



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150464
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 231/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 51/0497 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030010
(22) 출원일자(국제) 2023년02월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/013314
(87) 국제공개번호 WO 2023/158802
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
63/311,621 2022년02월18일 미국(US)

(71) 출원인
폴-라이프 테크놀로지스 에이치케이 리미티드
중국 홍콩 애드미럴티 넘버89 퀸즈웨이 타워 투
리포 센터 4/에프 유닛 417
(72) 발명자
류 파
미국 07069 뉴저지 왓츄 레이크뷰 애비뉴 64
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 101 항

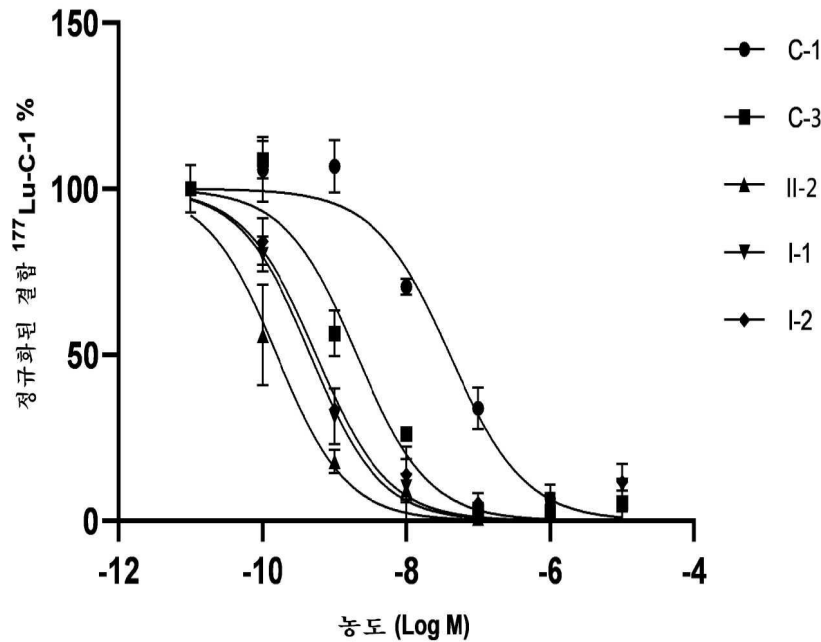
(54) 발명의 명칭 뉴로텐신 수용체를 표적화하기 위한 화합물 및 방사선리간드 및 이의 용도

(57) 요약

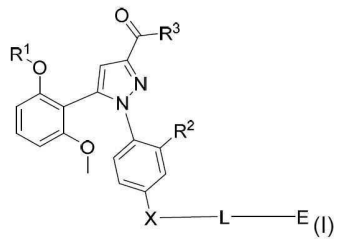
본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물과 하나 이상의 방사성 핵종을 포함하는 방사성 핵종 복합체 및 이의 조성물에 관한 것이다. 본 출원은 또한 뉴로텐신 수용체를 표적화하기 위해 상기 화합물, 복합체 및 조

(뒷면에 계속)

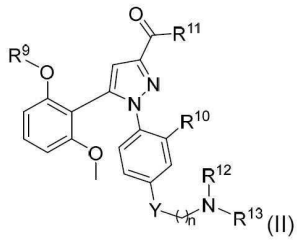
대표도 - 도2



성물을 사용하는 방법, 및 암과 같은 질환, 장애 또는 상태의 영상화, 진단 및 치료에서의 이의 용도를 포함한다.



본 출원은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 및 예를 들어 암과 같은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서의 이의 조성물 및 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

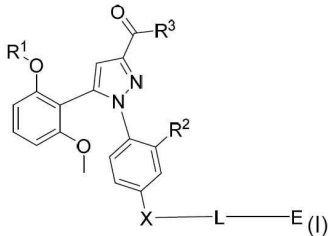
C07D 231/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물:



상기 식에서,

R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

R^2 는 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

R^3 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산, 사이클로헥실글리신 및 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산으로부터 선택되고;

X는 CH_2 , O, NR^4 , S, $S(O)$, SO_2NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고;

L은 링커이고;

E는 킬레이트 그룹이고;

R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{1-10} 알킬렌 NR^5R^6 , C_{1-10} 알케닐렌 NR^5R^6 , 및 C_{1-10} 알키닐렌 NR^5R^6 으로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, CH_2 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로부틸로부터 선택되며, 이들은 각각 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사

이클로프로필, 및 CH_2 사이클로프로필로부터 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환된 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 은 CH_3 인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^2 는 할로, NO_2 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 후자의 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 화합물.

청구항 8

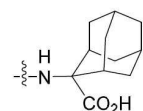
제7항에 있어서, R^2 는 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 로부터 선택되고, 이들은 각각 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환된 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^2 는 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물.

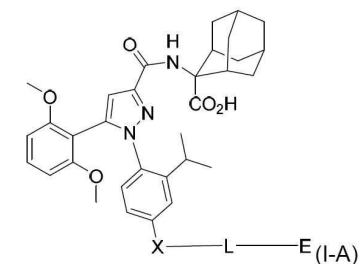
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 하기 화학식을 갖는 그룹인 화합물:



청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물인 화합물:



상기 식에서, X, L 및 E는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, X는 CH₂인 화합물.

청구항 14

제11항에 있어서, X는 O인 화합물.

청구항 15

제11항에 있어서, X는 S인 화합물.

청구항 16

제11항에 있어서, X는 NR⁴인 화합물.

청구항 17

제11항에 있어서, X는 NR⁴C(O)인 화합물

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, R⁴는 H, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알케닐, C₁₋₄알키닐, C(O)C₁₋₆알킬, C₁₋₈알킬렌NR⁵R⁶, C₁₋₈알케닐렌NR⁵R⁶, 및 C₁₋₈알키닐렌NR⁵R⁶으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, R⁴는 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제16항 또는 제17항에 있어서, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

L은 R^a-W^a, W^a-R^b, R^a-W^a-R^b 및 W^a-R^b-W^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 20개 그룹을 포함하고;

여기서,

W^a 및 W^b는 독립적으로 O, S, S(O), S(O)₂, NR⁷, C(Q), C(Q)N, NR⁷C(Q), NR⁷C(Q')NR⁸로부터 선택되고;

R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₂₀알킬렌, C₁₋₂₀알케닐렌 및 C₁₋₂₀알키닐렌으로부터 선택되고;

각각의 Q는 독립적으로 O 및 S로부터 선택되고;

각각의 Q'는 독립적으로 O, S, NH 및 N(C₁₋₆알킬)로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

R^a 및 R^b에서 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌은 하나 이상의 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, SH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), C₁₋₆알킬, OC₁₋₆알킬 및 SC₁₋₆알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서, 모든 알킬 그룹은 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬 및 N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에

의해 임의로 추가 치환된 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-15} 알킬렌, C_{1-15} 알케닐렌, 및 C_{1-15} 알키닐렌으로부터 선택되고, R^a 및 R^b 에서 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{4-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{6-10} 아릴렌 및 C_{5-10} 헤테로아릴렌 중 하나 이상에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO_2H , OH , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), C_{1-6} 알킬 및 OC_{1-6} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서, 모든 알킬 그룹은 할로, CO_2H , OH , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, 및 $N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가 치환된 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬렌, C_{1-10} 알케닐렌 및 C_{1-10} 알키닐렌으로부터 선택되는 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬렌인 화합물.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Q' 는 독립적으로 O , S , NH 및 $N(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되는 화합물.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Q 는 독립적으로 O 인 화합물.

청구항 27

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, W^a 및 W^b 는 독립적으로 O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, NR^7 , $C(O)$, $C(O)NR^7$, $NR^7C(O)$, $NR^7C(O)NR^8$ 및 $NR^7C(S)NR^8$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 28

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, W^a 및 W^b 는 독립적으로 O , NR^7 및 $C(O)$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, L 은 C_{1-10} 알킬렌 O , C_{1-10} 알킬렌 NR^7 , OC_{1-6} 알킬렌, NR^7C_{1-10} 알킬렌, $C(O)C_{1-10}$ 알킬렌 O , $C(O)C_{1-10}$ 알킬렌 NR^7 , OC_{1-10} 알킬렌 $C(O)$ 및 NR^7C_{1-10} 알킬렌 $C(O)$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 20 개의 그룹을 포함하고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{4-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{6-10} 아릴렌 및 C_{5-10} 헤테로아릴렌 중 1 또는 2개에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO_2H , OH , C_{1-6} 알킬 및 OC_{1-6} 알킬로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서, 모든 알킬 그룹은 할로, CO_2H , OH , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, 및 $N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 추가 치환체로 임의로 치환된 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, L은 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌NR⁷, C(O) C_{1-6} 알킬렌O 및 C(O) C_{1-6} 알킬렌NR⁷로부터 독립적으로 선택된 1 내지 10개의 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, L은 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌NR⁷, C(O) C_{1-6} 알킬렌O 및 C(O) C_{1-6} 알킬렌NR⁷로부터 독립적으로 선택된 2 내지 10개의 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 32

제29항에 있어서, L은 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌NR⁷, C(O) C_{1-6} 알킬렌O 및 C(O) C_{1-6} 알킬렌NR⁷로부터 독립적으로 선택된 2 내지 7개의 그룹 또는 2 내지 5개의 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 33

제30항에 있어서, L은 1 내지 6개의 C_{1-6} 알킬렌NR⁷ 그룹을 포함하고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이한 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, L은 2 내지 4개의 C_3 알킬렌NR⁷ 그룹을 포함하고, 각각의 C_3 알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이한 화합물.

청구항 35

제21항에 있어서, X는 CH₂, O, S, NR⁴ 및 NR⁴C(O)로부터 선택되고, L은 C_3 알킬렌NR⁷- C_3 알킬렌NR⁷인 화합물.

청구항 36

제30항에 있어서, L은 C_{1-6} 알킬렌NR⁷, C(O) C_{1-6} 알킬렌O 및 C_{1-6} 알킬렌O로부터 독립적으로 선택된 3 내지 10개의 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, L은 3개의 C_{1-6} 알킬렌NR⁷ 그룹을 포함하고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이한 1개의 C(O) C_{1-6} 알킬렌O 그룹 및 1개의 C_{1-6} 알킬렌O 그룹인 화합물.

청구항 38

제36항에 있어서, L은 (C_{1-6} 알킬렌NR⁷)₂-C(O) C_{1-6} 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌NR⁷인 화합물.

청구항 39

제30항에 있어서, L은 C(O) C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌O 및 C_{1-6} 알킬렌NR⁷로부터 독립적으로 선택된 3 내지 8개의 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 40

제30항에 있어서, L은 2 내지 6개의 C_{1-6} 알킬렌O 그룹을 포함하고 각각의 C_{1-6} 알킬렌O 그룹은 동일하거나 상이하며 1 또는 2개의 C_{1-6} 알킬렌NR⁷ 그룹이고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이한 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, L은 C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌NR⁷인 화합물.

청구항 42

제40항에 있어서, L은 C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌NR⁷인 화합물.

청구항 43

제21항에 있어서, X는 CH₂, O, S, NR⁴ 및 NR⁴C(O)로부터 선택되고, R⁴는 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되며, L은 C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌NR⁷ 또는 C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌NR⁷인 화합물.

청구항 44

제21항에 있어서, X는 NR⁴ 및 NR⁴C(O)로부터 선택되고, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶이고, L은 C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌O-C₁₋₆알킬렌NR⁷인 화합물.

청구항 45

제21항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 CH₃으로부터 선택되는 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, E는 킬레이트화제로부터 유도된 킬레이트 그룹이고, 킬레이트화제는 하나 이상의 방사성 핵종과 결합할 수 있고/거나 복합체화될 수 있는 사이클릭 또는 비사이클릭 이작용성 킬레이트화제로부터 선택되는 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, 킬레이트화제는 1,4,7-트리아자사이클로노난(TACN); 1,4,7-트리아자사이클로노난-트리아세트산(NOTA); 1,4,7-트리아자사이클로노난-N-숙신산-N',N"-디아세트산(NOTASA); 1,4,7-트리아자사이클로노난-N-글루탐산-N',N"-디아세트산(NODAGA); 1,4,7-트리아자사이클로노난-N,N',N"-트리스(메틸렌포스폰)산(NOTP); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸([12]aneN₄)(사이클렌); 1,4,7,10-테트라아자사이클로트리데칸([13]aneN₄); 1,4,7,11-테트라아자사이클로테트라데칸(이소-사이클람); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA); 2-(1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트레이트(DO1A); 2,2'-(1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,7-디일)디아세트산(DO2A); 2,2',2''-(1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(DO3A); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메탄포스폰산)(DOTP); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,7-디(메탄포스폰산)(DO2P); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리(메탄포스폰산)(DO3P); 1,4,7,10-테트라아자사이클로-데칸-1-글루탐산-4,7,10-트리아세트산(DOTAGA); 1,4,7,10-테트라아자사이클로데칸-1-숙신산-4,7,10-트리아세트산(DOTASA); 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸([14]aneN₄)(사이클람); 1,4,8,12-테트라아자사이클로펜타데칸([15]aneN₄); 1,5,9,13-테트라아자사이클로헥사데칸([16]aneN₄); 1,4-에타노-1,4,8,11-테트라아자사이클로-테트라데칸(et-사이클람); 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA); 2-(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1-일)아세트산(TE1A); 2,2'-(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1,8-디일)디아세트산(TE2A); 4,11-비스(카복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비사이클로[6.6.2]-헥사데칸(CB-TE2A); 3,6,10,13,16,19-헥사아자비사이클로[6.6.6]아이코산(Sar); 1,4,7,10-테트라-(2-카바모일-메틸)-사이클로도데칸(TCMC); N,N'-비스[(6-카복시-2-피리딜)메틸]-4,13-디아자-18-크라운-6(macropa), 프탈로시아닌 및 이의 유도체; 포르피린 및 이의 유도체로부터 선택되는 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서, 킬레이트화제는 NOTA, DOTA 및 DOTAGA로부터 선택되는 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, 킬레이트화제는 DOTA인 화합물.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 방사성 핵종은 C, N, F, S, Br, Ru, Pd, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, F, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, 란 타나이드, 또는 악티나이드의 방사성 동위원소인 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{123}I , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택되는 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, 하나 이상의 방사성 핵종은 영상화 또는 치료에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, 영상화에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F 및 ^{123}I 로부터 선택되는 화합물.

청구항 55

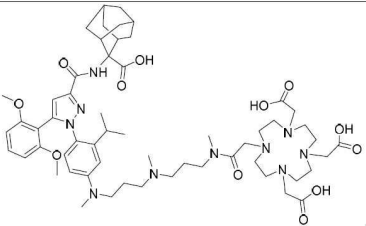
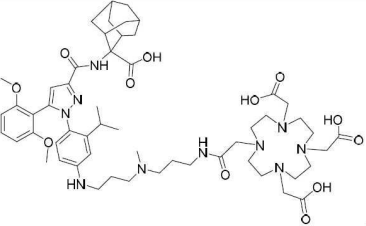
제53항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{99}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택되는 화합물.

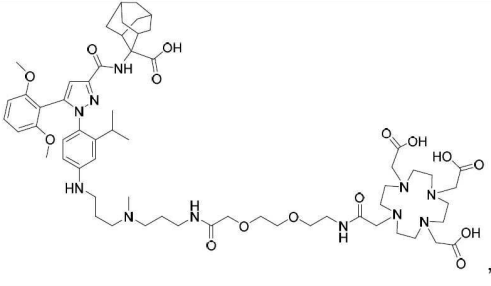
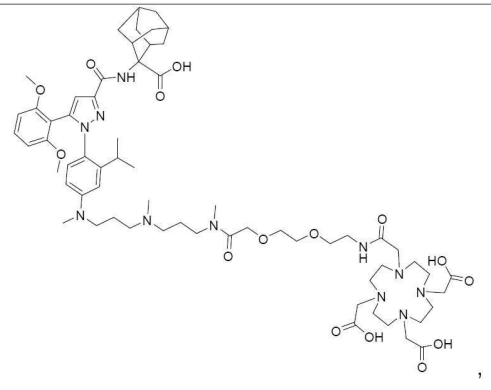
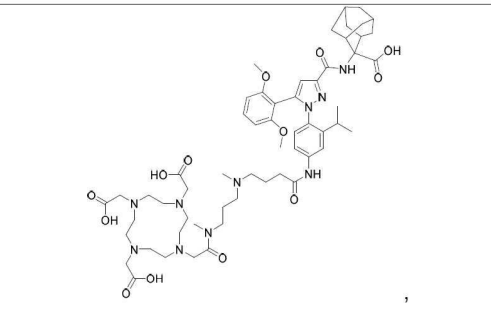
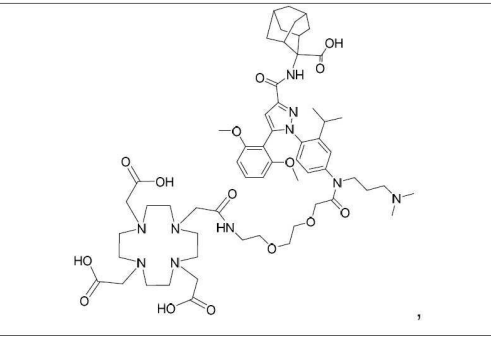
청구항 56

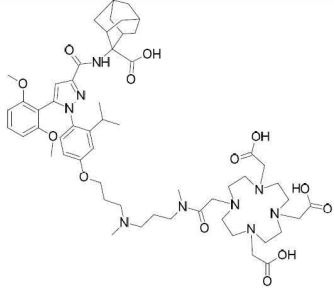
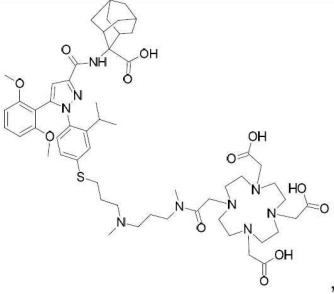
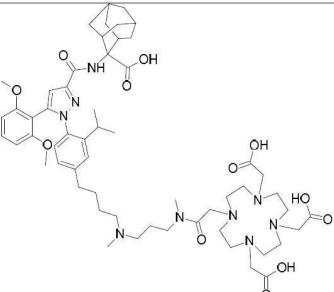
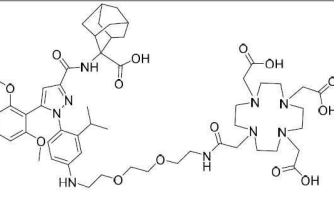
제55항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{177}Lu , ^{212}Pb , 및 ^{225}Ac 로부터 선택되는 화합물.

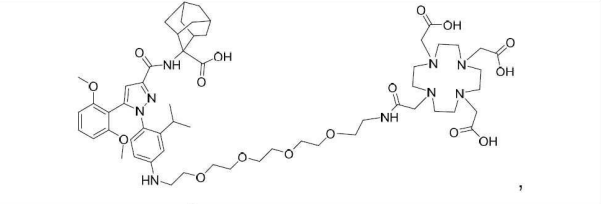
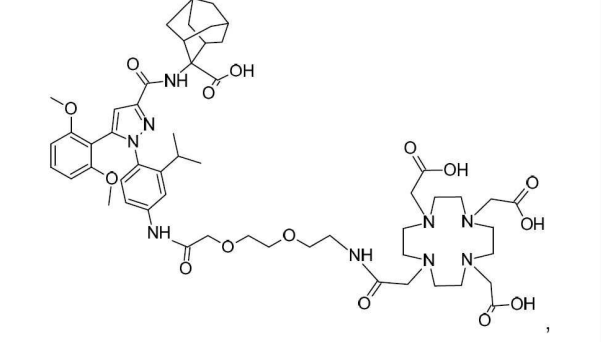
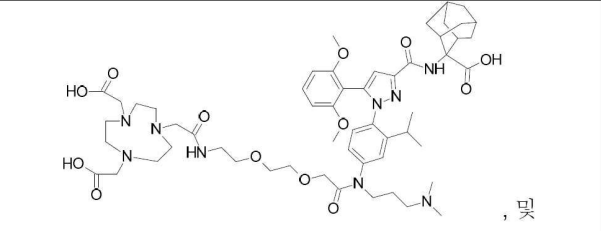
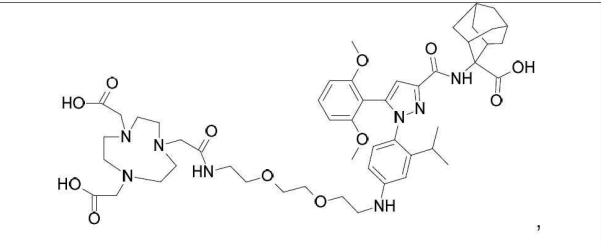
청구항 57

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 목록으로부터 선택되는 화합물:

화합물 I.D	구조
I-1	
I-2	

I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물.

청구항 58

제57항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 킬레이트 결합 그룹과 복합체화된 방사성 핵종을 추가로 포함하는 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제46항 및 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 및 하나 이상의 방사성 핵종을 포함하는 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물.

청구항 60

제59항에 있어서, 하나 이상의 방사성 핵종은 C, N, F, S, Br, Ru, Pd, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, F, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, 란타나이드, 또는 악티나이드의 방사성 동위원소인 방사성 핵종 복합체.

청구항 61

제60항에 있어서, 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{123}I , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , P,

^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택되는 방사성 핵종 복합체.

청구항 62

제61항에 있어서, 하나 이상의 방사성 핵종은 영상화 또는 치료에 사용하기 위한 것인 방사성 핵종 복합체.

청구항 63

제62항에 있어서, 영상화에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F 및 ^{123}I 로부터 선택되는 방사성 핵종 복합체.

청구항 64

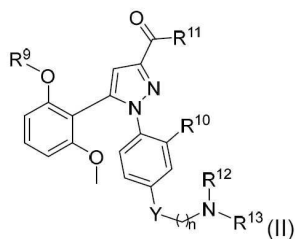
제62항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택되는 방사성 핵종 복합체.

청구항 65

제64항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{177}Lu , ^{212}Pb , 및 ^{225}Ac 로부터 선택되는 방사성 핵종 복합체.

청구항 66

화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물:



상기 식에서,

R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌- C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

R^{10} 은 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌- C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

R^{11} 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산, 사이클로헥실글리신 및 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산으로부터 선택되고;

Y는 CH_2 , O, NR^{14} , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ 및 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택되고;

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^{14} 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

n 은 1 내지 10 중에서 선택되는 정수이다.

청구항 67

제66항에 있어서, R^9 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 68

제67항에 있어서, R^9 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, CH_2 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로부틸로부터 선택되며, 이들은 각각 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 69

제68항에 있어서, R^9 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로프로필로부터 선택되며, 이들은 각각 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, R^9 는 CH_3 인 화합물.

청구항 71

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 은 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 72

제71항에 있어서, R^{10} 은 할로, NO_2 , 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 후자의 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 73

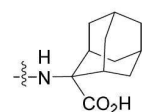
제72항에 있어서, R^{10} 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 74

제73항에 있어서, R^{10} 은 $CH(CH_3)_2$ 인 화합물.

청구항 75

제66항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 은 하기 화학식을 갖는 그룹인 화합물:



청구항 76

제66항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 CH_2 , O, S, NR^{14} 및 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 77

제76항에 있어서, Y는 CH_2 인 화합물.

청구항 78

제76항에 있어서, Y는 O인 화합물.

청구항 79

제76항에 있어서, Y는 S인 화합물.

청구항 80

제76항에 있어서, Y는 NR^{14} 인 화합물.

청구항 81

제76항에 있어서, Y는 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ 인 화합물.

청구항 82

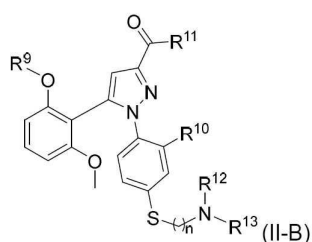
제80항 또는 제81항에 있어서, R^{14} 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 83

제82항에 있어서, R^{14} 는 H 및 CH_3 으로부터 선택되는 화합물.

청구항 84

제82항에 있어서, Y는 S이고, 화학식 II의 화합물은 화학식 II-B의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물인 화합물:



상기 식에서, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 n은 제66항 내지 제75항 중 어느 한 항에서 화학식 II에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 85

제66항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 86

제85항에 있어서, R^{12} 및 R^{13} 은 H 및 CH_3 으로부터 선택되는 화합물.

청구항 87

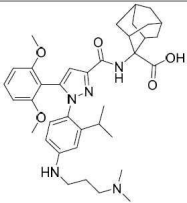
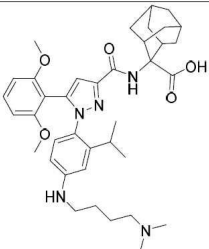
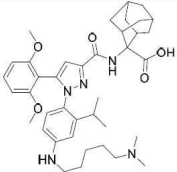
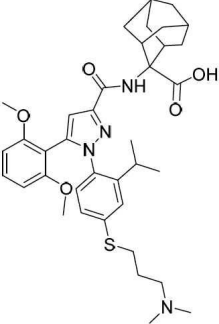
제66항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1 내지 8 중에서 선택된 정수인 화합물.

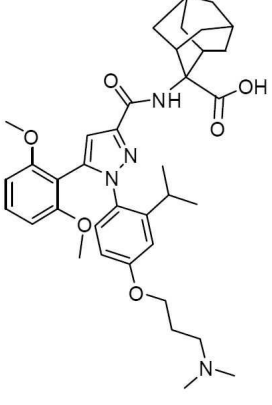
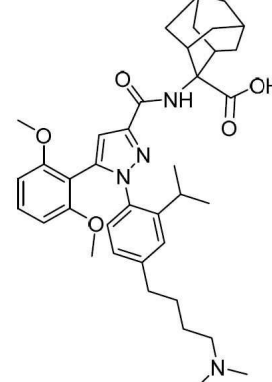
청구항 88

제66항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2 내지 8 중에서 선택된 정수인 화합물.

청구항 89

제66항에 있어서, 화학식 II의 화합물은 하기 화합물 목록으로부터 선택되는 화합물:

화합물 I.D	구조
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	

II-5	
II-6	

또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물.

청구항 90

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 제66항 내지 제90항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물과 담체를 포함하는 조성물.

청구항 91

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 제66항 내지 제90항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 92

치료 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 제66항 내지 제89항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 질환 또는 장애는 암인 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 암은 뉴로텐신 수용체 양성 암인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 뉴로텐신 수용체는 뉴로텐신 수용체 1(NTR1)인 방법.

청구항 96

제93항에 있어서, 암은 위암, 대장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 수막종, 유잉 육종, 두경부암, 흉막 중피종, 위장관 기질 종양, 자궁 평활근종, 피부 T 세포 림프종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐암으로부터 선택되는 방법.

청구항 97

유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 제66항 내지 제89항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서의 증식 활성을 억제하는 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 하나 이상의 화합물 또는 복합체는 제64항 또는 제65항에 정의된 치료에 사용하기 위한 방사성 핵종을 포함하는 방법.

청구항 99

영상화 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 투여하고 영상화 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 조직을 영상화하는 방법.

청구항 100

진단 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 투여하고 영상화 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 암을 진단하는 방법.

청구항 101

유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 제59항 내지 제65항 중 어느 한 항의 하나 이상의 방사성 핵종 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고 상기 대상체에서 의학적 진단 방법을 수행하는 것을 포함하는 테라노스틱(theranostic) 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2022년 2월 18일에 출원된 함께 계류 중인 미국 가특허 출원 번호 63/311,621의 우선권 혜택을 주장하며, 해당 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0002] 본 출원은 일반적으로 뉴로텐신 수용체를 표적화하는 방사성리간드(radioligand) 분야에 관한 것이다. 특히, 본 출원은 방사성 핵종(radionuclide)을 포함하는 화합물 및 화합물의 복합체에 관한 것이다. 본 출원은 또한 표적 세포의 표적화 및/또는 사멸을 위해 화합물 및 복합체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 뉴로텐신은 신경전달물질과 호르몬으로 기능하는 13량체 펩티드이다. 이는 뉴로텐신 수용체 1(NTR1 또는 NTSR1), NTSR2 및 NTSR3(소르틸린)의 3가지 수용체 아형으로 이루어진 뉴로텐신 수용체 계열을 통해 작용한다. NTSR1과 NTSR2는 G-단백질 결합 수용체(GPCR)인 반면, 소르틸린은 단일 막관통 도메인을 가진 것으로 분류된 수

용체이다[1,2].

[0004] 대장암 및 췌장암과, 유방암, 전립선암, 소세포폐암 및 비소세포폐암을 포함한 다수의 종양에서 NTR1의 높은 발현이 확인되었다[3-5]. 연구에 따르면 NTR1 발현 수준과 질환 진행 사이에 긴밀한 연관성이 있는 것으로 또한 나타났다[6]. 이러한 질환 관련 과발현으로 NTR1이 표적 암 치료법의 실행 가능한 표적으로 제안되었다. 췌장암의 경우, 췌장관 선암종(PDAC)의 75% 내지 90%에서 NTR1이 존재하는 것으로 밝혀졌으나, 정상 췌장에서는 NTR1이 발현되지 않는다.

[0005] NTR1의 소분자 길항제가 개시되었다. 예를 들어, 화합물 SR142948(C-3)은 길항제로서 NTR1에 대한 높은 결합 친화성이 입증된, 미국 특허 번호 5,723,483에 설명된 구조 중 하나이다[7]. SR142948로부터 유도된 방사성리간드 화합물이 보고되었다. 예를 들어, SR142948로부터 유도된 방사성리간드 화합물이 W02014086499A1 및 W02018024789A1에 개시되어 있다. 또한, NTR1 양성 종양을 검출하고 그 성장을 억제하는 능력이 동물에서 확인되었다[8,9]. 주요 화합물 중 하나인 3BP-227(C-2)도 소수의 췌장암 환자를 대상으로 ^{177}Lu -킬레이트 형태로 시험되었으며 방사성 리간드의 종양 흡수가 명확하게 관찰되었다[10].

[0006] 높은 결합 친화성은 생체내에서 방사성 리간드의 높은 종양 흡수를 달성하기 위한 중요한 요소이다. 관련하여, 높은 결합 친화성은 종양 흡수 대 방사성리간드의 정상 조직 축적의 이상적인 비율을 실현하는 데에도 중요하다. 그러나, 선행 기술에 개시된 방사성리간드로 SR142948을 유도체화하는 방법은 이의 결합 친화성을 향상시키는 것을 목표로 하지 않으며, 실제로 이러한 유도체화는 종종 수용체인 NTR1과의 상호작용에 불리하다. 예를 들어, 3BP-227은 HT-29 세포를 사용하는 경쟁적 방사성리간드 결합 분석에서 SR142948만큼 약 40% 효능이 있다. ^{177}Lu -3BP-227에 대한 인간 연구에서, 신장이 용량 제한 기관으로 확인되었다[10]. 또한, 신장에 대한 종양 및 다른 정상 기관에 대한 종양 비율에 대한 요구 사항은 베타 방출체(^{177}Lu , ^{90}Y 등) 보다 알파 방출체(^{225}Ac , ^{212}Pb 등)에 대해 훨씬 더 엄격한데 왜냐하면 전자는 DNA를 분해하고 세포를 사멸시키는 데 있어서 후자보다 훨씬 더 강력하기 때문이다. 종합적으로, 임상 사용에서 넓은 치료 창을 가진 NTR1 기반 방사성 리간드 치료법을 확립하기 위해서는 종양 흡수와 종양 대 신장 비율 및 종양 대 다른 정상 기관 비율의 추가 최적화가 여전히 보장되어야 한다.

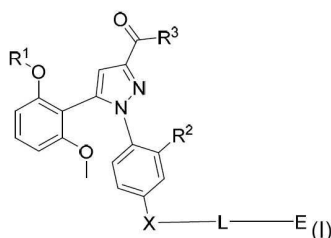
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 상기 언급한 제한사항을 고려하여, SR142948의 유도체 및 그로부터 유도된 뉴로텐신 수용체를 표적으로 하는 새로운 방사성리간드가 본원에 기술되어 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 따라서, 본 출원은 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함한다:



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0012] R^2 은 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0013] R^3 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산, 사이클로헥실글리신 및 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산으로부터 선택되고;

[0014] X는 CH_2 , O, NR^4 , S, S(O), SO_2NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고;

[0015] L은 링커이고;

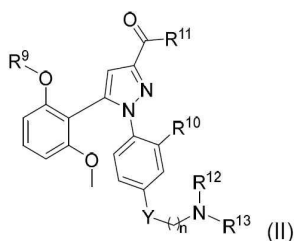
[0016] E는 킬레이트 그룹(chelating group)이고;

[0017] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{1-10} 알킬렌 NR^5R^6 , C_{1-10} 알케닐렌 NR^5R^6 , 및 C_{1-10} 알키닐렌 NR^5R^6 으로부터 선택되고;

[0018] R^5 및 R^6 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0019] 본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 및 하나 이상의 방사성 핵종을 포함하는 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 추가로 포함한다.

[0020] 본 출원은 또한 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함한다:



[0021]

[0022] 상기 식에서,

[0023] R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0024] R^{10} 은 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0025] R^{11} 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산, 사이클로헥실글리신 및 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산으로부터 선택되고;

[0026] Y는 CH_2 , O, NR^{14} , S, S(O), SO_2NR^{14} 및 $NR^{14}C(O)$ 로부터 선택되고;

[0027] R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0028] R^{14} 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0029] n은 1 내지 10 중에서 선택되는 정수이다.

[0030] 본 출원은 상술된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 상술된 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물과 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0031] 본 출원은 상술된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 또는 상술된 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0032] 치료 유효량의 상술된 하나 이상의 화합물 또는 상술된 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애를 치료

하는 방법이 추가로 포함된다.

- [0033] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 뉴로텐신 수용체 양성 암이고, 선택적으로 뉴로텐신 수용체는 뉴로텐신 수용체 1(NTR1)이다.
- [0034] 본 출원은 또한 유효량의 상술된 하나 이상의 화합물 또는 상술된 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 증식 활성을 억제하는 방법을 포함한다.
- [0035] 본 출원은 또한 치료 유효량의 상술된 하나 이상의 화합물 또는 영상화에 사용하기 위한 상술된 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 투여하고 영상화 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 조직을 영상화하는 방법을 포함한다.
- [0036] 본 출원은 또한 치료 유효량의 상술된 하나 이상의 화합물 또는 영상화에 사용하기 위한 상술된 하나 이상의 방사성 핵종 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 투여하고 영상화 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 암을 진단하는 방법을 포함한다.
- [0037] 본 출원은 또한 유효량의 하나 이상의 본 출원의 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고 대상체에서의학적 진단 방법을 수행하는 것을 포함하는 테라노스틱(theranostic) 치료 방법을 포함한다.
- [0038] 본 출원의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 예는 본 출원의 실시양태를 나타내기 위한 예시로서 제공되는 것이고 청구항의 범위가 이들 실시양태에 의해 제한되어서는 안 되며 전체적으로 설명과 일치하는 가장 넓은 범위로 해석되어야 하는 것으로 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 본 출원의 특정 실시양태가 이제 첨부된 도면을 참조하여 좀 더 자세히 설명될 것이다:
- 도 1은 ^{177}Lu 표지 화합물의 안정성을 나타낸다.
- 도 2는 방사성리간드 경쟁 결합 분석에서 본 출원의 예시 화합물의 결합 친화도를 나타낸다.
- 도 3A-3D는 ASPC-1 종양 보유 마우스의 다양한 기관/조직에서 비교 및 예시 복합체 $^{177}\text{Lu-C-2}$, $^{177}\text{Lu-I-5}$, $^{177}\text{Lu-I-10}$ 및 $^{177}\text{Lu-I-7}$ 의 생체분포를 나타낸다.
- 도 4A-4B는 HT-29 종양 예시 ^{177}Lu 표지 복합체, $^{177}\text{Lu-I-5}$, 및 $^{177}\text{Lu-I-7}$ 을 72시간 동안 투여한 후의 마우스 SPECT/CT 영상 결과를 나타낸다.
- 도 6은 예시 ^{68}Ga 표지 비교 복합체 및 본 출원의 예시 복합체, $^{68}\text{Ga-C-5}$ 및 $^{68}\text{Ga-I-6}$ 을 각각 180분 동안 투여한 후의 마우스 PET/CT 영상 결과를 나타낸다.
- 도 7A-7B는 ASPC-1 종양 보유 마우스에서 예시 복합체 $^{177}\text{Lu-I-5}$, 및 $^{177}\text{Lu-I-7}$ 을 사용한 ^{177}Lu 요법의 생체내 효능을 나타낸다.
- 도 8A-8D는 ASPC-1 종양 보유 마우스에서 예시 복합체 $^{225}\text{Ac-I-5}$, 및 $^{225}\text{Ac-I-7}$ 을 사용한 ^{225}Ac 요법의 생체내 효능을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 상세한 설명
- [0041] I. 정의
- [0042] 달리 명시되지 않는 한, 본 섹션 및 다른 섹션에 설명된 정의 및 실시양태는 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이 적합하게 기술된 본 출원의 모든 실시양태 및 측면에 적용 가능하도록 의도된다.
- [0043] 청구범위, 요약서 및 도면을 포함하여 본 명세서에 개시된 모든 특징과 개시된 임의의 방법 또는 공정에서의 모든 단계는 해당 특징 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 결합될

수 있다. 청구범위, 요약서 및 도면을 포함하여 본 명세서에 개시된 각 특징은 명시적으로 달리 언급되지 않는 한 동일하거나 동등하거나 유사한 목적을 제공하는 대안적 특징으로 대체될 수 있다.

- [0044] 본 출원 및 청구항(들)에 사용된 단어 "포함하는" (및 "포함하다" 및 "포함한다"와 같은 포함하는의 임의의 형태), "갖는" (및 "가지다" 및 "가진다"와 같은 가지는의 임의의 형태), "포괄하는" (및 "포괄하다" 및 "포괄한다"와 같은 포괄하는의 임의의 형태) 또는 "함유하는" (및 "함유하다" 및 "함유한다"와 같은 함유하는의 임의의 형태)은 포괄적이거나 개방적이며, 인용되지 않은 추가 요소나 공정 단계를 배제하지 않는다.
- [0045] 용어 "이루어진" 및 그 파생어는 언급된 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 명시하고 또한 언급되지 않은 다른 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계를 배제하는 폐쇄적 용어로 의도된다.
- [0046] 본원에서 사용되는 용어 "본질적으로 이루어진"이라는 용어는 언급된 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재뿐만 아니라 이러한 기능, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 기본적으로 새로운 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것의 존재를 명시하기 위한 것이다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "약", "실질적으로" 및 "대략"은 최종 결과가 유의하게 변경되지 않도록 수식된 용어의 합리적인 정도의 편차를 의미한다. 이러한 정도의 용어는, 수식한 단어의 의미를 부정하지 않거나 문맥이 당업자에게 달리 제안하지 않는 한 수식된 용어의 적어도 $\pm 5\%$ 의 편차를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0048] 본원에서 사용되는 단수형 "a", "an" 및 "the"는 내용이 달리 명시되지 않는 한 복수형을 포함한다. 예를 들어, "화합물"을 포함하는 실시양태는 하나의 화합물, 또는 2 이상의 추가 화합물을 갖는 특정 측면을 나타내는 것으로 이해되어야 한다.
- [0049] 추가 또는 제2 화합물과 같은 "추가" 또는 "제2" 성분 또는 효과를 포함하는 실시양태에서, 본원에서 사용되는 제2 화합물은 다른 화합물 또는 제1 화합물과 상이하다. "제3" 화합물은 다른, 제1 및 제2 화합물과 상이하며, 추가로 열거된 화합물 또는 "추가" 화합물도 마찬가지로 상이하다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "및/또는"은 나열된 항목이 개별적으로 또는 조합되어 존재하거나 사용되는 것을 의미한다. 실제로 이 용어는 나열된 항목 중 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"이 사용되거나 존재함을 의미한다. 거울상이성질체, 전구약물, 이들의 염 및/또는 용매화물과 관련하여 용어 "및/또는"은 본 출원의 화합물이 개별 거울상이성질체, 전구약물, 염 및 수화물뿐만 아니라, 예를 들어 본 출원의 화합물의 용매화물의 염의 조합으로 존재함을 의미한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "출원의 화합물(들)" 또는 "본 출원의 화합물(들)" 등은 화학식 I, IA, 화학식 II, II-A 및 II-B의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 지칭한다.
- [0052] 본원에서 사용되는 용어 "출원의 복합체" 또는 "본 출원의 복합체들" 등은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물 및 하나 이상의 방사성 핵종을 포함하는 복합체를 지칭한다.
- [0053] 본원에서 사용되는 용어 "출원의 조성물" 또는 "본 출원의 조성물" 등은 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0054] 본원에서 사용되는 용어 "방사성리간드"는 뉴로텐신 수용체 결합 부분(moiety) 및 방사성 핵종을 포함하는 화합물을 지칭한다. 본 출원의 복합체는 방사성 리간드의 예이다.
- [0055] 본원에서 사용되는 용어 "방사성 핵종"은 방사성 붕괴를 겪을 수 있는 모든 원자를 지칭한다. 방사성 핵종이라는 용어는 본원에서 방사능 핵종, 방사성 동위원소 및 방사능 동위원소와 동의어로 사용된다. 방사성 핵종은 자연적으로 발생하거나 인공적으로 생성될 수 있다.
- [0056] 본원에서 사용되는 용어 "적합한"은 특정 화합물 또는 조건의 선택이 수행될 특정 합성 조작, 변형될 분자(들)의 실제 및/또는 화합물의 특정 용도에 따라 달라질 수 있지만, 그 선택은 당업자의 기술 범위 내에 있을 것임을 의미한다.
- [0057] 본 설명은 당업자가 사용하는 다수의 화학 용어 및 약어를 언급한다. 그럼에도 불구하고, 명확성과 일관성을 위해 선택된 용어의 정의가 제공된다.
- [0058] 본원에서 사용되는 용어 "보호기" 또는 "PG" 등은 분자의 반응성 부분에서 부반응을 막기 위해 분자의 반응성 부분을 보호하거나 차폐하는 동시에 분자의 다른 부분을 조작하거나 반응시키는 화학적 부분을 지칭한다. 조작이나 반응이 완료된 후, 분자의 나머지 부분이 파괴되거나 분해되지 않는 조건에서 보호기가 제거된다. 적합한

보호기의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들어 "Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 및 Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)에 설명된 바와 같이 많은 통상적인 보호기가 당업자에게 알려져 있다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 직쇄 또는 분지쇄 포화 알킬 그룹을 의미한다. 언급된 알킬 그룹에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{1-10} 알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 알킬 그룹은 임의로 플루오로-치환된다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 직쇄 또는 분지쇄의 포화 알킬렌 그룹, 즉 그의 두 말단에 치환체를 포함하는 포화 탄소쇄를 의미한다. 언급된 알킬렌 그룹에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6} 알킬렌은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 그룹을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 알킬렌 그룹은 임의로 플루오로-치환된다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 알킬 그룹을 의미한다. 언급된 알케닐 그룹에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6} 알케닐은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 갖는 알케닐 그룹을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 알케닐 그룹은 임의로 플루오로-치환된다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 그의 두 말단에 치환체가 있는 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 알킬 그룹을 의미한다. 언급된 알케닐렌 그룹에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6} 알케닐렌은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐렌 그룹을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 알케닐렌 그룹은 임의로 플루오로-치환된다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하고 6 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 카보사이클릭 그룹을 지칭한다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 3 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 고리를 함유하는 포화 카보사이클릭 그룹을 의미한다. 언급된 사이클로알킬 그룹에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{3-10} 사이클로알킬은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 그룹을 의미한다.

[0065] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 원자 중 하나 이상이 O, S, SO, SO_2 , N, NH 및 NCH_3 중에서 선택되는 헤테로원자이고 나머지 원자는 C인 3 내지 20개의 원자를 함유하는 비방향족 고리를 적어도 하나 갖는 사이클릭 그룹을 지칭한다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 포화되거나 불포화된다(즉, 하나 이상의 이중 결합을 함유함). 헤테로사이클로알킬 그룹이 접두사 C_{n1-n2} 를 포함하는 경우 이 접두사는 해당 카보사이클릭 그룹의 탄소 원자 수를 나타내며, 여기서 고리 원자 중 1개 이상, 적절하게는 1 내지 5개는 O, S, SO, SO_2 , N, NH 및 NCH_3 중에서 선택되는 헤테로원자로 대체되고 나머지 원자는 C이다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 임의로 벤조융합된다. 또 다른 그룹의 일부인 경우, "헤테로사이클로알킬"은 또한 하나 이상의 사이클릭 그룹에 융합된 헤테로사이클로알킬 그룹을 적어도 하나 함유하는 사이클릭 그룹을 지칭한다(예를 들어, 헤테로사이클로알킬 그룹은 본원에 정의된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 그룹에 임의로 융합됨).

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 사용되든 다른 그룹의 일부로 사용되든 5 내지 20개의 원자를 함유하고 그 중 하나 이상의 원자가 O, S, N, NH 및 NCH_3 중에서 선택되는 헤테로원자이고 나머지 원자는 C인 헤테로방향족 고리를 적어도 하나 갖는 사이클릭 그룹을 지칭한다. 헤테로아릴 그룹이 접두사 C_{n1-n2} 를 포함하는 경우 이 접두사는 해당 카보사이클릭 그룹의 탄소 원자 수를 나타내며, 여기서 고리 원자 중 1개 이상, 적절하게는 1 내지 5개는 위에서 정의한 바와 같은 헤테로원자로 대체된다. 헤테로아릴 그룹은 임의로 벤조융합된다.

- [0067] 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 그룹을 포함한 모든 사이클릭 그룹은 하나 또는 복수의 고리를 포함한다(즉, 폴리사이클릭이다). 사이클릭 그룹이 복수의 고리를 포함하는 경우, 고리는 결합에 의해 융합되거나, 가교되거나, 스피로융합되거나 연결될 수 있다.
- [0068] 본원에서 사용되는 용어 "벤조융합된"은 벤젠 고리가 다른 고리와 융합된 폴리사이클릭 그룹을 지칭한다.
- [0069] 첫 번째 고리가 두 번째 고리와 "융합"된다는 것은 첫 번째 고리와 두 번째 고리가 그 사이에 2개의 인접한 원자를 공유한다는 의미이다.
- [0070] 첫 번째 고리가 두 번째 고리와 "가교"된다는 것은 첫 번째 고리와 두 번째 고리가 그 사이에 인접하지 않은 2개의 원자를 공유한다는 의미이다.
- [0071] 첫 번째 고리가 두 번째 고리와 "스피로융합"된다는 것은 첫 번째 고리와 두 번째 고리가 그 사이에 하나의 원자를 공유한다는 의미이다.
- [0072] "임의로 치환된"이란 용어는 치환되지 않거나 하나 이상의 치환기로 치환된 그룹, 구조 또는 분자를 지칭한다.
- [0073] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 다른 그룹과 함께 사용되는 다른 그룹의 일부로 사용되는 할로겐 원자를 지칭하며 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.
- [0074] 본원에서 사용되는 용어 "뉴로텐신 수용체 결합 그룹"은 결합하는 뉴로텐신 수용체에 의해 인식되는 부분을 지칭한다.
- [0075] 본원에서 사용되는 용어 "뉴로텐신 수용체"는 뉴로텐신에 결합하는 막관통 수용체를 지칭한다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 "NTR1"(NTR-1, NTSR1, NTSR-1 또는 뉴로텐신 수용체 1로도 지칭됨)은 NTSR1 유전자에 의해 인코딩되는 뉴로텐신 수용체를 지칭한다. NTR1은 G-단백질 결합 수용체의 대형 슈퍼패밀리에 속하며 뉴로텐신의 다양한 기능을 중재한다. NTR1은 천연 서열 NTR1 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일 실시양태에서, NTR1은 천연 서열 인간 NTR1이다.
- [0077] 본원에서 사용되는 용어 "킬레이트 그룹"은 방사성 핵종과 결합 및/또는 복합체화될 수 있는 킬레이터(chelator)이다.
- [0078] 본원에서 사용되는 용어 "링커"는 2개 이상의 다른 분자 구조를 함께 연결하는 임의의 분자 구조를 지칭한다.
- [0079] 본원에서 사용되는 용어 "~와 반응한다"는 일반적으로 전자의 흐름 또는 정전 전하의 이동이 화학적 상호작용의 형성으로 이어진다는 것을 의미한다.
- [0080] 본원에서 사용되는 용어 "테라노스틱"은 진단 및 치료 모두에 사용될 수 있는 제제를 지칭한다.
- [0081] 본원에서 사용되는 용어 "테라노스틱 적용"은 선택한 상태를 진단하고 치료하기 위해 하나의 방사성 약물을 사용하는 것을 의미한다.
- [0082] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 치료"는 영상화를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 치료를 포함할 수 있다. 대상체는 진단을 돕기 위해; 치료적 개입을 위한 위치를 찾기 위해; 신체 부위의 기능을 평가하기 위해; 및/또는 상태의 존재 여부를 평가하기 위해 영상화를 필요로 할 수 있다. 치료적 영상 치료의 효과는 의도한 목적에 맞는 충분한 영상의 포착을 바탕으로 확인할 수 있다.
- [0083] 본원에서 사용되는 용어 "뉴로텐신 수용체와 관련된 질환, 장애 또는 상태"는 뉴로텐신 수용체 활성화, 특히 증가된 뉴로텐신 수용체 활성을 포함하는 일부 생물학적 근거에 의해 직접적 또는 간접적으로 영향을 받고, 조절되고/거나, 이를 갖는 임의의 질병, 장애 또는 상태를 지칭한다. 이들 질환은 질환, 장애 또는 상태와 관련된 뉴로텐신 수용체, 예를 들어 NTR1 활성이 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 조성물에 의해 억제되는 경우 유리하게 반응한다.
- [0084] 본원에서 사용되는 용어 "양전자 방출 단층촬영(PET)"은 핵의학에 적용되는 기능적 영상 기술을 의미하며, 이를 통해 신체의 3차원 이미지(예: 기능적 과정)가 생성된다. 이 시스템은 약학적 화합물 형태로 체내에 도입되는 양전자 방출 방사성 핵종에 의해 간접적으로 방출되는 감마선 쌍을 검출한다.
- [0085] 본원에서 사용되는 용어 "단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영술(Single-Photon Emission Computed Tomography: SPECT)"은 방사성 동위원소에서 방출되는 감마선을 이용한 3차원 진단 영상 기술을 의미한다. PET와 달리 SPECT에 사용되는 추적자는 직접 측정되는 감마 방사선을 방출하는 반면, PET 추적자는 수 밀리미터 떨어진 근처 전

자와 함께 소멸되는 양전자를 방출하여 2개의 감마 광자가 반대 방향으로 방출되도록 한다.

- [0086] 본원에서 사용되고 당업계에서 잘 알고 있는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. 유익하거나 원하는 임상 결과에는 하나 이상의 증상이나 상태의 완화 또는 호전, 질환 범위의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 확산 방지, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 질환 재발의 감소 및 완화(부분적이든 전체적이든)(검출 가능 여부에 관계 없음)가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. "치료하는" 및 "치료"는 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존 기간과 비교하여 생존 기간을 연장하는 것을 의미할 수도 있다. 예를 들어, 초기 암을 앓는 대상체는 진행을 예방하기 위해 치료될 수 있거나, 대안적으로 차도가 있는 대상체는 재발을 예방하기 위해 본 출원의 화합물 또는 조성물로 치료될 수 있다. 치료 방법은 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 본 출원의 화합물을 투여하는 것을 포함하고 선택적으로 단일 투여로 구성되거나, 대안적으로 일련의 투여를 포함한다.
- [0087] 본원에서 사용되는 용어 질환, 장애 또는 상태를 "완화시킨다"는 것은 해당 장애를 치료하지 않는 것과 비교하여 질환, 장애 또는 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 징후가 감소되고/되거나 진행의 시간 경과가 느려지거나 길어지는 것을 의미한다.
- [0088] 본원에서 사용되는 용어 "예방하는", "예방" 또는 "방지" 또는 이와 동의어는 환자가 질환, 장애 또는 상태에 걸리거나 질환, 장애 또는 상태와 관련된 증상을 나타낼 위험 또는 가능성의 감소를 지칭한다.
- [0089] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 원하는 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간에서 효과적인 본 출원의 화합물 또는 하나 이상의 화합물들의 양을 의미한다.
- [0090] 본 출원의 하나 이상의 복합체와 관련하여 사용되는 용어 "영상 유효량"은 복합체가 대상체에 투여되는 경우 가시 이미지를 생성하기에 충분한 복합체의 양이며, 복합체에 의해 방출되는 방사선은 양전자 방출 단층 촬영("PET") 또는 단일 광자 방출 단층 촬영(SPECT) 또는 자동방사선 촬영 또는 생체 외 또는 시험관내 결합 분석을 사용하여 검출된다.
- [0091] 본원에서 사용되는 용어 "진단 유효량"은 예를 들어 평가 중인 특정 상태를 진단하는 것을 포함하여 원하는 진단 효과를 달성하는 데 필요한 투여량 및 기간에서 효과적인, 본 출원의 화합물 또는 하나 이상의 화합물, 또는 본 출원의 복합체 또는 하나 이상의 복합체의 양을 의미한다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "투여된다"는 치료 유효량의 하나 이상의 본 출원의 화합물, 복합체 또는 조성물을 세포, 조직, 기관 또는 대상체에 투여하는 것을 의미한다.
- [0093] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 세포 증식성 질환 상태를 지칭한다.
- [0094] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 포유동물을 포함한 동물계의 모든 구성원을 포함하며, 적합하게는 인간을 지칭한다. 따라서, 본 출원의 방법 및 용도는 인간 치료 및 수의학 적용 모두에 적용 가능하다.
- [0095] 본원에서 사용되는 용어 "세포"는 단일 세포 또는 다수의 세포를 지칭하며, 세포 배양물 또는 대상체 내의 세포를 포함한다.
- [0096] "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 대상체, 예를 들어 인간의 치료에 적합함을 의미한다.
- [0097] "약학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 약학적 조성물, 즉 대상체에게 투여할 수 있는 투여 형태를 형성하기 위해 활성 성분과 혼합되는 무독성 용매, 분산제, 부형제, 보조제 또는 기타 물질을 의미한다.
- [0098] "약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 대상체의 치료에 적합하거나 양립가능한 산 부가염 또는 염기 부가염을 의미한다.
- [0099] 대상체의 치료에 적합하거나 양립가능한 산 부가염은 임의의 염기성 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기산 부가염이다.
- [0100] 대상체의 치료에 적합하거나 양립가능한 염기 부가염은 임의의 산성 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 염기 부가염이다.
- [0101] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 적합한 용매의 분자가 결정 격자에 혼입된 화합물, 또는 화합물의 염 및/또는 전구약물을 의미한다. 적합한 용매는 투여된 투여량에서 생리학적으로 허용 가능하다.
- [0102] 예를 들어, 본 출원의 치료 방법, 용도, 조성물과 관련하여 사용되는 경우, 대상체, 예를 들어 "필요로 하는" 대상체는 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물의

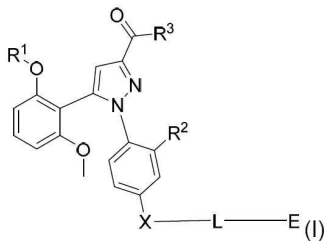
투여로부터 이익을 얻을 대상체이다.

[0103] II. 본 출원의 화합물 및 복합체

[0104] 본 출원인은 뉴로텐신 수용체에 대한 높은 결합 친화도, 종양에 의한 높은 흡수율 및 정상 기관에의 낮은 축적과 같은 유리한 특성을 나타내는 신규 방사성리간드를 개발하였다.

[0105] 본 출원인은 아마이드 그룹의 변형, 예를 들어 아마이드기로부터 카보닐기를 제거하여 디아민 잔기를 공지된 뉴로텐신 길항제 화합물 SR142948(C-3)의 구조의 나머지 부분에 직접 연결하는 것이 효능을 약 10배 이상 향상시킨다는 것을 예기치 않게 발견하였다(예를 들어 II-1 대 SR142948(C-3), 표 1 및 표 2 참조). 이 화합물은 링커에 의해 결합된 킬레이트 그룹 및 뉴로텐신 수용체 결합 그룹을 포함하는 일련의 신규 화합물을 제공하기 위해 추가로 유도체화되었다. 본 출원의 화합물을 방사성 핵종과 복합체화하여 더 높은 결합 친화도, 예를 들어 3BP-227(C-2)과 비교했을 때 약 20배 향상된 결합 친화도를 갖는 방사성 리간드를 형성하였다(표 2). 또한, 이러한 유도체화를 통해 링커 영역에서 3차 아민 모티프를 제거해도 결합 친화도가 손상되지 않는 것으로 나타났다(예를 들어 I-10 대 3BP-227(C-2), 표 2 참조). 동물 연구에서, 본 출원의 방사성리간드는 예를 들어 NTR1 양성 종양에 의한 높은 흡수율과 신장, 간 및 폐를 포함한 정상 기관 축적 대비 종양 흡수율의 높은 비율을 포함하여 전반적인 생체 분포 프로파일이 개선된 것으로 입증되었다.

[0106] 따라서, 본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함한다:



[0107]

[0108] 상기 식에서,

[0109] R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0110] R^2 는 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0111] R^3 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산, 사이클로헥실글리신 및 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산으로부터 선택되고;

[0112] X는 CH_2 , O, NR^4 , S, $S(O)$, SO_2NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고;

[0113] L은 링커이고;

[0114] E는 킬레이트 그룹이고;

[0115] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{1-10} 알킬렌 R^5R^6 , C_{1-10} 알케닐렌 R^5R^6 , 및 C_{1-10} 알키닐렌 R^5R^6 으로부터 선택되고;

[0116] R^5 및 R^6 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0117] 일부 실시양태에서, R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 H, C_{1-3} 알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, CH_2 사이클로프로필 및 CH_2 사이클로부틸로부터 선택되고, 후자의 5개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로

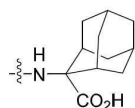
치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, CH_2 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로부틸로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로 및 클로로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로프로필로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로프로필로부터 선택되고, 이들은 각각 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 이다.

[0118]

일부 실시양태에서, R^2 는 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 CH_2C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로, NO_2 , 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 후자의 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로 및 클로로로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 하나 이상의 플루오로 임의로 치환된 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1 내지 3개의 플루오로 임의로 치환된 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $CH(CH_3)_2$ 이다.

[0119]

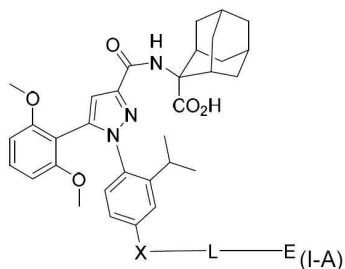
일부 실시양태에서, R^3 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 사이클로헥실글리신이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 하기 화학식을 갖는 그룹이다:



[0120]

[0121]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매 화물이다:



[0122]

[0123]

상기 식에서, X, L 및 E는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0124]

일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2 이다. 일부 실시양태에서, X는 O이다. 일부 실시양태에서, X는 S이다. 일부 실시양태에서, X는 NR^4 이다. 일부 실시양태에서, X는 $NR^4C(O)$ 이다.

- [0125] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{1-4} 알키닐, $C(O)C_{1-6}$ 알킬, C_{1-8} 알킬렌NR⁵R⁶, C_{1-8} 알케닐렌NR⁵R⁶, 및 C_{1-8} 알키닐렌NR⁵R⁶으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알케닐, C_{1-4} 알키닐, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알킬렌NR⁵R⁶, C_{1-6} 알케닐렌NR⁵R⁶ 및 C_{1-6} 알키닐렌NR⁵R⁶으로부터 선택된다.
- [0126] 일부 실시양태에서, R^4 는 $C(O)C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $C(O)CH_3$ 이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_{1-4} 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{1-8} 알킬렌NR⁵R⁶으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-6} 알킬렌NR⁵R⁶으로부터 선택된다.
- [0128] 일부 실시양태에서, R^4 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 및 $CH(CH_3)_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H 및 CH_3 으로부터 선택된다.
- [0129] 일부 실시양태에서, R^4 는 C_{1-8} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_{1-6} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_{1-4} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_{2-6} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_{2-4} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $CH_2CH_2CH_2$ 알킬렌NR⁵R⁶(예: C_3 알킬렌NR⁵R⁶)이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 독립적으로 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 및 $CH(CH_3)_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 독립적으로 H 및 CH_3 으로부터 선택된다.
- [0131] 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R^4 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R^4 는 H 및 CH_3 으로부터 선택된다.
- [0132] 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, R^4 는 C_{1-6} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, R^4 는 C_{2-6} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, R^4 는 $CH_2CH_2CH_2$ 알킬렌NR⁵R⁶이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R^4 는 C_{1-6} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R^4 는 C_{2-6} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R^4 는 C_{2-4} 알킬렌NR⁵R⁶이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C이고, R^4 는 $CH_2CH_2CH_2$ 알킬렌NR⁵R⁶이다.
- [0134] 당업자는 링커가 X 및 E 둘 다와 공유 결합을 형성한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, L은 X 및 E 둘 다와 공유 결합을 형성할 수 있는 임의의 화학적 부분이다. 일부 실시양태에서, L은 아민, 에테르, 티오에테르, 카보닐, 티오카보닐, 설펜, 설펜시드, 우레아, 티오우레아 및 아마이드로부터 선택되는 링커 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 말단 종결부에 E와 공유 결합을 형성할 수 있는 그룹을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, L은 말단 종결부에 킬레이트 그룹의 카복실산 그룹과 반응하는 아민을 포함한다.
- [0135] 일부 실시양태에서, L은 C_{1-20} 알킬렌, C_{1-20} 알케닐렌, 및 C_{1-20} 알키닐렌 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, C_{1-20} 알킬렌, C_{1-20} 알케닐렌, 및 C_{1-6} 알키닐렌 중 하나 이상은 아민, 에테르, 티오에테르, 카보닐, 티오카보닐, 설펜, 설펜시드, 우레아, 티오우레아, 아마이드, C_{4-10} 사이클로알킬렌, C_{4-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{6-10} 아릴렌 및 C_{5-10} 헤테로아릴렌으로부터 선택된 하나 이상의 링커 부분에 의해 임의로 차단된다. 일부 실시양태에서, C_{1-20} 알킬렌, C_{1-20} 알케닐렌, C_{1-6} 알키닐렌 그룹, C_{4-10} 사이클로알킬렌, C_{4-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{6-10} 아릴렌 및 C_{5-10} 헤테로아릴렌 중 하나 이상은 하이드록시, 할로젠, 알킬 및 하이드록시, 할로젠 및 아미노 중 하나 이상으로 치환된

알킬 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0136] 따라서, 일부 실시양태에서, L은 R^a-W^a , W^a-R^b , $R^a-W^a-R^b$ 및 $W^a-R^b-W^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 20개의 그룹을 포함하며;

[0137] 여기서,

[0138] W^a 및 W^b 는 독립적으로 O, S, S(O), S(O)₂, NR⁷, C(Q), C(Q)N, NR⁷C(Q), NR⁷C(Q')NR⁸로부터 선택되고;

[0139] R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₂₀알킬렌, C₁₋₂₀알케닐렌, 및 C₁₋₂₀알키닐렌으로부터 선택되고;

[0140] 각각의 Q는 독립적으로 O 및 S로부터 선택되고;

[0141] 각각의 Q'는 독립적으로 O, S, NH 및 N(C₁₋₆알킬)로부터 선택되고;

[0142] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고,

[0143] R^a 및 R^b에서 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌은 하나 이상의 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, SH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), C₁₋₆알킬, OC₁₋₆알킬 및 SC₁₋₆알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬 및 N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환된다.

[0144] 당업자라면 L 중의 두 인접 그룹이 예를 들어, 약 18 °C 내지 약 25 °C와 같은 실온의 수성 매질에서 안정하지 않은 부분 구조로 이어질 수 있는 직접 결합이 두 그룹 사이에 발생하지 않도록 선택되어야 한다는 것을 이해할 것이다

[0145] 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₁₅알킬렌, C₁₋₁₅알케닐렌, 및 C₁₋₁₅알키닐렌으로부터 선택되고, R^a 및 R^b에서 각각의 알킬렌, 및 각각의 알케닐렌, 알키닐렌은 독립적으로 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌 중 하나 이상에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), C₁₋₆알킬 및 OC₁₋₆알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, 및 N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환된다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌, C₁₋₁₀알케닐렌 및 C₁₋₁₀알키닐렌으로부터 임의로 선택되고, R^a 및 R^b에서 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌 중 하나 이상에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, C₁₋₆알킬 및 OC₁₋₆알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬 및 N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환된다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌, C₁₋₁₀알케닐렌, 및 C₁₋₁₀알키닐렌으로부터 임의로 선택되고, R^a 및 R^b에서 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌 중 1 또는 2개에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, C₁₋₆알킬 및 OC₁₋₆알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO₂H,

OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, 및 N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환된다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b은 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌, C₁₋₁₀알케닐렌, 및 C₁₋₁₀알키닐렌으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b은 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b은 독립적으로 C₁₋₆알킬렌이다.

[0146] 일부 실시양태에서, C₃₋₁₀사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸로부터 선택된다.

[0147] 일부 실시양태에서, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬은 아제티디닐, 옥세타닐, 테트로하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 3,4,5,6-테트라하이드로-1,2,4-트리아지닐, 디옥시도티오모르폴리노, 테트라하이드로피리디닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피라닐, 티아닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 디옥사닐, 아제파닐, 디아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐로부터 선택된다.

[0148] 일부 실시양태에서, C₆₋₁₀아릴은 페닐, 인다닐 또는 나프틸로부터 선택된다.

[0149] 일부 실시양태에서, C₅₋₁₀헤테로아릴은 트리아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 피리미디닐로부터 선택된다.

[0150] 일부 실시양태에서, 각각의 Q는 독립적으로 S이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Q는 독립적으로 O이다.

[0151] 일부 실시양태에서, 각각의 Q'는 독립적으로 O, S, NH 및 N(C₁₋₄알킬)로부터 선택된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 각각의 Q는 독립적으로 O 및 S로부터 선택되고, W^a 및 W^b는 독립적으로 O, S, S(O), S(O)₂, NR⁷, C(O), C(O)NR⁷, NR⁷C(O), NR⁷C(O)NR⁸ 및 NR⁷C(S)NR⁸로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W^a 및 W^b는 독립적으로 O, S, S(O), S(O)₂, NR⁷, C(O), C(O)NR⁷, NR⁷C(O), NR⁷C(O)NR⁸ 및 NR⁷C(S)NR⁸로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W^a 및 W^b는 독립적으로 O, S, S(O), S(O)₂ 및 NR⁷로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W^a 및 W^b는 독립적으로 O, NR⁷ 및 C(O)로부터 선택된다.

[0153] 일부 실시양태에서, W^a 및 W^b는 독립적으로 O, S, S(O), S(O)₂, NR⁷, C(O), C(O)NR⁷, NR⁷C(O), NR⁷C(O)NR⁸ 및 NR⁷C(S)NR⁸로부터 선택되고, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌O, C₁₋₁₀알킬렌NR⁷, OC₁₋₁₀알킬렌, NR⁷C₁₋₁₀알킬렌, C₁₋₁₀알킬렌NR⁷C(S)NR⁸, NR⁷C(S)NR⁸C₁₋₁₀알킬렌, C(O)C₁₋₁₀알킬렌O, C(O)C₁₋₁₀알킬렌NR⁷, OC₁₋₁₀알킬렌C(O) 및 NR⁷C₁₋₁₀알킬렌C(O)로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌 중 하나 이상에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), C₁₋₆알킬, 및 OC₁₋₆알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO₂H, OH, NH₂, NHC₁₋₄알킬, 및 N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환된다. 일부 실시양태에서, W^a 및 W^b는 독립적으로 O, NR⁷ 및 C(O)로부터 선택되고, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C₁₋₁₀알킬렌O, C₁₋₁₀알킬렌NR⁷, OC₁₋₆알킬렌, NR⁷C₁₋₁₀알킬렌, C(O)C₁₋₁₀알킬렌O, C(O)C₁₋₁₀알킬렌NR⁷, OC₁₋₁₀알킬렌C(O) 및 NR⁷C₁₋₁₀알킬렌C(O)로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C₃₋₁₀사이클로알킬렌, C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬렌, C₆₋₁₀아릴렌 및 C₅₋₁₀헤테로아릴렌 중 1 또는 2개에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO₂H, OH, C₁₋₆알킬 및 OC₁₋₆알킬로부터 선택

된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO_2H , OH , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, 및 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택된 1 내지 4개의 추가 치환체로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-10} 알킬렌O, C_{1-10} 알킬렌 NR^7 , OC_{1-6} 알킬렌, $\text{NR}^7\text{C}_{1-10}$ 알킬렌, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌O, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 NR^7 , OC_{1-10} 알킬렌 $\text{C}(\text{O})$ 및 $\text{NR}^7\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 $\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{4-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{6-10} 아릴렌 및 C_{5-10} 헤테로 아릴렌 중 1 또는 2개에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 독립적으로 할로, CO_2H , OH , C_{1-4} 알킬 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO_2H , OH , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, 및 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택된 1 내지 4개의 추가 치환체로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-10} 알킬렌O, C_{1-10} 알킬렌 NR^7 , OC_{1-6} 알킬렌, $\text{NR}^7\text{C}_{1-10}$ 알킬렌, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌O, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 NR^7 , OC_{1-10} 알킬렌 $\text{C}(\text{O})$ 및 $\text{NR}^7\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 $\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 독립적으로 C_{3-10} 사이클로알킬렌 및 C_{4-10} 헤테로 사이클로알킬렌중 1 또는 2개에 의해 임의로 차단되고, 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌 및 헤테로사이클로알킬렌은 독립적으로 F, Cl, CO_2H , OH , C_{1-4} 알킬 및 OC_{1-4} 알킬로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 모든 알킬 그룹은 할로, CO_2H , OH , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, 및 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택된 1 내지 4개의 추가 치환체로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-10} 알킬렌O, C_{1-10} 알킬렌 NR^7 , OC_{1-10} 알킬렌, $\text{NR}^7\text{C}_{1-10}$ 알킬렌, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌O, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 NR^7 , OC_{1-10} 알킬렌 $\text{C}(\text{O})$ 및 $\text{NR}^7\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 $\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-10} 알킬렌O, C_{1-10} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 1 내지 20개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 1 내지 15개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 1 내지 10개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 2 내지 10개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 2 내지 7개의 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌O 및 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬렌 NR^7 로부터 선택된 2 내지 5개의 그룹이다.

[0154] 일부 실시양태에서, L은 1 내지 18개의 그룹, 1 내지 15개의 그룹, 1 내지 10개의 그룹, 1 내지 8개의 그룹, 1 내지 6개의 그룹, 1 내지 5개의 그룹, 1 내지 4개의 그룹, 1 내지 3개의 그룹, 2 내지 10개의 그룹, 2 내지 7개의 그룹, 2 내지 5개의 그룹, 2 내지 4개의 그룹 또는 2 내지 3개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 1 내지 18개의 그룹, 1 내지 15개의 그룹, 1 내지 10개의 그룹, 1 내지 8개의 그룹, 1 내지 6개의 그룹, 1 내지 5개의 그룹, 1 내지 4개의 그룹 또는 1 내지 3개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 1 내지 10개의 그룹, 1 내지 8개의 그룹, 1 내지 6개의 그룹, 1 내지 5개의 그룹, 1 내지 4개의 그룹 또는 1 내지 3개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 1 내지 8개의 그룹, 1 내지 7개의 그룹, 1 내지 6개의 그룹, 1 내지 5개의 그룹, 1 내지 4개의 그룹, 1 내지 3개의 그룹, 2 내지 8개의 그룹, 2 내지 7개의 그룹, 2 내지 5개의 그룹, 2 내지 4개의 그룹 또는 2 내지 3개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 2 내지 7개의 그룹 또는 2 내지 5개의 그룹을 포함한다.

[0155] 일부 실시양태에서, L은 1 내지 6개의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나

상이다. 일부 실시양태에서, L은 1 내지 6개의 C_{2-6} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{2-6} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, L은 C_{2-6} 알킬렌 NR^7 - C_{2-6} 알킬렌 NR^7 이다. 일부 실시양태에서, L은 2 내지 6개의 그룹 C_{2-5} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{2-5} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, L은 2 내지 4개의 C_{2-5} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{2-5} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, L은 C_{2-5} 알킬렌 NR^7 - C_{2-5} 알킬렌 NR^7 이다. 일부 실시양태에서, L은 2 내지 4개의 C_3 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_3 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, L은 2개의 C_3 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_3 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, L은 C_3 알킬렌 NR^7 - C_3 알킬렌 NR^7 이다.

[0156] 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고, R^4 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, L은 $(C_3$ 알킬렌 NR^7) $_n$ 이고, n은 2 내지 4 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고, R^4 는 H 및 CH_3 으로부터 선택되고, L은 2 내지 4개의 C_3 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_3 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고, R^4 는 H 및 CH_3 으로부터 선택되고, L은 C_3 알킬렌 NR^7 - C_3 알킬렌 NR^7 이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고, L은 C_3 알킬렌 NR^7 - C_3 알킬렌 NR^7 이다.

[0157] 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 , $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O 및 C_{1-6} 알킬렌O로부터 선택된 3 내지 10개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 1 내지 4개의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O 그룹이고, 각각의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 그룹은 동일하거나 상이하며 1 내지 4개의 C_{1-6} 알킬렌O이고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌O 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, L은 3개의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이한 1개의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O 그룹 및 1개의 C_{1-6} 알킬렌O 그룹이다. 일부 실시양태에서, L은 $(C_{1-6}$ 알킬렌 NR^7) $_2$ - $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌 NR^7 이다. 일부 실시양태에서, L은 $(C_3$ 알킬렌 NR^7) $_2$ - $C(O)C_1$ 알킬렌O- C_2 알킬렌O- C_2 알킬렌 NR^7 이다.

[0158] 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고, L은 1 내지 4개의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹을 포함하고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 그룹은 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O 그룹이고, 각각의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌 그룹은 동일하거나 상이하며 1 내지 4개의 C_{1-6} 알킬렌O이고, 각각의 C_{1-6} 알킬렌O 그룹은 동일하거나 상이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S, NR^4 및 $NR^4C(O)$ 로부터 선택되고, R^4 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, L은 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 - C_{1-6} 알킬렌 NR^7 - $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌 NR^7 이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2 , O, S 및 NR^4 로부터 선택되고, R^4 는 H 및 CH_3 으로부터 선택되고, L은 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 - C_{1-6} 알킬렌 NR^7 - $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌O- C_{1-6} 알킬렌 NR^7 이다. 일부 실시양태에서, X는 NR^4 이고, R^4 는 H 및 CH_3 으로부터 선택되고, L은 $(C_3$ 알킬렌 NR^7) $_2$ - $C(O)C_1$ 알킬렌O- C_2 알킬렌O- C_2 알킬렌 NR^7 이다.

[0159] 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O, C_{1-6} 알킬렌O 및 C_{1-6} 알킬렌 NR^7 로부터 선택되는 3 내지 8개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 1 또는 2개의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬렌O 그룹을 포함하고, 각각의 $C(O)C_{1-6}$ 알킬

렌0 그룹은 동일하거나 상이하며 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬렌0 그룹이고, 각각의 C₁₋₆알킬렌0 그룹은 동일하거나 상이하며 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹이고, 각각의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이하다. 일부 실시양태에서, L은 하나의 C(O)C₁₋₆알킬렌0, 하나의 C₁₋₆알킬렌0 및 하나의 C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, L은 C(O)C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다.

[0160] 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶이고, L은 C(O)C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶이고, L은 C(O)C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다.

[0161] 일부 실시양태에서, L은 독립적으로 C₁₋₆알킬렌0 및 C₁₋₆알킬렌NR⁷로부터 선택되는 3 내지 10개의 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, L은 1 내지 8 C₁₋₆알킬렌0 그룹을 포함하고, 각각의 C₁₋₆알킬렌0 그룹은 동일하거나 상이하며 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹이고, 각각의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이하다. 일부 실시양태에서, L은 2 내지 6개의 C₁₋₆알킬렌0 그룹을 포함하고, 각각의 C₁₋₆알킬렌0 그룹은 동일하거나 상이하며 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹이고, 각각의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이하다. 일부 실시양태에서, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, L은 C₂알킬렌0-C₂알킬렌0-C₂알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, L은 C₁알킬렌0-C₂알킬렌0-C₂알킬렌NR⁷이다.

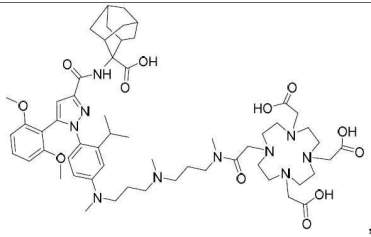
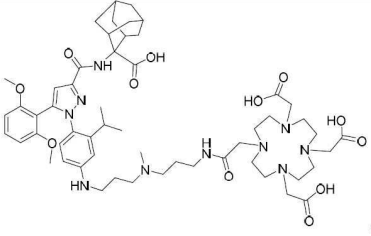
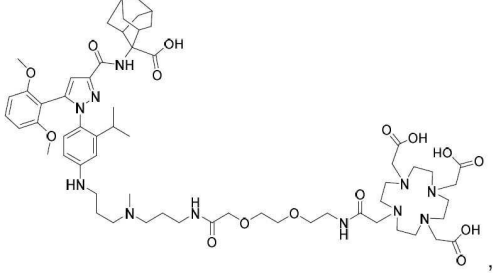
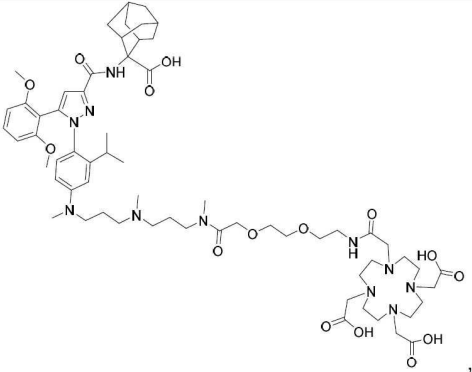
[0162] 일부 실시양태에서, X는 CH₂, O, S, NR⁴ 및 NR⁴C(O)로부터 선택되고, R⁴는 H, C₁₋₄알킬 및 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶으로부터 선택되고, L은 2 내지 6개의 C₁₋₆알킬렌0 그룹을 포함하고, 각각의 C₁₋₆알킬렌0 그룹은 동일하거나 상이하며 1 또는 2개의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹이고, 각각의 C₁₋₆알킬렌NR⁷ 그룹은 동일하거나 상이하다.

[0163] 일부 실시양태에서, X는 CH₂, O, S, NR⁴ 및 NR⁴C(O)로부터 선택되고, R⁴는 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되고, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R⁴는 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되고, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴ 또는 NR⁴C(O)이고, R⁴는 H 및 CH₃으로부터 선택되고, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷ 또는 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴ 또는 NR⁴C(O)이고, R⁴는 H 및 CH₃으로부터 선택되고, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R⁴는 H 및 CH₃으로부터 선택되고, L은 C₂알킬렌0-C₂알킬렌0-C₂알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, R⁴는 H 및 CH₃으로부터 선택되고, L은 C₁알킬렌0-C₂알킬렌0-C₂알킬렌NR⁷이다.

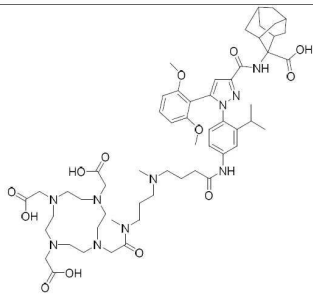
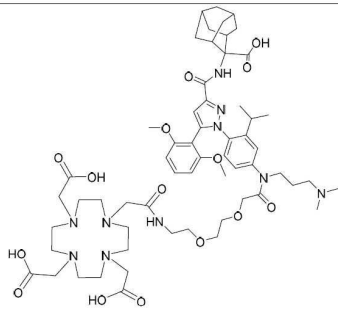
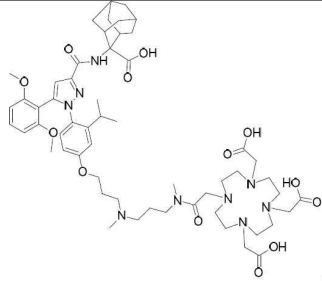
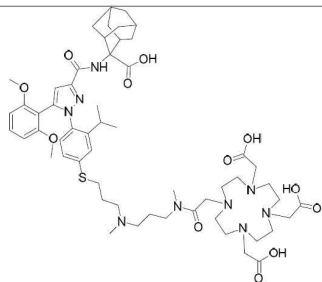
[0164] 일부 실시양태에서, X는 NR⁴ 및 NR⁴C(O)로부터 선택되고, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶이고, L은 C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌0-C₁₋₆알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴이고, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶이고, L은 C₂알킬렌0-C₂알킬렌0-C₂알킬렌NR⁷이다. 일부 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, R⁴는 C₁₋₆알킬렌NR⁵R⁶이고, L은 C₁알킬렌0-C₂알킬렌0-C₂알킬렌NR⁷이다.

- [0165] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 CH_3 으로부터 선택된다.
- [0166] 일부 실시양태에서, E는 금속 이온과 결합할 수 있고/거나 복합체화될 수 있는 임의의 킬레이트 그룹이다. 일부 실시양태에서, E는 금속 이온과 결합 및/또는 복합체화하여 금속 이온을 포함하는 헤테로고리 고리를 형성할 수 있는 임의의 킬레이트 그룹이다. 일부 실시양태에서, E는 선행 기술, 예를 들어 문헌[Banerjee et al., Nucl. Med. Biol., 2005, 32, 1-20, Wadas et al., Chem. Rev., 2010, 110, 2858-2902], 미국 특허 5,367,080호, 5,364,613호, 5,021,556호, 5,075,099호, 및 5,886,142호에서 알려진 킬레이트화제(chelating agent)로부터 유도된 임의의 킬레이트 그룹이다.
- [0167] 따라서, 일부 실시양태에서, E는 킬레이트화제로부터 유도된 킬레이트 그룹이다. 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 하나 이상의 방사성 핵종과 결합할 수 있고/거나 복합체화될 수 있는 사이클릭 또는 비사이클릭 이작용성 킬레이트화제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 1,4,7-트리아자사이클로노난(TACN); 1,4,7-트리아자사이클로노난-트리아세트산(NOTA); 1,4,7-트리아자사이클로노난-N-숙신산-N',N"-디아세트산(NOTASA); 1,4,7-트리아자사이클로노난-N-글루탐산-N',N"-디아세트산(NODAGA); 1,4,7-트리아자사이클로노난-N,N',N"-트리스(메틸렌포스폰)산(NOTP); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸([12]aneN4)(사이클렌); 1,4,7,10-테트라아자사이클로트리데칸([13]aneN4); 1,4,7,11-테트라아자사이클로테트라데칸(이소-사이클람); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA); 2-(1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트레이트(DO1A); 2,2'-(1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,7-디일)디아세트산(DO2A); 2,2',2"-(1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(DO3A); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메탄포스폰산)(DOTP); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,7-디(메탄포스폰산)(DO2P); 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리(메탄포스폰산)(DO3P); 1,4,7,10-테트라아자사이클로-데칸-1-글루탐산-4,7,10-트리아세트산(DOTAGA); 1,4,7,10-테트라아자사이클로데칸-1-숙신산-4,7,10-트리아세트산(DOTASA); 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸 ([14]aneN4)(사이클람); 1,4,8,12-테트라아자사이클로펜타데칸([15]aneN4); 1,5,9,13-테트라아자사이클로헥사데칸([16]aneN4); 1,4-에타노-1,4,8,11-테트라아자사이클로-테트라데칸(et-사이클람); 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA); 2-(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1-일)아세트산(TE1A); 2,2'-(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸-1,8-디일)디아세트산(TE2A); 4,11-비스(카복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비사이클로[6.6.2]-헥사데칸(CB-TE2A); 3,6,10,13,16,19-헥사아자비사이클로[6.6.6]아이코산(Sar); 1,4,7,10-테트라-(2-카바모일-메틸)사이클로도데칸(TCMC); N,N'-비스[(6-카복시-2-피리딜)메틸]-4,13-디아자-18-크라운-6(macropa), 프탈로시아닌 및 이의 유도체; 포르피린 및 이의 유도체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 DOTA, DOTAGA 및 NOTA로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 NOTA이다. 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 DOTA 및 DOTAGA로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 DOTA이다.
- [0168] 당업자는 본원에서 사용되는 "킬레이트화제로부터 유도된 킬레이트 그룹"이 킬레이트화제가 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 전구약물, 예를 들어 L에 연결된 후 형성된 킬레이트화제 유도체를 지칭한다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, "킬레이트화제로부터 유도된 킬레이트 그룹"은 킬레이트화제 상에 가용(available) 카복실 그룹(또는 이의 에스테르)의 "-OH"가 없고, 킬레이트화제 상에 가용 아미노 그룹의 "-OH" 부분이 없고, 킬레이트화제 상에 가용 이소티오시아네이트의 "NCS" 부분이 없고, 킬레이트화제 상에 가용 말레이미드 그룹의 "H" 부분이 없는 킬레이트화제, 킬레이트화제 상의 가용 아세틸렌 그룹이 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 전구약물에 연결되도록 반응된 후의 킬레이트화제, 또는 킬레이트제 상의 가용 테트라졸 그룹이 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 전구약물에 연결되도록 반응된 후의 킬레이트화제일 수 있다. 예를 들어, 당업자는 E가 DOTA로부터 유도된 킬레이트 그룹인 경우, DOTA 상의 4개의 가용 카복실기 중 하나에서 하나의 "-OH"가 제거되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 전구약물에서 L에 아마이드 결합과 같은 연결을 형성함으로써 3개의 가용 카복실기가 남겨진다는 것을 이해할 수 있을 것이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 방사성 핵종은 C, N, F, S, Br, Ru, Pd, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, F, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, 란타나이드, 또는 악티나이드의 방사성 동위원소이다.

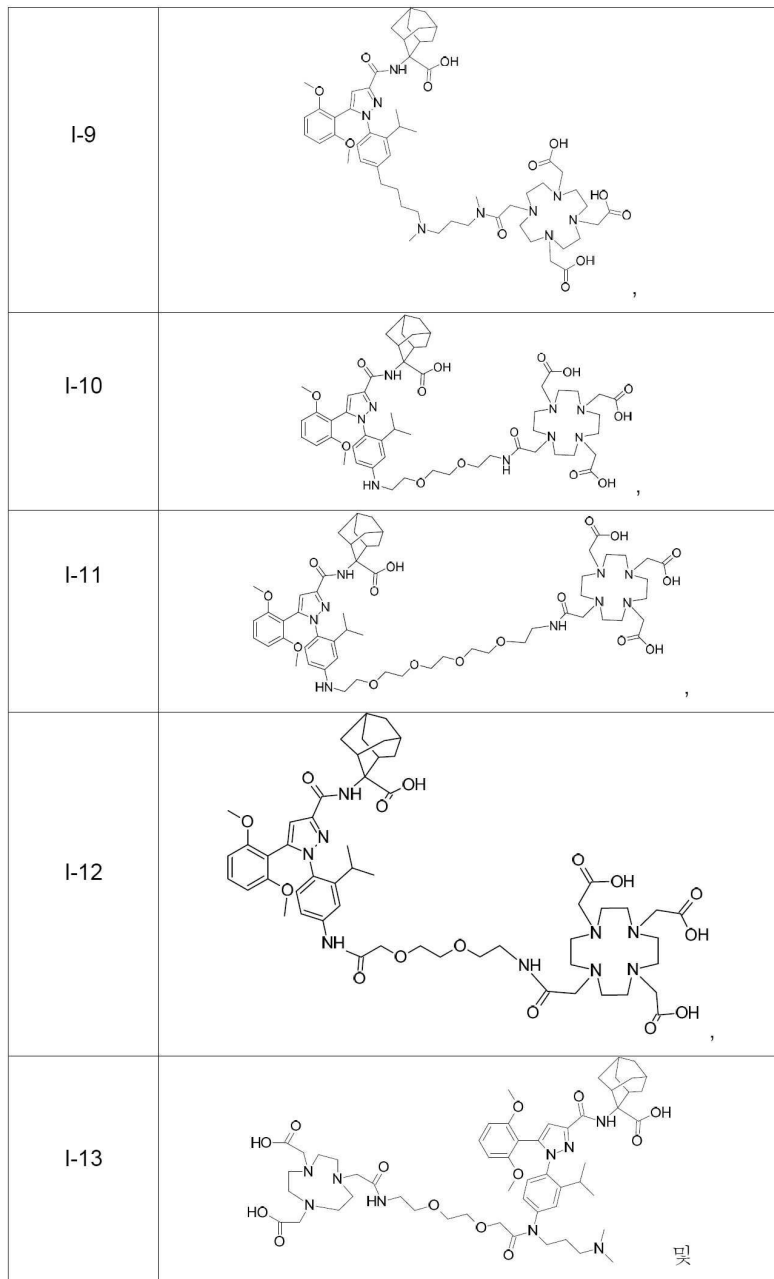
- [0170] 일부 실시양태에서, 란타나이드는 Lu, Sm, Pm, Ho, 또는 Tb이다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 악티나이드는 Ac 또는 Th이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{123}I , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}TI , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택된다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 방사성 핵종은 영상화 또는 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 영상화에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F 및 ^{123}I 로부터 선택된다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{99}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{32}P , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}TI , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택된다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{177}Lu , ^{212}Pb , 및 ^{225}Ac 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{177}Lu 이다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 목록 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물로부터 선택된다:

화합물 I.D	구조
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

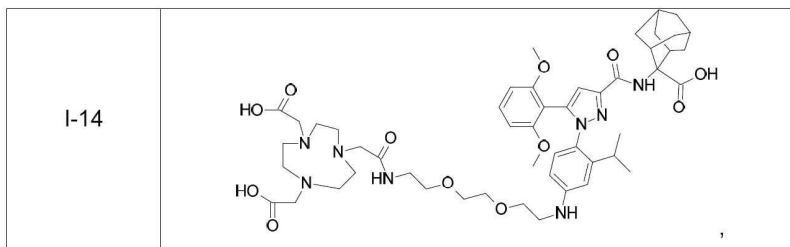
[0178]

I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

[0179]



[0180]



[0181]

[0182] 킬레이트 결합 그룹은 방사성 핵종과 결합 및/또는 복합체를 이룰 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 킬레이트 결합 그룹에 복합체화된 방사성 핵종을 추가로 포함한다.

[0183] 따라서, 본 출원은 또한 본 출원의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물, 및 하나 이상의 방사성 핵종을 포함하는 방사성 핵종 복합체(방사성리간드) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 방사성 핵종은 전이 금속, 희토류 금속, 란타나이드, 악티나이드 및 준금속으로부터 선택된

다.

[0185] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 방사성 핵종은 C, N, F, S, Br, Ru, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, F, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, 란타나이드, 또는 악티나이드의 방사성 동위원소로부터 선택된다.

[0186] 일부 실시양태에서, 란타나이드는 Lu, Sm, Ho, 또는 Tb이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 악티나이드는 Ac 또는 Th이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 방사성 핵종은 ²²⁵Ac, ²²⁶Ac, ²²⁸Ac, ¹⁰⁵Ag, ¹⁰⁶Ag, ¹¹⁰Ag, ¹¹²Ag, ¹³¹Ag, ²³⁹Am, ²⁴⁰Am, ²⁴²Am, ²⁴⁴Am, ³⁷Ar, ⁷¹As, ⁷²As, ⁷³As, ⁷⁴As, ⁷⁶As, ⁷⁷As, ²⁰⁹At, ²¹⁰At, ¹⁹¹Au, ¹⁹²Au, ¹⁹³Au, ¹⁹⁴Au, ¹⁹⁵Au, ¹⁹⁶Au, ^{196m}Au, ¹⁹⁸Au, ^{198m}Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰⁰Au, ¹²⁸Ba, ¹³¹Ba, ¹³³Ba, ¹³⁵Ba, ¹⁴⁰Ba, ⁷Be, ²⁰³Bi, ²⁰⁴Bi, ²⁰⁵Bi, ²⁰⁶Bi, ²¹⁰Bi, ²¹²Bi, ²⁴³Bk, ²⁴⁴Bk, ²⁴⁵Bk, ²⁴⁶Bk, ²⁴⁸Bk, ²⁵⁰Bk, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁰Br, ⁸²Br, ¹¹C, ¹⁴C, ⁴⁵Ca, ⁴⁷Ca, ¹⁰⁷Cd, ¹¹⁵Cd, ^{115m}Cd, ¹¹⁷Cd, ¹³²Ce, ¹³³Ce, ¹³⁴Ce, ¹³⁵Ce, ¹³⁷Ce, ^{137m}Ce, ¹³⁹Ce, ¹⁴¹Ce, ¹⁴³Ce, ¹⁴⁴Ce, ²⁴⁶Cf, ²⁴⁷Cf, ²⁵³Cf, ²⁵⁴Cf, ²⁴⁰Cm, ²⁴¹Cm, ²⁴²Cm, ²⁵²Cm, ⁵⁵Co, ⁵⁶Co, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ^{58m}Co, ⁶⁰Co, ⁴⁸Cr, ⁵¹Cr, ¹²⁷Cs, ¹²⁹Cs, ¹³¹Cs, ¹³²Cs, ¹³⁶Cs, ¹³⁷Cs, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ¹⁵³Dy, ¹⁵⁵Dy, ¹⁵⁷Dy, ¹⁵⁹Dy, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁰Er, ¹⁶¹Er, ¹⁶⁵Er, ¹⁶⁹Er, ¹⁷¹Er, ¹⁷²Er, ²⁵⁰Es, ²⁵¹Es, ²⁵³Es, ²⁵⁴Es, ^{254m}Es, ²⁵⁵Es, ²⁵⁶Es, ¹⁴⁵Eu, ¹⁴⁶Eu, ¹⁴⁷Eu, ¹⁴⁸Eu, ¹⁴⁹Eu, ¹⁵⁰Eu, ¹⁵²Eu, ¹⁵⁶Eu, ¹⁵⁷Eu, ⁵²Fe, ⁵⁹Fe, ²⁵¹Fm, ²⁵²Fm, ²⁵³Fm, ²⁵⁴Fm, ²⁵⁵Fm, ²⁵⁷Fm, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷²Ga, ⁷³Ga, ¹⁴⁶Gd, ¹⁴⁷Gd, ¹⁴⁹Gd, ¹⁵¹Gd, ¹⁵³Gd, ¹⁵⁹Gd, ⁶⁸Ge, ⁶⁹Ge, ⁷¹Ge, ⁷⁷Ge, ¹⁷⁰Hf, ¹⁷¹Hf, ¹⁷³Hf, ¹⁷⁵Hf, ^{179m2}Hf, ^{180m}Hf, ¹⁸¹Hf, ¹⁸⁴Hf, ¹⁹²Hg, ¹⁹³Hg, ^{193m}Hg, ¹⁹⁵Hg, ^{195m}Hg, ¹⁹⁷Hg, ^{197m}Hg, ²⁰³Hg, ^{160m}Ho, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁷Ho, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁶I, ¹³⁰I, ¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I, ¹⁰⁹In, ¹¹⁰In, ¹¹¹In, ^{114m}In, ^{115m}In, ¹⁸⁴Ir, ¹⁸⁵Ir, ¹⁸⁶Ir, ¹⁸⁷Ir, ¹⁸⁸Ir, ¹⁸⁹Ir, ¹⁹⁰Ir, ^{190m2}Ir, ¹⁹²Ir, ^{193m}Ir, ¹⁹⁴Ir, ^{194m2}Ir, ^{195m}Ir, ⁴²K, ⁴³K, ⁷⁶Kr, ⁷⁹Kr, ⁸¹Kr, ⁸⁵Kr, ¹³²La, ¹³³La, ¹³⁵La, ¹⁴⁰La, ¹⁴¹La, ²⁶²Lr, ¹⁶⁹Lu, ¹⁷⁰Lu, ¹⁷¹Lu, ¹⁷²Lu, ¹⁷⁴Lu, ¹⁷⁶Lu, ¹⁷⁷Lu, ¹⁷⁹Lu, ²⁵⁷Md, ²⁵⁸Md, ²⁶⁰Md, ²⁸Mg, ⁵²Mn, ⁹⁰Mo, ⁹³Mo, ¹³N, ²⁴Na, ⁹⁰Nb, ⁹¹Nb, ⁹²Nb, ⁹⁵Nb, ^{95m}Nb, ⁹⁶Nb, ¹³⁸Nd, ¹³⁹Nd, ¹⁴⁰Nd, ¹⁴⁷Nd, ⁵⁶Ni, ⁵⁷Ni, ⁶⁶Ni, ²³⁴Np, ²³⁶Np, ²³⁸Np, ²³⁹Np, ¹⁵O, ¹⁸²Os, ¹⁸³Os, ^{183m}Os, ¹⁸⁵Os, ¹⁸⁹Os, ¹⁹¹Os, ^{191m}Os, ¹⁹³Os, ³²P, ³³P, ²²⁸Pa, ²²⁹Pa, ²³⁰Pa, ²³²Pa, ²³³Pa, ²³⁴Pa, ²⁰⁰Pb, ²⁰¹Pb, ²⁰²Pb, ²⁰³Pb, ²⁰⁹Pb, ²¹²Pb, ¹⁰⁰Pd, ¹⁰¹Pd, ¹⁰³Pd, ¹⁰⁹Pd, ¹¹Pd, ¹¹²Pd, ¹⁴³Pm, ¹⁴⁸Pm, ^{148m}Pm, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵¹Pm, ²⁰⁴Po, ²⁰⁶Po, ²⁰⁷Po, ²¹⁰Po, ¹³⁹Pr, ¹⁴²Pr, ^{143m}Pr, ¹⁴⁵Pr, ¹⁸⁸Pt, ¹⁸⁹Pt, ¹⁹¹Pt, ¹⁹³Pt, ¹⁹⁵Pt, ¹⁹⁷Pt, ²⁰⁰Pt, ²⁰²Pt, ²³⁴Pu, ²³⁷Pu, ²⁴³Pu, ²⁴⁵Pu, ²⁴⁶Pu, ²⁴⁷Pu, ²²³Pu, ²²⁴Ra, ²²⁵Ra, ⁸¹Rb, ⁸²Rb, ^{82m}Rb, ⁸³Rb, ⁸⁴Rb, ⁸⁶Rb, ¹⁸¹Re, ¹⁸²Re, ^{182m}Re, ¹⁸³Re, ¹⁸⁴Re, ^{184m}Re, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁹Re, ¹⁹⁰Re, ⁹⁹Rh, ^{99m}Rh, ¹⁰⁰Rh, ¹⁰¹Rh, ¹⁰²Rh, ¹⁰³Rh, ¹⁰⁵Rh, ²¹¹Rn, ²²²Rn, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁰⁵Ru, ³⁵S, ¹¹⁸Sb, ¹¹⁹Sb, ¹²⁰Sb, ^{120m}Sb, ¹²²Sb, ¹²⁴Sb, ¹²⁶Sb, ¹²⁷Sb, ¹²⁸Sb, ¹²⁹Sb, ⁴³Sc, ⁴⁴Sc, ^{44m}Sc, ⁴⁶Sc, ⁴⁷Sc, ⁴⁸Sc, ⁷²Se, ⁷³Se, ⁷⁵Se, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁶Sm, ¹¹⁰Sn, ¹¹³Sn, ¹¹⁷Sn, ¹¹⁹Sn, ¹²¹Sn, ¹²³Sn, ¹²⁵Sn, ⁸²Sr, ⁸³Sr, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁹¹Sr, ¹⁷³Ta, ¹⁷⁵Ta, ¹⁷⁶Ta, ¹⁷⁷Ta, ¹⁸⁰Ta, ¹⁸²Ta, ¹⁸³Ta, ¹⁸⁴Ta, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵⁰Tb, ¹⁵¹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵³Tb, ¹⁵⁴Tb, ^{154m}Tb, ^{154m2}Tb, ¹⁵⁵Tb, ¹⁵⁶Tb, ^{156m}Tb, ^{156m2}Tb, ¹⁶⁰Tb, ¹⁶¹Tb, ⁹⁴Tc, ⁹⁵Tc, ^{95m}Tc, ⁹⁶Tc, ⁹⁷Tc, ⁹⁹Tc, ¹¹⁸Te, ¹¹⁹Te, ^{119m}Te, ¹²¹Te, ^{121m}Te, ¹²³Te, ¹²⁵Te, ¹²⁷Te, ^{127m}Te, ¹²⁹Te, ¹³¹Te, ¹³²Te, ²²⁷Th, ²³¹Th, ²³⁴Th, ⁴⁵Ti, ¹⁹⁸Tl, ¹⁹⁹Tl, ²⁰⁰Tl, ²⁰¹Tl, ²⁰²Tl, ²⁰⁴Tl, ¹⁶⁵Tm, ¹⁶⁶Tm, ¹⁶⁷Tm, ¹⁶⁸Tm, ¹⁷⁰Tm, ¹⁷²Tm, ¹⁷³Tm, ²³⁰U, ²³¹U, ²³⁷U, ²⁴⁰U, ⁴⁸V, ¹⁷⁸W, ¹⁸¹W, ¹⁸⁵W, ¹⁸⁷W, ¹⁸⁸W, ¹²²Xe, ¹²⁵Xe, ¹²⁷Xe, ¹²⁹Xe, ¹³¹Xe, ¹³³Xe, ^{133m}Xe, ¹³⁵Xe, ⁸⁵mY, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ^{87m}Y, ⁸⁸Y, ⁹⁰Y, ^{90m}Y, ⁹¹Y, ⁹²Y, ⁹³Y, ¹⁶⁶Yb, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ⁶²Zn, ⁶⁵Zn, ⁶⁹Zn, ⁷¹Zn, ⁷²Zn, ⁸⁶Zr, ⁸⁸Zr, ⁸⁹Zr, ⁹⁵Zr, 및 ⁹⁷Zr로부터 선택된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 방사성 핵종은 ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S, ⁹⁹Tc, ^{99m}Tc, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁶Re, ¹⁵³Sm, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ¹¹¹In, ⁵⁹Fe, ⁶³Zn, ⁵²Fe, ⁴⁵Ti, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁴Cu, ⁶²Cu, ⁸²Rb, ^{195m}Pt, ^{191m}Pt, ^{193m}Pt, ^{117m}Sn, ⁸⁹Zr, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸F, ¹²³I, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁶Re, ¹⁵³Sm, ⁶⁶Ho, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁸⁹Sr, ¹¹¹In, ¹⁵³Gd, ²²⁵Ac,

^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}TI , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 방사성 핵종은 영상화 또는 진단에 사용하기 위한 것, 또는 치료에 사용하기 위한 것이다.

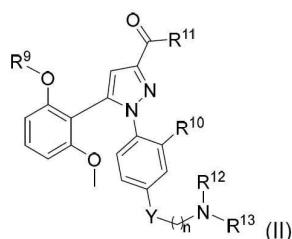
[0191] 일부 실시양태에서, 영상화 또는 진단에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{203}Pb 및 ^{123}I 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 영상화 또는 진단에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{68}Ga , ^{111}In , 및 ^{89}Zr 로부터 선택된다.

[0192] 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{99}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{32}P , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}TI , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{47}Sc , ^{149}Pm 및 ^{161}Ho 로부터 선택된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 방사성 핵종은 ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{212}Pb , ^{90}Y , 및 ^{225}Ac 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{177}Lu 이다. 일부 실시양태에서, 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 방사성 핵종은 ^{225}Ac 이다.

[0194] 본 출원인은 예기치않게 아미도 그룹의 변형, 예를 들어 아미드 그룹으로부터 카보닐 그룹을 제거하여 디아민 부분을 공지된 뉴로텐신 길항제 화합물 SR142948(C-3) 구조의 나머지 부분에 직접 연결하는 것이 길항제의 효능을 향상시킨다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 본 출원인은 아미도 연결이 아닌 아미노 연결을 갖는, 예를 들어 카보닐 그룹을 갖지 않는 구조적으로 매우 유사한 SR142948의 유도체가 활성에서 10배 이상의 개선을 나타낸다는 것을 입증하였다(표 1 참조). 따라서, 유용한 직접 연결된 카보닐 그룹을 포함하지 않는 화합물 SR142948의 유도체는 SR142948에 비해 뉴로텐신 수용체, 예를 들어 NTR1에 대한 억제력이 향상된 뉴로텐신 수용체 길항제로 유용하다. 이러한 화합물 SR142948의 유도체는 또한 화학식 I의 화합물을 제조하는 과정에서 중간체로서 유용하다.

[0195] 따라서, 본 출원은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 추가로 포함한다.



[0196]

[0197] 상기 식에서,

[0198] R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0199] R^{10} 은 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

[0200] R^{11} 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산, 사이클로헥실글리신 및 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산으로부터 선택되고;

[0201] Y는 CH_2 , O, NR^{14} , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}$ 및 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택되고;

[0202] R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

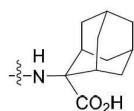
[0203] R^{14} 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0204] n은 1 내지 10 중에서 선택되는 정수이다.

[0205] 일부 실시양태에서, R^9 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 는 H, C_{1-3} 알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 및 CH_2 사이클로프로필 및 CH_2 사이클로부틸로부터 선택되고, 후자의 5개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, CH_2 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로부틸로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 는 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 사이클로프로필, 및 CH_2 사이클로프로필로부터 선택되고, 이들은 각각 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 는 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 및 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 CH_3 이다.

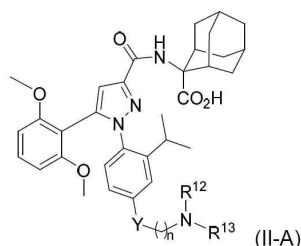
[0206] 일부 실시양태에서, R^{10} 은 H, 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{1-3} 알킬렌 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 할로, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 $\text{CH}_2\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬로부터 선택되고, 후자의 3개 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 할로, NO_2 , 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 후자의 그룹은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 하나 이상의 플루오로 임의로 치환된 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.

[0207] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 2-아미노-2-아다만탄 카복실산이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 사이클로헥실글리신이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 9-아미노-비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실산이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 하기 화학식을 갖는 그룹이다:



[0208]

[0209] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 II-A의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물이다:

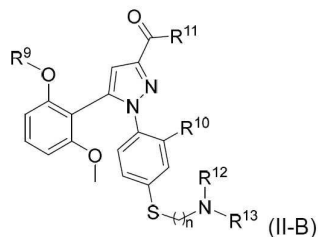


[0210]

[0211] 상기 식에서, Y, R¹², R¹³ 및 n은 화학식 II에서 정의된 바와 같다.

[0212] 일부 실시양태에서, Y는 CH₂, O, S, NR¹⁴ 및 NR¹⁴C(O)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는 CH₂이다. 일부 실시양태에서, Y는 O이다. 일부 실시양태에서, Y는 S이다. 일부 실시양태에서, Y는 NR¹⁴이다. 일부 실시양태에서, Y는 NR¹⁴C(O)이다. 일부 실시양태에서, R¹⁴는 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R¹⁴는 H 및 CH₃으로부터 선택된다.

[0213] 일부 실시양태에서, Y는 S이고, 화학식 II의 화합물은 화학식 II-B의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물이다:



[0214]

[0215] 상기 식에서, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 n은 화학식 II에서 정의된 바와 같다.

[0216] 일부 실시양태에서, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 H 및 C₁₋₄알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R¹² 및 R¹³은 H 및 CH₃으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R¹² 및 R¹³은 둘 다 H이다. 일부 실시양태에서, R¹² 및 R¹³ 중 하나는 H이고 다른 하나는 CH₃이다. 일부 실시양태에서, R¹² 및 R¹³은 둘 다 CH₃이다.

[0217] 일부 실시양태에서, n은 2 내지 10 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 9 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 8 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 7 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 6 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 5 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 4 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 3 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 1 내지 5 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 2 내지 5 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화합물 목록 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물로부터 선택된다:

화합물 I.D	구조
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	

[0219]

II-5	
II-6	

[0220]

[0221]

일 실시양태에서 약학적으로 허용되는 염은 산 부가염 또는 염기 부가염이다. 적합한 염의 선택은 당업자에 의

해 이루어질 수 있다(예를 들어, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 참조).

[0222] III. 적용 방법 및 용도

[0223] 본 출원은 또한 치료 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도뿐만 아니라 질환, 장애 또는 상태의 치료용 약제의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도를 포함한다. 본 출원은 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 추가로 포함한다.

[0224] 본 출원인은 본 출원의 화합물이 뉴로텐신 수용체, 예를 들어 뉴로텐신 수용체 1(NTR1)에 대해 높은 결합 친화도를 갖는다는 것을 입증하였다. 따라서, 뉴로텐신 수용체와 상호작용하는 본 출원의 화합물은 뉴로텐신 수용체 표적 화합물로서 유용하다. NTR1은 여러 종양성 신생 세포(neoplastic cell) 및 종양 적응증에서 고도로 발현되는 것으로 밝혀졌다.

[0225] 따라서, 본 출원은 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 뉴로텐신 수용체와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 포함한다.

[0226] 본 출원은 또한 세포에서 뉴로텐신 수용체와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물의 용도뿐만 아니라 세포에서 뉴로텐신 수용체와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치하기 위한 약제의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물의 용도를 포함한다. 본 출원은 추가로 세포에서 뉴로텐신 수용체와 관련된 질환, 장애 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함한다.

[0227] 일부 실시양태에서, 뉴로텐신 수용체는 뉴로텐신 수용체-1(NTR1)이다.

[0228] 일 실시양태에서, 화합물 또는 복합체의 뉴로텐신 수용체 결합 그룹의 뉴로텐신 수용체 표적은 질환 세포 상에 존재한다. 실제로, 세포 표면 상의 뉴로텐신 수용체의 존재 및/또는 과발현은 암 세포를 포함한 많은 질환 관련 세포의 특징이다. 따라서, 또 다른 실시양태에서, 뉴로텐신 수용체 결합 그룹의 뉴로텐신 수용체 표적은 암 세포 상에 존재하고 질환 또는 장애는 암이다.

[0229] 일 실시양태에서, 뉴로텐신 수용체와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 암이다.

[0230] 일 실시양태에서, 암은 급성 림프구성 백혈병, 성인; 급성 림프구성 백혈병, 소아; 급성 골수성 백혈병, 성인; 부신피질 암종; 부신피질 암종, 소아; AIDS 관련 림프종; AIDS 관련 악성종양; 항문암; 소아 소뇌 성상세포종; 소아 대뇌 성상세포종; 간외 담관암; 방광암; 방광암, 소아; 골암, 골육종/악성 섬유성 조직구종; 뇌간 신경교종, 소아; 뇌종양, 성인; 뇌종양, 뇌간 신경교종, 소아; 뇌종양, 소뇌 성상세포종, 소아; 뇌종양, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 소아; 뇌종양, 상의세포종, 소아; 뇌종양, 수모세포종, 소아; 뇌종양, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아; 뇌종양, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 소아; 뇌종양, 소아(기타); 유방암; 유방암 및 임신; 유방암, 소아; 유방암, 남성; 기관지 선종/유암종, 소아; 카르시노이드 종양, 소아; 카르시노이드 종양, 위장관; 암종, 부신피질; 암종, 섬 세포; 원발성 불명 암종; 중추신경계 림프종, 원발성; 소뇌 성상세포종, 소아; 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 소아; 자궁경부암; 소아암; 만성 림프구성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 만성 골수증식성 장애; 건초 투명 세포 육종; 결장암; 대장암, 소아; 피부 T-세포 림프종; 자궁내막암; 상의세포종, 소아; 상피암, 난소; 식도암; 식도암, 소아; 유잉(Ewing) 계열 종양; 두개외 생식세포 종양, 소아; 생식선외 생식세포 종양; 간외 담관암; 안암, 안구내 흑색종; 안암, 망막모발 세포종; 담낭암; 위(위내)암; 위(위내)암, 소아; 위장 카르시노이드 종양; 생식 세포 종양, 두개외, 소아; 생식 세포 종양, 생식선외; 생식 세포 종양, 난소; 임신 용모성 종양; 신경교종, 소아 뇌간; 신경교종, 소아 시각 경로 및 시상하부; 모발 세포 백혈병; 두경부암; 간세포(간)암, 성인(원발성); 간세포 (간)암, 소아(원발성); 호지킨 림프종, 성인; 호지킨 림프종, 소아; 임신 중 호지킨 림프종; 하인두암; 시상하부 및 시각 경로 신경교종, 소아; 안구내 흑색종; 섬 세포 암종(내분비 췌장); 카포시 육종; 신장암; 후두암; 후두암, 소아; 백혈병, 급성 림프구성, 성인; 백혈병, 급성 림프구성, 소아; 백혈병, 급성 골수성, 성인; 백혈병, 급성 골수성, 소아; 백혈병, 만성 림프구성; 백혈병, 만성골수성; 백혈병, 모발 세포; 입술 및 구강암; 간암, 성인(원발성); 간암, 소아(원발성); 폐암, 비소세포; 폐암, 소세포; 림프구성 백혈병, 성인 급성; 림프구성 백혈병, 소아 급성; 림프구성 백혈병, 만성; 림프종, AIDS

관련; 림프종, 중추신경계(원발성); 림프종, 피부 T-세포; 림프종, 호지킨병, 성인; 림프종, 호지킨병, 소아; 임신 중 호지킨 림프종; 림프종, 비호지킨성 림프종, 성인; 림프종, 비호지킨병, 소아; 임신 중 비호지킨 림프종; 림프종, 원발성 중추신경계; 발텐스트롬(Waldenstrom's) 마크로글로불린혈증; 남성 유방암; 악성 중피종, 성인; 악성 중피종, 소아; 악성 흉선종; 수모 세포종, 소아; 흑색종; 흑색종, 안구내; 메르켈 세포 암종; 중피종, 악성; 잠재 원발성을 동반한 전이성 편평경부암; 다발성 내분비 종양 형성 증후군, 소아; 다발성 골수종/형질세포 신생물; 균상 식육종; 골수이형성 증후군; 골수성 백혈병, 만성; 골수성 백혈병, 소아 급성; 골수종, 다발성; 골수증식성 장애, 만성; 비강 및 부비동암; 비인두암; 비인두암, 소아; 신경모 세포종; 비호지킨 림프종, 성인; 비호지킨 림프종, 소아; 임신 중 비호지킨 림프종; 비소세포폐암; 구강암, 소아; 구강 및 입술암; 구강인두암; 골육종/뼈의 악성 섬유성 조직구종; 난소암, 소아; 난소 상피암; 난소 생식 세포 종양; 난소 저악성 잠재성 종양; 췌장암; 췌장암, 소아; 췌장암, 섬세포; 부비동 및 비강암; 부갑상선암; 음경암; 크롬친화성 세포종; 송과체 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아; 뇌하수체 종양; 형질 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐 모세포종; 임신 및 유방암; 임신 및 호지킨 림프종; 임신 및 비호지킨 림프종; 원발성 중추신경계 림프종; 원발성 간암, 성인; 원발성 간암, 소아; 전립선암; 직장암; 신장세포(신장)암; 신장 세포암, 소아; 신장 골반 및 요관, 이행세포암; 망막아종; 횡문근육종, 소아; 타액선암; 타액선암, 소아; 육종, 유잉 계열 종양; 육종, 카포시; 육종(골육종)/뼈의 악성 섬유성 조직구종; 육종, 횡문근육종, 소아; 육종, 연조직, 성인; 육종, 연조직, 소아; 세자리 증후군; 피부암; 피부암, 소아; 피부암(흑색종); 피부 암종, 메르켈 세포; 소세포폐암; 소장암; 연조직 육종, 성인; 연조직 육종, 소아; 잠복 원발성, 전이성을 동반한 편평경부암; 위(위내)암; 위(위내)암, 소아; 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아; T-세포 림프종, 피부; 고환암; 흉선종, 소아; 흉선종, 악성; 갑상선암; 갑상선암, 소아; 신우 및 요관의 이행세포암; 융모성 종양, 임신성; 소아의 원발 부위 불명 암; 소아의 특이한 암; 요관 및 신장 골반, 이행세포암; 요도암; 자궁육종; 질암; 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 소아; 외음부암; 반텔스트롬 거대 글로불린혈증; 윌름스 종양 및 신경내분비종양으로부터 선택되나 이에만 제한되지 않는다. 전술한 암의 전이도 본원에 기술된 방법에 따라 치료될 수 있다.

[0231] 일부 실시양태에서, 암은 뉴로텐신 수용체와 관련된 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 뉴로텐신 수용체 양성 암이다. "뉴로텐신 수용체 양성 암"은 동일한 조직 유형의 비암성 세포에 비해 뉴로텐신 수용체 단백질 또는 유전자의 발현이 더 높은 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴로텐신 수용체는 뉴로텐신 수용체 1(NTR1)이다.

[0232] 일부 실시양태에서, 암, 선택적으로 뉴로텐신 수용체 양성 암은 대장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 수막종, 유잉 육종, 두경부암, 흉막 중피종, 위장관 기질 종양, 자궁 평활근종, 피부 T-세포 림프종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐암으로부터 선택된다.

[0233] 일부 실시양태에서, 암은 대장암이다.

[0234] 일부 실시양태에서, 암은 췌장암이다.

[0235] 본원에서 사용되는 "암을 치료하는 것"에는 암의 진행, 또는 암과 관련된 증상 또는 상태를 역전시키거나, 완화시키거나, 억제하는 것이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. "암을 치료하는 것"에는 대상체의 생존 기간 연장도 포함된다. 생존은 선택적으로 본원에 기술된 화합물, 복합체 또는 조성물을 사용한 치료 없이 예상되는 생존에 비해 적어도 1, 2, 3, 6 또는 12개월, 또는 적어도 2, 3, 4, 5 또는 10년 연장된다. "암을 치료하는 것"에는 종양 덩어리 감소 및/또는 종양 감소도 포함된다. 선택적으로, 종양 덩어리 및/또는 종양 부담은 본원에 기술된 화합물, 복합체 또는 조성물을 사용한 치료 후 적어도 5, 10, 25, 50, 75 또는 100% 감소된다. "암을 치료하는 것"에는 종양의 공격성, 등급 및/또는 침습성을 줄이는 것도 포함된다.

[0236] 본 출원은 또한 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 증식 활성을 억제하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 세포에서 증식 활성의 억제를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도뿐만 아니라 세포에서 증식 활성의 억제를 위한 약제의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도를 포함한다. 본 출원은 세포에서 증식 활성을 억제하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 화합물 또는 복합체는 치료에 사용하기 위한 방사성 핵종, 선택적으로 ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{99}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{32}P , ^{147}Tb , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$ 또는 ^{161}Ho 를 포함한다.

[0237] 본 출원은 또한 영상화에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 영상화 유효량을 이를 필

으로 하는 대상체에게 투여하고 영상화 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 조직을 영상화하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 조직 영상화에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도뿐만 아니라 조직 영상화를 위한 약제의 제조를 위한 영상화에 사용하기 위한 방사성 핵종을 포함하는 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도를 포함한다. 본 출원은 조직 영상화에 사용하기 위한 영상화 사용을 위한 방사성 핵종을 포함하는 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 추가로 포함한다. 본 출원은 또한 영상화에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 영상화 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 조직을 영상화하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 조직 영상화에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도뿐만 아니라 조직을 영상화하기 위한 약제의 제조를 위한 영상화에 사용하기 위한 방사성 핵종을 포함하는 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도를 포함한다. 본 출원은 조직 영상화에 사용하기 위한 영상화 사용을 위한 방사성 핵종을 포함하는 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용도는 방출된 감마선을 검출하기 위해 영상화 기술을 적용하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 화합물 또는 복합체는 영상화에 사용하기 위한 방사성 핵종, 선택적으로 ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{195m}Pt , ^{191m}Pt , ^{193m}Pt , ^{117m}Sn , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{203}Pb 또는 ^{123}I 를 포함한다.

[0238] 본 출원은 또한 진단 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 영상 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 암을 진단하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 치료 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 영상 기술을 적용하여 방출된 감마선을 검출함으로써 대상체에서 암을 진단하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 암 진단을 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도뿐만 아니라 암 진단을 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체의 용도도 포함한다. 본 출원은 암 진단에 사용하기 위한 영상화 사용을 위한 방사성 핵종을 포함하는 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 복합체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용도는 방출된 감마선을 검출하기 위해 영상화 기술을 적용하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 화합물 또는 복합체는 영상화에 사용하기 위한 방사성 핵종, 선택적으로 ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{195m}Pt , ^{191m}Pt , ^{193m}Pt , ^{117m}Sn , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F 또는 ^{123}I 를 포함한다.

[0239] 일부 실시양태에서, 암을 진단하는 것은 원발성 중앙 덩어리뿐만 아니라 잠재적인 국소 및 원격 복분해를 식별하고 국소화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 진단은 중앙 용적을 결정하는 것을 포함한다.

[0240] 본 출원은 또한 유효량의 하나 이상의 본 출원 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방사성 핵종 치료 방법을 포함한다.

[0241] 본 출원은 또한 방사성 핵종 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 복합체의 용도 또는 방사성 핵종 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 복합체의 용도를 포함한다.

[0242] 본 출원은 또한 유효량의 하나 이상의 본 출원의 복합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고 대상체에 대해 의학적 진단 방법을 수행하는 것을 포함하는 테라노스틱 치료 방법을 포함한다.

[0243] 본 출원은 또한 테라노스틱 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 복합체의 용도 또는 테라노스틱 치료용 약제의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 복합체의 용도를 포함한다. 테라노스틱 치료의 경우, 본 출원의 동일한 화합물은 영상 방사성 핵종과 치료용 방사성 핵종 모두에 결합하며, 즉 화합물은 상이한 방사성 금속 모두에 효과적이고 안정적으로 결합한다.

[0244] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간이 아닌 동물이다. 일 실시양태에서, 대상체는 개과이다. 일 실시양태에서, 대상체는 고양이과이다. 따라서, 본 출원의 화합물, 방법 및 용도는 인간 및 수의학적 질환, 장애 및 상태 모두에 관한 것이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 필요로 하는 대상체는 영상화를 필요로 하는 대상이다. 일부 실시양태에서, 영상화를 필요로 하는 대상체는 진단이 필요하고, 치료적 개입을 위한 위치를 찾는 것이 필요하고, 신체 부위 기능의 평가가 필요하고/거나, 상태의 존재 또는 부재의 평가가 필요한 대상이다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본 출원의 방법에 사용되는 영상화 유형은 양전자 방출 단층촬영(PET), 단일 광자 방출 컴

퓨터 단층촬영(SPECT), 방사성동위원소 레노그래피 및 신티그래피이다. 이러한 영상화 기술을 수행하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

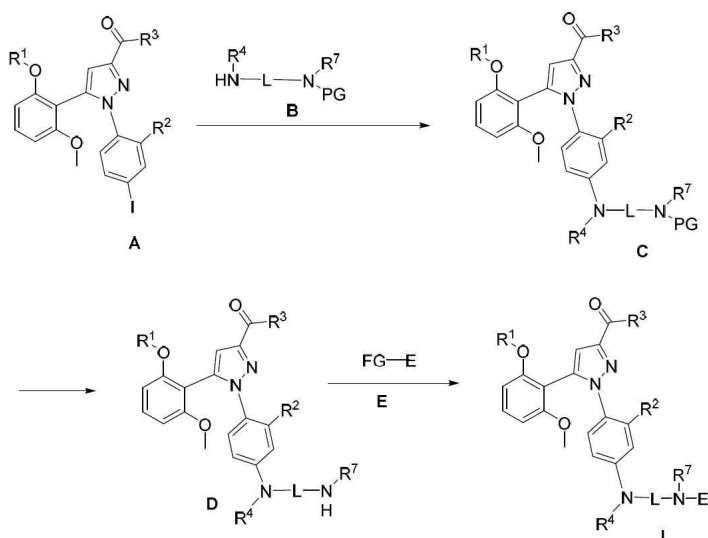
[0247] 일부 실시양태에서, 진단 또는 치료 방법에 사용하기 위해 하나 이상의 화합물 및/또는 복합체는 상술된 약학적 조성물에 포함된다.

[0248] IV. 본 출원의 화합물의 제조 방법

[0249] 본 출원의 화합물 및/또는 복합체 또는 비교 화합물은 다양한 합성 공정에 의해 제조될 수 있다. 특정 구조적 특징 및/또는 치환체의 선택은 다른 공정보다 한 공정의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 본 출원의 주어진 화합물 및/또는 복합체 또는 비교 화합물을 제조하기 위한 특정 공정의 선택은 당업자의 권한 내에 있다. 본 출원의 화합물을 제조하기 위한 일부 출발 물질은 상업적인 화학 공급원으로부터 입수 가능하다. 예를 들어, 아래에 기술된 바와 같은 다른 출발 물질은 당업계에 잘 알려져 있는 간단한 변환을 사용하여 이용 가능한 전구체로부터 용이하게 제조된다.

[0250] X가 O, S 또는 NR⁴이고, L은 말단 W^a이며, 여기서 W^a는 E와의 연결을 위한 NR⁷인 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 화합물을 특정 조건, 예를 들어 Buchwald-Hartwig 아민화 조건과 같은 팔라듐 촉매화 커플링 조건 하에서 사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)[1,1'-비페닐]-2-일]포스판(X-Phos®)과 함께 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃)과 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에 PG가 보호기인 화학식 B의 화합물과 커플링시켜 화학식 C의 화합물을 제공하고, 이 후 탈보호하여 화학식 D의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 D의 화합물을 아마이드 형성 조건 하에, 예컨대 커플링 시약(예: (2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)) 및 유기 염기(예: 디에틸 아민(DIEA))와 같은 염기의 존재 하에서 FG가 킬레이트 그룹 E에 부착된 작용기(예: CO₂H)인 화학식 E의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0251] 반응식 1



[0252]

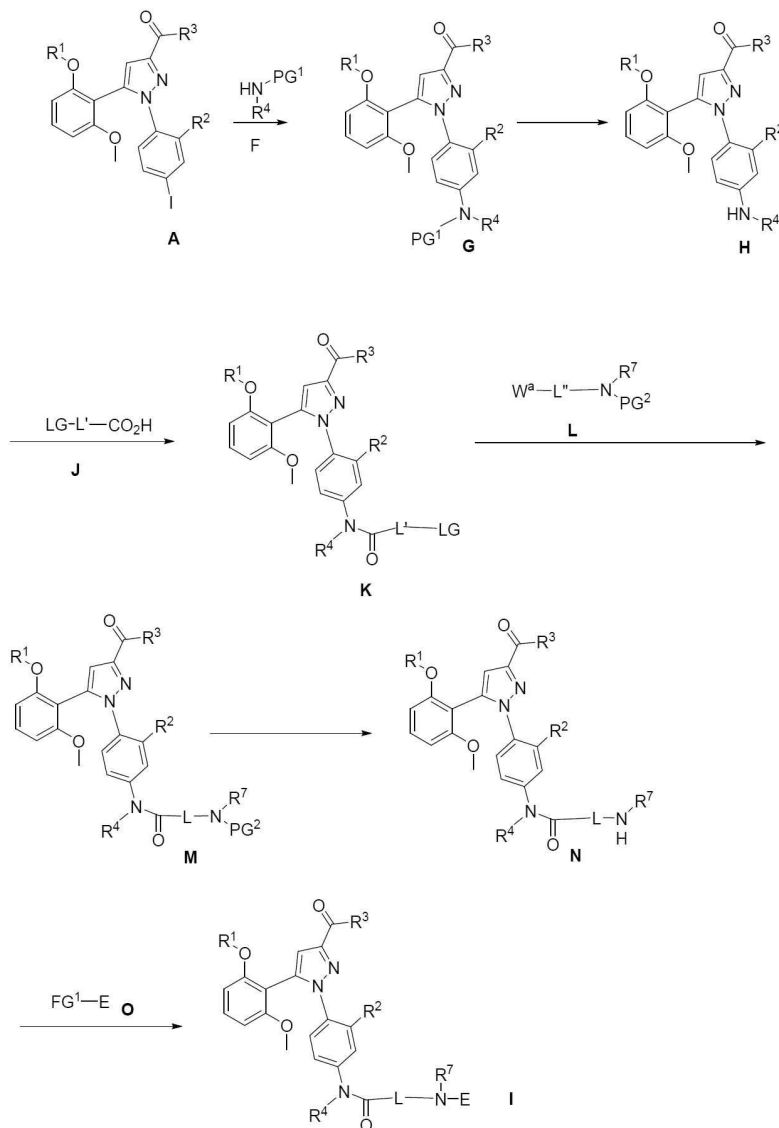
[0253] 일부 실시양태에서, 화학식 D의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, 따라서 화학식 II의 화합물은 화학식 D의 화합물에 대해 반응식 I에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

[0254] 일 실시양태에서, X는 NR⁴C(O)이고, L은 적어도 하나의 말단 W^a를 포함하며, 여기서 하나의 W^a는 독립적으로 E와의 연결을 위한 NR⁷인 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 화합물을 아민화 조건, 예를 들어 Buchwald-Hartwig 아민화 조건과 같은 팔라듐 촉매화 아민화 조건 하에서 사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)[1,1'-비페닐]-2-일]포스판(X-Phos®)과 함께 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃)과 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에 PG¹이 보호기인 화학식 F의 화합물과 커플링시켜 화학식 G의 화합물을 제공하고, 이 후 탈보호하여 화학식 H의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 H의 화합물을 유기 아민 염기와 같은 염기의 존재 하에 화학식 J의 화합물(여기서 LG는 이탈기이고 L'은 L의 단편임)과 반응시켜 화

화학식 K의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 K의 화합물을 화학식 L의 화합물(여기서, PG²는 보호기이고 L"는 L의 단편임)과 치환 반응시켜 화학식 M의 화합물을 제공하고, 이를 탈보호하여 화학식 N의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 N의 화합물을 아마이드 형성 조건 하에, 예컨대 커플링 시약(예: 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 유기 염기(예를 들어 디에틸 아민(DIEA))와 같은 염기의 존재 하에서 화학식 O의 화합물(여기서, FG¹은 킬레이트 그룹 E에 부착된 작용기(예를 들어, CO₂H)임)과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0255]

반응식 2



[0256]

[0257]

일부 실시양태에서, 화학식 N의 화합물은 화학식 II의 화합물이므로, 화학식 II의 화합물은 화학식 N의 화합물에 대해 반응식 2에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

[0258]

상기 반응식의 출발 물질은 상업적으로 입수가 가능하거나, 예를 들어 하기 실시예에 기재된 바와 같이 당업계에 공지된 방법을 사용하여 합성된다. 일부 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 미국 특허 5,723,482호 또는 아래 실시예에 기술된 바와 같이 제조된다.

[0259]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 C-1과 같은 비교 화합물은 모두 또는 부분적으로 당업계에 공지된 고상 펩티드 합성(SPPS) 또는 용액 상 커플링 기술을 사용하여, 예를 들어 [Stewart and Young, 1984, Solid Phase Synthesis, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.; Fields and Noble, 1990, "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids," Int. J. Pept. Protein Res. 35:161-214; Geysen et al., 1987, J. Immunol. Methods 102:259-274]에 기재된 합성 절차를 사용하여

제조된다.

- [0260] 따라서, 일부 실시양태에서, SPPS에서 N α -보호된 링커 그룹, 예컨대 tert-부톡시카보닐(Boc) 또는 9-플루오렌yl메틸옥시카보닐(Fmoc) 아미노산 링커 그룹을 α -카보닐에서 활성화시키고 고상 지지체의 탈보호된 Na와 커플링시킨다. 이어 새로 추가된 Na 보호 링커 그룹을 탈보호하고 필요한 경우 최종 절단 단계까지 다음 Na 보호 링커 그룹과 커플링시킨다. 고상 지지체로부터 링커의 커플링, 탈보호 및 최종 절단 단계의 화학성은 α N-보호기의 선택에 따라 달라진다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 절단은 선택적으로 트리이소프로필실란과 같은 스캐빈저 시약의 존재 하에 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 산으로 처리함으로써 달성된다. 일부 실시양태에서, α N-보호기가 Fmoc인 경우, 산에서의 절단은 또한 측쇄의 탈보호로 이어질 것이다.
- [0261] 킬레이트 그룹은 당업계에 공지된 방법을 통해 합성될 수 있거나 상업적으로 입수가능하다. 예를 들어, DOTA는 Sigma-Aldrich(미국 미주리주 세인트루이스)에서 구입할 수 있다.
- [0262] DOTA와 같은 킬레이트 그룹은, 예를 들어 당업계에 공지된 아미드 형성에 대해 알려진 활성 에스테르 화학을 이용하여 링커 단편, 예를 들어, 링커 단편의 말단 상의 아민 또는 X에 부착된 링커 단편 및/또는 화학식 I의 화합물의 나머지 구조에 컨쥬게이션된다. 예를 들어, DOTA는 유기 아민과 같은 염기의 존재 하에 한쪽 말단에 아민을 포함하는 링커 단편과 결합된다.
- [0263] 아미드 결합 형성 조건은 상기 반응식에 나타난 중간체 및 생성물과 상용성이 있거나 본 출원의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 카복실산 및 아민의 커플링을 위한 임의의 공지된 방법을 포함한다. 카복실산과 아민의 커플링에 의해 아미드를 제조하기 위한 공지된 방법은 커플링 시약을 사용하거나 카복실산을 활성화된 유도체로 사전 전환시키는 것을 포함한다. 커플링 시약은 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC), 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 디이소프로필카보디이미드(DIC), 헥사플루오로포스페이트 벤조트리아졸 테트라메틸우로늄(HBTU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), O-(1H-6-클로로벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU), 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP) 및 프로판포스포산 무수물과 같은 임의의 공지된 펩티드 커플링 시약을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 카복실산의 거울상이성질체의 라세미화는 아미드 결합 형성 도중에 커플링 시약을 사용하여 일어난다. 일부 실시양태에서, 라세미화는 트리아졸 1-하이드록시-벤조트리아졸(HOBt), 1-하이드록시-7-아자-벤조트리아졸(HOAt) 및 에틸 시아노하이드록시이미노아세테이트(Oxyma)와 같은 '라세미화 억제' 첨가제로 방지된다.
- [0265] 친핵성 치환 반응 조건은 이탈기를 치환하여 상기 반응식에 나타난 중간체 및 생성물과 상용성이 있거나 본 출원의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 결합을 형성하는 친핵체의 반응에 대한 임의의 공지된 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 조건은 적합한 용매에서 염기의 존재 하에 반응물을 조합하는 것을 포함한다.
- [0266] 본원에 기술된 공정 전반에 걸쳐, 적절한 경우, 당업자가 쉽게 이해할 수 있는 방식으로 다양한 반응물 및 중간체에 적합한 보호기가 첨가되고 후속적으로 제거될 것이라는 것이 이해되어야 한다. 이러한 보호기를 사용하기 위한 통상적인 절차 및 적합한 보호기의 예는 예를 들어 "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)에 기재되어 있다.
- [0267] 또한, 최종 생성물을 향한 합성 경로상의 임의의 중간체 또는 최종 생성물에 대해 화학적 조작에 의한 하나의 그룹 또는 치환체의 다른 그룹 또는 치환체로의 변환이 수행될 수 있으며, 여기서 가능한 변형 유형은 해당 단계에서 분자가 수반하는 다른 작용기의 변형에 사용된 조건 또는 시약에 대한 내재적 비양립성에 의해서만 제한된다는 것이 이해될 것이다. 이러한 내재적 비양립성과, 적절한 변형 및 합성 단계를 적절한 순서로 수행함으로써 이를 우회하는 방법을 당업자는 쉽게 알 수 있을 것이다. 본원에 변형의 예가 제공되며, 설명된 변형은 변형이 예시된 일반 그룹 또는 치환체에만 제한되지 않는 것으로 이해해야 한다. 다른 적절한 변환에 대한 참조 및 설명은 "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R.C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989), "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) 또는, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994)에 주어지고 있다.
- [0268] 중간체 및 최종 생성물의 정제 기술에는 예를 들어 컬럼 또는 회전 플레이트에서의 일직선 및 역상 크로마토그래피, 재결정화, 증류 및 액체-액체 또는 고체-액체 추출이 포함되며, 이는 당업자가 쉽게 이해할 수 있을 것이다

다.

- [0269] 본 출원 방법의 생성물은 공지된 방법에 따라 분리될 수 있으며, 예를 들어 화합물은 용매 증발, 여과, 원심분리, 크로마토그래피 또는 기타 적합한 방법에 의해 분리될 수 있다.
- [0270] 일반적으로, 위에서 설명한 반응은 적절한 불활성 유기 용매에서 원하는 화합물의 수율을 최적화할 온도와 시간으로 수행된다. 적합한 불활성 유기 용매의 예에는 2-프로판올, 디메틸포름아미드(DMF), 1,4-디옥산, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로푸란(THF), 톨루엔 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0271] 원하는 화합물 염의 형성은 표준 기술을 사용하여 달성된다. 예를 들어, 중성 화합물을 적합한 용매에서 산 또는 염기로 처리하고 형성된 염을 여과, 추출 또는 기타 적합한 방법으로 분리한다.
- [0272] 용매화물의 형성은 화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 화합물을 적절한 용매에 용해시키고, 냉각시키거나 반응매를 사용하여 용매화물을 분리함으로써 형성된다. 용매화물은 전형적으로 주변 조건 하에서 건조되거나 공비된다. 특정 용매화물을 형성하기 위한 적합한 조건의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 물 등이다. 물이 용매인 경우, 분자를 "수화물"이라고 한다. 본 출원의 화합물의 용매화물 형성은 화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 화합물을 적절한 용매에 용해시키고, 냉각시키거나 반응매를 사용하여 용매화물을 분리함으로써 형성된다. 용매화물은 전형적으로 주변 조건 하에서 건조되거나 공비된다. 특정 용매화물을 형성하기 위한 적합한 조건의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.
- [0273] 본 출원의 화합물의 전구약물은 예를 들어 가용 하이드록시, 티올, 아미노 또는 카복실 그룹으로 형성된 통상적인 에스테르일 수 있다. 예를 들어, 가용 하이드록시 또는 아미노 그룹은 염기의 존재 하에 그리고 선택적으로 불활성 용매(예: 피리딘 중 산 염화물)에서 활성화된 산을 사용하여 아실화될 수 있다.
- [0274] 본 출원의 화합물의 특정 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 해당 출발 물질의 상응하는 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 사용하여 수득할 수 있다.
- [0275] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 복합체 형성 조건 하에서 하나 이상의 방사성 핵종과 반응한다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 하나의 방사성 핵종과 반응한다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 2개의 방사성 핵종과 반응한다. 일부 실시양태에서, 복합체 형성 조건은 본 출원의 화합물을 수용액과 혼화성인 극성 용매 또는 극성 용매의 혼합물과 같은 적합한 용매에 용해시키고, 생성된 용액을 원하는 방사성 핵종(들)의 염의 수용액과 조합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물의 용해 및/또는 방사성 핵종 염과의 반응을 촉진하기 위해 열이 사용된다. 일부 실시양태에서, 생성된 방사성 핵종 함유 복합체 용액은 제조 후 1일 이내에 사용된다.
- [0276] 다음의 비제한적인 실시예는 본 출원을 예시하기 위한 것이다.
- [0277] 실시예
- [0278] A. 예시 화합물의 합성
- [0279] 일반적인 방법
- [0280] 분취(Preparatory) HPLC 조건.
- [0281] DMF 중의 조 화합물 용액을 C18-역상 컬럼을 사용하여 역상 분취 HPLC(Waters Delta Prep 4000)로 정제하였다. 이동상: A: 0.1% TFA H₂O; B: 0.1% TFA 아세토니트릴(ACN). 관련 분획을 분석 UPLC로 분석하였다. 순수한 분획을 모아 동결 건조하였다.
- [0282] LC-MS 조건
- [0283] 기기: Agilent prime-6125B_2LCMS
- [0284] 컬럼: Boltimate EXT C18 CoreShell 4.6 x 50 mm, 2.7 μ m
- [0285] 검출: UV(254 nm 214 nm 280 nm) 및 MS(ESI, 100 내지 1000 amu)
- [0286] 이동상: A: H₂O(0.05% 포름산); B: ACN(0.05% 포름산)
- [0287] 유속: 2.0 mL/분

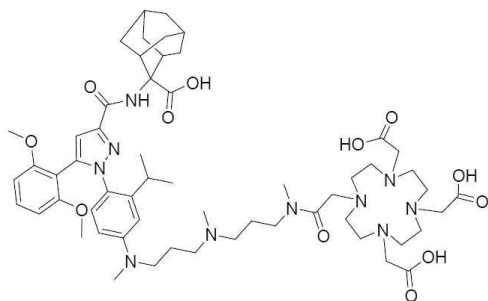
- [0288] 컬럼 온도: 45 °C
- [0289] 구배: 1.5분 이내에 10%에서 95% B, 이어서 1.0분 동안 95%B
- [0290] 분석용 HPLC 조건
- [0291] 기기: WATERS ARC UPLC
- [0292] 컬럼: XBridge BEH 펩티드 BEH C18, 3.5 μm, 2.1 mm x 150 mm
- [0293] 검출: UV 254 nm, 214 nm, 280 nm
- [0294] 이동상: A: H₂O(0.1% TFA); B: ACN(0.1%TFA)
- [0295] 컬럼 온도: 40 °C
- [0296] 유속: 0.6 mL/분
- [0297] 구배:

시간(분)	0	1	11	13	13.5	15
A%	90	90	5	5	90	90
B%	10	10	95	95	10	10

- [0298]
- [0299] 주요 중간체의 판매자: tert-부틸 2-아미노아다만탄-2-카복실레이트는 JiangSu Aikon에서 구입하고; DOTA-트리스(t-Bu 에스테르) 및 1,8-디아미노-3,6-디옥사옥탄은 Bidepharmatech에서 구입하고; 3,3'-디아미노-N-메틸디프로필아민은 Adamas-beta에서 구입하고; N,N-비스[3-(메틸아미노)프로필]메틸아민은 Aladdin Bio-Chem에서 구입하였다.

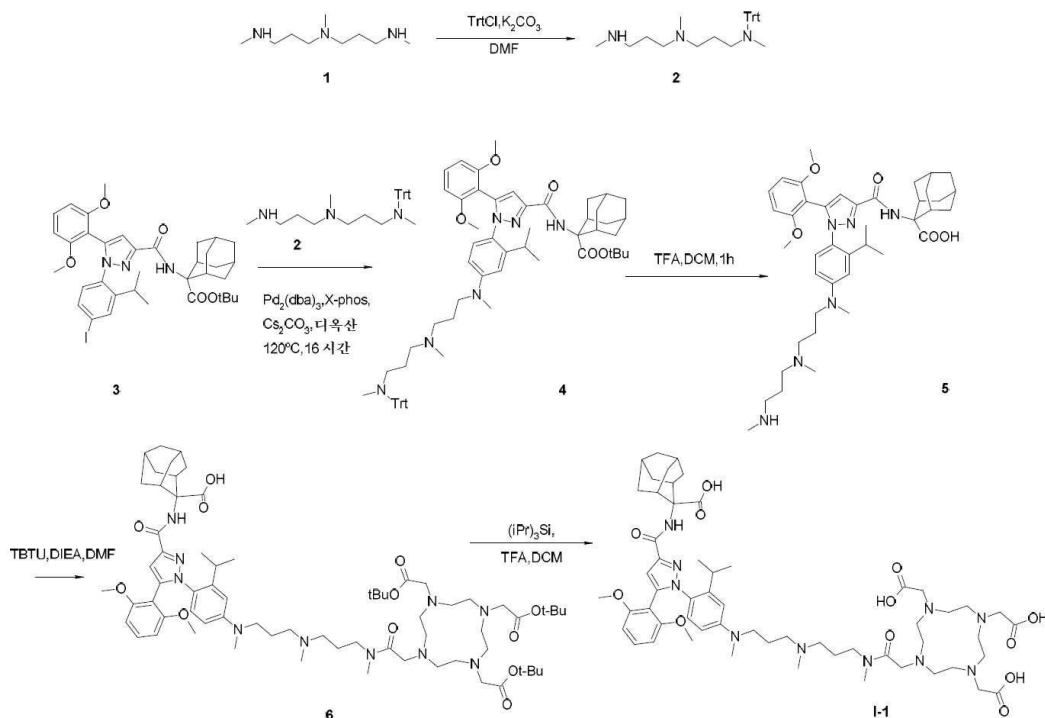
- [0300] 본 출원의 화학식 I의 예시 화합물의 합성

- [0301] 실시예 1: I-1의 합성



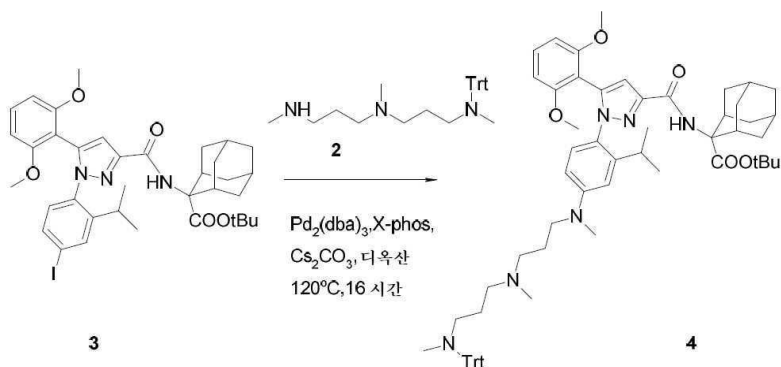
- [0302]

[0303] I-1에 대한 합성 경로



[0304]

[0305] tert-부틸-2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(메틸(트리틸)아미노)프로필)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(4)의 합성

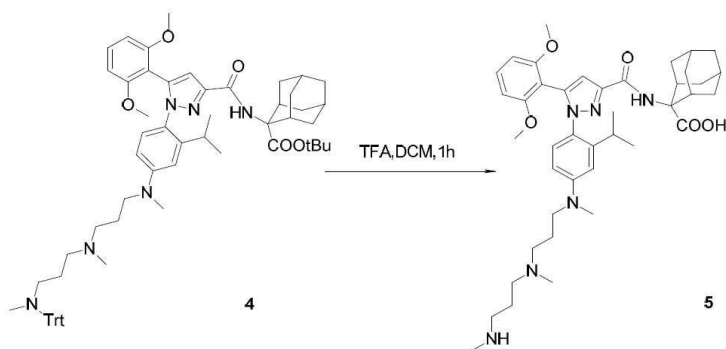


[0306]

[0307] 디옥산(10 mL) 중 화합물 3(350 mg, 0.48 mmol)의 용액에 화합물 2(1.0 g, 2.10 mmol), Cs₂CO₃(471.5 mg, 1.45 mmol), x-phos(23.2 mg, 0.05 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(44.7 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(EA)(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과한 후 농축하였다. 잔류물을 아세토니트릴(ACN)과 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 4(370 mg, 수율 76.7%)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1012.6 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1013.6

[0308]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(4-메틸-7-(메틸아미노)헵틸)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(5)의 합성



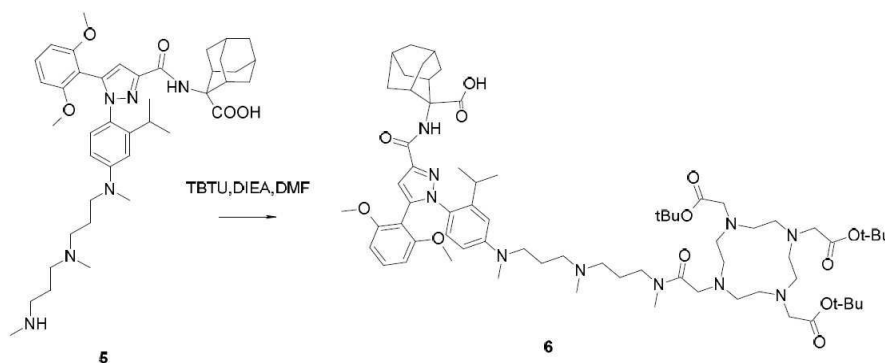
[0309]

[0310]

화합물 4(370 mg, 0.37 mmol)를 TFA/DCM(2/10 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 회전증발농축기(Rotavapor)로 용매를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 5(35 mg, 13.2% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 713.5 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 714.5.

[0311]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(N-메틸-2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트아미도)프로필)아미노)프로필)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(6)의 합성



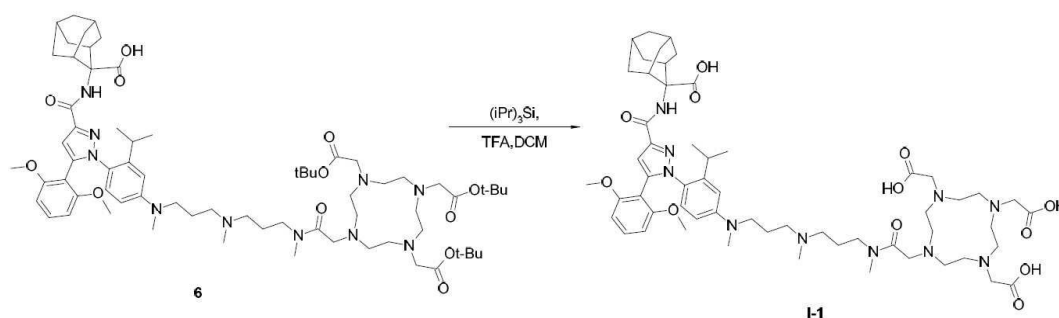
[0312]

[0313]

DMF(15 mL) 중 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르)(2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(42.1 mg, 0.07 mmol)의 용액에 TBTU(23.6 mg, 0.07 mmol) 및 DIEA(19.0 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 화합물 5(35.0 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 6(60 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1268.8 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1269.8.

[0314]

2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-1)의 합성



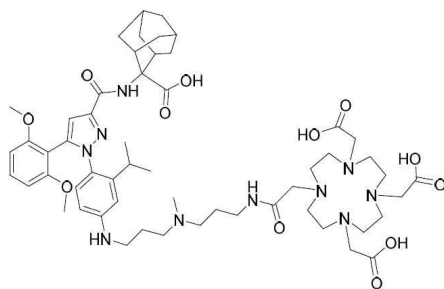
[0315]

[0316]

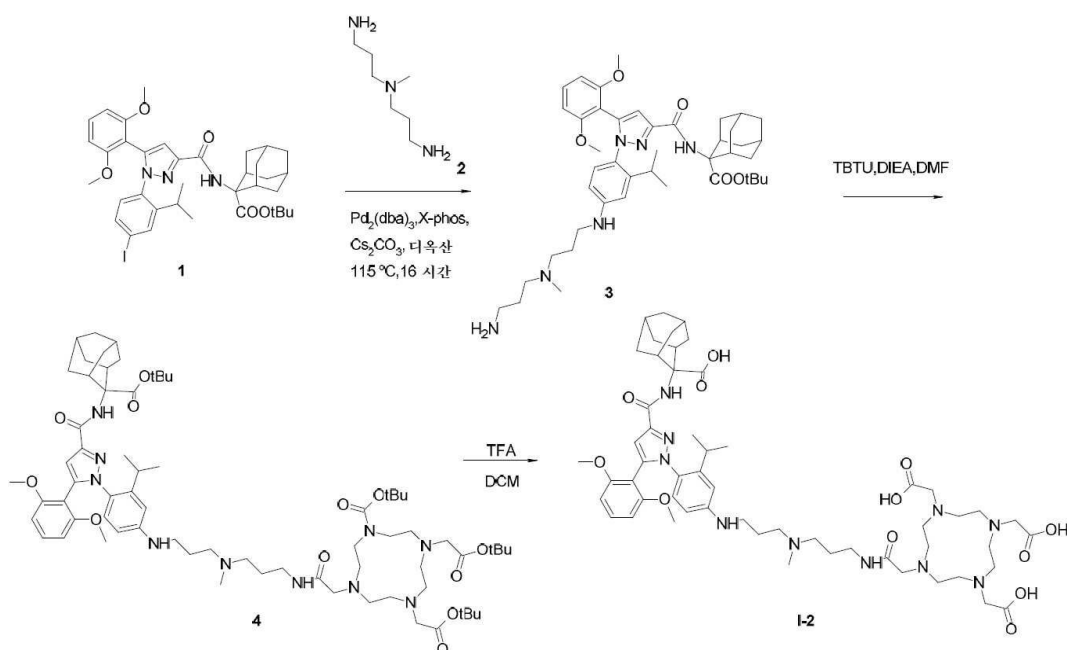
TFA/DCM(3/3 mL) 중 화합물 6(60 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃SiH를 한 방울 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-1(16.2 mg, 33.8% 수율)을 백색 고체로

수득하였다. 계산된 분자량: 1100.6 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 551.5; (M + 3H)³⁺: 368.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 97.0%.

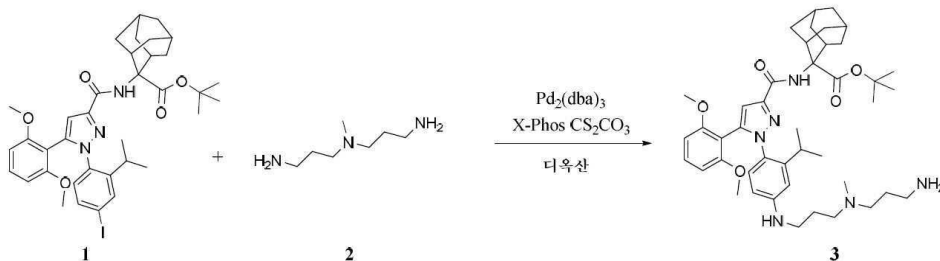
실시예 2: I-2의 합성



I-2에 대한 합성 경로



tert-부틸-2-(1-(4-((3-((3-아미노프로필)(메틸)아미노)프로필)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성

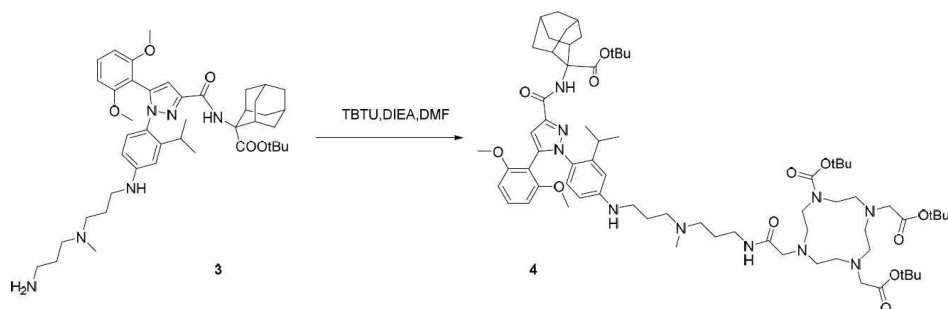


디옥산(30 mL) 중 화합물 1(2.0 g, 2.76 mmol)의 용액에 화합물 2(1.60 mg, 11.04 mmol), Cs₂CO₃(2.7 g, 8.28 mmol), x-phos(132 mg, 0.28 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(253 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 115 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN과 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(750 mg, 37% 수

을)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 743 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 744.

[0324]

디-tert-부틸 2,2'-(7-(tert-부톡시카보닐)-10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-(tert-부톡시카보닐)아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)프로필)(메틸)아미노)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4-디일)디아세테이트(4)의 합성



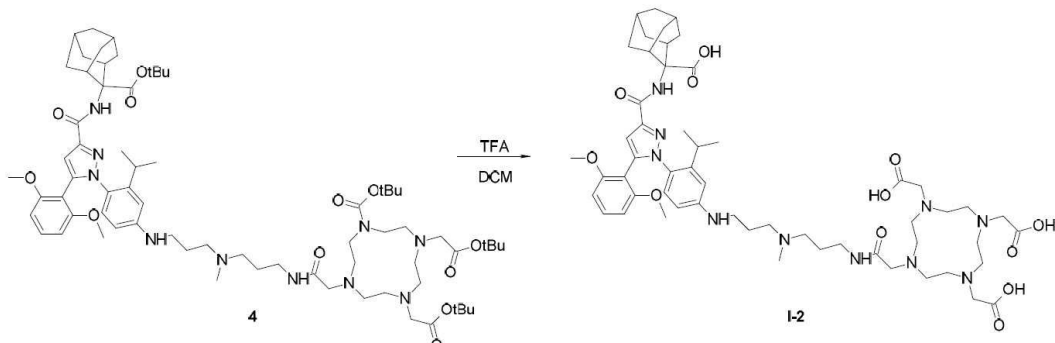
[0325]

[0326]

DMF(15 mL) 중의 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르)(2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(173.2 mg, 0.30 mmol) 용액에 TBTU(97.2 mg, 0.30 mmol) 및 DIEA(78.1 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 3(150.0 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 4(120 mg, 조물질)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1283.8 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1284.8.

[0327]

2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)프로필)(메틸)아미노)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-2)의 합성

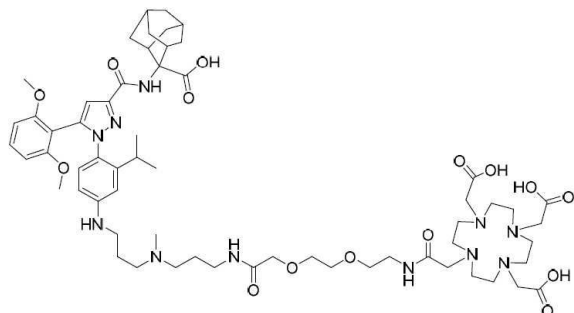


[0328]

[0329]

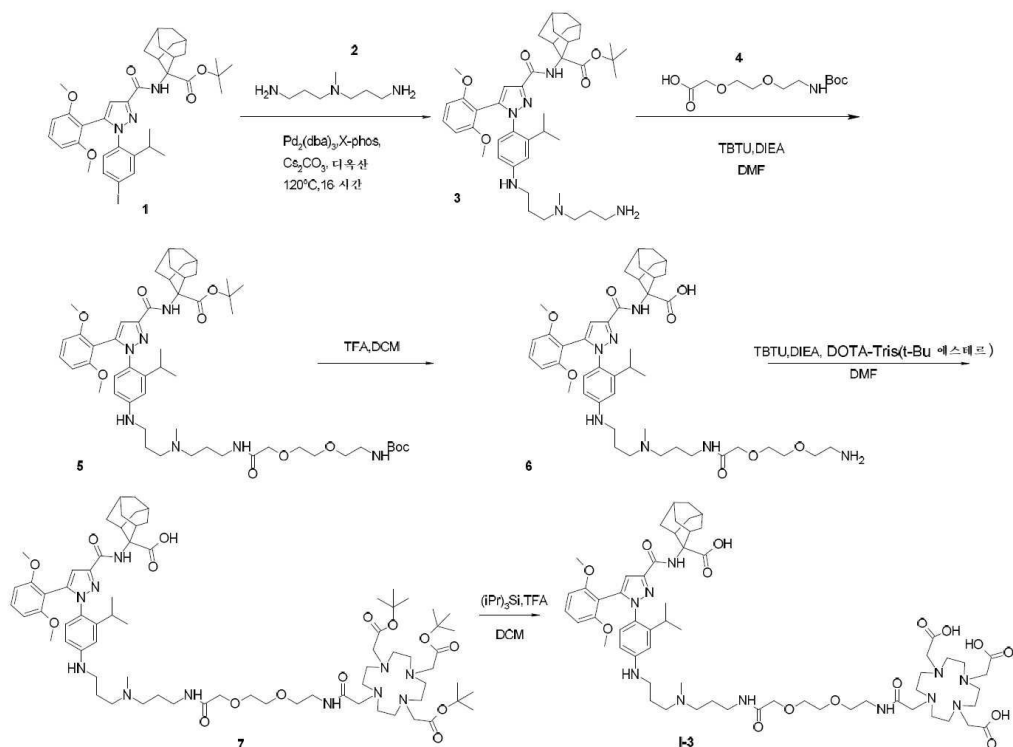
TFA/DCM(5/5 mL) 중 화합물 4(120 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃SiH(한 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전증발농축기로 용매를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-2(18.2 mg, 10.2% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1072.6 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 537.4; (M + 3H)³⁺: 358.8. UPLC에 의한 순도(214 nm): 97.4%.

[0330] 실시예 3: I-3의 합성



[0331]

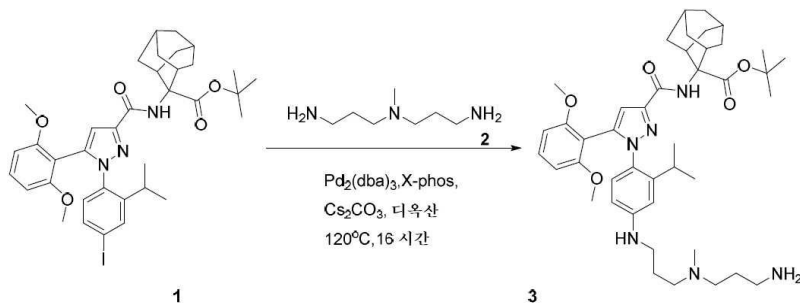
[0332] 화합물 I-3의 합성 경로



[0333]

[0334] tert-부틸

2-(1-(4-((3-((3-아미노프로필)(메틸)아미노)프로필)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



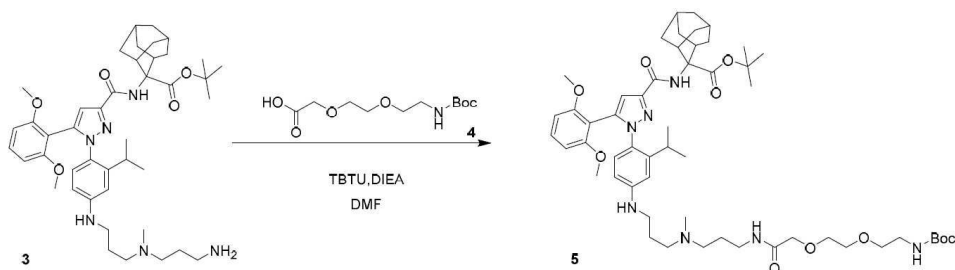
[0335]

[0336] 디옥산(30 mL) 중 화합물 1(2.0 g, 2.75 mmol)의 용액에 화합물 2(599.2 mg, 4.13 mmol), Cs₂CO₃(2.7 g, 8.27 mmol), x-phos(262.8 mg, 0.55 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(504.1 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상

을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} = 5\%$ 내지 95% , 35분)에 의해 정제하여 화합물 3(1.6 g, 85.8% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 742.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(M + H)^+$: 743.5.

[0337]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-((2,2,18-트리메틸-4,13-디옥소-3,8,11-트리옥사-5,14,18-트리아자헥시코산-21-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(5)의 합성



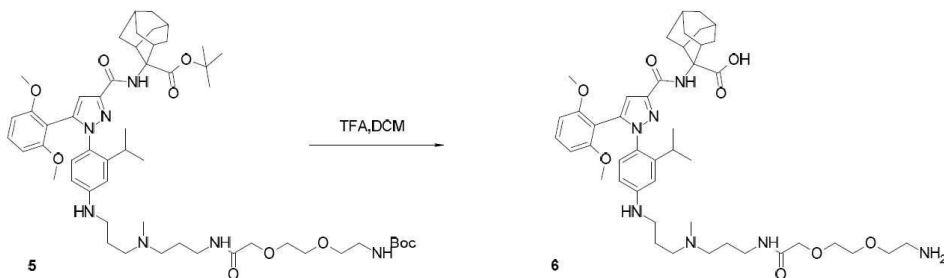
[0338]

[0339]

빙수조에서 DMF(5 mL) 중 화합물 4(100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 DIEA (67.7 mg, 0.52 mmol) 및 TBTU(168.4 mmol, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후 화합물 3(260 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 5(200 mg, 57.8% 수율)를 갈색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 987.6 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(M + H)^+$: 988.7.

[0340]

2-(1-(4-((1-아미노-13-메틸-8-옥소-3,6-디옥사-9,13-디아자헥사데칸-16-일)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(6)의 합성



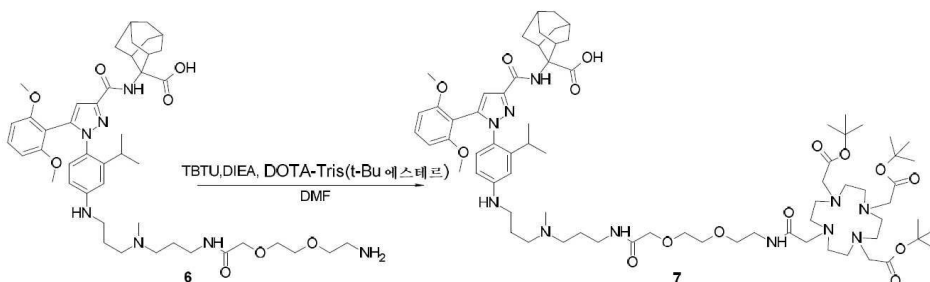
[0341]

[0342]

DCM(5 mL) 중 화합물 5(200.0 mg, 0.20 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6(50 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 831.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(M + H)^+$: 832.5.

[0343]

(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-((16-메틸-2,11-디옥소-1-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)-6,9-디옥사-3,12,16-트리아자노나데칸-19-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(7)의 합성



[0344]

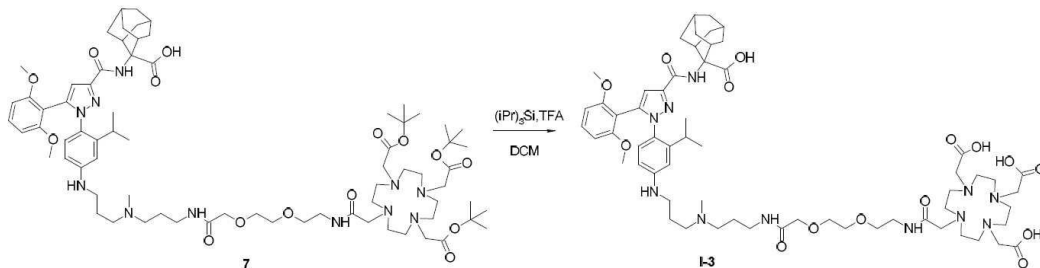
[0345]

DMF(5 mL) 중 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르)(2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(51.6 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TBTU(28.9 mg, 0.09 mmol) 및 DIEA(11.6 mg,

0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 6(50.0 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 7(60 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1385.9 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1386.9.

[0346]

2,2',2''-(10-(19-((4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)-16-메틸-2,11-디옥소-6,9-디옥사-3,12,16-트리아자노나데실)-1,4,7,10-테트라아자사이클로데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-3)의 합성



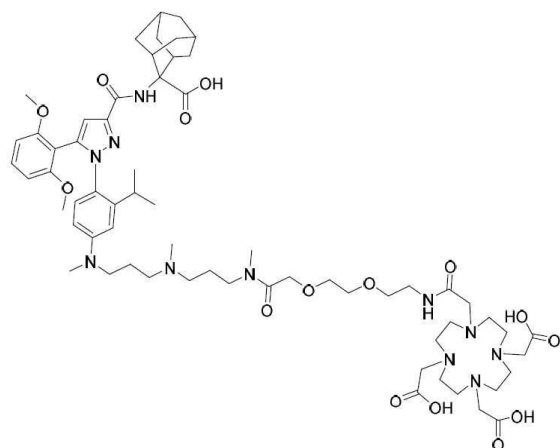
[0347]

[0348]

TFA/DCM(3/3 mL) 중 화합물 7(60 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃Si(한 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-3(4.8 mg, 6.6% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1217.7 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 610.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 77.2%.

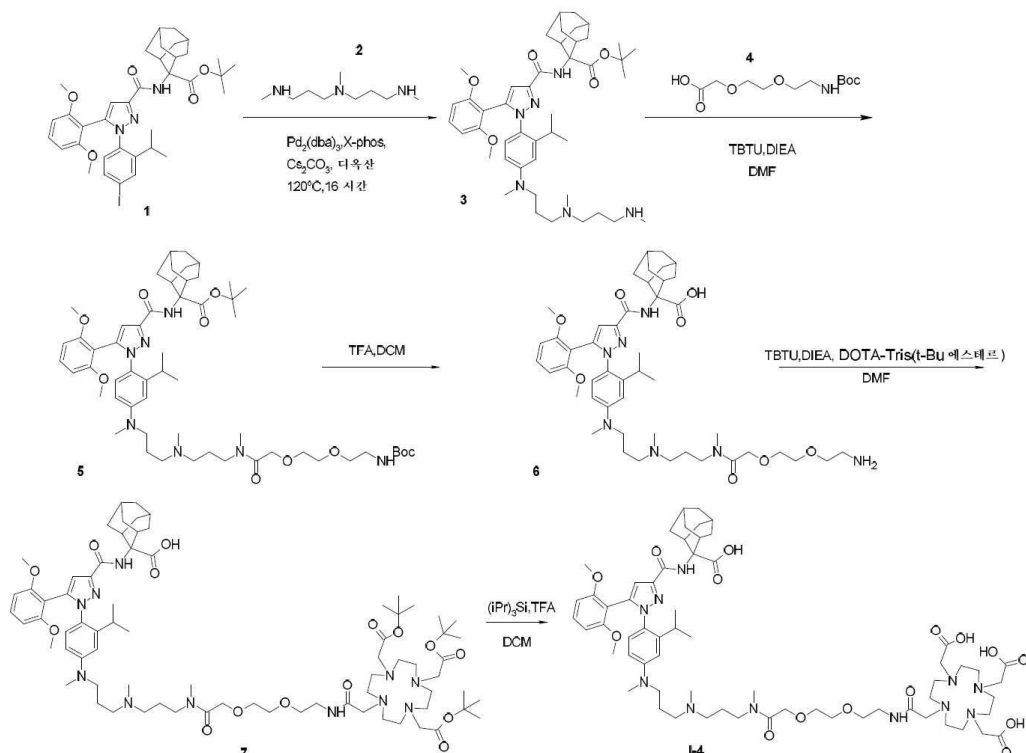
[0349]

실시예 4: I-4의 합성



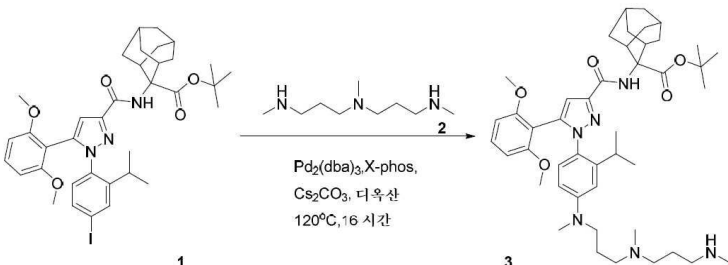
[0350]

[0351] I-4의 합성 경로



[0352]

[0353] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)프로필)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성

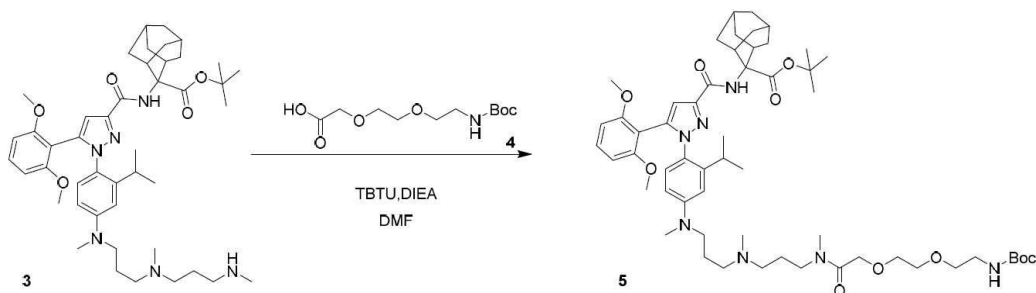


[0354]

[0355] 디옥산(30 mL) 중 화합물 1(2.0 g, 2.75 mmol)의 용액에 화합물 2(714.9 mg, 4.13 mmol), Cs_2CO_3 (2.7 g, 8.27 mmol), x-phos(262.8 mg, 0.55 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (504.1 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 120°C 에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피(ACN/ H_2O = 5% 내지 95%, 35분)에 의해 정제하여 화합물 3(800 mg, 38% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 770.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(\text{M} + \text{H})^+$: 771.5.

[0356]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(2,2,14,18-테트라메틸-4,13-디옥소-3,8,11-트리옥사-5,14,18-트리아자헥시코산-21-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(5)의 합성



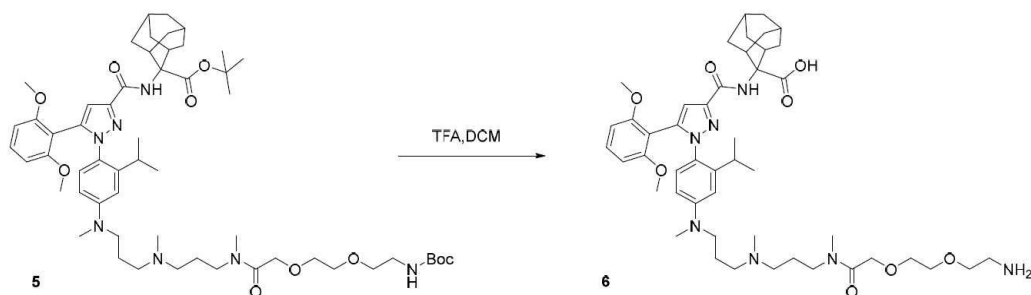
[0357]

[0358]

빙수조에서 DMF(5 mL) 중 화합물 4(61.4 mg, 0.23 mmol)의 용액에 DIEA(90.4 mg, 0.70 mmol) 및 TBTU(112.4 mmol, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후 화합물 3(180 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 조 화합물 5(150 mg, 64% 수율)를 주황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1015.6 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1016.6.

[0359]

(1-(4-((1-아미노-9,13-디메틸-8-옥소-3,6-디옥사-9,13-디아자헥사데칸-16-일)(메틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(6)의 합성



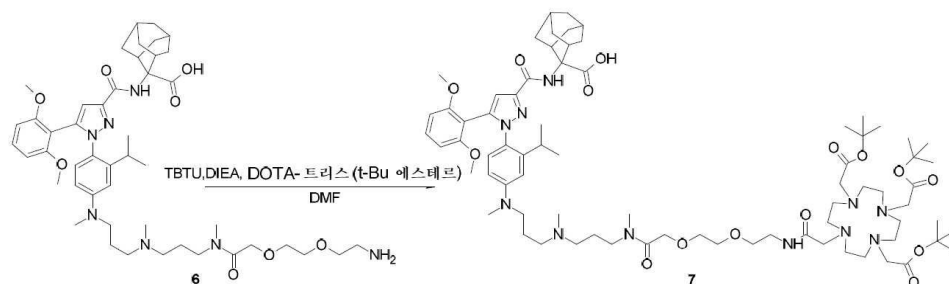
[0360]

[0361]

DCM(5 mL) 중 화합물 5(150 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 농축하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6(50 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 859.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 860.5.

[0362]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((12,16-디메틸-2,11-디옥소-1-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)-6,9-디옥사-3,12,16-트리아자노나데칸-19-일)(메틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(7)의 합성



[0363]

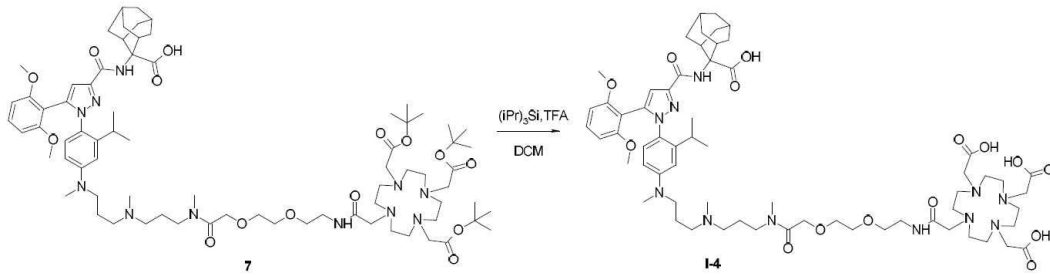
[0364]

DMF(5 mL) 중 2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산(33.3 mg, 0.06 mmol)의 용액에 TBTU(30.0 mg, 0.09 mmol) 및 DIEA(22.5 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 화합물 6(50.0 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 6(60 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1413.9 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1414.9.

[0365]

2,2',2''-(10-(2-(4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로

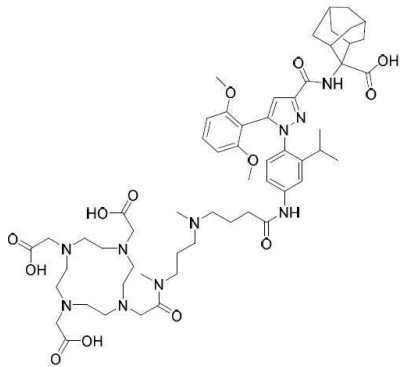
필페닐)-6,10-디메틸-11,20-디옥소-13,16-디옥사-2,6,10,19-테트라아자헤니코산-21-일)-1,4,7,10-테트라아자 사이클로데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-4)의 합성



[0366]

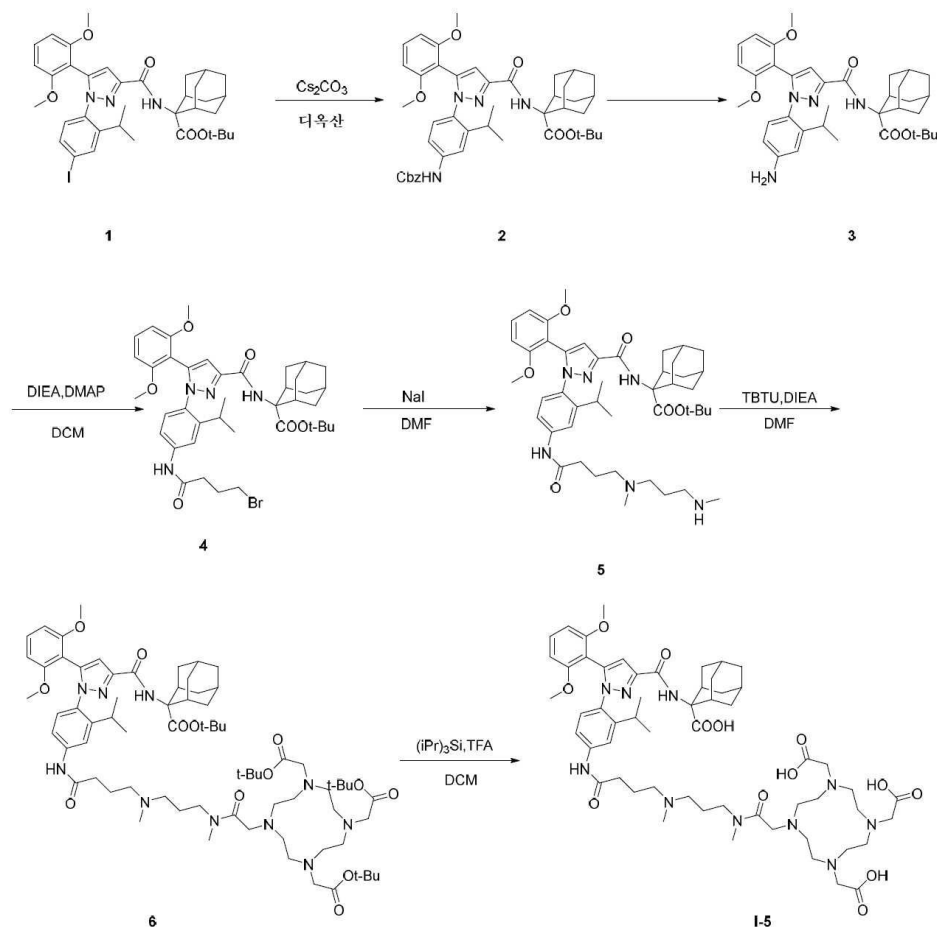
[0367] TFA/DCM(3/3 mL) 중 화합물 7(60.0 mg, 조물질)의 용액에 $(iPr)_3Si$ (한 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-4(12.5 mg, 34% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1245.7 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(M + 2H)^{2+}$: 624.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 97.7%.

[0368] 실시예 5: I-5의 합성



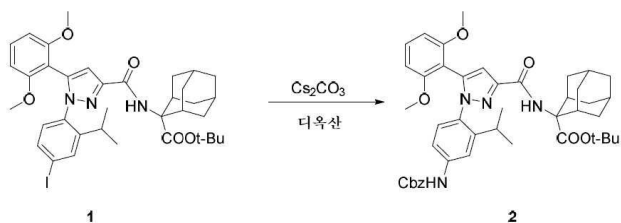
[0369]

[0370] I-5의 합성 경로



[0371]

[0372] tert-부틸 2-(1-(4-((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(2)의 합성

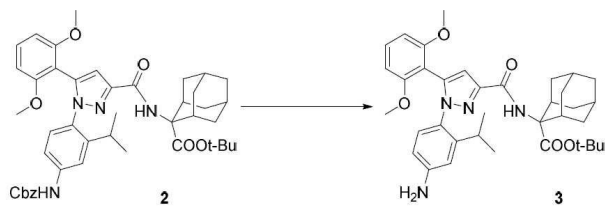


[0373]

[0374] 디옥산(20 mL) 중 화합물 1(200 mg, 0.28 mmol)의 용액에 벤질 카바메이트 (83.3 mg, 0.56 mmol), Cs_2CO_3 (274 mg, 0.84 mmol), x-phos(67 mg, 0.14 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 mg, 0.028 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 115 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H_2O 를 이동상으로 사용하고 35 분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(192 mg, 93% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 748 g/mol. LC-MS에 의한 결정: $(\text{M} + \text{H})^+$: 749.

[0375]

tert-부틸 2-(1-(4-아미노-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



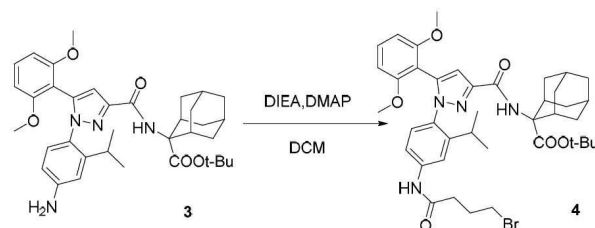
[0376]

[0377]

THF(10 mL) 중 화합물 2(200 mg, 0.27 mmol)의 용액에 Pd/C(20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(10 mL x 2)로 세척하고 농축하여 조 화합물 3(150 mg, 92% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 614 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 615.

[0378]

tert-부틸 2-(1-(4-(4-브로모부탄아미도)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(4)의 합성



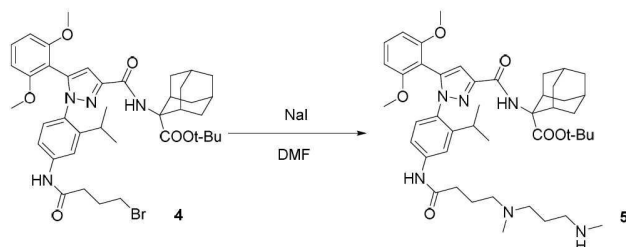
[0379]

[0380]

DCM(15 mL) 중 화합물 3(100 mg, 0.16 mmol)의 용액에 4-브로모부탄아일 클로라이드(86.2 mg, 0.47 mmol), DIEA(90.4 mg, 0.70 mmol), 및 DMAP(3.2 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 조 화합물 4(120 mg, 96% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 764 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 765.

[0381]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(4-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)부탄아미도)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(5)의 합성



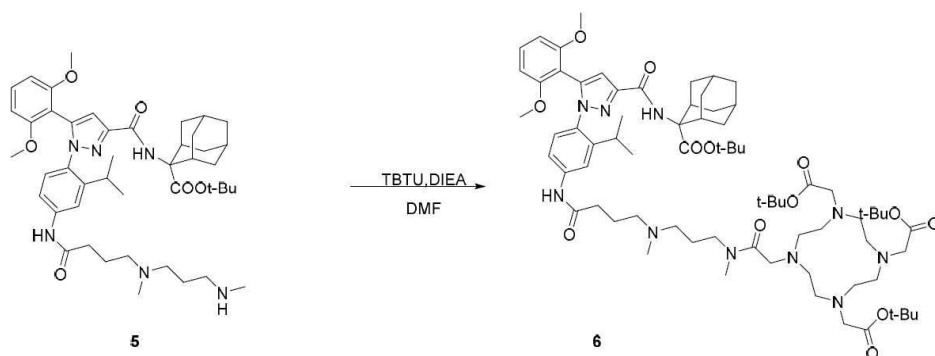
[0382]

[0383]

DMF(5 mL) 중 화합물 4(120 mg, 0.15 mmol)의 용액에 N1,N3-디메틸프로판-1,3-디아민(40.1 mg, 0.39 mmol), 및 NaI(23.6 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 25 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 5(10 mg, 8% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 785 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 786.

[0384]

트리-tert-부틸 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-((4-(3-((2-(tert-부톡시카보닐)아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)-4-옥소부틸)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세테이트(6)의 합성



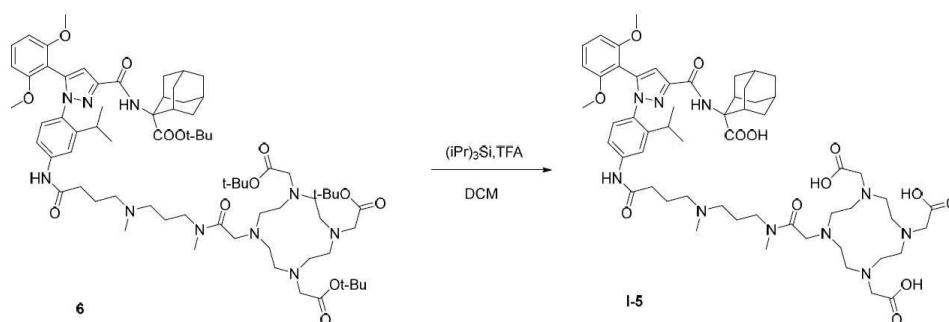
[0385]

[0386]

DMF(5 mL) 중 DOTA-트리스(*t*-Bu 에스테르)(2-(4,7,10-트리스(2-(*tert*-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(10.9 mg, 0.02 mmol)의 용액에 TBTU(6.1 mg, 0.02 mmol) 및 DIEA(4.9 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 5(10.0 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 6 (20 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1339 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1340.

[0387]

2,2',2''-(10-(2-((3-((4-((4-3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)-4-옥소부틸)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-5)의 합성



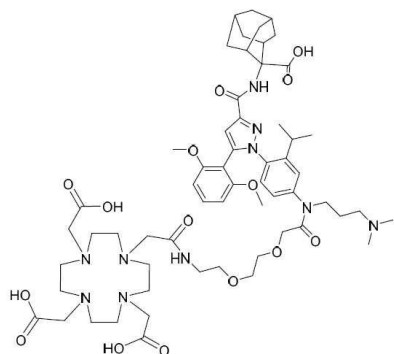
[0388]

[0389]

TFA/DCM(3/3 mL) 중 화합물 6(20.1 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃SiH(한 방울)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전증발농축기로 용매를 제거하고, 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-5(5.4 mg, 34% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1115.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 558.8. UPLC에 의한 순도(214 nm): > 99%.

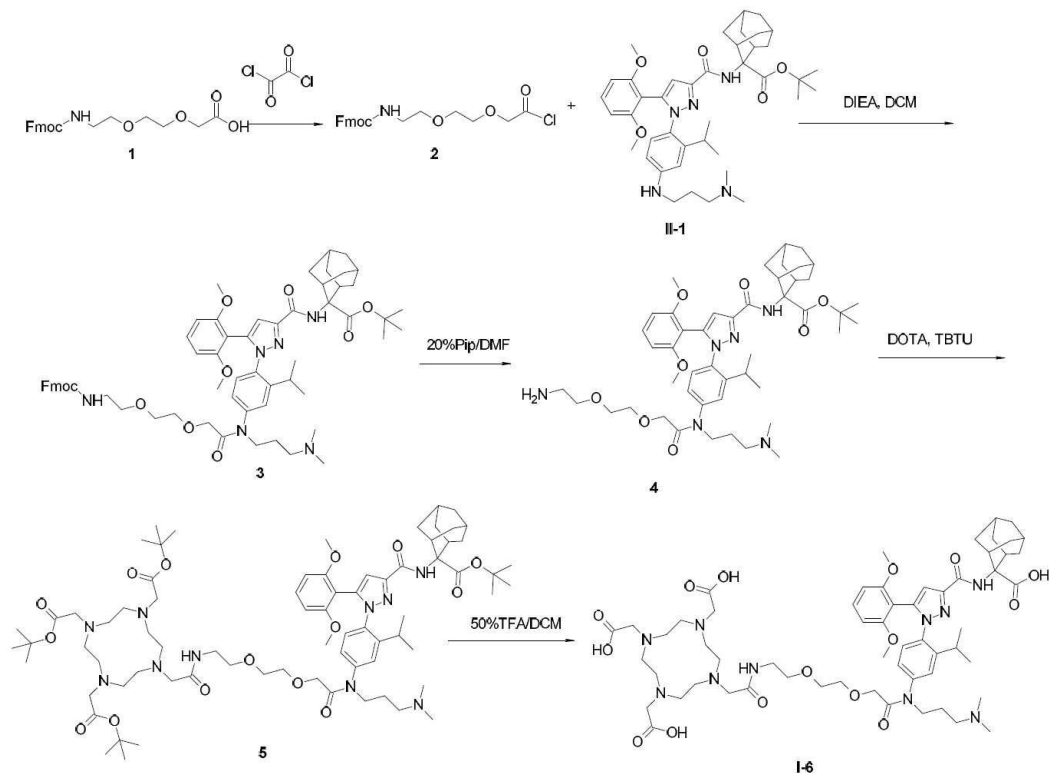
[0390]

실시예 6: I-6의 합성



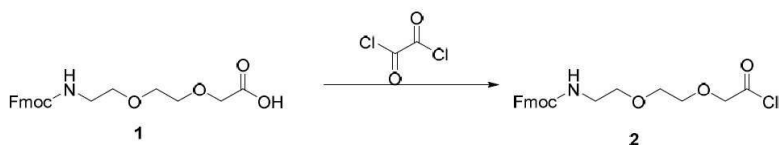
[0391]

[0392] I-6에 대한 합성 경로



[0393]

[0394] (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-(2-(2-클로로-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)카바메이트(2)의 합성

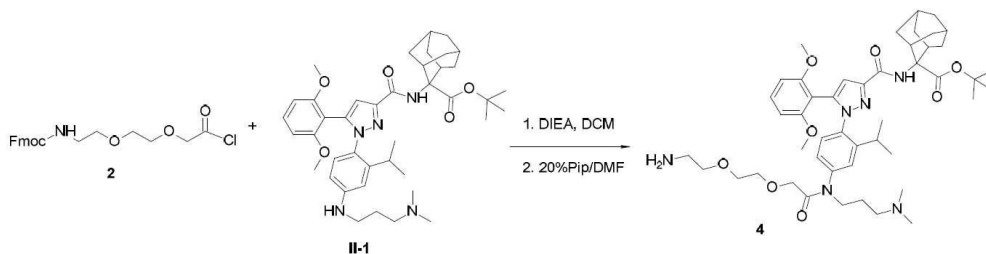


[0395]

[0396] DCM(4 mL) 중 화합물 1(560 mg, 1.45 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.9 mL, 8.74 mmol) 및 DMF(0.05 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물을 농축하고 DCM(4 mL)에 재용해시켰다.

[0397]

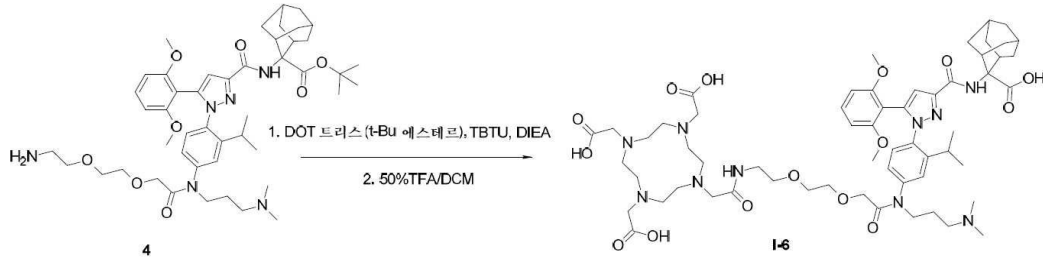
tert-부틸-2-(1-(4-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)아세트아미도)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(4)의 합성



[0398]

[0399] DCM(1 mL) 중 화합물 II-1(50 mg, 0.07 mmol) 용액에 DCM 중 아실 클로라이드 2 용액(400 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 잔류물을 DMF(0.25 mL) 중 20% 피페리딘으로 10분 동안 처리하였다. 조 용액을 H₂O로 희석하고 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 5(9 mg)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 845.1 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 846.1.

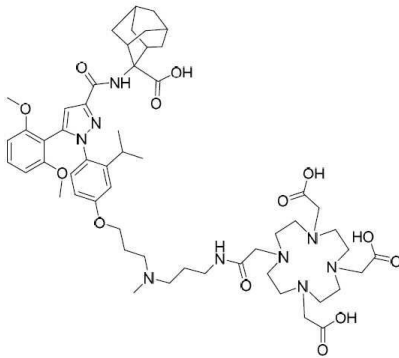
[0400] I-6의 합성



[0401]

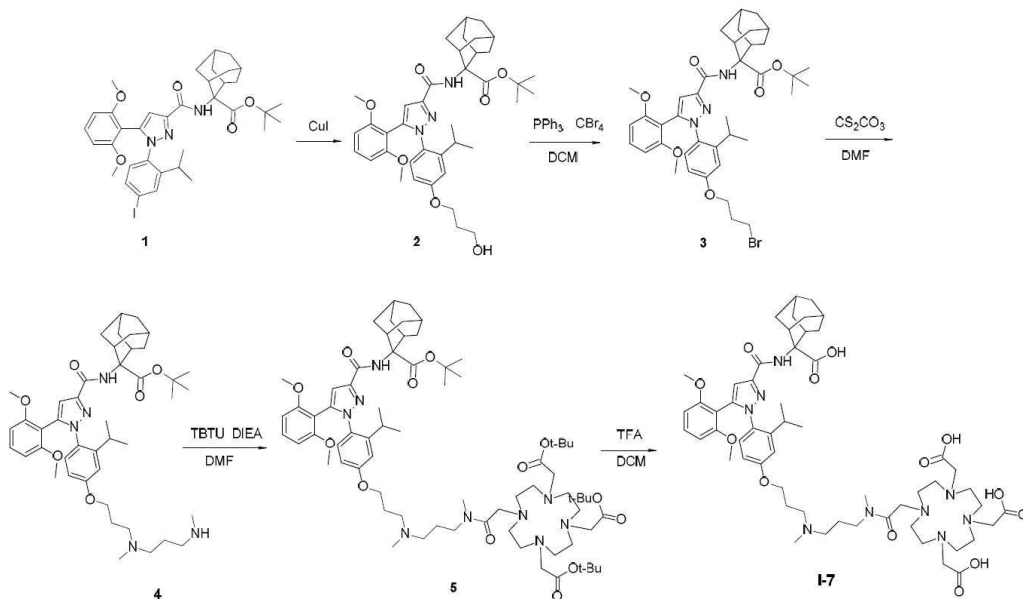
[0402] DMF(1 ml) 중 화합물 4(9 mg, 0.012 mmol)의 용액에 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르)(8.1 mg, 0.014 mmol), TBTU(6 mg, 0.018 mmol) 및 DIEA(5 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 EA(5 mL)로 희석하고 H₂O(5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 16시간 동안 50% TFA/DCM(2 mL)으로 처리하였다. 회전증발농축기로 용매를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-6(1.8 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1175.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 588.4; (M + 3H)³⁺: 392.6. UPLC에 의한 순도(214 nm): > 99.0%.

[0403] 실시예 7: I-7의 합성



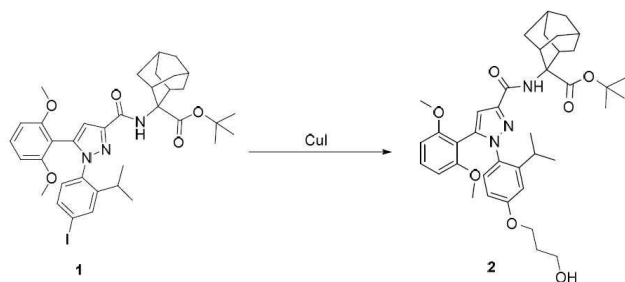
[0404]

[0405] I-7에 대한 합성 경로



[0406]

[0407] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-(3-하이드록시프로폭시)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도) 아다만탄-2-카복실레이트(2)의 합성



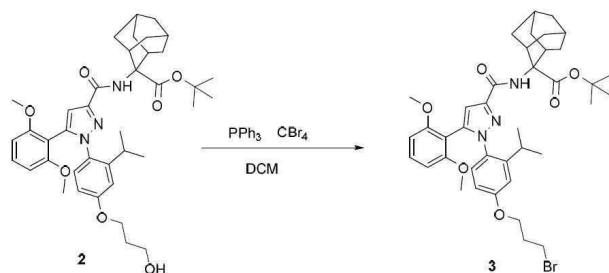
[0408]

[0409]

프로판-1,3-디올(15 mL) 중 화합물 1(600 mg, 0.83 mmol)의 용액에 CuI(158.1 mg, 0.83 mmol) 및 Cs_2CO_3 (808.6 mg, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)에 의해 정제하여 화합물 2(400 mg, 72% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 673.9 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 674.8.

[0410]

tert-부틸 2-(1-(4-(3-브로모프로폭시)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



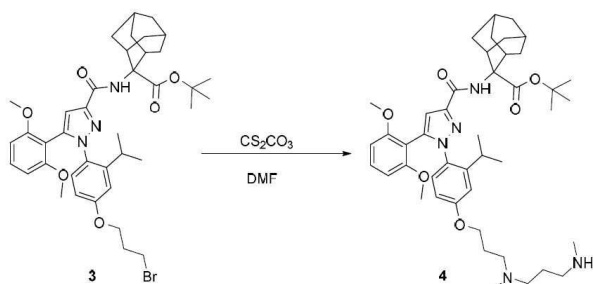
[0411]

[0412]

DCM(2 mL) 중 화합물 2(50 mg, 0.07 mmol)의 용액에 PPh_3 (27.5 mg, 0.11 mmol) 및 CBr_4 (36.5 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 DCM(10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)에 의해 정제하여 화합물 3(27.3 mg, 50% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 736.8 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 737.8.

[0413]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(3-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)프로폭시)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(4)의 합성



[0414]

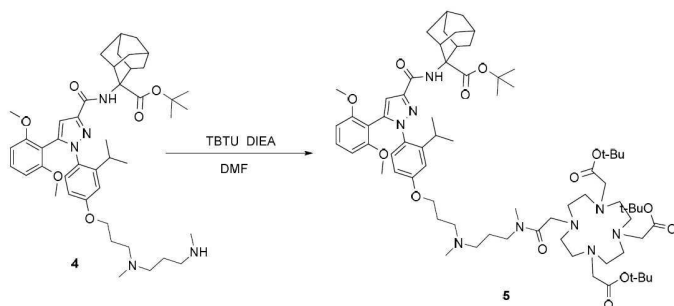
[0415]

DMF(2 mL) 중 화합물 3(95 mg, 0.13 mmol)의 용액에 N^1, N^3 -디메틸프로판-1,3-디아민(64.5 mg, 0.63 mmol) 및 Cs_2CO_3 (127.1 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 80 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 4(30 mg, 31% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 758.0 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 759.0.

[0416]

트리-tert-부틸 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-(tert-부톡시카보닐)아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메

톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페녹시)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세테이트(5)의 합성



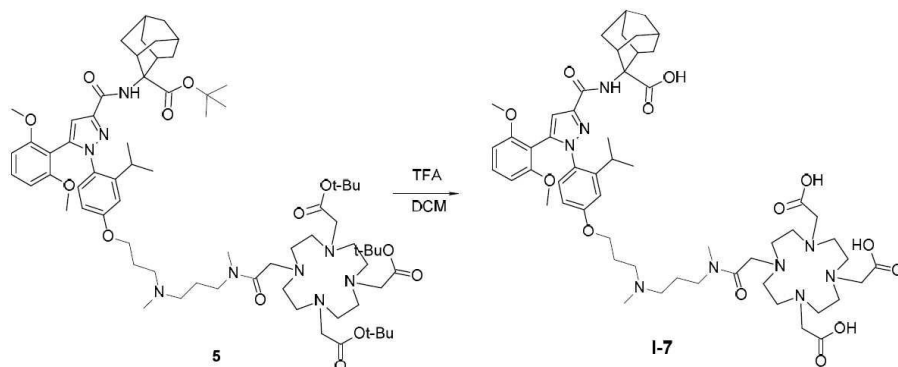
[0417]

[0418]

DMF(1 ml) 중 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르)(2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(15 mg, 0.026 mmol), TBTU(8.5 mg, 0.026 mmol), DIEA(4mg, 0.026 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 4(10 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선에 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 5(10 mg, 조물질)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1311.8 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 657.0.

[0419]

2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페녹시)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-7)의 합성



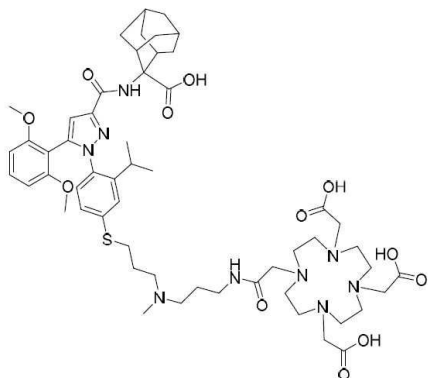
[0420]

[0421]

TFA/DCM(1/1 ml) 중 화합물 5(10 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃Si(한 방울)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전증발농축기로 용매를 제거하고, 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-7(4.3 mg, 52% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1087.6 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 545.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 96.6%.

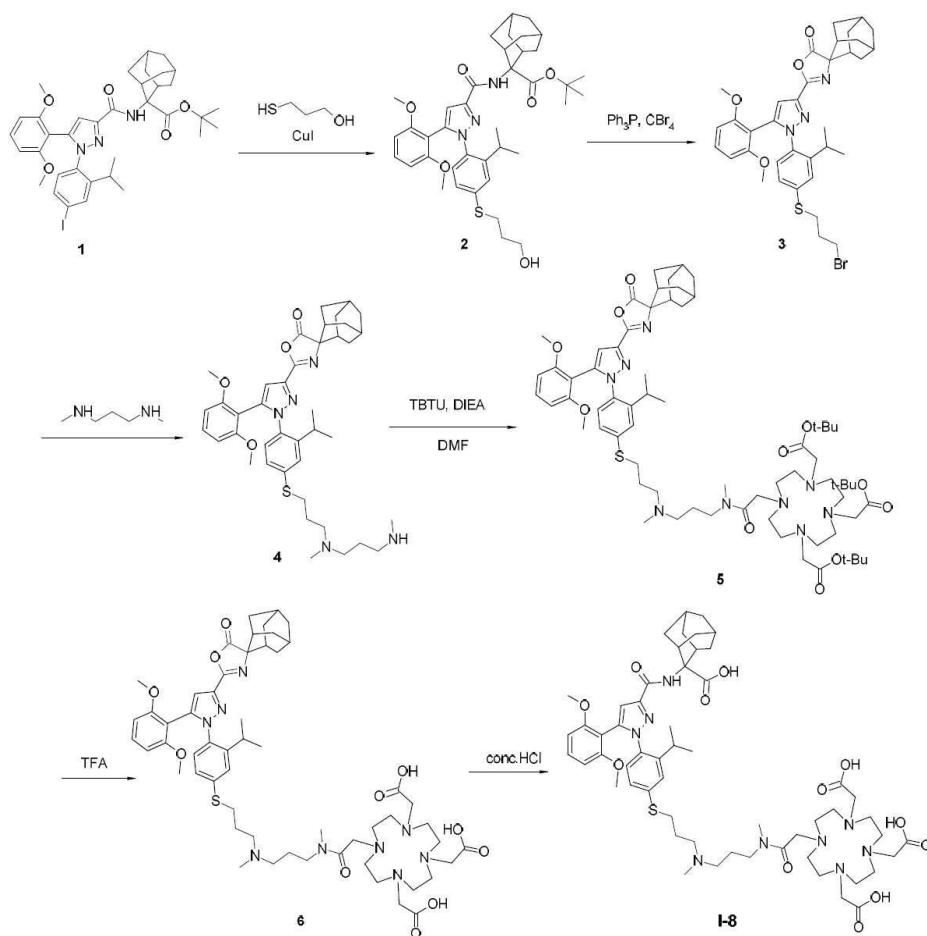
[0422]

실시예 8: I-8의 합성



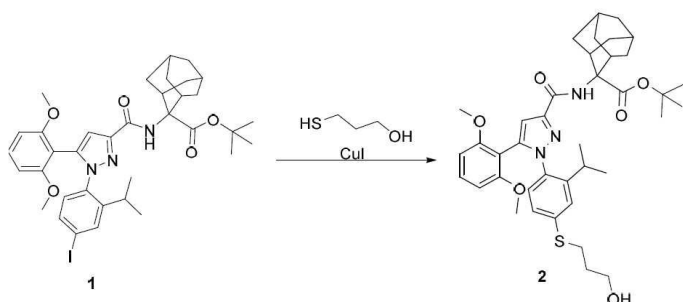
[0423]

[0424] I-8에 대한 합성 경로



[0425]

[0426] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((3-하이드록시프로필)티오)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드)아다만탄-2-카복실레이트(2)의 합성

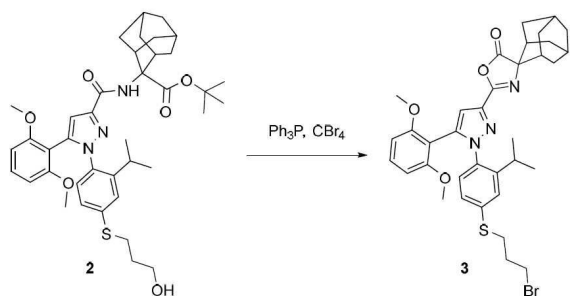


[0427]

[0428] DMSO(10 mL) 중 화합물 1(500 mg, 0.69 mmol)의 용액에 3-머캅토프로판-1-올(317 mg, 3.4 mmol), Cs₂CO₃(674 mg, 2.07 mmol) 및 CuI(131 mg, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(ACN/H₂O = 2% 내지 65%, 35분)에 의해 정제하여 화합물 2(300 mg, 63% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 689.9 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 690.9.

[0429]

2'-(1-(4-((3-브로모프로필)티오)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-일)-5'H-스피로[아다만탄-2,4'-옥사졸]-5'-온(3)의 합성



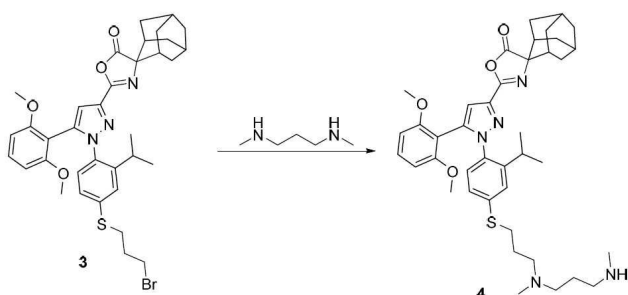
[0430]

[0431]

ACN(5 mL) 중 화합물 2(250 mg, 0.36 mmol)의 용액에 Ph_3P (427 mg, 1.63 mmol) 및 CBr_4 (541 mg, 1.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 회전증발농축기로 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 9/1)에 의해 정제하여 화합물 3(160 mg, 65% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 678.7 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 679.7.

[0432]

2'-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-((3-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)프로필)티오)페닐)-1H-피라졸-3-일)-5'H-스피로[아다만탄-2,4'-옥사졸]-5'-온(4)의 합성



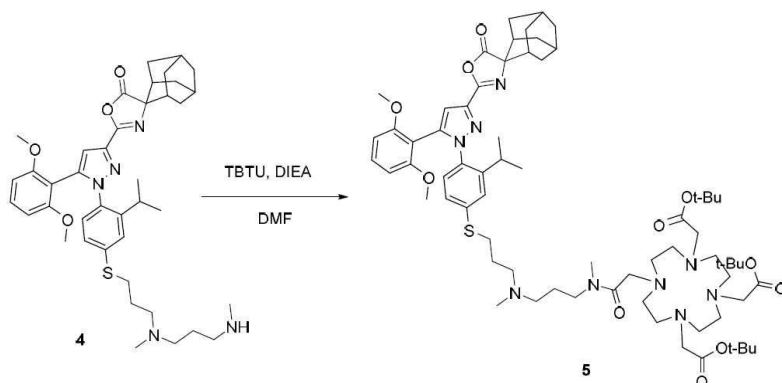
[0433]

[0434]

ACN(2 mL) 중 화합물 3(20 mg, 0.03 mmol)의 용액에 N^1, N^3 -디메틸프로판-1,3-디아민(9 mg, 0.09 mmol), KI(10 mg, 0.06 mmol), 및 K_2CO_3 (8.1 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80 °C에서 2시간 동안 교반하고, 여과한 후, 여액을 농축하여 다음 단계에 직접 사용하였다. 계산된 분자량: 700.0 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 701.0.

[0435]

트리-tert-부틸 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-(5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(5'-옥소-5'H-스피로[아다만탄-2,4'-옥사졸]-2'-일)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)티오)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세테이트(5)의 합성



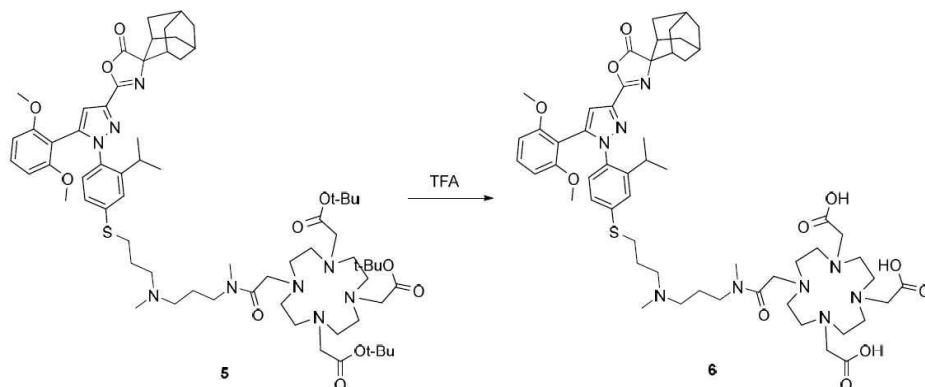
[0436]

[0437]

DMF(1 mL) 중 DOTA 트리스(t-Bu 에스테르)(2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(33 mg, 0.057 mmol), TBUTU(18.3 mg, 0.057 mmol), 및 DIEA(7.4 mg, 0.057 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 4를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 N_2 풍선 하에 25 °C

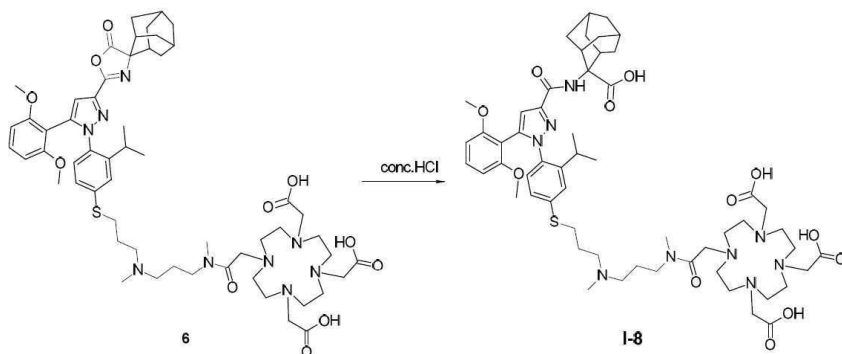
에서 2시간 동안 교반한 후, H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 6 (20 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1253.7 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 628.0.

[0438] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(5'-옥소-5'H-스피로[아다만탄-2,4'-옥사졸]-2'-일)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)티오)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(6)의 합성



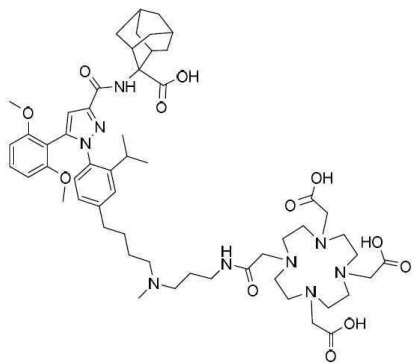
[0439] TFA/DCM(1/1 ml) 중 화합물 5(20 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃Si를 한 방울 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 화합물 6(20 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1085.6 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 543.8.

[0441] 2,2',2''-(10-(2-((3-((3-((4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)티오)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-8)의 합성



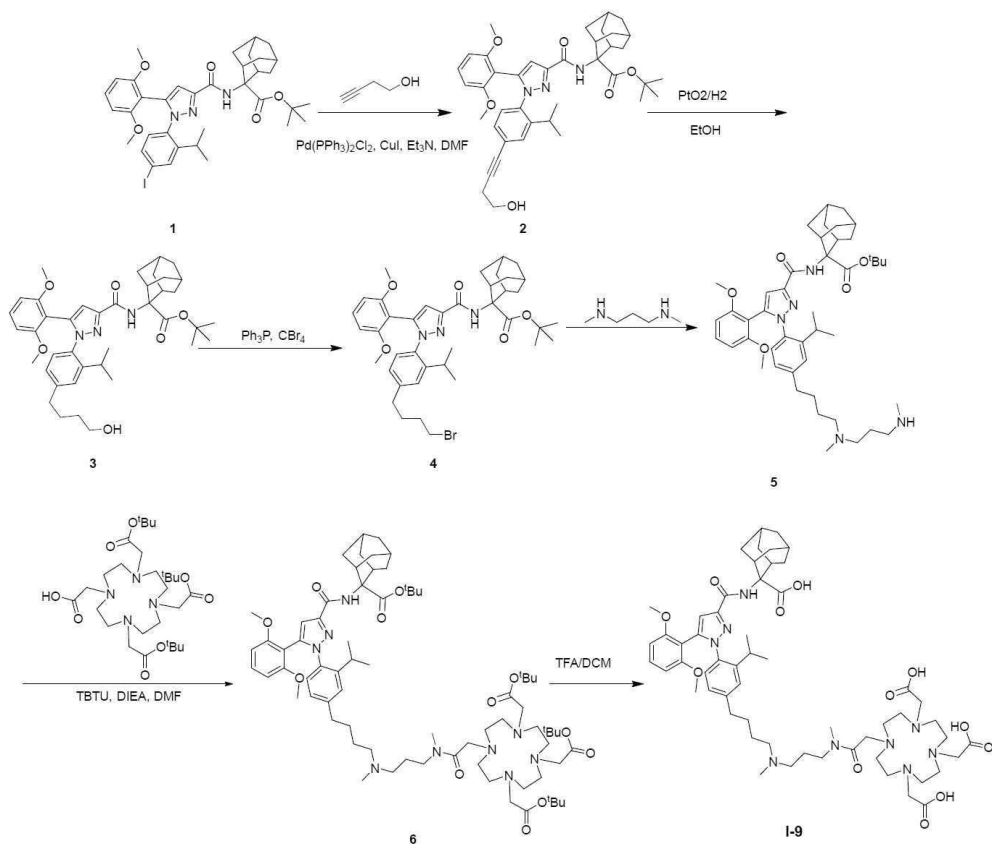
[0442] ACN(1 ml) 중 화합물 6(20 mg, 조물질)의 용액에 진한 HCl 한 방울을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 회전증발농축기로 용매를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-8(5.5 mg, 27% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1103.6 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 553.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 91.2%.

[0444] 실시예 9: I-9의 합성



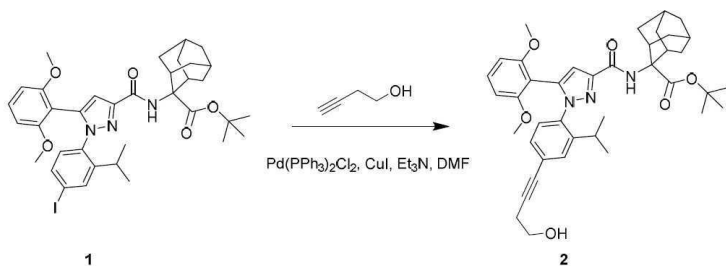
[0445]

[0446] I-9의 합성 경로



[0447]

[0448] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-(4-하이드록시부트-1-인-1-일)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(2)의 합성

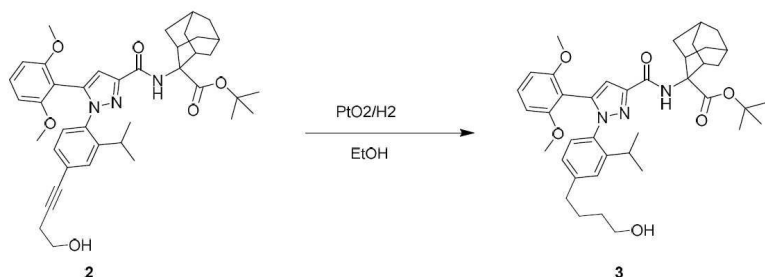


[0449]

[0450] DMF(4 mL) 중 화합물 1(500 mg, 0.69 mmol)의 용액에 부트-3-인-1-올(96.6 mg, 1.38 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(96.7 mg, 0.14 mmol), 트리에틸아민(0.5 ml) 및 CuI(52.4 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에

120 °C에서 3시간 동안 교반한 다음, H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔(PE/EA = 72/28)에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(460 mg, 100% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 667.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 668.6.

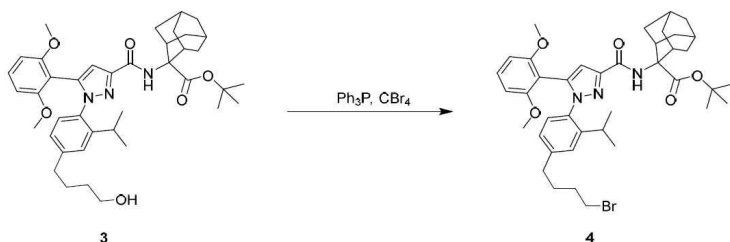
[0451] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-(4-하이드록시부틸)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



[0452]

[0453] 에탄올(5 mL) 중 화합물 2(460 mg, 0.69 mmol)의 용액에 PtO₂(31 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 풍선 하에 20 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 6/4)에 의해 정제하여 화합물 3(385 mg, 83% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 671.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 672.4.

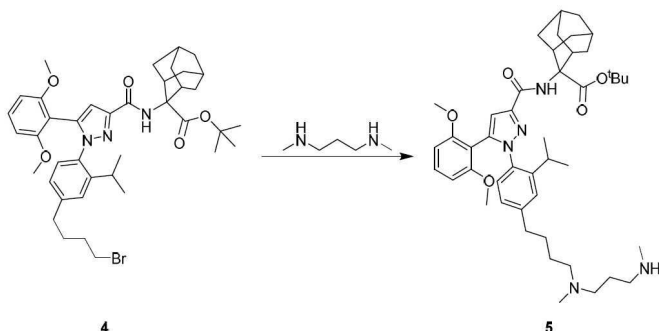
[0454] tert-부틸 2-(1-(4-(4-브로모부틸)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(4)의 합성



[0455]

[0456] ACN(5 mL) 중 화합물 3(400 mg, 0.60 mmol)의 용액에 Ph₃P(702 mg, 2.68 mmol) 및 CBr₄(890 mg, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(PE/EA = 82/18)에 의해 정제하여 화합물 4(270 mg, 61% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 733.3 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 734.3.

[0457] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(4-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)부틸)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(5)의 합성



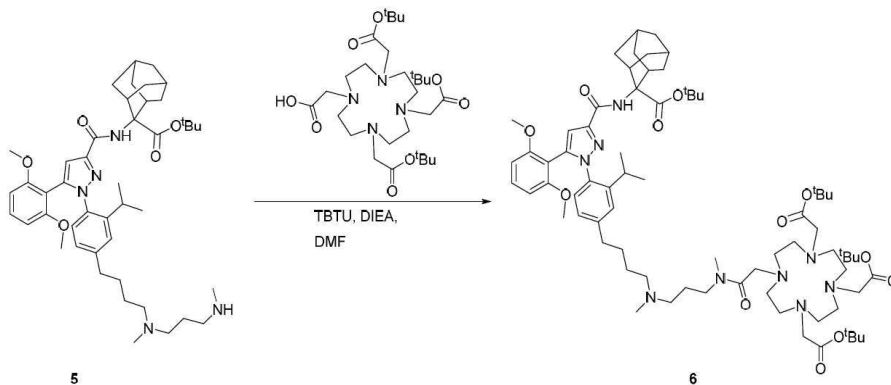
[0458]

[0459] ACN(2 mL) 중 화합물 4(50 mg, 0.07 mmol)의 용액에 N¹,N³-디메틸프로판-1,3-디아민(20.9 mg, 0.2 mmol),

KI(22.6 mg, 0.14 mmol), 및 K_2CO_3 (18.8 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(ACN/H₂O = 2% 내지 80%, 35분)에 의해 정제하여 화합물 5(15 mg, 29% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 755.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 756.4.

[0460]

트리-tert-부틸 2,2',2''-(10-(2-((3-((4-(4-(3-((2-(tert-부톡시카보닐)아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)부틸)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세테이트(6)의 합성



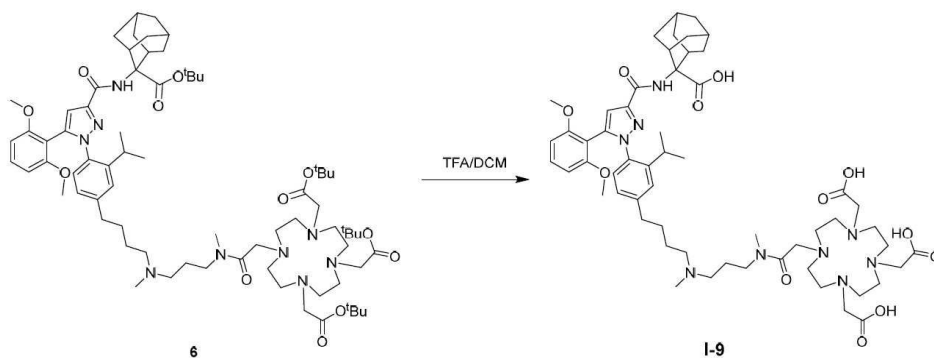
[0461]

[0462]

DMF(1 ml) 중 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르) (2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(15 mg, 0.026 mmol), TBUTU(8.5 mg, 0.026 mmol), DIEA(3.4 mg, 0.026 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 5(10 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 추가 2시간 동안 교반한 다음, H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 6(10 mg, 조물질)을 황색 오일로 수득하였다.

[0463]

2,2',2''-(10-(2-((3-((4-(4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)부틸)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-9)의 합성

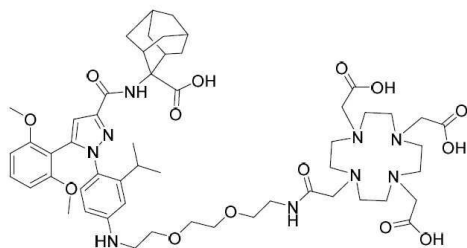


[0464]

[0465]

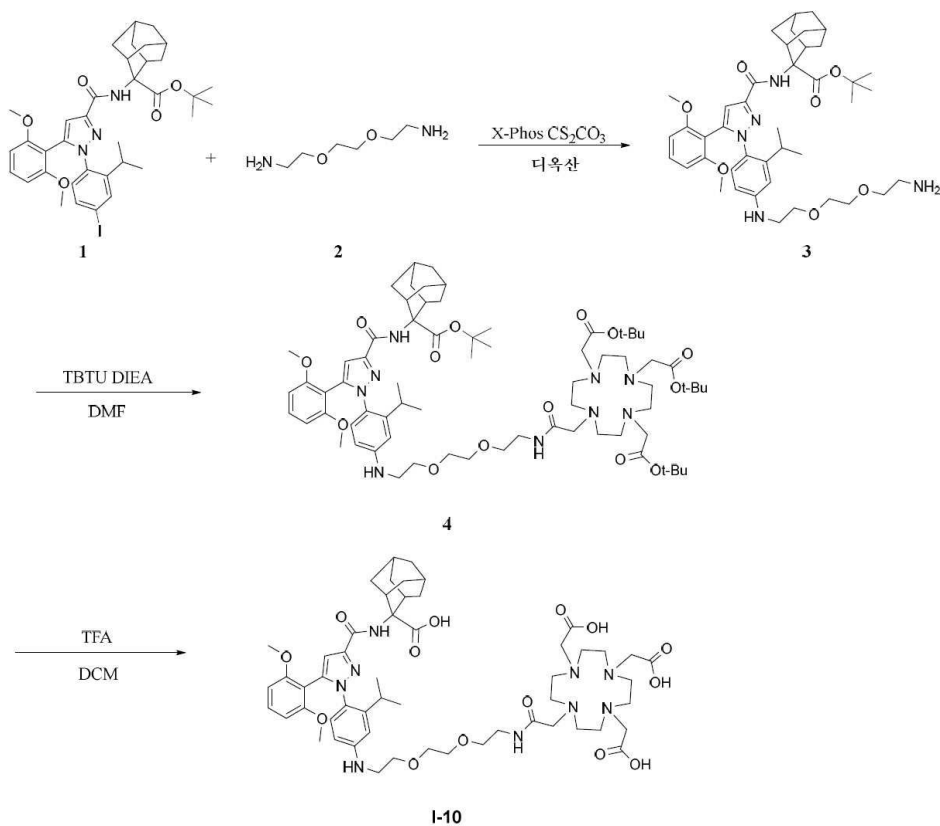
DCM(1 ml) 중 화합물 6(10 mg, 조물질)의 용액에 TFA(1 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 I-9(1.5 mg, 18% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1086.3 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 544.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 90.7%.

[0466] 실시예 10: I-10의 합성



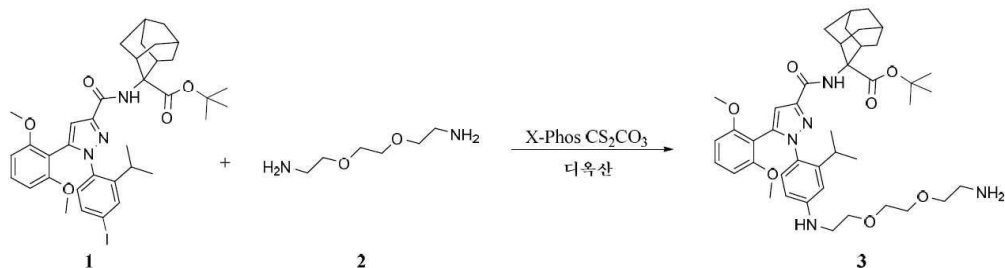
[0467]

[0468] I-10에 대한 합성 경로



[0469]

[0470] tert-부틸 2-(1-(4-((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



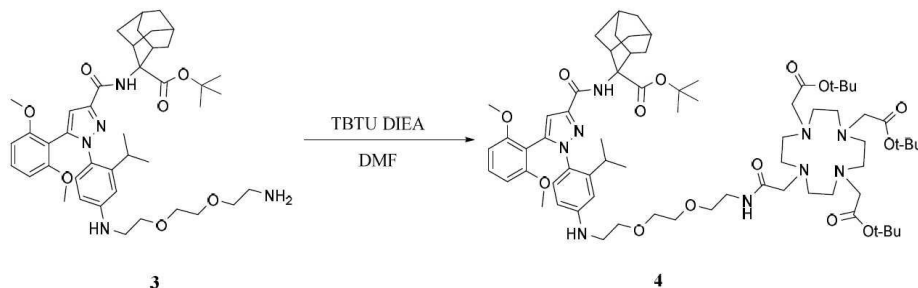
[0471]

[0472] 디옥산(20 mL) 중 화합물 1(300 mg, 0.41 mmol)의 용액에 화합물 2(304 mg, 2.05 mmol), Cs₂CO₃(401 mg, 1.23 mmol), x-phos(97.7 mg, 0.21 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(187.7 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 115 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐

5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(120 mg, 38% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 771 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 772.

[0473]

트리-tert-부틸 2,2',2''-(10-(2-((2-(2-(2-((4-(3-((2-(tert-부톡시카보닐)아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세테이트(4)의 합성



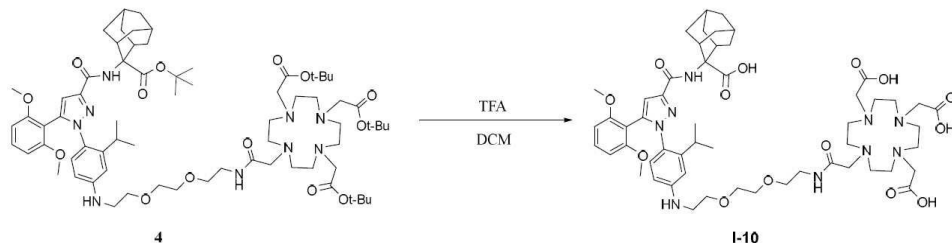
[0474]

[0475]

DMF(2 mL) 중 DOTA-트리스(t-Bu 에스테르)(57.6 mg, 0.1 mmol)의 용액에 TBTU(32.1 mg, 0.1 mmol) 및 DIEA(27.09 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 화합물 3(50 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 4(30 mg, 34% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1300 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1301.0.

[0476]

2,2',2''-(10-(2-((2-(2-(2-((4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-10)의 합성



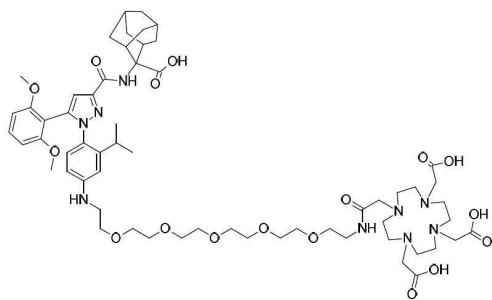
[0477]

[0478]

DCM(1 ml) 중 화합물 4(30 mg, 0.023 mmol)의 용액에 TFA(1 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 I-10(10 mg, 40% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1076.3 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 539.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): > 99%.

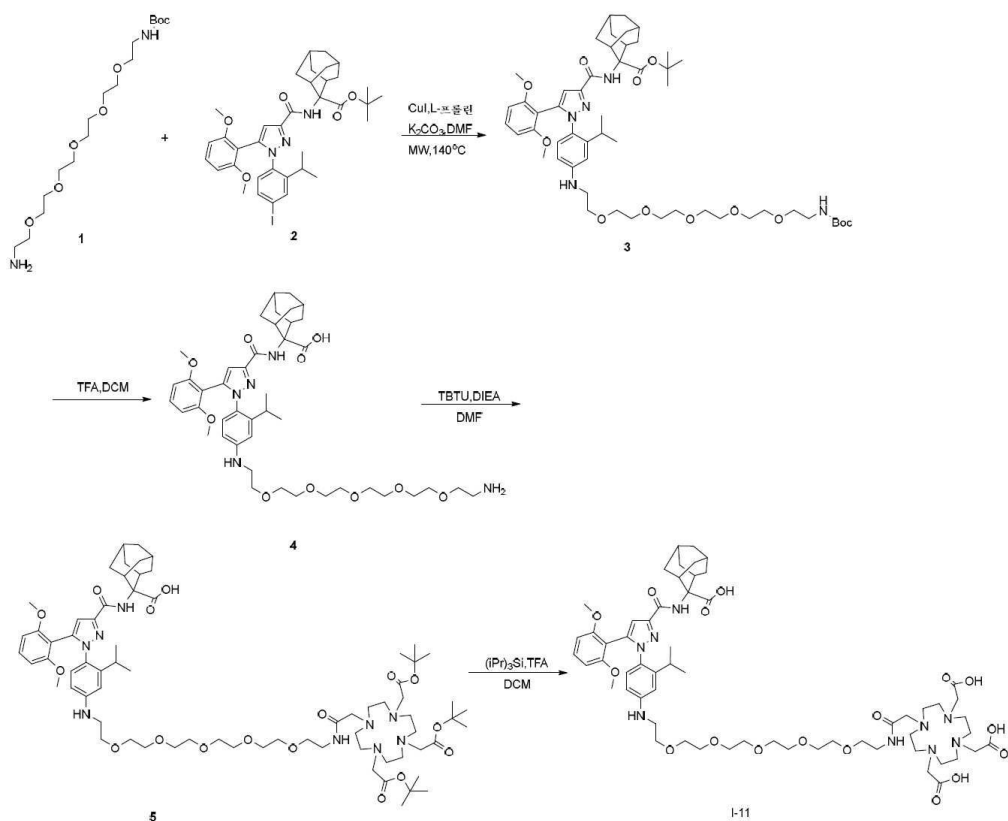
[0479]

실시예 11: I-11의 합성



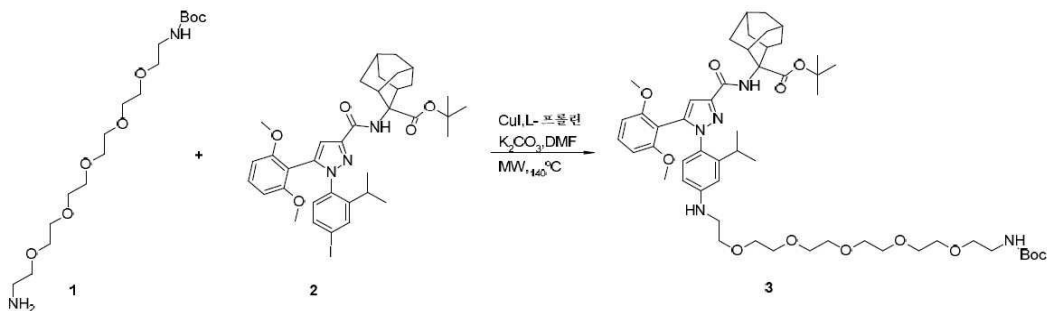
[0480]

[0481] I-11에 대한 합성 경로



[0482]

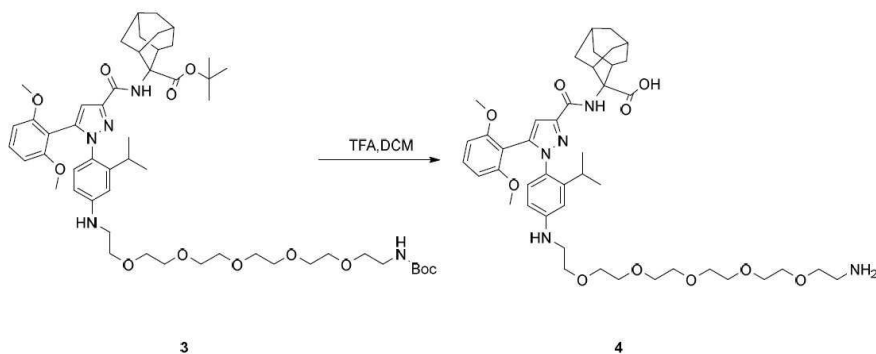
[0483] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11,14,17,20-헥사옥사-5-아자도코산-22-일)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



[0484]

[0485] DMF(5 mL) 중 화합물 1(250 mg, 0.658 mmol), 화합물 2(434.2 mg, 0.598 mmol), L-프롤린(13.76 mg, 0.120 mmol), CuI(22.73 mg, 0.120 mmol) 및 K₂CO₃(165.07 mg, 1.20 mmol)의 용액을 Ar 하에 140 °C(전자레인지)에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(30 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피(ACN/H₂O = 5% 내지 95%, 35분)에 의해 정제하여 화합물 3(50.0 mg, 8.6% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 977.6 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 978.7.

[0486] 2-(1-(4-((17-아미노-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)-2-이소프로필페닐)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(4)의 합성



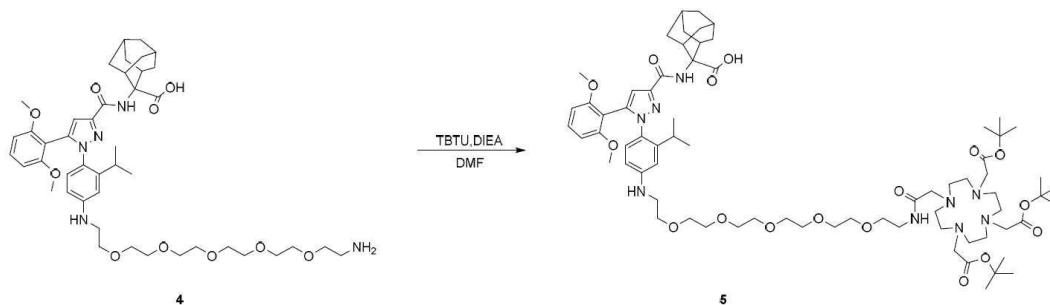
[0487]

[0488]

TFA/DCM(1/3 mL) 중 화합물 3(50.0 mg, 조물질)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 회전증발농축기로 용매를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 4(15 mg, 36% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 821.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 822.1.

[0489]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-((2-옥소-1-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코산-20-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(5)의 합성



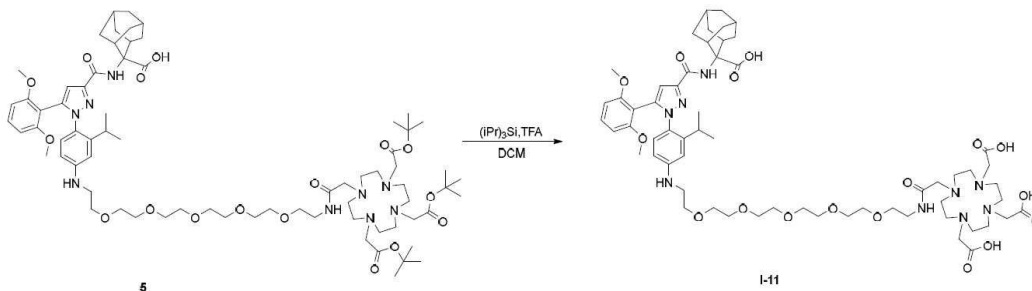
[0490]

[0491]

DMF(5 mL) 중 DOTA 트리스(t-Bu 에스테르) (2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트산)(15.7 mg, 0.03 mmol)의 용액에 TBTU(8.8 mg, 0.03 mmol) 및 DIEA(7.1 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 화합물 4(15.0 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, H₂O(20 mL)로 희석한 후 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 5 (30.8 mg, 조물질)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 1375.8 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1376.9.

[0492]

2,2',2''-(10-(20-((4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필페닐)아미노)-2-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코실)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(I-11)의 합성



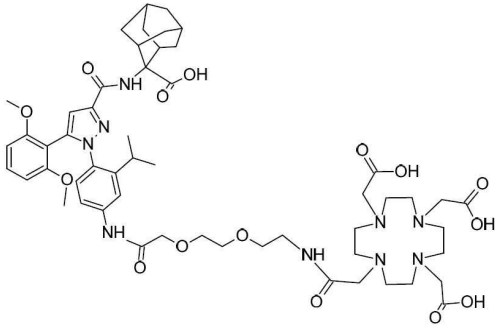
[0493]

[0494]

TFA/DCM(3/3 mL) 중 화합물 5(30.8 mg, 조물질)의 용액에 (iPr)₃Si(한 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전증발농축기로 용매를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 동결 건조 후 I-11(7.2 mg, 33.1% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1208.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M +

2H)²⁺: 605.0. UPLC에 의한 순도(214 nm): 97.0%.

실시예 12: I-12의 합성



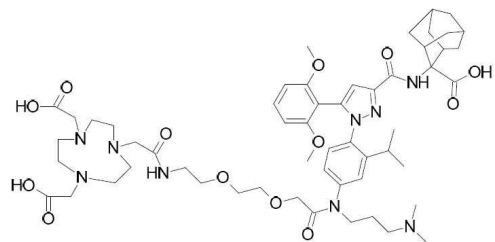
화합물 I-12를 상술된 화합물 I-6의 합성 경로와 유사하게 제조하였다.

계산된 분자량(평균): 1090.2 g/mol

LC-MS에 의한 결정: (M+ H)⁺ 1090.4; (M + 2H)²⁺: 545.8;

UPLC에 의한 순도(214 nm): >99.0%

실시예 13: I-13의 합성



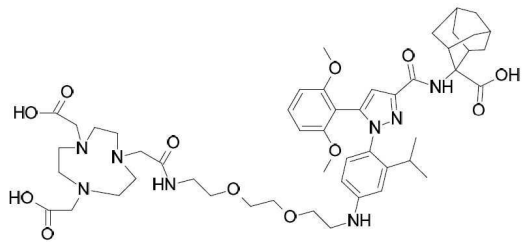
화합물 I-13을 상술된 화합물 I-6의 합성 경로와 유사하게 제조하였다.

계산된 분자량(평균): 1074.3 g/mol

LC-MS에 의한 결정: (M+ H)⁺: 1075.4; (M + 2H)²⁺: 537.8

UPLC에 의한 순도(214 nm): 90%

실시예 14: I-14의 합성



화합물 I-14를 상술된 화합물 I-10의 합성 경로와 유사하게 제조하였다.

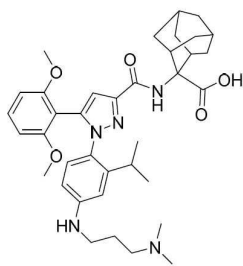
계산된 분자량(평균): 975.1 g/mol

LC-MS에 의한 결정: (M+ H)⁺: 976.4; (M + 2H)²⁺: 488.4

UPLC에 의한 순도(214 nm): 95.6%

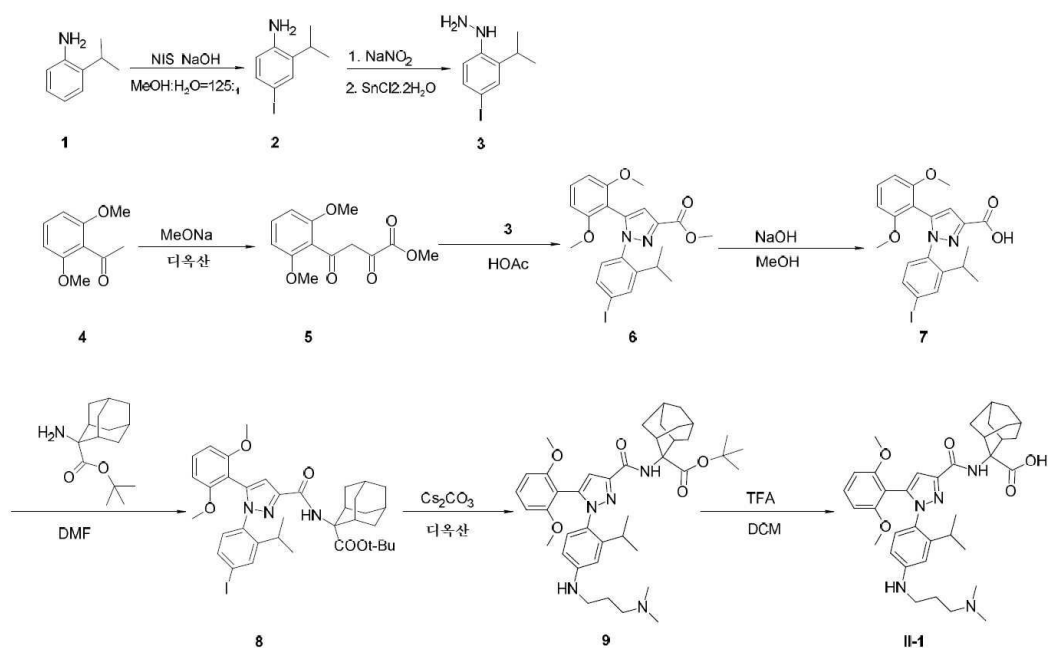
본 출원의 화학식 II의 예시 화합물의 합성

[0514] 실시예 15: II-1



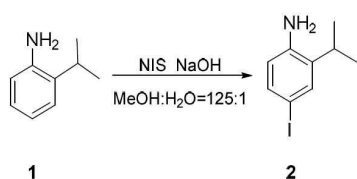
[0515]

[0516] II-1에 대한 합성 경로



[0517]

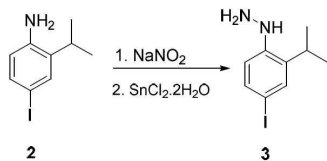
[0518] 4-요오도-2-이소프로필아닐린(2)의 합성



[0519]

[0520] MeOH/H₂O = 125/1(126 mL) 중 화합물 1(5.00 g, 37.04 mmol)의 용액에 NaOH(2.96 g, 74.07 mmol) 및 NIS(8.75 g, 38.89 mmol)를 -40 °C에서 20분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 H₂O(50 mL)로 희석하고 EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA=10/1 - 5/1)에 의해 정제하여 화합물 2(8.34 g, 86% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 261 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 262.

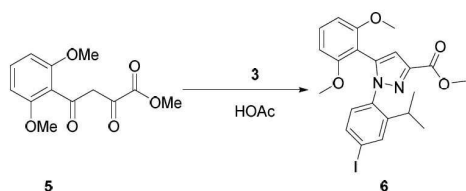
[0521] (4-요오도-2-이소프로필페닐)히드라진(3)의 합성



[0522]

[0523] 6N HCl(0.8 mL) 중 화합물 2(1.0 g, 3.83 mmol)의 용액에 2 mL H₂O 중 NaNO₂(0.53 g, 7.66 mmol)를 0 °C에서 2 분 동안 첨가하였다. 1시간 후, 2 mL 6N HCl 중의 SnCl₂·H₂O(2.85 g, 12.64 mmol)를 0 °C에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, Et₂O(10 mL)로 세척한 후, 농축하여 화합물 3(0.61 g, 58% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 276 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 277.

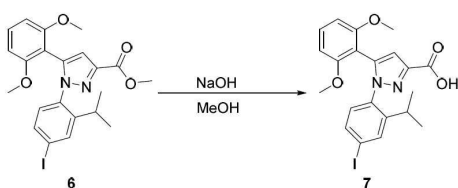
[0524] 메틸 5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-요오도-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복실레이트(6)의 합성



[0525]

[0526] AcOH(20 mL) 중 화합물 5(600 mg, 2.25 mmol)의 용액에 화합물 3(747 mg, 2.7 mmol)을 실온에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Na₂CO₃ 용액을 사용하여 pH > 7로 조정하고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 화합물 6(638 mg, 56% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 506 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 507. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.50(s, 1H), 7.45(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.04(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.46(J = 8.0 Hz, 2H), 3.94(s, 3 H), 3.64(s, 6 H), 2.61(m, 1H), 0.94(brs, 6H).

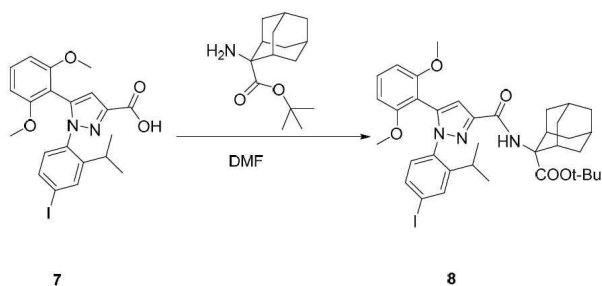
[0527] 5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-요오도-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복실산(7)의 합성



[0528]

[0529] MeOH(10 mL) 중 화합물 6(560 mg, 1.11 mmol)의 용액에 NaOH(88.5 mg, 2.22 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 7(500 mg, 92% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 492 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 493.

[0530] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-요오도-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(8)의 합성



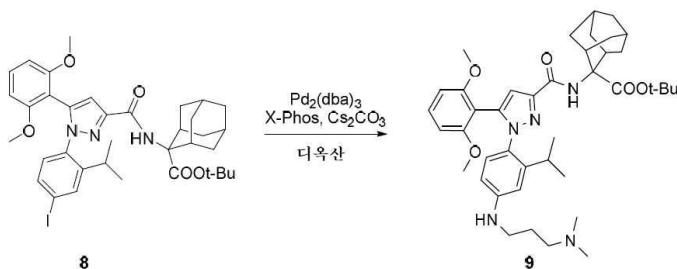
[0531]

[0532]

빙수조에서 DMF(15 mL) 중 화합물 7(400 mg, 0.81 mmol)의 용액에 DIEA(313.5 mg, 2.43 mmol) 및 PyBOP(632.3 mmol, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, tert-부틸 2-아미노아다만탄-2-카복실레이트(244.2 mg, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 8(240 mg, 41% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 725 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 726. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.70(d, J = 2.0, 1 H), 7.54(dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.33(d, J = 8.4, 1 H), 7.28(d, J = 3.2, 1H), 6.93(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.65(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64(s, 6 H), 2.50(m, 3H), 2.01 - 1.93(m, 4 H), 1.80-1.60(m 8H), 1.39(s, 9 H), 1.03(d, J = 6.4 Hz, 6 H).

[0533]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(9)의 합성



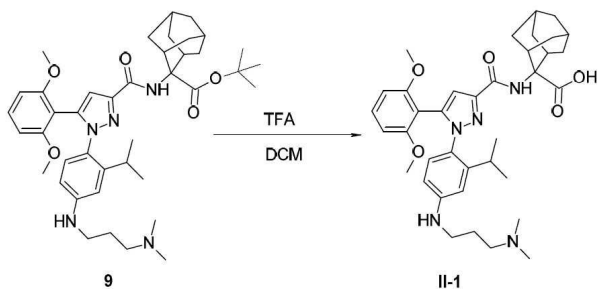
[0534]

[0535]

디옥산(15 mL) 중 화합물 8(50 mg, 0.07 mmol)의 용액에 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민(8.4 mg, 0.08 mmol), Cs₂CO₃(68.5 mg, 0.21 mmol), x-phos(16.7 mg, 0.04 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(36.6 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 풍선 하에 115 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 9(30 mg, 62% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 700.0 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 701.0.

[0536]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(II-1)의 합성



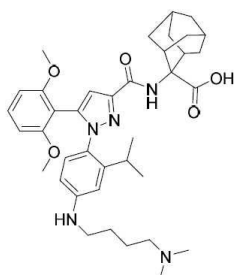
[0537]

[0538]

DCM(10 mL) 중 화합물 9(30 g, 0.042 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 II-1(10 mg, 36% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 643.8 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 644.4. UPLC에 의한 순도(214 nm): 97.2%. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.39(brs, 1H), 9.34(brs, 1H), 7.30-7.26(m, 2H), 6.91(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59(t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 6.41(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.30-6.27(m, 1H), 5.86(brs, 1H), 3.65(s, 6H), 3.11(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.04(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.77(s, 6H), 2.49-2.45(m, 2H), 1.95(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.86-1.81(m, 2H), 1.76-1.61(m, 10H), 1.01(s, 6H).

[0539]

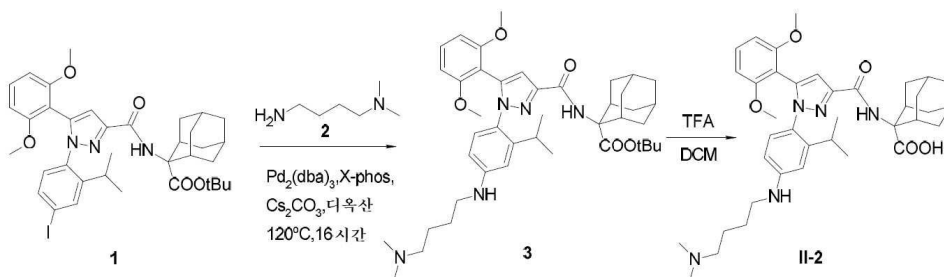
실시예 16: II-2



[0540]

[0541]

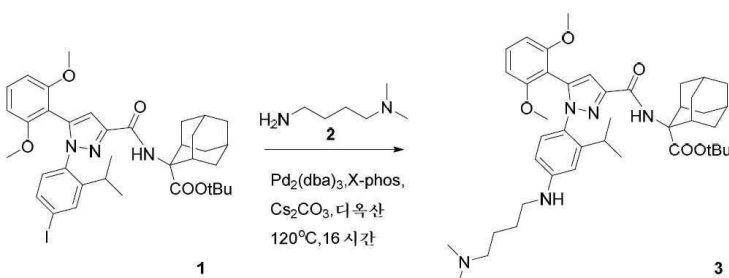
II-2에 대한 합성 경로



[0542]

[0543]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((4-(디메틸아미노)부틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



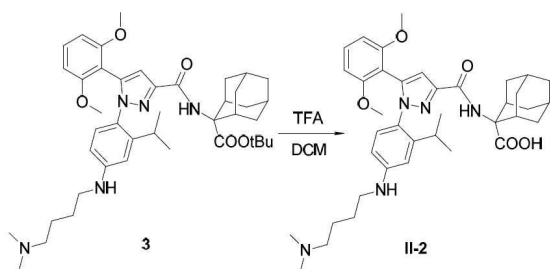
[0544]

[0545]

디옥산(5 mL) 중 화합물 1(90 mg, 0.12 mmol)의 용액에 화합물 2(17.3 mg, 0.15 mmol), Cs₂CO₃(121.2 mg, 0.37

mmol), x-phos(5.7 mg, 0.01 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 120°C 에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} = 5\%$ 내지 95% , 35분)에 의해 정제하여 화합물 3(35 mg, 41% 수율)을 주황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 713.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(\text{M} + \text{H})^+$: 714.5.

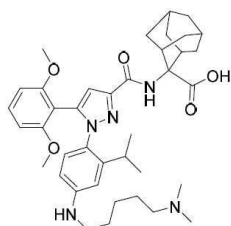
[0546] 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((4-(디메틸아미노)부틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(II-2)의 합성



[0547]

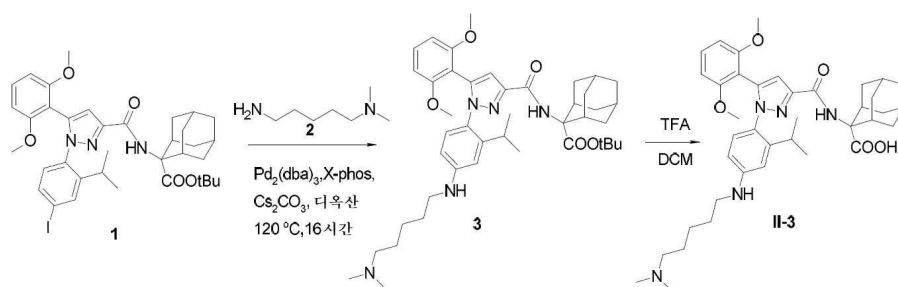
[0548] DCM(2 mL) 중 화합물 2(35 mg, 0.05 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전증발농축기로 농축하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 II-2(8.2 mg, 31% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 657.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: $(\text{M} + \text{H})^+$: 658.4. UPLC에 의한 순도(214 nm): 98.6%.

[0549] 실시예 17: II-3



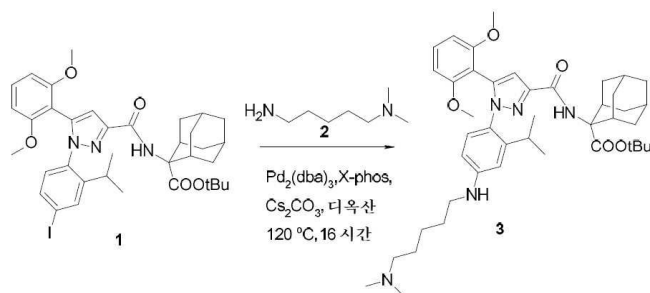
[0550]

[0551] II-3에 대한 합성 경로



[0552]

[0553] tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((5-(디메틸아미노)펜틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(3)의 합성



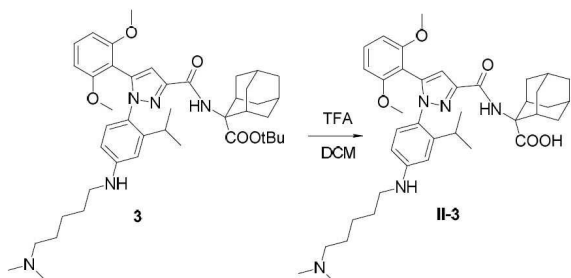
[0554]

[0555]

디옥산(5 mL) 중 화합물 1(90 mg, 0.12 mmol)의 용액에 화합물 2(19.4 mg, 0.15 mmol), Cs_2CO_3 (121.2 mg, 0.37 mmol), x-phos(5.7 mg, 0.01 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 풍선 하에 120 °C에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 역상 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피(ACN/ H_2O = 5% 내지 95%, 35분)에 의해 정제하여 화합물 3(30 mg, 34% 수율)을 주황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 727.5 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 728.5.

[0556]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(4-((5-(디메틸아미노)펜틸)아미노)-2-이소프로필페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(II-3)의 합성



[0557]

[0558]

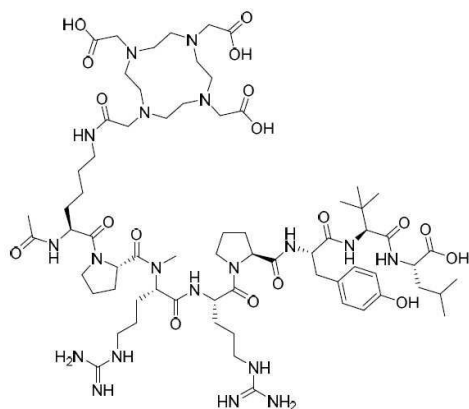
DCM(2 mL) 중 화합물 3(30.0 mg, 0.05 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전증발농축기로 농축하고 잔류물을 prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 II-3(8.2 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 671.4 g/mol; LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 672.3. UPLC에 의한 순도(214 nm): > 99.0%.

[0559]

본 출원의 비교 화합물의 합성

[0560]

실시예 18: 비교물질 1(C-1, DOTA-NT-20.3)

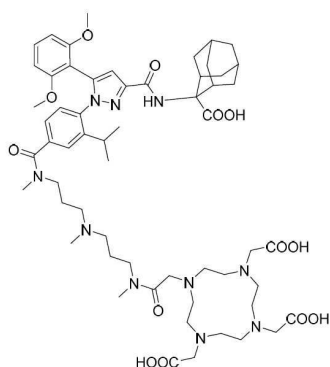


[0561]

[0562]

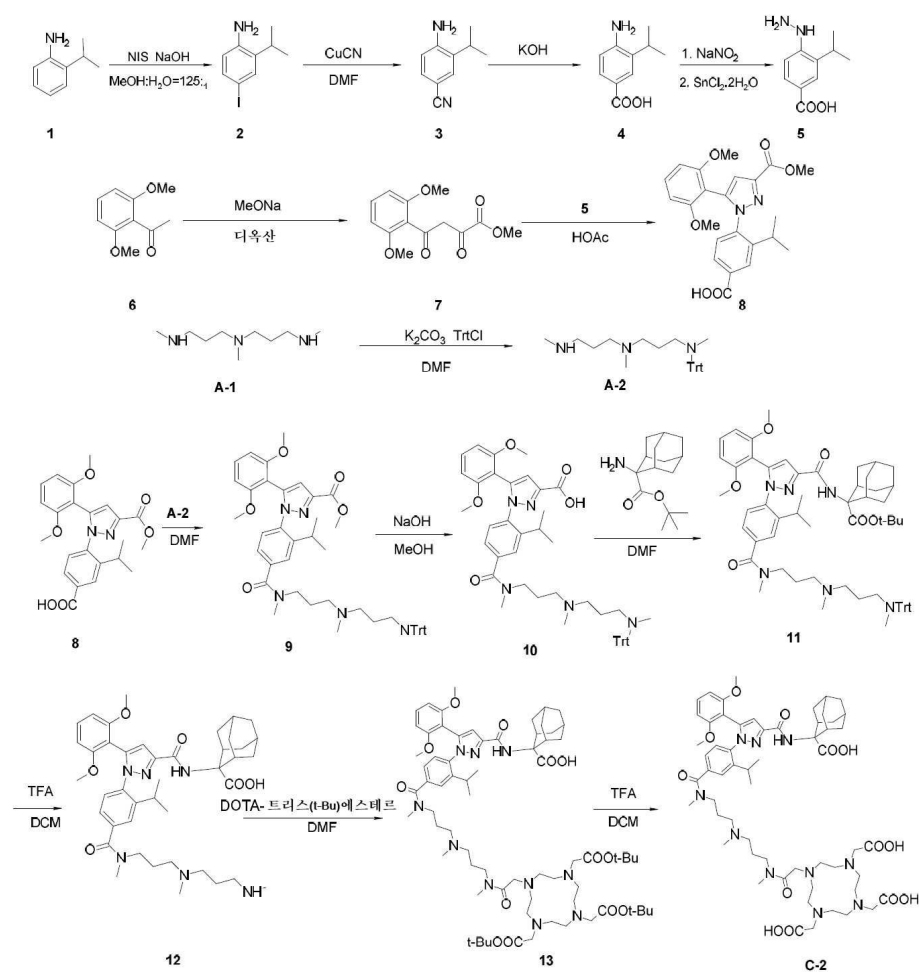
C-1을 표준 고체상 펩티드 합성에 따라 제조하였다. 계산된 분자량: 1484.8 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 743.4; (M + 3H)³⁺: 495.8. UPLC(214 nm에 의한 순도): > 99%.

[0563] 실시예 19: 비교물질 2(C-2, 3BP-227)



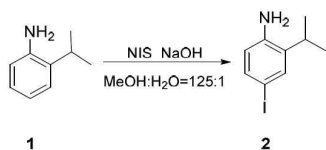
[0564]

[0565] C-2에 대한 합성 경로



[0566]

[0567] 4-요오도-2-이소프로필아닐린의 합성 (2)

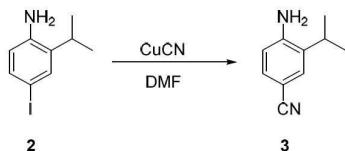


[0568]

[0569] MeOH/H₂O = 125/1 (126 mL) 중 화합물 1 (5.00 g, 37.04 mmol)의 용액에 NaOH (2.96 g, 74.07 mmol) 및 N-요오도숙신이미드 (NIS) (8.75 g, 38.89 mmol)를 -40 °C에서 20분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반

하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 10/1-5/1)에 의해 정제하여 화합물 2(8.34 g, 86% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량(평균): 261 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 262.

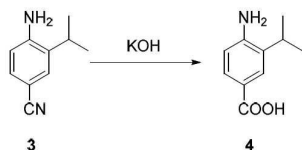
[0570] 4-아미노-3-이소프로필벤조니트릴(3)의 합성



[0571]

[0572] DMF(20 mL) 중 화합물 2(5.0 g, 19.2 mmol)의 용액에 CuCN(5.15 g, 57.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 140 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 10/1-3/1)에 의해 정제하여 화합물 3(2.7 g, 88% 수율)을 갈색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량(평균): 160 g/mol, LC-MS에 의한 측정: (M + H)⁺: 161. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.38(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 6.64(d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.87-2.77(m, 1H), 1.28-1.24(m, 6H).

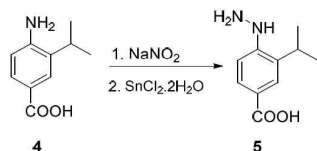
[0573] 4-아미노-3-이소프로필벤조산(4)의 합성



[0574]

[0575] 에틸렌 글리콜/H₂O(9 mL/3 mL) 중 화합물 3(2.7 g, 16.86 mmol)의 용액에 KOH(3.71g, 67.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 3N HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정된 후 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 화합물 4(2.7 g, 90% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량(평균): 179 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 180. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.95(brs, 1H), 7.61(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 3.00-2.90(m, 1H), 1.16(s, 3H), 1.14(s, 3H).

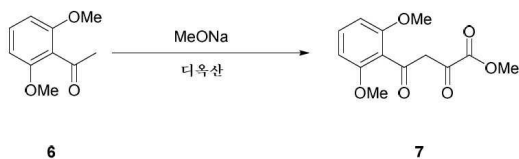
[0576] 4-히드라지닐-3-이소프로필벤조산(5)의 합성



[0577]

[0578] 6N HCl(1 mL) 중 화합물 4(1.0 g, 5.58 mmol)의 용액에 1 mL H₂O 중 NaNO₂(0.77 g, 11.17 mmol)를 0 °C에서 2분 동안 첨가하였다. 1시간 후, 2 mL 6N HCl 중 SnCl₂·H₂O(2.52 g, 11.17 mmol)를 0 °C에서 2분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, Et₂O(10 mL)로 세척하고 농축하여 화합물 5(0.7 g, 70% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량(평균): 194 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 195. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.53(s, 2H), 7.77(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.16(m, 1H), 7.05(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23-3.14(m, 1H), 1.23-1.16(m, 6H). 계산 MS: 194; 실측 MS: 195([M+H]⁺).

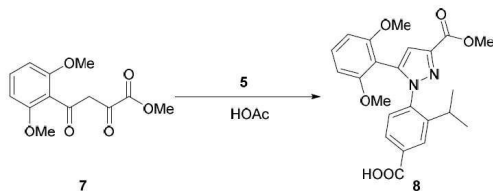
[0579] 메틸 4-(2,6-디메톡시페닐)-2,4-디옥소부타노에이트(7)의 합성



[0580]

[0581] 디옥산(50 mL) 중 화합물 6(10 g, 55.5 mmol)의 용액에 디메틸 옥살레이트(8.19 g, 69.4 mmol) 및 MeONa(5.4 mol/mL, 11.3 mL, 61.05 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 70 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 3N HCl을 사용하여 pH = 5로 조정 한 후 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 화합물 7(14 g, 95% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량(평균): 266 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 267.

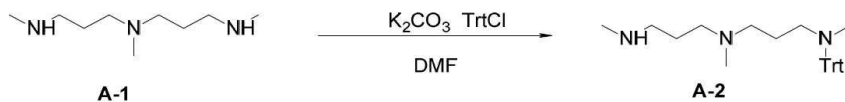
[0582] 4-(5-(2,6-디메톡시페닐)-3-(메톡시카보닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필벤조산(8)의 합성



[0583]

[0584] 아세트산(50 mL) 중 화합물 7(8.0 g, 30 mmol)의 용액에 화합물 5(12.44 g, 45 mmol)를 실온에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, Na₂CO₃ 용액을 사용하여 pH > 7로 조정 한 후 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축 시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 화합물 8(8.0 g, 53% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 424.2 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 425.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.14(brs, 1H), 7.85(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.75(m, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.60(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.61(s, 6H), 2.67-2.59(m, 1H), 0.95(d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

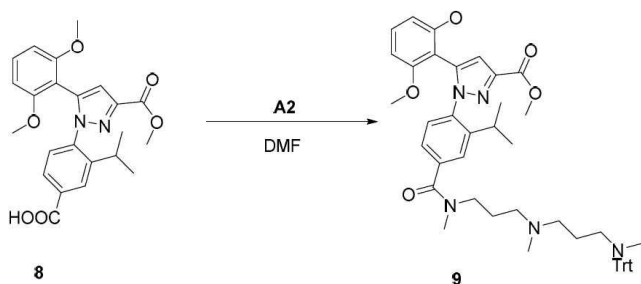
[0585] N¹,N³-디메틸-N¹-(3-(메틸아미노)프로필)-N³-트리틸프로판-1,3-디아민(A-2)의 합성



[0586]

[0587] 빙수조에서 DMF(25 mL) 중 N-메틸-N,N-비스[3-(메틸아미노)프로필]아민 A-1(2.0 g, 13.8 mmol)의 용액에 K₂CO₃(7.6 g, 55.2 mmol), 및 TrtCl(3.8 g, 13.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하여 화합물 A-2(2.2 g, 조물질)를 황색 오일로 수득하였다. 계산된 분자량: 415 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 416.

[0588] 메틸 5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(메틸(트리틸)아미노)프로필)아미노)프로필)카바모일)페닐)-1H-피라졸-3-카복실레이트(9)의 합성



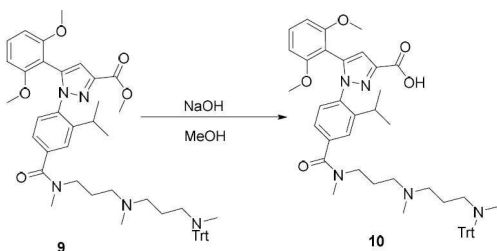
[0589]

[0590]

DMF(20 mL) 중 화합물 8(1.5 g, 3.54 mmol)의 용액에 HATU(2.02 g, 5.31 mmol) 및 DIEA(1.37 g, 10.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후 화합물 A-2(1.76 g, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 9(2.07 g, 71% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 821 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H-Trt)⁺: 580.

[0591]

5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(메틸(트리틸)아미노)프로필)아미노)프로필)카바모일)페닐)-1H-피라졸-3-카복실산(10)의 합성



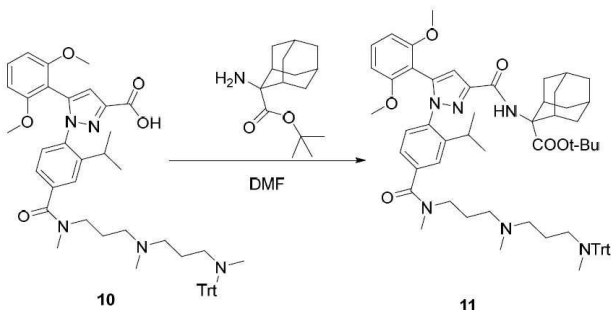
[0592]

[0593]

MeOH(10 mL) 중 화합물 9(2.07 g, 2.52 mmol)의 용액에 NaOH(201.6 mg, 5.04 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 10(1.8 g, 90% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 807 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 808.

[0594]

tert-부틸 2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(메틸(트리틸)아미노)프로필)아미노)프로필)카바모일)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실레이트(11)의 합성



[0595]

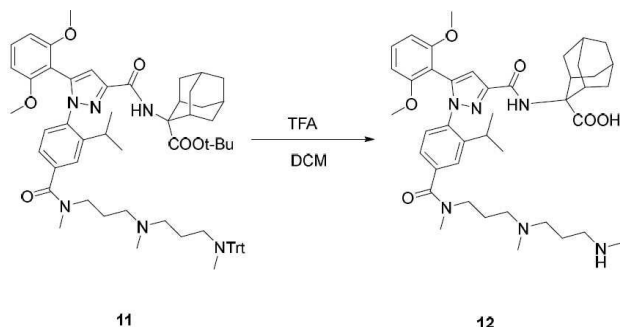
[0596]

얼음조에서 DMF(15 mL) 중 화합물 10(200 mg, 0.25 mmol)의 용액에 DIEA(97 mg, 0.75 mmol) 및 PyBOP(195 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후 tert-부틸 2-아미노아다만탄-2-카복실레이트(75 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반한 후 H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하

여 화합물 11(180 mg, 70% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1040 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1041.

[0597]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)프로필)카바모일)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(12)의 합성



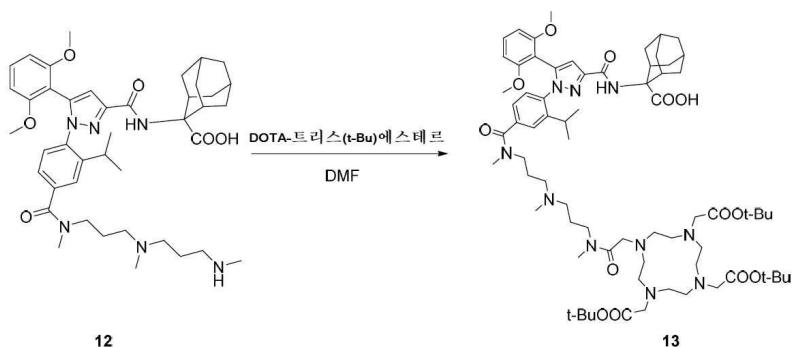
[0598]

[0599]

DCM(10 mL) 중 화합물 11(1.0 g, 0.96 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 조 화합물 12(600 mg, 84% 수율)를 황색 고체로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 계산된 분자량: 742 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 743.

[0600]

2-(5-(2,6-디메톡시페닐)-1-(2-이소프로필-4-(메틸(3-(메틸(3-(N-메틸-2-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1-일)아세트아미도)프로필)아미노)프로필)카바모일)페닐)-1H-피라졸-3-카복사미도)아다만탄-2-카복실산(13)의 합성



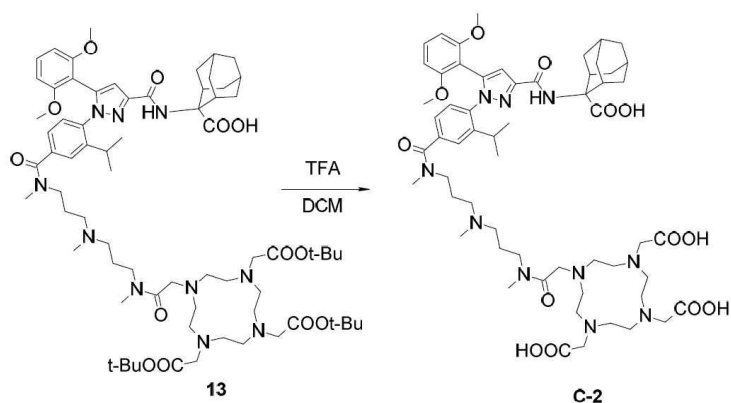
[0601]

[0602]

DMF(10 mL) 중 DOTA-트리스(t-Bu) 에스테르(347 mg, 0.61 mmol)의 용액에 TBTU(260 mg, 0.81 mmol) 및 DIEA(156.7 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후 화합물 12(300 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, H₂O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 ACN 및 H₂O를 이동상으로 사용하고 35분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 %ACN 구배로 역상 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 13(150 mg, 29% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1297.7 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺: 1298.7.

[0603]

2,2',2''-(10-(2-((3-((3-(4-(3-((2-카복시아다만탄-2-일)카바모일)-5-(2,6-디메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)-3-이소프로필-N-메틸벤즈아미도)프로필)(메틸)아미노)프로필)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산(C-2)의 합성



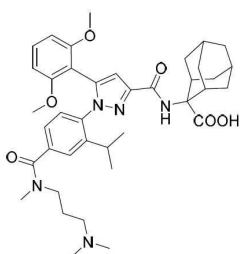
[0604]

[0605]

DCM(2 mL) 중 화합물 13(150 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여 화합물 C-2(33.3 mg, 26% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 계산된 분자량: 1129.4 g/mol. LC-MS에 의한 결정: (M + 2H)²⁺: 565.4. UPLC에 의한 순도(214 nm): 94.4%

[0606]

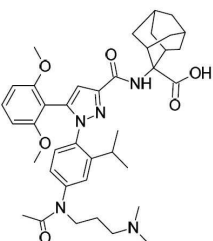
실시예 20: 비교물질 3(C-3, SR 142948, 영국 브리스톨 소재 Tocris에서 구입).



[0607]

[0608]

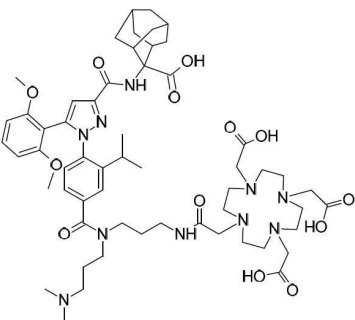
실시예 21: 비교물질 4(C-4)(참조: W09632382 A1 1996-10-17)



[0609]

[0610]

실시예 22: 비교물질 5(C-5)(참조: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.1c00523>)



[0611]

[0612]

계산된 분자량(평균): 1115.3 g/mol

[0613]

LC-MS에 의한 결정: (M + H)⁺ 1116.3; (M + 2H)²⁺: 558.4;

[0614]

UPLC에 의한 순도(214 nm): 95.6%

- [0615] B: 생물학적 데이터
- [0616] 실시예 23: 본 출원의 예시 방사성 핵종 표지 화합물의 안정성 연구
- [0617] 본 출원의 예시 화합물을 방사성 핵종 표지화 후 화합물의 안정성을 평가하기 위해 ^{177}Lu 로 표지하였다. 간략하게, DMSO 스톱 용액(2000 μM) 중 4 μL 예시 화합물 및 2mCi ^{177}Lu (ITM Isotope Technologies Munich)를 0.5M NaOAc 완충액(20-50 μL , pH = 4.5)에서 함께 혼합한 후 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음 표지된 복합체를 radio-TLC 분석(이동상으로 v/v: 4:1 메탄올 및 1M 암모늄 아세테이트를 사용하는 폴리아미드 필름, Mini Scan으로 검출) 및 radio-HPLC 분석(컬럼: Shim-pack GIST 5 μm 4.6*150 mm; 완충액 A: 0.2% 포름산 H_2O ; 완충액 B: 0.21 포름산 아세트니트릴; 유속: 1 mL/분; 구배: 0-5분: 10% B에서 95% B; 이어 5-8분: 95% B)에 적용하였다.
- [0618] 방사성 핵종 표지화 후, 복합체를 PBS(pH 7.4) 또는 3 mg/mL 아스코르브산(pH 7.4)과 함께 PBS로 ~1.5 mCi/0.30 mL로 희석하였다. 그런 다음 희석된 샘플을 실온에서 인큐베이션한 후 각각 인큐베이션 0, 4, 24, 48, 72, 120시간째에 radio-HPLC를 통해 안정성을 분석하였다. 도 1은 대표적인 복합체 ^{177}Lu -I-7의 안정성 분석을 나타낸다. 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 120시간 이상 배양한 후에도 표지된 복합체의 구조는 안정적으로 유지되었으며 유의적인 분해는 검출되지 않았다.
- [0619] 실시예 24: 본 출원의 예시 화합물의 결합 친화도
- [0620] 시험 화합물의 결합 친화도를 ^{177}Lu 표지 C-1을 참조 방사성리간드로서 사용하여 방사성리간드 경쟁 결합 분석에 의해 결정하였다.
- [0621] 간략하게, 인간 NTSR-1을 발현하는 HT-29 세포 100 μL 를 1 내지 2×10^6 세포/mL의 밀도로 96-웰 필터 플레이트(Millipore)의 각 웰에서 결합 완충액(0.25% 소 혈청 알부민이 보충된 RPMI-1640 배지)과 혼합하였다. 그 다음, 각 웰의 세포를 ^{177}Lu -C-1(0.55 μCi /웰) 및 시험 화합물과 함께 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 인큐베이션하였다 (n=3). 인큐베이션 후, 각 웰에서 결합되지 않은 ^{177}Lu -C-1 및 시험 화합물을 Multiscreen 진공 매니폴드(Millipore)를 사용하여 여과하여 제거하고, 세포를 결합 완충액으로 5회 더 행구었다. 그런 다음 각 웰로부터 세포를 수집하고 각 웰의 세포 방사능을 γ 카운터(2480 WIZARD2, PerkinElmer)를 사용하여 개별적으로 측정하였다. GraphPad Prism 8.0.1을 사용하여 비선형 회귀로 데이터를 피팅하여 시험 화합물의 최적합 IC_{50} 값(세포 상에서 결합된 ^{177}Lu -C-1의 50%가 대체되었을 때의 억제 농도)을 계산하였다.
- [0622] 표 1 및 도 2는 단일 방사성리간드 경쟁 결합 분석에서 대표적인 시험 화합물의 결과를 보여준다. 표 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 화합물 I-1, I-2 및 II-2는 비교 화합물 C-1 또는 C-3에 비해 더 높은 결합 친화도를 나타내었다.

표 1

[0623] 단일 방사성리간드 경쟁 결합 분석으로부터의 대표적인 화합물의 IC_{50}

비선형 적합 요약표	LogIC_{50}			$\text{IC}_{50}(\text{nM})$		
	평균	+오차	-오차	평균	+오차	-오차
C-1	-7.394	0.183	0.182	4.035E-08	2.110E-08	1.379E-08
C-3	-8.688	0.204	0.197	2.049E-09	1.230E-09	7.485E-10
I-1	-9.333	0.145	0.144	4.646E-10	1.845E-10	1.314E-10
I-2	-9.253	0.169	0.164	5.591E-10	2.668E-10	1.756E-10
II-2	-9.802	0.193	0.181	1.578E-10	8.837E-11	5.388E-11

[0624] 표 2는 다중 실험으로부터의 방사성리간드 경쟁 결합 분석에서 시험 화합물의 평균 IC_{50} 및 C-1과 비교한 상대 결합 친화도(C-1의 평균 IC_{50} /시험 화합물의 평균 IC_{50} 에 의해 계산됨)를 또한 나타낸다.

표 2

[0625]

시험 화합물의 평균 IC₅₀ 및 상대적 결합 친화도

화합물	평균 IC ₅₀	상대 결합 친화도
C-1(시험관내 결합 분석 참조)	3.22E-08	1.00
C-2(3BP-227)	4.46E-09	7.2
C-3(SR142948)	2.35E-09	13.7
C-4	3.90E-10	22.0
I-1	3.9E-10	82.6
I-2	4.21E-10	76.5
I-3	6.20E-11	519.8
I-4	5.99E-11	538.2
I-5	2.20E-10	146.4
I-6	1.05E-08	3.1
I-7	2.06E-10	156.7
I-8	4.51E-10	71.4
I-9	1.32E-10	243.5
I-10	1.14E-09	28.3
I-11	3.23E-10	99.8
I-12	2.89E-09	11.2
I-13	2.20E-09	14.6
I-14	2.96E-09	10.9
II-1	2.98E-10	107.6
II-2	1.10E-10	293.0
II-3	6.02E-11	535.2

[0626]

방사성리간드 경쟁 결합 분석에 기초하여, 본 출원의 화합물은 모두 약 0.01 nM 내지 약 1 nM 범위의 IC₅₀ 값으로 NTSR-1에 대해 매우 활성적임을 알 수 있으며, 이는 킬레이터와 분자의 방향족 모티프를 연결하는 링커의 구조가 결합 친화도에 예상치 못한 영향을 미칠 수 있음을 제시한다.

[0627]

FLIPR 분석을 통해 대표적인 화합물의 결합 친화도를 또한 평가하였다. 뉴로텐신 수용체 1은 G-단백질 결합 수용체(GPCR) 계열에 속한다. 리간드 뉴로텐신에 의한 NTSR-1의 활성화는 세포 내 칼슘 동원을 유도할 수 있다. FLIPR 분석에서는, 시험 화합물과 뉴로텐신을 NTSR-1을 발현하는 세포와 함께 인큐베이션하여 시험 화합물에 의한 세포내 칼슘 동원의 억제를 측정함으로써 결합 친화도를 평가하였다.

[0628]

간략하게, 인간 NTSR-1을 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. ml당 10×10^5 농도의 세포 현탁액 20 μ l를 각 웰에 시딩하고 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다. 그런 다음 각 웰의 세포를 20 μ l 프로베네시드 분석 완충액, 20 μ l 8 μ M Fluo-4 DirectTM 로딩 완충액, 6 $\times$ EC80 뉴로텐신 및 10 μ l의 희석 시험 화합물과 혼합하고 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 50분 동안 인큐베이션한 후 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어 플레이트를 FLIPR 분석에 적용하였다.

[0629]

표 3은 FLIPR 분석에서 시험 화합물의 평균 IC₅₀을 나타낸다. 표 3에서 알 수 있는 바와 같이, 본 출원의 화합물 I-5, I-6 및 I-7은 모두 비교 화합물 C-2에 비해 더 낮은 IC₅₀을 나타냈으며, 이는 C2보다 결합 친화도가 더 뛰어난 것을 추가로 제시한다.

표 3

[0630]

FLIPR 분석에서 시험 화합물의 평균 IC₅₀

화합물	IC ₅₀ (nM)
C-2	45.42
I-5	26.95
I-6	16.24
I-7	11.70

- [0631] 실시예 25: 본 출원의 방사성 핵종 표지 복합체의 생체분포
- [0632] BALB/c 누드 마우스(Charles River, 베이징)를 사용하여 생체분포 연구를 위한 이중이식 모델을 확립하였다. 모든 동물 관리 및 실험 절차는 중국 방사선 방호 연구소 윤리위원회가 승인한 동물 프로토콜에 따라 수행되었다.
- [0633] 간략하게, 각 마우스에 인간 NTSR-1을 발현하는 ASPC-1 세포(인간 췌장암 세포주) 또는 HT-29 세포(인간 대장 선암종 세포주) 약 4×10^6 개를 피하 주사를 통해 뒤엎구리에 접종하였다. 접종 후, 이중 이식된 종양을 종양 무게가 약 0.05 내지 0.50 g(평균 0.20 g)이 될 때까지 약 2 내지 4주 동안 성장하도록 하였다.
- [0634] 방사성 핵종 표지 시험 화합물을 각 동물에게 꼬리 정맥 주사를 통해 $\sim 30 - 50 \mu\text{Ci}$ (0.9% NaCl에서 $100 \mu\text{L}$, $\sim 1.11 - 1.85 \text{ MBq}$, 비활성 $30\text{-}250 \mu\text{Ci/nmol}$)의 용량으로 투여하여 생체 분포 연구를 수행하였다.
- [0635] 투여 후 다양한 시점에, 각 화합물로 처리된 마우스를 안락사시켰다. 각 그룹에 속한 동물의 조직과 기관을 수집하여 절제하고, 무게를 측정한 뒤, PerkinElmer 2480 WIZARD2 γ 카운터에서 분석하고 각 기관 또는 조직의 주입 용량 퍼센트(%ID) 및 %ID/g을 계산하였다.
- [0636] 표 4 내지 12는 $^{177}\text{Lu-C-2}$, $^{177}\text{Lu-C-5}$, $^{177}\text{Lu-I-1}$, $^{177}\text{Lu-I-2}$, $^{177}\text{Lu-I-5}$, $^{177}\text{Lu-I-6}$, $^{177}\text{Lu-I-7}$, $^{177}\text{Lu-I-8}$, 및 $^{177}\text{Lu-I-10}$ 을 포함해 1, 4, 24 및 72시간 시점의 APSC-1 종양 보유 마우스에서의 시험 복합체의 생체 분포를 나타낸다
- [0637] 도 3A 내지 3D는 투여 후 다양한 시점에 ASPC-1 종양 보유 마우스에서 대표적인 ^{177}Lu 표지 복합체 $^{177}\text{Lu-C-2}$, $^{177}\text{Lu-I-5}$, $^{177}\text{Lu-I-10}$ 및 $^{177}\text{Lu-I-7}$ 의 생체 분포를 나타낸다.

표 4

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 $^{177}\text{Lu-C-2}$ 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)
신장	3.34±1.53	2.6±0.93	1.36±0.42	0.46±0.08
혈액	13.87±0.17	4.46±0.64	0.31±0.1	0.09±0.01
종양	10.34±5.66	16.13±4.47	12.6±3.52	8.03±5.76
장	1.98±0.63	1.62±0.41	0.44±0.11	0.15±0.06
심장	4.83±1.1	1.72±0.18	0.37±0.07	0.16±0.04
간	2.01±1.1	2.51±0.12	1.53±0.93	0.99±0.37
비장	1.25±0.78	0.49±0.04	0.35±0.3	0.34±0.1
폐	3.67±2.25	1.92±0.99	0.69±0.14	0.23±0.06
위	1.35±0.42	0.6±0.23	0.15±0.04	0.05±0
대퇴골	1.34±0.23	0.89±0.11	0.22±0.13	0.12±0.03
근육	0.93±0.21	0.31±0.1	0.1±0.05	0.06±0.03
췌장	0.8±0.47	0.27±0.06	0.1±0.02	0.07±0.03

[0638]

표 5

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -C-5 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)
신장	0.87±0.05	0.33±0.09
혈액	3.18±0.24	0.22±0.07
종양	14.96±6.57	13.06±6.54
장	1.28±0.11	0.42±0.16
심장	1.46±0.24	0.16±0.06
간	0.84±0.43	0.79±0.08
비장	0.26±0.05	0.08±0.03
폐	1.66±0.93	0.3±0.15
위	0.55±0.13	0.4±0.22
대퇴골	0.53±0.04	0.13±0.1
근육	0.31±0.05	0.06±0.02
췌장	0.26±0.05	0.06±0.02

[0639]

표 6

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-1 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)
신장	3.66±2.51	3.16±1.81	1.3±0.61
혈액	2.08±0.14	0.06±0.02	0.04±0.01
종양	6.93±0.71	22.56±1.81	7.23±4.46
장	0.98±0.2	0.37±0.07	0.51±0.1
심장	0.68±0.5	0.24±0.1	0.18±0.03
간	1.81±0.43	0.97±0.45	1.06±0.46
비장	0.42±0.16	0.53±0.25	0.24±0.08
폐	0.64±0.1	0.31±0.1	0.33±0.28
위	0.57±0.16	0.28±0.17	0.1±0.02
대퇴골	0.72±0.05	0.19±0.09	0.15±0.06
근육	0.47±0.25	0.13±0.05	0.06±0.01
췌장	0.41±0.28	0.18±0.09	0.07±0.04

[0640]

표 7

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-2 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)
신장	2.03±0.38	2.39±0.77	1.69±1.04
혈액	9.23±0.36	0.28±0.03	0.07±0.01
종양	23.11±18.15	25.6±11.69	15.44±5.61
장	2.00±0.18	1.00±0.18	0.55±0.11
심장	3.78±0.03	0.4±0.13	0.18±0.1
간	5.15±1.65	1.66±0.55	1.02±0.44
비장	1.05±0.65	1.07±0.31	0.19±0.03
폐	1.77±0.37	0.39±0.11	0.17±0.02
위	0.86±0.1	0.43±0.27	0.22±0.1
대퇴골	1.4±0.79	0.39±0.1	0.11±0.09
근육	1.48±1.16	0.23±0.14	0.05±0.03
척장	0.54±0.14	0.32±0.15	0.08±0.02

[0641]

표 8

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-5 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)
신장	4.57±2.28	1.37±0.17	1.29±0.49
혈액	15.51±0.77	0.09±0.01	0.02±0
종양	27.56±12.51	36.67±18.25	12.83±4.23
장	1.81±0.87	0.82±0.31	0.51±0.04
심장	2.82±1.88	2.18±2.71	0.15±0.13
간	3.87±2.36	1.27±0.29	0.96±0.07
비장	2.39±1.4	0.63±0.05	0.34±0.04
폐	1.84±0.07	0.33±0.06	0.23±0.07
위	3.52±0.4	0.28±0.2	0.15±0.05
대퇴골	2.21±0.63	0.38±0.23	0.17±0.09
근육	1.29±0.37	0.17±0.08	0.05±0.01
척장	1.57±0.5	0.3±0.24	0.1±0.04

[0642]

표 9

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-6 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)
신장	3.71±0.24	2.39±0.37
혈액	0.38±0.06	0.04±0.01
종양	12.71±4.57	13.64±2.5
장	0.77±0.31	0.22±0.06
심장	0.22±0.12	0.12±0.03
간	0.51±0.22	0.53±0.16
비장	0.09±0.01	0.13±0.03
폐	0.54±0.04	0.17±0.08
위	0.27±0.19	0.21±0.05
대퇴골	0.12±0.01	0.12±0.09
근육	0.06±0	0.08±0.02
췌장	0.1±0.03	0.06±0.02

[0643]

표 10

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-7 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)
신장	2.85±0.45	2.05±0.48	1.2±0.17	0.48±0.12
혈액	9.79±1.66	1.8±0.62	0.07±0.01	0.01±0
종양	15.27±8.72	19.97±10.42	22.83±1.14	18.07±0.98
장	2.53±0.58	1.69±0.45	0.62±0.04	0.19±0.07
심장	3.47±0.56	0.58±0.32	0.29±0.14	0.08±0.01
간	3.93±0.43	1.88±1.00	0.84±0.09	0.23±0.01
비장	0.63±0.19	0.58±0.15	0.23±0.11	0.06±0.01
폐	3.12±1.25	1.1±0.49	0.43±0.14	0.13±0.1
위	1.01±0.82	0.58±0.59	0.21±0.08	0.04±0.01
대퇴골	1.65±0.23	0.49±0.25	0.12±0.04	0.06±0.03
근육	1.1±0.3	0.27±0.2	0.34±0.3	0.01±0.01
췌장	0.67±0.28	0.24±0.22	0.29±0.21	0.02±0.01

[0644]

표 11

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=4)에서 ^{177}Lu -I-8 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)
신장	3.09±1.79	1.47±1.07
혈액	6.25±1.53	0.23±0.12
종양	16.7±10.49	26.12±10.63
장	3.51±1.14	1.00±0.34
심장	2.39±0.51	0.5±0.12
간	7.4±2.9	1.86±0.97
비장	0.71±0.16	1.22±0.22
폐	2.92±2.09	0.55±0.34
위	1.74±1.36	0.69±0.46
대퇴골	0.89±0.74	0.4±0.16
근육	0.54±0.28	0.34±0.14
척장	0.53±0.09	0.6±0.2

[0645]

표 12

ASPC-1 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-10 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)
신장	3.02±0.39	0.31±0.11	0.04±0.01
혈액	0.93±0.29	0.04±0.00	0.01±0.00
종양	17.97±11.04	12.27±7.59	4.24±2.71
장	1.86±0.58	0.14±0.01	0.04±0.01
심장	0.41±0.13	0.04±0.02	0.01±0.01
간	0.96±0.4	0.14±0.01	0.06±0.02
비장	0.3±0.14	0.12±0.05	0.02±0.01
폐	0.74±0.72	0.4±0.26	0.05±0.03
위	1.88±0.59	0.1±0.07	0.04±0.01
대퇴골	0.23±0.06	0.04±0.02	0.02±0
근육	0.13±0.12	0.01±0.01	0.01±0.01
척장	0.07±0.01	0.04±0.02	0.01±0

[0646]

[0647]

표 13 내지 15는 투여 후 다양한 시점에서 HT-29 종양 보유 마우스에서의 ^{177}Lu -I-5, ^{177}Lu -I-6, 및 ^{177}Lu -I-7의 생체분포를 나타낸다. 도 4A 내지 4B는 투여 후 다양한 시점에서 HT-29 종양 보유 마우스에서의 대표적인 ^{177}Lu 표지 화합물인 ^{177}Lu -I-5 및 ^{177}Lu -I-7의 생체 분포를 추가로 나타낸다.

표 13

HT-29 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-5 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)	%ID/g(120 h)
신장	4.34±2.82	3.22±1.54	2.61±0.72	3.55±2.21	0.81±0.23
혈액	20.4±1.06	9.07±1.42	0.07±0.02	0.09±0.07	0.01±0
종양	9.74±2.44	20.7±2.21	17.4±4.53	10.02±6.15	6.61±1.12
장	2.59±0.76	1.7±0.53	0.7±0.39	1.33±0.88	0.17±0.06
심장	5.76±1.66	3.15±0.43	0.31±0.07	0.89±0.56	0.13±0.02
간	5.26±1.02	4.41±1.88	2.21±0.36	4.44±3.4	0.55±0.3
비장	1.76±0.41	1.22±0.16	0.43±0.09	1.61±1.35	0.8±0.32
폐	9.85±2.58	3.88±1.04	0.62±0.32	0.5±0.19	0.12±0.1
위	1.29±0.31	1.35±0.68	0.29±0.11	0.54±0.53	0.07±0.01
대퇴골	1.84±1.19	0.99±0.18	0.29±0.1	0.73±0.82	0.13±0.05
근육	1.07±0.14	0.66±0.21	0.12±0.04	0.37±0.34	0.06±0.02
척장	1.18±0.61	1.01±0.71	0.15±0.06	0.51±0.5	0.05±0.02

[0648]

표 14

HT-29 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-6 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)
신장	5.9±4.85	5.14±2.21
혈액	3.2±1.07	0.08±0.03
종양	10.31±4.72	7.53±3.52
장	1.21±0.06	0.27±0.07
심장	1.17±0.24	0.12±0.03
간	1.28±0.47	0.83±0.27
비장	0.45±0.19	0.26±0.1
폐	1.66±1.17	0.27±0.04
위	0.69±0.23	0.32±0.2
대퇴골	0.68±0.18	0.2±0.03
근육	0.57±0.15	0.09±0.04
척장	0.62±0.25	0.14±0.02

[0649]

표 15

HT-29 종양 보유 마우스(n=3)에서 ^{177}Lu -I-7 의 생체분포

기관/조직	%ID/g(1 h)	%ID/g(4 h)	%ID/g(24 h)	%ID/g(72 h)	%ID/g(120 h)
신장	4.41±2.41	1.73±0.79	1.43±1.04	0.7±0.3	0.4±0.15
혈액	16.51±0.56	2.85±1.23	0.06±0.02	0.03±0	0.01±0
종양	17.04±5.68	16.52±12.39	20.35±2.62	9.3±7.53	6.42±3.46
장	2.84±1.07	1.71±0.23	0.66±0.29	0.29±0.23	0.19±0.01
심장	5.28±0.74	1.31±0.53	0.16±0.01	0.11±0.01	0.05±0.03
간	4.35±1.78	2.59±1.08	0.85±0.38	0.57±0.21	0.24±0.04
비장	1.73±1.08	0.71±0.41	0.14±0.03	0.08±0.01	0.1±0.04
폐	4.47±3.31	1.81±0.77	0.35±0.14	0.23±0.01	0.07±0.02
위	2.58±1.00	0.76±0.38	0.14±0.03	0.06±0.01	0.06±0.03
대퇴골	1.95±1.15	0.56±0.23	0.11±0.02	0.06±0.03	0.07±0.02
근육	2.2±1.08	0.44±0.26	0.05±0.03	0.03±0.01	0.04±0.02
체장	1.48±0.29	0.38±0.17	0.07±0.04	0.03±0.01	0.04±0.01

[0650]

[0651]

표 16은 ^{177}Lu -C5 및 본 출원의 대표적인 화합물 ^{177}Lu -I-6을 투여한 후 1 또는 4시간에 ASPC-1 종양 보유 마우스에서 상대적인 다른 조직에 의한 종양의 방사성 핵종 흡수를 나타낸다. 표 16에 나타난 바와 같이, ^{177}Lu -C5와 비교하여 ^{177}Lu -I-6은 혈액, 간 및 폐에 대해 상당히 높은 종양 흡수를 나타내었다.

표 16

[0652]

ASPC-1 종양 보유 마우스에서 ^{177}Lu -C5 및 ^{177}Lu -I-6의 종양과 선택된 정상 기관 간 흡수 비율 비교.

	종양/혈액	종양/간	종양/폐	종양/신장
^{177}Lu -I-6@ 1 h	33.3	25.0	23.7	3.42
^{177}Lu -C5 @ 1 h	4.7	17.9	9.0	17.2
^{177}Lu -I-6 @ 4 h	364	25.9	79.3	5.70
^{177}Lu -C5 @ 4 h	60.5	16.6	43.3	40.0

[0653]

표 17은 ASPC-1 종양 보유 마우스에서 비교물질인 ^{177}Lu -C2와 본 출원의 대표적인 ^{177}Lu 표지 화합물의 흡수 AUC(0-72시간) 비교를 나타낸다. 표 17에 나타난 바와 같이, 본 출원의 대표적인 ^{177}Lu -표지 복합체인 ^{177}Lu -I-7, ^{177}Lu -I-5, ^{177}Lu -I-1, 및 ^{177}Lu -I-2는 모두 ^{177}Lu -C2에 비해 72시간 동안 유의하게 높은 종양 AUC를 나타냈다. 또한 ^{177}Lu -I-7, ^{177}Lu -I-5, ^{177}Lu -I-1, ^{177}Lu -I-2 및 ^{177}Lu -I-10 그룹에서 정상 기관 AUC 대비 종양 AUC의 비율이 유의하게 개선되었다.

표 17

[0654]

ASPC-1 종양 보유 마우스에서 선택된 비교물질과 예시 ^{177}Lu 표지 복합체의 흡수 AUC(0-72시간) 비교.

기관/조직	AUC(0-72시간)					
	C-2	I-7	I-5	I-1	I-2	I-10
신장	93.93	81.35	132.6	182.3	146.3	47.7
혈액	91.79	42.79	189.4	28.1	121.8	12.7

종양	827.02	1470.10	1885.4	1023.7	1518.2	734.4
장	41.19	50.07	61.9	36.3	71.2	28.2
심장	45.82	25.15	111.6	20.5	63.5	6.5
간	108.58	63.63	112.6	80.2	142.9	17.9
비장	28.18	17.09	58.3	28.8	53.7	8.2
폐	58.38	36.66	39.0	26.1	38.5	23.5
위	15.78	16.69	55.5	18.6	30.4	26.8
대퇴골	23.21	14.26	43.5	18.7	32.6	4.6
근육	10.11	17.07	22.4	11.5	26.6	2.3
체장	9.77	14.40	31.7	12.5	19.4	2.3
종양/신장	8.80	18.1	14.2	5.6	10.4	15.4
종양/혈액	9.0	34.4	10.0	36.5	12.5	58.0
종양/간	7.61	23.1	16.7	12.8	10.6	41.1
종양/폐	14.2	40.1	48.3	39.3	39.4	31.3

- [0655] 상기 생체분포 연구는 본 출원의 모든 복합체가 방사성 핵종의 양호 내지 우수한 종양 흡수 및 유리한 종양 AUC 대 정상 기관 AUC 비율을 나타냄을 입증하였다. 종양과 혈액, 신장, 간을 포함한 정상 기관에서의 방사성 핵종 흡수는 분자의 방향족 모티프와 킬레이터를 연결하는 링커에 의해 크게 영향을 받는 것으로 밝혀졌다. 또한, 링커 영역의 구조적 변화가 방사성 핵종의 종양 체류 시간을 결정하는 역할을 하고 혈액, 신장, 간, 폐 등과 같은 정상 기관에서 방사성 핵종의 세척(wash-out) 동역학을 결정하는 역할을 한다는 것도 발견되었다.
- [0656] 실시예 26: ^{177}Lu -표지 복합체의 SPECT/CT 영상화 연구
- [0657] ASPC-1 종양 보유 마우스에게 약 120 μCi 의 ^{177}Lu 표지 복합체를 IV 주사한 다음 2% 이소플루란/산소 가스로 마취하고 스캐너 위에 올려 놓았다. MILabs SPECT 스캐너를 사용하여 30분 동안 세 베드 위치에서 SPECT/CT 이미지를 획득하였다. 방사성추적자를 주입하고 1시간, 4시간, 24시간, 72시간 후에 전신 SPECT 이미지를 획득하였다.
- [0658] 도 5에 나타난 바와 같이, 본 출원의 ^{177}Lu -표지 복합체인 ^{177}Lu -I-5 및 ^{177}Lu -I-7은 종양에서 지속적으로 체류하고(도 5에 백색 화살표로 표시), 72시간에 걸쳐 다른 기관이나 조직에서 빠르게 제거되는 것으로 나타났다.
- [0659] 실시예 27: ^{68}Ga -표지 복합체의 PET/CT 영상화 연구
- [0660] ASPC-1 종양 보유 마우스에게 ^{68}Ga 표지 화합물 150 μCi 를 IV 주사하고 2% 이소플루란/산소 가스로 마취시킨 후 스캐너 위에 올려 놓았다. 동물 PET/SPECT/CT(Inliview-3000B)를 사용하여 10분 동안 한 베드 위치에서 PET 이미지를 획득하였다. 방사성추적자를 주입하고 30분, 60분, 120분, 180분 후에 전신 PET 영상을 획득하였다.
- [0661] 도 6에 도시된 바와 같이, ^{68}Ga -표지된 복합체 ^{68}Ga -I-6은 ^{68}Ga -C-5와 비교하여 더 강한 종양 흡수/유지를 나타냈고(도 6에서 백색 화살표로 표시됨) 180분에 걸쳐 더 나은 종양 대 정상 대비(예컨대 도 6에서 백색 삼각형으로 주석이 표시된 것처럼 종양 대 간)를 나타내었다.
- [0662] 실시예 28: ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 표지 복합체의 효능 연구
- [0663] 본 출원의 ^{177}Lu 표지 복합체 및 ^{225}Ac 표지 복합체의 생체내 효능을 ASPC-1 종양 보유 마우스에서 평가하였다. ^{177}Lu 요법 연구의 경우, 각 그룹의 동물에게 각각 1일 및 5일에 비히클 또는 0.6 mCi 활성의 방사성 표지 복합체를 투여하였다. ^{225}Ac 요법 연구의 경우, 각 그룹의 동물에게 각각 단일 용량의 비히클, 즉 18, 37 또는 74 KBq 활성의 방사성 표지 복합체를 투여하였다.
- [0664] 종양 용적(V)을 다양한 시점에 식($V = (\pi \div 6) \times L \times W \times H$)에 따라 결정하였다(여기서 L은 가장 긴 축이고 W는 L에 대한 수직 축이며 H는 L 및 W 평면에 대한 수직 축이다). 종료점(희생) 기준은 종양 용적이 1.5 cm^3 을 초과하거나 체중이 20% 감소한 경우로 정의되었다.
- [0665] 도 7A에 도시된 바와 같이, 본 출원의 ^{177}Lu 표지 복합체의 투여는 비히클 그룹과 비교하여 종양의 성장을 상당

히 억제했는데, 이는 ^{177}Lu 요법의 생체내 효능을 나타낸다. ^{177}Lu 요법의 투여는 도 7B에 도시된 바와 같이 동물의 체중에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

[0666] 도 78A 및 8C는 다양한 용량에서 대표적인 ^{225}Ac 표지 복합체의 항종양 효능을 나타낸다. 도 8A 및 8C로부터, 18, 37 또는 74 KBq를 포함한 세 가지 용량 모두 비히클 그룹과 비교하여 상당한 종양 억제를 나타냈음을 알 수 있으며, 여기서 ^{225}Ac -I-5의 37 및 74 KBq 그룹 또는 ^{225}Ac -I-7의 37 KBq 및 74 KBq 그룹은 유사한 경향을 보였는데, 이는 37 KBq가 ^{225}Ac -I-5 또는 ^{225}Ac -I-7의 동물에서 최대 효과를 달성하기에 충분함을 나타낸다. ^{225}Ac 요법의 투여는 도 8B 및 8D에 도시된 바와 같이 동물의 체중에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

[0667] 본 출원이 실시예를 참조하여 설명되었지만, 청구범위가 실시예에 기재된 실시양태에 의해 제한되는 것은 아니며, 전체적으로 설명과 일치하는 가장 넓은 해석이 주어져야 하는 것으로 이해해야 한다.

[0668] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개본은 본원에 그 전체가 참조로 원용된다. 이들 공개본의 개시 내용 전체는 본원에 기재되고 청구된 출원일 현재 당업자에게 공지된 기술 상태를 보다 완전하게 설명하기 위해 본 출원에 참조로 포함되었다.

[0669] 명세서에서 언급된 문서에 대한 전체 인용

[0670] 본원에 다수의 공개본이 인용되어 있다. 이들 참고문헌에 대한 전체 인용이 아래에 제공된다. 이들 각각의 참고문헌은 각각의 개별 참고문헌이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 그 전체가 참조로 포함된다.

[0671] 1. Vincent, J.P., Neurotensin receptors: binding properties, transduction pathways, and structure. *Cell Mol Neurobiol* 1995;15:501-12.

[0672] 2. Sarret, P. and Kitabgi, P., Neurotensin and receptors. *Encycl Neurosci* 2010:1021-34.

[0673] 3. Gui, et al., Increased neurotensin receptor-1 expression during progression of colonic adenocarcinoma. *Peptides* 2008;29:1609-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.04.014>.

[0674] 4. Souzan et al., Expression of neurotensin and NT1 receptor in human breast cancer: a potential role in tumor progression. *Cancer Res* 2006;66:6243-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0450>.

[0675] 5. Ehlers, R. A., et al., Gut peptide receptor expression in human pancreatic cancers. *Ann Surg* 2000;231:838-48.

[0676] 6. Dupouy, S. et al., The neurotensin receptor-1 pathway contributes to human ductal breast cancer progression. *PLoS One*. 2009;4(1):e4223. doi: 10.1371/journal.pone.0004223. Epub 2009 Jan 19. PMID: 19156213; PMCID: PMC2626627.

[0677] 7. Gully D. et al, Biochemical and pharmacological activities of SR 142948A, a new potent neurotensin receptor antagonist, *J. Pharmacol Exp Ther*. 1997 Feb;280(2):802-12. PMID: 9023294.

[0678] 8. Shultz J. et al., Comparative Evaluation of the Biodistribution Profiles of a Series of Nonpeptidic Neurotensin Receptor-1 Antagonists Reveals a Promising Candidate for Theranostic Applications, *J Nucl Med*. 2016 Jul;57(7):1120-3. doi: 10.2967/jnumed.115.170530. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26940767.

[0679] 9. Schulz J, et al., Proof of Therapeutic Efficacy of a ^{177}Lu -Labeled Neurotensin Receptor 1 Antagonist in a Colon Carcinoma Xenograft Model. *J Nucl Med*. 2017 Jun;58(6):936-941. doi: 10.2967/jnumed.116.185140. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28254866.

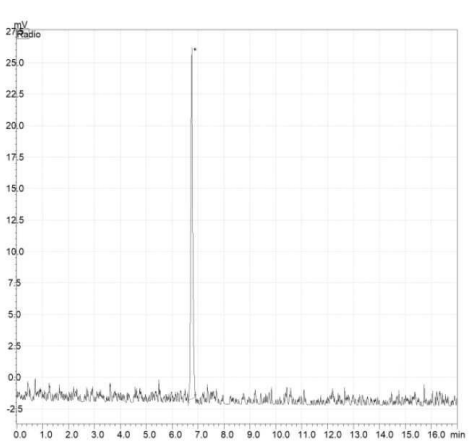
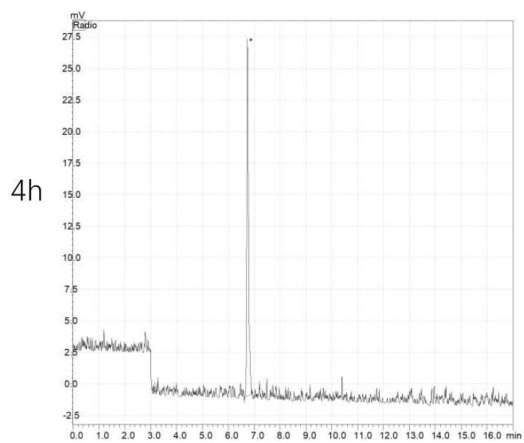
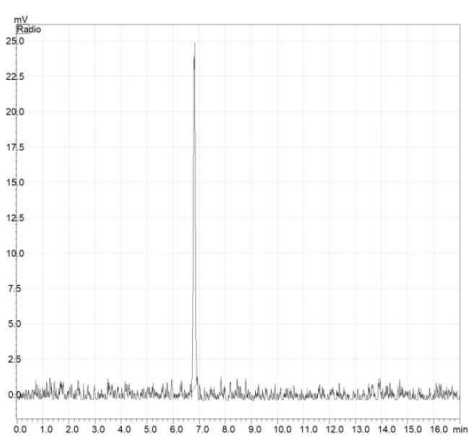
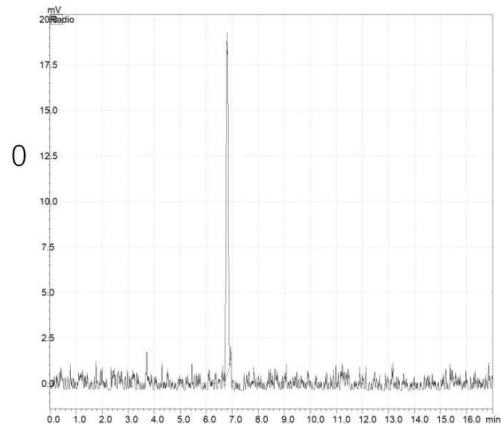
[0680] 10. Baum RP, et al., ^{177}Lu -3BP-227 for Neurotensin Receptor 1-Targeted Therapy of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: First Clinical Results. *J Nucl Med*. 2018 May;59(5):809-814. doi: 10.2967/jnumed.117.193847. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29025990.

도면

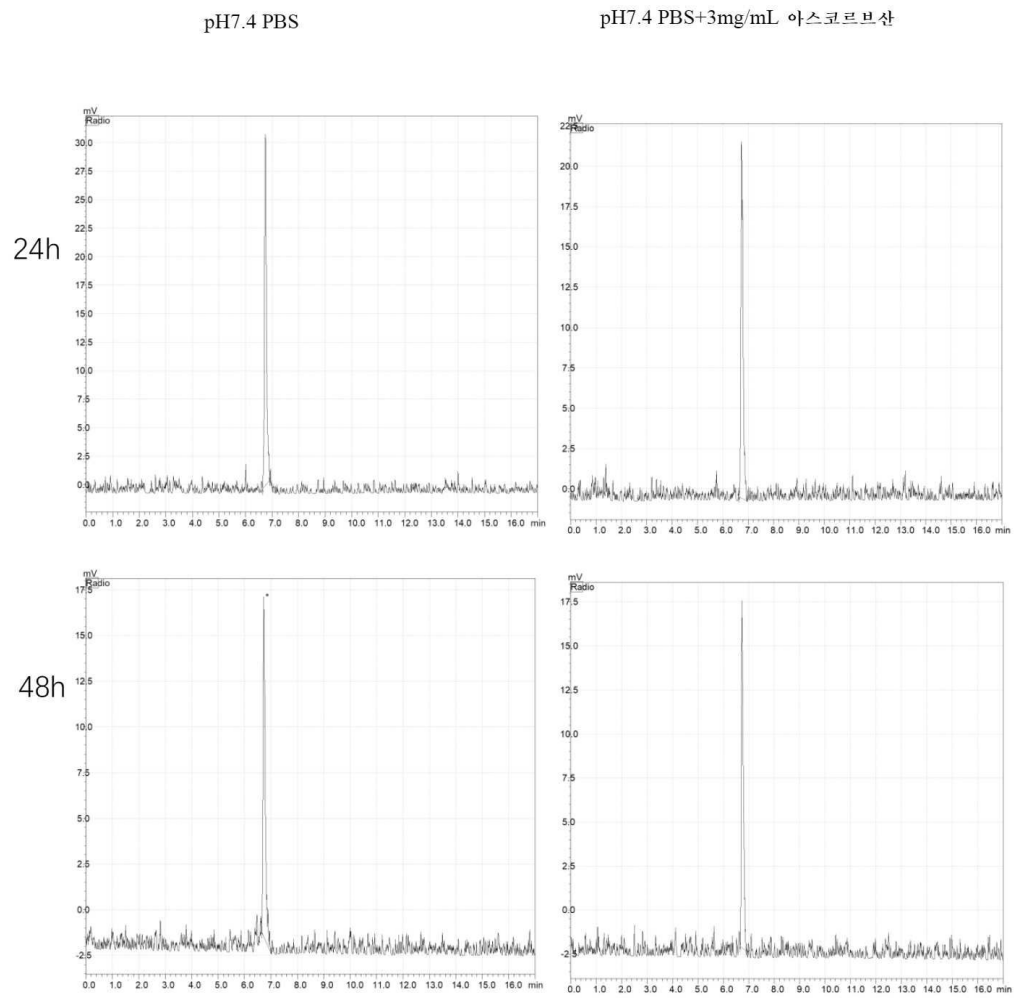
도면1a

pH7.4 PBS

pH7.4 PBS+3mg/mL 아스코르브산



도면1b

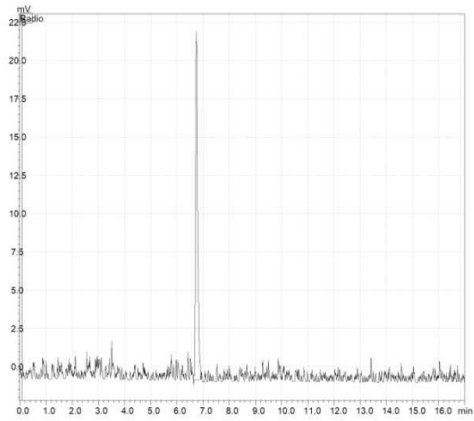
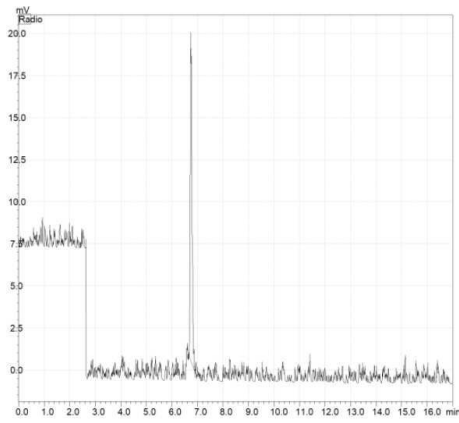


도면1c

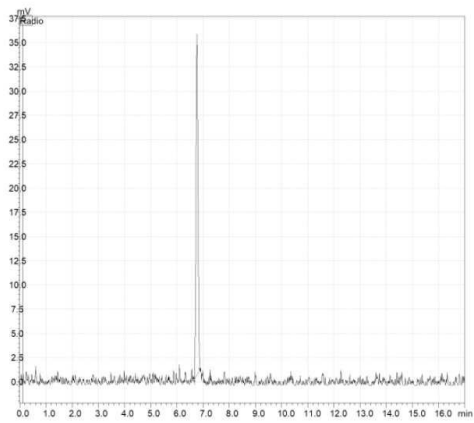
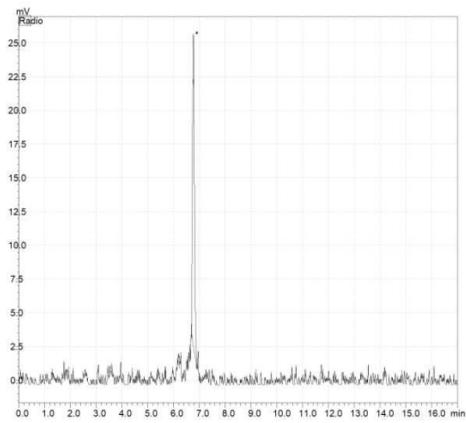
pH7.4 PBS

pH7.4 PBS+3mg/mL 아스코르브산

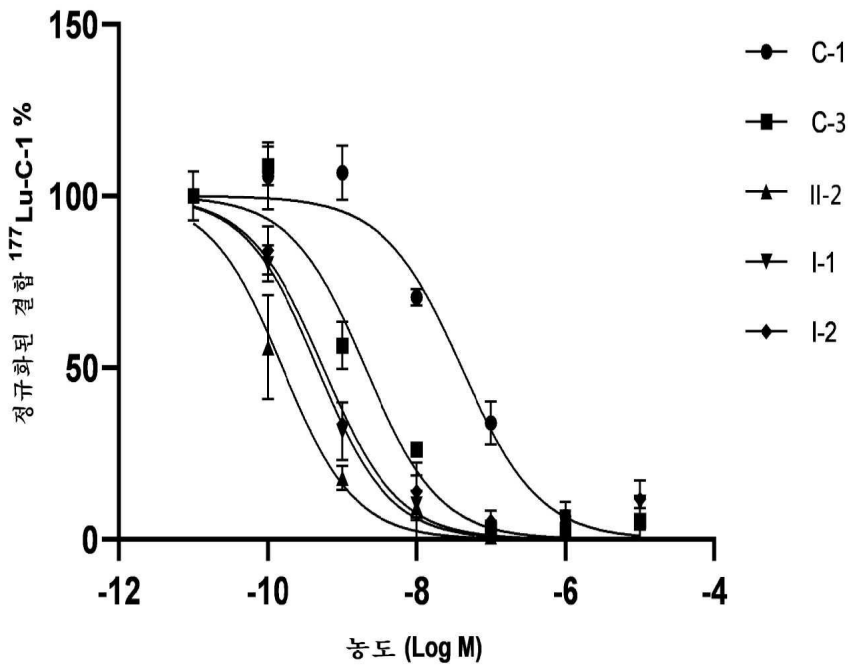
72h



120h

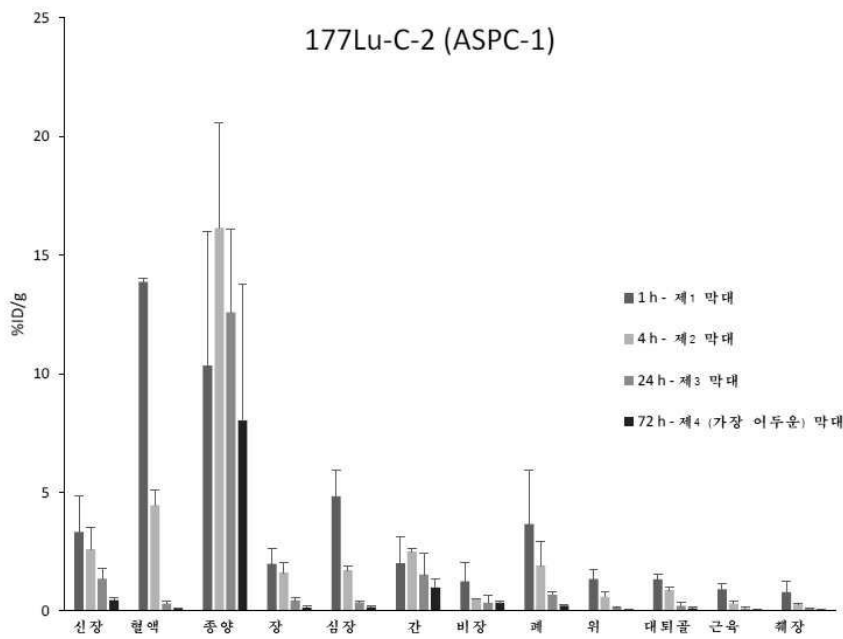


도면2



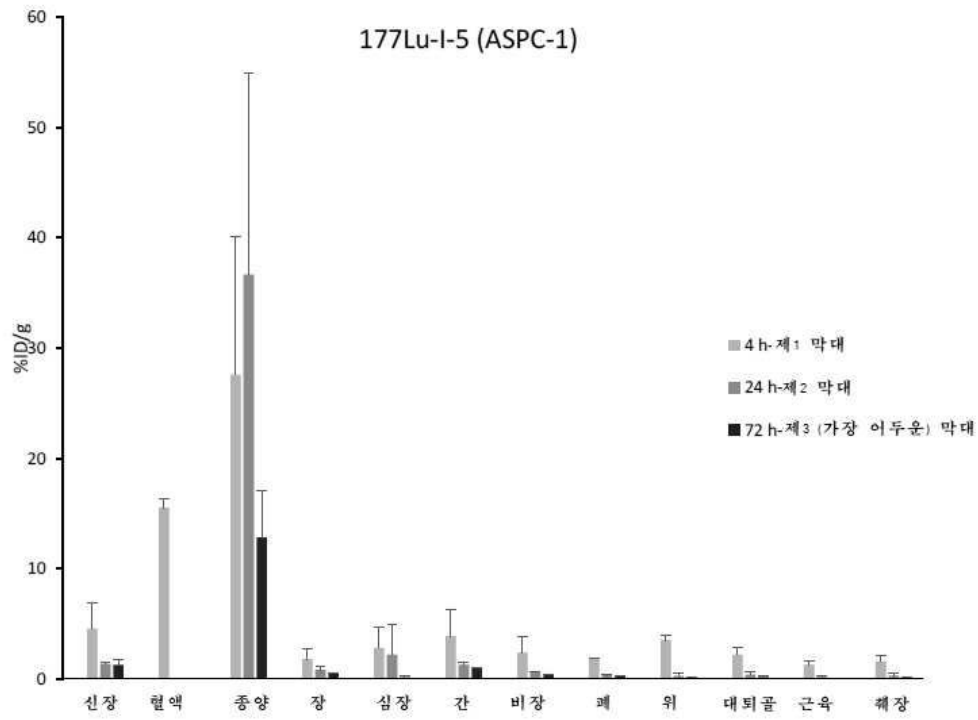
도면3a

A



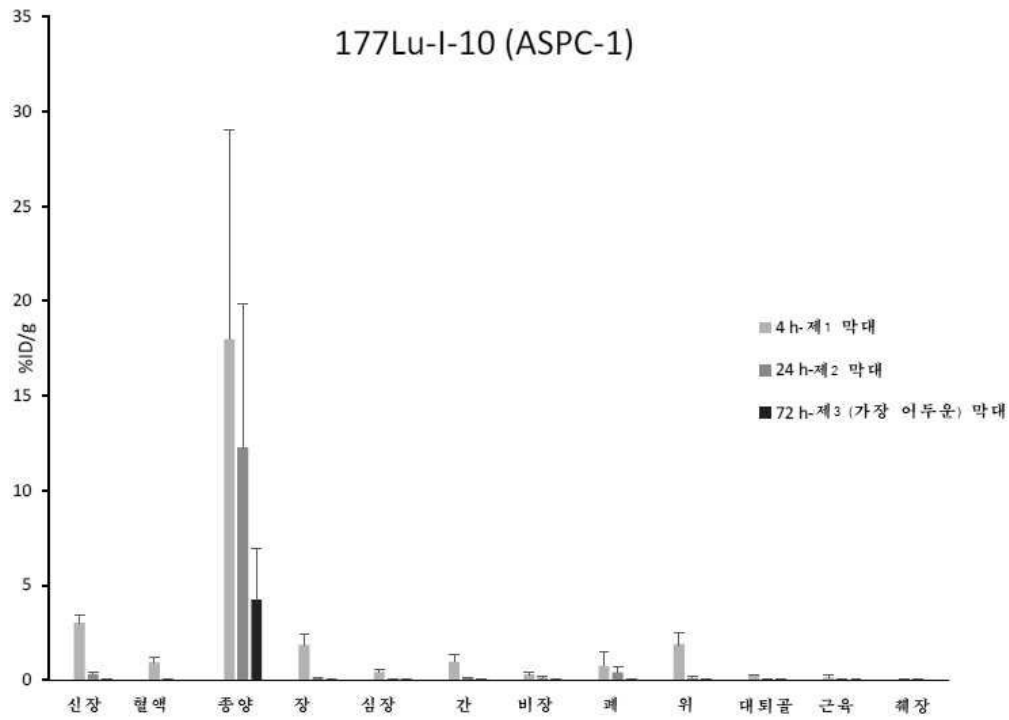
도면3b

B



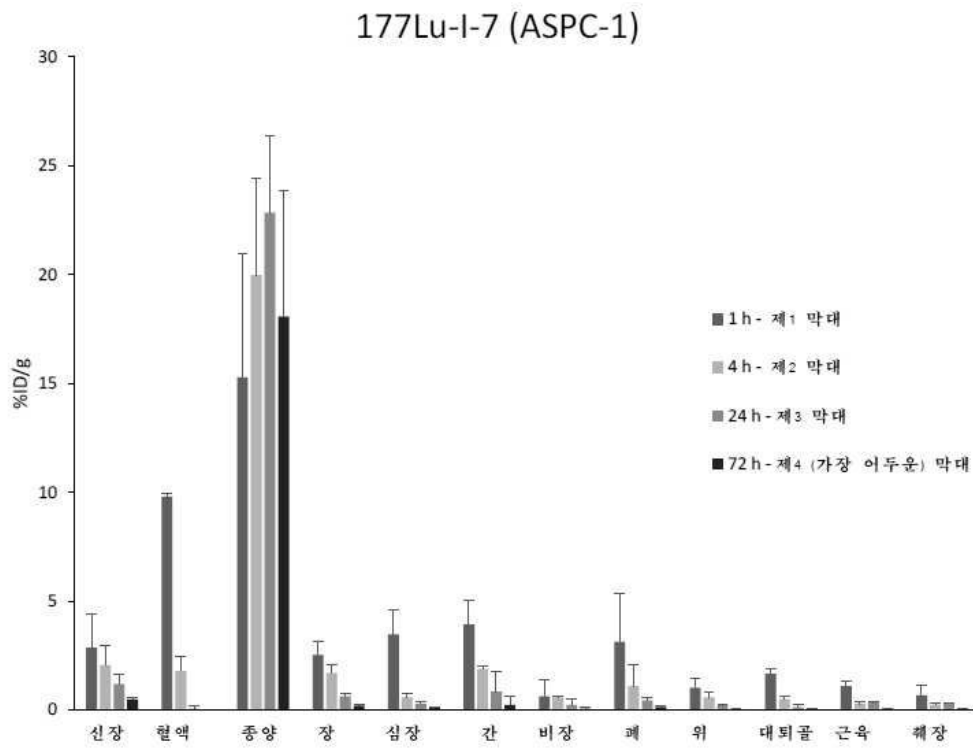
도면3c

C



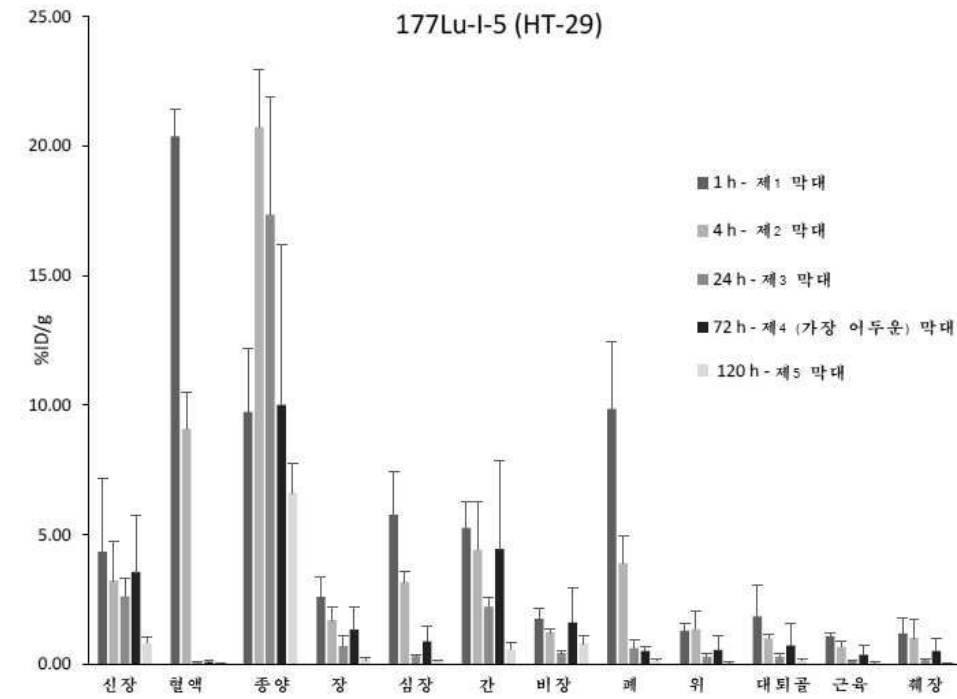
도면3d

D



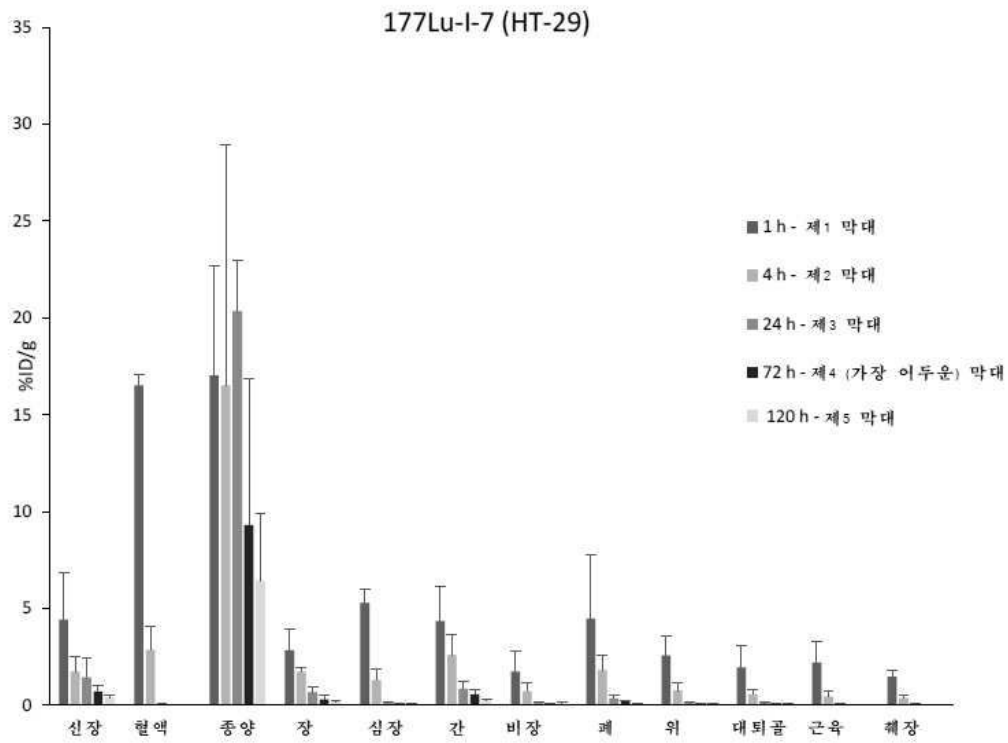
도면4a

A

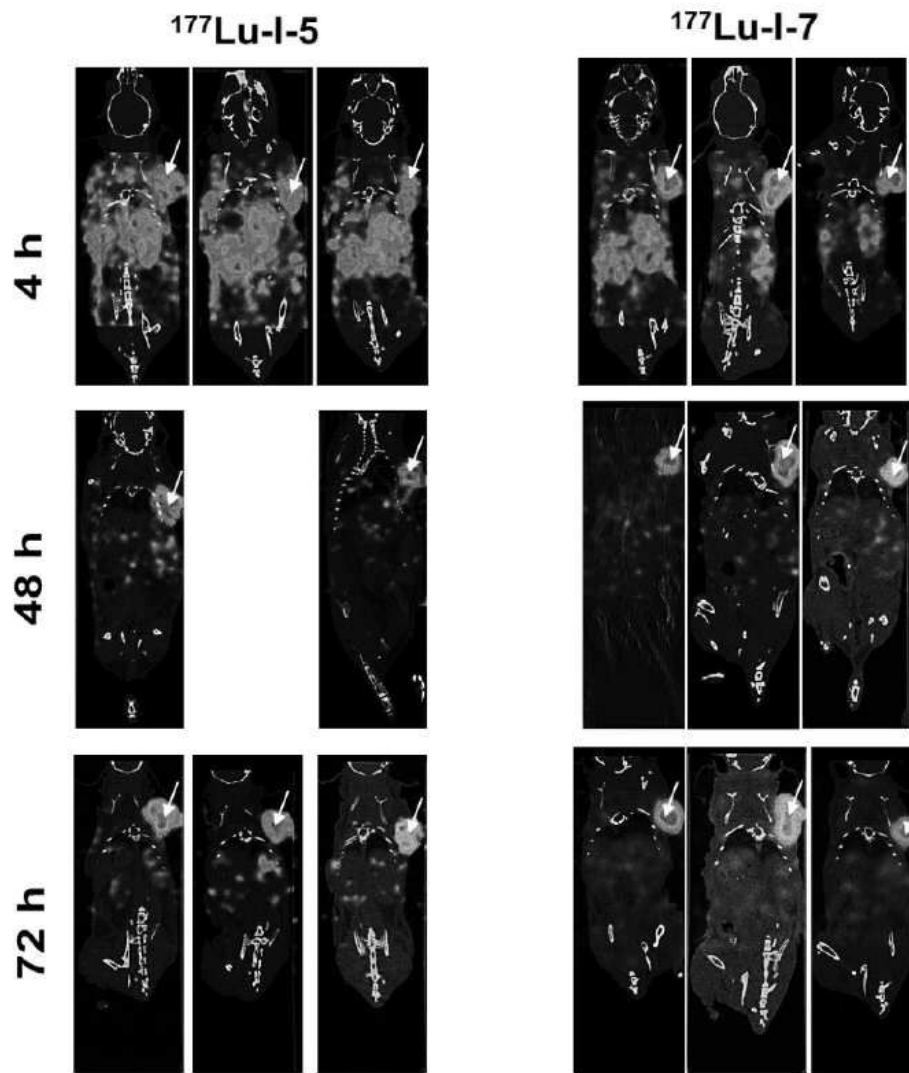


도면4b

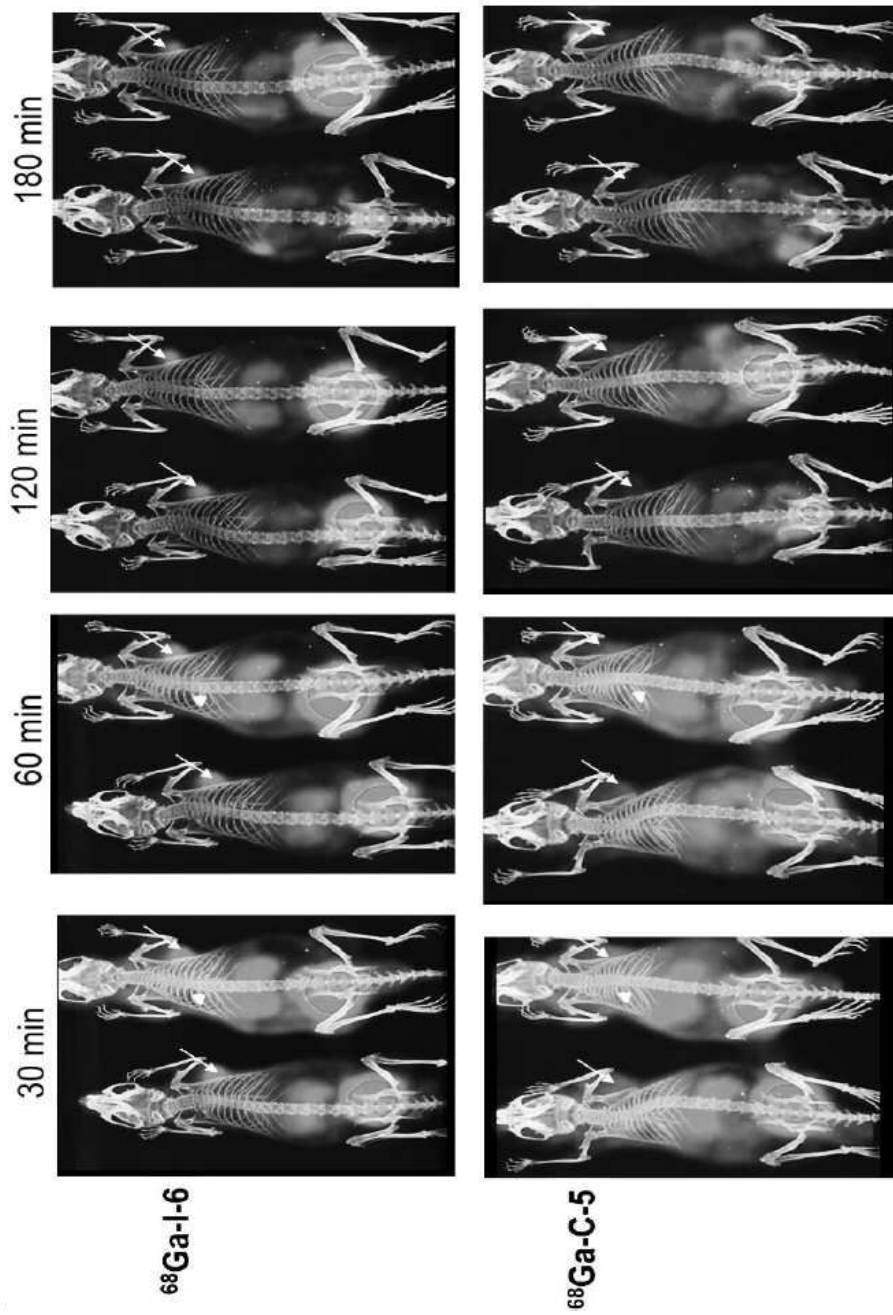
B



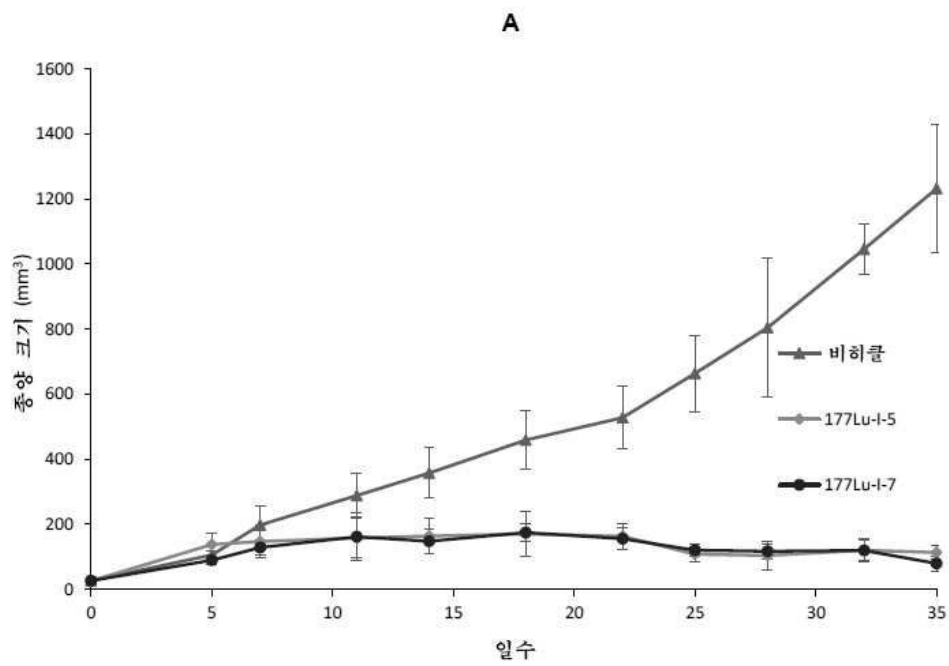
도면5



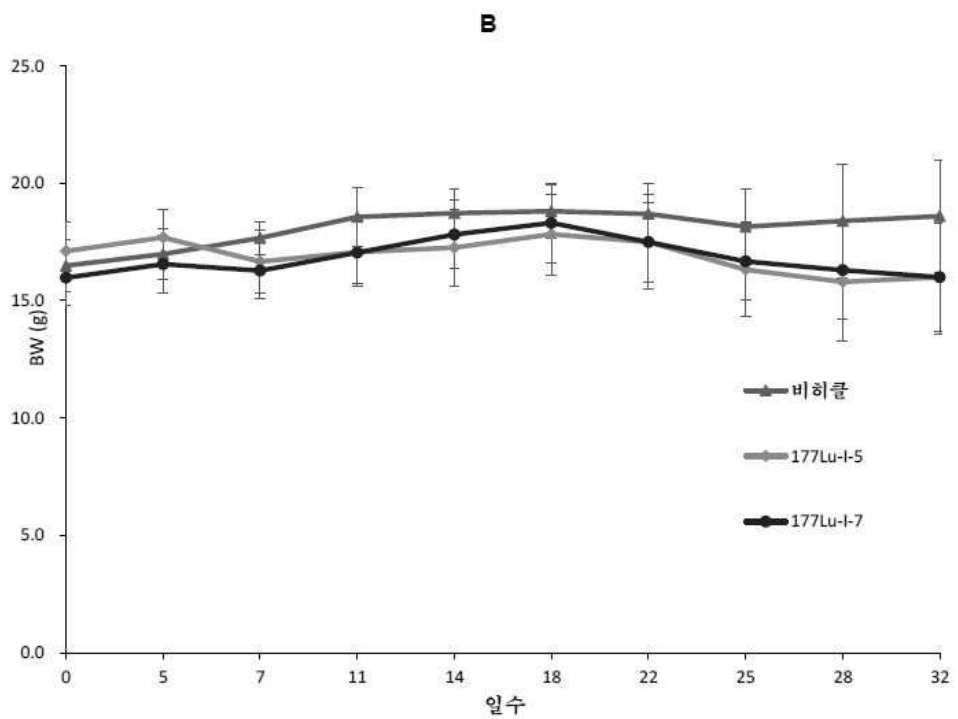
도면6



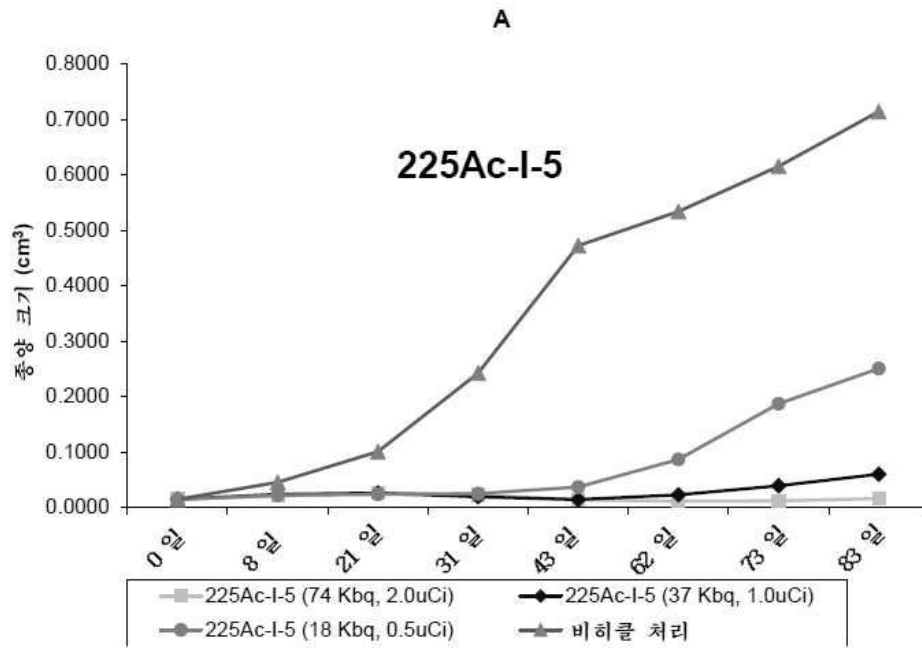
도면7a



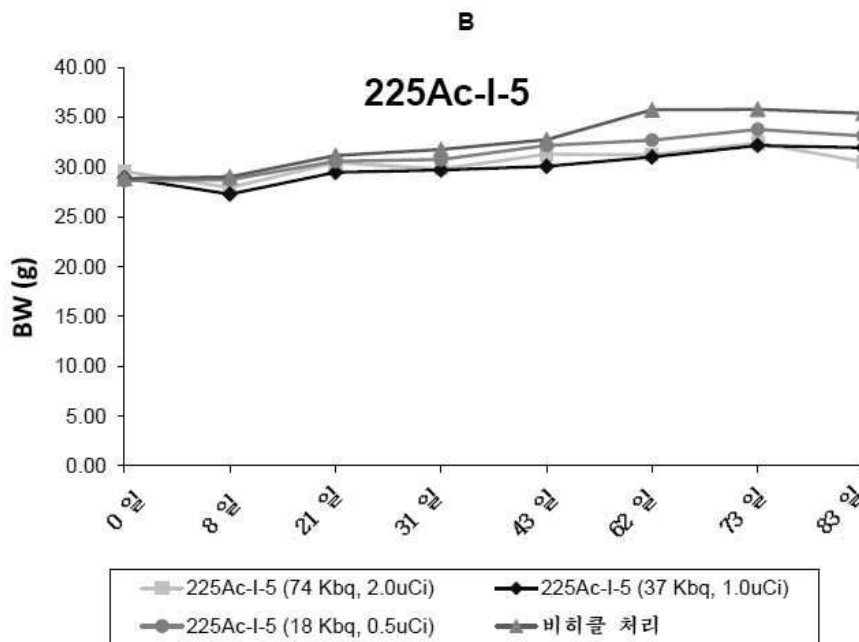
도면7b



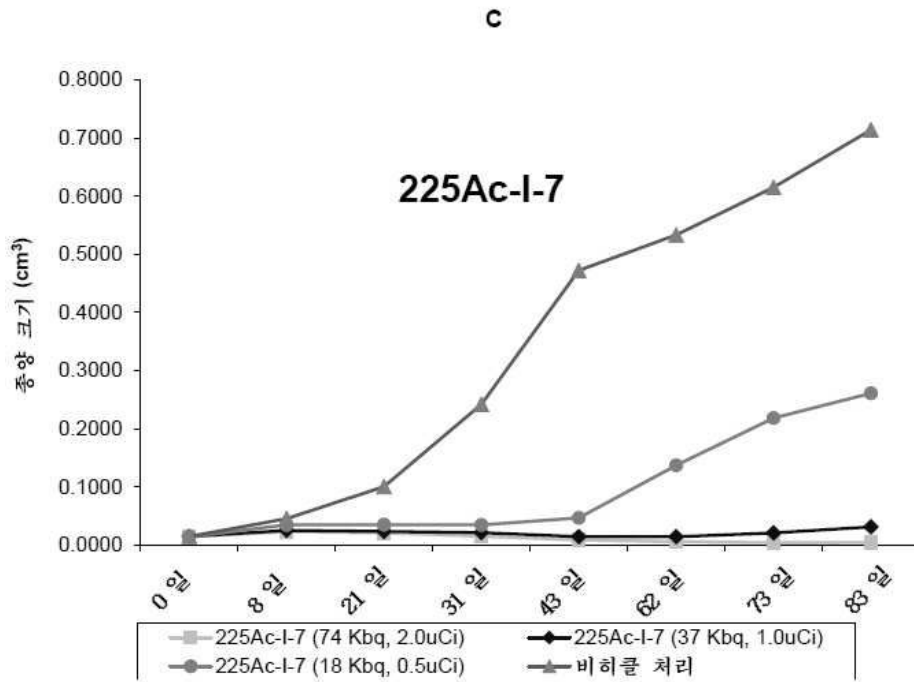
도면8a



도면8b



도면8c



도면8d

