



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0152322
(43) 공개일자 2022년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 51/08 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/14 (2006.01) A61K 51/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 7/64 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 51/088 (2020.05)
A61K 49/0052 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7035503

(22) 출원일자(국제) 2021년03월12일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년10월12일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/056424

(87) 국제공개번호 WO 2021/180969

국제공개일자 2021년09월16일

(30) 우선권주장

20162699.1 2020년03월12일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

테크니셰 유니베르시테트 뮌헨

독일, 디-80333 뮌헨, 아르시스슈트라쎄 21

(72) 발명자

노트니 요하네스

독일 45549 스프록호벨 뫼트베르크 40 비

퀴글리 닐

독일 80634 뮌헨 슐스트라쎄 21

스타이저 카티아

독일 86567 힐게르트하우젠-텐던 비르켄스트라쎄 29

(74) 대리인

유미특허법인

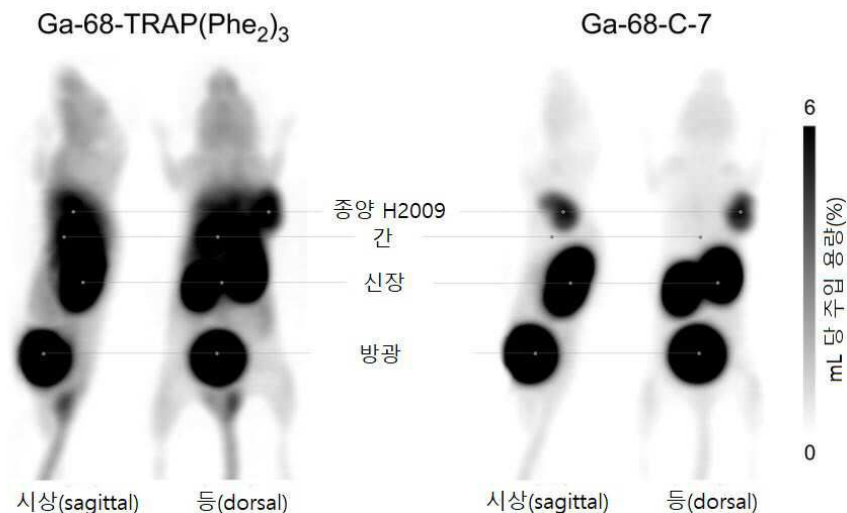
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 생체내 알파-v-베타-6-인테그린 접근을 위한 환형 펩타이드 및 그의 컨쥬게이트

(57) 요약

본 발명은 세포 표면 수용체에 대한 리간드로서, 특히 $\alpha v \beta 6$ -인테그린에 대한 리간드로서, 환형 펩타이드의 컨쥬게이트를 제공한다. 상기 컨쥬게이트는 이펙터 모이어티를 더 함유하고, 치료제, 진단제, 영상화제, 표적화 모이어티 및 생체분자 연구 도구로서 사용하기 적합하다. 본 발명은 구체적으로 $\alpha v \beta 6$ -인테그린의 생체내 접근을 위한, 시그널링 모이어티 또는 방사성핵종과의 컨쥬게이트의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 49/14 (2013.01)

A61K 51/065 (2013.01)

A61K 51/082 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

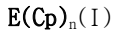
C07K 7/64 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 식 (I)으로 표시되는 컨주게이트, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체:

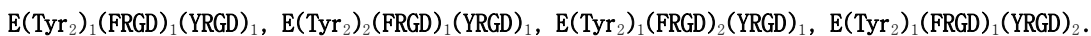
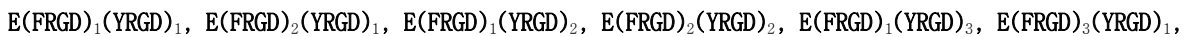
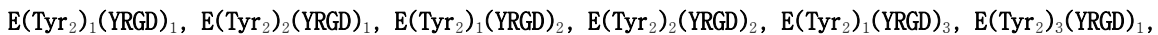
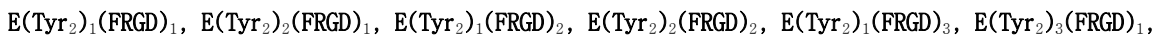
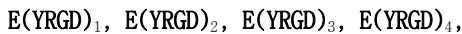
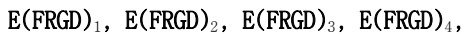
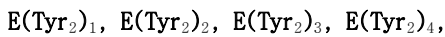


상기 식에서, Cp는 각각 시클로(YRGDLAYp(AMe)K), "Tyr₂", 시클로(FRGDLAYp(AMe)K), "FRGD" 및 시클로(YRGDLAFp(AMe)K), "YRGD"로부터 독립적으로 선택되는 시클로펩타이드를 나타내고, n은 1 내지 4로부터 선택되는 정수이고, E는 이펙터 모이어티를 나타내고, 상기 이펙터 모이어티는 (AMe)K 잔기의 말단 아미노기를 통하여 시클로펩타이드에 공유 결합되고, 상기 이펙터 모이어티는 αvβ6-인테그린의 증가된 발현과 관련되는 의학적 적응증(medical indications)을 진단, 영상화 또는 치료하기에 적합한 원자 또는 원자단을 함유하함.

청구항 2

제1항에 있어서,

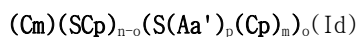
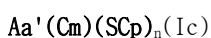
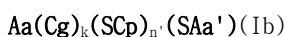
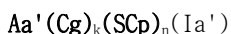
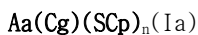
상기 컨주게이트는 다음 구조들의 군으로부터 선택되는, 컨주게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체:



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 식 (I)의 컨주게이트는 다음 식 (Ia), (Ia'), (Ib) 내지 (If)으로부터 선택되는 식으로 표시되는, 컨주게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체:



$Cp(Aa')_p(If)$

상기 식에서, Aa는 킬레이트 착물을 형성할 수 있는 활성 원자 또는 활성 원자단을 나타내고, Aa'는 공유 결합을 형성할 수 있는 활성 원자 또는 활성 원자단을 나타내고, Cg는 킬레이팅기를 나타내고, k는 1 또는 0이고, S는 스페이서로서 작용하는 원자단을 나타내고, n은 식 (I)에서 정의한 바와 같고, 단 k가 0이면 n은 1이고, o는 1 내지 n의 정수이고, p는 1 또는 2일 수 있고, m은 0 또는 1이고, n'는 1, 2 또는 3이고, 단 n'+1은 상기 킬레이팅기의 자유 원자가 수 이하이고, Cm은 C, N, O, S 및 P로부터 선택되는 1 내지 30 개의 원자를 포함하는 중심 모이어티임.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성 원자 또는 활성 원자단은 신티그래피(scintigraphy), SPECT 또는 PET 영상 또는 표적 방사선 치료에 적합한 방사성 동위원소; 형광 염료의 발색단, 자기 공명 영상을 위한 조영제, X-선 기반 기술에 의한 영상화에 적합한 원자 또는 원자단, 또는 $\alpha\beta6$ -인테그린의 증가된 발현과 관련되는 의학적 적응증을 치료하기에 적합한 치료제로부터 유래되는 원자 또는 원자단으로부터 선택되고, 여기서 용어 "~로부터 유래되는"은 컨쥬게이트 내 함유되는 원자단이 그것이 유래되는 화합물과 동일한 구조를 가지고, 유일한 차이는 그 원자단이 컨쥬게이트의 나머지에 결합하기 위하여 수소 원자가 공유 결합으로 대체된 것임을 나타내는, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성 원자 또는 활성 원자단은 및 La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{2+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} , Sc^{3+} , Y^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ge^{4+} , In^{3+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} , Bi^{3+} , Rh^{3+} , Ru^{3+} , Ru^{4+} , Ag^+ , Au^{3+} , Pb^{2+} , Pd^{2+} , Pd^{4+} , Pm^{3+} , Ac^{3+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} 이의 혼합물로부터 선택되는 금속 이온인, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성 원자 또는 활성 원자단은 ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{99m}Tc , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{111}In , ^{113m}In , ^{114m}In , ^{97}Ru , ^{62}Zn , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{52}Fe , ^{52m}Mn , ^{51}Cr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{77}As , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{169}Er , ^{117m}Sn , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{109}Pd , ^{165}Dy , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{153}Sm , ^{157}Gd , ^{166}Ho , ^{172}Tm , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{88}Zr , ^{89}Zr , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac , 및 이의 혼합물로부터 선택되는 방사성 동위원소인, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성 원자 또는 활성 원자단은 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I 로부터 선택되는 비-금속 방사성 동위원소인, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성 원자 또는 활성 원자단은 Gd, Fe 및 Mn으로부터 선택되는 자기 공명 영상을 위한 조영제인, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성 원자 또는 활성 원자단은 섬유증(fibrosis) 치료제, 또는 알킬화제, 항대사물질, 안트라사이클린, 식물 알칼로이드, 국소이성화효소(topoisomerase) 억제제 및 기타 항-종양제로부터 선택되는 항암제로부터 유래되는 치료군(therapeutic group)이고, 여기서 용어 "~로부터 유래되는"은 컨쥬게이트 내 함유되는 원자단이 그것이 유래되는 화합물과 동일한 구조를 가지고 유일한 차이는 그 원자단이 컨쥬게이트의 나머지에 결합하기 위하여 수소 원자가 공유 결합으로 대체된 것임을 나타내는, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 10

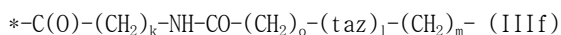
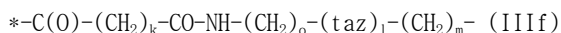
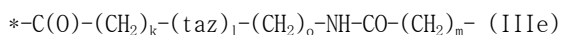
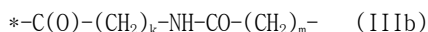
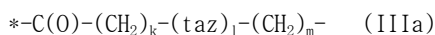
제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 스페이서로 작용하는 원자단은, 임의로 하나 이상의 치환체를 가지고, 나머지 원자기가 수소에 의하여 포화되는, C, N, O, P 및 S로부터 선택되는 2 내지 20, 바람직하게 3 내지 10 개의 원자를 가지는 직쇄인, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 스페이서로서 작용하는 원자단은 다음 식 (IIIa) 내지 (IIIf)로부터 선택되는, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체:

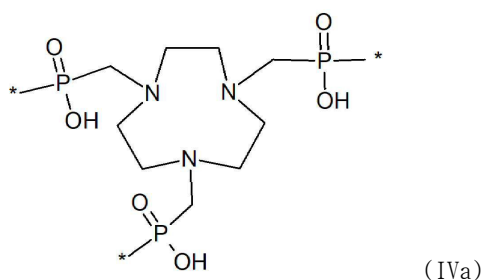


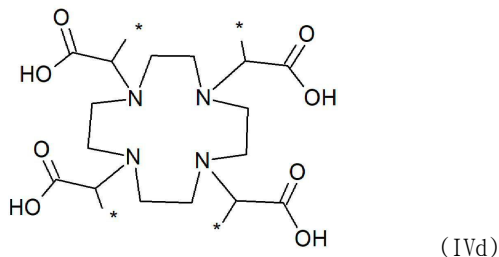
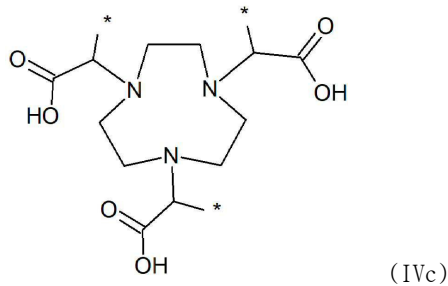
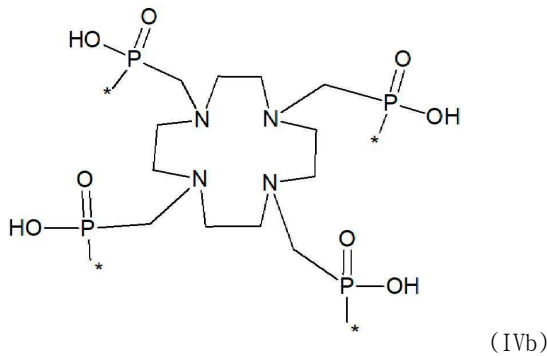
상기 식에서, taz는 세 개의 질소 원자가 모두 서로 인접하는 트리아졸을 나타내고, 1은 0 또는 1일 수 있고, k, m 및 존재한다면 o는 k+m = 2-20이고 k+m+o = 2-20이 되도록 0 내지 20의 범위로부터 각각 독립적으로 선택되는 정수이고, 별표(*)는 시클로헵타이드의 부착 지점을 표시함.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 킬레이팅기는 다음 식 (IVa) 내지 (IVd)로부터 선택되는, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체:





상기 식에서, 별표(*)는 스페이서로 작용하는 원자단의 부착 지점을 나타내고, 단 시클로헥타이드 및 관련 스페이서의 수(변수 n 로 표시함)가 킬레이팅기의 원자가 수 미만이면, 별표로 나타내는 나머지 원자들은 수소 또는 다른 원자단, 바람직하게 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 및 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 로부터 선택되는 기로 포화됨.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 컨쥬게이트는 명세서에 명시되는 화합물 C-1 내지 C-24로부터 선택되는 구조를 함유하는, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 14

제1항 내지 제8항 또는 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가된 발현과 관련되는 질환, 바람직하게 섬유증 또는 암의 진단 또는 영상화 방법에 사용하기 위한, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 15

제1항 내지 제4항 또는 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가된 발현과 관련되는 질환, 바람직하게 섬유증 또는 암의 치료 방법에 사용하기 위한, 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체.

청구항 16

환자 내에 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가된 발현을 가지는 세포를 국부화하는 방법으로서, 상기 환자는 제1항 내지 제8항 또는 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체를 투여받은 환자이고, 상기 방법은 상기 환자를 PET, SPECT, MRI, 및 X-선

컴퓨터 단층 촬영(X-ray computed tomography)으로부터 선택되는 영상화 방법으로 처리하는 단계를 포함하고, 상기 컨주게이트는 수행될 영상화 방법과 매칭되는 활성 원자 또는 원자단을 함유하는, 방법.

청구항 17

하기에서 선택되는 빌딩 블록 화합물:

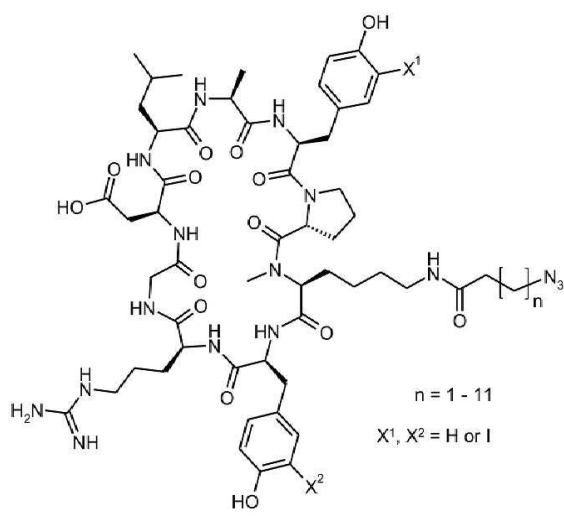
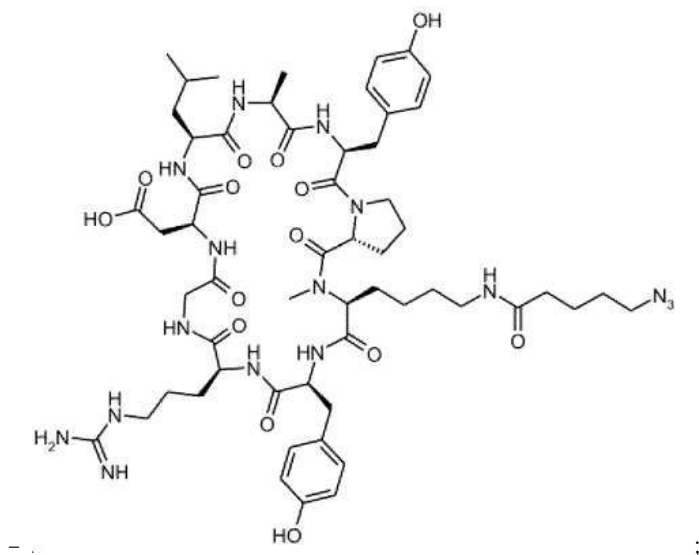
- 식 (IIa)의 화합물:

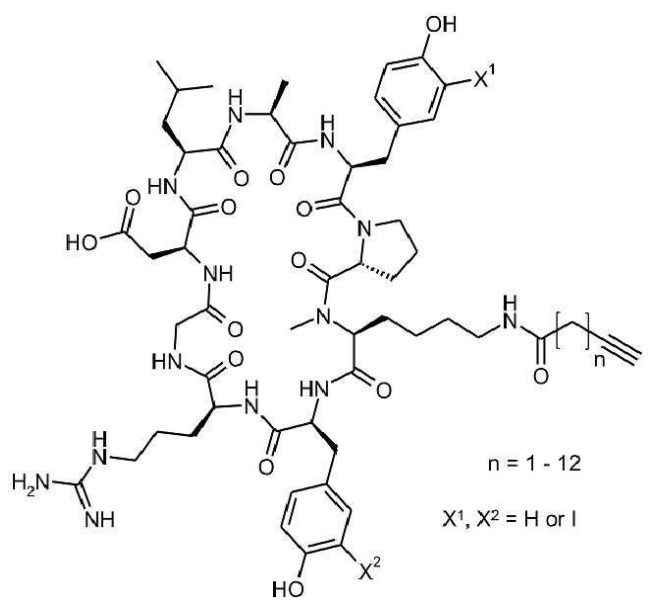
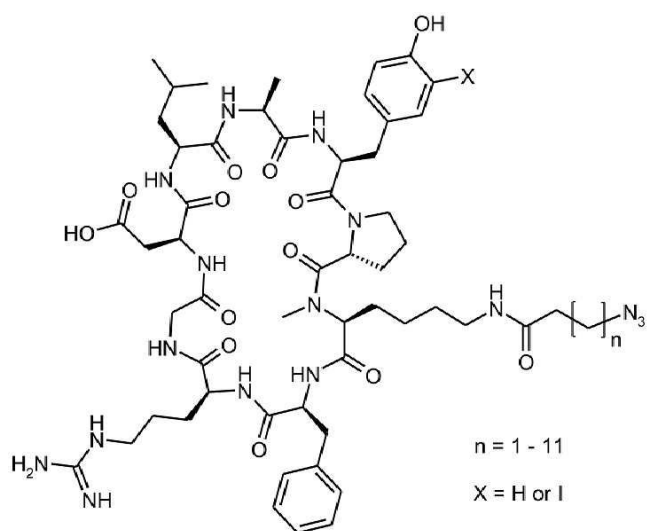
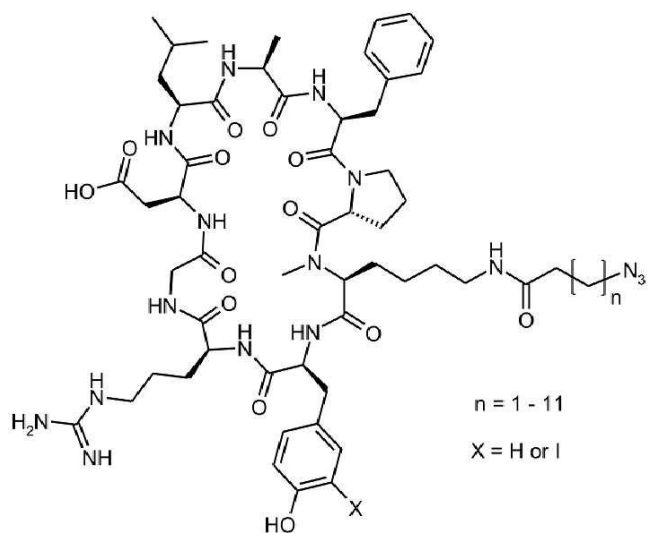
$Cg(SCp)_n$ (IIa)

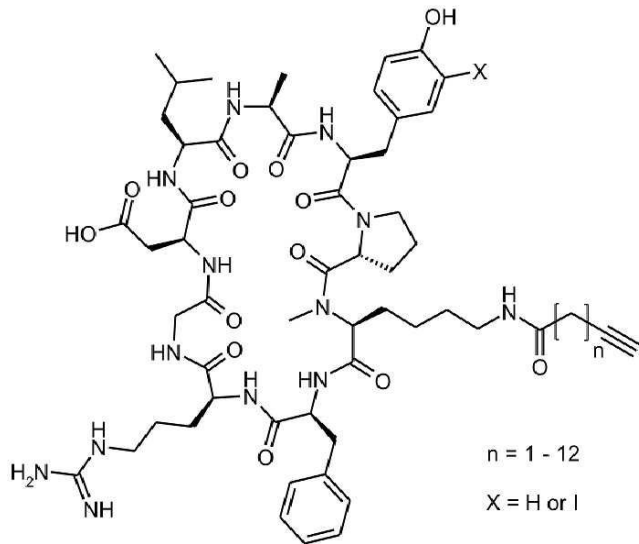
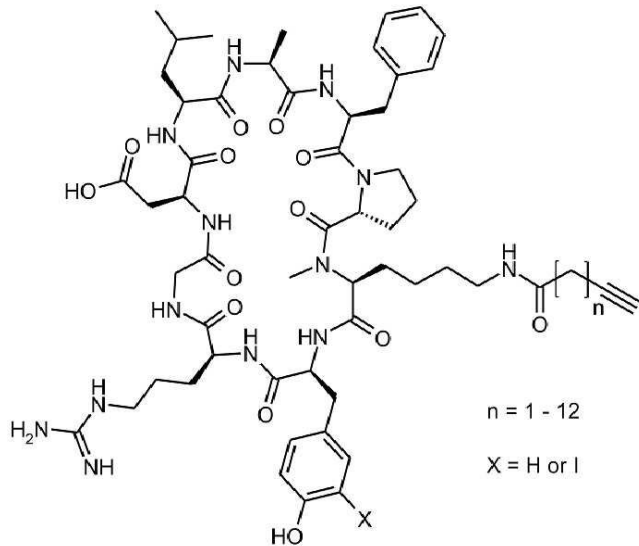
상기 식에서, Cg는 킬레이팅기를 나타내고, S는 스페이서로서 작용하는 원자단을 나타내고, Cp는 각각 시클로(YRGDLAYp(Me)K), 시클로(FRGDLAYp(Me)K) 및 시클로(YRGDLAFp(Me)K)로부터 독립적으로 선택되고, n은 1 내지 4의 정수임;

- 시클로(YRGDLAYp(Me)K); 시클로(3-I-YRGDLAYp(Me)K); 시클로(3-I-YRGDLA3-I-Yp(Me)K); 시클로(YRGDLA3-I-Yp(Me)K); 시클로(3-I-YRGDLAFp(Me)K); 시클로(FRGDLA3-I-Yp(Me)K);

상기 식들에서, 3-I-Y는 페닐 고리의 3-위치에서 요오드 원자를 가지는 Tyr 잔기를 나타내고, 상기 요오드 원자는 요오드의 임의의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소일 수 있음;







청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에스테르 또는 다형체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 및 임의로, 하나 이상의 기타 치료제를 포함하는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 세포 표면 수용체에 대한 리간드, 특히 $\alpha\beta6$ -인테그린에 대한 리간드로서 환형 펩타이드의 분야에 관한 것이다. 나아가, 치료제, 진단제, 표적화 모이어티(targeting moiety) 및 생체분자 연구 도구로서 사용하기 적합한 이펙터(effector) 모이어티와 그러한 펩타이드의 컨쥬게이트(conjugates)에 관한 것이다. 본 발명은 구체적으로 $\alpha\beta6$ -인테그린의 생체내 접근을 위한, 시그널링 모이어티 또는 방사성 핵종(radionuclides)을 가지는 그러한 펩타이드 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 배경기술

[0003] 인테그린은 모두 18 α - 및 8- β 서브유닛들 중 하나를 포함하는, 24 헤테로다имер 세포성 막관통 수용체류이다. 이들은 비트로넥틴, 피브로넥틴, 콜라겐 또는 라미닌과 같은 다양한 세포외 기질 단백질에 대한

세포의 선택적 결합을 중재하고, 나아가 시그널링 경로에 수반된다.¹ $\alpha v \beta 6$ 은 아르기닌-글리신-아스파테이트(RGD) 펩타이드 서열을 인식하는 8 인테그린 서브타입들 중 하나이다. 다양한 세포 유형에 의하여 발현되고 혈관 및 림프관의 형성 및 발아(sprouting)(혈관신생(vascularisation, angiogenesis) 및 림프관신생(lymphangiogenesis))에 그들의 수반으로 인하여 상당한 관심을 얻은 $\alpha v \beta 3$ 및 $\alpha 5 \beta 1$ 과 같은 다른 일반적인 RGD-결합 인테그린과 대조적으로,² 성숙한 조직 내 $\alpha v \beta 6$ 인테그린 수준은 일반적으로 낮다.³ $\alpha v \beta 6$ 인테그린의 발현은 상피세포에 제한된다.⁴ 따라서, 많은 상포 기원 종양(암종), 무엇보다도, 췌장⁶ 뿐 아니라 담관세포(cholangiocellular)⁷, 위^{8,9}, 유방¹⁰, 난소^{11,12}, 대장¹³, 및 상부 호흡소화 기관¹⁴ 종양은 증가된 $\alpha v \beta 6$ 인테그린 발현을 나타낸다.⁵ $\alpha v \beta 6$ -인테그린은 또한 몇몇 암종의 증가된 침입성(invasiveness) 및 악성, 따라서 나쁜 예후에 대한 마커로서 기재되어 왔다.^{5,8,11,13} 따라서, $\alpha v \beta 6$ -인테그린은 분자 영상의학 및 표적 치료 목적으로 암종 조직의 생체내 접근을 위한 표적으로서 제안되어 왔다.¹⁵ 나아가, $\alpha v \beta 6$ -인테그린은, 예를 들어, 담관¹⁶, 신장¹⁷ 및 폐¹⁸ 섬유증의 발달 동안, 상피간엽이행(epithelial-mesenchymal transition)(EMT)에 수반되므로, 섬유증 마커로 작용할 수 있을 것이다.

[0004] 최신 기술

[0005] 몇몇 $\alpha v \beta 6$ -특이적, 비-펩타이드¹⁹ 및 펩타이드 억제제^{20,21,22,23}가 보고되어 왔다. 선형 펩타이드 A20FMDV2,²¹ H2009.1,²² 및 환형 펩타이드 S₀2²³는 방사성 표지를 구비하고, 단일광자방출 컴퓨터단층촬영술(SPECT)^{25,26,27} 및 양전자방출 단층촬영술(PET)^{21,28,29,30,31,32}에 의한 $\alpha v \beta 6$ -인테그린 발현²⁴의 생체내 영상화에 적용되어 왔다. 최근, $\alpha v \beta 6$ -인테그린을 표적화하는 방사성 표지 화합물들이 인간 내 암종의 영상화에 대하여 시험되었다.^{33,34,35}

[0006] 환형 나노펩타이드 시클로(FRGDLAFp(Ame)K)^{36,37} (본원에서 **Phe₂**로 축약)는 $\alpha v \beta 6$ -인테그린에 높은 친화성(0.26 nM), 기타 인테그린($\alpha v \beta 3$: 632 nM; $\alpha 5 \beta 1$: 73 nM; $\alpha v \beta 5$ 및 $\alpha IIb \beta 3$: >1 μ M)에 비하여 주목할 만한 선택도, 및 인간 혈장 내에서 3 시간까지 완전한 안정성을 보이는 것으로 보고되었다. **Phe₂**의 유도체는 라디오메탈(radiometal) 결합^{38,39}을 위한 다양한 킬레이터를 구비하였고 그들의 생체내 특성이 종양-함유 마우스 내에서 평가되었다. 이러한 조사는 단지 하나의 **Phe₂** 모이어티를 포함하는 방사성 표지된 킬레이터 컨쥬게이트(모노머)가 $\alpha v \beta 6$ -발현 종양 조직 내에서 상대적으로 낮은 흡수를 나타냄을 보였다.³⁹ 두 개, 특히 세 개의 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트(각각 다이머 및 트라이머)는 $\alpha v \beta 6$ -인테그린에 더 높은 친화성을 보였으나, 그들의 친유성으로 인하여 비-표적 기관 내 상대적으로 높은 수준의 비특이적 흡수를 특징으로 하였다. 이러한 트라이머의 거동은 약동학적 개질제, 즉 친수성 PEG 링커의 도입에 의하여 완화될 수 없었다.³⁸

선행기술문헌

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) Margadant C, Monsuur HN, Norman JC, Sonnenberg A. Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr Opin Cell Biol.* 2011;23:607-614.
- (비특허문헌 0002) Avraamides CJ, Garmony-Susini B, Varner JA. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:604-617.
- (비특허문헌 0003) Breuss JM, Gillett N, Lu L, Sheppard D, Pytela R. Restricted distribution of integrin $\beta 6$ mRNA in primate epithelial tissues. *J Histochem Cytochem.* 1993;41:1521-1527.
- (비특허문헌 0004) Niu G, Chen X. Why integrin as a primary target for imaging and therapy. *Theranostics.* 2011;1:30-45.
- (비특허문헌 0005) Bandyopadhyay A, Raghavan S. Defining the role of integrin $\alpha v \beta 6$ in cancer. *Curr Drug Targets.* 2009;10:645-652 .

- (비특허문헌 0006) Sipos B, Hahn D, Carceller A, et al. Immunohistochemical screening for $\beta 6$ -integrin subunit expression in adenocarcinomas using a novel monoclonal antibody reveals strong up-regulation in pancreatic ductal adenocarcinomas in vivo and in vitro. *Histopathol.* 2004;45:226-236.
- (비특허문헌 0007) Patsenker E, Wilkens L, Banz V, et al. The $\alpha v\beta 6$ integrin is a highly specific immunohistochemical marker for cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2010;52:362-369.
- (비특허문헌 0008) Kawashima A, Tsugawa S, Boku A, et al. Expression of $\alpha v\beta 6$ integrin family in gastric carcinomas: increased $\alpha v\beta 6$ is associated with lymph node metastasis. *Pathol Res Pract.* 2003;199:57-64.
- (비특허문헌 0009) Zhang ZY, Xu KS, Wang JS, et al. Integrin $\alpha v\beta 6$ acts as a prognostic indicator in gastric carcinoma. *Clin Oncol.* 2008;20:61-66.
- (비특허문헌 0010) Arihiro K, Kaneko M, Fujii S, Inai K, Yokosaki Y. Significance of $\alpha 9\beta 1$ and $\alpha v\beta 6$ integrin expression in breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2000;7:19-26.
- (비특허문헌 0011) Ahmed N, Pansino F, Clyde R, et al. Overexpression of $\alpha v\beta 6$ integrin in serous epithelial ovarian cancer regulates extracellular matrix degradation via the plasminogen activation cascade. *Carcinogenesis.* 2002;23:237-244.
- (비특허문헌 0012) Ahmed N, Riley C, Rice GE, Quinn MA, Baker S. $\alpha v\beta 6$ integrin - a marker for the malignant potential of epithelial ovarian cancer. *J Histochem Cytochem.* 2002;50:1371-1380.
- (비특허문헌 0013) Bates RC, Bellovin DI, Brown C, et al. Transcriptional activation of integrin $\beta 6$ during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma. *J Clin Invest.* 2005;115:339-347.
- (비특허문헌 0014) Ramos DM, But M, Regezi BL, et al. Expression of integrin $\beta 6$ enhances invasive behavior in oral squamous cell carcinoma. *Matrix Biol.* 2002;21:297-307.
- (비특허문헌 0015) Steiger K, et al., *Molecular Imaging*, 2017, 16:1-3, DOI: 10.1177/1536012117709384
- (비특허문헌 0016) Wang B, Dolinski BM, Kikuchi N, et al. Role of $\alpha v\beta 6$ integrin in acute biliary fibrosis. *Hepatology.* 2007;46:1404-1412.
- (비특허문헌 0017) Hahm K, Lukashev ME, Luo Y, et al. $\alpha v\beta 6$ integrin regulates renal fibrosis and inflammation in Alport mouse. *Am J Pathol.* 2007;170:110-125.
- (비특허문헌 0018) Horan GS, Wood S, Ona V, et al. Partial inhibition of integrin $\alpha v\beta 6$ prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:56-65.
- (비특허문헌 0019) Goodman SL, Holzemann G, Sulyok GA, Kessler H. Nanomolar small molecule inhibitors for $\alpha v\beta 6$, $\alpha v\beta 5$, and $\alpha v\beta 3$ integrins. *J Med Chem.* 2002;45:1045-1051.
- (비특허문헌 0020) Kraft S, Diefenbach B, Mehta R, Jonczyk A, Luckenbach GA, Goodman SL. Definition of an unexpected ligand recognition motif for $\alpha v\beta 6$ integrin. *J Biol Chem.* 1999;274:1979-1985.
- (비특허문헌 0021) Hausner SL, DiCara D, Marik J, Marshall JF, Sutcliffe JF. Use of a peptide derived from foot-and-mouth disease virus for the noninvasive imaging of human cancer: generation and evaluation of 4-[18F]fluorobenzoyl A20FMDV2 for in vivo imaging of integrin $\alpha v\beta 6$ expression with positron emission tomography. *Cancer Res.* 2007;67:7833-7840.
- (비특허문헌 0022) Li, S, Mcguire, MJ, Lin M, et al. Synthesis and characterization of a high-affinity $\alpha v\beta 6$ -specific ligand for in vitro and in vivo applications. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:1239-1249.
- (비특허문헌 0023) Kimura RH, Teed R, Hackel BJ, et al. Pharmacokinetically stabilized cystine knot peptides that bind $\alpha v\beta 6$ integrin with single-digit nanomolar affinities for detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:839-849.
- (비특허문헌 0024) Liu H, Wu Y, Wang F, Liu Z. Molecular imaging of integrin $\alpha v\beta 6$ expression in

living subjects. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4:333-345.

(비특허문헌 0025) John AE, Luckett JC, Tatler AL, et al. Preclinical SPECT/CT imaging of $\alpha v \beta 6$ integrins for molecular stratification of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Nucl Med*. 2013;54:2146-2152.

(비특허문헌 0026) Liu Z, Liu H, Ma T, et al. Integrin $\alpha v \beta 6$ -Targeted SPECT Imaging for Pancreatic Cancer Detection. *J Nucl Med*. 2014;55:989-994.

(비특허문헌 0027) Zhu X, Li J, Hong Y, et al. ^{99m}Tc -labeled cystine knot peptide targeting integrin $\alpha v \beta 6$ for tumor SPECT imaging. *Mol Pharm*. 2014;11:1208-1217.

(비특허문헌 0028) Hausner SH, Abbey CK, Bold RJ, et al. Targeted in vivo imaging of integrin $\alpha v \beta 6$ with an improved radiotracer and its relevance in a pancreatic tumor model. *Cancer Res*. 2009;69:5843-5850.

(비특허문헌 0029) Singh AN, McGuire MJ, Li S, et al. Dimerization of a phage-display selected peptide for imaging of $\alpha v \beta 6$ - integrin: two approaches to the multivalent effect. *Theranostics*. 2014;4:745-760.

(비특허문헌 0030) Hausner SH, Bauer N, Sutcliffe JL. In vitro and in vivo evaluation of the effects of aluminum [^{18}F]fluoride radiolabeling on an integrin $\alpha v \beta 6$ -specific peptide. *Nucl Med Biol*. 2014;41:43-50.

(비특허문헌 0031) Hausner SH, Bauer N, Hu LY, Knight LM, Sutcliffe JL. The effect of bi-terminal PEGylation of an integrin $\alpha v \beta 6$ -targeted ^{18}F -peptide on pharmacokinetics and tumor uptake. *J Nucl Med*. 2015;56:784-790.

(비특허문헌 0032) Hausner SH, Carpenter RD, Bauer N, Sutcliffe JL. Evaluation of an integrin $\alpha v \beta 6$ -specific peptide labeled with [^{18}F]fluorine by copper-free, strain-promoted click chemistry. *Nucl Med Biol*. 2013;233:233-239.

(비특허문헌 0033) Flechsig P, Lindner T, Loktev A, Roesch S, Mier W, Sauter M, Meister M, Herold-Mende C, Haberkorn U, Altmann A. PET/CT Imaging of NSCLC with a $\alpha v \beta 6$ Integrin-Targeting Peptide. *Mol Imaging Biol* 2019, DOI:10.1007/s11307-018-1296-6.

(비특허문헌 0034) Hausner SH, Bold RJ, Cheuy LY, Chew HK, Daly ME, Davis RA, Foster CC, Kim EJ, Sutcliffe JL. Preclinical Development and First-in-Human Imaging of the Integrin $\alpha v \beta 6$ with [^{18}F] $\alpha v \beta 6$ -Binding Peptide in Metastatic Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019; DOI: 10.1158/1078-0432.

(비특허문헌 0035) Kimura RH, et al. Evaluation of integrin $\alpha v \beta 6$ cystine knot PET tracers to detect cancer and idiopathic pulmonary brosis. *Nature Communications* 2019, 10:4673 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11863-w>

(비특허문헌 0036) Maltsev OV, Marelli UK, Kapp TG, et al. Stable peptides instead of stapled peptides: highly potent $\alpha v \beta 6$ -selective integrin ligands. *Angew Chem Int Ed*. 2016;55:1535-1539.

(비특허문헌 0037) Kapp TG, Kessler H, Maltsev OV. W0002017046416A1.

(비특허문헌 0038) Notni J, Reich D, Maltsev OV, Kapp TG, Steiger K, Hoffmann F, Esposito I, Weichert W, Kessler H, Wester HJ. In-vivo PET Imaging of the Cancer Integrin $\alpha v \beta 6$ Using ^{68}Ga -Labeled Cyclic RGD Nonapeptides. *J Nucl Med*. 2017;58:671-677.

(비특허문헌 0039) Farber SF, Wurzer A, Reichart F, Beck R, Kessler H, Wester HJ, Notni J. Therapeutic Radiopharmaceuticals Targeting Integrin $\alpha v \beta 6$. *ACS Omega* 2018;3:2428-2436.

(비특허문헌 0040) Lattuada L, Barge A, Cravotto G, Giovenzana GB, Tei L. The synthesis and application of polyamino polycarboxylic bifunctional chelating agents. *Chem Soc Rev* 2011;40:3019-3049.

(비특허문헌 0041) Sipos B, Hahn D, Carceller A, et al. Immunohistochemical screening for $\beta 6$ -integrin subunit expression in adenocarcinomas using a novel monoclonal antibody reveals strong up-regulation

in pancreatic ductal adenocarcinomas in vivo and in vitro. Histopathology 2004, 45, 226-236.

(비특허문헌 0042) Steiger K, Schlitter AM, Weichert W, Esposito I, Wester HJ, Notni J. Perspective of $\alpha v \beta 6$ -Integrin Imaging for Clinical Management of Pancreatic Carcinoma and Its Precursor Lesions. Molecular Imaging 2017;16:1-3.

(비특허문헌 0043) Baranyai Z, Reich D, Vagner A, Weineisen M, Toth I, Wester HJ, Notni J. A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform. Dalton Trans. 2015;44:11137-11146.

(비특허문헌 0044) Reichart F, Maltsev OV, Kapp TG, Rader, AFB, Weinmuller M, Marelli UK, Notni J, Wurzer A, Beck R, Wester HJ, Steiger K, Di Maro S, Di Leva FS, Marinelli L, Nieberler M, Reuning U, Schwaiger M, Kessler H. Selective Targeting of Integrin $\alpha v \beta 8$ by a Highly Active Cyclic Peptide. J Med Chem. 2019;62:2024-2037.

(비특허문헌 0045) Notni J, Simecek J, Hermann P, Wester HJ. TRAP, a powerful and versatile framework for gallium-68 radiopharmaceuticals. Chem Eur J. 2011;17:14718-14722.

발명의 내용

발명의 개요

상기한 상황을 고려하여, 개선된 약물동태학 및 특히 $\alpha v \beta 6$ -인테그린 음성 조직 내 낮은 비특이적 흡수(uptake)에 의하여 달성되는 증가된 표적-특이적 조직 흡수 및 보유를 가지는 $\alpha v \beta 6$ -인테그린 활성 관능화 화합물이 요구된다. 특히, 간 조직 및 췌장 조직 내 낮은 비특이적 흡수가 바람직하다. 추가적인 목적은 기타 조직들에 대한 종양 병변 내 흡수의 높은 비로서 표현되는, 그러한 조직의 고-대비(high-contrast) 생체내 영상화에 적합성뿐 아니라, 혈액 풀로부터 신속한 제거(clearance) 및 혈액 성분에 대한 낮은 비특이적 결합이다.

본 발명은 $\alpha v \beta 6$ -인테그린을 표적화하는 특정 환형 나노펩타이드를 포함하는 컨쥬게이트를 제공함으로써 상기 문제점을 해결한다. 이러한 환형 나노펩타이드들은 다음 아미노산 서열로 표시된다: 이하 **Tyr₂**로 명명되는 시클로(YRGDLAYp(Me)K), 이하 **FRGD**로 명명되는 시클로(FRGDLAYp(Me)K), 이하 **YRGD**로 명명되는 시클로(YRGDLAFp(Me)K). 이러한 약어들은 또한 (Me)K 측쇄의 말단 아미노기를 통하여 이펙터 모이어티에 공유 결합되고 있는 각각의 시클로펩타이드를 묘사하는데 사용된다. 이는 즉, 약어들 **Tyr₂**, **FRGD** 및 **YRGD**이 시클로펩타이드 시클로(YRGDLAYp(Me)K), 시클로(FRGDLAYp(Me)K) 및 시클로(YRGDLAFp(Me)K) 각각 뿐 아니라, (Me)K 측쇄의 말단 아미노기에서 두 개의 수소 중 하나가 부재/다른 모이어티에 공유 결합에 의하여 대체되는 형태의 동일한 시클로펩타이드를 또한 묘사함을 의미한다.

Tyr₂, **FRGD** 및 **YRGD**는 구조적으로 **Phe₂**와 관련되고, 이들은 모두 특허 출원 WO 2017/046416 A1의 일반적 교시에 포함된다. 그러나, 상기 특허 출원은 **Tyr₂**를 구체적으로 개시하지 않으며, 이는 또한 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**와 의 특정 컨쥬게이트 및/또는 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**를 포함하는 컨쥬게이트의 조직 특이적 결합 특징에 대해서 개시하지 않는다.

놀랍게도, **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**의 컨쥬게이트, 특히 2 이상의 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD** 모이어티를 함유하는 것들이, 예를 들어 **Phe₂**의 구조적으로 동등한 유도체와 비교하여, $\alpha v \beta 6$ -인테그린 음성 조직 (특히, 간) 내 낮은 비특이적 흡수에 의하여 달성되는, 높은 표적-특이적 조직 흡수(uptake) 및 보유(retention), 및 혈액 풀로부터 신속한 제거를 나타낸다. 따라서, 그러한 컨쥬게이트는 생체내 $\alpha v \beta 6$ -인테그린 양성 조직의, 특히 그러한 조직의 고-대비 생체내 영상화를 위한, 선택적이고 특이적인 접근을 허용한다.

따라서, 본 발명은 이펙터 모이어티가 Me-라이신 잔기의 말단 아미노기에 공유 결합에 의하여 부착되는 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**의 컨쥬게이트, 또는 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**로부터 선택되는 적어도 하나의 환형 나노펩타이드에 관한 것이다. 본 발명은 특히, 그러한 모이어티를 하나만 포함하는 유사 화합물보다 높은 친화성 및 인테그린 서브타입 선택도를 나타내는, 2 이상의 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD** 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트에 관

한 것이다. 이러한 컨쥬게이트는 다음 일반식(I)으로 표시될 수 있다:

[0014] $E(Cp)_n(I)$

[0015] 상기 식에서, Cp는 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**로부터 선택되는 시클로헥타이드를 나타내고, n은 1 내지 4로부터 선택되는 정수이고, E는 이펙터 모이어티를 나타낸다.

[0016] 본 발명에 따르면, 진단적 이용에 적합한 모이어티, 및 치료적 이용을 위한 약리학적으로 활성인 모이어티를 포함하는, 다양한 유형의 이펙터 모이어티들이 사용될 수 있다. 진단적 이용을 위한 모이어티를 가지는 컨쥬게이트가 특히 관심의 대상이다. 이들은 방사성핵종(radionuclides)(핵영상(nuclear imaging) 또는 방사선유도 수술(radioguided surgery)을 위한), 형광단(fluorophors)(형광 영상 또는 형광 유도 수술을 위한), 또는 자기공명영상(magnetic resonance imaging)(MRI)을 위한 시그널링 단위를 포함하는 모이어티들을 포함할 수 있다. 치료적 목적을 위하여, 상기 이펙터 모이어티는 예를 들어 방사성핵종(내부방사선요법) 또는 화학요법제(표적 약물 전달)를 함유할 수 있다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면은 진단 방법 또는 치료 방법에서 상기한 컨쥬게이트의 용도에 관한 것이다.

[0018] 상기 시클로헥타이드 **Tyr₂**는 신규한 것이다. 클릭 화학 커플링(Click chemistry couplings)을 위한 스페이서 엘리먼트와 조합되는 **Tyr₂**, **FRGD** 및 **YRGD** 중 하나를 함유하는 빌딩 블록 또한 신규하다. 따라서, 본 발명의 다른 측면은 이러한 화합물들의 제공에 관한 것이다.

[0019] 본 발명의 다양한 측면들을 이하 상세한 설명 및 첨부되는 청구항들에서 더 상세히 기재한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1: Ga-68-TRAP(Phe₂)₃ (좌측) 및 Ga-68-C-7 (우측) 주입 75분 후, 동일한 H2009 종양-함유 SCID 마우스의 예시적 양전자방출 단층촬영(PET) 스캔(최대 강도 투영). 두 스캔 사이의 시간은 24 시간이었다.

도 2: 차단(blockade) 없이(대략 0.1 nmol, n = 5) 및 차단을 동반하는(50 nmol, n = 3), H2009 종양-함유 SCID 마우스 내, 90 분 p.i., Ga-68-TRAP(Phe₂)₃ (structured bars) 및 Ga-68-C-7 (plain bars)의 생체박 생체 분포(ex-vivo biodistribution) (평균 ± 표준 편차로 데이터 표현).

도 3: 90분 동적 PET 스캔 평가에 근거하여 관심 영역으로부터 얻은, Ga-68-TRAP(Phe₂)₃ (좌측) 및 Ga-68-C-7 (우측)의 생물 역동학.

도 4: 상부: 차단 없이(대략 0.1 nmol, n = 5) 및 차단을 동반하는(50 nmol, n = 3), H2009 종양-함유 SCIR 마우스, 90 분 p.i.의 선택된 조직 내 생체박 생체분포. 하부: 생체분포 데이터로부터 유도되는 종양 대 조직 비. 모든 데이터는 평균 ± 표준 편차로 데이터 표현. 컬럼 라벨의 핵심: a) Ga-68-TRAP(Phe₂)₃; b) Ga-68-TRAP(Phe₂)₃, 차단; c) Ga-68-C-11; d) Ga-68-C-11, 차단; e) Ga-68-C-9; f) Ga-68-C-9, 차단; g) Ga-68-C-8; h) Ga-68-C-8, 차단; i) Ga-68-C-10; k) Ga-68-C-10, 차단; l) Ga-68-C-7; m) Ga-68-C-7, 차단.

도 5: Ga-68-TRAP(Phe₂)₃, Ga-68-C-9, Ga-68-C-8, 및 Ga-68-C-7 (좌측에서 우측으로) 주입 75분 후, 동일한 H2009 종양-함유 SCID 마우스의 예시적 양전자방출 단층촬영(PET) 스캔(최대 강도 투영). 스캔 사이의 시간은 24 h였다. %IA/mL는 mL 조직 당 주입된 활성의 백분율을 의미한다.

도 6: 90-분 동적 PET 스캔의 평가에 근거하여 관심 영역으로부터 얻은, Ga-68-TRAP(Phe₂)₃, Ga-68-C-9, Ga-68-C-8, 및 Ga-68-C-7(좌측에서 우측으로)의 생물 역동학. %IA/mL는 mL 조직 당 주입된 활성의 백분율을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

[0022] 용어 "~로부터 유래되는"은 컨쥬게이트 내 함유되는 원자단이 그것이 유래되는 화합물과 동일한 구조를 가지고, 유일한 차이는 상기 컨쥬게이트의 나머지에 원자단 결합을 위하여 공유 결합에 의하여 수소 원자가 대체된 것임을 의미한다.

[0023] 용어 "중원자(heavy atom)"는 본원에서 수소, 중수소 또는 이의 임의의 기타 동위원소를 제외한 임의의 원자를

나타내는데 사용된다. 2가 원자단의 경우, 적어도 두 개의 자유 원자가를 가지는 적어도 하나의 중원자가 있어야 한다. 3 이상의 자유 원자가를 가지는 중원자가 존재한다면, 나머지 원자가는 수소 또는 기타 중원자에 의하여 포화될 수 있다.

[0024] 달리 명시하지 않는 한, 표준 아미노산 명명법이 사용된다. 달리 명시하지 않는 한, 아미노산은 L-입체 이성질체이다. 달리 명시하지 않는 한, 아미노산 모이어티는 펩타이드 결합에 의하여 서로 결합된다. 달리 명시하지 않는 한, 아미노산에 대한 표준 1-문자 또는 3-문자 코드가 적용된다. 달리 명시하지 않는 한, 소문자는 아미노산이 D-구조임을 나타내고, 대문자는 아미노산이 L-구조임을 나타낸다.

[0025] Me는 메틸기를 나타낸다. N-Me-아미노산은 α-아미노기가 메틸기를 가지는 기를 나타낸다.

[0026] 달리 명시하지 않거나 또는 문맥상 다르지 않는 한, "본 발명의 화합물", "본 발명의 키프레임" 등은 명세서에서 기재하는 및/또는 첨부되는 청구항에서 명시하는 본 발명의 화합물, 키프레임 등에 대한 언급일 뿐 아니라, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물 및 다형체(polymorphs)에 대한 언급으로서 이해될 것이다.

[0027] "치환" 또는 "~으로 치환되는"에 대한 언급은 그러한 치환이 치환되는 원자 및 치환체의 허용되는 원자수에 따르고, 상기 치환이, 예를 들어 재배치, 고리화, 제거 등에 의해서와 같이 변형을 자발적으로 겪지 않는, 안정한 화합물을 초래한다는 내포되는 단서를 포함한다. 본원에 사용되는 용어 "치환되는"은 모든 허용 가능한 유기 화합물의 치환체를 포함하는 것으로 여겨진다. 넓은 측면에서, 허용 가능한 치환체는 유기 화합물의 비고리형 및 고리형, 분지 및 비-분지, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 상기 허용 가능한 치환체는 하나 이상일 수 있다. 치환체는 알킬, 바람직하게 C₁₋₆-알킬, 알케닐, 바람직하게 C₂₋₆-알케닐, 알키닐, 바람직하게 C₂₋₆-알키닐, 알콕시, 바람직하게 C₁₋₆-알콕시, 아실, 바람직하게 C₂₋₆-아실, 아미노 (단순 아미노, 모노 및 디-C₁₋₆-알킬아미노, 모노 및 디-C₆₋₁₄-아릴아미노, 및 C₁₋₆-알킬-C₆₋₁₄-아릴아미노를 포함), C₂₋₆-아실아미노 (카바모일, 및 우레이도를 포함), C₁₋₆-알킬카르보닐옥시, C₆₋₁₄-아릴카르보닐옥시, C₁₋₆-알콕시카르보닐옥시, C₁₋₆-알콕시카르보닐, 카르복시, 카르복실레이트, 아미노카르보닐, 모노 및 디-C₁₋₆-알킬아미노카르보닐, 시아노, 아지도, 할로젠, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, 티오, C₁₋₆-알킬티오, 아릴티오, C₁₋₆-알킬티오카르보닐, 티오카르복실레이트, C₄₋₈-시클로알킬, 4 내지 8 고리원을 가지는 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₄-아릴, 각각 5 또는 6 고리원을 가지는 1 또는 2 개의 포화, 불포화 또는 방향족 카르보사이클 또는 헤테로사이클과 임의로 축합되는, 5 내지 6 고리원을 가지는 헤테로아릴, C₆₋₁₄-아릴옥시, C₆₋₁₄-아릴옥시카르보닐옥시, 벤질옥시, 벤질, 셀피닐, C₁₋₆-알킬셀피닐, 설포닐, 설페이트, 설포네이트, 설포아미드, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 옥소, 구아니딘, 이미노, 포르밀 등으로부터 선택될 수 있다. 상기 치환체들 중 임의의 것이, 허용 가능하다면, 예를 들어 하나 이상의 열거된 치환기에 의하여, 더 치환될 수 있다.

[0028] 용어 "알킬", "알케닐", "알키닐", "시클로알킬", "카르보시클릭", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "헤테로사이클", "아민", "아미드", "니트로", "할로젠", "티올", "히드록실" 또는 "히드록시", "알킬티오", "알킬카르복실", "카르보닐", "카르복시", "아실", "용매화물", "약학적으로 허용 가능한 염", "약학적으로 허용 가능한 배하클", "약학적으로 허용 가능한 담체" 및 "약학적 조성물"은 WO 2017/046416 A에 정의되는 의미를 가질 수 있다.

[0029] 달리 명시하지 않는 한, 모든 약어는, 예를 들어, Biochemistry 11, 1972, 942-944에서 생화학 명명에 대한 IUPAC-IUP 위원회에 의하여 표시되는 통상적으로 사용되는 의미를 가지는 것으로 의도된다. 키프레임 내 함유되는 원자에 대하여, 예를 들어 2020, 1, 24자 버전의 Wikipedia entry "Valence (chemistry)"에 기재되는 바와 같은 원자수에 대한 표준 규칙이 적용된다. 달리 명시하지 않거나 문맥상 다르지 않는 한, 원자가 결합 파트너가 나타내는 수보다 많은 원자수를 가지는 경우, 나머지 원자수는 수소 원자에 의하여 포화된다.

[0030] 달리 명시하지 않는 한, 본 발명의 키프레임 및 기타 화합물들은 "약학적으로 허용 가능"하고, 이는 각각의 화합물이 부작용(자극 또는 독성과 같은) 없이 인간 및/또는 동물에 사용하기 적합하고, 타당한 이익/위험 비에 상응함을 의미한다.

[0031] 용어 "또는"은 문맥상 다르지 않는 한 일반적으로 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다.

[0032] "실온"은 20 내지 25°C의 임의의 일 수 있고, 바람직하게 22°C이다.

- [0033] "Ga-68-TRAP(Phe)₃"는 Maltsev et al에 의하여 "Ga-68-TRAP(AvB6)₃"로 종래에 기재된 화합물이다.³⁸
- [0034] 달리 명시하지 않는 한, 용어 "킬레이팅기(chelating group)", "킬레이터(chelator)" 등은 금속 이온에 2 이상, 바람직하게 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 배위 결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다.
- [0035] **시클로펩타이드**
- [0036] 본 발명에 사용되는 시클로펩타이드는 다음과 같다:
- [0037] **Tyr₂**: 시클로(YRGDLAYp(Me)K),
- [0038] **FRGD**: 시클로(FRGDLAYp(Me)K),
- [0039] **YRGD**: 시클로(YRGDLAFp(Me)K)
- [0040] **컨쥬게이트**
- [0041] **일반적 구조**
- [0042] 본 발명의 컨쥬게이트의 일반적 구조는 다음 식(I)로 표시될 수 있다:
- [0043] **E(Cp)_n(I)**
- [0044] 상기 식에서, Cp는 각각 **Tyr₂**, **FRGD** 및/또는 **YRGD**로부터 독립적으로 선택되는 시클로펩타이드를 나타내고, n은 1 내지 4, 바람직하게 2 내지 4, 더 바람직하게 3 또는 4로부터 선택되는 정수이고, E는 이펙터 모이어티를 나타낸다. 추가적인 구현예에 따르면, 폴리머 또는 덴드리머(dendritic) 이펙터 모이어티를 사용할 수 있다. 이 경우, n은 2 내지 100, 바람직하게 10 내지 30으로부터 선택되는 정수일 수 있다. 적합한 폴리머 스캐폴드는 폴리에틸렌이민, 폴리사카라이드, 폴리아미드, 폴리펩타이드, 폴리(아미도아민)(PAMAM) 덴드리머, 폴리(프로필렌이민)(PPI) 덴드리머(dendrimers), 폴리에테르-코폴리에스테르(PEPE) 덴드리머, 폴리에테르 덴드리머, 폴리에스테르 덴드리머, 및 폴리아릴 에테르 덴드리머를 포함한다.
- [0045] 상기 하나 이상의 시클로펩타이드는 각각 NMe-Lys 잔기의 측쇄 내 말단 아미노기를 통하여 이펙터 모이어티에 공유결합될 수 있다.
- [0046] 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 컨쥬게이트는 2, 3 또는 4 시클로펩타이드 모이어티를 함유한다. 가장 바람직하게, 식 (I)의 컨쥬게이트는 3 또는 4 시클로펩타이드 모이어티를 함유한다.
- [0047] 2 이상의 시클로펩타이드 모이어티를 함유하는 본 발명의 컨쥬게이트 내, 이들 복수 시클로펩타이드 모이어티는 서로 동일하거나 다를 수 있다. 다음 특정 컨쥬게이트 모두가 본 발명의 범위에 포함된다:
- [0048] **E(Tyr₂)₁, E(Tyr₂)₂, E(Tyr₂)₃, E(Tyr₂)₄,**
- [0049] **E(FRGD)₁, E(FRGD)₂, E(FRGD)₃, E(FRGD)₄,**
- [0050] **E(YRGD)₁, E(YRGD)₂, E(YRGD)₃, E(YRGD)₄,**
- [0051] **E(Tyr₂)₁(FRGD)₁, E(Tyr₂)₂(FRGD)₁, E(Tyr₂)₁(FRGD)₂, E(Tyr₂)₂(FRGD)₂, E(Tyr₂)₁(FRGD)₃, E(Tyr₂)₃(FRGD)₁,**
- [0052] **E(Tyr₂)₁(YRGD)₁, E(Tyr₂)₂(YRGD)₁, E(Tyr₂)₁(YRGD)₂, E(Tyr₂)₂(YRGD)₂, E(Tyr₂)₁(YRGD)₃, E(Tyr₂)₃(YRGD)₁,**
- [0053] **E(FRGD)₁(YRGD)₁, E(FRGD)₂(YRGD)₁, E(FRGD)₁(YRGD)₂, E(FRGD)₂(YRGD)₂, E(FRGD)₁(YRGD)₃, E(FRGD)₃(YRGD)₁,**
- [0054] **E(Tyr₂)₁(FRGD)₁(YRGD)₁, E(Tyr₂)₂(FRGD)₁(YRGD)₁, E(Tyr₂)₁(FRGD)₂(YRGD)₁, E(Tyr₂)₁(FRGD)₁(YRGD)₂**
- [0055] 폴리머 또는 덴드리머 이펙터 모이어티의 경우, Tyr₂, YRGD 및 FRGD로부터 선택되는 동일한 시클로펩타이드의 복수 복제본에 부착시키는 것 또한 가능하다. 대안적으로, 상기 폴리머 또는 덴드리머 이펙터는, 2 또는 3 시클로펩타이드가 1회 이상 존재하고, 단 결합되는 시클로펩타이드의 총 수가 n에 대하여 명시한 범위 내이도록, 즉 폴리머 또는 덴드리머 컨쥬게이트가 일반식 **E((Tyr₂)_{n1}(FRGD)_{n2}(YRGD)_{n3})**로 표시되도록 (여기서 n₁, n₂ 및 n₃ 각각은 0 내지 n의 범위일 수 있고, 단 n₁+n₂+n₃=n임), 상이한 시클로펩타이드 중 2 또는 3에 결합할 수 있다.

- [0056] 원칙적으로, Tyr_2 , FRGD 및 YRGD 과 다른 시클로펩타이드를 이펙터 모이어티에 공유 결합에 의하여 부착시켜 상기 명시한 본 발명의 화합물을 개질시킴으로써, 본 발명의 추가적인 화합물을 얻을 수 있다. 예를 들어, 일 구현예는 시클로펩타이드 모이어티 Tyr_2 , FRGD 및/또는 YRGD 중 하나, 두 개 또는 세 개가 도입부에 언급된 시클로펩타이드 모이어티 Phe_2 로 대체되고, Phe_2 가 기타 시클로펩타이드 모이어티와 동일한 방식으로, 즉 (MMe)K 잔기의 말단 아미노기를 통하여 컨주게이트의 나머지에 결합되고, Phe_2 에 의한 대체 수가 시클로펩타이드 모이어티 Tyr_2 , FRGD 및 YRGD 중 적어도 하나가 컨주게이트 내에 유지되도록 하는 수인 (즉, n 이 시클로펩타이드 모이어티의 수인 경우, Phe_2 모이어티의 수는 $n-1$ 이하이고, 적어도 하나의 시클로펩타이드 모이어티는 Tyr_2 , FRGD 및 YRGD 로부터 선택됨), 상기 화합물에 관한 것이다. 다른 구현예에서, 추가적인 시클로펩타이드가 존재하지 않는다.
- [0057] **이펙터 모이어티**
- [0058] 이펙터 모이어티는 10 내지 1000 중원자, 바람직하게 20 내지 200 중원자, 더 바람직하게 30 내지 150 중원자를 가지는 원자단이다. 이는 다음 특징을 가짐을 더욱 특징으로 한다:
- [0059] (a) 결합된 시클로펩타이드의 수, 즉 식 (I) 내 수 n 에 상응하는 자유 원자가 수를 가지고;
- [0060] (b) 원하는 효과를 발휘할 수 있는 활성 원자 또는 원자단, 예를 들어, 진단 목적을 위한 방사성 동위원소 또는 발색단 또는 치료 목적을 위한 치료적으로 활성인 모이어티를 함유하고;
- [0061] (c) 하나 이상의 시클로펩타이드를 상기 활성 원자 또는 활성 원자단으로부터 공간적으로 분리시켜 상호 간섭을 감소시키는 스페이서로 작용하는 하나 이상의 원자단을 함유한다.
- [0062] 상기 이펙터는 일부 구현예에서 다음 일반식 (II) 및 (II')로 표시될 수 있다:
- [0063] $\text{Aa}(\text{Cg})(\text{S})_n(\text{II})$
- [0064] $\text{Aa}'(\text{Cg})_k(\text{S})_n(\text{II}')$
- [0065] 상기 식에서, Aa는 킬레이트화를 통하여 결합될 수 있는 활성 원자 또는 활성 원자단을 나타내고, Aa'는 공유 결합을 통하여 결합될 수 있는 활성 원자 또는 활성 원자단을 나타내고, Cg는 킬레이팅기를 나타내고, k 는 0 또는 1이고, S는 스페이서로 작용하는 원자단을 나타내고, n 은 식 (I)에서 정의한 바와 같고, 단 n 은 상기 킬레이팅기의 자유 원자가 수를 초과하지 않고, k 가 0인 경우 n 은 1, 즉 킬레이팅기가 존재하지 않는 경우 단일 스페이서가 활성 원자 또는 활성 원자단에 직접 결합한다. 식 (II)와 식 (I)의 결합은 다음 식 (Ia)을 제공한다:
- [0066] $\text{Aa}(\text{Cg})(\text{SCp})_n(\text{Ia})$
- [0067] 상기 식에서, Aa, Cg, S, Cp 및 n 은 식 (I) 및 (II)에서 정의한 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0068] 관련 구현예에서, 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa'는 킬레이팅기 또는 스페이서에 공유 결합된다. 이러한 구현예의 컨주게이트는 다음 식 (Ia')로 표시된다:
- [0069] $\text{Aa}'(\text{Cg})_k(\text{SCp})_n(\text{Ia}')$
- [0070] 상기 식에서, Aa'는 공유 결합을 형성할 수 있는 활성 원자 또는 활성 원자단이고, Cg, S, Cp 및 n 은 식 (I) 및 (II)에서 정의한 것과 동일한 의미를 가지고; k 는 0 또는 1이고; k 가 1인 경우, Aa'는 Cg에 공유 결합되고; k 가 0인 경우, Aa'는 S에 공유 결합된다. 이 경우, n 은 1, 즉 Aa' 및 Cp에 공유 결합을 형성하는 단일 스페이서만이 존재한다.
- [0071] 다른 구현예에서, 컨주게이트가 다음 식 (Ib)로 표시되도록, 제2 활성 원자단을 스페이서 중 하나에 (시클로펩타이드 중 하나 대신) 부착할 수 있다:
- [0072] $\text{Aa}(\text{Cg})(\text{SCp})_n(\text{SAa}')(\text{Ib})$
- [0073] 상기 식에서, Aa, Cg, S 및 Cp는 식 (Ia)에서와 동일한 의미를 가지고, Aa'는 그것이 스페이서에 킬레이팅기를 통하지 않고 결합되는 한 Aa와 다른 활성 원자 또는 활성 원자단이고, n' 은 1, 2 또는 3이고, 단 $n'+1$ 은 킬레이팅기의 자유 원자가 수 이하이다.

- [0074] 또 다른 구현예에서, 상이한 링커들이 비-킬레이팅 중심 모이어티를 통하여 결합될 수 있다. 이 경우, 활성 원자 또는 활성 원자단은 중심 모이어티, 스페이서 또는 시클로헥사이드일 수 있는 분자의 다른 부분에 공유 결합된다. 이러한 구현예의 컨주게이트는 다음 식 (Ic), (Id), (Ie) 및 (If)로 표시된다:
- [0075] $Aa'(Cm)_k(SCp)_n(Ic)$
- [0076] $(Cm)(SCp)_{n-o}(S(Aa')_p(Cp)_m)_o(Id)$
- [0077] $(Cm)(SCp)_{n-o}(SCp(Aa')_p)_o(Ie)$
- [0078] $Cp(Aa')_p(If)$
- [0079] 상기 식 (Ic)은 킬레이팅기가 중심 모이어티 Cm으로 대체된 것을 제외하고 상기 식 (Ia')에 상응한다. S, Cp 및 n은 식 (I), (Ia) 및 (II)에서 정의한 것과 동일한 의미를 가지고; k는 0 또는 1이다. Aa'는 공유 결합을 형성할 수 있는 활성 원자 또는 활성 원자단이다. 식 (Ic)에서, k가 1인 경우 이는 공유 결합을 통하여 Cm에 결합되고, k가 0인 경우 이는 S에 결합된다. 후자의 경우, n은 1이어야 한다, 즉 Aa' 및 Cp 모두에 결합하는 단지 하나의 단일 스페이서만이 있다.
- [0080] 중심 모이어티 Cm은 적어도 n+1 원자가를 가져 n 스페이서-시클로헥사이드 모이어티 및 1 활성 원자 또는 활성 원자단을 수용하는 임의의 원자 또는 원자단일 수 있다. Cm은 바람직하게 C, N, O, S 및 P로부터 선택되는 1 내지 30 개의 원자를 가진다. 나머지 원자가는 수소에 의하여 포화된다. 바람직한 Cm기는 페닐, 나프틸과 같은 방향족기이거나, 또는 안트라센, 페난트렌, 벤즈피렌 등과 같은 6-원 고리를 3 또는 4 개 함유하는 더 큰 축합 방향족기; 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥탄과 같은 C5-7 카르보사이클을 포함하는 비-방향족 시클릭기, 나프탈렌, 안트라센, 페난트렌, 벤즈피렌 등의 완전히 또는 부분적으로 수소화된 형태와 같은 각각 5 내지 7 고리원으로 구성되는 2,3 또는 4 개의 고리를 함유하는 축합기, 노르보르넨 또는 아다만탄과 같은 7 내지 10 개의 탄소 원자를 가지는 바이- 또는 트리시클릭기로부터 유래된다. 추가로 바람직한 중심 모이어티는 각각 5, 6 또는 7 고리원으로부터 독립적으로 선택되는 고리 크기를 가지는, 1, 2, 3 또는 4 개의 축합 고리를 함유하는 헥테로시클릭기일 수 있다. 이러한 기들은 방향족, 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 대안적으로, 상기 중심 모이어티는 C, N 및 P로부터 선택되는 단일 원자일 수 있다.
- [0081] 식 (Id)은 시클로헥사이드 모이어티 및 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa'가 모두 스페이서를 통하여 중심 모이어티에 결합되는 컨주게이트이다. 즉, 상기 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa'는 스페이서 중 하나에 공유 결합된다. Cm, Aa', S, Cp 및 n의 정의는 식 (I), (II), (Ia) 및 (Ic)에서 설명한 것과 동일하다. 임의로, 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa'를 운반하는 스페이서는 추가적으로 시클로헥사이드 Cp를 가질 수 있고; 따라서, m은 0 또는 1일 수 있다. 추가적인 Cp가 존재하는 경우, 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa' 및 그의 부착 지점은, 예를 들어, 두 모이어티를 서로로부터 적어도 5 공유 결합 이격되는 스페이서의 다른 원자에 부착함으로써, 시클로헥사이드와의 유해한 상호 작용이 피해지거나 적어도 최소화되도록 선택되어야 한다. 활성 원자 또는 원자단 Aa'를 운반하는 스페이서의 수는 o로 표시되고, 이는 1 내지 n일 수 있다. 각각의 스페이서에 결합되는 활성 원자 Aa'의 수는 p로 표시되고 이는 1 또는 2일 수 있다.
- [0082] 식 (Ie)는 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa'가 시클로헥사이드 Cp에 결합됨을 특징으로 한다. Cm, Aa', S, Cp 및 n의 정의는 식 (I), (II), (Ia) 및 (Ic)에서 설명한 것과 동일하다. 변수 o는 활성 원자 또는 원자단 Aa'를 운반하는 시클로헥사이드 Cp의 수를 나타낸다. 이는 1 내지 n의 정수일 수 있다. 변수 p는 각각의 시클로헥사이드에 결합되는 활성 원자 Aa'의 수를 나타내고 이는 1 또는 2일 수 있다.
- [0083] 식 (If)는 중심 모이어티 및/또는 스페이서를 함유하지 않는 본 발명의 컨주게이트를 나타낸다. 대신, 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa'가 시클로헥사이드에 직접 결합된다. 식 (If)의 바람직한 구현예에 따르면, 요오드 원자 또는 방사성 동위원소가 Tyr₂, FRGD 또는 YRGD 내 존재하는 티로신 잔기 중 하나 또는 둘의 3-위치에 부착되어, 결과의 시클로헥사이드는 시클로(3-I-YRGDLAYp(MMe)K); 시클로(3-I-YRGDLA3-I-Yp(MMe)K); 시클로(YRGDLA3-I-Yp(MMe)K); 시클로(3-I-YRGDLAFp(MMe)K); 시클로(FRGDLA3-I-Yp(MMe)K)이고;
- [0084] 상기 식에서 3-I-Y는 페닐 고리의 3-위치에서 요오드 원자를 가지는 Tyr 잔기를 나타내고, 여기서 상기 요오드 원자는 요오드의 임의의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소일 수 있다.
- [0085] 식 (If)의 화합물은 이중적 특징을 가질 수 있다: Aa'의 결합이 αvβ6-인테그린에 대한 친화력의 상당한 저하를 초래하지 않는 한, 즉 참고 문헌 36 및 37에 기재된 방법에 따라 측정시 Aa'-운반 시클로헥사이드의 결합 친

화성이 5 nM 이하인 한, 이는 본 발명의 컨쥬게이트로 작용할 수 있다. 또한, 이는, 예를 들어 식 (Ie)의, 더 큰 컨쥬게이트 내로 도입될 수 있고, 따라서 본 발명의 빌딩 블록으로서 작용할 수 있다.

[0086] 식 (Ia) 내지 (If)에 기재된 활성 원자 및 활성 원자단 Aa 및 Aa'의 결합 방식은 자유롭게 조합될 수 있다. 예를 들어, 식 (Ia) 또는 (Ia')의 화합물은, 그들 스스로가 하나 이상의 활성 원자 또는 활성 원자단을 가지는, 하나 이상의 시클로헥사이드를 가질 수 있다. 특히, 본 발명은 또한, 시클로헥사이드 중 하나 이상이 티로신 잔기의 3-위치에 결합되는 하나 이상의 요오드 원자 또는 방사성 동위원소를 가지는, 식 (Ia) 또는 (Ia')의 컨쥬게이트에 관한 것이다.

[0087] 상기 활성 원자 또는 활성 원자단 Aa, Aa'는 다음을 포함할 수 있다:

[0088] (b-1) La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{2+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} , Sc^{3+} , Y^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ge^{4+} , In^{3+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} , Bi^{3+} , Rh^{3+} , Ru^{3+} , Ru^{4+} , Ag^{+} , Au^{3+} , Pb^{2+} , Pd^{2+} , Pd^{4+} , Pm^{3+} , Ac^{3+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} 및 이의 혼합물로부터 선택되는 금속 이온의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소. Ga^{3+} , Gd^{3+} , Cu^{2+} , Sc^{3+} , Y^{3+} , 및 Lu^{3+} 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 금속 이온이 특히 바람직하다. 상기 방사성 동위원소는 구체적으로 ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{55}Co , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{97}Ru , ^{62}Zn , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{52}Fe , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{51}Cr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{77}As , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{169}Er , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{109}Pd , ^{165}Dy , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{153}Sm , ^{157}Gd , ^{166}Ho , ^{172}Tm , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{177}Lu , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{88}Zr , ^{89}Zr , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac 및 이의 혼합물로부터 선택될 수 있고, 이들 방사성 동위원소는 바람직하게 상기 열거한 각각의 산화 상태로 금속 이온의 형태로 사용된다. 특히 바람직하게, 상기 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{44}Sc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{64}Cu , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{225}Ac 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0089] (b-2) ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 또는 ^{131}I , 바람직하게 ^{18}F 또는 ^{123}I 로부터 선택되는 비-금속 방사성 동위원소. 상기 식 내에 Aa, Aa' 또는 그의 일부로서 존재 외에, 상기 비-금속 방사성 동위원소는 상기 분자 내 임의의 곳에 존재하는 활성 원자 Aa'일 수 있고, 이는 나머지 분자의 일부로서 이미 존재하는 다른 공유 결합된 원자를 대체할 수 있고, 적합한 수의 결합 파트너를 가진다.

[0090] (b-3) 형광 또는 비-형광 염료의 발색단, 바람직하게 CY® 3, 5, 5.5, 7, 7.5와 같은 ThermoFisher's 상업적으로 이용 가능한 Cy®. 및 AlexaFluor® 350, 405, 488, 532, 546, 555, 568, 594, 647, 680, 및 750와 같은 AlexaFluor® 시리즈, 및 Fluorescein, Pyren, Rhodamin, BODIPY 염료 및 그 유사체로부터 유래되는 모이어티;

[0091] (b-5) 자기공명영상(MRI)을 위한 조영제, 바람직하게 Gd, Fe, Mn 및 가장 바람직하게 킬레이트 착물 형태의 Gd(III) 형태의 Gd;

[0092] (b-5) X-선 기반 기술에 의한 영상화에 적합한 원자 또는 원자단, 바람직하게 요오드 또는 요오드 함유 원자단

[0093] (b-6) 치료제로부터 유래되는 원자 또는 원자단. 상기 원자 또는 원자단은 그 자체로 또는 시클로헥사이드-함유 모이어티를 제거하여 밑에 있는 치료제를 방출한 후 치료 활성을 가질 수 있다. 바람직하게, 상기 치료제는 암 또는 섬유증 치료에 적합한 치료제이다.

[0094] 치료 적응증(indication)이 암인 경우, 상기 치료제는 바람직하게 알킬화제, 항-대사물질, 안트라사이클린, 식물 알칼로이드, 국소이성질화효소 억제제 및 기타 항-종양제로부터 선택된다. 보다 구체적으로, 다음이 언급될 수 있다: 백금계 화합물, 항암 활성을 가지는 항생제, 안트라사이클린, 안트라센디온(anthracenediones), 알킬화제, 항대사물질, 유사분열 억제제(antimitotic agents), 타산(taxanes), 타소이드(taxoids), 미세소관(microtubule) 억제제, 빈카 알칼로이드(Vinca alkaloids), 엽산 대항제(folate antagonists), 국소이성질화효소 억제제(topoisomerase 억제제), 항에스트로젠(antiestrogens), 항안드로겐(antiandrogens), 아로마타제 억제제(aromatase inhibitors), GnRh 유사제, 5 α -환원효소 억제제, 비스포스포네이트(bisphosphonates), 대사 억제제(metabolic inhibitor), 바람직하게 mTOR 억제제; 후성 유전적 억제제(epigenetic inhibitor), 바람직하게 DNMT 억제제; 안트라사이클린 항생제; 캄프토테카(camptotheca); 안트라사이클린(anthracycline); 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 프로테아좀 억제제(proteasome inhibitor), JAK2 억제제, 티로신 키나아제 억제제(TKIs), PI3K 억제제, 단백질 키나아제 억제제, 레신/트레오닌 키나아제 억제제, 세포내 시그널링 억제제,

Ras/Raf 시그널링 억제제, MEK 억제제, AKT 억제제, 생존 시그널링 단백질 억제제, 시클린 의존성 키나아제(cyclin dependent kinase) 억제제, 치료적 모노클론 항체, TRAIL 경로 작용제, 혈관신생 억제제(anti-angiogenic agents), 금속단백가수분해효소(metalloproteinase) 억제제, 카텝신(cathepsin) 억제제, 우로키나아제 플라스미노겐 활성화제(urokinase plasminogen activator) 수용체 작용의 억제제, 면역결합제(immunoconjugates), 항체 약물 결합제(antibody drug conjugates), 항체 단편(antibody fragments), 이중특이성 항체(bispecific antibodies), 이중특이적 T-세포 교전제(bispecific T cell engagers)(BiTEs). 상기 항암제는 바람직하게 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 시스플라틴(cisplatin), 이리노테칸 하이드로클로라이드(irinotecan hydrochloride), 에피루비신(epirubicin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 캄프토테신(camptothecin), 독소루비신(doxorubicin), 라파마이신(rapamycin), 5-아자시티딘(5-azacytidine), 독소루비신 이리노테칸(doxorubicin irinotecan), 토포테칸(topotecan) (타입 1 국소이성질화효소 억제제), 암사크린(amsacrin), 에토포시드(etoposide), 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate) 및 테니포시드(teniposide) (국소이성질화효소-타입 2 억제제); UFT, 카페시타빈(capecitabine), CPT-II, 옥살리플라틴(oxaliplatin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메토트렉세이트(methotrexate), 나벨빈(navelbine), 에피루비신(epirubicin), 미톡산트론(mitoxantrone), 랄록시펜(raloxifen), 미토마이신(mitomycin), 카보플라티늄(carboplatinum), 젬시타빈(gemcitabine), 에토포시드(etoposide) 및 토포테칸(topotecan)으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0095] 암 치료를 위한 추가로 적합한 치료제가, 예를 들어 "Cancer Drugs" by Judith Matray-Devoti, Chelsea House, 2006; "Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2015" by Edward Chu, Vincent T DeVita, Jr., Jones & Bartlett Learning 2015; "Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice" by Bruce A. Chabner, Dan L. Longo, Wolters Kluwer, 2011; "Drugs in Cancer Care" by Rachel Midgley, Mark R. Middleton, Andrew Dickman, David Kerr (Eds.), Oxford University Press 2013에 개시된다. 상기 문헌에 개시된 약물은 본 발명을 실행할 때 치료제로서 사용될 수 있다. 상기 참고 문헌의 치료제의 개시는 따라서 본 발명에 포함된다.

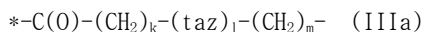
[0096] 치료 적응증이 섬유증인 경우, 치료제는 바람직하게 섬유증 치료에 적합한 치료 약물로부터 선택된다. 그러한 치료 약물은 예를 들어 "Cystic Fibrosis in the 21st Century" by Andrew Bush (Ed.), S. Karger, 2006; "Liver Fibrosis: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition" by Q. Ahton Acton, ScholarlyEditions, 2013; "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide" by Keith C. Meyer, Steven D. Nathan, Springer, 2014; "New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Potential Role for Stem Cells in the Lung Parenchyma and Implications for Therapy" by M. Gharaee-Kermani *et al.* in Pharmaceutical Research, 2007, 24, 819-841; "Pulmonary Fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation" by M.S. Wilson and T.A. Wynn in Mucosal Immunol. 2009, 2, 103-121에 개시된다. 구체적인 바람직한 치료 약물은 바람직하게 앞서 인용된 Gharaee-Kermani *et al.*에 의한 리뷰 논문의 표 II에 열거되는 약물 및 약물류로부터 선택된다.

[0097] 치료 적응증이 코비드-19 감염증인 경우, 치료제는 임상 시험에서 이미 사용되었는지 여전히 개발 단계인지와 무관하게, 그러한 감염 치료에 활성인 것으로 실험적으로 확립되거나 예상되는 임의의 제제일 수 있다. 코비드-19 감염증 치료에 현재 사용되거나 개발 중인 제제는, 예를 들어, 에볼라 치료제 렘데시비르(remdesivir) 또는 인플루엔자 치료제 파빌라비르(favilavir), ATR-002와 같은 키나아제 억제제, 글루코코르티코이드를 포함하는 항염증제, 각각 아나킨라(anakinra) 또는 토실리주맙(tocilizumab)과 같은 IL-1 또는 IL-6의 길항제, 이버멕틴(ivermectin)과 같은 감염증 치료제, 또는 섬유증과 같은 기타 폐 질환 치료제이다. 따라서 섬유증에 대하여 앞서 언급한 문헌 및 제제를 참고할 수 있다.

[0098] 활성 원자 또는 원자단은 스페이서로서 작용하는 원자단을 통하여 시클로헵타이드(또는 시클로헵타이드들)에 결합할 수 있다. 상기 스페이서로 작용하는 원자단은, 임의로 하나 이상의 치환체를 가지고, 나머지 원자가 수소로 포화되는, 전형적으로 C, N, O, P 및 S로부터 선택되는 2 내지 20, 바람직하게 3 내지 10 원자의 직쇄, 바람직하게 알킬기이다. 이러한 직쇄는 하나 이상의 고리 구조, 바람직하게 5 개의 고리 원자를 가지는 것, 더 바람직하게 트리azol 고리가 개입될 수 있다. N(Me)K의 측쇄의 아미노기에 결합은 전형적으로 아미드 결합에 의하여 달성된다. 식 (1a'), (1b), (1c) 또는 (1d)에서 스페이서의 활성 원자 또는 원자단 Aa'에 결합 또한 아미드 결합에 의하여 달성될 수 있으나, 직접 공유 결합 또한 가능하다.

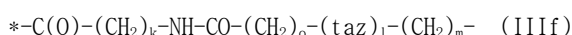
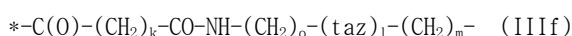
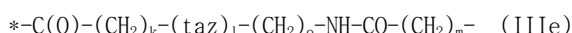
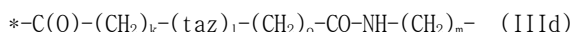
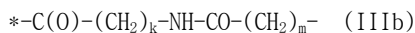
[0099] 예를 들어 상기 식 (1a) 내지 (1f)에서, 스페이서로서 작용하는 원자단을 아래 추가로 기재한다. 이는 일 구현

예에서 다음 식 (IIIa)으로 표시될 수 있다:



[0101] 상기 식에서, taz는 질소 원자 세 개가 모두 서로 인접하는 트리아졸 고리를 나타내고, 1은 0 또는 1이고, k 및 m 각각은 $k+m = 2-20$ 이 되도록 0 내지 20으로부터 선택되는 정수이다. 별표(*)는 시클로헵타이드의 부착 지점을 나타낸다.

[0102] 다른 구현예에서, 다음 식 (IIIb) 내지 (IIIf)으로 나타내는 바와 같이, 추가적인 2가 작용기가 존재할 수 있다:



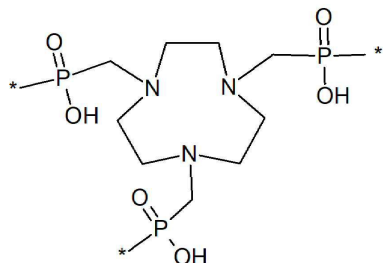
[0109] 상기 식에서 tax 및 1은 식 (IIIa)에서와 동일한 의미를 가진다. k, m 및 존재한다면 o는 $k+m = 2-20$ 이고 $k+m+0=2-20$ 이 되도록 0 내지 20의 범위로부터 독립적으로 선택되는 정수이다. 별표(*)는 시클로헵타이드의 부착 지점을 다시 나타낸다.

[0110] 일 구현예에 따르면, 스페이서 중 하나 이상은 하나 이상의 독립적으로 선택되는 치환체를 가질 수 있다. 이들 치환체 각각은 특히 제한되지 않는다. 바람직한 구현예에 따르면, 상기 치환체는 그 자체가 스페이서 및 시클로헵타이드, 바람직하게 본원에 기재되는 스페이서 S 및 시클로헵타이드 Cp를 함유하는 모이티티이다. 상기 치환체의 스페이서 부분이 더 치환되어, 식 (Ia) 내지 (Ie)에서 나타내는 0 세대 스페이서에 부착되는 3 이하 세대의 치환체를 가질 수 있는, 덴드리머 구조를 형성하는 것 또한 가능하다.

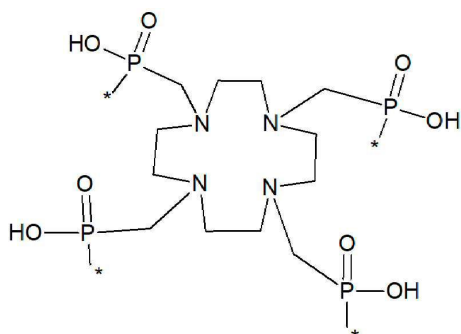
[0111] 다른 구현예에서, 특히 치료 목적에 적합한 활성 원자 또는 원자단에 대하여, 상기 스페이서는 생리적 조건 하에 절단 가능(cleavable)할 수 있다. 그러한 절단 가능한 스페이서는 특히 제한되지 않고, WO 2009/117531 A, WO 2015/123679 A, Younes et al. N. Engl. J. Med. 2010;363:1812-1821; Dorywalska et al. Mol. Cancer Ther. 2016;15(5):958-970, Jain et al., Pharm. Res. 2015;32(11):3526-3540, 및 그 안에 인용된 문헌들에 기재되는 스페이서로부터 선택될 수 있다.

[0112] 활성 원자가 금속 이온인 경우, 결합은 전형적으로, 예를 들어, Chem. Soc. Rev. 2011;40:3019-3049⁴⁰에 기재되는, 킬레이팅기를 통하여 달성된다. 킬레이팅기에 의한 금속 이온의 결합은 바람직하게 상기 킬레이팅기의 N 및 O 원자에 의하여 실행되는 착물 결합(루이스산/염기 상호 작용)을 통하여 일어난다. 그러나, 상기 킬레이팅기는, 바람직하게 의도하는 진단 방법 실행을 위하여 충분히 긴 시간 동안 생리적 조건 하에 안정한, 관심 금속 이온과의 킬레이트 착물을 형성할 수 있는 한 특히 제한되지 않는다. 바람직한 킬레이터 또는 킬레이터-함유 작용기는 Chem. Soc. Rev. 2014;43:260-290에 언급되는 것들 (DOTA, B-DO2A, 3p-C-DEPA, TCMC, Oxo-DO3A, TETA, E2A, CB-TE2A, CB-TE1A1P, CB-TE2P, MM-TE2A, DM-TE2A, Diamsar, NOTA, NETA, 및 TACN-TM, DTPA, 1B4M-DTPA, CHX-A''-DTPA, AAZTA, DATA, H₂dedpa, H₄octapa, H₂azapa, H₅decapa, BCPA, CP256, YM103, DFO, PCTA, H₆phospha, PCTA, HEHA, PEPA), 비스피딘(bispidines) (Dalton Trans. 2018;47: 9202-9220에 언급되는), 라디오하이드리드 리간드(radiohybrid ligands) (Wurzer et al. in J. Nucl. Med. 2019, doi: 10.2967/jnumed.119.234922에 기재되는), 히드록시피리디논 리간드(hydroxypyridinone ligands) (Dalton Trans. 2019;48:4299-4313 또는 Bioconjugate Chem. 2015;26:2579-2591에 기재되는), 피콜린산계 킬레이터 (Dalton Trans. 2017;46:14647-14658, Inorg. Chem. 2016;55:12544-12558, 또는 Bioconjugate Chem. 2017;28:2145-2159에 언급되는), 및 특히, 푸사리닌(fusarinine) c (J. Label. Compd. Radiopharm. 2015;58:209-214에 기재되는), DOTPI (Chem. Eur. J. 2013;19:7748-7757에 기재되는), DOTGA (Chem. Commun. 1998, 1381에 기재되는), NOTGA (Bioconjugate Chem. 2012;23:2229-2238에 기재되는), NODAPA (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008;18:5364-5367에 기재되는), DOTAZA (Chem. Asian J. 2014;9:2197-2204에 기재되는), HBED-

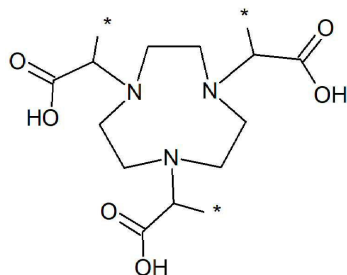
CC (Eur. J. Nucl. Med. 1986;12:397-404에 기재되는), HBED-NN (J. Org. Chem. 2019;84:7501-7508에 기재되는), $(\text{NH}_2)_2\text{sar}$ (Inorg. Chem. 2011;50: 6701-6710에 기재되는) 또는 TRAP (예를 들어 *Dalton Trans.* 2015;44:11137에 언급되는)와 같은, 추가적인 분지형 링커 없이 2 이상의 펩타이드의 컨쥬게이션을 허용하는 킬레이팅기들이다. TRAP, 그의 4가 동족체 DOTPI, DOTAZA, 및 이들 킬레이팅기의 유사체 및 유도체가 특히 바람직하다. 이들 킬레이팅기의 전형적인 구조는 다음 식 (IVa) 내지 (IVd)으로 표시된다:



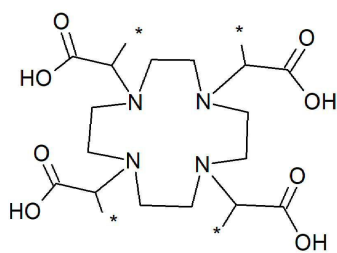
(IVa)



(IVb)



(IVc)



(IVd)

상기 식에서, 별표(*)는 스페이서로서 작용하는 원자단의 부착 지점을 나타낸다. 시클로펩타이드 및 관련 스페이서의 수 (변수 n으로 표시)가 킬레이팅기의 원자가 수 미만일 때, 별표로 나타내는 나머지 원자가는 수소 또는 다른 원자단, 바람직하게 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 및 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 로부터 선택되는 기로 포화된다.

본 발명의 컨쥬게이트의 제조

본 발명의 컨쥬게이트는 당업계에 공지된 표준 물질 및 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 컨쥬게이트가 킬레이트인 경우, 킬레이트의 형성은 전형적으로 마지막 단계로서 수행된다. 즉, 적합한 절차는 후술하는 바와 같은 전구체 형성을 위한 하나 이상의 단계 후, 킬레이트될 원자, 원자단 또는 이온과 전구체의 반응을 포함한다. 상기 최종 반응은 전형적으로 당업자에게 공지된 이러한 유형의 반응을 위한 통상적인 조건 하에 수행된다. 바람직한 세팅에서, 상기 반응은 주변 온도(실온, 예를 들어 20-25°C)에서 수행된다. 또한, 바람직하게, 상기 반응은 주변 온도(실온) 내지 37°C 범위의 온도에서 수행된다.

[0120] 상기 이온은 염의 형태로 제공될 수 있고, 상기 염-형태 반대 이온은 황산염, 불화물, 염화물, 브롬화물, 질산염, 인산염, 탄산염, 탄산수소염, 술폰산염, 아세트산염, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 추가적인 바람직한 구현예에서, 상기 이온은 용액 형태로 제공된다.

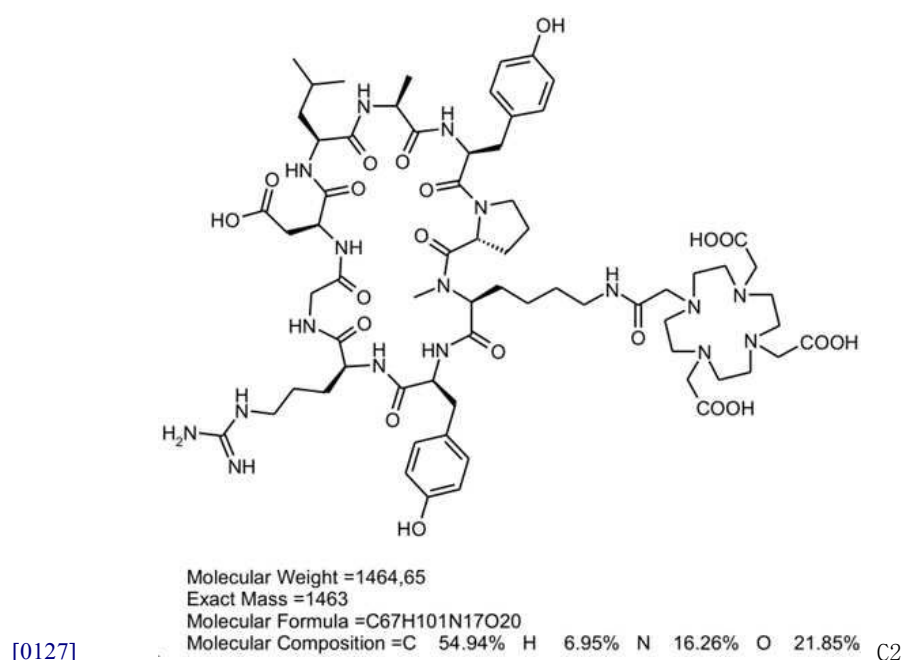
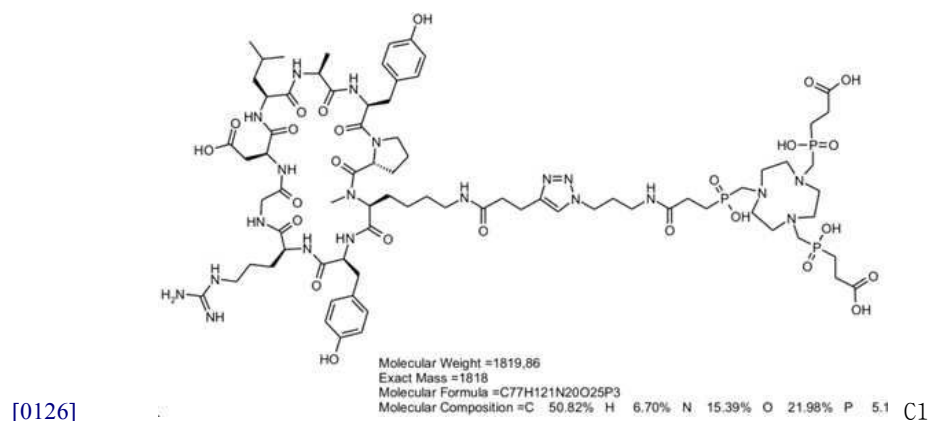
[0121] 상기 전구체는 바람직하게 상기 킬레이팅기(또는 중심 모이어티)를 시클로헵타이드 모이어티/모이어티들에 결합하기 위하여 클릭 화학(Click chemistry) 기반의 단위적 접근을 사용하여 제조된다. 상기 스페이서/스페이서들은 상기 커플링 반응 중 제자리에서(in situ) 형성된다. 상기 출발 물질은 그 자체가 그 말단에서 클릭 화학 커플링에 적합한 작용기를 가지는 스페이서의 전구체를 함유한다.

[0122] 그들의 (Me)K 잔기에서 스페이서의 전구체를 가지는 시클로헵타이드는, 시클로헵타이드-결합 말단에서 카르복실기를 가지고, 예를 들어 HATU, HOBT 및 DIPEA를 사용하여 활성화될 수 있는, 각각의 전구체를 예를 들어 Maltsev OV, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2016;55:1535-1539 및/또는 WO 2017/046416 A에 기재된 표준 아미드 커플링 조건 하에 각각의 시클로헵타이드와 반응시켜 얻을 수 있다.

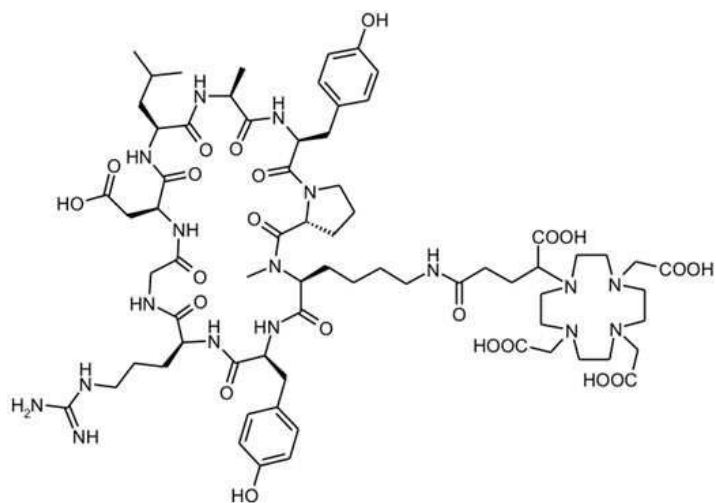
[0123] 상기 시클로헵타이드는 문헌, 예를 들어 Maltsev OV, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2016;55:1535-1539 및/or WO 2017/046416 A1에 기재되는 적합하게 조정된 물질 및 절차를 적용하여 합성될 수 있다.

[0124] 본 발명의 특정 컨쥬게이트

[0125] 이하, 본 발명의 특정 컨쥬게이트를 도시한다. 본 발명의 컨쥬게이트는 이하 도시하는 컨쥬게이트, 및 비-방사성 금속 이온 또는 ⁶⁸Ga와 같은 방사성 핵종을 아래 도시하는 구조 내로 도입함으로써 얻을 수 있는 상응하는 컨쥬게이트를 포함한다.

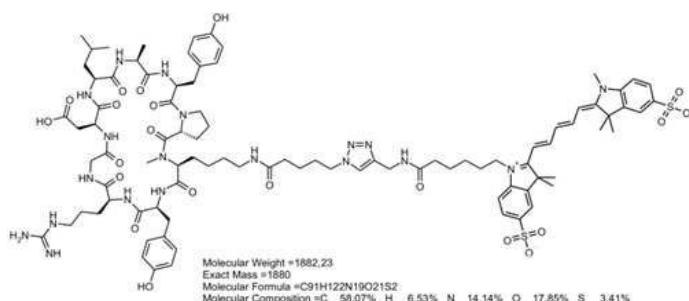


[0127]



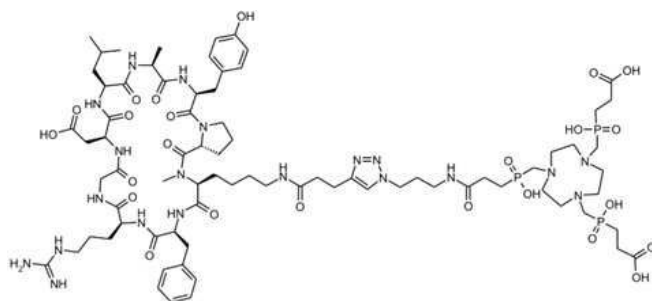
Molecular Weight = 1536.72
 Exact Mass = 1535
 Molecular Formula = C₇₀H₁₀₅N₁₇O₂₂
 Molecular Composition = C 54.71% H 6.89% N 15.49% O 22.91%

[0128] C3



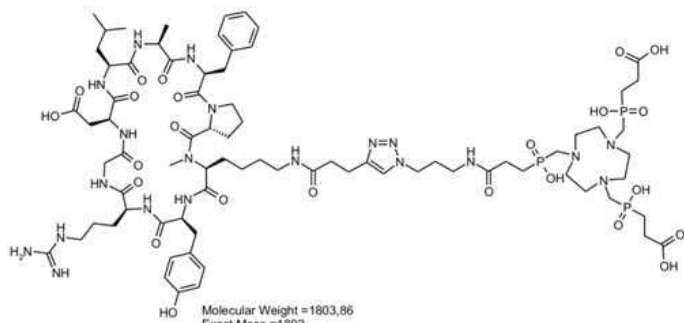
Molecular Weight = 1882.23
 Exact Mass = 1880
 Molecular Formula = C₉₁H₁₂₂N₁₉O₂₁S₂
 Molecular Composition = C 58.07% H 6.53% N 14.14% O 17.85% S 3.41%

[0129] C4



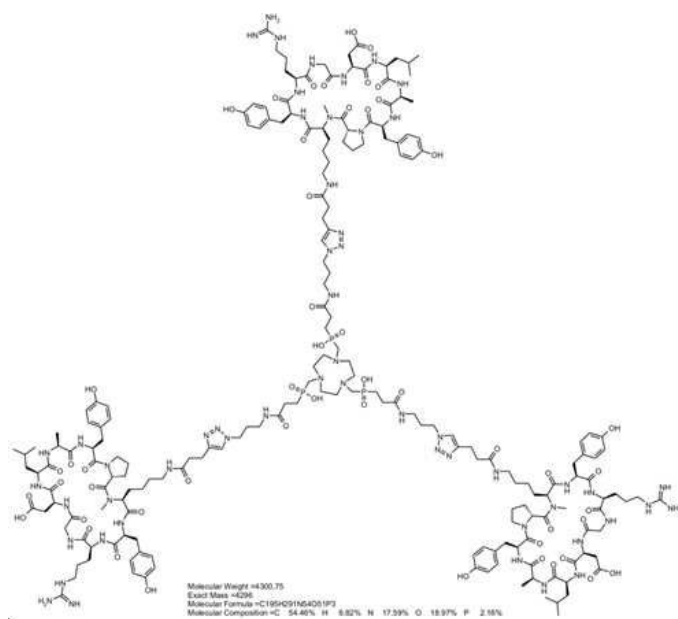
Molecular Weight = 1803.86
 Exact Mass = 1802
 Molecular Formula = C₇₇H₁₂₁N₂₀O₂₄P₃
 Molecular Composition = C 51.27% H 6.76% N 15.53% O 21.29% P 5.15%

[0130] C5

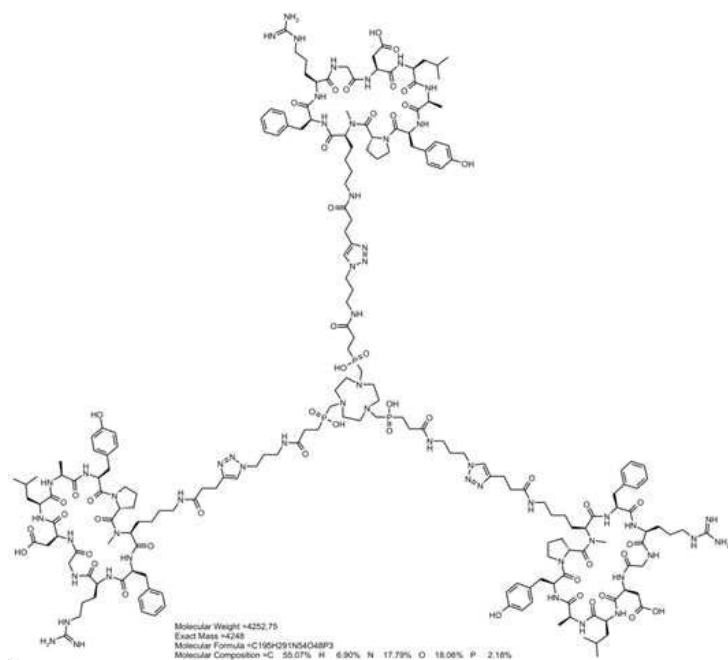


Molecular Weight = 1803.86
 Exact Mass = 1802
 Molecular Formula = C₇₇H₁₂₁N₂₀O₂₄P₃
 Molecular Composition = C 51.27% H 6.76% N 15.53% O 21.29% P 5.15%

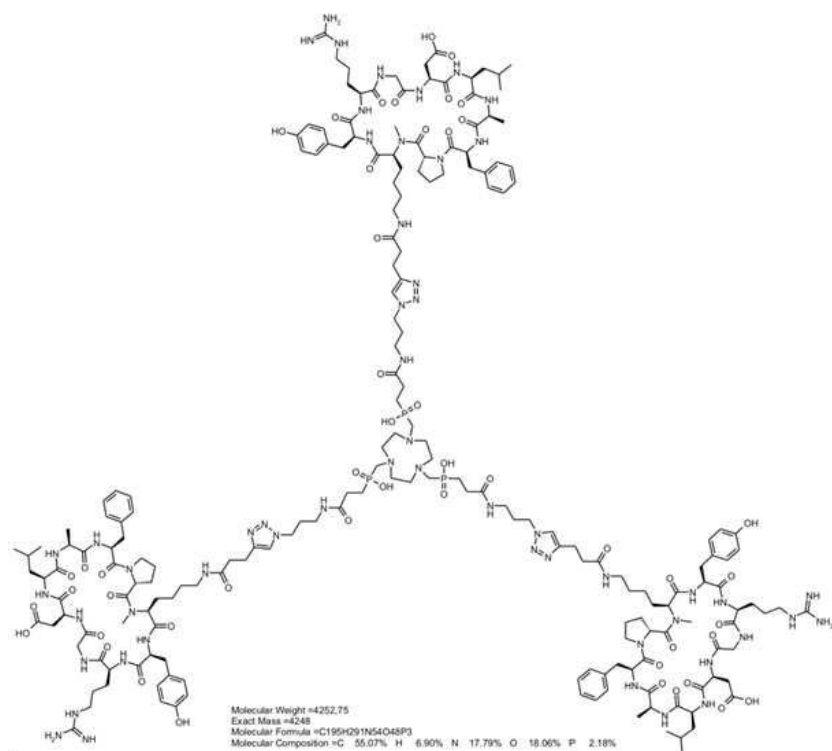
[0131] C6



C7

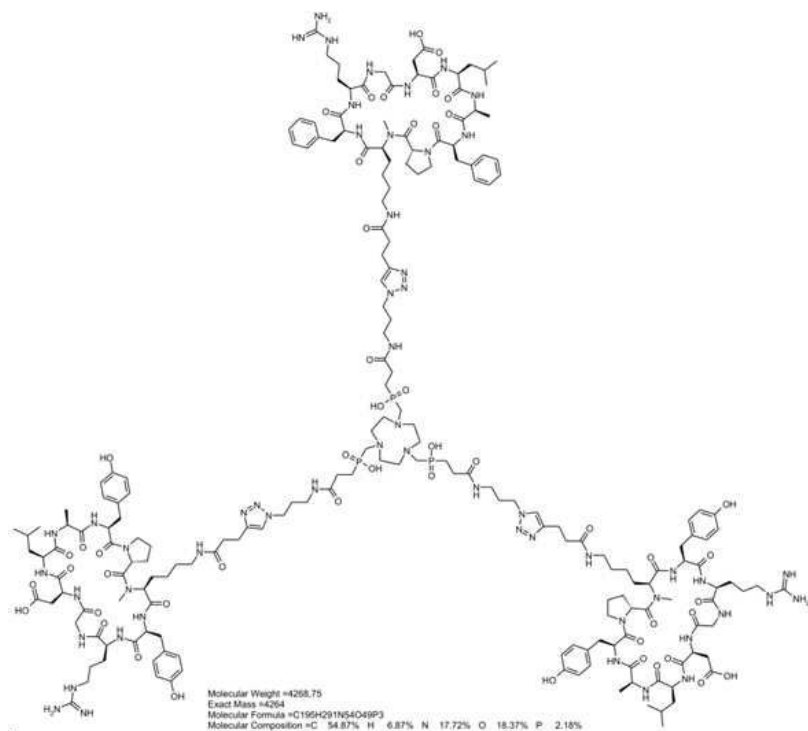


C8



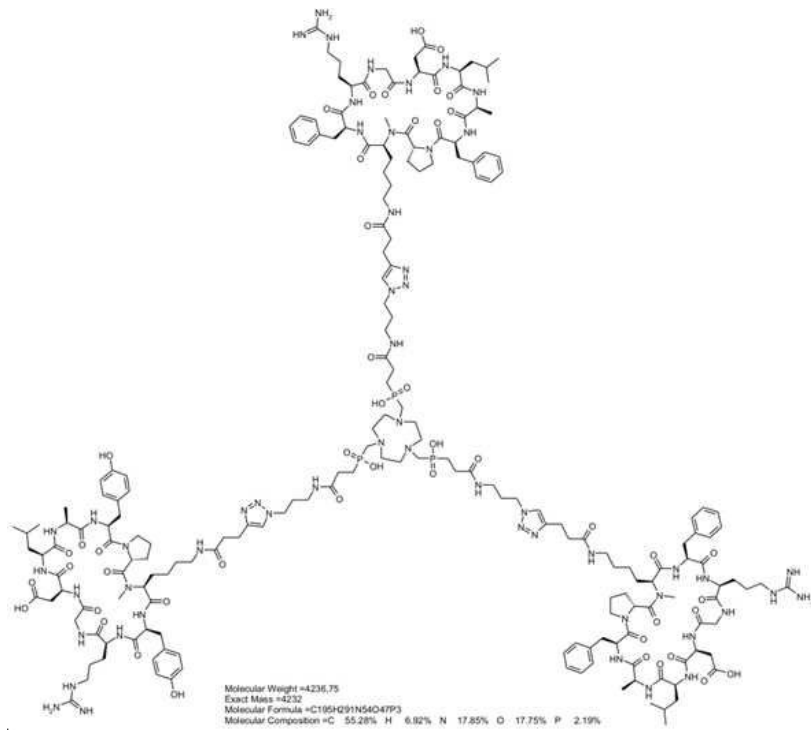
[0134]

C9

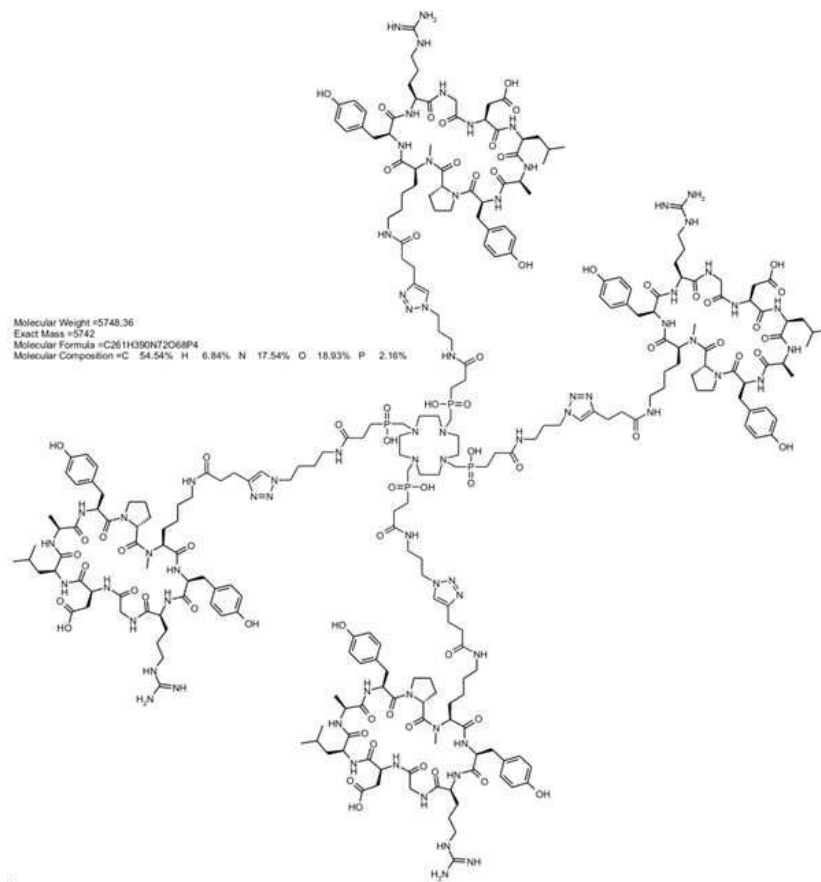


[0135]

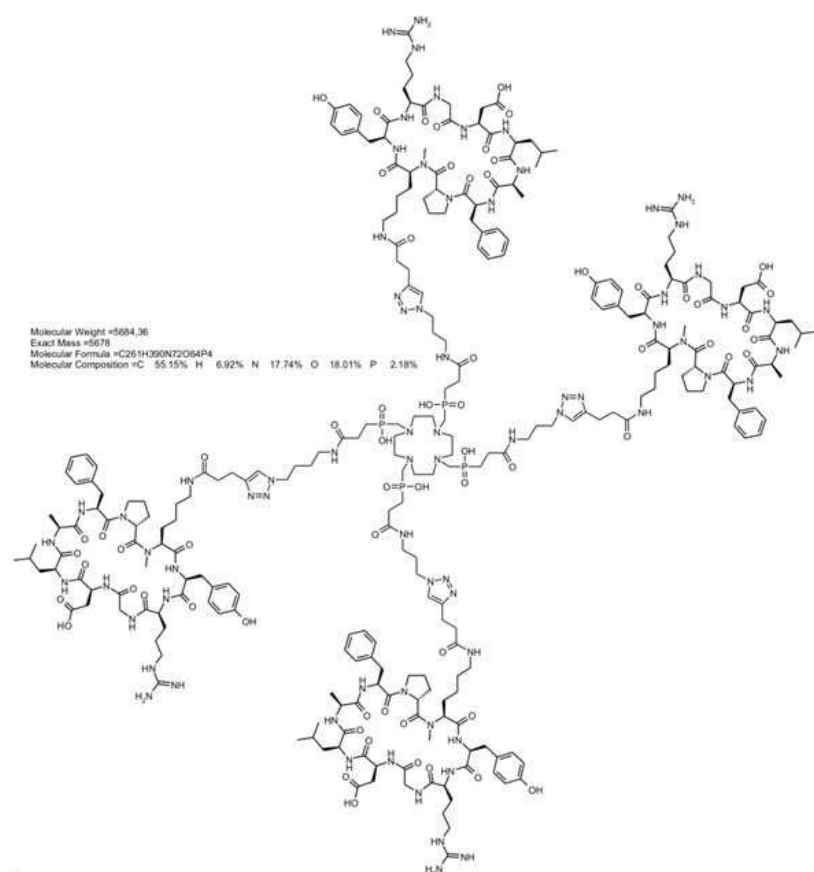
C10



C11

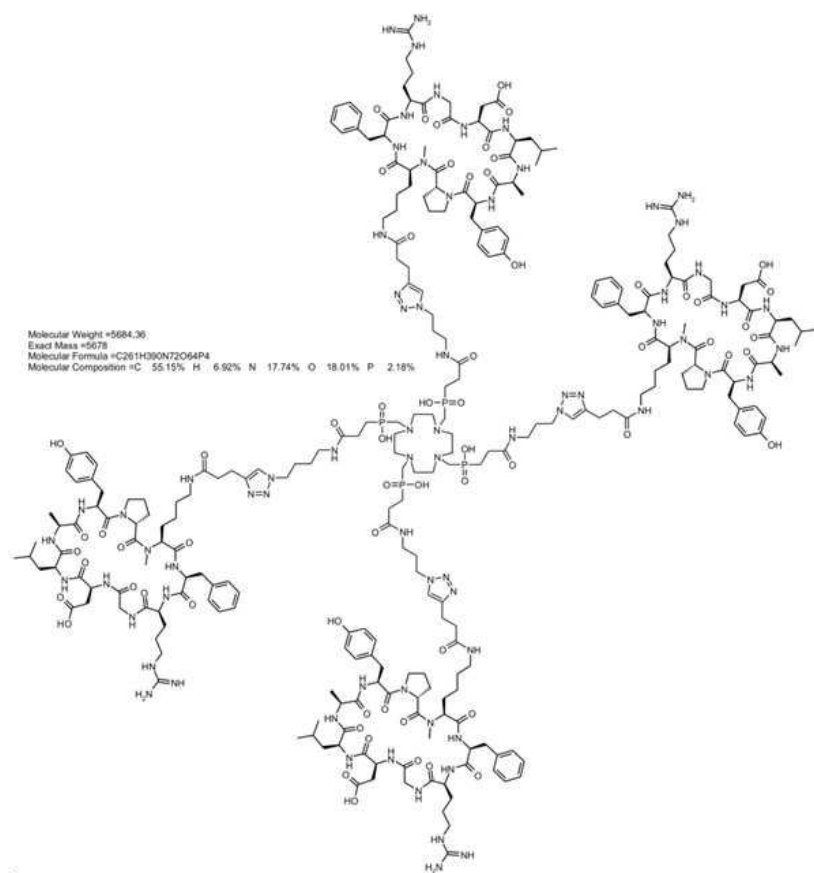


C12



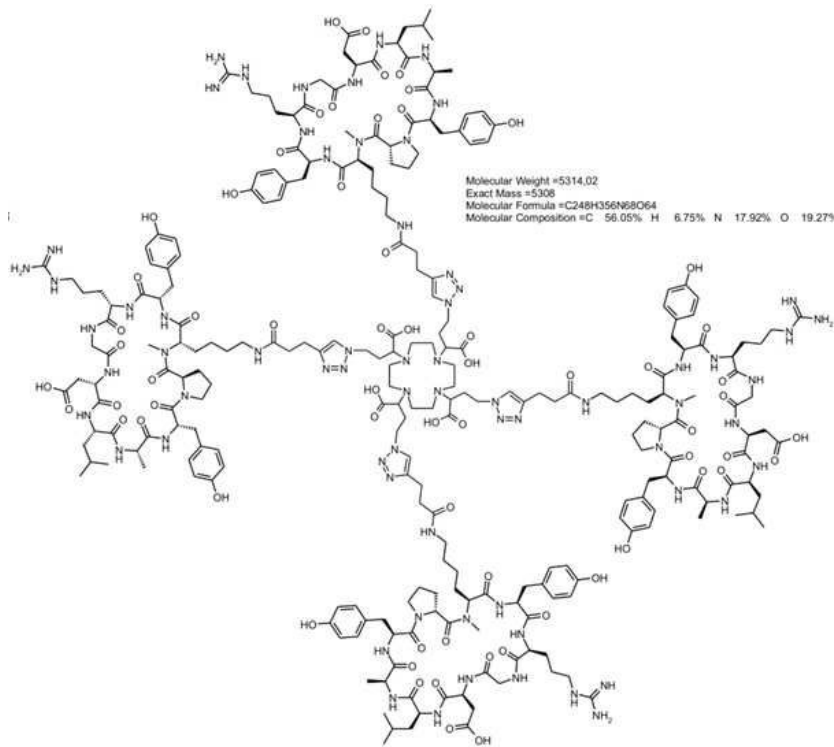
[0138]

C13

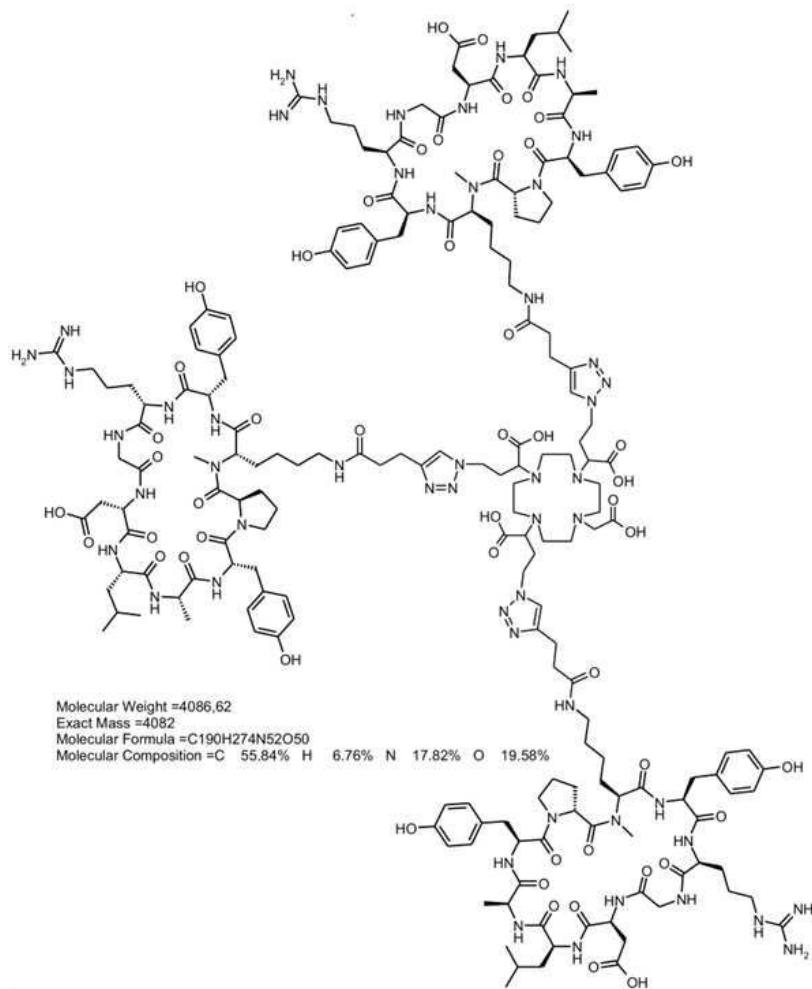


[0139]

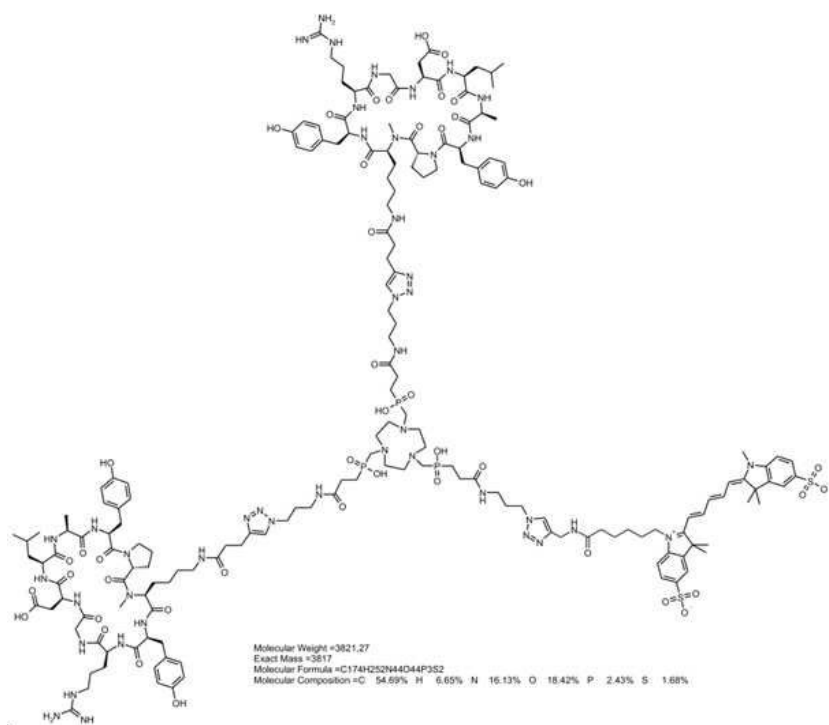
C14



[0140] C15

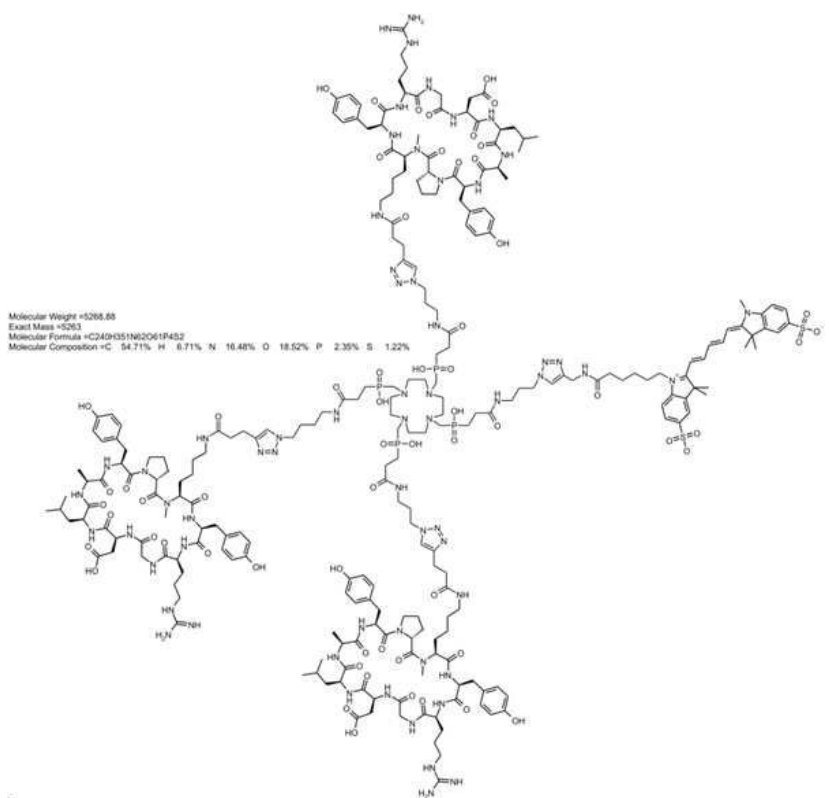


[0141] C16



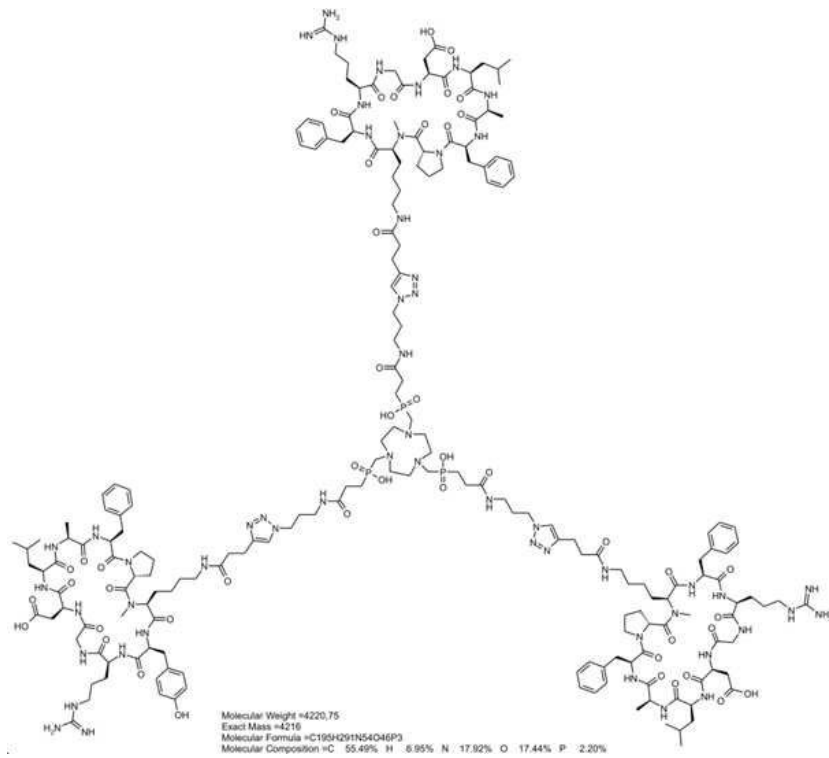
[0142]

C17



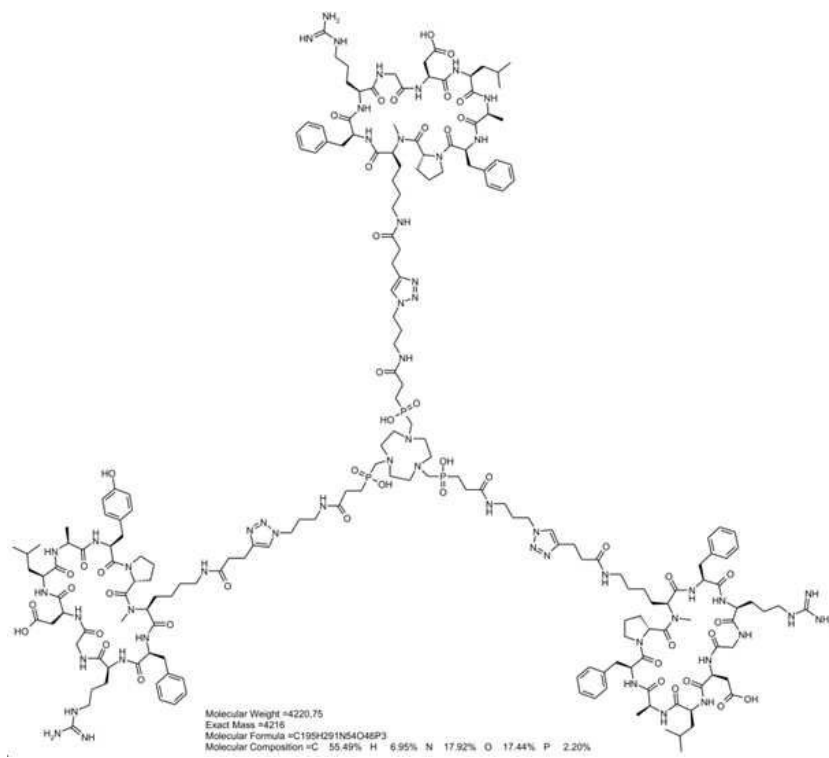
[0143]

C18



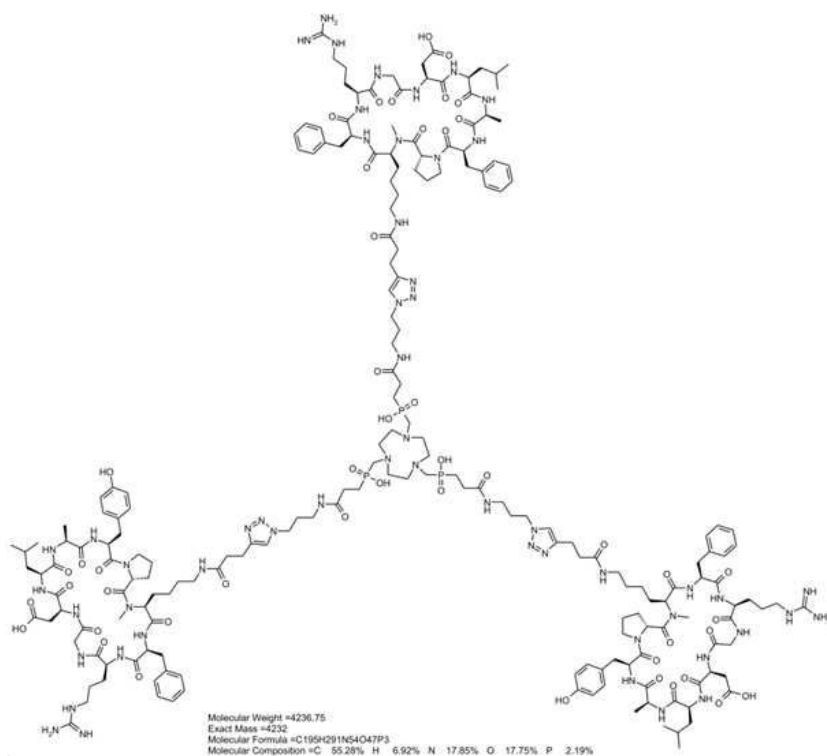
[0144]

C19



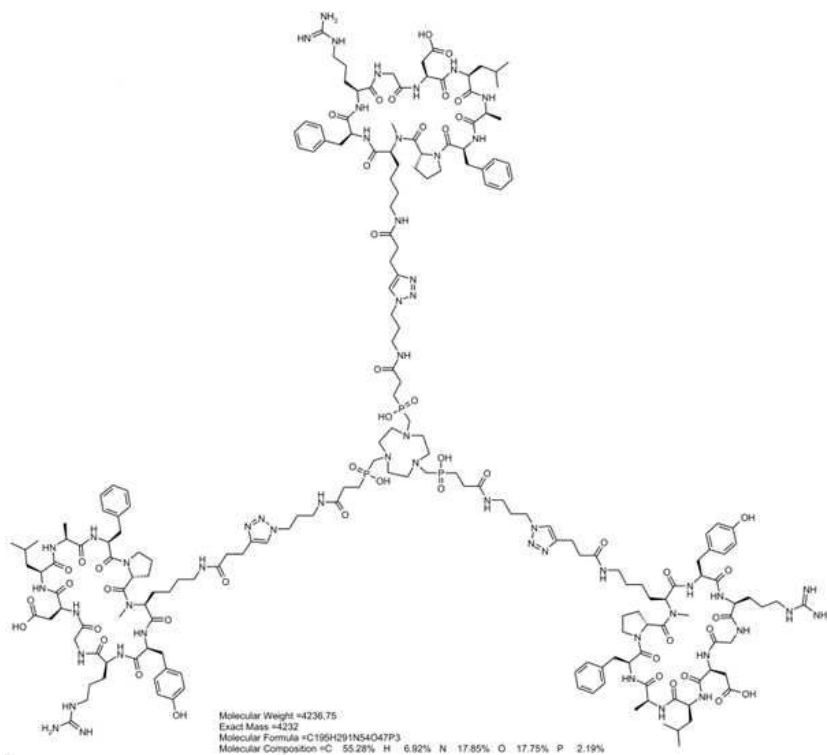
[0145]

C20



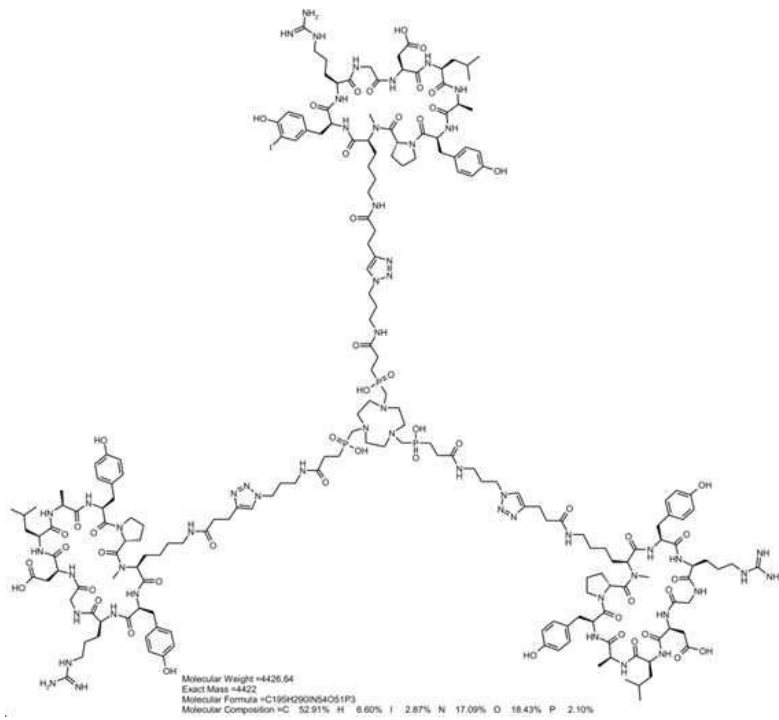
[0146]

C21

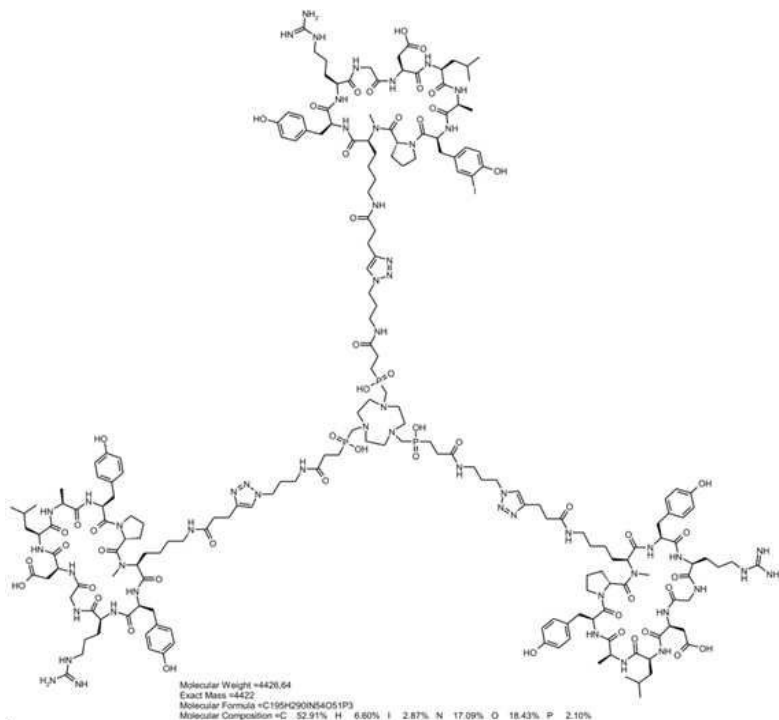


[0147]

C22



C23

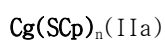


C24

본 발명의 빌딩 블록

본 발명은 나아가 본 발명의 컨주게이트를 얻기 위하여 사용될 수 있는 빌딩 블록에 관한 것이다.

본 발명의 첫번째 유형의 빌딩 블록은, 배위된 원자(Ga-68과 같은)가 없는, 상기한 바와 같은 킬레이트 착물에 상응하는 화합물 군이다. 이러한 본 발명의 빌딩 블록은 다음 식 (IIa)으로 표시될 수 있다:



상기 식에서, Cg는 킬레이팅기를 나타내고, S는 스페이서로 작용하는 원자단을 나타내고, 각각의 Cp는 **Tyr**₂, **YRGD** 및 **FRGD**로부터 독립적으로 선택되는 시클로헵타이드이고, n은 1 내지 4의 정수이다. 상응하는 배위 착물에 대하여 앞서 제공된 모든 추가 정보가 식 (IIa)의 빌딩 블록에 유사한 방식으로 적용된다.

본 발명은 나아가, 편리한 클릭 화학에 의하여 본 발명의 컨주게이트 및 상기한 빌딩 블록을 합성하기 위한 합

성 절차의 초기 단계에서 사용될 수 있는 개질된 시클로헵타이드인, 빌딩 블록에 관한 것이다. 이러한 빌딩 블록은 **Tyr₂**, **YRGD** 및 **FRGD**로부터 선택되는 시클로헵타이드 모이어티, 클릭 반응에 참여할 수 있는 작용기 (예를 들어, Wikipedia entry "Click chemistry" in the version of January 24, 2020에 명시되는 것과 같은) 및 상기 시클로헵타이드를 MMe-K 잔기의 측쇄의 말단 아미노기를 통하여 상기 작용기에 연결시키는 원자단을 포함한다.

[0156] 이러한 본 발명의 빌딩 블록은 다음 식 (V)로 표시될 수 있다:

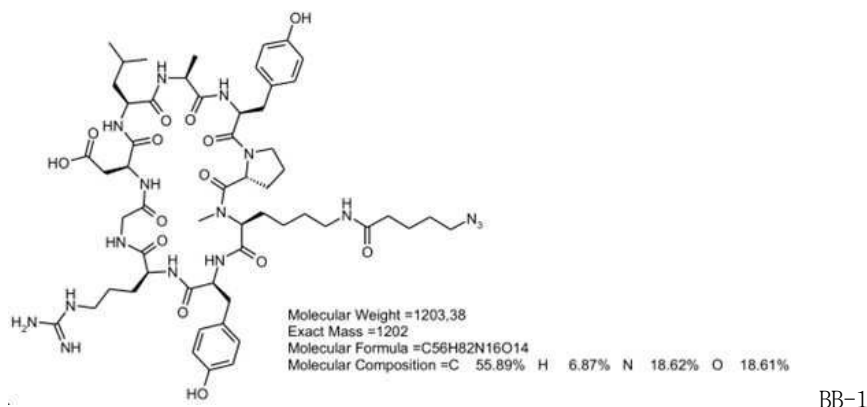
[0157] Cp-L-Fg (V)

[0158] 상기 식에서, Cp는 **Tyr₂**, **YRGD** 및 **FRGD**로부터 선택되는 시클로헵타이드를 나타내고, L은 연결기를 나타내고, Fg는 클릭 반응을 수행하기 위한 작용기를 나타낸다.

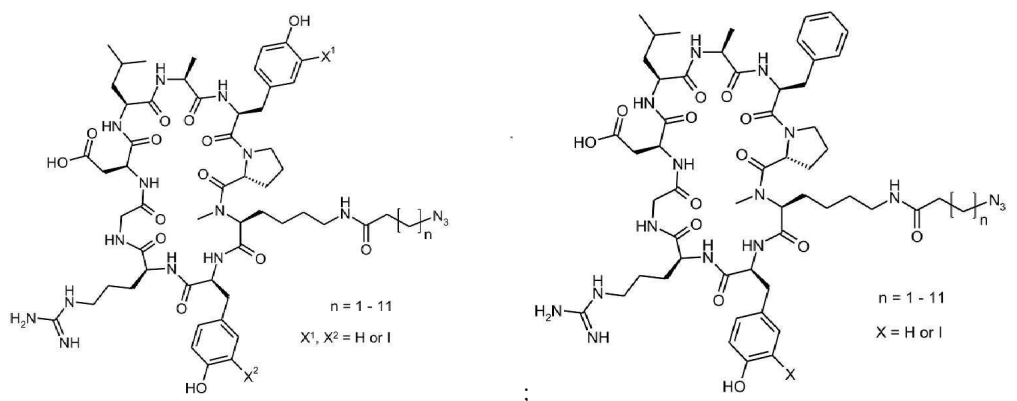
[0159] 상기 작용기는 바람직하게, 아지드기, 특히 말단 에틴기를 포함하는 알킨기, 디벤질시클로옥탄기, 트랜스-시클로옥텐기, 테트라진기, 디벤조시클로옥탄기 또는 비시클로[6.1.0]노닌기이다.

[0160] 상기 연결기는 전형적으로 MMe-K 잔기의 측쇄의 아미노기와 아미드 결합을 형성하는 카르보닐기를 포함한다. 이는 또한, 임의로 하나 이상의 치환체로 치환되고, 측쇄-형성 원자의 나머지 원자가는 수소 원자로 포화되는, 아미드 결합과 작용기 사이의 직쇄를 형성하는, C, N, O로부터 선택되는 1 내지 15 원자의 기를 포함한다. 바람직하게, 상기 기는 1 내지 15, 더 바람직하게 2 내지 6 탄소를 가지는 알킬렌기, 메틸렌기이다.

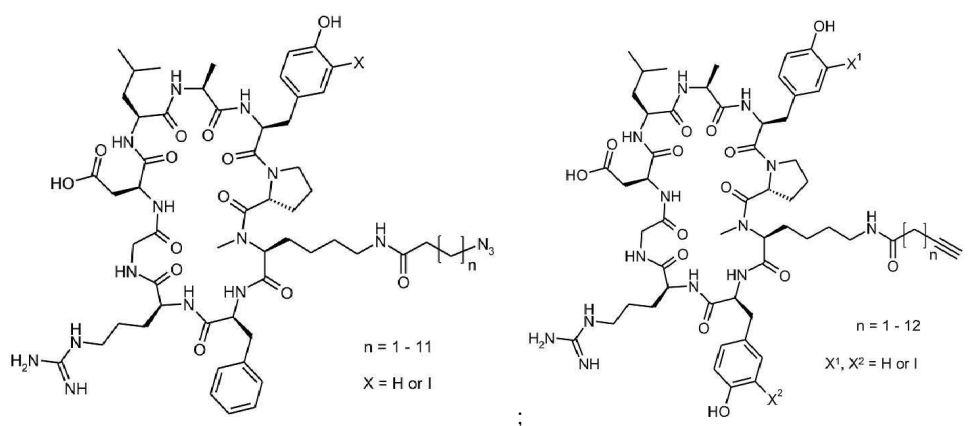
[0161] 다음 식 BB-1은 **Tyr₂** 시클로헵타이드가 C₄-알킬렌기를 통하여 아지드 작용기에 연결되는, 본 발명의 빌딩 블록에 대한 개념을 예시한다.



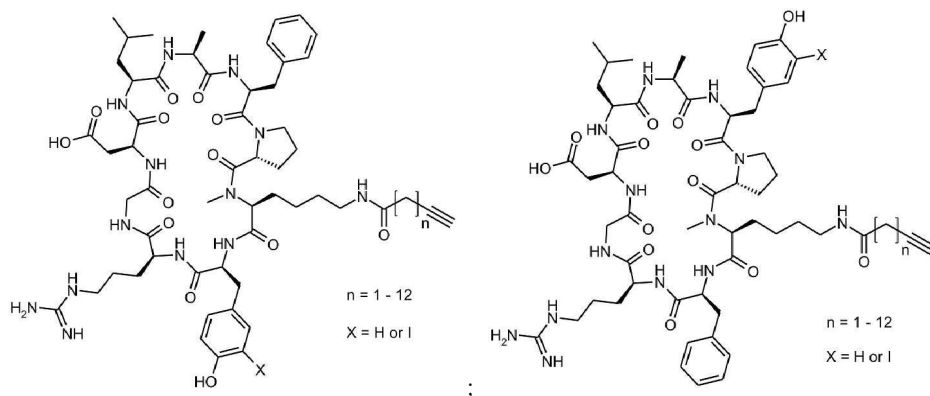
[0162] [0163] 추가적으로 유용한 빌딩 블록들이 다음 식 BB-2 내지 BB-7로 표시된다.



[0164] BB-2BB-3



BB-4BB-5



BB-6BB-7.

BB-5a는 X^1 및 X^2 가 수소이고, $n = 2$ 인, 구조 BB-5를 나타낸다.

BB-6a는 X가 수소이고, $n = 2$ 인 구조 BB-6을 나타낸다.

BB-7a는 X가 수소이고, $n = 2$ 인 구조 BB-7을 나타낸다.

상기 **Tyr**₂ 시클로펩타이드 자체는 신규하고, 상기한 및 후술하는 본 발명의 컨쥬게이트를 얻기 위한 본 발명의 다른 빌딩 블록을 나타낸다. 요오드-개질된 시클로펩타이드 Tyr₂, FRGD 및 YRGD 또한 마찬가지이다. 즉, 본 발명의 추가적인 빌딩 블록은 시클로(3-I-YRGDLAYp(Me)K); 시클로(3-I-YRGDLA3-I-Yp(Me)K); 시클로(YRGDLA3-I-Yp(Me)K); 시클로(3-I-YRGDLAFp(Me)K); 시클로(FRGDLA3-I-Yp(Me)K)이고; 여기서 3-I-Y는 페닐 고리의 3-위치에 요오드 원자를 가지는 Tyr 잔기를 나타내고, 상기 요오드 원자는 요오드의 임의의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소일 수 있다.

펩타이드 합성

본 발명의 시클로펩타이드는 Fmoc을 보호기로 사용하는 고상 펩타이드 합성과 같은 표준 펩타이드 방법론을 사용하여 합성될 수 있다. 이용 가능한 기법은 예를 들어 J. Chatterjee, B. Laufer, H. Kessler, *Nat. Protoc.* **2012**, 7, 432-444 및 WO 2017/046416 A에 기재된다.

펩타이드의 고리화는 표준 기법을 사용하여 실행될 수 있다. 예를 들어, 고리화는 고체 담체 상에서 또는 용액 내에서 HBTU/HOBt/DIEA, PyBop/DIEA 또는 PyClock/DIEA 시약을 사용하여 달성될 수 있다. 이용 가능한 고리화 방법은 예를 들어 WO 2017/046416 A, J. Chatterjee, B. Laufer, H. Kessler, *Nat. Protoc.* **2012**, 7, 432-444 및 그 안에 인용된 참고 문헌들에 기재된다.

컨쥬게이트 합성

상기 컨쥬게이트는 문헌^{38,43,44,45}에 기재된 방법을 유사하게 이용하여 제조될 수 있다.

[0178] **$\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가된 발현을 가지는 세포와 관련되는 질환**

[0179] 본 발명의 컨주게이트는 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가된 발현과 관련되는 임의의 질환에 유용하다. 일반적으로, 조직 내 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 존재는 면역조직화학(IHC)에 의하여 결정될 수 있다. 이러한 분석 기술의 건강한 성숙한 조직에 적용은 어떠한 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린 신호도 발생시키지 않는다. 따라서, 본 발명의 일부 구현예에서, $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린에 대한 검출 가능한 IHC 신호를 생성하는 조직을 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가 발현을 가지는 조직으로 간주한다. $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 증가된 발현을 나타내는 임의의 조직은 건강한 성숙한 조직으로부터 벗어난 조직이며, 이는 암, 섬유증 또는 코비드-19와 같은 질환으로 인한 것이거나, 또는 흉터 조직 형성을 초래하는 이전에 상처와 같은 상태로 인한 것이다. 이들 질환 및 상태 중 임의의 것을 본 발명의 컨주게이트를 사용하여 확인할 수 있다. 그러한 질환은 문헌^{41,42}에 기재된다.

[0180] 이러한 질환은 암, 및 특히 비소세포폐암(NSCLC), 췌장암, 담관세포암(cholangiocellular cancer), 위암, 유방암, 두경부편평세포암, 기저세포암, 결장암, 난소암(Niu J, Li Z, Cancer Lett. 2017;403:128e137), 및 상부 호흡소화관의 암, 특히 췌장 도관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma)(PDAC)(Sipos et al., Histopathol. 2004;45:226, Reader CS, et al., J. Pathol. 2019;249:332, Steiger K, et al., Mol. Imaging 2017;16:1536012117709384)을 포함한다. 특별한 관심은 폐 선암(lung adenocarcinoma), 유선 종양(mammary carcinoma), 대장 선암(colon adenocarcinoma), 췌장 선암종(pancreatic adenocarcinoma (PDAC)), 구강 편평세포암종(oral squamous cell carcinoma), 후두 편평세포암종(laryngeal squamous cell carcinoma), 구강인두 편평세포암종(oropharyngeal squamous cell carcinoma), 비인두 편평세포암종(nasopharyngeal squamous cell carcinoma), 하인두 편평세포암종(hypopharyngeal squamous cell carcinoma)과 같은 두경부 편평세포암종(head and neck squamous cell carcinoma)이다.

[0181] IHC를 사용하여, 섬유성 조직 내 $\alpha\text{v}\beta 6$ 발현을 또한 확인하였다(Munger CS, et al., Cell 1999;96:319). 따라서, 추가적인 질환은 섬유증, 특히 담관, 신장, 심내막심근 섬유증, 크론병, 관절염, 및 폐 섬유증을 포함한다. 특별한 관심은 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)(IPF)이다.

[0182] 폐 조직 내 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린의 정량은

[0183] (1) $\alpha\text{v}\beta 6$ -억제제 분자(예를 들어, GSK3008348)를 이용한 흡입 치료에 적합한 환자들의 계층화, 및

[0184] (2) 그러한 치료의 치료 성공의 평가(P.T. Lukey et al., European Journal of Nuclear Medicine 및 Molecular Imaging (2020) 47:967-979, <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04586-z>; A.E. John et al., Nature Communications (2020)11:4659, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18397-6> 및 T.M. Maher et al., Respiratory Research (2020) 21:75, <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01339-7>)를 위한 잠재적으로 가치 있는 방법으로서 확인되어 왔다. 따라서, 본 발명은 이러한 및 관련 분야에 특히 적합할 것이다.

[0185] 최근의 연구는 COVID-19의 영향을 받은 폐 조직 내 $\alpha\text{v}\beta 6$ 의 발현을 시사하였다(Foster CC, et al., J. Nucl. Med. 2020;61:1717). 따라서, 본 발명의 방사성 표지된 화합물은 환자 내 COVID-19 감염 후 증후군의 생체내 영상화에 적합하다.

[0186] $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린은 형질전환 성장 인자 베타(transforming growth factor beta)(TGF-beta)의 활성 인자이므로, 세포 내 공간에서 비정상적 TGF-베타 수준과 관련되거나, 변형된 TGF-베타 시그널링 경로를 초래하는 특정 세포 유형의 방해된 TGF-베타 반응과 관련되는 임의의 질환이 증가된 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린 발현과 관련될 수 있다. 이러한 질환은 발병된 조직 내 세포의 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린 발현 상태를 결정함으로써 진단될 수 있다. 특별한 관심은 치료제, 무엇보다도, TGF-베타 시그널링 경로를 표적화하는 항체, 무엇보다도, 자유 형태의 TGF-베타 자체 또는 잠재-관련 펩타이드와의 착물 형태의 사용과 관련되는 치료적 결정을 위한 조직 내 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린 발현 밀도의 결정에 근거하는 진단 절차의 사용이다.

[0187] 증가된 $\alpha\text{v}\beta 6$ 발현은 본 발명의 것들과 같은 방사성표지 화합물을 사용하는 생체내 표적화에 이용될 수 있다.

[0188] **영상화를 위한 및/또는 진단제로서 용도**

[0189] 본 발명의 컨주게이트는 진단제로서 사용하기에 적합하다. 상기한 바와 같이 이펙터 모이어티가 관심 영상/진단 방법에 적합한 활성 원자 또는 활성 원자단을 함유하는 본 발명의 컨주게이트가 유리하게 사용된다. 선택되는 영상/진단 방법에 따라, 적합한 활성 원자 또는 활성 원자단이 선택된다. 선택된 영상/진단법은 또한 본 발명의 컨주게이트의 투여량, 제형 및 투여 시기를 결정한다.

- [0190] 본 발명의 컨쥬게이트는 진단제의 사용을 수반하는 사실상 임의의 분석/진단 방법에 적합하다. 본 발명의 컨쥬게이트는 감마 스inti그래피(gamma scintigraphy), 형광 기반 영상, 양전자방출 단층 촬영술(PET), 단일광자방출 컴퓨터 단층 촬영술(SPECT), 자기 공명 단층 촬영술(MRT), 광학 영상 또는 자기 공명 영상(MRT), X-선 기반 CT 영상, 스inti그래피, 체렌코프 영상(Cherenkov imaging), 초음파검사(ultrasonography), 서모그래피(thermography) 및 이의 조합과 같은 영상화 방법에 특히 적합하다.
- [0191] 본 발명의 컨쥬게이트는 문헌^{33,34,35,38}에 기재된 기법을 적용하여 사용될 수 있다. 본 발명은, 따라서, 본 발명의 컨쥬게이트를 환자에게 투여한 후, 상기 환자에 감마 스inti그래피, 형광 기반 영상, 양전자방출 단층 촬영술(PET), 단일광자방출 컴퓨터 단층 촬영술(SPECT), 자기 공명 단층 촬영술(MRT), 광학 영상 또는 자기 공명 영상(MRT), X-선 기반 CT 영상, 스inti그래피, 체렌코프 영상, 초음파검사, 서모그래피 및 이의 조합으로부터 선택되는 영상화 방법을 적용하는 단계를 포함하고, 활성 원자 또는 활성 원자단이 선택된 영상화 방법에 적합하고 선택된 영상화 방법은 상기 활성 원자 또는 활성 원자단으로부터 초래되는 신호를 검출하는, 암 환자, 섬유증 환자, 또는 코비드-19 감염후 증후군을 포함하는 코비드-19 감염증에 걸린 환자와 같은, 환자의 영상화 방법을 제공한다.
- [0192] **치료제로서 용도**
- [0193] 약물로부터 유래되는 활성 원자 또는 활성 원자단을 가지는 이펙터 모이어티를 가지는 본 발명의 컨쥬게이트는 $\alpha\beta6$ -인테그린의 상향 조절과 관련되는 질환, 예를 들어, 앞서 열거한 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0194] 본 발명의 컨쥬게이트는, 예를 들어, 정맥내(intravenous), 경점막(transmucosal), 경피(transdermal), 비내(intranasal) 투여에 의하여 환자에 투여될 수 있다. 적합한 투여량은 0.1 내지 1000 mg/일, 바람직하게 0.1 내지 10 mg/일의 범위일 수 있다. 본 발명의 컨쥬게이트는 1일 1회, 1일 2회, 일 2회 등으로, 임의의 기간 동안 투여될 수 있고, 본 발명의 화합물이 투여되지 않는 하나 이상의 기간에 의하여 복수 기간이 중단될 수 있다.
- [0195] 본 발명의 컨쥬게이트는 또한 병용 치료 성분으로서 사용될 수 있다. 이는 앞서 열거한 및/또는 후술하는 치료제와 같은 암 치료에 효과적인 하나 이상의 치료제와 조합될 수 있다. 그러한 병용 치료는 동시에 또는 순차적으로 상기 2 이상의 치료제를 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0196] 본 발명의 컨쥬게이트, 특히, 표적 방사선 치료를 위하여, 예를 들어 ^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{161}Tb , ^{149}Tb , 또는 ^{131}I 와 같은, 방사성핵종 방출 알파 또는 베타 방사선을 도입한 것들을 사용할 수도 있다.
- [0197] 본 발명의 컨쥬게이트는 또한 섬유증의 진단 또는 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 컨쥬게이트는 정맥내, 동맥내, 경점막, 폐 및 비내 투여를 포함하는 임의의 적합한 투여에 의하여 그러한 목적을 위하여 사용될 수 있다. 투여량 및 투여 계획은 암 치료에 대하여 앞서 명시한 것과 동일할 수 있다. 하나 이상의 다른 치료제가 섬유증 치료에 적합한 다른 치료제, 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 Gharraee-Kermani et al.의 리뷰 논문에 대한 상호 참조에 의하여 앞서 인용되는 것들로부터 선택되는, 병용 치료 또한 가능하다. 본 발명의 컨쥬게이트 및 하나 이상의 다른 치료제들은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0198] 본 발명의 컨쥬게이트는 또한 코비드-19 감염후 증후군을 포함하는 코비드-19 감염증 진단 또는 치료를 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 컨쥬게이트는 정맥내, 동맥내, 경점막, 폐 및 비내 투여를 포함하는 임의의 적합한 투여 형태에 의하여 그러한 목적을 위하여 사용될 수 있다. 투여량 및 투여 계획은 암 치료에 대하여 앞서 명시한 것과 동일할 수 있다. 하나 이상의 다른 치료제가 코비드-19 감염증 치료에 적합한 다른 치료제, 예를 들어, 면역 치료제, 텍사메타손 또는 램테시비르로부터 선택되는, 병용 치료 또한 가능하다. 본 발명의 컨쥬게이트 및 하나 이상의 다른 치료제들은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0199] 본 발명은, 따라서, 본 발명의 컨쥬게이트를 환자에 투여하는 단계를 포함하고, 활성 원자 또는 활성 원자단이 상기 각각의 질환 치료에 적합하도록, 예를 들어 앞서 이펙터 모이어티 섹션에서 (b-6)에 명시한 바와 같이 선택되는 치료제로부터 유래되는, 증가된 $\alpha\beta6$ 인테그린 발현과 관련되는 질환, 특히 암, 섬유증 또는 코비드-19 감염증을 겪고 있는 환자의 치료 방법을 제공한다.
- [0200] **약물 표적화 및 생체분자 연구 용도**
- [0201] 본 발명의 컨쥬게이트는 또한 약물 표적화(drug targeting)를 위하여, 및 생체분자 연구(biomolecular research)에 사용될 수 있다. 이러한 용도는 WO 2017/046416 A의 각각의 섹션에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 특히, 바람직하게 Tyr₂ 펩타이드 잔기를 포함하는, 본 발명의 컨쥬게이트를 나노입자, 리포솜 또는 미셀과

같은 나노캐리어 내로 공유 결합 또는 비-공유 결합에 의하여 도입하여, 펩타이드 모이어티가 표적 세포에 결합되게 함으로써, 약물을 전형적으로 함유하는, 나노입자의 국부 농도를 증가시키는 것이 가능하다. 이러한 접근은 $\alpha\text{v}\beta 6$ -발현 조직 내에서 "호밍(homing)"을 달성하므로 화학요법제를 이용하는 암 및 특히 암종의 치료에 특히 도움이 된다.

[0202] 약학적 조성물

[0203] 본 발명의 컨쥬게이트는 약학적 조성물로서 제제화될 수 있다. 이는 펩타이드-기반 약제에 대한 전형적인 수단 및 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 적합한 문헌은 예를 들어 WO 2017/046416 A의 약학적 조성물에 대한 섹션에 인용된다. 이러한 개시는 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 이전의 섹션에서 언급되는 나노입자를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에 따르면, 그러한 나노입자는 본 발명의 컨쥬게이트 및 나노입자 자체뿐 아니라, 치료제, 바람직하게 화학요법제 또한 그 나노입자 내에 포함한다.

[0204] 실시예

[0205] 재료 및 방법

[0206] 약어

[0207] CuAAC = 구리-촉매화 아지드-알킨 고리첨가(cycloaddition), Dde = 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)-3-에틸, DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트, DIPEA = *N,N*-디이소프로필아민, DMF = 디메틸포름아미드, DPPA = 디페닐 포르포릴 아지드, Fmoc = 9-플루오렌일메톡시카르보닐, HATU = *N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트, HFIP = 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올, HOBt = 1-히드록시벤조트리아졸 수화물, NMP = *N*-메틸-2-피롤리돈, NOTA = 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산, Pbf = 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조퓨란-5-술포닐, PBS = 인산염-완충식염수, PPh₃ = 트리페닐포스핀 *t*Bu = *tert*-부틸, TFA = 트리플루오로아세트산, THF = 테트라하이드로퓨란, TIPS = 트리이소프로필 실란, TRAP = 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리스[메틸렌(2-카르복시에틸포스핀산)]

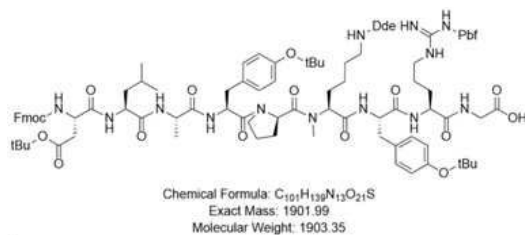
[0208] 총론

[0209] 달리 기재하지 않는 한, 모든 상업적으로 이용 가능한 시약 및 용매는 분석 등급이고 추가 정제 없이 사용되었다. 보호된 아미노산을 *IRIS Biotech* (Germany)로부터 구입하였다. Cu(OAc)₂ · H₂O, 4-펜티노익산, 디이소프로필아민(DIPEA) 및 소듐 아스코르베이트를 *Sigma Aldrich* (Darmstadt, Germany)로부터 구입하였다. 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산 (NOTA)을 *Chematech* (Dijon, France)로부터 구입하였다. HATU를 *Bachem Holding AG* (Bubendorf, Switzerland)로부터 얻었다. HOBt 수화물을 *Carbolution* (St. Ingbert, Germany)로부터 얻었다. TRAP(아지드)₁³⁸ 및 TRAP(아지드)₃⁴³를 앞서 기재한 바와 같이 합성하였다. 반분취(semi-preparative)역상 HPLC를 *Waters* system: *Waters 2545* (Binary Gradient Module), *Waters SFO* (System Fluidics Organizer), *Waters 2996* (Photodiode Array Detector) 및 *Waters 2767* (Sample Manager)를 사용하여 수행하였다. 분리를 *Dr. Maisch* C18-column: Reprosil 100 C18, 5 μm , 150 X 30 mm (Column 1)를 사용하여 40 mL/분의 물 (0.1% v/v 트리플루오로아세트산) 및 아세트오니트릴(0.1% v/v 트리플루오로아세트산)의 유속으로, 또는 *YMC* C18-column: YMC-Pack ODS-A, 5 μm , 250 X 20 mm (Column 2)를 사용하여 16 mL분의 물(0.1% v/v 트리플루오로아세트산) 및 아세트오니트릴 (0.1% v/v 트리플루오로아세트산)의 유속으로 수행하였다. 분석 HESI-HPLC-MS (가열 전기분사 이온화 질량 분석법(heated electrospray ionization mass spectrometry))을 *UltiMate 3000 UHPLC focused* (Dionex)이 연결된 *LCQ Fleet* (Thermo Scientific) 상에서 C18-columns: S1: *Hypersil Gold aQ* 175°C Å, 3 μm , 150 X 2.1 mm (8 또는 20 분 측정을 위하여); S2: *Accucore C18*, 80 Å, 2.6 μm , 50 X 2.1 mm (5 분 측정을 위하여) (Thermo Scientific) 상에서 수행하였다. 물(0.1% v/v 포름산) 및 아세트오니트릴(0.1% v/v 포름산)과 선형 구배(5%-95% 아세트오니트릴 함량)를 용리액으로서 사용하였다. 인테그린 리간드의 친화성 및 선택도를, 금속 결합 단위(킬레이트, 예를 들어, TRAP)가 등몰량의 aq Ga(NO₃)₃의 첨가에 의하여 Ga^{III} 착물로 먼저 전환되는, 앞서 기재한 프로토콜⁴⁴을 적용하여, 고상 결합 분석에 의하여 결정하였다.

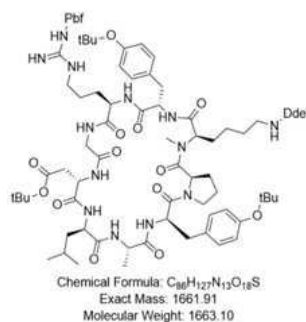
[0210] 실시예 1: 펩타이드 합성 절차

[0211] *N*-메틸-2-피롤리돈(NMP) 대신 DMF 내 합성을 수행한 것을 제외하고, 종래에 확립된 프로토콜에 따라 수행하였다.⁴⁴

- [0212] **CTC-수지의 로딩**. 펩타이드 합성을 표준 Fmoc-보호 펩타이드 계획에 따라 CTC-수지(0.9 mmol/g)를 사용하여 수행하였다. Fmoc-Xaa-OH (1.5 eq.)를 무수 DCM(0.8 mL/g (수지)) 내 N,N-디이소프로필아민(DIPEA, 2.4 eq.)과 상기 CTC-수지에 실온에서 1 시간 동안 부착하였다. MeOH (1 mL/g (수지)) 및 DIPEA (5:1, v/v) 용액을 15 분 동안 첨가하여 나머지 트리틸-클로라이드의 캐핑을 수행하였다. 상기 수지를 여과하고, DCM (5 X) 및 MeOH (3 X)으로 세척하였다.
- [0213] **수지 상 Fmoc-탈보호**. 상기 Fmoc-보호된 펩타이드-수지를 DMF(v/v) 내 20% 피페리딘으로 10 분 동안 처리하고, 다시 5 분 동안 처리하였다. 상기 수지를 DMF (5 X)로 세척하였다.
- [0214] **표준 아미노산 커플링**. DMF (1 mL/g (수지)) 내 Fmoc-Xaa-OH (2 eq.), HATU (2 eq.), HOBt (2 eq.) 및 DIEA (3 eq.)의 용액을 상기 자유 아미노 펩타이드-수지에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 흔들었다. 용액을 DMF (5 X)로 세척하였다. 완전한 커플링을 분석 RP-HPLC 및 MS에 의하여 모니터링하였다. 소량의 수지를 DCM 내 20% HFIP 용액 내에 용해한 후, 소량의 MeOH 및 MeCN을 첨가하였다. 용액을 여과하고, RP-HPLC 및 MS에 의하여 분석하였다.
- [0215] **수지 상 N-메틸화**. 선형 Fmoc-탈보호된 펩타이드를 2-니트로벤젠술폰닐클로라이드(o-Ns-Cl, 4 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (10 eq.) 용액으로 실온에서 20 분 동안 처리하였다. 수지를 DCM (3 X) 및 THF (5 X)로 세척하였다. 무수 MeOH 내 트리페닐포스핀(PPh₃, 5 eq.) 용액 및 최소량의 THF SO 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD, 5 eq.)를 제조하고 상기 수지에 첨가하였다. 수지 용액을 THF (5 X) 및 DMF (5 X)로 세척하기 전에 15 분 동안 흔들었다.
- [0216] **수지로부터 선형 펩타이드 절단(cleavage)**. 펩타이드-수지를 DCM 내 20% HFIP 용액으로 처리하여 (3 X 30 min) 압력 하에 용매 증발 전에 수지로부터 펩타이드의 완전한 절단을 보증하였다.
- [0217] **선형 펩타이드의 고리화**. NaHCO₃ (5 eq.) 및 DPPA (3 eq.) 첨가 전에, 펩타이드를 DMF (1 mM 펩타이드 농도) 내에 용해하였다. 실온에서 교반하면서 밤새 반응시켰으며, 고리화를 RP-HPLC 및 MS에 의하여 모니터링하였다. 용매를 압력 하에 적은 부피로 증발시키고, 글래스 울을 통하여 여과하고, 용매 증발을 계속하였다.
- [0218] **Dde-보호기의 절단**. 상기 고리화된 펩타이드를 히드라진 수화물(2% v/v) 첨가 전에 DMF 내에 용해하였다. 반응을 실온에서 교반하면서 30 분 동안 수행하였다. Dde-탈보호를 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다.
- [0219] **산-불안정환(acid-labile) 보호기의 절단**. 상기 고리화된 펩타이드를 10: 85: 2.5: 2.5 (DMF: TFA: TIPS: H₂O) 용액 내에 1 시간 동안 용해하였다. 탈보호를 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다.



- [0220]
- [0221] 선형 펩타이드의 구조식 Y(tBu)R(tBu,Fmoc)GD(Pbf)LAY(tBu)p(Me)K(Dde).
- [0222] **Y(tBu)R(tBu,Fmoc)GD(Pbf)LAY(tBu)p(Me)K(Dde)의 합성**. 선형 보호된 펩타이드 Y(tBu)R(tBu,Fmoc)GD(Pbf)LAY(tBu)p(Me)K(Dde)를 상기 절차에 따라 합성하였다. 완전한 선형 서열의 형성을 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다 (m/z: 1903.00 [M+H]⁺, 952.08 [M+2H]²⁺).



[0223]

[0224]

보호된 환형 펩타이드의 구조식 시클로(Y(tBu)R(Pbf)GD(tBu)LAY(tBu)p(Me)K(Dde)).

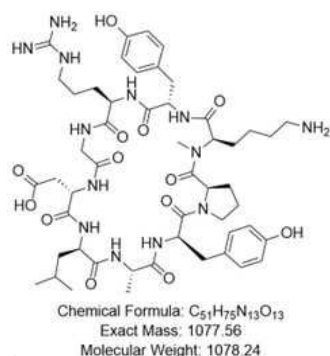
[0225]

시클로(Y(tBu)R(Pbf)GD(tBu)LAY(tBu)p(Me)K(Dde))의

합성.

시클로

(Y(tBu)R(Pbf)GD(tBu)LAY(tBu)p(Me)K(Dde))의 합성을 상기 절차에 따라 합성하였다. 선형 펩타이드의 사전 HPLC 정제 없이 고리화를 수행하였다. 고리화된 펩타이드의 형성을 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다. (m/z: 1663.17 [M+H]⁺, 832.08 [M+2H]²⁺).



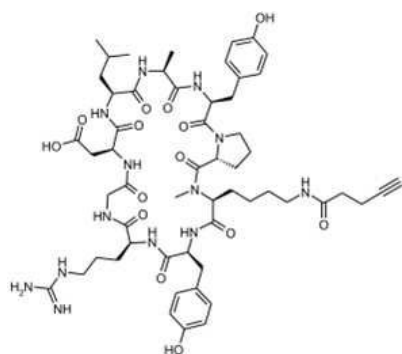
[0226]

[0227]

Tyr₂의 구조식 [시클로(YRGDLAYp(Me)K)]

[0228]

Tyr₂의 합성. 시클로(Y(tBu)R(Pbf)GD(tBu)LAY(tBu)p(NMe)K(Dde))로부터 Dde 보호기의 절단을 상기한 바와 같이 수행하였다. 시클로(Y(tBu)R(Pbf)GD(tBu)LAY(tBu)p(NMe)K)를 백색 고체로 35% 수율로 얻었다 (508.7 mg, 339.4 μmol) (수지의 로딩 용량에 대하여). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 20-60% MeCN, 25 분 이내): t_R = 10.35 min (컬럼 1). Dde-탈보호 직후, 조(crude) 물질 78 mg을 톨루엔(50 mL) 내에 용해하고, 회전 증발시켜 Dde-탈보호로부터 임의의 시약을 제거하였다. 이는 오렌지/갈색 오일을 생성하였으며, 이를 상기한 산-불안정 탈보호 용액 2 mL로 직접 처리하였다. 환형 펩타이드 **Tyr₂** [시클로(YRGDLAYp(Me)K)]를 무색 고체로 10.2% 수율로 얻었다 (조 생성물에 대하여)(5.75 mg, 5.33 μmol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 20 - 70% MeCN, 25 분 이내): t_R = 10.07 min (컬럼 1). m/z: 540.14 [M+2H]²⁺.



[0229]

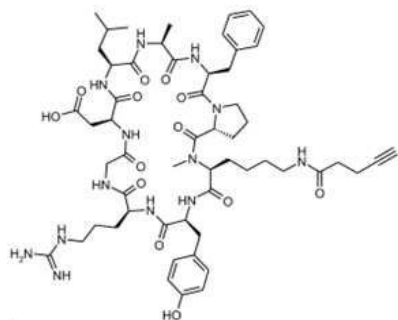
[0230]

BB-5a

[0231]

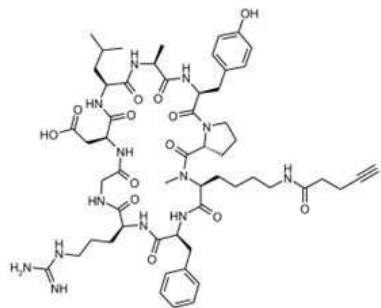
BB-5a의 합성. 펜티노익산 (2.38 mg, 24.23 μmol, 1.2 eq), HATU (9.21 mg, 24.23 μmol, 1.2 eq), HOBT (3.3 mg, 24.23 μmol, 1.2 eq) 및 DIPEA (10.29 μL, 60.59 μmol, 3 eq)를 최소량의 DMF 내에 용해하고, DMF

내에 용해된 산-불안정 보호기를 가지는 Dde-탈보호된 펩타이드 (30.27 mg, 20.19 μmol , 1 eq) 용액에 적가하기 전에, 15 분 동안 반응시켰다. 반응을 교반하면서 1 시간 동안 수행하였다. 알킨 작용기의 컨쥬게이션을 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다. 용매를 압력 하에 증발시켜 오렌지/갈색 오일을 얻었으며, 이를 상기한 산-불안정 탈보호 용액 2 mL로 직접 처리하였다. 시클로(YRGDLAYp(MMe)K(pentynoic acid)), **BB-5a**를 무색 고체로서 57% 수율로 얻었다 (13.26 mg, 11.45 μmol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H_2O 내 30-50% MeCN, 15 분 이내): $t_R = 7.67 \text{ min}$ (컬럼 1). m/z : 1737.30 $[3M+2H]^+$, 1158.51 $[M+H]^+$, 580.05 $[M+2H]^+$



BB-6a

BB-6a의 합성. 펜티노익산 (7.63 mg 77.79 μmol 1.5 eq), HATU (23.66 mg, 62.23 μmol 1.2 eq), HOBt (9.53 mg, 62.23 μmol 1.2 eq) 및 DIPEA (27.1 μL , 155.58 μmol 3 eq)를 최소량의 DMF 내에 용해하고, DMF 내에 용해된 산-불안정 보호기를 가지는 Dde-탈보호된 **YRGD** 펩타이드 (73.99 mg, 51.86 μmol , 1 eq) 용액에 적가하기 전에, 15 분 동안 반응시켰다. 용매를 압력 하에 증발시켜 오렌지/갈색 오일을 얻었으며, 이를 앞서 기재한 산-불안정 탈보호 용액 3 mL로 직접 처리하였다. C-9를 무색 고체로서 76% 수율로 얻었다 (45 mg, 39.39 μmol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H_2O 내 30-80% MeCN, 20 분 이내): $t_R = 9.4 \text{ min}$ (컬럼 1). m/z : 1164.41 $[M+Na+H]^+$, 1142.46 $[M+H]^+$, 572.11 $[M+2H]^+$.



BB-7a

BB-7a의 합성. 4-펜티노익산 (3.05 mg 31.12 μmol 1.5 eq), HATU (9.47 mg, 24.9 μmol 1.2 eq), HOBt (3.81 mg, 24.9 μmol 1.2 eq) 및 DIPEA (10.84 μL , 62.24 μmol 3 eq)을 최소량의 DMF 내에 용해하고, DMF 내에 용해된 산-불안정 보호기를 가지는 Dde-탈보호된 **FRGD** 펩타이드 (29.6 mg, 20.75 μmol , 1 eq)의 용액에 적가하기 전에, 15 분 동안 반응시켰다. 용매를 압력 하에 증발시켜 오렌지/갈색 오일을 얻었으며, 이를 앞서 기재한 산-불안정 탈보호 용액 2 mL로 직접 처리하였다. C-8을 무색 고체로서 28.2% 수율로 얻었다 (6.68 mg, 5.85 μmol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H_2O 내 30-80% MeCN, 20 분 이내): $t_R = 8.9 \text{ min}$ (컬럼 1). m/z : 1165.09 $[M+Na+H]^+$, 1142.47 $[M+H]^+$, 572.21 $[M+2H]^+$.

C1-의 합성. 시클로(YRGDLAYp(MMe)K(펜티노익산)) (8.01 mg, 6.92 μmol , 1.5 eq)을 최소량의 H_2O 내 TRAP(아지드)₁ (3.05 mg, 4.61 μmol , 1 eq) 및 소듐 아스코르베이트 (45.7 mg, 230.5 μmol , 50 eq)의 용액에 첨가하였고, 갈색 침전이 즉시 형성되었다. 볼텍싱(vortexing)하였더니, 상기 용액이 투명한 녹색으로 바뀌었다. 상기 용액을 교반 없이 60°C에서 1 시간 동안 반응시켰다. 1 시간 후, 1 M aq HCl를 첨가하여 pH를 2.2로 조정하면서, 물 (1 mL) 내 용해된 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산 (NOTA) (41.94 mg, 138.26 μmol , 30 eq.)을 첨가하여, 펩타이드-킬레이터 화합물의 Cu 탈금속화를 수행하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 1

시간 동안 반응시켰다. TRAP(Tyr₂)의 합성을 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다. C-1을 무색 고체로서 5.7% 수율로 얻었다 (0.48 mg, 0.26 μ mol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 20-70% MeCN, 25 분 이내): t_R = 12.3 min (컬럼 1). m/z : 910.49 [M+2H]²⁺, 607.73 [M+3H]³⁺.

[0239]

C-7의 합성. 시클로(YRGDLAYp(Me)K(pentynoic acid)) (24.96 mg, 21.55 μ mol, 3.3 eq)을 최소량의 H₂O 내 TRAP(아지드)₃ (5.39 mg, 6.53 μ mol, 1 eq) 및 소듐 아스코르베이트 (64.7 mg, 326.6 μ mol, 50 eq)의 용액에 첨가하였다. 아세트산구리(II) (1.56 mg, 7.84 μ mol, 1.2 eq)를 첨가하였고, 갈색 침전이 즉시 형성되었다. 볼텍싱(vortexing)하였더니, 상기 용액이 투명한 녹색으로 바뀌었다. 상기 용액을 교반 없이 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. 1 시간 후, 1 M aq HCl를 첨가하여 pH를 2.2로 조정하면서, 물 (1 mL) 내 용해된 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산 (NOTA)(39.6 mg, 130.6 μ mol, 20 eq)을 첨가하여, 펩타이드-킬레이터 화합물의 Cu 탈금속화를 수행하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. TRAP(Tyr₂)₃의 합성을 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다. C-7을 무색 고체로서 36.1% 수율로 얻었다 (10.11 mg, 2.35 μ mol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 20-40% MeCN 15 분 후, 6 분 세척 단계 (100% MeCN): t_R = 17.35 min (컬럼 2). m/z : 1434.01 [M+3H]³⁺, 1075.97 [M+4H]⁴⁺, 861.03 [M+5H]⁵⁺.

[0240]

C-8의 합성. BB-7a (6 mg, 5.25 μ mol, 3.3 eq)를 최소량의 H₂O:tBuOH, 4:1 내 TRAP(아지드)₃ (1.3 mg, 1.6 μ mol, 1 eq) 및 소듐 아스코르베이트 (15.8 mg, 79.6 μ mol, 50 eq)의 용액에 첨가하였다. 아세트산구리(II) (381.3 μ g, 1.91 μ mol, 1.2 eq)를 첨가하였고, 갈색 침전이 즉시 형성되었다. 볼텍싱(vortexing)하였더니, 상기 용액이 투명한 녹색으로 바뀌었다. 상기 용액을 교반 없이 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. 1 시간 후, pH를 2.2로 조정하면서, 물 (0.5 mL) 내 용해된 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산 (NOTA)(14.5 mg, 47.8 μ mol, 30 eq.)을 첨가하여, 펩타이드-킬레이터 화합물의 Cu 제거를 수행하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. C-8을 무색 고체로서 42.9% 수율로 얻었다 (2.9 mg, 0.7 μ mol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 10-70% MeCN, 20 분): t_R = 19.2 min (컬럼 1). m/z : 1426.38 [M+Na⁺+3H]³⁺, 1070.15 [M+Na⁺+4H]⁴⁺, 856.34 [M+Na⁺+5H]⁵⁺, 713.74 [M+Na⁺+6H]⁶⁺.

[0241]

C-9의 합성: BB-6a (45 mg, 39.39 μ mol, 3.3 eq)를 최소량의 H₂O:tBuOH, 4:1 내 TRAP(아지드)₃ (9.86 mg, 11.94 μ mol, 1 eq) 및 소듐 아스코르베이트 (118.24 mg, 596.9 μ mol, 50 eq)의 용액에 첨가하였다. 아세트산구리(II) (2.86 mg, 14.32 μ mol, 1.2 eq)를 첨가하였고, 갈색 침전이 즉시 형성되었다. 볼텍싱(vortexing)하였더니, 상기 용액이 투명한 녹색으로 바뀌었다. 상기 용액을 교반 없이 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. 1 시간 후, pH를 2.2로 조정하면서, 물 (1 mL) 내 용해된 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산 (NOTA)(110.7 mg, 365 μ mol, 30 eq.)을 첨가하여, 펩타이드-킬레이터 화합물의 Cu 제거를 수행하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. C-9를 무색 고체로서 24.7% 수율로 얻었다 (12.78 mg, 3.01 μ mol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 10-70% MeCN, 20 분): t_R = 19.5 min (컬럼 1). m/z : 1426.11 [M+Na⁺+3H]³⁺, 1070.11 [M+Na⁺+4H]⁴⁺, 856.38 [M+Na⁺+5H]⁵⁺, 713.68 [M+Na⁺+6H]⁶⁺.

[0242]

C-10 및 C-11의 합성. AvB6의 빌딩 블록 (Maltsev et al.³⁸에 기재된) (6.08 mg, 5.4 μ mol, 1 eq)을 최소량의 H₂O 내 TRAP(아지드)₃ (4.46 mg, 5.4 μ mol, 1 eq) 및 소듐 아스코르베이트 (53.47 mg, 269.90 μ mol, 50 eq)의 용액에 첨가하였다. 아세트산구리(II) (1.29 mg, 6.48 μ mol, 1.2 eq)를 첨가하였고, 갈색 침전이 즉시 형성되었다. 볼텍싱(vortexing)하였더니, 상기 용액이 투명한 녹색으로 바뀌었다. 상기 용액을 교반 없이 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. **BB-5a** (13.75 mg, 11.87 μ mol, 2.2 eq)를 상기 반응 혼합물 내로 직접 첨가하고, 교반 없이 60℃에서 추가로 1 시간 동안 반응시켰다. 1 시간 후, pH를 2.2로 조정하면서, 물 (1 mL) 내 용해된 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산 (NOTA)(48.62 mg, 160.31 μ mol, 30 eq.)을 첨가하여, 펩타이드-킬레이터 화합물의 Cu 탈금속화를 수행하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 반응시켰다. C-10 및 C11-의 형성을 HPLC-MS에 의하여 모니터링하였다.

[0243]

C-10을 무색 고체로서 6.8% 수율로 얻었다 (1.55 mg, 0.37 μ mol). RP-HPLC (구배: 0.1% TFA 함유 H₂O 내 40-95% MeCN, 30 분): t_R = 10.6 min (컬럼 1). m/z : 1424.0 [M+3H]³⁺, 1067.9 [M+2H]⁴⁺, 854.8 [M+4H]⁵⁺.

[0244] C-11을 무색 고체로서 8.75% 수율로 얻었다 (2 mg, 0.47 μmol). RP-HPLC (구매: 0.1% TFA 함유 H_2O 내 40-95% MeCN, 30 분): $t_R = 14.9 \text{ min}$ (컬럼 1). m/z : 1413.2 $[\text{M} + 3\text{H}]^{3+}$, 1059.9 $[\text{M} + 2\text{H}]^{4+}$, 848.2 $[\text{M} + 4\text{H}]^{5+}$.

[0245] 방사화학

[0246] 표지 화합물의 라디오메탈 도입 및 방사화학적 순도를 ITLC 실리카 상 라디오-TL 함침 크로마토그래피 페이지 (*Agilent*, Santa Clara, USA; 용리액: 0.1 M 트리소듐 시트레이트 또는 1 M 암모늄 아세테이트 및 메탄올의 1:1 (v/v) 혼합물)에 의하여 결정하고, *LabLogic systems Inc.* (Brandon, USA)의 scan-RAM radio-TLC 검출기를 사용하여 분석하였다. ^{68}Ga -표지를 이전에 기재한 바와 같이⁴⁵ 완전 자동화된 온-사이트 시스템 (GallElut⁺ by *Scintomics*, Lindach, Germany)을 사용하여 수행하였다. 간략히, SnO_2 매트릭스를 가지는 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -발생기의 용리액 (*IThamba LABS*, SA; 1.25 mL, eluent: 1 M aq. HCl, 대략 500 MBq ^{68}Ga 함유)을 aq. HEPES 완충액 (450 μL , 2.7 M)을 첨가하여 pH2로 조정하고, 95°C에서 2 분 동안 킬레이터 컨주게이트 5 nmol의 표지 (labeling)에 적용하였다. 상기 방사성표지된 펩타이드를 Sep-Pak[®] C8 light solid phase extraction (SPE) 카트리지를 상에 트랩하고, 물(10 mL)로 퍼지하였다. 상기 생성물을 2 mL aq. EtOH (50%)로 용리하였다. 에탄올 증발 후, 순도를 radio-TLC에 의하여 결정하였고, 항상 $\geq 98\%$ 인 것으로 발견되었다.

[0247] 실시예 2: 활성 평가

[0248] logD 값의 결정

[0249] n-옥탄올-PBS 분포 계수 ($\log D_{7.4}$) 결정을 위하여, 500 μL 1-옥탄올 및 500 μL 인산염 완충식염수를 1.5 mL 에펜도르프 튜브 내에서 조합하였다. 대략 1 MBq의 방사성표지된 화합물을 첨가하고, 3 분 동안 강하게 볼텍싱하였다. 상기 샘플을 원심 분리하고(13,000 rpm, 5 분), 200 μL 의 유기상 및 20 μL 의 수상 내 활성을 γ -카운터 내에서 정량하였다.

[0250] 세포주 및 동물 모델

[0251] 모든 동물 연구를 독일 내 일반적 동물 복지 규정 및 동물 케어 및 사용을 위한 기관 가이드라인에 따라 수행하였다. H2009 인간 폐선암 세포(CRL-5911; American Type Culture Collection)를 배급자에 의하여 권장되는 바와 같이 재배하였다. 종양 이종이식(xenografts)을 생성하기 위하여 6- 내지 8-주령 암컷 CB17 SCID 마우스 (Charles River)를 Matrigel (CultrexBME, type 3 PathClear; Trevigen, GENTAURO GmbH) 내 10^7 H2009 세포로 접종하였다. 종양이 10-12 mm 직경으로 성장하였을 때 (접종 후 4-6주) 마우스를 생체분포 또는 PET 연구를 위하여 사용하였다.

[0252] PET 영상

[0253] 마우스를 방사성 표지된 화합물의 정맥내 투여를 위하여 이소플루란으로 마취시켰다. 마우스 당 투여된 활성은 10 내지 15 MBq (100-200 pmol, 생산 및 투여 시기 변화에 따라) 사이의 범위였다. PET 영상 촬영을 90 분 동안 이소플루란 마취 하에 동적, 또는 20 분의 습득 시간으로 단일 프레임 75 분 p.i.으로서, *Siemens Inveon* 작은 동물 PET 시스템 상에서 수행하였다. 데이터를 산포(scatter) 및 감쇠(attenuation) 보정 없이, 3-차원 순서화된 부분 집합 기대 최대치(three-dimensional ordered subset expectation maximum)(OSEM3D) 알고리즘을 사용하여, *Siemens Inveon Research Workspace* 소프트웨어를 사용하여 재구성하였다. 동역학 분석을 위하여, 관심 영역(ROIs)을 수동으로 정의하였다.

[0254] 생체분포(Biodistribution)

[0255] 생체 분석 연구를 위하여, 3-6 MBq (70-140 pmol)의 방사성 표지된 화합물을 꼬리 정맥 내로 주입하였다. 주입 후 90분에 마우스를 희생시키고, 혈액 샘플을 채취하고, 관심 기관을 해부하였다. 칭량된 조직 샘플 내 활성 정량을 2480 WIZARD² 자동 γ -카운터 (*PerkinElmer*, Waltham, USA)를 사용하여 수행하였다. 조직 그램 당 주입된 용량(%ID/g)을 기관 중량 및 카운트된 활성으로부터 계산하였다.

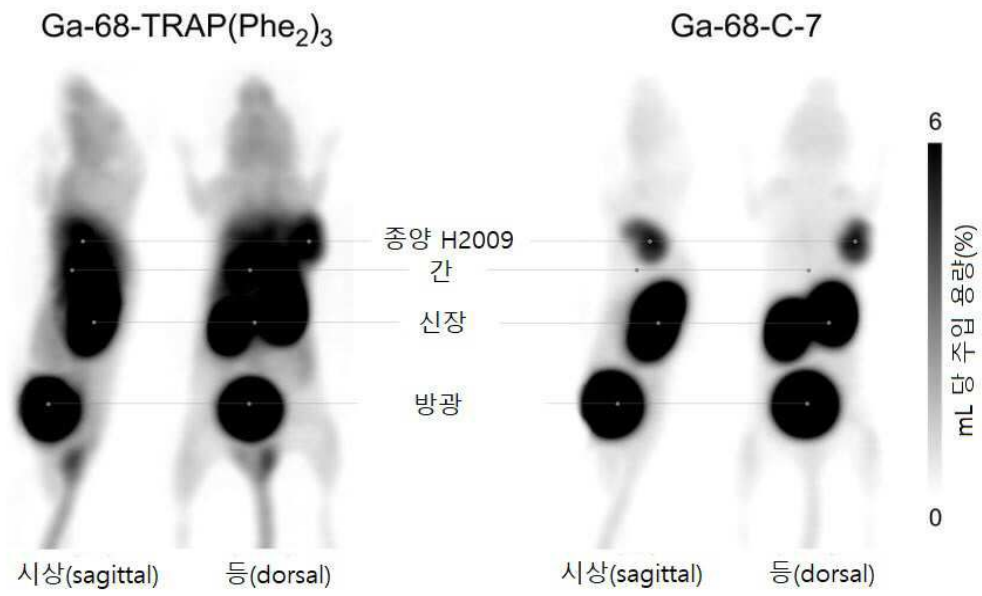
[0256] 결과

[0257] 신규 펩타이드 화합물을 상기한 바와 같이 합성하고 특성화하였다.

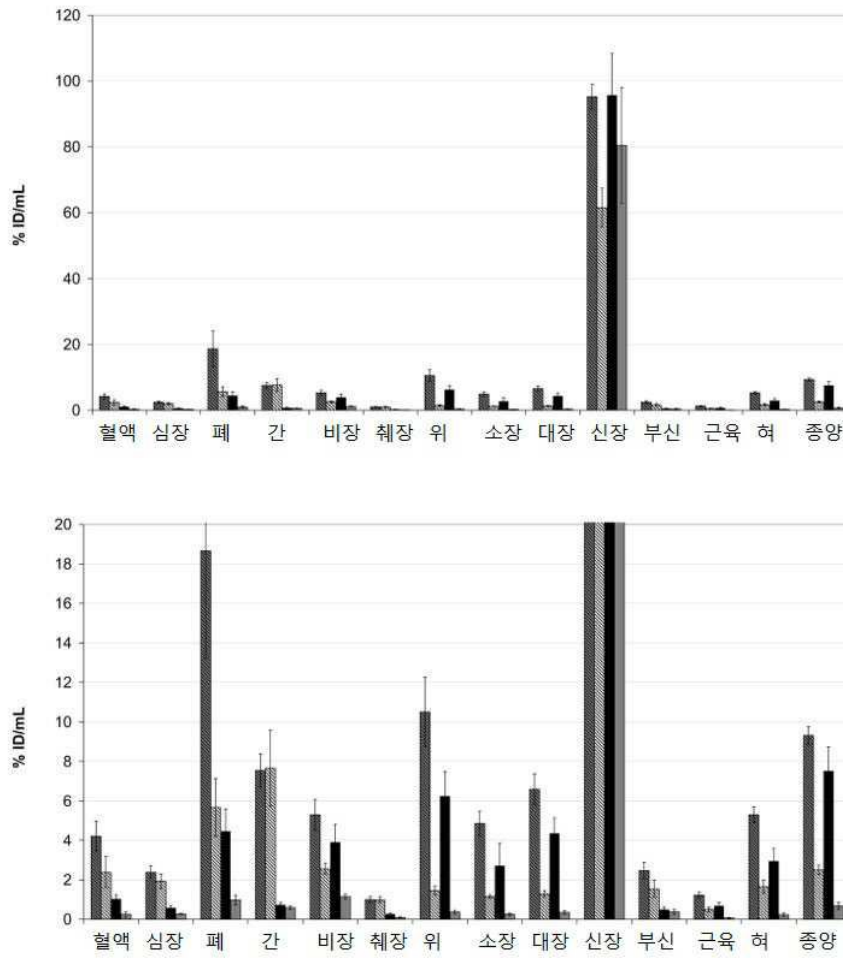
- [0258] Phe_2 및 Tyr_2 의 ^{68}Ga -표지된 트라이머 컨쥬게이트인 $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3^{38}$ 및 Ga-68-C-7 을 H2009 종양을 가지는 마우스 내에서 평가하였다. PET 영상(도 1)의 비교는 낮은 백그라운드 활성 및 종양의 명확한 묘사가 Ga-68-C-7 로 달성되나, $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 로는 달성되지 않음을 보이며, 이는 주로 간 내 강한 흡수에 의하여 야기된다. 상응하는 생체의 생체분포 데이터(도 2)는 간 내 $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 의 높은 수준의 축적을 확인한다. 이러한 흡수는 높은 과량(50 nmol)의 비-표지된 $\text{TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ (차단)의 동시 주입에 의해서 감소되지 않으므로, 이는 표적-특이적이지 않은 것으로 입증된다. 놀랍게도, Ga-68-C-7 내 Phe 의 Tyr 로 대체는 이러한 비특이적 흡수를 무의미한 것으로 감소시키고, 또한 다른 구획 및 조직, 즉, 혈액, 심장, 비장 및 종양 내에서 비특이적 흡수를 감소시켜, 궁극적으로 도 1에 도시되는 우수한 PET 이미지 콘트라스트를 가져온다.
- [0259] 생물 동역학 분석(도 3)은 두 화합물 모두의 우수한 종양 보유를 나타내지만, Ga-68-C-7 이 혈액 풀로부터 훨씬 더 신속히 제거되어, 궁극적으로 도 1에 도시되는 바와 같이 PET 이미지 내 더 낮은 백그라운드를 가져온다.
- [0260] 요약하면, Ga-68-C-7 은 상응하는 최신 기술 화합물 $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3^{38}$ 에 비하여 현저히 개선된 생물 동역학 및 영상화 특성을 보이며, 이는 Tyr_2 이 생체내 적용을 위하여 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린 표적 화합물 내 유리하게 사용됨을 입증한다.
- [0261] Phe_2 , FRGD , YRGD , 및 Tyr_2 의 상이한 조합을 포함하는 ^{68}Ga -표지된 트라이머 TRAP 컨쥬게이트, 즉 $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$, Ga-68-C-7 , Ga-68-C-8 , Ga-68-C-9 , Ga-68-C-10 , 및 Ga-68-C-11 의 생체 분포를 H2009 종양 마우스 내에서 평가하였다. 도 4는 $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 구조 내 하나의 Phe_2 를 Tyr_2 로 교환하여 Ga-68-C-11 을 형성하는 것이 비특이적 간 흡수를 현저히 감소시키고 (대조군의 유사성 vs. 차단 실험에 의하여 입증된 비-특이성), 혈액 내 남은 활성을 감소시키고, 췌장 흡수를 감소시키는 반면, Ga-68-C-10 은 여전히 높은 종양 흡수를 나타냄을 보인다. $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 구조 내 두 개의 Phe_2 를 Tyr_2 로 교환하여 Ga-68-C-10 을 형성하는 것은, 더욱 확연하지만, 유사한 효과를 가진다. 마찬가지로, $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 구조 내 모든 Phe_2 를 FRGD 또는 YRGD 로 교환하여 각각 Ga-68-C-8 및 Ga-68-C-9 를 형성하는 것은, 단지 하나의 티로신을 포함하는 시클로헵타이드 또한 우수한 특성을 나타냄을 보인다. 모든 조사된 트라이머 컨쥬게이트 중, Ga-68-C-7 이 최상의 종양-대-간 및 특히 종양-대-췌장 비를 나타내며, 이는 췌장 선암 유형의 전이 또는 원발암과 같은, 그 기관 내 $\alpha\text{v}\beta 6$ -인테그린 양성 병변을 영상 촬영하는데 가장 적합함을 시사한다.
- [0262] 도 5는 각각 Ga-68-C-8 및 Ga-68-C-9 의 특징을 이루는 헵타이드 FRGD 및 YRGD 또한, $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 보다 상당히 낮은 간 흡수로 표적 방사성표지분자 합성에 적합함을 확증한다. 따라서, 도 6은 Ga-68-C-8 및 Ga-68-C-9 의 혈액 제거가 $\text{Ga-68-TRAP}(\text{Phe}_2)_3$ 보다 훨씬 빠르고, Ga-68-C-10 와 유사함을 보인다.

도면

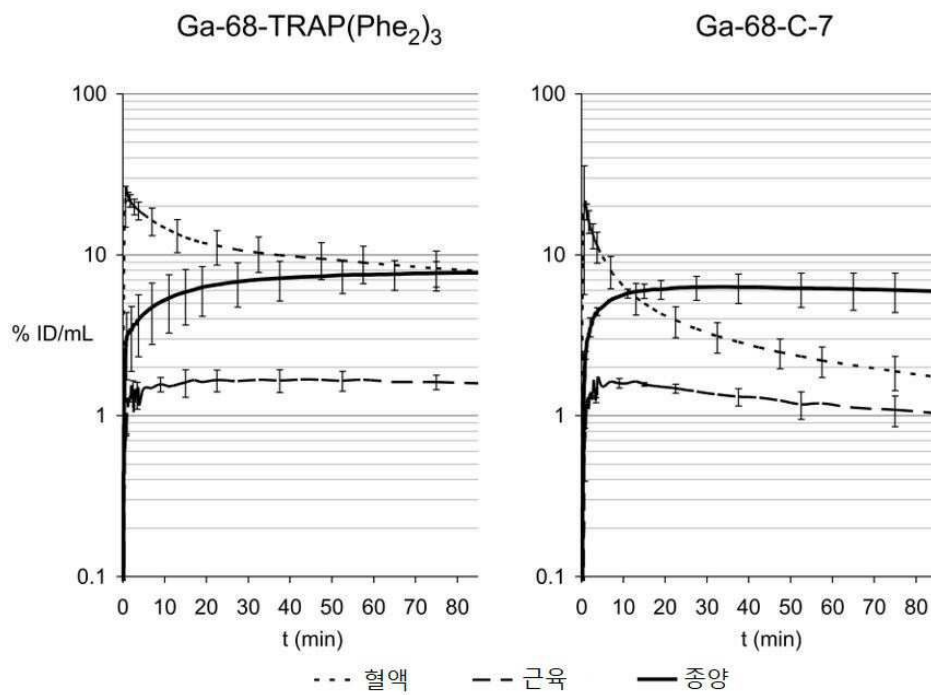
도면1



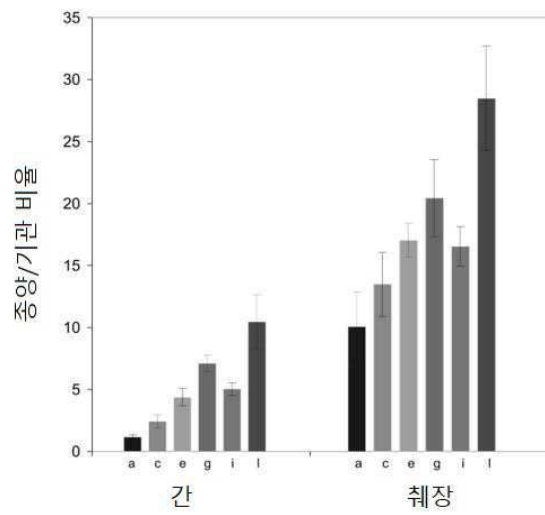
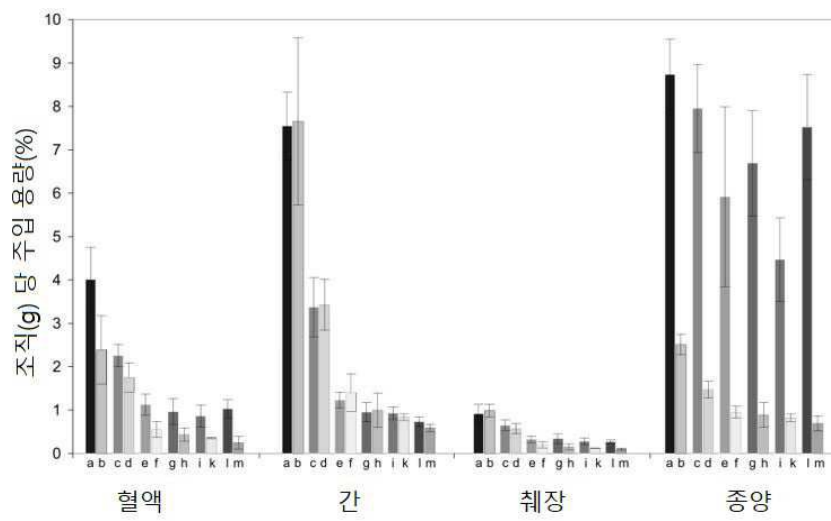
도면2



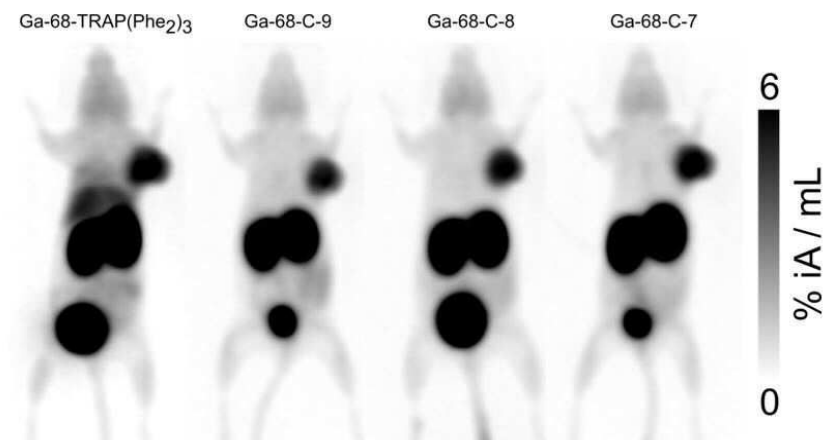
도면3



도면4



도면5



도면6

