



등록특허 10-2686172



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월17일
(11) 등록번호 10-2686172
(24) 등록일자 2024년07월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) *A61K 31/663* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 51/0489 (2013.01)
A61K 31/663 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7032774
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월11일
심사청구일자 2021년04월09일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월05일
- (65) 공개번호 10-2020-0059187
- (43) 공개일자 2020년05월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/027106
- (87) 국제공개번호 WO 2018/191376
국제공개일자 2018년10월18일
- (30) 우선권주장
62/484,219 2017년04월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Kristell L.S. Chatalic 외. Theranostics.
2016, Vol. 6, Issue 6, pp. 849-861*
WO2016022827 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

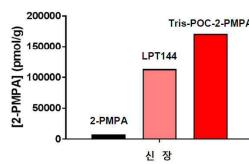
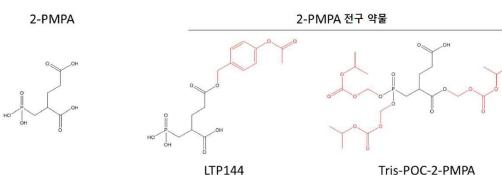
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 PSMA-표적화된 암 영상화 또는 방사선요법 동안 건강한 조직 보호를 위한 2-PMPA 전구약물

(57) 요약

비-전립선 조직에 대한 2-PMPA의 조직 분포를 변경시키는 2-PMPA 전구약물의 부류의 용도가 개시된다. 본원에 개시된 전구약물은 PSMA-표적화된 전립선 암 영상화제 및 요법에 대한 표적 외 결합 부위 및 독성 부위를 나타내는 신장, 눈물샘, 및 침샘을 포함하는 건강한 조직에 우선적으로 분포한다. 따라서, 2-PMPA 전구약물은 PSMA-표적화된 세포독성 또는 방사선요법으로부터 신장 및 침샘을 전처리, 결합, 및 보호하는데 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

라이스, 라나

미국, 메릴랜드 21794, 웨스트 프랜드쉽, 비스타뷰
드라이브 12905

크라토크월, 클레멘스

독일, 히르쉬버그 6949, 가르텐스트라쎄 9

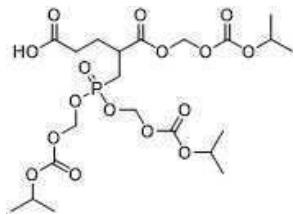
명세서

청구범위

청구항 1

전립선-특이적 막 항원(PSMA)-표적화된 제제로 치료될 대상체의 표적 외 비-암 조직에서 PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제의 노출을 방지하거나 감소시키는데 사용하기 위한, 2-(포스포노메틸)펜탄디온산(2-PMPA)의 전구약물을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 2-PMPA 전구약물은 PSMA-표적화된 제제가 표적 외 비-암 조직에 결합하는 것을 방지하거나 감소시키기 위해 효과적인 양으로 대상체에게 투여되고,

여기서 상기 2-PMPA 전구약물은:



; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 2-PMPA 전구약물은 PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제가 투여되기 전 또는 동시에 PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제와 병용되어 대상체에게 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 표적 외 조직이 신장, 눈물샘, 및 침샘으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관에 존재하는, 약학적 조성물.

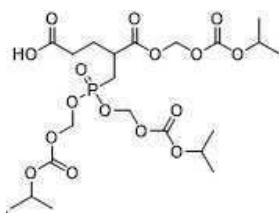
청구항 6

제1항 또는 제4항에 있어서, PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제는 글루타메이트 카복시펩티데이스(glutamate carboxypeptidase)의 저분자 억제제인, 약학적 조성물.

청구항 7

암에 대한 PSMA-표적화된 방사선 요법을 받는 환자에게 침샘, 신장 또는 눈물샘의 조직 손상을 감소시키는데 사용하기 위한, 2-PMPA의 전구약물을 포함하는 약학적 조성물로서,

여기서 상기 2-PMPA의 전구약물은:



; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 침샘 손상은 구강건조증, 짙은 타액, 타액 감소, 구내염, 쉰 목소리, 연하 곤란, 미각 상실, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부작용을 야기하는, 약학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제7항에 있어서, PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제가 ^{177}Lu -PSMA-617, ^{131}I -MIP-1095, ^{177}Lu -PSMA-I&T, ^{177}Lu -PSMA-R2, ^{225}Ac -PSMA-617, ^{227}Th -PSMA-ADC, CTT1403, CTT1700, ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -DCFPyL, CTT1057, ^{68}Ga -PSMA-R2, 및 ^{68}Ga -PSMA-617로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 12

제7항 또는 제11항에 있어서, PSMA-표적화된 치료제가 3 GBq 내지 100 GBq, 또는 52 GBq 내지 100 GBq의 누적량으로 투여되는 방사선치료제인, 약학적 조성물.

청구항 13

제7항 또는 제11항에 있어서, PSMA-표적화된 치료제 및 2-PMPA 전구약물이 1 내지 15회, 또는 6 내지 15회의 치료 주기로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제7항 또는 제11항에 있어서, 환자가 이전에 암에 대한 치료를 받지 않은, 약학적 조성물.

청구항 15

제7항 또는 제11항에 있어서, 암이 전립선 암인, 약학적 조성물.

청구항 16

제6항에 있어서, 상기 글루타메이트 카복시펩티데이스(glutamate carboxypeptidase)의 저분자 억제제는 PSMA-11, PSMA-617, 및 PSMA I&T로부터 선택되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호-참조

[0002]

본 출원은 2017년 4월 11일자 출원된 미국 가출원 제62/484,219호의 우선권을 주장하고, 상기 출원은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

연방 후원 연구 또는 개발

[0004]

본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH)의 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI)에 의해 수여된 R01 CA161056-01 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명의 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0005]

전립선 암 세포뿐만 아니라, 다수의 다른 고형 종양의 신생혈관구조(neovasculature)에서의 내피 세포는 막-결합된 펩티다제인 전립선-특이적 막 항원(prostate-specific membrane antigen, PSMA)을 상당히 과발현한다 (Kasperzyk et al., 2013). PSMA 과발현은 공격적 종양, 전이성 질환, 및 전립선 암 환자의 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 나타났다 (Perner et al., 2007). 몇몇 진행 중인 임상 시험에서 전립선 암 종양 영상화 (Bouchelouche et al., 2016; Ceci, et al., 2017; Haberkorn, et al., 2016; Kratochwil, et al., 2016; Maurer et al., 2016) 또는 표적 화학요법 또는 방사선요법 (Bouchelouche et al., 2016; Ceci, et al., 2017; Haberkorn, et al., 2016; Kratochwil, et al., 2016; Maurer et al., 2016; 및 Pillai et al., 2016)을 목적으로 방사성표지 또는 세포독성 약물-접합된 생물학적 및 소분자 리간드를 사용하여 PSMA를 표적화하기 위한 성공적인 노력이 진행되고 있다. 그러나, 전립선 암 및 증식성 내피 세포 이외에, 정상 조직은 또한 신장, 눈물샘 및 침샘에서 비-CNS 발현의 밀도가 가장 높은 PSMA를 발현한다. 따라서, 이러한 조직은 간접 영역(PSMA-발현 암 영상화의 경우) 또는 용량-제한 독성 부위(PSMA-표적화된 암 요법의 경우)를 나타낸다 (Kratochwil et al., 2015).

[0006]

PSMA-표적화된 요법 동안 건강한 조직 노출을 완화시키기 위한 시도에서, 고도로 선택적이고 내약성이 우수한 PSMA 억제제인 2-(포스포노메틸)펜탄디온산(2-PMPA)은 공유 PSMA 결합 부위에서 직접적인 경쟁적 변위를 통해 침샘 및 신장에서 방사성 리간드 흡수를 차단하기 위한 능력에 대해 평가되었다 (Kratochwil, et al., 2015;

Chatalic, et al., 2016). 한 연구에서, 2-PMPA(0.01 mg)와 ^{177}Lu -PSMA I&T(100 MBq)와의 동시 주입은 PSMA-발현 인간 암 이종이식편이 있는 마우스에서 신장에 흡수된 용량을 83% 감소시키고 3개월 후에도 신독성을 약화시켰다(Chatalic, et al., 2016). 고무적임에도 불구하고, 2-PMPA가 또한 방사선치료제의 종양 흡수를 50% 이상 억제하여 방사선 치료제만 받은 마우스에 비해 종양 성장이 가속화되고 전체 생존율이 상당히 감소하였기 때문에 이러한 결과는 임상 시험을 촉진하지 않았다(Chatalic, et al., 2016). 2-PMPA가 ^{125}I -MIP-1095와 쌍을 이룰 때 유사한 결과가 얻어졌다(Kratochwil, et al., 2015). PSMA-특이적 흡수를 억제하기 위한 2-PMPA와 동시 치료를 포함하여(Kratochwil, et al., 2015), 침샘에 대한 이전에 시도된 완화 전략도 역시 실패하였다(Taieb, et al., 2018). 이러한 결과는 2-PMPA가 높은 극성 및 일반적으로 불량한 조직 침투 때문일 수 있기 때문에, 부모로 투여되는 경우 침샘 침투가 거의 없거나 전혀 없음을 나타내는 전임상 약동학 데이터와 일치한다(Majer, et al., 2016). 따라서, 2-PMPA가 차폐 접근법에 대한 중요한 개념 증명을 제공하였지만, 이러한 분자와의 동시 치료는 침샘/신장 변위와 PSMA-표적화된 요법의 치료 지수를 의미있게 개선시키는 종양 흡수 사이의 균형을 맞출 수 없었다.

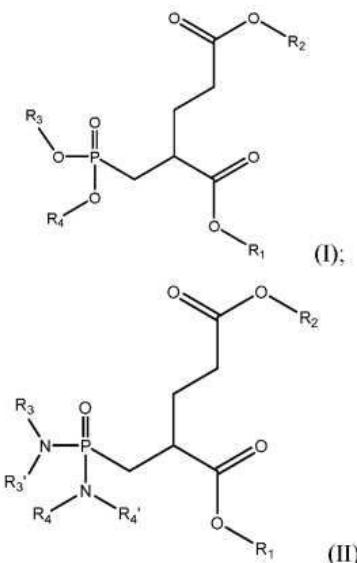
발명의 내용

[0007]

일부 양태에서, 본원에 개시된 주제는 표적 외 비-암 조직에서 전립선-특이적 막 항원(PSMA) 영상화제 또는 치료제의 축적을 방지 또는 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제로 치료되는 대상에게 2-(포스포노메틸)펜탄디온산(2-PMPA)의 전구약물을 제제를 표적 외 비-암 조직에 결합시키는 것을 방지하거나 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 2-PMPA와는 대조적으로, 이전에 개시된 2-PMPA 전구약물은 PSMA-표적화된 제제에 대한 간접 또는 용량-제한 독성 부위를 나타내는 신장 및 침샘을 포함하여 건강한 비-암 조직에 예상치 않은 우선적 분포를 나타낸다. 그렇게 함으로써, 현재 개시된 방법은 PSMA-표적화된 요법의 치료 창을 증가시킬 수 있고, 침샘 및 신장 독성의 위험을 감소시킬 수 있으며, 질병 코스의 초기에 더 많은 치료 주기를 개시할 가능성이 있다.

[0008]

일부 양태에서, 2-PMPA 전구약물은 다음의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

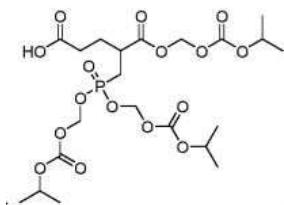


[0009]

상기 식에서, 각각의 R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 H, 알킬, Ar, $-(CR_5R_6)_n-Ar$, $-(CR_5R_6)_n-O-C(=O)-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-C(=O)-O-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-O-C(=O)-O-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-O-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-O-[(CR_5R_6)_n-O]_m-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-Ar-O-C(=O)-R_7$, $-Ar-C(=O)-O-(CR_5R_6)_n-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-NR_8R_9$, 및 $-(CR_5R_6)_n-C(=O)-NR_8R_9$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 상기 식에서, n은 1 내지 20의 정수이고; m은 1 내지 20의 정수이고; 각각의 R_3' 및 R_4' 는 독립적으로 H 또는 알킬이고; 각각의 R_5 및 R_6 은 H, 알킬, 및 알킬아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R_7 은 독립적으로 칙쇄 또는 분지형 알킬이고; Ar은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고; 및 R_8 및 R_9 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0011]

특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:



[0012]

다른 양태에서, 본원에 개시된 주제는 암에 대해 PSMA-표적화된 요법을 받는 환자에서 침샘 손상을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 2-PMPA 전구약물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0014]

특정 양태에서, 침샘 손상은 구강건조증, 질은 타액(thickened saliva), 타액 감소, 구내염, 쉰 목소리, 연하곤란, 미각 상실, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부작용을 일으킨다.

[0015]

또 다른 양태에서, 본원에 개시된 주제는 암에 대해 PSMA-표적화된 요법을 받는 환자에서 신장 손상을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 2-PMPA 전구약물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0016]

본원에서 상기 언급된 본원에 개시된 주제의 특정 양태는 본원에 개시된 주제에서 전부 또는 일부 다루어지며, 다른 양태들은 본원에서 하기에 가장 잘 기술되는 바와 같은 첨부된 실시예 및 도면과 연관하여 이해할 때 설명이 진행됨에 따라서 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017]

따라서, 본원에 개시된 주제는 일반적인 용어로 기술되었으며, 이제 첨부된 도면이 참조될 것이고, 도면은 반드시 일정 규모로 도시된 것은 아니다.

도 1은 Tris-POC-2-PMPA 전구약물이 누드 마우스의 신장에 상당히 더 큰 2-PMPA 농도를 전달함을 보여준다. 2-PMPA의 등물 용량과 비교하여, Tris-POC-2-PMPA(5 mg/kg, i.p.)는 신장에서 2-PMPA의 농도가 20배 이상 증가하였다;

도 2A 및 도 2B는 본원에 개시된 2-PMPA 전구약물과 달리, 대안적인 우레이-기반 PSMA 리간드의 유사한 전구약물인 ZJ-43이 부모로서 ZJ-43의 투여에 비해(도 2A) 마우스 신장 또는 침샘에 대한 분포가 증가하지 않음을 보여준다(도 2B).

도 3A 및 도 3B는 전립선 암 종양-보유 마우스에서, Tris-POC-2-PMPA 투여(도 3B)가 2-PMPA의 신장 및 침샘 전달을 유의적으로 증가시키고 등물의 2-PMPA의 투여(도 3A)에 비해 신장:종양 및 침샘:종양 비를 개선한다는 것을 보여준다. 인간 C4-2 전립선 암 세포의 피하 이종이식편을 보유하고 있는 NSG 마우스에 2-PMPA 또는 Tris-POC-2-PMPA(3 mg/kg 또는 물 당량, i.v.)를 꼬리 정맥에 투여한 후 혈장, 종양, 침샘, 및 신장에서의 2-PMPA의 농도를 여러 시점에서 측정하였다;

도 4A, 도 4B, 도 4C, 및 도 4D는 20 MBq ⁶⁸Ga-PSMA-617의 주입 1시간 후 비-종양-보유 마우스(최대 강도 투사로서 제시됨)의 기준선 PET-영상(도 4A) 및 mSUV에 의한 신장 흡수의 정량화(도 4C)를 나타낸다. 동일 동물은 Tris-POC-2-PMPA (0.5 mg/kgBW)의 후속 주입의 또 다른 1시간 후에 재-영상화 하였다(도 4B). 이어서 신장에서의 추적자 농도를 mSUV에 의해 정량화하였다(도 4D); 그리고,

도 5A, 도 5B, 도 5C, 및 도 5D는 20 MBq ⁶⁸Ga-PSMA-617의 주입 1시간 후 LNCaP 종양 이종이식편(좌측 어깨)을 보유하고 있는 마우스의 기준선 PET(도 5A) 및 mSUV에 의한 신장 정량화 및 종양 흡수(도 5C)를 나타낸다. 동일 동물은 상이한 투여량의 Tris-POC-2-PMPA(또는 대조군으로서 식염수)의 후속 주입의 또 다른 1시간 후 재영상화하였으며(도 5B), 이어서 종양 및 신장 흡수를 정량화하였다(도 5D).

특히 또는 출원 파일은 컬러로 수행된 하나 이상의 도면을 포함한다. 이러한 특허 또는 컬러 도면이 있는 특허 출원 공개의 사본은 요청 및 필요한 비용을 지불하면 사무실에서 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

이제 본원에 개시된 주제가 본원에 개시된 주제의 모든 구현에는 아니지만 일부가 나타나 있는 첨부된 도면을 참조로 이하에서 보다 충분히 기술될 것이다. 유사한 부호는 전반적으로 유사한 요소(element)를 나타낸다. 본

원에 개시된 주제는 다수의 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 본원에 기재된 구현예로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 하고, 오히려, 이러한 구현예는 본 개시가 적용가능한 법적 요구 사항을 만족시키도록 제공된다. 실제로, 여기에서 기재되는 본원에 개시된 주제의 다수 변형에 및 다른 구현예가 상기 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이점을 갖는 본원에 개시된 주제가 속하는 당업자에게 인식될 것이다. 그러므로, 본원에 개시된 주제는 개시된 특정 구현예로 제한되지 않아야 하고, 변형에 및 다른 구현예가 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 의도됨이 이해되어야 한다.

[0019] I. PSMA-표적화된 암 영상화 또는 방사선요법 동안 건강한 조직 보호를 위한 2-PMPA 전구약물

[0020] GCPII(글루타메이트 카복시펩티다제 II) 및 FOLH1로도 불리는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)은 N-아세틸화된 아스파테이트-글루타메이트(NAAG)가 N-아세틸 아스파테이트(NAA) 및 글루타메이트로 가수분해되는 것을 촉진하고 엽산 폴리글루타메이트로부터 말단 글루타메이트 모이어티를 순차적으로 절단하는 메탈로펩티다제이다. 가장 강력하고, 선택적이며, 효과적인 PSMA 억제제 중 하나는 2-(포스포노메틸)펜탄디온산(2-PMPA)이다. 그러나, 2-PMPA는 다수의 카복실레이트 및 아연 결합 기를 갖는 매우 극성인 화합물이며, 경구 이용가능성이 무시할만하고 조직 침투성이 불량하다. 따라서, 대부분의 경우, 원하는 효과를 달성하기 위해, 정맥 내, 복강 내 또는 국소 투여되어야 한다. 이러한 사실은 치료제로서의 잠재적 용도를 제한한다.

[0021] 본원에 개시된 주제는 부분적으로, 동물에 투여될 때, 신장 및 침샘에서 예기치 않게 축적된 2-PMPA의 특정 전구약물(예컨대, Majer et al., 2016 참조)을 입증한다. 중요하게도, 이러한 전구약물 중 하나는, 전립선 암 이종이식편을 보유하고 있는 마우스에 투여될 때, 종양에 비해 설치류 침샘 및 신장에 각각 3배 및 57배의 우선적인 전달을 나타냈다. 임의의 하나의 특정 이론에 구속되기를 원치 않으면서, 이러한 프로파일이 주어지면, 2-PMPA 전구약물의 투여는 표적 종양 조직에서 방사성 리간드의 흡수를 방해하지 않으면서 이러한 "표적 외" 비-암 조직에 대한 후속 PSMA 방사성리간드 결합을 방지할 수 있다고 생각되었다. 2-PMPA의 특정 전구약물이 본원에 개시되었지만, 당업자는 신장 및 침샘에서 차등 축적을 나타내는 2-PMPA 및 임의의 GCPII 억제제의 다른 전구약물이 본원에 개시된 방법과 함께 사용하기에 적합할 수 있음을 이해할 것이다.

[0022] 본원에 개시된 주제는 이러한 접근법의 효능을 입증한다. 예컨대, 전립선 종양이 있는 마우스에서, PSMA 방사성리간드 투여 전에 2-PMPA 전구약물의 투여는 신장 및 침샘에서 방사성리간드 결합을 성공적으로 대체하였지만, 종양 흡수는 남아있었다. 따라서, 본원에 개시된 2-PMPA 전구약물은 잠재적으로 PSMA-표적화된 영상화제 및 방사선요법의 특이성을 개선하고 독성을 감소시키기 위한 전처리 제제로서 임상적으로 사용될 수 있다.

[0023] 보다 구체적으로, 본원에 개시된 주제는 2-PMPA의 비-암 조직으로의 조직 분포를 변경하고 건강한 기관으로의 2-PMPA 전달을 개선하는 2-PMPA 전구약물의 부류에 대한 새로운 용도를 제공한다. 본원에 개시된 전구약물은 PSMA-표적화된 전립선 암 영상화제 및 방사선 요법에 대한 표적 외 결합 및 독성 부위를 나타내는, 신장, 눈물샘, 및 침샘에 우선적으로 분포한다.

[0024] 따라서, 본원에 개시된 주제는 비-암 조직(예컨대, 신장, 눈물샘, 및 침샘)에 축적이 강화된 PSMA 소분자 억제제의 예기치 못한 발견을 제공한다. 동물 데이터는 본원에 개시된 2-PMPA 전구약물이 비-선택성 및 잠재적으로 용량-제한 독성을 각각 감소시키기 위해 PSMA-표적화된 영상화 또는 방사선요법과 함께 사용될 수 있음을 나타낸다.

[0025] 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 주제는 표적 외 비-암 조직에서 전립선-특이적 막 항원(PSMA) 치료제의 축적을 방지하거나 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 PSMA 치료제로 치료될 대상에게 2-(포스포노메틸)펜탄디온산(2-PMPA)의 전구약물을 PSMA 치료제가 표적 외 비-암 조직에 결합하는 것을 방지하거나 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 구현예에서, 표적 외 조직은 방사선 치료제로부터 차폐된다.

[0026] 일부 구현예에서, 2-PMPA 전구약물은 PSMA 치료진단제(theronostic agent)와 병용하여 투여된다. "병용하여"는 하나 이상의 본원에 개시된 화합물이 하나 이상의 치료제의 투여 전에, 이와 동시에, 순차적으로, 또는 이들의 조합으로 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 세포 또는 대상은 하나 이상의 본원에 개시된 화합물 또는 하나 이상의 치료제가 이들 둘 모두의 제제의 병용의 효과가 세포 또는 대상에서 달성되는 이를 한꺼번에(즉, 동시에) 또는 상이한 시간에(즉, 순차적으로, 순서대로, 즉, 동일한 날 또는 상이한 날에 전후에) 받을 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 제제는 서로 1, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240분 이상 이내에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 순차적으로 투여되는 제제는 서로 1, 5, 10, 15, 20일 이상 이내에 투여될 수 있다. 하나 이상의 본원에 개시된 화합물 및 하나 이상의 치료제가 동시에 투여되는 경우, 이들은 각각 하나 이상의 본원에 개시된 화합물

또는 하나 이상의 치료제를 포함하는 별개의 약학 조성물로서 세포에 투여되거나 대상에 투여될 수 있거나, 이들은 단일 조성물로서 세포와 접촉할 수 있거나 두 제제 모두를 포함하는 단일 약학 조성물로서 대상에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 2-PMPA 전구약물은 PSMA 치료진단제 또는 영상화제가 투여되기 전에 대상에 투여된다. 이러한 구현예에서, 대상은 2-PMPA 전구약물로 "전처리"된다. 다른 구현예에서, 2-PMPA 전구약물은 PSMA 치료진단제 또는 영상화제와 동시에 대상에게 투여된다.

[0027] 특정 구현예에서, 표적 외 조직은 신장, 눈물샘, 및 침샘으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관이다.

[0028] 특정 구현예에서, PSMA 치료진단제는 CTT1403, MIP-1095, PSMA-11, PSMA-617, PSMA-R2, 및 PSMA I&T로 이루어진 군으로부터 선택된다. 당업자는 방사선표지된 PSMA 치료진단제, 실제로, 결합 부위와 관계없이 또는 당업계에 공지된 이의 생물학적 문자 또는 소분자인지에 관계 없이 임의의 PSMA-표적화된 제제가 본원에 개시된 방법과 함께 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0029] 본원에 개시된 방법과 함께 사용하기에 적합한 대표적인 2-PMPA 전구약물은 2016년 2월 11일에 공개된 Slusher 등의 전립선 특이적 막 항원(PSMA) 억제제의 전구약물(PRODRUGS OF PROSTATE SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) INHIBITOR)에 대한 국제 PCT 특허 출원 공개 번호 WO2016022827A1에 개시된 것들을 포함하며, 상기 특허는 그 전체가 참조로써 본원에 포함된다.

[0030] 대표적인 2-PMPA 전구약물의 구조가 표 1에 제공된다.

[표 1]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
2-PMPA		226.12

[0032]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
1		254.17
2		282.23
3		310.28
4		458.35
5		454.41

[0033]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
6		486.41
7		472.38
8		468.43
9		240.15
10 (Tris-POC-2-PMPA)		574.47

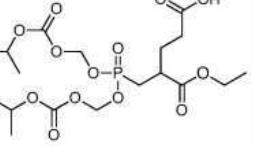
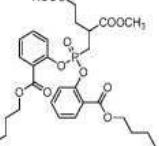
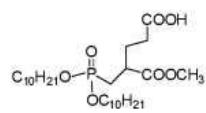
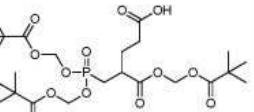
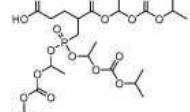
[0034]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
11		582.57
12		791.13
13		838.90
14		482.46

[0035]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
15		486.40
16		606.58
17		604.60
18		510.51
19		482.46

[0036]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
20		486.40
21		592.57
22		520.68
23 (Tris-POM-2-PMPA)		568.55
24		616.55

[0037]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
25		543.46
26		571.51
27		522.44
28		670.60

[0038]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
29		670.60
30		494.43
31		540.50
32		450.29

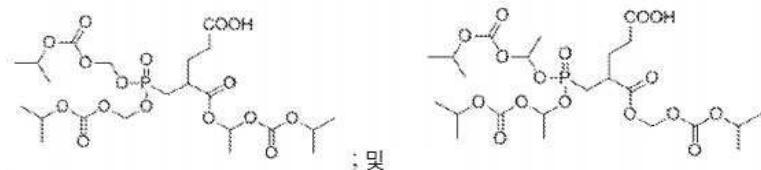
[0039]

대표적인 2-PMPA 전구약물 및 대사 산물의 구조		
IOCB No./ 화합물 No.	구조	MW
33		450.29
34		540.41
35		674.45
36		562.37

[0040]

[0041]

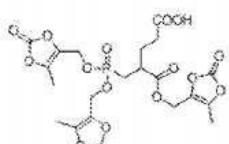
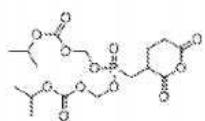
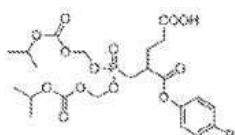
또 다른 구현예에서, 가수분해 속도의 미세 조정은 하기 화합물에 의해 예시된 바와 같이 POC 및 메틸-치환된 POC의 조합에 의해 평가될 수 있다:



[0042]

[0043]

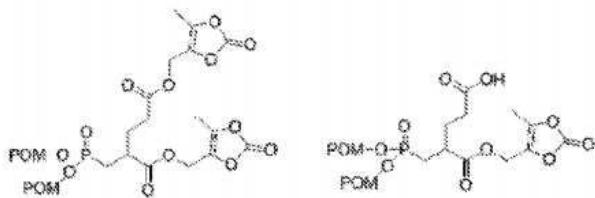
2-PMPA 전구약물에서의 추가의 지시는 보다 용이하게 가수분해 가능한 페닐 에스터; 무수물, 및 생물 전환의 경우 파라옥소나제를 사용하는 디옥솔론 에스터를 포함하여 다음의 접근법을 포함한다:



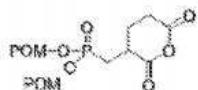
[0044]

[0045]

추가로, 다음의 2-PMPA의 디옥솔론 에스터 및 무수 전구약물이 고려된다:

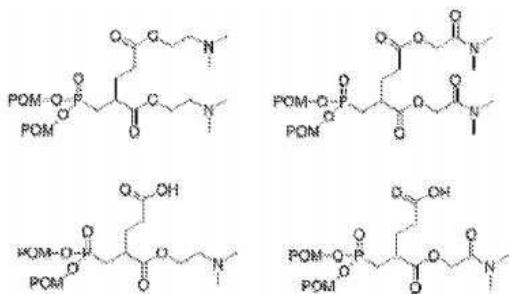


[0046]



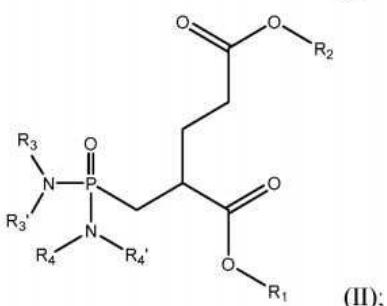
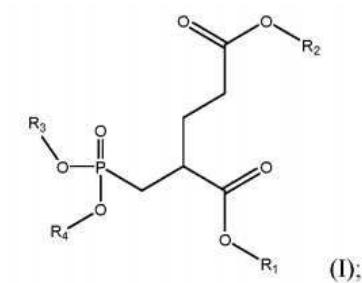
[0047]

2-PMPA의 대안적인 카복시-에스터 전구약물의 추가의 예는 또한 다음을 포함한다:



[0048]

보다 구체적으로, 일부 구현예에서, 2-PMPA 전구약물은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0050]

상기 식에서,

[0051]

각각의 R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 H , 알킬, Ar , $-(CR_5R_6)_n-Ar$, $-(CR_5R_6)_n-O-C(=O)-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-C(=O)-O-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-O-C(=O)-O-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-O-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-O-[(CR_5R_6)_n-O]_m-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-Ar-O-C(=O)-R_7$, $-Ar-C(=O)-O-(CR_5R_6)_n-R_7$, $-(CR_5R_6)_n-NR_8R_9$, 및 $-(CR_5R_6)_n-C(=O)-NR_8R_9$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0052]

상기 식에서,

[0053]

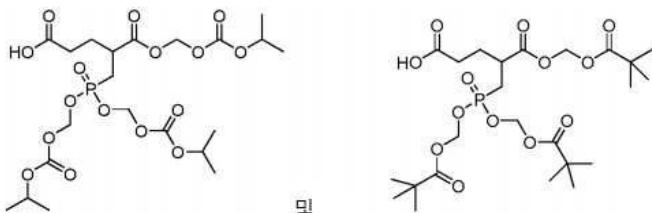
n 은 1 내지 20의 정수이고;

[0054]

m 은 1 내지 20의 정수이고;

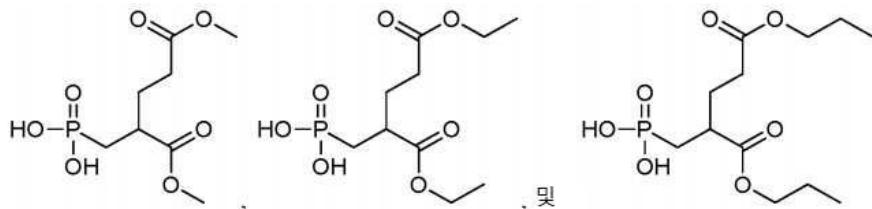
- [0056] 각각의 R_3' 및 R_4' 는 독립적으로 H 또는 알킬이고;
- [0057] 각각의 R_5 및 R_6 은 H, 알킬, 및 알킬아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0058] 각각의 R_7 은 독립적으로 직쇄 또는 분지형 알킬이고;
- [0059] Ar은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고; 및
- [0060] R_8 및 R_9 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다.
- [0061] 하기 추가로 정의되는 바와 같이, 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 R_1 - R_9 및 R_3' 및 R_4' 로 표현되는 "알킬"은, 비제한적으로 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n -펜틸, 2차-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n -헥실, 2차-헥실, n -헵틸, n -옥틸, 등을 비롯하여 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 또는 C_8 선형 또는 분지형 알킬, 일부 구현예에서, C_{1-4} 치환된 또는 비치환된 알킬, 일부 구현예에서, C_{1-6} 치환된 또는 비치환된 알킬, 일부 구현예에서, C_{1-8} 알킬 치환된 또는 비치환된 알킬일 수 있고, 이를 각각은 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 대표적인 치환체기는 비제한적으로 알킬, 치환된 알킬, 할로겐, 아릴, 치환된 아릴, 알콕실, 히드록실, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 세페이트, 시아노, 머캅토, 및 알킬티오를 포함한다.

[0062] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



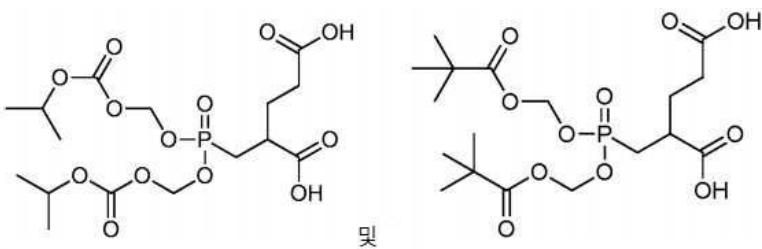
[0063]

[0064] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0065]

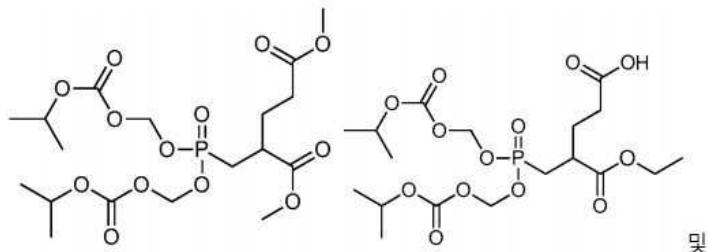
[0066] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



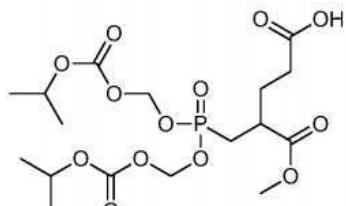
[0067]

[0068]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

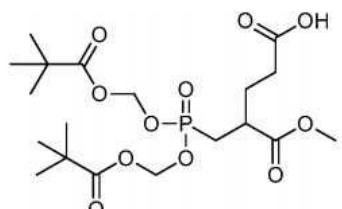


및



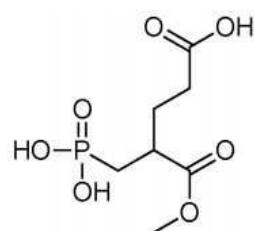
[0069]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



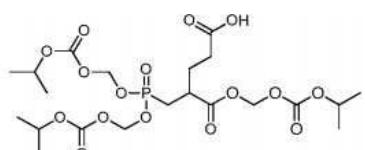
[0070]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



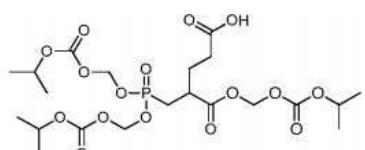
[0071]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



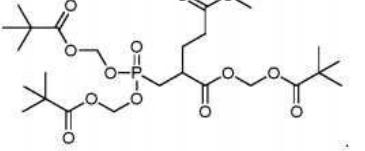
[0072]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



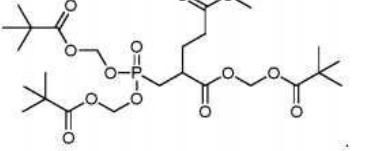
[0073]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



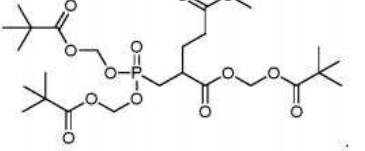
[0074]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



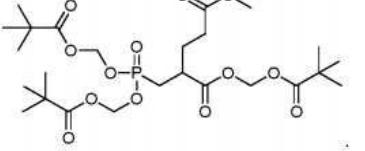
[0075]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



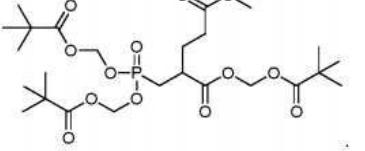
[0076]

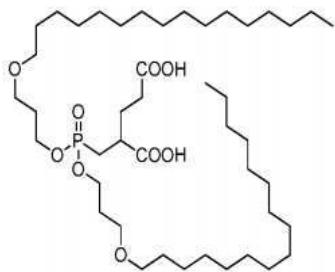
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



[0077]

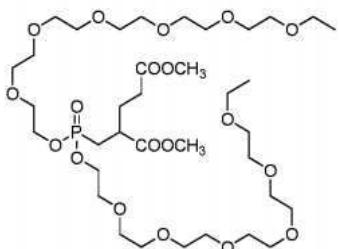
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:





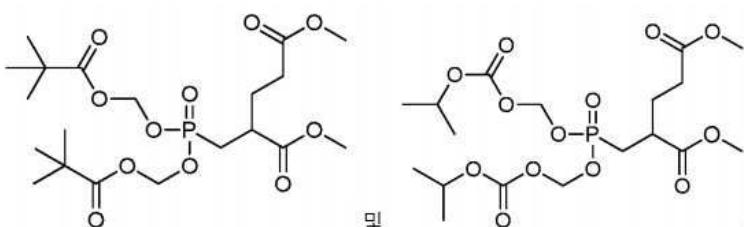
[0079]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:



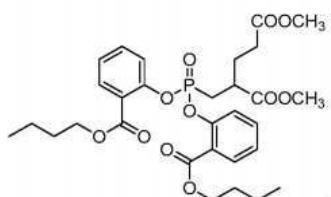
[0081]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



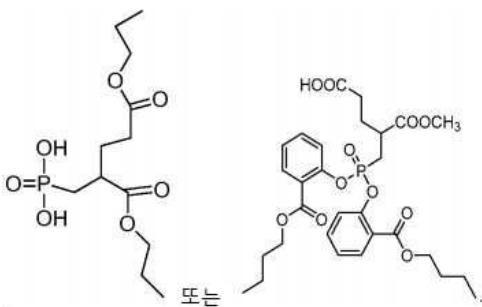
[0083]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:



[0085]

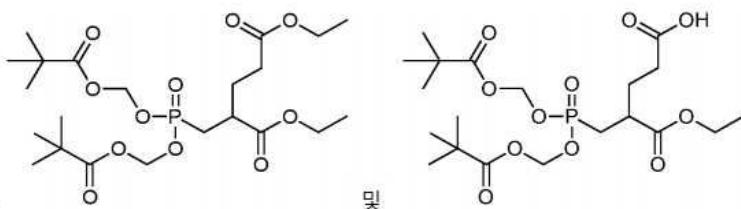
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:



[0087]

[0088]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

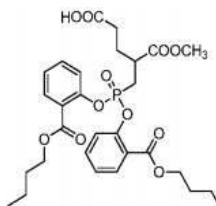


[0089]

및

[0090]

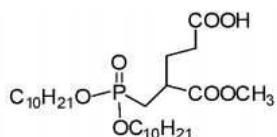
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



[0091]

[0092]

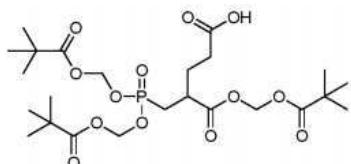
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



[0093]

[0094]

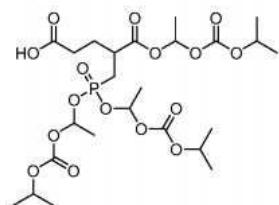
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



[0095]

[0096]

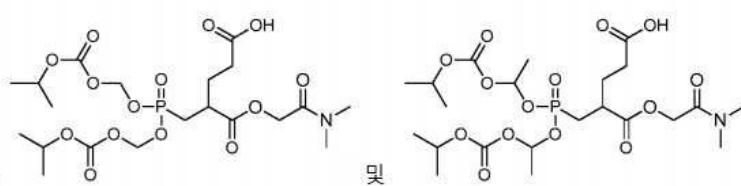
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:



[0097]

[0098]

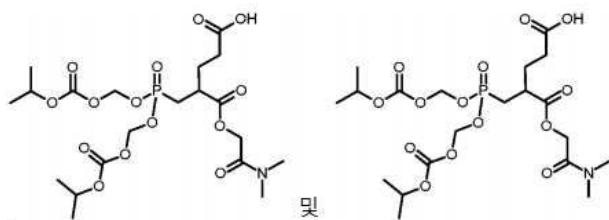
특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0099]

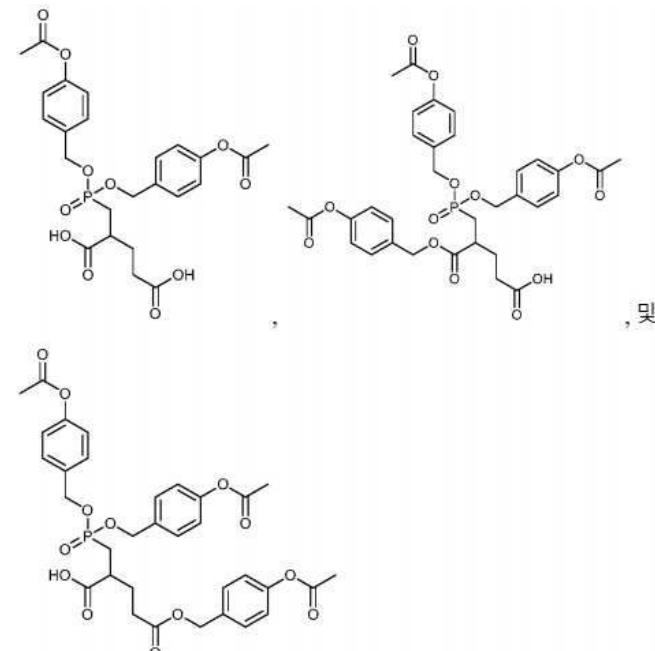
[0100]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



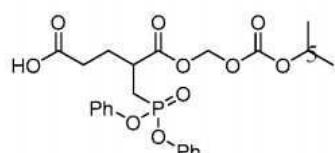
[0101]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



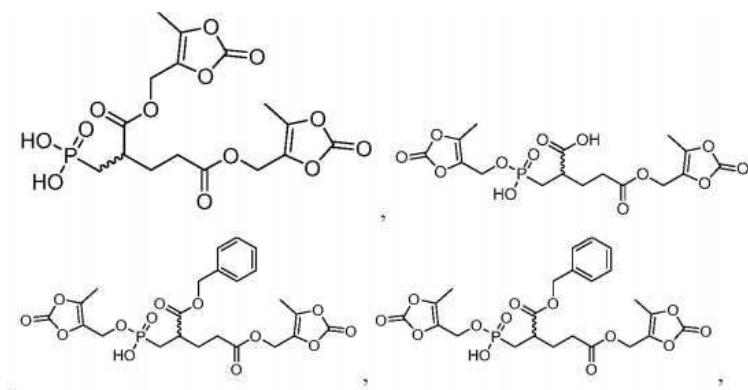
[0103]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음이다:

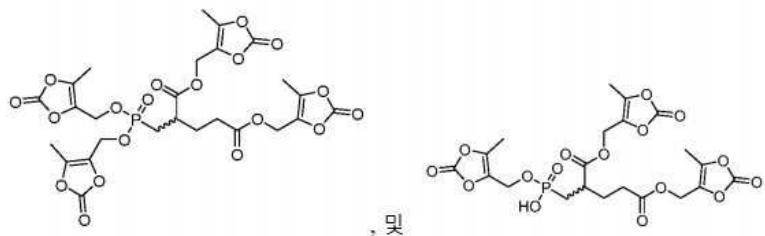


[0105]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

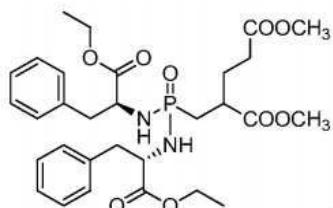


[0107]



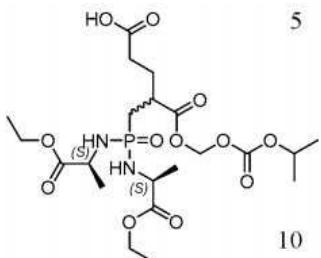
[0108]

특정 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 다음과 같다:



[0110]

특정 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 다음과 같다:



[0111]

다른 구현예에서, 본원에 개시된 주제는 암에 대해 PSMA-표적화된 요법을 받는 환자에서 침샘 손상을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 2-PMPA 전구약물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0112]

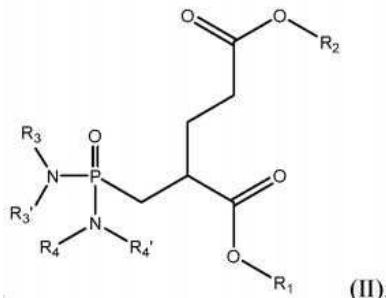
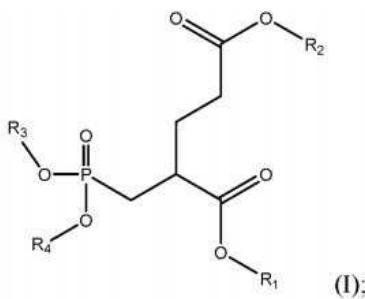
특정 구현예에서, 침샘 손상은 구강건조증, 짙은 타액, 타액 감소, 구내염, 쉰 목소리, 연하 곤란, 미각 상실, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부작용을 초래한다.

[0113]

또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 주제는 암에 대해 PSMA-표적화된 요법을 받는 환자에서 신장 손상을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 2-PMPA 전구약물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0114]

특정 구현예에서, 2-PMPA 전구약물이 침샘 손상 및/또는 신장 손상을 감소시키는 방법은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0117]

[0118] 상기 식에서,

[0119]

각각의 R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 H, 알킬, Ar, -(CR₅R₆)_n-Ar, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-R₇, -(CR₅R₆)_n-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-C(=O)-O-R₇, -(CR₅R₆)_n-O-[(CR₅R₆)_n-O] _m-R₇, -(CR₅R₆)_n-Ar-O-C(=O)-R₇, -Ar-C(=O)-O-(CR₅R₆)_n-R₇, -(CR₅R₆)_n-NR₈R₉, 및 -(CR₅R₆)_n-C(=O)-NR₈R₉로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0120]

[0121] 상기 식에서,

n은 1 내지 20의 정수이고;

[0122]

m은 1 내지 20의 정수이고;

[0123]

각각의 R₃' 및 R₄'는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0124]

각각의 R₅ 및 R₆은 H, 알킬, 및 알킬아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0125]

각각의 R₇은 독립적으로 치아 또는 분지형 알킬이고;

[0126]

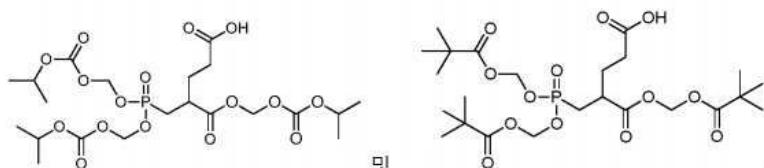
Ar은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고; 및

[0127]

R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0128]

보다 특정한 구현예에서, 2-PMPA 전구약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0129]

[0130] 특정 구현예에서, PSMA-표적화된 영상화제 또는 치료제는 117Lu-PSMA-617, 131I-MIP-1095, 177Lu-PSMA-I&T, 177Lu-PSMA-R2, 225Ac-PSMA-617, 227Th-PSMA-ADC, CTT1403, CTT1700, 68Ga-PSMA-11, 18F-DCFPyL, CTT1057, 68Ga-PSMA-R2, 및 68Ga-PSMA-617로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0131]

일부 구현예에서, PSMA-표적화된 치료제는 약 3 GBq 내지 약 100 GBq의 누적량으로 투여되는 방사선치료제이다. 특정 구현예에서, PSMA-표적화된 방사선 치료제는 약 52 GBq 내지 약 100 GBq의 누적량으로 투여된다.

[0132]

일부 구현예에서, PSMA-표적화된 치료제 및 2-PMPA 전구약물은 약 1 내지 약 15회의 치료 주기 동안 투여된다.

특정 구현예에서, PSMA-표적화된 치료제 및 2-PMPA 전구약물은 약 6 내지 약 15회의 치료 주기 동안 투여된다.

[0133] 특정 구현예에서, 환자는 이전에 암 치료를 받지 않았다. 보다 특정한 구현예에서, 암은 전립선 암이다.

II. 약학 조성물 및 투여

[0135] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제를 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 병용하여 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 당업자는 약학 조성물이 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다는 것을 인식할 것이다.

[0136] 치료 및/또는 진단 응용에서, 본 개시의 화합물은 전신 및 국소 또는 국부 투여를 포함하여 다양한 투여 방식으로 제형화될 수 있다. 기술 및 제형화는 일반적으로 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾을 수 있다.

[0137] 본 개시 내용에 따른 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 일당 5 내지 40 mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 비-제한적 투여량은 일당 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료하고자 하는 대상, 치료하고자 하는 대상의 체중, 및 주치의의 선호도 및 경험에 좌우될 것이다.

[0138] 약학적으로 허용가능한 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있으며, 제한은 아니지만 예로서, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 칸실레이트, 카보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜리아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 무케이트(muicate), 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 또는 테오클레이트를 포함할 수 있다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은, 예컨대, 아세테이트, 벤조에이트, 브로마이드, 카보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 말레이트, 메실레이트, 나프실레이트, 파모에이트(엠보네이트), 포스페이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트 또는 타르트레이트를 포함한다.

[0139] 치료될 특이적 형태에 좌우하여, 그러한 제제는 액체 또는 고체 투여형으로 제형화되고, 전신으로 또는 국소로 투여될 수 있다. 제제는 당업자에게 알려진 바와 같이, 예를 들어, 지효성- 또는 지속성- 서방형 방출 형태로 전달될 수 있다. 제형 및 투여를 위한 기술은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다. 적합한 경로는 경구, 협측, 침샘 내, 흡입 스프레이에 의해, 설하, 직장, 경피, 질, 점막경유, 비강 또는 장 투여; 근내, 피하, 골수내 주입을 포함한 비경구 전달, 뿐만 아니라 척추강내, 직접 심실내, 정맥내, 인공관절내, 흉골내, 활액내, 간내, 병변내, 두개내, 복강내, 비강내, 또는 안구내 주입 또는 다른 방식의 전달을 포함할 수 있다.

[0140] 주입을 위하여, 본 개시 내용의 제제는 수용액에서, 예컨대, 생리학적으로 상용가능한 완충액, 예컨대, 헹크액(Hank's solution), 렁거액(Ringer's solution), 또는 생리 식염수 완충액에서 제형화되고 회석될 수 있다. 상기 점막경유 투여를 위하여, 투과시키고자 하는 배리어에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 상기 침투제는 일반적으로 당해 기술 분야에 알려져 있다.

[0141] 전신 투여에 적합한 투여량으로 본 개시 내용의 실시를 위해 개시된 본원의 화합물을 제형화하기 위한 약학적으로 허용가능한 불활성 담체의 사용은 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 담체의 적절한 선택 및 적합한 제조 실시에 따라, 본 개시 내용의 조성물, 특히, 용액으로 제형화된 조성물은 비경구로, 예컨대, 정맥내 주입으로 투여될 수 있다. 화합물은 경구 투여에 적합한 투여량으로 당해 기술 분야에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 용이하게 제형화될 수 있다. 그러한 담체는 본 개시 내용의 화합물이 치료하고자 하는 대상(예, 환자)에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환약, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 및 혼탁액 등으로서 제형화되는 것을 가능하게 한다.

[0142] 비강 또는 흡입 전달을 위하여, 본 개시 내용의 제제는 또한 당업자에게 알려진 방법에 의해 제형화될 수 있고, 예를 들어, 대표적인 가용화, 회석, 또는 분산 물질, 예컨대, 식염수, 보존제, 예컨대, 벤질 알코올, 흡수 촉진

제, 및 플루오로카본을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.

[0143] 본 개시 내용에서 사용하기에 적합한 약학 조성물은 활성 성분이 이의 의도된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 함유되는 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용의 관점에서 당업자의 역량 내에 적절히 있다.

[0144] 활성 성분에 더하여, 이러한 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제조물로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약학적으로 허용가능한 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여를 위해 제형화되는 제조물은 정제, 당의정, 캡슐, 또는 용액의 형태일 수 있다.

[0145] 경구 사용을 위한 약학적 제조물은 요망되는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후에, 활성 화합물을 고형 부형제와 조합하고, 선택적으로, 생성된 혼합물을 그라인딩(grinding)하고, 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예컨대, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함한 당, 셀룰로스 제조물, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카복시메틸-셀룰로스(CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈)이다. 요망되는 경우, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 일간산, 또는 이의 염, 예컨대, 소듐 알기네이트와 같은 봉해제가 첨가될 수 있다.

[0146] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적 상, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커(lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 상이한 조합의 활성 화합물을 용량을 특징화시키거나 이의 식별을 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0147] 경구로 사용될 수 있는 약학적 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-피트 캡슐(push-fit capsule), 뿐만 아니라 젤라틴, 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은 충전제, 예컨대, 락토오스, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 유후제, 예컨대, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및, 선택적으로, 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

III. 정의

[0149] 특정 용어가 본원에서 사용되지만, 이러한 용어는 제한하려는 목적이 아니라 단지 설명적인 관점으로만 일반적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 이러한 본원에 기재된 주제가 속하는 당해 기술 분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다.

[0150] 화학식 (I)의 화합물과 관련된 하기 용어가 당업자에 의해 잘 이해될 것으로 여겨지지만, 하기 정의들은 본원에 개시된 주제의 설명을 용이하게 하기 위해 기술된다. 이러한 정의는 본 개시 내용의 검토 시에 당업자에게 명백해질 정의를 배제하는 것이 아니라 보조하고 예시하는 것으로 의도된다.

[0151] 용어 "선택적으로"가 앞에 있는 지의 여부에 따라, 본원에서 사용되는 용어 치환된, 및 치환체는, 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 모든 원자의 원자가가 유지됨을 단서로 하여 하나의 작용기를 또 다른 작용기에 대하여 변경할 수 있음을 지칭한다. 임의의 주어진 구조식에서 하나 초파의 위치가 명시된 기로부터 선택된 하나 초파의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 치환체는 또한 추가로 치환될 수 있다(예를 들어, 아릴 기 치환체는 하나 이상의 위치에서 플루오르로 추가로 치환되는 그 밖의 또 다른 치환체, 예컨대, 또 다른 아릴 기를 가질 수 있다).

[0152] 치환기 또는 링킹 기(linking group)가 좌측에서 우측으로 기재된 이들의 통상적인 화학물질 화학식으로 명시되는 경우, 이들은 우측에서 좌측으로 구조식을 기재함으로써 생성될 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함한다. 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$ 와 같고; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 는 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 와 같고; $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ 는 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ 와 같고, 기타 등등도 그러하다.

[0153] 용어 "독립적으로 선택된"이 사용되는 경우, 언급되는 치환체(예를 들어, R 기, 예컨대, 기 R_1 , 및 R_2 등, 또는 변수, 예컨대, " m " 및 " n ")는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, R_1 과 R_2 둘 모두가 치환된 알킬일 수 있거나, R_1 이 수소일 수 있고, R_2 가 치환된 알킬일 수 있고, 기타 등등도 그러하다.

[0154] 용어 단수형은 본원에서 치환체의 기와 관련하여 사용되는 경우에 적어도 하나를 의미한다. 예를 들어, 화합물

이 단수형 알킬 또는 아릴로 치환되는 경우, 화합물은 적어도 하나의 알킬 및/또는 적어도 하나의 아릴로 선택적으로 치환된다. 더욱이, 모이어티가 R 치환체로 치환되는 경우, 기는 "R-치환된"으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 모이어티는 적어도 하나의 R 치환체로 치환되고, 각각의 R 치환체는 선택적으로 상이하다.

[0155] 명명된 "R" 또는 기는 일반적으로, 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 그러한 명칭을 갖는 기에 해당하는 것으로 당해 기술 분야에 인식되는 구조를 가질 것이다. 예시의 목적으로, 상기 기재된 바와 같은 특정의 대표적인 "R" 기는 하기에서 정의된다.

[0156] 본 개시 내용의 화합물의 설명은 당업자에게 알려져 있는 화학적 결합의 원칙에 의해 제한된다. 이에 따라서, 기가 다수의 치환체들 중 하나 이상으로 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환은 화학적 결합의 원칙을 준수하도록, 그리고 본질적으로 불안정하지 않은, 및/또는 주위 조건, 예컨대, 수성, 중성, 및 여러 공지된 생리학적 조건하에서 불안정할 것 같은 것으로 당업자에게 알려져 있을 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업자에게 알려져 있는 화학적 결합의 원칙에 따라 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합되고, 이에 의해서 본질적으로 불안정한 화합물을 방지한다.

[0157] 본원에서 사용되는 용어 단화수소는 수소 및 탄소를 포함하는 임의의 화학적 기를 지칭한다. 단화수소는 치환되거나 비치환될 수 있다. 당업자에게 알려져 있는 바와 같이, 모든 원자는 임의의 치환을 만드는데 만족되어야 한다. 단화수소는 불포화, 포화, 분자, 비분자, 환형, 다중환형, 또는 이환형일 수 있다. 예시적인 단화수소는 본원에서 하기로 정의되며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 알릴, 비닐, n-부틸, 3차-부틸, 에티닐, 사이클로헥실, 메톡시, 디에틸아미노 등을 포함한다.

[0158] 용어 "알킬"은, 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 완전 포화, 단일 또는 다중불포화일 수 있는 직쇄(즉, 비분자) 또는 분자, 비환형 또는 환형 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미하고, 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 이가 및 다가 기를 포함할 수 있다(즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10개의 탄소를 의미한다). 구체적인 구현예에서, 용어 "알킬"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 1개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유도된 C₁₋₂₀ 포함의 선형(즉, "직쇄"), 분지형, 또는 환형의 포화된 또는 적어도 부분적으로 및 일부 경우에 완전히 불포화된(즉, 알케닐 및 알키닐) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0159] 대표적인 포화된 탄화수소 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 2차-펜틸, 이소-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 2차-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실, n-운데실, 도데실, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 및 이의 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0160] "분지된"은 저급 알킬 기, 예컨대, 메틸, 에틸, 앤틸 또는 프로필이 선형 알킬 사슬에 결합된 알킬 기를 지칭한다. "저급 알킬"은 1 내지 약 8개의 탄소 원자(즉, C₁₋₈ 알킬), 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. "고급 알킬"은 약 10 내지 약 20개의 탄소 원자, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, "알킬"은 특히 C₁₋₈ 직쇄 알킬을 지칭한다. 다른 구현예에서, "알킬"은 특히 C₁₋₈ 분지쇄 알킬을 지칭한다.

[0161] 알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 알킬 기 치환체로 선택적으로 치환("치환된 알킬")될 수 있다. 용어 "알킬 기 치환체"는 알킬, 치환된 알킬, 할로, 아릴아미노, 아실, 하이드록실, 아릴옥시, 알콕실, 알킬티오, 아릴티오, 아르알킬옥실, 아르알킬티오, 카복실, 알콕시카보닐, 옥소, 및 사이클로알킬을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 선택적으로 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 수소, 저급 알킬(본원에서 "알킬아미노알킬"로도 지칭됨), 또는 아릴이다.

[0162] 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "치환된 알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 포함하고, 여기서 알킬 기의 하나 이상의 원자 또는 작용기는 또 다른 원자, 또는, 예를 들어, 알킬, 치환된 알킬, 할로겐, 아릴, 치환된 아릴, 알콕실, 하이드록실, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 설페이트, 및 머캅토를 포함한 작용기로 대체된다.

[0163] 용어 "헤테로알킬"은, 자체가 또는 또 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환형 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미하고, 여기서 질소, 인, 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자 O, N, P 및 S, 및 Si는 알킬 기가

분자의 나머지에 결합된 위치에 또는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 예로는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_{25}-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CN}$ 이 포함되지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 와 같이 2 또는 3개 이하의 헤테로원자가 연속될 수 있다.

[0164] 상술된 바와 같이, 본원에서 사용되는 헤테로알킬 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}$, 및/또는 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 와 같이 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합되는 기들을 포함한다. $-\text{NR}'\text{R}''$ 등과 같이 "헤테로알킬"이 언급되고 이어서 특정 헤테로알킬 기가 언급되는 경우, 용어 헤테로알킬 및 $-\text{NR}'\text{R}''$ 는 중복되거나 서로 배타적인 것이 아님이 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 기는 명확성을 부가하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 $-\text{NR}'\text{R}''$ 등과 같은 특정 헤테로알킬 기를 배제하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0165] "환형" 및 "사이클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 탄소 원자의 비-방향족 단일- 또는 다중환형 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 선택적으로 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬 기는 또한 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기 치환체, 옥소, 및/또는 알킬렌으로 선택적으로 치환될 수 있다. 사이클릭 알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 선택적으로 삽입됨으로써 헤테로사이클릭 기를 제공할 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이다. 대표적인 단일환형 사이클로알킬 고리는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸을 포함한다. 다중환형 사이클로알킬 고리는 아다만틸, 옥타하이드로나프틸, 데칼린, 캠페, 캄판, 및 노르아다만틸, 및 융합된 고리 시스템, 예컨대, 디하이드로- 및 테트라하이드로나프탈렌 등을 포함한다.

[0166] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬알킬"은 상기에서 또한 정의된 바와 같은 알킬 기를 통해 모분자 모이어티에 결합되는 본원에서 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬 기의 예는 사이클로프로필메틸 및 사이클로펜틸에틸을 포함한다.

[0167] 용어 "사이클로헤테로알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 포함한 비-방향족 고리 시스템, 불포화되거나 부분적으로 불포화된 고리 시스템, 예컨대, 3- 내지 10-원 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 고리 시스템을 지칭하며, 질소(N), 산소(O), 황(S), 인(P), 및 규소(Si)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0168] 사이클로헤테로알킬 고리는 선택적으로 다른 사이클로헤테로알킬 고리 및/또는 비-방향족 탄화수소 고리에 융합되거나 달리 결합될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것들을 포함하고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 헤테로사이클릭은, 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 6-원 고리를 포함하여 바이- 또는 트리-사이클릭 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 비-방향족 5-, 6-, 또는 7-원 고리 또는 적어도 하나의 고리 원자가 0, S, 및 N(여기서, 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있음)으로부터 선택된 헤테로원자인 폴리사이클릭 기를 지칭하고, 여기서 (i) 각각의 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 각각의 6-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 각각의 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖고, (ii) 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, (iii) 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있고, (iv) 임의의 상기 헤테로사이클릭 고리는 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 대표적인 사이클로헤테로알킬 고리 시스템은 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리딜, 피페라지닐, 인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아디아지나닐, 및 테트라하이드로푸라닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0169] 용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은, 자체가 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 사이클릭 버전을 나타낸다. 추가로, 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지에 결합되는 위치를 점유할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 및 2-피페라지닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 용어 "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬렌"은 각각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬의 이가 유도체를 지

칭한다.

[0170] 불포화된 알킬 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화된 알킬 기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로페닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 탄화수소 기로 제한되는 알킬 기는 "호모알킬"로 칭해진다.

[0171] 더욱 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 C_{1-20} 포함의 선형 또는 분지형 탄화수소 모이어티로부터 유도된 일가 기를 지칭한다. 알케닐 기는, 예를 들어, 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 펜테닐, 헥세닐, 옥테닐, 및 부타디에닐을 포함한다.

[0172] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디엔, 사이클로헥세닐, 1,3-사이클로헥사디엔, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타트리에닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다.

[0173] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 지정된 탄소 원자 개수의 선형 또는 분지형 C_{1-20} 탄소 원자로부터 유도된 일가 기를 지칭한다. "알키닐"의 예는 에티닐, 2-프로페닐(프로파르길), 1-프로페닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 및 알레닐 기 등을 포함한다.

[0174] 용어 "알킬렌"은 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기로부터 유도된 선형 또는 분지형 이가 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬렌 기는 선형, 분지형 또는 환형일 수 있다. 알킬렌 기는 또한 선택적으로 불포화되고/거나 하나 이상의 "알킬 기 치환체"로 치환될 수 있다. 알킬렌 기를 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 선택적으로 삽입될 수 있고(본원에서 "알킬아미노알킬"로도 지칭됨), 여기서 질소 치환체는 앞서 기재된 바와 같은 알킬이다. 예시적인 알킬렌 기는 메틸렌($-\text{CH}_2-$)； 에틸렌($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)； 프로필렌($-(\text{CH}_2)_3-$)； 사이클로헥실렌($-\text{C}_6\text{H}_{10}-$)； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ， $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_r-$ (여기서, 각각의 q 및 r 은 독립적으로 0 내지 약 20, 예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20의 정수이고, R 은 수소 또는 저급 알킬임), 메틸렌디옥실($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$)； 및 에틸렌디옥실($-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$)을 포함한다. 알킬렌 기는 약 2 내지 약 3개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 추가로 6-20개의 탄소를 가질 수 있다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 그러한 기는 본 개시 내용의 일부 구현예이다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 단체 알킬 또는 알킬렌 기이다.

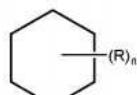
[0175] 용어 "헤테로알킬렌"은 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ CH_2-CH_2- 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 로 예시되지만 이로 제한되지 않는 헤테로알킬로부터 유도된 이가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단부(예를 들어, 알킬렌옥소, 알킬렌디옥소, 알킬렌아미노, 및 알킬렌디아미노 등) 중 어느 하나 또는 이 둘 모두를 점유할 수 있다. 더 나아가, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 링킹 기의 경우, 링킹 기의 배향은 링킹 기의 화학식이 기재된 방향으로 암시되는 것이 아니다. 예를 들어, 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ 는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ 와 $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$ 둘 모두를 나타낸다.

[0176] 용어 "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 함께 융합되거나 공유하여 링킹되는 단일 고리 또는 다중 고리(예컨대, 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 방향족 탄화수소 치환체를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(다중 고리 중 각각의 별개의 고리에서)를 함유하는 아릴 기(또는 고리)를 지칭하고, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화된다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비-제한적 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-페롤릴, 2-페롤릴, 3-페롤릴, 3-페라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 페라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리미딜, 4-페리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹사리닐, 5-퀴녹사리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 각각의 상기 언급된 아

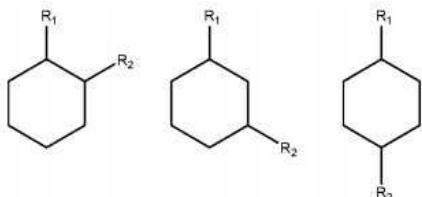
릴 및 헤테로아릴 고리 시스템에 대한 치환체는 후술되는 허용가능한 치환체의 군으로부터 선택된다. 용어 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테로아릴의 이가 형태를 지칭한다.

[0177] 간결함을 위하여, 용어 "아릴"은 다른 용어(예를 들어, 아릴옥소, 아릴티옥소, 아릴알킬)과 조합되어 사용되는 경우, 상기 정의된 바와 같은 아릴과 헤테로아릴 고리 둘 모두를 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 탄소 원자(예를 들어, 메틸렌 기)가, 예를 들어, 산소 원자로 교체된 그러한 알킬 기(예를 들어, 페녹시메틸, 2-페리딜옥시메틸, 및 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 포함하여, 아릴 또는 헤테로아릴 기가 알킬 기(예를 들어, 벤질, 웬에틸, 퍼리딜메틸, 및 푸릴메틸 등)에 결합되는 그러한 기를 포함하는 것으로 의미된다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "할로아릴"은 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환된 아릴을 포괄하는 것으로 의미된다.

[0178] 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이 특정 수의 구성원(예를 들어, "3 내지 7 원")을 포함하는 경우, 용어 "구성원"은 탄소 또는 헤테로원자를 지칭한다.



[0179] 추가로, 본원에 사용되는 바와 같은 일반적으로 화학식으로 표현되는 구조는, 포화된 고리 구조, 부분적으로 포화된 고리 구조, 및 불포화된 고리 구조를 포함하여, 치환체 R 기를 포함하는 고리 구조, 예를 들어, 이로 제한되지는 않지만, 3-탄소, 4-탄소, 5-탄소, 6-탄소, 및 7-탄소 등의 지방족 및/또는 방향족 사이클릭 화합물을 지칭하고, 여기서 R 기는 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 존재 시, 하나 이상의 R 기는 각각 고리 구조의 하나 이상의 이용가능한 탄소 원자 상에서 치환될 수 있다. R 기 및 몇 개의 R 기들의 존재 또는 부재는 일반적으로 치환에 이용가능한 고리 상의 0 내지 몇 개 범위의 값의 탄소 원자를 갖는 정수인 변수 "n"의 값으로 결정된다. 각각의 R 기는, 1개 초파인 경우, 또 다른 R 기보다는 오히려 고리 구조의 이용가능한 탄소에 대하여 치환된다. 예를 들어, n이 0 내지 2인 상기 구조는 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는 화합물을 포함할 것이다:



및 등.

[0180] [0181] 환형 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 결합이 고리에 존재하거나 존재하지 않을 수 있음을 지시한다. 즉, 환형 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 포화된 고리 구조, 부분적으로 포화된 고리 구조, 및 불포화된 고리 구조로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 나타낸다.

[0182] 부호 (~~~~~)는 문자의 나머지에 대한 모이어티의 결합점을 나타낸다.

[0183] 방향족 고리 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리의 명명된 원자가 "부재"인 것으로 정의되는 경우, 명명된 원자는 직접 결합으로 교체된다.

[0184] 각각의 상기 용어(예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "사이클로알킬", 및 "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "포스포네이트" 및 "설포네이트" 뿐만 아니라 이들의 이가 유도체)는 지시된 기의 치환된 형태와 비치환된 형태 둘 모두를 포함하는 것으로 의미된다. 각각의 유형의 기에 대한 선택적인 치환체가 하기에서 제공된다.

[0185] 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 일가 및 이가 유도체 기(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐로 흔히 지칭되는 그러한 기들 포함)에 대한 치환체는, 이로 제한되지는 않지만, 0(제로) 내지 $(2m'+1)$ 범위의 개수의 $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-$ 할로겐, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 및 $-NO_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 다양한 기들일 수 있으며, 여기서 m' 는 이러한 기들에서 탄소 원자의 총 개수이다. R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 헤테로

알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴(예를 들어, 1-3개의 할로겐으로 치환된 아릴), 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 "알콕시" 기는 이가 산소를 통해 분자의 나머지에 결합된 알킬이다. 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물이 1개 초과의 R 기를 포함하는 경우, 각각의 R 기들은 이러한 R', R'', R''' 및 R''''들 중 1개 초과가 존재하는 때에 각각의 R', R'', R''' 및 R'''' 기인 것으로 독립적으로 선택된다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 이들은 질소 원자와 조합되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것으로 의미된다. 치환체에 대한 상기 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대, 할로알킬(예를 들어, -CF₃ 및 -CH₂CF₃) 및 아실(예를 들어, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, 및 -C(O)CH₂OCH₃ 등)을 포함하는 것으로 의미된다.

[0186]

상기 알킬 기에 대하여 기술된 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기(뿐만 아니라 이의 이가 유도체)에 대한 예시적인 치환체는 다양하며, 예를 들어, 0(제로) 내지 방향족 고리 시스템에 대한 열린 원자가의 총 개수 범위의 할로겐, -OR', -NR'R'', -SR', -할로겐, -SiR'R'R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''-C(O)NR''R'', -NR''C(O)OR', -NR-C(NR'R'R'')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR''-S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오로(C₁-C₄)알콕소, 및 플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고; 여기서 R', R'', R''' 및 R''''는 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 및 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물이 1개 초과의 R 기를 포함하는 경우, 각각의 R 기들은 이러한 R', R'', R''' 및 R''''들 중 1개 초과가 존재하는 때에 각각의 R', R'', R''' 및 R'''' 기인 것으로 독립적으로 선택된다.

[0187]

아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 선택적으로 화학식 -T-C(O)-(CRR')_q-U-의 고리를 형성할 수 있고, 상기 화학식에서 T 및 U는 독립적으로 -NR-, -O-, -CRR'- 또는 단일 결합이며, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 화학식 -A-(CH₂)_r-B-의 치환체로 교체될 수 있으며, 상기 화학식에서 A 및 B는 독립적으로 -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이며, r는 1 내지 4의 정수이다.

[0188]

상기와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합들 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 선택적으로 화학식 -(CRR')_s-X'-
(C''R'')_d-의 치환체로 대체될 수 있으며, 상기 화학식에서 s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이며, X'는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -S(O)₂NR'-이다. 치환체 R, R', R'' 및 R'''는 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 및 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택될 수 있다.

[0189]

본원에서 사용되는 용어 "아실"은 카복실 기의 -OH가 또 다른 치환체로 대체되고, 일반 화학식 RC(=O)을 갖는 유기 산 기를 지칭하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 또는 방향족 헤테로사이클릭 기이다. 이와 같이, 용어 "아실"은 특히 아릴아실 기, 예컨대, 아세틸푸란 및 펜아실 기를 포함한다. 아실 기의 특정 예는 아세틸 및 벤조일을 포함한다.

[0190]

용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어, 메톡실, 에톡실, 프로폭실, 이소프로폭실, n-부톡실, 2차-부톡실, 3차-부톡실, 및 n-펜톡실, 네오펜톡실, 및 n-헥속실 등을 포함하여, 산소 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 포화된(즉, 알킬-O-) 또는 불포화된(즉, 알케닐-O- 및 알키닐-O-) 기를 지칭하고, 여기서 용어 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"은 앞서 기재된 바와 같고, C₁₋₂₀ 포함의 선형, 분지형, 또는 환형, 포화되거나 불포화된 옥소-탄화수소 사슬을 포함할 수 있다.

[0191]

본원에서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 알킬-O-알킬 에터, 예를 들어, 메톡시에틸 또는 에톡시메틸 기를 지칭한다.

[0192]

"아릴옥실"은 치환된 아릴을 포함하여 아릴-O- 기를 지칭하며, 여기서 아릴 기는 앞서 기재된 바와 같다. 본원에서 사용되는 용어 "아릴옥실"은 페닐옥실 또는 헥실옥실, 및 알킬, 치환된 알킬, 할로, 또는 알콕실 치환된

페닐옥실 또는 헥실옥실을 지칭할 수 있다.

[0193] "아르알킬"은 아릴-알킬-기를 지칭하며, 여기서 아릴 및 알킬은 앞서 기재된 바와 같고, 치환된 아릴 및 치환된 알킬을 포함한다. 예시적인 아르알킬 기는 벤질, 페닐에틸, 및 나프틸메틸을 포함한다.

[0194] "아르알킬옥실"은 아르알킬-O-기를 지칭하며, 여기서 아르알킬 기는 앞서 기재된 바와 같다. 예시적인 아르알킬옥실 기는 벤질옥실이다

[0195] "알콕시카보닐"은 알킬-O-CO-기를 지칭한다. 예시적인 알콕시카보닐 기는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 부틸옥시카보닐, 및 3차-부틸옥시카보닐을 포함한다.

[0196] "아릴옥시카보닐"은 아릴-O-CO-기를 지칭한다. 예시적인 아릴옥시카보닐 기는 페녹시- 및 나프록시-카보닐을 포함한다.

[0197] "아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-CO-기를 지칭한다. 예시적인 아르알콕시카보닐 기는 벤질옥시카보닐이다.

[0198] "카바모일"은 화학식 $-\text{CONH}_2$ 의 아미드 기를 지칭한다.

[0199] "알킬카바모일"은 $\text{R}'\text{RN}-\text{CO}-$ 기를 지칭하고, 여기서 R 및 R' 중 하나는 수소이고, R 및 R' 중 다른 하나는 앞서 기재된 바와 같은 알킬 및/또는 치환된 알킬이다. "디알킬카바모일"은 $\text{R}'\text{RN}-\text{CO}-$ 기를 지칭하고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 앞서 기재된 바와 같은 알킬 및/또는 치환된 알킬이다.

[0200] 본원에서 사용되는 용어 카보닐디옥실은 화학식 $-\text{O}-\text{CO}-\text{OR}$ 의 카보네이트 기를 지칭한다.

[0201] "아실옥실"은 아실-O-기를 지칭하고, 여기서 아실은 앞서 기재된 바와 같다.

[0202] 용어 "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 지칭하고, 또한 유기 라디칼에 의해 하나 이상의 수소 라디칼이 대체된 암모니아로부터 유도된 당해 기술 분야에 알려져 있는 바와 같은 질소 함유 기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "아실아미노" 및 "알킬아미노"는 아실 및 알킬 치환기를 각각 갖는 특정 N-치환된 유기 라디칼을 지칭한다.

[0203] 본원에서 사용되는 "아미노알킬"은 알킬렌 링커에 공유 결합된 아미노 기를 지칭한다. 보다 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 트리알킬아미노는 질소 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 각각 1, 2, 또는 3개의 앞서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 용어 알킬아미노는 구조 $-\text{NHR}'$ 를 갖는 기를 지칭하고, 여기서 R'는 앞서 정의된 바와 같은 알킬 기이고; 반면에 용어 디알킬아미노는 구조 $-\text{NR}'\text{R}''$ 를 갖는 기를 지칭하고, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 트리알킬아미노는 구조 $-\text{NR}'\text{R}''\text{R}'''$ 를 갖는 기를 지칭하고, 여기서 R', R'', 및 R'''는 각각 독립적으로 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가로, 함께 취해진 R', R'', 및/또는 R'''는 선택적으로 $-(\text{CH}_2)_k-$ 일 수 있고, 여기서 k는 2 내지 6의 정수이다. 예로는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 디에틸아미노카보닐, 메틸에틸아미노, 이소프로필아미노, 피페리디노, 트리메틸아미노, 및 프로필아미노를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0204] 아미노 기는 $-\text{NR}'\text{R}''$ 이고, 여기서 R' 및 R''는 전형적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0205] 용어 알킬티오에터 및 티오알콕실은 황 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 포화되거나(즉, 알킬-S-) 불포화된(즉, 알케닐-S- 및 알키닐-S-) 기를 지칭한다. 티오알콕실 모이어티의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0206] "아실아미노"는 아실-NH-기를 지칭하고, 여기서 아실은 앞서 기재된 바와 같다. "아로일아미노"는 아로일-NH-기를 지칭하고, 여기서 아로일은 앞서 기재된 바와 같다.

[0207] 용어 "카보닐"은 $-(\text{C=O})-$ 기를 지칭한다.

[0208] 용어 "카복실"은 $-\text{COOH}$ 기를 지칭한다. 그러한 기는 또한 본원에서 "카복실산" 모이어티로 지칭된다.

[0209] 본원에서 사용되는 용어 "할로", "할라이드", 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도 기를 지칭한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 용어 "할로($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 및 3-브로모프로필

등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것으로 의미된다.

[0210] 용어 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0211] 용어 "하이드록시알킬"은 -OH 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0212] 용어 "머캅토"는 -SH 기를 지칭한다.

[0213] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 탄소 원자 또는 또 다른 원소에 이중 결합된 산소 원자를 의미한다.

[0214] 용어 "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.

[0215] 용어 "티오"는 탄소 또는 산소 원자가 황 원자로 대체된 본원에서 앞서 기재된 바와 같은 화합물을 지칭한다.

[0216] 용어 "설페이트"는 -SO₄ 기를 지칭한다.

[0217] 본원에서 사용되는 용어 티오하이드록실 또는 티올은 -SH를 지칭한다.

[0218] 용어 우레이도는 화학식 -NH-CO-NH₂의 우레아 기를 지칭한다.

[0219] 달리 분명하게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 "치환기"는 본원에서 정의된 하기 모이어티들 중 하나 이상으로부터 선택된 작용기를 포함한다:

[0220] (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 옥소, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0221] (B) 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:

[0222] (i) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0223] (ii) 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:

[0224] (a) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0225] (b) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴.

[0226] 본원에서 사용되는 "저급 치환체" 또는 "저급 치환기"는 "치환기"에 대해 상기 기술된 모든 치환체로부터 선택된 기를 의미하되, 여기서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8 원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 5 내지 7 원 헤테로사이클로알킬이다.

[0227] 본원에서 사용되는 "크기-제한된 치환체" 또는 "크기-제한된 치환기"는 "치환기"에 대해 상기 기술된 모든 치환체로부터 선택된 기를 의미하되, 여기서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20 원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C₄-C₈ 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 4 내지 8 원 헤테로사이클로알킬이다.

[0228] 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐, 주어진 화학물질 화학식 또는 명칭은 모든 호변이성질체, 동질체, 및 광학- 및 입체이성질체, 뿐만 아니라 그러한 이성질체 및 혼합물이 존재하는 라세미 혼합물을 포함해야 한다.

[0229] 본 개시 내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합; 절대 입체화학과 관련하여 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대하여 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 라세미

체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하이성질체, 입체이성질체 형태를 지닐 수 있고, 개별 이성질체들은 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시 내용의 화합물은 합성하고/거나 분리하기에는 너무 불안정한 것으로 당해 기술 분야에 알려져 있는 것들을 포함하지 않는다. 본 개시 내용은 라세미, 및 선택적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 선택적으로, 활성 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 기하이성질체와 Z 기하이성질체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

[0230] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 모든 입체화학 형태의 구조, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물을 본 개시 내용의 범위 내에 있다.

[0231] 본 개시 내용의 특정 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이고, 화합물의 모든 그러한 호변이성질체 형태는 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 본원에서 사용되는 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 형태로 용이하게 변환되는 둘 이상의 구조 이성질체들 중 하나를 지칭한다.

[0232] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 풍부 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체된 것을 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시 내용의 범위 내에 있다.

[0233] 본 개시 내용의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비정상적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 예를 들어, 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사선표지될 수 있다. 본 개시 내용의 화합물의 모든 동위원소 변형에는, 방사성이든 아니든, 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다.

[0234] 본원에서 사용되는 용어 "단량체"는 중합화되어 구성 단위를 거대 분자 또는 중합체의 필수 구조에 기여할 수 있는 분자를 지칭한다.

[0235] "중합체"는 높은 상대 분자 질량의 분자이고, 이의 구조는 본질적으로 낮은 상대 분자 질량의 분자, 즉, 단량체로부터 유도된 단위의 다중 반복을 포함한다.

[0236] 본원에서 사용되는 "올리고머"는 예를 들어 무한한 수의 단량체를 포함할 가능성이 있는 폴리머와는 달리, 몇 개의 단량체 단위를 포함한다. 이량체, 삼량체, 및 사량체가 올리고머의 비-제한적인 예이다.

[0237] 본 개시 내용의 화합물은 염으로 존재할 수 있다. 본 개시 내용은 그러한 염을 포함한다. 적용가능한 염 형태의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 철레이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물), 석시네이트, 벤조레이트, 아미노산, 예컨대, 글루탐산을 갖는 염을 포함한다. 이러한 염은 당업자에게 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 염기 부가 염, 예컨대, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염이 포함된다. 본 개시 내용의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매에서 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 허용가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 니트르산, 탄산, 모노하이드로젠파스산, 인산, 모노하이드로젠파스산, 디하이드로젠파스산, 황산, 모노하이드로젠파스산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 것들, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨일설폰산, 시트르산, 타르타르산, 및 메탄설폰산 등과 같은 유기 산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대, 아르기네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산과 같은 유기 산의 염 등이 포함된다. 본 개시 내용의 특정의 구체적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 변환되게 하는 염기성 작용기와 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0238] 중성 형태의 화합물은 염기 또는 산과 염을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모화합물을 분리함으로써 재생성될 수 있다. 모형태의 화합물은 다양한 염 형태와 특정 물리적 특성, 예컨대, 극성 용매에서의 가용성이 상이하다.

[0239] 본 개시 내용의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시

내용의 특정 화합물은 다결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시 내용에 의해 고려되는 용도를 위하여 동등하며, 본 개시 내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0240]

용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원에 기술된 화합물에서 발견되는 특정 치환체 모이어티에 따라 비교적 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시 내용의 화합물이 비교적 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 염기와 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 개시 내용의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 니트르산, 탄산, 모노하이드로젠파산, 인산, 모노하이드로젠파산, 디하이드로젠파산, 황산, 모노하이드로젠향산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 것들, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨일설폰산, 시트르산, 타르타르산, 및 메탄설폰산과 같은 비교적 비독성인 유기 산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대, 아르기네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기 산의 염이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19]을 참조하라). 본 개시 내용의 특정한 구체적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 변환되게 하는 염기성과 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0241]

염 형태에 더하여, 본 개시 내용은 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 본 개시 내용의 화합물을 제공하는 생리학적 조건하에서 화학적 변화를 쉽게 거치는 그러한 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시 내용의 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 퍼지 저장소에 위치되는 때에 본 개시 내용의 화합물로 서서히 변환될 수 있다.

[0242]

용어 "보호기"는 화합물의 일부 또는 모든 반응성 모이어티를 차단하고 보호기가 제거될 때까지 이러한 모이어티가 화학 반응에 참여하는 것을 방지하는 화학적 모이어티를 지칭하며, 예를 들어, 문헌[T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999)]에 열거되고 기술된 모이어티이다. 상이한 보호기가 사용되는 경우, 각각의 (상이한) 보호기는 상이한 수단에 의해 제거될 수 있는 것이 유리할 수 있다. 완전이 별개의 반응 조건 하에서 절단된 보호기는 이러한 보호기를 차등적으로 제거할 수 있다. 예컨대, 보호기는 산, 염기, 및 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세틸, 및 tert-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산 불안정하고 수소화분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 기와 염기 불안정한 Fmoc 기로 보호된 아미노 기의 존재 하에 카복시 및 히드록시 반응성 모이어티를 보호하는데 사용될 수 있다. 카복시산 및 히드록시 반응성 모이어티는 염기 불안정 기, 예컨대, 비제한적으로, tert-부틸 카바메이트와 같은 산 불안정한 기로 차단된 아민 또는 산 및 염기에는 안정하지만 가수분해적으로 제거가능한 카바메이트로 차단된 아민의 존재 하에 메틸, 에틸, 및 아세틸로 차단될 수 있다.

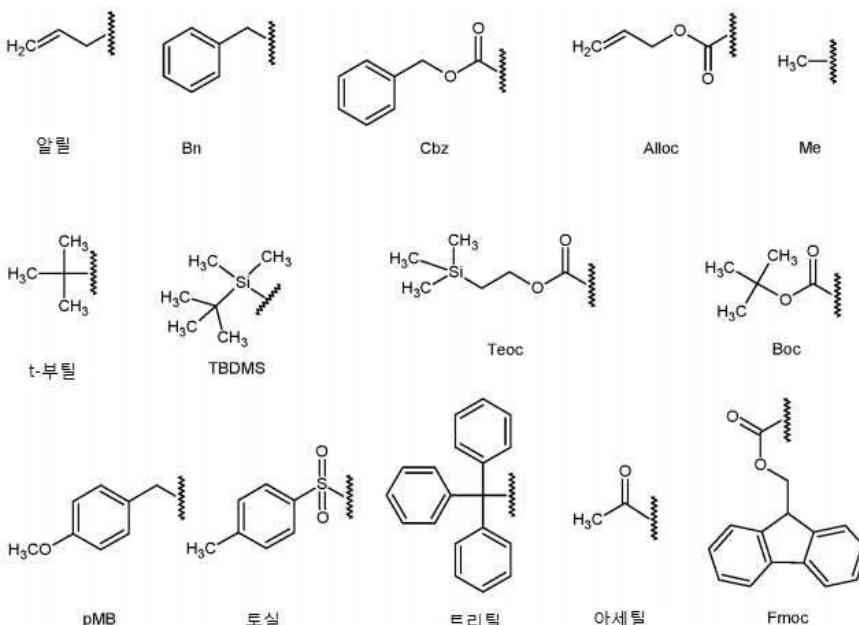
[0243]

카복실산 및 히드록시 반응성 모이어티는 또한 가수분해적으로 제거가능한 보호기 예컨대 벤질기로 차단될 수 있는 반면, 산과 수소 결합할 수 있는 아민기는 Fmoc와 같은 염기 불안정한 기로 차단될 수 있다. 카복실산 반응성 모이어티는 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화적으로 제거가능한 보호기로 차단될 수 있는 반면, 공존하는 아미노 기는 불소 불안정한 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.

[0244]

알릴 차단 기(blocking group)는 산- 및 염기-보호기의 존재 하에 유용할 수 있는데, 그 이유는 전자는 안정하고 후속하여 금속 또는 pi-산 촉매에 의해 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 알릴-차단된 카복실산은 산 불안정한 t-부틸 카바메이트 또는 염기 불안정한 아세테이트 아민 보호기의 존재 하에 팔라듐(0)-촉매된 반응으로 탈보호될 수 있다. 보호기의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되어 있는 한, 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 수지로부터 병출되면, 작용기는 반응할 수 있다.

[0245] 전형적인 차단/보호기는 비제한적으로 다음의 모이어티를 포함한다:



[0246]

[0247] 본원에 개시된 방법에 의해 이의 다수의 구현예에서 치료되는 대상은 요망되게는 인간 대상이지만, 본원에 기재된 방법은 용어 "대상"에 포함되는 것으로 의도되는 모든 척추동물 종과 관련하여 효과적인 것으로 이해되어야 한다. 이에 따라서, "대상"은 의학적 목적, 예컨대, 존재하는 병태 또는 질환의 치료 또는 병태 또는 질환 발병의 예방을 위한 예방학적 치료를 위한 인간 대상, 또는 의학적, 수의학적 목적 또는 개발 목적의 동물 대상을 포함할 수 있다. 적합한 동물 대상은 영장류, 예를 들어, 인간, 원숭이, 및 유인원 등; 소, 예를 들어, 캐틀(cattle), 및 황소 등; 오바인(ovine), 예를 들어, 양 등; 염소, 예를 들어, 고트 등; 돼지, 예를 들어, 피그, 및 호그 등; 말, 예를 들어, 호스, 당나귀, 및 얼룩말 등; 야생 고양이 및 집고양이를 포함하는 고양잇과 동물; 도그를 포함하는 개; 토끼, 및 허(hare) 등을 포함하는 토끼목; 및 마우스, 및 래트 등을 포함하는 설치류를 포함하지만 이로 제한되지 않는 포유동물을 포함한다. 동물은 유전자전이 동물일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상은 태아, 신생아, 영아, 청소년 및 성인 대상을 포함하지만 이로 제한되지 않는 인간이다. 추가로, "대상"은 병태 또는 질환에 걸리거나 걸린 것으로 의심되는 환자를 포함할 수 있다. 따라서, 용어 "대상" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0248]

일반적으로, 활성제 또는 약물 전달 장치의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유발하는데 필요한 양을 지칭한다. 본 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 제제 또는 장치의 유효량은 원하는 생물학적 종말점, 전달되는 제제, 캡슐화 매트릭스의 조성, 표적 조직 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0249]

오랫동안 유효한 특허법 협약에 따라, 용어 단수형은 청구항을 포함하여 본 출원에서 사용되는 경우에 "하나 이상"을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "하나의 대상"에 대한 언급은, 문맥이 달리 분명히 상반되지 않는 한(예를 들어, 복수의 대상), 복수의 대상 및 기타 등등을 포함한다.

[0250]

본 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐서, 용어 "~들을 포함하다", "~을 포함하다", 및 "~을 포함하는"은 문맥에 달리 요구되는 경우를 제외하고는 비-배타적인 의미로 사용된다. 마찬가지로, 용어 "~을 포함하다" 및 이의 문법적 변형은, 목록에 있는 항목의 언급이 대체되거나 열거된 항목에 부가될 수 있는 다른 유사한 항목을 배제하는 것이 아니도록 비제한적인 것으로 의도된다.

[0251]

명세서 및 첨부된 청구항의 목적에 있어서, 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 양, 크기, 치수, 비율, 형상, 제형, 변수, 백분율, 정량, 특징 및 기타 수치 값을 표현하는 모든 수는, 용어 "약"이 값, 양 또는 범위를 명시적으로 나타내지 않을 수 있더라도 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상반되게 지시되지 않는 한, 다음의 명세서 및 첨부된 청구항에 제시된 수치 변수는 정확하지 않으며 정확할 필요는 없지만, 허용 오차, 환산 계수, 반올림, 측정 에러 및 기타 등등, 및 본원에 개시된 주제에 의해 획득하고자 하는 요망되는 특성에 따라 당업자에게 공지된 다른 인자들을 반영하는, 원하는 값의 근사치 및/또는 이보다 더 크거나 작을 수 있다. 예를 들어, 값을 언급할 때 용어 "약"은 명시된 양으로부터 일부 구현예에서는 ± 100%, 일부 구현예에서는 ± 50%, 일부 구현예에서는 ± 20%, 일부 구현예에서는 ± 10%,

일부 구현예에서는 ± 5%, 일부 구현예에서는 ± 1%, 일부 구현예에서는 ± 0.5%, 및 일부 구현예에서는 ± 0.1%의 변화를 포함하는 것으로 의미될 수 있으며, 이러한 변화는 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물을 사용하는데 적절하다.

[0252] 또한, 용어 "약"은 하나 이상의 숫자 또는 수치 범위와 관련하여 사용되는 경우, 범위 내의 모든 수를 포함하여 그러한 모든 수를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 제시된 수치 값의 상측 및 하측 경계를 확장함으로써 상기 범위를 수정한다. 종점에 의한 수치 범위의 기재는 이러한 범위에 포함된 이의 분수 (예를 들어, 1 내지 5의 기재는 1, 2, 3, 4 및 5는 물론 이의 소수, 예를 들어, 1.5, 2.25, 3.75, 4.1, 및 기타 등등을 포함함) 및 이러한 범위 내의 임의의 범위를 포함하는 모든 수, 예를 들어, 정수를 포함한다.

[0253] 실시예

[0254] 하기 실시예는 본원에 개시된 주제의 대표적인 구현예를 실시하기 위해 당업자에게 지침을 제공하기 위해 포함되었다. 본 개시 내용 및 당해 기술의 일반적인 수준의 관점에서, 당업자는 하기 실시예가 단지 예시인 것으로 의도되며, 많은 변경, 변형 및 변화가 본원에 개시된 주제의 범위를 벗어나지 않으면서 사용될 수 있음을 인지 할 수 있다. 하기 합성 설명 및 특정 실시예는 단지 예시의 목적으로 의도되었으며, 다른 방법에 의해 본 개시 내용의 화합물을 제조하는 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0255] 실시예 1

[0256] 방법

[0257] 누드 마우스 또는 C4-2 전립선 암 종양-보유 NSG 마우스에서 2-PMPA 전구약물을 대동물 2-PMPA의 비교 조직 분포.

[0258] 짧은 이소플루란 마취, 식염수 관류 전에 2-PMPA 또는 전구약물 LTP-144 또는 Tris-POC-2-PMPA(표 1의 화합물 10)(5 mg/kg 또는 몰 당량, i.p.)를 누드 마우스에 투여하고 30분 후에 희생시켰다. 신장을 제거하고 액체 질소에서 급속 냉동시켰다. 각각의 조직 샘플을 이전에 기재된 LC/MS-MS 기반 생물분석(Majer et al., 2016)을 사용하여 2-PMPA 농도에 대해 평가하였다. 또한, 우레아-기반 PSMA 리간드 ZJ-43(Tris-POC-2-PMPA와 유사한 프로모이어티 변형)의 전구약물을 유사한 방법을 사용하여 시험하였다.

[0259] C4-2 생체 내 모델을 생성하기 위해, 3×10^6 LNCaP-C4-2 세포를 수컷 NSG 마우스의 측면에 피하로 주사하였다. 종양이 대략 600-800 mm³으로 성장하였을 때, 종양을 절제하고, 무균적으로 2-mm × 2-mm 조각으로 절단하고 생생하게 동결시켰다(5% DMSO/95% FBS). 종양은 마우스에서 마우스로 4회 이상 계대하지 않았다. 본 실험을 위해, 2개의 생생하게 얼린 외식편 바이알을 37°C에서 해동시켰다. 종양 외식편을 FCS가 없는 RPMI에서 세척한 다음 수컷 NSG 마우스의 피하 주머니에 외과적으로 이식하였다. 종양이 600-800 mm³에 도달하면, 마우스를 안락사시키고, 종양을 무균적으로 절제하고, 40마리의 마우스에 재이식하기 전에 2-mm × 2-mm 조각으로 절단하였다. 종양이 500-700 mm³에 도달하면, 약동학적 실험을 수행하였다. 2-PMPA(3 mg/kg, i.v.) 또는 몰 당량의 Tris-POC-2-PMPA(7.62 mg/kg, i.v.)를 비히클(5% EtOH/10% Tween 80/ 85% 50mM HEPES)에 용해시킨 후 꼬리 정맥을 통해 주입하였다. 이어서, 마우스를 이소플루란 마취 하에 0.25, 0.5, 1, 3, 또는 6시간 후에 희생시켰다(n=3/군). 혈액을 심장 천공에 의해 EDTA-라이닝된 튜브에 수집하고, 원심분리에 의해 혈장이 분리될 때까지 얼음에 저장하였다. 침샘, 신장, 및 종양을 수확하고 드라이 아이스에서 급속 냉동시켰다. 모든 조직을 생물분석하기 전에 -80°C에 저장하였다.

[0260] 비-종양-보유 NMRI 마우스에서 범위 연구

[0261] ⁶⁸Ga-PSMA-617을 이전에 기술된 바(Afshar-Oromieh et al., 2015)와 같이 합성하였다. 제시된 동물 연구에서 사용된 방사선의약품의 특이적 활성(0.2-0.8 μg의 전구체 웨티드에 태깅된 20 MBq의 ⁶⁸Ga)은 임상 적용에 사용된 것에 해당한다(Afshar-Oromieh et al., 2015). 3마리의 비-종양-보유 NMRI 마우스에 꼬리 정맥을 통해 20 MBq의 ⁶⁸Ga-PSMA-617을 주입하였다. 신장 PSMA에 대한 특이적 추적자 결합 및 신배(kidney calices)로부터 결합되지 않은 추적자의 제거를 위한 충분한 시간인 주입 1시간 후, 마우스를 전용 소형 동물 PET-스캐너(Siemens, Inveon)에서 영상화하여 신장 흡수를 정량화하였다(기준선-스캔). 기준선 스캔 직후, 100 μL의 식염수 중에서 16 μg의 Tris-POC-2-PMPA(0.5 mg/kg * 모든 마우스의 32.1g 체중(BW))를 꼬리 정맥을 통해 주입하였다. 또 다른 1시간 후, 즉, PET-추적자 주입 2시간 후, ⁶⁸Ga-PSMA-617 신장 흡수를 동물 PET 당재평가하였다(범위-스

캔).

[0262] *LNCaP* 종양 이종이식편 보유 누드 마우스에서 변위 연구

[0263] $5 * 10^6$ *LNCaP* 세포(BD Biosciences)를 n=3 누드 마우스의 왼쪽 어깨 뒤에 이식하였다; 종양은 접종 후 8-12주에 대략 1-cm 직경의 직경에 도달하였다. ^{68}Ga -PSMA-617(0.4 μg PSMA-617 전구체에 태깅된 10-40 MBq ^{68}Ga) 주입 1시간 후 신장 및 종양에서 방사성의약품의 기준선 흡수를 동물 PET-스캔(Siemens, Inveon) 마다 정량화하였다. 기준선 스캔 직후, 대조군으로서 100 μg 식염수 또는 순수한 식염수 중의 0.5 mg /kgBW 또는 0.05 mg/kgBW Tris-POC-2-PMPA를 동물에 주입하였다. 또 다른 1시간 후, 즉, PET-추적자 주입 2시간 후, 신장 및 종양에서의 ^{68}Ga -PSMA-617 흡수를 2차 동물 PET 마다 재평가하였다(변위 스캔).

[0264] *Tris-POC-2-PMPA* 사전투여와 함께 및 사전투여 없이 ^{68}Ga -PSMA-617로 조사한 건강한 인간 대상에서의 신장 및 침샘 흡수

[0265] 이전에(Afshar-Oromieh et al., 2015) ^{68}Ga -PSMA-617을 주사한 후 0.1시간, 1시간, 2시간, 3시간 및 4시간에 영상화한(Siemens, mCT) 두 환자로부터, 관련 종양-부하가 없는(<5 mL) 한 대상을 조사 기간 동안 신장 및 침샘에서 생리학적 자발적 추적자 흡수를 정량화하기 위해 선택하였다. 개입 실험을 위해, PET-추적자의 적용 15분 전에 한 명의 건강한 지원자에게 5 mg(0.05 mg/kgBW) Tris-POC-2-PMPA 용액(30% 에탄올 중의 2.5 mL)을 주입하였다. 다시, PET-스캔(Siemens, mCT)을 ^{68}Ga -PSMA-617의 주입 후 0.1시간, 1시간, 2시간, 3시간 및 4시간에 수행하고 시간이 지남에 따라 신장 및 침샘에서 추적자 흡수에 대해 SUVmax 마다 정량화하였다.

[0266] *Tris-POC-2-PMPA* 사전투여와 함께 및 사전투여 없이 ^{68}Ga -PSMA-617로 조사한 전립선 암 환자에서의 종양, 신장 및 침샘 흡수

[0267] 한 환자를 ^{68}Ga -PSMA-617 주입 1시간 후에 PET 영상화하고 종양, 신장 및 침샘에서의 추적자 흡수에 대해 SUVmax 마다 정량화하였다. 다음날, 동일한 환자를 동일한 프로토콜이지만 PET-추적자 적용 15분 전에 10 mg(0.1 mg/kgBW) Tris-POC-2-PMPA 용액(30% 에탄올 중의 2.5 mL) 전처리와 함께 사용하여 영상화하였다.

[0268] *Tris-POC-2-PMPA* 사전투여와 함께 및 사전투여 없이 ^{177}Lu -PSMA-617로 처리하고 영상화한 전립선 암 환자에서의 종양, 신장 및 침샘 흡수

[0269] 업데이트된 헬싱키 선언 37문단 "Unproven Interventions in Clinical Practice,"에 따라, 그리고 모든 승인된 치료(금기사항 없음)의 우선순위와 핵 의학 의사 및 비뇨기과 또는 종양학에서의 외부 전문가 들 모두에 의한 적응증의 확인을 포함하는 "동정적 사용(compassionate use)"에 대한 독일 규정에 따라 ^{177}Lu -PSMA-617을 대리요법(surrogate therapy)으로 제공하였다. 모든 환자가 PSMA 영상화에 기반하여 PSMA-양성 종양 표현형을 제시해야 한다는 것을 제외하고, 체계적인 환자 선별을 수행하지 않았다. 모든 환자에게 이러한 요법의 실험적 특성에 대한 정보를 제공하고 서면 동의서를 제공하였다. 기관 검토 위원회는 이 후향 연구(retrospective study)를 승인하였다. 2명의 환자는 ^{177}Lu -PSMA-617의 투여 전에 Tris-POC-2-PMPA로 전처리하였다. 이어서 몇 시간에 걸쳐 감마선 영상화를 수행하고 전이성 병변뿐만 아니라 건강한 기관에 대해 방사선 선량 측정 추정값을 계산하고 Tris-POC-2-PMPA 전처리를 받지 않은 과거 대조군과 비교하였다. 본원에 제시된 과거 대조군으로부터의 선량 측정 데이터는 이전에 보고된 바와 같이(J Nucl Med. 2016 Aug;57(8):1170-6.) 우리 센터에서 동일한 프로토콜 하에 처리된 환자로부터 유래된 것이다. 모든 선량 측정 방법은 그 보고서(J Nucl Med. 2016 Aug;57(8):1170-6.)에 이전에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0270] 실시예 2

[0271] 결과

[0272] 첫째, 전구약물 Tris-POC-2-PMPA는 마우스의 약동학/조직 분포 연구에서 신장에 높은 수준의 2-PMPA를 전달하는 것으로 나타났다. 둘째, 전립선 암 종양-보유 마우스에서, Tris-POC-2-PMPA는 전립선 암 이종이식편에 비해 설치류 침샘 및 신장에 각각 2-PMPA의 3배 및 57배의 우선적인 전달을 나타냈다. Tris-POC-2-PMPA는 정상 마우스에서 PSMA-표적화된 PET 추적자 ^{68}Ga -PSMA-617의 신장 흡수를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 전립선 암

종양을 보유하는 마우스에서 시험하였을 때, Tris-POC-2-PMPA는 ⁶⁸Ga-PSMA-617의 신장 흡수를 선택적으로 감소 시켰지만, 종양 흡수는 완전히 남겨두었다. 건강한 인간 남성에서의 파일럿 실험에서, Tris-POC-2-PMPA로의 전 처리를 마우스와 유사하게 수행하였다. Tris-POC-2-PMPA의 사전투여는 신장 및 침샘에 대한 후속 ⁶⁸Ga-PSMA-617 결합을 대략 65%만큼 대체하였다. 전립선 암 환자에서 개별 비교에 의해, Tris-POC-2-PMPA의 사전투여는 후속 ⁶⁸Ga-PSMA-617의 신장으로의 결합을 75% 이상, 침샘으로의 결합을 35% 이상 대체하였지만, 추적자의 종양 흡수를 완전히 남겨두었다. 방사선요법을 위해 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617을 주입하기 전에 Tris-POC-2-PMPA를 2명의 전립선 암 환자에게 후속하여 투여하였다. Tris-POC-2-PMPA는 과거 대조군과 비교하여 전립선 암 종양에서 방사선치료 노출에 유의한 영향을 미치지 않으면서 침샘(72% 용량 감소) 및 신장(45% 용량 감소)을 모두 차단하였다. 더불어, 이러한 데이터는 Tris-POC-2-PMPA 또는 유사한 전구약물이 PSMA-표적화된 영상화 또는 방사선요법 동안 방사성 리간드의 종양 흡수를 방해하지 않으면서 방사성리간드 결합으로부터 건강한 기관(예컨대, 신장, 눈물샘, 및 침샘)을 선택적으로 보호할 수 있음을 시사한다.

[0273] 누드 마우스에서 2-PMPA 전구약물 대 등물 2-PMPA의 비교 조직 분포

[0274] 등물 용량의 2-PMPA와 비교하여, LTP144 및 Tris-POC-2-PMPA는 신장에서 2-PMPA의 농도를 유의하게 증가시켰다. Tris-POC-2-PMPA는 가장 유리한 분포를 보였으며, 신장으로의 2-PMPA 전달을 20배 이상 증가시켰다 (도 1). 본원에 개시된 2-PMPA 전구약물과 대조적으로, 대안적인 우레아-기반 PSMA 리간드의 유사한 전구약물인 ZJ-43은 모체로서 ZJ-43의 투여(도 2A)에 의해 마우스 신장 또는 침샘으로의 증가된 분포를 나타내지 않았다(도 2B).

[0275] *Tris-POC-2-PMPA* (표 1의 화합물 10)는 전립선 암 이종이식편에 의해 마우스 침샘 및 신장에 2-PMPA를 우선적으로 전달함.

[0276] 인간 C4-2 전립선 암 세포의 피하 이종이식편을 보유하고 있는 NSG 마우스에 2-PMPA 또는 Tris-POC-2-PMPA(3 mg/kg 또는 몰 동량, i.v.)를 꼬리 정맥에 투여한 후 혈장, 종양, 침샘, 및 신장에서의 2-PMPA의 농도를 여러 시점에서 측정하였다(도 3A 및 도 3B). Tris-POC-2-PMPA 투여로 인해 종양에서 관찰된 것보다 17.5 h*nmol/g 및 374 h*nmol/g의 2-PMPA 침샘 및 신장 노출이 3배 및 57배 더 컸다(도 3B). 2-PMPA를 직접 투여한 경우(도 3A), 침샘 및 신장 노출은 1.76 h*nmol/g 및 94.8 h*nmol/g이었으며, Tris-POC-2-PMPA 전달로 달성한 것보다 10배 및 4배 더 낮았다. 따라서, Tris-POC-2-PMPA는 침샘:종양 및 신장:종양 2-PMPA 농도 비에서 실질적으로 개선되었다.

[0277] 비-종양-보유 NMRI 마우스에서의 변위 연구

[0278] 기준선-스캔에서의 평균 신장 흡수는 3.4 mSUV였다(도 4A). 변위-스캔에서(도 4B), 방사능은 0.3 mSUV 잔류 흡수(기준선-흡수의 <10%)로 신장으로부터 거의 완전히 변위되었다.

[0279] LNCaP 종양 이종이식편 보유 누드 마우스에서의 변위 연구

[0280] 기준선-스캔에서, 평균 종양-흡수는 mSUV 1.02였고, 평균 신장 흡수는 mSUV 2.36이었다(도 5A). 변위-스캔에서 (도 5B), 종양 흡수는 2마리의 사전 약물투여된 동물에 대해 평균 mSUV가 1.00으로 거의 변하지 않았으며, 이는 이뇨를 자극하기 위해 식염수만을 받은 동물(mSUV 0.84)에 의해 약간 더 높았다. Tris-POC-2-PMPA 주사 후 신장 흡수는 mSUV 0.24로 변위되었으며, 즉, 강제 이뇨로 달성된 것(대조군: mSUV 0.47)보다 50% 더 낮아졌다.

[0281] *Tris-POC-2-PMPA* 사전투여와 함께 및 사전투여 없이 ⁶⁸Ga-PSMA-617로 조사한 건강한 인간 대상에서의 신장 및 침샘 흡수

[0282] Tris-POC-2-PMPA 사전투여가 없는 대조군 환자에서의 생리학적 ⁶⁸Ga-PSMA-617 생체분포(도 6A, 좌측; 최대 강도 투사 1시간 p.i.) 및 신장(도 6C) 및 귀밀샘(도 6D)에서의 이의 전형적인 약동학은 이전의 간행물(Afshar-Oromieh et al., 2015)과 잘 일치하였으며, 대표적인 것으로 간주될 수 있다. 가장 높은 생리학적 추적자 흡수는 신장과 침샘에서 발견될 수 있으며, 시간이 지남에 따라 증가하였다. 신장을 통한 관상동맥 박편 조각(도 6B, 상단)은 신장 피질에서의 강한 추적자 흡수를 보여주었으며, 즉, 조직병리학적 검사에서 보고된 근위세관에서의 PSMA 발현에 상응하는 것을 보여준다.

[0283] Tris-POC-2-PMPA로 사전투여된 지원자의 ⁶⁸Ga-PSMA-617 생체분포(도 6A, 우측; 최대 강도 투사 1시간 p.i.)는 시간이 지남에 따라 더 많은 추적자 축적 없이 현저하게 감소된 신장 흡수를 나타냈다. 신장을 통한 관상동맥

박편 조각(도 6B, 하단)은 전체 신장 실질의 균일한 대조를 나타내는 반면, 추적자 축적은 신배에서만 관찰되었고; 이는 전체 네프론을 통과하는 수송에 의한 제거를 의미한다.

[0284] 신장 실질에서의 최대 흡수는 대표적인 대조군과 비교하여 Tris-POC-2-PMPA 사전투여된 지원자에서 65%만큼 (SUVmax 16.5 대 47.5) 감소하였다. 이러한 효과는 귀밀샘에 대해서도 매우 유사하였다(SUVmax 13.5 대 41.2). Tris-POC-2-PMPA 사전투여된 지원자의 관찰된 추적자 흡수는 문헌[Afshar-Oromieh et al., 2015]에 의해 공개된 평균 신장/귀밀샘 흡수에 비해 하나 이상의 표준 편차 감소로 그 결과가 우연히 관찰된 5% 미만이다.

[0285] *Tris-POC-2-PMPA 사전투여와 함께 및 사전투여 없이 ⁶⁸Ga-PSMA-617로 조사한 전립선 암 환자에서의 종양, 신장 및 침샘 흡수*

[0286] 전이(SUVmax 3.6 - 12.5), 귀밀샘(SUVmax 18.2), 턱밀샘(SUVmax 23.1), 및 신장(SUVmax 35.4)에서의 PSMA 방사성리간드의 열렬한 흡수는 ⁶⁸Ga-PSMA-617의 투여 1시간 후 PET 스캔에 의해 하나의 환자에서 처음 확인되었다(도 7, 상부 좌측). 다음 날 동일한 환자에게 ⁶⁸Ga-PSMA-617의 주입 15분 전에 투여했을 때, Tris-POC-2-PMPA(10 mg, i.v.)는 귀밀샘(SUVmax 10.6), 턱밀샘(SUVmax 14.6), 및 신장(SUVmax 8.5)에서의 방사성리간드 흡수를 감소시켰지만 전이(SUVmax 3.9 - 8.8)에서는 명확한 효과가 없었다(도 7, 상부 우측). 대상 내 퍼센트 변화로 정량화된 Tris-POC-2-PMPA는 침샘 및 신장에서의 흡수를 각각 37% 및 76% 감소시켰다. 전이에서는 단지 3% 평균 변화가 관찰되었으며, 일부 병변은 실제로 TRIS-POC-2-PMPA 사전 처리 후 증가된 ⁶⁸Ga-PSMA-617 흡수를 나타냈다.

[0287] *TRIS-POC-2-PMPA 사전 처리는 mCRPC 환자 침샘 및 신장에서 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617의 흡수를 약화시켰으나 전이는 하지 않았음.*

[0288] 진단용 PET 스캔의 양성 결과에 기초하여, 2명의 mCRPC 환자는 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 주입 15분 전 후속하여 TRIS-POC-2-PMPA(10 mg, i.v.)를 주었다(도 8 상부의 대표적인 환자, 분할 선은 좌측에서 진단 스캔을 분리하고, 우측에서 치료 스캔을 분리함; 아래 표의 요약 데이터). 동일한 센터로부터의 과거 대조군과 비교하여(Kratochwil, et al., 2016), TRIS-POC-2-PMPA 전처리는 귀밀샘, 턱밀샘, 및 신장에서 방사선요법 흡수를 감소시켜 환자 1의 경우 각각 0.24, 0.5, 및 0.38 Gy/GBq의 흡수 선량을 얻었으며, 환자 2의 경우 각각 0.46, 0.44, 및 0.43 Gy/GBq의 흡수 선량을 얻었다. 이러한 모든 값은 과거 대조군의 표준 편차를 벗어나는 것으로, 귀밀샘, 턱밀샘, 및 신장에 대해 각각 76%, 67%, 및 48%의 평균 흡수 선량 감소를 나타낸다. 대조적으로, TRIS-POC-2-PMPA 전처리는 전이 용량에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았다. 환자 1은 8.03 Gy/GBq의 평균 용량을 나타내고, 환자 2는 13.15 Gy/GBq의 평균 용량을 나타냈다. 이러한 값 둘 모두는 과거 대조군의 표준 편차 내에 속하며, 결정적으로 치료 효능을 초래하는 것으로 보고된 흡수 선량 값 이상이다(Kratochwil, et al., 2016).

[0289] 용량 제한은 아니지만, TRIS-POC-2-PMPA는 비장 용량에 명확한 영향을 미치지 않으면서 간 노출을 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617에 적당히 감소시키는 것으로 보였다. TRIS-POC-2-PMPA는 또한 눈물샘 노출을 크게 감소시켰다. 최근의 한 보고서는 눈물샘이 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 치료 후 임계값에 도달한 최초의 기관으로 예측하여, 2.82 Gy/GBq의 평균 유효 용량을 받았다(Hohberg, et al., 2016). 이러한 값은 또 다른 최근 연구(Scarpa, et al., 2017)에서 보고된 값과 본원에서 제시된 과거 대조군에서 얻은 값과 유사하다. 이러한 평균 대조 값에 비해, TRIS-POC-2-PMPA 전처리는 약 82%의 눈물샘에 대한 용량 감소를 초래하였다.

[0290] 본 연구에서 직접적인 비교자로서 사용된 과거 대조군 환자에 대한 건강한 장기 선량 측정치가 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617의 치료적 또는 준-치료적 농도를 받은 다른 mCRPC 환자에 대해 이전에 보고된 평균 값에 매우 근접하다는 점에 주목해야한다(Kratochwil, et al., 2016; Hohberg, et al., 2016; Scarpa, et al., 2017; Delker, et al., 2016; Fendler, et al., 2017; Kabasakal, et al., 2015; Kabasakal, et al., 2017; Yadav, et al., 2017). 본원에 개시된 주제에서 대조군은 1.44 Gy/GBq(보고된 범위: 0.72-1.90 Gy/GBq)의 침샘, 0.78 Gy/GBq(보고된 범위: 0.53-0.99 Gy/GBq)의 신장, 및 0.03 Gy/GBq(보고된 범위: 0.01-0.05 Gy/GBq)의 적색 골수에 대한 평균 흡수 선량을 나타내었고, 따라서 대표적인 것으로 간주될 수 있다.

[0291] 참조문헌

[0292] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌은 본원에 개시된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자의 수준을 나타낸다. 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌은 각각

의 개별적인 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌이 참조로서 포함된다고 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것처럼 동일한 정도로 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 비록 다수의 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌이 본원에 언급되었으나, 그러한 언급이 이러한 임의의 문서가 당 분야의 통상적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정과는 무관함이 이해될 것이다. 명세서와 임의의 포함되는 참조문헌이 상충하는 경우에, 명세서(참조로 포함되는 것을 기초로 할 수 있는 이의 임의의 보정 포함)는 조정될 것이다. 표준 기술-허용 의미의 용어가 달리 지시되지 않는 한 본원에서 사용된다. 다양한 용어에 대한 표준 약칭이 본원에서 사용된다.

- [0293] Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med.* 2015 Nov;56(11):1697-705.
- [0295] Afshar-Oromieh A. et al., The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **57**, 79s-89s (2016).
- [0296] Akhtar N. H., O. Pail, A. Saran, L. Tyrell, S. T. Tagawa, Prostate-specific membrane antigen-based therapeutics. *Advances in urology* **2012**, 973820 (2012).
- [0297] Baum R. P. et al., 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **57**, 1006-1013 (2016).
- [0298] Begum N. et al., The effect of total tumor volume on the biologically effective dose of tumor and kidneys for (177)Lu-labelled PSMA peptides. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* (Feb. 1, 2018).
- [0299] Beltran H. et al., New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *European urology* **60**, 279-290 (2011).
- [0300] Benesova M. et al., Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **56**, 914-920 (2015).
- [0301] Benesova M., C. A. Umbricht, R. Schibli, C. Muller, Albumin-Binding PSMA Ligands: Optimization of the Tissue Distribution Profile. *Molecular pharmaceutics* **15**, 934-946 (2018).
- [0302] Bodei L. et al., Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **35**, 1847-1856 (2008).
- [0303] Bouchelouche K., B. Turkbey, P. L. Choyke, PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Seminars in nuclear medicine* **46**, 522-535 (2016).
- [0304] Ceci F, Fiorentino M, Castellucci P, Fanti S. Molecular Imaging and Precision Medicine in Prostate Cancer. *PET clinics* 2017; 12:83-92.
- [0305] Chang S. S., Overview of prostate-specific membrane antigen. *Reviews in urology* **6 Suppl 10**, S13-18 (2004).
- [0306] Chatalic K. L. et al., Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent. *Theranostics* **6**, 849-861 (2016).
- [0307] de Bono J. S. et al., Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* **376**, 1147-1154 (2010).
- [0308] Delker A. et al., Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **43**, 42-51 (2016).
- [0309] Donin N. M., R. E. Reiter, Why Targeting PSMA Is a Game Changer in the Management of Prostate Cancer.

Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine **59**, 177-182 (2018).

- [0310] Eiber M. et al., Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 67s-76s (2017).
- [0311] Fakhrejahani F., R. A. Madan, W. L. Dahut, Management Options for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Current treatment options in oncology* **18**, 26 (2017).
- [0312] Fendler W. P. et al., Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* **8**, 3581-3590 (2017).
- [0313] Fendler W. P., K. Rahbar, K. Herrmann, C. Kratochwil, M. Eiber, (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 1196-1200 (2017).
- [0314] Freiburger C. et al., Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival.
- [0315] *Radiation oncology (London, England)* **12**, 98 (2017).
- [0316] Gaertner F. C. et al., Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget* **8**, 55094-55103 (2017).
- [0317] Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22:9-15.
- [0318] Haberkorn U., F. Giesel, A. Morgenstern, C. Kratochwil, The Future of Radioligand Therapy: alpha, beta, or Both. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 1017-1018 (2017).
- [0319] Halabi S. et al., Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **32**, 671-677 (2014).
- [0320] Han M. et al., Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* **169**, 517-523 (2003).
- [0321] Hofman M. S. et al., Lutetium-177 PSMA (LuPSMA) theranostics phase II trial: efficacy, safety and QoL in patients with castrate-resistant prostate cancer treated with LuPSMA. *Annals of Oncology* **28**, Suppl 5 (2017).
- [0322] Hohberg M. et al., Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [(177)Lu]DKFZ-PSMA-617. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* **18**, 437-445 (2016).
- [0323] I. Endocyte. (2018).
- [0324] Israeli R. S., C. T. Powell, J. G. Corr, W. R. Fair, W. D. Heston, Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer research* **54**, 1807-1811 (1994).
- [0325] Kabasakal L. et al., Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Molecular imaging and radionuclide therapy* **26**, 62-68 (2017).
- [0326] Kabasakal L. et al., Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **42**, 1976-1983 (2015).
- [0327] Kantoff P. W. et al., Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* **363**, 411-422 (2010).

- [0328] Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:2354-63. Kiess A. P. et al., (2S)-2-(3-(1-Carboxy-5-(4-211At-Astatobenzamido)Pentyl)Ureido)-Pantanedioic Acid for PSMA-Targeted alpha-Particle Radiopharmaceutical Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **57**, 1569-1575 (2016).
- [0329] Klein Nulent T. J. W. et al., Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, (2018).
- [0330] Kopka K., M. Benesova, C. Barinka, U. Haberkorn, J. Babich, Glu-Ureido-Based Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Lessons Learned During the Development of a Novel Class of Low-Molecular-Weight Theranostic Radiotracers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 17s-26s (2017).
- [0331] Kratochwil C. et al., PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **56**, 293-298 (2015).
- [0332] Kratochwil C. et al., PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **57**, 1170-1176 (2016).
- [0333] Kratochwil C. et al., Targeted Alpha Therapy of mCRPC with (225)Actinium-PSMA-617: Swimmer-Plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor-control. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, (2018).
- [0334] Kratochwil C. et al., Targeted Alpha Therapy of mCRPC with 225Actinium-PSMA-617: Dosimetry estimate and empirical dose finding. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, (2017).
- [0335] Kratochwil C. et al., Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of (213)Bismuth-PSMA-617. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **45**, 31-37 (2018).
- [0336] Kratochwil C. et al., Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with (225)Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 1624-1631 (2017).
- [0337] Kratochwil C., A. Afshar-Oromieh, K. Kopka, U. Haberkorn, F. L. Giesel, Current Status of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation of Chelator Containing Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer. *Seminars in nuclear medicine* **46**, 405-418 (2016).
- [0338] Kwekkeboom D., Perspective on 177Lu-PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **57**, 1002-1003 (2016).
- [0339] Liu H. et al., Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer research* **58**, 4055-4060 (1998).
- [0340] Lutje S. et al., PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics* **5**, 1388-1401 (2015).
- [0341] Majer P. et al., Discovery of Orally Available Prodrugs of the Glutamate Carboxypeptidase II (GCPII) Inhibitor 2-Phosphonomethylpentanedioic Acid (2-PMPA). *Journal of medicinal chemistry* **59**, 2810-2819 (2016).
- [0342] Maurer T., M. Eiber, M. Schwaiger, J. E. Gschwend, Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nature reviews. Urology* **13**, 226-235 (2016).

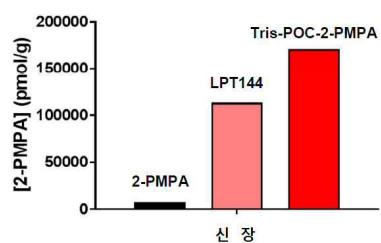
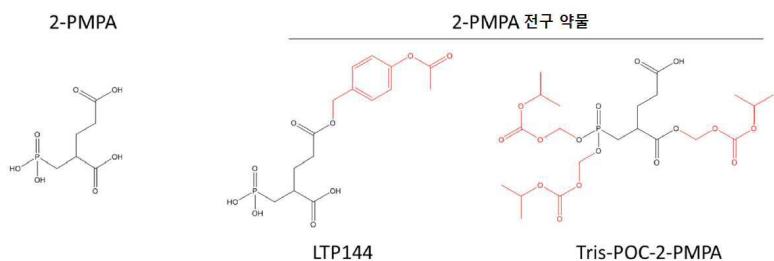
- [0343] Moreira D. M. *et al.*, Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clinical genitourinary cancer* **15**, 60-66.e62 (2017).
- [0344] Morris M. J. *et al.*, Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **33**, 1356-1363 (2015).
- [0345] Nedelcovych M. *et al.*, Enhanced Brain Delivery of 2-(Phosphonomethyl)pentanedioic Acid Following Intranasal Administration of Its gamma-Substituted Ester Prodrugs. *Molecular pharmaceutics* **14**, 3248-3257 (2017).
- [0346] O'Keefe D. S., D. J. Bacich, W. D. Heston, Comparative analysis of prostate-specific membrane antigen (PSMA) versus a prostate-specific membrane antigen-like gene. *The Prostate* **58**, 200-210 (2004).
- [0347] Omlin A. *et al.*, Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms. *European urology* **64**, 300-306 (2013).
- [0348] Parker C. *et al.*, Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* **369**, 213-223 (2013).
- [0349] Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007; 38:696-701.
- [0350] Petrylak D. P. *et al.*, Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine* **351**, 1513-1520 (2004).
- [0351] Pillai MR, Nanabala R, Joy A, Sasikumar A, Russ Knapp FF. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: Effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2016; 43:692-720.
- [0352] Rahbar K. *et al.*, German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 85-90 (2017).
- [0353] Rahbar K., H. Ahmadzadehfar, M. Boegemann, (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in mCRPC: ready for phase III trial. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **45**, 513-514 (2018).
- [0354] Ramadan W. H., W. K. Kabbara, H. S. Al Basiouni Al Masri, Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotargets and therapy* **8**, 871-876 (2015).
- [0355] Ristau B. T., D. S. O'Keefe, D. J. Bacich, The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urologic oncology* **32**, 272-279 (2014).
- [0356] Saad F. *et al.*, The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* **9**, 90-96 (2015).
- [0357] Scarpa L. *et al.*, The (68)Ga/(177)Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **44**, 788-800 (2017).
- [0358] Schwarzenboeck S. M. *et al.*, PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **58**, 1545-1552 (2017).
- [0359] Silver D. A., I. Pellicer, W. R. Fair, W. D. Heston, C. Cordon-Cardo, Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **3**, 81-85 (1997).
- [0360] Taieb D. *et al.*, PSMA-Targeted Radionuclide Therapy and salivary gland toxicity: why does it matter.

Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, (2018).

- [0361] Torre L.A. et al., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* **65**, 87-108 (2015).
- [0362] Valkema R. et al., Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **46 Suppl 1**, 83s-91s (2005).
- [0363] Virgolini I., C. Decristoforo, A. Haug, S. Fanti, C. Uprimny, Current status of theranostics in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, (2017).
- [0364] Virgolini I., C. Decristoforo, A. Haug, S. Fanti, C. Uprimny, Current status of theranostics in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **45**, 471-495 (2018).
- [0365] von Eyben F. E. et al., Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, (2017).
- [0366] Yadav M. P. et al., Post-therapeutic dosimetry of 177Lu-DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nuclear medicine communications* **38**, 91-98 (2017).
- [0367] Yordanova A. et al., The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **44**, 1473-1479 (2017).
- [0368] Zechmann C. M. et al., Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **41**, 1280-1292 (2014).
- [0369] Zumsteg Z. S. et al., The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *European urology* **67**, 1009-1016 (2015).
- [0370] 전술한 주제가 이해의 명료성의 목적 상 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세하게 기재되었으나, 특정 변화 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 실시될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

도면

도면1



도면2

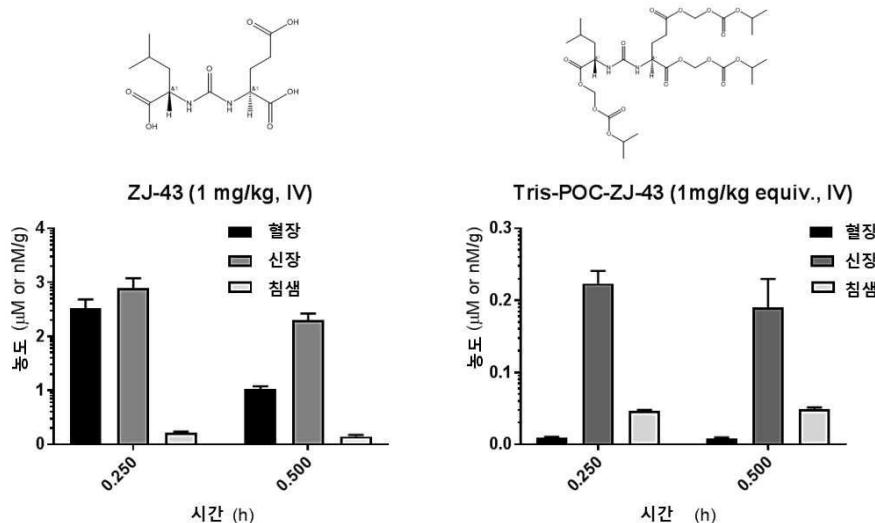


Fig. 2A

Fig. 2B

도면3

Fig. 3A

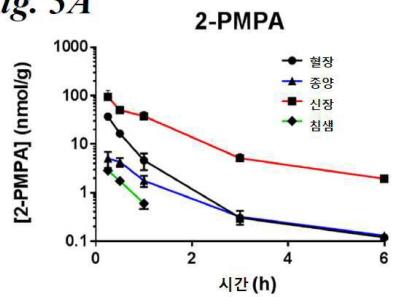
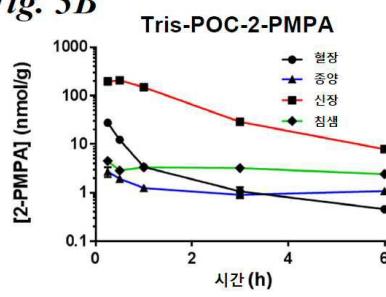


Fig. 3B



화합물	조작	C_{max}	AUC	조작: 종양 AUC 비
		(nmol/g)	(h ² nmol/g)	
2-PMPA	혈장	37.4	17.7	3.25
	종양	5.09	5.46	1.00
	신장	94.8	94.1	17.2
	침샘	2.86	1.76	0.32
Tris-POC-2-PMPA	혈장	27.7	15.7	2.41
	종양	2.72	6.51	1.00
	신장	209	374	57.5
	침샘	4.52	17.5	3.18

도면4

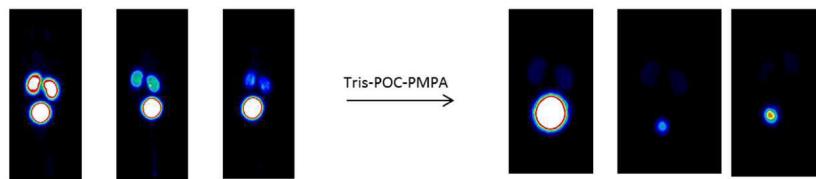


Fig. 4A

Fig. 4B

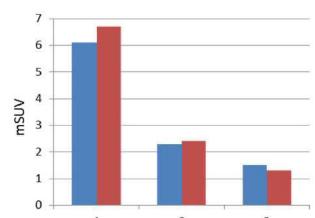


Fig. 4C

Fig. 4D

도면5

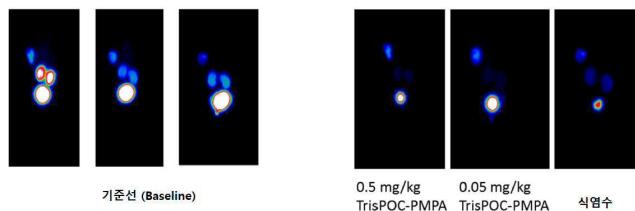


Fig. 5A

Fig. 5B

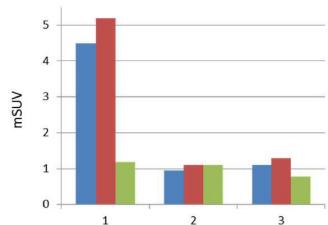


Fig. 5C

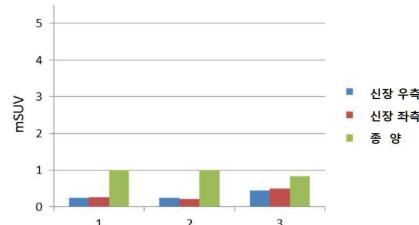


Fig. 5D

도면6

삭제

도면7

삭제

도면8

삭제