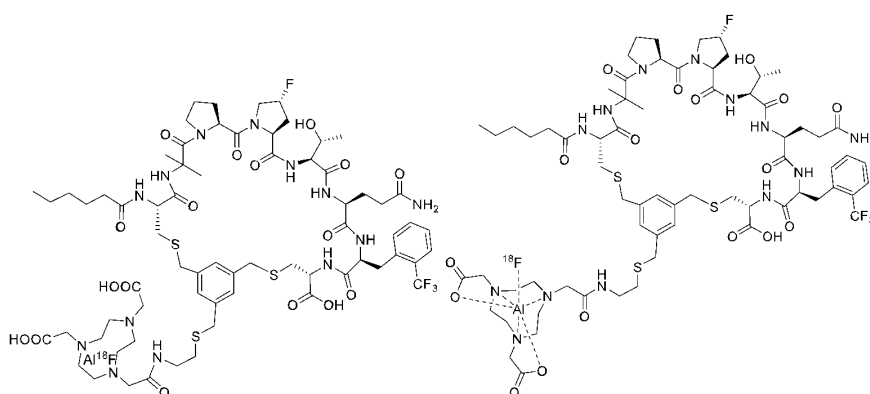
Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



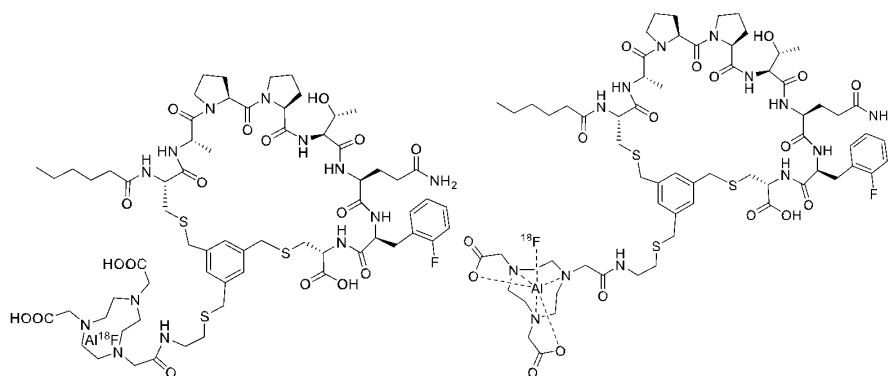
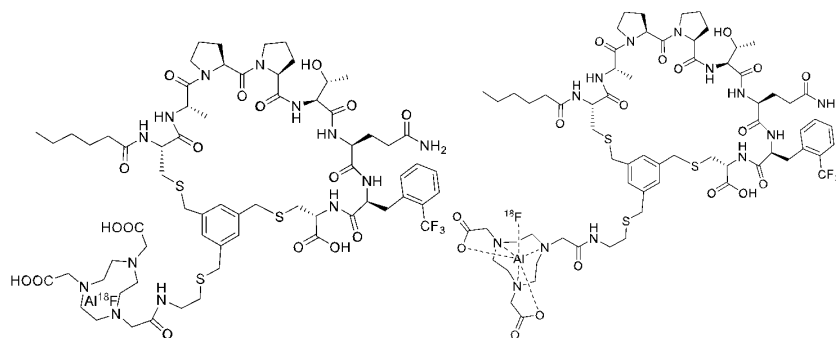
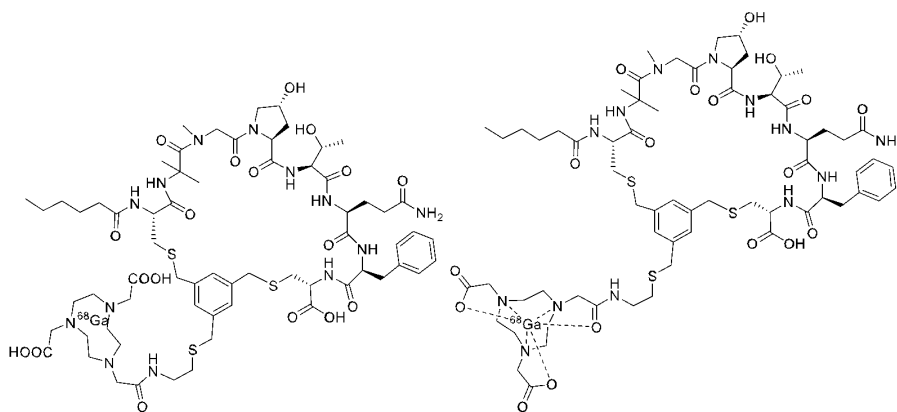
Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

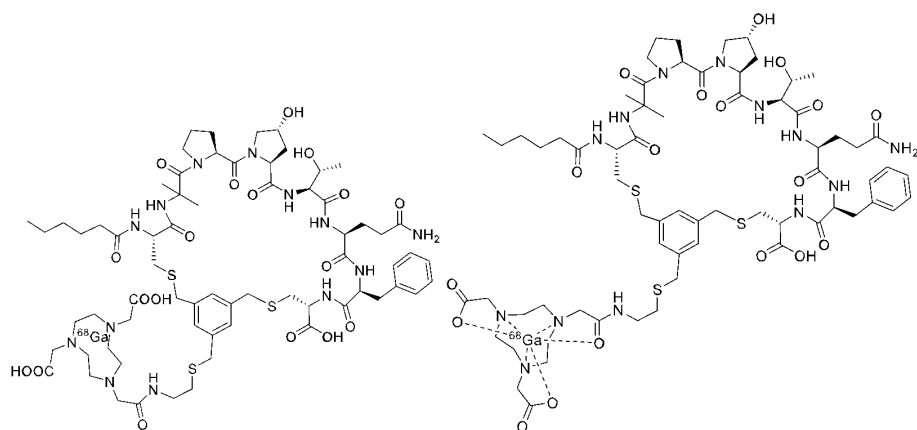


Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

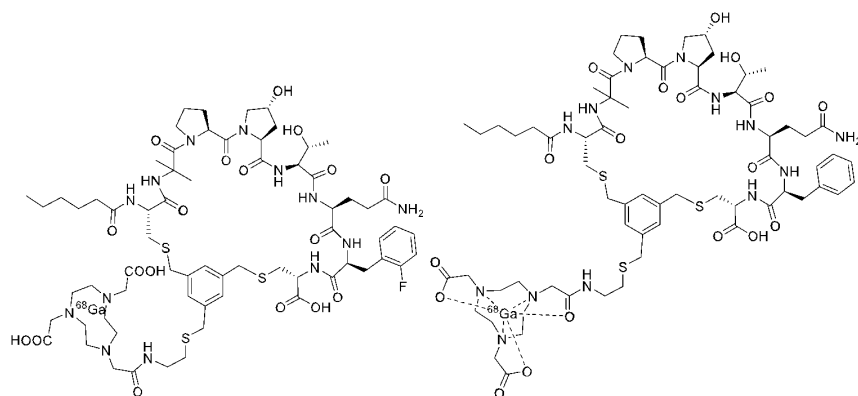
Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

5

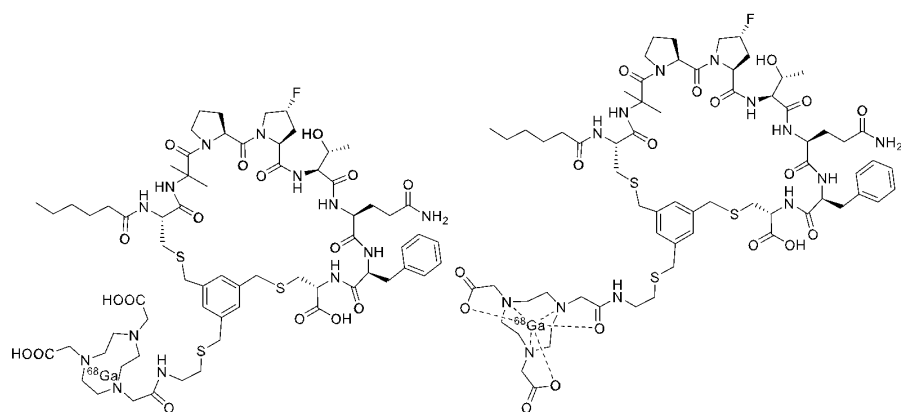
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



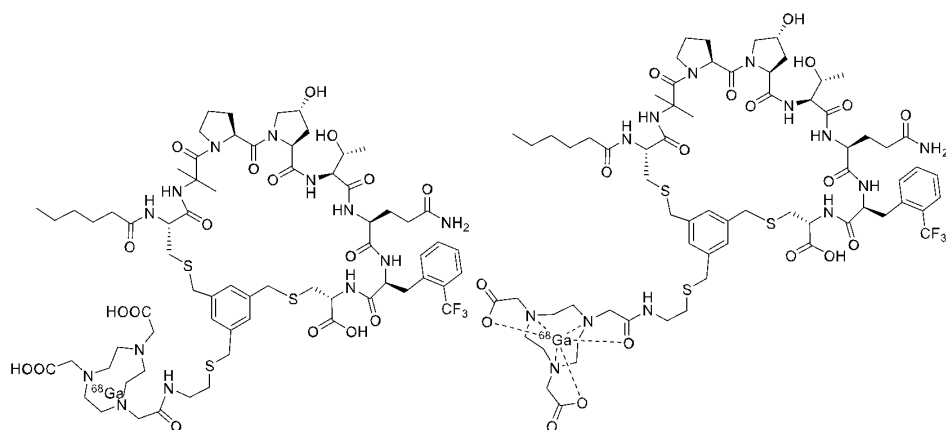
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



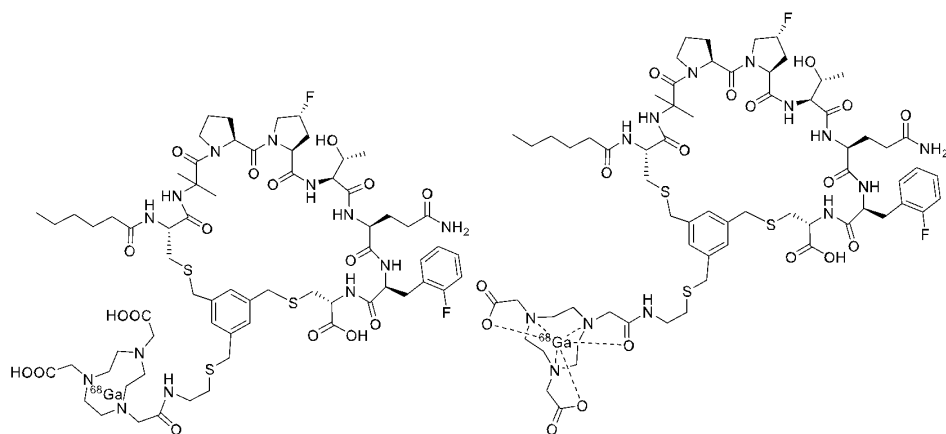
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



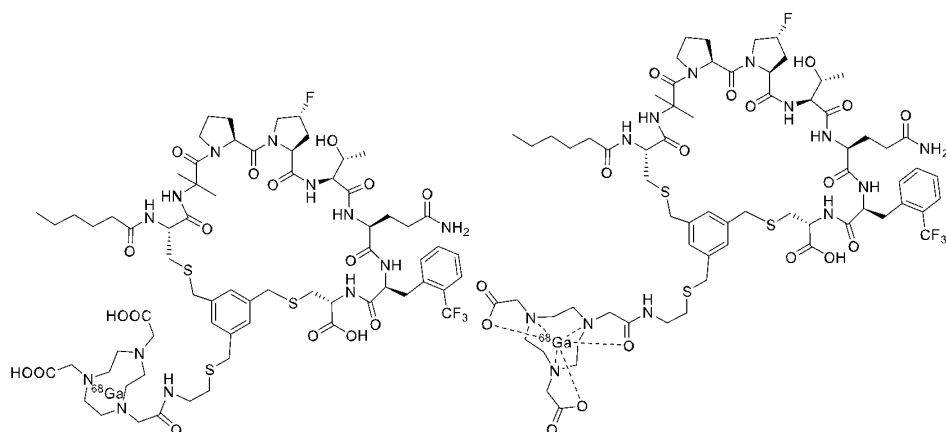
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



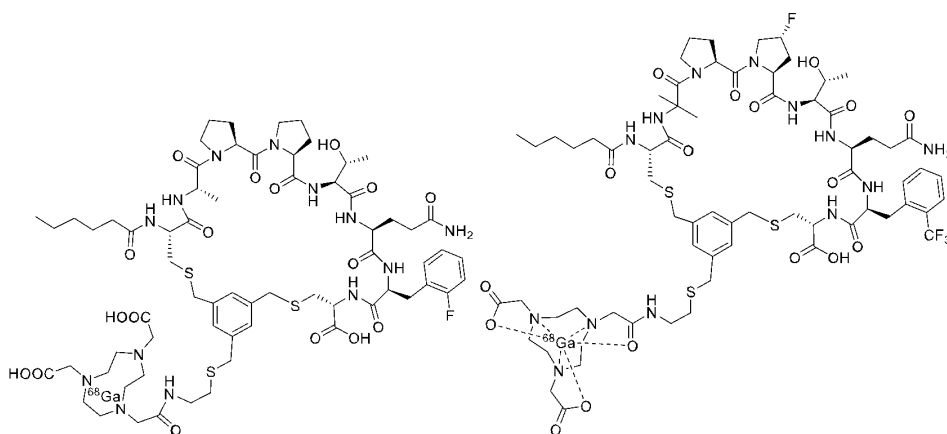
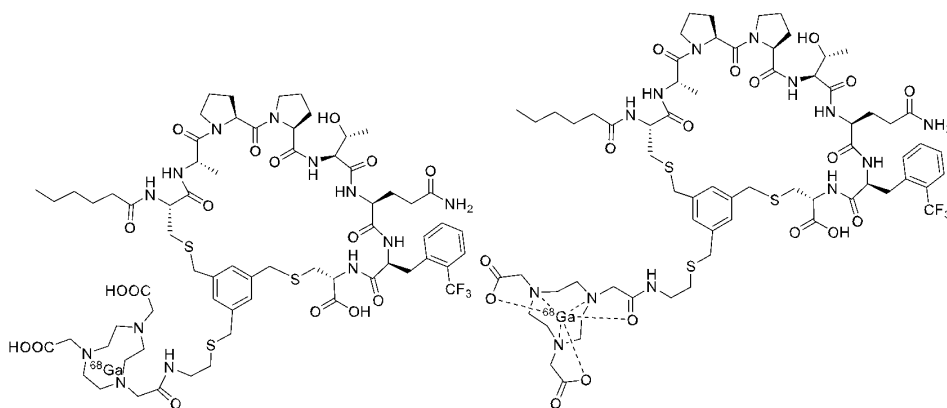
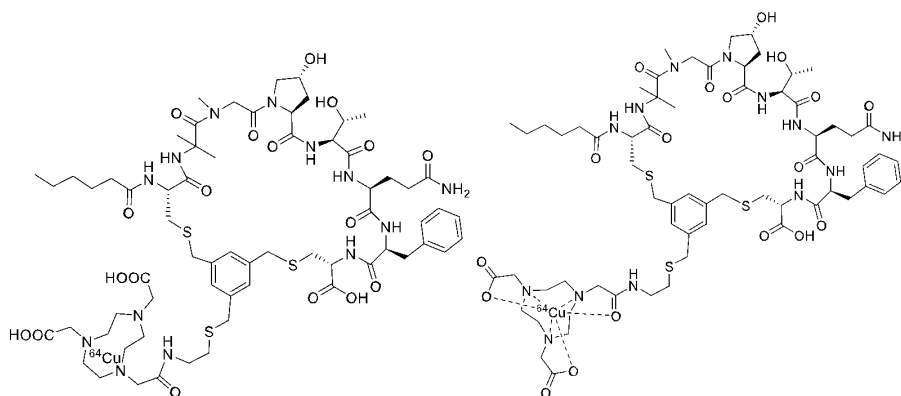
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

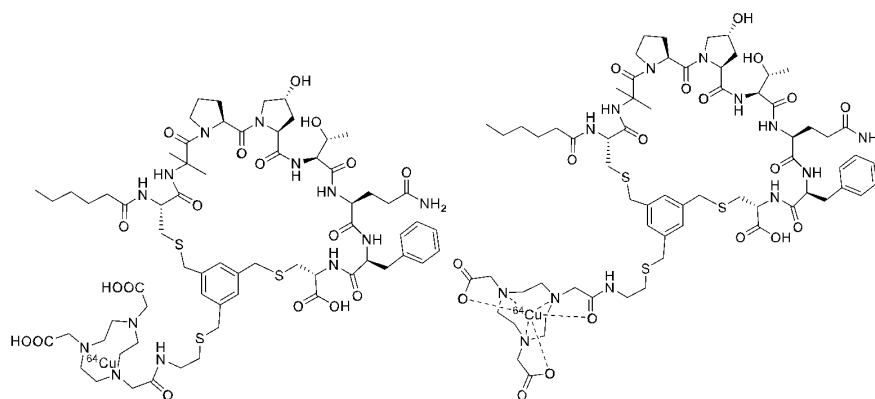


Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

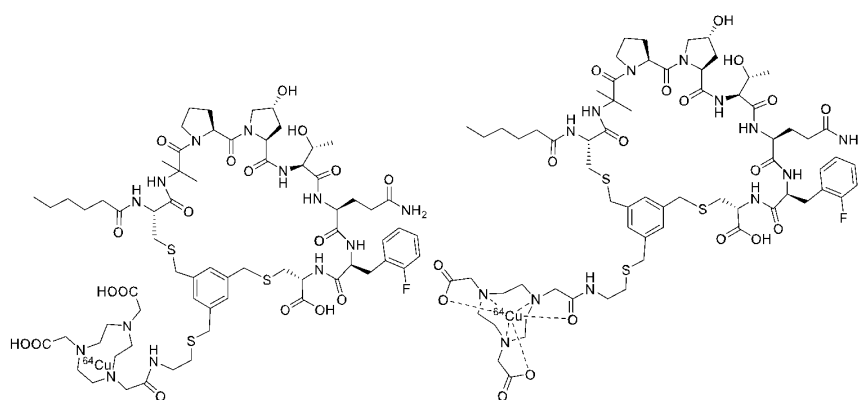
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA -AET))- Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA -AET))- Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

5

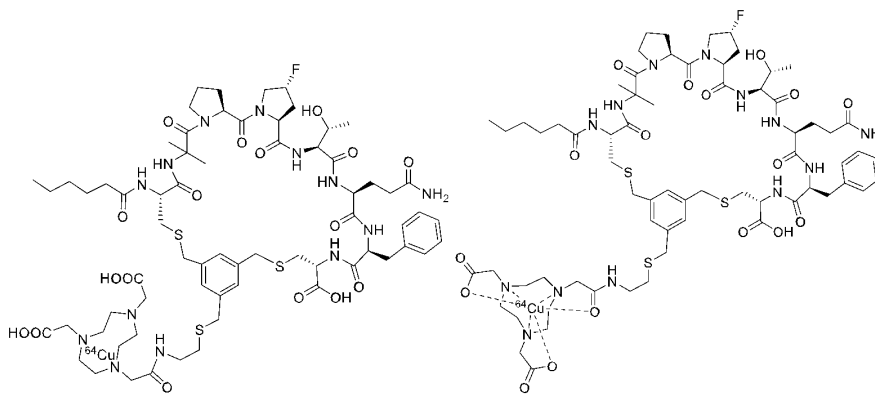
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



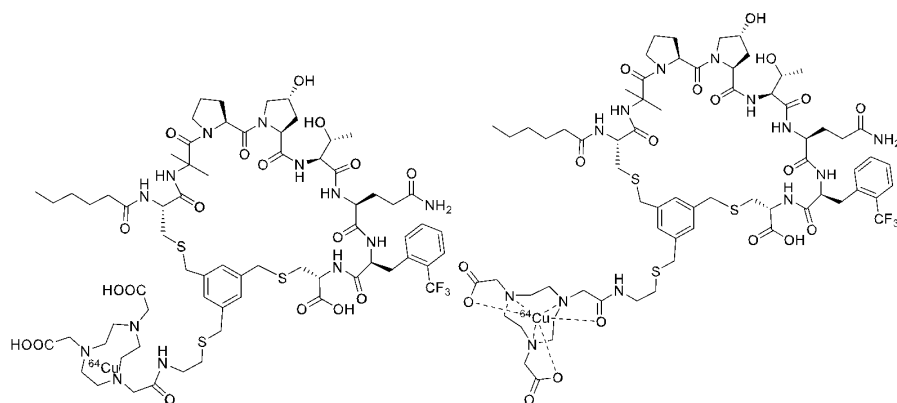
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



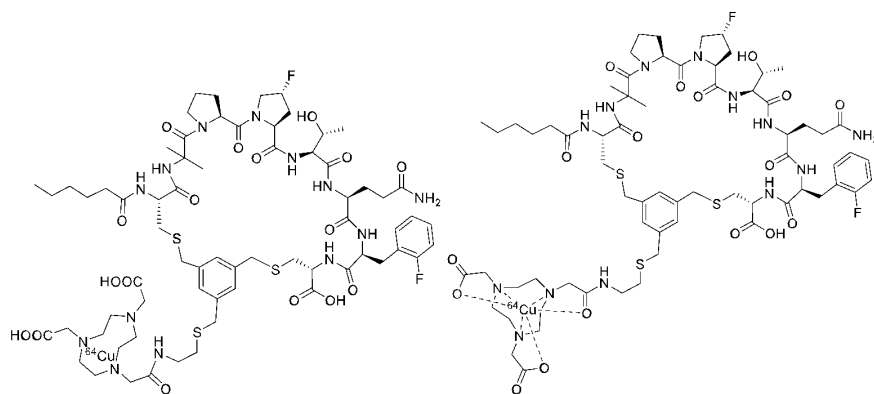
5 Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



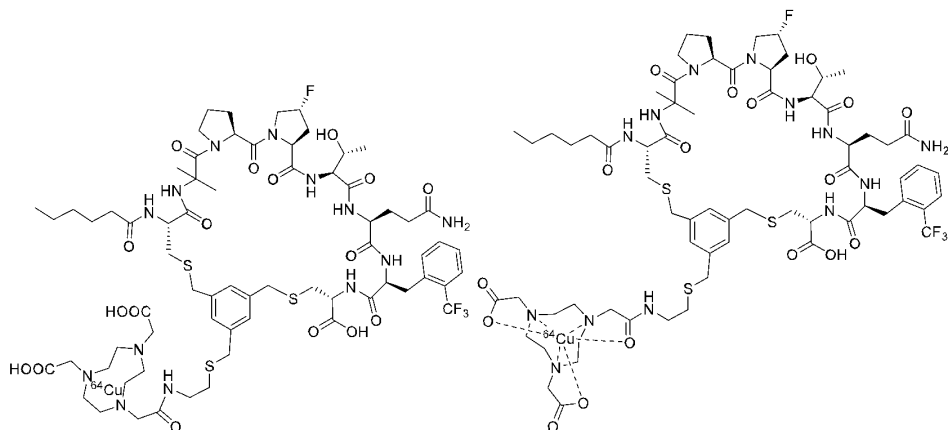
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



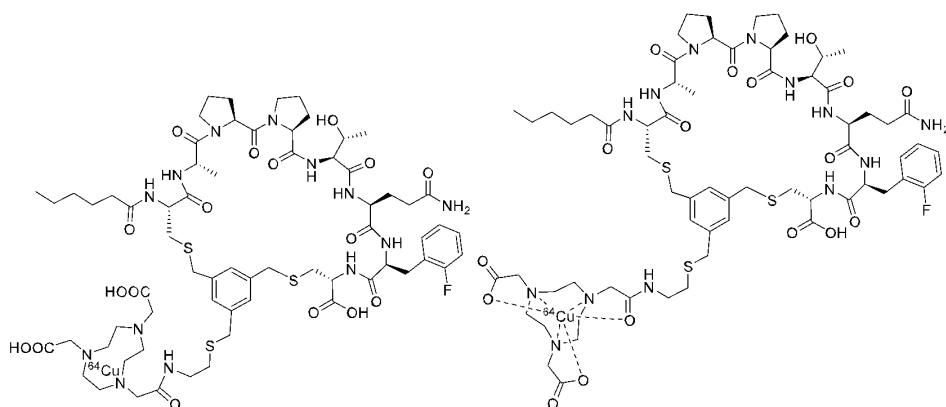
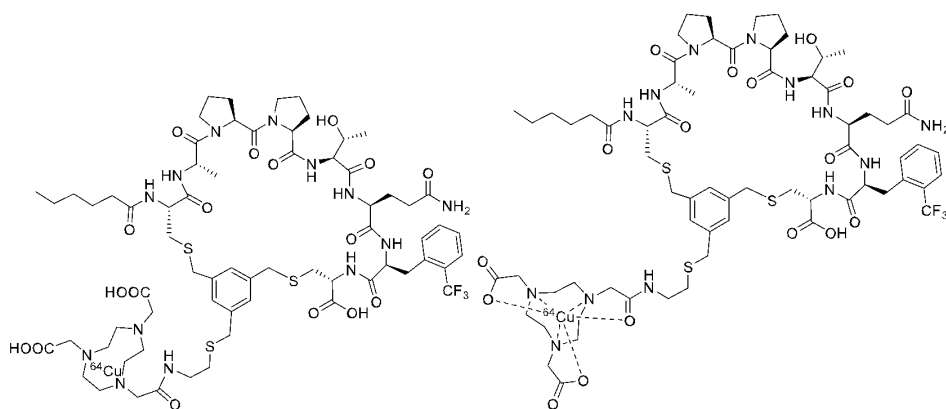
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH。

5 本公开提供的前述化合物可作为药物使用。

本公开另一方面提供一种药物组合物，所述药物组合物包含前述化合物或其可药用盐及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂。

本公开另一方面提供一种前述化合物或其可药用盐或者前述药物组合物的制备方法，所述方法包括将所述的化合物或其可药用盐与核素络合的步骤。

10 另一方面，本公开提供前述化合物或其可药用盐或者前述药物组合物用于制备诊断或治疗疾病的药物中的用途，所述疾病是涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)的疾病。

可选的实施方案中，所述涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)的疾病为成纤维细胞活化蛋白(FAP)的表达上调相关疾病。

15 可选的实施方案中，所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞。

可选的实施方案中，所述疾病含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织。

可选的实施方案中，所述疾病为涉及肿瘤相关成纤维细胞的疾病。

20 另一方面，本公开进一步提供前述化合物或其可药用盐或者前述药物组合

物在制备诊断或治疗疾病的药物中的用途，所述疾病为肿瘤或癌症。

另一方面，本公开提供前述化合物或其可药用盐或者前述药物组合物在制备诊断或治疗疾病的药物中的用途，所述疾病选自炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

- 5 可选的实施方案中，所述疾病是炎症性疾病，例如动脉粥样硬化、关节炎或类风湿关节炎。

可选的实施方案中，所述疾病是心血管疾病。

可选的实施方案中，所述疾病是涉及动脉粥样硬化斑块的心血管疾病。

- 10 可选的实施方案中，所述疾病是由于斑块破裂导致的动脉粥样硬化病变、急性冠脉综合征、心肌梗塞、血栓形成或血管闭塞。

可选的实施方案中，所述疾病是纤维化疾病，例如特发性肺纤维化、Crohn病和肝纤维化。

- 15 本公开中所述的肿瘤或癌症选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌、神经胶质瘤（例如人脑星形胶质母细胞瘤细胞），和甲状腺癌（例如甲状腺髓样癌）。

- 20 可选的实施方案中，本公开所述肿瘤或癌症选自乳腺癌、结直肠癌、胆管癌、头颈癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和鳞状细胞癌。

本公开进一步提供一种诊断或治疗疾病的方法，其包括给与患者诊断有效量或治疗有效量的前述化合物或其可药用盐或者前述药物组合物，所述疾病选自涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)的疾病、肿瘤或癌症、炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

- 25 本公开中所述的患者可以是哺乳动物，例如人、狗、猫、马和牛。

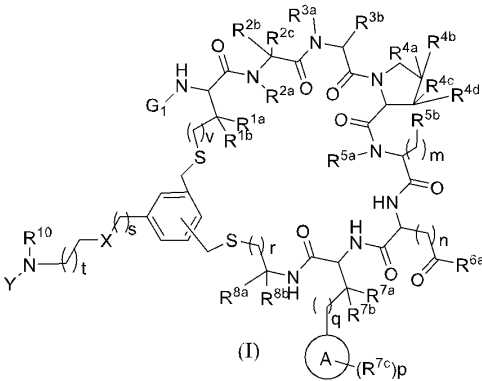
一些实施方案中，本公开提供的化合物用于诊断疾病的方法是成像，成像方法选自闪烁扫描术、单光子发射计算机断层显像术(SPECT)和正电子发射断层摄影术(PET)。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

- 30 在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。
- 35

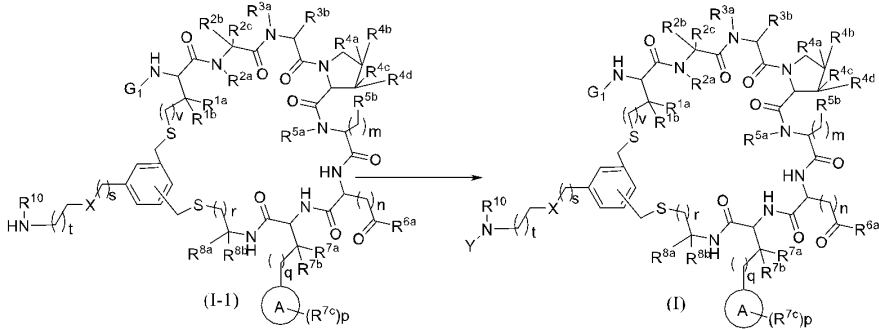
在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

本公开进一步提供一种前述化合物或其可药用盐或前述药物组合物的制备方法，其包括将式 (I) 所示化合物或其可药用盐与核素络合的步骤，



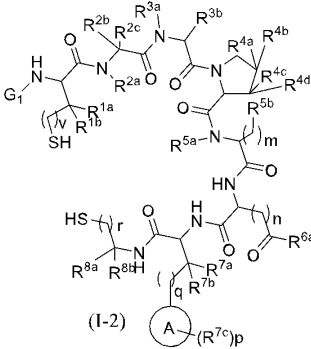
10 所述 Y 为螯合剂，所述螯合剂络合核素，所述 R^{1a}、R^{1b}、v、G₁、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、m、R^{6a}、n、R^{7a}、R^{7b}、q、环 A、R^{7c}、p、R^{8a}、R^{8b}、r、s、X、t、R¹⁰ 如式 (I) 中所定义。

本公开进一步提供一种前述化合物或其可药用盐或前述药物组合物的制备方法，其包括将式 (I-1) 所示化合物与螯合剂反应的步骤，



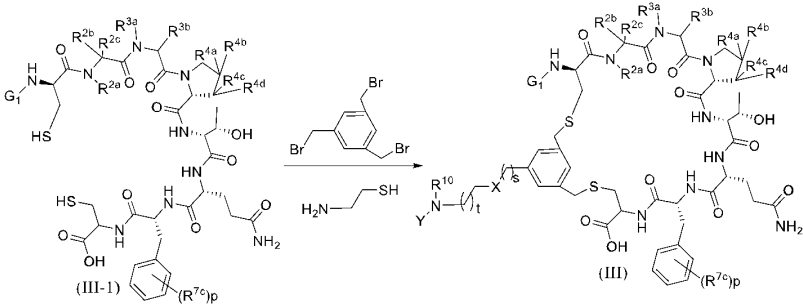
15 所述 R^{1a}、R^{1b}、v、G₁、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、m、R^{6a}、n、R^{7a}、R^{7b}、q、环 A、R^{7c}、p、R^{8a}、R^{8b}、r、s、X、t、R¹⁰ 如式 (I) 中所定义。

本公开进一步提供一种式 (I-2) 所示的化合物或其可药用盐，



所述 R^{1a} 、 R^{1b} 、 v 、 G_1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 m 、 R^{6a} 、 n 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 q 、环 A、 R^{7c} 、 p 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 r 如式 (I) 中所定义。

本公开进一步提供一种前述的式 (III) 所示化合物或其可药用盐的制备方法，其包括将式 (III-1) 所示化合物或其可药用盐与 2-氨基乙硫醇、1,3,5-三(溴甲基)苯反应的步骤，

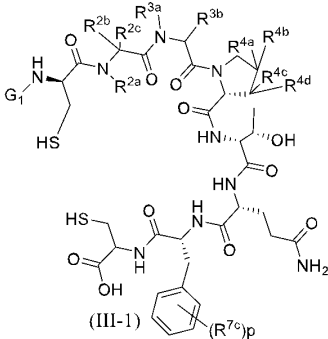


所述 Y 为氢； R^{10} 为氢；所述 t 为 1；X 为硫原子；所述 s 为 1；

所述 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{7c} 、 p 、 G_1 如式 (III) 中所定义。

可选地，本公开提供的前述的式 (I) 所示化合物或其可药用盐的所述的制备方法，进一步包括前述的式 (III) 所示化合物或其可药用盐的制备方法中的步骤。

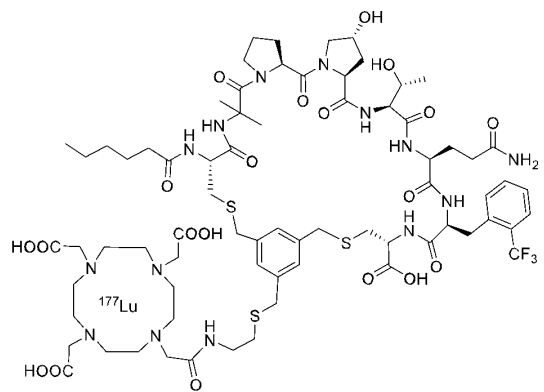
本公开进一步提供一种式 (III-1) 所示的化合物或其可药用盐，



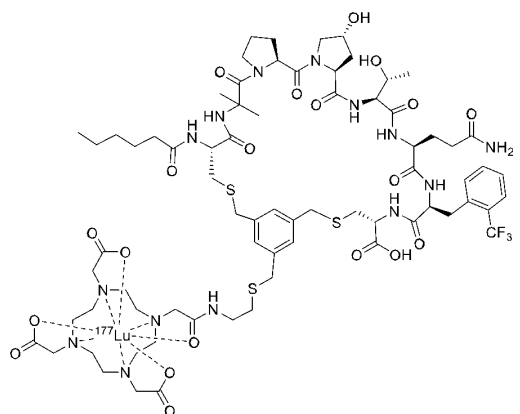
所述 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{7c} 、 p 、 G_1 如式 (III)

中所定义。

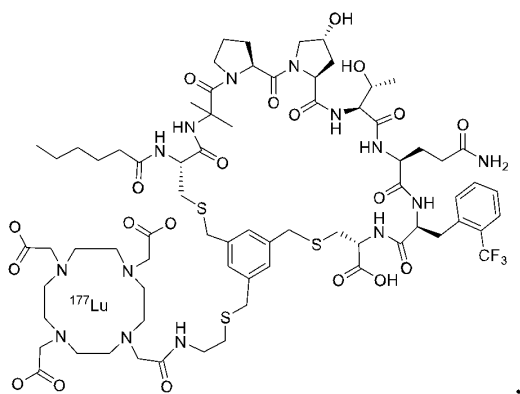
本公开中放射性元素标记后的化合物结构中螯合剂与放射性元素连接的呈现方式不局限于一种，以化合物 ^{177}Lu -DOTA-09 为例，

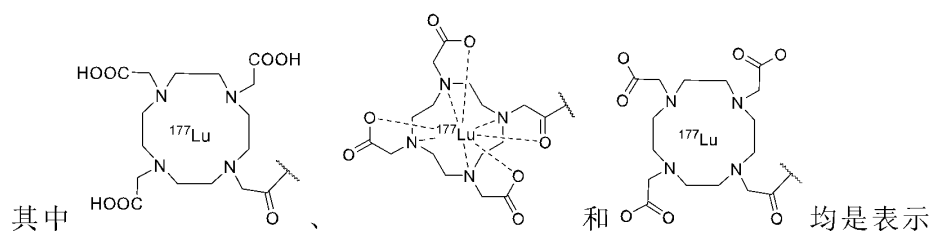


5 结构式也可以表示为：



或





螯合剂与 ^{177}Lu 之间形成了配位键。

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即键“”的构型可以为 E 型或 Z 型，或者同时包含 E 和 Z 两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘（D）时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度（其为 0.015%）至少 1000 倍的丰度的氘（即，至少 10% 的氘掺入）。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

术语说明

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选被卤素或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局（FDA）批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化，如，待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

术语“烷基”指饱和的脂族烃基团。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。

术语“杂环烷基（Heterocycloalkyl）”指饱和或部分不饱和单环或多环环

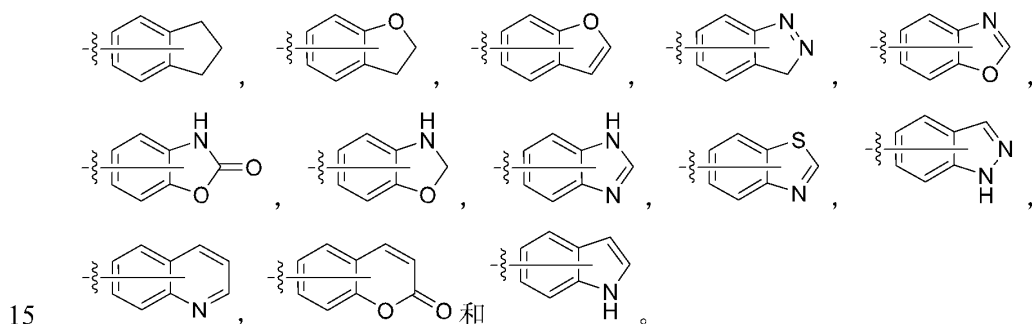
状烃，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。

术语“亚烷基”指烷烃分子中去除 2 个氢原子后余下的部分，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链亚基团。非限制性实施例包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(如-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)-)。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 12 元，例如苯基和萘基。

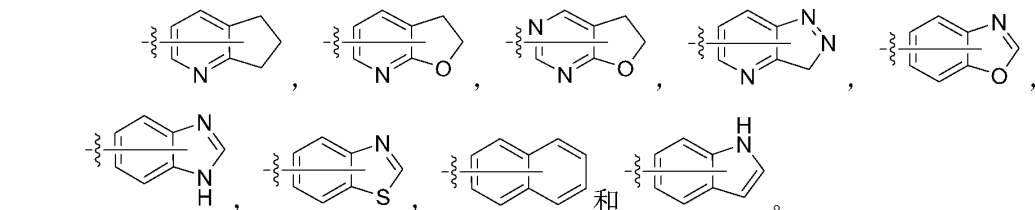
所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 6 至 12 元，更优选为 5 元或 6 元。其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、

20 吡嗪基、三唑基、吲唑基、苯并咪唑基、等。

所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



术语“羟基”指-OH。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

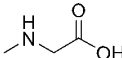
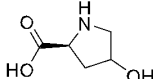
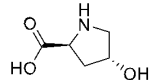
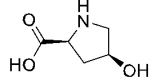
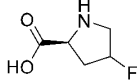
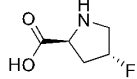
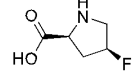
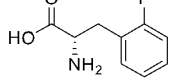
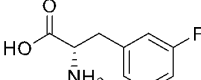
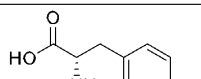
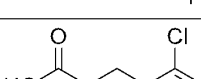
术语“氨基”指-NH₂。

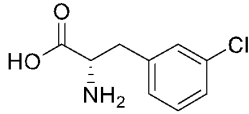
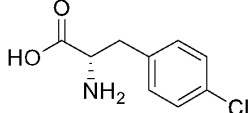
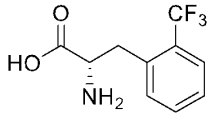
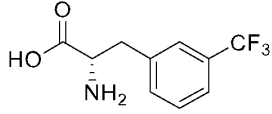
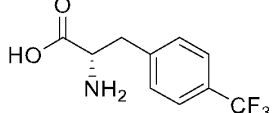
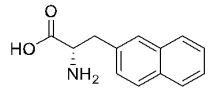
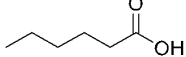
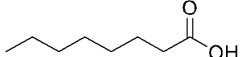
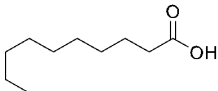
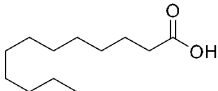
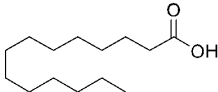
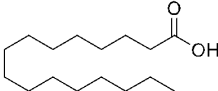
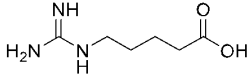
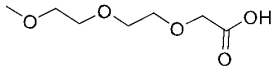
术语“硝基”指-NO₂。

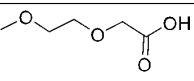
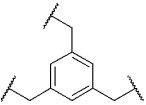
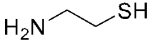
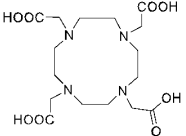
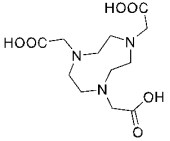
术语“氧代”指=O。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。当取代基是酮或氧代(即，=O)时，则原子上有两个(2 个)氢被替代。

结构中非天然氨基酸及其他化学结构缩写、名称和结构

缩写	名称	结构
Aib	2-氨基异丁酸	
Sar	肌氨酸	
4-OH-Pro	4-羟基-L-脯氨酸	
(4R)-OH-Pro	(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸	
(4S)-OH-Pro	(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸	
4-F-Pro	(2S)-4-氟吡咯烷-2-羧酸	
(4R)-F-Pro	(2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-羧酸	
(4S)-F-Pro	(2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-羧酸	
2-F-Phe	L-2-氟苯丙氨酸	
3-F-Phe	L-3-氟苯丙氨酸	
4-F-Phe	L-4-氟苯丙氨酸	
2-Cl-Phe	L-2-氯苯丙氨酸	

3-Cl-Phe	L-3-氯苯丙氨酸	
4-Cl-Phe	L-4-氯苯丙氨酸	
2-CF ₃ -Phe	L-2-三氟甲基苯丙氨酸	
3-CF ₃ -Phe	L-3-三氟甲基苯丙氨酸	
4-CF ₃ -Phe	L-4-三氟甲基苯丙氨酸	
2-Nal	3-(2-萘基)-L-丙氨酸	
Hex	己酸	
Oct	辛酸	
Dec	癸酸	
Dod	月桂酸	
Tet	肉豆蔻酸	
Pal	棕榈酸	
5-guanidine Valy	5-胍基戊酸	
2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace	2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸	

2-(2-Methoxyethoxy)-Ace	2-(2-甲氧基乙氧基)乙 酸	
tMeBn	1,3,5-三甲基苯亚甲基	
AET	2-氨基乙硫醇	
DOTA	1,4,7,10-四氮杂环十二 烷-1,4,7,10-四乙酸	
NOTA	1,4,7-三氮杂环壬烷- 1,4,7-三乙酸	

附图说明

- 图 1 为本公开化合物在肿瘤及各个组织中的摄取量。
- 图 2 为本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 的肿瘤/肾脏摄取比值曲线图 (**代
- 5 表有统计学差异)。
- 图 3 为本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 不同时间点在肿瘤中摄取值。
- 图 4 为本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 不同时间点的肿瘤/肾脏摄取比值。
- 图 5 为本公开化合物与 ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 不同时间点在肿瘤中摄取值。
- 图 6 为本公开化合物与 ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 不同时间点的肿瘤/肾脏摄取比值。
- 10 图 7 为本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 不同时间点在肿瘤中摄取值。
- 图 8 为本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 不同时间点在肿瘤/肾脏摄取比值。
- 图 9 为本公开化合物与 Al¹⁸F-NOTA-2286 不同时间点在肿瘤中摄取值。
- 图 10 为本公开化合物与 Al¹⁸F-NOTA-2286 不同时间点在肿瘤/肾脏中摄取
- 值。
- 15 图 11 为不同放射性剂量的 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 给药后 U-87 MG 模型小鼠的肿
- 瘤生长曲线 (n=8, 平均值±标准差)。
- 图 12 为不同放射性剂量的 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 给药期间小鼠的体重变化 (n=8,
- 平均值±标准差)。
- 图 13 为不同放射性剂量的 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 给药后 U-87 MG 模型小鼠的生
- 20 存期。

具体实施方式

实施例

以下合成描述或具体实施例仅用于示例说明的目的，不应解释为以任何方式限制通过其他方法制备本公开的化合物。

HPLC/MS 分析色谱条件如下：

5 每个样品自动进样 10μl。流动相：A：0.1%的甲酸水溶液，B：0.1%的甲酸乙腈溶液。流速：1.5ml/min。梯度：0-6min 内 B 从 10%升至 95%，6-8min 内 B 从 95%升至 100%，8-8.10min B 从 100%降至 10%，8.10-11.0min B 维持 10%。

设备型号：赛默飞 ULTIMATE3000 ISQEM。

色谱柱：Eclipse Plus C18, 3.5 nm, 4.6×100mm。

UV 检测波长：220 nM。

10 通过手动积分获得化合物纯度数据，收集分子量[M+1]⁺或[M-1]⁻。

制备液相的色谱条件如下：

流动相：A：0.1%的三氟乙酸水溶液，B：0.1%的三氟乙酸乙腈溶液。流速：60ml/min。梯度：0-20.0min 内 B 从 25%升至 45%，20.0-30.0min 内 B 从 45%升至 70%，30.0-40.0min 内 B 维持 70%。

15 设备型号：安捷伦 AGILENT1260II。

色谱柱：HPLCONE, 5.0 μm, 30×250mm。

UV 检测波长：220 nM。

radio-HPLC 分析色谱条件如下：

20 每个样品自动进样 5-20μl。流动相：A：0.1%的甲酸水溶液，B：0.1%的甲酸乙腈溶液。流速：0.8ml/min。梯度：0-24min 内 B 从 10%升至 50%，24-25min 内 B 从 50%升至 10%，25-35min B 维持 10%。

设备型号：赛默飞 ULTIMATE3000 ISQEM。

色谱柱：XBridgeC18 3.5μm, 4.6*150mm。

UV 检测波长：225 nM。

25 放射性检测器：30000cps/V。

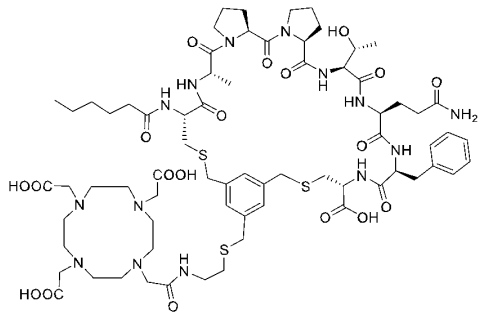
通过手动积分获得放化纯度。

实施例中缩写对应中文全称：

缩写	中文全称
Fmoc-Cys(Trt)-OH	N-苄甲氧羰基-S-三苯甲基-L-半胱氨酸
Fmoc-Cys(Mmt)-OH	N-苄甲氧羰基-S-(4-甲氧基三苯甲基)-L-半胱氨酸
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
HOBt	1-羟基苯并三唑
DIC	N,N'-二异丙基碳二亚胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶

TFA	三氟乙酸
DTT	二硫苏糖醇
Tips	三异丙基硅烷
DOTA	1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸
DOTA-NHS	2,2',2''-(10-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸
NOTA	1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸
NOTA-NHS	2,2'-(7-(2-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)-2-氧代乙基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4-二基)二乙酸

实施例 1. DOTA-01 的制备



可以通过两种固相合成方案中的任意一种制备。

5 方案一

a.固相载体装载第一个氨基酸

选取 CTC 树脂（取代度=1.09mmol/g）为固相载体，用 DMF 溶胀树脂 1h。随后配制氨基酸溶液：3.00eq Fmoc-Cys(Trt)-OH，6.00eq DIPEA 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 中，搅拌均匀后与树脂反应 3h。洗涤树脂，甲醇、DIPEA 封端，8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次，依次用 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚洗涤、收缩树脂后干燥，测取代度后备用。

b.氨基酸偶联

合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

上一步得到的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h，用 8 倍树脂质量的 20%哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次（第一次 5min，第二次 20min），脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配制氨基酸活化液：3.0 eq 氨基酸，3.0 eq HOBt 溶于 8 Vol DMF，加入 3.0 eq DIC 活化 2-5min 后进行反应，反应完成后脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤，收缩树脂，干燥后备用。

c.裂解

使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解，裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips =

94/2.5/2.5/1, 裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍, 裂解 2h 后过滤得到滤液, 得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶, 过滤, 异丙醚淋洗, 干燥后得到线性粗肽。

d. 环化

- 5 将得到的线性粗肽溶解到粗肽质量 400 倍的乙腈/纯化水=1/1 的混合液中, 首先加入 7.2 eq 的 DIPEA, 然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三(溴甲基)苯, 反应完成后直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺。反应完成后进行制备液相纯化, 冻干得到环肽中间体。

e. 连接 DOTA

- 10 将得到的环肽冻干粉溶于 10 倍质量的 DMF, 加入 4.0 eq DIPEA, 2.0 eq DOTA-NHS, LCMS 监控至反应结束, 经制备液相纯化, 冻干得到目标物。纯度: 98.2%, MS m/z (ESI): 1540.72 [M-H]⁻。

方案二

1: 固相载体装载第一个氨基酸

- 15 选取 Wang 树脂 (取代度=1.08mmol/g) 为固相载体, 用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀树脂 1h, 随后配制氨基酸溶液: 3.00eq Fmoc-Cys(Mmt)-OH, 3.00eq HOBT 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 中, 搅拌均匀后加入 3.00eq DIC 活化氨基酸。活化完成后加入到溶胀好的树脂中, 吹鼓均匀后加入 0.3eq 的 DMAP 催化, 反应 3 小时。反应完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次, 3.00eq 乙酸酐、6.00DIPEA 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 封端 1h, 使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次, 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚收缩树脂后干燥, 测取代度后备用。

2: 氨基酸偶联

合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

- 25 上一步得到的 Fmoc-Cys(Mmt)-Wang 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h, 用 8 倍树脂质量的 20%哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次 (第一次 5min, 第二次 20min), 脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配制氨基酸活化液: 3.0 eq 氨基酸, 3.0 eq HOBT 溶于 8 Vol DMF, 加入 3.0 eq DIC 活化 2-5min 后进行反应, 反应完成后脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤, 收缩树脂, 干燥后备用。

3: 固相环化

- 35 用 8 倍树脂质量的 1%TFA/DCM 脱除 Cys 的侧链保护基 Mmt, 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次后加入 8 倍树脂质量的 DMF 作为溶剂, 加入 7.2 eq 的 DIPEA, 然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三(溴甲基)苯, 环化完成后直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺, 反应完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。

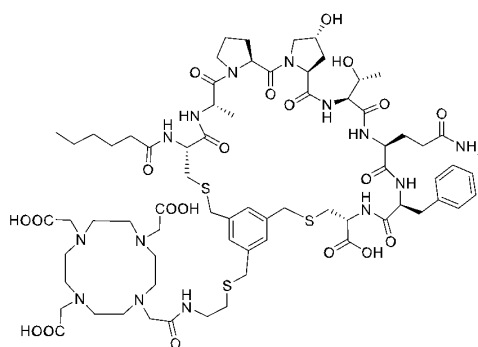
4: 连接 DOTA

将 4.0 eq DIPEA, 2.0 eq DOTA-NHS 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 配成反应液, 加入到固相柱中反应, 反应完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次, 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚收缩肽树脂, 干燥, 备用。

5 5: 裂解

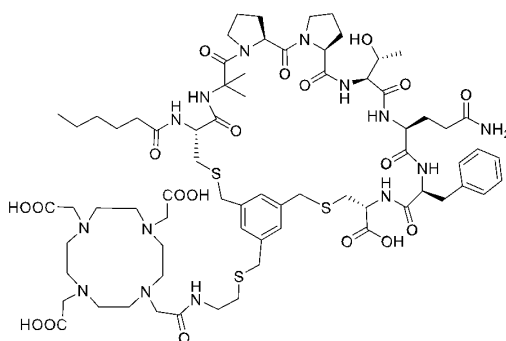
使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解, 裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips = 94/2.5/2.5/1, 裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍, 裂解 2h 后过滤得到滤液, 得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶, 过滤, 异丙醚淋涤, 干燥后得到线性粗肽。经进行制备液相纯化冻干后得到冻干粉。纯度: 96.7%,
10 MS m/z (ESI): 1540.72 [M-H]⁻。

实施例 2. DOTA-02 的制备



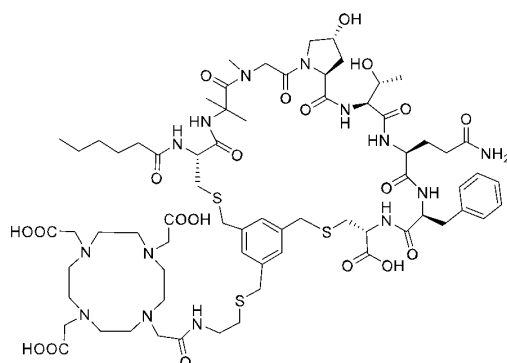
采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-02, 纯度:
15 97.7%, MS m/z (ESI): 1556.34 [M-H]⁻。

实施例 3. DOTA-03 的制备



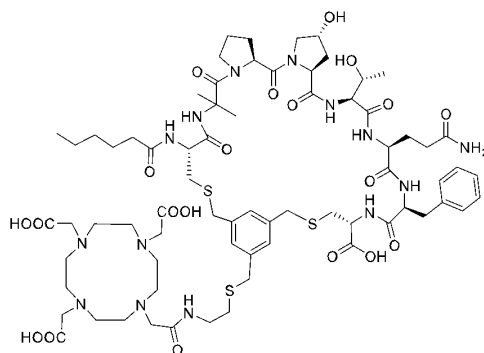
采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-03, 纯度:
20 96.3%, MS m/z (ESI): 1555.08 [M+H]⁺。

实施例 4. DOTA-04 的制备



采用和实施例 1 方案一类似的方式，得到目标化合物 DOTA-04，纯度：95.2%，MS m/z (ESI): 1545.01[M+H]⁺。

5 实施例 5. DOTA-05 的制备



采用和实施例 1 方案一类似的方式，得到目标化合物 DOTA-05；

a. 固相载体装载第一个氨基酸

选取 CTC 树脂（取代度=1.09mmol/g）为固相载体，用 DMF 溶胀树脂 1h，
 10 随后配制氨基酸溶液：3.00eq Fmoc-Cys(Trt)-OH，6.00eq DIPEA 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 中，搅拌均匀后与树脂反应 3h，洗涤树脂，甲醇、DIPEA 封端，8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次，依次用 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚洗涤、收缩树脂后干燥，测取代度后备用。

b. 氨基酸偶联

15 合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

上一步得到的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h，
 用 8 倍树脂质量的 20%哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次（第一次 5min，
 第二次 20min）。脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配制氨基酸活化液：3.0 eq 氨基酸，3.0 eq HBTU 溶于 8 Vol DMF，加入 3.0 eq
 20 DEPEA 活化 2-5min 后进行反应，反应完成后脱保护，完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤，收缩树脂，干燥后备用。

c.裂解

使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解，裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips=94/2.5/2.5/1, 裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍,裂解 2h 后过滤得到滤液，得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶，过滤，
5 异丙醚淋涤，干燥后得到线性粗肽。

d.环化

将得到的线性粗肽溶解到粗肽质量 400 倍的乙腈/纯化水=1/1 的混合液中，首先加入 7.2 eq 的 DIPEA，然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三溴甲基苯，反应完成后直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺。反应完成后进行制备液相纯化，冻干得到
10 环肽中间体。

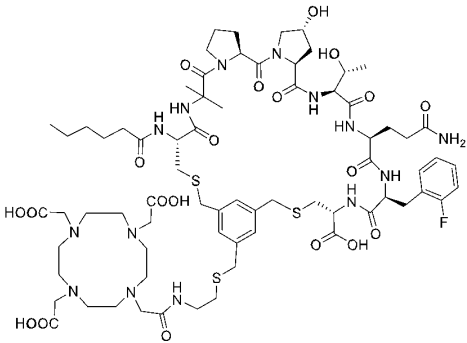
e.连接 DOTA

将得到的环肽冻干粉溶于 10 倍质量的 DMF，加入 4.0 eq DIPEA，2.0 eq DOTA-NHS，LCMS 监控至反应结束，经制备液相纯化，冻干得到目标物。

纯度：97.8%，MS m/z (ESI)：1571.10 [M+H]⁺。

15

实施例 6. DOTA-06 的制备



a.固相载体装载第一个氨基酸

选取 CTC 树脂（取代度=1.09mmol/g）为固相载体，用 DMF 溶胀树脂 1h，
20 随后配制氨基酸溶液：3.00eq Fmoc-Cys(Trt)-OH，6.00eq DIPEA 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 中，搅拌均匀后与树脂反应 3h。洗涤树脂，甲醇、DIPEA 封端，8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次，依次用 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚洗涤、收缩树脂后干燥，测取代度后备用。

b.氨基酸偶联

25 合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

上一步得到的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h，用 8 倍树脂质量的 20%哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次（第一次 5min，第二次 20min），脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配制氨基酸活化液：3.0 eq 氨基酸，3.0 eq HBTU 溶于 8 Vol DMF，加入 3.0 eq

DIPEA 活化 2-5min 后进行反应, 反应完成后脱保护, 完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤, 收缩树脂, 干燥后备用。

c. 裂解

- 5 使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解, 裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips =94/2.5/2.5/1, 裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍, 裂解 2h 后过滤得到滤液, 得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶, 过滤, 异丙醚淋洗, 干燥后得到线性粗肽。

d. 环化

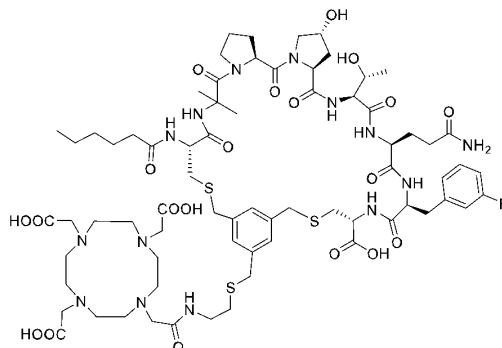
- 10 将得到的线性粗肽溶解到粗肽质量 400 倍的乙腈/纯化水=1/1 的混合液中, 首先加入 7.2 eq 的 DIPEA, 然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三(溴甲基)苯, 反应完成后直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺。反应完成后减压脱溶, 对剩余物进行制备液相纯化, 冻干得到环肽中间体。

e. 连接 DOTA

- 15 将得到的环肽冻干粉溶于 10 倍质量的 DMF, 加入 4.0 eq DIPEA, 2.0 eq DOTA-NHS, LCMS 监控至反应结束, 经制备液相纯化, 冻干得到目标物。

纯度: 96.9%, MS m/z (ESI): 1587.88 [M-H]⁻。

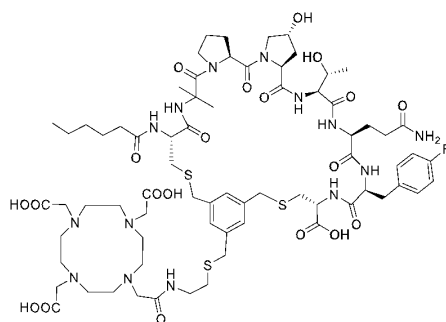
实施例 7. DOTA-07 的制备



20

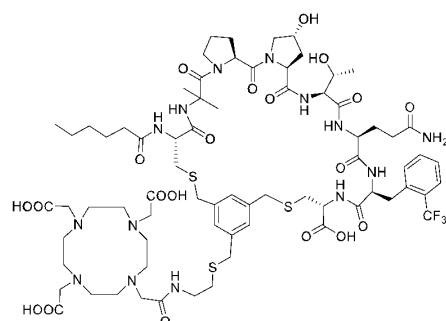
采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-07, 纯度: 96.9%, MS m/z (ESI): 1587.84[M-H]⁻。

实施例 8. DOTA-08 的制备



采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-08, 纯度: 96.9%, MS m/z (ESI): 1587.93 [M-H]⁻。

5 实施例 9. DOTA-09 的制备



a. 固相载体装载第一个氨基酸

选取 CTC 树脂 (取代度=1.09mmol/g) 为固相载体, 用 DMF 溶胀树脂 1h, 随后配制氨基酸溶液: 3.00eq Fmoc-Cys(Trt)-OH, 6.00eq DIPEA 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 中, 搅拌均匀后与树脂反应 3h, 洗涤树脂, 甲醇、DIPEA 封端, 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次, 依次用 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚洗涤、收缩树脂后干燥, 测取代度后备用。

b. 氨基酸偶联

合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

上一步得到的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h, 用 8 倍树脂质量的 20% 哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次 (第一次 5min, 第二次 20min), 脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配制氨基酸活化液: 3.0 eq 氨基酸, 3.0 eq HBTU 溶于 8 Vol DMF, 加入 3.0 eq DIPEA 活化 2-5min 后进行反应, 反应完成后脱保护, 完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤, 收缩树脂, 干燥后备用。

c. 裂解

使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解, 裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips

=94/2.5/2.5/1, 裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍, 裂解 2h 后过滤得到滤液, 得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶, 过滤, 异丙醚淋涤, 干燥后得到线性粗肽。

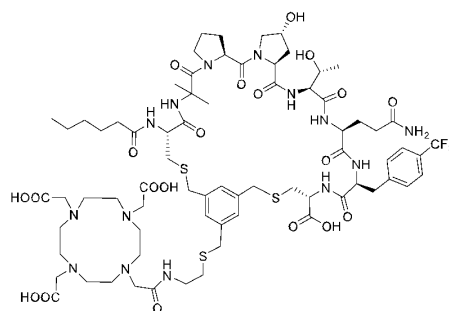
d. 环化

- 5 将得到的线性粗肽溶解到粗肽质量 400 倍的乙腈/纯化水=1/1 的混合液中, 首先加入 7.2 eq 的 DIPEA, 然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三(溴甲基)苯, 反应完成后直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺。反应完成后减压脱溶, 对剩余物进行制备液相纯化, 冻干得到环肽中间体。

e. 连接 DOTA

- 10 将得到的环肽冻干粉溶于 10 倍质量的 DMF, 加入 4.0 eq DIPEA, 2.0 eq DOTA-NHS, LCMS 监控至反应结束, 经制备液相纯化, 冻干得到目标物。纯度: 98.9%, MS m/z (ESI): 1637.78 [M-H]⁻。

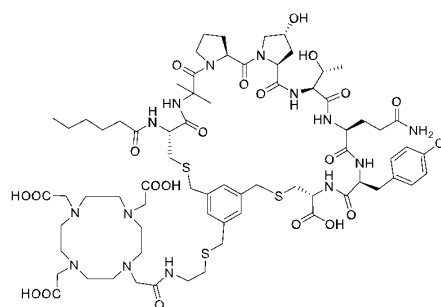
实施例 10. DOTA-10 的制备



15

采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-10, 纯度: 99.3%, MS m/z (ESI): 1637.79 [M-H]⁻。

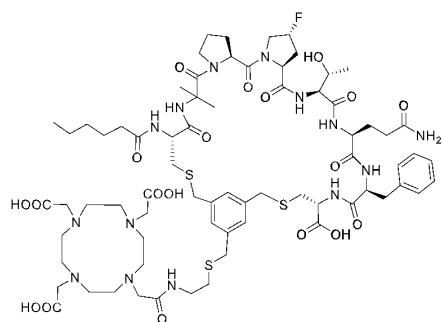
实施例 11. DOTA-11 的制备



20

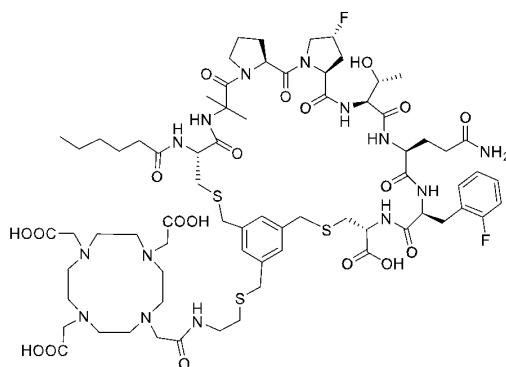
采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-11, 纯度: 99.4%, MS m/z (ESI): 1603.76 [M-H]⁻。

实施例 12. DOTA-12 的制备



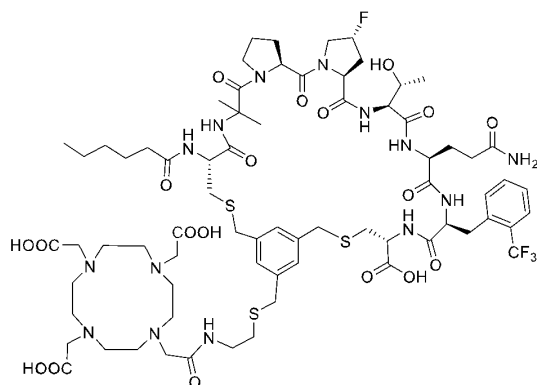
采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-12, 纯度: 99.1%, MS m/z (ESI): 1572.31 $[M-H]^-$ 。

5 实施例 13. DOTA-13 的制备



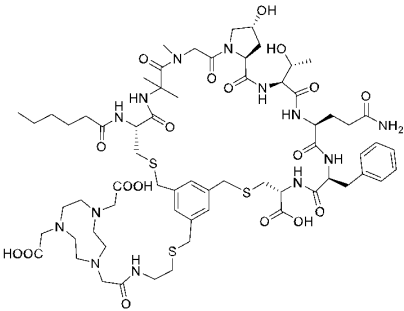
采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-13, 纯度: 98.9%, MS m/z (ESI): 1590.01 $[M-H]^-$ 。

10 实施例 14. DOTA-14 的制备



采用和实施例 1 方案一类似的方式, 得到目标化合物 DOTA-14, 纯度: 97.4%, MS m/z (ESI): 1589.87 $[M-H]^-$ 。

15 实施例 15. NOTA-04 的制备



a.固相载体装载第一个氨基酸

选取 CTC 树脂（取代度=1.09mmol/g）为固相载体，用 DMF 溶胀树脂 1h，
随后配制氨基酸溶液：3.00eq Fmoc-Cys(Trt)-OH，6.00eq DIPEA 溶于 8 倍树脂
5 质量的 DMF 中，搅拌均匀后与树脂反应 3h。洗涤树脂，甲醇、DIPEA 封端，8
倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次，依次用 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、
异丙醚洗涤、收缩树脂后干燥，测取代度后备用。

b.氨基酸偶联

合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

10 上一步得到的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h，
用 8 倍树脂质量的 20%哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次（第一次 5min，
第二次 20min），脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配
制氨基酸活化液：3.0 eq 氨基酸，3.0 eq HBTU 溶于 8 Vol DMF，加入 3.0 eq
DEPEA 活化 2-5min 后进行反应，反应完成后脱保护完成后使用 8 倍树脂质量
15 的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤，收缩树脂，
干燥后备用。

c.裂解

使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解，裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips
=94/2.5/2.5/1，裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍，裂解 2h 后过滤得到滤液，
20 得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶，过滤，异丙醚淋涤，干
燥后得到线性粗肽。

d.环化

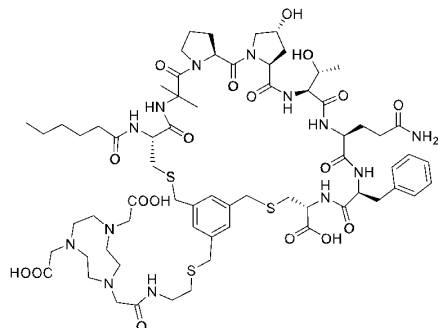
将得到的线性粗肽溶解到粗肽质量 400 倍的乙腈/纯化水=1/1 的混合液中，
首先加入 7.2 eq 的 DIPEA，然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三(溴甲基)苯，反应完成后
25 直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺。反应完成后减压脱溶，对剩余物进行制
备液相纯化，冻干得到环肽中间体。

e.连接 NOTA

将得到的环肽冻干粉溶于 10 倍质量的 DMF，加入 4.0 eq DIPEA，2.0 eq
NOTA-NHS，LCMS 监控至反应结束，经制备液相纯化，冻干得到目标物。

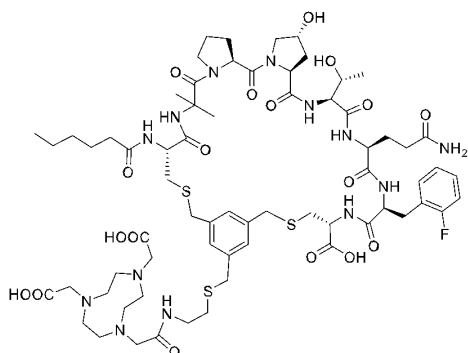
纯度：97.20%，MS m/z (ESI): 1442.89 [M-H]⁻。

实施例 16. NOTA-05 的制备



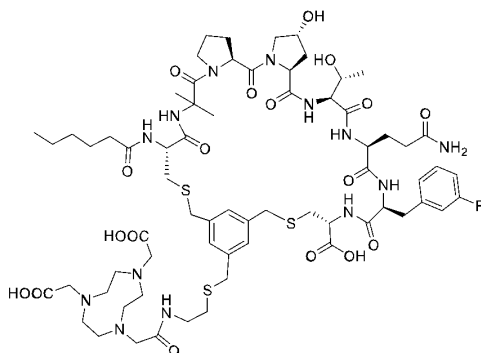
- 5 采用和实施例 15 类似的方式，得到目标化合物 NOTA-05，纯度：97.20%，
MS m/z (ESI): 1470.33 [M+H]⁺。

实施例 17. NOTA-06 的制备



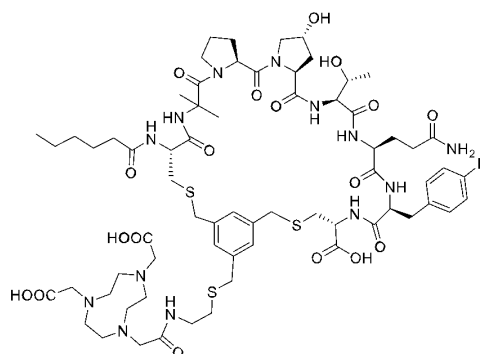
- 10 采用和实施例 15 类似的方式，得到目标化合物 NOTA-06，纯度：99.2%，
MS m/z (ESI): 1486.94 [M-H]⁻。

实施例 18. NOTA-07 的制备



- 15 采用和实施例 15 类似的方式，得到目标化合物 NOTA-07，纯度：99.0%，
MS m/z (ESI): 1486.91 [M-H]⁻。

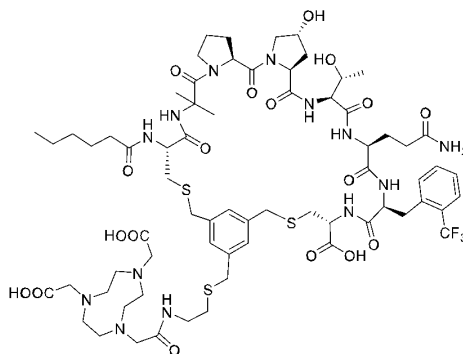
实施例 19. NOTA-08 的制备



采用和实施例 15 类似的方式, 得到目标化合物 NOTA-08, 纯度: 99.6%,

5 MS m/z (ESI): 1486.86 [M-H]⁻。

实施例 20. NOTA-09 的制备



a. 固相载体装载第一个氨基酸

10 选取 CTC 树脂 (取代度=1.09mmol/g) 为固相载体, 用 DMF 溶胀树脂 1h, 随后配制氨基酸溶液: 3.00eq Fmoc-Cys(Trt)-OH, 6.00eq DIPEA 溶于 8 倍树脂质量的 DMF 中, 搅拌均匀后与树脂反应 3h。洗涤树脂, 甲醇、DIPEA 封端, 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次, 依次用 8 倍树脂质量的异丙醚、DCM、异丙醚洗涤、收缩树脂后干燥, 测取代度后备用。

15 b. 氨基酸偶联

合成中对于每种氨基酸使用下面描述的通用偶联方法进行偶联。

上一步得到的 Fmoc-Cys(Trt)-CTC 树脂使用 8 倍树脂质量的 DMF 溶胀 1h, 用 8 倍树脂质量的 20% 哌啶/DMF 溶液脱除 Fmoc 保护基团两次 (第一次 5min, 第二次 20min), 脱保护完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。配
20 制氨基酸活化液: 3.0 eq 氨基酸, 3.0 eq HBTU 溶于 8 Vol DMF, 加入 3.0 eq DEPEA 活化 2-5min 后进行反应, 反应完成后脱保护, 完成后使用 8 倍树脂质量的 DMF 洗涤树脂 4~6 次。。使用上述方法完成线性肽树脂偶联后洗涤, 收缩

树脂，干燥后备用。

c.裂解

使用裂解液对得到的肽树脂进行裂解，裂解液配比为 TFA/DTT/H₂O/Tips =94/2.5/2.5/1，裂解液加入量为肽树脂质量的 8~10 倍，裂解 2h 后过滤得到滤液，
5 得到的滤液倒入肽树脂质量的 80~100 倍异丙醚中析晶，过滤，异丙醚淋涤，干燥后得到线性粗肽。

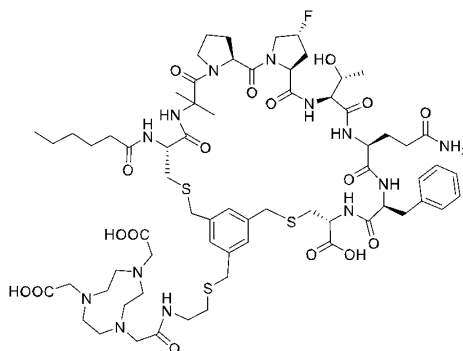
d.环化

将得到的线性粗肽溶解到粗肽质量 400 倍的乙腈/纯化水=1/1 的混合液中，首先加入 7.2 eq 的 DIPEA，然后加入 1.2 eq 的 1,3,5-三(溴甲基)苯，反应完成后
10 直接向体系中加入 3.6 eq 的巯基乙胺。反应完成后减压脱溶，对剩余物进行制备液相纯化，冻干得到环肽中间体。

e.连接 NOTA

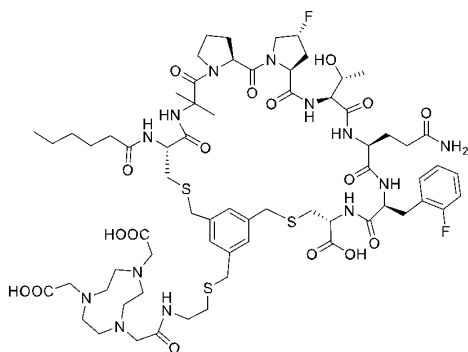
将得到的环肽冻干粉溶于 10 倍质量的 DMF，加入 4.0 eq DIPEA，2.0 eq
15 NOTA-NHS，LCMS 监控至反应结束，经制备液相纯化，冻干得到目标物。纯度：99.7%，MS m/z (ESI): 1536.65 [M-H]⁻。

实施例 21. NOTA-12 的制备



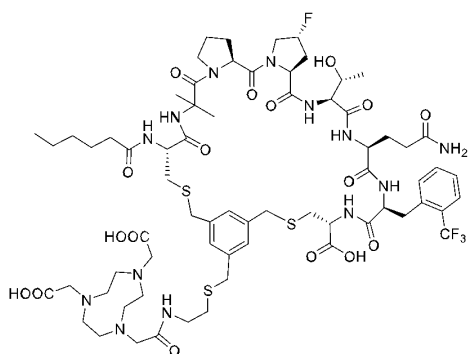
采用和实施例 15 类似的方式，得到目标化合物 NOTA-12，纯度：98.8%，
20 MS m/z (ESI): 1470.88 [M-H]⁻。

实施例 22. NOTA-13 的制备



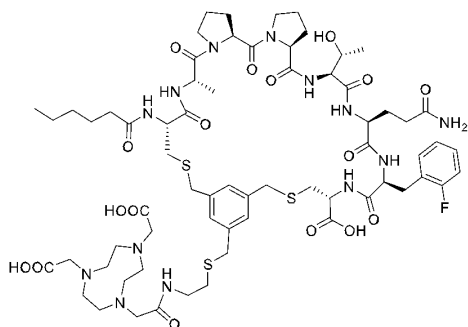
采用和实施例 15 类似的方式, 得到目标化合物 NOTA-13, 纯度: 98.6%,
MS m/z (ESI): 1488.96 [M-H]⁻。

5 实施例 23. NOTA-14 的制备



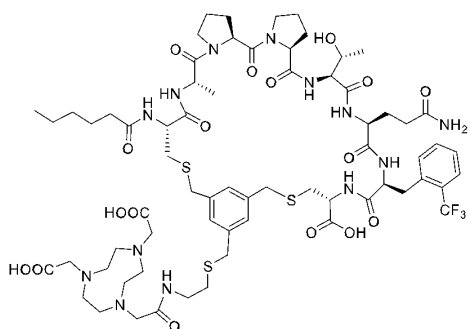
采用和实施例 15 类似的方式, 得到目标化合物 NOTA-14, 纯度: 97.9%,
MS m/z (ESI): 1538.94 [M-H]⁻。

10 实施例 24. NOTA-15 的制备



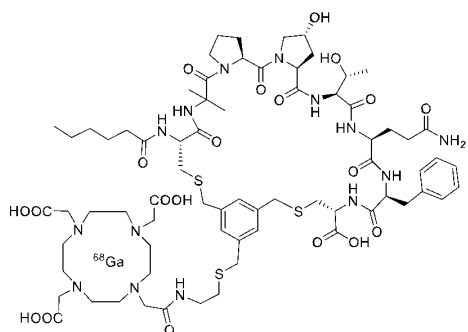
采用和实施例 15 类似的方式, 得到目标化合物 NOTA-15, 纯度: 97.3%,
MS m/z (ESI): 1456.95 [M-H]⁻。

15 实施例 25. NOTA-16 的制备



采用和实施例 15 类似的方式, 得到目标化合物 NOTA-16, 纯度: 97.8%, MS m/z (ESI): 1506.90 $[M-H]^-$ 。

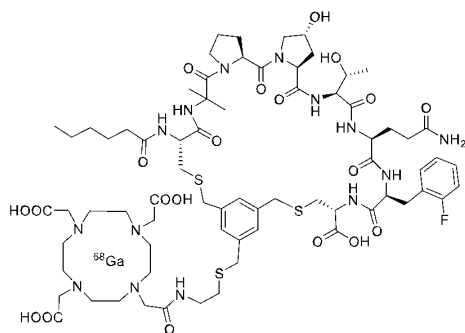
5 实施例 26. ^{68}Ga - DOTA-05 的制备



用 0.1N 的盐酸淋洗 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液，在反应容器中加入 0.1 ml 1mM 乙酸钠水溶液；再加入 0.9 ml 上述 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液。加入 5 μl **DOTA-05** (1mg/ml)溶液以及 67 μl 龙胆酸溶液 (15mg/ml)，混合均匀，反应液 pH 3.5-5.0，95°C 条件下加热 15min。使用 radio-HPLC 检测放化纯，放化纯度 97.54%。

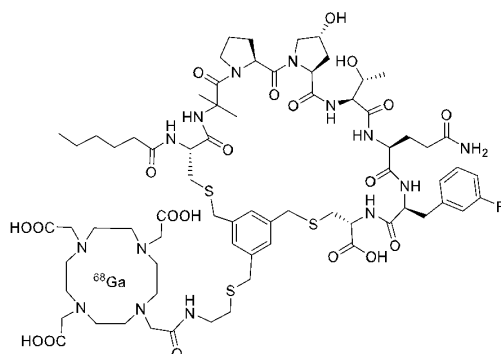
放化纯度不低于 90%可直接使用。若放化纯度低于 90%，则使用 C18 cartridge 进行纯化，用乙醇淋洗，并用生理盐水稀释至乙醇含量 10%以下。

实施例 27. ^{68}Ga -DOTA-06 的制备



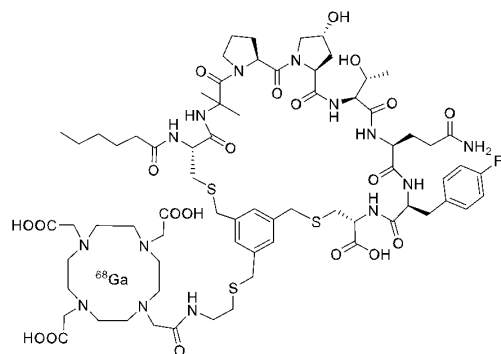
采用和实施例 26 类似的方式，得到目标化合物 ^{68}Ga -DOTA-06，放化纯度 92.64%。

实施例 28. ^{68}Ga -DOTA-07 的制备



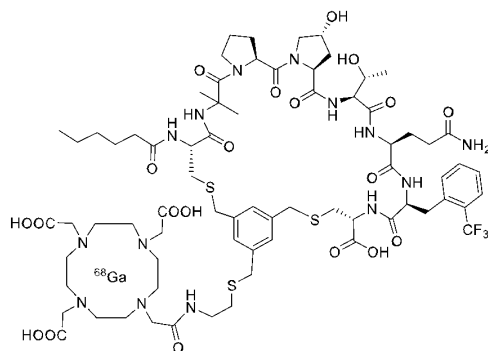
采用和实施例 26 类似的方式, 得到目标化合物 ^{68}Ga -DOTA-07, 放化纯度
5 94.76%。

实施例 29. ^{68}Ga -DOTA-08 的制备



采用和实施例 26 类似的方式, 得到目标化合物 ^{68}Ga -DOTA-08, 放化纯度
10 93.99%。

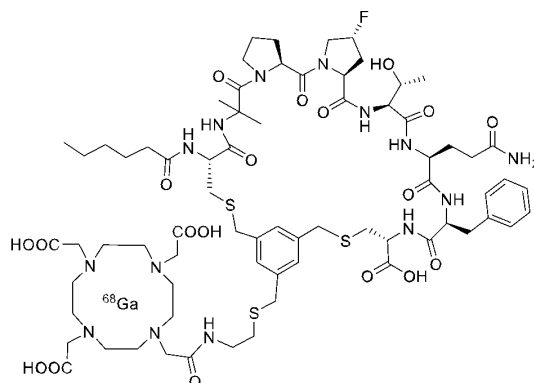
实施例 30. ^{68}Ga -DOTA-09 的制备



用 0.1N 的盐酸淋洗 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液, 在反应容器中加入 0.1 ml 1mM 乙酸钠水
15 溶液; 再加入 0.9 ml 上述 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液。加入 5 μl **DOTA-09** (1mg/ml)溶液以及

67 μ l 龙胆酸溶液 (15mg/ml), 混合均匀, 反应液 pH 3.5-5.0, 95 $^{\circ}$ C条件下加热 15min。使用 radio-HPLC 检测放化纯, 放化纯度 93.38%。

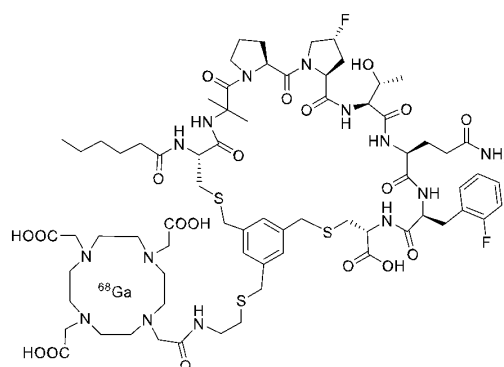
实施例 31. ^{68}Ga -DOTA-12 的制备



5

采用和实施例 26 类似的方式, 得到目标化合物 ^{68}Ga -DOTA-12, 放化纯度 97.57%。

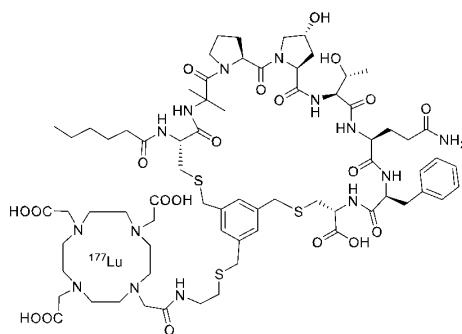
实施例 32. ^{68}Ga -DOTA-13 的制备



10

采用和实施例 26 类似的方式, 得到目标化合物 ^{68}Ga -DOTA-13, 放化纯度 95.81%。

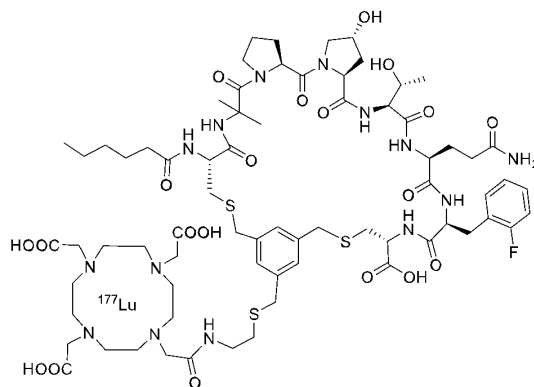
实施例 33. ^{177}Lu -DOTA-05 的制备



15

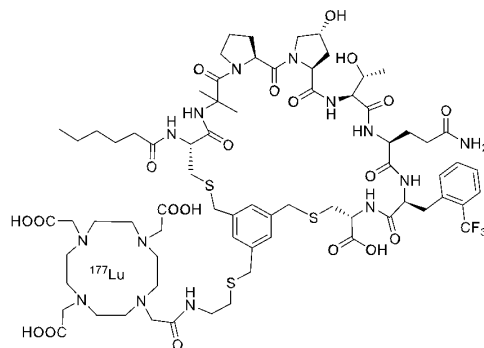
在反应容器中依次加入 75 μl 0.4M 的醋酸/醋酸钠缓冲液、7.5 μl **DOTA-05** 溶液 (1mg/ml)、31.5 μl (15mg/ml) 龙胆酸溶液以及 7-15 mCi Lu-177 核素, 混合均匀, 反应液 pH4.0-4.5, 在 90-95°C条件下加热 15min。冷却至室温, 加入 1.4 ml 稀释剂 (10mg/ml 维生素 C 生理盐水溶液)。使用 radio-HPLC 检测放化纯, 放化纯度 96.28%。

实施例 34. ^{177}Lu -DOTA-06 的制备



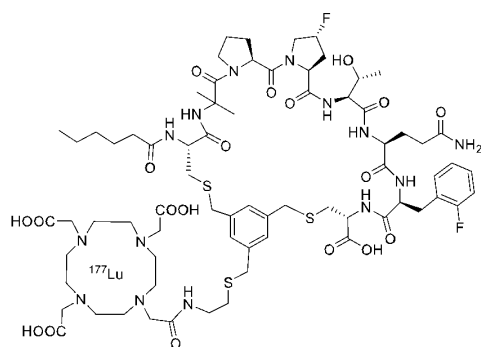
采用和实施例 33 类似的方式, 得到目标化合物 ^{177}Lu -DOTA-06, 放化纯度 96.18%。

实施例 35. ^{177}Lu -DOTA-09 的制备



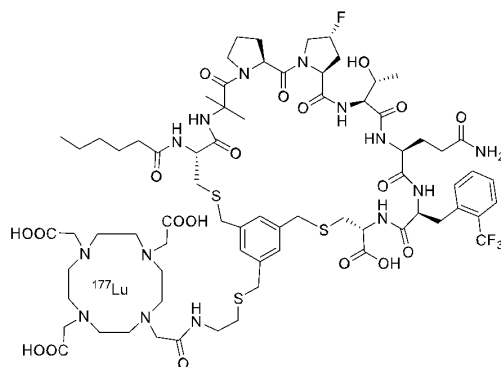
在反应容器中依次加入 75 μl 0.4M 的醋酸/醋酸钠缓冲液、7.5 μl **DOTA-09** 溶液 (1mg/ml)、31.5 μl (15mg/ml) 龙胆酸溶液以及 7-15 mCi Lu-177 核素, 混合均匀, 反应液 pH4.0-4.5, 在 90-95°C条件下加热 15min。冷却至室温, 加入 1.4 ml 稀释剂 (10mg/ml 维生素 C 生理盐水溶液)。使用 radio-HPLC 检测放化纯, 放化纯度 94.20%。

实施例 36. ^{177}Lu -DOTA-13 的制备



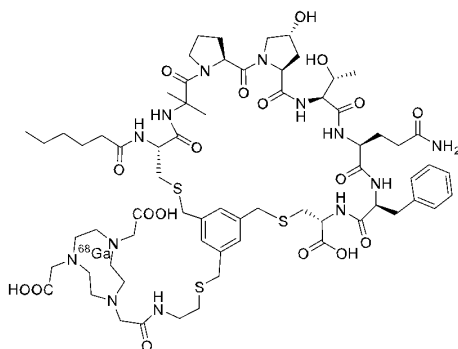
采用和实施例 33 类似的方式, 得到目标化合物 ^{177}Lu -DOTA-13, 放化纯度 95.95%。

5 实施例 37. ^{177}Lu -DOTA-14 的制备



采用和实施例 33 类似的方式, 得到目标化合物 ^{177}Lu -DOTA-14, 放化纯度 97.45%。

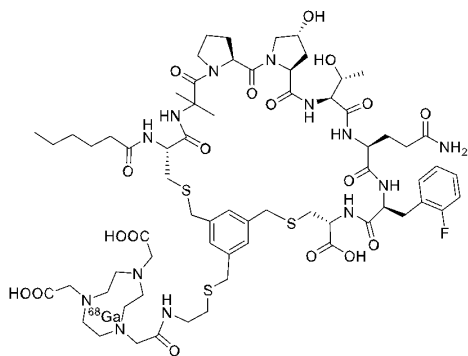
10 实施例 38. ^{68}Ga - NOTA-05 的制备



用 0.1N 的盐酸淋洗 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液, 在反应容器中加入 0.1 ml 1mM 乙酸钠水溶液; 再加入 0.9 ml 上述 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液。加入 5 μl NOTA-05 水溶液(1mg/ml)以及 67 μl 龙胆酸水溶液 (15mg/ml), 混合均匀, 反应液 pH 3.5-5.0, 室温条件下反应 15min。使用 radio-HPLC 检测放化纯, 放化纯度 91.07%。

放化纯度不低于 90%可直接使用。若放化纯度低于 90%，则使用 C18 cartridge 柱进行纯化，用乙醇淋洗，并用生理盐水稀释至乙醇含量 10%以下。

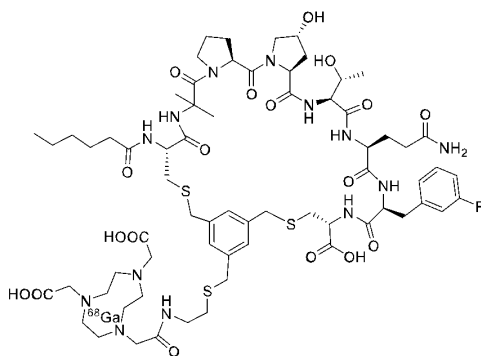
实施例 39. ^{68}Ga - NOTA-06 的制备



5

采用和实施例 38 类似的方式，得到目标化合物 ^{68}Ga -NOTA-06，放化纯度 91.38%。

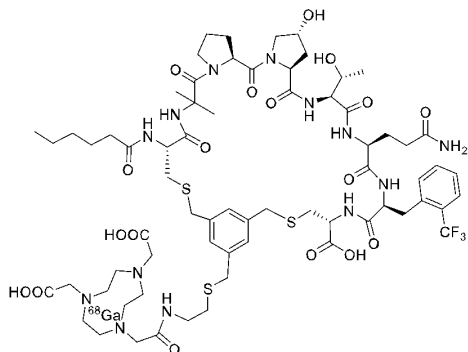
实施例 40. ^{68}Ga - NOTA-07 的制备



10

采用和实施例 38 类似的方式，得到目标化合物 ^{68}Ga -NOTA-07，放化纯度 92.54%。

实施例 41. ^{68}Ga - NOTA-09 的制备

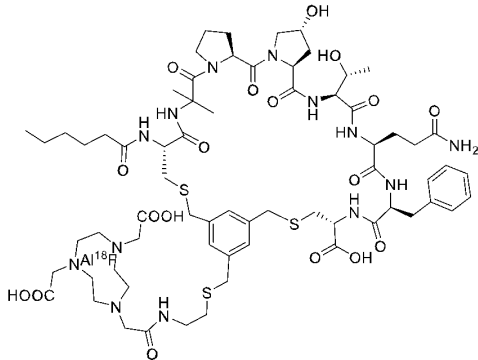


15

用 0.1N 的盐酸淋洗出 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液，在反应容器中加入 0.1 ml 1mM 乙酸钠水溶液；再加入 0.9 ml 上述 $^{68}\text{GaCl}_3$ 溶液。加入 5 μl NOTA-09 水溶液(1mg/ml)以及 67 μl 龙胆酸水溶液（15mg/ml），混合均匀，反应液 pH 3.5-5.0，室温条件下反应 15min。使用 radio-HPLC 检测放化纯，放化纯度 92.36%。

5

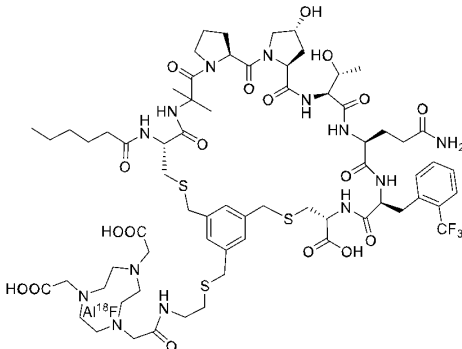
实施例 42. Al^{18}F - NOTA-05 的制备



将 1 μl 10mM NOTA-05 水溶液溶于 pH = 4.0-4.4 的 0.5M 醋酸/醋酸钠缓冲液 50-100 μl 中，然后按照摩尔比 2:1 加入 2 mM AlCl_3 水溶液，加入 1850 MBq 经 QMA 纯化的 ^{18}F 离子 50 μl ，100 $^\circ\text{C}$ 下反应 10-15 min。使用 HLB cartridge 柱纯化，用乙醇/水(1:1)淋洗，生理盐水稀释至乙醇含量 10% 以下。radio-HPLC 检测放化纯，放化纯度 92.37%。

10

实施例 43. Al^{18}F - NOTA-09 的制备

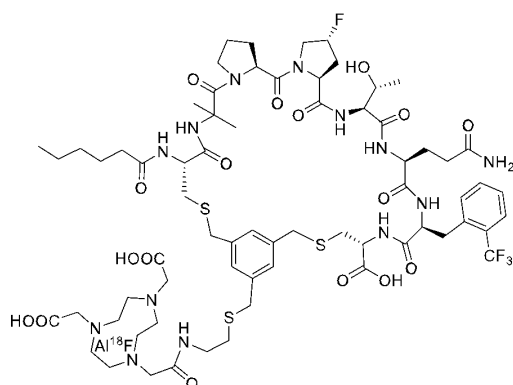


将 1 μl 10mM NOTA-09 水溶液溶于 pH = 4.0-4.4 的 0.5M 醋酸/醋酸钠缓冲液 50-100 μl 中，然后按照摩尔比 2:1 加入 2 mM AlCl_3 水溶液，加入 1850 MBq 经 QMA 纯化的 ^{18}F 离子 50 μl ，100 $^\circ\text{C}$ 下反应 10-15 min。使用 HLB cartridge 柱纯化，用乙醇/水(1:1)淋洗，生理盐水稀释至乙醇含量 10% 以下。使用 radio-HPLC 检测放化纯，放化纯度 91.57%。

15

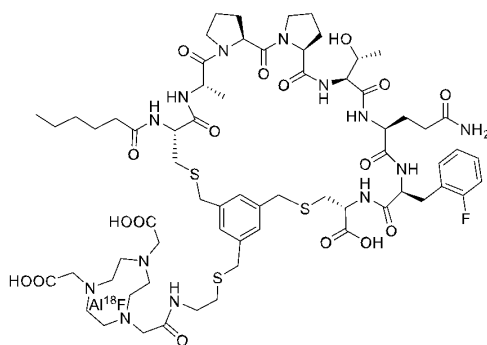
20

实施例 44. Al^{18}F - NOTA-14 的制备



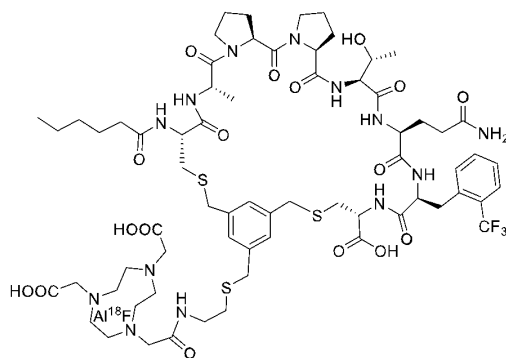
采用和实施例 42 类似的方式, 得到目标化合物 Al^{18}F -NOTA-14, 放化纯度 90.33%。

5 实施例 45. Al^{18}F - NOTA-15 的制备



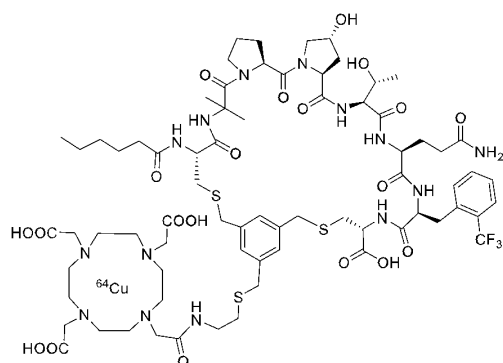
采用和实施例 42 类似的方式, 得到目标化合物 Al^{18}F -NOTA-15, 放化纯度 92.94%。

10 实施例 46. Al^{18}F - NOTA-16 的制备



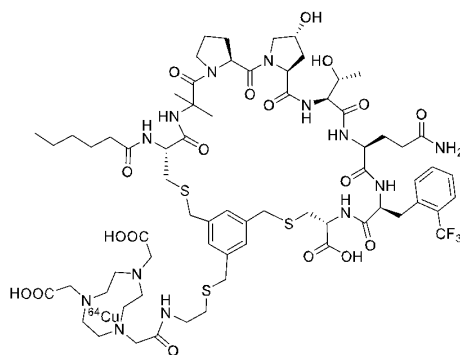
采用和实施例 42 类似的方式, 得到目标化合物 Al^{18}F -NOTA-16, 放化纯度 91.60%。

15 实施例 47. ^{64}Cu - DOTA-09 的制备



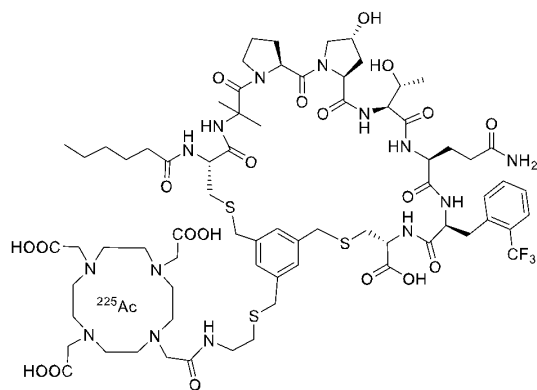
将 5 μ l 10mM DOTA-09 水溶液溶于 pH=3.5-6.5 醋酸钠溶液 100 μ l 中，然后加入 1850 MBq 经过 0.1M 盐酸溶解后的 $^{64}\text{CuCl}_2$ 溶液 50 μ l，在 80 $^\circ\text{C}$ 下反应 15min，使用 C18 柱纯化，用生理盐水稀释至乙醇含量 10%以下。使用 radio-HPLC 检测放化纯，放化纯度 98.59%。

实施例 48. ^{64}Cu - NOTA-09 的制备



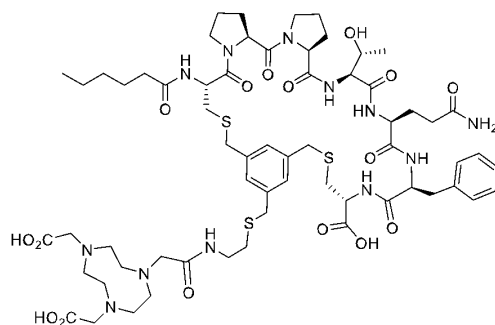
将 5 μ l 10mM NOTA-09 水溶液溶于 pH=3.5-6.5 醋酸钠溶液 100 μ l 中，然后加入 1850 MBq 经过 0.1M 盐酸溶解后的 $^{64}\text{CuCl}_2$ 溶液 50 μ l，在 80 $^\circ\text{C}$ 反应 15min，使用 C18 柱纯化，用生理盐水稀释至乙醇含量 10%以下。使用 radio-HPLC 检测放化纯，放化纯度 97.37%。

实施例 49. ^{225}Ac -DOTA-09 的制备



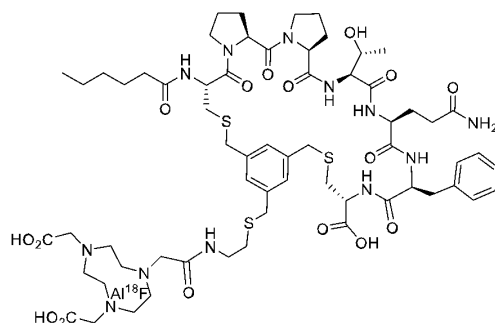
在反应容器中依次加入 318 μl 三羟甲基氨基甲烷缓冲液(pH 8, 0.25M)、5 μl DOTA-09 溶液 (1 $\mu\text{mol/ml}$) 及 20-50 μCi ^{225}Ac 核素, 混合均匀。加入适量 0.1N 盐酸调节反应体系 pH 值至 6.0-8.0, 在 90-95 $^{\circ}\text{C}$ 条件下加热 10-20min。加热完成后冷却至室温, 加入 0.65ml 10mg/ml 抗坏血酸钠的生理盐水溶液。使用 radio-HPLC 检测放化纯, 放化纯大于 90%。

对比例 1. NOTA-2286 的制备



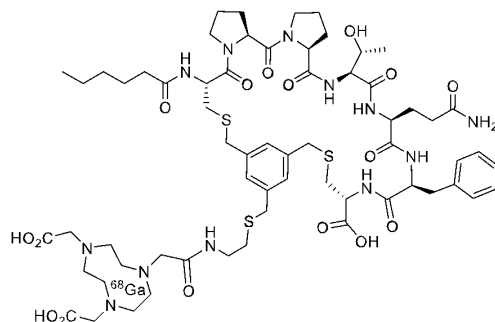
10 采用和实施例 15 类似的方式, 得到目标化合物 NOTA-2286, 纯度: 97.35%, MS m/z (ESI): 1367.78 $[\text{M-H}]^-$ 。

对比例 2. Al^{18}F -NOTA-2286 的制备



采用和实施例 42 类似的方式, 得到目标化合物 Al^{18}F -NOTA-2286, 放化纯度 95.37%。

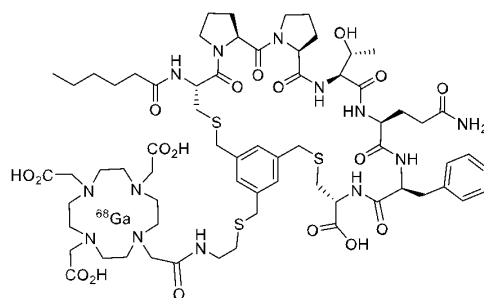
对比例 3. ^{68}Ga -NOTA-2286 的制备



5

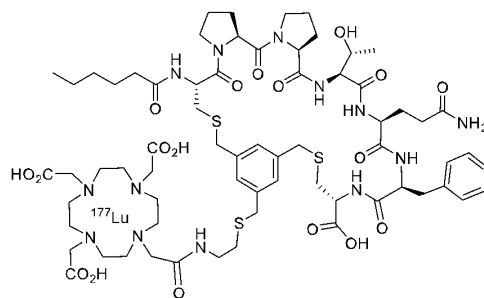
采用和实施例 38 类似的方式, 得到目标化合物 ^{68}Ga -NOTA-2286, 放化纯度 96.29%。

对比例 4. ^{68}Ga -FAP-2286 的制备



10

采用和实施例 26 类似的方式, 得到目标化合物 ^{68}Ga -FAP-2286, 放化纯度 94.98%。



15

对比例 5. ^{177}Lu -FAP-2286 的制备

采用和实施例 33 类似的方式, 得到目标化合物 ^{177}Lu -FAP-2286, 放化纯度 97.76%。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些测试例并非意味着限制本公开中的范围。

测试例 1、FAPα 酶活性测试

1.1 实验材料及仪器

5表 1. 实验材料及仪器来源信息

实验材料	来源
FAPα 蛋白	天津恒瑞医药有限公司
Z-Gly-Pro-AMC	GLPBIO, GA23817
PBS	南京森贝伽生物科技有限公司, BC-BPBS-01
DMSO	sigma, D5879-500ML
酶标板	675076
酶标仪	TECAN, Spark

1.2 实验步骤

用 DMSO 将底物（Z-Gly-Pro-AMC）稀释至 0.5mM 贮存液，每次实验前 PBS 稀释 0.5mM 贮存液至 50μM 备用。用 PBS 将 FAPα 蛋白稀释至 0.5ng/μl 备用。用 PBS 将待测化合物和阳性对照稀释到 100nM 或 200nM 浓度，用于测定单点抑制率。对于单点抑制率和阳性化合物相当的，进一步测 IC₅₀ 值。用 PBS 将待测化合物和阳性对照稀释成最高浓度 10μM，最低浓度为 0 nM，5 倍梯度稀释，共 8 个梯度备用。测试方法：将 85μl FAPα 稀释液和 10μl 化合物稀释液加入酶标板中混匀，37℃孵育 10min，加入 5μl 50μM 底物混匀，37℃孵育 10min。酶标仪读数，激发光 380nm，发射光 465 nm。

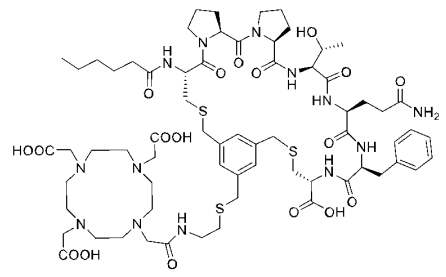
151.3 实验结果

表 2. 本公开化合物对 FAPα 的 IC₅₀ 值

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
DOTA-01	13.91	NOTA-04	0.47
DOTA-02	10.31	NOTA-05	0.45
DOTA03	4.05	NOTA-06	0.088
DOTA-04	1.84	NOTA-07	0.086
DOTA-05	1.16	NOTA-08	0.59
DOTA-06	0.93	NOTA-09	2.75
DOTA-07	1.50	NOTA-10	/
DOTA-08	0.53	NOTA-11	/
DOTA-09	0.28	NOTA-12	2.70
DOTA-10	11.20	NOTA-13	2.73
DOTA-11	4.04	NOTA-14	3.40
DOTA-12	1.08	NOTA-15	2.72

DOTA-13	1.09	NOTA-16	3.59
DOTA-14	0.53	NOTA-2286 (对比例 1)	0.59
FAP-2286 (阳性)	11.68		

备注：FAP-2286 的结构如下所示：
参考文献：European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2022) 49:3651–3667



5 测试例 2、标记化合物的 PET/SPECT 显像测试

2.1 实验材料

细胞信息：U-87 MG 细胞（武汉普诺赛生命科技有限公司）；培养条件：
U-87 MG 细胞专用培养基（MEM+10% FBS+1% P/S）；传代次数：6-9 代。
实验动物：种系：B-NDG（百奥赛图江苏基因生物技术有限公司）；月龄：
5-8 周龄；体重：20-24 g。
试剂：PBS(索莱宝，P1020)；Matrigel（ABW，0827045）；胰蛋白酶-
EDTA（Gibco，25200-072）；U-87 MG 专用培养基（普诺赛，CM-0238）。
仪器：小动物 PET/CT (ediso, nanoScan PET/CT 4heads)；活度计
(Capintec，活度计)；电子天平（常州市双杰，DT100）。

15 2.2 实验步骤

模型构建

准备足够量的 U-87 MG 细胞，接种到 B-NDG 小鼠右侧前肢偏后位置，接
种体积为 100 μl，含有 50% Matrigel 和 5×10⁶个细胞。接种后每周监测两次肿瘤
体积和动物体重，挑选肿瘤体积在 200-500m³ 之间的模型小鼠入组本实验，每
组按肿瘤体积随机分组。

操作步骤

- 1) 使用 75%医用酒精擦拭工作台面，铺好一次性无菌台布；
- 2) 将 0.5 mL 胰岛素注射器、酒精棉片、棉签、记号笔于注射室内准备好。
将其置于小鼠固定器内，使用酒精棉片对小鼠尾部进行消毒；
- 25 3) 每只小鼠尾静脉注射配制好的供试品，记录每次注射的时间，针管的活
度及空针的活度；
- 4) 将荷瘤小鼠异氟烷麻醉后俯卧于小动物 PET/SPECT 床位上，并固定；

- 5) 给药后于不同时间点进行 PET/SPECT 静态图像采集；每次静态扫描前进行 CT 全身扫描，获得标记化合物在荷瘤小鼠全身分布影像，获得每只实验动物给药后不同时间点的 PET/SPECT 显像图。选择并勾画主要器官，具体包括：肿瘤、肌肉、骨骼、肺、脑、肝脏和肾脏等部位；
- 5 6) 观察标记化合物在荷瘤小鼠体内的肿瘤和非靶组织中的放射性浓聚及清除情况。

2.3 实验结果

表 3. 本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 在肿瘤及各个组织中的摄取量及瘤/肾比

化合物	⁶⁸ Ga-FAP-2286 ()		⁶⁸ Ga-DOTA-05		⁶⁸ Ga-DOTA-06	
	1h	3h	1h	3h	1h	3h
瘤	10.99±0.90	4.96±0.87	9.44±1.39	6.72±1.44	17.43±0.88	13.53±1.89
肾	7.04±0.42	5.67±0.11	4.06±0.56	2.52±0.22	3.66±0.32	2.14±0.18
肝	1.14±0.26	0.30±0.09	0.81±0.13	0.42±0.08	1.48±0.01	0.77±0.06
脑	0.32±0.09	0.11±0.06	0.50±0.08	0.26±0.03	1.14±0.12	0.60±0.04
肺	0.90±0.14	0.26±0.05	0.91±0.21	0.39±0.13	1.84±0.05	0.93±0.21
肌肉	0.22±0.06	0.05±0.01	0.48±0.21	0.14±0.07	1.94±0.60	0.89±0.10
关节	0.94±0.20	0.29±0.07	1.40±0.70	0.58±0.10	3.70±0.65	1.95±0.79
胆囊	1.26±0.17	0.38±0.09	0.89±0.14	0.41±0.10	1.46±0.08	0.82±0.18
瘤/肾	1.56±0.11	0.87±0.14	2.37±0.62	2.65±0.34	4.78±0.18	6.31±0.34

- ⁶⁸Ga-DOTA-05 和阳性对照 ⁶⁸Ga-FAP-2286 在模型小鼠体内肿瘤摄取量接近，
- 10 ⁶⁸Ga-DOTA-06 在肿瘤中摄取明显高于 ⁶⁸Ga-FAP-2286。⁶⁸Ga-DOTA-05 和 ⁶⁸Ga-DOTA-06 具有更低肾脏摄取，拥有更高的肿瘤/肾脏摄取比值（图 1）。且随着时间增加，⁶⁸Ga-DOTA-05 和 ⁶⁸Ga-DOTA-06 的肿瘤/肾脏摄取比值增大，而 ⁶⁸Ga-FAP-2286 的肿瘤/肾脏摄取比值减小（图 2）。

表 4. 本公开化合物与 ⁶⁸Ga-FAP-2286 在肿瘤中的摄取量及瘤/肾比

组织	肿瘤		肿瘤/肾脏	
	1h	3h	1h	3h
⁶⁸ Ga-FAP-2286	10.99±0.90	4.96±0.87	1.56±0.11	0.87±0.14
⁶⁸ Ga-DOTA-05	9.44±1.39	6.72±1.44	2.37±0.62	2.65±0.34
⁶⁸ Ga-DOTA-06	17.43±0.88	13.53±1.89	4.78±0.18	6.31±0.34
⁶⁸ Ga-DOTA-07	14.92±5.18	10.82±3.04	4.36±0.85	6.73±0.65
⁶⁸ Ga-DOTA-08	19.22±0.92	14.29±1.47	4.75±0.16	7.32±0.92
⁶⁸ Ga-DOTA-09	/	12.44±2.78	/	3.79±1.05
⁶⁸ Ga-DOTA-12	13.91±3.64	8.74±2.59	3.74±0.58	4.72±0.48
⁶⁸ Ga-DOTA-13	/	12.15±2.59	/	8.97±3.15

- 15 在小鼠模型中，⁶⁸Ga-DOTA-06、⁶⁸Ga-DOTA-07、⁶⁸Ga-DOTA-08、⁶⁸Ga-DOTA-09、⁶⁸Ga-DOTA-12 和 ⁶⁸Ga-DOTA-13 在肿瘤中摄取(图 3)及肿瘤/肾脏比（图 4）明显高于对照 ⁶⁸Ga-FAP-2286。

表 5. 本公开化合物与 ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 在肿瘤中的摄取量及瘤/肾比

	时间	¹⁷⁷ Lu-FAP-2286	¹⁷⁷ Lu-DOTA-06	¹⁷⁷ Lu-DOTA-09	¹⁷⁷ Lu-DOTA-13	¹⁷⁷ Lu-DOTA-14
肿瘤	0.5 h	29.84±3.52	27.50±3.74	29.52±2.98	26.57±3.35	25.61±3.20

	1.5 h	28.49±3.49	28.71±2.44	30.88±3.14	26.96±1.84	26.71±2.44
	4.0 h	23.66±3.01	27.77±4.60	31.09±3.88	26.03±3.98	28.74±2.76
	24h	6.26±1.10	21.62±2.63	30.46±1.99	22.23±1.53	23.32±1.20
	48h	6.40±1.24	14.11±2.03	24.10±2.21	12.58±1.42	19.73±1.72
	72h	6.02±1.56	11.52±1.31	20.59±1.91	9.90±1.40	15.69±1.98
	168h	6.30±2.32	9.16±1.49	12.81±0.90	8.46±0.98	10.40±2.25
瘤/ 肾	0.5 h	3.29±0.78	7.30±1.05	6.08±1.62	8.01±1.82	4.88±1.29
	1.5 h	6.53±1.12	10.97±2.66	8.66±0.73	12.66±1.91	7.96±2.25
	4.0 h	9.82±4.79	11.42±1.75	11.79±2.62	13.93±4.74	10.09±1.62
	24h	2.75±0.90	15.45±3.12	19.38±5.84	15.46±3.17	15.89±3.71

在小鼠模型中，¹⁷⁷Lu-DOTA-09 和 ¹⁷⁷Lu-DOTA-14 在肿瘤中缓慢下降，维持相对稳定的瘤内滞留，¹⁷⁷Lu -FAP-2286 在 4 小时后瘤内滞留迅速降低(图 5)，¹⁷⁷Lu-DOTA-09 和 ¹⁷⁷Lu-DOTA-14 的肿瘤/肾脏比（图 6）高于对照 ¹⁷⁷Lu-FAP-2286。

5 表 6. 本公开化合物与 ⁶⁸Ga-NOTA-2286 在肿瘤中的摄取量及瘤/肾比

组织	肿瘤			肿瘤/肾脏		
时间	0.5h	1.5h	3.0h	0.5h	1.5h	3.0h
⁶⁸ Ga-NOTA-2286	6.27±1.03	4.37±1.03	2.85±0.83	1.59±0.55	1.77±0.31	2.43±1.04
⁶⁸ Ga-NOTA-05	18.15±1.35	17.14±1.59	16.38±1.00	5.78±1.05	9.50±1.83	11.83±1.60
⁶⁸ Ga-NOTA-06	24.98±6.33	23.33±4.71	21.71±4.88	6.81±2.29	9.79±3.33	18.51±0.73
⁶⁸ Ga-NOTA-07	23.77±2.69	19.85±2.15	16.80±3.31	5.64±1.54	13.09±6.46	8.24±2.44
⁶⁸ Ga-DOTA-09	15.32±1.14	15.09±0.53	13.24±1.21	2.81±0.21	5.34±0.92	10.17±2.53

在小鼠模型中，⁶⁸Ga-NOTA-05、⁶⁸Ga-NOTA-06、⁶⁸Ga-NOTA-07 和 ⁶⁸Ga-DOTA-09 在肿瘤中摄取(图 7)及肿瘤/肾脏比（图 8）明显高于对照 ⁶⁸Ga-NOTA-2286。

表 7. 本公开化合物与 Al¹⁸F-NOTA-2286 在肿瘤中的摄取量及瘤/肾比。

组织	肿瘤			肿瘤/肾脏		
时间	0.5h	1.5h	3.0h	0.5h	1.5h	3.0h
Al ¹⁸ F-NOTA-2286	33.27±0.64	22.34±3.00	11.32±3.02	2.57±0.09	11.24±1.79	10.06±1.60
Al ¹⁸ F -NOTA-09	48.94±4.56	38.13±3.50	28.72±3.12	7.06±0.80	16.97±1.74	20.65±5.55
Al ¹⁸ F -NOTA-14	43.75±9.01	44.75±7.53	37.05±8.03	6.75±0.65	18.78±0.20	38.95±16.30
Al ¹⁸ F -NOTA-16	26.50±6.07	23.11±7.02	22.82±4.71	6.59±0.72	9.84±3.70	15.03±3.02

10 在小鼠模型中，Al¹⁸F-NOTA-09 和 Al¹⁸F-NOTA -14 在肿瘤中摄取(图 9)及肿瘤/肾脏比（图 10）明显高于对照 Al¹⁸F-NOTA -2286。

测试例 3、¹⁷⁷Lu 标记的化合物血药浓度实验

3.1 实验材料

15 实验动物：种系：SD 大鼠（北京维通利华实验动物技术有限公司）；月龄：5-6 周龄；体重：100-150 g。

试剂：氯化钠注射液（山东齐都药业）。

仪器：活度计（Capintec）；万分之一天平（赛多利斯科学仪器有限公司）；
低能 γ -计数器（PerkinElmer 美国珀金埃尔默仪器公司）。

3.2 实验步骤

- 1) 提前进行 γ -计数测定空管的称重和标记。
- 5 2) 大鼠尾静脉注射供试品后，2 min、5 min、15 min、30min、1 h、2 h、4 h、6 h、24 h、48 h 和 72 h 分别采用眼眶取血方式取动物血液，对含有血液的样品管称重。
- 3) 计算血液净重，并采用 γ -计数器对所取血液进行放射性计数。
- 4) 测定标记化合物在大鼠不同时间点血液中的分布情况。将供试品准确稀
- 10 释 100 倍，取 0.5ml 于计数管中，作为标准的 1%ID（即注射剂量的百分之一），于 γ -计数器上同时测定 1%ID 标准和生物的放射性计数。
- 5) 使用 DAS 软件计算药代参数。

大鼠血液中的数据表达为每克血液的放射性计数占总剂量（放射性计数）的百分比（%ID/g）。具体计算公式：

- 15 %ID/g=CPM 器官或组织/(CPM 总给药剂量×W 器官或组织)×100%
- 每个采样点的数据表达为平均值±标准偏差（mean±SD）。
- 同时，根据血液中的放射性计数推算血液中的药物浓度。具体计算公式：

$$\text{血药浓度 } (\mu\text{Ci/mL}) = \frac{(\text{CPM}_{\text{血液}}/\text{CPM}_{\text{总给药剂量}}) \times D \quad (\mu\text{Ci})_{\text{给药量}}}{W \text{ (g) 血液}/1 \text{ (g/mL) 血液密度}}$$

3.3 实验结果

20 表 8. 本公开化合物与 ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 的药代动力学参数

药代参数	单位	¹⁷⁷ Lu-FAP-2286	¹⁷⁷ Lu-DOTA-09	¹⁷⁷ Lu-DOTA-06	¹⁷⁷ Lu-DOTA-13	¹⁷⁷ Lu-DOTA-14
t _{1/2}	h	1.29±0.43	9.12±4.69	5.43±3.22	7.43±5.58	10.29±6.22
C _{max}	%ID/g	0.73±0.27	0.89±0.21	1.42±0.18	1.42±0.18	0.61±0.06
AUC _{last}	h*%ID/g	0.96±0.14	5.04±0.94	7.31±0.86	7.31±0.86	3.45±0.55
AUC _{INF_obs}	h*%ID/g	0.97±0.14	5.28±1.07	7.53±0.85	7.53±0.85	3.67±0.61
V _{z_obs}	μCi/%ID/g	1.50±0.97	2.21±0.38	1.49±0.30	1.49±0.30	3.71±0.55
Cl _{obs}	μCi/h*%ID/g	0.53±0.08	0.10±0.02	0.07±0.01	0.07±0.01	0.14±0.03
MRT _{last}	h	2.52±0.34	15.49±0.36	14.19±0.40	14.19±0.40	16.77±0.59

体内药代动力学试验表明，¹⁷⁷Lu-DOTA-09、¹⁷⁷Lu-DOTA-06、¹⁷⁷Lu-DOTA-13、¹⁷⁷Lu-DOTA-14 在大鼠体内半衰期（t_{1/2}）及平均驻留时间（MRT_{last}）均明显长于 ¹⁷⁷Lu-FAP-2286，与小鼠显像试验中较长的瘤内驻留时间一致。

- 25 测试例 4、本公开化合物在 U-87 MG 模型小鼠中的体内药效实验
- 4.1、细胞信息
- 名称：U-87 MG 细胞

- 来源：武汉普诺赛生命科技有限公司
- 货号：CL-0238
- 批号：YBMIL8BQH0
- 培养条件：U-87 MG 细胞专用培养基（90%MEM+10% FBS+1% P/S）
- 5 传代次数：23-36 代
- 4.2、实验动物
- 种系：B-NDG
- 级别：SPF 级
- 月龄：5 周龄
- 10 体重：21-24 g
- 性别和数量：雄性，引进 90 只，用于 U-87MG 模型构建，选择 40 只入组。
- 来源：百奥赛图江苏基因生物技术有限公司
- 生产许可证：SCXK（苏）2021-0005。
- 合格证编号：B202311200038
- 15 4.3、实验药物
- 名称：¹⁷⁷Lu-DOTA-09 (制备见实施例 35)
- 规格及成份：31 mCi/2.5 mL /37.5 nmol
- ¹⁷⁷Lu-FAP-2286（参考对比例 5）
- 规格及成份：15.87 mCi/1.25 mL /18.75 nmol
- 20 4.4、仪器设备信息

表 9. 仪器设备信息

设备名称	型号	编号	厂家
活度计	CRC-55tR	IEB-008-02	Capintec
电子天平	DT100	IEB-003-01	常州市双杰
电子天平	DT100	IEB-003-02	常州市双杰
数显卡尺	LR44	IEB-012-01	上海量具刃具厂

4.5、试剂信息

表 10. 试剂信息

试剂名称	规格	批号	货号	保存条件	生产厂家
PBS	500 mL	BC20230406	BC-BPBS-01	室温	Bio-Channel
Matrigel	5 mL	20223127PHH	082704	2-8℃	ABW
胰蛋白酶-EDTA	500 mL	2522739	25200-072	2-8℃	Gibco
U-87 MG 细胞专用	125 mL	WH3723K018	CM-0238	2-8℃	Procell

培养基					
-----	--	--	--	--	--

4.6、实验设计

准备约 4.5×10^8 个 U-87 MG 细胞制成的混悬液，接种到 B-NDG 小鼠右侧前肢偏后位置，接种体积为 100 μ L，含有 50% Matrigel 和 5×10^6 个细胞。共接种 90 只，待小鼠肿瘤生长到 150 cm^3 左右，选择肿瘤大小均匀的 40 只入组。

- 5
- 给药方案如下：
- 给药途径：尾静脉注射；
- 给药体积：0.03-0.07 mL/只；
- 给药频次及剂量：对照组给予 PBS， ^{177}Lu -FAP-2286 组单次给药 0.8mCi/只， ^{177}Lu -DOTA-09 0.4mCi 组单次给药 0.4mCi/只， ^{177}Lu -DOTA-09 0.8mCi 组单次给
- 10
- 药 0.8 mCi/只， ^{177}Lu -DOTA-09 0.8mCi $\times$ 2 组分两次给药 0.8mCi/只，给药间隔 35 天。每组 8 只，详细记录每只小鼠给药时间和给药活度。

4.7、操作步骤

肿瘤造模后对肿瘤大小进行观察，给药前一天或当天使用数显卡尺测量肿瘤体积和动物体重，按照肿瘤体积将动物均匀分成 5 个组，分别为：对照组、

15

^{177}Lu -FAP-2286 0.8 mCi 组、 ^{177}Lu -DOTA-09 0.4mCi 组、 ^{177}Lu -DOTA-09 0.8mCi 组、 ^{177}Lu -DOTA-09 0.8mCi*2 组，每组 8 只。

- 20
- 给药当天领取供试品后进行配制（供试品原液直接使用），并测量配制后的活度。使用 75%医用酒精擦拭工作台面，铺好一次性无菌台布。将 0.5 mL 胰岛素注射器、酒精棉片、棉签、记号笔于注射室内准备好。将小鼠置于固定器内，使用酒精棉片对小鼠尾部进行消毒。每只小鼠尾静脉给药配制好的供试品，记录每次注射的时间。

- 25
- 给药后第二天起进入肿瘤和体重测量阶段，每周进行至少 2 次的量瘤和称重，每次记录肿瘤的长径和短径，尽量保持在同一位置测量，并及时记录动物的异常和死亡情况，当肿瘤平均直径大于 20 mm，或肿瘤出现破溃、坏死情况时需要处死动物。肿瘤体积的计算方法为：肿瘤体积（ mm^3 ）=长径 $\times$ 短径 $\times$ 短径 $\times$ 0.52。

4.8、实验结果与讨论

肿瘤生长曲线

- 30
- 实验结果表明，不同剂量的 ^{177}Lu -DOTA-09 在 U-87 MG 模型小鼠中显示出一定的抑制肿瘤生长的作用（图 11）。

U-87 MG 肿瘤生长速度较快，对照组在药后第 20 天肿瘤大小已达到 $3057.58 \pm 715.73 \text{ mm}^3$ ， ^{177}Lu -FAP-2286 0.8 mCi 组的肿瘤大小为 $1833.89 \pm 338.00 \text{ mm}^3$ ， ^{177}Lu -DOTA-09 0.4 mCi 组的肿瘤大小为 $790.09 \pm 618.40 \text{ mm}^3$ ， ^{177}Lu -DOTA-09 0.8 mCi 组和 ^{177}Lu -DOTA-09 0.8 mCi*2 组的肿瘤大小分别为

314.25±65.57 mm³和 326.04±82.5 mm³，四个给药组在给药后 20 天对肿瘤的抑制率分别为 40.02%、74.16%、89.72%和 89.34%。

在第一次给药后 35 天，对 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.8 mCi*2 组进行第二次给药，可继续抑制肿瘤生长。

5 药后第 46 天，¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.8 mCi 组肿瘤大小为 3605.05±803.40 mm³，¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.8 mCi*2 组的肿瘤大小为 1735±482.69 mm³。

小鼠体重

10 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 给药期间，对小鼠体重进行同步检测，发现在 4 个剂量组别下的小鼠均未发生较明显的体重变化，说明 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 并未对荷瘤动物产生使其体重减轻的毒副作用（图 12）。

小鼠生存期

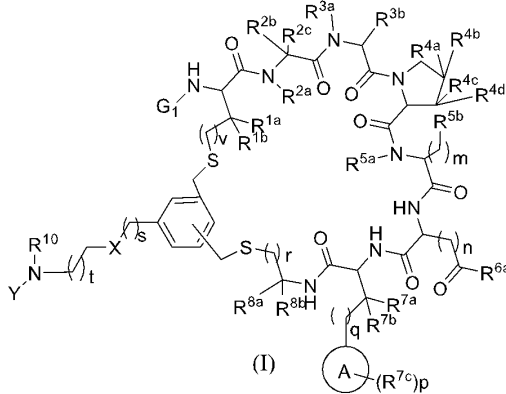
15 经统计显示，¹⁷⁷Lu-DOTA-09 显著提升 U-87 MG 模型小鼠的生存率（图 13）。在对照组中，自给药后 20 日起出现肿瘤超过负荷，至 42 日全部因荷瘤死亡，中位生存期为 35 天，而给药 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.8 mCi*2 组小鼠中，至药后 59 天尚有半数左右小鼠存活，说明 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 对荷瘤小鼠的生存改善较为明显。经统计，对照组、¹⁷⁷Lu-FAP-2286 0.8 mCi 组、¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.4mCi 组、¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.8mCi 组和 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 0.8mCi*2 组的中位生存期分别为 35 天、39 天、42 天、49 天和 57.5 天。

实验结论

20 ¹⁷⁷Lu-DOTA-09 作为 ¹⁷⁷Lu 标记的放射性靶向药物，可在 U-87 MG 模型小鼠中显著抑制 FAP 阳性的肿瘤生长，并延长了小鼠的生存期。

权利要求书

1. 一种式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，



- 5 其中，所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基；
 所述 v 选自 0 或 1；
 所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{3-20} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基或 $-NH-(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}$ ，所述 R^{1d} 、 R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基；或所述 G_1 选自 $-O-(CH_2)_u-C(=O)-CH_3$ ，所述 u 选自 1 至 5 的整数；
- 10 所述 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基；
 所述 R^{3a} 、 R^{3b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，或者 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 至 6 元含氮杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 5 至 6 元含氮杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；
- 15 所述 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立地选自氢、羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；
 所述 R^{5a} 选自氢或甲基；
 所述 R^{5b} 选自 C_{1-6} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R^B 取代，所述 R^B 相同或不同，
- 20 选自羟基、氨基、卤素、 $-CONH_2$ ；
 所述 m 选自 1、2 或 3； CH_2 上的氢任选被一个或多个选自羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 6 元杂芳基取代；
 所述 R^{6a} 选自羟基或氨基；
 所述 n 选自 1、2 或 3；
- 25 所述 R^{7a} 、 R^{7b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基；
 所述 q 选自 0 或 1；
 所述环 A 选自苯基、吡啶基、萘基或噻吩基；

所述 R^{7c} 各自独立地选自卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；

所述 p 选自 0、1、2 或 3;

所述 R^{8a}、R^{8b} 各自独立地选自氢、-COOH、-CONH₂、CH₂-OH、-CONHR^{8c}、-(CO)-(NR^{8c})-R^{8d}，所述 R^{8c}、R^{8d} 各地独立地选自 C₁₋₆ 烷基；

所述 r 选自 0 或 1:

所述 s 选自 0 或 1:

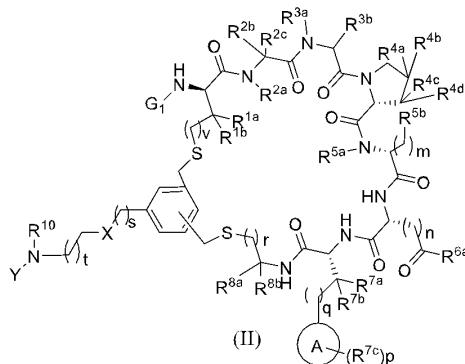
所述 X 选自 O、S 或 NR⁹，所述 R⁹ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

所述 t 选自 1、2、3、4、5 或 6;

10 所述 R^{10} 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

所述 Y 为螯合剂或氢，所述螯合剂任选络合核素；优选地，所述 Y 为螯合剂。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II)
15 所示化合物或其可药用盐,



所述 R^{1a}、R^{1b}、v、G₁、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、m、R^{6a}、n、R^{7a}、R^{7b}、q、环 A、R^{7c}、p、R^{8a}、R^{8b}、r、s、X、t、R¹⁰、Y 如权利要求 1 所定义。

20

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 所述 R^{2a} 为氢或甲基, R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或甲基; 优选地, 所述 R^{2b} 为氢, 所述 R^{2c} 为甲基, 或所述 R^{2b} 、 R^{2c} 均为甲基。

25 4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 所述 R^{4a} 、 R^{4b} 各自独立地选自氢、羟基; 优选地, 所述 R^{4a} 为氢, 所述 R^{4b} 为羟基。

5. 根据权利要求 3 或 4 任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐,

所述 R^{2a} 为氢或甲基；所述 R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或甲基，且至少一个为甲基；所述 R^{4a} 为氢，所述 R^{4b} 为羟基；所述 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立地选自氢。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，
5 所述 R^{3a} 、 R^{3b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；优选地，所述 R^{3a} 为甲基，所述 R^{3b} 为氢。

7. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，
10 所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；优选地，所述 5 元含氮杂环烷基不被取代。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，
15 其中，所述 R^{7a} 、 R^{7b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基；

所述 q 选自 0 或 1；

所述环 A 选自苯基或萘基；

所述 R^{7c} 各自独立地选自卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；

20 所述 p 选自 0、1、2 或 3；

优选地，

所述 R^{7a} 、 R^{7b} 各自独立地选自氢；

所述 q 为 0；

所述环 A 选自苯基；

25 所述 R^{7c} 各自独立地选自氟、氯、溴、碘或三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；

所述 p 选自 0、1 或 2。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，
30 其中，所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基；

所述 v 选自 0 或 1；

所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{3-20} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基；

优选地，所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢；

所述 v 选自 0；

35 所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{4-14} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基。

10. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其中, 所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基;

所述 v 选自 0 或 1;

所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$, 所述 L 选自 C_{3-20} 亚烷基, 所述 R^{1c} 选自 $-NH-$
5 $(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}$, 所述 R^{1d} 、 R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基;

优选地,

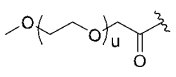
所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢;

所述 v 选自 0;

所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$, 所述 L 选自 C_{4-14} 亚烷基, 所述 R^{1c} 选自 $-NH-$
10 $(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}$, 所述 R^{1d} 、 R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基。

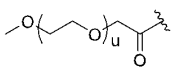
11. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其中, 所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢或甲基;

所述 v 选自 0 或 1;

15 所述 G_1 选自 , 所述 u 选自 1 至 5 的整数;

优选地,

所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢;

所述 G_1 选自 ;

所述 v 选自 0;

20 所述 u 选自 1 或 2。

12. 根据权利要求 1 至 11 任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其中,

所述 R^{5a} 选自氢;

25 所述 R^{5b} 选自 C_{1-6} 烷基、所述 C_{1-6} 烷基任选被 1 或 2 个 R^B 取代, 所述 R^B 相同或不同, 选自羟基或卤素;

所述 m 选自 0 或 1; CH_2 上的氢任选被一个或多个选自羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基取代;

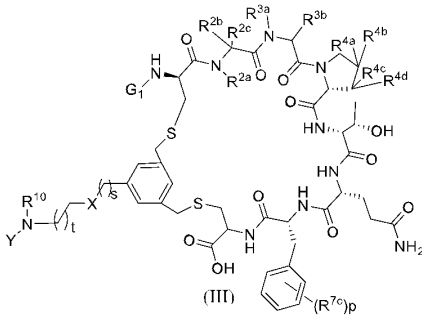
所述 n 为 2;

30 所述 R^{6a} 为氨基;

所述 R^{8a} 、 R^{8b} 各自独立地选自氢、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$, 且至少有一个为 $-COOH$ 、 $-CONH_2$, 所述 r 为 1。

13. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式

(III) 所示化合物或其可药用盐，



所述 R^{2a} 为氢或甲基；

所述 R^{2b} 、 R^{2c} 各自独立地选自氢或甲基，且至少一个为甲基；

- 5 所述 R^{3a} 、 R^{3b} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；或所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R^A 取代，所述 R^A 相同或不同，选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；
- 10 所述 R^{4a} 为氢、氟或三氟甲基，所述 R^{4b} 为氟、羟基；
所述 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立地选自氢；
所述 R^{7c} 各自独立地选自氟、氯、溴、碘或三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基；
所述 p 选自 0、1 或 2；
- 15 所述 G_1 、 s 、 X 、 t 、 R^{10} 、 Y 如权利要求 1 所定义。

14. 根据权利要求 13 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，所述 R^{4a} 为氢，所述 R^{4b} 为羟基。

- 20 15. 根据权利要求 14 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，所述 R^{3a} 为甲基，所述 R^{3b} 为氢。

16. 根据权利要求 14 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，所述 R^{3a} 、 R^{3b} 与各自连接的原子形成 5 元含氮杂环烷基，所述 5 元含氮杂环烷基不被取代。

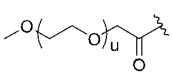
- 25 17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，所述 s 为 1； X 为 S； R^{10} 为氢。

- 30 18. 根据权利要求 17 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，所述 G_1 选自 $-(CO)-L-R^{1c}$ ，所述 L 选自 C_{4-14} 亚烷基，所述 R^{1c} 选自甲基；优选地，所述

L 选自 C₄ 亚烷基、C₆ 亚烷基、C₈ 亚烷基、C₁₀ 亚烷基、C₁₂ 亚烷基或 C₁₄ 亚烷基。

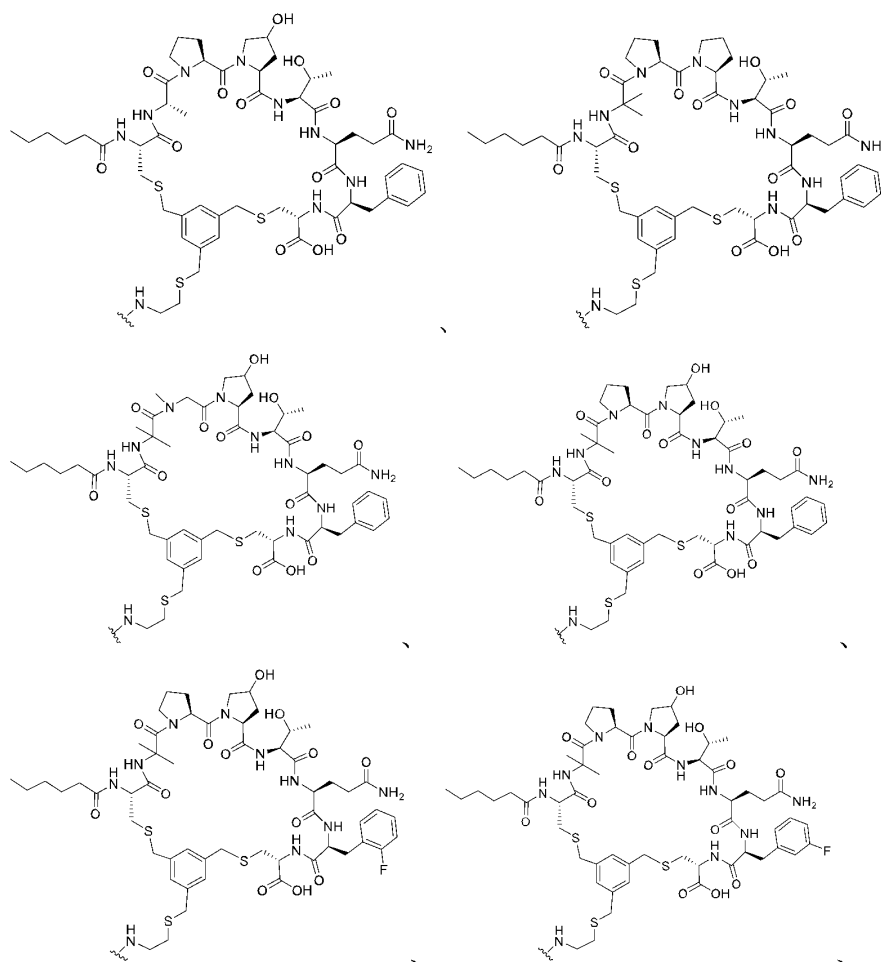
19. 根据权利要求 17 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，所述 G₁ 选自 -(CO)-L-R^{1c}，所述 L 选自 -(CO)-L-R^{1c}，所述 L 选自 C₄₋₁₄ 亚烷基，所述 R^{1c} 选自 -NH(C=NH)-NR^{1d}R^{1f}，所述 R^{1d}、R^{1f} 各自独立地选自氢或甲基；优选地，所述 L 选自 C₄ 亚烷基、C₅ 亚烷基或 C₆ 亚烷基。

20. 根据权利要求 17 所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其中，所

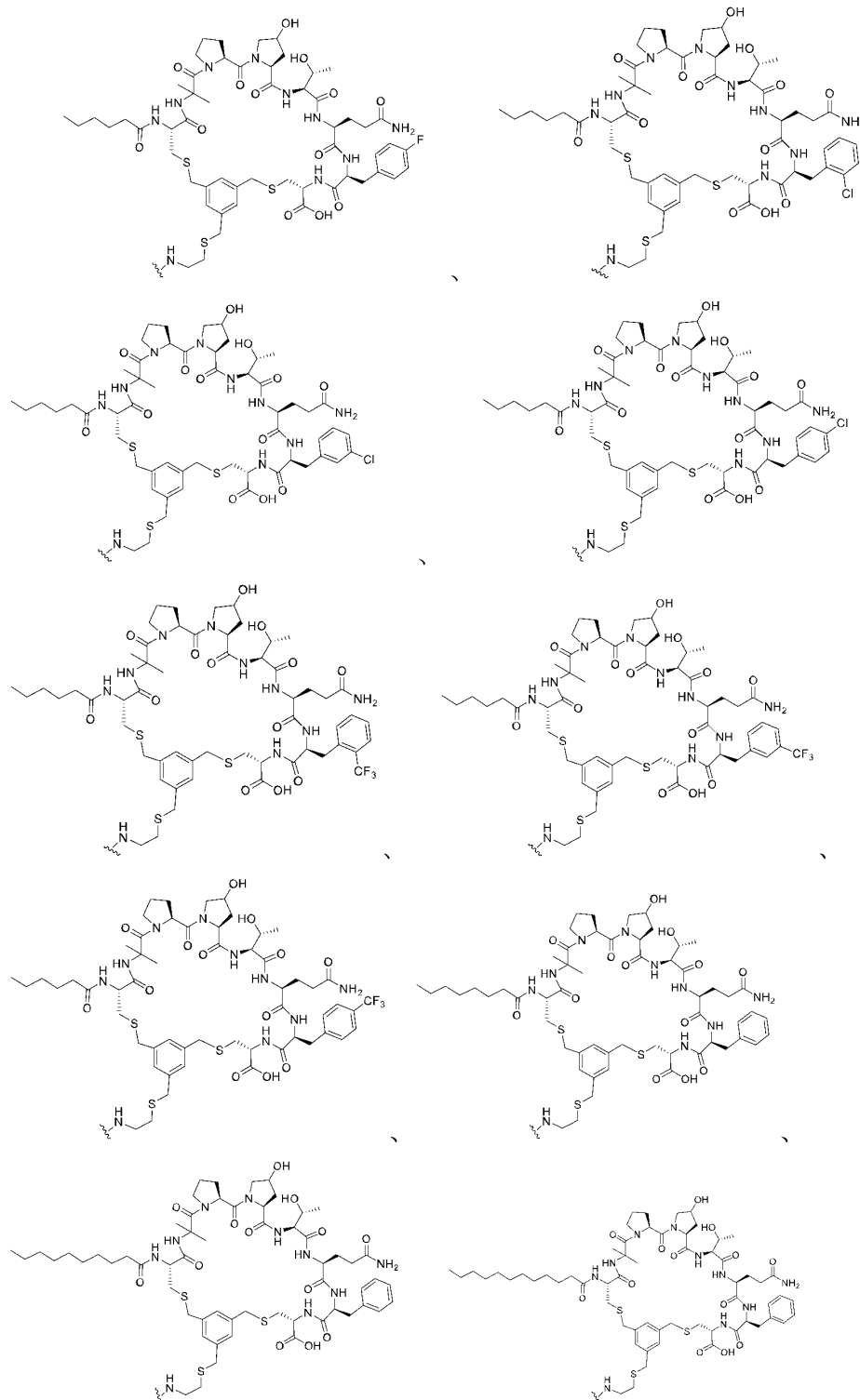
述 G₁ 选自 ，所述 u 选自 1 或 2。

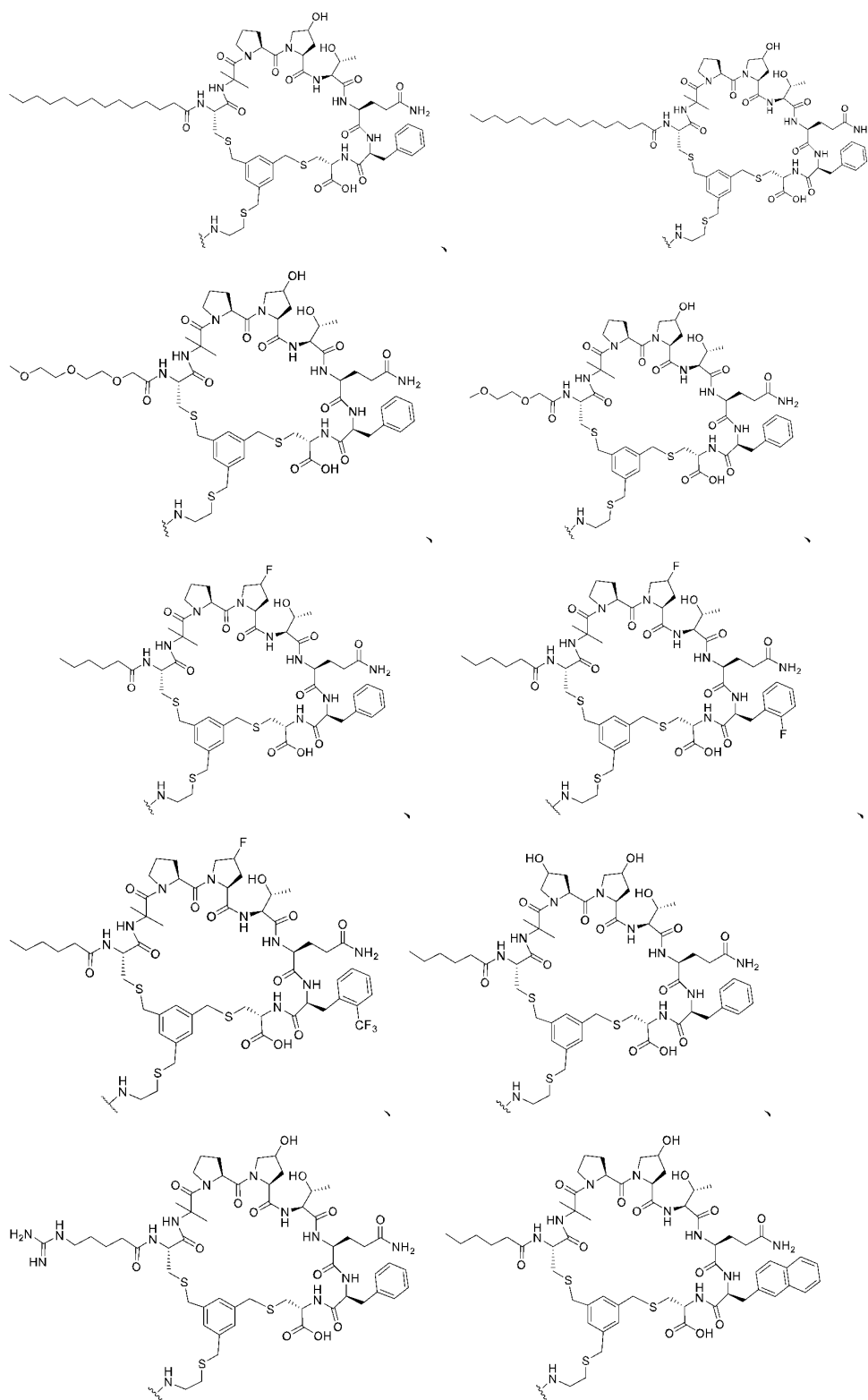
10

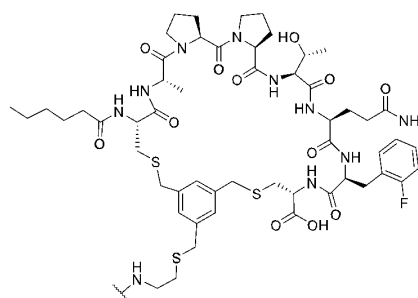
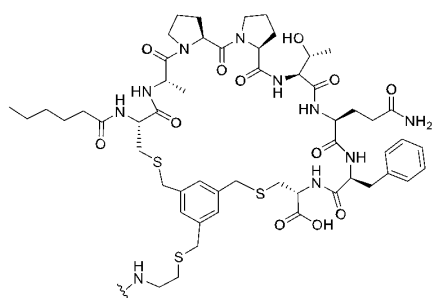
21. 根据权利要求 1 至 20 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其中连接 Y 的片段选自，组 1：



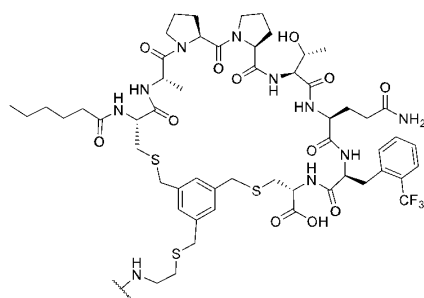
15





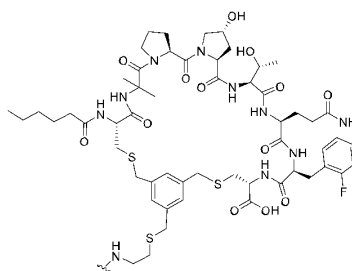
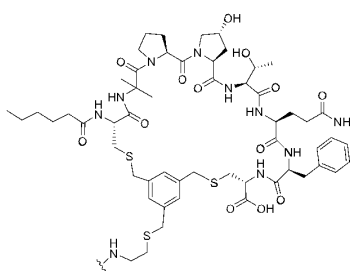
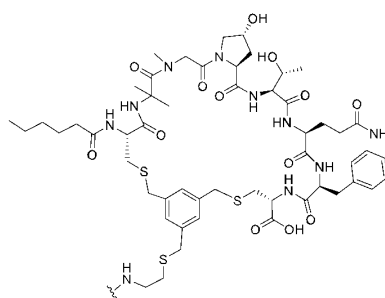
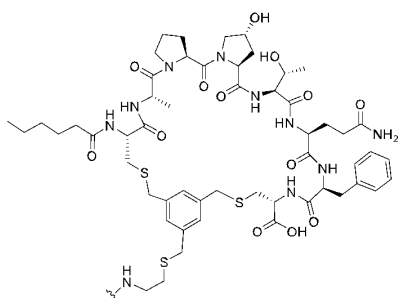


或

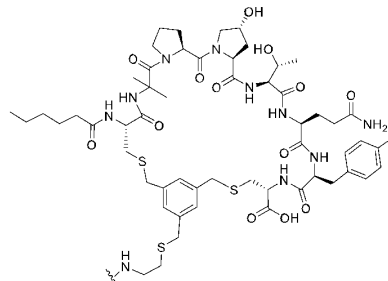
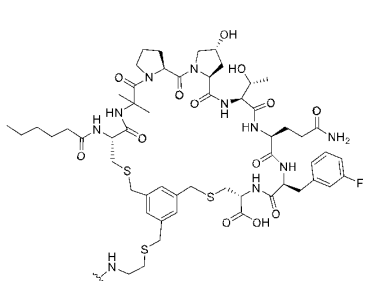


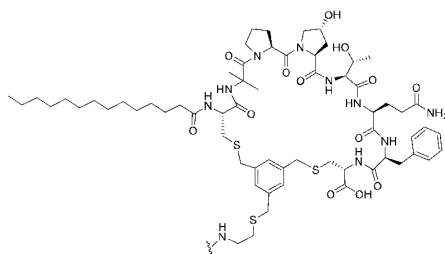
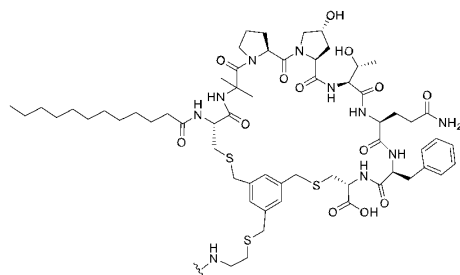
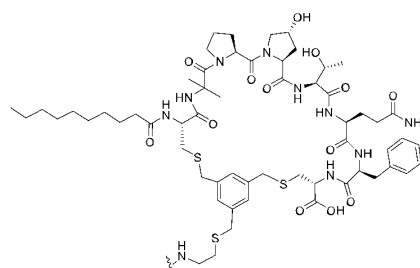
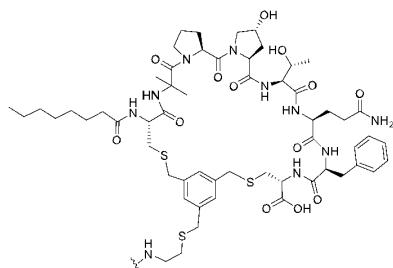
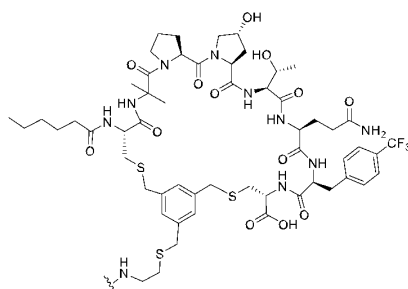
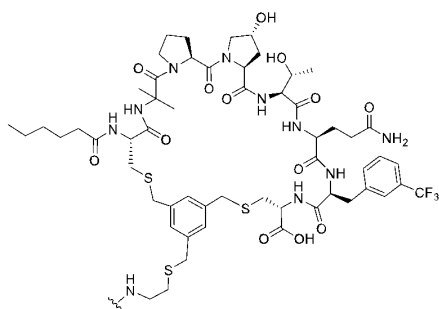
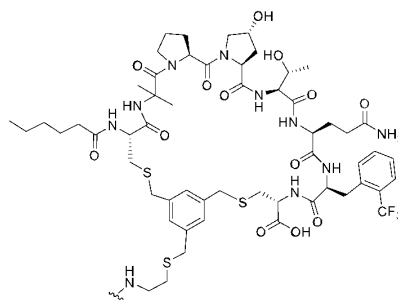
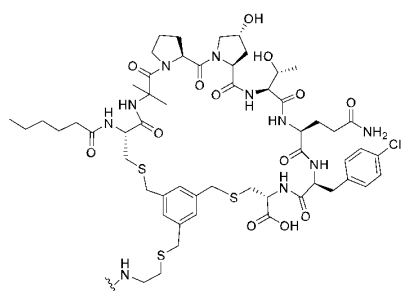
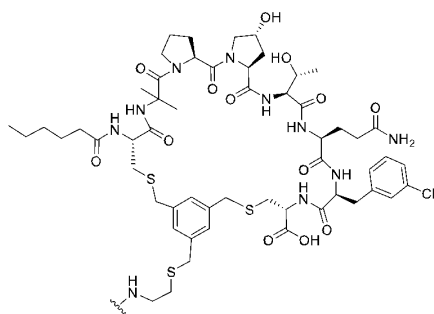
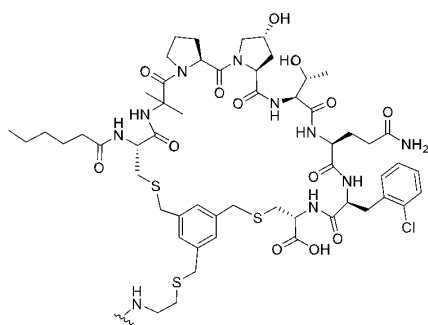
;

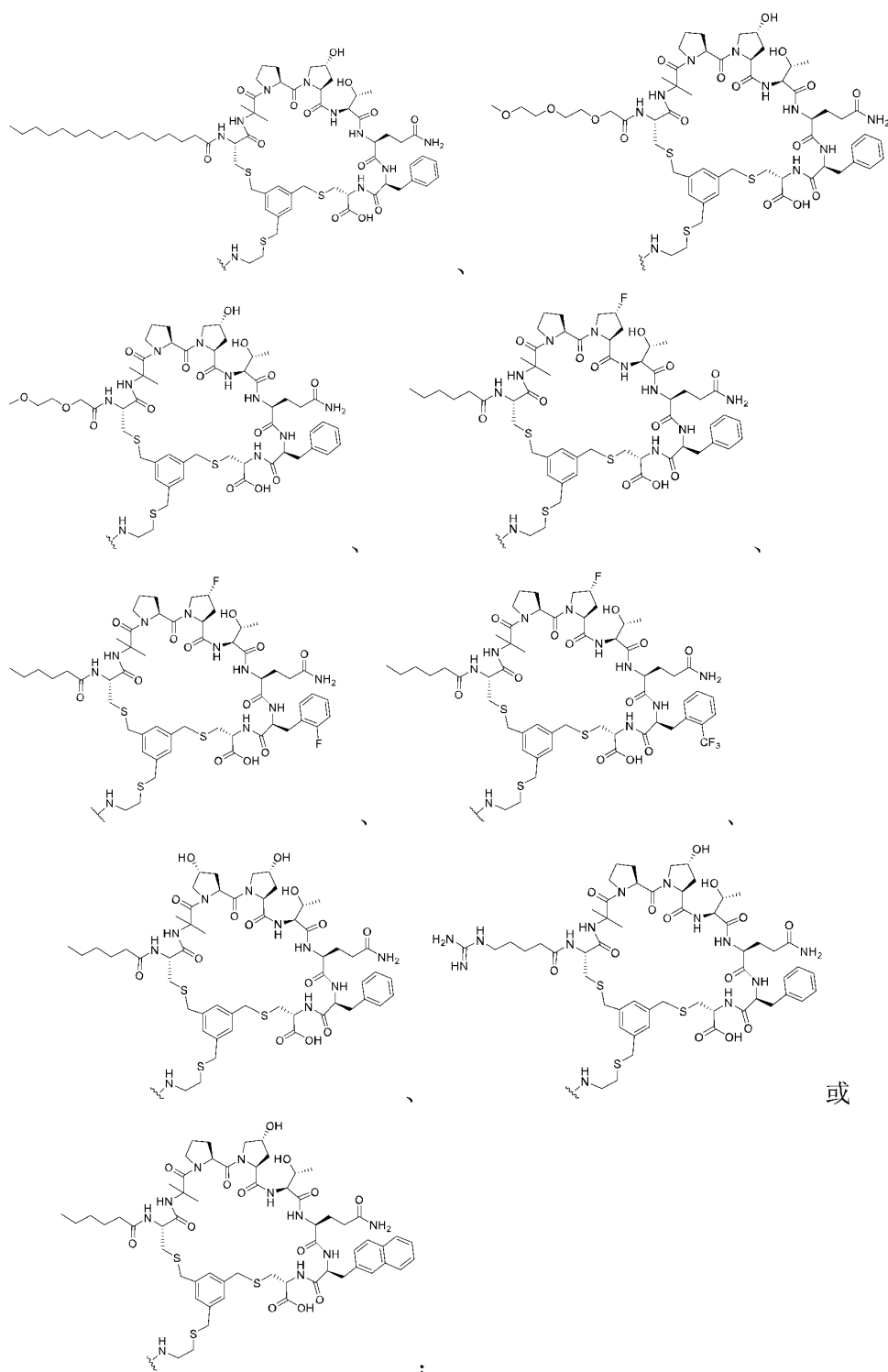
组 2:



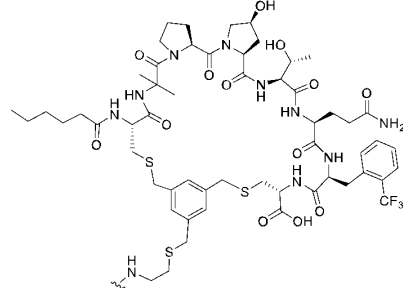
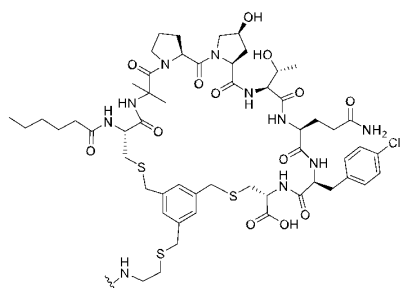
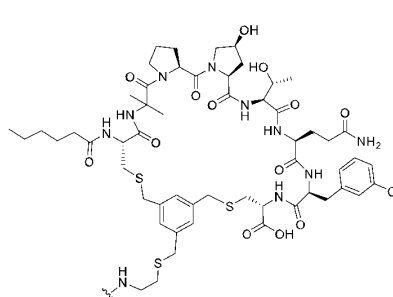
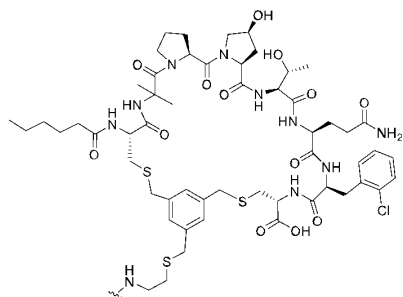
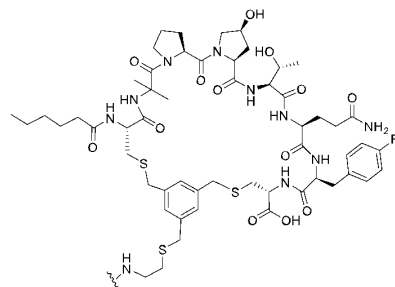
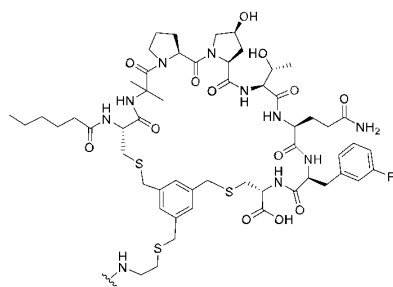
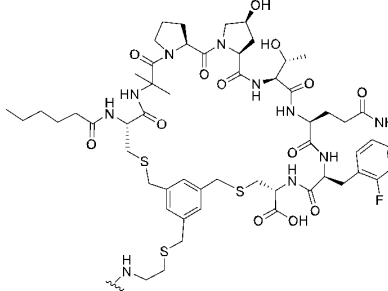
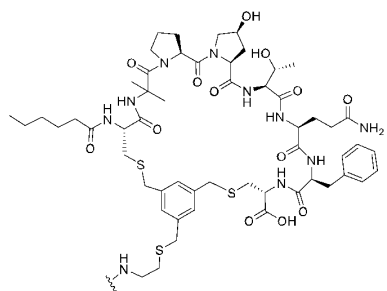
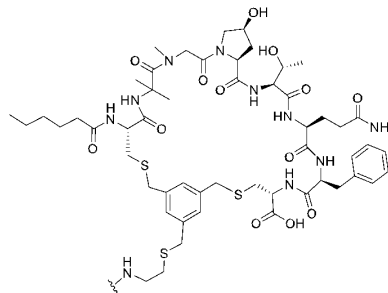
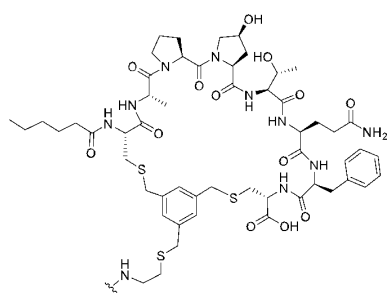
5

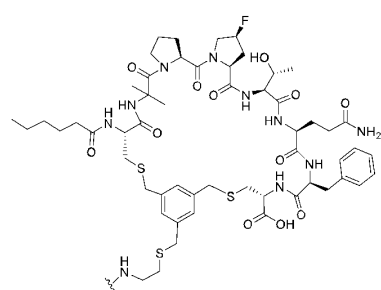
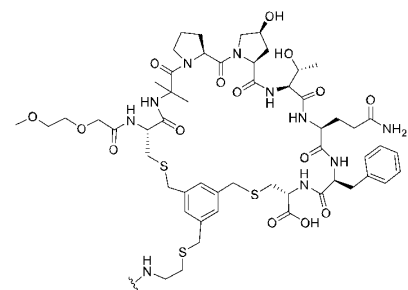
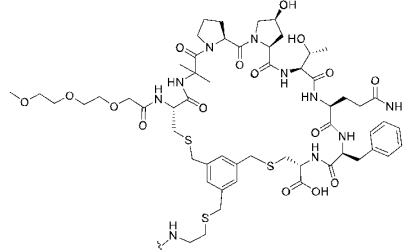
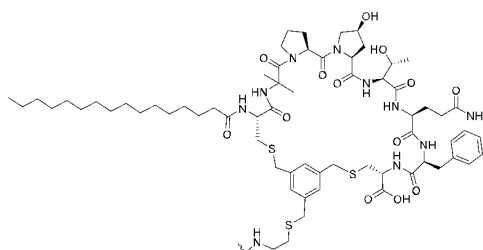
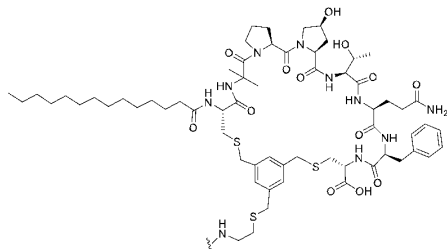
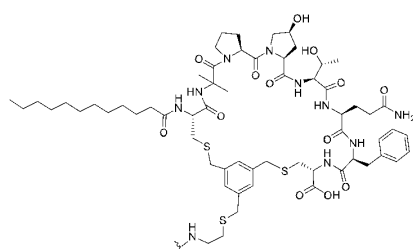
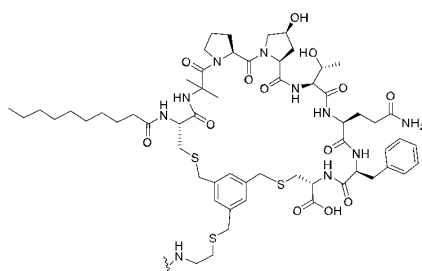
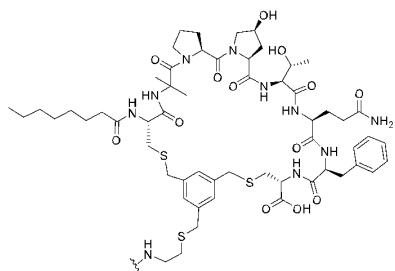
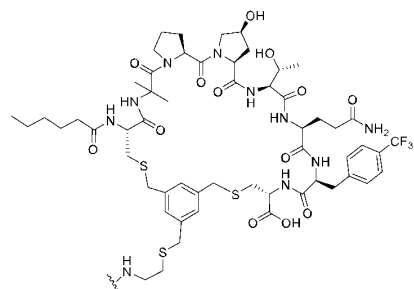
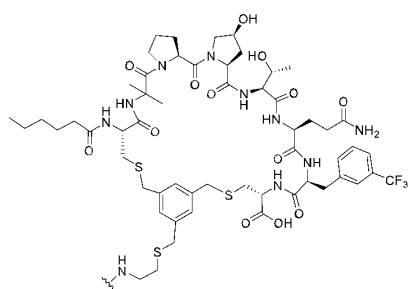


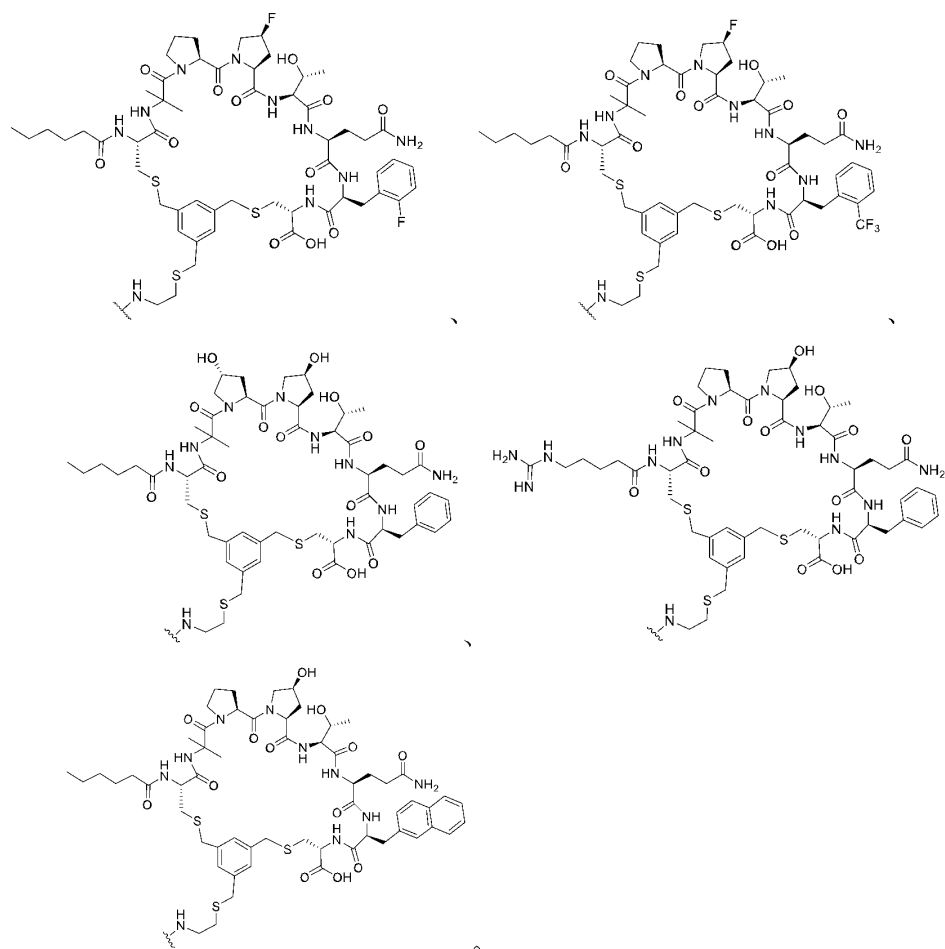




或



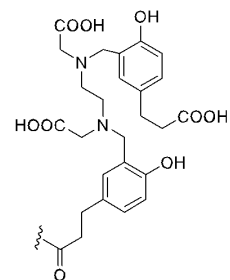


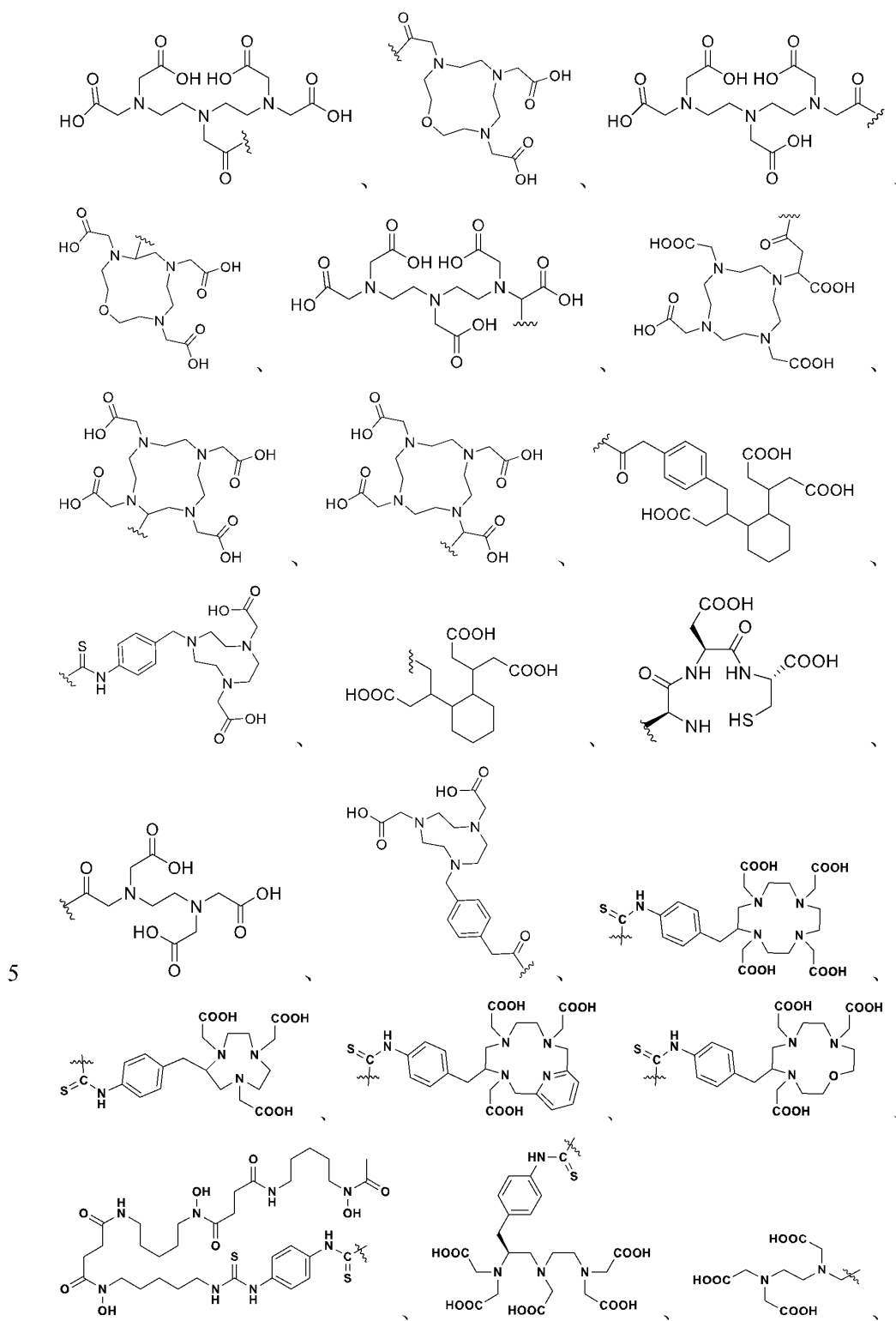


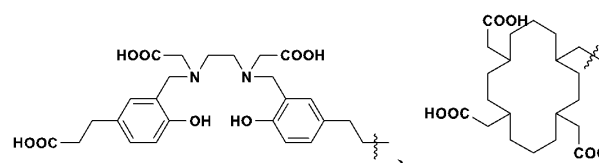
或

- 5 22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 所述整合剂选自 DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、TETA、CB-TE2A、DTPA、DFO、Macropa、HOPO、TRAP、THP、DATA、NOTP、sarcophagine、FSC、NETA、H4octapa、Pycup、NxS₄-x(N₄、

N₂S₂、N₃S)、Hynic、^{99m}Tc(CO)₃-螯合剂、



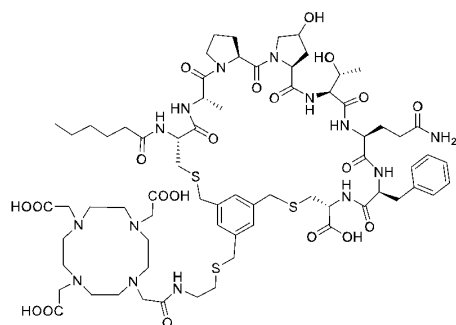




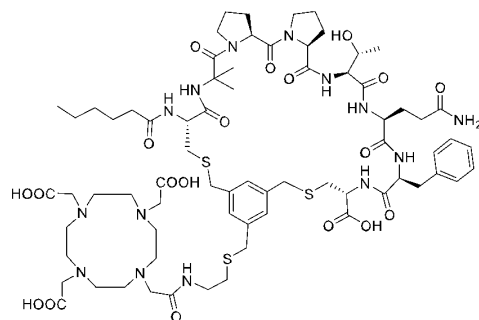
；优选 DOTA、DOTAGA、NOTA、NODAGA、NODA-MPAA、HBED、CB-TE2A、DFO、THP、N₄；最优选 DOTA、DOTAGA、NOTA 和 NODAGA。

5 23. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其选自：

组 4：

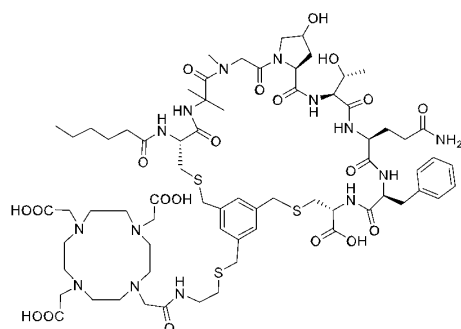


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Ala-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

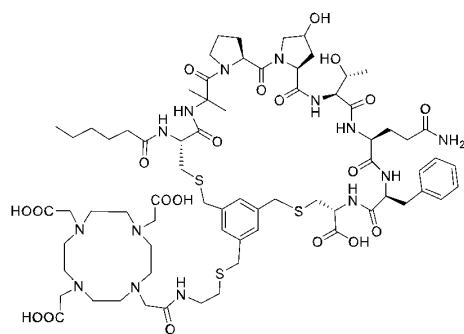


10

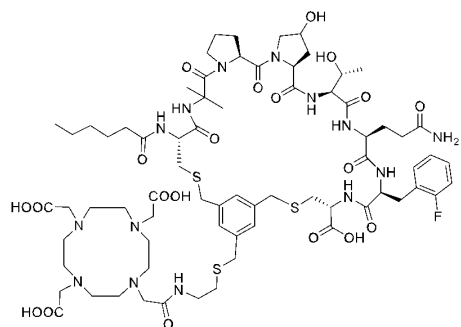
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



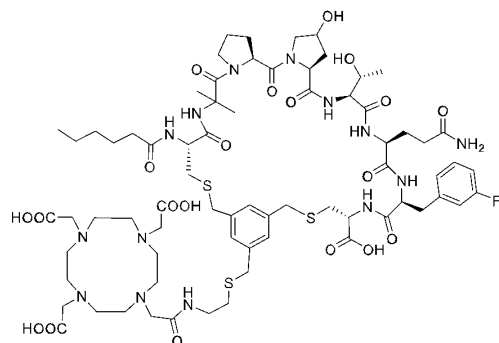
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Sar-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

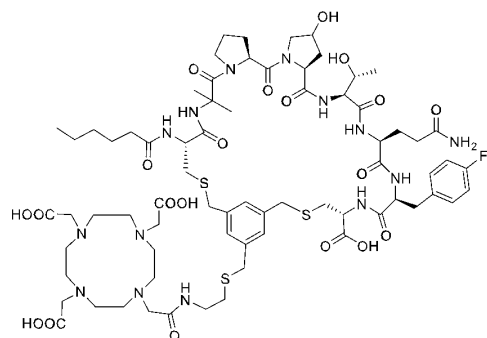


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

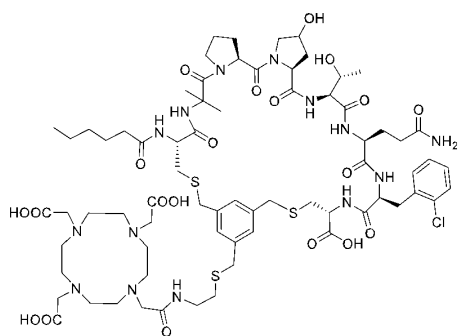


5

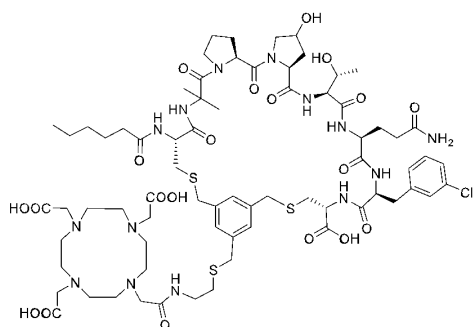
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、



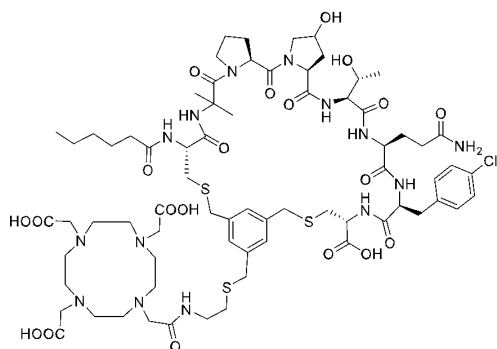
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、

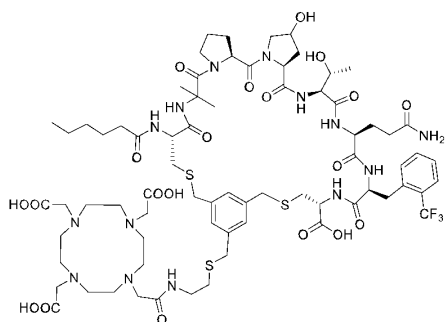


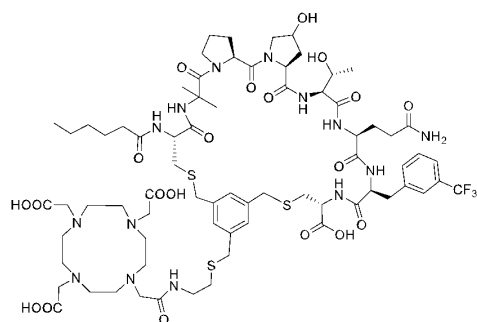
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



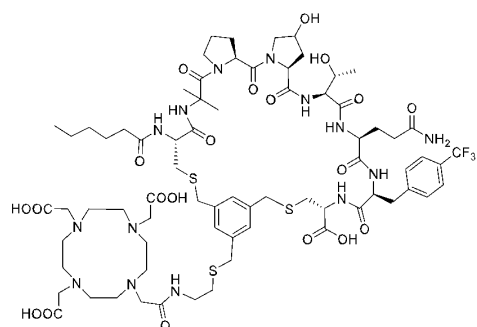
5

Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、

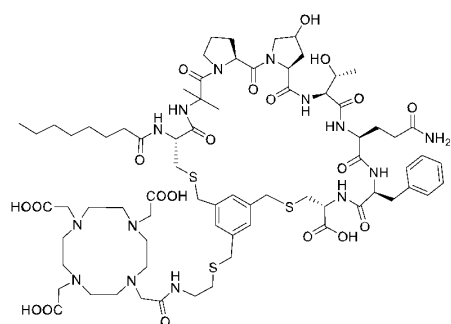
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



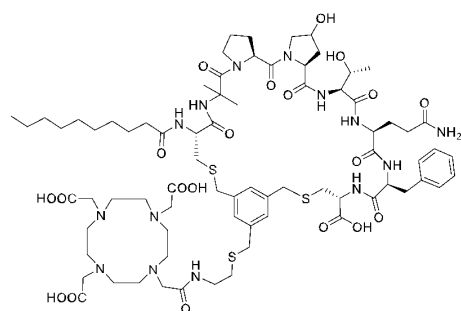
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



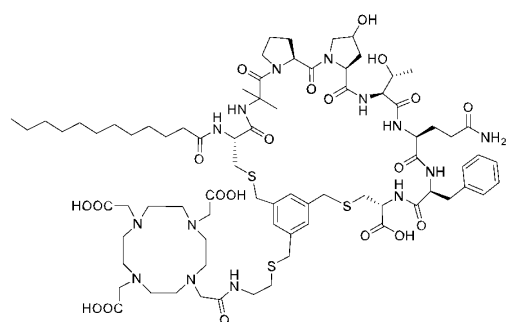
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



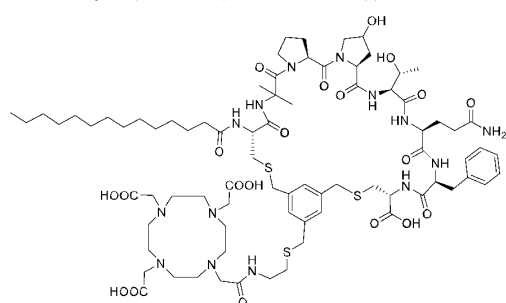
Oct-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



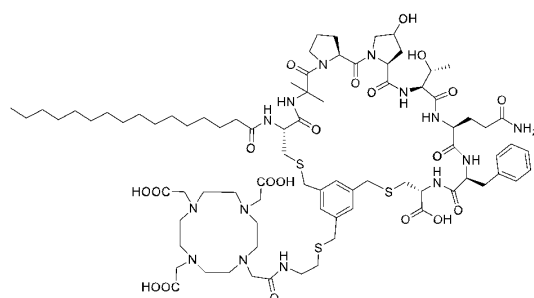
10 Dec-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Dod-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

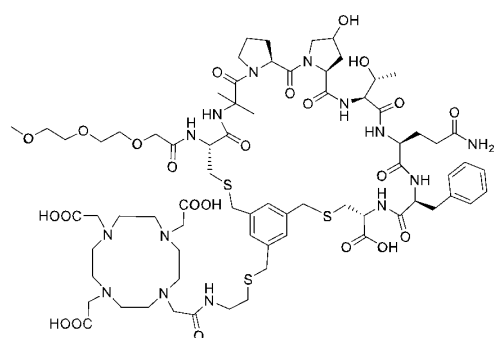


Tet-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



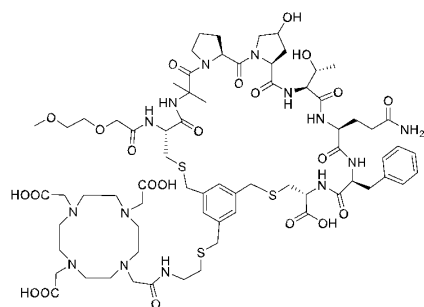
5

Pal-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

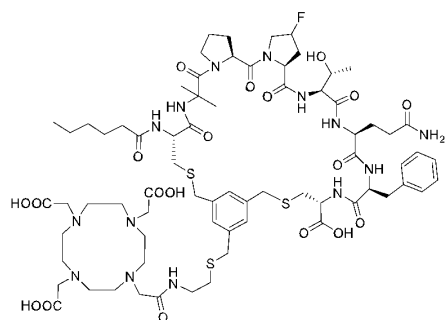


{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace}-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

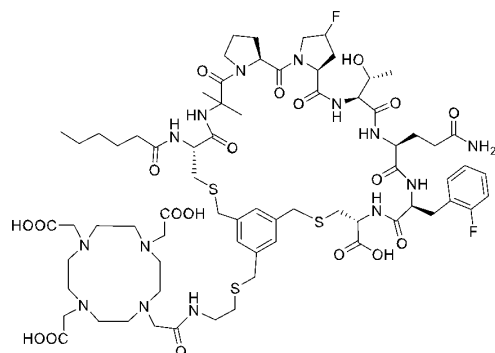
10



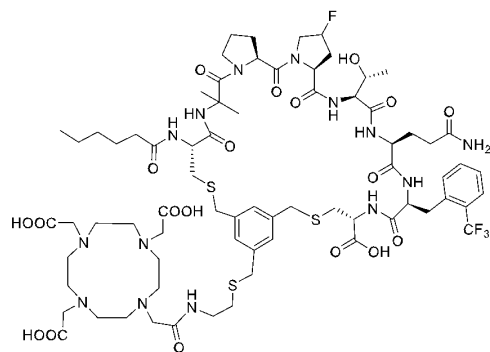
[2-(2-Methoxyethoxy)-Ace]-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



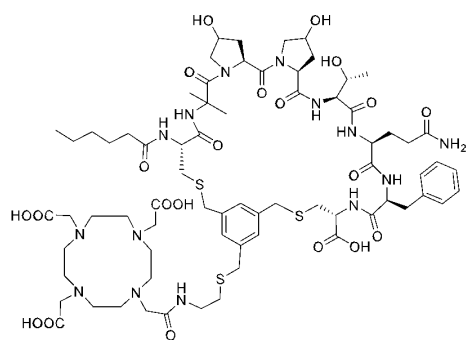
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



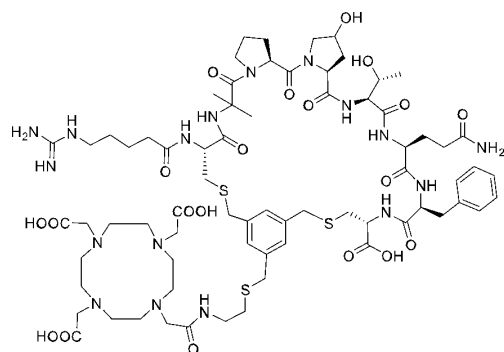
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



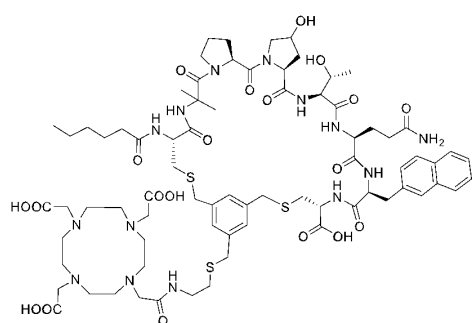
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



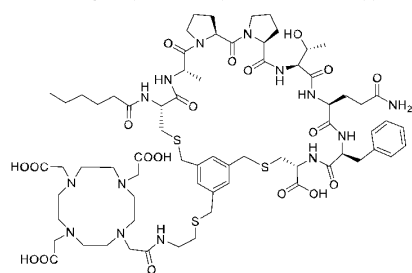
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-(4-OH-Pro)-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH



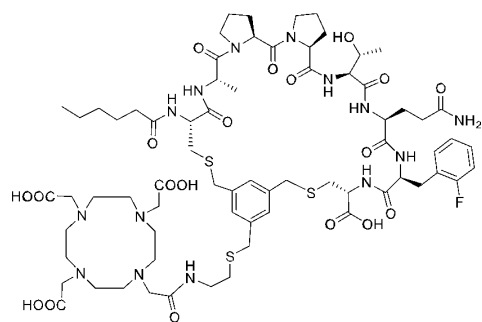
5 (5-guanidineValy)-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



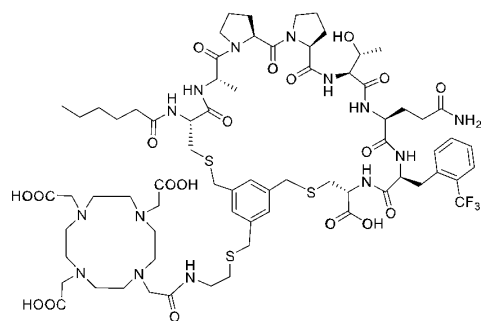
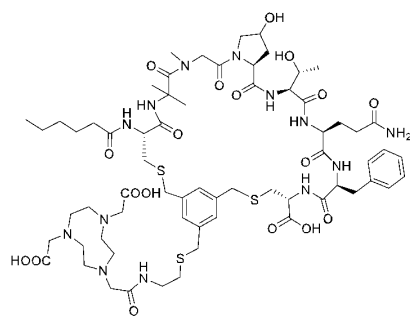
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Nal)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

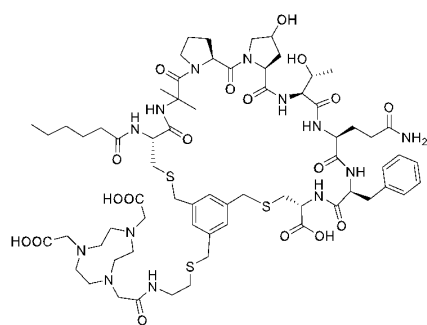


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

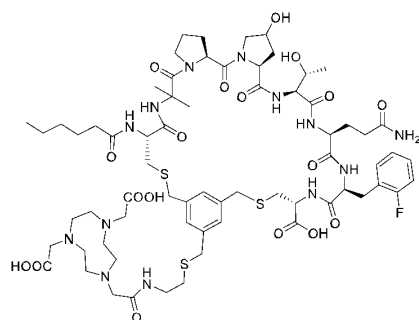
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

5

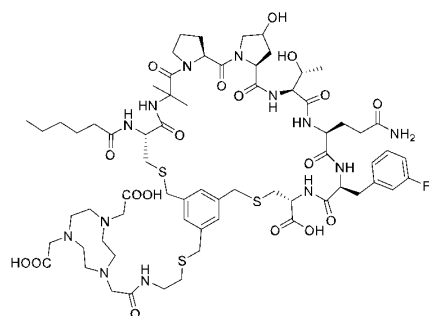
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Aib-Sar-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



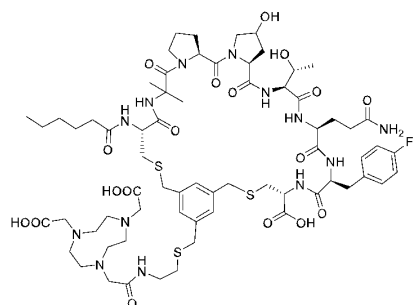
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

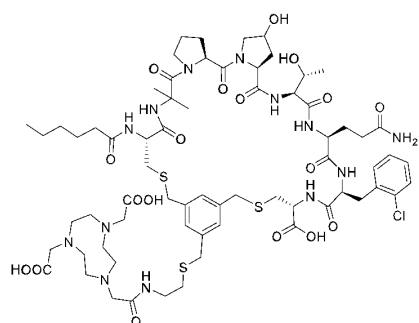


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、

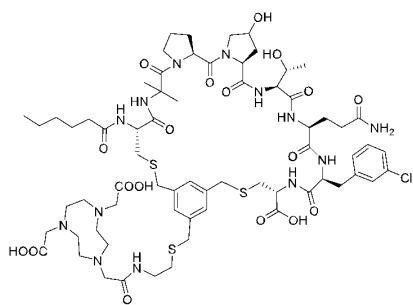


5

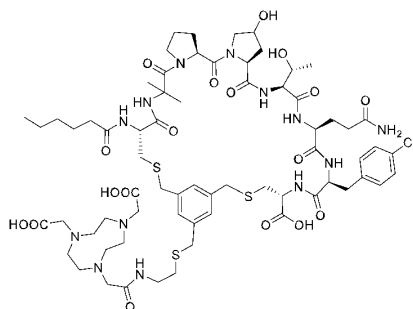
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



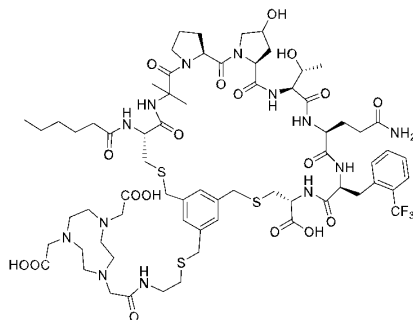
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、

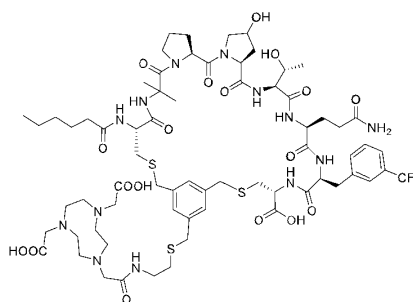


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



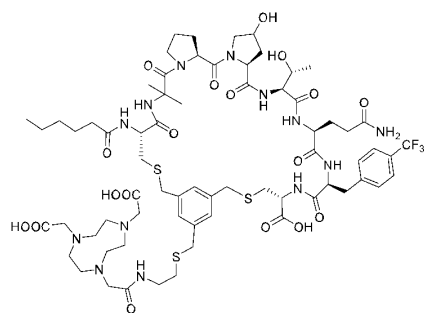
5

Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

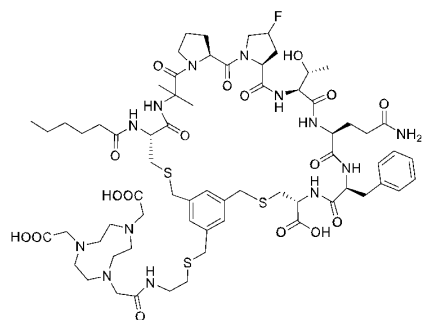


10

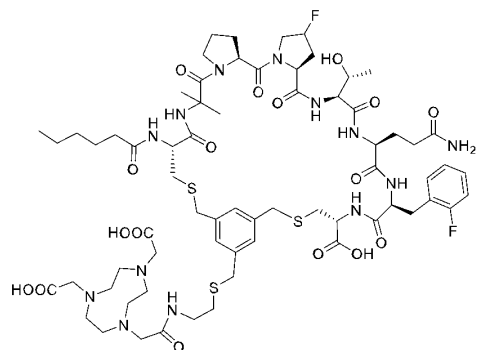
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



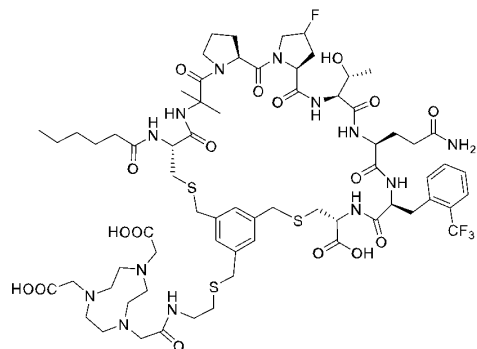
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



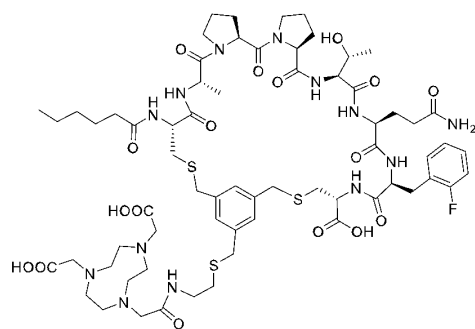
5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



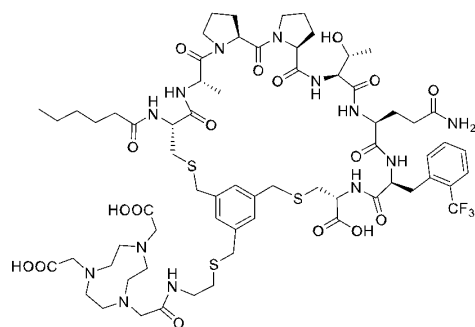
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



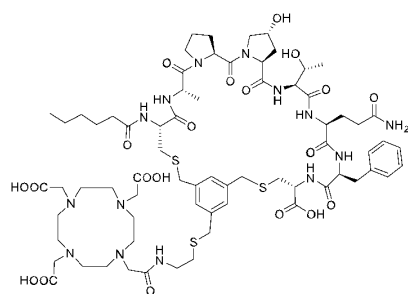
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-(4-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



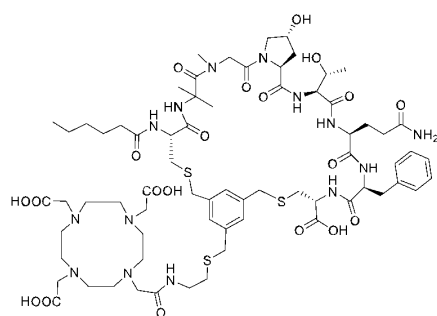
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

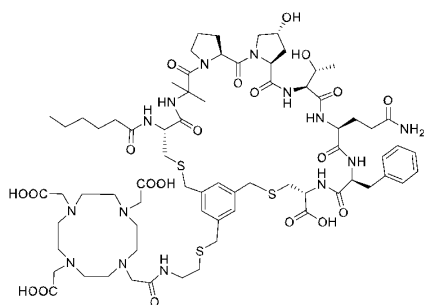
5 组 5:



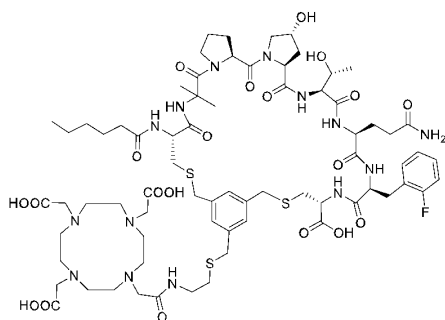
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Ala-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



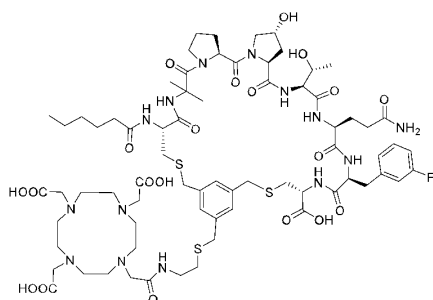
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



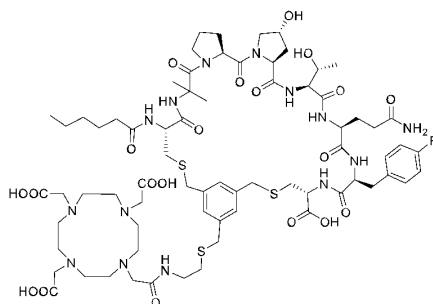
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



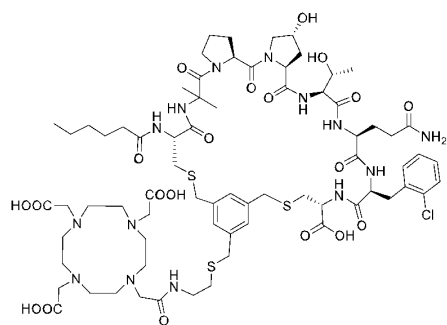
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-
5 OH、



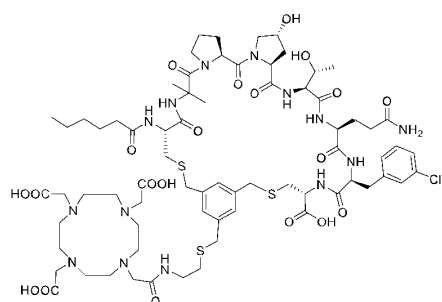
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-
OH、



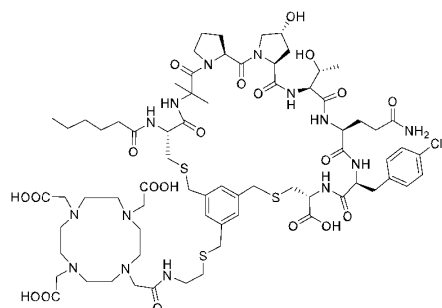
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-
OH、



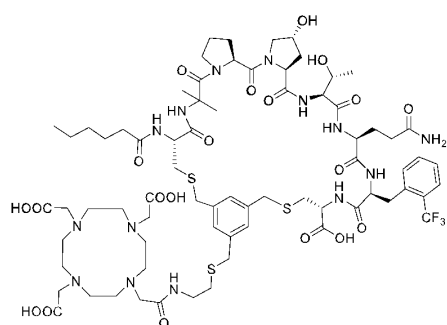
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、

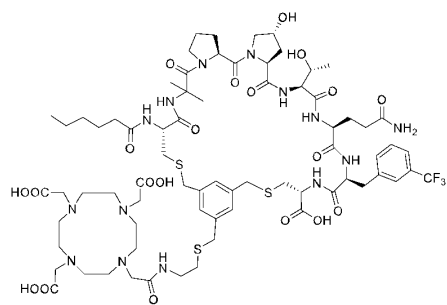


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、

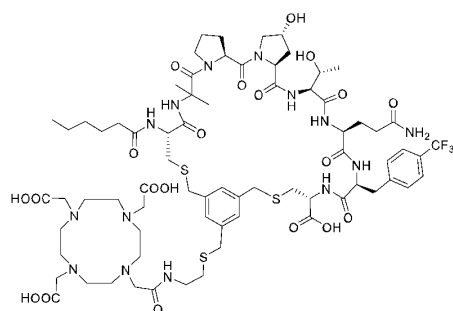


10

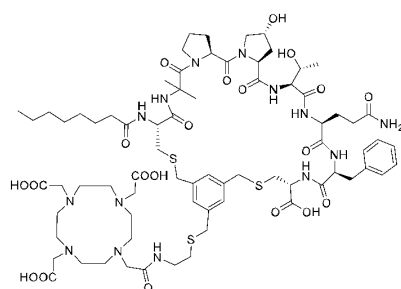
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



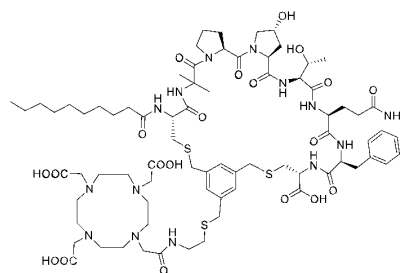
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

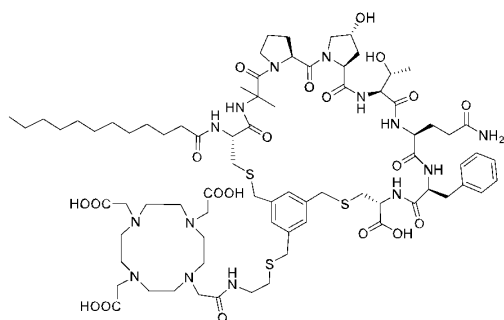


Oct-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

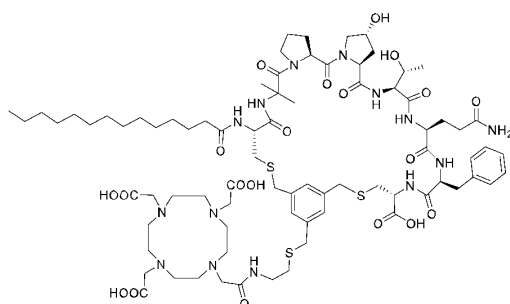


10

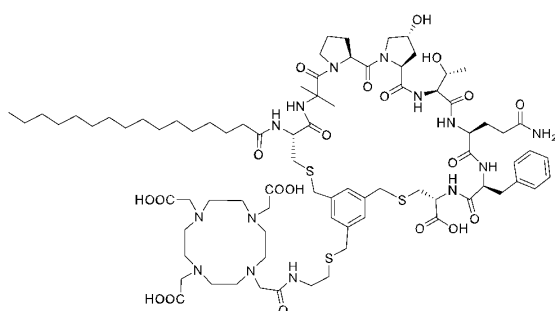
Dec-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Dod-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

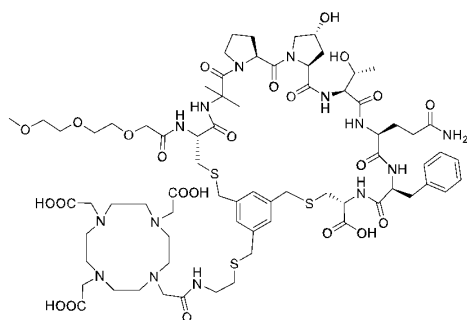


Tet-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

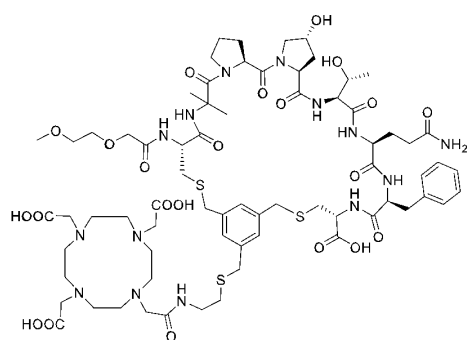


5

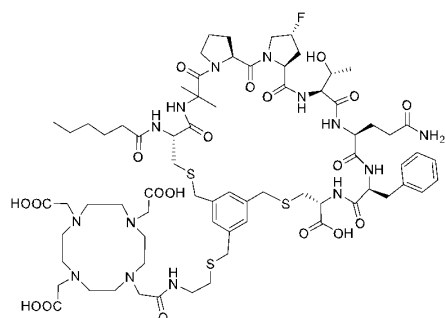
Pal-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



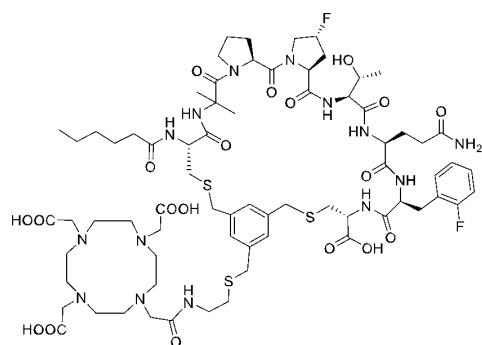
{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace}-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



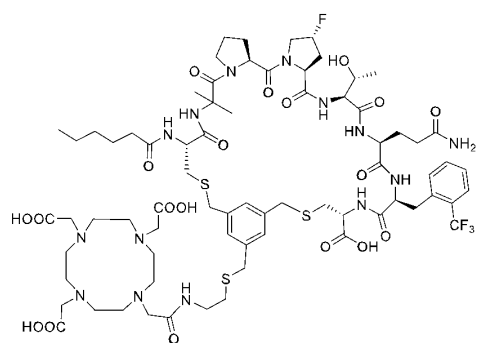
[2-(2-Methoxyethoxy)-Ace]-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe -Cys]-OH、

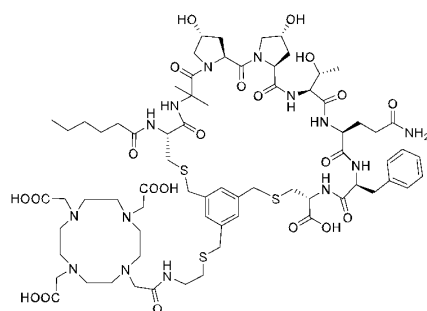


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

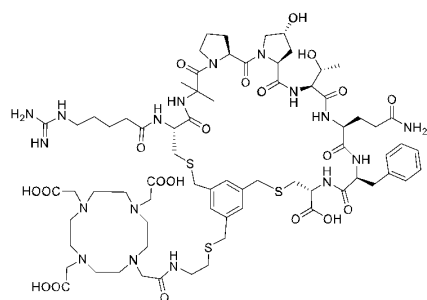


Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

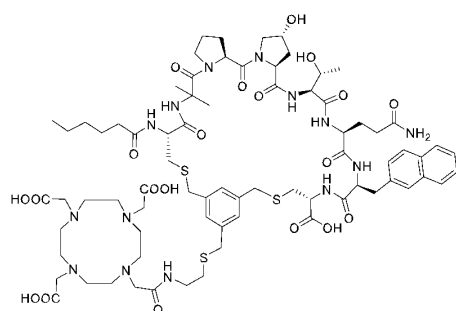
10



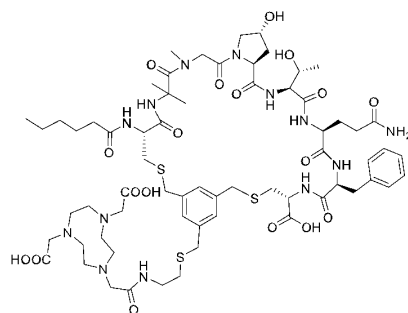
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-((4R)-OH-Pro)-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



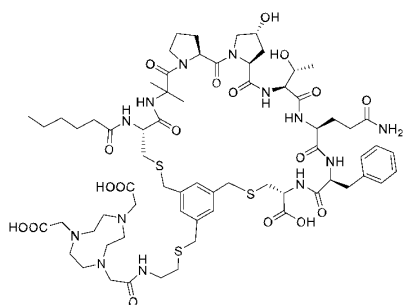
5 (5-guanidineValy)-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



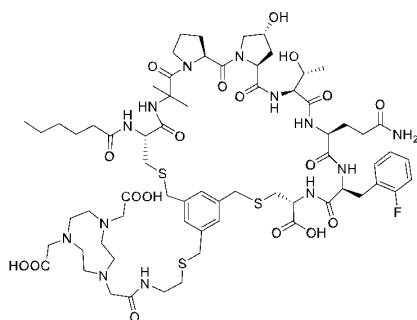
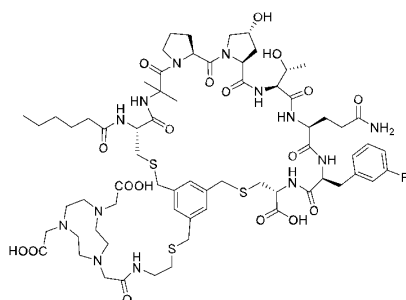
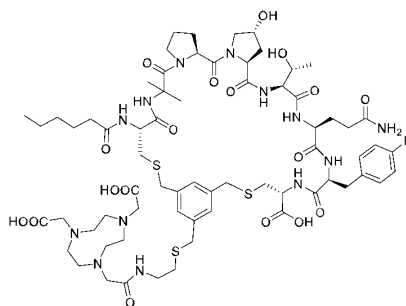
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Nal)-Cys]-OH

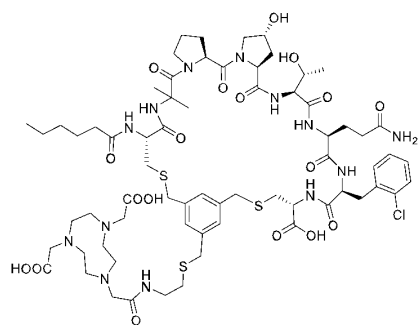


10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

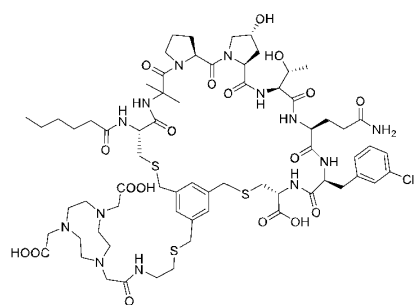


Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

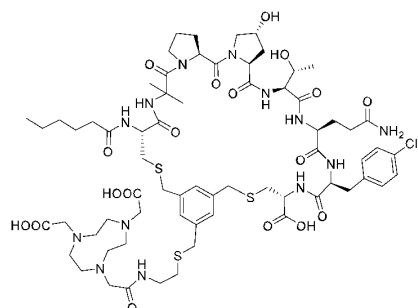
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-
5 OH、Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-
OH、10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-
OH、



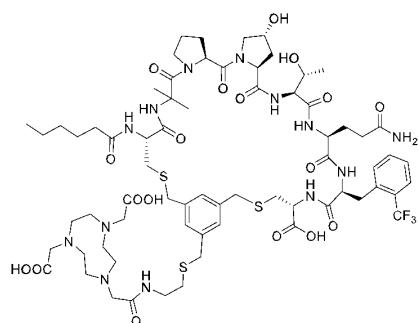
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



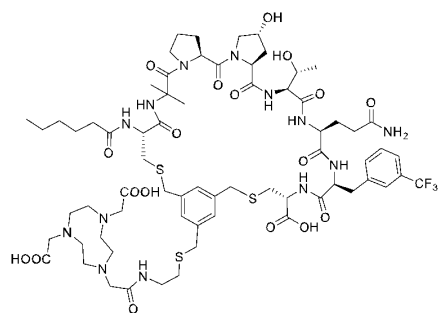
- 5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



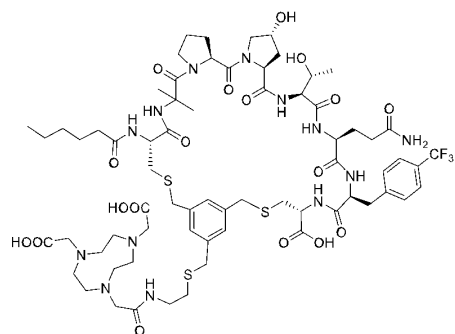
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



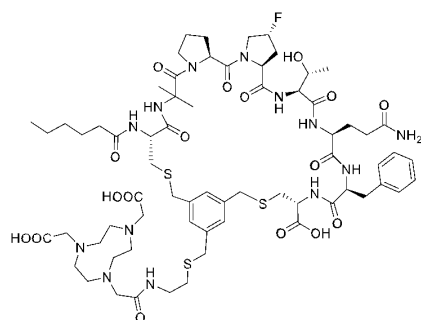
- 10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



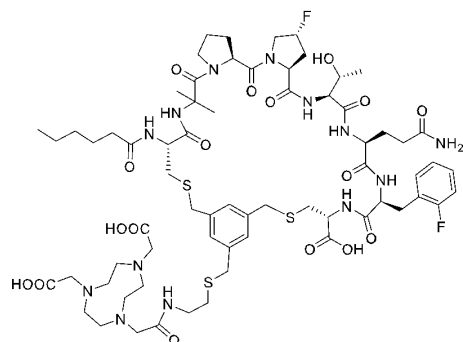
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



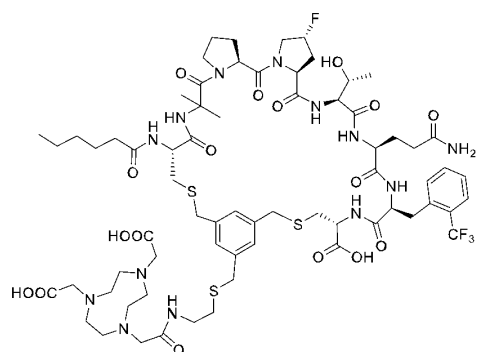
- 5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

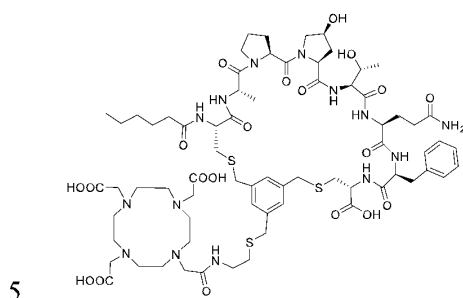


- 10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



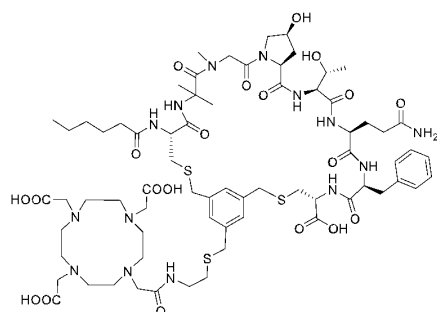
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH;

组 6:

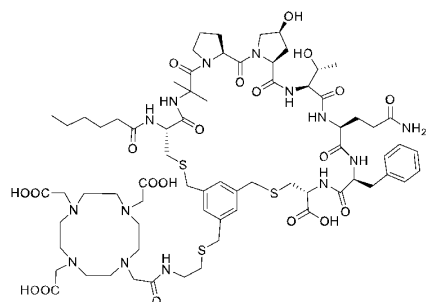


5

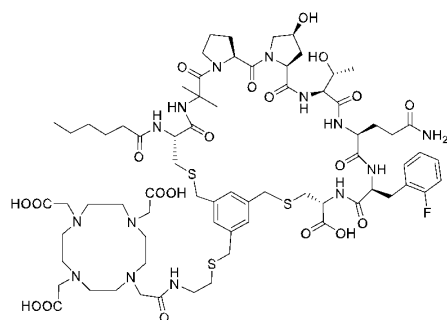
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Ala-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



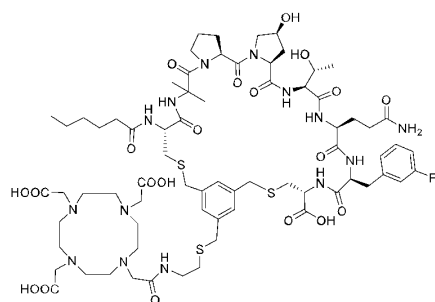
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Sar-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



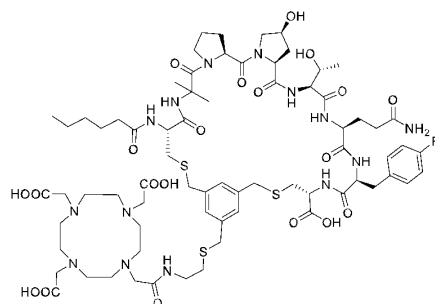
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



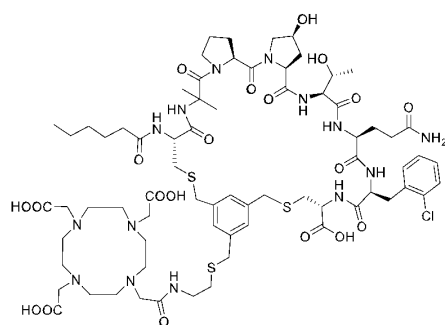
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



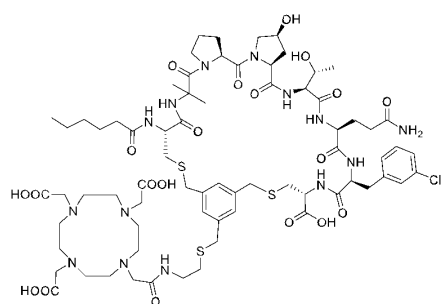
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、



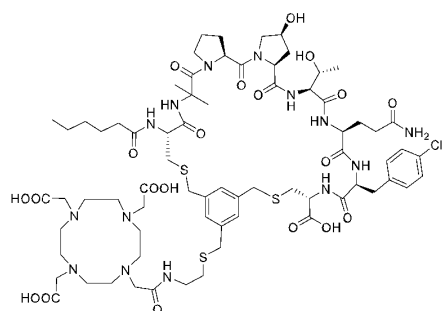
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



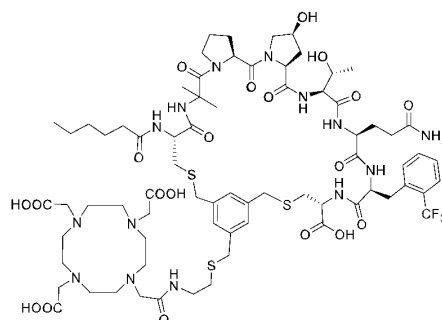
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



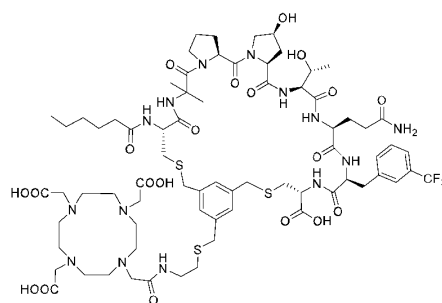
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



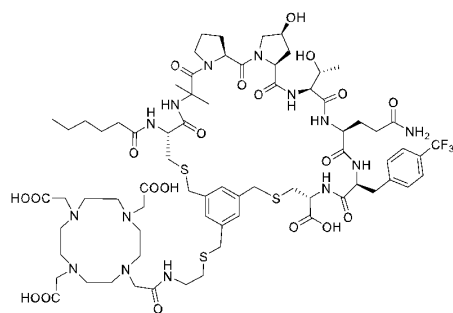
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



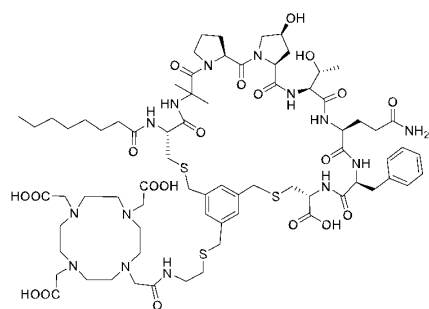
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



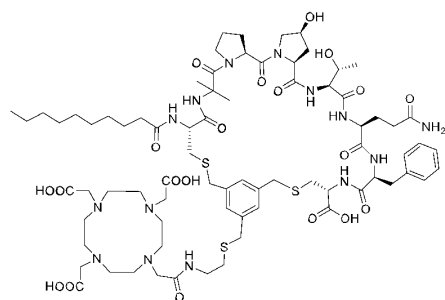
10 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



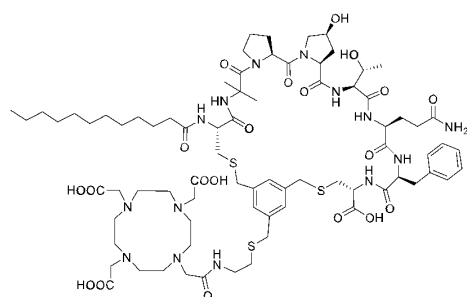
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



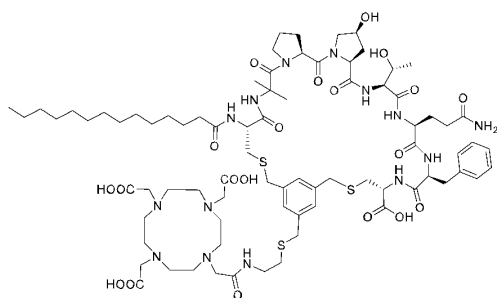
5 Oct-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



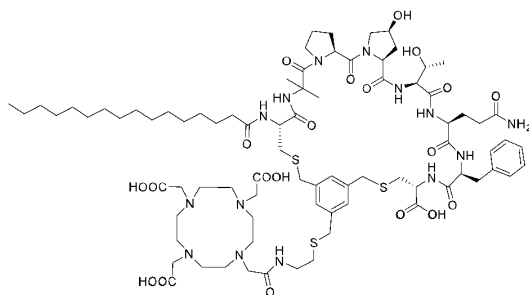
Dec-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



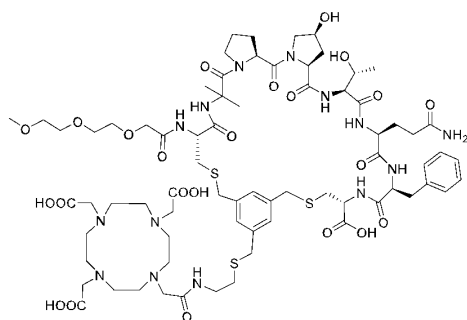
Dod-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Tet-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

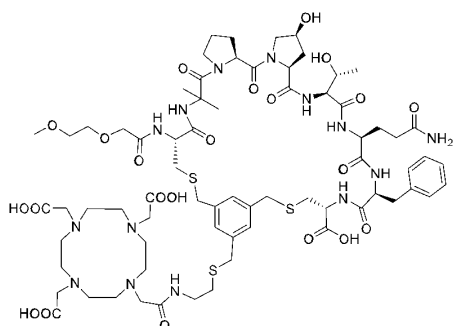


Pal-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



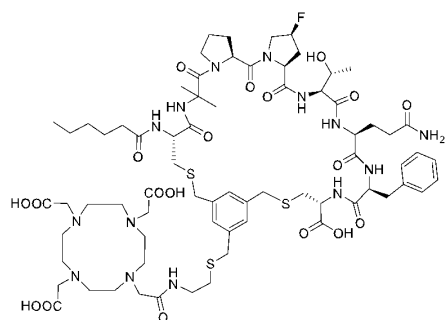
5

{2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-Ace}-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

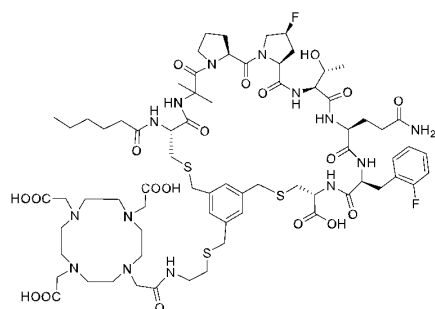


10

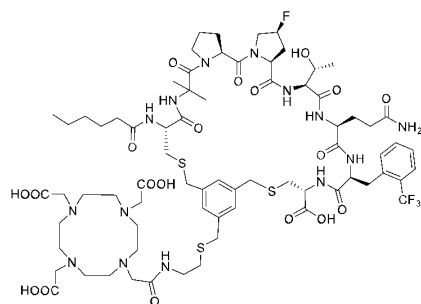
[2-(2-Methoxyethoxy)-Ace]-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



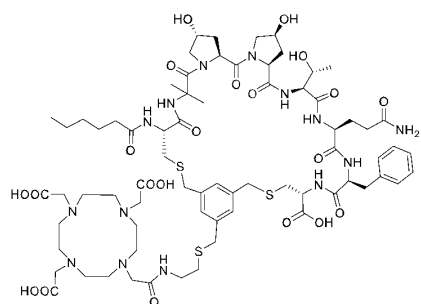
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

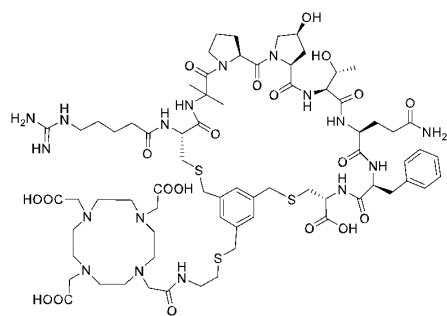


5

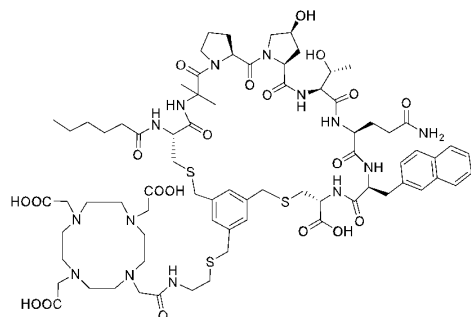
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

10

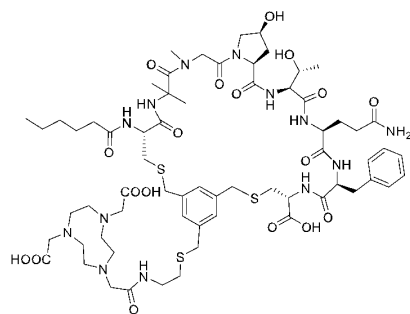
Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))-Aib-((4R)-OH-Pro)-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



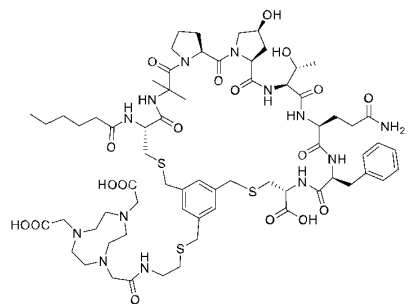
(5-guanidinoValy)-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



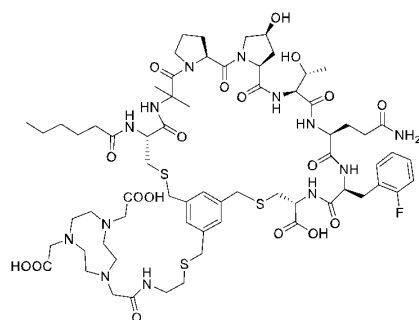
5 Hex-[Cys-(tMeBn(DOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Nal)-Cys]-OH、



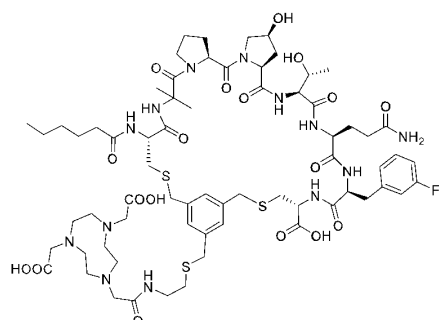
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Aib-Sar-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



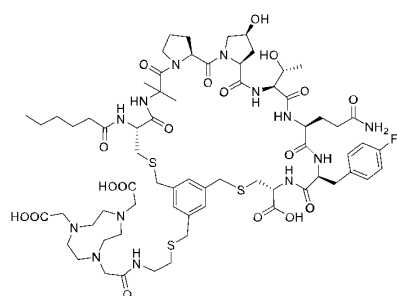
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))]-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



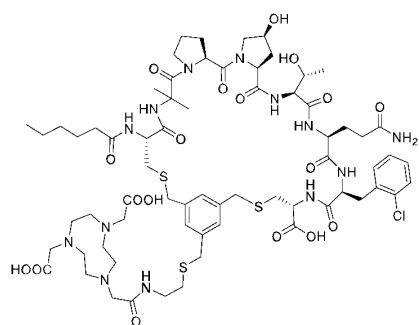
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



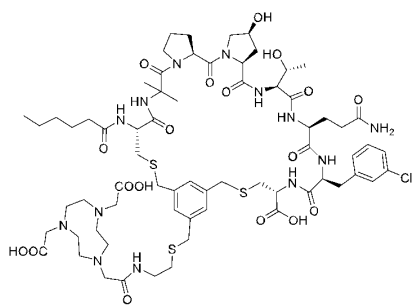
5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-F-Phe)-Cys]-OH、



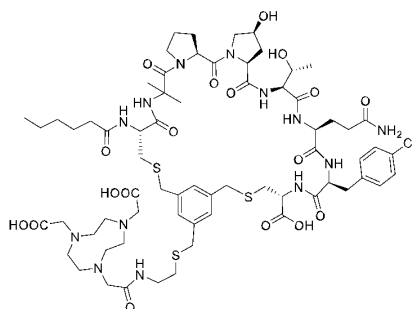
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-F-Phe)-Cys]-OH、



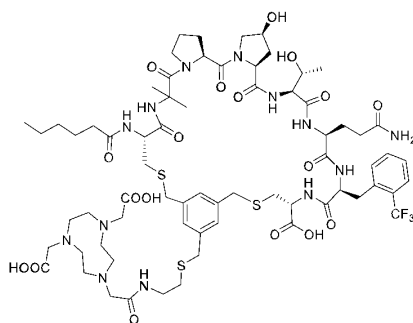
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-Cl-Phe)-Cys]-OH、



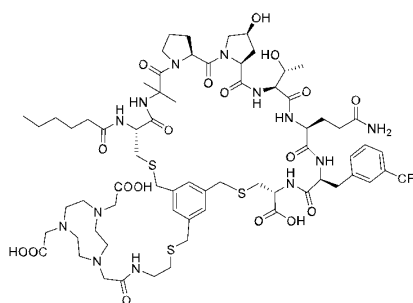
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-Cl-Phe)-Cys]-OH、



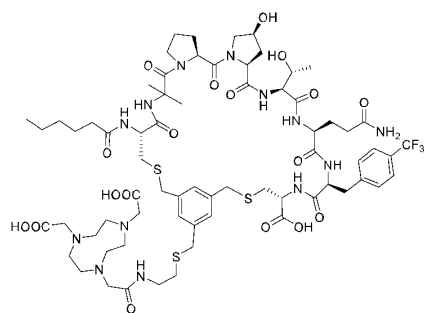
5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-Cl-Phe)-Cys]-OH、



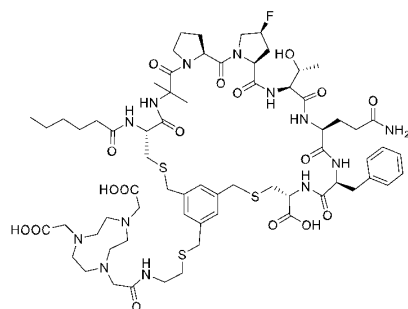
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



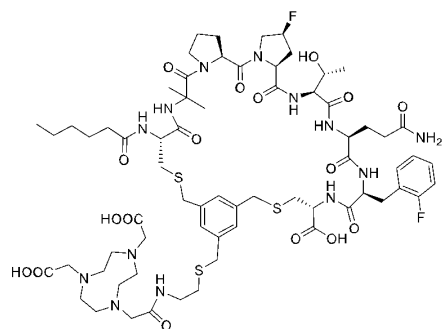
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(3-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



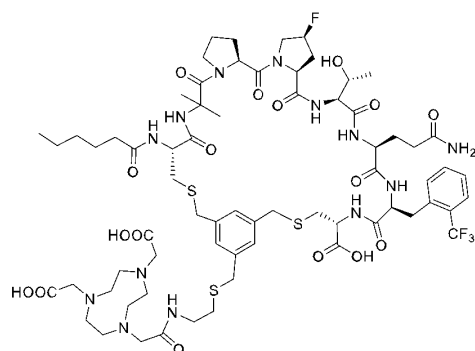
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-OH-Pro)-Thr-Gln-(4-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



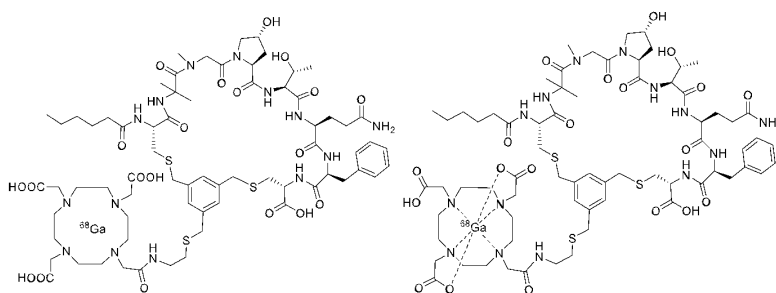
Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



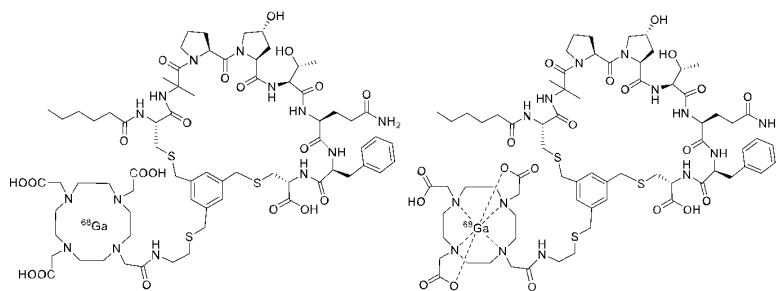
10 Hex-[Cys-(tMeBn(NOTA-AET))-Aib-Pro-((4S)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH。

24. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 所述螯合剂络合核素, 所述核素包括诊断活性核素或治疗活性核素, 所述诊断活性核素选自 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{51}Mn 、 ^{52}Mn 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{201}Tl 、 ^{203}Pb 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I ; 优选 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{203}Pb 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I ; 最优选 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{89}Zr 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{18}F 、 ^{123}I 和 ^{124}I ; 所述治疗活性核素选自 ^{47}Sc 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{153}Sm 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{226}Th 、 ^{227}Th 、 ^{131}I 、 ^{211}At ; 优选 ^{47}Sc 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{188}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{131}I 、 ^{211}At ; 最优选 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th 、 ^{131}I 和 ^{211}At 。

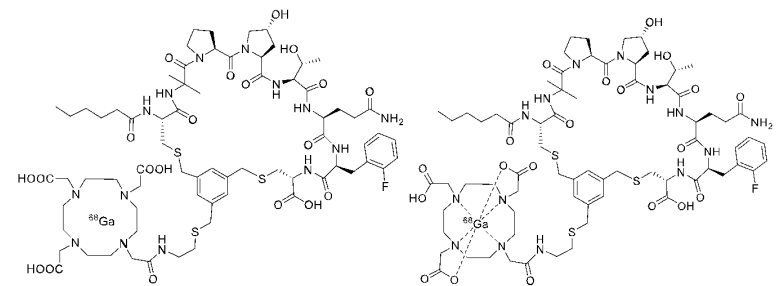
25. 根据权利要求 1 至 24 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其选自,



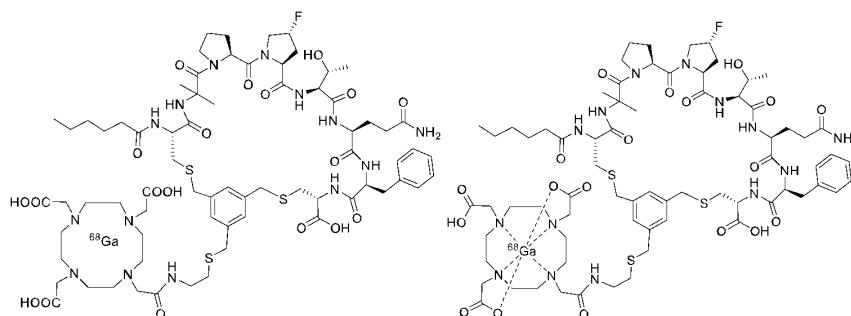
- 15 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



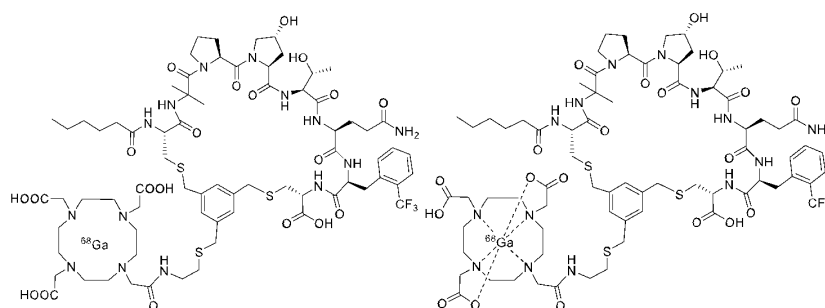
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH,

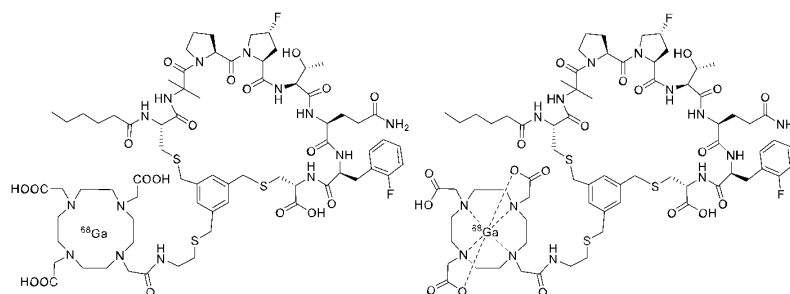


Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH,



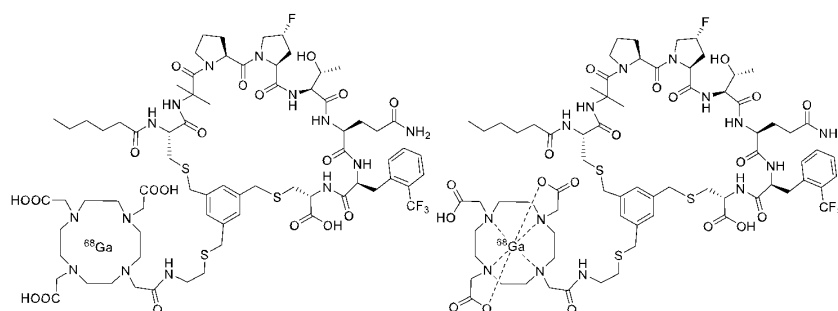
5

Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH,

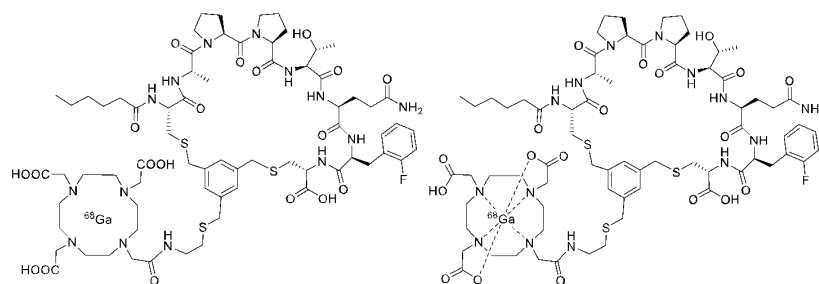
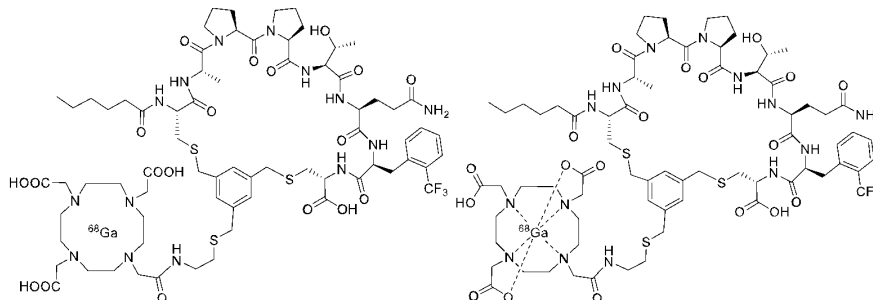


Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH,

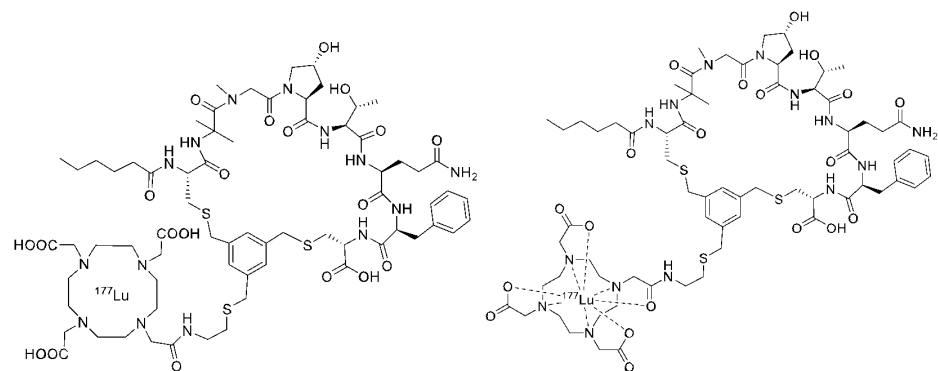
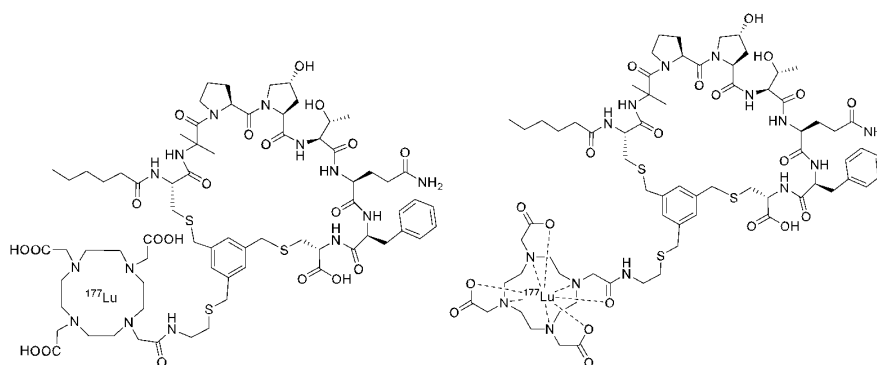
10

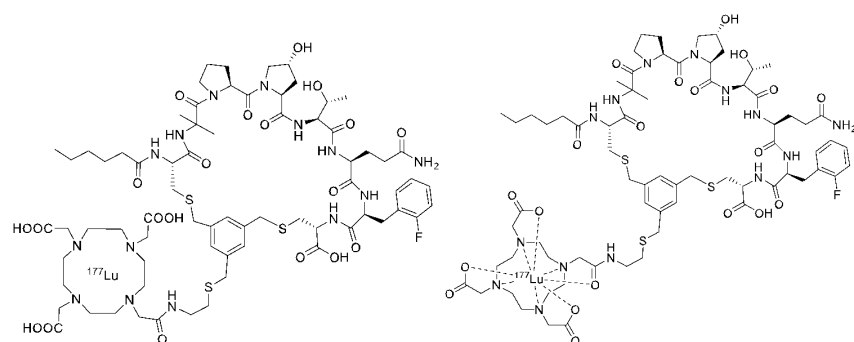


Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH,

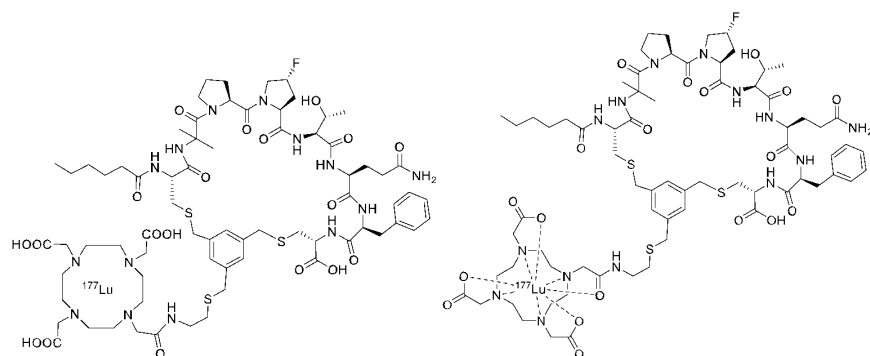
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁸Ga-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

5

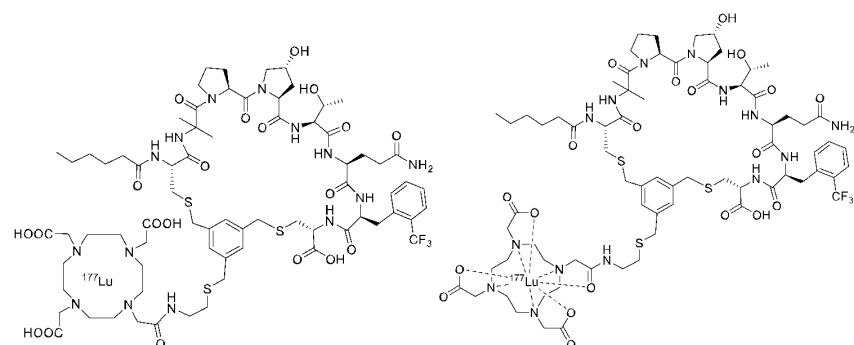
Hex-[Cys-(tMeBn(¹⁷⁷Lu-DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、10 Hex-[Cys-(tMeBn(¹⁷⁷Lu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



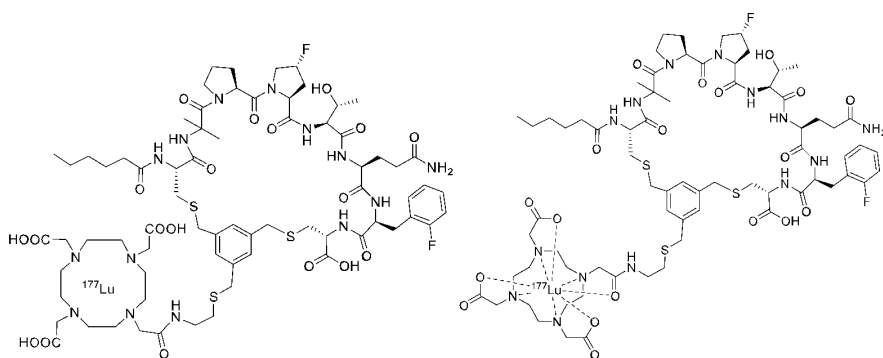
Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



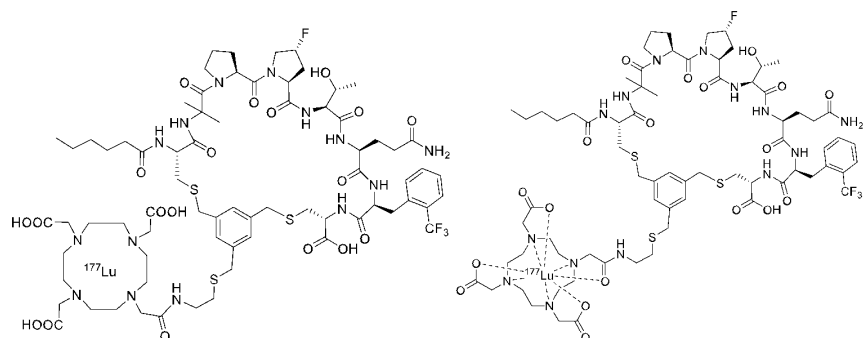
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



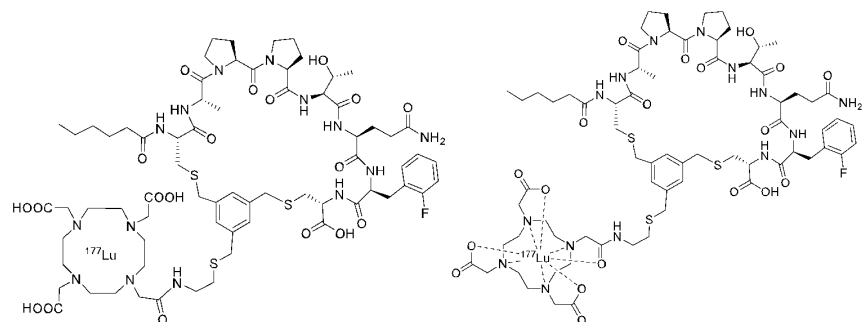
Hex-[Cys-(tMeBn(^{177}Lu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



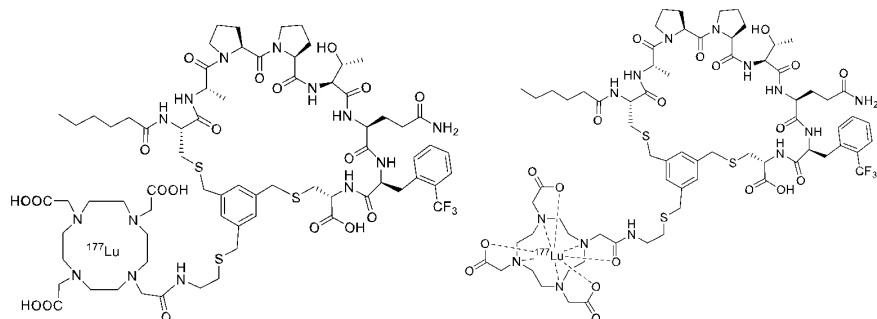
Hex-[Cys-(tMeBn(¹⁷⁷Lu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



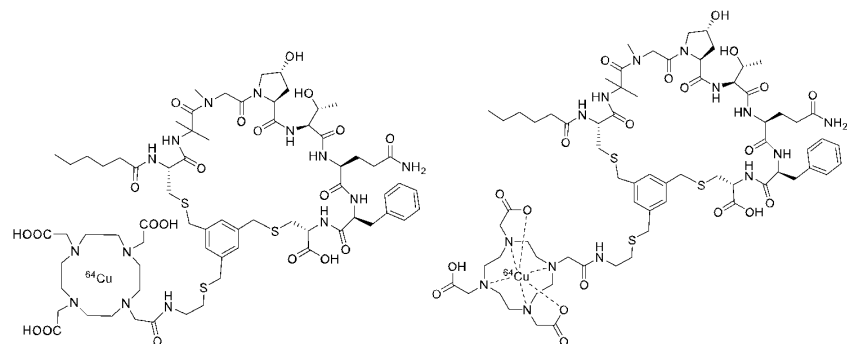
Hex-[Cys-(tMeBn(¹⁷⁷Lu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



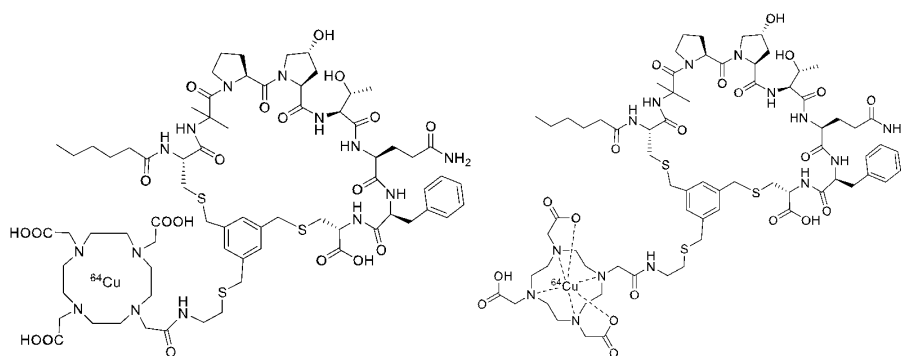
Hex-[Cys-(tMeBn(¹⁷⁷Lu-DOTA -AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



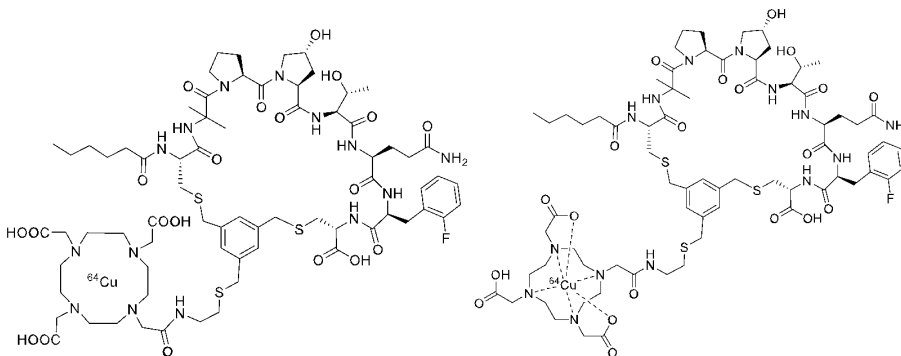
Hex-[Cys-(tMeBn(¹⁷⁷Lu-DOTA -AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



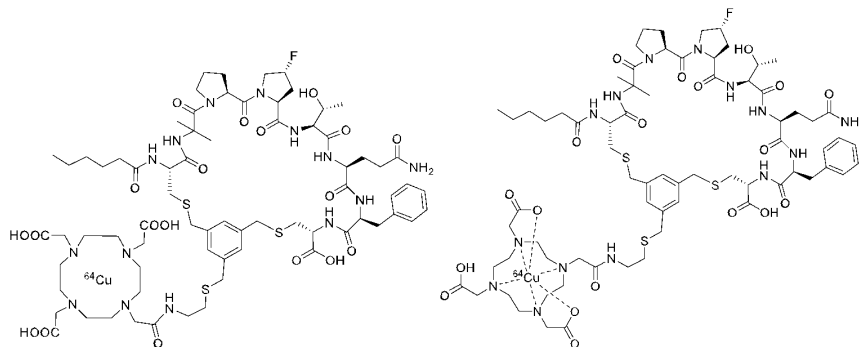
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



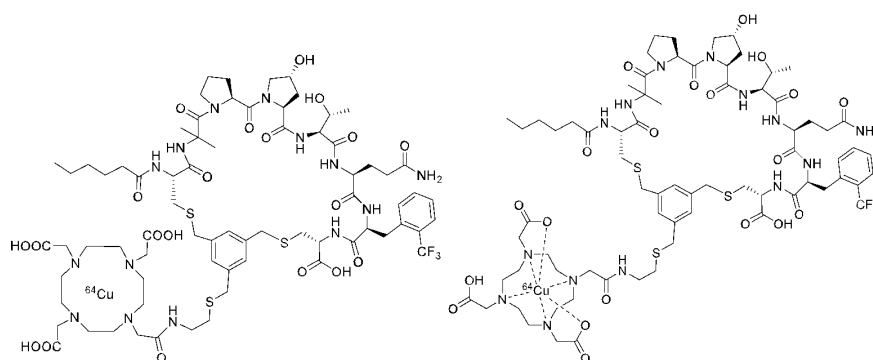
5 Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



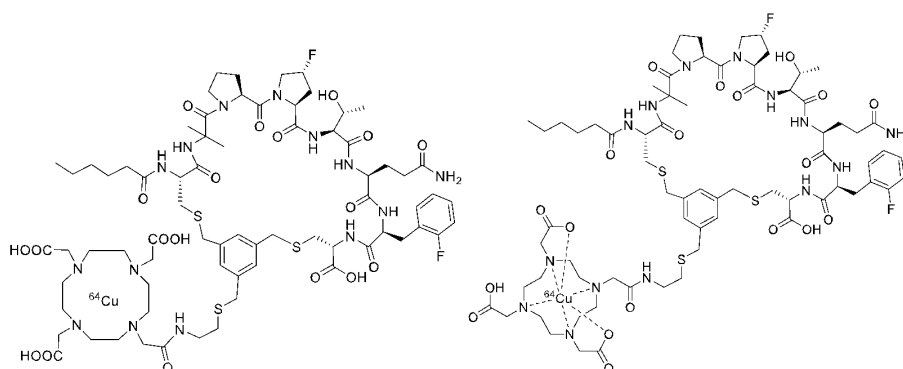
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



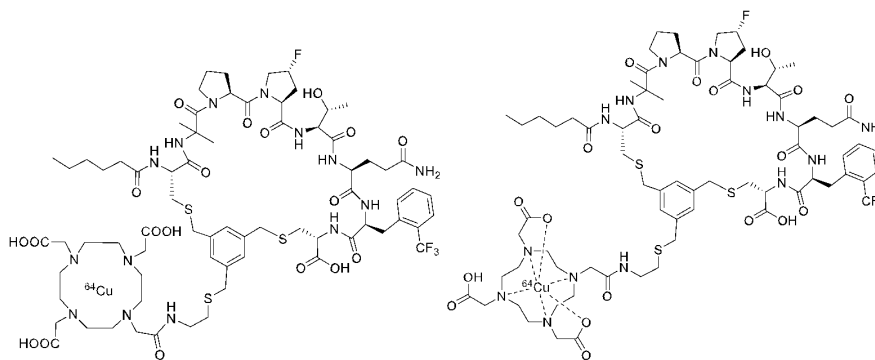
10 Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



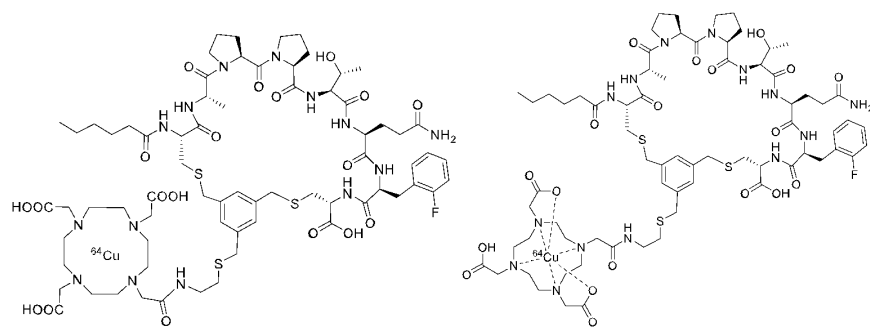
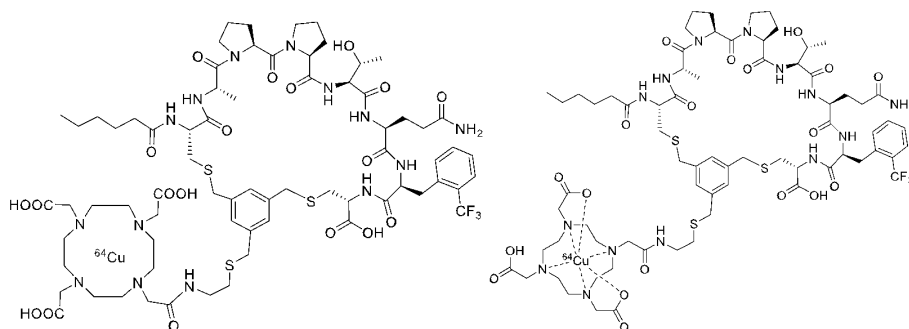
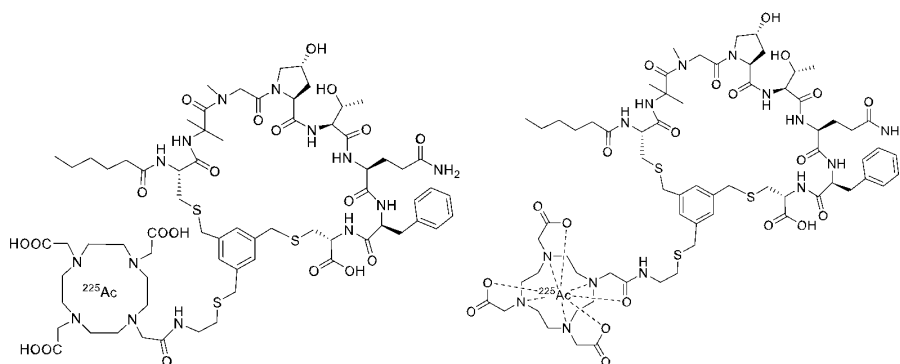
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



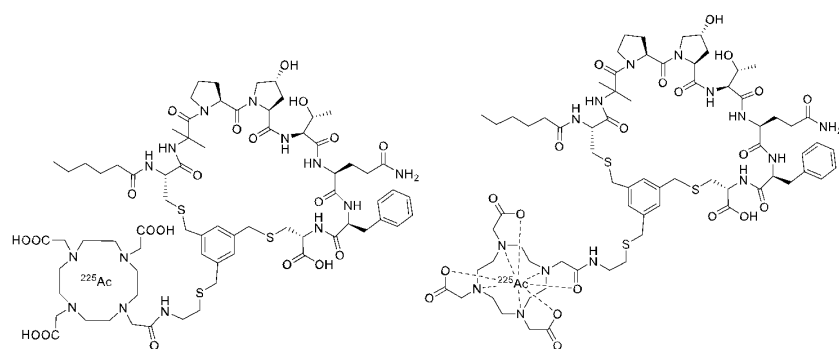
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

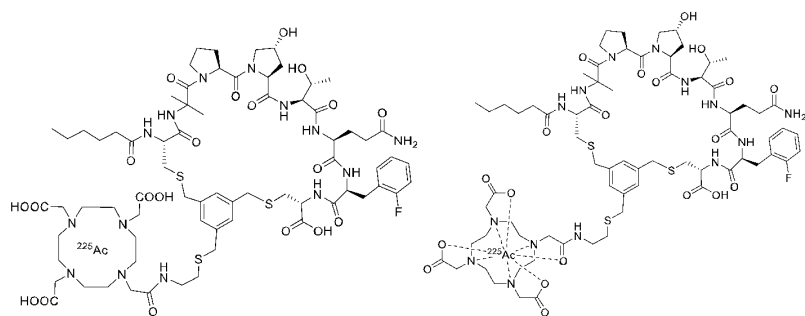
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

5

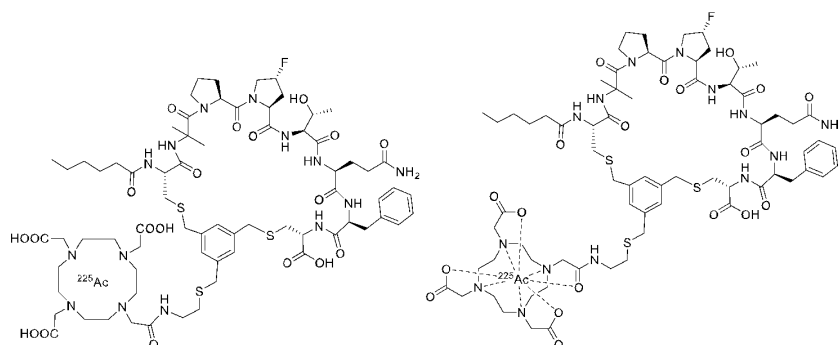
Hex-[Cys-(tMeBn(²²⁵Ac-DOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

10

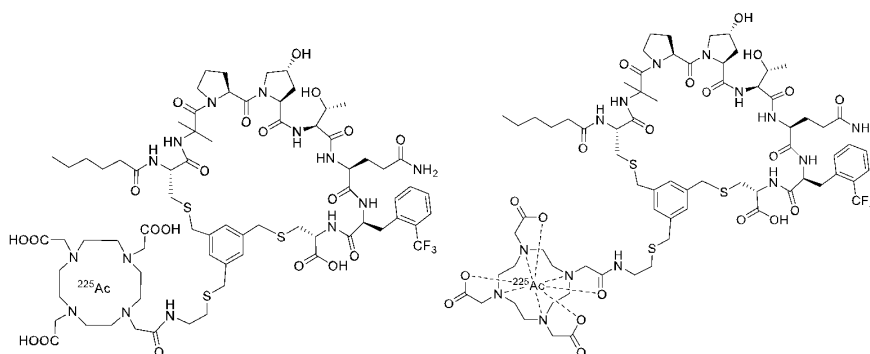
Hex-[Cys-(tMeBn(²²⁵Ac-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



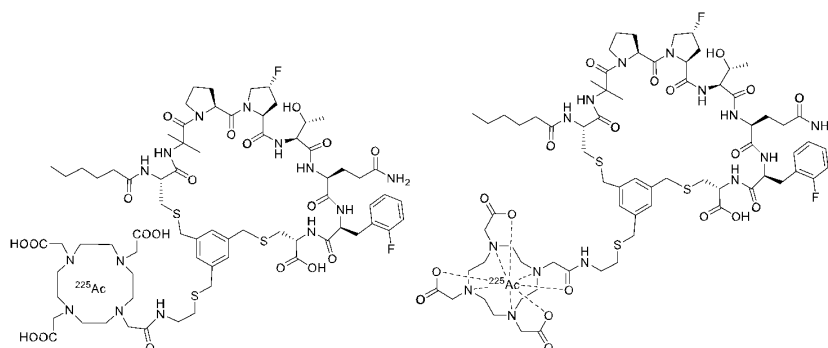
Hex-[Cys-(tMeBn(^{225}Ac -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{225}Ac -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、

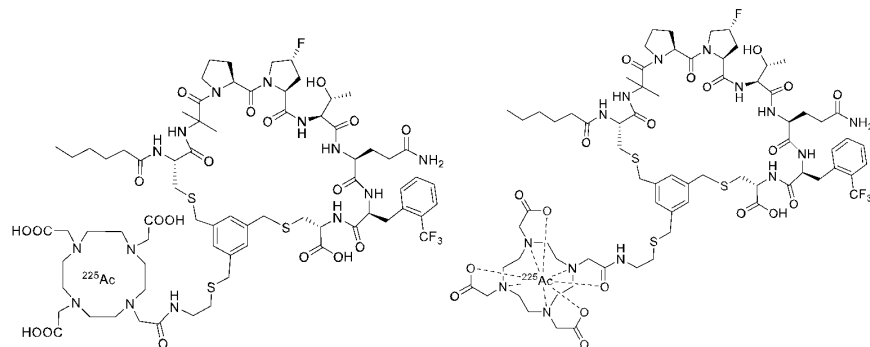


Hex-[Cys-(tMeBn(^{225}Ac -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

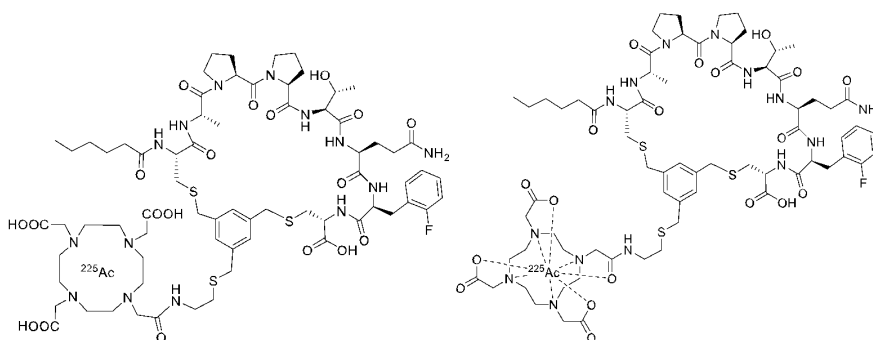


10 Hex-[Cys-(tMeBn(^{225}Ac -DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH

Cys]-OH、

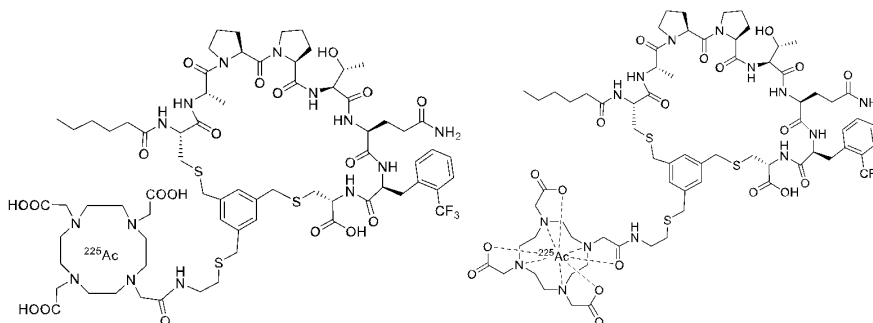


Hex-[Cys-(tMeBn(²²⁵Ac-DOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

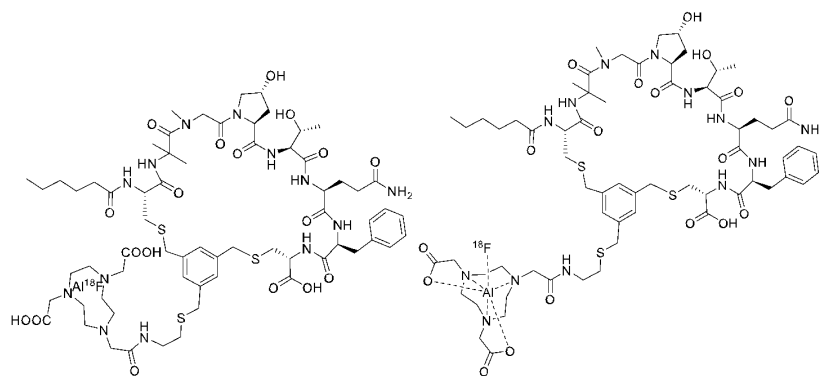


5

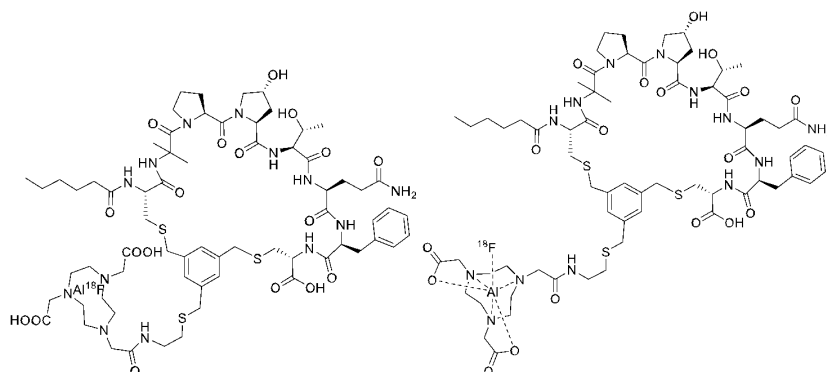
Hex-[Cys-(tMeBn(²²⁵Ac-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



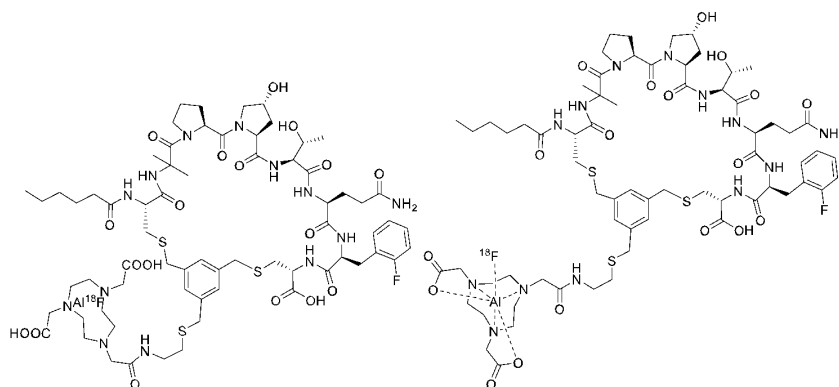
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-DOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



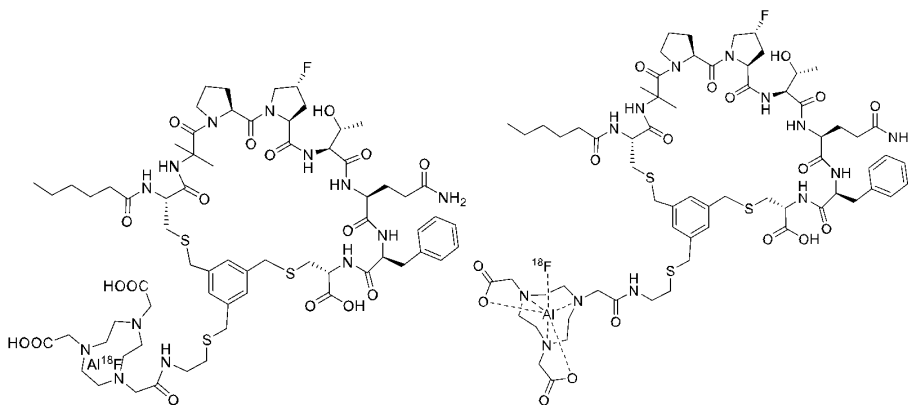
Hex-[Cys-(tMeBn(^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



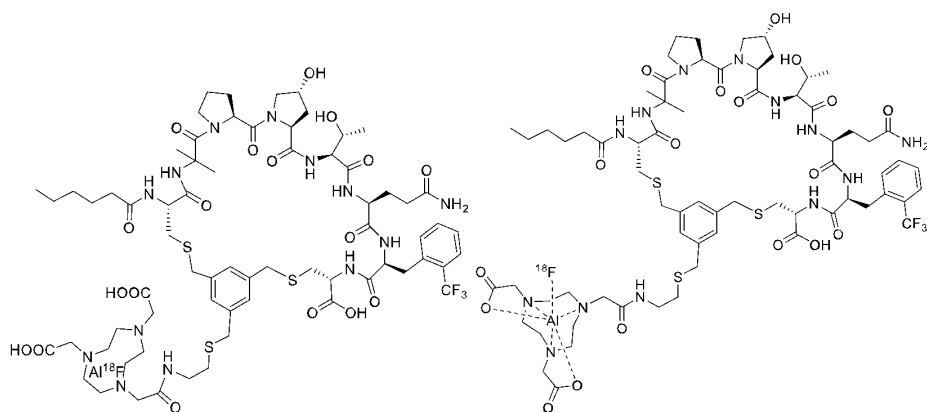
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



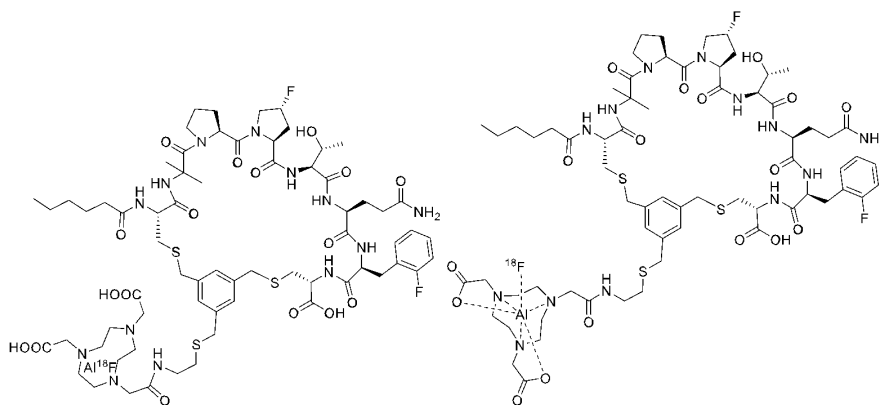
Hex-[Cys-(tMeBn(^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe) - Cys]-OH、



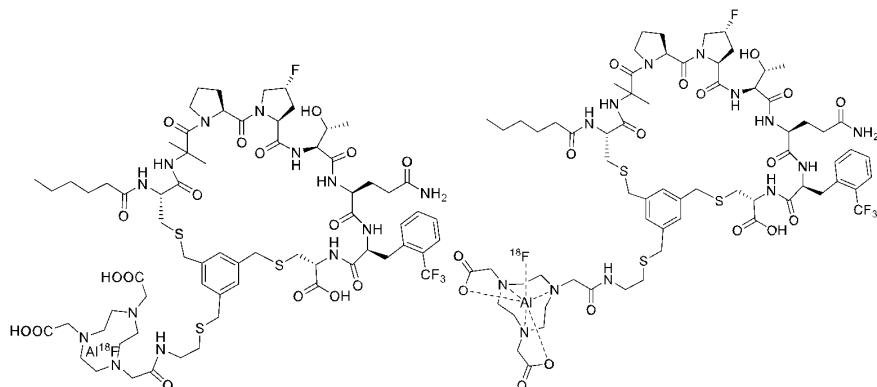
10 Hex-[Cys-(tMeBn(^{18}F -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe -Cys]-OH、



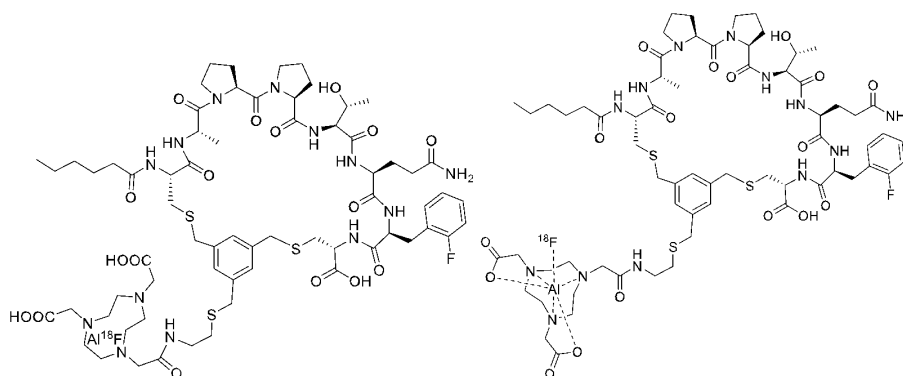
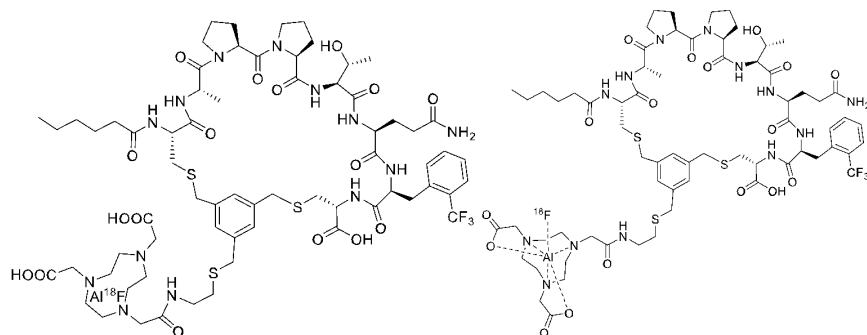
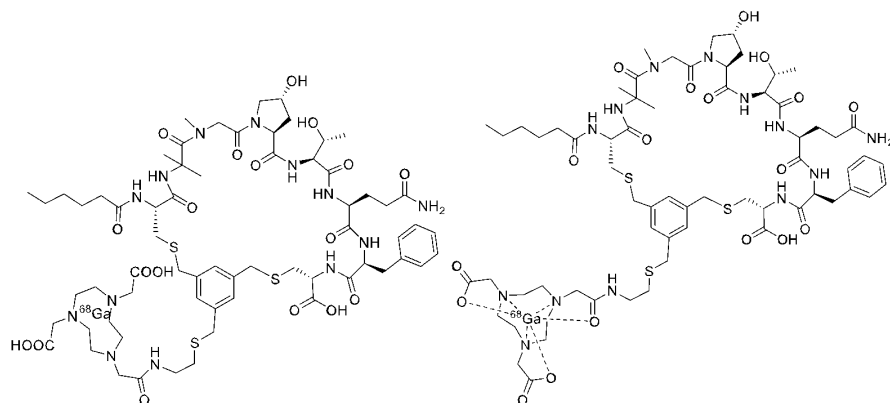
Hex-[Cys-(tMeBn(Al¹⁸F-NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、



5 Hex-[Cys-(tMeBn(Al¹⁸F-NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、

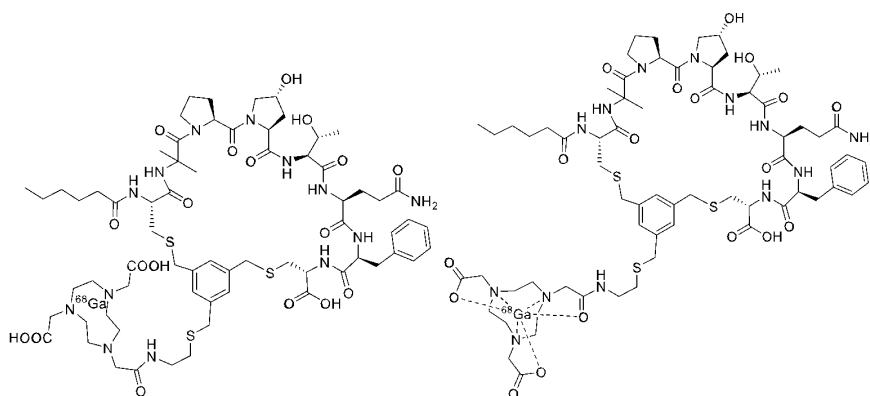


Hex-[Cys-(tMeBn(Al¹⁸F-NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-CF₃-Phe)-Cys]-OH、

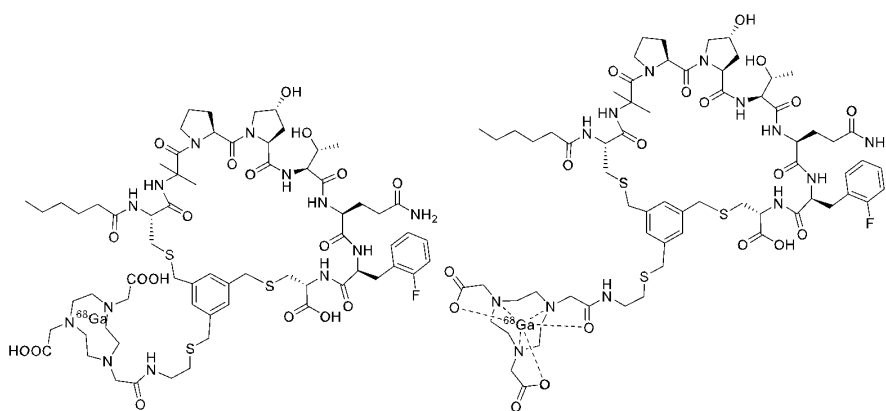
Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA -AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、Hex-[Cys-(tMeBn(Al^{18}F -NOTA -AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、

5

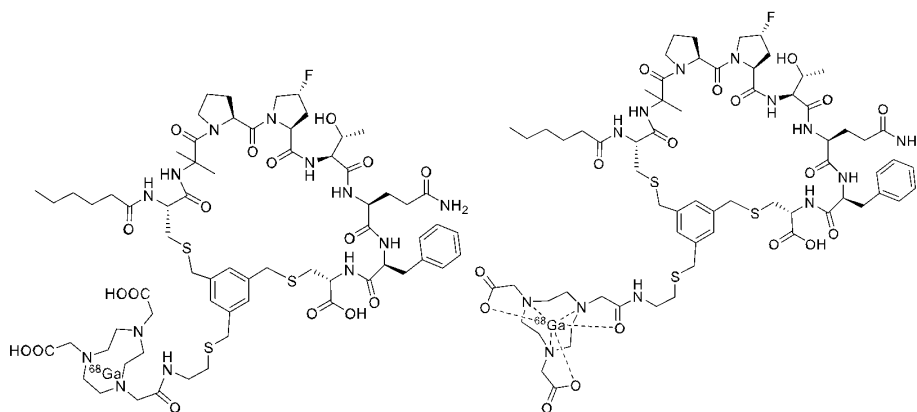
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



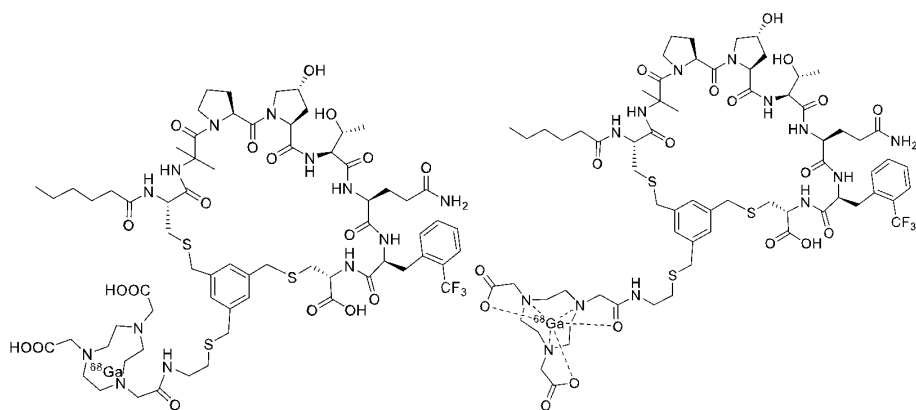
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



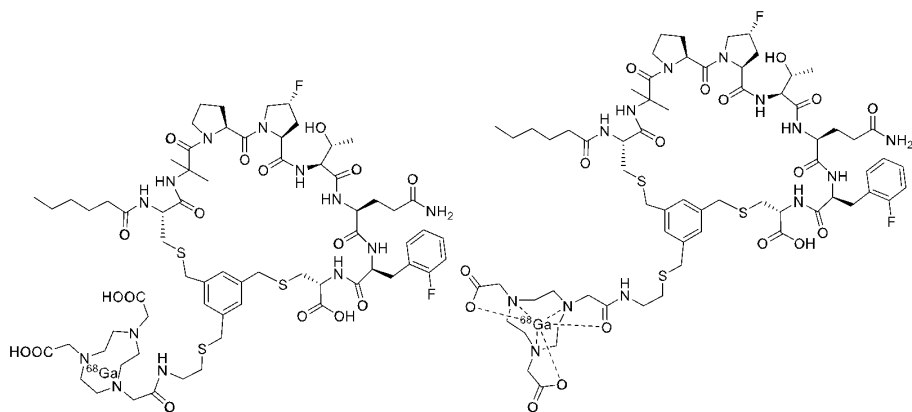
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



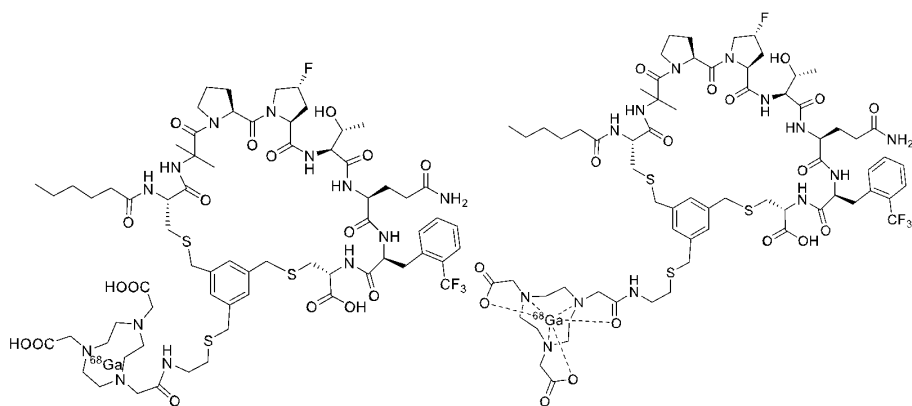
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



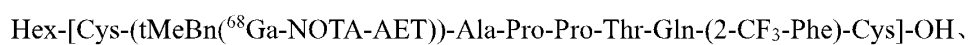
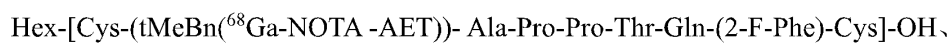
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



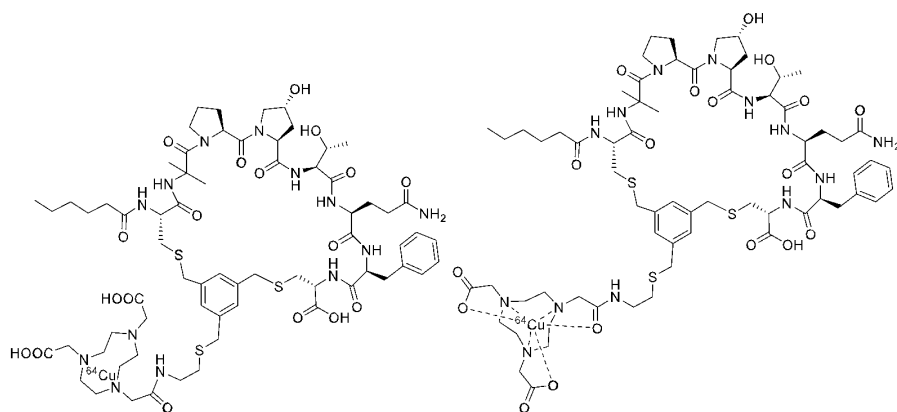
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



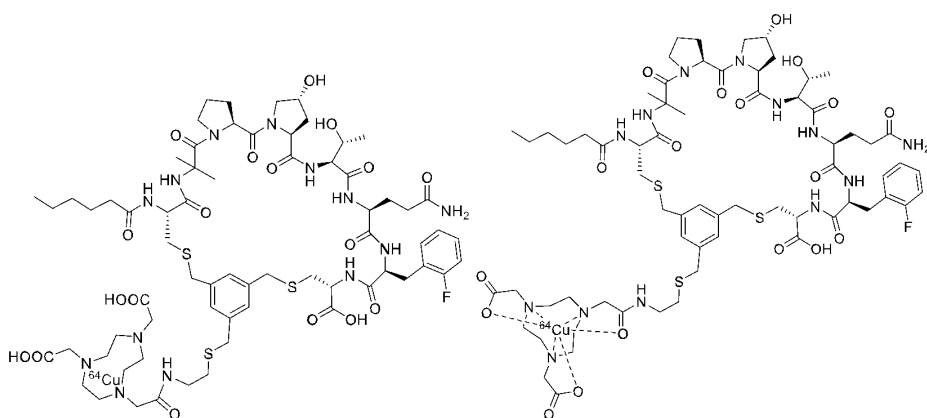
Hex-[Cys-(tMeBn(^{68}Ga -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



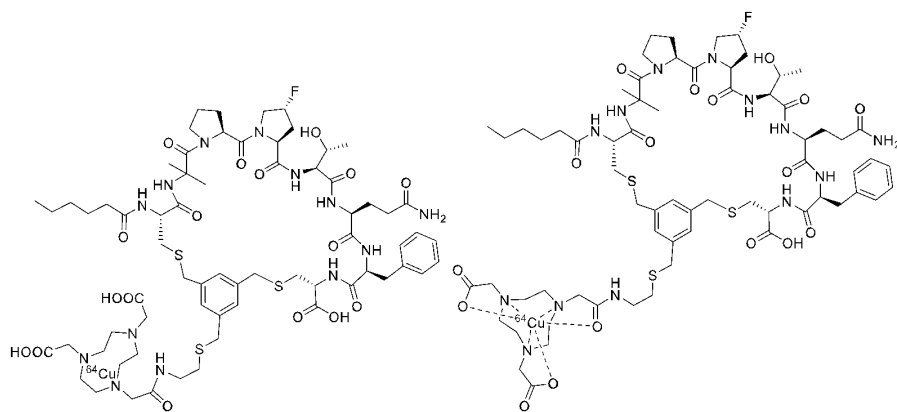
Hex-[Cys-(tMeBn(⁶⁴Cu-NOTA-AET))-Aib-Sar-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



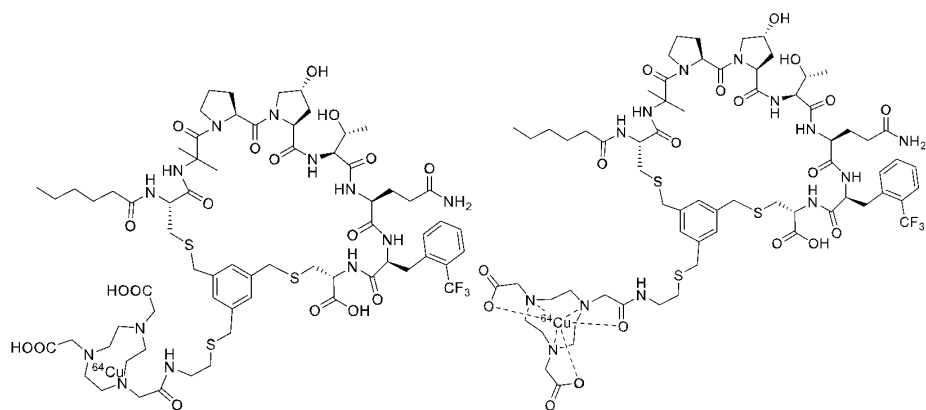
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



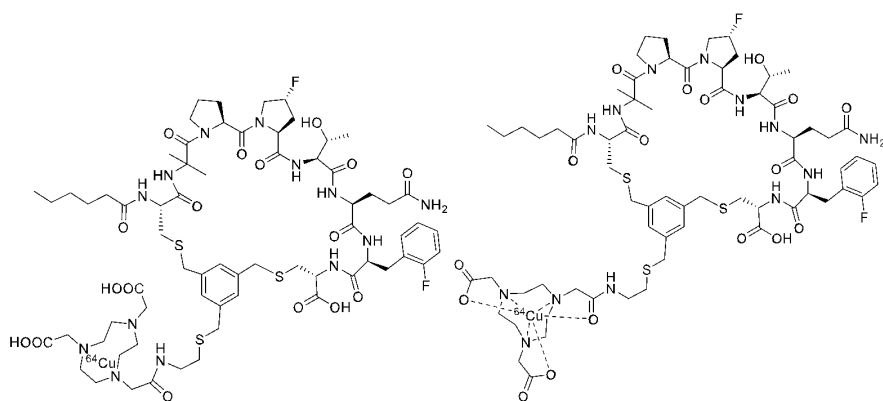
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH



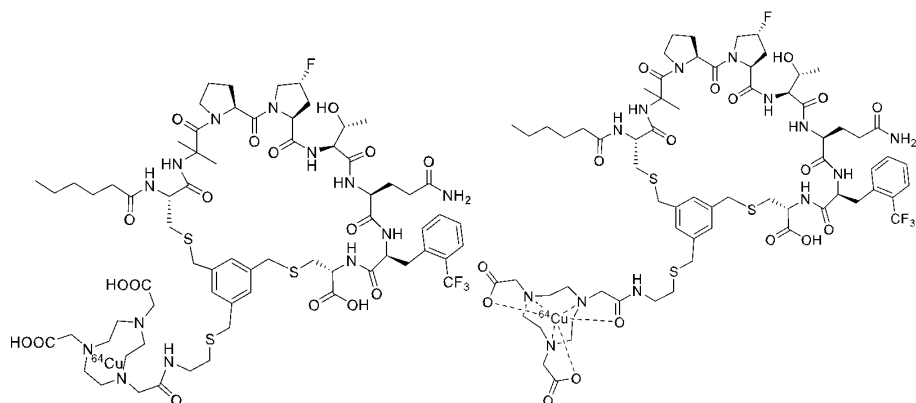
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-Phe-Cys]-OH、



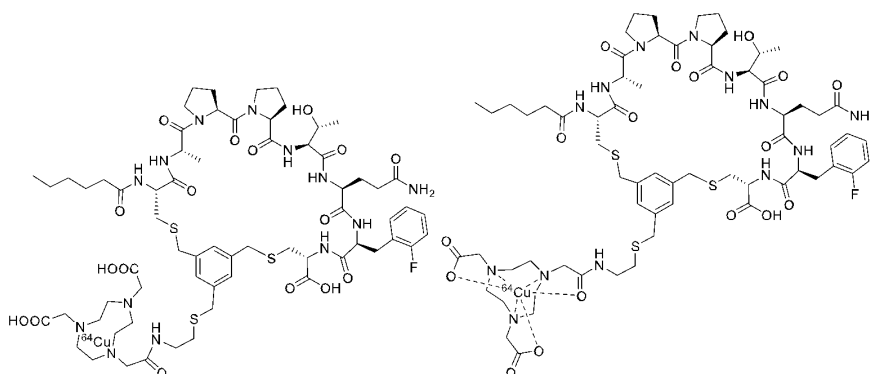
Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-OH-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



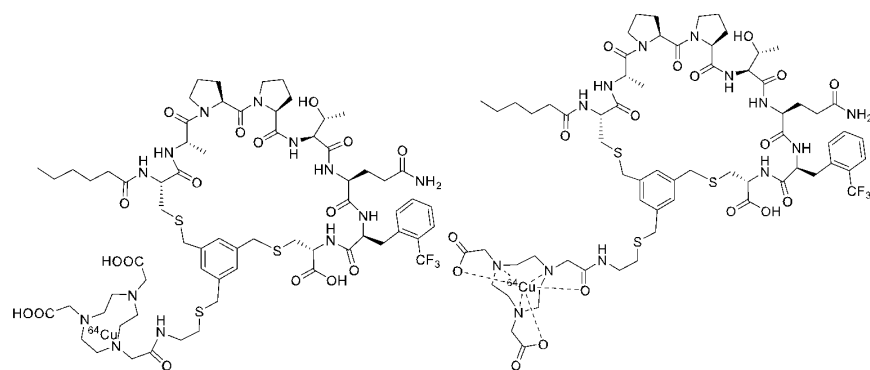
5 Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Aib-Pro-((4R)-F-Pro)-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2-F-Phe)-Cys]-OH、



Hex-[Cys-(tMeBn(^{64}Cu -NOTA-AET))-Ala-Pro-Pro-Thr-Gln-(2- CF_3 -Phe)-Cys]-OH。

5

26. 一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10 27. 一种根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 26 所述的药物组合物的制备方法，所述方法包括将所述的化合物或其可药用盐与核素络合的步骤。

15 28. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 26 所述的药物组合物在制备诊断或治疗疾病的药物中的用途，所述疾病是涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)的疾病；优选地，所述涉及成纤维细胞活化蛋白(FAP)的疾病为成纤维细胞活化蛋白(FAP)的表达上调相关疾病；更优选地，所述疾病涉及显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞或含有显示成纤维细胞活化蛋白(FAP)表达上调的细胞的病变组织，例如肿瘤或癌症。

20

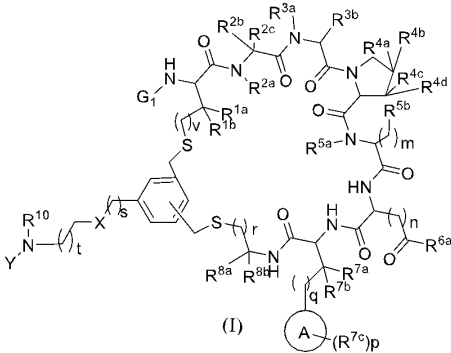
29. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 26 所述的药物组合物在制备诊断或治疗疾病的药物中的用

途，所述疾病是肿瘤或癌症，所述的肿瘤或癌症选自实体瘤、上皮瘤、膀胱癌、
乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、胃肠道间
质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、神经内分泌肿瘤和癌、卵巢
癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、涎腺癌、肉瘤、鳞状细胞癌、神经胶质瘤
5 （例如人脑星形胶质母细胞瘤细胞），和甲状腺癌（例如甲状腺髓样癌）。

30. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用
盐或者根据权利要求 26 所述的药物组合物在制备诊断或治疗疾病的药物中的用
途，所述疾病选自炎症性疾病、心血管疾病、自身免疫疾病和纤维化疾病。

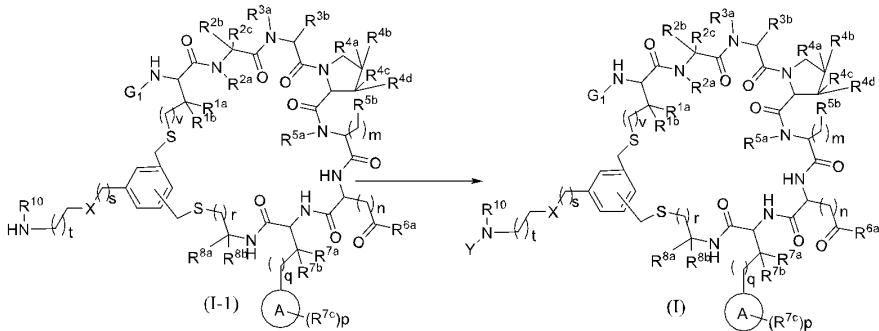
10

31. 一种根据权利要求 24 或 25 任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可
药用盐或根据权利要求 26 所述的药物组合物的制备方法，所述方法包括将式
(I) 所示化合物或其可药用盐与核素络合的步骤，



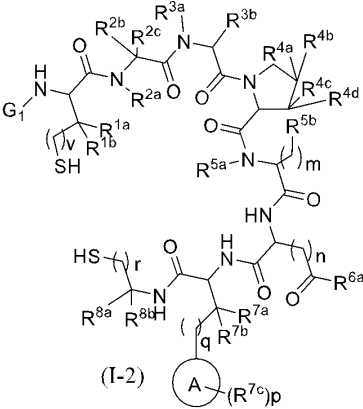
15 所述 Y 为螯合剂，所述螯合剂络合核素，所述 R^{1a}、R^{1b}、v、G₁、R^{2a}、R^{2b}、
R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、m、R^{6a}、n、R^{7a}、R^{7b}、q、环
A、R^{7c}、p、R^{8a}、R^{8b}、r、s、X、t、R¹⁰如权利要求 1 至 25 中所定义。

32. 一种根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其
20 可药用盐或根据权利要求 26 所述的药物组合物的制备方法，所述方法包括将式
(I-1) 所示的化合物与螯合剂反应的步骤，



所述 R^{1a}、R^{1b}、v、G₁、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、m、R^{6a}、n、R^{7a}、R^{7b}、q、环 A、R^{7c}、p、R^{8a}、R^{8b}、r、s、X、t、R¹⁰ 如权利要求 1 至 25 中所定义。

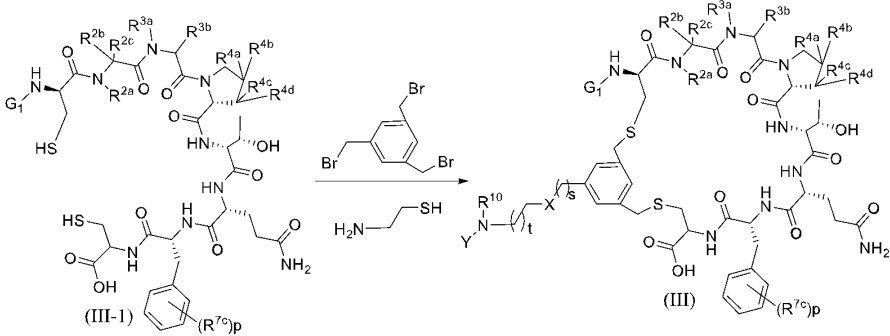
5 33. 一种式 (I-2) 所示的化合物或其可药用盐，



所述 R^{1a}、R^{1b}、v、G₁、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、m、R^{6a}、n、R^{7a}、R^{7b}、q、环 A、R^{7c}、p、R^{8a}、R^{8b}、r 如权利要求 1 至 25 中所定义。

10

34. 一种根据权利要求 13 至 25 中任一项所述的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐的制备方法，所述方法包括将式 (III-1) 所示化合物或其可药用盐与 2-氨基乙硫醇、1,3,5-三(溴甲基)苯反应的步骤，



15

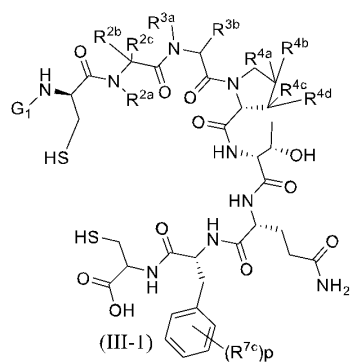
所述 Y 为氢；R¹⁰ 为氢；所述 t 为 1；X 为硫原子；所述 s 为 1；

所述 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{7c}、p、G₁ 如权利要求 13 至 25 中所定义。

35. 根据权利要求 31 或 32 所述的制备方法，进一步包括根据权利要求 34 所述的制备方法中的步骤。

20

36. 一种式 (III-1) 所示化合物或其可药用盐,



所述 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{7c} 、 p 、 G_1 如权利要求 13 至 25 中所定义。