

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0035488

(43) 공개일자 2024년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 51/08 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 51/088 (2020.05)

A61K 51/0446 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7002851

(22) 출원일자(국제) 2022년07월08일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년01월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/073544

(87) 국제공개번호 WO 2023/283627

국제공개일자 2023년01월12일

(30) 우선권주장

2109922.1 2021년07월09일 영국(GB)

(71) 출원인

블루 어스 다이아그노스틱스 엘티디

영국 오엑스4 4지케이 옥스포드 더 옥스포드 사이언스 파크 막달렌 센터

(72) 발명자

라흐만, 사비투르

영국 오엑스4 4지케이 옥스포드 더 옥스포드 더 옥스포드 사이언스 파크 막달렌 센터 씨/오 블루 어스 다이아그노스틱스 리미티드

베조트, 로렌

영국 오엑스4 4지케이 옥스포드 더 옥스포드 더 옥스포드 사이언스 파크 막달렌 센터 씨/오 블루 어스 다이아그노스틱스 리미티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

박영우

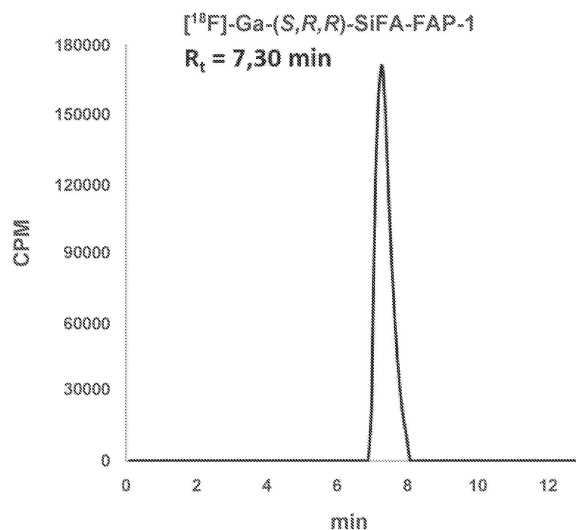
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합하는 방사성 트레이서들 및 치료제들

## (57) 요약

본 발명은 단일의 분자 내에 둘의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들 및 (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함하는 리간드-실리콘-불소 수용체(SIFA) 접합체에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 51/0455** (2013.01)

**A61K 51/0472** (2013.01)

**A61P 35/00** (2018.01)

(72) 발명자

**리양, 구안**

미국 08831 뉴저지주 먼로 타운쉽 빌딩 에이치 프  
로스펙트 플레인스 로드 259 씨/오 브라코 다이아  
그노스틱스 인크.

**하지, 압둘, 카림**

영국 오엑스4 4지에이 옥스포드셔 옥스포드 더 옥  
스포드 사이언스 파크 막달렌 센터 씨/오 블루 어  
스 다이아그노스틱스 리미티드

**반즈, 콜린**

영국 씨비23 2알와이 캠브리지 토포트 콤버튼 로드  
메리디안 코트

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

단일의 분자 내에 둘의 별도의 모이어티들을 포함하는 리간드-실리콘-불소 수용체(silicon-fluoride acceptor)(SIFA) 접합체 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 있어서,

(a) 섬유아세포 활성화 단백질(fibroblast activation protein)(FAP)에 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들, 그리고

(b) 실리콘 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함하며, SIFA는  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되는 것을 특징으로 하는 접합체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

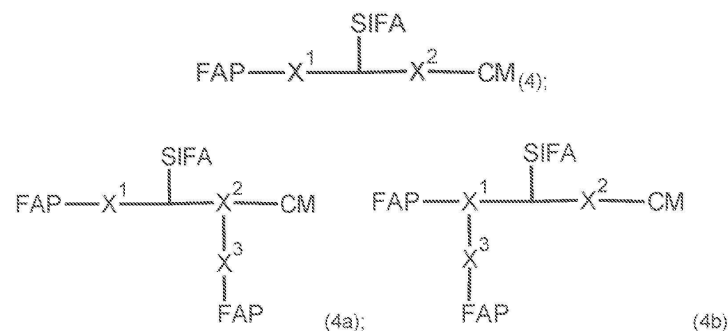
(c) 선택적으로 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(chelating moiety)들을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 접합체.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들은 각기 선택적으로 치환된 피르롤리딘닐(pyrrolidinyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 프탈라지닐(phthalaziny), 퀴나졸리닐(quinazoliny), 신놀리닐(cinnoliny) 및 나프티리디닐(naphthyridiny)로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(heterocyclic group)들을 독립적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 접합체.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 접합체는 화학식 (4), 화학식 (4a) 또는 화학식 (4b)의 접합체 또는 이의 염이며,



여기서,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  및  $\text{X}^3$ 은 2가의 연결기(linking group)들을 나타내고,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  및  $\text{X}^3$ 은 이들이 부착되는 상기 기들과 함께 하나 또는 그 이상의 아마이드 결합(amide bond)들을 포함하며;

FAP는 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드를 나타내고;

L은 선택적으로 치환된 링커기(linker group)를 나타내며;

SIFA는 실리콘 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 나타내고;

CM은 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 킬레이트 모이어티를 나타내는 것을 특징으로 하는 접합체.

## 청구항 5

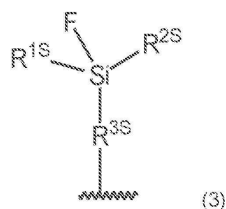
제4항에 있어서,  $X^1$ 은 1 또는 그 이상의 아미드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 10-20 원자의 링커이며, 상기 선택적인 치환기는  $-X^2$ -FAP,  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 선택되고;

$X^2$ 은 1 또는 그 이상의 아미드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 1-5 원자의 링커이며, 화학식 (4) 또는 화학식 (4b)의 화합물들에서,  $X^2$ 은  $-NH-$ 가 될 수 있거나, 결합을 나타낼 수 있고;

$X^3$ 은 1 또는 그 이상의 아미드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 10-20 원자의 링커이며, 상기 선택적인 치환기는  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 접합체.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티는 화학식 (3)으로 나타내는 구조를 포함하며,



여기서,  $R^{1S}$  및  $R^{2S}$ 는 독립적으로 선형, 분지 또는 고리  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기이고;

$R^{3S}$ 는 하나 또는 그 이상의 방향족 및/또는 지방족 단위들 및/또는 0 및 S로부터 선택되는 3까지의 헤테로원자들을 포함하는  $C_1$  내지  $C_{20}$  탄화수소기이며;

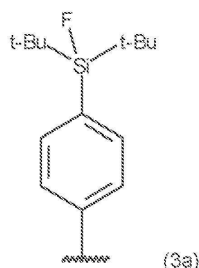
상기 SIFA 모이어티는



로 표시되는 결합을 통해 상기 접합체의 나머지에 부착되는 것을 특징으로 하는 접합체.

## 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티는 화학식 (3a)으로 나타내는 구조를 포함하며,



여기서, t-Bu는 삼차 부틸기를 나타내는 것을 특징으로 하는 접합체.

## 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 킬레이트 모이어티는,

(i) 2 또는 그 이상이 산소 원자들 및 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 고리 원자들을 가지는 거대 고리 구조;

(ii) 2 또는 그 이상이 산소 원자들 및 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 주요 사슬 원

자들을 가지는 비고리 개방 사슬 킬레이트 구조; 또는

(iii) 사차 탄소 원자를 포함하는 분지 킬레이트 구조 중에서 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 접합체.

## 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 킬레이트 모이어티는 비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-1,4,8,11-테트라아자비사이클로(tetraazabicyclo)[6.6.2]헥사데칸(hexadecane)(CBTE2a), 사이클로헥실(cyclohexyl)-1,2-디아민테트라아세트산(diaminetetraacetic acid)(CDTA), 4-(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데스(tetraazacyclotetradec)-1-일(yl))-메틸벤조산(methylbenzoic acid)(CPTA), N'-[5-[아세틸(acetyl)(하이드록시(hydroxy))아미노(amino)]펜틸(pentyl)]-N-[5-[4-[5-아미노펜틸(aminopentyl)-(하이드록시(hydroxy))아미노(amino)]-4-옥소부타노일(oxobutanoyl)]아미노(amino)]펜틸(pentyl)]-N-하이드록시부탄디아미드(hydroxybutandiamide)(DFO), 4,11-비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-1,4,8,11-테트라아자사이클로(tetraazabicyclo)[6.6.2]헥사데칸(hexadecane)(DO2A), 1,4,7,10-테트라사이클로도데칸(tetracyclododecan)-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(tetraacetic acid)(DOTA), α-(2-카르복시에틸(carboxyethyl))-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,7,10-테트라아세트산(tetraacetic acid)(DOTAGA), 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)-N,N',N'',N'''-1,4,7,10-테트라(tetra)(메틸렌(methylene))포스폰산(phosphonic acid)(DOTMP), N,N'-디피리독실에틸렌디아민(dipyridoxylethylenediamine)-N,N'-디아세테이트(diacetate)-5,5'-비스(bis)(포스페이트(phosphate))(DPDP), 디에틸렌트리아민(diethylenetriamine)-N,N',N''-펜타(penta)(메틸렌(methylene)) 포스폰산(phosphonic acid)(DTMP), 디에틸렌트리아민펜타아세트산(diethylenetriaminepentaacetic acid)(DTPA), 에틸렌디아민(ethylenediamine)-N,N'-테트라아세트산(tetraacetic acid)(EDTA), 에틸렌글리콜(ethyleneglycol)-0,0-비스(bis)(2-아미노에틸(aminoethyl))-N,N,N',N''-테트라아세트산(tetraacetic acid)(EGTA), N,N-비스(bis)(하이드록시벤질(hydroxybenzyl))-에틸렌디아민(ethylenediamine)-N,N'-디아세트산(diacetic acid)(HBED), 하이드록시에틸디아민트리아세트산(hydroxyethyl-diaminetriacetic acid)(HEDTA), 1-(p-니트로벤질(nitrobenzyl))-1,4,7,10-테트라아자사이클로테트라데칸(tetraazacyclodecan)-4,7,10-트리아세테이트(triacetate)(HP-DOA3), 6-히드라지닐(hydrazinyl)-N-메틸피리딘(methylpyridine)-3-카르복사미드(carboxamide)(HYNIC), 테트라(tetra)-3-하이드록시(hydroxy)-N-메틸(methyl)-2-피리디논(pyridinone) 킬레이터들, Me-3,2-HOPO로 약칭되는 (4-((4-(3-(비스(bis)(2-(3-하이드록시(hydroxy)-1-메틸(methyl)-2-옥소(oxo)-1,2-디하이드로피리딘(dihydropyridine)-4-카르복사미도(carboxamido))에틸(ethyl))아미노(amino))-2-((비스(bis)(2-(3-하이드록시(hydroxy)-1-메틸(methyl)-2-옥소(oxo)-1,2-디하이드로피리딘(dihydropyridine)-4-카르복사미도(carboxamido))에틸(ethyl))아미노(amino))메틸(methyl))프로필(propyl))페닐(phenyl))아미노(amino))-4-옥소부탄산(oxobutanoyl acid), 1,4,7-트리아자사이클로노난(triazacyclononan)-1-숙신산(succinic acid)-4,7-디아세트산(diacetic acid)(NODASA), 1-(1-카르복시(carboxy)-3-카르복시프로필(carboxypropyl))-4,7-(카르복시(carboxy))-1,4,7-트리아자사이클로노난(triazacyclononan)(NODAGA), 1,4,7-트리아자사이클로노난트리아세트산(triazacyclononanetriacetic acid)(NOTA), 4,11-비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-1,4,8,11-테트라아자비사이클로(tetraazabicyclo)[6.6.2]헥사데칸(hexadecane)(TE2A), 1,4,8,11-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,8,11-테트라아세트산(tetraacetic acid)(TETA), 트리스(tris)(하이드록시피리디논(hydroxypyridinone))(THP), 테르피리딘(terpyridin)-비스(bis)(메틸렌아민테트라아세트산(methyleneamintetraacetic acid)(TMT), 1,4,7-트리아자사이클로노난(triazacyclononan)-1,4,7-트리스(tris)[메틸렌(methylene)(2-카르복시에틸(carboxyethyl))포스핀산(phosphinic acid)](TRAP), 1,4,7,10-테트라아자사이클로트리데칸(tetraazacyclotridecan)-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(tetraacetic acid)(TRITA), 3-[4,7-비스(bis)[2-카르복시에틸(carboxyethyl)(하이드록시(hydroxy))포스포릴(phosphoryl)]메틸(methyl)]-1,4,7-트리아조난(triazonan)-1-일(yl)]메틸(methyl)-하이드록시(hydroxy)-포스포릴(phosphoryl)]프로판산(propanoic acid), 그리고 트리에틸렌테트라아민헥사아세트산(triethylenetetraaminehexaacetic acid)(TTHA)으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 접합체.

## 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 킬레이트 모이어티는 1,4,7,10-테트라사이클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA), α-(2-카르복시에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTAGA), 또는 1,4,7-트리아자사이클로노난-1,4,7-트리스[메틸렌(2-카르복시에틸)포스핀산](TRAP)인 것을 특징으로 하는 접합체.

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 킬레이트 모이어티는  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  및  $^{227}\text{Th}$ 의 양이온들로부터 선택되는 킬레이트된 양이온 또는  $^{18}\text{F}$ 를 포함하는 양이온 분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 집합체.

**청구항 12**

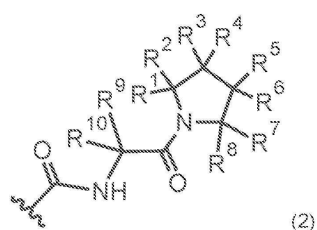
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SIFA 불소 원자는  $^{18}\text{F}$ 인 것을 특징으로 하는 집합체.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FAP 결합 모이어티는 치환된 피르롤리딘 고리(pyrrolidine ring)를 포함하는 것을 특징으로 하는 집합체.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FAP 결합 모이어티는 화학식 (2)의 모이어티를 포함하며,

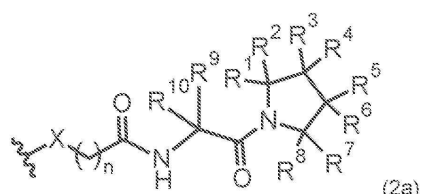


여기서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 H, OH,  $\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ , CN, 할로,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬인 것을 특징으로 하는 집합체.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 화학식 (2a)의 모이어티를 포함하며,



여기서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 H, OH,  $\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ , CN, 할로,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

$R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이며;

$n$ 은 0 내지 3이고;

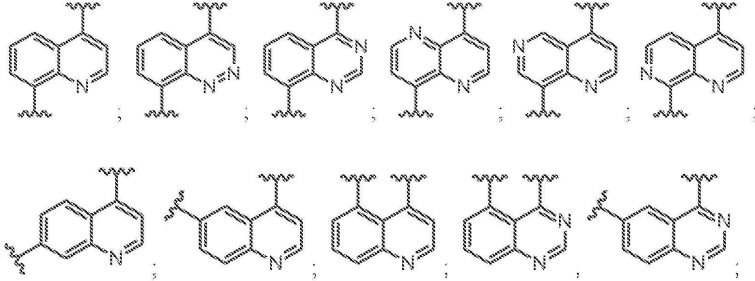
$X$ 는 O, N 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3의 헤테로원자들을 선택적으로 더 포함하고,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $-\text{NR}^{20,21}$ 로부터 선택되는 1 내지 3의 치환기들로 선택적으로 치환되는 5 내지 10 원자의 N을 함유하는 단일 고리 또는 두 고리의 헤테로 고리이며,  $R^{20}$  및  $R^{21}$ 은 독립적으로 H 및  $\text{C}_{1-6}$  알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 집합체.

### 청구항 16

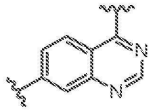
제15항에 있어서, n은 0인 것을 특징으로 하는 집합체.

### 청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, X는,



및



로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 집합체.

### 청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

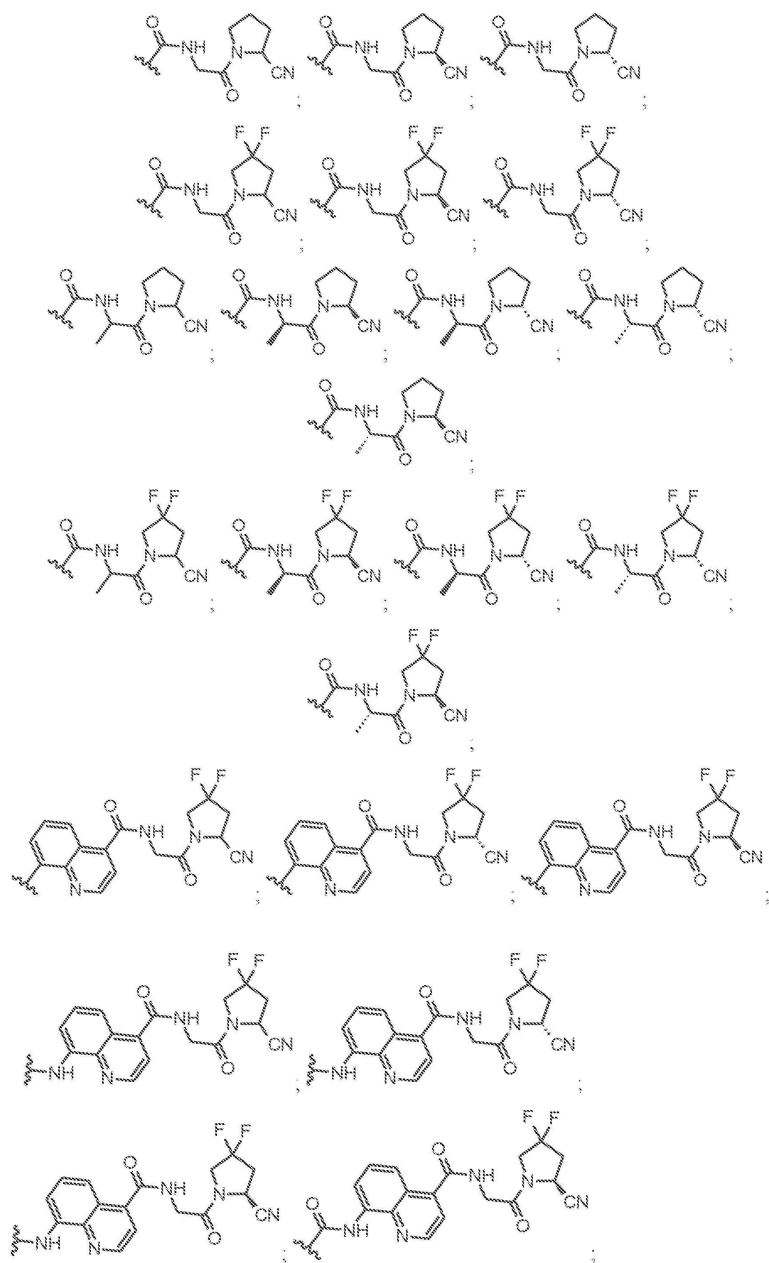
R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 F이고;

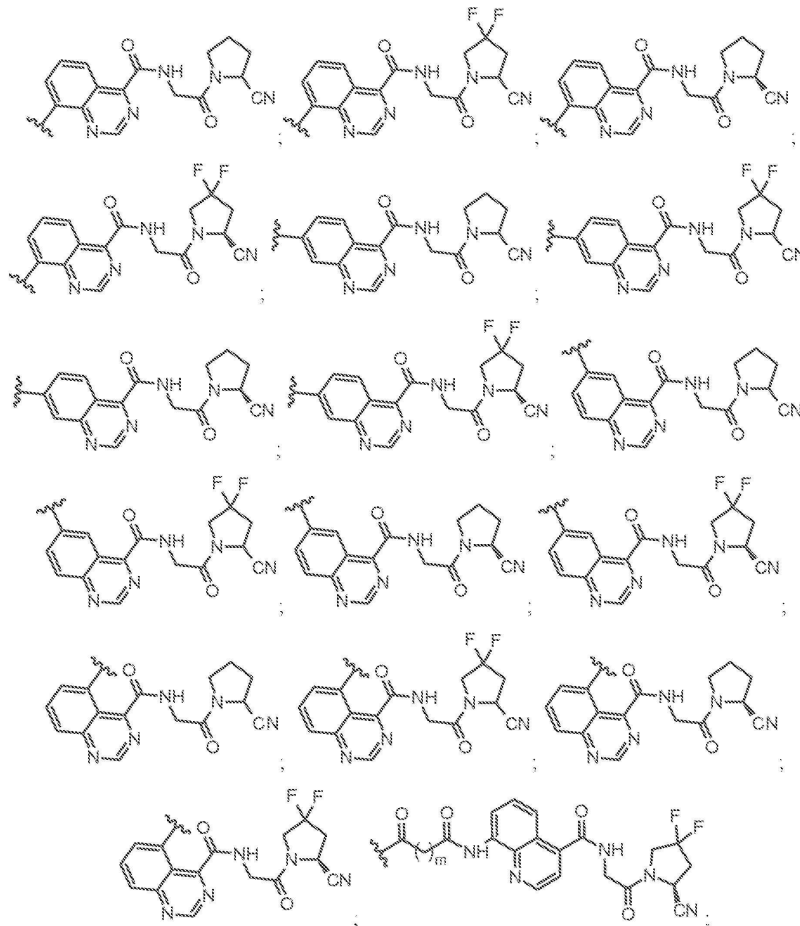
R<sup>7</sup>은 CN이며;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 H인 것을 특징으로 하는 집합체.

### 청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FAP 결합 모이어티는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 모이어티를 포함하며,





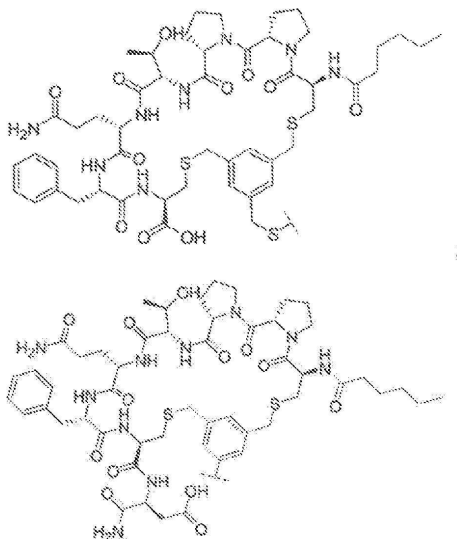
여기서,  $m$ 은 0 내지 10인 것을 특징으로 하는 집합체.

#### 청구항 20

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FAP 결합 모이어티는 고리형 펩티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 집합체.

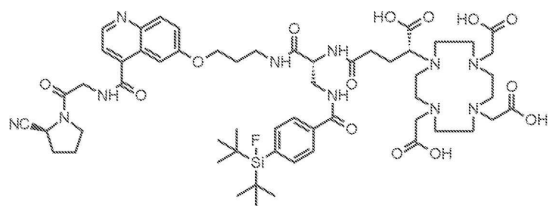
#### 청구항 21

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FAP 결합 모이어티는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 모이어티를 포함하는 것을 특징으로 하는 집합체.

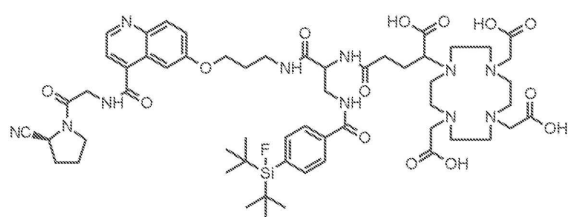


## 청구항 22

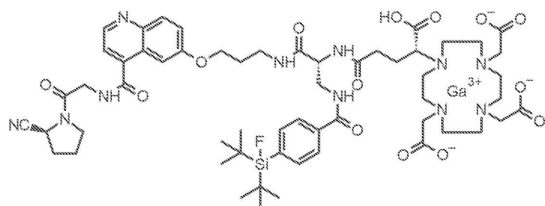
제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 집합체.



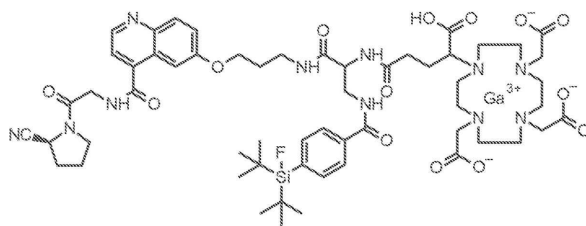
실험예 1



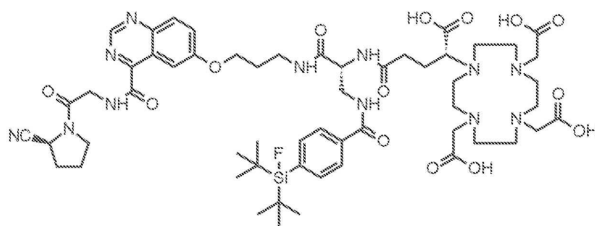
실험예 1a



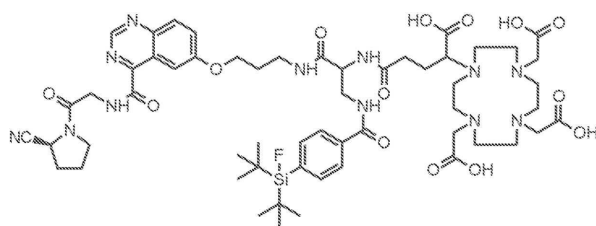
실험예 2



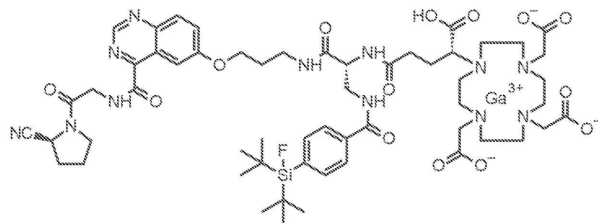
실험예 2a



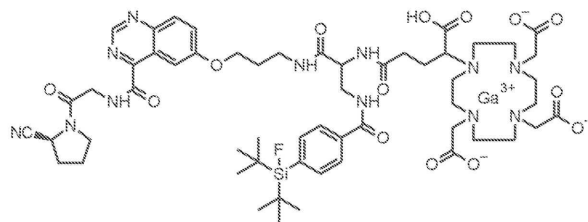
실험예 3



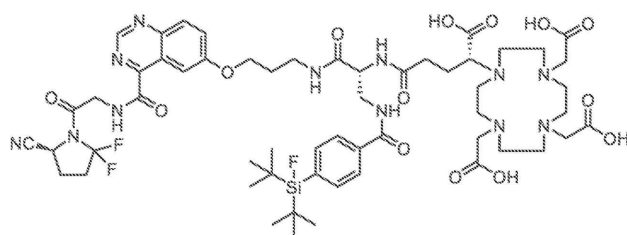
실험예 3a



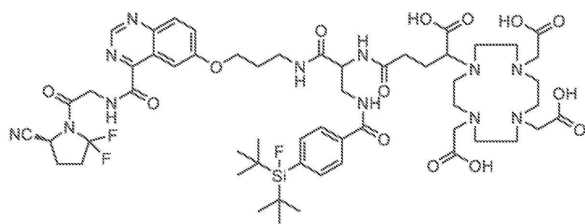
실험예 4



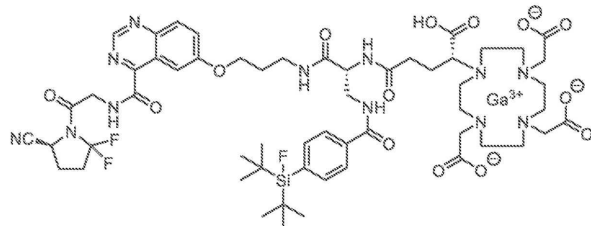
실험예 4a



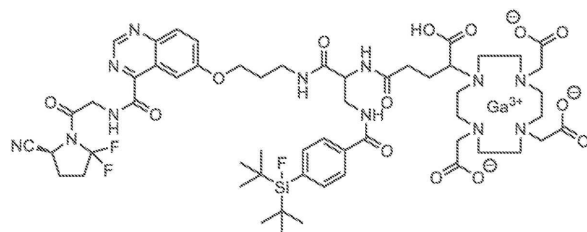
실험예 9



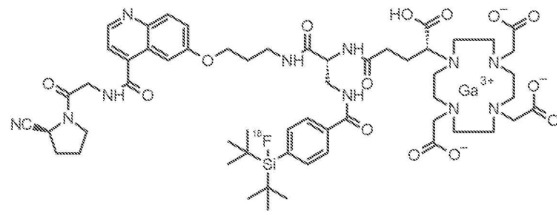
실험예 9a



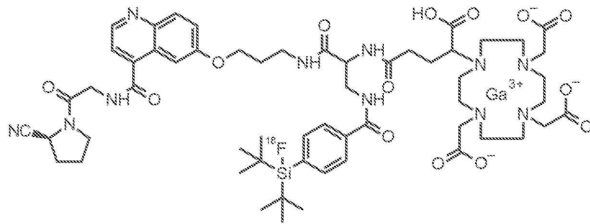
실험예 10



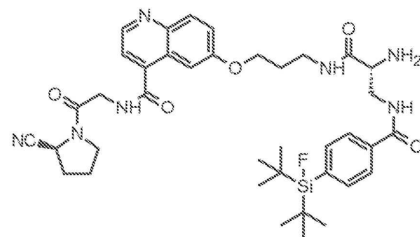
실험예 10a



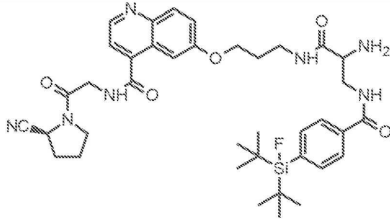
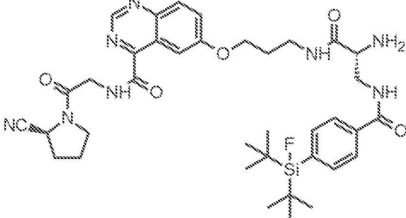
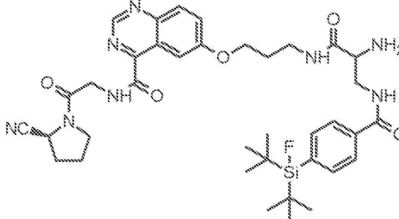
실험예 11



실험예 11a



실험예 12

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>실험예 12a</p>  |
|  <p>실험예 13</p>   |
|  <p>실험예 13a</p> |

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 하나 또는 그 이상의 접합체들 또는 화합물들을 포함하거나 이루어지는 약학 또는 진단 조성물.

#### 청구항 24

의약으로 사용되기 위한 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 접합체, 화합물 또는 조성물.

#### 청구항 25

암 진단 또는 영상화제로 사용되기 위한 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 접합체, 화합물 또는 조성물.

#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 접합체, 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암을 영상화 및/또는 진단하는 방법.

#### 청구항 27

암의 치료에 사용되기 위한 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 접합체, 화합물 또는 조성물.

#### 청구항 28

암, 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애의 진단 또는 치료에 사용되기 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 접합체, 화합물 또는 조성물.

## 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 소장암, 결장암, 직장암, 폐암, 두경부암, 난소암, 간세포 암종, 식도암, 하인두암, 비인두암, 후두암, 골수종 세포들, 방광암, 담관세포암, 투명 세포 신장 암종, 신경내분비 종양, 종양성 골연화증, 육종, 원발 부위 불명 암종(CUP), 흉선암, 데스모이드 종양들, 신경교종, 성상세포종, 자궁경부암 및 전립선암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 접합체, 화합물 또는 조성물.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

본 발명은 치유 및/또는 진단에 유용한 화합물들, 특히 다양한 암들의 치료 및/또는 진단을 포함하여 상승된 FAP 발현과 연관된 다양한 치유 및/또는 진단 분야들에 유용한 화합물들에 관한 것이다. 적합하게는, 본 발명은, 단일의 분자 내에, (a) 섬유아세포 활성화 단백질(fibroblast activation protein)(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들 및 (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고,  $^{18}\text{F}$ 에 의한  $^{19}\text{F}$ 의 동위 원소 교환에 의해  $^{18}\text{F}$ 로 표지될 수 있거나,  $^{18}\text{F}$ 로 표지되는 실리콘-불소 수용체(silicon-fluoride acceptor)(SIFA) 모이어티를 포함하는 리간드-실리콘-불소 수용체(SIFA) 접합체(즉, 화합물)에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002]

섬유아세포 활성화 단백질(FAP)

[0003]

섬유아세포 활성화 단백질(FAP)은 종양 기질 내의 그 고조된 발현으로 가장 잘 알려져 있다. 이러한 비정형의 세린 프로테아제(serine protease)는 디펩티딜 펩티다아제(dipeptidyl peptidase) 및 엔도펩티다아제(endopeptidase) 활성화들 모두를 가지며, 후-프로린 결합에서 기질들을 분열시킨다. FAP 발현은 질병이 없는 성인 기관들에서는 검출되기 어렵지만, 간 섬유증, 폐 섬유증, 죽상동맥경화증, 관절염, 종양들 및 배아 조직들을 포함하는 조직 재건의 부위들에서 크게 상향 조절된다. FAP는 진행, 조직 복구 및 상피 발암 동안에 섬유아세포 성장 또는 상피-간엽 상호 작용들에 수반되는 것으로 여겨진다. FAP 발현은 모든 인간의 암종들의 90% 이상의 활성화된 기질 섬유아세포들에서 나타난다. 기질 섬유아세포들은 암종들의 진행, 성장 및 대사에서 중요한 역할을 한다. 그 제한된 발현 패턴 및 이중 효소 활성화들로 인하여, FAP는 특유한 치료 표적으로서 나타나고 있으며, 암 치료에서 주로 FAP를 표적으로 하는 몇몇 접근 방식들이 현재 시험되고 있다(Rui L. 등의 "Cancer Biology & Therapy"(2012, 13:3, 123-129)).

[0004]

$^{18}\text{F}$  표지화

[0005]

$^{18}\text{F}$  표지화는 잘 알려진 방사성 표지화 기술이며, 예를 들면, 전립선 특이 막 항원(prostate specific membrane antigen)(PSMA)을 표적으로 하는 접합체들에서 양전자 방사 단층 촬영(PET) 영상화를 위해 이용되어 왔다.  $^{18}\text{F}$  표지들을 도입하기 위한 매력적인 접근 방식은 실리콘-불소 수용체(SIFA)들의 이용이다. 실리콘-불소 수용체들은, 예를 들면, Lindner 등의 "Bioconjugate Chemistry 25"(738-749(2014))에 기재되어 있다. 실리콘-불소 결합을 보존하기 위해, 실리콘-불소 수용체들의 이용은 상기 실리콘 원자 주위에 입체 구조로 요구되는 기들의 필요성을 도입하게 된다. 이는 결국 실리콘-불소 수용체들을 매우 소수성으로 만든다. PSMA에 대한 결합의 측면에서, 상기 실리콘-불소 수용체에 의해 제공되는 소수성 모이어티는 Zhang 등의 "Journal of the American Chemical Society 132"(12711-12716(2010))에 기재되어 있는 PSMA의 소수성 포켓을 가지는 방사성 진단 또는 치료 화합물의 상호 작용들을 구현하기 위한 목적으로 활용될 수 있다. 아직까지, 결합 이전에, 상기 분자 내에 도입되는 보다 높은 정도의 친유성이 적절한 생체 내의 생체 분포 즉, 표적으로 하지 않는 조직 내의 낮은 비특이적 결합을 가지는 방사성 약물들의 개발에 관하여 심각한 문제점들을 제기하고 있다.

[0006]

W02019/020831 및 W02020/157184에는 리간드-SIFA-킬레이터(chelator) 접합체들이 개시되어 있다. W02019/083990, W02019/154886, W02018/111989, W02021/005131 및 W02021/005125에는 FAP 리간드들을 포함하는 화합물들이 개시되어 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0007] 인간 조직 내의 상승된 FAP 발현과 연관된 질병들의 존재를 확인할 수 있는 영상화제들에 대한 요구가 존재한다. 이러한 질병들은 암, 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애를 포함할 수 있다.
- [0008] 본 발명 실리콘-불소 함유 모이어티를 포함하고, 바람직한 생체 내의 특성들로 특징지어지는 FAP-표적 방사성-진단제들 및/또는 방사성-치료제들을 제공하는 것을 추구한다.
- [0009] 또한, 본 발명은 상승된 FAP 발현과 연관된 의학적 지표들에 대한 개선된 방사성-치료제들 및/또는 방사성-진단제들을 제공하는 것을 추구한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 실리콘-불소 함유 모이어티를 포함하고, 바람직한 생체 내의 특성들로 특징지어지는 FAP-표적 및 PSMA-표적 결합 방사성-진단제들 및/또는 방사성-치료제들을 제공하는 것을 추구한다.
- [0011] 또한, 본 발명은 상승된 FAP 발현 및 상승된 전립선 특이 막 항원(prostate-specific membrane antigen)(PSMA) 발현과 연관된 의학적 지표들에 대한 개선된 방사성-치료제들 및/또는 방사성-진단제들을 제공하는 것을 추구한다.

### 과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명의 일 측면에 따르면, 리간드-실리콘-불소 수용체(SIFA) 접합체 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(solvate)이 제공되며, 단일의 분자 내에, 둘의 별도의 모이어티들인,
- [0013] (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드(들); 및
- [0014] (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하며, SIFA가  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함하고,
- [0015] 상기 접합체들은 "본 발명의 접합체들" 또는 "본 발명의 일부 실시예들의 접합체들"로 여기에 함께 지칭되며, 상기 접합체들은 추가적인 모이어티들도 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0016] 적합하게는, 본 발명의 접합체들은 단일의 분자 내에 (a) 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들) 및 (b) 상기 SIFA 모이어티 모두를 포함하는 단일의 화학 엔터티를 포함한다.
- [0017] 적합하게는, 본 발명의 접합체들 내의 SIFA 모이어티는  $^{18}\text{F}$  표지로 선택적으로 방사성 표지될 수 있다. 상기  $^{18}\text{F}$  방사성 표지는, 예를 들면, PCT/EP2020/052268에 기재되어 있는 바와 같은 해당 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려진 기술들에 의해 상기 SIFA 모이어티의 동위 원소  $^{19}\text{F}$ - $^{18}\text{F}$  교환에 의해 상기 SIFA 모이어티 내로 도입될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 접합체들은  $^{18}\text{F}$ 로 방사성 표지된 SIFA 모이어티를 포함한다. 적합하게는, 상기 SIFA 모이어티 내의  $^{18}\text{F}$  방사성 표지의 포함은 본 발명의 접합체들이, 예를 들면, PET 영상화에서 방사성-진단 트레이서(tracer)로 사용될 수 있게 한다.
- [0018] "약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물"이라는 표현은 여기에 설명되는 바와 같은 염들 및 용매화물들을 포함한다.
- [0019] 일부 실시예들에서, 본 발명의 접합체들은 (c) 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(chelating moiety)(CM)를 더 포함할 수 있다. 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들은 존재할 때에 킬레이트된 비방사성 양이온 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 접합체들은 여기서 확인되는 바와 같은 킬레이트된 비방사성 양이온 또는 방사성 양이온을 포함하는 상기 (c) 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들을 더 포함한다.
- [0020] 일부 실시예들에서, 본 발명의 접합체들은 전립선 특이 막 항원(PSMA)에 결합할 수 있는 (d) 하나 또는 그 이상의 리간드들을 더 포함할 수 있다.
- [0021] 적합하게는, 모이어티 (a)와 모이어티 (b) 및 모이어티 (c)와 모이어티 (d)는 존재할 때에 각기 본 발명의 접합체들의 단일의 분자 내의 별도의 모이어티를 나타낸다.
- [0022] 이에 따라, 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 둘의 별도의 모이어티들인 (a) 및 (b)를 포함하는 리간드

-SIFA 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하며, 여기서 (a)는 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들이고; (b)는 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티이며, 상기 리간드-SIFA 접합체는 상기 단일의 분자 내에 선택적으로,

[0023] (c) 킬레이트된 비방사성 양이온 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 또는,

[0024] (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; 또는,

[0025] (e) (c) 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들 및 (d) 상기 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들 모두의 결합을 포함한다.

[0026] 이에 따라, 본 발명의 접합체들은,

[0027] 단일의 분자 내에, 둘의 별도의 모이어티들인,

[0028] (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드(들); 및

[0029] (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함하는 리간드-SIFA 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0030] 본 발명은, 단일의 분자 내에, 셋의 별도의 모이어티들인,

[0031] (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들;

[0032] (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; 및

[0033] (c) 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들을 포함하는 리간드-SIFA 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0034] 본 발명은, 단일의 분자 내에, 셋의 별도의 모이어티들인,

[0035] (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들;

[0036] (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; 및

[0037] (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 포함하는 리간드-SIFA 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0038] 본 발명은, 단일의 분자 내에, 넷의 별도의 모이어티들인,

[0039] (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들;

[0040] (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티;

[0041] (c) 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 및

[0042] (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 포함하는 리간드-SIFA 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0043] 적합하게는, 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 셋 또는 그 이상의 별도의 모이어티들인 여기에 확인되는 바와 같이 각기 독립적으로 본 발명의 접합체로부터 제조될 수 있는 FAP, SIFA 및 PSMA; FAP, SIFA 및 CM; 그리고 FAP, SIFA, PSMA 및 CM으로부터 선택되는 셋 또는 그 이상의 별도의 모이어티들을 포함하며, 본 발명의 접합체는, 단일의 분자 내에, 여기서 확인되는 바와 같은 FAP 및 SIFA로부터 선택되는 둘의 별도의 모이어티들

을 포함한다. 이에 따라, 단일의 분자 내에, 여기에 확인되는 바와 같은 FAP 및 SIFA로부터 선택되는 둘의 별도의 모이어티들을 포함하는 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 여기에 확인되는 바와 같은 FAP, SIFA 및 PSMA; FAP, SIFA 및 CM; 그리고 FAP, SIFA, PSMA 및 CM으로부터 선택되는 셋 또는 그 이상의 별도의 모이어티들을 포함하는 본 발명의 접합체들의 합성을 위한 중간체들로 여겨질 수 있다.

[0044] 적합하게는, 본 발명의 접합체들이 하나 이상의 FAP 리간드(들)를 포함할 때, 각 FAP 리간드는 동일할 수 있거나 상이할 수 있다.

[0045] 적합하게는, 상기 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들에서 각기 하나 또는 그 이상의 넷- 내지 열두-원자의 헤테로사이클릭기(heterocyclic group)(들)를 독립적으로 포함하며, 헤테로사이클릭기(들)는 적어도 하나의 질소 원자 및 선택적으로는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 다른 헤테로원자들을 포함한다. 적합하게는, 여기서 확인되는 바와 같은 각각의 상기 넷- 내지 열두-원자의 헤테로사이클릭기는 특성이 전체적으로나 부분적으로 비방향족이 될 수 있는 고리 시스템을 나타낸다. 각 FAP 리간드(들)가 포함할 수 있는 "넷- 내지 열두-원자의 헤테로사이클릭기(들)"이라는 표현은 이에 따라 선택적으로 치환된 아제티딘yl(azetidiny), 피르롤리디닐(pyrrolidinyl), 피르롤리닐(pyrrolinyl), 피르롤릴(pyrrolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피라졸리닐(pyrazolinyl), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 이미다졸리닐(imidazoliny), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 트리아졸릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 인돌릴(indolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 옥사트리아졸릴(oxatriazolyl), 티아트리아졸릴(thiatriazolyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 푸리닐(purinyl), 피리디닐(pyridinyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 다하이드로퀴놀리닐(dihydroquinolinyl), 테트라하이드로퀴놀리닐(tetrahydroquinolinyl), 데카하이드로퀴놀리닐(decahydroquinolinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl), 디하이드로이소퀴놀리닐(dihydroisoquinolinyl), 데카하이드로이소퀴놀리닐(decahydroisoquinolinyl), 퀴놀지닐(quinolzinyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 프탈라지닐(phthalazinyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 신놀리닐(cinnolinyl), 나프티리디닐(naphthyridinyl), 피리도피리미디닐(pyridopyrimidinyl), 피리도피라지닐(pyridopyrazinyl), 그리고 프테리디닐(pteridinyl)과 같은 기들을 포함한다.

[0046] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)가 포함할 수 있는 여기에 확인되는 넷- 내지 열두-원자의 헤테로사이클릭기(들)는 하나 또는 그 이상의 선택적인 치환기(들)로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직한 선택적인 하나 또는 그 이상의 치환기(들)는 할로, 시아노, OH, B(OH)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> 알킬, -O-C<sub>1-6</sub> 알킬, S-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 선택적으로 치환된 아미노를 포함한다. 가장 바람직한 하나 또는 그 이상의 선택적인 치환기(들)는 할로, 특히 플루오로 및 시아노로부터 선택된다.

[0047] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 여기서 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 넷- 내지 열두 원자의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함하며, 헤테로사이클릭기(들)는 상기 헤테로원자(들)로서 하나 또는 그 이상의 질소 원자(들)를 포함한다.

[0048] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 여기에 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 넷- 내지 열두 원자의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함하며, 기(들)는 적어도 하나의 질소 원자 및 선택적으로는 하나 또는 그 이상의 다른 질소 원자들을 포함한다.

[0049] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 하나 또는 그 이상의 다섯- 내지 열 원자의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함하며, 기(들)는 적어도 하나의 질소 원자 및 선택적으로는 하나 또는 그 이상의 다른 질소 원자들을 포함한다.

[0050] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 여기에 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 다섯- 내지 열 원자의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함하며, 기(들)는 적어도 하나의 질소 원자 및 선택적으로는 하나 또는 그 이상의 다른 질소 원자들을 포함한다.

[0051] 바람직하게는, 기(들)가 적어도 하나의 질소 원자 및 선택적으로는 하나 또는 그 이상의 다른 질소 원자들을 포함하는 상기 하나 또는 그 이상의 다섯- 내지 열 원자의 헤테로사이클릭기(들)는 상기 헤테로원자(들)로서 질소만을 포함한다.

[0052] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 피르롤리닐, 피르롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 푸리닐, 피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 퀴놀리닐, 디하이드

드로퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 퀴놀지닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도피리미디닐, 피리도피라지닐, 그리고 프테리디닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함한다.

[0053] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 피르롤리닐, 피르롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 트리아졸릴, 테르타졸릴, 퀴놀리닐, 디하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 퀴놀지닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도피리미디닐, 피리도피라지닐, 그리고 프테리디닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함한다.

[0054] 적합하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 피르롤리닐, 피르롤릴, 퀴놀리닐, 디하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 그리고 나프티리디닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함한다.

[0055] 바람직하게는, 각 FAP 리간드(들)는 본 발명의 접합체들 내에 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐 및 나프티리디닐, 특히 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 독립적으로 포함한다.

[0056] 본 발명의 접합체들 내의 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티는 통상적으로  $C_4$  내지  $C_{20}$  하이드로카르빌기(hydrocarbyl group)를 본질적으로 포함하며, 하이드로카르빌기 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기(들)로 치환되고, 플루오르화실리콘 작용기(들)는 하나 또는 그 이상의 불소 원자들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함한다. 예시적인 SIFA 모이어티들이 여기에서 확인된다.

[0057] 적합하게는, 상기 SIFA 모이어티의 본질적으로  $C_4$  내지  $C_{20}$  하이드로카르빌기는 여기서 확인되는 바와 같이 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기, 바람직하게는 아릴기를 포함하는 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기, 보다 바람직하게는 페닐 고리를 포함하는 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기를 포함한다.

[0058] 적합하게는, 여기에 정의되는 바와 같은 SIFA 모이어티의 본질적인  $C_4$  내지  $C_{20}$ , 특히  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌 모이어티의 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기 치환기(들)는 하나 또는 그 이상의 불소 원자들과 공유 결합되고, 하나 또는 그 이상의 본질적으로  $C_3$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함한다. 적합하게는, 상기 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기 치환기(들)는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 본질적으로 둘의  $C_3$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함한다. 적합하게는, 상기 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기 치환기(들)는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하며,  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0059] 본 발명의 접합체들 내의 바람직한 SIFA 모이어티는 특히 페닐기가 여기서 확인되는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환될(para-substituted) 때에 여기에 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기(들)로 치환되는 상기 페닐기를 포함한다. 본 발명의 접합체들 내의 가장 바람직한 SIFA 모이어티는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환되는 페닐기를 포함하며,  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들은 동일하거나 다를 수 있다.

[0060] 일부 실시예들에서, 본 발명의 접합체들은 (c) 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)들을 포함할 수 있다. 적합하게는, 본 발명의 접합체들이 하나 이상의 킬레이트 모이어티(CM)를 포함할 때, 각 CM은 동일하거나 다를 수 있다.

[0061] 본 발명의 접합체들 내에 존재할 수 있는 예시적인 킬레이트 모이어티들이 여기서 확인된다. 바람직하게는, 본 발명의 접합체들이 상기 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)들 중의 하나 또는 그 이상을 포함할 때, 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티들은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA, 특히 DOTA 및 DOTAGA로부터 독립적으로 선

택된다.

[0062] 적합하게는, 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)들은 각기 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같은 방사성 양이온 또는 비방사성 양이온, 바람직하게는 방사성 금속 또는 비방사성 금속 양이온을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티가 방사성 또는 비방사성 양이온을 포함할 때, 상기 양이온은 Ga, Cu, Lu, Y 및 Ac 양이온, 특히  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  및  $^{225}\text{Ac}$  양이온으로부터 선택된다. 바람직한 일부 실시예들에서, 상기 방사성 또는 비방사성 양이온은 인듐, 테크네튬, 갈륨, 가돌리늄, 구리, 루테튬, 또는 레늄의 양이온이다. 바람직한 일부 실시예들에서, 상기 방사성 또는 비방사성 양이온은  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  또는  $^{68}\text{Ga}$ 이다. 일부 실시예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)들은 방사성 원소와 결합하는 양이온을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)는  $^{18}\text{F}$ 와 결합하는 양이온을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)는  $\text{Al}^{18}\text{F}_3$  또는  $\text{Sc}^{18}\text{F}_3$ 를 포함할 수 있다. 적합하게는, 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들은 방사성 트래이서로서 진단에서의 이용을 위해  $^{68}\text{Ga}$  또는  $^{64}\text{Cu}$ 와 같은 방사성 양이온으로 표지될 수 있다. 선택적으로는, 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티들은  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  또는  $^{225}\text{Ac}$ 와 같은 치료적 동위 원소로 표지될 수 있다.

[0063] 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 접합체는  $^{18}\text{F}$ 를 포함한다. 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 접합체는 하나 또는 그 이상의 다른 방사성 동위 원소들(예를 들어, 상기 킬레이트 모이어티와 연관된)을 포함한다. 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 접합체는  $^{18}\text{F}$  및 하나 또는 그 이상의 다른 방사성 동위 원소들 모두를 포함한다.

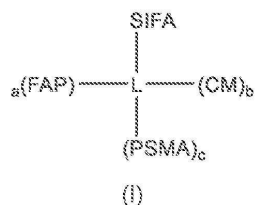
[0064] 이에 따라,  $^{18}\text{F}$  및 적절한 방사성 양이온을 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들로 방사성 표지되는 SIFA 모이어티를 포함하는 본 발명의 접합체들은 본 발명의 접합체들이 가교 진단 및 치료 방사성 약품 적용들에 대해 "쌍을 이루는" 트래이서들로서 채용되게 할 수 있다.

[0065] 일부 실시예들에서, 본 발명의 접합체들은 (d) 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드들을 포함한다. 적합하게는, 본 발명의 접합체들이 하나 이상의 PSMA 리간드(들)를 포함할 때, 각 PSMA 리간드는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0066] 본 발명의 접합체들 내에 선택적으로 존재할 수 있는 예시적인 PSMA 리간드들은 여기서 확인되거나 및/또는 WO2019/020831, WO2020/157177 및 WO2020/157184에 개시되어 있다.

[0067] 적합하게는, 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)(d)는 각기 여기에 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조들로부터 독립적으로 선택된다.

[0068] 적합하게는, 본 발명의 접합체들은 화학식 I의 접합체 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 나타내어 질 수 있으며,



[0069] 여기서,

[0071] (i) 각 FAP는 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같은 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드를 나타내고;

[0072] (ii) L은 여기서 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내며;

[0073] (iii) 실리콘-불소 수용체(SIFA)는 여기서 확인되는 바와 같이 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 나타내고, SIFA 모이어티는  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되며;

- [0074] (iv) 각 CM는 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같은 이킬레이트된 비방사성 양이온 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 킬레이트 모이어티를 나타내고;
- [0075] (v) 각 PSMA는 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같은 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 리간드를 나타내며;
- [0076] a는 1부터 3까지의 정수이고; b는 0부터 2까지의 정수이며; c는 0부터 2까지의 정수이다.
- [0077] 적합하게는, 상기 화학식 (I)의 화합물 내의 각 FAP 리간드는 동일하거나 상이할 수 있으며, 바람직하게는 각 FAP 리간드는 동일하다.
- [0078] 적합하게는, 존재할 때, 상기 화학식 (I)의 화합물 내의 각 CM은 같거나 다를 수 있으며, 바람직하게는 각 CM은 동일하다.
- [0079] 적합하게는, 존재할 때, 상기 화학식 (I)의 화합물 내의 각 PSMA 리간드는 동일하거나 상이할 수 있으며, 바람직하게는 각 PSMA 리간드는 동일하다.
- [0080] 적합하게는, 이하에서 확인되는 화학식 (I), 화학식 (IA), 화학식 (IB), 화학식 (IC), 화학식 (ID), 화학식 (IE), 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 집합체 내의 선택적으로 치환된 링커기인 L은 (a) 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들, (b) 상기 실리콘-볼소 수용체(SIFA), 존재할 때에 (c) 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)들, 그리고 존재할 때에 (d) 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드들과 별도의 공유 결합을 형성할 수 있는 다가의 유기 링커기를 나타낸다. 적합하게는, 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들), 상기 SIFA, 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM(들), 그리고 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)는 각기 독립적으로 L과 공유 결합한다.
- [0081] 적합하게는, 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들), 상기 SIFA, 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM(들), 그리고 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)는 각기 독립적으로 상기 링커기(L)의 공통 원자에(즉, 동일한 위치에) 공유 결합으로 결합될 수 있다. 적합하게는, 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들), 상기 SIFA, 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM(들), 그리고 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)는 각기 독립적으로 상기 링커기(L)의 하나 또는 그 이상의 다른 원자들에(즉, 하나 또는 그 이상의 다른 위치들에) 공유 결합으로 결합될 수 있다. 바람직하게는, 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들), 상기 SIFA, 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM(들), 그리고 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)는 각기 상기 링커기 L의 하나 또는 그 이상의 다른 위치들에 각기 독립적으로 공유 결합된다.
- [0082] 적합하게는, 이하에서 확인되는 화학식 (I), 화학식 (IA), 화학식 (IB), 화학식 (IC), 화학식 (ID), 화학식 (IE), 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 집합체에서 L은 올리고아미드(oligoamide), 올리고에테르(oligoether), 올리고티오에테르(oligothioether), 올리고에스테르(oligoester), 올리고티오에스테르(oligothioester), 올리고우레아(oligourea), 올리고(oligo)(에테르-아미드(ether-amide)), 올리고(oligo)(티오에테르-아미드(thioether-amide)), 올리고(oligo)(티오에스테르-아미드(thioester-amide)), 올리고(oligo)(우레아-아미드(urea-amide)), 올리고(oligo)(티오에테르-에스테르(thioether-ester)), 올리고(oligo)(티오에테르-티오에스테르(thioether-thioester)), 올리고(oligo)(티오에테르우레아(thioetherurea)), 올리고(oligo)(에스테르-티오에스테르(ester-thioester)), 올리고(oligo)(에스테르-우레아(ester-urea)), 올리고(oligo)(티오에스테르-우레아(thioester-urea))로부터 선택되는 구조를 포함하는 선택적으로 치환된 다가의 연결기(linking group)를 나타낸다.
- [0083] 바람직하게는, 이하에서 확인되는 화학식 (I), 화학식 (IA), 화학식 (IB), 화학식 (IC), 화학식 (ID), 화학식 (IE), 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 집합체에서 L은 올리고아미드 및 올리고(에스테르-아미드)로부터 선택되는 구조를 가지는 선택적으로 치환된 다가의 연결기를 나타낸다.
- [0084] 적합하게는, 상기 다가의 연결기의 선택적인 치환기들은 -OH, -OCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> 및 -NHC(NH)NH<sub>2</sub>로부터 선택될 수 있다.
- [0085] 올리고아미드, 올리고에테르, 올리고티오에테르, 올리고에스테르, 올리고티오에스테르, 올리고우레아, 올리고(에테르-아미드), 올리고(티오에테르-아미드), 올리고(에스테르-아미드), 올리고(티오에스테르-아미드), 올리고(우레아-아미드), 올리고(에테르-티오에테르), 올리고(에테르-에스테르), 올리고(에테르-티오에스테르), 올리고(에테르-우레아), 올리고(티오에테르-에스테르), 올리고(티오에테르-티오에스테르), 올리고(티오에테르-우레아)

아), 올리고(에스테르-티오에스테르), 올리고(에스테르-우레아), 그리고 올리고(티오에스테르-우레아)에서 사용되는 바와 같은 "올리고"라는 용어는 바람직하게는 2 내지 20, 보다 바람직하게는 2 내지 10의 하위 단위들이 동일한 용어들로 특정되는 유형의 결합들에 의해 연결되는 기를 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 해당 기술 분야의 숙련자에게 이해될 수 있는 바와 같이, 둘의 다른 유형들의 결합들이 괄호들 내에 표시될 경우, 두 유형들의 결합들은 관련되는 기 중에 포함된다(예를 들어, "올리고(에스테르-아미드)" 중에 에스테르 결합들 및 아미드 결합들이 포함된다).

[0086] 상기 링커기가 선택적으로 치환된 올리고아미드 및 올리고(에스테르-아미드)로부터 선택되는 구조를 가지며, 그 골격 내에 전체로 1 내지 5, 보다 바람직하게는 전체로 1 내지 3, 가장 바람직하게는 전체로 1 또는 2의 아미드 및/또는 에스테르 결합들, 바람직하게는 아미드 결합들을 포함하는 것이 바람직하다.

[0087] 올리고아미드라는 용어는 이에 따라 NHC<sub>2</sub>O 또는 CONH<sub>2</sub>로부터 선택되는 기들로 중단된 CH<sub>2</sub> 또는 CHR 기들의 사슬을 가지는 모이어티를 포함한다. 상기 R 모이어티의 각 존재는, 예를 들면, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> 및 -NHC(NH)NH<sub>2</sub>로부터 선택되는 선택적인 치환기들이다.

[0088] 적합하게는, 상기 (a) 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들, 상기 (b) SIFA, 존재할 때에 상기 (c) 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM, 그리고 존재할 때에 상기 (d) 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA는 각기 독립적으로 공유 결합에 의해 상기 링커기(L)에 공유 결합으로 결합될 수 있으며, 상기 공유 결합은 작용기, 예를 들면, 에테르기, 에스테르기, 티오에스테르기, 티오에테르기, 아미드기, 카르바메이트기(carbamate group)의 일부를 형성한다.

[0089] 화학식 (I)의 바람직한 접합체들에서,

[0090] (i) 각 FAP 리간드(들)는 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 넷- 내지 열두 원자의 헤테로사이클릭기(들)를 포함하며, 헤테로사이클릭기(들)는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 선택적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 다른 헤테로원자들을 포함하며;

[0091] (ii) L은 여기에 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내며;

[0092] (iii) SIFA는 본질적으로 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>20</sub> 하이드로카르빌기를 포함하고, 하이드로카르빌기는 여기에 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기(들)로 치환되며, 플루오르화실리콘 기(들)는 하나 또는 그 이상의 불소 원자들과 공유 결합으로 결합되는 실리콘 원자를 포함하고, SIFA 모이어티는 <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되며;

[0093] (iv) CM, (v) PSMA, a, b 및 c는 각기 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의되는 바와 같다.

[0094] 화학식 (I)의 보다 바람직한 접합체들에서,

[0095] (i) 각 FAP 리간드(들)는 독립적으로 여기에 확인되는 바와 같은 넷- 또는 열 원자의 헤테로사이클릭기(들)를 포함하며, 헤테로사이클릭기(들)는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 선택적으로는 하나 또는 그 이상의 다른 질소 원자들을 포함하며, 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)는 질소 헤테로원자(들)만을 포함하고;

[0096] (ii) L은 여기서 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내며;

[0097] (iii) SIFA는 아릴기를 포함하는 본질적으로 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카르빌기를 포함하고, 아릴기는 여기서 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기(들)로 치환되며, 플루오르화실리콘 작용기(들)는 하나 또는 그 이상의 불소 원자들과 공유 결합하는 실리콘 원자를 포함하고, SIFA 모이어티는 <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되며;

[0098] (iv) CM, (v) PSMA, a, b 및 c는 각기 상기 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

[0099] 화학식 (I)의 보다 더 바람직한 접합체들에서,

[0100] (i) 각 FAP 리간드(들)는 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 피르롤리닐, 피르롤릴, 퀴놀리닐, 디하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 그리고 나프티리디닐로부터 선택되는

하나 또는 그 이상의 헥테로사이클릭기(들)를 포함하며;

(ii) L은 여기서 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

(iii) SIFA는 페닐기를 포함하는 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기를 포함하며, 페닐기는 여기서 확인되는 바와 같은 하나 또는 그 이상의 플루오르화실리콘 작용기(들)로 치환되고, 바람직하게는 파라-치환되며, 플루오르화실리콘 기(들)는 하나 또는 그 이상의 불소 원자들과 공유 결합되고, 하나 또는 그 이상의 본질적으로  $C_3$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하며, SIFA 모이어티는  $^{18}F$ 로 선택적으로 표지되고;

(iv) CM, (v) PSMA, a, b 및 c는 각기 상기 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

화학식 (I)의 보다 더 바람직한 접합체들에서,

(i) 각 FAP 리간드(들)는 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐 및 나프티리디닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헥테로사이클릭기(들)를 포함하며;

(ii) L은 여기에 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

(iii) SIFA는 페닐기를 포함하는 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기를 포함하며, 페닐기는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환되며, SIFA 모이어티는  $^{18}F$ 로 선택적으로 표지되고;

(iv) CM, (v) PSMA, a, b 및 c는 각기 상기 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

화학식 (I)의 보다 더 바람직한 접합체들에서,

(i) 각 FAP 리간드(들)는 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴나졸리닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헥테로사이클릭기(들)를 포함하며;

(ii) L은 여기서 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

(iii) SIFA는 페닐기를 포함하는 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기를 포함하며, 페닐기는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환되며, SIFA 모이어티는  $^{18}F$ 로 선택적으로 표지되고;

(iv) CM, (v) PSMA, a, b 및 c는 각기 상기 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

상기 화학식 (I)의 접합체들 및 유사하게 여기에 확인되는 화학식 (IA) 내지 화학식 (IG)의 접합체들에서 각각의 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들), 상기 SIFA, 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM(들), 그리고 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)가 각기 독립적으로 상기 링커기(L)의 공통 원자(즉, 동일한 위치)에 공유 결합될 수 있거나, 각기 독립적으로 상기 링커기(L)의 하나 또는 그 이상의 다른 원자들(즉, 하나 또는 그 이상의 다른 위치들)에 공유 결합될 수 있는 점이 이해될 것이다.

바람직한 실시예에서, 본 발명의 접합체들은 화학식 (I)의 접합체들을 포함하며, 여기서 a는 1 또는 2이고, b는 0이며, c는 0이고, 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하며,



여기서,

FAP<sup>1</sup> 및 FAP<sup>2</sup>는 존재할 때에 각기 독립적으로 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같은 FAP 리간드를 나

타내고; SIFA 및 L은 각기 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

[0119] 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 바람직한 접합체들에서,

[0120] (i)  $FAP^1$  및  $FAP^2$ 는 존재할 때에 각기 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (I)의 바람직한 접합체에 대해 정의되는 바와 같은 FAP 리간드를 나타내며;

[0121] (iii) L은 여기서 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

[0122] (iii) SIFA는 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (I)의 바람직한 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

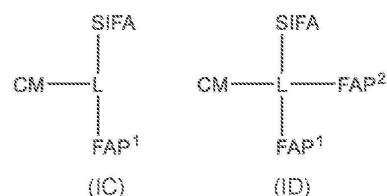
[0123] 적합하게는, 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 가장 바람직한 접합체들에서,

[0124] (i)  $FAP^1$  및  $FAP^2$ 는 존재할 때에 각기 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리딘, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴나졸리닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 포함하는 FAP 리간드를 나타내며;

[0125] (ii) L은 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

[0126] (iii) SIFA는 페닐기를 포함하는 본질적으로  $C_6$  내지  $C_{10}$  하이드로카르빌기를 포함하며, 페닐기는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의  $C_3$  내지  $C_{10}$  알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환되며, SIFA 모이어티는  $^{18}F$ 로 선택적으로 표지된다.

[0127] 바람직한 선택적인 실시예에서, 본 발명의 접합체들은 화학식 (I)의 접합체들을 포함하며, 여기서 a는 1 또는 2이고, b는 1이며, c는 0이고, 화학식 (IC) 및 화학식 (ID)의 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하며,



[0128] 여기서,

[0129]  $FAP^1$  및  $FAP^2$ 가 존재할 때, SIFA 및 L은 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 접합체들에 대해 정의되는 바와 같고, CM은 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같다.

[0130] 상기 화학식 (IC) 및 화학식 (ID)의 바람직한 접합체들에서, CM은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되며, CM은 여기서 확인되는 방사성 금속 양이온 또는 비방사성 양이온으로 선택적으로 치환되고, 특히  $^{68}Ga$ ,  $^{64}Cu$ ,  $^{177}Lu$ ,  $^{90}Y$  또는  $^{225}Ac$  양이온으로 선택적으로 치환된다.

[0131] 상기 화학식 (IC) 및 화학식 (ID)의 보다 바람직한 접합체들에서,

[0132] (i)  $FAP^1$  및  $FAP^2$ 는 존재할 때에 각기 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 바람직한 접합체들에 대해 정의되는 바와 같은 FAP 리간드를 나타내며;

[0133] (ii) SIFA는 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (IA)의 바람직한 접합체에 대해 정의되는 바와 같고;

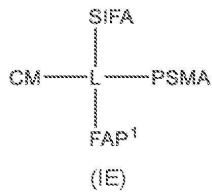
[0134] (iii) L은 화학식 (I)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내며;

[0135] (iv) CM은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되고, CM은 여기에 확인되는 방사성 금속 양이온 또는 방사성 양이온으로 선택적으로 치환되며, 특히  $^{68}Ga$ ,  $^{64}Cu$ ,  $^{177}Lu$ ,  $^{90}Y$  또는  $^{225}Ac$  양이온으로 선택적으로 치환된다.

[0136] 적합하게는, 상기 화학식 (IC) 및 화학식 (ID)의 가장 바람직한 접합체들에서,

[0137] (i)  $FAP^1$  및  $FAP^2$ 는 존재할 때에 각기 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리딘, 퀴놀리닐, 아소퀴놀리닐 및 퀴나졸리닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 포함하는 FAP 리간드를 나타내며;

- [0139] (ii) L은 여기에 확인되는 바와 같은 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;
- [0140] (iii) SIFA는 페닐기를 포함하는 본질적으로 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카르빌기를 포함하며, 페닐기는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환되며, SIFA 모이어티는 <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되고;
- [0141] (iv) CM은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되며, CM은 여기에 확인되는 방사성 금속 양이온 또는 비방사성 양이온으로 선택적으로 치환되며, 특히 <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y 또는 <sup>225</sup>Ac 양이온으로 선택적으로 치환된다.
- [0142] 다른 바람직한 선택적인 실시예에서, 본 발명의 접합체들은 화학식 (I)의 접합체들을 포함하며, 여기서 a는 1이고, b는 1이며, c는 1이고, 화학식 (IE)의 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하며,



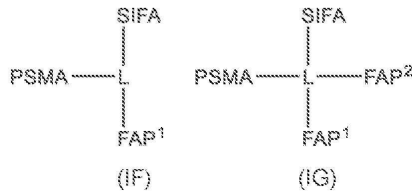
- [0143]
- [0144] 여기서,
- [0145] FAP<sup>1</sup>, SIFA, CM 및 L은 각기 화학식 (IC)의 접합체에 대해 정의되는 바와 같고, PSMA는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의되는 바와 같다.
- [0146] 상기 화학식 (IE)의 바람직한 접합체들에서, PSMA는 여기에 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조로부터 선택된다.
- [0147] 상기 화학식 (IE)의 보다 바람직한 접합체들에서, PSMA는 여기에 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조로부터 선택되며, CM은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되고, CM은 여기서 확인되는 방사성 금속 양이온 또는 비방사성 양이온, 특히 <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y 또는 <sup>225</sup>Ac 양이온으로 선택적으로 치환된다.
- [0148] 상기 화학식 (IE)의 보다 더 바람직한 접합체들에서,
- [0149] (i) FAP<sup>1</sup>은 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (IC)의 바람직한 접합체에 대해 정의되는 바와 같은 FAP 리간드를 나타내며;
- [0150] (iii) L은 여기서 확인되는 바와 같이 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;
- [0151] (iii) SIFA는 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (IC)의 바람직한 접합체에 대해 정의되는 바와 같으며;
- [0152] (iv) PSMA는 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조로부터 선택되고;
- [0153] (v) CM은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되며, CM은 여기서 확인되는 방사성 금속 양이온 또는 비방사성 양이온, 특히 <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y 또는 <sup>225</sup>Ac 양이온으로 선택적으로 치환된다.
- [0154] 적합하게는, 상기 화학식 (IE)의 가장 바람직한 접합체들에서,
- [0155] (i) FAP<sup>1</sup>은 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴나졸리닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 포함하는 FAP 리간드를 나타내며;
- [0156] (ii) L은 여기서 확인되는 바와 같이 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;
- [0157] (iii) SIFA는 페닐기를 포함하는 본질적으로 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카르빌기를 포함하며, 페닐기는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용

용기로 파라-치환되며, SIFA 모이어티는  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되고;

[0158] (iv) PSMA는 여기서 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조로부터 선택되며;

[0159] (v) CM은 TRAP, DOTA 및 DOTAG로부터 선택되고, CM은 여기서 확인되는 방사성 금속 양이온 또는 비방사성 양이온으로 선택적으로 치환되며, 특히  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  또는  $^{225}\text{Ac}$  양이온으로 선택적으로 치환된다.

[0160] 다른 선택적인 실시예에서, 본 발명의 바람직한 선택적인 접합체들은 화학식 (I)의 접합체들을 포함하며, 여기서 a는 1 또는 2이고, b는 0이며, c는 1이고, 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 접합체들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하며,



[0161]

[0162] 여기서,

[0163] FAP<sup>1</sup> 및 FAP<sup>2</sup>가 존재할 때, SIFA 및 L은 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 접합체들에 대해 정의된 바와 같고, PSMA는 화학식 (IE)의 접합체에 대해 정의된 바와 같다.

[0164] 상기 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 바람직한 접합체들에서,

[0165] (i) FAP<sup>1</sup> 및 FAP<sup>2</sup>는 존재할 때에 각기 독립적으로 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 바람직한 접합체들에 대해 정의된 바와 같은 FAP 리간드를 나타내며;

[0166] (iii) L은 여기서 확인되는 바와 같이 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

[0167] (iii) SIFA는 여기서 확인되는 바와 같이 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 바람직한 접합체들에 대해 정의된 바와 같으며;

[0168] (iv) PSMA는 여기서 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조로부터 선택된다.

[0169] 적합하게는, 상기 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 가장 바람직한 접합체들에서,

[0170] (i) FAP<sup>1</sup> 및 FAP<sup>2</sup>는 존재할 때에 각기 독립적으로 선택적으로 치환된 피르롤리딘, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 퀴나졸리닐로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로사이클릭기(들)를 포함하는 FAP 리간드를 나타내며;

[0171] (ii) L은 여기서 확인되는 바와 같이 선택적으로 치환된 링커기를 나타내고;

[0172] (iii) SIFA는 페닐을 포함하는 본질적으로 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카르빌기를 포함하고, 페닐기는 단일의 불소 원자와 공유 결합되고, 둘의 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬기들과 공유 결합되는 실리콘 원자를 포함하는 플루오르화실리콘 작용기로 파라-치환되며, SIFA 모이어티는  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되고;

[0173] (iv) PSMA는 여기서 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조로부터 선택된다.

[0174] 본 발명의 가장 바람직한 접합체들은 화학식 (I)의 접합체들을 포함하며, 여기서 화학식 (IA), 화학식 (IB), 화학식 (IC) 및 화학식 (ID)의 접합체들로 나타낸 바와 같이 a는 1 또는 2이고, b는 0 또는 1이며, c는 0이다. 본 발명의 특히 바람직한 접합체들은 화학식 (I)의 접합체들을 포함하며, 여기서 화학식 (IC)의 접합체들로 나타낸 바와 같이 a는 1이고, b는 1이며, c는 0이다.

[0175] 본 발명의 접합체들은 화학식 (IA), 화학식 (IC), 화학식 (IE) 및 화학식 (IF)의 접합체들로 예시되는 바와 같은 단일의 FAP 리간드, 화학식 (IB), 화학식 (ID) 및 화학식 (IG)의 접합체들로 예시되는 바와 같은 둘의 FAP 리간드들, 혹은 셋 또는 그 이상의 FAP 리간드들을 포함할 수 있다. 접합체가 둘 또는 그 이상의 FAP 리간드들

을 포함할 때, 각각의 상기 FAP 리간드들은 같거나 다를 수 있으며, 바람직하게는 각각의 상기 FAP 리간드들은 동일하다. 따라서, FAP<sup>1</sup>은 바람직하게는 화학식 (IB), 화학식 (IC) 및 화학식 (IG)의 접합체들 내의 FAP<sup>2</sup>와 동일하다.

[0176] 본 발명의 일부 실시예들에서, 접합체들은 화학식 (IE), 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 접합체들로 예시한 바와 같이 FAP과 결합할 수 있는 리간드들 중의 하나 또는 그 이상 이외에도 PSMA와 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 포함할 수 있다. 이러한 접합체들은 상승된 FAP 발현 및 상승된 전립선 특이 막 항원(PSMA) 발현과 연관된 의학적 지표들에 대한 "이중의" 방사성-치료제들 및/또는 방사성-진단체들로서 유용하다.

[0177] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 다음에 예시하는 바와 같이 본 발명의 접합체들의 제조를 위한 프로세스들이 제공된다.

[0178] 다음의 프로세스들은 본 발명의 접합체들을 수득하기 위해 적용될 수 있는 일반적인 합성 절차의 예시들이다.

[0179] 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 둘의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드(들); 및 (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이에 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함하며, 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 접합체들로 예시한 바와 같이, 단일의 분자를 형성하도록 공통 링커기(L)에 각각의 (a) 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들 및 (b) 상기 SIFA 모이어티를 결합시켜 제조될 수 있다.

[0180] 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 셋의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; 및 (c) 킬레이트된 비방사성 양이온 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들을 포함하며, 화학식 (IC) 및 화학식 (ID)의 접합체들로 예시한 바와 같이, 단일의 분자를 형성하도록 공통 링커기(L)에 각각의 (a) 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들, (b) 상기 SIFA 모이어티 및 (c) 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들을 결합시켜 제조될 수 있다.

[0181] 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 셋의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA); 및 (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 포함하며, 화학식 (IF) 및 화학식 (IG)의 접합체들로 예시한 바와 같이, 단일의 분자를 형성하도록 공통 링커기(L)에 각각의 (a) 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들, (b) 상기 SIFA 모이어티 및 (d) 상기 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들을 결합시켜 제조될 수 있다.

[0182] 본 발명의 접합체들은, 단일의 분자 내에, 넷의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; (c) 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 및 (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 포함하며, 화학식 (IE)의 접합체들로 예시한 바와 같이, 단일의 분자를 형성하도록 공통 링커기(L)에 각각의 (a) 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들, (b) 상기 SIFA 모이어티, (c) 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들 및 (d) 상기 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들을 결합시켜 제조될 수 있다.

[0183] 본 발명의 접합체들을 제조하기 위한 바람직한 프로세스는 여기서 확인되는 바와 같이 상기 공통 링커기(L)에 공유 결합되는 FAP 리간드를 포함하는 접합체 전구체 화합물을 제공하는 단계, 그리고 후속하여 (b) 상기 SIFA 모이어티, (c) 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 킬레이트 모이어티(CM)들, 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들), 그리고 상기 하나 또는 그 이상의 다른 선택적인 추가 FAP 리간드(들)를 상기 링커기를 통해 접합체 전구체 화합물과 결합시키는 단계를 포함한다.

[0184] 상기 링커기에 대한 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들) 및 상기 SIFA 모이어티와 존재할 때에 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 CM 모이어티들 및/또는 상기 하나 또는 그 이상의 선택적인 PSMA 리간드(들)의 커플링 상호 작용들은 해당 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려진 종래의 결합을 형성하는 기술들, 예를 들면, 종래의 아미드, 에스테르, 에테르, 티오에테르, 티오에스테르 결합을 형성하는 기술들을 이용하여 구현될 수 있다. 채용될 수 있는 통상적인 절차들은 여기에 설명되는 경우들을 포함한다. 또한, 상기 링커기에 대한 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드들 및 상기 SIFA 모이어티와 존재할 때에 상기 선택적인 하나 또는 그 이상의 CM 모이어티들 및/또는 상기 선택적인 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드(들)의 커플링 상호 작용들이 임의의 순서로 수행될

수 있는 점이 이해될 것이다. 본 발명의 접합체들은 종래 기술들, 예를 들면, 결정화, 칼럼 크로마토그래피 및 HPLC를 포함하는 크로마토그래피를 이용하여 이들의 반응 혼합물들로부터 분리될 수 있다.

- [0185] 본 발명의 접합체들은 동물 또는 인간 대상에서 다양한 암들의 치료 및/또는 진단을 포함하여 상승된 FAP 발현과 연관된 다양한 치료 및/또는 진단 분야들에 유용할 수 있다. 적합하게는, 치료적 및/또는 진단적 유효량의 본 발명의 접합체(들)가 상기 동물 또는 인간 대상에 투여된다.
- [0186] 본 발명의 접합체들은 인간 조직 내의 상승된 FAP 발현과 연관된 의학적 지표들의 치료나 진단에 유용할 수 있다. 본 발명의 접합체들은 암의 치료나 진단에 유용할 수 있다.
- [0187] 본 발명의 접합체들은 동물 또는 인간 대상에서 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)의 과발현에 의해 특징지어지는 질병의 진단 또는 치료에 유용할 수 있다. 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)의 과발현으로 특징지어지는 질병은 암, 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애(keloid disorder)로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 암은 유방암, 췌장암, 소장암, 결장암, 직장암, 폐암, 두경부암, 난소암, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 식도암, 하인두암(hypopharynx cancer), 비인두암(nasopharynx cancer), 후두암, 골수종 세포들, 방광암, 담관세포암(cholangiocellular carcinoma), 투명 세포 신장 암종(clear cell renal carcinoma), 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor), 종양성 골연화증(osteomalacia), 육종(sarcoma), 원발 부위 불명 암종(carcinoma of unknown primary)(CUP), 흉선암(thymus carcinoma), 데스모이드 종양(desmoid tumor)들, 신경교종, 성상세포종(astrocytoma), 자궁경부암 및 전립선암으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 따라서, FAP 결합 모이어티(binding moiety)(즉, FAP 리간드)를 가지는 본 발명의 접합체들은 FAP 발현이 있는 암의 진단, 영상화 또는 치료에 이용될 수 있다.
- [0188] 적합하게는, 본 발명의 접합체들이 상기 선택적인 (d) 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들을 더 포함할 때, 본 발명의 접합체들은 동물 또는 인간 대상에서 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)의 과발현, 또는 PSMA의 과발현, 또는 FAP 및 PSMA 모두의 과발현으로 특징지어지는 질병의 진단이나 치료에 유용할 수 있다. PSMA의 과발현으로 특징지어지는 질병이 전립선암만을 포함하는 것은 아니다. PSMA 발현을 입증하는 것으로 알려진 비-전립선암들은 유방, 폐, 결장직장 및 신장 세포 암종을 포함한다. 따라서, PSMA 결합 모이어티(즉, PSMA 리간드)를 가지는 것으로 여기서 확인되는 본 발명의 임의의 접합체는 PSMA 발현이 있는 암의 진단, 영상화 또는 치료에 이용될 수 있다.
- [0189] 본 발명의 접합체들은 (i) 보다 작은 원발성 종양들의 검출과 이에 따른 조기 진단의 가능, (ii) 보다 작은 전이의 검출과 이에 따른 종양 단계의 보다 우수한 평가의 제공, (iii) 종양 조직의 완전한 외과적 제거를 가능하게 하는 정확한 수술 중 유도의 제공, (iv) 감염 및 종양 조직 사이의 보다 우수한 구별의 제공, (v) 종양들이 있는 환자들의 보다 정확한 병기 결정의 제공, (vi) 항종양 치료 후의 종양 병변들의 보다 우수한 추적의 제공, 그리고 (vii) 진단 및 치료를 위한 치료 진단제들로서 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 접합체들은 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애들과 같은 악성이 아닌 질병들의 진단 및 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0190] 다른 측면에서, 본 발명은 여기에 개시되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들을 포함하거나 이들로 구성되는 약학 조성물을 제공한다. 적합하게는, 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 운반체(carrier)들, 부형제(excipient)들 및/또는 희석제(diluent)들을 포함할 수 있다.
- [0191] 다른 측면에서, 본 발명은 여기에 개시되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들을 포함하거나 이들로 구성되는 진단 조성물을 제공한다. 적합하게는, 상기 진단 조성물은 진단적으로 허용 가능한 운반체들, 부형제들 및/또는 희석제들을 포함할 수 있다.
- [0192] 다른 측면에서, 본 발명은 의학에서의 사용을 위한 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물, 특히 약학 및 진단 조성물을 제공한다.
- [0193] 의학에서의 바람직한 용도들은 핵 분자 영상화로도 호칭되는 핵 진단 영상화 및/또는 병기 결정과 같은 핵의학 및/또는 특히 병든 조직상의 FAP의 과발현과 연관되는 질병의 표적 방사선 치료이다.
- [0194] 본 발명의 접합체들이 상기 선택적인 (d) 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들을 더 포함할 때에 상술한 의학에서의 바람직한 용도들이 핵 진단 영상화 및/또는 병기 결정 및/또는 바람직하게는 병든 조직상의 FAP 및/또는 PSMA의 과발현과 연관되는 질병의 표적 방사선 치료까지 확장될 수 있는 점이 이해될 것이다. 이에 따라, 본 발명의 이러한 접합체들은 결합된 진단 영상화 및/또는 병기 결정 및/또는 바람직하게는 병든 조직상의 FAP 및/또

는 PSMA 모두의 과발현과 연관되는 질병의 결합된 표적 방사선 치료를 위해 유용하다.

- [0195] 다른 측면에서, 본 발명은 동물이나 인간 대상에서 암의 치료에 사용되기 위한 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0196] 다른 측면에서, 본 발명은 동물이나 인간 대상에서 FAP의 과발현으로 특징지어지는 질병의 치료에 사용되기 위한, 특히 FAP의 과발현에 의해 특징지어지는 동물이나 인간 대상에서 암의 치료에 사용되기 위한 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0197] 다른 측면에서, 본 발명은 동물이나 인간 대상에서 FAP의 과발현, 또는 PSMA의 과발현, 또는 FAP 및 PSMA 모두의 과발현으로 특징지어지는 질병의 치료에 사용되기 위한, 특히 동물이나 인간 대상에서 FAP 및 PSMA 모두의 과발현으로 특징지어지는 암의 치료에 사용되기 위한 상기 선택적인 (d) 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들을 포함하는 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0198] 다른 측면에서, 본 발명은 동물이나 인간 대상에서 진단 또는 영상화제로 사용되기 위한, 특히 FAP의 과발현과 연관된 질병, 바람직하게는 암의 진단 또는 영상화제로서 사용되기 위한 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0199] 다른 측면에서, 본 발명은 동물이나 인간 대상에서 진단 또는 영상화제로서 사용되기 위한, 특히 FAP의 과발현 및/또는 PSMA의 과발현과 연관된 질병, 바람직하게는 암의 진단 또는 영상화제로서 사용되기 위한 상기 선택적인 (d) 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들을 포함하는 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0200] 적합하게는, 다른 측면에서 본 발명은 암 진단 또는 영상화제로 사용되기 위한 기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0201] 바람직한 표지들은 FAP의 과발현과 연관된 암의 검출이나 병기 결정이다. 전립선암은 특히 바람직한 표지이다.
- [0202] 적합하게는, 다른 측면에서 본 발명은 치료적 또는 진단적 유효량의 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 혹은 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 접합체(들)를 포함하는 조성물을 인간이나 동물 대상에 투여하는 과정을 포함하는 인간이나 동물의 신체에 대해 수행되는 수술이나 치료 또는 진단 방법에 의한 인간이나 동물의 신체의 치료를 위한 방법을 제공한다. 적합하게는, 치료를 위한 방법은 암의 치료를 위한 것이다.
- [0203] 정의
- [0204] 다음의 정의들은 예시의 목적을 위해 제공되는 것이며, 제한의 목적을 위한 것은 아니다.
- [0205] "FAP 리간드"라는 표현은 포유동물, 특히 인간 조직 내에서 발현되는 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 작용기(들), 예를 들어, 유기 작용기(들)를 포함하는 화학 모이어티를 의미한다. 본 발명의 접합체들의 예시적인 FAP 리간드(들)는 여기서 확인된다.
- [0206] "SIFA 모이어티(moiety)"라는 표현은 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, <sup>18</sup>F로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체 모이어티를 의미한다. 본 발명의 접합체들의 예시적인 SIFA 모이어티들은 여기서 확인된다.
- [0207] "킬레이트 모이어티(chelating moiety)(CM)"라는 표현은 다른 것들 중에서 (i) 2 또는 그 이상이 산소 원자들 및 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 고리 원자들을 가지는 거대 고리 구조; (ii) 2 또는 그 이상이 산소 원자들 및 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 주요 사슬 원자들을 가지는 비고리 개방 사슬 킬레이트 구조; (iii) 4차 탄소 원자를 포함하는 분지 킬레이트 구조를 포함한다. 본 발명의 접합체들의 예시적인 킬레이트 모이어티들은 여기서 확인된다.
- [0208] "PSMA 리간드"라는 표현은 포유동물, 특히 인간 조직 내에서 발현되는 전립선 특이 막 항원과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 작용기(들), 예를 들어, 유기 작용기(들)를 포함하는 화학 모이어티를 의미한다. 본 발명의 접합체들의 예시적인 PSMA 리간드들은 여기에 확인되거나 및/또는 W02019/020831, W02020/157177 및

WO2020/157184에 개시되어 있다.

- [0209] "하이드로카르빌(hydrocarbyl)"이라는 용어는 탄소 및 수소 원자들을 포함하고, 탄소 원자를 통해 분자의 나머지  
 지에 결합되는 기 또는 라디칼을 의미한다. 이는 본질적인 탄화수소 성질 및 기의 특성을 변경시키지 않도록 제  
 공되는 헤테로 원자들, 즉 탄소 및 수소 이외의 원자들을 포함할 수 있다. 바람직한 하이드로카르빌 기들 및 라  
 디칼들은 수소 및 탄소만을 포함한다. 적합하게는, 하이드로카르빌이라는 용어는 지방족 및 방향족 기들과 라디  
 칼들을 포괄한다. 바람직한 하이드로카르빌 기들은 알킬, 알킬렌, 알케닐 기들과 라디칼들과 같은 지방족 기들  
 과 라디칼들을 포함한다.
- [0210] "알킬(alkyl)"이라는 용어는 이중 또는 삼중 결합들을 포함하지 않는 1가의 하이드로카르빌기를 지칭한다. 알킬  
 기는 선형, 분지, 고리, 비고리 및/또는 부분 고리/비고리 형태가 될 수 있다. 상기 알킬기는 하나 또는 그 이  
 상의 치환기들로 선택적으로 치환될 수 있다. 적합하게는, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬기라는 표현은 메틸, 에틸, 프로필,  
 이소프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜틸, 시클로펜틸, 헥실, 시클로헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실을 포괄  
 한다. 바람직한 알킬기들은 비고리형 알킬기들을 나타낸다.
- [0211] "아릴(aryl)"이라는 용어는 페닐 및 나프틸과 같은 여섯 내지 열 원자의 카르보시클릭 방향족 기들을 지칭한다.  
 여기서 확인되는 각 "아릴"기는 할로, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C(O)R<sup>21</sup>, C(O)OR<sup>22</sup>, C(O)NR<sup>23, 24</sup>, NR<sup>25, 26</sup>  
 으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>  
 및 R<sup>26</sup>은 각기 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타낸다.
- [0212] "할로(halo)"라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.
- [0213] "포함하는" 또는 임의의 유사한 표현들은 기재되는 특징들, 단계들, 숫자들 또는 성분들의 존재를 특정하지만,  
 이들의 하나 또는 그 이상의 다른 특징들, 단계들, 숫자들, 성분들 또는 기들의 존재를 배제하는 것은 아니며,  
 "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는" 또는 유사한 표현들은 "포함하는" 또는 유사한 표현들에 포괄될 수 있으  
 며, 여기서 "본질적으로 이루어진"이라는 표현은 언급되는 화합물, 조성물 혹은 다른 특징들의 특성들에 영향을  
 물질적으로 미치지 않는 물질들의 포함을 허용한다.
- [0214] 본 발명의 접합체들은 호변이성(tautomerism)을 나타낼 수 있다. 본 발명의 접합체들의 모든 호변이성 형태들은  
 본 발명의 범주에 포함된다.
- [0215] 또한, 본 발명의 접합체들은 하나 또는 그 이상의 비대칭 탄소 원자들을 포함할 수 있으며, 광학 및/또는 부분  
 입체이성(diastereoisomerism)을 나타낼 수 있다. 부분입체이성질체(diastereoisomer)들은 종래의 기술에 의해,  
 예를 들어, 부분 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체들은 종래의 기술들,  
 예를 들어, 부분 결정화 및 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)(HPLC)를 이  
 용하는 라세미 혼합물(racemic mixture) 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 분리될 수 있다. 모든 입체이성질체들  
 은 본 발명의 접합체들의 범주에 포함된다.
- [0216] 또한, 여기에 실시되는 임의의 상한 및 하한의 양, 범위 및 비율 한계들이 독립적으로 결합될 수 있으며, 불확  
 정적인 "약"의 양, 범위 또는 비율 한계들을 포함할 수 있는 점이 이해될 것이다.
- [0217] 또한, 본 발명의 각 측면의 각각의 및 모든 특징들, 예를 들어 본 발명의 접합체들이 본 발명의 각각의 및 모든  
 다른 측면들의 바람직한 특징을 나타낼 수 있는 것으로 여겨질 수 있는 점이 이해될 것이다.

## 도면의 간단한 설명

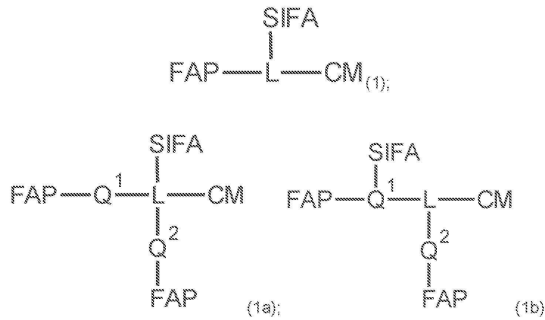
- [0218] 도 1: 방사성 합성의 종료에서의 실험에 11([<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 품질 관리.
- 도 2: U87-MG 종양이 있는 마우스들의 실험에 11([<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) PET 영상화 흡수율(표 2). 마우  
 스들에게는 [<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1(8±1.5MBq)이 주사되었고, 방사성 트레이서 투여 후의 60분에 영상화  
 되었다. 근육 및 종양 내의 평균 방사성 트레이서 흡수율(%ID/cm<sup>2</sup>), 평균±SD가 도시된다(n=3). 방사성 트레이  
 서 흡수율은 근육에 비하여 종양 내에서 >4 폴드 높았다.
- 도 3: U87-MG 종양이 있는 마우스들 내의 실험에 11([<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 생체 분포(표 3a 및 표

3b). 마우스들에게는 실험에  $11([^{18}\text{F}]\text{-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1})(8\pm 1.5\text{MBq})$ 이 주사되었다. 조직들 내의 방사능은 방사성 트레이서 주입 후의 80분에  $\gamma$ -계수에 의해 측정되었다. 방사성 트레이서 생체 분포(%ID/g), 평균 $\pm$ SD가 도시된다( $n=4$ ).

생체 분포 분석들은 근육에 비하여 종양에서 8 폴드 높은 방사성 트레이서 흡수율을 나타내었다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

특히, 본 발명은 화학식 (1), 화학식 (1a) 또는 화학식 (1b)의 접합체(conjugate)들 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(solvate)에 관한 것이며,



여기서,

FAP는 여기에 정의되는 바와 같은 섬유아세포 활성화 단백질(fibroblast activation protein)(FAP)과 결합할 수 있는 리간드를 나타내고;

L은 여기에 정의되는 바와 같은 선택적으로 치환된 다가의 링커기(linker group)이며;

화학식 (1a) 및 화학식 (1b)의 접합체들 내의  $\text{Q}^1$  및  $\text{Q}^2$ 는 동일하거나 다를 수 있는 선택적으로 치환된 링커기들 이고;

실리콘-불소 수용체(silicon-fluoride acceptor)(SIFA)는 실리콘 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 나타내며, 상기 SIFA 모이어티는 선택적으로  $^{18}\text{F}$ 을 포함하고;

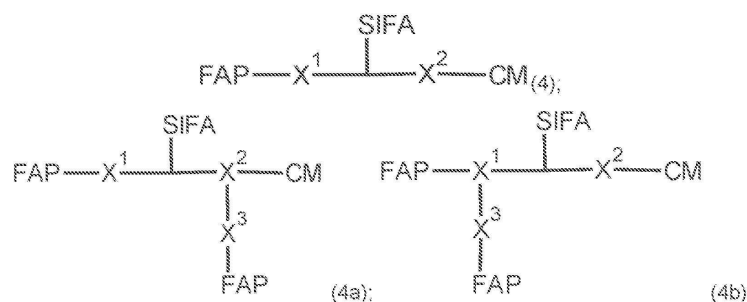
CM은 여기에 정의되는 바와 같은 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 선택적으로 포함하는 킬레이트 모이어티(chelating moiety)를 나타낸다.

본 발명의 접합체들은 단일의 FAP 리간드(즉, 화학식 (1)의 접합체들), 둘의 FAP 리간드들(즉, 화학식 (1a) 또는 화학식 (1b)), 또는 동일하거나 다를 수 있는 셋 이상의 FAP 리간드들을 포함할 수 있다.

본 발명의 일부 실시예들에서, 접합체들은 FAP와 결합할 수 있는 리간드들 중의 하나 또는 그 이상 이외에도 PSMA와 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 포함할 수 있다.

상기 화학식 (1a) 및 화학식 (1b)의 접합체들에서  $\text{Q}^1\text{-L-Q}^2$ 가 함께 총괄적으로 여기에 정의되는 바와 같은 다가의 링커기를 나타내는 점이 이해될 것이다.

상기 접합체는 화학식 (4), 화학식 (4a) 또는 화학식 (4b)의 접합체 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 될 수 있으며,



- [0232] 여기서,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 은 2가의 연결기(linking group)들을 나타내고,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 은 이들이 부착되는 기들과 함께 하나 또는 그 이상의 아마이드 결합(amide bond)들을 포함한다.
- [0233]  $X^1$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 5-30 원자의 링커(linker)가 될 수 있다.  $X^1$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 5-30 원자의 링커가 될 수 있으며, 여기서 선택적인 치환기는  $-X^3$ -FAP,  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 선택된다.  $X^1$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 10-20 원자의 링커가 될 수 있다.  $X^1$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 10-20 원자의 링커가 될 수 있으며, 여기서 선택적인 치환기는  $-X^3$ -FAP,  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 선택된다.
- [0234]  $X^2$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 1-30 원자의 링커가 될 수 있다.  $X^2$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 1-10 원자의 링커가 될 수 있다.  $X^2$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 1-5 원자의 링커가 될 수 있다. 화학식 (4) 또는 화학식 (4b)의 화합물들에서,  $X^2$ 은 또한  $-NH-$ 가 될 수 있거나, 결합을 나타낼 수 있다.
- [0235]  $X^3$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 5-30 원자의 링커가 될 수 있다.  $X^3$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 5-30 원자의 링커가 될 수 있으며, 여기서 선택적인 치환기는  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 선택된다.  $X^3$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 10-20 원자의 링커가 될 수 있다.  $X^3$ 은 1 또는 그 이상의 아마이드 결합들을 포함하는 선택적으로 치환된 10-20 원자의 링커가 될 수 있으며, 여기서 선택적인 치환기는  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 선택된다.
- [0236]  $X^1$ 은 다음 화학식의 기가 될 수 있으며,
- [0237]  $-(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$
- [0238] 여기서, 각 반복되는 단위 내에서 독립적으로,
- [0239] n은 1 내지 10이고;
- [0240] m은 0 또는 1이며;
- [0241] p는 0 또는 1이고, 여기서 m 및 p는 모두 1이 아닐 수 있으며;
- [0242] q는 1 내지 8이고;
- [0243]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각 존재(occurrence)에서 H,  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택되며;
- [0244]  $R^{11}$  및  $R^{12}$  중의 하나의 존재는  $-X^3$ -FAP가 될 수 있다.
- [0245]  $X^2$ 은 다음 화학식의 기가 될 수 있으며,
- [0246]  $-(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$
- [0247] 여기서 각 반복되는 단위 내에서 독립적으로,
- [0248] n은 1 내지 10이고;
- [0249] m은 0 또는 1이며;
- [0250] p는 0 또는 1이고, 여기서 m 및 p는 모두 1이 아닐 수 있으며;
- [0251] q는 1 내지 8이고;
- [0252]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각 존재에서 H,  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택되며;

- [0253]  $R^{11}$  및  $R^{12}$  중의 하나의 존재는  $-X^3$ -FAP가 될 수 있다.
- [0254]  $X^3$ 은 다음 화학식의 기가 될 수 있으며,
- [0255]  $-(CR^{11}R^{12})_n(NHCO)_m(CONH)_p]_q-$
- [0256] 여기서, 각 반복되는 단위 내에서 독립적으로,
- [0257]  $n$ 은 1 내지 10이고;
- [0258]  $m$ 은 0 또는 1이며;
- [0259]  $p$ 는 0 또는 1이고, 여기서  $m$  및  $p$ 는 모두 1이 아닐 수 있으며;
- [0260]  $q$ 는 1 내지 8이고;
- [0261]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각 존재에서 H,  $CO_2H$  및  $CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0262] 각 반복되는 단위 내에서 독립적으로,  $n$ 은 1-10이 될 수 있다.  $n$ 은 1-5가 될 수 있다.  $n$ 은 1-3이 될 수 있다.  $n$ 은 1이 될 수 있다.  $n$ 은 2가 될 수 있다.  $n$ 은 3이 될 수 있다.  $n$ 은 4가 될 수 있다.  $n$ 은 5가 될 수 있다.  $n$ 은 6이 될 수 있다.  $n$ 은 7이 될 수 있다.  $n$ 은 8이 될 수 있다.  $n$ 은 9가 될 수 있다.  $n$ 은 10이 될 수 있다.
- [0263] 각 반복되는 단위 내에서 독립적으로,  $m$ 은 0이 될 수 있고,  $p$ 는 1이 될 수 있다.  $m$ 은 1이 될 수 있고,  $p$ 는 0이 될 수 있다.  $m$  및  $p$ 는 모두 0이 될 수 있다.
- [0264]  $q$ 는 1-8이 될 수 있다.  $q$ 는 1-5가 될 수 있다.  $q$ 는 1-3이 될 수 있다.  $q$ 는 1이 될 수 있다.  $q$ 는 2가 될 수 있다.  $q$ 는 3이 될 수 있다.  $q$ 는 4가 될 수 있다.  $q$ 는 5가 될 수 있다.  $q$ 는 6이 될 수 있다.  $q$ 는 7이 될 수 있다.  $q$ 는 8이 될 수 있다.
- [0265]  $X^1$ 은,
- [0266]  $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-C(O)-NH-R^{15}-NH-C(O)-$ ; 및
- [0267]  $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-NH-C(O)-R^{15}-NH-C(O)-R^{16}-NH-C(O)-$ 로부터 선택될 수 있으며,
- [0268] 여기서,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로  $C_{1-10}$  알킬이고, 알킬기들은 각기  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$  및  $-NHC(NH)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들로 치환될 수 있으며;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$  중의 하나는  $-X^3$ -FAP로 치환될 수 있다.
- [0269]  $X^1$ 은,
- [0270]  $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-C(O)-NH-R^{19}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ ; 및
- [0271]  $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-NH-C(O)-R^{19}-NH-C(O)-CH(CH_2OH)-NH-C(O)-$ 로부터 선택될 수 있으며,
- [0272] 여기서,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬이다.
- [0273]  $X^3$ 은,
- [0274]  $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-C(O)-NH-R^{15}-NH-C(O)-$ ; 및
- [0275]  $-R^{13}-NH-C(O)-R^{14}-NH-C(O)-R^{15}-NH-C(O)-R^{16}-NH-C(O)-$ 로부터 선택될 수 있으며,
- [0276] 여기서,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로  $C_{1-10}$  알킬이고, 알킬기들은 각기  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$  및  $-NHC(NH)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들로 치환될 수

있으며;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$  중의 하나는  $-X^3$ -FAP로 치환될 수 있다.

[0277]  $X^2$ 는 각기  $-X^3$ -FAP로 치환될 수 있는  $-NH-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-CH_2-$ ,  $-NH-C(O)-CH_2CH_2-$  또는  $-NH-C(O)-CH_2CH_2-CH(COOH)-$ 가 될 수 있다. 화학식 (4) 또는 화학식 (4b)의 화합물들에서,  $X^2$ 는 결합이 될 수 있다.

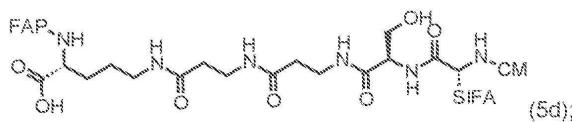
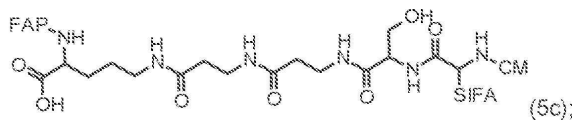
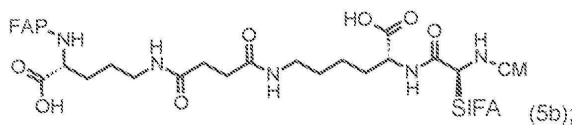
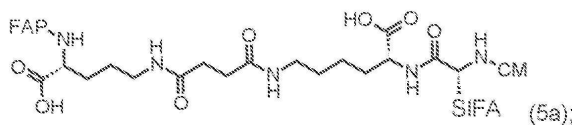
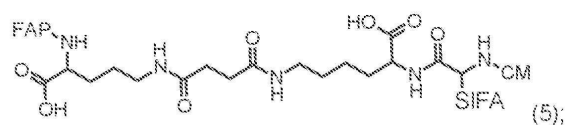
[0278]  $X^3$ 은,

[0279]  $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-C(O)-NH-R^{19}-CH(COOH)-NH-C(O)-$ ; 및

[0280]  $-CH(COOH)-R^{17}-NH-C(O)-R^{18}-NH-C(O)-R^{19}-NH-C(O)-CH(CH_2OH)-NH-C(O)-$ 로부터 선택될 수 있으며,

[0281] 여기서,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬이다.

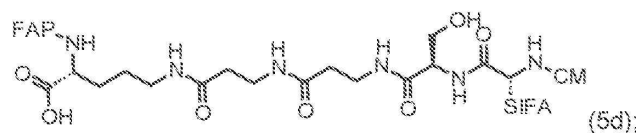
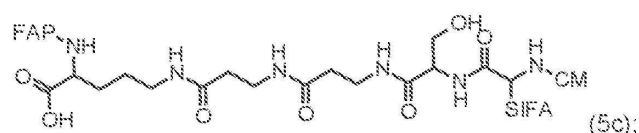
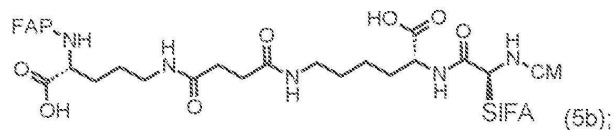
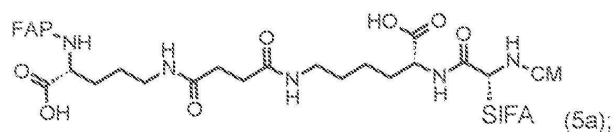
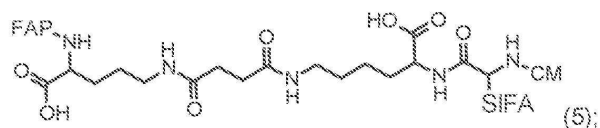
[0282] 상기 접합체는 화학식 (5), 화학식 (5a), 화학식 (5b), 화학식 (5c) 또는 화학식 (5d)의 접합체 또는 이의 염이 될 수 있으며,



[0283]

[0284] 여기서, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)은 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드를 나타내고, SIFA는 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 나타내며, CM은 상기 킬레이트 모이어티를 나타내고, 상기 FAP 및 CM를 연결하는 링커는 임의의 이용될 수 있는 위치에서  $-X^3$ -FAP로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0285] 상기 접합체는 화학식 (5), 화학식 (5a), 화학식 (5b), 화학식 (5c), 또는 화학식 (5d)의 접합체 또는 이의 염이 될 수 있으며,



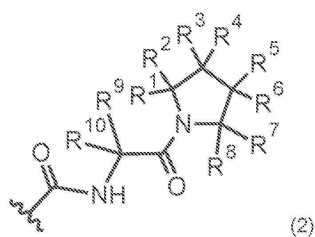
여기서, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)은 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드를 나타내고, SIFA는 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 나타내며, CM은 상기 킬레이트 모이어티를 나타낸다.

#### FAP 리간드

본 발명의 접합체들에서, 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드는 FAP과 결합할 수 있는 모이어티를 포함하는 작용기(functional group)가 될 수 있다. 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드는 치환된 피롤리딘(pyrrolidine) 고리를 포함할 수 있다. 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드는 CN 및 선택적으로 하나 또는 그 이상의 F 원자들로 치환된 피롤리딘 고리를 포함할 수 있다.

화합물들은 접합체마다 다중의 FAP 결합 도메인들을 포함할 수 있다. 따라서 화합물들은 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 둘 또는 그 이상의 리간드들을 포함할 수 있다.

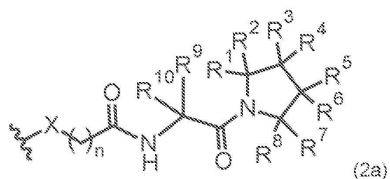
상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드는 화학식 (2)의 모이어티를 포함할 수 있으며,



여기서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 H, OH,  $B(OH)_2$ ,  $CO_2H$ , CN, 할로,  $C_{1-6}$  알킬 및  $-O-C_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고,

$R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이다.

[0296] 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드는 화학식 (2a)의 모이어티를 포함할 수 있으며,



[0297]

[0298] 여기서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 H, OH,  $B(OH)_2$ ,  $CO_2H$ , CN, 할로,  $C_{1-6}$  알킬 및  $-O-C_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0299]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이며;

[0300] n은 0 내지 3이고;

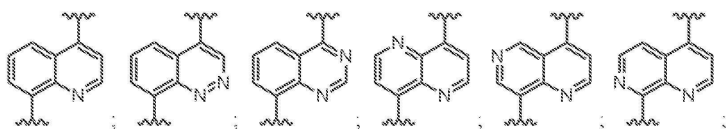
[0301] X는 O, N 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3의 헤테로원자들을 더 포함하는 5 내지 10 원자의 N 함유 단일 고리(monocyclic) 또는 두 고리(bicyclic)의 이중 고리이며,  $C_{1-6}$  알킬,  $-O-C_{1-6}$  알킬,  $-S-C_{1-6}$  알킬 및  $-NR^{20}R^{21}$ 로부터 선택되는 1 내지 3의 치환기들로 선택적으로 치환되고, 여기서  $R^{20}$  및  $R^{21}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0302] 화학식 (2) 또는 화학식 (2a)의 모이어티를 포함하는 접합체들에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 H, CN 및 F로부터 독립적으로 선택될 수 있다.  $R^1$ 은 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^2$ 는 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^3$ 은 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^4$ 는 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^5$ 는 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^6$ 은 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^7$ 은 H, CN 또는 F가 될 수 있다.  $R^8$ 은 H, CN 또는 F가 될 수 있다. 특정 화합물들은  $R^7$  및  $R^8$  중의 하나가 CN이고, 다른 하나는 H이며,  $R^3$  및  $R^4$ 가 H 또는 F이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 H인 것들을 포함한다.

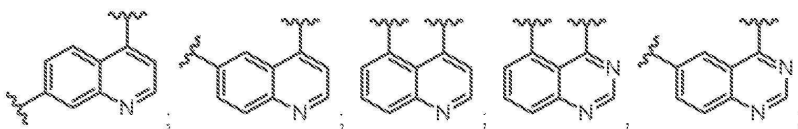
[0303] 화학식 (2) 또는 화학식 (2a)의 모이어티를 포함하는 접합체들에서,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이 될 수 있다.  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H 또는 메틸이 될 수 있다.

[0304] 화학식 (2a)의 모이어티를 포함하는 접합체들에서, n은 0 내지 3이 될 수 있다. n은 0이 될 수 있다. n은 1이 될 수 있다. n은 2가 될 수 있다. n은 3이 될 수 있다.

[0305] 화학식 (2a)의 모이어티를 포함하는 접합체들에서, X는 다음으로부터 선택될 수 있다.

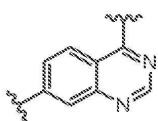


[0306]



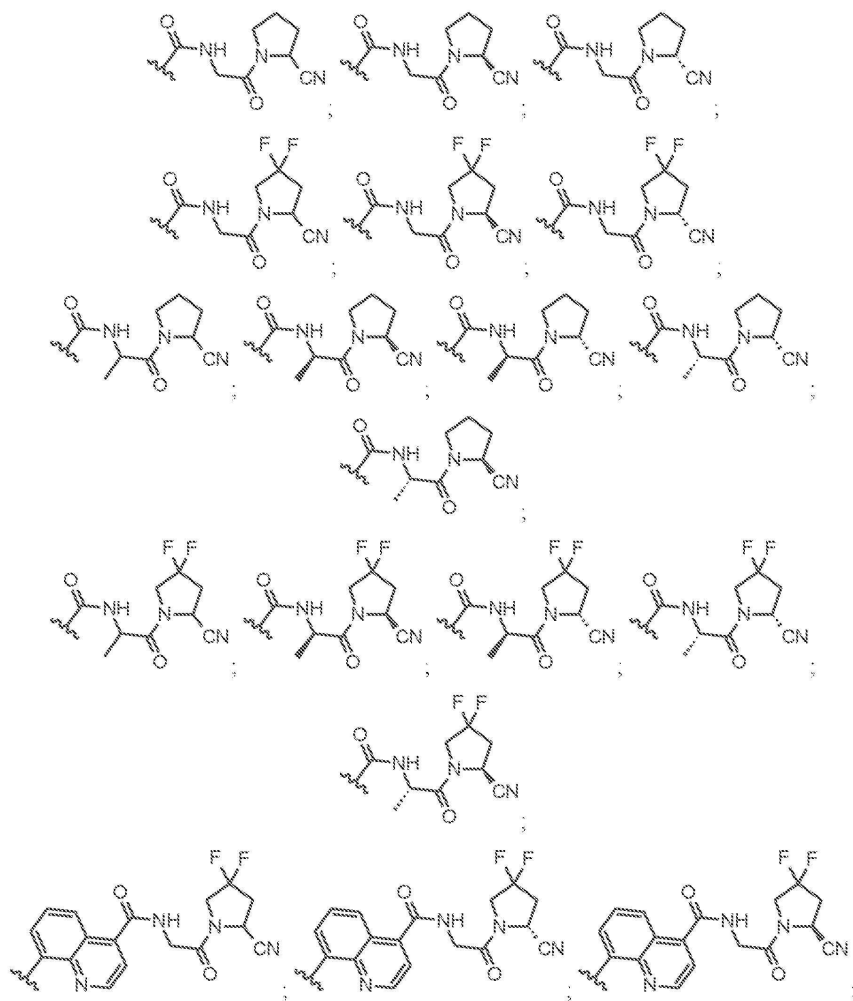
[0307]

[0308] 및

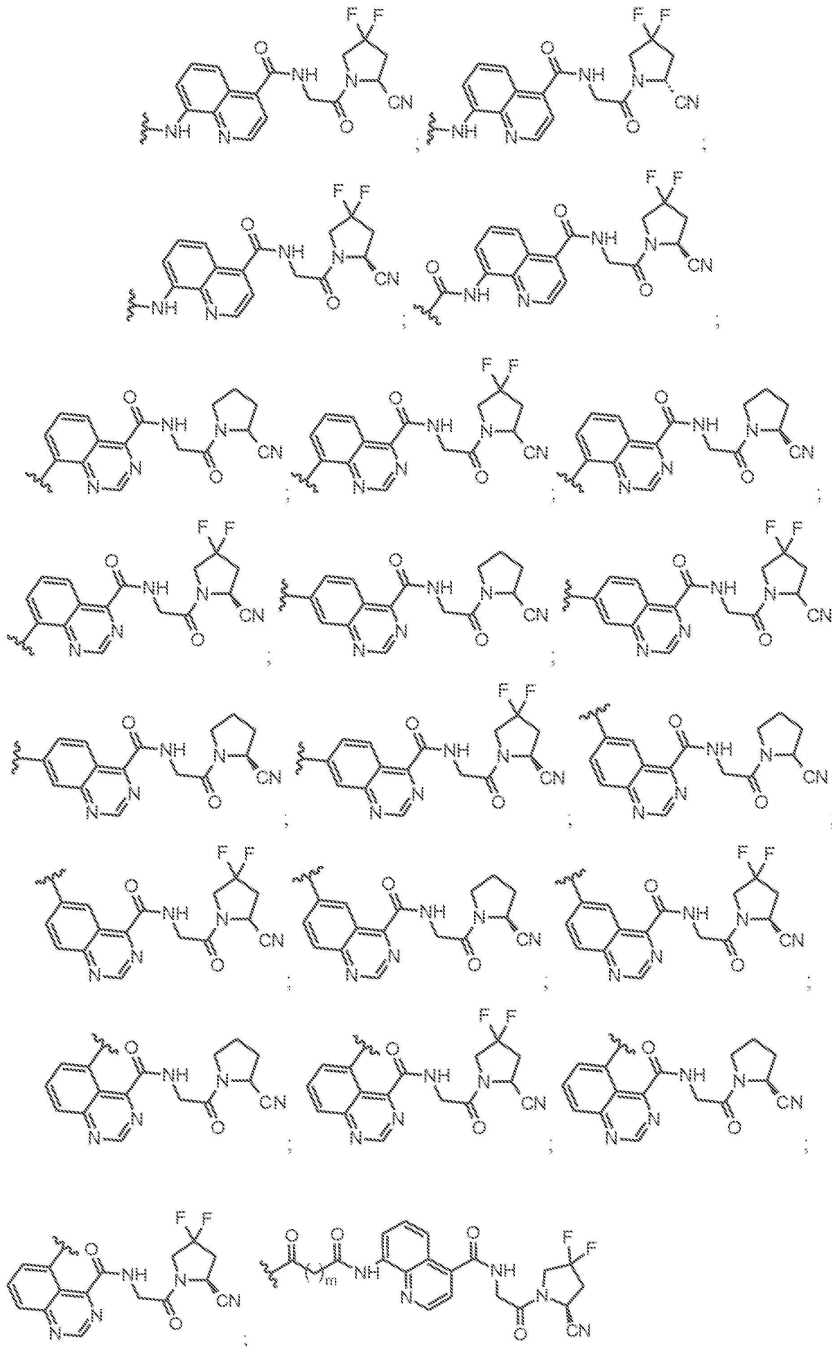


[0309]

[0310] 특정한 접합체들은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 모이어티를 포함할 수 있으며,



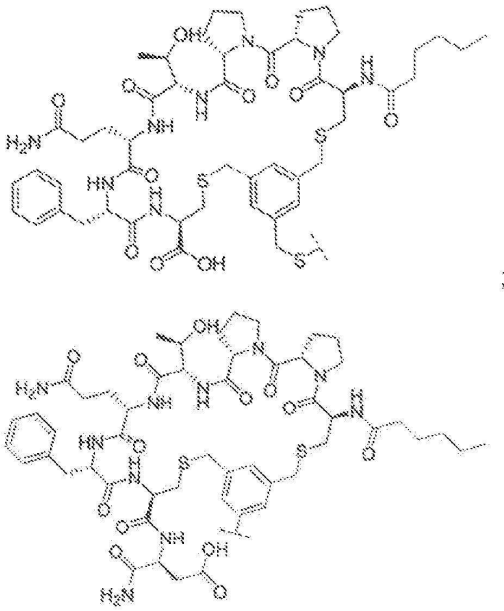
[0311]



여기서, m은 0 내지 10이다.

본 발명의 접합체들에서, 상기 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 리간드는 고리형 펩티드(cyclic peptide) 모이어티를 포함할 수 있다. 상기 리간드는 W02021/005125 또는 W02021/005131에 기재되어 있는 바와 같은 고리형 펩티드 모이어티를 포함할 수 있다.

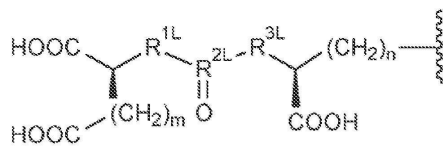
[0316] 특정한 접합체들은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 모이어티를 포함할 수 있다.



[0317]

[0318] PSMA 리간드

[0319] 본 발명의 일부 실시예들은 W02019/020831에 개시되어 있는 전립선 특이 막 항원(PSMA) 리간드들을 포함한다. 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 전립선 특이 막 항원(PSMA 리간드)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들은 다음 화학식 PSMA 1로 나타내는 구조를 포함하며,



[0320]

(PSMA 1)

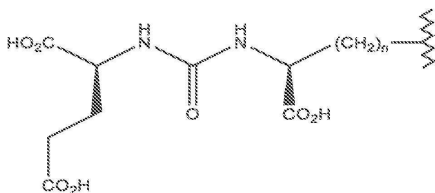
[0321] 여기서, m은 2 내지 6의 정수, 바람직하게는 2 내지 4의 정수, 보다 바람직하게는 2이고; n은 2 내지 6의 정수, 바람직하게는 2 내지 4의 정수, 보다 바람직하게는 2 또는 3이며; R<sup>1L</sup>은 CH<sub>2</sub>, NH 또는 O, 바람직하게는 NH이고; R<sup>3L</sup>은 CH<sub>2</sub>, NH 또는 O, 바람직하게는 NH이며; R<sup>2L</sup>은 C 또는 P(OH), 바람직하게는 C이고; 상기 리간드는,

[0322]



[0323] 로 나타내는 결합을 통해 상기 접합체의 나머지에 부착된다.

[0324] 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 전립선 특이 막 항원(PSMA 리간드)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들은 다음 화학식 PSMA 2로 나타내는 구조를 포함하며,



[0325]

(PSMA 2)

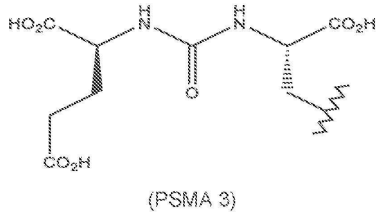
[0326] 여기서, n은 2 내지 6의 정수이고; 상기 리간드는

[0327]



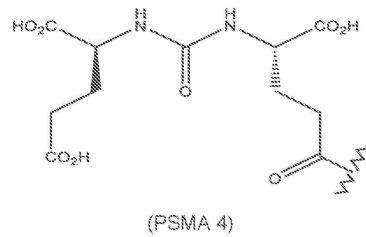
[0328] 로 나타내는 결합을 통해 상기 접합체의 나머지에 부착된다.

[0329] 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 전립선 특이 막 항원(PSMA 리간드)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들은 다음 화학식 PSMA 3으로 나타내는 구조를 포함한다.



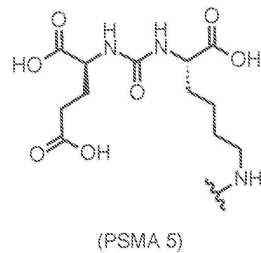
[0330]

[0331] 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 전립선 특이 막 항원(PSMA 리간드)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들은 다음 화학식 PSMA 4로 나타내는 구조를 포함한다.



[0332]

[0333] 본 발명의 일부 실시예들에서, 상기 전립선 특이 막 항원(PSMA 리간드)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들은 다음 화학식 PSMA 5로 나타내는 구조를 포함한다.



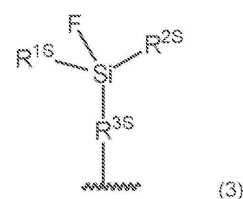
[0334]

[0335] 본 발명의 접합체들은 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함한다. 상기 SIFA 모이어티에서, 상기 불소 원자는 F의 임의의 알려진 동위원소들 또는 이들의 임의의 결합이 될 수 있다. 특히, 상기 SIFA 모이어티의 불소 원자는  $^{19}\text{F}$  또는  $^{18}\text{F}$ 가 될 수 있다. 진단 영상화 및 치료를 위해, 상기 SIFA 모이어티의 불소 원자는  $^{18}\text{F}$ 가 될 수 있다. 상기  $^{18}\text{F}$ 는  $^{19}\text{F}$ 와의 동위 원소 교환에 의해 도입될 수 있다.

[0336] 질병 연관 표적 분자와 결합할 수 있는 특정 리간드들은 고리형 펩티드들이 될 수 있지만, 이러한 고리형 펩티드들은 소수성 SIFA 모이어티의 문제점이 다른 킬레이트 모이어티의 부존재에서 해결되지 않으므로 여기서 예상되는 바와 같은 킬레이트기(chelating group)들은 아니다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 상기 질병 연관 표적 분자와 결합할 수 있는 리간드들 이외에도 친수성 킬레이트기를 요구한다. 상기 친수성 킬레이트기는 상기 SIFA 모이어티의 존재에 의해 야기되는 상기 화합물들의 소수성 성질을 감소시키기 위해 요구된다.

[0337] SIFA 모이어티

[0338] 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티는 다음 화학식 (3)으로 나타내는 구조를 포함할 수 있으며,



[0339]

[0340] 여기서, F는  $^{19}\text{F}$  및  $^{18}\text{F}$  모두를 포괄하는 것으로 이해되고;  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 독립적으로 선형, 분지 또는 고리  $\text{C}_3$  내지  $\text{C}_{10}$  알킬기이며, 바람직하게는  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 이소프로필 또는 삼차 부틸로부터 선택되고, 보다 바람직하게는  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 삼차부틸이며;  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 하나 또는 그 이상의 방향족 및/또는 하나 또는 그 이상의 지방족 단위들 및/또는 0 및 S로부터 선택되는 3까지의 헤테로원자들을 포함할 수 있는  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_{20}$  탄화수소기이고, 바람직하게는  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 방향족 고리를 포함하고 하나 또는 그 이상의 지방족 단위들을 포함할 수 있는  $\text{C}_6$  내지  $\text{C}_{10}$  탄화수소기이며; 보다 바람직하게는  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 페닐 고리이고, 가장 바람직하게는  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 페닐 고리이며, 여기서 상기 Si 함유 치환기 및

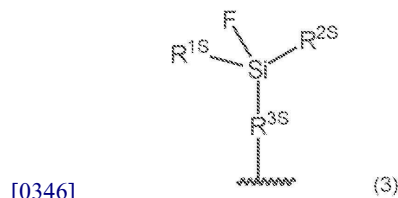
[0341] 

[0342] 로 표시되는 결합은 파라-위치(para-position)에 있으며, 상기 SIFA 모이어티는

[0343] 

[0344] 로 표시되는 결합을 통해 상기 접합체의 나머지에 부착된다.

[0345] 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티는 화학식 (3)으로 나타내는 구조를 포함할 수 있으며,



[0347] 여기서, F는  $^{19}\text{F}$  및  $^{18}\text{F}$  모두를 포괄하는 것으로 이해되고;  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 독립적으로 선형, 분지 또는 고리  $\text{C}_3$  내지  $\text{C}_{10}$  알킬기이며;  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 하나 또는 그 이상의 방향족 및/또는 지방족 단위들 및/또는 0 및 S로부터 선택되는 3까지의 헤테로원자들을 포함하는  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_{20}$  탄화수소기이고;

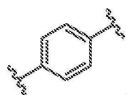
[0348] 상기 SIFA 모이어티는

[0349] 

[0350] 로 표시되는 결합을 통해 상기 접합체의 나머지에 부착된다.

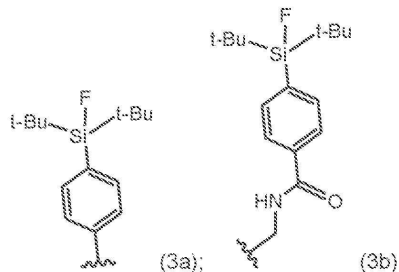
[0351] 상기 화학식 (3)의 SIFA 모이어티를 포함하는 접합체들에서,  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 선형 또는 분지  $\text{C}_{1-6}$  알킬기 또는  $\text{C}_{3-6}$  시클로알킬기로부터 독립적으로 선택될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, sec-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실로부터 독립적으로 선택될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 메틸이 될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 이소프로필이 될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$  및  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 t-부틸이 될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, sec-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실로부터 선택될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$ 는 메틸이 될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$ 는 이소프로필이 될 수 있다.  $\text{R}^{1\text{S}}$ 는 t-부틸이 될 수 있다.  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, sec-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실로부터 독립적으로 선택될 수 있다.  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 메틸이 될 수 있다.  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 이소프로필이 될 수 있다.  $\text{R}^{2\text{S}}$ 는 t-부틸이 될 수 있다.

[0352] 상기 화학식 (3)의 SIFA 모이어티를 포함하는 접합체들에서,  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 하나 또는 그 이상의 방향족 및/또는 지방족 단위들 및/또는 0 및 S로부터 선택되는 3까지의 헤테로원자들을 포함하는  $\text{C}_1$  내지  $\text{C}_{20}$  탄화수소기이다.  $\text{R}^{3\text{S}}$ 는 다음의 페닐 고리가 될 수 있다.



[0353]

[0354] 상기 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티는 다음 화학식 (3a) 또는 화학식 (3b)로 나타내는 구조를 포함할 수 있으며,



[0355]

[0356] 여기서, t-Bu는 삼차 부틸기를 나타내고, F는  $^{19}\text{F}$  및  $^{18}\text{F}$  모두를 포괄하는 것으로 이해된다.

[0357] 킬레이트 모이어티

[0358] 여기서의 접합체들에서, 바람직한 킬레이트 모이어티(CM)는 다음의 사항 (i), 사항 (ii) 또는 사항 (iii) 중에서 적어도 하나를 포함한다.

[0359] (i) 2 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 3 또는 그 이상이 산소 원자들 또는 질소 원자들로부터 선택되는 8 내지 20의 고리 원자들을 가지는 거대 고리 구조(macrocyclic ring structure). 바람직하게는, 6 또는 그 이하의 고리 원자들이 산소 원자들 또는 질소 원자들로부터 선택된다. 특히 바람직한 것은 3 또는 4의 고리 원자들이 질소 원자들 또는 산소 원자들인 것이다. 상기 산소 및 질소 원자들 중에서, 상기 질소 원자들이 선호된다. 상기 거대 고리 구조와의 결합에서, 바람직한 킬레이트기는 2 내지 6, 바람직하게는 2 내지 4와 같이 2 또는 그 이상의 카르복실기(carboxyl group)들 및/또는 히드록실기(hydroxyl group)들을 포함할 수 있다. 상기 카르복실기들 및 상기 히드록실기 중에서, 상기 카르복실기들이 선호된다.

[0360] (ii) 2 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 3 또는 그 이상이 산소 원자들 또는 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 주요 사슬(골격) 원자들을 가지는 비고리형(acyclic) 개방 사슬 킬레이트 구조(chelating structure). 바람직하게는, 6 또는 그 이하의 골격 원자들은 산소 원자들 또는 질소 원자들로부터 선택된다. 상기 산소 및 질소 원자들 중에서, 상기 질소 원자들이 선호된다. 보다 바람직하게는, 상기 개방 사슬 킬레이트 구조는 산소 원자들 또는 질소 원자들로부터 선택되는 2 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 3 또는 그 이상의 헤테로원자들 및 2 내지 6, 바람직하게는 2 내지 4와 같이 2 또는 그 이상의, 카르복실기들 및/또는 히드록실기들의 결합을 포함하는 구조이다. 상기 카르복실기들 및 상기 히드록실기들 중에서, 상기 카르복실기들이 선호된다.

[0361] (iii) 4차 탄소 원자를 포함하는 분지 킬레이트 구조. 바람직하게는, 상기 4차 탄소는 상기 접합체의 나머지 이외에도 동일한 킬레이트기들로 치환된다. 상기 치환된 킬레이트기들은 아미드를 포함할 수 있다. 상기 치환된 킬레이트기들은 방향족 기를 포함할 수 있다. 상기 치환된 킬레이트기들은 하이드록시피리딘(hydroxypyridinone)을 포함할 수 있다.

[0362] 상기 킬레이트 모이어티는 다음 사항들 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0363] (i) 2 또는 그 이상이 산소 원자들 및 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 고리 원자들을 가지는 거대 고리 구조;

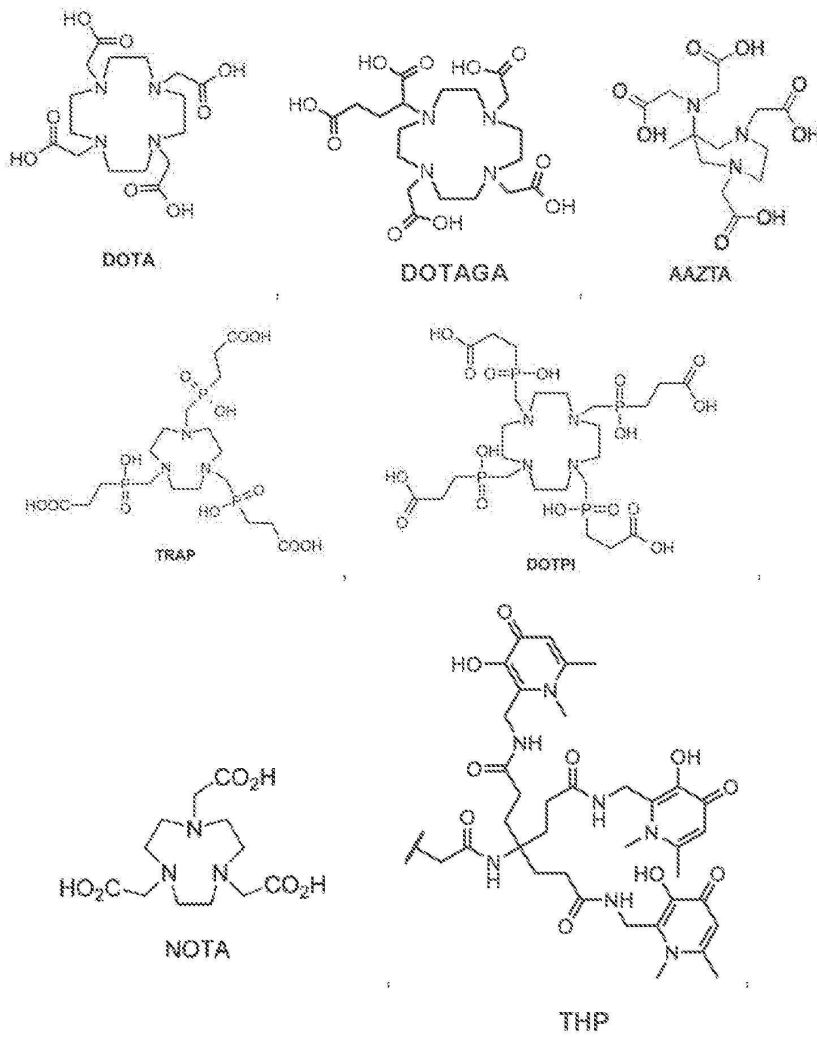
[0364] (ii) 2 또는 그 이상이 산소 원자들 및 질소 원자들로부터 선택되는 헤테로원자들인 8 내지 20의 주요 사슬 원자들을 가지는 비고리형 개방 사슬 킬레이트 구조; 또는

[0365] (iii) 4차 탄소 원자를 포함하는 분지 킬레이트 구조.

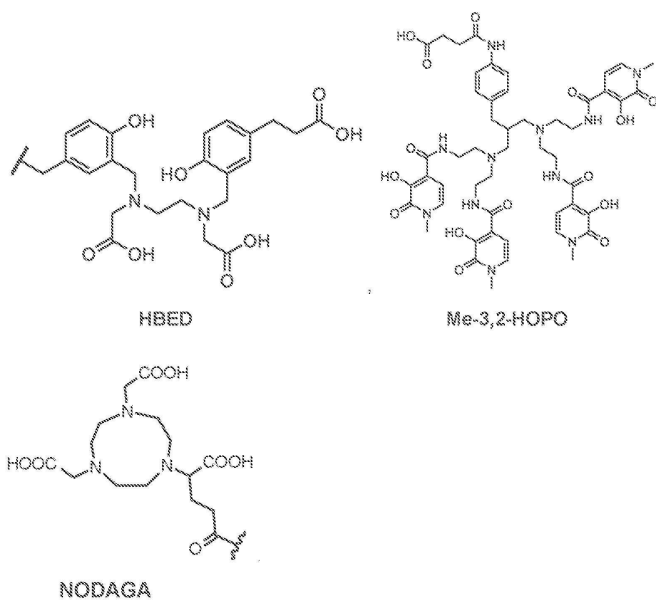
[0366] 상기 킬레이트 모이어티(CM)는 비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-1,4,8,11-테트라아자비사이클로(tetraazabicyclo)[6.6.2]헥사데칸(hexadecane)(CBTE2a), 사이클로헥실(cyclohexyl)-1,2-디아민테트라아세트산(diaminetetraacetic acid)(CDTA), 4-(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데스(tetraazacyclotetradec)-1-일

(yl))-메틸벤조산(methylbenzoic acid)(CPTA), N'-[5-[아세틸(acetyl)(하이드록시(hydroxy))아미노(amino)]펜틸(pentyl)]-N-[5-[4-[5-아미노펜틸(aminopentyl)-(하이드록시(hydroxy))아미노(amino)]-4-옥소부타노일(oxobutanoyl)]아미노(amino)]펜틸(pentyl)]-N-하이드록시부탄디아미드(hydroxybutandiamide)(DF0), 4,11-비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-1,4,8,11-테트라아자비사이클로tetraazabicyclo[6.6.2]헥사데칸(hexadecane)(D02A) 1,4,7,10-테트라시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA), α-(2-카르복시에틸(carboxyethyl))-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,7,10-테트라아세트산(tetraacetic acid)(DOTAGA), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸(tetraazacyclododecane), N,N',N'',N'''-1,4,7,10-테트라(tetra)(메틸렌(methylene))포스포산(phosphonic acid)(DOTMP), N,N'-디피리독실에틸렌디아민(dipyridoxylethylenediamine)-N,N'-디아세테이트(diacetate)-5,5'-비스(bis)(포스파트(phosphat))(DPDP), 디에틸렌트리아민(diethylenetriamine)-N,N',N'''-펜타(penta)(메틸렌(methylene))포스포산(phosphonic acid)(DTMP), 디에틸렌트리아민펜타아세트산(diethylenetriaminepentaacetic acid)(DTPA), 에틸렌디아민(ethylenediamine)-N,N'-테트라아세트산(tetraacetic acid)(EDTA), 에틸렌글리콜(ethyleneglycol)-0,0-비스(bis)(2-아미노에틸(aminoethyl))-N,N',N',N'-테트라아세트산(tetraacetic acid)(EGTA), N,N-비스(bis)(하이드록시벤질(hydroxybenzyl))-에틸렌디아민(ethylenediamine)-N,N'-디아세트산(diacetic acid)(HBED), 하이드록시에틸디아민트리아세트산(hydroxyethyldiaminetriacetic acid)(HEDTA), 1-(p-니트로벤질(nitrobenzyl))-1,4,7,10-테트라아자시클로데칸(tetraazacyclodecan)-4,7,10-트리아세테이트(triacetate)(HP-DOA3), 6-히드라지닐(hydrazinyl)-N-메틸피리딘(methylpyridine)-3-카르복사미드(carboxamide)(HYNIC), 테트라(tetra)-3-하이드록시(hydroxy)-N-메틸(methyl)-2-피리디논(pyridinone) 킬레이터들, Me-3,2-HOPO라는 약칭으로 표기되는 (4-((4-(3-(비스(bis)(2-(3-하이드록시(hydroxy)-1-메틸(methyl)-2-옥소(oxo)-1,2-디하이드로피리딘(dihydropyridine)-4-카르복사미도(carboxamido))에틸(ethyl))아미노(amino))-2-((비스(bis)(2-(3-하이드록시(hydroxy)-1-메틸(methyl)-2-옥소(oxo)-1,2-디하이드로피리딘(dihydropyridine)-4-카르복사미도(carboxamido))에틸(ethyl))아미노(amino))메틸(methyl))프로필(propyl))페닐(phenyl))아미노(amino))-4-옥소부탄산(oxobutanoic acid), 1,4,7-트리아자시클로노난(triazacyclononan)-1-숙신산(succinic acid)-4,7-디아세트산(diacetic acid)(NODASA), 1-(1-카르복시(carboxy)-3-카르복시프로필(carboxypropyl))-4,7-(카르복시(carboxy))-1,4,7-트리아자시클로노난(triazacyclononane)(NODAGA), 1,4,7-트리아자시클로노난트리아세트산(triazacyclononanetriacetic acid)(NOTA), 4,11-비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-1,4,8,11-테트라아자비사이클로(tetraazabicyclo[6.6.2]헥사데칸(hexadecane)(TE2A), 1,4,8,11-테트라아자시클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,8,11-테트라아세트산(tetraacetic acid)(TETA), 트리스(tris)(하이드록시피리디논(hydroxypyridinone))(THP), 테르피리딘(terpyridin)-비스(bis)(메틸렌아민테트라아세트산(methyleneamintetraacetic acid)(TMT), 1,4,7-트리아자시클로노난(triazacyclononan)-1,4,7-트리스(tris)[메틸렌(methylene)(2-카르복시에틸(carboxyethyl))포스포산(phosphinic acid)](TRAP), 1,4,7,10-테트라아자시클로트리데칸(tetraazacyclotridecan)-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(tetraacetic acid)(TRITA), 3-[[4,7-비스(bis)[[2-카르복시에틸(carboxyethyl)(하이드록시(hydroxy))포스포릴(phosphoryl)]메틸(methyl)]-1,4,7-트리아조난(triazonan)-1-일(yl)]메틸(methyl)-하이드록시(hydroxy)-포스포릴(phosphoryl)]프로판산(propanoic acid), 트리에틸렌테트라아민헥사아세트산(triethylenetetraaminehexaacetic acid)(TTHA), 그리고 1,4-비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))-6-[비스(bis)(카르복시메틸(carboxymethyl))]아미노(amino)-6-메틸퍼하이드로(methylperhydro)-1,4-디아제핀(diazepine)(AAZTA)로부터 선택될 수 있다.

[0367] 특정한 킬레이트 모이어티(CM)들이 다음에 도시된다.

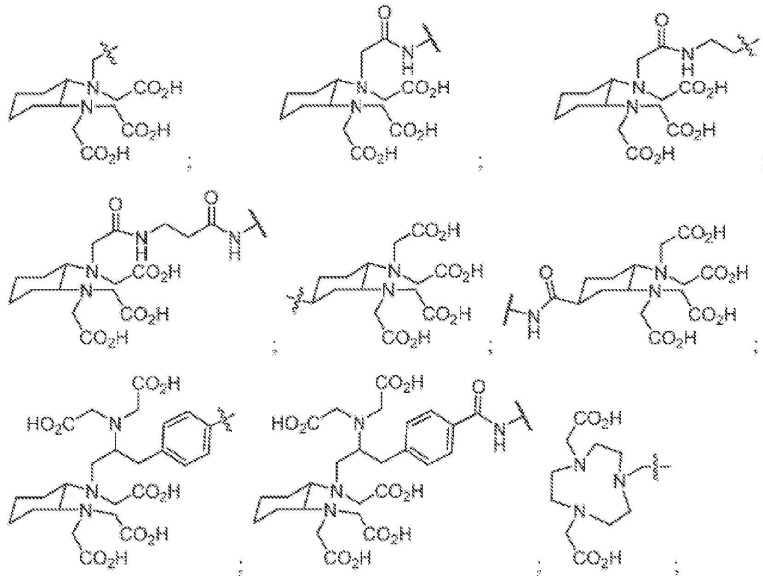


[0368]

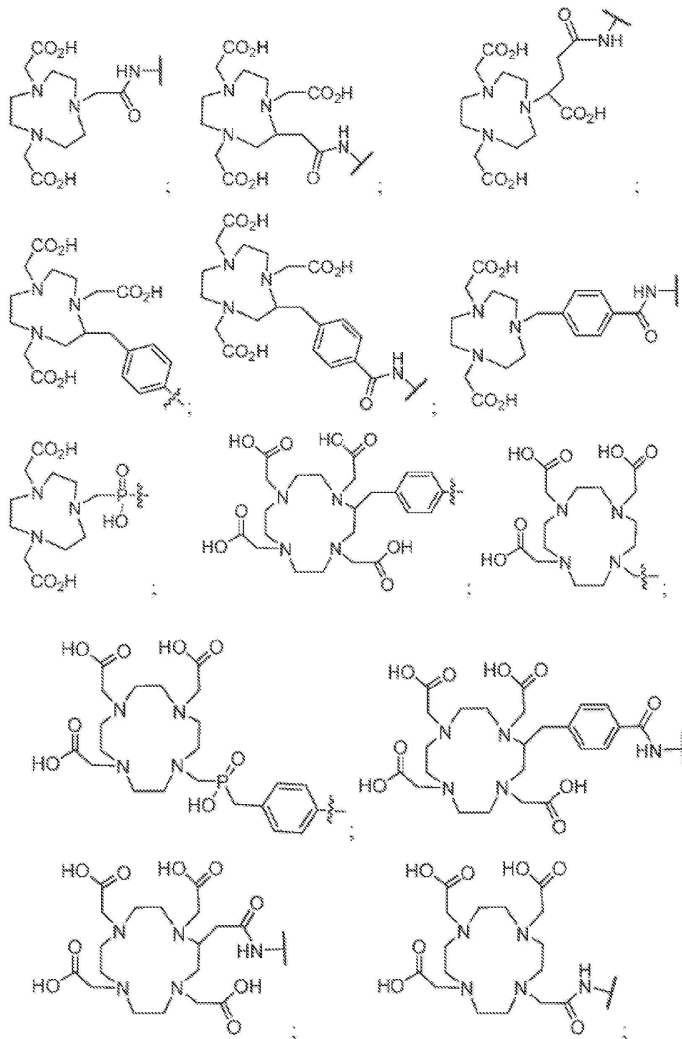


[0369]

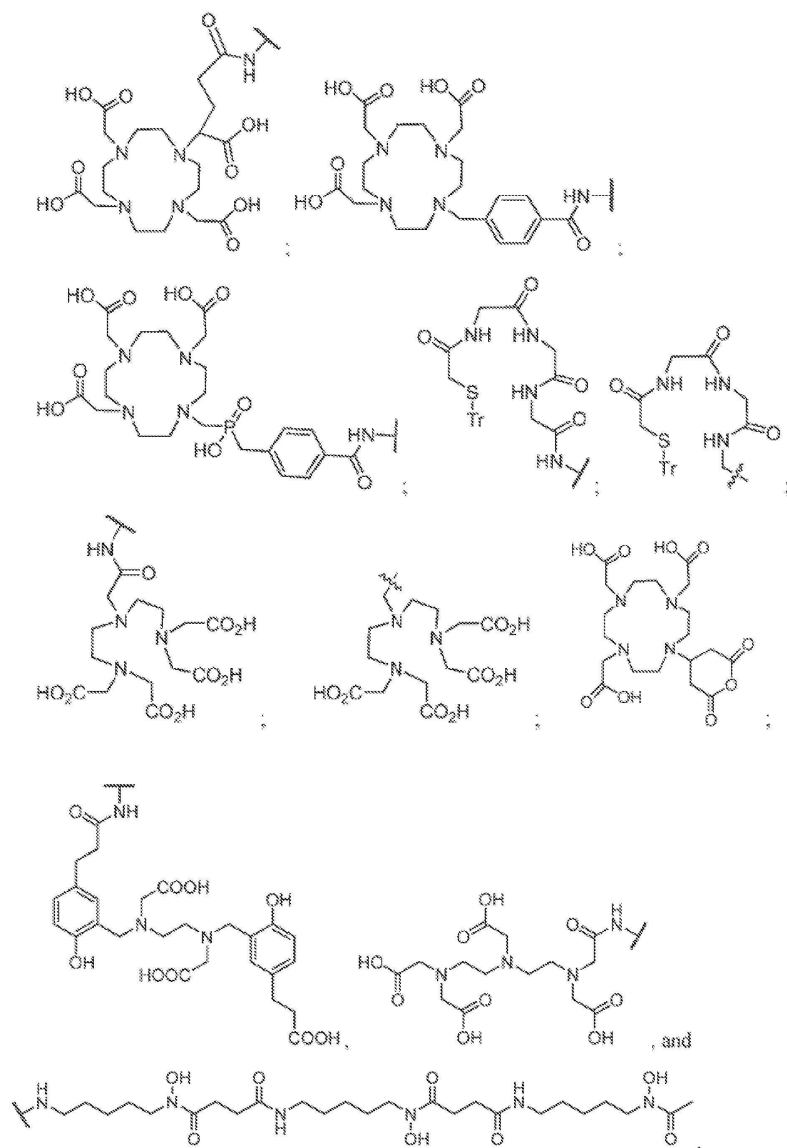
[0370] 특정한 킬레이트 모이어티(CM)들은 다음을 포함한다.



[0371]

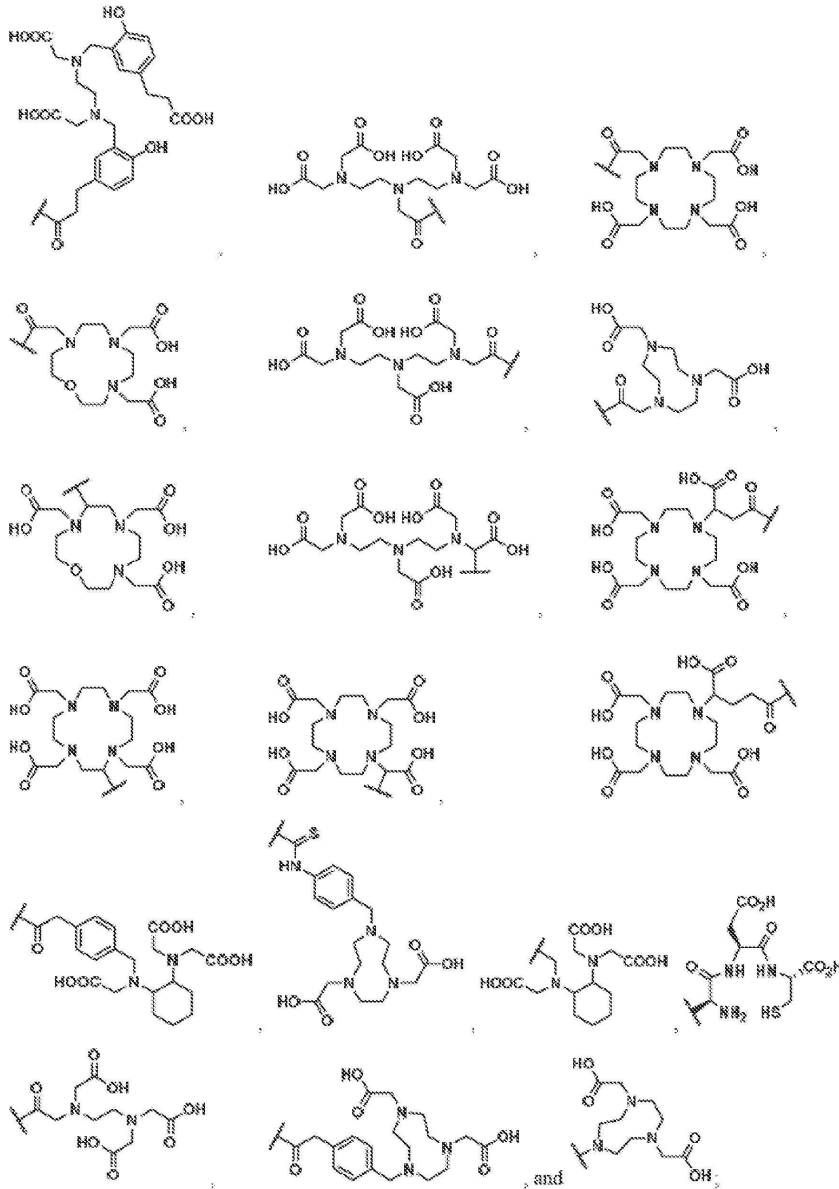


[0372]



[0373]

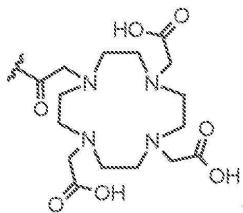
[0374] 특정한 킬레이트 모이어티(CM)들은 다음을 포함한다.



[0375]

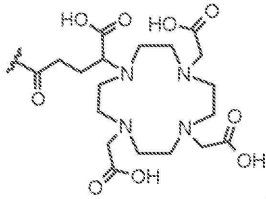
[0376] 앞서의 예시적인 킬레이트제(chelating agent)들 중에서, 특히 바람직한 것은 TRAP, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되는 킬레이트 모이어티로 정해진다.

[0377] 상기 킬레이트 모이어티(CM)는 1,4,7,10-테트라사이클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA),



[0378]

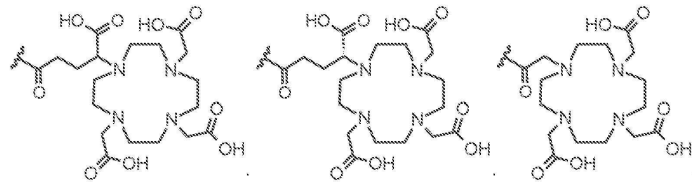
[0379] 또는  $\alpha$ -(2-카르복시에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTAGA)



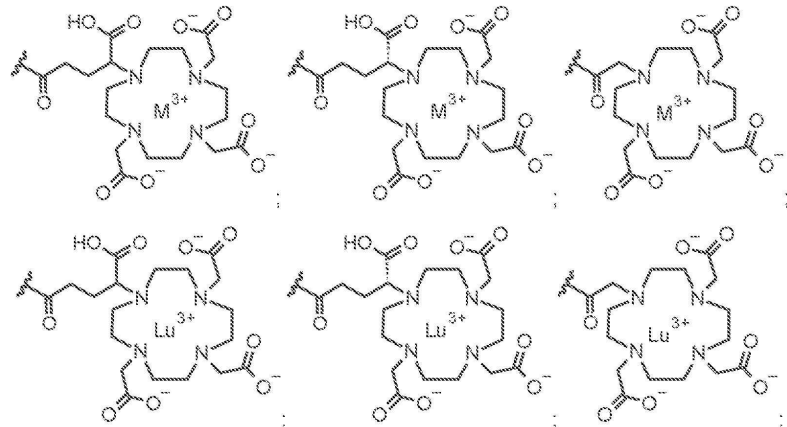
[0380]

[0381] 이 될 수 있다.

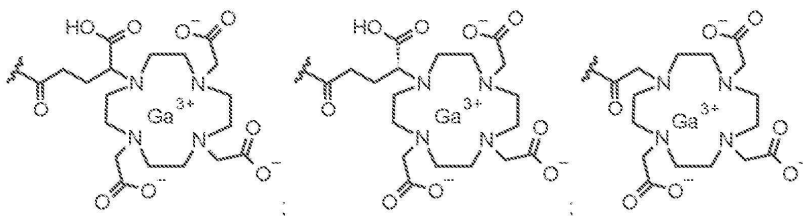
[0382] 상기 킬레이트 모이어티(CM)는 다음으로부터 선택될 수 있으며,



[0383]



[0384]



[0385]

[0386] 여기서, M은 킬레이트된 금속 양이온을 나타낸다.

[0387] 금속- 또는 양이온-킬레이트 거대 고리 및 비고리 화합물들 해당 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 수많은 제조업 자들로부터 구입 가능하다. 본 발명에 따른 킬레이트 모이어티가 특별히 한정되는 것은 아니지만, 수많은 모이어티들이 추가적인 노력 없이 해당 기술 분야의 숙련자에 의해 규격제품 방식으로 사용될 수 있는 점이 이해될 것이다.

[0388] 상기 킬레이트 모이어티는 방사성 또는 비방사성이 될 수 있는 킬레이트된 양이온, 바람직하게는 방사성 또는 비방사성이 될 수 있는 킬레이트된 금속 양이온을 포함할 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티는 방사성인 킬레이트된 양이온을 포함할 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티는 비방사성인 킬레이트된 양이온을 포함할 수 있다.

[0389] 특히 바람직한 것은 CM이 그 카르복실기 중의 하나가 아마이드 결합을 통해 상기 접합체의 나머지와 결합되는 DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되는 킬레이트 모이어티를 나타내는 것이다.

[0390] 상기 킬레이트기들에 의해 킬레이트될 수 있는 양이온들의 바람직한 예들은 Sc, Cr, Mn, Co, Fe, Ni, Cu, Ga, Zr, Y, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, In, Sn, Te, Pr, Pm, Tb, Sm, Gd, Tb, Ho, Dy, Er, Yb, Tm, Lu, Re, Pt, Hg, Au, Pb, Bi, Ra, Ac 및 Th의 방사성 또는 비방사성 양이온들; 보다 바람직하게는, Sc, Cu, Ga, Y, In, Tb, Ho, Lu,

Re, Pb, Bi, Ac, Th 및 Er의 양이온들이다. 상기 양이온은 Ga가 될 수 있다. 상기 양이온은 Lu가 될 수 있다.

[0391]

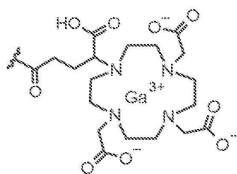
상기 킬레이트 모이어티는  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{56}\text{Ni}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Y}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{97}\text{Tc}$ ,  $^{105}\text{Ru}$ ,  $^{109}\text{Rh}$ ,  $^{111}\text{Pd}$ ,  $^{111}\text{Ag}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{113\text{m}}\text{In}$ ,  $^{114\text{m}}\text{In}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{121}\text{Sn}$ ,  $^{127}\text{Te}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{143}\text{Pr}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{151}\text{Pm}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{157}\text{Gd}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{172}\text{Tm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{191}\text{Pt}$ ,  $^{197}\text{Hg}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{199}\text{Au}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  및  $^{18}\text{F}$ 로부터 선택되는 양이온들 또는  $^{211}\text{At}$ 를 포함하는 양이온 분자, 또는  $^{18}\text{F}-[\text{AlF}]^{2+}$ 와 같은 양이온; 보다 바람직하게는  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  및  $^{227}\text{Th}$ 의 양이온들 또는  $^{18}\text{F}$ 를 포함하는 양이온 분자로부터 선택되는 킬레이트된 양이온 또는 양이온 종들을 포함할 수 있다.

[0392]

상기 킬레이트 모이어티는  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  및  $^{227}\text{Th}$ 의 양이온들 또는  $^{18}\text{F}$ 를 포함하는 양이온 분자로부터 선택되는 킬레이트된 양이온을 포함할 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티는  $^{68}\text{Ga}$  또는  $^{177}\text{Lu}$ 의 양이온들로부터 선택되는 킬레이트된 양이온을 함유할 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티는 킬레이트된  $^{68}\text{Ga}$  양이온을 함유할 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티는 킬레이트된  $^{177}\text{Lu}$  양이온을 함유할 수 있다. M은  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  및  $^{227}\text{Th}$ 의 양이온들로부터 선택될 수 있다. M은  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  및  $^{225}\text{Ac}$ 의 양이온들로부터 선택될 수 있다. M은  $^{68}\text{Ga}$  및  $^{177}\text{Lu}$ 의 양이온들로부터 선택될 수 있다. M은 킬레이트된  $^{68}\text{Ga}$  양이온이 될 수 있다. M은 킬레이트된  $^{177}\text{Lu}$  양이온이 될 수 있다. M은 킬레이트된  $^{64}\text{Cu}$  양이온이 될 수 있다. M은 킬레이트된  $^{90}\text{Y}$  양이온이 될 수 있다. M은 킬레이트된  $^{225}\text{Ac}$  양이온이 될 수 있다.

[0393]

여기서의 화합물들에서, 상기 킬레이트 모이어티의 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온은 하나 또는 그 이상의  $\text{COO}^-$  기들로 킬레이트될 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티의 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온은 하나 또는 그 이상의 N 원자들로 킬레이트될 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티의 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온은 하나 또는 그 이상의 N 원자들 또는 하나 또는 그 이상의  $\text{COO}^-$  기들로 킬레이트될 수 있다. 상기 킬레이트 모이어티의 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온은 하나 또는 그 이상의 N 원자들 및 하나 또는 그 이상의  $\text{COO}^-$  기들로 킬레이트될 수 있다. 여기에 제공되는 구조들에서, 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온들이 도시될 경우, 단지 이들이 킬레이트되는 기들이 대표적으로 도시된다. 예를 들면, 다음에 도시되는 킬레이트 모이어티를 포함하는 본 발명의 화합물은 그 범주 내에 전체적으로  $\text{Ga}^{3+}$  양이온 및 상기 접합체 사이의 화학적으로 가능한 킬레이트화(chelation)의 모든 복합체들 또는 모드들을 포함한다.



[0394]

[0395]

본 발명의 주요 측면은 단일의 분자 내의 실리콘-불소 수용체 및 킬레이트기(킬레이터) 또는 킬레이트의 결합이다. 이들 두 구조 요소들인 SIFA 및 킬레이터는 공간적 근접성을 나타낸다. 바람직하게는, 상기 두 요소들의 두 원자들 사이의 최단 거리는  $25\text{\AA}$  보다 작거나 같고, 보다 바람직하게는  $20\text{\AA}$  보다 작거나 같으며, 보다 더 바람직하게는  $15\text{\AA}$  보다 작거나 같다. 선택적으로나 추가적으로,  $25$ 를 넘지 않는 공유 결합들, 바람직하게는  $20$ 를 넘지 않는 화학 결합들, 보다 바람직하게는  $15$ 를 넘지 않는 화학 결합들이 상기 SIFA 모이어티의 원자 및 상기 킬레이터의 원자를 분리하는 것이 바람직하다.

[0396]

적합하게는, 상기 양이온은 방사성 또는 비방사성 양이온이다. 바람직하게는 방사성 또는 비방사성 금속 양이온이며, 보다 바람직하게는 방사성 금속 양이온이다. 예들은 다음에 상세하게 기술된다.

- [0397] 그 결과, 상기 SIFA 모이어티 및 상기 킬레이트기 모두에서 방사성으로 표지되는 상술한 제1 측면의 관점 하의 접합체들에서 분자들은 두 측부들 중의 하나에서만 방사성으로 표지될 뿐만 아니라, 분자들은 전혀 방사성으로 표지되지 않는다. 후자의 경우, 상기 킬레이트기는 차가운(비방사성) 이온의 복합체가 될 수 있거나, 어떠한 이온도 없을 수 있다.
- [0398] 이에 한정되는 것은 아니지만, DOTAGA 또는 DOTA와 같은 친수성 킬레이터에 이웃하는 상기 실리콘-불소 수용체의 배치는 방사성-치료 또는 방사성-진단 화합물의 전체적인 소수성이 생체 내(in-vivo) 투여를 위해 적합한 화합물로 되는 범위 내로 이동하는 정도까지 상기 SIFA 모이어티의 친유성을 차단할 수 있거나, 효율적으로 보상할 수 있다.
- [0399] 또한, 킬레이터의 사용 및  $^{18}\text{F}$ -불소에 의한 SIFA 상의 동위 원소 교환의 결합이 현장의 사이클로트론(cyclotron)으로 중심들에서 또는 사이클로트론 센터들로부터의 선적에 의해  $^{18}\text{F}$ -불소를 수득하는 중심들에서  $[^{18}\text{F}][^{\text{nat}}\text{Io}]$ 트레이서들로 사용될 수 있는 "쌍을 이루는" 진단 트레이서들을 야기하며, 중심들 내에서  $^{18}\text{F}$ -불소에 접근하지 못하지만 대응되는 버전들인 발생기와 같은 방사성 동위원소 발생기들에 접근하는, 예를 들어,  $[^{\text{nat}}\text{F}][^{68}\text{Ga}]$ 트레이서들이 이용될 수 있다.
- [0400] 중요한 점은, 두 경우들에서, 화학적으로 동일한 방사성 약물이 주사되며, 이에 따라 생체 내의 거동에서 차이가 없게 된다. 현재는 화학적 차이점들로 인해 한 장소에서 환자 코호트(cohort)에 의해 제공되는  $^{18}\text{F}$ -표지 화합물의 임상 데이터가 다른 장소에서 다른 그룹에 의해 제공되는  $^{68}\text{Ga}$ -유사체의 임상 데이터와 직접적으로 비교될 수 없지만, 본 발명에 따른 방사성 약물들 및/또는 진단제들은 직접 비교될 수 있으며, 이에 따라 이러한 데이터(예를 들어  $^{18}\text{F}$ -로 유럽에서의 작업에서 센터로부터  $^{68}\text{Ga}$ -로 인도에서의 작업에서 다른 센터로부터의 데이터)가 연계되게 할 수 있다. 또한, 적절하게 선택될 때, 상기 킬레이트는 베타 방출 동위 원소들인 Lu-177, Y-90, 또는 알파 방출 동위 원소인 Ac-225와 같은 치료 동위 원소로의 표지화를 위해 이용될 수 있으며, 이에 따라 "쌍을 이루는" 트레이서들의 개념이 진단( $[^{18}\text{F}][^{\text{nat}}\text{Lu}]$ 트레이서들) 및 치료 방사성 약물들( $[^{\text{nat}}\text{F}][^{177}\text{Lu}]$ )의 연결하도록 확장된다.
- [0401] 또한, 여기에 개시되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들을 포함하거나 이들로 구성되는 약학 영상화 조성물이 제공된다.
- [0402] 또한, 여기에 개시되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들을 포함하거나 이들로 구성되는 진단 조성물이 제공된다.
- [0403] 또한, 여기에 개시되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들을 포함하거나 이들로 구성되는 치료 조성물이 제공된다.
- [0404] 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 운반체(carrier)들, 부형제(excipient)들 및/또는 희석제(diluent)들을 더 포함할 수 있다. 적합한 약학적 운반체들, 부형제들 및/또는 희석제들의 예들은 해당 기술 분야에서 잘 알려져 있으며, 인산 완충 생리 식염수 용액들, 물, 오일/물 에멀션들과 같은 에멀션들, 다양한 유형들의 습윤제(wetting agent)들, 멸균 용액들 등을 포함한다. 이러한 운반체들을 포함하는 조성물들은 잘 알려진 종래의 방법들로 조제될 수 있다. 이들 약학 조성물들은 적절한 도스(dose)로 대상에 투여될 수 있다. 적합한 조성물들의 투여는 상이한 방식들, 예를 들어, 정맥, 복강, 피하, 근육 내, 국부, 피내, 비강 내 또는 기관지 내 투여에 의해 효과적으로 될 수 있다. 상기 투여는, 예를 들어, 체장 내의 부위로 또는 뇌동맥 내로의 혹은 뇌 조직 내로의 직접 주사 및/또는 전달에 의해 수행되는 것이 특히 바람직하다. 또한, 상기 조성물들은, 예를 들어, 체장이나 뇌와 같은 외부 또는 내부의 표적 부위에 대한 생물학적 전달에 의해 표적 부위에 직접 투여될 수 있다. 투여 요법은 담당 의사와 임상적 인자들에 의해 결정될 수 있다. 의료 분야에서 잘 알려져 있는 바와 같이, 임의의 환자에 대한 용량들은 환자의 사이즈, 체표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 성별, 시간 및 투여의 루트, 일반적인 건강, 그리고 동시에 투여되는 다른 약물들을 포함하여 많은 인자들에 의존한다. 약학적으로 활성인 물질은 체중 당 0.1mg 내지 10mg/kg의 용량의 양으로 존재할 수 있지만, 이러한 예시적인 범위 이상 또는 이하의 용량들도 특히 앞서 언급한 인자들을 고려할 경우에 예상된다.
- [0405] 또한, 진단 의학에서의 사용을 위해 여기에 개시되는 바와 같은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 접합체들, 화합물들 또는 조성물들이 제공된다.

- [0406] 본 발명의 접합체들은 인간 조직 내의 상승된 FAP 발현과 연관된 의학적 지표들의 치료 또는 진단에 유용할 수 있다. 본 발명의 접합체들은 암의 치료나 진단에 유용할 수 있다. 본 발명의 접합체들은 (i) 보다 작은 원발성 종양들의 검출과 이에 따른 조기 진단의 가능, (ii) 보다 작은 전이의 검출과 이에 따른 종양 단계의 보다 우수한 평가의 제공, (iii) 종양 조직의 완전한 외과적 제거를 가능하게 하는 정확한 수술 중 유도 of the 제공, (iv) 감염 및 종양 조직 사이의 보다 우수한 구별의 제공, (v) 종양들이 있는 환자들의 보다 정확한 병기 결정의 제공, (vi) 항종양 치료 후의 종양 병변들의 보다 우수한 추적의 제공, 그리고 (vii) 진단 및 치료를 위한 치료 진단 제들로서 유용할 수 있다. 또한, 상기 접합체들은 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애들과 같은 악성이 아닌 질병들의 진단 및 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0407] 본 발명의 접합체들은 동물 또는 인간 대상에서 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)의 과발현으로 특징지어지는 질병의 진단이나 치료에 사용될 수 있다. 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)의 과발현에 의해 특징지어지는 질병은 암, 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 암은 유방암, 췌장암, 소장암, 결장암, 직장암, 폐암, 두경부암, 난소암, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 식도암, 하인두암(hypopharynx cancer), 비인두암(nasopharynx cancer), 후두암, 골수종 세포들, 방광암, 담관세포암(cholangiocellular carcinoma), 투명 세포 신장 암종(clear cell renal carcinoma), 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor), 종양성 골연화증(osteomalacia), 육종(sarcoma), 원발 부위 불명 암종(carcinoma of unknown primary)(CUP), 흉선암(thymus carcinoma), 데스모이드 종양(desmoid tumor)들, 신경교종(glioma), 성상세포종(astrocytoma), 자궁경부암(cervix carcinoma) 및 전립선암으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0408] 의학에서의 바람직한 용도들은 핵 분자 영상화로도 호칭되는 핵 진단 영상화 및/또는 병기 결정과 같은 핵의학 및/또는 특히 병든 조직상의 FAP의 과발현과 연관되는 질병의 표적 방사선 치료이다.
- [0409] 또한, 암을 진단 및/또는 병기 결정하는 방법에서 사용되기 위한 여기에 정의되는 바와 같은 본 발명의 접합체, 화합물 또는 조성물이 제공된다.
- [0410] 여기에 설명되는 접합체들 또는 화합물들 중의 임의의 것과 관련하여 사용되는 "치료"라는 표현은 화합물이 의 심되는 질병 또는 장애로 고통 받거나, 고통 받을 위험이 있거나, 잠재적으로 고통 받을 위험이 있는 대상에 투여되는 임의의 형태의 개입을 설명하는 데 이용된다. 따라서 "치료"라는 표현은 방지(예방) 치료 및 상기 질병 또는 장애의 측정 가능하거나 검출 가능한 증상들이 나타나는 경우의 치료 모두를 포괄한다.
- [0411] "치료적 유효량"(예를 들면 질병이나 상태의 치료의 방법과 관련하여)이라는 표현은 원하는 치료 효과를 생성하기에 효과적인 화합물의 양을 지칭한다.
- [0412] "알킬", "탄화수소" 및 "시클로알킬"과 같은 표현들은 모두 다르게 나타내지 않는 한은 이들의 종래의 의미(예를 들어, IUPAC 골드 북(Gold Book)에 정의된 바와 같은)로 사용된다. 임의의 기들에 적용되는 바와 같은 "선택적으로 치환된"이라는 표현은 상기 기들이 원하는 경우에 같거나 다를 수 있는 하나 또는 그 이상의 치환기들로 치환될 수 있는 것을 의미한다.
- [0413] 여기에 설명되는 화합물들 중의 임의의 것이 키랄(chiral) 중심들을 가지는 경우, 본 발명은 라세미체들 또는 용해된 거울상이성질체들의 형태이든지 이러한 화합물들의 모든 광학 이성질체들을 포괄한다. 여기에 설명되는 바와 같이 본 발명은 어떻게 제조되었는지 개시되는 화합물들의 임의의 것의 모든 결정 형태들, 용매화물들 및 수화물들과 관련된다. 여기에 개시되는 화합물들 중의 임의의 것이 카르복시산염들 또는 아미노기들과 같은 산성 또는 염기성 중심들을 가지는 경우, 상기 화합물들의 모든 염 형태들이 여기에 포함된다. 약학적 사용의 경우, 상기 염은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 나타나야 한다.
- [0414] 언급될 수 있는 염들이나 약학적으로 허용 가능한 염들은 산부가 염들 및 염기부가 염들뿐만 아니라 상기 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온의 존재로 인해 야기되는 염 형태들을 포함한다. 이러한 염들은 종래의 수 단들에 의해, 예를 들면, 선택적으로 표준 기술들을 이용하여(예를 들어, 진공 중에서의 냉동-건조에 의하거나 여과에 의해) 용매 또는 배지의 제거가 수반되어, 상기 염이 불용성인 상기 용매 또는 상기 배지 내에서 적절한 산 또는 염기의 하나 또는 그 이상의 균등체들과의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태의 반응에 의해 형성될 수 있다. 또한, 염들은, 예를 들면, 적합한 이온 교환 수지를 이용하여 염의 형태인 화합물의 반대 이온(counter-ion)을 다른 반대 이온과 교환하여 제조될 수 있다.
- [0415] 상술한 바와 같은 적합한 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온들에 추가적으로, 약학적으로 허용 가능한 염들의 다른 예들은 무기산들 및 유기산들로부터 유래되는 산부가 염들과 나트륨, 마그네슘, 칼륨 및 칼슘과 같은

금속들로부터 유래되는 염들을 포함한다.

[0416] 산부가 염들의 예들은 아세트산, 2,2-디클로로아세트산(dichloroacetic acid), 아디프산(adipic acid), 알긴산(alginic acid), 아릴 술폰산(aryl sulfonic acid)(예를 들어, 벤젠술폰산(benzenesulfonic acid), 나프탈렌(naphthalene)-2-술폰산(sulfonic acid), 나프탈렌(naphthalene)-1,5-디술폰산(disulfonic acid) 및 p-톨루엔술폰산(toluenesulfonic acid)), 아스코르브산(ascorbic acid)(예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산(aspartic acid), 벤조산(benzoic acid), 4-아세트아미도벤조산(acetamidobenzoic acid), 부탄산(butanoic acid), (+)캄포르산(camphoric acid), 캄포르-술폰산(camphor-sulfonic acid), (+)-(1S)-캄포르(camphor)-10-술폰산(sulfonic acid), 카프르산(capric acid), 카프로산(caproic acid), 카프릴산(caprylic acid), 신남산(cinnamic acid), 시트르산(citric acid), 사이클람산(cyclamic acid), 도데실황산(dodecylsulfuric acid), 에탄(ethane)-1,2-디술폰산(disulfonic acid), 에탄술폰산(ethanesulfonic acid), 2-하이드록시에탄술폰산(hydroxyethanesulfonic acid), 포름산(formic acid), 푸마르산(fumaric acid), 갈락타르산(galactaric acid), 겐티신산(gentisic acid), 글루코헵톤산(glucoheptonic acid), 글루콘산(gluconic acid)(예를 들어, D-글루콘산), 글루쿠론산(glucuronic acid)(예를 들어, D-글루쿠론산), 글루타민산(glutamic acid)(예를 들어, L-글루타민산),  $\alpha$ -옥소글루타르산(oxoglutaric acid), 글리콜산(glycolic acid), 히푸르산(hippuric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 염산(hydrochloric acid), 요오드화수소산(hydriodic acid), 이세티온산(isethionic acid), 젖산(lactic acid)(예를 들어, (+)-L-젖산 및 (±)-DL-젖산), 락토바이온산(lactobionic acid), 말레산(maleic acid), 말산(malic acid)(예를 들어, (-)-L-말산), 말론산(malonic acid), (±)-DL-만델산(mandelic acid), 메타인산(orthophosphoric acid), 메타술폰산(methanesulfonic acid), 1-하이드록시(hydroxy)-2-나프토산(naphthoic acid), 니코틴산(nicotinic acid), 질산(nitric acid), 올레산(oleic acid), 오로토산(urotic acid), 옥살산(oxalic acid), 팔미트산(palmitic acid), 팜산(pantoic acid), 인산(phosphoric acid), 프로피온산(propionic acid), L-피로글루탐산(pyroglutamic acid), 살리실산(salicylic acid), 4-아미노(amino)-살리실산(salicylic acid), 세바스산(sebacic acid), 스테아르산(stearic acid), 숙신산(succinic acid), 황산(sulfuric acid), 타닌산(tannic acid), 타르타르산(tartaric acid)(예를 들어, (+)-L-타르타르산)), 티오시아나산(thiocyanic acid), 운데실린산(undecylenic acid), 그리고 발레르산(valeric acid)으로 형성되는 산부가 염들을 포함한다.

[0417] 또한, 상기 접합체들 또는 화합물들 및 이들의 염들의 임의의 용매화물들이 포함된다. 바람직한 용매화물들은 비독성의 약학적으로 허용 가능한 용매(이하에서 용매화 용매로 지칭됨)의 분자들의 본 발명의 화합물들의 고상 구조(예를 들어, 결정 구조) 내로 포함시켜 형성되는 용매화물들이다. 이러한 용매들의 예들은 물, 알코올들(에탄올, 이소프로판올 및 부탄올과 같은) 및 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide)를 포함할 수 있다. 용매화물들은 본 발명의 화합물들을 용매 또는 용매화 용매를 포함하는 용매들의 혼합물로 재결정화시켜 제조될 수 있다. 임의의 주어진 예에서 형성되었거나 그렇지 않았거나, 용매화물은 열중량 분석(thermogravimetric analysis)(TGA), 시차주사 열량측정법(differential scanning calorimetry)(DSC) 및 X-선 결정학과 같은 잘 알려진 표준 기술들을 이용하여 분석하기 위해 상기 화합물을 결정화시켜 결정될 수 있다.

[0418] 상기 용매화물들은 화학량론적 또는 비화학량론적 용매화물들이 될 수 있다. 특정한 용매화물들은 수화물들이 될 수 있고, 수화물들의 예들은 반수화물들, 일수화물들 및 이수화물들을 포함한다. 용매화물들 및 이들을 제조하고 특성화하는 데 이용되는 방법들에 대한 보다 상세한 논의에 대해서는 Bryn 등의 "Solid-State Chemistry of Drugs"(Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3)를 참조하기 바란다.

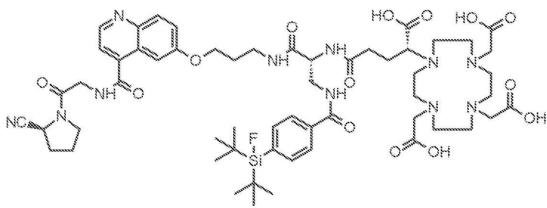
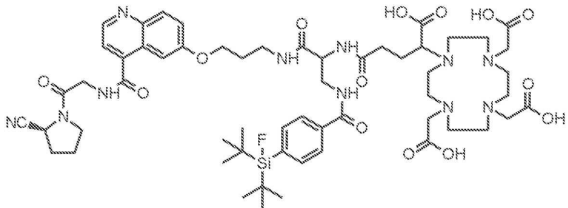
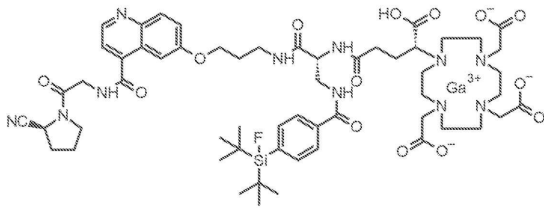
[0419] 본 발명의 접합체들은 하나 또는 그 이상의 동위원소 치환체들을 포함할 수 있으며, 특정한 원소에 대한 언급은 그 범주 내에서 상기 원소의 모든 동위 원소들을 포함한다. 예를 들면, 수소에 대한 언급은 그 범주 내에서  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}(\text{D})$  및  $^3\text{H}(\text{T})$ 를 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 이들의 범주 내에서 각각  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ 를 포함한다. 유사한 방식으로, 본문에서 다르게 기재되지 않는 한 특정한 작용기에 대한 언급도 그 범주 내에서 동위 원소 변형들을 포함한다. 예를 들면, 에틸기와 같은 알킬기 또는 메톡시기와 같은 알콕시기에 대한 언급도, 예를 들어, 모두 다섯의 수소 원자들이 중수소 동위 원소 형태인 에틸기(퍼데우테로에틸기(perdeuteroethyl group)) 또는 모두 셋의 수소 원자들이 중수소 동위 원소 형태인 메톡시기(트리데우테로메톡시기(trideuteromethoxy group))에서와 같이 상기 기 내의 수소 원자들 중의 하나 또는 그 이상이 중수소 또는 삼중수소 동위 원소 형태인 변형들을 포괄한다. 상기 동위 원소들은 방사성 또는 비방사성이 될 수 있다.

- [0420] 선택된 실시예들
- [0421] 본 발명의 일부 실시예들은 다음 구성들을 포함한다.
- [0422] 1. 리간드-SIFA 접합체들에서, 단일의 분자 내에 둘의 별도의 모이어티들인 (a) 및 (b)를 포함하며, 여기서 (a)는 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들을 나타내고, (b)는 실리콘 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티를 포함하며, SIFA는  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되고, 상기 리간드-SIFA 접합체는 (c) 선택적으로 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 또는 (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; 또는 (e) (c) 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들 및 (d) 상기 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드들 모두의 결합; 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 선택적으로 포함한다.
- [0423] 2. 실시예 1에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 단일의 분자 내에 둘의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드(들); 그리고 실리콘 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고, SIFA는  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0424] 3. 실시예 1에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 단일의 분자 내에 셋의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드(들); (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고,  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; 그리고 (c) 선택적으로 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0425] 4. 실시예 1에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 단일의 분자 내에 셋의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고,  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; 그리고 (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 선택적으로 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0426] 5. 실시예 1에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 단일의 분자 내에 넷의 별도의 모이어티들인 (a) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; (b) 실리콘 원자 및 불소 원자 사이의 공유 결합을 포함하고,  $^{18}\text{F}$ 로 선택적으로 표지되는 실리콘-불소 수용체(SIFA) 모이어티; (c) 선택적으로 킬레이트된 비방사성 또는 방사성 양이온을 포함하는 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들; 그리고 (d) 전립선 특이 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 리간드들; 또는 이의 약학적으로 또는 진단적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0427] 6. 실시예 1 내지 실시예 5에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 FAP 리간드(들)는 청구항 제3항 및 제13항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 정의되는 바와 같다.
- [0428] 7. 실시예 1 내지 실시예 6에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 상기 SIFA 모이어티는 청구항 제6항, 제7항 및 제12항 중의 어느 한 항에 정의되는 바와 같다.
- [0429] 8. 실시예 1, 실시예 3, 실시예 5, 실시예 6 및 실시예 7에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 킬레이트 모이어티(CM)들은 청구항 제8항, 제9항, 제10항 및 제11항 중의 어느 한 항에 정의되는 바와 같다.
- [0430] 9. 실시예 1, 실시예 4, 실시예 5, 실시예 6, 실시예 7 및 실시예 8에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 PSMA 리간드(들)는 여기에 확인되는 바와 같은 화학식 PSMA 1, 화학식 PSMA 2, 화학식 PSMA 3, 화학식 PSMA 4 및 화학식 PSMA 5의 구조로부터 선택된다.
- [0431] 10. 실시예 1 내지 실시예 9 중의 어느 하나에 따른 하나 또는 그 이상의 접합체들 또는 화합물들을 포함하거나 이들로 구성되는 약학 또는 진단 조성물.
- [0432] 11. 의학에서의 사용을 위한 실시예 1 내지 실시예 10 중의 어느 하나에 따른 리간드-SIFA 접합체들.

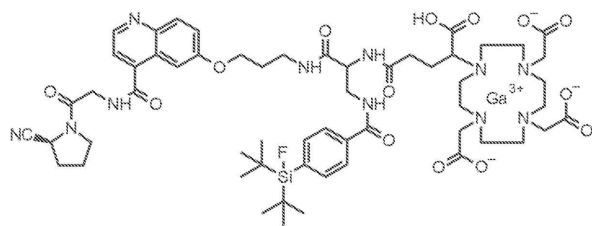
- [0433] 12. 암 진단 또는 영상화제로서 사용되기 위한 실시예 1 내지 실시예 10 중의 어느 하나에 따른 리간드-SIFA 접합체들.
- [0434] 13. 실시예 1 내지 실시예 10 중의 어느 하나에 따른 리간드-SIFA 접합체를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는 암을 영상화 및/또는 진단하는 방법.
- [0435] 14. 암의 치료에 사용되기 위한 실시예 1 내지 실시예 10 중의 어느 하나에 따른 리간드-SIFA 접합체들.
- [0436] 15. 암, 만성 염증, 죽상동맥경화증, 섬유증, 조직 재건 및 켈로이드 장애의 진단 또는 치료에 사용되기 위한 실시예 1 내지 실시예 10 중의 어느 하나에 따른 리간드-SIFA 접합체들.
- [0437] 16. 암의 치료에 사용되기 위한 실시예 1 내지 실시예 10 중의 어느 하나에 따른 리간드-SIFA 접합체들에서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 소장암, 결장암, 직장암, 폐암, 두경부암, 난소암, 간세포 암종, 식도암, 하인두암, 비인두암, 후두암, 골수종 세포들, 방광암, 담관세포암, 투명 세포 신장 암종, 신경내분비 종양, 종양성 골연화증, 육종, 원발 부위 불명 암종(CUP), 흉선암, 테스모이드 종양들, 신경교종, 성상세포종, 자궁경부암 및 전립선암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0438] 본 발명의 가장 바람직한 접합체들은 다음의 표 1에 도시된 실험예 1 내지 실험예 13a의 접합체들을 포함한다.
- [0439] 실험예들 및 제조예들
- [0440] 다음의 제한적이지 않은 실험예들은 본 발명을 예시한다. 본 발명의 일부 실시예들의 접합체들 및 그 중에서 사용되기 위한 이의 중간체들의 합성이 다음의 제한적이지 않은 실험예들 및 제조들에 의해 예시된다.
- [0441] 본 발명의 접합체들의 예들은 다음의 표 1에 도시된 것들을 포함한다. 본 발명의 접합체는 표 1에 도시된 실험예 1 내지 실험예 13a 중의 어느 하나로부터 선택될 수 있다.

[0442]

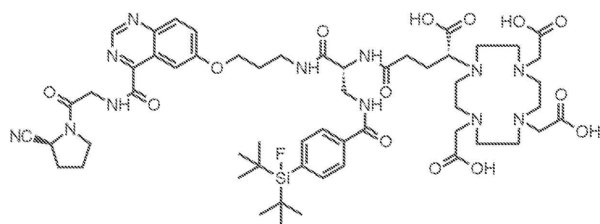
표 1: 예시적인 접합체들

|                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">실험예 1</p>  |
|  <p style="text-align: center;">실험예 1a</p> |
|  <p style="text-align: center;">실험예 2</p> |

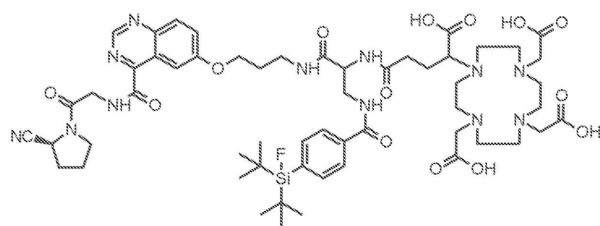
[0443]



실험예 2a

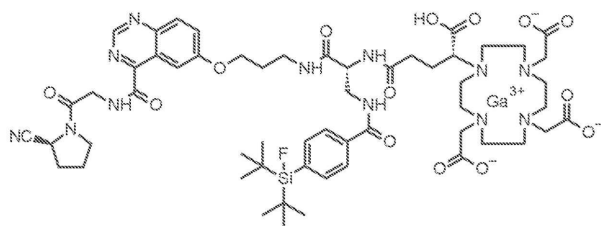


실험예 3

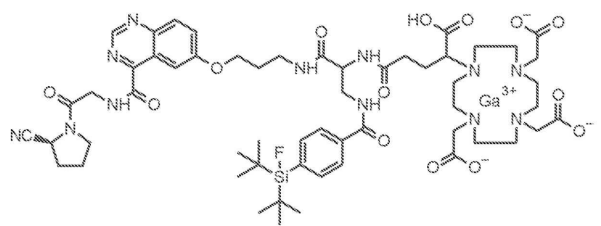


실험예 3a

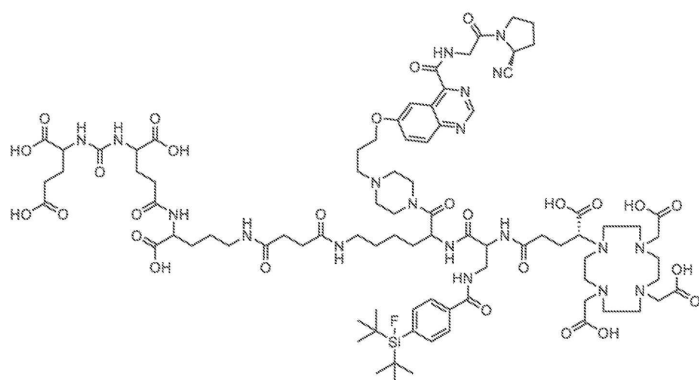
[0444]



실험예 4

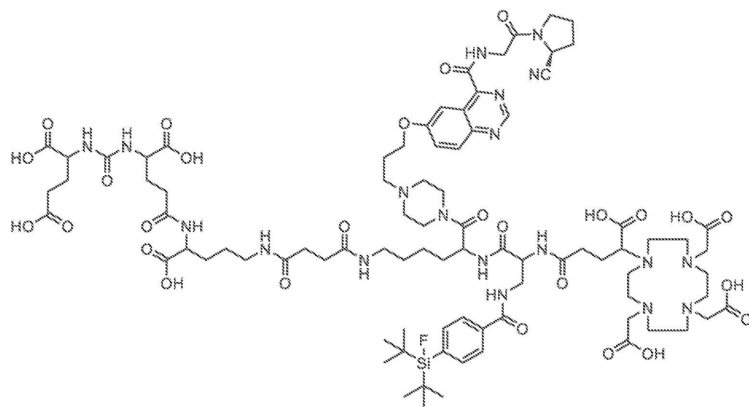


실험예 4a

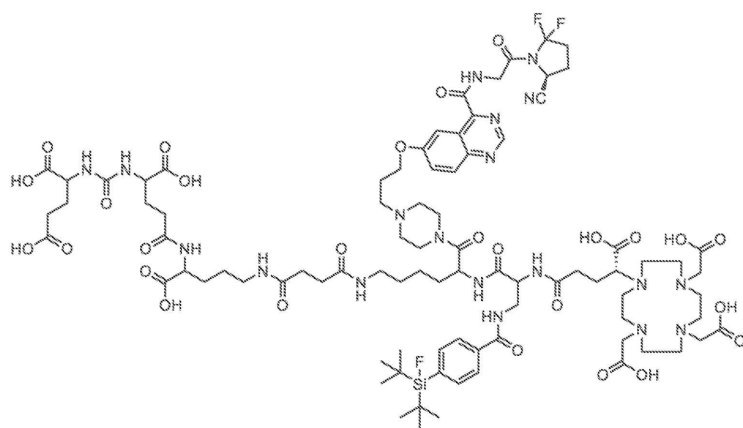


실험예 5

[0445]

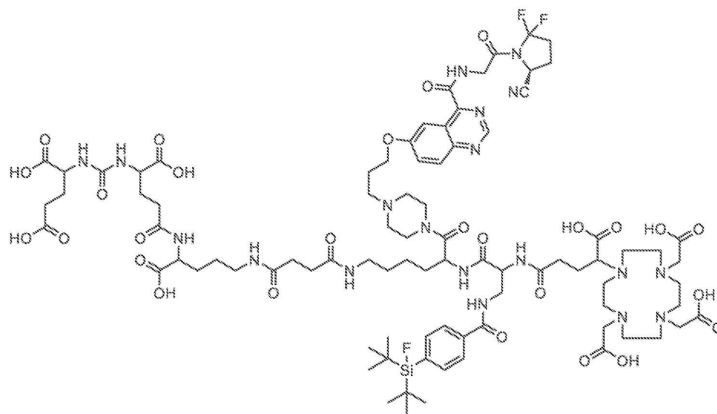


실험예 5a

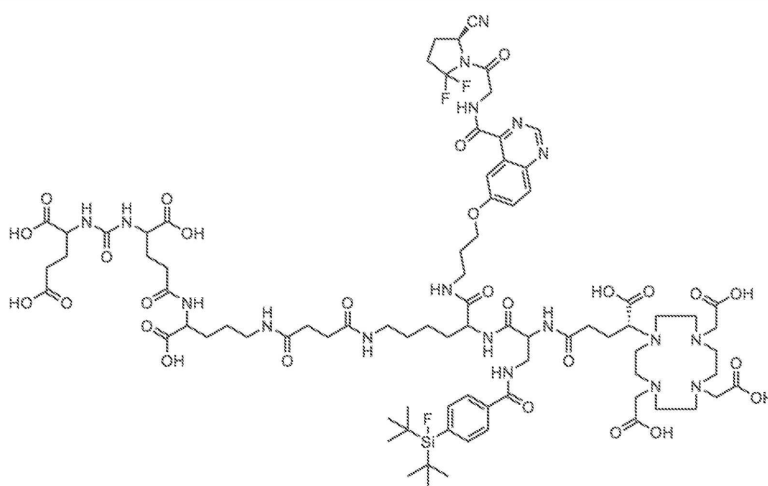


실험예 6

[0446]

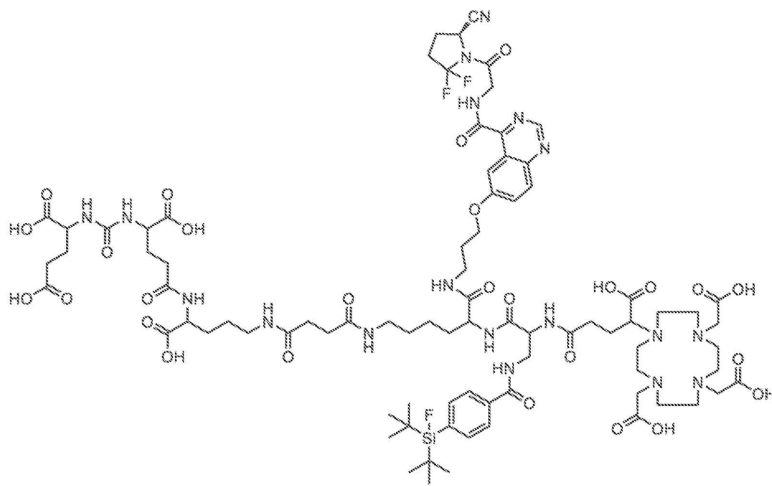


실험예 6a

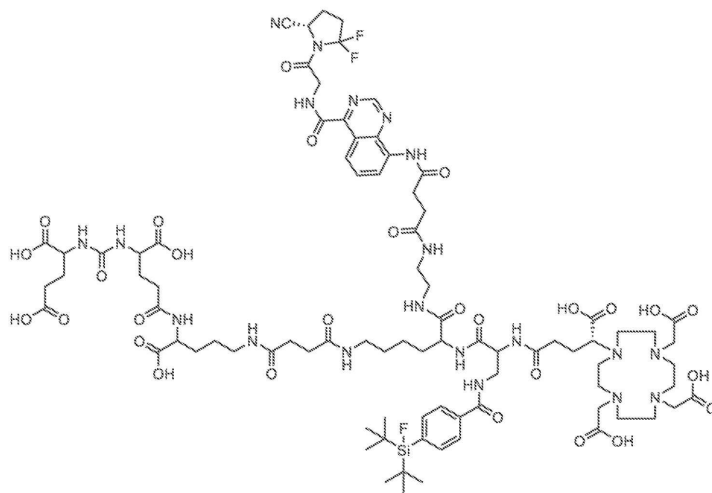


실험예 7

[0447]

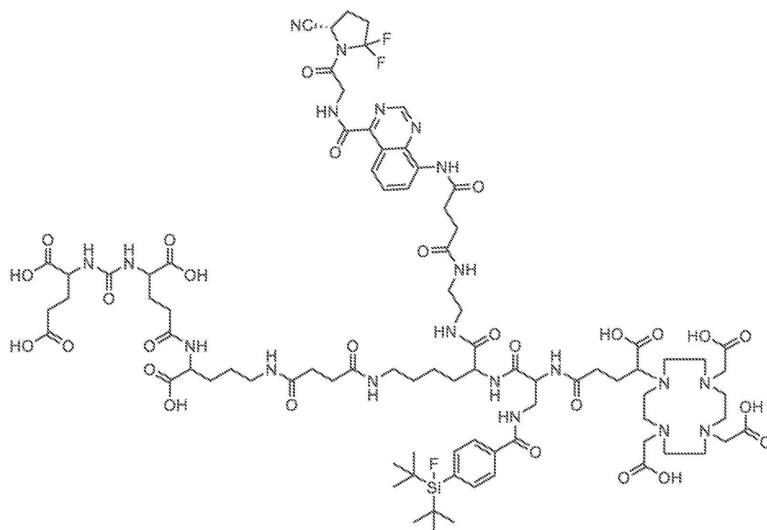


실험예 7a

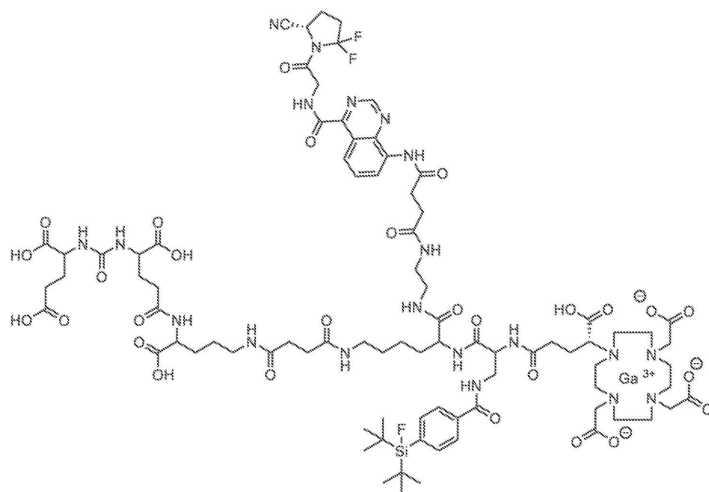


실험예 8

[0448]

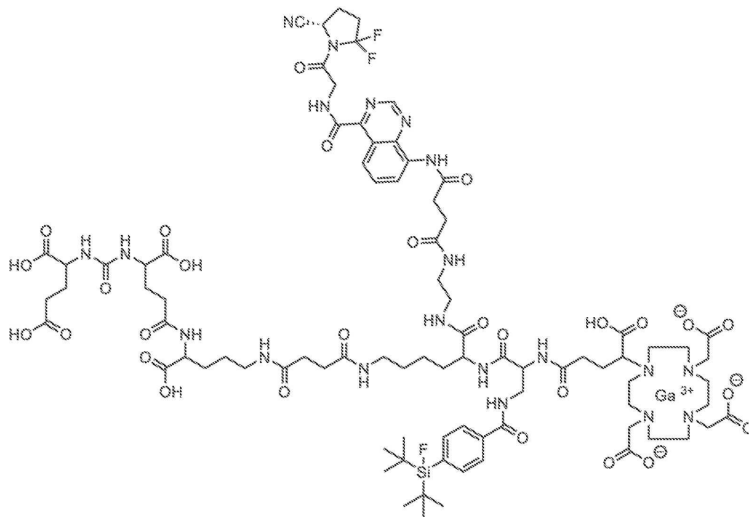


실험예 8i

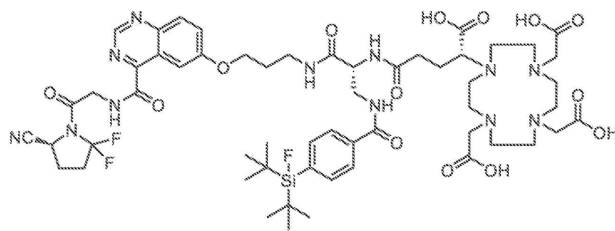


실험예 8a

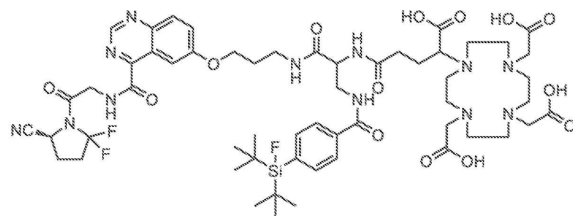
[0449]



실험예 8ai

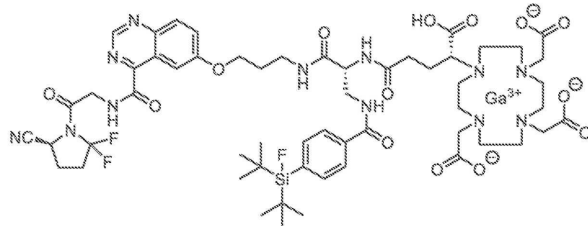


실험예 9

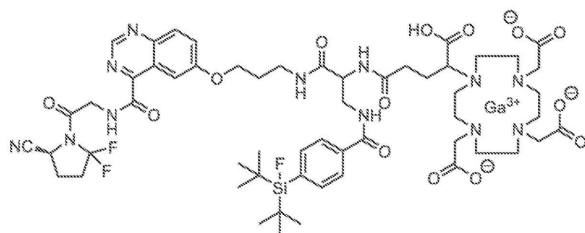


실험예 9a

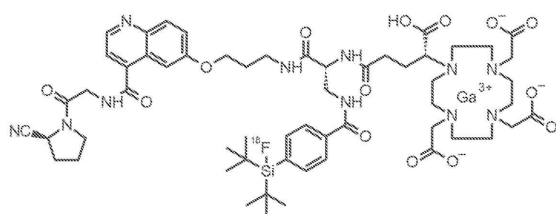
[0450]



실험예 10

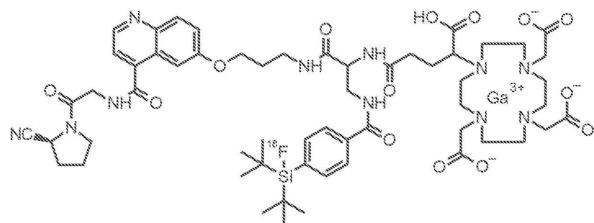


실험예 10a

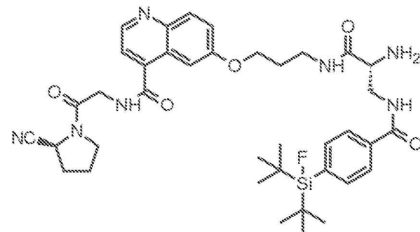


실험예 11

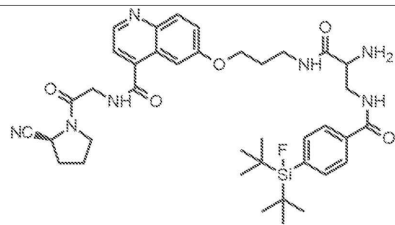
[0451]



실험예 11a

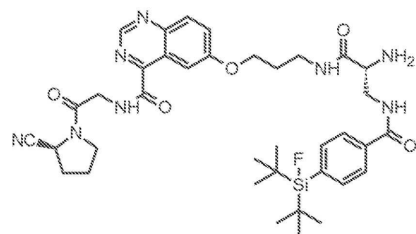


실험예 12

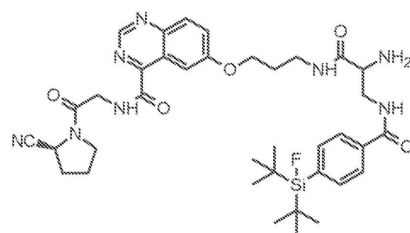


실험예 12a

[0452]



실험예 13



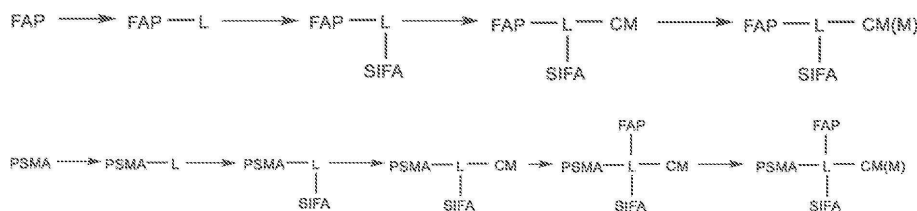
실험예 13a

[0453]

[0454]

일반적인 방법

[0455] 본 발명의 특정 접합체들은 다음의 일반 계획에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 FAP는 FAP 결합 모이어티를 포함하고, PSMA는 PSMA 결합 모이어티를 포함하며, L은 링커 모이어티를 나타내고, SIFA는 SIFA 함유 모이어티를 포함하며, CM은 킬레이트 모이어티를 포함하고, CM(M)은 킬레이트된 금속 양이온을 가지는 킬레이트 모이어티를 포함한다.



[0456]

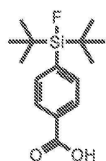
[0457] 물질들 및 방법들

[0458] 예비 과정들이 포함되지 않을 경우, 관련 중간체는 상업적으로 입수 가능하며, 다르게 기재되지 않는 한은 상업용 등급의 시약들이 활용되었다. 화합물들의 순도는 HPLC에 의해 결정되었으며, 모든 최종 목표 화합물들은 다르게 기재되지 않는 한은 >95%의 순도를 가졌다. 양성자 핵자기 공명( $^1\text{H}$  NMR) 스펙트럼들은 400MHz에서 작동하는 바리안(Varian) 400 분광계 상의 특정된 중수소화 용매들 중에서 기록되었다. 질량 스펙트럼들은 양성-음성 스위칭을 이용하는 N-시리즈 DUIS(ESI) 시스템을 구비하는 쉬마주(Shimadzu) LCMS 2020을 이용하여 결정되었다. HPLC 스펙트럼들은 애질런트(Agilent) 1200 시리즈들을 이용하여 결정되었다.

[0459] 실온은 20°C 내지 25°C를 포함한다.

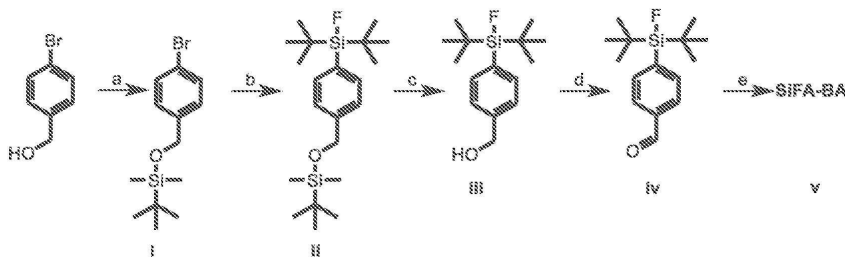
[0460] 실리콘-불소 수용체 reagent(SiFA-BA)의 합성

[0461] 여기에 사용된 실리콘-불소 수용체(SiFA) 시약은 4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조산(benzoic acid)(SiFA-BA)이었다.



[0462]

[0463] SiFA-BA는 아래의 계획에 나타난 바와 같이 이전에 공개된 절차(L. Iovkova 등의 "Chem. Eur. J."(2009, 15, 2140- 2147))에 따라 합성되었다. 모든 반응들은 진공 가스 매니폴드를 이용하여 아르곤 하에서 건조된 반응 용기들 내에서 수행되었다.

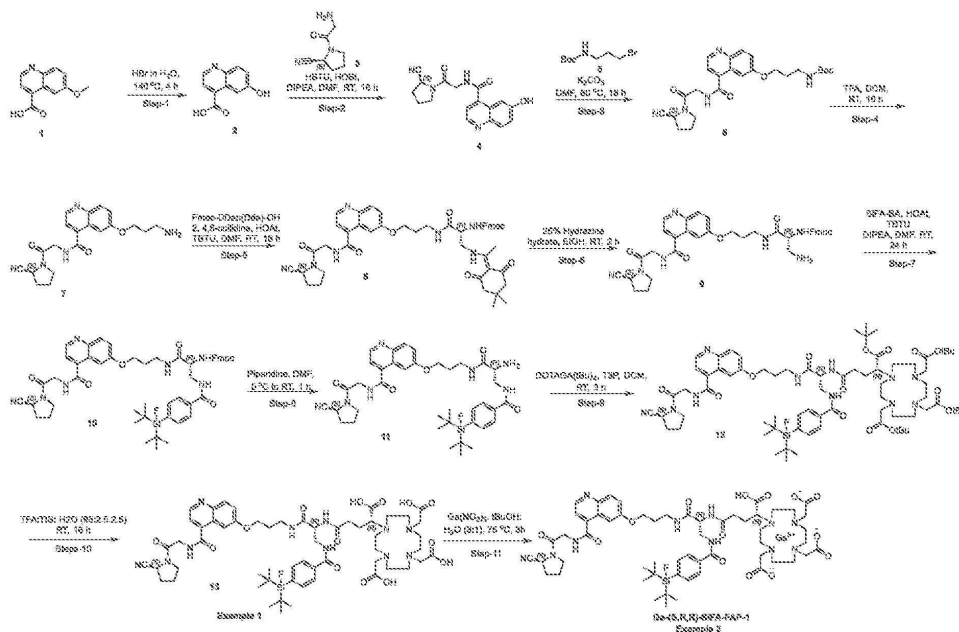


[0464]

[0465] SiFA-BA의 합성: a) TBDMSCl, 아미다졸(imidazole)(DMF); b) tBuLi, 디(di)-삼차부틸플루오로실란(tert-butyl difluorosilane)(THF); c) HCl(MeOH); d) 피리디늄 클로로크로메이트(pyridinium chlorochromate)(DCM); e) KMnO<sub>4</sub>(DCM, 삼차부탄올(tert-butanol), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 완충액).

[0466] 실험예 1 및 실험예 2의 접합체들의 합성

[0467] 표 1에 상세하게 나타난 바와 같은 본 발명의 실험예 1 및 실험예 2의 접합체들을 수득하기 위한 예시적인 합성 절차가 다음의 계획에 도시된다.



[0468]

[0469]

중간체들의 합성

[0470]

제조 1

[0471]

6-하이드록시퀴놀린(hydroxyquinoline)-4-카르복실산(carboxylic acid)(2)

[0472]

필폐 튜브 내에서 6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산(5g, 0.0246mol; BLD-파르마(pharma)) 및 HBr의 용액(물중의 48%, 75ml)이 격렬하게 교반되면서 140℃에서 4시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(thin-layer chromatography)(TLC) 분석에 의해 모니터되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 실온까지 냉각되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔여물은 물(20ml) 중에 용해되었고, 결과적인 용액은 4N 수성 수산화나트륨(NaOH) 용액을 이용하여 염기성으로 되었다(pH=7.5). 형성된 침전물은 여과에 의해 제거되었고, 여과물은 감압 하에서 건조까지 농축되었다. 잔여물은 메탄올(20ml x 3) 및 디에틸에테르(diethyl ether)(20ml)로 정제되었다. 결과적인 슬러리는 아세토니트릴(acetonitrile)(20ml) 및 물(60ml) 중에 용해되었다. 결과적인 혼합물은 밝은 갈색의 고체(수율: 4.0g, 86%)로서 상기 표제 화합물을 수득하기 위해 동결 건조되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및 <sup>1</sup>H NMR 분석으로 특성화되었다. LC-MS, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> 189.04로 계산되었고; 190.25[M+H]<sup>+</sup>로 관찰되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.46(d, J=4.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.70(d, J=9.2Hz, 1H), 7.32(d, J=4.0Hz, 1H), 7.17-7.14(m, 1H).

[0473]

제조 2

[0474]

(S)-N-(2-(2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))-6-하이드록시퀴놀린(hydroxyquinoline)-4-카르복사미드(carboxamide)(4)

[0475]

N,N-디이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine)(3.5ml, 0.0198mol), 1-하이드록시(hydroxy)-7-아자벤조트리아졸(azabenzotriazole)(4.0g, 0.0264mol; 스펙트로켄(Spectrochem)), 그리고 2-(1H-벤조트리아졸(benzotriazole)-1-일(y1))-1,1,3,3-테트라메틸루로늄(tetramethyluronium)(6.0g, 0.0158mol; 스펙트로켄)이 질소 하에서 건조 N,N-디메틸포름아미드(dimethylformamide)(DMF, 50ml) 중의 제조 1의 표제 화합물의 교반된 용액(2.5g, 0.0132mol) 및 (S)-1-글리실피롤리딘(glycylpyrrolidine)-2-카르보니트릴(carbonitrile)(3.0g, 0.0198mol, BLD-파르마)에 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석에 의해 모니터되었다. 반응의 완료 후, 물(30ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(ethyl acetate)(50ml x 2)로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 황색의 고체(수율: 1.9g, 45%)로서 상기 표제 화합물을 얻도록 디클로로메탄(dichloromethane) 중의 5% 메탄올을 이용하는 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. LC-MS, C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 324.12로 계산되었고; 325.30[M+H]<sup>+</sup>로 관찰되었다.

[0476] 제조 3

[0477] 삼차부틸(tert-butyl)-(S)-(3-((4-((2-(2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))카르바메이트(carbamate)(6)

[0478] 삼차부틸(tert-butyl)(3-브로모프로필(bromopropyl))카르바메이트(carbamate)(0.87g, 0.0037mol)가 질소 하에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 10ml) 중의 제조 2의 표제 화합물의 용액(1g, 0.0031mol) 및 탄산칼륨(0.51g, 0.0037mol)에 부분씩 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 60℃에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 분석에 의해 모니터링되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 물(50ml)로 희석되었고, 아세트산에틸(30ml x 3)로 추출되었다. 결합된 유기층은 브라인(brine)으로 세척되었고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었다. 용액은 여과되었고, 여과물은 밝은 갈색의 원료 화합물을 얻도록 감압 하에서 농축되었다. 상기 원료 화합물은 황색의 고체(수율: 0.75g, 50%)로서 상기 표제 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 0%-5% 메탄올로 용리되는 실리카-겔(230-400 메시)에 의해 정제되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. LC-MS,  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$  481.23으로 계산되었고; 482.40[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79(d, J=4.4Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.62(bs, 1H), 7.51(d, J=4.0Hz, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.30(bs, 1H), 5.17(bs, 1H), 4.80(bs, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 4.31-4.27(m, 1H), 4.17(m, 2H), 3.73(bs, 1H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.38-3.37(m, 2H), 2.37-2.26(m, 4H), 2.05(bs, 2H), 1.44(s, 9H).

[0479] 제조 4

[0480] (S)-6-(3-아미노프로폭시(aminopropoxy))-N-(2-(2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))퀴놀린(quinoline)-4-카르복사미드(carboxamide)(7)

[0481] 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)(0.25ml, 0.0032mol)이 질소 하에서 디클로로메탄(7.5ml) 중의 제조 3의 표제 화합물의 용액(0.75g, 0.0016 mol)에 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석에 의해 모니터링되었다. 반응 혼합물은 이후에 감압 하에서 농축되었고, 잔여물은 새로운 디클로로메탄으로 공동 증류되었다(3회). 최종적으로, 결과적인 잔여물은 디에틸 에테르(10ml)로 먼저 정제되었고, 이후에 n-펜탄(10ml)으로 정제되었으며, 정량적 수율로 밝은 갈색의 고체로서 상기 표제 화합물을 얻도록 진공 하에서 건조되었다. 원료 표제 화합물은 추가 정제 없이 사용되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. LC-MS,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$  381.18로 계산되었고; 382.35[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  9.09(d, J=5.2Hz, 1H), 8.84(d, J=4.0Hz, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 7.96-7.87(m, 4H), 7.56-7.49(m, 2H), 4.82(d, J=4.0Hz, 1H), 4.23(s, 4H), 3.74(bs, 1H), 3.59-3.53(m, 1H), 3.04-3.03(m, 2H), 2.23-2.09(m, 5H).

[0482] 제조 5

[0483] (9H-플루오렌(flouren)-9-일(y1))메틸(methyl)((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-((1-(4,4-디메틸(dimethyl)-2,6-디옥소사이클로헥실리덴(dioxocyclohexylidene))에틸(ethyl))아미노(amino))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))카르바메이트(carbamate)(8)

[0484] 2,4,6-콜리딘(collidine)(1.65ml, 12.30mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.51g, 3.674mmol) 및 2-(1H-벤조트리아졸(benzotriazole)-1-일(y1))-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(tetramethylammonium tetrafluoroborate)(1.18g, 3.674mmol)가 질소 하에서 건조 N,N-디메틸 포름아미드(DMF, 14ml) 중의 제조 4의 표제 화합물의 교반된 용액(0.7g, 1.84mmol) 및 N-알파(alpha)-(9-플루오렌일메틸옥시)카르보닐(flourenylmethyloxycarbonyl)-N-베타(beta)-[(4,4-디메틸(dimethyl)-2,6-디옥소사이클로헥스(dioxocyclohex)-1-일리덴(ylidene))에틸(ethyl)]-D-2,3-디아미노프로피온산(diaminopropionic acid)(0.99g, 2.02mmol, ACT-차이나(China))에 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 분석에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(30ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(50ml x 2)로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 표제 화합물은 황백색의 고체(수율: 0.90g, 51%)로서 상기 표제 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 이용하는 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 분석으로

로 특성화되었다. LC-MS,  $C_{48}H_{51}N_7O_8$  853.38로 계산되었고;  $854.50[M+H]^+$ 로 관찰되었다.

[0485] 제조 6

[0486] (9H-플루오렌(fluoren)-9-일(y1))메틸(methyl)-((R)-3-아미노(amino)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피르롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))카르바메이트(carbamate)(9)

[0487] 히드라진 수화물(hydrazine hydrate)(25%, 1.3ml)이 에탄올(25ml) 중의 제조 5의 표제 화합물(2.6g, 0.0027mol)의 교반된 용액에 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석에 의해 모니터되었다. 반응의 완료 후, 물(20ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 디클로로메탄(100ml x 3)으로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 표제 화합물은 황백색의 고체(수율: 1.50g, 78%)로서 상기 표제 화합물을 얻도록 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 이용하는 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1H$  NMR 분석으로 특성화되었다. LC-MS,  $C_{38}H_{39}N_7O_6$  689.30로 계산되었고;  $690.45[M+H]^+$ 로 관찰되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  9.03(t, J=5.6Hz, 1H), 8.81(d, J=4.4Hz, 1H), 8.12(bs, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88(m, 3H), 7.68(d, J=7.6Hz, 2H), 7.51(d, J=4.4Hz, 1H), 7.46-7.39(m, 3H), 7.32(t, J=7.2Hz, 3H), 4.83-4.81(m, 1H), 4.30-4.17(m, 8H), 3.72(bs, 4H), 3.57-3.51(m, 1H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.22-2.16(m, 2H), 2.09-2.05(m, 2H), 1.97-1.94(m, 3H).

[0488] 제조 7

[0489] (9H-플루오렌(fluoren)-9-일(y1))메틸(methyl)-((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피르롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))카르바메이트(carbamate)(10)

[0490] N,N-디이소프로필에틸아민(1.8ml, 9.79mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.44g, 3.27mmol) 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(1.0g, 3.27mmol)가 질소 하에서 건조 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 15ml) 중의 제조 6의 표제 화합물의 교반된 용액(1.5g, 2.18mmol) 및 4-(디-삼차부틸플루오로실릴)벤조산(0.92g, 3.27mmol)에 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반되었고, 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석에 의해 모니터되었다. 반응의 완료 후, 물(100ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(300ml x 2)로 추출되었다. 결합된 유기층들은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 표제 화합물은 황백색의 고체(수율: 1.2g, 60%)로서 상기 표제 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 1%-10% 메탄올을 이용하는 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. LC-MS,  $C_{53}H_{60}FN_7O_7S$  953.43으로 계산되었고;  $954.65[M+H]^+$ 로 관찰되었다.

[0491] 제조 8

[0492] 6-(3-((R)-2-아미노(amino)-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))프로판아미도(propanamido))프로폭시(propoxy))-N-(2-((S)-2-시아노피르롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))퀴놀린(quinoline)-4-카르복사미드(carboxamide)(11)(실험예 12)

[0493] N,N-디메틸포름아미드(DMF, 1ml) 중의 피페리딘(piperidine)(0.15ml, 1.51mmol)의 용액이 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 12ml) 중의 제조 7의 표제 화합물의 교반된 용액(1.2g, 1.26 mmol)에 방울씩 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되었고, 반응은 TLC 분석에 의해 모니터되었다. 반응의 완료 후, 물(100ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(70ml x 3)로 추출되었다. 결합된 유기층들은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 표제 화합물은 황백색의 고체(수율: 0.90g, 98%)로서 상기 표제 화합물을 얻도록 디클로로메탄 중의 5%-12% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1H$  NMR 분석으로 특성화되었다. LC-MS,  $C_{38}H_{50}FN_7O_5Si$  731.36로 계산되었고;  $732.45[M+H]^+$ 로 관찰되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  9.06(t, J=6.0Hz, 1H), 8.81-8.77(m, 2H), 8.26(t, J=4.8Hz, 1H), 8.03-7.95(m, 3H), 7.87(bs, 1H), 7.67(d, J=7.6Hz, 2H), 7.51(d, J=4.4Hz, 1H),

7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 6.01(bs, 2H), 4.84(bs, 1H), 4.60(bs, 1H), 4.25-4.16(m, 4H), 3.74(bs, 1H), 3.57-3.37(m, 1H), 3.17-3.14(m, 2H), 3.13-3.08(m, 2H), 3.06-3.02(m, 1H), 2.50(s, 8H), 2.30-1.94(m, 6H), 1.30-1.14(m, 1H), 1.08(s, 18 H).

[0494] 제조예 9

[0495] 트리(tri)-삼차부틸(tert-butyl) 2,2',2''-(10-((R)-1-(삼차부톡시(tert-butoxy))-5-((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-1,5-디옥소펜탄(dioxopentan)-2-일(y1))-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,7-트리일(triyl))트리아세테이트(triacetate)(12)

[0496] N,N-디이소프로필에틸아민(0.70ml, 3.69mmol)이 질소 분위기 하에서 디클로로메탄(18ml) 중의 제조 8의 표제 화합물의 교반된 용액(0.90g, 1.23mmol) and 5-(삼차부톡시(tert-butoxy))-5-옥소(oxo)-4-(4,7,10-트리스(tris)(2-(삼차부톡시(tert-butoxy))-2-옥소에틸(oxoethyl))-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecan)-1-일(y1))펜탄산(pentanoic acid)(0.86g, 1.23mmol, 아르곤릭스(Argonix) 시약들 및 중간체들)에 첨가되었다. 이는 1-프로판포스폰산 무수물(propanephosphonic acid anhydride) 용액(아세트산에틸 중의 50%, 1.2 ml, 3.69mmol)의 첨가가 수반되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반되었고, 반응은 TLC 분석에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(50ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 디클로로메탄(100ml x 3)으로 추출되었다. 결합된 유기층들은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 표제 화합물은 황백색의 고체(수율: 1.0g, 57%)로서 상기 표제 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 5%-14% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 생성물(12)은 추가적인 특성화 없이 다음 단계로 진행되었다.

[0497] 실험예 1 및 실험예 2의 접합체들의 합성

[0498] 제조 10: 실험예 1의 화합물

[0499] 2,2',2''-(10-((R)-1-Carboxy-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-4-옥소부틸(oxobutyl))-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,7-트리일(triyl))트리아세트산(triacetic acid)(13)

[0500] 트리이소프로필실란(triisopropylsilane): 물(95: 2.5: 2.5, 15ml) 중의 제조 9의 표제 화합물의 용액(1.0g, 0.71mmol)이 질소 하에서 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 LC-MS 분석에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물은 점착성의 액체 잔여물을 수득하도록 감압 하에서 농축되었다. 잔여물은 고체를 생성하도록 n-펜탄(10ml)이 수반되어 메틸 삼차부틸 에테르(10 x 3ml 3회)로 정제되었다. 상기 고체는 황백색의 고체(수율: 0.83g, 99%)로서 원료 표제 화합물을 얻도록 진공 하에서 건조되었다. 상기 원료 표제 화합물(70 mg)은 옅은 황색의 고체로서 20mg의 상기 표제 화합물을 생성하기 위해 역상 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)(이동 상 A: 물출의 0.1% 포름산; 및 이동 상 B: 아세토니트릴-칼럼: 이네르트실[Inertsil] ODS3V 250 x 20mm, 5.0μm)로 정제되었다. LC-MS, C<sub>57</sub>H<sub>80</sub>FN<sub>11</sub>O<sub>14</sub>Si 1189.56로 계산되었고; 1188.35[M-H]<sup>-</sup>로 관찰되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ 11.80(bs, 4H), 9.03(bs, 1H), 8.80(s, 1H), 8.47-8.33(m, 2H), 8.14(bs, 1H), 7.96-7.85(m, 4H), 7.64-7.62(m, 2H), 7.51-7.44(m, 1H), 4.83(bs, 1H), 4.44(bs, 2H), 4.21-4.16(m, 4H), 3.72(bs, 1H), 3.53-3.40(m, 10H), 3.10-2.80(m, 13H), 2.33-1.71(m, 14H), 1.02(s, 18H). 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC): 10.361분, 98.46%, 칼럼: 이네르트실 ODS 3V-C18 4.6 x 250mm, 5μm, 이동 상 A: 물중의 0.1% 포름산; 이동 상 B: 아세토니트릴).

[0501] 제조 11: 실험예 2의 화합물

[0502] 갈륨(gallium)(I)-2-(16-((R)-1-카르복시(carboxy)-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴놀린(quinolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-4-옥소부틸(oxobutyl))-3,6-디옥소(dioxo)-4,5-디옥사(dio

xa)-1,8,11,16-테트라아자비사이클로(tetraazabicyclo)[6.5.5]옥타데칸(octadecan)-11-일(y1))아세테이트(acetate)(14, Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)

[0503]

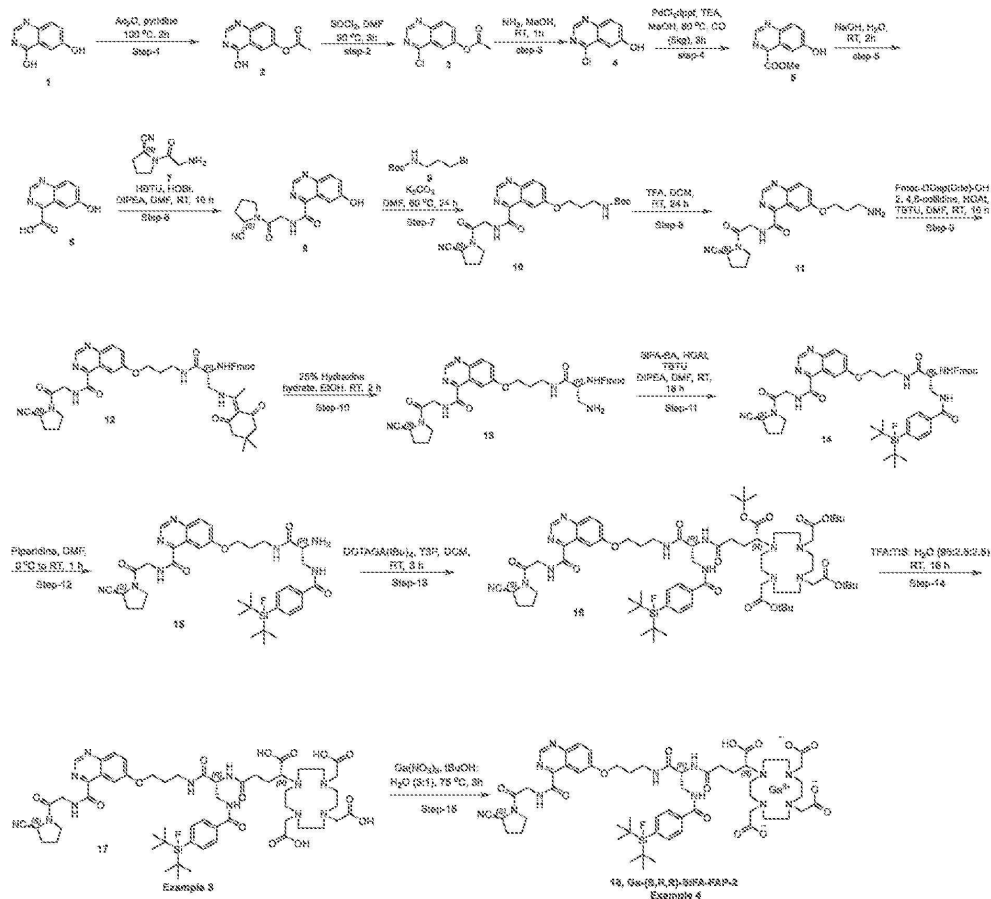
질산갈륨(III)(0.236g, 0.925mmol)이 질소 하에서 삼차부탄올: 물(3: 1, 20ml) 중의 제조 10의 표제 화합물의 교반된 용액(0.55g, 0.462mmol)에 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 75℃에서 3시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 LC-MS 분석에 의해 모니터링되었다. 완료 후, 반응물은 실온까지 냉각되었고, 물(20ml)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 마이크로필터를 통해 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 얻어진 잔여물은 옅은 황색의 고체로서 원료 표제 화합물을 수득하기 위해 진공 하에서 건조되었던 점착성의 고체를 생성하도록 메틸 삼차부틸 에테르(5 x 3ml) 및 디에틸에테르(10ml)로 정제되었다. 상기 원료 표제 화합물은 황백색의 고체(수율: 78 mg, 13.4%)로서 상기 표제 화합물을 생성하도록 역상 HPLC(이동 상 A: 물중의 0.1% 포름산; 및 이동 상 B: 아세토니트릴-갈륨: 이네르트실 ODS3V 250 x 20mm, 5μm)에 의해 정제되었다. LC-MS, C<sub>57</sub>H<sub>77</sub>FGaN<sub>11</sub>O<sub>14</sub>Si 1255.47로 계산되었고; 1254.40[M-H]<sup>-</sup>로 관찰되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ 9.03(bs, 1H), 8.80(d, J=4.0Hz, 1H), 8.59(bs, 1H), 8.12(bs, 2H), 7.97-7.85(m, 4H), 7.67(d, J=7.6Hz, 2H), 7.51(d, J=4.4Hz, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 4.84(d, J=4.8Hz, 1H), 4.56(bs, 1H), 4.47(bs, 1H), 4.21-4.16(m, 4H), 3.75(bs, 1H), 3.56-3.41(m, 14H), 3.20-2.70(m, 16H), 2.17(bs, 1H), 2.07(bs, 1H), 1.95(bs, 2H), 1.07(s, 18H).

[0504]

실험예 3 및 실험예 4의 접합체들의 합성

[0505]

다음의 계획에 표 1에 상세하게 나타낸 바와 같은 실험예 3 및 실험예 3의 접합체들을 수득하기 위한 예시적인 합성 절차가 도시된다.



[0506]

중간체들의 합성

[0507]

제조 1

[0508]

4-하이드록시퀴나졸린(hydroxyquinazolin)-6-일(y1)아세테이트(acetate)(2)

[0509]

퀴나졸린-4,6-디올(5g, 30.86mmol; 콤비-블록스(Combi-blocks)), 아세트산 무수물(46.6ml, 49.38mmol; 스펙트로캠) 및 피리딘(8ml; 스펙트로캠)의 혼합물이 질소 하에서 2시간 동안 100℃에서 가열되었다. 반응의 진행은

[0510]

박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 모니터되었다. 완료 후, 반응물은 실온까지 냉각되었고, 반응 혼합물은 분쇄된 얼음(50ml) 상으로 부어졌다. 이는 얼은 황색의 침전물을 야기하였다. 고체는 여과에 의해 수집되었고, 새로운 얼음-냉각수(200ml)로 세척되었으며, 얼은 황색의 고체로서 원하는 화합물을 얻도록 진공 하에서 건조되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$ NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 6.3g(100%). LC-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  204.05로 계산되었고; 205.25[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.74(bs, 1H), 8.06-8.02(m, 2H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 2.37(s, 3H).

[0511] 제조 2

[0512] 4-클로로퀴나졸린(chloroquinazolin)-6-일(y1)아세테이트(acetate)(3)

[0513] 4-하이드록시퀴나졸린-6-일 아세테이트(6.3g, 30.86mmol) 및 티오닐클로라이드(thionyl chloride)(43.05g, 26.25ml, 361.8mmol; 스펙트로켄)의 혼합물에 질소 하에서 건조 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 0.3ml)의 촉매 양이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 90°C에서 3시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 모니터되었다. 완료 후, 반응물은 실온까지 냉각되었고, 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔여물은 톨루엔(50ml)으로 공비 혼합(azeotrope)되었고, 얼은 황색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 진공 하에서 건조되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 6.8g(100%). LC-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$  222.02로 계산되었고; 223.15[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.08(s, 1H), 8.17(d, J=9.2Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.76(d, J=9.2Hz, 1H), 2.42(s, 3H).

[0514] 제조 3

[0515] 4-클로로퀴나졸린(chloroquinazolin)-6-올(ol)(4)

[0516] 4-클로로퀴나졸린-6-일 아세테이트(19g, 85.30mmol) 및 암모니아(메탄올 중의 7N; 400ml; 하이켄 라보라토리즈(Hychem laboratories))의 혼합물이 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 모니터되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔여물은 디에틸에테르(10ml)로 정제되었고, 질은 갈색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 진공 하에서 건조되었다. 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. 수율: 13.3g(86.6%). LC-MS  $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$  180.01로 계산되었고; 181.20[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.

[0517] 제조 4

[0518] 메틸(methyl)-6-하이드록시퀴나졸린(hydroxyquinazoline)-4-카르복실레이트(carboxylate)(5)

[0519] 건조 메탄올(200ml) 중의 4-클로로퀴나졸린-6-올(13.3g, 73.6mmol), 트리에틸 아민(30.6ml, 220.9mmol; 스펙트로켄)의 교반된 용액이 20분 동안 실온에서 질소로 퍼지되었다. 여기에  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ (5.3g, 7.36mmol; 켐퓨어(Chempure))가 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 CO 압력(5kg) 하에서 60°C에서 가열되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 모니터되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 실온까지 냉각되었고, 셀라이트 베드(celite bed)를 통해 여과되었다. 여과물은 원료 화합물을 얻기 위해 감압 하에서 농축되었다. 원료에 얼은 황색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 n-헥산 중의 10%-50% 아세트산에틸을 이용하여 실리카-겔(100-200 실리카) 칼럼 크로마토그래피가 수행되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 8.6g(57.3%). LC-MS  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  204.05로 계산되었고; 205.25[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  10.76(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.01(d, J=9.2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.66(d, J=9.2Hz, 1H), 4.02(s, 3H).

[0520] 제조 5

[0521] 6-하이드로퀴나졸린(hydroxyquinazoline)-4-카르복실산(carboxylic acid)(6)

[0522] 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran): 메탄올: 물(6: 1: 0.5; 75ml) 중의 메틸-6-하이드로퀴나졸린-4-카르복실레이트(8.6g, 42.1mmol)의 교반된 용액이 수산화나트륨(4.2g, 105.3mmol)에 첨가되었고, 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 분석(디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 모니터되었다. 완료 후, 반

응 혼합물은 부피의 삼분의 일까지 감압 하에서 농축되었다. 상기 용액의 pH는 농축된 염산(HCl)을 사용하여 7까지 조정되었다. 초기에 형성된 고체는 여과에 의해 제거되었고, 여과물들은 농축된 HCl을 이용하여 pH=1까지 더 산성으로 되었다. 형성된 황색의 고체는 여과에 의해 수집되었고, 새로운 물로 세척되었으며, 열은 황색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 진공 하에서 건조되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 5.3g(66.6%). LC-MS  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$  190.04로 계산되었고;  $191.20[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO):  $\delta$  14.12(bs, 1H), 10.69(s, 1H), 9.19(s, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.64(d, J=9.6Hz, 1H).

[0523] 제조 6

[0524] (S)-N-(2-(2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥시에틸(oxoethyl))-6-하이드록시퀴나졸린(hydroxyquinazoline)-4-카르복사미드(carboxamide)(8)

[0525] 건조 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 70ml) 중의 HBTU(9.09g, 24.0mmol; 스펙트로캠)의 교반된 용액에 6-하이드록시퀴나졸린-4-카르복실산(3.8g, 20.0mmol), 하이드록시벤조트리아졸(hydroxybenzotriazole)(HOBt, 6.1g, 40.0mmol; 스펙트로캠) 및 디이소프로필 에틸 아민(8.9ml, 50.0mmol; 스펙트로캠)이 첨가되었다. 이는 (S)-1-글리실피롤리딘(glycylpyrrolidine)-2-카보니트릴(carbonitrile)(4.8g, 30.0mmol)의 첨가가 수반되었고, 결과적인 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(100ml)이 첨가되었고, 혼합물은 아세트산에틸(500ml x 3)로 추출되었다. 결합된 유기층은 브라인(200ml)으로 세척되었고, 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 용매는 감압 하에서 제거되었고, 원료 화합물에 열은 황색의 고체로서 원하는 화합물을 수득하도록 디클로로메탄 중의 5%-10% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400) 칼럼 크로마토그래피가 수행되었다. 상기 표제 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. 수율: 3.2g(49.0%). LC-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$  325.12로 계산되었고;  $326.05[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 관찰되었다.

[0526] 제조 7

[0527] 삼차부틸(tert-butyl)(S)-(3-((4-((2-(2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))카르바메이트(carbamate)(10)

[0528] 질소 하에서 건조 DMF(32ml) 중의 (S)-N-(2-(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-6-하이드록시퀴나졸린-4-카르복사미드(3.2g, 9.8mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.6g, 11.81mmol; 스펙트로캠) 및 삼차부틸(tert-butyl)(3-브로모프로필(bromopropyl))카르바메이트(carbamate)(2.8g, 11.81mmol; BLD-파르마)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 60°C에서 24시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 분석(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 완료 후, 반응물은 실온까지 냉각되었고, 물(100ml)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(200ml x 3)로 추출되었다. 결합된 유기층은 브라인으로 세척되었고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었다. 용액은 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 열은 황색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 5%-6% 메탄올을 이용하는 새로운 실리카-겔(230-400) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 원하는 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 3.4g(72.0%). LC-MS  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$  482.23로 계산되었고;  $481.15[\text{M}-\text{H}]^-$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  9.30-9.28(m, 2H), 8.44(s, 1H), 8.03(d, J=9.6Hz, 1H), 7.73(d, J=8.8Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 4.83(bs, 1H), 4.25(d, J=5.2Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 3.74(bs, 1H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.14(d, J=5.6Hz, 2H), 2.19-2.07(m, 4H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.37(s, 9H).

[0529] 제조 8

[0530] (S)-6-(3-아미노프로폭시(aminopropoxy))-N-(2-(2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))퀴나졸린(quinazoline)-4-카르복사미드(carboxamide)(11)

[0531] 불활성 분위기 하에서 디클로로메탄(DCM, 34ml) 중의 삼차부틸(S)-(3-((4-((2-(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바모일)퀴나졸린-6-일)옥시)프로필)카르바메이트(3.4g, 7.0mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)(2.1ml, 28.2mmol; 스펙트로캠)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 24시간 동안

교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 15% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었고, 잔여물은 새로운 디클로로메탄(20mL x 3)으로 공동 증류되었다. 최종적으로, 잔여물은 디에틸에테르(20mL)로 정제되었고, 정량적 수율로 밝은 갈색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 진공 하에서 건조되었다. 원료 화합물은 추가적인 정제 없이 다음 단계를 위해 사용되었다. 원하는 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. LC-MS  $C_{19}H_{22}N_6O_3$  382.18로 계산되었고;  $383.35[M+H]^+$ 로 관찰되었다.

[0532] 제조 9

[0533] (9H-플루오렌(fluoren)-9-일(y1))메틸(methyl)((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl)아미노(amino))-3-((1-(4,4-디메틸(dimethyl)-2,6-디옥소사이클로헥실리덴(dioxocyclohexylidene))에틸(ethyl)아미노(amino))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))카르바메이트(carbamate)(12)

[0534] 건조 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 20mL) 중의 (S)-6-(3-아미노프로폭시)-N-(2-(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)퀴나졸린-4-카르복사미드(1.8g, 4.71mmol) 및 Fmoc-(n-베타(beta)-1-(4,4-디메틸(dimethyl)-2,6-디옥소사이클로헥스(dioxocyclohex)-1-일리덴(ylidene))에틸(ethyl))-1-알파(alpha), 베타(beta)-디아미노프로피온산(diamino propionic acid)(2.5g, 5.1mmol; 아르코닉스 시약 및 중간체들)의 교반된 용액에 질소 하에서 2,4,6-콜리딘(4.2mL, 31.4mmol; 스펙트로캠), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt, 1.2g, 9.4mmol; 스펙트로캠) 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(TBTU, 3.0g, 9.4mmol; 스펙트로캠)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 15% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 얼음 냉각수(100mL)가 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(200mL x 3)로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 황백색의 고체로서 원하는 화합물을 수득하도록 디클로로메탄 중의 5%-10% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 상기 원하는 화합물은 LC-MS 및  $^1H$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 1.3g(30%). LC-MS  $C_{47}H_{50}N_8O_8$  854.38로 계산되었고;  $855.65[M+H]^+$ 로 관찰되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  13.48(d, J=7.6Hz, 1H), 9.27(s, 1H), 8.55-8.46(m, 2H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 7.86(d, J=7.6Hz, 2H), 7.71-7.62(m, 4H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.30-7.28(m, 2H), 4.81(bs, 1H), 4.58(bs, 1H), 4.28-4.18(m, 8H), 3.71(bs, 1H), 3.53-3.51(m, 1H), 3.37(bs, 1H), 2.46(s, 3H), 2.22-1.98(m, 11H), 1.09(t, J=6.4Hz, 2H), 0.91(s, 6H).

[0535] 제조 10

[0536] (9H-플루오렌(fluoren)-9-일(y1))메틸(methyl)((R)-3-아미노(amino)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl)아미노(amino))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))카르바메이트(carbamate)(13)

[0537] 에탄올(6mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바모일)퀴나졸린-6-일)옥시)프로필)아미노)-3-((1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(0.62g, 0.65mmol)의 교반된 용액에 히드라진 수화물(25%, 0.3mL; 스펙트로캠)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 15% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(30mL)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 디클로로메탄(100mL x 3)으로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 황백색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 5%-10% 메탄올을 이용하는 실리카-겔(100-200 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 원하는 화합물은 LC-MS 및  $^1H$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 0.42g(100%). LC-MS  $C_{37}H_{38}N_8O_6$  690.29로 계산되었고;  $691.50[M+H]^+$ 로 관찰되었다.  $^1H$  NMR(400MHz, ):  $\delta$  9.29-9.27(m, 2H), 8.45(s, 1H), 8.11(bs, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.87(d, J=7.2Hz, 2H), 7.73-7.66(m, 3H), 7.40-7.31(m, 4H), 4.82(bs, 1H), 4.27-4.17(m, 8H), 3.72(bs, 1H), 3.53-3.52(m, 1H), 3.29-3.27(m, 4H), 3.02(bs, 1H), 2.17-1.91(m, 6H), 1.09(t, J=6.0Hz, 2H).

[0538] 제조 11

- [0539] (9H-플루오렌(fluoren)-9-일)메틸((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))카르바메이트(carbamate)(14)(실험예 13)
- [0540] 건조 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 5ml) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸((R)-3-아미노-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바모일)퀴나졸린-6-일)옥시)프로필)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(0.42g, 0.61mmol) 및 4-(디-삼차부틸플루오로실릴)벤조산(SiFA-BA, 0.25g, 0.89mmol)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA, 0.72ml, 4.0mmol; 스펙트로캠), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.122g, 0.9mmol; 스펙트로캠) 및 2-(1H-벤조트리아졸(benzotriazole)-1-일(y1))-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(tetramethylaminium tetrafluoroborate)(TBTU)(0.28g, 0.9mmol; 스펙트로캠)이 질소 하에서 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 분석(디클로로메탄 중의 10% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(30ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(100ml x 2)로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 황백색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 1%-10% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 상기 원하는 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. 수율: 0.4g(70%). LC-MS  $C_{52}H_{59}FN_8O_7Si$  954.43로 계산되었고; 955.65[M+H]<sup>+</sup>로 관찰되었다.
- [0541] 제조 12
- [0542] 6-(3-((R)-2-아미노(amino)-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))프로판아미도(propanamido))프로폭시(propoxy))-N-(2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))퀴나졸린(quinazoline)-4-카르복사미드(carboxamide)(15)
- [0543] 디메틸포름아미드(DMF, 3ml) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-yl)-2-옥소에틸)카르바모일)퀴나졸린-6-일)옥시)프로필)아미노)-3-(4-(디-삼차부틸플루오로실릴)벤조아미도)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(0.4g, 0.41mmol)의 교반된 용액에 N,N-디메틸포름아미드(1ml) 중의 피페리딘(0.04ml, 0.50mmol; 스펙트로캠)의 용액이 방울씩 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 분석(디클로로메탄 중의 15% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(50ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 아세트산에틸(70ml x 3)로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 황백색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄 중의 5%-12% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피로 정제되었다. 상기 원하는 화합물은 LC-MS 및 <sup>1</sup>H NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 0.22g(73%). LC-MS  $C_{37}H_{49}FN_8O_5Si$  732.36으로 계산되었고; 733.65[M+H]<sup>+</sup>로 관찰되었다. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ 9.31-9.26(m, 2H), 8.84(bs, 1H), 8.45(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.01(d, J=7.6Hz, 3H), 7.74-7.64(m, 3H), 7.10(bs, 3H), 4.82(bs, 1H), 4.66(bs, 1H), 4.25-4.13(m, 4H), 3.73(bs, 1H), 3.53-3.52(m, 1H), 3.35-3.09(m, 3H), 2.50-2.07(m, 6H), 1.23(s, 18H).
- [0544] 제조 13
- [0545] 트리(tri)-삼차부틸(tert-Butyl)-2,2',2''-(10-((R)-1-(삼차부톡시(tert-butoxy))-5-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-1,5-디옥소펜탄(dioxopentan)-2-일(y1))-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,7-트리일(triyl))트리아세테이트(triacetate)(16)
- [0546] 디클로로메탄(4ml) 중의 6-(3-((R)-2-아미노-3-(4-(디-삼차부틸플루오로실릴)벤조아미도)프로판아미도)프로폭시)-N-(2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)퀴나졸린-4-카르복사미드(0.22g, 0.30mmol) 및 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-(글루타르산)-4,7,10-트리아세트산(DOTAGA(tBu)<sub>4</sub>, 0.21g, 0.30mmol; 아르코닉스 시약들 및 중간체들)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA, 0.16ml, 0.90mmol; 스펙트로캠)이 질소 하에서 첨가되었다. 이는 1-프로판포스폰산 무수물(아세트산에틸 중의 50%, 0.28ml, 0.90mmol; 스펙트로캠)의 첨가가 수반되었다. 결과적

인 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 분석(디클로로메탄 중의 15% 메탄올)에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 물(30ml)이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 디클로로메탄(50ml x 3)으로 추출되었다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원료 화합물은 황백색의 고체로서 원하는 화합물을 수득하도록 디클로로메탄 중의 10%-15% 메탄올을 이용하여 실리카-겔(230-400 실리카) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 상기 원하는 화합물은 LC-MS 및  $^1\text{H}$  NMR 분석으로 특성화되었다. 수율: 0.29g(69.0%). LC-MS  $\text{C}_{72}\text{H}_{111}\text{FN}_{12}\text{O}_{14}\text{Si}$  1414.81로 계산되었고; 1413.85[M-H] $^-$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO):  $\delta$  9.31-9.28(m, 2H), 8.56-8.47(m, 2H), 8.16(bs, 1H), 8.09(bs, 1H), 8.02-7.90(m, 3H), 7.73-7.63(m, 3H), 4.81(bs, 1H), 4.47(bs, 1H), 4.24-4.13(m, 5H), 3.72(bs, 1H), 3.54-3.52(m, 2H), 3.30(bs, 3H), 3.16(d, J=5.2Hz, 2H), 3.03-3.00(m, 5H), 2.85-2.70(m, 4H), 2.33-1.83(m, 21H), 1.40(s, 36H), 1.08(s, 18H).

[0547] 실험예 3 및 실험예 3의 접합체들의 합성

[0548] 제조 14: 실험예 3의 화합물

[0549] 2,2',2''-(10-((R)-1-카르복시(carboxy)-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-4-옥소부틸(oxobutyl))-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸(tetraazacyclododecane)-1,4,7-트리일(triyl))트리아세트산(triacetic acid)(17)

[0550] 트리플루오로아세트산(TFA): 트리아이소프로필실란(triisopropylsilane)(TIS): 물(95: 2.5: 2.5, 22ml; 스펙트로캠) 중의 트리-삼차부틸-2,2',2''-(10-((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-1,5-디옥소펜탄-2-일(y1))-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리일(triyl))트리아세이트(0.29g, 0.20mmol)의 용액이 실온에서 36시간 동안 질소 하에서 교반되었다. 반응의 진행은 LC-MS 분석에 의해 모니터링되었다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물은 점착성의 액체를 얻도록 감압 하에서 농축되었다. 잔여물은 n-헥산(10ml)이 수반되어 메틸 삼차부틸 에테르(20ml x 3)로 정제되었고, 고체 형성을 가져왔다. 상기 고체는 밝은 갈색의 고체로서 원하는 화합물을 얻도록 진공 하에서 건조되었다. 원하는 화합물은 LC-MS 분석으로 특성화되었다. 수율: 0.19g(77.8%, 원료). LC-MS  $\text{C}_{56}\text{H}_{79}\text{FN}_{12}\text{O}_{14}\text{Si}$  1191.56로 계산되었고; 1189.70[M-H] $^-$ 로 관찰되었다

[0551] 제조 15-실험예 4의 화합물

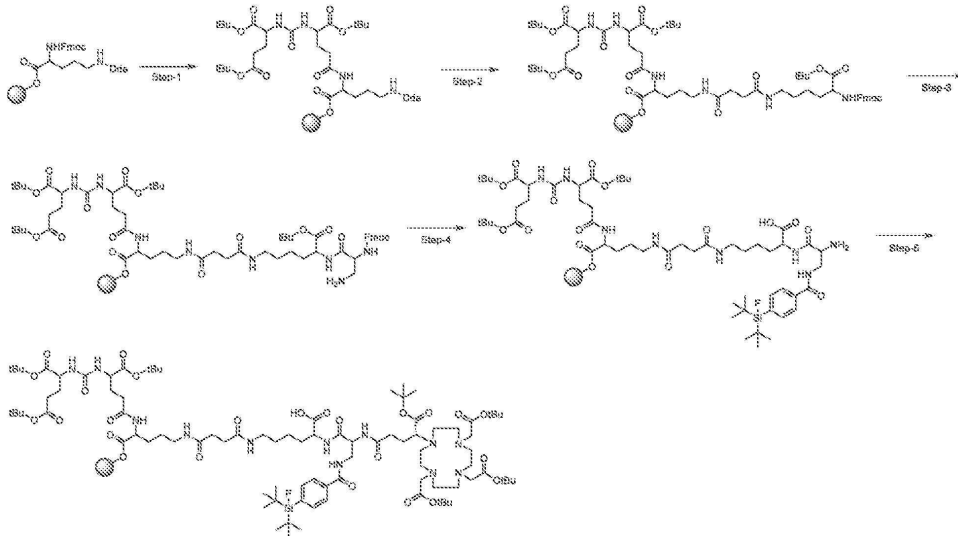
[0552] 갈륨(gallium)(I)-2-(16-((R)-1-카르복시(carboxy)-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘(cyanopyrrolidin)-1-일(y1))-2-옥소에틸(oxoethyl))카르바모일(carbamoyl))퀴나졸린(quinazolin)-6-일(y1))옥시(oxy))프로필(propyl))아미노(amino))-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴(tert-butylfluorosilyl))벤조아미도(benzamido))-1-옥소프로판(oxopropan)-2-일(y1))아미노(amino))-4-옥소부틸(oxobutyl))-3,6-디옥소(dioxo)-4,5-디옥사(dioxa)-1,8,11,16-테트라아자비사이클로(tetraazabicyclo)[6.5.5]옥타데칸(octadecan)-11-일(y1))아세테이트(acetate)(18, Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-2)

[0553] 질소 하에서 삼차부탄올: 물(3:1, 7.3 ml) 중의 2,2',2''-(10-((R)-1-카르복시-4-(((R)-1-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일(y1))-2-옥소에틸)카르바모일)퀴나졸린-6-일(y1))옥시)프로필)아미노)-3-(4-(디(di)-삼차부틸플루오로실릴)벤조아미도)-1-옥소프로판-2-일(y1))아미노)-4-옥소부틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(원료, 0.19g, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 질산갈륨(III)(0.082g, 0.32mmol; 시그마 알드리치(Sigma Aldrich))이 첨가되었고, 결과적인 혼합물은 75°C에서 3시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 LC-MS 분석에 의해 모니터링되었다. 완료 후, 반응물은 실온까지 냉각되었고, 물(10ml)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 마이크로 필터를 통해 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 얻어진 잔여물은 메틸 삼차부틸 에테르(10ml x 3) 및 디에틸에테르(10ml)로 정제되었다. 점착성 잔여물은 열은 황색의 고체를 얻도록 고진공 하에서 건조되었다. 원료 화합물은 황백색의 고체로서 원하는 화합물을 얻기 위해 역상 HPLC(이동 상 A: A: 물중의 0.1% 포름산 및 이동 상 B: 아세트ونی트릴; 칼럼: 워터스(Waters) XBridge Prep C18 250 x 19mm, 5 $\mu$ m)로 정제되었다. 수율: 13mg(6.5%). LC-MS  $\text{C}_{56}\text{H}_{76}\text{FGaN}_{12}\text{O}_{14}\text{Si}$  1256.46로 계산되었고; 1257.80[M+H] $^+$ 로 관찰되었다.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  9.33-9.27(m, 2H), 8.61(m, 1H), 8.46(bs, 1H), 8.16(bs, 2H), 8.02-7.91(m, 3H),

7.75-7.65(m, 3H), 4.84(bs, 1H), 4.57(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 4.25-4.17(m, 4H), 3.73(bs, 1H), 3.48(m, 4H), 3.30-2.70(m, 23H), 2.18-1.83(m, 11H), 1.02(s, 18H); HPLC: 7.730분; 90.6%, 칼럼: XBridge C18 250 x 4.6, 5 $\mu$ m, 이동 상 A: H<sub>2</sub>O 중의 0.1% 포름산; 이동 상 B: 아세토니트릴.

[0554] 실험예 5 내지 실험예 10의 접합체들의 합성

[0555] 실험예 5 내지 실험예 10의 접합체들은 다음의 계획에 따라 제조될 수 있다.

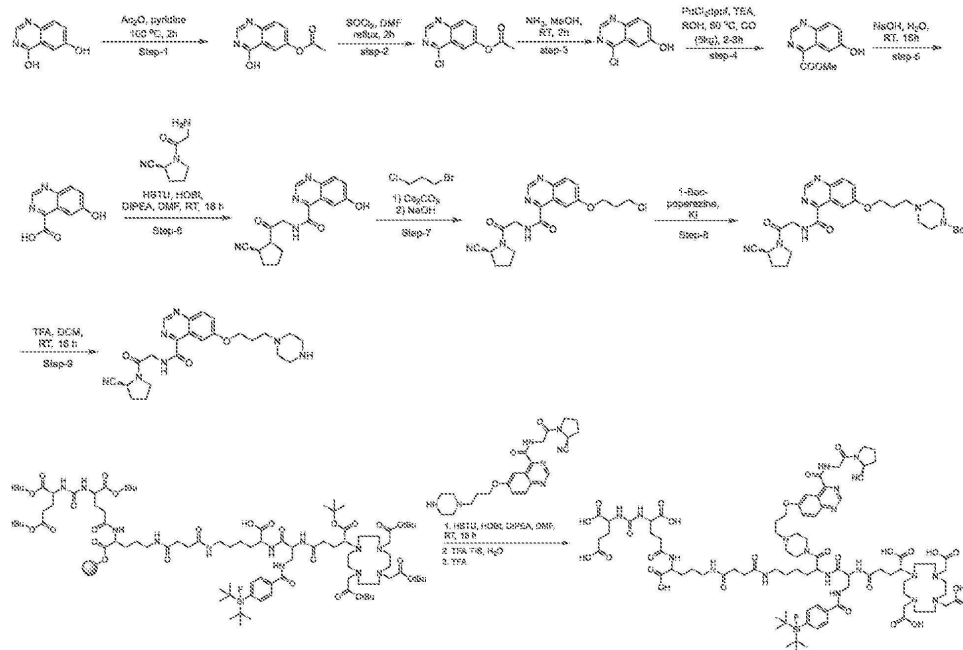


[0556]

[0557] 위의 단계 1-단계 5는 공개된 방법들(WO2019/020831)에 따라 수행될 수 있다.

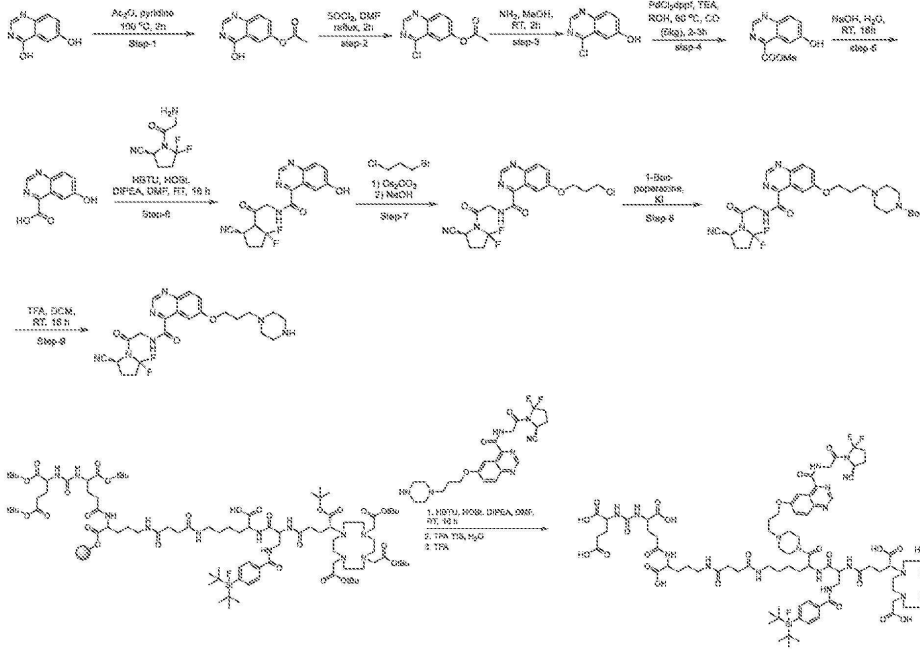
[0558] 단계 1: a) 20% 피페리딘, (DMF); b) (tBuO)EuE(OtBu)<sub>2</sub>, HOBT, TBTU, DIPEA, (DMF); 단계 2: a) 2% 히드라진, (DMF); b) 숙신산 무수물, DIPEA, (DMF); c) Fmoc-D-Lys-OAII-HCl, HOBT, TBTU, DIPEA, (DMF); 단계 3: a) 20% 피페리딘, DMF; b) Fmoc-D-Dap(Dde)-OH, HOBT, TBTU, DIPEA, (DMF); c) 이미다졸, 하이드록실라민 하이드로클로라이드, (NMP, DMF); 단계 4: a) SIFA-BA(WO2019/020831), HOBT, TBTU, DIPEA(DMF); b) 20% 피페리딘, (DMF); 단계 5: DOTAGA 무수물, DIPEA, (DMF)

[0559] 실험예 5



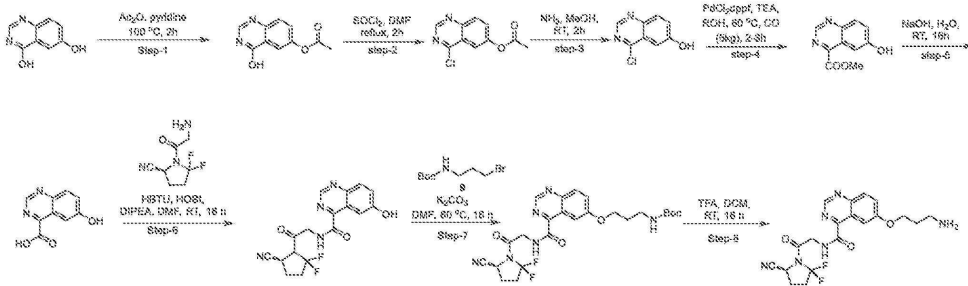
[0560]

[0561] 실험예 6



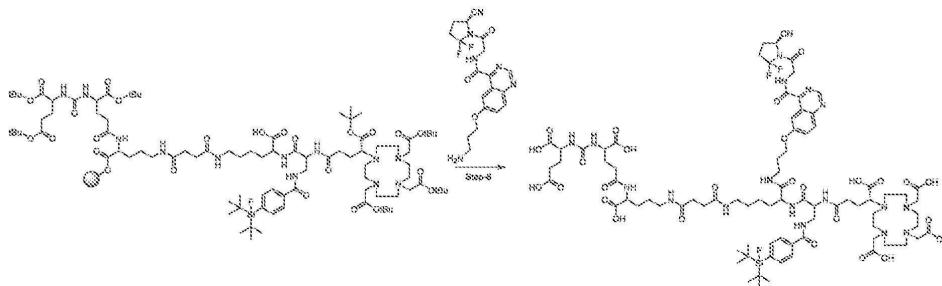
[0562]

[0563] 실험예 7



[0564]

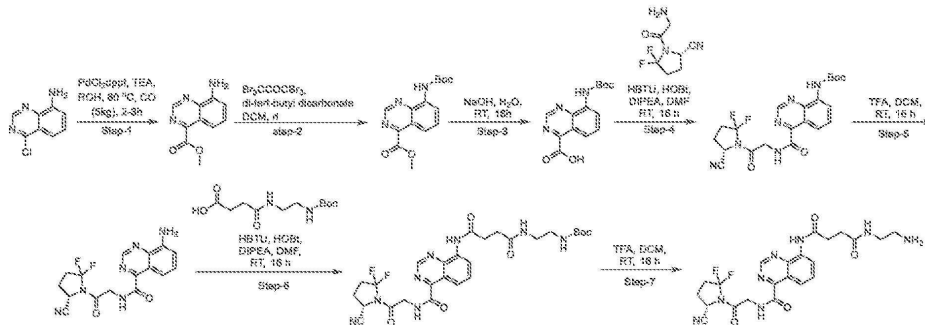
[0565] (S)-1-(2-아미노아세틸(aminoacetyl))-4,4-디플루오로피르롤리딘(difluoropyrrolidine)-2-카르보니트릴(carbonitrile)(앞서의 단계 6)의 합성은 Jansen 등("ACS Med. Chem. Lett."(2013, 4, 491-496))에 의해 기술된 방법에 따라 수행된다.



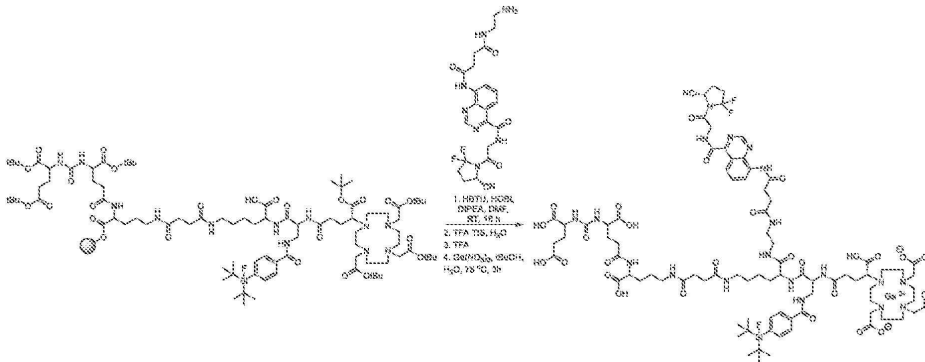
[0566]

[0567] 단계 6: a) HATU, DIPEA, (DMF); b) 분할: TFA TIS, 물; c) 최종 탈보호: TFA.

[0568] 실험예 8 및 실험예 8a

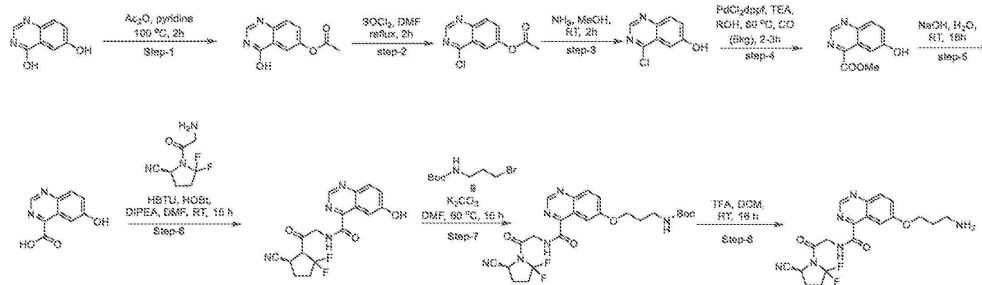


[0569]



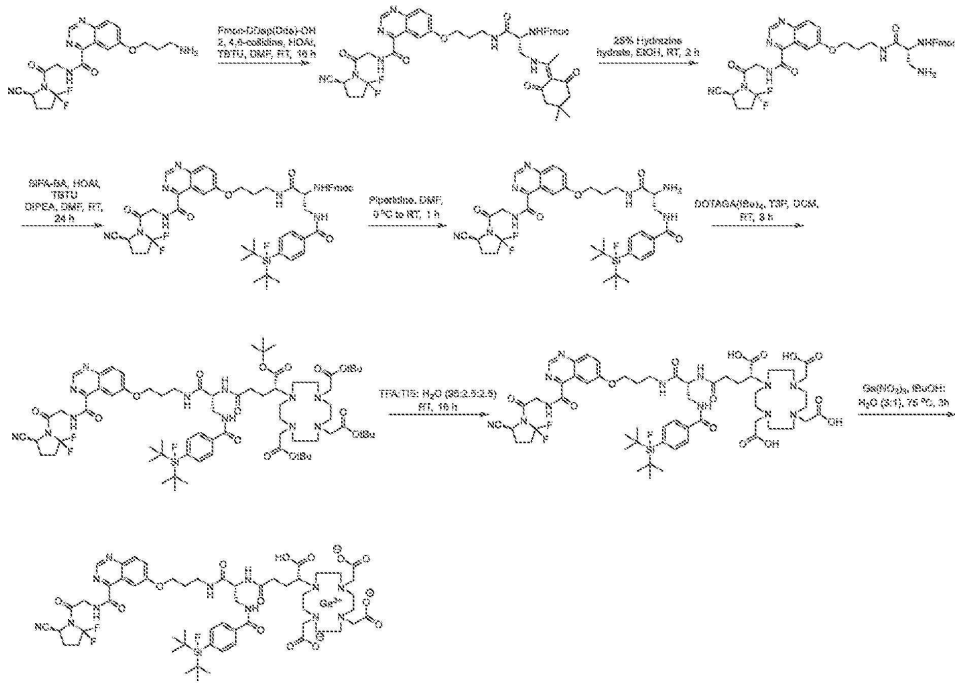
[0570]

[0571] 실험예 9 및 실험예 10



[0572]

[0573] (S)-1-(2-아미노아세틸(aminoacetyl))-4,4-디플루오로피롤리딘(difluoropyrrolidine)-2-카르보니트릴(carbonitrile)(단계 6)의 합성은 Jansen 등("ACS Med. Chem. Lett."(2013, 4, 491-496))에 기재된 방법에 따라 수행된다.



[0574]

[0575] 방사성 표지화

[0576] 일반 정보

[0577] 운반체가 첨가되지 않은 불소-18이 2.8ml >97%-농후화 [ $^{18}\text{O}$ ]H $_2\text{O}$  표적(브루스 테크놀로지(Bruce Technology))의 조사에 의한 [ $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ ] 핵반응을 통해 PETtrace 사이클로트론(16MeV 양성자 빔, GE 헬스케어(healthcare)) 상에서 생성되었다. 방사성 박층 크로마토그래피(방사성-ITLC) 분석들은 4분 동안 수성 Na $_2\text{CO}_3$  0.1M 용액으로 용리된 실리카겔-침윤 크로마토그래피 페이퍼(바리엔사(Varian Inc.))를 이용하여 미니 GITA 이중 방사성-TLC 기구(엘리시아-레이테스트(Elysia-Raytest)) 상에서 측정되었다. 분석 HPLC 측정들은 플로-원(Flo-one) A500 방사체 검출기(팩커드(Packard), 캔버라, 오스트레일리아)와 결합된 애질런트 HP 시리즈 1100(휴렛팩커드(Hewlett Packard), 레질리스, 프랑스)로 구성된 시스템 상에서 수행되었다. 분리는 아래의 용매 조건들을 이용하여 C-18 칼럼(키네텍스(Kinetex)<sup>®</sup> EVO C18, 5 $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150mm, 100Å, 가드 칼럼을 구비) 상에서 수행되었다. 0.1%의 트리플루오로아세트산(용매 A)을 포함하는 물 및 0.1%의 트리플루오로아세트산(용매 B)을 포함하는 아세토니트릴; 0분 내지 10분: 1ml/분의 유량으로의 구배 용리 99%-0% A,  $\lambda = 254\text{nm}$  및 214nm. 무수 K[ $^{18}\text{F}$ ]F-K222-탄산염 복합체의 침전은 신크롬(SynChrom) R&D EVOI 합성 모듈(레이테스트)을 이용하여 수행되었다. 오아시스(Oasis) HLB 플러스(Plus) LP 카트리지(60 $\mu\text{m}$ ), 셉-팩(Sep-Pak)<sup>®</sup> 라이트 액셀 플러스(Light Accell Plus) QMA 탄산염 카트리지들(46mg, 45 $\mu\text{m}$ ) 및 셉-팩<sup>®</sup> 라이트 C18 플러스 카트리지들(130mg, 55 $\mu\text{m}$ -105 $\mu\text{m}$ )은 워터스(Waters)로부터 구입되었다. 모든 방사성 표지 화합물들은 상당한 UV를 흡수하는 화학적 및 방사 화학적 불순물들이 없는 진정한 비방사성 물질과 TLC 또는 분석 HPLC에 의해 비교되었다.

[0578] 실험예 11([ $^{18}\text{F}$ ]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 방사성합성

[0579] 신크롬 R&D EVOI 합성 모듈 상에서, [ $^{18}\text{O}$ ]H $_2\text{O}$  중의 [ $^{18}\text{F}$ ]F $^-$ 의 수성 용액(12시간 16에서 2.67GBq)이 탈이온수(10ml) 및 공기(10ml)로 미리 조절된 음이온 교환 수지(셉-팩<sup>®</sup> 라이트 액셀 플러스 QMA 탄산염 카트리지 46mg)로 통과되었다. 이후에, 물(200 $\mu\text{l}$ ) 및 아세토니트릴(700 $\mu\text{l}$ )의 혼합물 중의 탄산칼륨(2.8mg) 및 크립토폭스(Kryptofix)(K222, 21mg)의 용액은 반응기로 방사능을 분리하도록 상기 카트리지로 통과되었다. 30초의 헬륨 버블링(bubbling) 후, 상기 혼합물의 공비 건조가 진공 및 헬륨 흐름 하에서 100°C에서 3분 동안 수행되었다. 30°C까지 냉각된 후, 아세토니트릴(1ml)이 상기 반응기에 첨가되었다. 30초의 헬륨 버블링 후, 반응 혼합물은 진공 및 헬륨 흐름 하에서 110°C에서 3분 동안 건조까지 증발되었다. 30°C까지 냉각된 후, 무수 DMSO(500 $\mu\text{l}$ ) 중의 실험예 2의 화합물(66 $\mu\text{g}$ , 52nmol) 및 아세트산(9 $\mu\text{l}$ )의 새롭게 제조된 용액이 건조 반응기에

첨가되었다. 상기 용액은 10초 동안 교반되었고, 자기 교반기를 포함하는 닫힌 유리 바이알(vial)로 옮겨졌다. 상기 반응 혼합물은 이후에 실온에서 10분 동안 교반되었고, 물(20mℓ)로 희석되었으며, 오아시스 HLB 플러스 카트리지로 통과되었다. 후자는 물(10mℓ)로 세척되었고, 공기(20mℓ)로 건조되었으며, 방사능이 절대 에탄올(2mℓ) 및 공기(3mℓ)를 이용하여 상기 카트리지로부터 회수되었다. 진공 하에서의 증발 후, 최종 생성물이 염수(0.9% NaCl, 0.5mℓ) 내에서 조제되었다. 전체 합성 시간: 61분. 방사 화학적 붕괴-보정 수율: 57%. 방사성 트레이서의 방사 화학적 순도는 방사성합성의 종료에서 분석 방사성 RP-HPLC 측정들을 이용하여 입증되었다(>99%, 도 1).

[0580] 생물학적 활성

[0581] 생체 외의 결합 친화도 및 생체 내의 생체 분포와 관련된 연구가 수행되었다.

[0582] 생체 내 PET 영상화 및 생체 분포

[0583] 인간 교모 세포종(glioblastoma) U87-MG 세포주는 ATCC로부터 구입되었다. 세포들은 가습된 분위기(5% CO<sub>2</sub>, 95% 공기) 중의 EMEM(10% 소 태아 혈청 및 0.1mM NEAA와 함께 2mM L-글루타민으로 보강됨) 내에서 37℃에서 배양되었다.

[0584] 모든 동물 실험들은 연방 실험동물 과학 협회 가이드라인에 따라 수행되었다. 건강한 암컷 스위스 누드(Swiss nude)(Cr1: NU(Ico)-Foxn1nu) 마우스들(5주-6주의 연령)이 찰스 리버(Charles River)로부터 구입되었다. 마우스들은 종양 세포 접종 이전에 24시간-72시간 조사되었고(전신 조사, 2Gy/마우스), U87-MG 세포들(200μℓ의 RPMI 1640 중의 1 x 10<sup>7</sup>)이 이후에 오른쪽 어깨 측면으로 피하로 주사되었다.

[0585] 오른쪽 어깨 측면에 피하 U87-MG 종양이 있는 암컷 스위스 누드(Cr1: NU(Ico)-Foxn1nu) 마우스(n=4)들에 각각 실험예 11의 방사성 표지 화합물([<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)(8±1.5MBq, 마우스 당 100μℓ)이 꼬리 정맥 내로 정맥으로 투여되었다(U87-MG 세포들의 접종 이후의 대략 3주). 정적 PET 영상화가 소동물 PET 스캐너(eXploreVISTA, GE)(n=3)를 이용하여 마취(2% 이소푸란) 하에서 방사성 트레이서 투여 60분 후에 수행되었다. 전신 PET 획득은 20분 동안 둘의 베드 위치를 상에서 수행되었다. 관심의 대상이 되는 영역들이 발생되었고, 조직 내의 방사성 트레이서 흡수율이 관심의 대상인 부피 당 % 주사 도스(%ID/cm<sup>3</sup>)로 계산되었다. PET 영상화 후 즉시, 마우스들(n=4)은 희생되었고, 선택된 조직들(혈액, 종양, 심장, 폐, 간, 신장들, 지라, 췌장, 장, 뼈, 근육, 꼬리)이 수확되었으며, 계량되었다. 수집된 샘플들의 방사능은 γ-카운팅(팩커드)을 이용하여 결정되었다. 방사성 트레이서 흡수율은 조직의 그램 당 % 주사 도스(%ID/g)로 계산되었다.

[0586] 결과들

[0587] 실험예 11의 방사성 표지 화합물([<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 종양 흡수는 절제 조직들을 γ-카운팅으로 PET 영상화(표 2, 도 2) 및 생체 분포 분석들 모두를 이용해 관찰되었다(표 3a 및 표 3b, 도 3). PET 영상화는 근육에 비하여 종양에서 4 폴드(fold) 이상으로 높은 방사성 트레이서 흡수율을 입증하였다(표 2, 도 2). 생체 분포 분석들은 근육에 비하여 종양에서 8 폴드 높은 방사성 트레이서 흡수율을 입증하였다(표 3a 및 표 3b, 도 3).

[0588] 표 2: 실험예 11([<sup>18</sup>F]-Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) PET 영상화 흡수

| 마우스 ID              |           | 마우스 1 | 마우스 2 | 마우스 3 | 평균±SD   |
|---------------------|-----------|-------|-------|-------|---------|
| %ID/cm <sup>3</sup> | 근육        | 1     | 0.8   | 1.1   | 1.0±0.1 |
|                     | 종양        | 4.4   | 4.2   | 3.8   | 4.1±0.3 |
|                     | 근육: 종양 비율 | 4.6   | 5     | 3.5   | 4.4±0.8 |

[0589]

[0590] 표 3a: 실험예 11( $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) 생체 분포(%ID/g)

|     | 마우스 1 | 마우스 2 | 마우스 3 | 마우스 4 | 평균±SD   |
|-----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 혈액  | 2.0   | 1.3   | 3.5   | 3.5   | 2.6±1.1 |
| 심장  | 1.1   | 0.9   | 1.3   | 1.2   | 1.1±0.2 |
| 폐   | 1.6   | 1.8   | 1.7   | 1.8   | 1.7±0.1 |
| 간   | 3.8   | 2.5   | 2.7   | 4.2   | 3.3±0.8 |
| 지라  | 0.7   | 0.6   | 0.7   | 0.7   | 0.7±0.1 |
| 췌장  | 0.7   | 0.6   | 0.6   | 0.5   | 0.6±0.1 |
| 소장  | 5.4   | 5.3   | 8.6   | 10.1  | 7.3±2.4 |
| 빠   | 5.7   | 6.6   | 4.0   | 4.2   | 5.1±1.3 |
| 근육  | 0.5   | 0.8   | 0.5   | 0.6   | 0.6±0.1 |
| 신장들 | 3.8   | 1.6   | 4.2   | 2.4   | 3.0±1.2 |

[0591]

[0592] 표 3b: 실험예 11( $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) 생체 분포-종양 대 근육 비율(T: M)

| 마우스 ID |      | 마우스 1 | 마우스 2 | 마우스 3 | 마우스 4 | 평균±SD   |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|---------|
| %ID/g  | 근육   | 0.5   | 0.8   | 0.5   | 0.6   | 0.6±0.1 |
|        | 종양   | 5.8   | 4.8   | 5.2   | 3.2   | 4.8±1.1 |
|        | T: M | 11.0  | 5.9   | 10.6  | 5.7   | 8.3±2.9 |

[0593]

[0594] 생체 외의 FAP 결합 친화도

[0595] 실험예 2(Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) 및 실험예 1((S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 방사성 표지되지 않은 화합물들의 결합 친화도가 그레이팅 간섭 측정(Grating-Coupled Interferometry)(GCI) 및 웨이브라피드(waveRAPID) 동특성 분석(Kartal O 등의 "SLAS Discov."(2021 Sep; 26(8): 995-1003))을 이용하여 생체 외로 측정되었다.

[0596] FAP는 화합물들의 표적 결합을 평가하기 위해 스트렙타아비딘(streptavidin) 센서 칩 상에 고정되었다. 요약하면, 상기 스트렙타아비딘 칩은 붕산염 완충액으로 조절되었고, EDC-NHS 용액으로 활성화되었다. 고정된 아민 반응성 센서 칩(뉴트르아비딘(NeutrAvidin) 센서 칩) 상의 표면에 대한 아민 결합을 통해 이루어졌고, 이용되지 않은 아민 반응성 기들은 에탄올아민으로 비활성으로 되었다. FAP는 바이오틸화 FAP 및 바이오시틴으로 급랭된 나머지 뉴트르아비딘의 뉴트르아비딘 포집을 통해 고정되었다. 고정된 FAP에 대한 상기 화합물들의 결합은 in 1 x PBS pH 7.4, 1mM DTT, 0.005% 트윈(Tween), 2% DMSO 중에서 각 화합물의 다른 농도들을 이용하는 상기 웨이브라피드 동특성 분석을 이용하여 평가되었다. FAP에 대한 결합 친화도는  $K_D$ 로 보고되었다.

[0597] 결과들

[0598] 두 화합물들에 대한 결합 친화도는 pM 범위 이내였다(표 4).

[0599] 표 4: 결합 친화도

| 결합 친화도     | 실험예 2(Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) | 실험예 1((S,R,R)-SiFA-FAP-1) |
|------------|------------------------------|---------------------------|
| $K_D$ (pM) | 44                           | 31                        |

[0600]

[0601] 도 1은 방사성 합성의 종료에서의 실험예 11( $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 품질 관리를 나타낸다.

[0602] 도 2는 U87-MG 종양이 있는 마우스들의 실험예 11( $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1) PET 영상화 흡수율(표 2)을 나타낸다. 마우스들에게는  $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1( $8 \pm 1.5\text{MBq}$ )이 주사되었고, 방사성 트레이서 투여 후의 60분에 영상화되었다. 근육 및 종양 내의 평균 방사성 트레이서 흡수율(%ID/cm<sup>2</sup>), 평균±SD가 도시된다(n=3). 방사성 트레이서 흡수율은 근육에 비하여 종양 내에서 >4 폴드 높았다.

[0603] 도 3은 U87-MG 종양이 있는 마우스들 내의 실험예 11( $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)의 생체 분포(표 3a 및 표 3b)를 나타낸다. 마우스들에게는 실험예 11( $[^{18}\text{F}]$ -Ga-(S,R,R)-SiFA-FAP-1)( $8 \pm 1.5\text{MBq}$ )이 주사되었다. 조직들 내

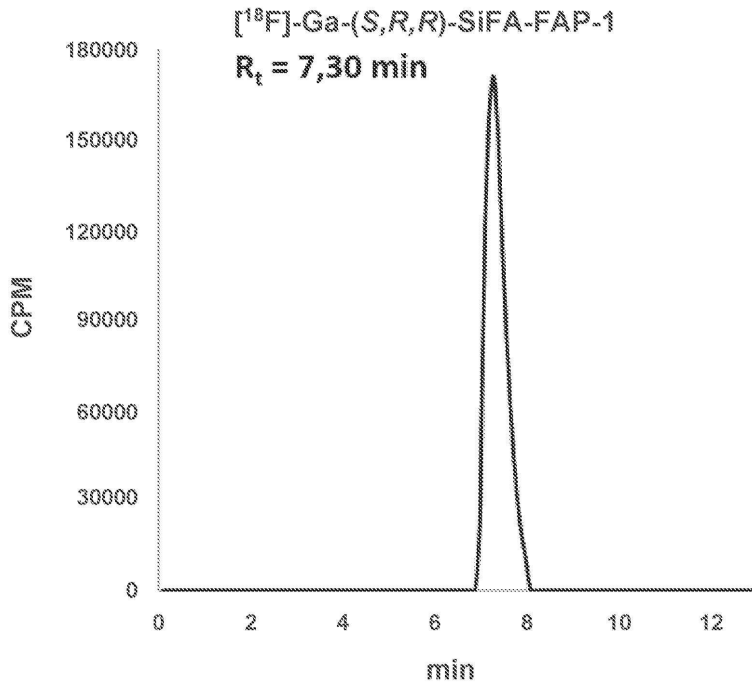
의 방사능은 방사성 트레이서 주입 후의 80분에  $\gamma$ -계수에 의해 측정되었다. 방사성 트레이서 생체 분포 (%ID/g), 평균 $\pm$ SD가 도시된다(n=4).

[0604]

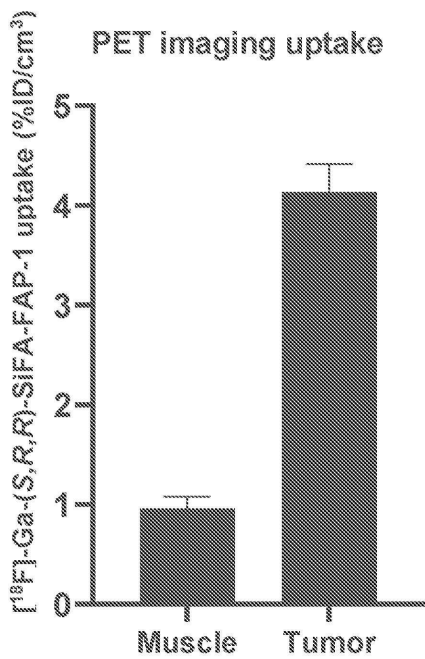
생체 분포 분석들은 근육에 비하여 종양에서 8 폴드 높은 방사성 트레이서 흡수율을 나타내었다.

도면

도면1



도면2



도면3

