(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0008341
(43) 공개일자 2024년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/08 (2006.01) *A61K 51/04* (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/088 (2020.05)
A61K 51/0472 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7042809
(22) 출원일자(국제) 2022년05월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/062985
(87) 국제공개번호 WO 2022/238553
국제공개일자 2022년11월17일
(30) 우선권주장
21173849.7 2021년05월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
테크니쉐 유니베르시테트 뮌헨
독일, 디-80333 뮌헨, 아르시스슈트라쎄 21
(72) 발명자
베스테르, 한스-위르겐
독일, 85301 슈바이텐키르헨, 암 항 7
파르징거, 마라
독일, 88212 라벤스부르크, 프라우엔슈트라쎄 3
파나우어, 마르쿠스 프레데릭
독일, 60322 프랑크푸르트, 쾨르너슈트라쎄 7
(74) 대리인
(유)한양특허법인

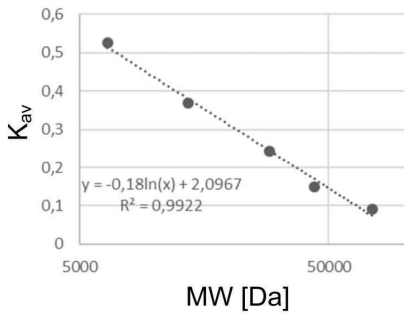
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **방사성약제학적 소마토스타틴 수용체 리간드 및 그의 전구체**

(57) 요 약

신경내분비 종양의 영상화 및/또는 치료에 적합한 신규한 SST 수용체 리간드 화합물이 제공된다. 이들 SST 수용체 리간드 화합물은 SST 결합 모티프, ^{18}F로 표지되거나 또는 ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환에 의해 ^{18}F로 표지될 수 있는 불화규소 억셉터기, 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하기에 적합한 킬레이트기, 및 친수성 아미노산 단위 또는 이러한 단위의 서열로 구성된다.

대 표 도 - 도1



참조	MW	t_R	V	K_{av}
블루 덱스트란 2000		10.034	8.027	
콘알부민	75000	11.859	9.487	0.0914
오브알부민	44000	13.034	10.427	0.1503
탄산무수화효소	29000	14.912	11.930	0.2443
리보누클레아제A	13700	17.398	13.918	0.3688
아프로티닌	6500	20.531	16.425	0.5257

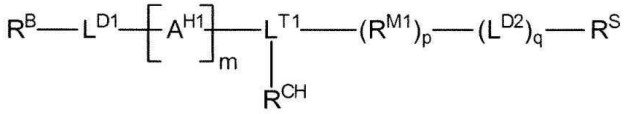
(52) CPC특허분류
C07B 59/008 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 염으로서,



(I)

여기서:

R^B는 소마토스타틴(somatostatin) 수용체에 결합할 수 있는 결합 모티프(binding motif)이고;

L^{D1}은 2가의 연결기이고;

m은 2 내지 6의 정수이고;

A^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, 그의 $-NH_2$ 및 그의 -COOH 작용기에 더하여, 추가의 친수성 작용기를 포함하는, 친수성 아미노산에서 유래된 아미노산 단위이고,

여기서 m개의 단위들 A^{H1} 중 하나가 그의 친수성 작용기에 결합된 아미노산 이외의 친수성 단위를 추가로 보유할 수 있고;

L^{T1}은 3가의 연결기이고;

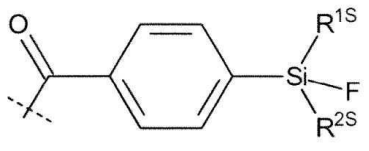
R^{CH}는 킬레이트화된(chelated) 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유하는 킬레이트기이고;

R^{M1}은 친수성 개질기(hydrophilic modifying group)이고, p는 0 또는 1이고;

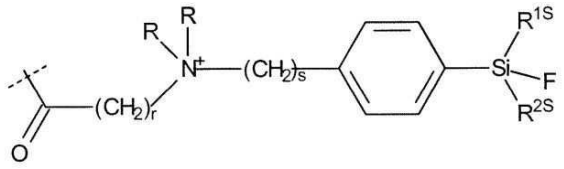
L^{D2}는 2가의 연결기이고, q는 0 또는 1이고;

R^S는 하기 식들 중 하나의 불화규소 억셉터(silicon-fluoride acceptor: SiFA)기이고, 이것은 ^{18}F로 표지되거나 또는 ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환(isotopic exchange)에 의해 ^{18}F로 표지될 수 있는, 불소 원자 및 규소(silicon) 원자를 포함하고,

p가 1인 경우, R^S는 하기 식 (S-3)의 기 또는 식 (S-4)의 기이고:



(S-3)



(S-4)

여기서,

r은 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_s-$의 s는 1 내지 6의 정수이고,

R기는 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬이고,

R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분(remainder)에 부착시키는 결합을 표시하고;

p가 0인 경우, R^S는 상기에서 정의된 것과 같은 식 (S-4)의 기인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 2

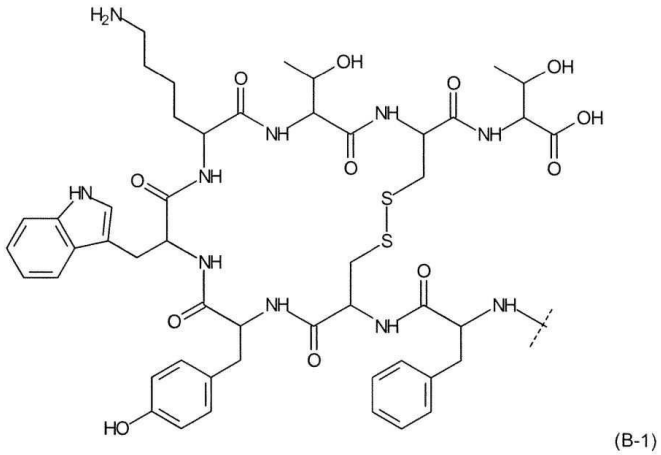
청구항 1에 있어서,

결합 모티프 R^B가 Tyr^3,Thr^8-옥트레오타이드(TATE), Tyr^3-옥트레오타이드(TOC), Thr^8-옥트레오타이드(ATE); 1-Nal^3-옥트레오타이드(NOC), 1-Nal^3,Thr^8-옥트레오타이드(NOCATE), $BzThi^3$-옥트레오타이드(BOC), $BzThi^3$,Thr^8-옥트레오타이드(BOCATE), JR11, BASS, 및 KE121로부터 선택된 수용체 작용제(agonist) 또는 수용체 길항제(antagonist)에서 유래될 수 있는 기를 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

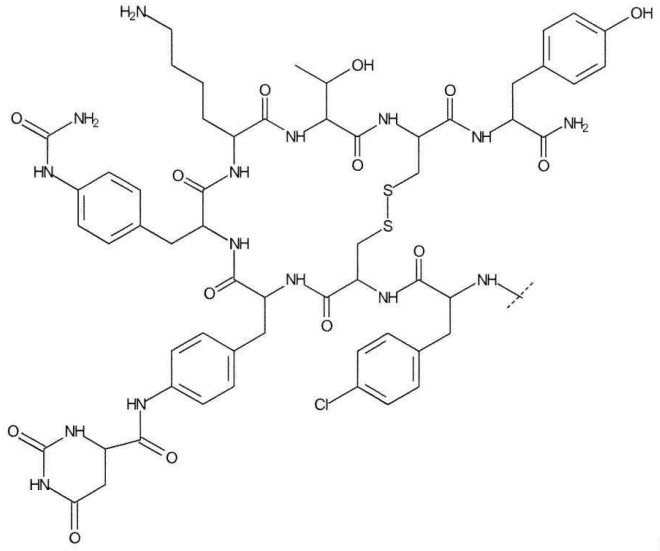
청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

결합 모티프 R^B가 하기 식 (B-1) 또는 식 (B-2)의 기를 포함하는, 화합물 또는 그의 염으로서:



(B-1)



(B-2)

여기서, 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

킬레이트기 R^{CH}가 디에틸렌트리아민펜타메틸렌포스폰산 (EDTMP) 및 그의 유도체, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 및 그의 유도체, 비스(카르복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2] 헥사데칸 (CBTE2a), 시클로헥실-1,2-디아민테트라아세트산 (CDTA), 4-(1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데스-1-일)-메틸벤조산 (CPTA), N'-[5-[아세틸(히드록시)아미노]펜틸]-N-[5-[[4-[5-아미노펜틸-(히드록시)아미노]-4-옥소부타노일]-아미노]펜틸]-N-히드록시부탄디아미드 (DFO) 및 그의 유도체, 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,7-디아세트산 (DO2A), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA), 2-[1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-4,7,10-트리아세트산]-펜탄디오산 (DOTAGA 또는 DOTA-GA), 1,4,7,10-테트라키스(카르바모일메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 (DOTAM), N,N'-디피리독실에틸렌디아민-N,N'-디아세테이트-5,5'-비스(인산염) (DPDP), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), 에틸렌디아민-N,N'-테트라아세트산 (EDTA), 에틸렌글리콜-O,O-비스(2-아미노에틸)-N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), N,N-비스(히드록시벤질)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산 (HBED), 히드록시에틸디아민트리아세트산 (HEDTA), 1-(p-니트로벤질)-1,4,7,10-테트라아자시클로데칸-4,7,10-트리아세테이트 (HP-DOA3), 6-히드라지닐-N-메틸피리딘-3-카복사미드 (HYNIC), 1,4,7-트리아자시클로노난-1-숙신산-4,7-디아세트산 (NODASA), 1-(1-카르복시-3-카르복시프로필)-4,7-(카르복시)-1,4,7-트리아자시클로노난 (NODAGA), 1,4,7-트리아자시클로노난트리아세트산 (NOTA), 4,11-비스(카르복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2] 헥사데칸 (TE2A), 1,4,8,11-테트라아자시클로도데칸-1,4,8,11-테트라아세트산 (TETA), 테르피리딘-비스(메틸렌아민) 테트라아세트산 (TMT), 1,4,7,10-테트라아자시클로트리데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (TRITA), 및 트리에틸렌테트라아민헥사아세트산 (TTHA), N,N'-비스[(6-카르복시-2-피리딜)메틸]-4,13-디아자-18-크라운-6 (H_2macropa),

4-아미노-4-{2-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-에틸} 헵탄디오산 비스-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-아미드] (THP), 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리스[메틸렌(2-카르복시에틸)포스핀산 (TRAP), 2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산 (DO3AM), 및 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스[메틸렌(2-카르복시에틸포스핀산)] (DOTPI), S-2-(4-이소티오시아나토벤질)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 테트라아세트산, 히드라지노니코틴산 (HYNIC), 6-아미노-6-메틸퍼히드로-1,4-디아제핀-N,N,N',N'-테트라아세트산 (AAZTA) 및 그의 유도체, 예컨대 (6-펜탄산)-6-(아미노)메틸-1,4-디아제핀 트리아세테이트 (DATA), 펜타데카-1,4,7,10,13-펜타-아미노펜타아세트산 (PEPA), 헥사데카-1,4,7,10,13,16-헥사아민-헥사아세트산 (HEHR), 4-{[비스(포스포노메틸))카르바모일]메틸}-7,10-비스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데스-1-일)아세트산 (BPAMD), N-(4-{[비스(포스포노메틸))카르바모일]메틸}-7,10-비스(카르복시메틸)-노나-1,4,7-트리아민 트리아세트산 (BPAM), 1,2-[{6-(카르복실레이트) 피리딘-2-일} 메틸아민] 에탄 (DEDPA, H_2DEDPA), 데페록사민 (DFO) 및 그의 유도체, 데페리프론, (4-아세틸아미노-4-일){2-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-에틸}-헵탄디오산 비스-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-아미드] (CP256) 및 그의 유도체 예컨대 YM103; 테트라아자시클로데칸-포스핀산 (TEAP), 6-아미노-6-메틸퍼히드로-1,4-디아제핀-N,N,N',N'-테트라아세트산 (AAZTA); 1-N-(4-아미노벤질)-3,6,10,13,16,19-헥사아자비시클로[6.6.6]-에이코산-1,8-디아민 (SarAr), 6,6'-[{9-히드록시-1,5-비스-(메톡시카르보닐)-2,4-디(피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3,7-디일}비스(메틸렌)]디피콜린산 (H_2bispa^2), 1,2-[{6-(카르복실라토)피리딘-2-일}메틸아미노]-에탄 (H_2dedpa), N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(H_4octapa), N,N'-비스(2-히드록시-5-설포닐벤질)-N,N'-비스-(2-메틸피리딜)에틸렌디아민(H_6Sbbpen) 및 그의 유도체, 트리에틸렌테트라민-N,N,N',N'',N''',N''''-헥사아세트산(TTHA), 2-아미노메틸피페리딘 트리아세트산 (2-AMPTA) 및 그의 유도체, 예컨대 2-(N-(2-히드록시벤질)아미노메틸)피페리딘 (2-AMPTA-HB)은 펩티드 구조에 대한 접합(conjugation)에 적합한 추가적인 작용기를 갖는 2-AMPTA의 추가의 작용기화된(functionalized) 유도체, 4-니트로-2-히드록시벤질-2-{[(6)-트랜스-2-[벤질(카르복시메틸)아미노]시클로헥실](카르복시메틸)아미노}아세트산 (RESCA) 및 그의 유도체, 및 6-카르복시-1,4,8,11-테트라아자운데칸 (N_4) 및 그의 유도체로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하

는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

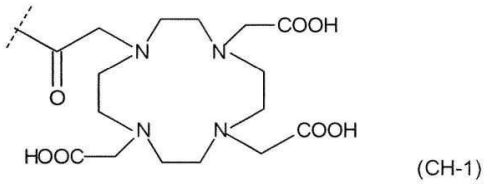
청구항 4에 있어서,

킬레이트기 R^{CH}가 DOTA, DOTAGA, DOTAM, DO3AM, NOTA 및 NODAGA로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

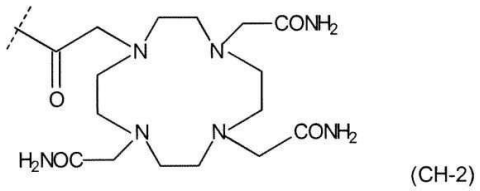
청구항 6

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서,

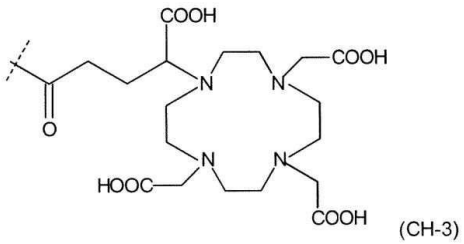
R^{CH}가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유하는 하기 식 (CH-1), 식 (CH-2) 또는 식 (CH-3)의 기인, 화합물 또는 그의 염으로서:



(CH-1)



(CH-2)



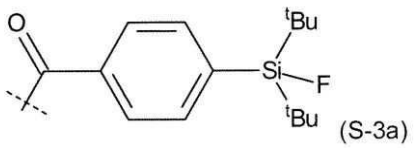
(CH-3)

여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

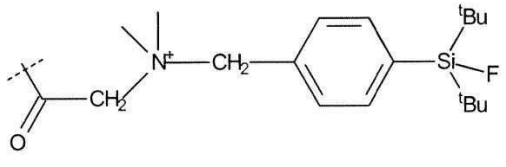
청구항 7

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,

식 (S-3)의 기가 식 (S-3a)의 기이고, 식 (S-4)의 기가 식 (S-4a)의 기인 화합물 또는 그의 염으로서:



(S-3a)



(S-4a)

여기서, ^{t}Bu는 tert-부틸기를 나타내고, 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 단위 A^{H1}의 추가의 친수성 작용기가 $-NH_2$, -COOH, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, -OH 및 $-P(=O)(OH)_2$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 단위 A^{H1}이 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1이고, 친수성 개질기 R^{M1}이 디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되는 아미노산 단위이고, 더욱 바람직하게는 디아미노프로피온산 단위이거나, 또는 p가 0인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,

q가 1이고, 2가의 연결기 L^{D2}가 하기 식 (L-2)의 기이거나, 또는 q가 0인, 화합물 또는 그의 염으로서:

$$-[A^{L2}]_w- \qquad (L\text{-}2)$$

여기서,

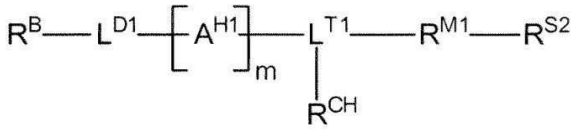
A^{L2}는, 각각의 경우 독립적으로, w가 1보다 큰 경우, 아미노산 단위이고;

w는 1 내지 5이고, 바람직하게는 1 내지 3이고, 더욱 바람직하게는 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

하기 식 (I.2)의 화합물 또는 그의 염으로서:

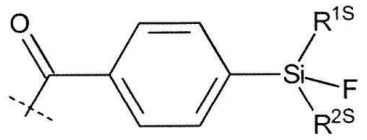


(I.2)

여기서,

R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{CH}, 및 R^{M1}이 전술한 청구항에서와 같이 정의되며;

R^{S2}는 하기 식 (S-3)의 기이고:



(S-3)

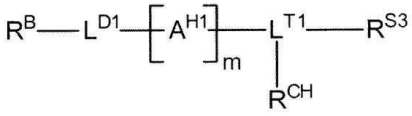
여기서,

R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

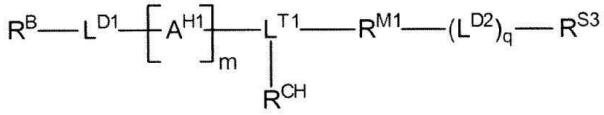
청구항 13

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서,

하기 식 (I.4) 또는 식 (I.5)의 화합물 또는 그의 염으로서:



(I.4)

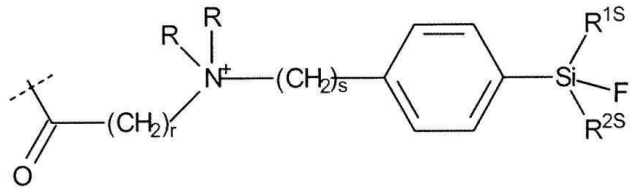


(I.5)

여기서,

R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{M1}, L^{D2}, q 및 R^{CH}이 전술한 청구항에서와 같이 정의되며;

R^{S3}는 하기 식 (S-4)의 기이고:



(S-4)

여기서

r은 1, 2 또는 3이고, s는 1 내지 6의 정수이고,

R은 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬이고,

R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

청구항 1, 청구항 10 또는 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

R^{B}가 Tyr^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(TATE), Tyr^{3}-옥트레오타이드(TOC), Thr^{8}-옥트레오타이드(ATE); 1-NaI^{3}-옥트레오타이드(NOC), 1-Nal^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(NOCATE), $BzThi^{3}$-옥트레오타이드(BOC), $BzThi^{3}$,Thr^{8}-옥트레오타이드(BOCATE), JR11, BASS, 및 KE121로부터 선택된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고;

R^{CH}가 DOTA, DOTAGA, DOTAM, DO3AM, NOTA 및 NODAGA로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하고;

A^{H1}이, 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 14 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 그의 염을 포함하거나 또는 이로 구성되는, 약제학적 조성물 또는 진단 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 신경내분비 종양의 영상화 및/또는 치료에 적합한 신규한 SST 수용체 리간드 화합물이 제공된다. 이들 SST 수용체 리간드 화합물은 SST 결합 모티프, ^{18}F로 표지되거나 또는 ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환에 의해 ^{18}F로 표지될 수 있는 불화규소 억셉터기, 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하기에 적합한 킬레이트기, 및 친수성 아미노산 단위 또는 이러한 단위의 서열로 구성된다.

배 경 기 술

[0002] 신경내분비 종양(NET)은 신경내분비계에서 유래하는 이질적인 악성 종양군이다. 이 계는 내분비샘(뇌하수체, 부갑상선, 부신), 췌장 조직 또는 소화계 및 호흡계(미만성 내분비계: 폐, 위장관)에 위치한 내분비 세포와 같은 다양한 조직의 신경내분비 세포로 구성된다*[1]*. NET은 환자들(인종)의 수준에 따라, 2-5/100000 (년간 새로 진단된 악성 종양의 0.5%)의 발생률을 보이는 드문 것이다. 위장관 종양이 67%로 가장 흔하고, 이어서 호흡계 종양이 25%로 그 뒤를 따른다. 발생률이 낮더라도, 진단 방법의 최적화로 인해 지난 30년 동안 진단 대상의 수가 증가하고 있다*[1-4]*. 그러나, 소마토스타틴 수용체 (SST) 발현은 신경내분비 폐 종양에만 국한되지 않고, 또한 일부 비-신경내분비 암종의 특징이기도 하다*[5, 6]*.

[0003] 클로닝 직후, 그의 계통발생(phylogeny), 구조적 상동성 및 약리학적 특성을 기준으로 SST 수용체의 두가지 부류 또는 군이 확인되었다: a) 첫번째 부류는 SST2, SST3 및 SST5 수용체 아형을 포함하는, SRIF1로 지칭되었으며, 반면에 다른 부류는 다른 두가지 재조합 수용체 아형인 SST1 및 SST4를 포함하는, SRIF2로 지칭되었다[7]. G-단백질-결합 수용체 SST_{1-5}는 다양한 조직의 신경내분비 세포에서 자연적으로 발현되지만, 다양한 유형의 NET 및 기타 종양 및 그의 전이에서는 과발현된다 *[8-10]*. 따라서, SST 수용체는 예를 들어, 양전자-방출-단층 촬영(PET)을 적용하는, 진단의 명확화를 위한 매력적인 표적이다 *[11]*. SST_2의 높은 발현 밀도와 빈도는 암의 진단과 치료에 지배적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며, 그 결과 일반적으로 SST_2에 대한 높은 친화력과 다른 수용체에 대한 다양한 정도의 추가적인 친화력을 갖는 방사성 의약품이 개발되었다*[8, 11]*. 또한, 5가지 아형 모두에 높은 친화력을 갖는 팬-리간드(pan-ligands)가 개발되었다*[6]*.

[0004] 지난 수십년 동안, 양전자 방출 단층 촬영(PET)은 핵의학 분야에서 선도적인 영상화 방법으로 발전하고 있다*[12]*. 상세한 해부학적 및 형태학적 정보를 제공하는 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명 단층 촬영과는 달리, PET는 기능적 정보, 즉 육안적 또는 형태학적 이상이나 가능한 질병의 임상 징후가 나타나기 전에, 신체의 생리학적 및 생화학적 과정에 대한 정보를 제공한다*[13]*.

[0005] PET 진단의 경우, ^{68}Ga 및 ^{18}F는 현재 가장 빈번하게 사용되는 β^+(양전자) 방출 방사성 핵종이다. 갈륨 착물화를 위해, DOTA 또는 NOTA와 같은 킬레이터를 사용할 수 있다. 불화규소 억셉터(SiFA)를 사용한 동위원소 교환 반응을 통해 불소를 도입하는 새로운 방법은 18F-표지 리간드의 접근성을 크게 향상시킬 수 있다*[14]*. PET 핵종으로서 ^{68}Ga는 몇가지 유익한 특성을 나타낸다. ^{68}Ga는 온-사이트(on-site) 사이클로트론을 통해서도 생산될 수 있지만, ^{68}Ga의 광범위한 가용성은 상업적으로 이용 가능하고 취급하기 쉬운 $^{68}Ge/^{68}Ga$ 제너레이터(^{68}Ge; $t_{1/2}$ = 270.8

d)를 통해 보장된다. 이러한 제너레이터는 종종 비용이 많이 들고 일반적으로 용출 당 최대 1.8 GBq ^{68}Ga를 제공한다. 딸 방사성핵종(daughter radionuclide) ^{68}Ga는 임상 스캐너에서 우수한 해상도를 허용하는 높은 풍부도(89%) 및 양전자 에너지($E_{max}(\beta^+)$ = 1.89 MeV)를 갖는 β^+를 방출한다. 68분의 물리적 반감기는 표지에 충분한 시간을 제공하는 반면, 표지는 간단하고 높은 방사성 화학 수율(RCY)을 사용하여 착물화를 통해 수행할 수 있다.

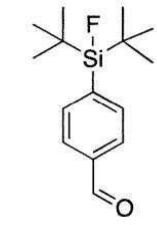
[0006] 그 핵의 특성으로 인해, ^{18}F는 항상 PET-방사성 핵종으로 선택되었다. ^{68}Ga과 비교하여, ^{18}F는 더 높은 양전자 풍부도(97% β^+)를 갖고, 더 약한 β^+-방출 에너지 ($E_{max}(\beta^+)$ = 0.64 MeV)와 더 긴 반감기($t_{1/2}$ = 109.8 분)를 갖는다. 이것은 특히 소형 동물 스캐너 뿐만 아니라 임상 스캐너와 결합하여 더 나은 해상도를 갖는 이미지를 제공한다. ^{68}Ga와 달리, ^{18}F의 제조에는 온-사이트 사이클로트론이 필요하거나 사이클로트론 현장으로부터 ^{18}F-불화물을 매일 공급해야 한다. 현대의 사이클로트론은 >10ci (370 GBq) ^{18}F-불화물 제조를 허용하며, 이것은 결과적으로 ^{18}F-방사성 의약품의 대규모 생산과 다수의 환자의 치료 및 상당한 비용 절감을 가능하게 한다*[12]*.

[0007] 탄소-불소 결합을 형성하여 추적자에 ^{18}F를 도입하기 위해, [^{18}F]불화물에 의한 이탈기의 지방족 또는 방향족 중 어느 하나의 가장 흔한 친핵성 치환이 수행된다. 반응성이 낮기 때문에, 무수의, 극성 비양성자성 용매에서 불화물 음이온의 활성화 뿐만 아니라 높은 반응 온도가 일반적으로 요구된다. 따라서, 제거가 종종 관찰되고, 그 결과 부반응과 원치 않는 부산물이 발생하며, 이것은 정제 단계가 필요하고 RCY가 감소하게 된다*[15]*.

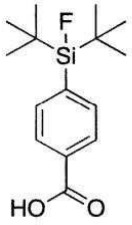
[0008] 고전적인 친핵성 불소화 문제를 회피하기 위해, 인-불소, 규소-불소 또는 붕소-불소 결합을 형성하는 새로운 방법이 개발되었다. 한가지 유망한 방법은 동위원소 교환 반응에 의한 불화규소 억셉터의 ^{18}F 표지이다*[16]*. 여기서 초점은 생리적 조건(혈장 내 pH 7.4) 하에서 높은 안정성을 가지면서도, 실온에서 빠른 동위원소 교환을 허용하는 불화규소 화합물에 맞춰졌다. 화합물 디-*tert*-부틸페닐-플루오로실란 및 그의 유도체는 불소가 없는 수용액에서 탈불소화에 대하여 특히 안정적인 것으로 입증되었다. 안정성은 Si에서 히드록실기의 공격을 효율적으로 억제하여 5-배위결합된 중간체와 최종적으로 이러한 화합물의 OH-대-F-치환(OH-for-F-substitution)을 기반으로 하는 S_N2를 형성하는, 두 개의 입체적으로 요구되는 tert-부틸 치환기의 차폐 효과에 기초한다*[14]*.

[0009] 대조적으로, 두개의 tert-부틸기는 작은 불화물 음이온의 공격과 이후의 SN2 기반 ^{18}F-대-^{19}F-동위원소 교환을 방지할 수 없다. ^{19}F-^{18}F 동위원소 교환은 심지어 실온에서도 빠르며, 높은 비방사능(specific activity)(>100 GBq/μmol)의 ^{18}F-불화물을 사용하는 경우, 실온에서 10 내지 15분 이내에 80-90%의 RCY가 발생한다*[14]*. 따라서, 디-tert-부틸페닐-플루오로실란 및 그의 유사체는 "규소-기반 불화물 억셉터"(SiFA)로 명명하였다. 펩티드에 효과적으로 결합하기 위한 SiFA 모티프를 갖는 첫번째 화합물은 *파라*-(디-tert-부틸플루오로실리)벤조산(SiFA-벤조산) 및 *파라*-(디-*tert*-부틸플루오로실리)벤즈알데히드 (SiFA-벤즈알데히드)였다. SiFA-벤즈알데히드는 옥심 라이게이션(oxime ligation)을 통해 펩티드에 부착될 수 있는 반면, SiFA-벤조산은 활성 에스테르로 전환되거나 제자리에서(in-situ) 활성화되어 펩티드의 N-말단 끝 또는 펩티드의 측쇄 아민에서 아실화제로 작용하여, 펩티드 결합을 형성한다*[17]*. *Niedermoser* 등이 보고한 최근에 공개된 접근 방식은 SiFAlin 알데히드 모이어티를 통해 ^{18}F로 표지된 SiFA 기반 Tyr^3-옥트레오타이드 유사체인 SiFA*lin*TATE의 개발이 설명되었다*[18, 19]*. 위에서 언급한 ^{18}F-기반 SST 추적자 [^{18}F]SiFA*lin*TATE는 지난 몇 년에 걸쳐 어느 정도 관심을 얻었다*[20, 21]*. 그러나 [^{68}Ga]DOTA-TATE와 같이, 임상적으로 확립된 ^{68}Ga-기반 리간드에 비해, 전반적인 *생체 내* 특성은 덜 유리하였다*[19, 20, 22]*.

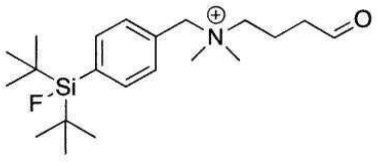
[0010] 합성된 알데히드를 통해 생산되는 옥심 기반 SiFA-방사성의약품의 한가지 중요한 단점은, pH 1.5-4.5의 수용액에서의, 한편으로는 옥심 생성물과 다른 한편으로는 유리체(유리 SiFA-알데히드 또는 SiFA*lin*-알데히드 및 아미노옥시-접합된 펩티드) 사이의 평형이다. 결과적으로 놀랍지도 않게, 사전-활성화된 [^{18}F]불화물과의 동위원소 교환 이전에 옥살산(알칼리성 pH를 조정하는데 필요함)이 포함된 용액에 SiFA*lin* 전구체를 용해시키는 경우, 전구체가 분해되는 것으로 밝혀졌다*[23]*.

[0011] 

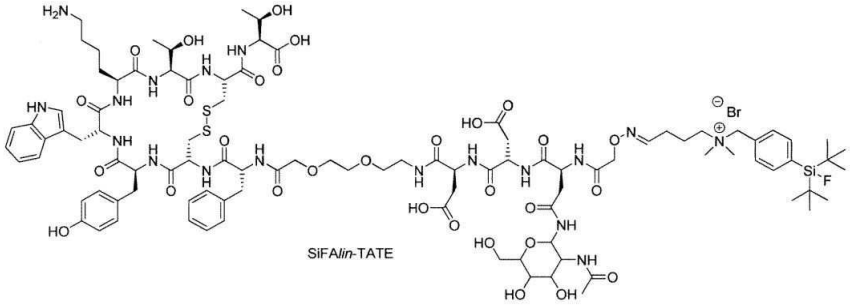
SiFA-벤즈알데히드

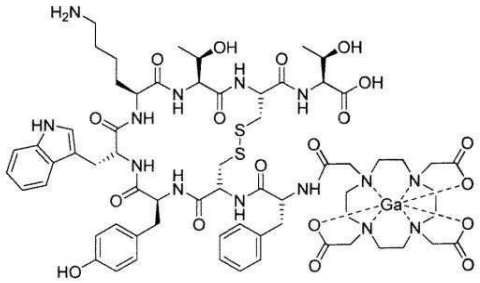


SiFA- 벤조산



SiFA*lin*- 알데히드

[0012] 

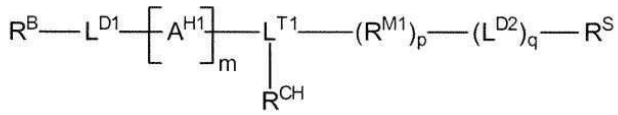
[0013] 

[0014] 따라서 본 발명은 신경내분비 종양의 영상화 및/또는 치료에 적합한 신규한 SiFA-기반 SST 수용체 리간드 화합물을 제공한다. 이러한 SST 수용체 리간드 화합물은 1. SiFA-모이어티, 2. 킬레이트제 또는 킬레이트 및 3. 친수성 아미노산/아미노산 서열로 구성된다. 후자의 두가지는 가장 관련성이 높은 것을 언급하는, 혈액 제거(blood clearance), 혈관 외 유출(extravasation) 및 종양 조직과 같은 조직으로의 확산 또는 배설 경로와 같은 *생체 내* 파라미터에 영향을 미치는 관련 요인으로서 SiFA-빌딩 블록의 인간 혈청 알부민(HSA)에의 부분적인 결합 및 높은 친유성을 보상한다. 추가적으로, 아미노산/아미노산 서열은 전체 리간드 순 전하를 조절하여, 표적에 대한 리간드 친화도에 영향을 미친다. SiFA-빌딩 블록의 조정(예를 들어, 양전하의 첨가)을 통해 HSA에 대한 SiFA의 친화력을 뚜렷하게 낮출 수 있다. 친유성, 표적에 대한 친화성 및 HSA 결합과 같은 모든 파라미터들은 그러한 방사성 의약품의 종양 흡수에 영향을 미치므로, 이에 따라 진단 정확도 또는 치료 효과에 영향을 미친다. 또한, 상기에서 설명된 디자인은 ^{18}F-표지된 진단용 방사성 의약품의 개발을 허용할 뿐만 아니라, 킬레이트를 형성하기 위해 방사성 금속(예컨대 Lu-177, Y-90 또는 Ac-225, 단지 몇가지만 언급함)을 사용하여 킬레이터에 표지된 치료 추적자의 개발도 가능하게 한다. 이러한 치료 추적자에서 SiFA 모이어티는 방사성(...Si-^{19}F)이 아니지만, 치료 추적자의 ^{18}F-표지된/비방사성 킬레이트는 정확히 동일한 화학 구조와 이에 따른 생체 내 특성을 가진 추적자를 사용하여 PET 영상화를 통해 치료전 선량 측정(pretherapeutic dosimetry)에 사용될 수 있다.

[0015] 또한, SiFA, 킬레이트제 및 추가 친수성 빌딩 블록의 조합을 통해 SST 발현 종양의 영상화 또는 치료에 가장 적합한 약동학적 특성을 조절할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예컨대 전임상 및 임상 영상화, 치료학적 적용, 예컨대 내부 방사선요법 뿐만 아니라 치료전 선량 측정과 같은 의학적 적용에 특히 적합하다.

발명의 내용

[0016] 특히, 본 발명은 하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



(I)

[0017]

[0018] 여기서:

[0019] R^B는 소마토스타틴(somatostatin) 수용체에 결합할 수 있는 결합 모티프(binding motif)이고;

[0020] L^{D1}은 2가의 연결기이고;

[0021] m은 2 내지 6, 바람직하게는 2 내지 5, 더욱 바람직하게는 2 또는 3의 정수이고;

[0022] A^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, 그의 $-NH_2$ 및 그의 -COOH 작용기에 더하여, 추가의 친수성 작용기를 포함하는, 친수성 아미노산에서 유래된 아미노산 단위이고,

[0023] 여기서 m개의 단위들 A^{H1} 중 하나가 그의 친수성 작용기에 결합된 아미노산 이외의 친수성 단위를 추가로 보유할 수 있고;

[0024] L^{T1}은 3가의 연결기이고;

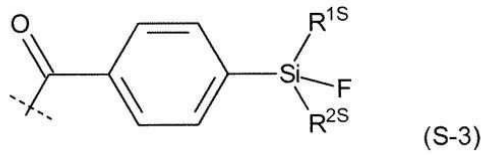
[0025] R^{CH}는 킬레이트화된(chelated) 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유하는 킬레이트기이고;

[0026] R^{M1}은 친수성 개질기(hydrophilic modifying group)이고, p는 0 또는 1이고;

[0027] L^{D2}는 2가의 연결기이고, q는 0 또는 1이고;

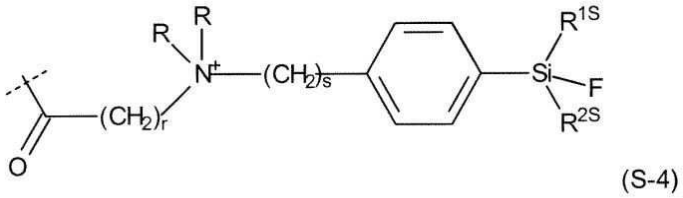
[0028] R^S는 하기 식들 중 하나의 불화규소 억셉터(silicon-fluoride acceptor: SiFA)기이고, 이것은 ^{18}F로 표지되거나 또는 ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환(isotopic exchange)에 의해 ^{18}F로 표지될 수 있는, 불소 원자 및 규소(silicon) 원자를 포함하고,

[0029] p가 1인 경우, R^S는 하기 식 (S-3)의 기 또는 식 (S-4)의 기이고:



(S-3)

[0030]



(S-4)

[0031]

[0032] 여기서,

[0033] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, $-(CH_2)_s-$의 s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0034] R기는 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 둘 다 메틸이고,

[0035] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분(remainder)에 부착시키는 결합을 표시하고;

[0036] p가 0인 경우, R^{S}는 상기에서 정의된 것과 같은 식 (S-4)의 기이다.

[0037] 상기에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 식 (I)의 화합물을 포함한다. 더욱이, 식 (I)의 화합물의 염, 전형적으로 약제학적으로 허용가능한 염이 본 발명에 포함된다. 따라서, 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 본 발명의 화합물에 대한 임의의 언급은 식 (I)의 화합물 (및 본원에 개시된 이들 식의 바람직한 실시형태) 및 그의 염을 포함한다. 마찬가지로, 고려 중인 화합물의 특정한 입체화학이 특정한 맥락에서 표시되지 않는 한, 식 (I)의 임의의 키랄 화합물 및 그의 염의 임의의 라세미체, 거울상이성체 또는 부분입체이성체가 포함된다. 소마토스타틴(SST) 수용체에 결합하고 이러한 수용체에 대한 리간드로서 작용하는 그의 능력으로 인해, 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 SST 수용체 리간드 화합물, 또는 간단히 본 발명의 리간드 화합물로 지칭될 수 있다.

[0038] 하기에서, 식 (I)의 화합물 및 그의 염, 및 그의 바람직한 실시 형태에 대한 추가적인 설명이 제공될 것이다.

[0039] 소마토스타틴 (SST) 수용체 결합 리간드 화합물로서 작용할 수 있도록, 본 발명의 화합물은 본 발명에 따른 화합물과 SST 수용체 사이에서 발생하는 리간드/수용체 상호작용을 보장하는 결합 모티프 R^{B}를 포함하고, 따라서 SST 수용체를 향한 화합물에 대한 기본적인 친화력 앵커 역할을 한다. R^{B}는 또한 본 발명의 화합물에서 표적화기 또는 표적화 모티프로 지칭될 수 있다. 바람직하게는, R^{B}는 적어도 소마토스타틴 수용체 2, 또는 SST_2, 또는 그 이상의 소마토스타틴 수용체 아형, 또는 심지어 모든 소마토스타틴 수용체 아형에 결합할 수 있으며, 후자는 소위 SST 팬-수용체 리간드를 생성한다.

[0040] 결합 모티프 R^{B}는 하나 이상의 SST 수용체에 높은 친화도로 결합할 수 있다. 이러한 맥락에서, 높은 친화도 결합은 바람직하게는 결합 모티프를 포함하는 리간드 화합물이 낮은 나노몰 범위, 바람직하게는 50 nM 이하, 더욱 바람직하게는 10 nM 이하, 더욱 더 바람직하게는 5 nM 이하에서의 IC50을 나타내는 것을 의미한다. 명확성을 위해, 본원에서 반수 최대 억제 농도(IC50)는, *시험관 내*에서 SST 수용체에 대해 50%까지의 방사성 참조 리간드 (본원에서는 [^{125}I]Tyr^{3}-옥트레오타이드)의 결합을 억제하는데 필요한 식 (I) 또는 식 (II)에 따른 리간드 화합물 또는 결합 모티프 R^{B}의 몰 농도의 정량적 측정으로 정의된다.*[1]*

[0041] 본원에 언급된 것으로서 SST 수용체에 높은 친화력 결합을 할 수 있는 바람직한 결합 모티프는 하나 이상의 SST 수용체 타입에 높은 친화력을 나타낼 수 있다는 것이 이해될 것이다. 바람직하게는, 결합 모티프 R^{B}는 SST_2에 대한 SST 수용체 아형 중에서 가장 높은 결합 친화도를 나타내는 것 중 하나이다.

[0042] 적합한 결합 모티프에는 SST 수용체의 작용제(agonist) 및 길항제(antagonist)가 포함된다.

[0043] 본 발명에 따른 화합물과 SST 수용체 사이의 결합 상호작용을 보장하는 구조와 함께, 결합 모티프 R^{B}는 일반적으로 커플링기, 즉 R^{B}를 R^{B}기와 L^{D1}기 또는 L^{T2}기 사이에 각각 형성된 공유결합을 통해 본 발명의 화합물의 나머지 부분에 부착되도록 하는 작용기를 포함한다. 커플링기는 하나 이상의 원자들로 구성될 수 있다. 예시적인 커플링기는 -NH-, -NR- (여기서 R기는 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 메틸임), -C(O)-, -O-, -S-, 4차 암모늄기, 및 티오우레아 가교 또는 R^{B}가 부착된 상보적인 기와 함께 이러한 티오우레아 가교를 형성하는 기로부터 선택될 수 있다. 이러한 맥락에서, 그리고 또한 본원에서 가능한 커플링기로서 4차 암모늄기를 언급하는 다른 경우에, 4차 암모늄기는 바람직하게는 식 $-N(R)_2^{+}-$의 커플링기이고, 여기서 R기는 독립적으로 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 메틸이다. 이해되는 바와 같이, R^{B}로 구성된 커플링기는 본 발명에 따른 화합물에서 L^{D1} 또는 L^{T2}로 구성된 추가의 상보적인 커플링기에 공유 결합으로 연결되어 두 개의 커플링기가 결합하여 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 (-C(O)-NH-), 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 또는 티오우레아 가교 (-NH-C(S)-NH-)를 형성할 수 있다. 본원에 언급된 바와 같이, 또한 하기의 추가 경우에 있어서, 알킬화된 아미드 결합 -C(O)-NR-의 치환기 R은 C1 내지 C6 알킬, 바람직하게는 메틸이다. R^{B}는 커플링기 -NH-를 포함하고, 커플링기는

각각 L^{D1} 또는 L^{T2}에 의해 제공되는 기 -C(O)-와 아미드 결합 -C(O)-NH-를 형성하는 것이 바람직하다.

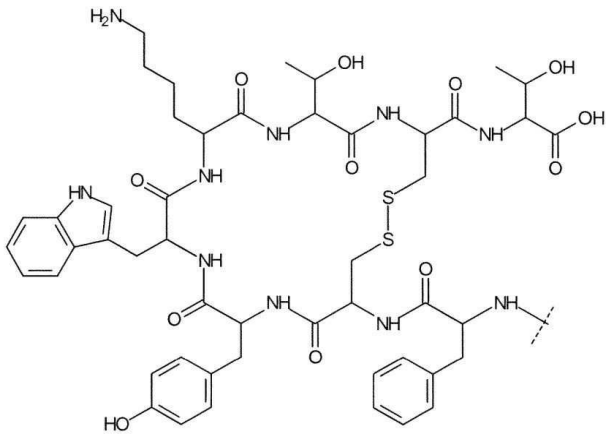
[0044] 전형적으로, 결합 모티프 R^{B}는 SST에 결합할 수 있는 펩티드 구조, 바람직하게는 고리형 펩티드 구조 또는 이황화물 가교에 의해 고리화된 펩티드를 포함한다. SST에 결합할 수 있는 다양한 펩티드가 알려져 있고 문헌에 설명되어 있다. 이것들은 예를 들어, 펩티드에 포함된 카르복실산기 또는 아미노기를 사용하여 화합물의 나머지 부분과 아미드 결합을 형성함으로써, 본 발명의 화합물에서 결합 모티프를 제공하는데 사용될 수 있다.

[0045] 따라서, 결합 모티프는 기를 포함할 수 있으며, 바람직하게는 Tyr^{3}-옥트레오타이드 (또는 Tyr^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드, TATE, H-D-Phe-*시클로*(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-OH), Thr^{8}-옥트레오타이드(ATE), Phe^{1},Tyr^{3}-옥트레오타이드(TOC, H-D-Phe-*시클로*(L-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-올), Nal^{3}-옥트레오타이드(NOC, H-D-Phe-*시클로*(L-Cys-L-1-Nal-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-L-Thr-올), 1-Nal^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(NOCATE), $BzThi^{3}$-옥트레오타이드(BOC), $BzThi^{3}$,Thr^{8}-옥트레오타이드(BOCATE), JR11 (H-L-Cpa-*시클로*(D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH_2), BASS (H-L-Phe(4-NO_2)-*시클로*(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH_2) 및 KE121 (*시클로*(D-Dab-L-Arg-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe))로부터, 더욱 바람직하게는 TATE 또는 JR11로부터, 가장 바람직하게는 TATE로부터 선택된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제에서 유래될 수 있는 기를 포함할 수 있다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, R^{B}기는 수용체 작용제 또는 길항제에서 함유된 작용기, 예를 들어 카르복실산기 또는 아미노기를 사용하여 상기에 나열된 수용체 작용제 또는 길항제에서 편리하게 유도될 수 있고, R^{B}기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 커플링기를 제공한다. 바람직하게는, 이들 펩티드 수용체 작용제 또는 수용체 길항제는 그 내부에 함유된 아미노기를 사용하여 R^{B}기를 제공하는데, 예를 들어 펩티드에 함유된 선택적으로 치환된 페닐알라닌 단위에서 본 발명의 화합물의 나머지 부분과 아미드 결합을 형성한다. 이 경우, R^{B}와 L^{D1} 사이의 공유결합(식 (I))은 R^{B}의 커플링기인 말단 -NH- 기와 말단 -C(O)- 기 사이에 형성되고, 이것은 L^{D1}에서 말단 커플링기로서 나타내어질 수 있다.

[0046] 대안적으로, 숙련된 독자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, R^{B}기는 L^{D1}과 화학적 결합이 형성되도록 하는 작용기를 제공하는 추가의 작용성 모이어티, 예컨대 L^{D1} 상의 아민에 연결되어 티오우레아 가교를 형성할 수 있는 이소티오시아네이트가 있는 모이어티의 도입에 의해 상기 나열된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제로부터 편리하게 유도될 수 있다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 일반적으로 "생체접합 전략(bioconjugation strategies)"으로 요약되는 다른 접합 전략을 사용하여 본 발명에 따른 화합물의 R^{B}기를 L^{D1}에 연결할 수도 있다.

[0047] 상기 내용과 함께, 결합 모티프 R^{B}는 아래에 나타낸 바와 같이, 예를 들어 하기 식 (B-1) 또는 식 (B-2)의 기, 바람직하게는 하기 식 (B-1) 또는 식 (B-2)의 기를 포함할 수 있다. 그 중에서도, 식 (B-1)의 기가 바람직하다.

[0048] 식 (B-1)의 기는 하기의 구조를 갖는다:

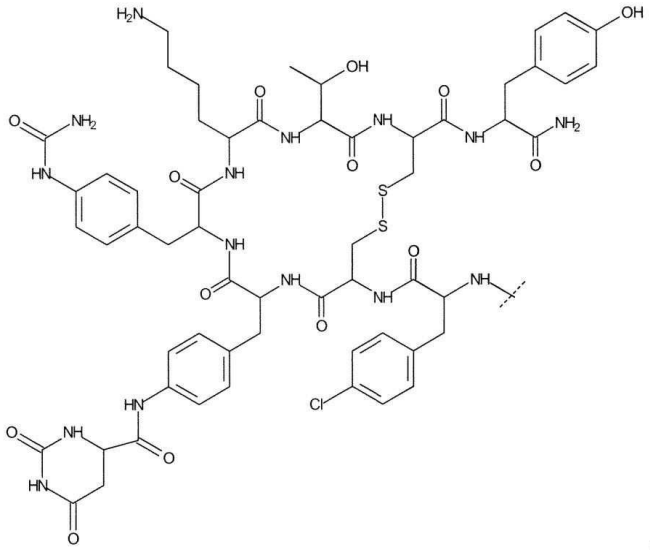


(B-1)

[0049]

[0050] 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 식 (B-1)에서 점선으로 표시된 결합은 질소 원자에 반대쪽 말단에 메틸기를 보유하지 않고, R^B기를 식 (I)의 화합물의 나머지 부분, 즉, 이 경우 식 (I)의 R^B의 부착 지점에 부착시키는 결합을 나타낸다. 바람직하게는, 식 (B-1)에서 점선으로 표시된 결합은 식 (B-1)에 표시된 -NH-기의 질소 원자와 카보닐기의 탄소 원자 사이에 본 발명의 화합물에 존재하는 공유 결합을 나타내는데, 이것은 L^{D1}에서 말단기로 존재할 수 있다. 따라서, 아미드 결합이 제공된다.

[0051] 식 (B-2)의 기는 하기의 구조를 갖는다:

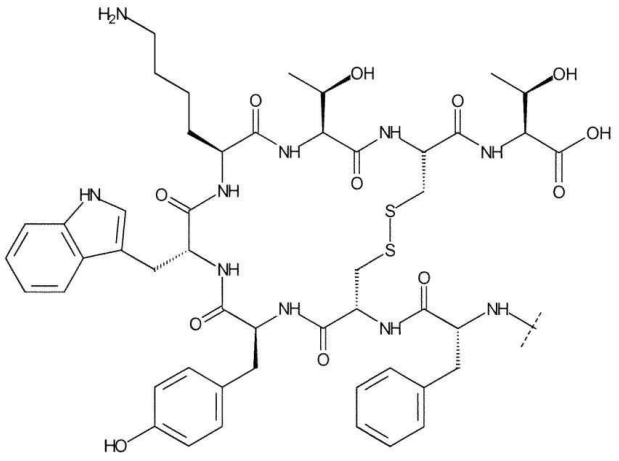


(B-2)

[0052]

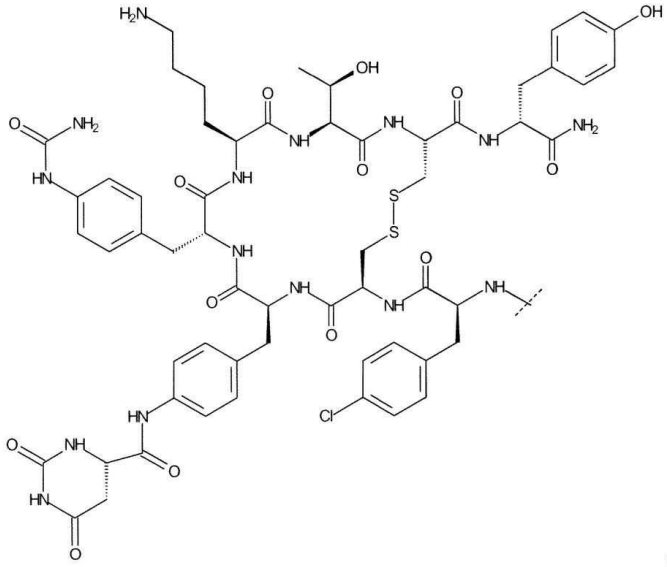
[0053] 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 식 (B-2)에서 점선으로 표시된 결합은 질소 원자에 반대쪽 말단에 메틸기를 보유하지 않고, R^B기를 식 (I)의 화합물의 나머지 부분, 즉, 이 경우 식 (I)의 R^B의 부착 지점에 부착시키는 결합을 나타낸다. 바람직하게는, 식 (B-2)에서 점선으로 표시된 결합은 식 (B-2)에 표시된 -NH-기의 질소 원자와 카보닐기의 탄소 원자 사이에 본 발명의 화합물에 존재하는 공유 결합을 나타내는데, 이것은 L^{D1}에서 말단기로 존재할 수 있다. 따라서, 아미드 결합이 제공된다.

[0054] 더욱 바람직하게는, 결합 모티프 R^B는 식 (B-1a) 기 또는 식 (B-2a)의 기이고, 그 중에서 식 (B-1a)의 기가 바람직하다:



(B-1a),

[0055]



(B-2a)

[0056]

[0057] 여기서, 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다.

[0058] 식 (I)의 화합물 및 그의 염의 킬레이트기 R^{CH}는 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는데 적합하다. 적합한 킬레이트기가 유도될 수 있는 다양한 킬레이트제는 당업계에 잘 알려져 있으며 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다. 금속- 또는 양이온-킬레이트제, 예를 들어, 킬레이트기로 작용하기에 적합한 매크로사이클릭 또는 비고리(acyclic) 화합물은 여러 제조업체로부터 구입할 수 있다. 다수의 킬레이트제가 당업자에 의해 더 이상 고심되지 않고 기성품 방식으로 사용될 수 있는 것이 이해될 것이다. 주어진 양이온과 함께 킬레이트를 형성하기 위한 킬레이트기의 적합성은 킬레이트기가 고려 중인 양이온을 포함하는 킬레이트 착물에 킬레이트된 리간드를 제공할 수 있어야 하지만, 그러나 킬레이트 착물에서 양이온의 유일한 리간드를 제공하기 위해 킬레이트기가 필요하지는 않다. 따라서, 킬레이트기 R^{CH}가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 함유하는 경우, 양이온은 착물 양이온, 예를 들어, 예컨대 옥소 리간드인 킬레이트기 이외의 추가적인 배위 리간드를 보유하는 금속 이온일 수 있다.

[0059] 예를 들어, 킬레이트기 R^{CH}는 다음 중 적어도 하나를 포함할 수 있다:

[0060] (i) 산소 원자 및 질소 원자로부터 2개 이상, 바람직하게는 3개 이상이 선택된 8개 내지 20개의 고리 원자를 갖는 매크로사이클릭 고리 구조; 및

[0061] (ii) 산소 원자 및 질소 원자로부터 2개 이상, 바람직하게는 3개 이상이 선택된 헤테로원자인 8개 내지 20개의 주쇄 원자를 갖는 비고리형의, 열린 사슬(open chain) 킬레이트 구조.

[0062] 바람직하게는, 킬레이트기 R^{CH}는 Sc, Cr, Mn, Co, Fe, Ni, Cu, Ga, Zr, Y, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, In, Sn, Te, Pr, Nd, Gd, Pm, Tb, Sm, Eu, Gd, Tb, Ho, Dy, Er, Yb, Tm, Lu, Re, W, Pt, Ir, Hg, Au, Pb, At, Bi, Ra, Ac, 및 Th의 양이온으로부터 선택된 양이온을 포함하는 킬레이트를 형성하기에 적합한 킬레이트기이거나, 또는 ^{18}F 또는 ^{19}F, 예컨대 ^{18}F-$[AlF]^{2+}$를 포함하는 양이온 분자를 포함하는 킬레이트이다. 보다 바람직하게는, 킬레이트기는 Cu, Ga, Lu 및 Pb의 양이온, 더욱 바람직하게는 Ga 또는 Lu의 양이온으로부터 선택된 양이온을 포함하는 킬레이트를 형성하는데 적합하다.

[0063] 양이온에 대한 킬레이트 리간드로서 적합한 구조와 함께, 킬레이트기 R^{CH}는 R^{CH}기와 L^{T1}기 사이에 형성된 공유 결합을 통해 R^{CH}가 본 발명의 화합물의 나머지 부분에 부착되도록 하는 커플링기를 일반적으로 포함한다. 커플링기는 하나 이상의 원자로 구성될 수 있다. 예시적인 커플링기는 -NH-, -NR- (여기서 R기는 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 메틸임), -C(O)-, -S-, -O-, 4차 암모늄기, 및 티오우레아 가교 또는 R^{CH}가 부착된 상보적인 기와 함께 이러한 티오우레아 가교를 형성하는 기로부터 선택될 수 있다. 커플링기는 본 발명의 화합물에서 L^{T1}로 구성된 추가의 상보적인 커플링기에 공유 결합으로 연결되어, 두개의 커플링기가 결합하여 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 -C(O)-NH-, 알킬화된 아미드 결합 -C(O)-NR-, 또는 티오우레아 가교를 형성할 수 있다. R^{CH}는 커플링기 -C(O)-를 포함하고, 커플링기는 L^{T1}에 의해 제공된 -NH-기와 아미드 결합 -C(O)-NH-를 형성하는 것이 바람직하다.

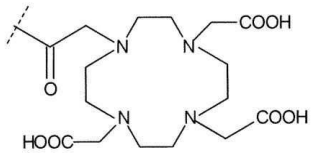
[0064] 킬레이트기 R^{CH}는 기를 포함할 수 있고, 바람직하게는 디에틸렌트리아민펜타메틸렌포스폰산 (EDTMP) 및 그의 유도체, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 및 그의 유도체, 비스(카르복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2] 헥사데칸 (CBTE2a), 시클로헥실-1,2-디아민테트라아세트산 (CDTA), 4-(1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데스-1-일)-메틸벤조산 (CPTA), N'-[5-[아세틸(히드록시)아미노]펜틸]-N-[5-[[4-[5-아미노펜틸-(히드록시)아미노]-4-옥소부타노일]-아미노]펜틸]-N-히드록시부탄디아미드 (DFO) 및 그의 유도체, 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,7-디아세트산 (DO2A), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA), 2-[1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-4,7,10-트리아세트산]-펜탄디오산 (DOTAGA 또는 DOTA-GA), 1,4,7,10-테트라키스(카르바모일메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 (DOTAM), N,N'-디피리독실에틸렌디아민-N,N'-디아세테이트-5,5'-비스(인산염) (DPDP), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), 에틸렌디아민-N,N'-테트라아세트산 (EDTA), 에틸렌글리콜-O,O-비스(2-아미노에틸)-N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), N,N-비스(히드록시벤질)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산 (HBED), 히드록시에틸디아민트리아세트산 (HEDTA), 1-(p-니트로벤질)-1,4,7,10-테트라아자시클로데칸-4,7,10-트리아세테이트 (HP-DO3A), 6-히드라지닐-N-메틸피리딘-3-카복사미드 (HYNIC), 1,4,7-트리아자시클로노난-1-숙신산-4,7-디아세트산 (NODASA), 1-(1-카르복시-3-카르복시프로필)-4,7-(카르복시)-1,4,7-트리아자시클로노난 (NODAGA), 1,4,7-트리아자시클로노난트리아세트산 (NOTA), 4,11-비스(카르복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2]헥사데칸 (TE2A), 1,4,8,11-테트라아자시클로도데칸-1,4,8,11-테트라아세트산 (TETA), 테르피리딘-비스(메틸렌아민) 테트라아세트산 (TMT), 1,4,7,10-테트라아자시클로트리데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (TRITA), 및 트리에틸렌테트라아민헥사아세트산 (TTHA), N,N'-비스[(6-카르복시-2-피리딜)메틸]-4,13-디아자-18-크라운-6 (H_2macropa), 4-아미노-4-{2-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-에틸} 헵탄디오산 비스-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-아미드] (THP), 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리스[메틸렌(2-카르복시에틸)포스핀산 (TRAP), 2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산 (DO3AM), 및 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스[메틸렌(2-카르복시에틸포스핀산)] (DOTPI), S-2-(4-이소티오시아나토벤질)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 테트라아세트산, 히드라지노니코틴산 (HYNIC), 6-아미노-6-메틸퍼히드로-1,4-디아제핀-N,N,N',N'-테트라아세트산 (AAZTA) 및 그의 유도체, 예컨대 (6-펜탄산)-6-(아미노)메틸-1,4-디아제핀 트리아세테이트 (DATA), 펜타데카-1,4,7,10,13-펜타-아미노펜타아세트산 (PEPA), 헥사데카-1,4,7,10,13,16-헥사아민-헥사아세트산 (HEHR), 4-{[비스(포스포노메틸)) 카르바모일] 메틸}-7,10-비스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데스-1-일) 아세트산 (BPAMD), N-(4-{[비스 (포스포노메틸)) 카르바모일] 메틸}-7,10-비스 (카르복시메틸)-노나-1,4,7-트리아민 트리아세트산 (BPAM), 1,2-[{6-(카르복실레이트) 피리딘-2-일} 메틸아민] 에탄 (DEDPA, H_2DEDPA), 데페록사민 (DFO) 및 그의 유도체, 데페리프론, (4-아세틸아미노-4-일) {2-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-에

틸}-헵탄디오산 비스-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-아미드](CP256) 및 그의 유도체 예컨대 YM103; 테트라아자시클로데칸-포스핀산 (TEAP), 6-아미노-6-메틸퍼히드로-1,4-디아제핀-N,N,N',N'-테트라아세트산 (AAZTA); 1-N-(4-아미노벤질)-3,6,10,13,16,19-헥사아자비시클로 [6.6.6]-에이코산-1,8-디아민 (SarAr), 6,6'-[{9-히드록시-1,5-비스-(메톡시카르보닐)-2,4-디(피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3,7-디일}비스(메틸렌)]디피콜린산 (H_2bispa^2), 1,2-[{6-(카르복실라토)피리딘-2-일}메틸아미노]-에탄 (H_2dedpa), N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산($H_4octapa$), N,N'-비스(2-히드록시-5-설포닐벤질)-N,N'-비스-(2-메틸피리딜)에틸렌디아민($H_5Sbbpen$) 및 그의 유도체, 트리에틸렌테트라민-N,N,N',N'',N''',N'''-헥사아세트산(TTHA), 2-아미노메틸피페리딘 트리아세트산 (2-AMPTA) 그의 유도체, 예컨대 2-(N-(2-히드록시벤질)아미노메틸)피페리딘 (2-AMPTA-HB)은 펩티드 구조에 대한 접합에 적합한 추가적인 작용기를 갖는 2-AMPTA의 추가의 작용기화된(functionalized) 유도체, 4-니트로-2-히드록시벤질-2-{[(6)-트랜스-2-[벤질(카르복시메틸)아미노]시클로헥실] (카르복시메틸)아미노}아세트산 (RESCA) 및 그의 유도체, 및 6-카르복시-1,4,8,11-테트라아자운데칸 (N_4) 및 그의 유도체로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함한다. 이들 킬레이트제 중에서 CBTE2a, DOTA, DOTAGA, DOTAM, NODASA, NODAGA, NOTA, TE2A, DO3AM, SarAr, 2-AMPTA, 2-AMPTA-HB 및 RESCA가 바람직하다. DOTA, DOTAGA, DOTAM, DO3AM, NOTA 및 NODAGA가 더욱 바람직하다. DOTA, DOTAGA 및 DOTAM이 더욱 더 바람직하다. 상기에서 제공된 일반적인 정의에 따라, 상기에 나열된 예시적인 킬레이트제에서 유래된 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유한다.

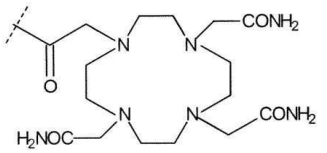
[0065] 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에서 킬레이트기는 킬레이트제에 함유된 작용기, 예컨대 카르복실산기, 아미드기, 아미노기, 히드록시기, 또는 예를 들어 -C(O)-, -NH-, -S- 및 -O- 중에서 선택된 커플링기를 제공하는 티올 작용기에서 편리하게 유도될 수 있으며, 이것은 킬레이트기를 화합물의 나머지 부분에 부착시킨다. 바람직하게는, 카르복실산기를 사용하여 커플링 기 -C(O)-(카르보닐)을 제공하여 아미드를 형성한다. R^{CH}에 의해 제공되는 커플링기는 각각 L^{T1}에 포함된 추가의 상보적인 커플링기에 공유적으로 연결될 수 있으며, 이에 따라 두개의 커플링기가 결합하여 아미드 결합 -C(O)-NH-과 같은 결합 단위를 형성한다. 상기에서 언급한 바와 같이, R^{CH}는 커플링기 -C(O)-를 포함하고, 커플링기는 L^{T1}에 의해 제공되는 -NH-기와 아미드 결합을 형성하는 것이 바람직하다.

[0066] 대안적으로, 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에서의 킬레이트기는 추가 작용기의 도입 또는 L^{T1}에 화학 결합을 형성할 수 있는 작용기를 갖는 추가적인 기의 도입에 의해 상기에 나열된 킬레이트제로부터 편리하게 유도될 수 있으며, 예컨대 티오우레아 가교를 통해 L^{T1} 상의 아민에 연결될 수 있는 이소티오시아네이트가 있는 추가 잔기로 변형된 킬레이터와 같은 것이다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 일반적으로 "생체접합 전략"으로 요약되는 다른 접합 전략을 사용하여 본 발명에 따른 화합물의 킬레이트기를 L^{T1}에 연결할 수도 있다.

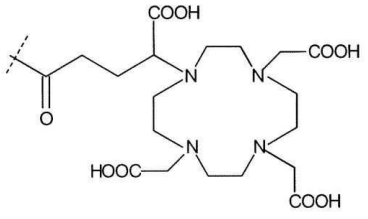
[0067] R^{CH}가 하기 식 (CH-1)의 기, 식 (CH-2)의 기 또는 식 (CH-3)의 기이거나, 식 (CH-1)의 기, 식 (CH-2)의 기 또는 식 (CH-3)의 기에 의해 형성된 킬레이트 그리고 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온, 즉, 식 (CH-1)의 기, 식 (CH-2)의 기 또는 식 (CH-3)의 기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유하는 것이 특히 바람직하다.

[0068] 

(CH-1)

[0069] 

(CH-2)



(CH-3)

[0070]

[0071] 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 식 (CH-1) 내지 식 (CH-3)에서 점선으로 표시된 카르보닐기의 결합은 이에 따라 카르보닐기 그 반대쪽 말단에 메틸기를 보유하지 않지만, 그러나 R^{CH}기를 식 (I)의 화합물의 나머지 부분, 즉 이 경우 식 (I)에서 R^{CH}의 부착 지점에 부착시키는 결합을 나타낸다. 바람직하게는, 식 (CH-1) 내지 식 (CH-3)에서 점선으로 표시된 결합은 식 (CH-1) 내지 식 (CH-3)에 표시된 카르보닐기의 탄소 원자와 NH기의 질소 원자 사이에서 본 발명의 화합물에 존재하는 공유 결합을 나타내며, 이것은 L^{T1}에서 말단기로 존재할 수 있다. 따라서 아미드 결합이 제공된다.

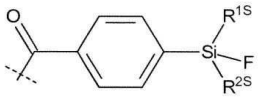
[0072] 킬레이트기 R^{CH}에 함유될 수 있는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온은 바람직하게는 ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{51}Cr, ^{52m}Mn, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{58}Co, ^{52}Fe, ^{56}Ni, ^{57}Ni, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{66}Ga, ^{68}Ga, ^{67}Ga, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{86}Y, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{97}Ru, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{110m}In, ^{111}In, ^{113m}In, ^{114m}In, ^{117m}Sn, ^{121}Sn, ^{127}Te, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{147}Nd, ^{149}Gd, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{156}Eu, ^{157}Gd, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{164}Tb, ^{161}Ho, ^{166}Ho, ^{157}Dy, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{160}Er, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{171}Er, ^{166}Yb, ^{169}Yb, ^{175}Yb, ^{167}Tm, ^{172}Tm, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{186g}Re, ^{188}Re, ^{188}W, ^{191}Pt, ^{195m}Pt, ^{194}Ir, ^{197}Hg, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{212}Pb, ^{203}Pb, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{225}Ac, ^{226}Th 및 ^{227}Th의 양이온으로부터 선택된 양이온을 포함하거나 이로 구성되고, 이들 금속의 비-방사성 동위원소로부터 유래되었거나, 또는 ^{18}F 또는 ^{19}F, 예컨대 ^{18}F-$[AlF]^{2+}$를 포함하는 양이온 분자이다. 킬레이트 양이온은 착물 양이온, 예를 들어, ^{99m}Tc(V)-옥소 코어를 포함하는 킬레이트에서의 옥소-리간드와 같은 킬레이트기 이외의 추가 배위 리간드를 보유하는 금속 이온일 수 있다.

[0073] 킬레이트화된 양이온으로서 특히 바람직한 것은 Ga, Lu 또는 Pb의 방사성 또는 비-방사성 양이온, 예컨대 ^{177}Lu 또는 ^{68}Ga이다.

[0074] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 불화규소 억셉터(SiFA)기 R^{S}를 포함하고, 이것은 ^{18}F로 표지되거나 또는 ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환에 의해 ^{18}F로 표지될 수 있는, 불소 원자 및 규소 원자를 포함한다.

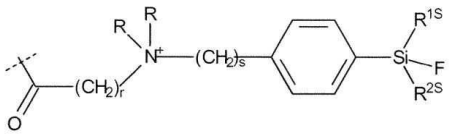
[0075] 식 (I)에서의 변수 p가 1인 경우, 즉, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 R^{M1}기를 포함하는 경우, R^{S}는 하기 식 (S-3)의 기 또는 식 (S-4)의 기이다:

[0076]



(S-3)

[0077]



(S-4).

[0078] 식 (S-3)의 기에서, R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이다. 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다.

[0079] 식 (S-4)의 기에서, r은 1, 2 또는 3, 바람직하게는 1이고, $-(CH_2)_s-$의 s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0080] R기는 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 둘 다 메틸이고,

[0081] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이다. 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다.

[0082] 식 (I)에서의 변수 p가 0인 경우, 즉, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 R^{M1}기를 포함하지 않는 경우, R^{S}는 상기에서 정의된 바와 같은 식 (S-4)의 기이다.

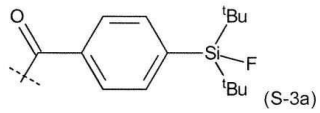
[0083] 2개의 치환기 R을 보유하는 식 (S-4)에 표시된 양으로 하전된 4차 암모늄기에 대한 예시적인 반대이온은, 예를 들어, 트리플루오로 아세테이트 음이온 또는 아세테이트 음이온을 포함하는, 식 (I)의 화합물의 염 형태와 관련하여 본원에서 논의된 음이온이다.

[0084] 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 식 (S-3) 및 식 (S-4)에서 점선으로 표시된 결합은 카르보닐기의 그 반대쪽 말단에 메틸기를 갖지 않지만, 그러나 SiFA기를 식 (I)의 화합물의 나머지 부분, 즉 이 경우 식 (I)에서 R^{S}의 부착 지점에 부착시키는 결합을 나타낸다. 바람직하게는, 식 (S-3) 및 식 (S-4)에서 점선으로 표시된 결합은, 식 (S-3) 및 식 (S-4)에 표시된 카르보닐기의 탄소 원자와 -NH기의 질소 원자 사이에 본 발명의 화합물에 존재하는 공유 결합을 나타내고, 이것은 이는 R^{S}를 보유하는 단위(즉, 식 (I)에서의 L^{T1}, R^{M1} 또는 L^{D2})에서 말단기로서 존재할 수 있다. 따라서, 아미드 결합이 제공된다.

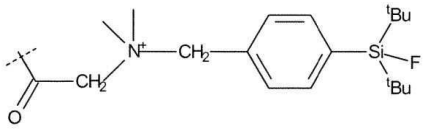
[0085] 식 (S-3) 및 식 (S-4)에서 표시된 불소 원자는 ^{18}F 원자일 수 있거나, ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환에 의해 ^{18}F를 제공하도록 교환될 수 있는 ^{19}F 원자일 수 있다.

[0086] (S-3) 기 및 (S-4) 기 중에서, R^{S} 기로서 가장 바람직한 기는 (S-4)기이다.

[0087] 또한, (S-3) 기는 바람직하게는 (S-3a)기이고, (S-4) 기는 바람직하게는 (S-4a)기이다:

[0088] 

(S-3a)

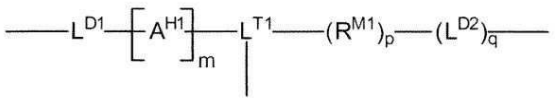
[0089] 

(S-4a).

[0090] 여기서 ^{t}Bu는 tert-부틸기를 나타내고 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다. 식 (S-4)와 관련하여 상기 언급한 바와 같이, 2개의 메틸 치환기를 보유하는 식 (S-4a)에 표시된 양으로 하전된 4차 암모늄기에 대한 예시적인 반대이온은 식 (I)의 화합물의 염 형태와 관련하여 본원에 논의된 음이온이고, 이것은 예를 들어, 트리플루오로 아세테이트 음이온 또는 아세테이트 음이온을 포함한다.

[0091] 식 (S-3) 및 식 (S-3a) 및 식 (S-4) 및 식 (S-4a)의 SiFA 기에 관한 상기 설명은 각각 식 (I)에 적용되는 것이 아니라, 또한 그의 바람직한 실시형태에 대하여 적용되며, 여기서 SiFA 기 R^{S1}, R^{S2} 또는 R^{S3}은 식 (S-3)의 기, 바람직하게는 (S-3a)의 기, 식(S-4)의 기, 바람직하게는 (S-4a)의 기, 또는 둘 다를 정의한다.

[0092] 하기와 같이 식 (I)에서 R^B, R^{CH} 및 R^S 기를 갖는 스캐폴드 구조로서:



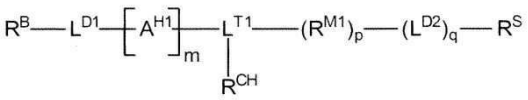
[0093]

[0094] 하나 이상의 아미노산 단위를 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 아미노산 단위는 아미노산으로부터, 즉 동일한 분자 내에 아미노기와 카르복실산기를 포함하는 화합물로부터 유도될 수 있는 기이다. 특정 맥락에서 달리 나타내지 않는 한, 아미노기 및 카르복실산기에 더하여, 하나 이상의 추가 작용기가 아미노산 단위가 유도될 수 있는 아미노산에 존재할 수 있다. 특정 아미노산 단위는 일반적으로 그것이 유도될 수 있는 아미노산, 예를 들어 글리신 단위, 아스파라긴 단위, 등의 명칭으로 식별된다. 특정 맥락에서 달리 나타내지 않는 한, 아미노산 단위가 유도될 수 있는 아미노산은 바람직하게는 α-아미노산이다. 스캐폴드 구조에 포함된 아미노산 단위가 키랄 아미노산으로부터 유도될 수 있는 경우, D-배열(configuration)이 바람직하다.

[0095] 추가로 이해되는 바와 같이, 아미노산 단위는 아미노산 단위가 부착되는 인접한 원자 또는 그의 기에 결합을 형성하는 커플링기를 제공하도록 하나 이상의 그의 작용기를 사용함으로써 아미노산에서 유도될 수 있다. 예를 들어, 아미노산의 아미노기는 커플링기 -NH-를 제공하는데 사용될 수 있으며, 여기서 하나의 수소 원자에 대한 결합은 다른 인접한 원자 또는 기에 대한 결합으로 대체된다. 아미노산의 카르복실산기는 커플링기 -C(O)-를 제공하는데 사용될 수 있으며, 여기서 -OH기에 대한 결합은 다른 인접한 원자 또는 기에 대한 결합으로 대체된다. 바람직하게는, 아미노산에 의해 제공되는 임의의 커플링기는 본 발명에 따른 화합물 내의 추가의 상보적인 커플링기에 공유적으로 결합되어, 2개의 상보적인 커플링기가 결합하여 예컨대 아미드 결합 (-C(O)-NH-) 또는 알킬화된 아미드 결합 -C(O)-NR-, 바람직하게는 아미드 결합인 결합 단위를 형성한다. R은 C1 내지 C6 알킬, 바람직하게는 메틸이다. 아미노산 단위를 제공하는 아미노산이 아미노기 또는 카르복실산기와는 다른 추가의 작용기를 포함하는 경우, -NH- 및 -C(O)- 커플링기와 다른 커플링기가 제공될 수 있는데, 예를 들어 -O- 또는 -S-이다.

[0096] 아미노산 단위가 1가의 단위인 경우, 그 단위는 아미노산 단위를 유도하는 아미노산에 의해 제공되는 아미노기 또는 카르복실산기 중 어느 하나를 사용하여 형성된 하나의 아미드 결합으로 본 발명의 화합물에 부착되는 것이 바람직하다. 아미노산 단위가 2가의 단위인 경우, 그 단위는 아미노산 단위를 유도하는 아미노산에 의해 제공되는 아미노기 및 카르복실산기를 사용하여 형성된 2개의 아미드 결합으로 본 발명의 화합물에 부착되는 것이 바람직하다. 아미노산 단위가 3가의 단위인 경우, 아미노산에 필요한 아미노기 및 카르복실산기에 더하여 추가의 작용기를 포함하는 아미노산에 의해 제공될 수 있으므로, 그 단위는 아미노기, 카르복실산기 및 아미노산 단위가 유도되는 아미노산에 의해 제공되는 추가 작용기를 사용하여 형성된 3개의 아미드 결합으로 본 발명의 화합물에 부착되어 있다.

[0097] 하기의, 식 (I)에서 R^B, R^{CH} 및 R^S를 보유하는 스캐폴드 구조의 구조적 원소들은:



(I)

[0098]

[0099] 추가로 논의될 것이다.

[0100] 2가의 연결기 L^{D1}은 R^B기와 아미노산 단위 A^{H1} 사이에 결합을 제공한다. 따라서, L^{D1}은 R^B에 함유된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 (-C(O)-NH-), 알킬화된 아미드 결합 -C(O)-NR-, 또는 티오우레아 가교, 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 R^B가 부착되는 그의 말단에서 커플링기를 일반적으로 함유한다. 상기의 R^B 정의의 맥락에서 커플링기에 대한 논의를 참조한다. 바람직하게는, L^{D1} 중의 이러한 커플링기는 -C(O)-기이다. 마찬가지로, L^{D1}은 A^{H1}에 함유된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 또는 알킬화된 아미드 결합, 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 아미노산 단위 A^{H1}가 부착되는 그의 말단에서 커플링기를 일반적으로 함유한다. 바람직하게는, L^{D1} 중의 이러한 커플링기는 -NH- 기이다.

[0101] 하나의 바람직한 실시 형태에서, L^{D1}은 전형적으로 상기에서 언급한 커플링기에 더하여, 2가의 올리고- 또는 폴

리에틸렌 글리콜기를 포함하고; 바람직하게는 10개 이하의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 2가의 올리고- 또는 폴리에틸렌 글리콜기, 더욱 바람직하게는 2개 내지 5개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 2가의 올리고- 또는 폴리에틸렌 글리콜기이다.

[0102] 이러한 실시 형태에 따르면, L^{D1}는 식 (L-1a)의 2가의 기일 수 있다:

[0103] $$-C(O)-(CH_2)_a-(O-CH_2-CH_2)_b-NH- \qquad (L\text{-}1a)$$

[0104] 여기서

[0105] a는 1 또는 2, 바람직하게는 1이고;

[0106] b는 2 내지 5, 바람직하게는 2 또는 3의 정수이다.

[0107] 상기 식의 C-말단의 결합은 바람직하게는 R^B로 형성된다.

[0108] 또 다른, 더욱 바람직한 실시 형태에서, 2가의 연결기 L^{D1}은 2가의 아미노산 단위 또는 아미노산 단위의 2가의 사슬, 더욱 바람직하게는 2개 내지 5개의 아미노산 단위의 2가의 사슬, 더욱 더 바람직하게는 2개 또는 3개의 아미노산 단위의 2가의 사슬을 포함한다. 아미노산에 포함된 작용기로 인해, 아미노산의 아미노산 단위/사슬은 R^B 또는 A^{H1}의 부착을 위해 상기에서 논의한 커플링기를 제공할 수도 있다. 따라서, 2가의 연결기 L^{D1}은 2가의 아미노산 단위 또는 아미노산 단위의 2가의 사슬, 더욱 바람직하게는 2개 내지 5개 아미노산 단위의 2가의 사슬, 더욱 더 바람직하게는 2개 또는 3개 아미노산 단위의 2가의 사슬로 구성될 수 있다.

[0109] 본 실시 형태에 따르면, L^{D1}은 식 (L-1b)으로 표시될 수 있다:

[0110] $$-[A^{L1}]_n- \qquad (L\text{-}1b)$$

[0111] 여기서

[0112] A^{L1}은, 각각의 경우 독립적으로, n이 1보다 큰 경우, 아미노산 단위이고;

[0113] n은 1 내지 5, 바람직하게는 2 내지 5, 더욱 바람직하게는 2 또는 3의 정수이다.

[0114] 바람직하게는, (L-1b) 기는 R^B와 결합을 형성하는 C-말단 및 A^{H1}과 결합을 형성하는 N-말단을 제공한다.

[0115] L^{D1}이 하나 이상의 아미노산 단위를 포함하거나 이로 구성되는 경우, 이들 아미노산 단위는 임의의 유리 아미노기, 유리 산기 또는 그들의 염을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 아미노산 단위는 pH 7.0에서 전하를 보유하는 임의의 작용기를 함유하지 않는 것이 더욱 바람직하다. 예를 들어, L^{D1}에 포함된 아미노산 단위는 글리신, β-알라닌 또는 γ-아미노부티르산에 의해 제공되는 아미노산 단위 및 C1-C4 알킬기 예컨대 메틸, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-OH$로부터 선택된 측쇄를 포함하는 아미노산 단위로부터 독립적으로 선택될 수 있고, 여기서 v는 1 내지 4, 예를 들어 1 또는 2이다.

[0116] L^{D1}이 하나 이상의 아미노산 단위를 포함하거나 이로 구성되는 경우, L^{D1} 중의 각각의 아미노산 단위는, 각각의 경우 독립적으로, L^{D1} 중에 하나 이상의 아미노산 단위가 존재하는 경우, 글리신 (Gly) 단위, β-알라닌 단위, 알라닌 (Ala) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 및 시트룰린 (Cit) 단위로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다. 더욱 더 바람직하게는 글리신 단위 및 아스파라긴 단위로부터 선택되는 아미노산 단위이다. 입체화학과 관련하여, 글리신 단위를 제외한 아미노산 단위는 D-아미노산 단위인 것이 바람직하다. 따라서, 예를 들어 바람직한 기 $-[A^{L1}]_n-$는 (i) 1개의 Gly 단위, (ii) 2개의 Gly 단위, (iii) 3개의 Gly 단위, 또는 (iv) 2개의 D-Asn 단위로 구성될 수 있으며, 특히 바람직한 예시로는 2개 또는 3개의 Gly 단위로 구성된 $-[A^{L1}]_n-$기이다.

[0117] 변수 m은 2 내지 6, 바람직하게는 2 내지 5, 더욱 바람직하게는 2 또는 3의 정수이다.

[0118] A^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, 그의 $-NH_2$ 및 그의 -COOH 작용기에 더하여, 추가 친수성 작용기를 포함하는 친수성 아미노산에서 유래된 아미노산 단위이다. 이러한 단위는 본원에서 "친수성 아미노산 단위"로 간략하게 지칭될 수 있다. m개의 단위들 A^{H1} 중 하나가 그의 친수성 작용기에 결합된 아미노산 이외의 친수성 단위를 선택적으로 추가로 보유할 수 있다.

[0119] 예를 들면, 아미노산 단위 A^{H1}의 추가의 친수성 작용기는, 각각의 경우 독립적으로, $-NH_2$, -COOH, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, -OH 및 $-P(=O)(OH)_2$로부터 선택될 수 있다. 이들 중에서 바람직한 것은 $-NH_2$, -COOH, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, 및 $-NH-C(=O)-NH_2$이다.

[0120] 바람직하게는, m개의 아미노산 단위(들) A^{H1} 각각은, 각각의 경우 독립적으로, m이 1보다 큰 경우, 말단 친수성 작용기를 갖는 측쇄를 포함하며, 여기서 측쇄는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고,

[0121] m개의 단위 A^{H1} 중 하나에 있는 상기 측쇄의 말단 작용기는 아미노산 단위 이외의 추가적인 친수성 단위와 결합을 형성할 수 있다. 상기에 따라, 측쇄는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하고, 여기서 v는 1 내지 4이다. 숙련된 독자가 이해할 수 있는 바와 같이, 아미노산 단위 A^{H1}의 측쇄는 L^{D1}, L^{T1} 또는 인접한 단위 A^{H1}에 대한 결합에 관여하지 않는다. 상기에 따라, m개의 단위 A^{H1} 중 하나는 선택적으로 측쇄의 말단 친수성 작용기에 결합된 아미노산 이외의 친수성 단위를 추가로 보유할 수 있다.

[0122] 따라서, 아미노산 단위(들) A^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위, 티오시트룰린 단위, 메틸이소티오시트룰린 단위, 카나바닌 단위, 티오카나바닌 단위, α-아미노-γ-(티오우레아옥시)-n-부티르산 단위, α-아미노-γ-(티오우레아티아)-n-부티르산 단위, 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택되는 것이 바람직하다. 이것들은 바람직하게는 D-배열의 아미노산에서 유도될 수 있는 단위이다. 더욱 바람직한 것은 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택되는 단위이다. 더욱 더 바람직한 것은 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 및 시트룰린 (Cit) 단위로부터 선택되는 단위이다. 따라서, 상기에 따라, $[A^{H1}]_m$ 기가 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 및 글루타민 (Gln) 단위로부터 독립적으로 선택된 2개 또는 3개의 아미노산 단위로 구성되는 것이 특히 바람직하다. 예를 들면, 바람직한 기 $[A^{H1}]_m$은 (i) 2개의 D-Asp 단위, (ii) 2개의 D-Orn 단위, (iii) 2개의 D-Asn 단위, 또는 (iv) 2개의 D-Asp 단위 및 D-Lys, D-Cit 및 D-Glu로부터 선택된 제3 단위로 구성될 수 있다.

[0123] 이에 따라 선택되는 단위 A^{H1} 중 하나는 선택적으로 이들 아미노산 단위에 제공되는 말단 친수성 작용기에 결합된 아미노산 이외의 친수성 단위를 추가로 보유할 수 있다. 단위 A^{H1} 중 하나에 선택적으로 결합된 아미노산 단위 이외의 선택적인 친수성 단위는 예를 들면 탄수화물기 또는 트리메스산 기일 수 있다.

[0124] 바람직하게는, $-[A^{H1}]_m-$ 기는 L^{D1}과 아미드 결합 (-C(O)-NH-) 또는 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-)을 형성하

고, L^{T1}과 아미드 결합 또는 알킬화된 아미드 결합을 형성한다. 더욱 바람직하게는, 결합은 아미드 결합이다.

[0125] 바람직하게는, $-[A^{H1}]_m-$ 기는 L^{D1}과 결합을 형성하는 C-말단 및 L^{T1}과 결합을 형성하는 N-말단을 제공한다.

[0126] 3가의 연결기 L^{T1}은 아미노산 단위(들) A^{H1}, R^{CH}와, p와 q에 따라 R^{M1}, L^{D2} 또는 R^{S} 사이에 연결을 제공한다. 따라서, L^{T1}은 일반적으로 A^{H1}이 부착되어 있는 그의 말단에 A^{H1}에 포함된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 (-C(O)-NH-) 또는 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 커플링기를 포함한다. 바람직하게는, L^{T1} 중의 이러한 커플링기는 -C(O)- 기이다. 마찬가지로, L^{T1}은 일반적으로 그의 말단 또는 측쇄 중 어느 하나에 R^{CH}에 포함된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합, 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 또는 티오우레아 가교, 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 R^{CH}가 부착된 커플링기를 함유한다. R^{CH}의 상기의 정의에서 커플링기에 대한 논의를 참조한다. 바람직하게는, L^{T1} 중의 이 커플링기는 -NH-기이다.

[0127] R^{M1}, L^{D2} 또는 R^{S}가 부착되는 말단에서, L^{T1}는 일반적으로 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택된 커플링기를 함유하며, (i)인 것이 바람직하다.

[0128] (i) R^{M1}, L^{D2} 또는 R^{S}에 포함된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합, 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 또는 티오우레아 가교, 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 커플링기. R^{S}의 상기의 정의에서 커플링기에 대한 논의를 참조한다. 바람직하게는, L^{T1} 중의 이 커플링기는 또한 -NH-기이고, 이것은 일반적으로 아미노기에서 유래된다.

[0129] (ii) 커플링기로서의 4차 암모늄기. 상기에서 언급한 바와 같이, 4차 암모늄기는 바람직하게는 식 $-N(R)_2^+-$의 커플링기이고, 여기서 R 기는 독립적으로 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 메틸이다. 이 옵션은 예를 들어 p와 q가 모두 0이고, R^{S}가 L^{T1}에 직접적으로 부착된 경우, 예를 들면 R^{S}가 상기에서 논의한 바와 같이 (S-5)기이고, 4차 암모늄기의 질소 원자에 부착된 치환기를 제공하는 경우 적합하게 사용될 수 있다.

[0130] L^{T1}은 3가의 아미노산 단위인 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 L^{T1}은 하기 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택된 3가의 아미노산 단위이고, (i)인 것이 더욱 바람직하다.

[0131] (i) 카르복실산기 및 아미노기와 함께 카르복실산기 및 아미노기를 형성하도록 선택된 추가의 작용기를 포함하는 아미노산으로부터 유도될 수 있는 3가의 아미노산 단위. 더욱 바람직하게는, L^{T1}은 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 Dap 단위이다. 입체 화학과 관련하여, 이들 아미노산 단위는 바람직하게는 D-아미노산 단위이다.

[0132] (ii) $-N(R)_2^+-$ 기를 포함하는 3가의 아미노산 단위로서, 이 단위는 그의 $-NH_2$ 기 및 그의 -COOH 기에 더하여, 제3 작용기로서 3차 아미노기를 포함하는 3작용성 아미노산에서 유도될 수 있으며, 바람직하게는 아미노산은 N-디알킬화된 2,3-디아미노프로피온산 (Dap), N-디알킬화된 2,4-디아미노부탄산 (Dab), N-디알킬화된 오르니틴 (Orn) 및 N-디알킬화된 라이신 (Lys)으로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 아미노산은 N-디메틸화된 2,3-디아미노프로피온산 (Dap), N-디메틸화된 2,4-디아미노부탄산 (Dab), N-디메틸화된 오르니틴 (Orn) 및 N-디메틸화된 라이신 (Lys)으로부터 선택된다. 인식되는 바와 같이, 3차 아미노기는 R^{M1}, L^{D2} 또는 R^{S}, 바람직하게는 R^{S}와의 접합을 통해 4차 암모늄기 $-N(R)_2^+-$, 바람직하게는 $-N(CH_3)_2^+-$로 전환될 수 있다. 입체 화학과 관련하여, 이들 아미노산 단위는 바람직하게는 D-아미노산 단위이다.

[0133] 3가의 아미노산 단위 (i)의 경우, 아미노산 단위가 3개의 아미드 결합에 의해 본 발명의 화합물에 부착되는 것이 바람직하다. 더욱이, 아미노산 단위는 A^{H1}에 부착된 -C(O)- 커플링기 및 R^{CH}에 부착된 -NH- 커플링기를 제공하도록 배향되는 것이 바람직하다.

[0134] 변수 p는 0 또는 1이고, 즉, 친수성 개질기 R^{M1}이 존재할 수도 있고 없을 수도 있다. R^{M1}이 없는 0인 경우, L^{T1}은

L^{D2}(q가 1인 경우) 또는 R^{S}(q도 0인 경우, L^{D2}도 또한 없는 경우) 중 어느 하나와 결합을 형성한다.

[0135] 친수성 개질기 R^{M1}은 친수성 모이어티, 즉, 일반적으로 극성 또는 하전된 모이어티를 포함하는 2가의 기이다. 일반적으로, R^{M1}은 L^{T1}이 부착되는 그의 말단에, L^{T1}에 포함된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 (-C(O)-NH-) 또는 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 바람직하게는 아미드 결합에 적합한 커플링기를 포함한다. 바람직하게는, R^{M1} 중의 이러한 커플링기는 -C(O)- 기이다. L^{D2} 또는 R^{S}가 부착되는 말단에, R^{M1}은 바람직하게는 L^{D2} 또는 R^{S}에 포함된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 또는 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 바람직하게는 아미드 결합을 형성하기에 적합한 커플링기를 제공한다. 바람직하게는, R^{M1} 중의 이러한 커플링기는 -NH- 기이다.

[0136] 바람직하게는, 친수성 개질기 R^{M1}은 존재하는 경우, 그의 $-NH_2$ 및 그의 -COOH 작용기에 더하여, 추가의 친수성 작용기를 포함하는 친수성 아미노산으로부터 유도될 수 있는 기이고, 바람직하게는 친수성 작용기는 $-NH_2$, -COOH, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=S)-NH_2$, $-O-NH-C(=S)-NH_2$, $-O-NH-C(=N)-NH_2$-OH 및 $-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되며, 이들 중 $-NH_2$ 기가 더욱 바람직하다.

[0137] 더욱 바람직하게는, 친수성 개질기 R^{M1}은 존재하는 경우, 디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 디아미노프로피온산 단위이다. 입체 화학의 관점에서, 이들 아미노산 단위는 D-아미노산 단위인 것이 바람직하다.

[0138] 친수성 개질기는 L^{T1}과 아미드 결합을 형성하고, q가 1인 경우 L^{D2}과 아미드 결합을 형성하고, q가 0인 경우 R^{S}와 아미드 결합을 형성하는 것이 바람직하다.

[0139] 변수 q는 0 또는 1이고, 즉, 2가의 연결기 L^{D2}가 존재할 수도 있고 없을 수도 있다. L^{D2}이 없는 0인 경우, R^{S}은 R^{M1}(p가 1인 경우) 또는 L^{T1}(p도 0인 경우) 중 어느 하나와 결합을 형성한다.

[0140] 선택적인 2가의 연결기 L^{D2}는 R^{S}와 본 발명의 화합물의 나머지 부분 사이에 추가적인 스페이서 역할을 할 수 있다. 일반적으로, L^{D2}는 L^{T1} 또는 R^{M1}이 부착되는 그의 말단에, L^{T1} 또는 R^{M1}에 포함된 상보적인 기와 함께, 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 (-C(O)-NH-) 또는 알킬화된 아미드 결합 (-C(O)-NR-), 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 커플링기를 포함한다. 바람직하게는, L^{D2} 중의 이러한 커플링기는 -C(O)- 기이다. L^{D2} 또는 R^{S}가 부착되는 말단에, L^{D2} 또는 R^{S}에 포함된 상보적인 기와 함께, L^{D2}는 바람직하게는 결합 단위, 예컨대 아미드 결합 또는 알킬화된 아미드 결합, 바람직하게는 아미드 결합을 형성하는데 적합한 커플링기를 제공한다. 바람직하게는, L^{D2} 중의 이러한 커플링기는 -NH-기이다.

[0141] 2가의 연결기 L^{D2}는 존재하는 경우, 바람직하게는 하기 식 (L-2)의 기이다:

[0142] $$-[A^{L2}]_w- \qquad (L\text{-}2)$$

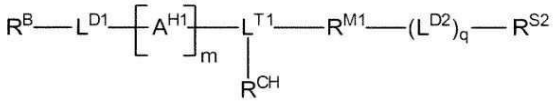
[0143] 여기서,

[0144] A^{L2}는, 각각의 경우 독립적으로, w가 1보다 큰 경우, 아미노산 단위이고;

[0145] w는 1 내지 5이고, 바람직하게는 1 내지 3이고, 더욱 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0146] 바람직하게는, 아미노산 단위(들) A^{L2}는 글리신 단위 및 알라닌 단위로부터 독립적으로 선택된다. 알라닌 단위는 D-알라닌 단위인 것이 바람직하다.

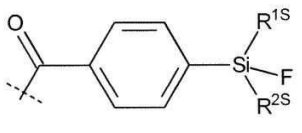
[0147] 본 발명의 바람직한 유형의 화합물은 하기 식 (I.1) 또는 그의 염 중 하나이다:



(I.1)

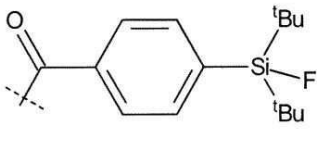
[0148]

[0149] 여기서, 식 중, R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{CH}, R^{M1}, L^{D2} 및 q는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같고, R^{S2}는 식 (S-3), 더욱 바람직하게는 식 (S-3a)의 SiFA기이고, 상기에서 정의한 바와 같으며, 즉:



(S-3)

[0150]



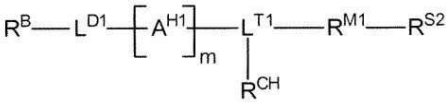
(S-3a)

[0151]

[0152] 이고,

[0153] 여기서, R^{1S} 및 R^{2S}는 그의 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

[0154] 식 (I.1)의 화합물 또는 그의 염 중에서, 하기 식 (I.2)의 화합물 또는 그의 염이 더욱 바람직하다:

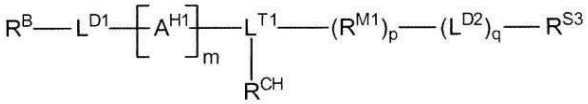


(I.2)

[0155]

[0156] 여기서, R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{CH}, R^{M1} 및 R^{S2}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

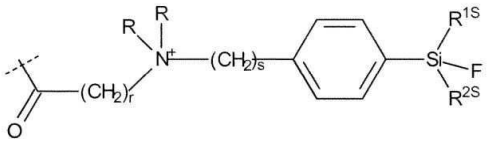
[0157] 본 발명의 더욱 더 바람직한 유형의 화합물은 하기 식 (I.3) 또는 그의 염 중 하나로서:



(I.3)

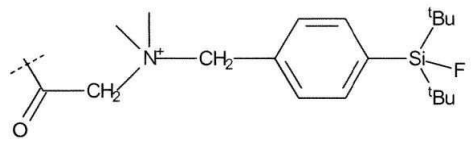
[0158]

[0159] 여기서, 식 중, R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{CH}, R^{M1}, p, L^{D2} 및 q는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같고, R^{S3}는 식 (S-4), 더욱 바람직하게는 (S-4a)의 SiFA기이고, 상기에서 정의한 바와 같으며, 즉:



(S-4)

[0160]



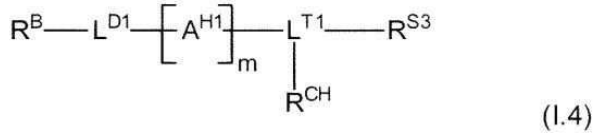
(S-4a)

[0161]

[0162] 이고,

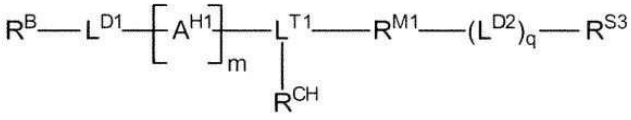
[0163] 여기서, r, s, R, R^{1S} 및 R^{2S}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

[0164] 식 (I.3)의 화합물 또는 그의 염 중에서, 하기 식 (I.4) 및 식 (I.5)의 화합물 또는 그의 염이 더욱 바람직하다:



(I.4)

[0165]



(I.5)

[0166]

[0167] 여기서 R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{CH}, R^{M1}, L^{D2}, q 및 R^{S3}은 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

[0168] 상기에 따라, 다음의 경우, 식 (I)의 화합물 및 그의 염 뿐만 아니라 식 (I.1) 내지 식 (I.5)의 화합물 및 그의 각각의 염도 바람직하다는 것이 이해될 것이다.

[0169] R^{B}가 Tyr^{3}, Thr^{8}-옥트레오타이드(TATE), Tyr^{3}-옥트레오타이드(TOC), Thr^{8}-옥트레오타이드(ATE); 1-NaI^{3}-옥트레오타이드(NOC), 1-NaI^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(NOCATE), $BzThi^{3}$-옥트레오타이드(BOC), $BzThi^{3}$,Thr^{8}-옥트레오타이드(BOCATE), JR11, BASS, 및 KE121로부터 선택된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고;

[0170] R^{CH}가 DOTA, DOTAGA, DOTAM, DO3AM, NOTA 및 NODAGA로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하고;

[0171] A^{H1}이, 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택된다.

[0172] 다음의 경우, 식 (I)의 화합물 및 그의 염 뿐만 아니라 식 (I.1) 내지 식 (I.5)의 화합물 및 그의 각각의 염도 더욱 바람직하다:

[0173] R^{B}가 Tyr^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(TATE), Tyr^{3}-옥트레오타이드(TOC), Thr^{8}-옥트레오타이드(ATE); 1-NaI^{3}-옥트레오타이드(NOC), 1-NaI^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(NOCATE), $BzThi^{3}$-옥트레오타이드(BOC), $BzThi^{3}$,Thr^{8}-옥트레오타이드(BOCATE), JR11, BASS, 및 KE121로부터 선택된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고;

[0174] R^{CH}가 DOTA, DOTAGA, DOTAM, DO3AM, NOTA 및 NODAGA로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하고;

[0175] A^{H1}이, 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택되고,

[0176] R^{M1}은 존재하는 경우, 디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되는 아미노산 단위이고, 더욱 바람직하게는 디아미노프로피온산 단위이다.

[0177] 다음의 경우, 식 (I)의 화합물 및 그의 염 뿐만 아니라 식 (I.1) 내지 식 (I.5)의 화합물 및 그의 각각의 염도 더욱 더 바람직하다:

[0178] R^{B}가 Tyr^{3},Thr^{8}-옥트레오타이드(TATE), 및 JR11로부터 선택된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고;

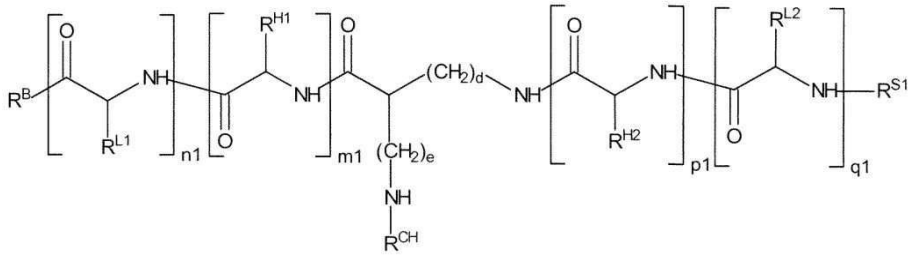
[0179] R^{CH}가 DOTA, DOTAGA, 및 DOTAM로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기를 포함하고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하고;

[0180] m은 2 또는 3이고;

[0181] A^{H1}이, 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 및 시트룰린 (Cit) 단위로부터 선택되고;

[0182] R^{M1}은 존재하는 경우, 디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되는 아미노산 단위이고, 더욱 바람직하게는 디아미노프로피온산 단위이다.

[0183] 식 (I)의 화합물 및 그의 염에 대한 상기의 논의와 일치하여, 이들 화합물의 바람직한 구조는 하기 식 (Ia) 및 그의 염에 의해 예시된다:



(Ia)

[0184]

[0185] 여기서,

[0186] R^{B} 및 R^{CH}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 본원의 상기에서 정의된 바와 같고;

[0187] n1은 2 내지 5, 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0188] R^{L1}은 각각의 경우 독립적으로 H, C1-C4 알킬기, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-OH$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0189] m1은 2 내지 5이고, 더욱 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0190] R^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0191] d는 0 내지 4의 정수이고;

[0192] e는 0 내지 4의 정수이고;

[0193] 바람직하게는 d 및 e 중 하나는 0이고, 다른 하나는 1 내지 4의 정수이고, 더욱 바람직하게는 다른 하나는 1이고;

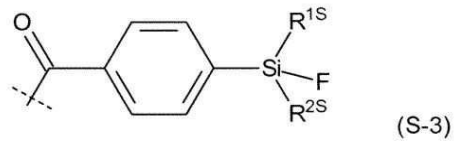
[0194] p1은 0 또는 1이고;

[0195] R^{H2}는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

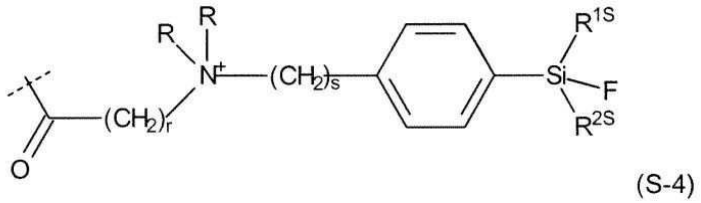
[0196] q1은 0 내지 2의 정수이고;

[0197] R^{L2}는 H 및 CH_3으로부터 선택되며,

[0198] p1이 1인 경우, R^{S1}은 하기 식 (S-3)의 기와 식 (S-4)의 기에서 선택되고:

[0199] 

(S-3)



(S-4)

[0200]

[0201] 여기서

[0202] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0203] R은 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이고,

[0204] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하고;

[0205] p1이 0인 경우, R^{S1}은 상기에서 정의한 바와 같이 식 (S-4)의 기이다. 식 (S-3a) 및 식 (S-4a)의 기가 이들의 훨씬 더 바람직한 예시인 것으로 이해될 것이다.

[0206] 식 (Ia)에서, R^{B} 및 R^{CH}는 본원에 정의된 바와 같으며, 이의 바람직한 실시 형태를 포함하여, (B-1) 또는 (B-2)는 R^{B}에 대한 바람직한 구조로 유지되고, (CH-1) 내지 (CH-3)은 또는 이러한 킬레이트기로 형성된 킬레이트는 R^{CH}에 대해 매우 바람직한 구조로 유지된다.

[0207] 괄호 $[...]_{n1}$ 내의 단위 $-C(O)-CH(R^{L1})-NH-$는 아미노산 단위를 나타내고, R^{L1}은 H 또는 아미노산 단위의 측쇄임을 알 수 있을 것이다. 아미노산 단위가 키랄 아미노산에서 유래될 수 있는 경우, D-배열인 것이 바람직하다. R^{L1}은 각각의 경우 독립적으로 H, C1-C4 알킬기 예컨대 메틸, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-OH$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4, 예를 들어 1 또는 2이다. 바람직하게는, R^{L1}을 보유하는 각각의 아미노산 단위는 글리신 단위 및 아스파라긴 단위로부터 독립적으로 선택되고, 더욱 더 바람직

하게는 글리신 단위 및 D-아스파라긴 단위로부터 선택된다. 가장 바람직한 것은 글리신 단위이다. 따라서, 예를 들어, 바람직한 기 $-[C(O)-CH(R^{L1})-NH]_{n1}-$은 (i) 1개의 Gly 단위, (ii) 2개의 Gly 단위, (iii) 3개의 Gly 단위, 또는 (iv) 2개의 D-Asn 단위, 특히 바람직한 예는 2개 또는 3개의 Gly 단위로 구성된 기 $-[C(O)-CH(R^{L1})-NH]_{n1}-$이다.

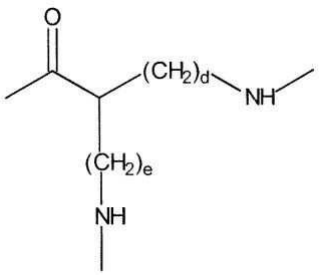
[0208] 괄호 $[...]_{m1}$ 내의 단위 $-C(O)-CH(R^{H1})-NH-$도 마찬가지로 아미노산 단위를 나타내고, R^{H1}은 아미노산 단위의 측쇄이다. 아미노산 단위가 유래되는 아미노산은 바람직하게는 D-배열이다. R^{H1}은 각각의 경우 독립적으로, $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$으로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이다.

[0209] R^{H1}는 바람직하게는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이다.

[0210] 바람직하게는, R^{H1}을 보유하는 아미노산 단위는 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 독립적으로 선택되고, 더욱 바람직하게는 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 및 시트룰린 (Cit) 단위로부터 선택되고, 더욱 더 바람직하게는 D-2,3-디아미노프로피온산 단위, D-2,4-디아미노부탄산 단위, D-오르니틴 단위, D-라이신 단위, D-아르기닌 단위, D-글루탐산 단위, D-아스파르트산 단위, D-아스파라긴 단위, D-글루타민 단위, 및 D-시트룰린 단위로부터 선택된다. 따라서, 예를 들면, 바람직한 기 $-[C(O)-CH(R^{H1})-NH]_{m1}-$은 (i) 2개의 D-Asp 단위, (ii) 2개의 D-Orn 단위, (iii) 2개의 Asn 단위, 또는 (iv) 2개의 D-Asp 단위와 D-Lys, D-Cit 및 D-Glu로부터 선택된 제3 단위로 구성될 수 있다.

[0211] 변수 d는 0 내지 4의 정수이고, e는 0 내지 4의 정수이다. d와 e 중 하나가 0이고, 다른 하나가 1 내지 4인 것이 더욱 바람직하고, 다른 하나가 1인 것이 더욱 더 바람직하다. 따라서, 가장 바람직한 조합은 d는 1이고 e는 0이거나, 또는 d는 0이고 e는 1이다.

[0212] 3가의 단위인



[0213]

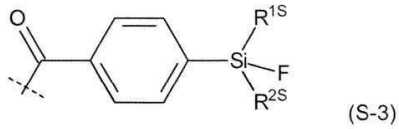
[0214] 상기의 식에서, 마찬가지로 아미노산 단위이다. 바람직하게는 2,3-디아미노프로피온산(Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 Dap 단위이다. 더욱 더 바람직하게는 D-2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, D-2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, D-오르니틴 (Orn) 단위 및 D-라이신 (Lys) 단위이고, 가장 바람직하게는 D-Dap 단위이다.

[0215] 상기 식에서 괄호 $[...]_{p1}$ 내의 단위 $-C(O)-CH(R^{H2})-NH-$도 마찬가지로 아미노산 단위를 나타내고, R^{H2}는 아미노산 단위의 측쇄이다. 아미노산 단위로부터 유래되는 아미노산은 바람직하게는 D-배열이다. R^{H2} 은 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-$

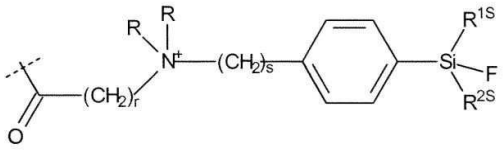
$P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이다. 바람직하게는, R^{H2}를 보유하는 아미노산 단위는 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택된다. 그 중에서도, Dap 단위가 특히 바람직하다. 더욱 바람직하게는 상기 단위는 D-2,3-디아미노프로피온산 단위, D-2,4-디아미노부탄산 단위, D-오르니틴 단위, D-라이신 단위, D-아르기닌 단위, D-글루탐산 단위, D-아스파르트산 단위, D-아스파라긴 단위, D-글루타민 단위, D-세린 단위, D-시트룰린 단위 및 D-포스포노메틸알라닌 단위로부터 선택되고, 가장 바람직한 것은 D-Dap 단위이다.

[0216] 괄호 $[...]_{q1}$ 내의 단위 $-C(O)-CH(R^{L2})-NH-$도 마찬가지로 아미노산 단위를 나타내고, R^{L2}는 H 또는 아미노산 단위의 측쇄이다. R^{L2}가 H가 아닌 경우, 아미노산 단위가 유래되는 아미노산은 바람직하게는 D-배열이다. R^{H2}는 H 및 CH_3 중에서 선택되며, 바람직하게는 H이다.

[0217] R^{S1}은 본원에 정의된 바와 같은 식 (S-3)의 기 및 식 (S-4)의 기로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 식 (S-4)의 기이다:

[0218] 

(S-3)

[0219] 

(S-4)

[0220] 여기서,

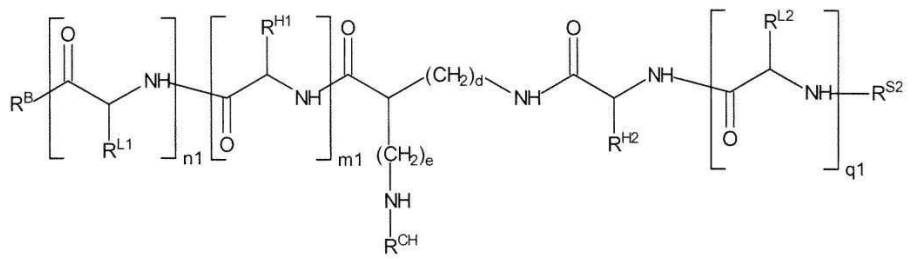
[0221] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0222] R은 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이고,

[0223] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시한다.

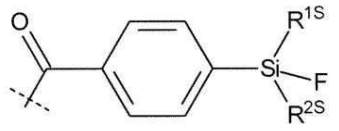
[0224] 전술한 바와 같이, (S-3) 기 중에서 (S-3a) 기가 매우 바람직하고, (S-4) 기 중에서 (S-4a) 기가 매우 바람직하다.

[0225] 식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 유형은 하기 식 (Ia.1) 또는 그의 염 중 하나이다:

[0226] 

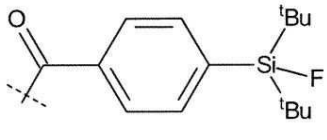
(Ia.1)

[0227] 여기서, 식 중, R^{B}, R^{L1}, n1, R^{H1}, m1, d, e, R^{CH}, R^{H2}, R^{L2} 및 q1는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같고, R^{S2}는 식 (S-3), 더욱 바람직하게는 식 (S-3a)의 SiFA기이고, 상기에서 정의한 바와 같으며, 즉:



(S-3)

[0228]



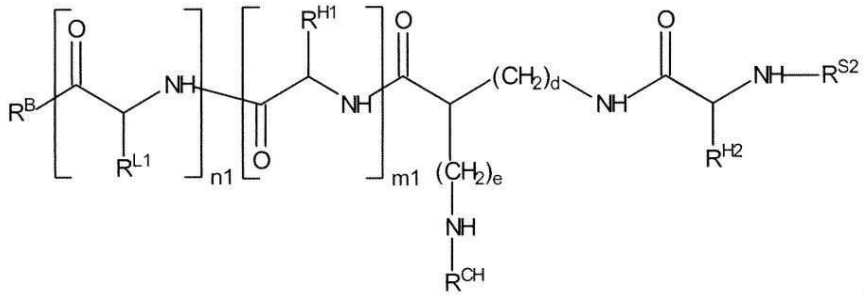
(S-3a)

[0229]

[0230] 이고

[0231] 여기서, R^{1S} 및 R^{2S}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

[0232] 식 (Ia.1)의 화합물 또는 그의 염 중에서, 하기 식 (Ia.2)의 화합물 또는 그의 염이 더욱 바람직하다:

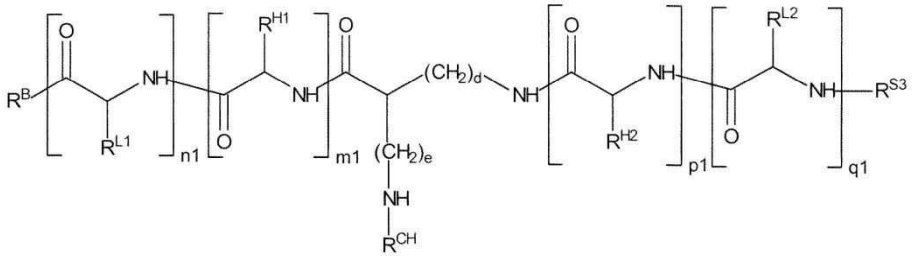


(Ia.2)

[0233]

[0234] 여기서, R^{B}, R^{L1}, n1, R^{H1}, m1, d, e, R^{CH}, R^{H2} 및 R^{S2}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

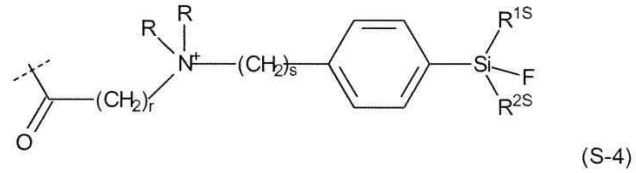
[0235] 더욱 더 바람직한 유형의 식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염은 하기 식 (Ia.3) 또는 그의 염 중 하나이다:



(Ia.3)

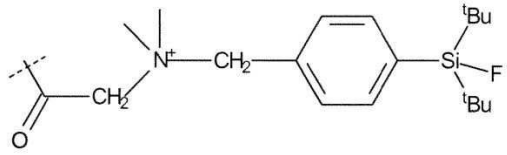
[0236]

[0237] 여기서, 식 중, R^{B}, R^{L1}, n1, R^{H1}, m1, d, e, R^{CH}, R^{H2}, p1, R^{L2} 및 q1는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같고, R^{S3}는 식 (S-4), 더욱 바람직하게는 식 (S-4a)의 SiFA기이고, 상기에서 정의한 바와 같으며, 즉:



(S-4)

[0238]



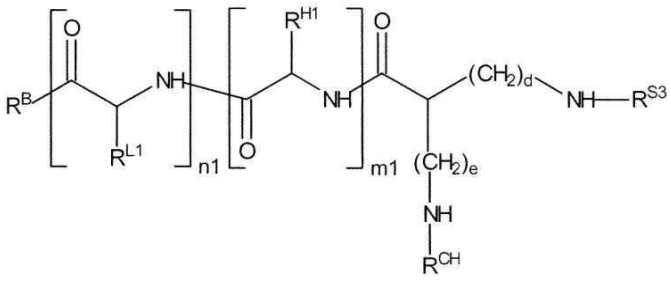
(S-4a)

[0239]

[0240] 이고,

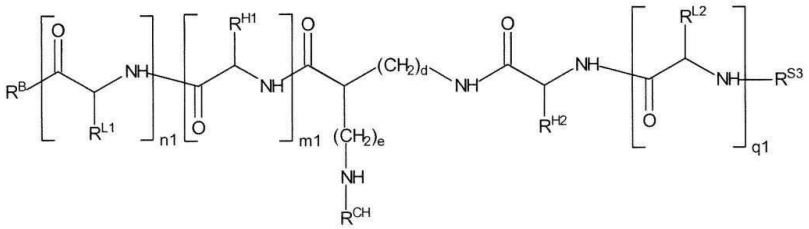
[0241] 여기서, r, s, R, R^{1S} 및 R^{2S}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

[0242] 식 (Ia.3)의 화합물 또는 그의 염 중에서, 하기 식 (Ia.4) 및 식 (Ia.5)의 화합물 또는 그의 염이 더욱 바람직하다:



(Ia.4)

[0243]



(Ia.5)

[0244]

[0245] 여기서, 식 중, R^{B}, R^{L1}, n1, R^{H1}, m1, d, e, R^{CH}, R^{H2}, R^{L2}, q1 및 R^{S3}는 바람직한 실시 형태를 포함하여 상기의 본원에서 정의된 바와 같다.

[0246] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 식 (I)의 화합물 및 그의 염을 포함한다. 염은 바람직하게는 약제학적으로 허용가능한 염, 즉, 약제학적으로 허용가능한 음이온 또는 양이온으로 형성된다. 예를 들어, 양성자화되기 쉬운 전자쌍을 보유하는 원자(예를 들어, 질소 원자)를 무기산 또는 유기산으로 양성자화하거나 또는 예를 들어 염기로 중화함으로써 카르복실산기와 같은 산성기에서 양성자를 분리하여 염이 형성될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물에 존재할 수 있고 염의 형태로 화합물을 제공할 수 있는 다른 하전된 기에는 연속적으로 하전된 기, 예컨대 암모늄 양이온을 포함하는 4차 암모늄기를 포함하고, 여기서 질소는 4개의 오르가닐기 또는 하전된 킬레이트 착물로 치환된다.

[0247] 염 형태가 식 (I)의 화합물의 양전하 형태를 포함하는 경우, 본 발명의 화합물의 염 형태에서 반대이온으로서 존재할 수 있는 예시적인 음이온으로서, 예를 들면 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 황산염, 질산염, 인산염 (예컨대, 예를 들어, 인산염, 인산수소염, 또는 인산이수소염), 탄산염, 탄산수소염 또는 과염소산염; 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 말

산염, 시트르산염, 니코틴산염, 벤조산염, 살리실산염 또는 아스코브산염; 술폰산염 예컨대 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 2-히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 (토실레이트), 2-나프탈렌술폰산염, 3-페닐술폰산염, 또는 캄퍼술폰산염으로부터 선택된 음이온이 언급될 수 있다. 펩티드 합성 시, 트리플루오로아세트산이 자주 사용되기 때문에 펩티드 구조를 포함하는 화합물이 형성되면 제공되는 대표적인 염은 트리플루오로아세트산염이다. 이러한 트리플루오로아세트산염은 예를 들어 작업 중에 아세트산염으로 전환될 수 있다.

[0248] 염 형태가 식 (I)의 화합물의 음전하 형태를 포함하는 경우 본 발명의 화합물의 염 형태에 반대이온으로서 존재할 수 있는 예시적인 양이온으로서, 예를 들면, 알칼리 금속 양이온, 예컨대 리튬, 나트륨 또는 칼륨, 알칼리토 금속 양이온, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘; 및 암모늄 (유기 기로 치환된 암모늄 이온을 포함함)으로부터 선택되는 양이온이 언급될 수 있다.

[0249] 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 50 nM 이하, 더욱 바람직하게는 10 nM 이하, 더욱 더 바람직하게는 5 nM 이하의 IC_{50} 값에 의해 반영되는 친화도를 갖는 SST 수용체, 바람직하게는 SST_2에 결합할 수 있다.

[0250] 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 -1.0 이하, 더욱 바람직하게는 -2.0 이하의 옥탄올-물 분포 계수(또한 $logD_{7.4}$ 또는 logP 값으로도 지칭됨)를 나타낸다. 이것은 일반적으로 -4.0 이하가 아니다.

[0251] 이 분포 계수는 평형 분포를 측정하고, 예를 들어 n-옥탄올 및 PBS (pH = 7.4)를 각각 예컨대 1.00ml의 동일한 양으로 함유하는 2상 시스템에서 본 발명에 따른 화합물을 실온(20℃)에서 $logD_{7.4}$ 값을 log_{10}(옥탄올 중의 농도/PBS 중의 농도)으로 계산하여 측정될 수 있다. 옥탄올 및 PBS 중의 본 발명에 따른 화합물의 (절대) 농도 대신에, 각 상에서의 화합물의 농도에 비례하는 파라미터를 또한 화합물이 방사성 모이어티, 예를 들어 방사성 킬레이트를 포함하는 경우, 예컨대 방사선 활성의 계산을 위해 사용할 수도 있다.

[0252] 본 발명의 화합물은 인간 혈청 알부민(HSA)에 대한 유리한 결합 특성을 제공할 수 있다. 겉보기 분자량(kDa)으로 표현되고 하기 실시예 섹션에 설명된 바와 같이 방사성 역-친화성 크로마토그래피(RIAC)를 통해 측정된 중간 내지 낮은 HSA 결합 값이 달성될 수 있다. 바람직하게는, HSA 결합 값은 22 kDa 미만, 더욱 바람직하게는 10 kDa 미만이다.

[0253] 본 발명에 따른 예시적인 화합물로서, 다음이 추가로 언급된다.

[0254] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **23**, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0255] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **19**, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0256] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **39**, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0257] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **40**, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0258] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **20**, 식에 표시된 DOTAGA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0259] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **41**, 식에 표시된 DOTAGA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0260] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **42**, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0261] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **42**, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0262] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **36**, 식에 표시된 DO3AM 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0263] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 **37**, 식에 표시된 DOTAGA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0264] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 24, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0265] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 38, 식에 표시된 DO3AM 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0266] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 48, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0267] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 49, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0268] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 50, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0269] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 54, 식에 표시된 DOTAM (또는 DO3AM) 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0270] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 55, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0271] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 56, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0272] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 57, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0273] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 58, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0274] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 59, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0275] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 61, 식에 표시된 DOTAM (또는 DO3AM) 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0276] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 44, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0277] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 45, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0278] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 46, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0279] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 47, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0280] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 51, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0281] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 60, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0282] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 52, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0283] 하기 실시예 섹션에 나타낸 식을 갖는 화합물 53, 식에 표시된 DOTA 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온과 킬레이트를 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

[0284] 이러한 예시적인 화합물 또는 그의 염이 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 포함하는 정도로서, 양이온은 바람직하게는 Ga, Lu 또는 Pb의 양이온이다.

[0285] 추가의 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 유형, 바람직하게는 하나의 유형의 본 발명에 따른 리간드 화합물, 즉, 본원에서 논의된 바와 같은 그의 임의의 바람직한 실시 형태를 포함하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 포함하거나 또는 그로 구성되는 약제학적 조성물(또한 치료학적 조성물로도 지칭됨)을 제공한다. 관련된 측면에서, 본 발명에 따른 리간드 화합물은 치료에 사용하기 위해 또는 약제로서 사용하기 위해 제공된다. 따라서, 본 발명의 리간드 화합물은 리간드 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있는 치료 방법에 사용될 수 있다. 상기 대상은 인간 또는 동물일 수 있으며, 바람직하게는 인간이다.

[0286] 상기에 언급된 요법 또는 치료 방법은 인간 또는 동물 신체의 질병 또는 장애, 일반적으로 소마토스타틴 수용체의 증가되거나 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애, 바람직하게는 SST_2의 증가되거나 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 목표로 한다. 치료 또는 예방하려는 질병 또는 장애는 암, 바람직하게는 신경내분비 종양일 수 있다.

[0287] 예를 들면, ^{177}Lu 양이온 또는 ^{68}Ga 양이온과 같은 킬레이트화된 방사성 양이온을 포함하는 본 발명에 따른 화합물은 상기에서 논의된 질병 또는 장애의 방사선요법과 같은 방사선요법에 유리하게 사용될 수 있다.

[0288] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 유형, 바람직하게는 하나의 유형의 본 발명에 따른 리간드 화합물, 즉, 본원에서 논의된 바와 같은 그의 임의의 바람직한 실시 형태를 포함하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 포함하거나 또는 그로 구성되는 진단 조성물을 제공한다. 관련된 측면에서, 본 발명에 따른 리간드 화합물은 질병 또는 장애의 *생체 내* 진단 방법에 사용하기 위해 제공된다. 따라서, 본 발명에 따른 리간드 화합물은 진단 방법에 사용될 수 있으며, 이 방법은 대상에게 리간드 화합물을 투여하고 대상에서 리간드 화합물을 검출하거나, 또는 대상에서 리간드 화합물의 분포를 모니터링하여, 이에 의해 진단되어질 질병을 감지하거나 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)에 의한 핵 영상화는 각각 본 발명에 따른 리간드 화합물을 검출하거나 모니터링하는데 사용될 수 있다. 대상은 인간 또는 동물일 수 있으며, 바람직하게는 인간이다. 대안적으로, 진단 방법은 또한 리간드 화합물을 샘플에 첨가하는 것, 예를 들어 *시험관 내* 또는 *생체 외*에서 대상으로부터 얻은 생리학적 샘플, 및 샘플 내 리간드 화합물을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0289] 상기에 언급된 진단 방법은 인간 또는 동물 신체의 질병 또는 장애, 일반적으로 소마토스타틴 수용체의 증가되거나 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애, 바람직하게는 SST_2의 증가되거나 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애의 확인을 목표로 한다. 따라서, 진단 적용의 관점에서, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 암, 더욱 바람직하게는 신경내분비 종양의 *생체 내* 진단 방법에 사용하기 위해 제공된다.

[0290] 예를 들면, SiFA 기가 ^{18}F 불화물을 포함하는 본 발명의 화합물, 또는 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 양이온, 예를 들어 ^{68}Ga 양이온을 포함하는 본 발명의 화합물은, 예컨대, 양전자 방출 단층 촬영(PET)을 통해 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)을 통한 진단과 같은 핵 진단 영상화를 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0291] 치료 및 진단 적용에 대한 적합성은 상호 배타적이지 않다는 것이 이해될 것이며, 즉, 본 발명에 따른 화합물은 두가지 적용 모두에 적합할 수 있다. 예를 들면, 킬레이트화된 ^{177}Lu 양이온을 포함하는 화합물은 치료 및 진단 영상 응용 분야 양자 모두에 사용될 수 있다. 더욱이, 킬레이트기 및 SiFA 기의 존재로 인해, 본 발명의 화합물은 방사성혼성체(radiohybrid: rh) 리간드로서 적합하다. 이러한 rh 리간드는 [^{18}F]불화물(예를 들어, PET의 경우) 또는 방사성 금속(예를 들어, PET의 경우 ^{68}Ga 양이온, 방사선요법의 경우 ^{177}Lu 양이온)으로 대안적으로 표지될 수 있다. rh 리간드가 [^{18}F]불화물로 표지되면, 콜드(cold)(비-방사성) 금속 양이온이 분자의 다른 곳에서 착물화될 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없으며, 상응하는 방사성 금속 양이온으로 표지되면, 콜드 [^{19}F] 불소가 포함될 수 있다. 따라서, ^{18}F-표지된 펩티드와 상응하는 방사성 금속으로 표지된 유사체는 동일한 화학 구조를 가질 수 있어, *시험관 내* 및 *생체 내* 특성이 동일하므로, 이에 의해 진단 및 치료 추적자(예를 들어 $^{18}F/^{177}Lu$ 유사체)와 정확히 동일한 *생체 내* 특성을 갖는 구조적으로 동일한 치료진단(theranostic) 추적자 생성이 가능해졌다*[24]*.

[0292] 따라서, 이러한 접근법에 따라, 본 발명의 리간드 화합물은 불화규소 억셉터기가 ^{18}F로 표지되고, 킬레이트기가

킬레이트화된 비-방사성 양이온(예컨대 ^{nat}Lu 또는 ^{nat}Ga)을 함유하는 화합물, 및 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 양이온(예컨대 ^{177}Lu 또는 ^{68}Ga)을 함유하고, 불화규소 억셉터기가 ^{18}F로 표지되지 않은(따라서 ^{19}F를 보유함) 화합물을 포함한다. 마찬가지로, 본 발명은 상기에서 논의된 바와 같이 소마토스타틴 수용체의 증가되거나 또는 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애의 *생체 내* 진단 및 치료의 하이브리드 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공하며, 여기서 상기 방법은 먼저 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 불화규소 억셉터기가 ^{18}F로 표지되고 킬레이트기가 킬레이트화된 비방사성 양이온(예컨대 ^{nat}Lu 또는 ^{nat}Ga)을 함유하고, 이어서 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 양이온을 함유하고, 불화규소 억셉터기가 ^{18}F로 표지되지 않은 화합물을 함유한다.

[0293] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 리간드 화합물, 즉, 본원에 논의된 하기의 임의의 바람직한 실시 형태를 포함하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 하나 이상의 유형, 바람직하게는 하나의 유형을 포함하거나 또는 이로 구성되는 전용 조성물(dedicated composition)을 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명에 따른 리간드 화합물은 질병 또는 장애의 *생체 내* 영상화 방법에 사용하기 위해 제공된다. 따라서, 본 발명에 따른 리간드 화합물은 영상화 방법에 사용될 수 있으며, 이 방법은 리간드 화합물을 대상에게 투여하는 것, 대상에서 리간드 화합물을 검출하는 것, 치료학적 치료 이전이나 치료 중에 선량 측정을 계산하기 위해 주사 후 다양한 시점에서 *생체 내* 리간드 화합물의 분포를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 대상은 인간 또는 동물일 수 있으며, 바람직하게는 인간이다.

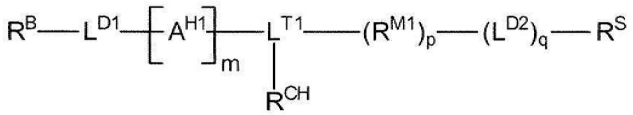
[0294] 상기에서 언급된 영상화 방법은 인간 또는 동물 신체의 질병 또는 장애, 일반적으로 소마토스타틴 수용체의 증가되거나 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애, 바람직하게는 SST_2의 증가되거나 비정상적인 발현과 관련된 질병 또는 장애의 치료 전 또는 치료 중에 선량 계측을 계산하는 것을 목표로 한다. 따라서, 이러한 적용 측면에서, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 암, 더욱 바람직하게는 신경내분비 종양에 대한 *생체 내* 영상화 방법에 사용하기 위해 제공된다.

[0295] 예를 들면, SiFA 기가 ^{18}F 불화물 및 비-방사성 ^{nat}Lu를 포함하는 본 발명의 화합물, 또는 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 양이온, 예를 들어 ^{177}Lu 양이온을 포함하고, 반면에 SiFA가 비방사성인 본 발명의 화합물은, 각각 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)을 통해 핵 영상화에 유리하게 사용되어, 적용된 화합물의 분포를 모니터링하고, 그 이후에 정량적 분포 역학을 통해 개별 선량 측정을 계산할 수 있다.

[0296] 약제학적 조성물 또는 진단 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및/또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체, 부형제 및/또는 희석제의 예시는 당업계에 잘 알려져 있으며, 인산염 완충 식염수 용액, 아미노산 완충 용액(식염수가 포함되거나 포함되지 않음), 주사용수, 에멀션, 예컨대 오일/물 에멀션, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다. 이러한 담체를 포함하는 조성물은 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 제형화될 수 있다. 이들 조성물은 적합한 용량으로 대상에게 투여될 수 있다. 적합한 조성물의 투여는 다양한 방식, 예를 들어 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 국소, 피내, 비강내 또는 기관지내 투여에 의해 달성될 수 있다. 상기 투여는 정맥내 주사 및/또는 전달에 의해 수행되는 것이 특히 바람직하다. 조성물은 표적 부위에 직접 투여될 수 있다. 복용량 요법은 주치의와 임상 요인에 따라 결정될 것이다. 의학 분야에서 잘 알려진 바와 같이, 임의의 한 환자에 대한 투여량은 환자의 사이즈, 신체 표면적, 연령, 투여되어질 특정 화합물, 선량 측정, 성별, 투여 시간 및 투여 경로, 일반적인 건강 상태, 그리고 동시에 투여될 다른 약물을 포함하는, 다수의 요인들에 따라 달라진다. 상기 화합물은 예를 들어 체중 당 0.1 ng 내지 10 μg/kg 사이의 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 진단 적용에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 일반적인 투여량은 < 100 μg/환자, 예를 들어 0.1 내지 30 μg/환자의 범위이지만, 적절한 경우, 더 높거나 더 낮은 용량이 고려될 수 있다. 방사선 치료 용도에서 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 전형적인 투여량은 50 내지 200μg/환자, 바람직하게는 75 내지 150μg/환자의 범위이지만, 적절한 경우, 더 높거나 더 낮은 투여량이 고려될 수 있다.

[0297] 하기의 항목들은 본 발명의 측면을 요약한다. 이들 항목은 상기의 설명 부분과 밀접하게 관련되어 있으며, 이러한 항목에서 제공되는 정보는 상기의 설명 부분을 보완할 수 있으며 그 반대의 경우도 마찬가지라는 점을 이해해야 한다.

[0298] 1. 하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 염으로서,



(I)

[0299]

[0300] 여기서:

[0301] R^B는 소마토스타틴 수용체에 결합할 수 있는 결합 모티프이고;

[0302] L^{D1}은 2가의 연결기이고;

[0303] m은 2 내지 6, 바람직하게는 2 내지 5, 더욱 바람직하게는 2 또는 3의 정수이고;

[0304] A^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, 그의 $-NH_2$ 및 그의 -COOH 작용기에 더하여, 추가의 친수성 작용기를 포함하는, 친수성 아미노산에서 유래된 아미노산 단위이고,

[0305] 여기서 m개의 단위들 A^{H1} 중 하나가 그의 친수성 작용기에 결합된 아미노산 이외의 친수성 단위를 추가로 보유할 수 있고;

[0306] L^{T1}은 3가의 연결기이고;

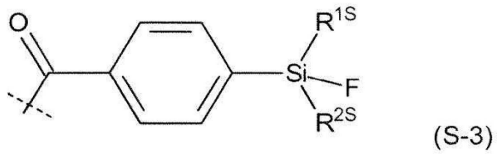
[0307] R^{CH}는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유하는 킬레이트기이고;

[0308] R^{M1}은 친수성 개질기이고, p는 0 또는 1이고;

[0309] L^{D2}는 2가의 연결기이고, q는 0 또는 1이고;

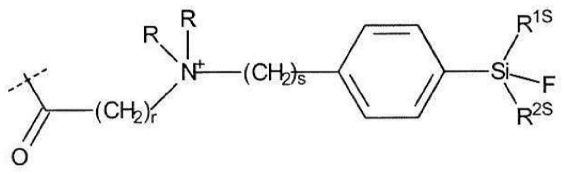
[0310] R^S는 하기 식들 중 하나의 불화규소 억셉터(SiFA)기이고, 이것은 ^{18}F로 표지되거나 또는 ^{18}F에 의한 ^{19}F의 동위원소 교환에 의해 ^{18}F로 표지될 수 있는, 불소 원자 및 규소 원자를 포함하고,

[0311] p가 1인 경우, R^S는 하기 식 (S-3)의 기 또는 식 (S-4)의 기이고:



(S-3)

[0312]



(S-4)

[0313]

[0314] 여기서,

[0315] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, $-(CH_2)_s-$의 s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0316] R기는 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 둘 다 메틸이고,

[0317] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물

의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하고;

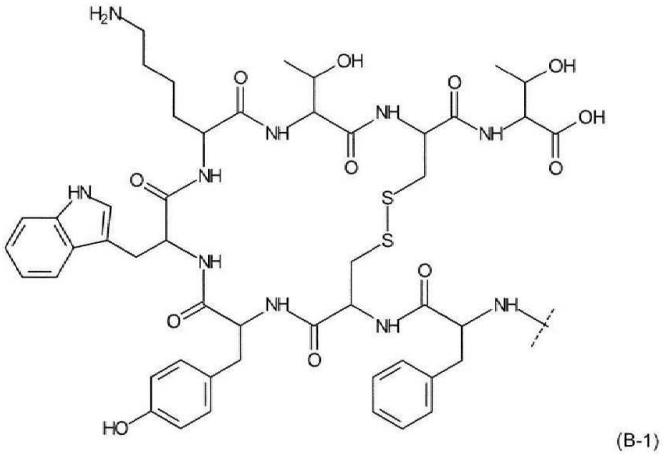
[0318] p가 0인 경우, R^S는 상기에서 정의된 것과 같은 식 (S-4)의 기인, 화합물 또는 그의 염.

[0319] 2. 항목 1에 있어서, 결합 모티프가 소마토스타틴 수용체 2에 결합할 수 있는, 화합물 또는 그의 염.

[0320] 3. 항목 1 또는 항목 2에 있어서, 결합 모티프 R^B가 Tyr^3,Thr^8-옥트레오타이드(TATE), Tyr^3-옥트레오타이드(TOC), Thr^8-옥트레오타이드(ATE); 1-Nal^3-옥트레오타이드(NOC), 1-Nal^3,Thr^8-옥트레오타이드(NOCATE), $BzThi^3$-옥트레오타이드(BOC), $BzThi^3$,Thr^8-옥트레오타이드(BOCATE), JR11, BASS, 및 KE121로부터 선택된 수용체 작용제 또는 수용체 길항제에서 유래될 수 있는 기인, 화합물 또는 그의 염.

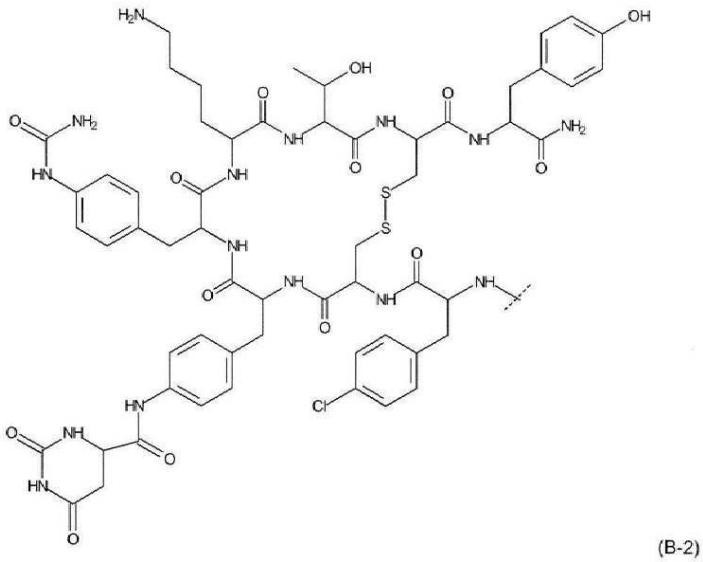
[0321] 4. 항목 1 또는 항목 2에 있어서, 결합 모티프 R^B가 하기 식 (B-1) 또는 식 (B-2)의 기인, 화합물 또는 그의 염으로서:

[0322]



(B-1)

[0323]



(B-2)

[0324] 여기서, 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

[0325] 5. 항목 1 내지 항목 4 중 어느 하나에 있어서, 킬레이트기 R^{CH}는 다음 중 적어도 하나:

[0326] (i) 산소 원자 및 질소 원자로부터 2개 이상, 바람직하게는 3개 이상이 선택되는 8개 내지 20개의 고리 원자를 갖는 매크로사이클릭 고리 구조; 및

[0327] (ii) 산소 원자 및 질소 원자로부터 2개 이상, 바람직하게는 3개 이상이 선택된 헤테로원자인 8개 내지 20개의 주쇄 원자를 갖는 비고리형, 열린 사슬 킬레이트 구조;

[0328] 를 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

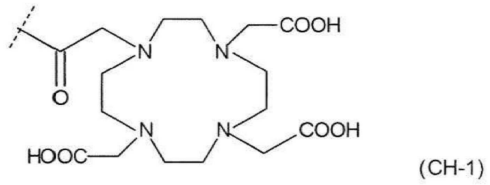
[0329] 6. 항목 1 내지 항목 5 중 어느 하나에 있어서, 킬레이트기 R^{CH}가 디에틸렌트리아민펜타메틸렌포스폰산 (EDTMP) 및 그의 유도체, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 및 그의 유도체, 비스(카르복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2] 헥사데칸 (CBTE2a), 시클로헥실-1,2-디아민테트라아세트산 (CDTA), 4-(1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데스-1-일)-메틸벤조산 (CPTA), N'-[5-[아세틸(히드록시)아미노]펜틸]-N-[5-[[4-[5-아미노펜틸-(히드록시)아미노]-4-옥소부타노일]-아미노]펜틸]-N-히드록시부탄디아미드 (DFO) 및 그의 유도체, 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,7-디아세트산 (DO2A), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA), 2-[1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-4,7,10-트리아세트산]-펜탄디오산 (DOTAGA 또는 DOTA-GA), 1,4,7,10-테트라키스(카르바모일메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 (DOTAM), N,N'-디피리독실에틸렌디아민-N,N'-디아세테이트-5,5'-비스(인산염) (DPDP), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), 에틸렌디아민-N,N'-테트라아세트산 (EDTA), 에틸렌글리콜-O,O-비스(2-아미노에틸)-N,N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), N,N-비스(히드록시벤질)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산 (HBED), 히드록시에틸디아민트리아세트산 (HEDTA), 1-(p-니트로벤질)-1,4,7,10-테트라아자시클로데칸-4,7,10-트리아세테이트 (HP-DO3), 6-히드라지닐-N-메틸피리딘-3-카복사미드 (HYNIC), 1,4,7-트리아자시클로노난-1-숙신산-4,7-디아세트산 (NODASA), 1-(1-카르복시-3-카르복시프로필)-4,7-(카르복시)-1,4,7-트리아자시클로노난 (NODAGA), 1,4,7-트리아자시클로노난트리아세트산 (NOTA), 4,11-비스(카르복시메틸)-1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2]헥사데칸 (TE2A), 1,4,8,11-테트라아자시클로도데칸-1,4,8,11-테트라아세트산 (TETA), 테르피리딘-비스(메틸렌아민) 테트라아세트산 (TMT), 1,4,7,10-테트라아자시클로트리데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (TRITA), 및 트리에틸렌테트라아민헥사아세트산 (TTHA), N,N'-비스[(6-카르복시-2-피리딜)메틸]-4,13-디아자-18-크라운-6 (H_2macropa), 4-아미노-4-{2-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-에틸} 헵탄디오산 비스-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-아미드] (THP), 1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리스[메틸렌(2-카르복시에틸)포스핀산 (TRAP), 2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산 (DO3AM), 및 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스[메틸렌(2-카르복시에틸포스핀산)] (DOTPI), S-2-(4-이소티오시아나토벤질)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸 테트라아세트산, 히드라지노니코틴산 (HYNIC), 6-아미노-6-메틸퍼히드로-1,4-디아제핀-N,N,N',N'-테트라아세트산 (AAZTA) 및 그의 유도체, 예컨대 (6-펜탄산)-6-(아미노)메틸-1,4-디아제핀 트리아세테이트 (DATA), 펜타데카-1,4,7,10,13-펜타-아미노펜타아세트산 (PEPA), 헥사데카-1,4,7,10,13,16-헥사아민-헥사아세트산 (HEHR), 4-{[비스(포스포노메틸)) 카르바모일] 메틸}-7,10-비스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데스-1-일) 아세트산 (BPAMD), N-(4-{[비스 (포스포노메틸)) 카르바모일] 메틸}-7,10-비스 (카르복시메틸)-노나-1,4,7-트리아민 트리아세트산 (BPAM), 1,2-[{6- (카르복실레이트) 피리딘-2-일} 메틸아민] 에탄 (DEDPA, H_2DEDPA), 데페록사민 (DFO) 및 그의 유도체, 데페리프론, (4-아세틸아미노-4-일) {2-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-카르바모일]-에틸}-헵탄디오산 비스-[(3-히드록시-1,6-디메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-일메틸)-아미드] (CP256) 및 그의 유도체 예컨대 YM103; 테트라아자시클로데칸-포스핀산 (TEAP), 6-아미노-6-메틸퍼히드로-1,4-디아제핀-N,N,N',N'-테트라아세트산 (AAZTA); 1-N-(4-아미노벤질)-3,6,10,13,16,19-헥사아자비시클로 [6.6.6]-에이코산-1,8-디아민 (SarAr), 6,6'-[{9-히드록시-1,5-비스-(메톡시카르보닐)-2,4-디(피리딘-2-일)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-3,7-디일}비스(메틸렌)]디피콜린산 (H_2bispa^2), 1,2-[{6-(카르복실라토)피리딘-2-일}메틸아미노]-에탄 (H_2dedpa), N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(H_4octapa), N,N'-비스(2-히드록시-5-설포닐벤질)-N,N'-비스-(2-메틸피리딜)에틸렌디아민(H_5Sbbpen) 및 그의 유도체, 트리에틸렌테트라민-N,N,N',N'',N''',N'''-헥사아세트산(TTHA), 2-아미노메틸피페리딘 트리아세트산 (2-AMPTA) 및 그의 유도체, 예컨대 2-(N-(2-히드록시벤질)아미노메틸)피페리딘 (2-AMPTA-HB)은 펩티드 구조에 대한 접합에 적합한 추가적인 작용기를 갖는 2-AMPTA의 추가의 작용기화된 유도체, 4-니트로-2-히드록시벤질-2-{[(6)-트랜스-2-[벤질(카르복시메틸)아미노]시클로헥실](카르복시메틸)아미노}아세트산 (RESCA) 및 그의 유도체, 및 6-카르복시-1,4,8,11-테트라아자운데칸 (N_4) 및 그의 유도체로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기이고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

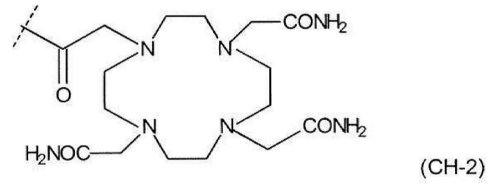
[0330] 7. 항목 6에 있어서, 킬레이트기 R^{CH}가 CBTE2a, DOTA, DOTAGA, DOTAM, NODASA, NODAGA, NOTA, TE2A, DO3AM, SarAr, 2-AMPTA, 2-AMPTA-HB 및 RESCA로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기이고, 여기서 킬레이트기

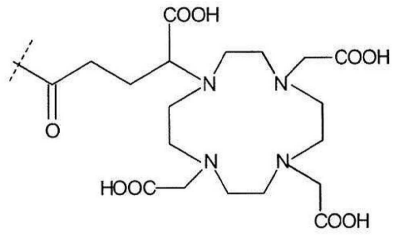
는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

[0331] 8. 항목 7에 있어서, 킬레이트기 R^{CH}가 DOTA, DOTAGA, DOTAM, DO3AM, NOTA 및 NODAGA로부터 선택된 킬레이트제에서 유래될 수 있는 기이고, 여기서 킬레이트기는 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

[0332] 9. 항목 1 내지 항목 8 중 어느 하나에 있어서, R^{CH}가 킬레이트화된 방사성 또는 비-방사성 양이온을 선택적으로 함유하는 식 (CH-1), 식 (CH-2) 또는 식 (CH-3)의 기인, 화합물 또는 그의 염으로서:

[0333] 
(CH-1)

[0334] 
(CH-2)

[0335] 
(CH-3)

[0336] 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

[0337] 10. 항목 1 내지 항목 9 중 어느 하나에 있어서, 여기서 킬레이트화된 양이온은, 존재하는 경우, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{51}Cr, ^{52m}Mn, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{58}Co, ^{52}Fe, ^{56}Ni, ^{57}Ni, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{66}Ga, ^{68}Ga, ^{67}Ga, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{86}Y, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{97}Ru, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}Ag, ^{110m}In, ^{111}In, ^{113m}In, ^{114m}In, ^{117m}Sn, ^{121}Sn, ^{127}Te, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{147}Nd, ^{149}Gd, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{153}Sm, ^{156}Eu, ^{157}Gd, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{164}Tb, ^{161}Ho, ^{166}Ho, ^{157}Dy, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{160}Er, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{171}Er, ^{166}Yb, ^{169}Yb, ^{175}Yb, ^{167}Tm, ^{172}Tm, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{186g}Re, ^{188}Re, ^{188}W, ^{191}Pt, ^{195m}Pt, ^{194}Ir, ^{197}Hg, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{212}Pb, ^{203}Pb, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{225}Ac, ^{226}Th 및 ^{227}Th의 양이온으로부터, 그리고 이들 금속 중 임의의 비방사성 동위원소로부터 선택된 양이온을 포함하거나 또는 이로 구성되거나, 또는 ^{18}F 또는 ^{19}F, 예컨대 ^{18}F-$[AlF]^{2+}$를 포함하는 양이온성 분자인, 화합물 또는 그의 염.

[0338] 11. 항목 1 내지 항목 10 중 어느 하나에 있어서, 여기서 2가의 연결기 L^{D1}은 2가의 올리고- 또는 폴리에틸렌 글리콜기; 바람직하게는 10개 이하의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 2가의 올리고- 또는 폴리에틸렌 글리콜기, 그리고 더욱 바람직하게는 2개 내지 5개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 2가의 올리고- 또는 폴리에틸렌 글리콜기를 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

[0339] 12. 항목 11에 있어서, 여기서 L^{D1}는 식 (L-1a)의 2가의 기로서:

[0340] $$–C(O)–(CH_2)_a–(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_b–NH-$$ (L-1a)

[0341] 여기서

[0342] a는 1 또는 2, 바람직하게는 1이고;

[0343] b는 2 내지 5, 바람직하게는 2 또는 3의 정수인, 화합물 또는 그의 염.

[0344] 13. 항목 1 내지 항목 10 중 어느 하나에 있어서, 2가의 연결기 L^{D1}은 2가의 아미노산 단위 또는 아미노산 단위의 2가의 사슬, 더욱 바람직하게는 2개 내지 5개의 아미노산 단위의 2가의 사슬, 더욱 더 바람직하게는 2개 또는 3개의 아미노산 단위의 2가의 사슬을 포함하는, 화합물 또는 그의 염.

[0345] 14. 항목 13에 있어서, 여기서 L^{D1}은 식 (L-1b)으로 표시되는 것으로서:

[0346] $$-[A^{L1}]_n-$$ (L-1b)

[0347] 여기서

[0348] A^{L1}은, 각각의 경우 독립적으로, n이 1보다 큰 경우, 아미노산 단위이고;

[0349] n은 1 내지 5, 바람직하게는 2 내지 5, 더욱 바람직하게는 2 또는 3의 정수인, 화합물 또는 그의 염.

[0350] 15. 항목 13 또는 항목 14에 있어서, L^{D1} 중의 아미노산 단위는 임의의 유리 아미노기, 유리 산기 또는 그들의 염을 함유하지 않는 것인, 화합물 또는 그의 염.

[0351] 16. 항목 13 내지 항목 15 중 어느 하나에 있어서, L^{D1} 중의 각 아미노산 단위는, 각각의 경우 독립적으로, 1개 초과의 아미노산 단위가 L^{D1} 중에 존재하는 경우 글리신 (Gly) 단위, 알라닌 (Ala) 단위, β-알라닌 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 및 시트룰린 (Cit) 단위로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

[0352] 17. 항목 1 내지 항목 16 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 단위 A^{H1}의 추가의 친수성 작용기는 각각의 경우 독립적으로, $-NH_2$, -COOH, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, -OH 및 $-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

[0353] 18. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 하나에 있어서, m개의 아미노산 단위 A^{H1} 각각은, 각각의 경우 독립적으로, 말단 친수성 작용기를 갖는 측쇄를 포함하며, 측쇄는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되며, 여기서 v는 1 내지 4이고, m개 단위 A^{H1} 중 하나에 포함된 상기 측쇄의 말단 작용기는 아미노산 단위 이외의 추가의 친수성 단위와 결합을 형성할 수 있는, 화합물 또는 그의 염.

[0354] 19. 항목 18에 있어서, m개의 아미노산 단위 A^{H1} 각각은, 각각의 경우 독립적으로, 말단 친수성 작용기를 갖는 측쇄를 포함하며, 측쇄는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$로부터 선택되며, 여기서 v는 1 내지 4이고, m개 단위 A^{H1} 중 하나에 포함된 상기 측쇄의 말단 작용기는 아미노산 단위 이외의 추가의 친수성 단위와 결합을 형성할 수 있는, 화합물 또는 그의 염.

[0355] 20. 항목 1 내지 항목 18 중 어느 하나에 있어서, 여기서 아미노산 단위 A^{H1}가 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 세린 (Ser) 단위, 시트룰린 (Cit) 단위 및 포스포노메틸알라닌 (Pma) 단위로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

[0356] 21. 항목 20에 있어서, 여기서 아미노산 단위 A^{H1}가 각각의 경우 독립적으로, 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위, 라이신 (Lys) 단위, 아르기닌 (Arg) 단위, 글루탐산 (Glu) 단위, 아스파르트산 (Asp) 단위, 아스파라긴 (Asn) 단위, 글루타민 (Gln) 단위, 및 시트룰린 (Cit) 단위로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

[0357] 22. 항목 1 내지 항목 21 중 어느 하나에 있어서, A^{H1}에 선택적으로 결합되는 아미노산 단위 이외의 친수성 단위가 탄수화물기 또는 트리메스산 기인, 화합물 또는 그의 염.

[0358] 23. 항목 1 내지 항목 22 중 어느 하나에 있어서, 여기서 L^{T1}은 다음:

[0359] (i) 2,3-디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위; 또는

[0360] (ii) $-N(R)_2^+$-기를 포함하는 3가의 아미노산 단위로서, 여기서, R기는 독립적으로 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 메틸이고, 이 단위는 N-디알킬화된 2,3-디아미노프로피온산 (Dap), N-디알킬화된 2,4-디아미노부탄산 (Dab), N-디알킬화된 오르니틴 (Orn) 및 N-디알킬화된 라이신 (Lys)으로부터 선택되는 3차의 아미노기를 포함하는 3작용성 아미노산으로부터 유도될 수 있는, 3가의 아미노산 단위;

[0361] 로부터 선택된 3가의 아미노산 단위인, 화합물 또는 그의 염.

[0362] 24. 항목 1 내지 항목 23 중 어느 하나에 있어서, p가 1이고, 친수성 개질기 R^{M1}이 그의 $-NH_2$ 및 그의 -COOH 작용기에 더하여, 추가의 친수성 작용기를 포함하는, 친수성 아미노산에서 유래될 수 있는 기이고, 바람직하게는 친수성 작용기는 $-NH_2$, -COOH, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NH-C(=O)-NH_2$, -OH 및 $-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되거나, 또는 p가 0인, 화합물 또는 그의 염.

[0363] 25. 항목 1 내지 항목 23 중 어느 하나에 있어서, p가 1이고, 친수성 개질기 R^{M1}이 디아미노프로피온산 (Dap) 단위, 2,4-디아미노부탄산 (Dab) 단위, 오르니틴 (Orn) 단위 및 라이신 (Lys) 단위로부터 선택되는 아미노산 단위이고, 더욱 바람직하게는 디아미노프로피온산 단위이거나, 또는 p가 0인, 화합물 또는 그의 염.

[0364] 26. 항목 1 내지 항목 25 중 어느 하나에 있어서,

[0365] q가 1이고, 2가의 연결기 L^{D2}가 하기 식 (L-2)의 기이거나, 또는 q가 0인, 화합물 또는 그의 염으로서:

[0366] $$-[A^{L2}]_w- \qquad (L\text{-}2)$$

[0367] 여기서,

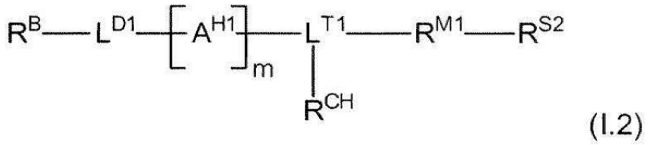
[0368] A^{L2}는, 각각의 경우 독립적으로, w가 1보다 큰 경우, 아미노산 단위이고;

[0369] w는 1 내지 5이고, 바람직하게는 1 내지 3이고, 더욱 바람직하게는 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.

[0370] 27. 항목 26에 있어서, q가 1이고, 아미노산 단위(들) A^{L2}가 글리신 단위 및 알라닌 단위로부터 독립적으로 선택되거나, q가 0인, 화합물 또는 그의 염.

[0371] 28. 항목 1 내지 항목 27 중 어느 하나에 있어서,

[0372] 하기 식 (I.2)의 화합물 또는 그의 염으로서:

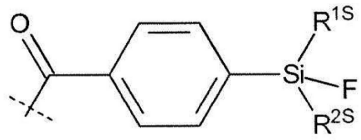
[0373] 

$$(I.2)$$

[0374] 여기서,

[0375] R^B, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{CH}, 및 R^{M1}이 전술한 항목에서와 같이 정의되며;

[0376] R^{S2}는 식 (S-3)의 기이고:

[0377] 

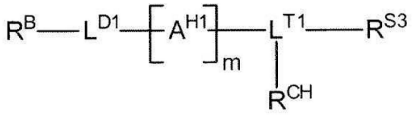
(S-3)

[0378] 여기서,

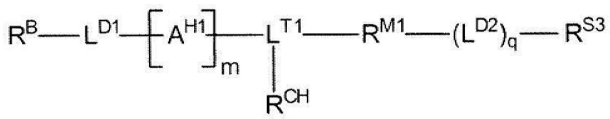
[0379] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

[0380] 29. 항목 1 내지 항목 27 중 어느 하나에 있어서,

[0381] 하기 식 (I.4) 또는 식 (I.5)의 화합물 또는 그의 염으로서:

[0382] 

(I.4)

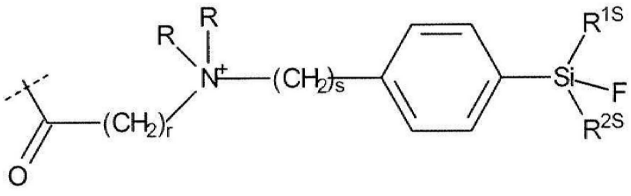
[0383] 

(I.5)

[0384] 여기서,

[0385] R^{B}, L^{D1}, A^{H1}, m, L^{T1}, R^{M1}, L^{D2}, q 및 R^{CH}이 전술한 청구항에서와 같이 정의되며;

[0386] R^{S3}는 식 (S-4)의 기이고:

[0387] 

(S-4)

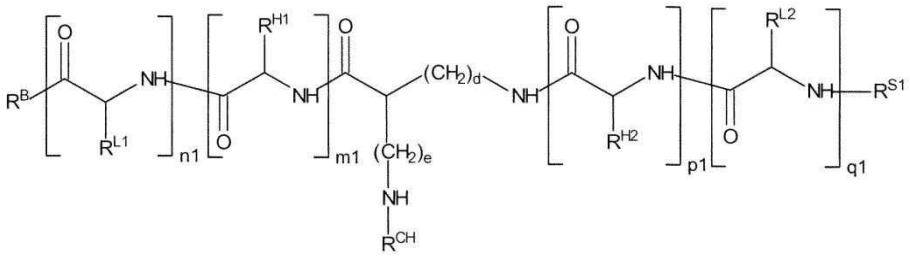
[0388] 여기서

[0389] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0390] R은 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이고,

[0391] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

[0392] 30. 항목 1 내지 항목 27 중 어느 하나에 있어서, 하기 식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염으로서,



(Ia)

[0393]

[0394] 여기서,

[0395] R^{B} 및 R^{CH}는 전술한 항목들에서 정의된 바와 같고;

[0396] n1은 2 내지 5, 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0397] R^{L1}은, 각각의 경우 독립적으로, H, C1-C4 알킬기, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-OH$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0398] m1은 2 내지 5이고, 더욱 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0399] R^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0400] d는 0 내지 4, 바람직하게는 0 또는 1의 정수이고;

[0401] e는 0 내지 4, 바람직하게는 0 또는 1의 정수이고; 더욱 바람직하게는 d 및 e 중 하나는 1이고, 다른 하나는 0이고;

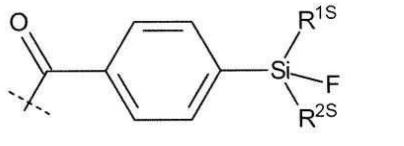
[0402] p1는 0 또는 1이고;

[0403] R^{H2}는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0404] q1은 0 내지 2의 정수이고;

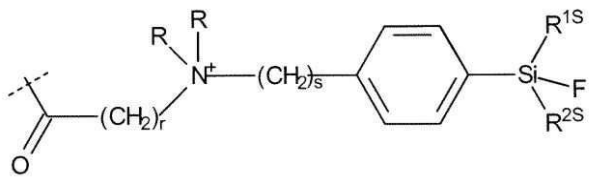
[0405] R^{L2}는 H 및 CH_3으로부터 선택되며,

[0406] p1이 1인 경우, R^{S1}은 하기 식 (S-3)의 기와 식 (S-4)의 기에서 선택되고:



(S-3)

[0407]



(S-4)

[0408]

[0409] 여기서

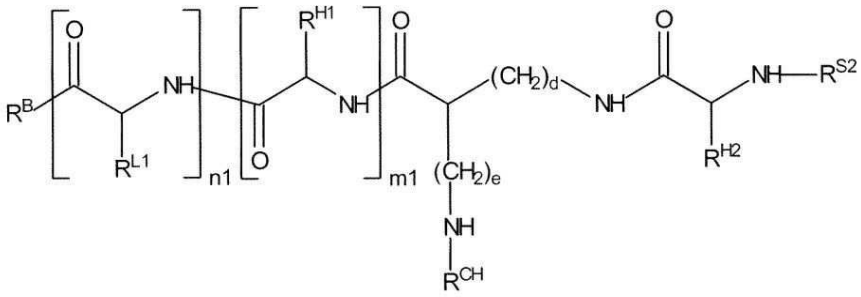
[0410] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0411] R은 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이고,

[0412] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하고;

[0413] p1이 0인 경우, R^{S1}은 상기에서 정의한 바와 같이 식 (S-4)의 기인, 화합물 또는 그의 염.

[0414] 31. 항목 30에 있어서, 하기 식 (Ia.2)의 화합물 또는 그의 염으로서,



(Ia.2)

[0415]

[0416] 여기서,

[0417] R^{B} 및 R^{CH}는 전술한 항목들에서 정의된 바와 같고;

[0418] n1은 2 내지 5, 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0419] R^{L1}은 각각의 경우 독립적으로 H, C1-C4 알킬기, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-OH$부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0420] m1은 2 내지 5이고, 더욱 바람직하게는 2 또는 3이고;

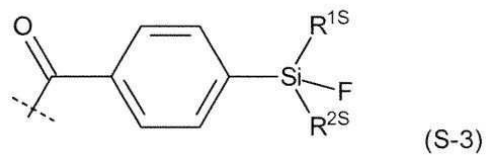
[0421] R^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0422] d는 0 내지 4의 정수이고;

[0423] e는 0 내지 4의 정수이고; 바람직하게는 d 및 e 중 하나는 0이고 다른 하나는 1 내지 4의 정수이고, 더욱 바람직하게는 다른 하나는 1이고;

[0424] R^{H2}는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0425] R^{S2}는 하기 식 (S-3)의 기이고:



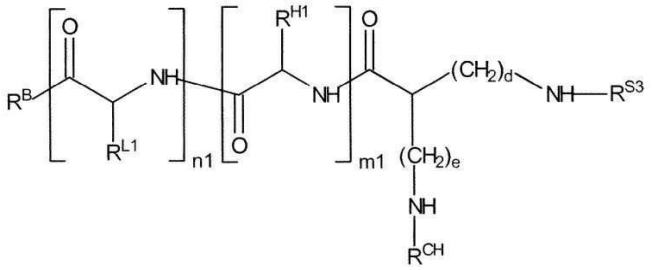
(S-3)

[0426]

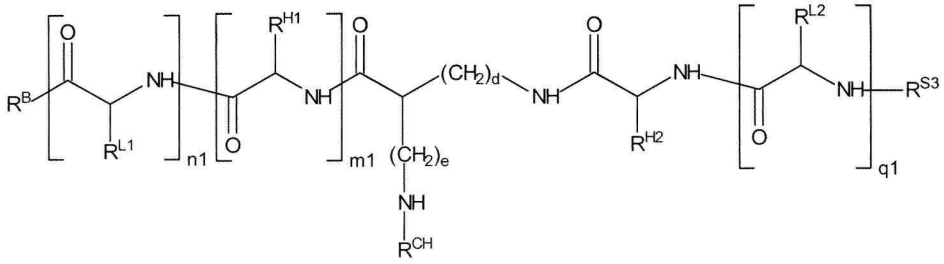
[0427] 여기서

[0428] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

[0429] 32. 항목 30에 있어서, 하기 식 (Ia.4)의 화합물 또는 그의 염 또는 하기 식 (Ia.5)의 화합물 또는 그의 염으로서,

[0430] 

(Ia.4)



(Ia.5)

[0431]

[0432] 여기서,

[0433] R^{B} 및 R^{CH}는 전술한 항목들에서 정의된 바와 같고;

[0434] n1은 2 내지 5, 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0435] R^{L1}은 각각의 경우 독립적으로 H, C1-C4 알킬기, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-OH$부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0436] m1은 2 내지 5이고, 더욱 바람직하게는 2 또는 3이고;

[0437] R^{H1}은, 각각의 경우 독립적으로, $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0438] d는 0 내지 4의 정수이고;

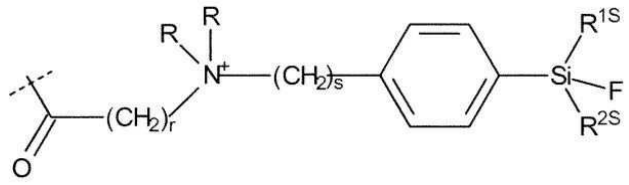
[0439] e는 0 내지 4의 정수이고; 바람직하게는 d 및 e 중 하나는 0이고 다른 하나는 1 내지 4의 정수이고, 더욱 바람직하게는 다른 하나는 1이고;

[0440] R^{H2}는 $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_v-OH$ 및 $-(CH_2)_v-P(=O)(OH)_2$로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4이고;

[0441] q1은 0, 0 내지 2의 정수이고;

[0442] R^{L2}는 H 및 CH_3으로부터 선택되고,

[0443] R^{S3}은 하기 식 (S-4)의 기이고:



(S-4)

[0444]

[0445] 여기서

[0446] r은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이고, s는 1 내지 6의 정수이고, 바람직하게는 1이고,

[0447] R은 독립적으로 H 또는 C1 내지 C6 알킬, 바람직하게는 H 또는 C1 내지 C2 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이고,

[0448] R^{1S} 및 R^{2S}는 서로 독립적으로 선형 또는 분기형 C3 내지 C10 알킬기이고, 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 R^{1S} 및 R^{2S}는 tert-부틸이고; 여기서 점선은 상기 기를 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 표시하는, 화합물 또는 그의 염.

[0449] 33. 항목 30 내지 항목 33 중 어느 하나에 있어서, R^{H1}은 각각의 경우 독립적으로, $-(CH_2)_v-NH_2$, $-(CH_2)_v-COOH$, $-(CH_2)_v-NH-C(=NH)-NH_2$, $-(CH_2)_v-C(=O)NH_2$, 및 $-(CH_2)_v-NH-C(=O)-NH_2$으로부터 선택되고, 여기서 v는 1 내지 4인, 화합물 또는 그의 염.

[0450] 34. 항목 1 내지 항목 33 중 어느 하나에 있어서, 킬레이트기가 킬레이트화된 방사성 양이온을 함유하고, 불화규소 억셉터기가 ^{18}F로 표지되지 않은, 화합물 또는 그의 염.

[0451] 35. 항목 34에 있어서, 킬레이트화된 방사성 양이온이 ^{177}Lu의 양이온 또는 ^{68}Ga의 양이온인, 화합물 또는 그의 염.

[0452] 36. 항목 1 내지 항목 33 중 어느 하나에 있어서, 여기서 불화규소 억셉터기는 ^{18}F로 표지되고, 킬레이트기는 킬레이트화된 비방사성 양이온을 함유하거나 또는 킬레이트화된 양이온이 없는, 화합물 또는 그의 염.

[0453] 37. 항목 1 내지 항목 36 중 어느 하나의 하나 이상의 화합물 또는 그의 염을 포함하거나 또는 이로 구성되는, 약제학적 조성물.

[0454] 38. 약제로 사용하기 위한 항목 1 내지 항목 36 중 어느 하나의 화합물 또는 염.

[0455] 39. 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항목 1 내지 항목 36 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 염 또는 항목 37의 약제학적 조성물로서, 여기서 암은 바람직하게는 신경내분비 종양인, 화합물 또는 그의 염 또는 약제학적 조성물.

[0456] 40. 항목 1 내지 항목 36 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 염을 포함하거나 또는 이로 구성되는, 진단 조성물.

[0457] 41. 질병 또는 장애의 *생체 내* 진단 방법에 사용하기 위한 항목 1 내지 항목 36 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 염 또는 항목 40의 진단 조성물.

[0458] 42. 항목 41에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염 또는 진단 조성물로서, 여기서 질병 또는 장애가 암이고, 암이 바람직하게는 신경내분비 종양인, 화합물 또는 그의 염 또는 진단 조성물.

[0459] 43. 항목 41 또는 항목 42에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염 또는 진단 조성물로서, 여기서 진단 방법이 핵 진단 영상화(nuclear diagnostic imaging)를 포함하고, 핵 진단 영상화가 바람직하게는 양전자 방출 단층 촬영 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영 영상인, 화합물 또는 그의 염 또는 진단 조성물.

도면의 간단한 설명

[0460] **도 1**은 하기 표의 데이터에 따라 저분자량 겔 여과 보정 키트를 사용하는 Superdex 75 증가 겔 여과 컬럼의 보

정 플롯을 나타낸다. MW: 분자량. t_R: 실험적으로 측정된 머무름 시간. V: 용출 용적. K_{av}: 파티션.

도 2는 10-30%ID/mL의 암컷 AR42 종양-보유 CD1 nu/nu 마우스에서 [18F][natGa]19의 PET/CT MIP를 나타낸다. 화살표는 관심있는 기관/부피를 나타낸다: 고형 = 종양, 점 = 신장

도 3은 5-30%ID/mL의 암컷 AR42 종양-보유 CD1 nu/nu 마우스에서 [18F][natGa]46의 PET/CT MIP를 나타낸다. 화살표는 관심있는 기관/부피를 나타낸다: 고형 = 종양, 점 = 생리적 수준에서 수용체를 발현하는 신장과 기관이 겹침(예를 들어, 위와 췌장).

도 4는 5-40%ID/mL의 암컷 AR42 종양-보유 CD1 nu/nu 마우스에서 [18F][natGa]50의 PET/CT MIP를 나타낸다. 화살표는 관심있는 기관/부피를 나타낸다: 고형 = 종양, 점 = 생리적 수준에서 수용체를 발현하는 신장과 기관이 겹침(예를 들어, 위와 췌장).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0461] 본 명세서에는, 과학 저널 기사 뿐만 아니라 특허 출원 및 제조자의 매뉴얼을 포함하는 다수의 문서가 인용된다(예를 들어, 이와 관련하여 하기의 참고 문헌 목록 참조). 이들 문서의 개시는 본 발명의 특허성과 관련된 것으로 간주되지는 않지만, 그의 전체가 참조로서 본원에 포함된다. 보다 구체적으로, 모든 참조 문서들은 각각의 개별 문서가 참조로서 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 참조로서 포함된다.

[0462] **약어**

[0463] *2-CTC · 2-클로로트리틸 클로라이드*

[0464] *Acm · 아세트아미도메틸*

[0465] *AR42J · 래트 외분비 췌장 종양*

[0466] *Arg · 아르기닌*

[0467] *Asp · 아스파르트산*

[0468] *BA · 벤조산*

[0469] *Boc · tert-부톡시카르보닐*

[0470] *BSA · 소 혈청 알부민*

[0471] *CHO · 차이니즈 햄스터 난소*

[0472] *CT · 컴퓨터 단층 촬영*

[0473] *Cys · 시스테인*

[0474] *d · D-이성체, 이중선*

[0475] *DCM · 디클로로메탄*

[0476] *Dde · 2-아세틸디메돈*

[0477] *DIPEA · N,N-디이소프로필에틸아민*

[0478] *DMEM/F-12 · 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium)/뉴트리언트 믹스처(Nutrient Mixture) F-12*

[0479] DMF · *디메틸포름아미드*

[0480] *DMSO · 디메틸 술폭시드*

[0481] *eq · 당량*

[0482] *ESI-MS · 전기분무 이온화 질량 분광법*

[0483] *FCS · 송아지 태아 혈청, 송아지 태아 혈청*

[0484] *Fmoc · 플루오레닐메틸옥시카르보닐*

[0485] *GBq · 기가베크렐(Gigabecquerels)*

[0486] *Gly · 글리신*

[0487] *GP · 일반 절차*

[0488] *HATU · 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄*

[0489] *HBSS · 행크 평형 염류 용액(Hank's Balanced Salt Solution)*

[0490] *HBSS-B · 1% BSA 함유 HBSS*

[0491] *HEPES · 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산*

[0492] *HFIP · 헥사플루오로-2-프로판올*

[0493] *HOAt · 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸*

[0494] *HOBt · 히드록시벤조트리아졸*

[0495] *HPLC · 고성능 액체 크로마토그래피*

[0496] *HSA · 인간 혈청 알부민*

[0497] IC_{50} *· 반수 최대 억제 농도*

[0498] *J · 스핀-스핀 결합*

[0499] K_{av} *· 분배 계수*

[0500] *l · L-이성체, 로딩 밀도*

[0501] *Lys · 라이신*

[0502] *M · 분자량*

[0503] *m/z · 질량-대-전하 비율*

[0504] *MBq · 메가베크렐*

[0505] m_{exact} *· 계산된 정확한 질량*

[0506] m_{found} *· 실험적으로 측정된 질량*

[0507] *MHz · 메가헤르츠*

[0508] *n · 실험 반복 횟수*

[0509] *nm · 나노몰, 나노미터*

[0510] *NMP · N-메틸피롤리돈*

[0511] *OI · 광학 영상화*

[0512] *Orn · 오르니틴*

[0513] *p · 파라*

[0514] *PBS · 인산염 완충 식염수*

[0515] *PCC · 피리디늄 클로로크로메이트*

[0516] *PEG · 폴리에틸렌 글리콜*

[0517] *PET · 양전자 방출 단층 촬영*

[0518] *PG · 보호기*

[0519] *Phe · 페닐알라닌*

[0520] *PLL · 폴리-L-라이신*

[0521] *Pma · 포스포노메틸알라닌*

[0522] *ppm · 백만분율*

[0523] *Rf · 머무름 인자*

[0524] *RP · 역상*

[0525] *RT · 실온*

[0526] *s · 일중선*

[0527] *SiFA · 불화규소 억셉터*

[0528] *SPECT · 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영*

[0529] *SST_2 · 소마토스타틴 수용체 타입 2*

[0530] *TATE · Tyr^3-옥트레오타이드*

[0531] *TBDMS · tert-부틸디메틸실릴*

[0532] *TBq · 테라베크렐*

[0533] *TBTU · 헥사플루오로포스페이트 벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄*

[0534] *tBu · tert-부틸*

[0535] *TFA · 트리플루오로아세트산*

[0536] *THF · 테트라히드로푸란*

[0537] *Thr · 트레오닌*

[0538] *TIPS · 트리이소프로필실란*

[0539] *TLC · 박층 크로마토그래피*

[0540] *TOC · 옥트레오타이드*

[0541] *t_R · 머무름 시간*

[0542] *TRIS · 트리스(히드록시메틸)아미노메탄*

[0543] *Trp · 트립토판*

[0544] *Tyr · 티로신*

[0545] *UV/VIS · 자외선/가시광선*

[0546] *v/v · 부피 백분율*

[0547] *V_0 · 허공 용적*

[0548] *V_e · 용출 용적*

[0549] *Vol-% · 부피 백분율*

[0550] *Xaa · 아미노산*

[0551] *γ · 감마*

[0552] *δ · 화학적 이동(ppm)*

[0553] **실시예**

[0554] **I. 재료 및 방법**

[0555] 1. 일반적 방법

[0556] 1.1 시약, 용매 및 방사성 동위원소

[0557] 시약과 용매는 더 이상 정제하지 않고 사용하였다. 사용된 용매는 *VWR International*(Buchsal, 독일) 또는 *Sigma Aldrich*(Munich, 독일)에서 구입했다. HPLC-용매용 물은 *Thermo Fischer Scientific Inc.*(Waltham MA, USA)로부터 사내 Millipore-시스템에서 얻은 반면, Tracepure 수는 *Merck Millipore*(Darmstadt, 독일)사에서 얻었다. 아미노산은 *IRIS Biotech GmbH*(Marktredewitz, 독일), *Sigma-Aldrich*(Munich, 독일), *Carbolution Chemicals GmbH*(St. Ingbert, 독일), *Merck Millipore*(Darmstadt, 독일)에서 구입했다. 수지는 *IRIS Biotech GmbH*(Marktredewitz, 독일) 또는 *CEM*(Matthews, 미국)에서 구입했다. 커플링 시약 및 기타 화학물질은 *Sigma-Aldrich*(Munich, 독일), *Molekula GmbH*(Garching, 독일), *CEM*(Matthews, 미국) 및 *Macrocyclics Inc.*(Dallas, 미국)에서 유래되었다. 합성용 화학 물질은 *Sigma-Aldrich*(Munich, 독일) 및 *Merck KGaA*(Darmstadt, 독일) 사에서 구입했다. 사용된 킬레이트제는 *CheMatech*(Dijon, 프랑스)에서 유래되었다. ^{125}I을 갖는 방사성 표지는 *HARTMANN ANALYTIC GmbH*(Braunschweig, 독일)의 40 mM NaOH (74 TBq/mmol)에 용해된 [^{125}I]NaI 용액을 사용하여 수행되었다. 방사성 표지에 대한 ^{18}F는 *Klinikum Rechts der Isar*(Technische Universitat Munchen, Munchen, 독일)로부터 받았다. 세포 배지로서의 생화학 물질인, PBS 및 트립신은 *Biochrom GmbH* (Berlin) 및 *Sigma-Aldrich* (Munchen, 독일)에서 구입했다.

[0558] 1.2 도구 및 분석

[0559] *1.2.1 RP-HPLC 시스템*

[0560] 반응- 및 품질-관리는 분석 RP-HPLC를 통해 수행되었다. 이 목적을 위해, H_2O (0.1% TFA; v/v) 중 MeCN(0.1% TFA, 2% H_2O; v/v)의 선형 구배를 실행했다. 각각의 그래디언트는 합성 지침에서 가져올 수 있다. 검출은 λ=220 nm 또는 λ=254 nm에서 UV/VIS-검출기를 통해 수행되었다. 모든 RP-HPLC 크로마토그램은 *Shimadzu Corp.*(Kyoto, 일본)의 LabSolutions 소프트웨어를 사용하여 평가되었다. 분석 연구를 위해 하기의 시스템이 사용되었다:

[0561] *Shimadzu Corp.*(Kyoto, 일본): 2개의 LC-20AD 그래디언트-펌프, CBM-20A 통신 모듈, CTO-20A 컬럼 오븐, SPD-20A UV/VIS-검출기 및 1 mL/분의 유속을 갖는 MultoKrom 100-5 C_{18}-컬럼(5 µm, 125×4.6 mm, *CS Chromatographie GmbH*, Langerwehe, 독일)으로 구성됨.

[0562] 반-분취 RP-HPLC를 통해 중간체 및 최종 생성물의 완전한 정제를 수행했다. 여기서 다시 H_2O (0.1% TFA; v/v) 중의 MeCN (0.1% TFA, 5% H_2O; v/v)의 선형 그래디언트를 실행했다. 각각의 그래디언트는 합성 지침에서 가져올 수 있다. 검출은 λ=220 nm 또는 λ=254 nm에서 UV/VIS-검출기를 통해 수행되었다. 모든 RP-HPLC 크로마토그램은 *Shimadzu Corp.* (Kyoto, 일본)의 LabSolution 소프트웨어를 사용하여 평가되었다. 예비 정제를 위해 *Shimadzu Corp.* (Kyoto, 일본)의 2개의 시스템이 사용되었다.

[0563] *Shimadzu Corp.* (Kyoto, 일본): 2개의 LC-20AP 그래디언트-펌프, DGU-20A 탈기 유닛, CBM-20A 통신 모듈, CTO-20A 컬럼 오븐, SPD-20A UV/VIS-검출기 및 5 mL/분의 유속을 갖는 MultoKrom 100-5 C_{18}-컬럼(5 µm, 250×10 mm, *CS Chromatographie GmbH*, Langerwehe, 독일)으로 구성됨.

[0564] *Shimadzu Corp.* (Kyoto, 일본): 2개의 LC-20AT 그래디언트-펌프, DGU-20A 탈기 유닛, CBM-20A 통신 모듈, SPD-20A UV/VIS-검출기 및 5 mL/분의 유속을 갖는 MultoKrom 100-5 C_{18}-컬럼(5 µm, 250×10 mm, *CS Chromatographie GmbH*, Langerwehe, 독일)으로 구성됨.

[0565] *1.2.2 ESI-MS 분광학*

[0566] Advion Inc.(Ithaca, 미국)의 Expression CMS Quadrupole 장치를 사용하여 질량 분석법을 수행하였다.

[0567] *1.2.3 플래시 크로마토그래피*

[0568] 플래시 크로마토그래피 정제는 동일한 회사로부터 Biotage 09474 Rev. E Bio 펌프를 사용하여 *Biotage*(Uppsala, 스웨덴) 사의 Isolera™ Prime System에서 수행되었다. 정제를 위해 H_2O (0.1% TFA; v/v) 중

의 MeCN(0.1% TFA, 2% H_2O; v/v)의 선형 그래디언트를 실행했다. 또한, *Biotage*(Uppsala, 스웨덴)사의 Biotage™ SNAP KP-C_{18} 카트리지(12g 카트리지 재료, 기공 직경: 93 Å, 표면: 382 m^2/g)를 사용했다.

[0569] *1.2.4 동결건조*

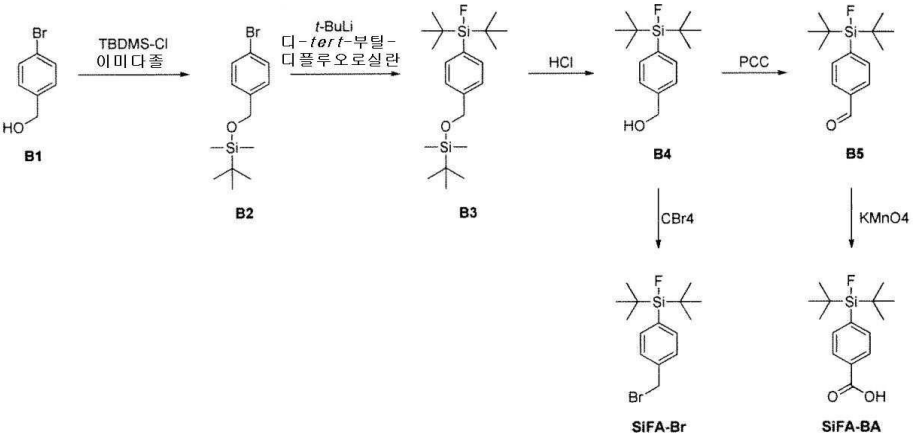
[0570] 중간 생성물 및 최종 생성물의 동결건조는 *Vacubrand GmbH*의 RZ-2 진공 펌프를 사용하여 *Christ*(Osterode am Harz, 독일)사의 Alpha 1-2 동결건조 기기에서 수행되었다. 건조될 물질을 미리 H_2O 및 *t*BuOH(1/1; v/v)에 용해시키고 용액을 -80℃에서 동결시켰다.

[0571] *1.2.5 NMR*

[0572] ^{1}H-NMR 및 ^{13}C-NMR 스펙트럼은 Bruker(*Billerica, Massachusetts*, USA) AVHD-300 또는 AVHD-400로 300K에서 기록되었다. ^{1}H 및 ^{13}C 화학적 이동은 ppm 단위로 보고되었고, 용매의 잔류 양성자를 기준으로 한다. 중수소화 용매는 Sigma Aldrich에서 입수하였다.

[0573] 2. 유기 합성

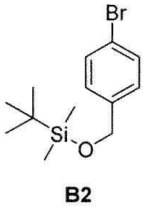
[0574] 2.1 SiFA-Br 및 SiFA-BA의 합성



[0575]

[0576] **반응식 1:** SiFA-브롬화물 (**SiFA-Br**) 및 SiFA-아세트산 (**SiFA-BA**)의 합성을 위한 일반 전략

[0577] **((4-브로모벤질)옥시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (B2)**



B2

[0578]

[0579] 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모벤질 알코올(**B1**, 25.0mmol, 1.00eq.) 4.68g을 건조 DMF 70mL 중에 용해시키고 교반하였다. 2.04g의 이미다졸(30.0mmol, 1.20eq.) 및 4.52g의 TBDMS-클로라이드(30.0mmol, 1.20eq.)를 교반하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 반응되도록 방치하였다. 그런 다음 반응물을 250 mL의 아이스-콜드 H_2O에 붓고 유기 상을 Et_2O(5×50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(100mL), 염수(100mL)로 세척하였고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 5% EtOAc)를 통해 정제하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 7.24 g의 생성물 **B2**(24.1mmol, 96%)를 무색 오일로서 얻었다.

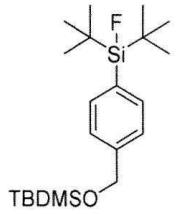
[0580] **TLC** (SiO_2, 5% EtOAc/석유 에테르): R_f = 0.97 [UV]

[0581] **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ[ppm] = 7.45 (d, ^3J = 8 Hz, 2 H, H_{Ar}), 7.20 (d, ^3J = 8 Hz, 2 H, H_{Ar}), 4.68 (s,

2 H, Ar-CH_2), 0.94 (s, 9 H, C-CH_3), 0.10 (s, 6 H, Si-CH_3).

[0582] ^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ[ppm] = 140.3 (s, C_i), 130.1 (s, C_m), 127.5 (s, C_o) 120.4 (s, C_p), 64.2, (s, CH_2), 25.8 (s, *C*-CH_3), 18.2, (s, C-*C*H_3) 5.4 (s, Si-CH_3).

[0583] **디-*tert*-부틸(4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)플루오로실란 (B3)**



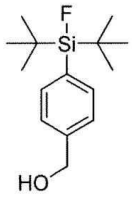
B3

[0584]

[0585] 아르곤 분위기에서, 7.24 g의 **B2**(24.1 mmol, 1.00 eq.)을 건조 THF 67mL에 용해시키고, -78℃(드라이아이스와 아세톤)로 냉각시켰다. 1.5 시간에 걸쳐, 펜탄 (55.4 mmol, 2.30 eq.) 중의 *t*BuLi의 1.7M 용액 32.6mL를 THF 중의 **B2** 용액에 천천히 적하하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 -78℃에서 교반하도록 방치하였다. 또 다른 둥근 바닥 플라스크에는, 5.00 g의 디-*tert*-부틸디플루오로실란(27.7mmol, 1.10 eq.)을 44mL의 건조 THF 중에 용해시키고, 또한 -78℃로 냉각하였다. 2시간에 걸쳐, 일정하게 교반하면서, THF 중의 **B2**와 *t*BuLi의 혼합물을 디-*tert*-부틸디플루오로실란 용액에 천천히 적하하였다. 반응물을 실온으로 가온하였고, 추가로 15시간 동안 교반하에 방치하였다. 120 mL의 염수를 첨가하여 반응을 종료하였고 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 Et_2O(3×100mL)로 추출하였고, 합쳐진 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물 **B3**이 황색 오일로 생성되었다(9.14g, 23.9mmol, 99%).

[0586] ^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ[ppm] = 143.0 (s, C_i), 134.1 (d, ^3J (^{13}C, ^{19}F) = 12 Hz, C_m), 132.0 (d, ^2J (^{13}C, ^{19}F) = 56 Hz, C_p), 125.3 (s, C_o), 65.0 (s, CH_2), 27.5 (s, CH_3), 26.8 (s, *C*-CH_3), 26.1 (s, CH_3), 20.4 (d, ^2J (^{13}C, ^{19}F) = 8 Hz, *C*-CH_3), 5.11 (s, Si-CH_3).

[0587] **(4-(디-*tert*-부틸플루오로실릴)페닐)메탄올 (B4)**



B4

[0588]

[0589] 화합물 **B3**(9.14g, 23.9mmol, 1.00eq.)을 MeOH 50mL에 용해시켰다. 3.00 mL의 진한 HCl(97.9 mmol, 4.10 eq.)을 첨가한 후, 용액을 반응을 위해 실온에서 18시간 동안 방치하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 침전물을 50mL의 Et_2O에 용해시켰고, 유기 상을 $NaHCO_3$ 포화 수용액 50mL로 세척하였다. 수성 상을 Et_2O(3×50mL)로 추출하였고, 합쳐진 유기상을 합하여 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 생성물 **B4**(5.90g, 22.0mmol, 92%)를 황색 오일로 얻었다.

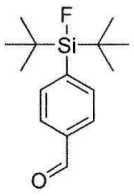
[0590] ^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$): δ[ppm] = 7.61 (d, 2 H, ^3J = 8 Hz, H_{Ar}), 7.38 (d, 2 H, ^3J = 8 Hz, H_{Ar}), 4.72 (s, 2 H, Ar-CH_2), 1.06 (s, 18 H, C-CH_3).

[0591] ^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$): δ[ppm] = 142.3 (s, C_i), 134.4 (d, ^3J (^{13}C, ^{19}F) = 12 Hz, C_m), 133.1 (d, ^2J (^{13}C, ^{19}F) = 56

Hz, C_p), 125.6 (s, C_o), 65.4 (s, CH_2), 27.4 (s, CH_3), 20.4 (d, ^{2}J (^{13}C, ^{19}F) = 8 Hz, *C*-CH_3).

[0592] **HPLC** (15 분 내에 50-100 % B) t_R = 10.7 분

[0593] **4-(디-*tert*-부틸플루오로실릴)벤즈알데히드 (B5)**



B5

[0594]

[0595] 알코올 **B4**(5.90g, 55.0mmol, 2.5eq.)를 60mL 건조 DCM에 용해시키고, 180mL DCM 중에 11.9g의 PCC(55.0mmol, 2.5eq.)의 아이스-콜드 용액에 천천히 적하하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였고, 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 60 mL의 Et_2O를 첨가하여 반응을 종결시키고, 상층액을 따라내었다. 불용성의, 검은색 잔류물을 Et_2O로 완전히 세척하였고, 합쳐진 유기 상을 짧은 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 2.5% EtOAc)를 통해 정제하였다. 생성물 **B5**가 황색 오일로 생성되었고, 황색 고체로 천천히 결정화되었다(2.22 g, 8.33 mmol, 36%).

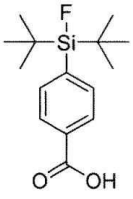
[0596] ^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$): δ[ppm] = 10.1 (s, 1 H, CHO), 7.88 (d, ^{3}J = 6 Hz, 2 H, H_{Ar}), 7.79 (d, ^{3}J = 9 Hz, 2 H, H_{Ar}), 1.07 (s, 18 H, C-CH_3).

[0597] ^{13}**C-NMR** ($CDCl_3$): δ[ppm] = 192.7 (s, CHO), 142.5 (s, C_i), 137.2 (s, C_p), 134.7 (d, $3J$ (^{13}C, ^{19}F) = 12 Hz, C_m), 128.6 (s, C_o), 27.4 (s, CH_3), 20.5 (s, *C*-CH_3).

[0598] ^{18}**F-NMR** ($CDCl_3$) = δ[ppm] = 188.4 (s, F).

[0599] **HPLC** (15 분 내에 50-100 % B) t_R = 15.9 분

[0600] **4-(디-*tert*-부틸플루오로실릴)벤조산 (SiFA-BA)**



SiFA-BA

[0601]

[0602] 알데히드 **B5**(1.0 eq.)를 *t*BuOH(23mL/g 출발 물질), DCM(2.5mL/g 출발 물질) 및 $NaH_2PO_4 \times H_2O$(1.25M, pH = 4.0 - 4.5, 15mL/g 추출물)에 용해시켰고, $KMnO_{4aq.}$(1 M, 23 mL/g 출발 물질)을 첨가하였다. 25분 동안 교반한 후, 혼합물을 5℃로 냉각시켰다. $KMnO_4$(1.0 eq.)를 첨가하였고, $NaHCO_3$의 포화 수용액을 첨가함으로써 반응은 곧 퀀칭되었다(quenched). 혼합물을 $MgSO_4$로 건조시키고 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조생성물은 Et_2O/n-헥산(1/3 v/v)으로부터 재결정화에 의해 정제되었고 **SiFA-BA**는 무색 고체로서 제공되었다(60% 수율).

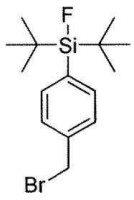
[0603] ^{1}**H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ[ppm] = 8.10 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 2 H, H_m), 7.74 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 2 H, H_o), 1.07 (s, 18 H, CCH_3).

[0604] ^{13}**C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ[ppm] = 171.0 (s, COOH), 141.4 (d, C_p), 134.2 (d, C_m), 129.0 (d, $C_{i;o}$), 27.4

(s, CCH_3), 20.4 (d, CCH_3).

[0605] **RP-HPLC** (15 분 내에 50-100 %) t_R = 8.4 분

[0606] **(4-(브로모메틸)페닐)디-tert-부틸플루오로실란 (SiFA-Br)**



SiFA-Br

[0607]

[0608] 100mL DCM 중의 **B4**(3.08 g, 11.5 mmol, 1.0 eq.) 및 테트라브로모메탄(4.18g, 12.6mmol, 1.1eq.)의 0℃의 냉각 용액에, 트리페닐포스핀(3.30 g, 12.6 mmol, 1.1 eq.)을 30분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공 하에서* 제거하였고 잔류물을 차가운 *n*-헥산(3×50 mL)으로 세척하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 제거하였고, 용액을 *진공 하에서* 농축하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카, 석유 중 5% EtOAc, v/v)로 정제를 수행하였다. 화합물 **SiFA-Br**은 무색 오일로 분리되었다(3.06 g, 9.20 mmol, 80%).

[0609] **RP-HPLC** (15분 내에 50 내지 100% B): t_R = 9.2 분, K' = 3.73.

[0610] ^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ[ppm] = 7.58 (2 H, d, C_6H_4), 7.40 (2 H, d, C_6H_4), 4.49 (2 H, s, CH_2OSi), 1.05 (18 H, s, Si(*t*Bu)$_2$).

[0611] 3. 펩티드 합성

[0612] 3.1 일반 절차(GP)

[0613] *3.1.1 고체상 펩티드 합성(SPPS)의 일반 절차*

[0614] Fmoc-전략을 통한 고체상 펩티드 합성을 통해, 수지 상에서 펩티드를 합성하였고, Fmoc를 임시적인 보호기로 사용하였다. 수지에 Fmoc-보호된 아미노산(Xaa)이 로딩되었고, 이어서 Fmoc가 탈보호되어 다음 아미노산과 반응하게 하였다. 어스파이어드된(aspired) 펩티드가 완성된 후, 그것은 수지에서 분리되었다. 펩티드 신장, 보호기 절단 또는 기타 유형의 화학적 개질 전에, 이미 로딩된 수지를 적합한 용매(DMF, DCM, NMP)에서 30분 동안 팽윤시켜야 한다. 각 반응 단계 후에, 수지를 반응에 사용된 용매로 완전하게 세척해야 한다. 추가 반응 단계가 수행되지 않으면, 수지를 DCM으로 세척시키고, *진공 하에서* 건조해야만 한다.

[0615] **GP1: 2-CTC-수지 로딩**

[0616] 2-클로로트리틸클로라이드 수지(2-CTC)에 Fmoc-보호된 아미노산(Fmoc-Xaa-OH)을 로딩하는 것은, 실온에서 4시간 동안 DIPEA(4.5 eq.)을 포함하는 DMF 중에서 2-CTC-수지(1.60 mmol/g 및 Fmoc-Xaa-OH) (0.70 eq.)의 현탁액을 교반함으로써 수행되었다. 남은 트리틸클로라이드를 15분 동안 메탄올(2 mL/g 수지)을 첨가함으로써 캡핑하였다. 이어서 수지를 여과하였고, DMF(5×5 mL/g 수지) 및 메탄올(3×5 mL/g 수지)로 세척하였고, *진공 하에서* 건조하였다. Fmoc-Xaa-OH의 최종 로딩 l은 하기 식에 의해 측정되었다.

$$l\left[\frac{\text{mmol}}{\text{g}}\right] = \frac{(m_2 - m_1) \times 1000}{(M_W - M_{HCl})\, m_2}$$

m_2 = 로딩된 수지의 질량 [g]
m_1 = 로딩되지 않은 수지의 질량 [g]
M_W = Xaa의 분자량 [g/mol]
M_{HCl} = HCl의 분자량 [g/mol]

[0617]

[0618] **GP2: 수지 상의 펩티드 형성**

[0619] 각각의 측쇄 보호된 Fmoc-Xaa-OH (1.5 eq.)를 DMF(8 mL/g 수지)에 용해시키고, TBTU 또는 HATU (1.5 eq.), HOBt 또는 HOAt (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.) 또는 2,4,6-콜리딘(5.5 eq.)을 첨가함으로써 사전

활성화시켰다. 상기 용액을 10분 동안 사전 활성화를 위해 방치하였고, 이어서 수지 결합 펩티드 NH_2-$(Xaa)_x$-2-CT를 첨가하였고, 실온에서 2시간 동안 진탕시켰다. 라세미화에 민감한 아미노산의 경우(예를 들어 Dap, Cys), 사전 활성화 시간은 2분으로 엄격하게 제한되며, 2,4,6-콜리딘이 염기로서 사용되었다. 이어서, 수지를 DMF(6×5 mL/g 수지)로 세척하였고, Fmoc-탈보호시킨 후, 다음 아미노산을 유사하게 결합시켰다. 비-아미노산성 빌딩 블록(SiFA-BA 등)의 커플링은 동일한 프로토콜에 따라 수행되었다.

[0620] **GP3: 수지 상의 킬레이터 접합**

[0621] 킬레이터 (1.5 eq.) (예를 들어, DOTA(tBu)$_3$, *R/S*-DOTAGA(tBu)$_4$)를 DMF(8 mL/g 수지)에 용해시키고, HATU (1.5 eq.), HOAT (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 첨가하여 사전 활성화시켰다. 10분 동안 사전 활성화시킨 후, 용액을 수지 결합 펩티드 H_2N-$(Xaa)_x$-2-CT에 첨가하였고, 6 내지 18시간 동안 진탕시켰다. 반응의 완전성은 RP-HPLC 및 ESI-MS로 확인해야 한다. 이어서, 수지를 DMF(6×5 mL/g 수지)로 세척하였다.

[0622] **GP4: 수지 상의 Fmoc-탈보호**

[0623] 수지-결합된 Fmoc-펩티드를 DMF(v/v, 8 mL/g 수지) 중의 20% 피페리딘으로 5분 동안 처리한 후, 15분 동안 처리하였다. 그 후, 수지를 DMF(8×5 mL/g 수지)로 완전하게 세척하였다.

[0624] **GP5: 수지 상의 Dde-탈보호**

[0625] NMP (2.5 mL) 및 DCM (0.5 mL) 중에 이미다졸(0.46g), 히드록실아민 염산염(0.63g) 용액을 실온에서 3시간 동안 첨가하여 Dde-탈보호를 수행하였다. 탈보호 후 수지를 DMF(6×5 mL/g 수지)로 세척하였다.

[0626] **GP6: 수지로부터의 펩티드 절단(산-불안정기의 보존)**

[0627] 수지 결합 펩티드를 절단하였고 HFIP/DCM (v/v; 4/1, 8 mL/g 수지) 혼합물에 용해시키고, 45분 동안 진탕시켰다. 완전하게 보호된 펩티드를 함유한 용액을 여과하였고, 수지를 절단 용액의 다른 부분으로 45분 동안 처리하였다. 두 분획을 모두 합쳤고, 용매를 *진공 하에서* 제거하였다. tBuOH/H_2O 중에서 동결건조한 후, 완전하게 보호된 조-펩티드를 수득하였다.

[0628] **GP7: 수지로부터의 펩티드 절단(모든 산-불안정기의 탈보호)**

[0629] 완전하게 보호된 수지-결합 펩티드를 TFA/TIPS/H_2O(v/v/v; 90/2.5/7.5) 혼합물에 용해시키고, 45분 동안 진탕하였다. 용액을 여과하였고, 수지를 추가의 45분 동안 동일한 방식으로 처리하였다. 완전한 탈보호는 두 여과액을 합치고, 40℃에서 1시간 동안, 실온에서 2시간(펩티드로 보이는 tBu-보호기가 있는 킬레이터가 없음) 또는 12시간(펩티드로 보이는 tBu-보호기 예를 들어 DOTA(tBu)$_3$가 있는 킬레이터) 동안 배양함으로써 달성되었다. 질소 기류 하에서 농축한 후, 조생성물을 *tert*-부탄올과 물의 혼합물에 용해시키고, 이어서 동결건조시켜 조-펩티드를 수득하였다.

[0630] **GP8: 테스트-절단을 통한 반응 제어**

[0631] 아미노산 커플링 또는 다른 종류의 화학적 개질의 완전성을 확인하기 위하여, 수지의 작은 부분을 1.5mL 반응 튜브로 옮기었고, GP6 및 GP7 하에 설명된 용액으로 처리하여, 보호되거나(아래에서 *가벼운(mild)* 테스트 절단으로 설명됨) 또는 보호되지 않은(아래에서 *너무 강한(harsh)* 테스트 절단으로 설명됨) 펩티드 중 어느 하나를 얻었다. 질소 스트림 하에서 농축한 후, 잔여물은 RP-HPLC 용매에 용해되므로, 이에 따라 RP-HPLC 및 ESI-MS 조사에 적합하다.

[0632] *3.1.2 용액에서의 합성을 위한 일반 절차*

[0633] **GP9: [^{nat}Ga] 착물의 형성**

[0634] 리간드는 2mM 농도로 DMSO 중에 용해시켰다. 반-분취 RP-HPLC를 통한 정제용 용매는 TFA로 산성화되기 때문에, TFA 염의 형성이 가정되었고, 분자량에 포함되었다. 착물화를 위해, 정해진 부피의 펩티드 용액을 H_2O (20 mM) 중의 [^{nat}Ga]Ga$(NO_3)_3$의 1.5 당량(eq.)과 혼합하였다. DMSO를 첨가하였고, 최종 농도 1mM을 생성하였다. 용액을 70℃에서 40분 동안 방치하였고 킬레이터의 화학양론적 전환을 RP-HPLC 및 ESI-MS로 확인하였다.

[0635] **GP10: [^{nat}Lu] 착물의 형성**

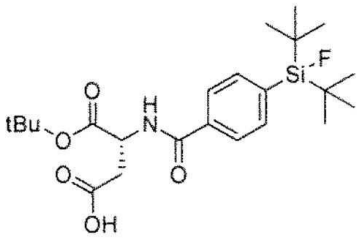
[0636] 리간드는 2mM 농도로 DMSO 중에 용해시켰다. 반-분취 RP-HPLC를 통한 정제용 용매는 TFA로 산성화되기 때문에, TFA 염의 형성이 가정되었고, 분자량에 포함되었다. 착물화를 위해, 정해진 부피의 펩티드 용액을 H_2O (20 mM) 중의 [^{nat}Lu]$LuCl_3$의 1.5 당량과 혼합하였다. DMSO를 첨가하였고, 최종 농도 1mM을 생성하였다. 용액을 70℃에서 40분 동안 방치하였고 킬레이터의 화학양론적 전환을 RP-HPLC 및 ESI-MS로 확인하였다.

[0637] **GP11: [^{nat}Pb] 착물의 형성**

[0638] 리간드는 2mM 농도로 DMSO 중에 용해시켰다. 반-분취 RP-HPLC를 통한 정제용 용매는 TFA로 산성화되기 때문에, TFA 염의 형성이 가정되었고, 분자량에 포함되었다. 착물화를 위해, 정해진 부피의 펩티드 용액을 H_2O (10 mM) 중의 [^{nat}Pb]$PbCl_2$의 1.1 당량과 혼합하였다. DMSO를 첨가하였고, 최종 농도 1mM을 생성하였다. 용액을 70℃에서 40분 동안 방치하였고 킬레이터의 화학양론적 전환을 RP-HPLC 및 ESI-MS로 확인하였다.

[0639] 3.2 빌딩 블록의 합성

[0640] **SiFA-BA-D-Asp-O*t*Bu(B6)의 합성**

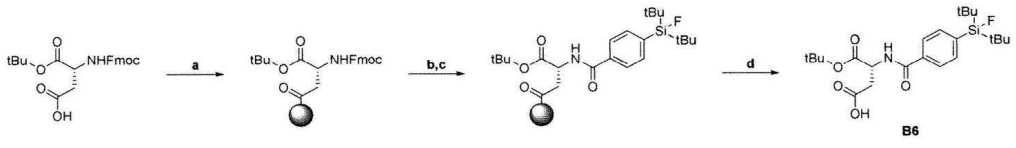
[0641] 

B6

[0642] SiFA-BA-D-Asp-O*t*Bu(**B6**)의 수지 상의 합성은 일반 절차 GP1, GP2, GP4 및 GP6을 적용하여 수행되었다. 간략하게, Fmoc-D-Asp-O*t*Bu(0.7 eq.)는 2-CTC 수지(1.0 eq.; 로딩 용량 1.6 mmol/g)에 로딩되었다. Fmoc-탈보호 후, HOAt(1.5 eq.), TBTU(1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘(5.5 eq.)을 적용하여 SiFA-BA(1.5 eq.)를 접합시켰다. *t*Bu-보호기의 보존 하에 수지로부터 펩티드를 분리하기 위해, GP6에 설명된 대로, 수지를 HFIP/DCM(v/v; 4/1, 8 mL/g 수지)으로 처리하였다. 최종 동결건조 후, 조생성물 **B6**이 무색 고체로 생성되었다. 정확한 생성물 형성은 RP-HPLC 및 ESI-MS에 의해 확인되었다.

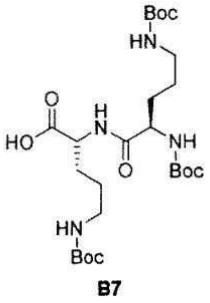
[0643] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 17.1 분

[0644] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{19}H_{28}FNO_5Si$): 397.2; m_{found}: m/z = 398.2 $[M+H]^+$.

[0645] 

[0646] **반응식 2**: **B6**의 합성 전략. **a)** 2-CTC 수지, DIPEA, Fmoc-D-Asp-OtBu(DMF); **b)** Fmoc-탈보호: DMF 중의 20% 피페리딘; **c)** SiFA-BA, HOAt, TBTU, 2,4,6-콜리딘(DMF); **d)** HFIP(DCM).

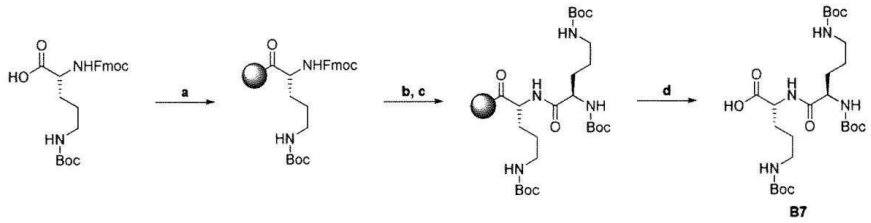
[0647] **Boc-D-Orn(Boc)-D-Orn(Boc)-OH (B7)의 합성**



B7

[0648]

[0649] Boc-D-Orn(Boc)-D-Orn(Boc)-OH(**B7**)의 수지 상의 합성은 일반 절차 GP1, GP2, GP4 및 GP6을 적용하여 수행되었다. 간략하게, Fmoc-D-Orn(Boc)-OH(0.7 eq.)를 2- CTC 수지(1.0 eq.; 로딩 용량 1.6 mmol/g)에 로딩되었다. Fmoc-탈보호 후, HOAt(1.5 eq.), TBTU(1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘(5.5 eq.)을 적용하여 Boc-D-Orn(Boc)-OH(1.5 eq.)를 접합시켰다. GP6에 따라 수지로부터 가벼운 펩티드 절단이 수행되었다. 최종 동결건조 후, 조생성물 **B7**이 무색 고체로 생성되었다. 정확한 생성물 형성은 RP-HPLC 및 ESI-MS에 의해 확인되었다.



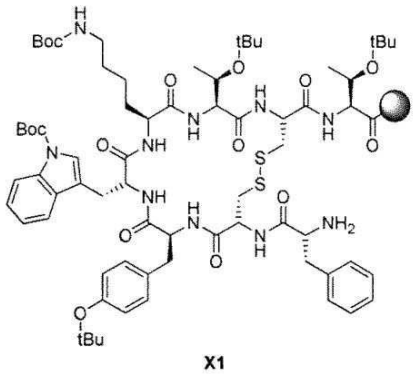
B7

[0650]

[0651] **반응식 3: B7**의 합성 전략. **a)** 2-CTC 수지, DIPEA, Fmoc-D-Orn(Boc)-OH (DMF); **b)** Fmoc-탈보호: DMF 중의 20% 피페리딘; **c)** Fmoc-D-Orn(Boc)-OH, HOAt, TBTU, 2,4,6-콜리딘 (DMF); **d)** HFIP (DCM)

[0652] 3.3 결합 모티프의 합성

[0653] 3.3.1 *Tyr*^{3}-옥트레오타이드(TATE 또는 X1)



X1

[0654]

[0655] **펩티드 서열**

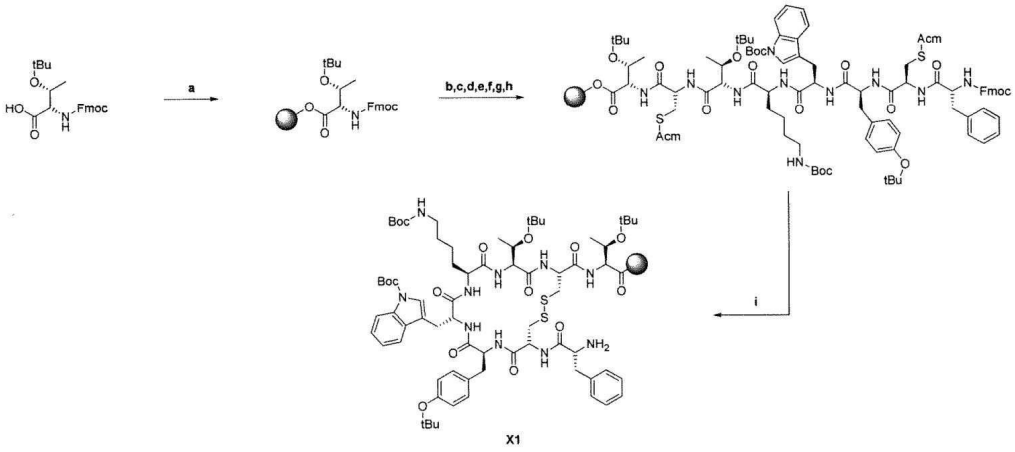
[0656] 완전하게 보호된 TATE의 수지 상의 합성은 일반 절차 GP1, GP2 및 GP4를 적용하는 공개된 프로토콜과 유사하게 수행된다[19, 25]. 간략하게, Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH(0.7 eq.)를 2-CTC 수지(1.0 eq.; 로딩 용량 1.6 mmol/g)에 로딩한 후, Fmoc-탈보호 및 Fmoc-L-Cys(Acm)-OH, Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH , Fmoc-L-Cys(Acm)-OH 및 Fmoc-D-Phe-OH의 후속 커플링을 수행한다. 모든 아미노산의 접합을 위해 다음 프로토콜이 적용된다: Fmoc-Xaa-OH(1.5 eq.), HOAt(1.5 eq.), TBTU(1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘(5.5 eq.). 마지막 아미노산의 Fmoc 보호기는 이황화 가교가 형성될 때까지 남아 있다.

[0657] **이황화 가교 형성** ***[19, 25-27]***

[0658] Fmoc-D-Phe-L-Cys(Acm)-L-Tyr(*t*Bu)-D-Trp(Boc)-L-Lys(Boc)-L-Thr(tBu)-L-Cys(Acm)-L-Thr(*t*Bu)-2-CT(1.0 eq.)를 DMF 중의 Tl(TFA)$_3$(4.0 eq.)으로 45분 동안 처리하였다. 첫번째 용액을 폐기한 후 Tl(TFA)$_3$의 새로운 부분을 사용하여 추가로 45분 동안 절차를 반복하였다. 수지를 DMF(6×5 mL/g 수지)로 세척하였고, 고리화의 완전성을 RP-HPLC 및 ESI-MS (테스트 절단: TFA/H_2O/TIPS 90/2.5/7.5)로 확인하여 Fmoc-D-Phe-*시클로*[L-Cys-L-Tyr(*t*Bu)-D-Trp(Boc)-L-Lys(Boc)-L-Thr(*t*Bu)-L-Cys]-L-Thr(*t*Bu)-2-CT의 합성을 확인하였다. 마지막으로, 펩티드는 Fmoc-탈보호되어 H-TATE(PG)-2-CT(**X1**)을 생성하였다.

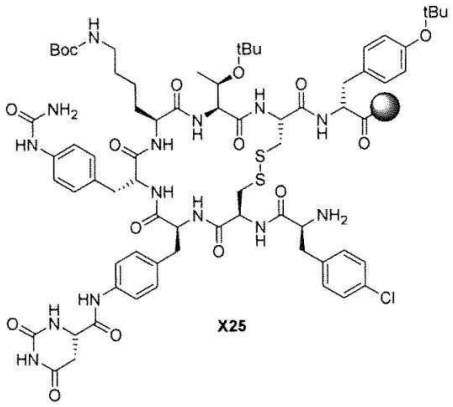
[0659] **RP-HPLC**(15분 내에 10-90%): t_R = 10.8분.

[0660] **ESI-MS**: m_{exact}($C_{64}H_{74}N_{10}O_{14}S_2$): 1270.5; m_{found}: m/z = 1273.4 $[M+H]^+$.

[0661] 

[0662] **반응식 4:** H-TATE(PG)-2-CT (**X1**)의 합성 전략. 모든 아미노산 접합은 HOAt, TBTU, 2,4,6-콜리딘(DMF)을 적용하여 수행되었다. Fmoc-탈보호(DMF 중의 20% 피페리딘)는 매 커플링 후에 암시되었다. **a)** Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH, DIPEA (DMF); **b)** Fmoc-L-Cys(Acm)-OH; **c)** Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH; **d)** Fmoc-L-Lys(Boc)-OH; **e)** Fmoc-D-Trp(Boc)-OH; **f)** Fmoc-L-Tyr(*t*Bu)-OH; **g)** Fmoc-L-Cys(Acm)-OH; **h)** Fmoc-L-Phe-OH; **i)** Tl(TFA)$_3$ (DCM).

[0663] 3.3.2 JR11 (X25)

[0664] 

[0665] 완전하게 보호된 JR11 (**X25**)의 수지 상의 합성은 일반 절차 GP2 및 GP4를 적용하여 **X1**에 대해 설명된 합성과 유사하게 수행되었다. TATE 기반 펩티드에 대해 설명된 합성과 달리, 본원에서 적용된 수지는 *링크(Rink)-아미드* 수지이다. 이러한 유형의 수지에는 특정 로딩 프로토콜이 필요하지 않으므로, 따라서 첫번째 아미노산(Fmoc-D-Tyr(*t*Bu)-OH, 1.5 eq.)은 HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.0 eq.)를 적용하여 직접적으로 접합되었다. 이어서 Fmoc-탈보호 및 Fmoc-L-Cys(Acm)-OH, Fmoc-L-Thr(*t*Bu)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-D-Aph(Cbm)-OH, Fmoc-L-Aph(Hor)-OH, Fmoc-D-Cys(Acm)-OH 및 Fmoc-L-Phe(4-Cl)-OH의 후속 커플링을 수행한다. 모든 아미노산의 접합을 위해 다음 프로토콜이 적용된다: Fmoc-Xaa-OH(1.5 eq.), HOAt(1.5 eq.), TBTU(1.5 eq.) 및 DIPEA(4.0 eq.). 마지막 아미노산의 Fmoc 보호기는 이황화 가교가 형성될 때까지 남아 있다. 이황화 가교의 형성은 **X1**에 대해 설명된 합성과 유사하게 수행된다. 고리화의 완전성을 RP-HPLC 및 ESI-MS(테스트 절단:

TFA/H_2O/TIPS 90/2.5/7.5)로 확인하여 Fmoc-L-Phe(4-Cl)-*시클로*[D-Cys-L-Aph(Hor)-D-Aph (Cbm)-L-Lys(Boc)-L-Thr(*t*Bu)-L-Cys]-D-Tyr(*t*Bu)-링크-아미드의 합성을 확인하였다. 마지막으로, 펩티드는 Fmoc-탈보호되어 H-JR11(PG)-2-CT (**X25**)을 생성하였다.

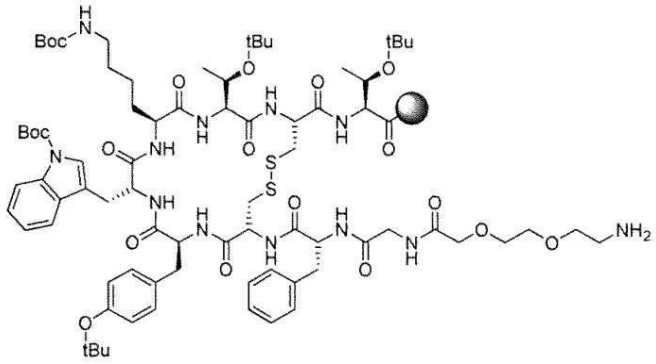
[0666] **RP-HPLC** (15분 내에 10 - 90%): t_R = 9.90 분.

[0667] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{77}H_{90}ClN_{15}O_{16}S_2$): 1522.5; m_{found}: m/z = 763.7 $[M+2H]^{2+}$, 1524.2 $[M+H]^{+}$.

[0668] 3.4 리간드의 합성

[0669] *3.4.1 전구체의 합성*

[0670] **H-PEG$_1$-TATE(PG)-2-CT (X4)의 합성**

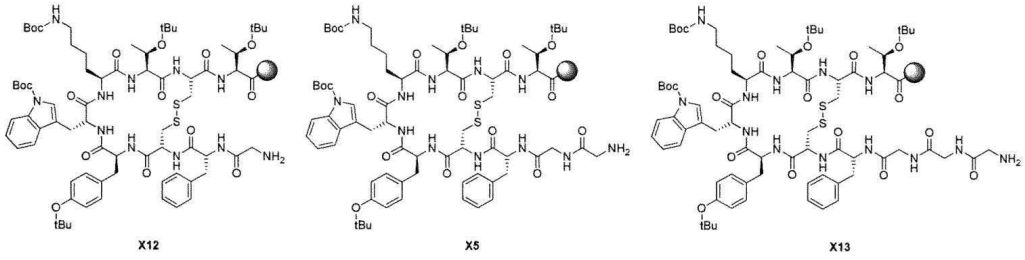


X4

[0671]

[0672] H-PEG$_1$-TATE(PG)-2-CT (**X4**)의 합성이 GP2 및 GP4를 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 **X1**(1.0 eq.)은 HOAt(1.5 eq.), TBTU(1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘(5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-O2Oc-OH (Fmoc-PEG$_1$-OH, 1.50 eq.)와 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X4**가 생성되었다.

[0673] **H-[Gly]$_{1-3}$-TATE(PG)-2-CT (X12, X5, X13)의 합성**

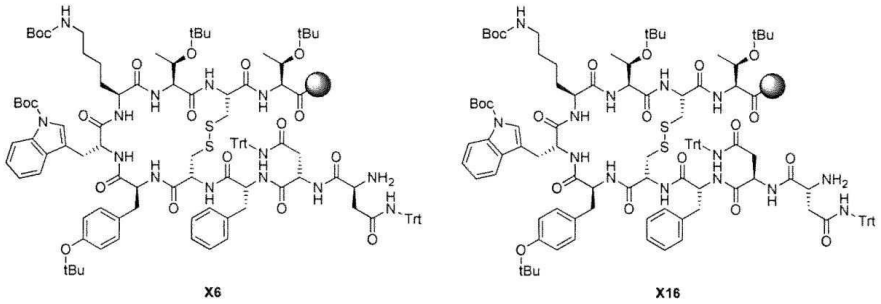


X12 **X5** **X13**

[0674]

[0675] H-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X12**), H-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X5**) 및 H-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X13**)의 합성이 GP2 및 GP4를 적용하여 유사하게 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 **X1**(1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘(5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-Gly-OH (1.5 eq.)과 1회, 2회 또는 3회 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X12**, **X5**, 및 **X13**가 생성되었다.

[0676] **H-L/D-Asn(Trt)-L/D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X6 및 X16)의 합성**

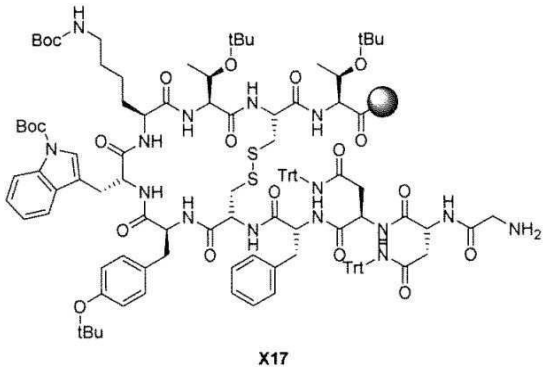


X6 X16

[0677]

[0678] H-L-Asn(Trt)-L-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (**X6**) 및 H-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (**X16**)의 합성이 GP2 및 GP4를 적용하여 유사하게 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 **X1** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (1.5 eq.) 또는 Fmoc-D-Asn(Trt)-OH (1.5 eq.)과 2회 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X6** 및 **X16**가 생성되었다.

[0679] **H-Gly-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X17)의 합성**

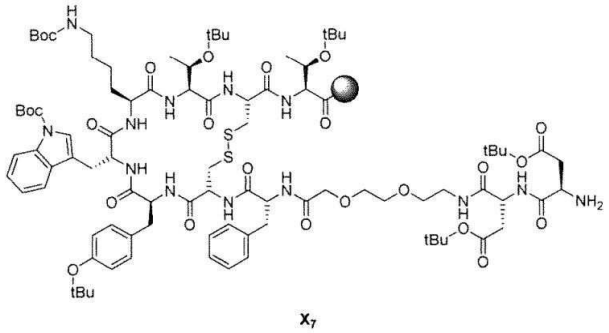


X17

[0680]

[0681] H-Gly-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (**X17**)의 합성이 GP2 및 GP4를 적용하여 유사하게 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 **X1** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Asn(Trt)-OH (1.5 eq.)와 2회 그리고 Fmoc-Gly-OH과 1회 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X17**이 생성되었다.

[0682] **H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-PEG$_1$-TATE(PG)-2-CT (X7)**

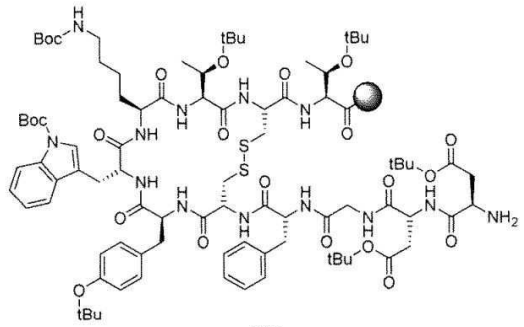


X_7

[0683]

[0684] H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-PEG$_1$-TATE(PG)-2-CT (**X7**)의 합성이 GP2 및 GP4를 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 **X4** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Asp(*t*Bu)-OH (1.5 eq.)와 2회 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X7**이 생성되었다.

[0685] **H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-TATE(PG)-2-CT (X14)**

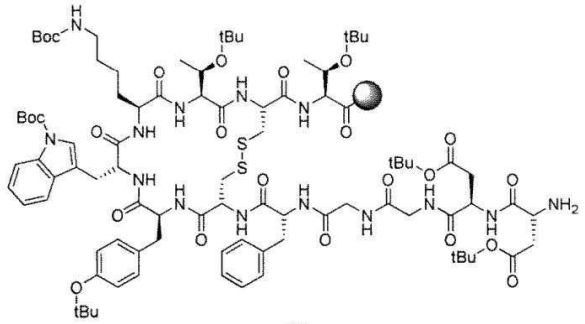


X14

[0686]

[0687] 수지 결합 **X12**에서 시작하여, H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-TATE(PG)-2-CT(X14)의 합성은 **X7**의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다(transferable).

[0688] **H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X8)**

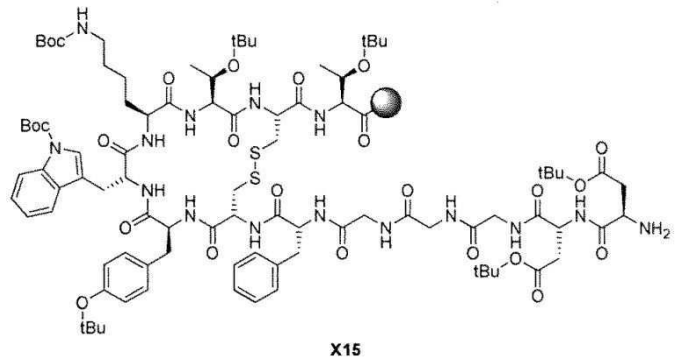


X8

[0689]

[0690] 수지 결합 **X5**에서 시작하여, H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X8**)의 합성은 **X7**의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0691] **H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X15)**

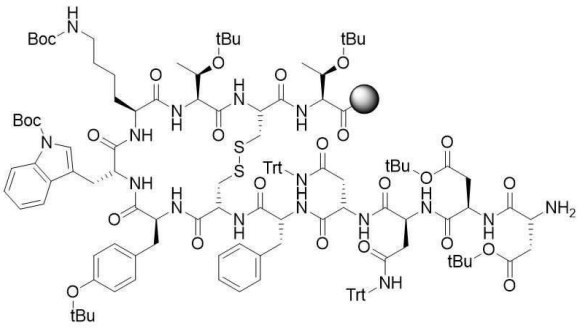


X15

[0692]

[0693] 수지 결합 **X13**에서 시작하여, H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)2-CT (**X15**)의 합성은 **X7**의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0694] H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-L-Asn(Trt)-L-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X9)

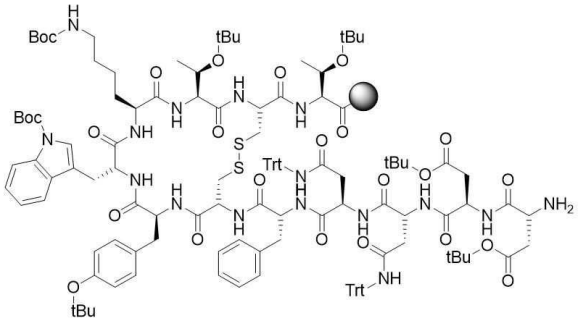


X9

[0695]

[0696] 수지 결합 X6에서 시작하여, H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-L-Asn(Trt)-L-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X9)의 합성은 X7의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0697] H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X18)

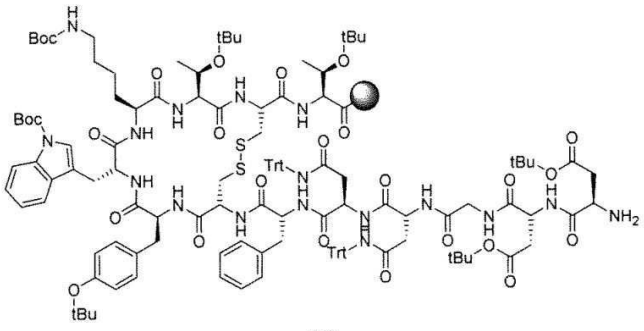


X18

[0698]

[0699] 수지 결합 X16에서 시작하여, H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X18)의 합성은 X7의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0700] H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT(X19)

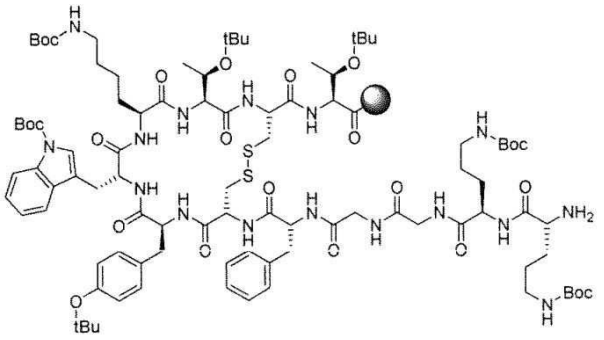


X19

[0701]

[0702] 수지 결합 X17에서 시작하여, H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-TATE(PG)-2-CT (X19)의 합성은 X7의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0703] **H-D-Orn(Boc)-D-Orn(Boc)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X10)의 합성**

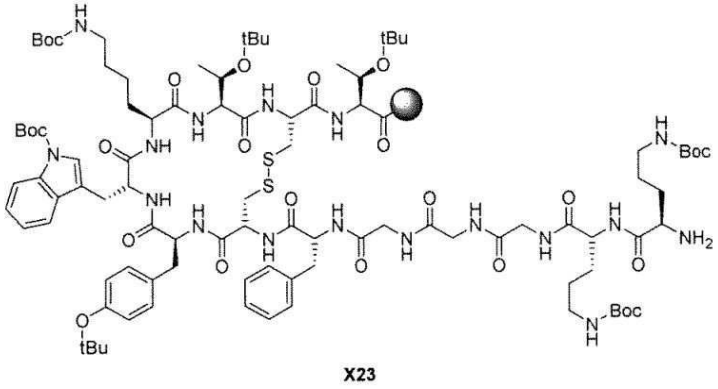


X10

[0704]

[0705] 수지 결합 **X5**에서 시작하여, H-D-Orn(Boc)-D-Orn(Boc)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X10**)의 합성은 **X7**의 합성과 유사하게 수행되었다. **X7**와는 대조적으로, Fmoc-D-Asp(*t*Bu)-OH 대신에, Fmoc-D-Orn(Boc)-OH가 아미노산으로 사용되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0706] **H-D-Orn(Boc)-D-Orn(Boc)-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X23)의 합성**

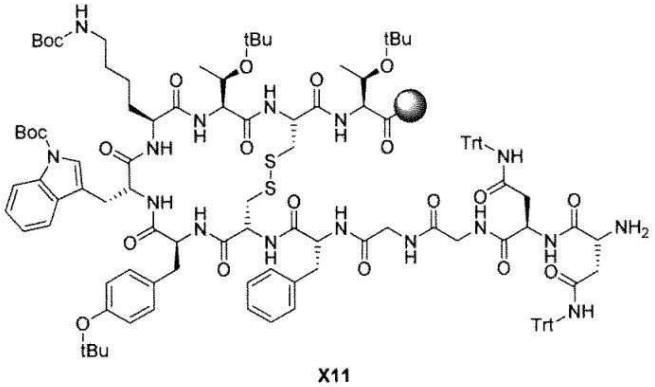


X23

[0707]

[0708] 수지 결합 **X13**에서 시작하여, H-D-Orn(Boc)-D-Orn(Boc)-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X23**)의 합성은 **X10**의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

[0709] **H-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X11)의 합성**

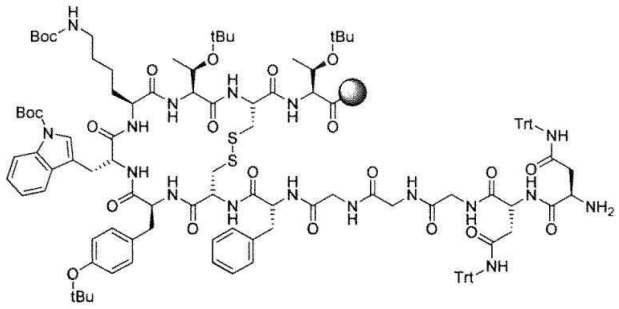


X11

[0710]

[0711] 수지 결합 **X5**에서 시작하여, H-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X11**)의 합성은 **X7**의 합성과 유사하게 수행되었다. **X7**와는 대조적으로, Fmoc-D-Asp(*t*Bu)-OH 대신에, Fmoc-D-Asn(Trt)-OH가 아미노산으로 사용되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

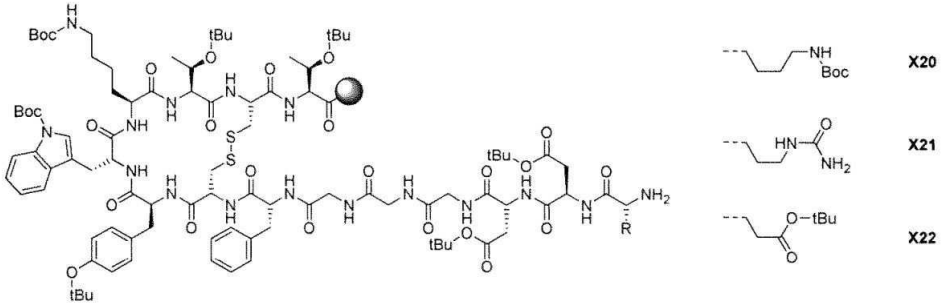
[0712] **H-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X24)의 합성**



[0713]

[0714] 수지 결합 **X13**에서 시작하여, H-D-Asn(Trt)-D-Asn(Trt)-Gly-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (**X24**)의 합성은 **X11**의 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다.

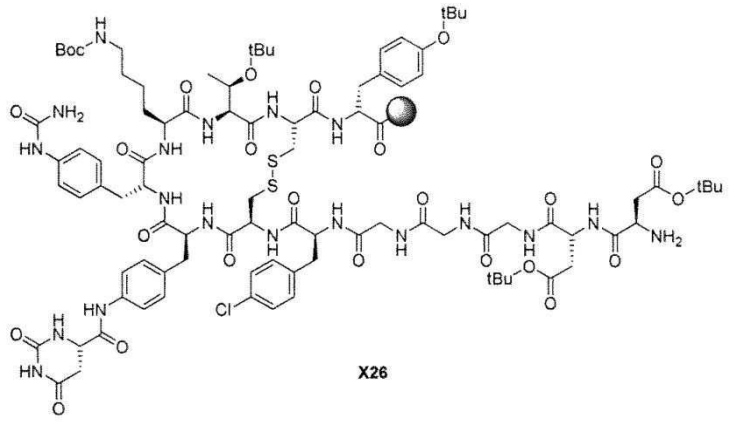
[0715] **H-D-Lys(Boc)-D-Asp(tBu)-D-Asp(tBu)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X20), H-D-Cit-D-Asp(tBu)-D-Asp(tBu)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X21) 및 H-D-Glu(tBu)-D-Asp(tBu)-D-Asp(tBu)-Gly-Gly-TATE(PG)-2-CT (X22)의 합성**



[0716]

[0717] **X20**, **X21** 및 **X22**의 합성은 GP2 및 GP4를 적용하여 수행된다. 간략하게, 수지 결합 **X15**(1.0 eq.)는 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여, Fmoc-D-Lys(Boc)-OH (1.5 eq.) 또는 Fmoc-D-Cit-OH (1.5 eq.) 또는 Fmoc-D-Glu(tBu)-OH (1.5 eq.) 중 어느 하나와 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X20**, **X21** 및 **X22**가 생성되었다.

[0718] **H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-Gly-Gly-JR11(PG)-링크-아미드 (X26)**

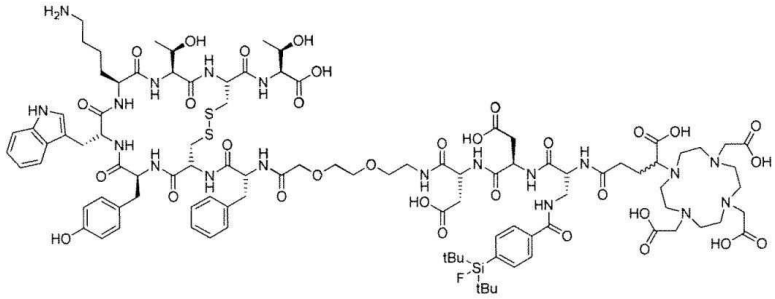


[0719]

[0720] H-D-Asp(*t*Bu)-D-Asp(*t*Bu)-Gly-Gly-Gly-JR11(PG)-링크-아미드(**X26**)의 합성은, GP2 및 GP4을 적용하여 수행된다. 간략하게, 수지 결합 **X25** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.0 eq.)을 적용하여 Fmoc-Gly-OH과 3회, 그 다음 Fmoc-D-Asp(*t*Bu)-OH (1.5 eq.)과 2회 접합되었다. 최종 Fmoc-탈보호로 인해 화합물 **X26**가 생성되었다.

[0721] *3.4.2 리간드 합성: 단순 SiFA-모이어티*

[0722] **1의 합성** (참조 리간드)



[0723]

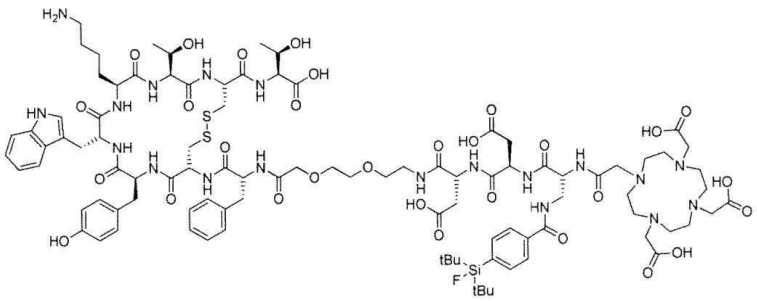
[0724] 리간드 **1**의 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X7** (1.0 eq.)은 HOBt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Dde-탈보호 후, SiFA-BA (1.5 eq.)는 HOBt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여 접합되었다. Fmoc-탈보호 후, *N*-말단 (1.0 eq.)을 실온에서 24시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 DIPEA (10.0 eq.)를 적용하여, 킬레이터 *rac*-DOTAGA-무수물 (2.5 eq.)과 접합되었다. 수지 결합 펩티드는 GP7에서 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리하여 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취용 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 *t*BuOH/H_2O에 용해시키고, -80℃에서 동결시킨 후, 최종 동결건조하여 무색 고체로서 펩티드 **1**을 생성하였다.

[0725] **RP-HPLC 반-분취** (20분 내에 38 - 55%): t_R = 11.8 분

[0726] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 10.9 분

[0727] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{100}H_{142}FN_{19}O_{32}S_2Si$): 2231.9; m_{found}: m/z = 745.3 $[M+3H]^{3+}$, 1117.2 $[M+2H]^{2+}$, 1489.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0728] **3의 합성** (참조 리간드)



[0729]

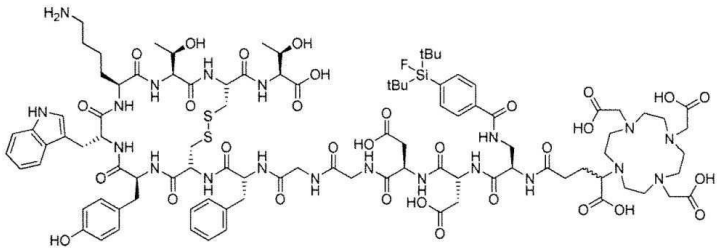
[0730] 전구체 **X7**에서 시작하여, 리간드 **3**의 합성은 **1**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **1**의 합성과 대조적으로, HOBt (1.2 eq.), TBTU (1.2 eq.) 및 DIPEA (3.6 eq.)을 적용하여, DOTA-(tBu)$_3$ (1.2 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **3**을 무색 고체로서 생성하였다.

[0731] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 10.7 분

[0732] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.84 분

[0733] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{97}H_{138}FN_{19}O_{30}S_2Si$): 2159.9; m_{found}: m/z = 721.1 $[M+3H]^{3+}$, 1081.1 $[M+2H]^{2+}$, 1441.1 $[2M+3H]^{3+}$.

[0734] **6의 합성** (참조 리간드)



[0735]

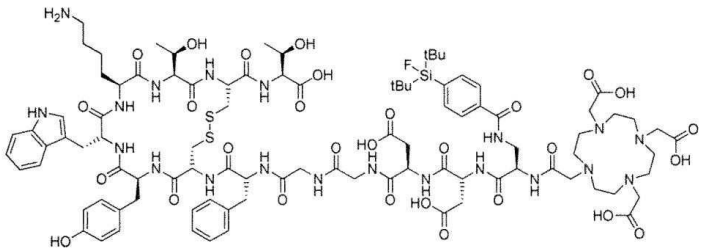
[0736] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **6**의 합성은 **1**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **6**을 무색 고체로서 생성하였다.

[0737] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 10.5 분

[0738] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.67 분

[0739] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{98}H_{137}FN_{20}O_{31}S_2Si$): 2200.9; m_{found}: m/z = 735.2 $[M+3H]^{3+}$, 1101.9 $[M+2H]^{2+}$, 1468.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0740] **8의 합성** (참조 리간드)



[0741]

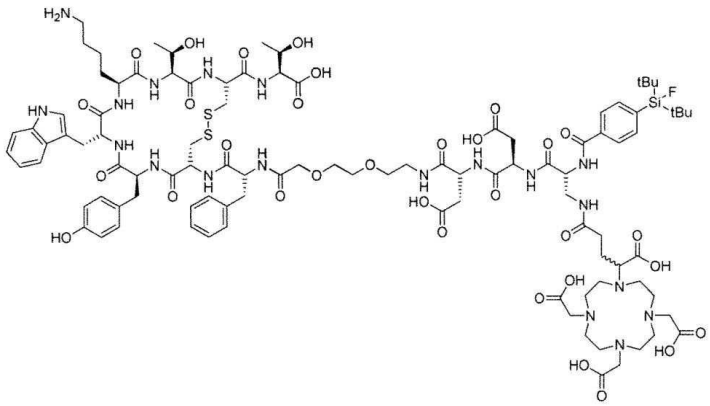
[0742] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **8**의 합성은 **1**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **1**의 합성과 대조적으로, HOBt (1.2 eq.), TBTU (1.2 eq.) 및 DIPEA (3.6 eq.)을 적용하여, DOTA(tBu)$_3$ (1.2 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **8**을 무색 고체로서 생성하였다.

[0743] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 10.7 분

[0744] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.74 분

[0745] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{95}H_{133}FN_{20}O_{29}S_2Si$): 2128.9; m_{found}: m/z = 711.3 $[M+3H]^{3+}$, 1065.7 $[M+2H]^{2+}$.

[0746] **2의 합성** (참조 리간드)



[0747]

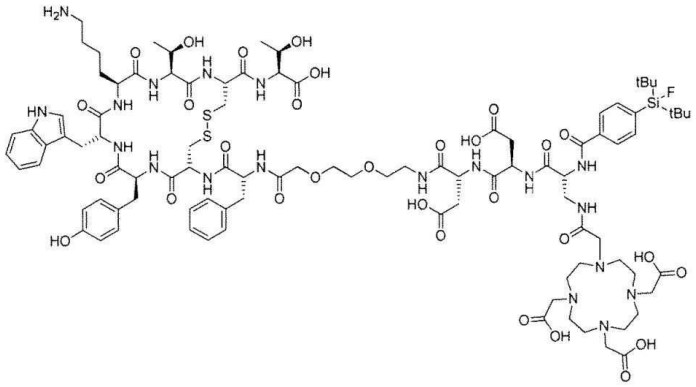
[0748] 리간드 **2**의 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X7** (1.0 eq.)은 HOBt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Fmoc-탈보호 후, HOBt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여, SiFA-BA (1.5 eq.)가 접합되었다. Dde-탈보호 후, *N*-말단 (1.0 eq.)이 실온에서 24시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 DIPEA (10.0 eq.)를 적용하여, 킬레이터 *rac*-DOTAGA-무수물 (2.5 eq.)와 접합되었다. 수지 결합 펩티드는 GP7에서 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리하여 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취용 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 *t*BuOH/H_2O에 용해시키고, -80℃에서 동결시킨 후, 최종 동결건조하여 무색 고체로서 펩티드 **1**을 생성하였다.

[0749] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 11.5 분

[0750] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 10.7 분

[0751] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{100}H_{142}FN_{19}O_{32}S_2Si$): 2231.9; m_{found}: m/z = 745.3 $[M+3H]^{3+}$, 1117.2 $[M+2H]^{2+}$, 1489.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0752] **4의 합성** (참조 리간드)



[0753]

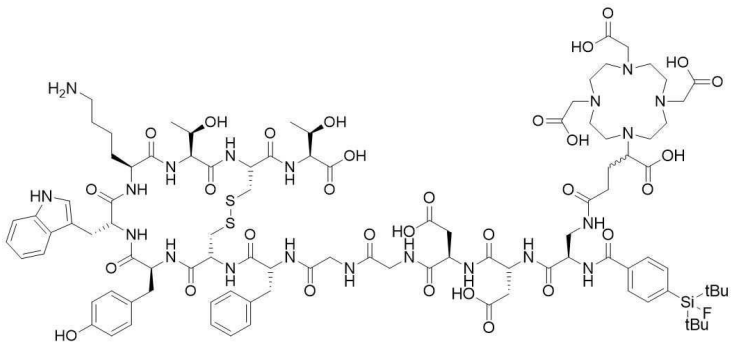
[0754] 전구체 **X7**에서 시작하여, 리간드 **4**의 합성은 **2**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **2**의 합성과 대조적으로, HOBt (1.2 eq.), TBTU (1.2 eq.) 및 DIPEA (3.6 eq.)을 적용하여, DOTA(*t*Bu)$_3$ (1.2 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **4**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0755] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 10.6 분

[0756] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.83 분

[0757] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{97}H_{138}FN_{19}O_{30}S_2Si$): 2159.9; m_{found}: m/z = 721.1 $[M+3H]^{3+}$, 1081.1 $[M+2H]^{2+}$, 1441.1 $[2M+3H]^{3+}$.

[0758] **7의 합성** (참조 리간드)



[0759]

[0760] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **7**의 합성은 **2**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **7**

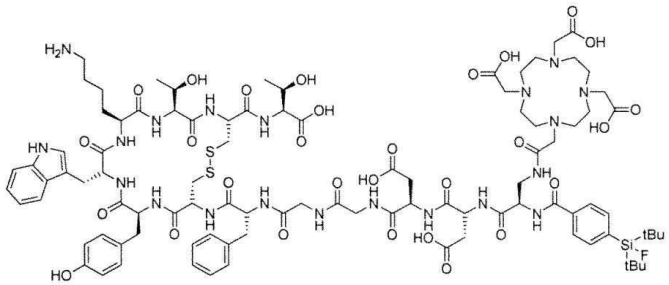
을 무색 고체로서 생성하였다.

[0761] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 10.5 분

[0762] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.64 분

[0763] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{98}H_{137}FN_{20}O_{31}S_2Si$): 2200.9; m_{found}: m/z = 735.2 $[M+3H]^{3+}$, 1101.9 $[M+2H]^{2+}$, 1468.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0764] **9의 합성** (참조 리간드)



[0765]

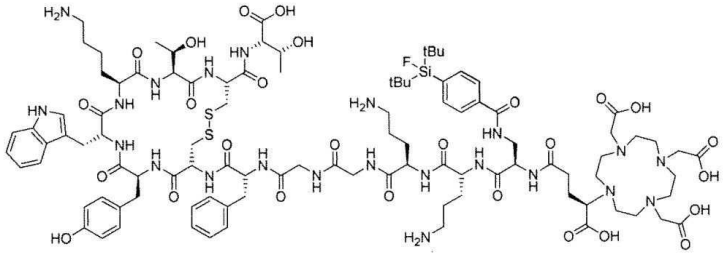
[0766] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **9**의 합성은 **2**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **2**의 합성과 대조적으로, HOBt (1.2 eq.), TBTU (1.2 eq.) 및 DIPEA (3.6 eq.)를 적용하여, DOTA(tBu)$_3$ (1.2 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **9**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0767] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 55%): t_R = 11.0 분

[0768] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.89 분

[0769] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{95}H_{133}FN_{20}O_{29}S_2Si$): 2128.9; m_{found}: m/z = 711.3 $[M+3H]^{3+}$, 1065.7 $[M+2H]^{2+}$, 1420.7 $[2M+3H]^{3+}$.

[0770] **18의 합성** (참조 리간드)



[0771]

[0772] 리간드 **18**의 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X10** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Dde-탈보호 후, HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 SiFA-BA(1.5 eq.)가 접합되었고, *N*-말단이 Fmoc-탈보호되었다. *R*-DOTAGA(tBu)$_4$은 HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여 접합되었다. 수지 결합 펩티드는 GP7에서 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리하여 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취용 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 tBuOH/H_2O에 용해시키고, -80℃에서 동결시킨 후, 최종 동결건조하여 무색 고체로서 펩티드 **18**을 생성하였다.

[0773] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 30 - 50%): t_R = 16.1 분

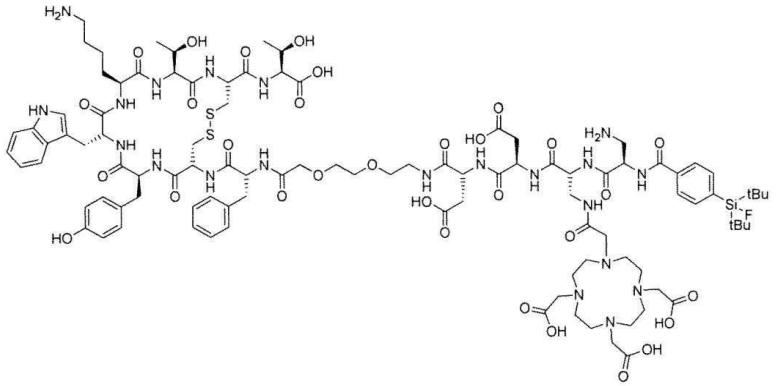
[0774] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.2 분

[0775] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{100}H_{147}FN_{22}O_{27}S_2Si$): 2199.0; m_{found}: m/z = 550.7 $[M+4H]^{4+}$, 733.8 $[M+3H]^{3+}$, 1099.9 $[M+2H]^{2+}$,

1466.1 $[2M+3H]^{3+}$.

[0776] *3.4.3 리간드 합성: SiFA에서 추가 Dap을 통한 양전하*

[0777] **합성 23**



[0778]

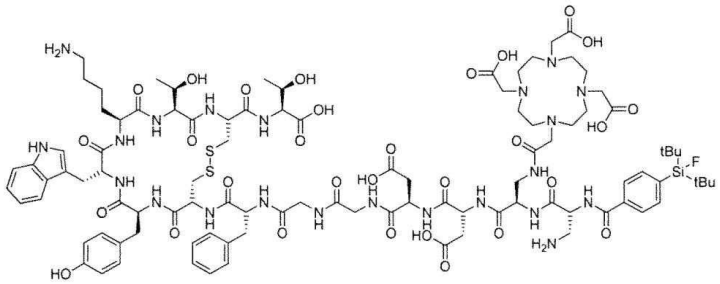
[0779] 리간드 **23** 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X7** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Dde-탈보호 후, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여, DOTA(*t*Bu)$_3$ (1.5 eq.)가 접합되었다. *N*-말단이 Fmoc-탈보호되었고, HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)를 적용하여 Fmoc-D-Dap(Boc)-OH (1.5 eq.)와 접합되었고, 이어서 Fmoc-탈보호되었다. SiFA-BA (1.5 eq.)는 HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 접합되었다. 수지 결합 펩티드는 GP7에서 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리하여 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취용 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 *t*BuOH/H_2O에 용해시키고, -80℃에서 동결시킨 후, 최종 동결건조하여 무색 고체로서 펩티드 **23**을 생성하였다.

[0780] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 37 - 45%): t_R = 14.0 분

[0781] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.2 분

[0782] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{100}H_{144}FN_{21}O_{31}S_2Si$): 2246.0; m_{found}: m/z = 749.6 $[M+3H]^{3+}$, 1123.8 $[M+2H]^{2+}$, 1499.0 $[2M+3H]^{3+}$, 1685.7 $[3M+4H]^{4+}$.

[0783] **19의 합성**



[0784]

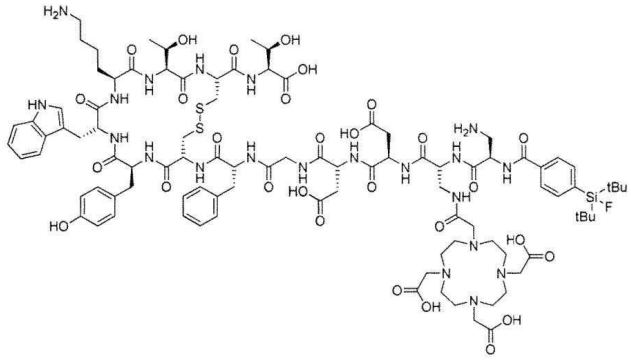
[0785] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **19**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **19**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0786] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 33 - 45%): t_R = 17.6 분

[0787] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[0788] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{98}H_{139}FN_{22}O_{30}S_2Si$): 2214.9; m_{found}: m/z = 739.7 $[M+3H]^{3+}$, 1108.5 $[M+2H]^{2+}$, 1477.8 $[2M+3H]^{3+}$, 1662.5 $[3M+4H]^{4+}$.

[0789] **39의 합성**



[0790]

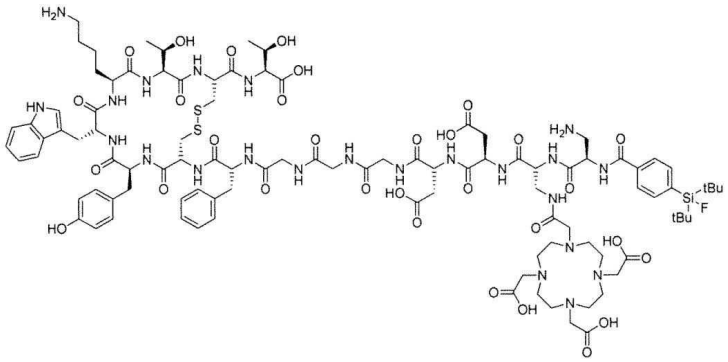
[0791] 전구체 **X14**에서 시작하여, 리간드 **39**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **39**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0792] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 34 - 44%): t_R = 15.5 분

[0793] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.3 분

[0794] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{96}H_{136}FN_{21}O_{29}S_2Si$): 2157.9; m_{found}: m/z = 720.6 $[M+3H]^{3+}$, 1080.5 $[M+2H]^{2+}$, 1440.9 $[2M+3H]^{3+}$, 1620.3 $[3M+4H]^{4+}$.

[0795] **40의 합성**



[0796]

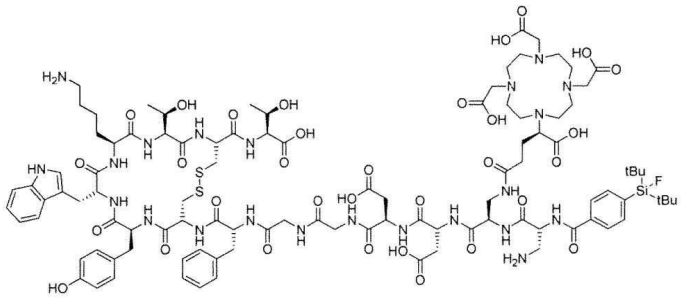
[0797] 전구체 **X15**에서 시작하여, 리간드 **40**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **40**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0798] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 37 - 44%): t_R = 14.8 분

[0799] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[0800] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{100}H_{142}FN_{23}O_{31}S_2Si$): 2271.9; m_{found}: m/z = 758.7 $[M+3H]^{3+}$, 1137.6 $[M+2H]^{2+}$, 1517.2 $[2M+3H]^{3+}$, 1706.5 $[3M+4H]^{4+}$.

[0801] **20의 합성**



[0802]

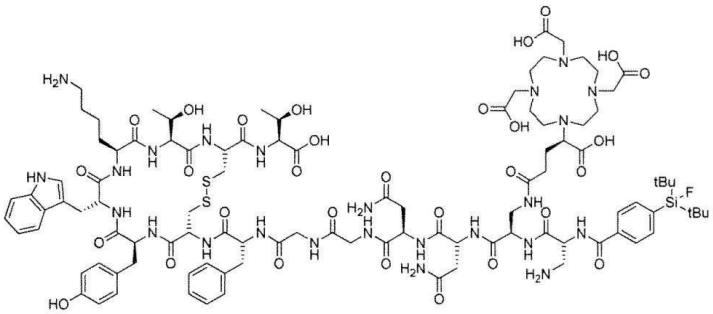
[0803] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **20**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **23**의 합성과 대조적으로, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여, *R*-DOTAGA(tBu)$_4$ (1.5 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **20**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0804] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 34 - 42%): t_R = 17.1 분

[0805] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.7 분

[0806] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{143}FN_{22}O_{32}S_2Si$): 2286.9; m_{found}: m/z = 572.9 $[M+4H]^{4+}$, 763.7 $[M+3H]^{3+}$, 1144.5 $[M+2H]^{2+}$.

[0807] **41의 합성**



[0808]

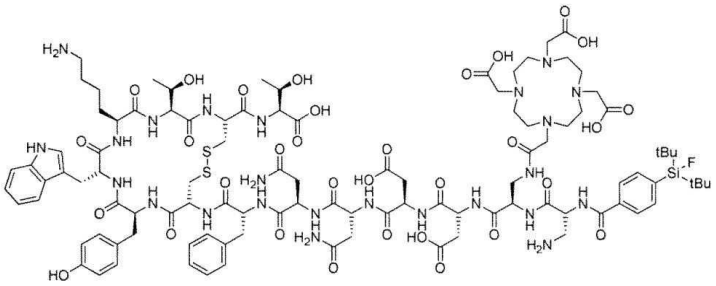
[0809] 전구체 **X11**에서 시작하여, 리간드 **41**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **23**의 합성과 대조적으로, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여, *R*-DOTAGA(tBu)$_4$ (1.5 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **41**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0810] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 44%): t_R = 13.5 분

[0811] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.7 분

[0812] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{145}FN_{24}O_{30}S_2Si$): 2285.0; m_{found}: m/z = 763.1 $[M+3H]^{3+}$, 1143.7 $[M+2H]^{2+}$, 1525.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0813] **42의 합성**



[0814]

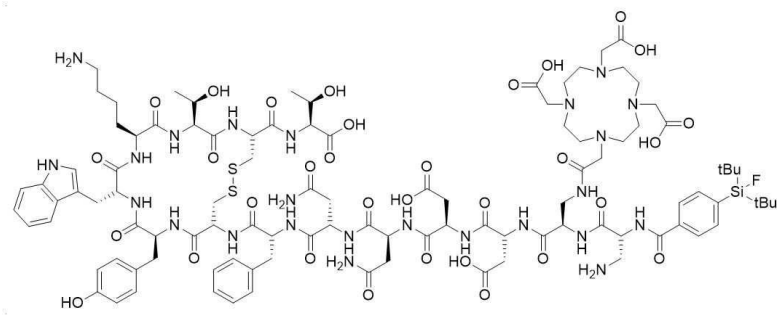
[0815] 전구체 **X9**에서 시작하여, 리간드 **42**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **42**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0816] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 45%): t_R = 14.6 분

[0817] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.8 분

[0818] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{102}H_{145}FN_{24}O_{32}S_2Si$): 2329.0; m_{found}: m/z = 778.0 $[M+3H]^{3+}$, 1166.9 $[M+2H]^{2+}$, 1555.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[0819] **43의 합성**



[0820]

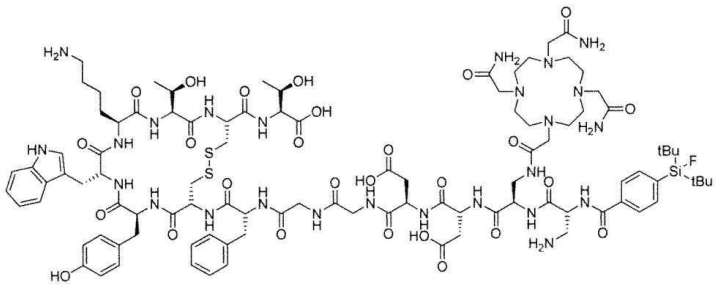
[0821] 전구체 **X18**에서 시작하여, 리간드 **43**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **43**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0822] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 45%): t_R = 15.4 분

[0823] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[0824] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{102}H_{145}FN_{24}O_{32}S_2Si$): 2329.0; m_{found}: m/z = 777.7 $[M+3H]^{3+}$, 1165.8 $[M+2H]^{2+}$, 1554.5 $[2M+3H]^{3+}$.

[0825] **36의 합성**



[0826]

[0827] 전구체 **X8**에서 시작하여, 리간드 **36**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **23**의 합성과 대조

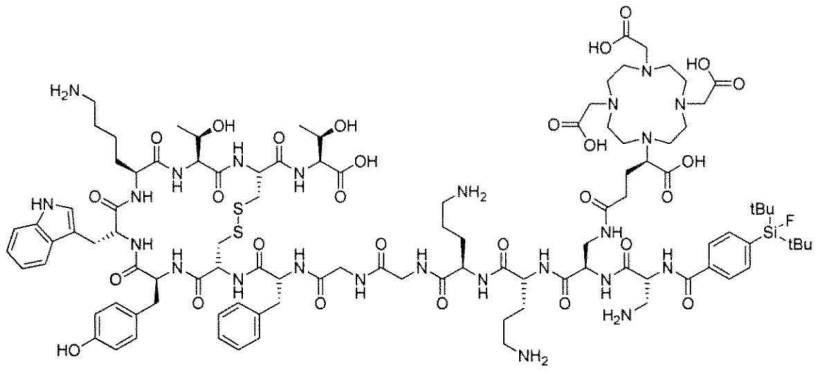
적으로, 실온에서 3시간 동안 DMF/NMP (1/1 v/v; 8 mL/g 수지) 중의 HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (5.5 eq.)를 적용하여 DO3AM-아세트산 (1.8 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **36**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0828] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 34 - 43%): t_R = 14.7 분

[0829] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.3 분

[0830] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{98}H_{142}FN_{25}O_{27}S_2Si$): 2212.0; m_{found}: m/z = 728.4 $[M+3H]^{3+}$, 1106.7 $[M+2H]^{2+}$, 1475.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[0831] **37의 합성**



[0832]

[0833] 전구체 **X11**에서 시작하여, 리간드 **37**의 합성은 **23**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **23**의 합성과 대조적으로, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여, *R*-DOTAGA(tBu)$_4$ (1.5 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **37**를 무색 고체로서 생성하였다.

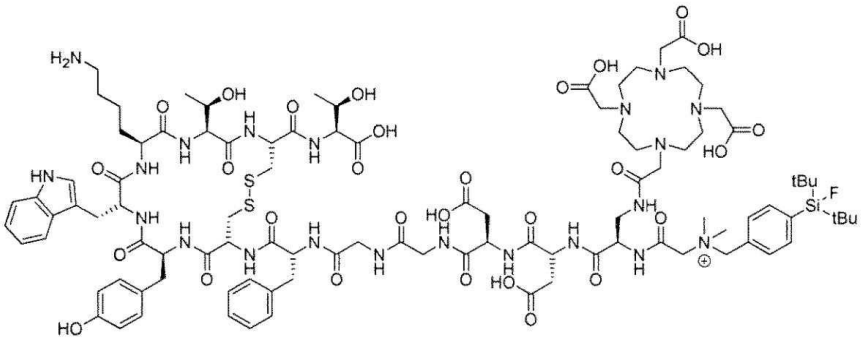
[0834] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 45%): t_R = 10.5 분

[0835] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 10.8 분

[0836] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{153}FN_{24}O_{28}S_2Si$): 2285.1; m_{found}: m/z = 573.1 $[M+4H]^{4+}$, 763.9 $[M+3H]^{3+}$.

[0837] *3.4.4 리간드 합성: SiFAlin-빌딩 블록을 통한 양전하*

[0838] **24의 합성**



[0839]

[0840] 리간드 **24** 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X8**(1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Dde-탈보호 후, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여, DOTA(tBu)$_3$ (1.5 eq.)가 접합되었다. *N*-말단이 Fmoc-탈보호되었고, 실온에서 4시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 HOAt (3.0 eq.), TBTU (3.0 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (9.0 eq.)를 적용하여 Me_2-Gly-OH (3.0 eq.)과 접합되었

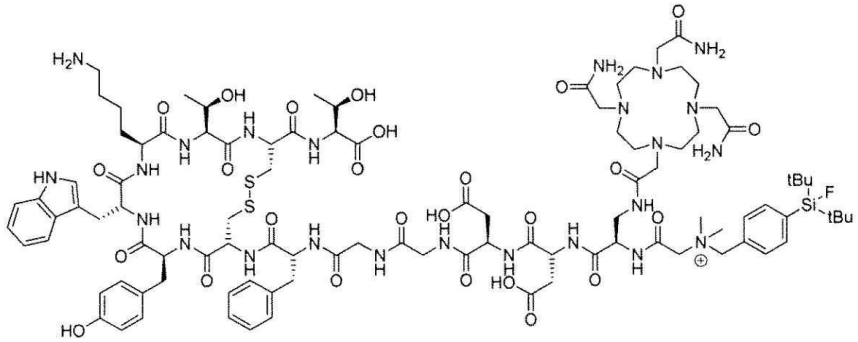
다. 실온에서 24시간 동안 DCM (8 mL/g 수지) 중의 SiFA-Br (3.0 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (6.0 eq.)과 함께 인큐베이션함으로써 SiFA-모이어티가 형성되었다. 테스트 절단(GP8; 가벼운 테스트 절단)을 통한 반응 제어는 정확하지만 불완전한 생성물 형성을 확인하였다. 그럼에도 불구하고, 수지 결합 펩티드는 GP7에 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리함으로써 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 *t*BuOH/H_2O 중에 용해시키고 -80℃에서 동결시킨 후, 최종 동결건조하여 펩티드 **24**를 무색 고체로 생성하였다. 펩티드에 존재하는 4차 아민으로 인해, TFA 염이 형성되는 것으로 추정되었다.

[0841] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 37 - 53%): t_R = 11.9 분

[0842] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.2 분

[0843] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{99}H_{143}FN_{21}O_{29}S_2Si^+$): 2201.0; m_{found}: m/z = 1101.0 $[M+2H]^{2+}$, 1467.6 $[2M+3H]^{3+}$, 1650.4 $[3M+4H]^{4+}$.

[0844] **38의 합성**



[0845]

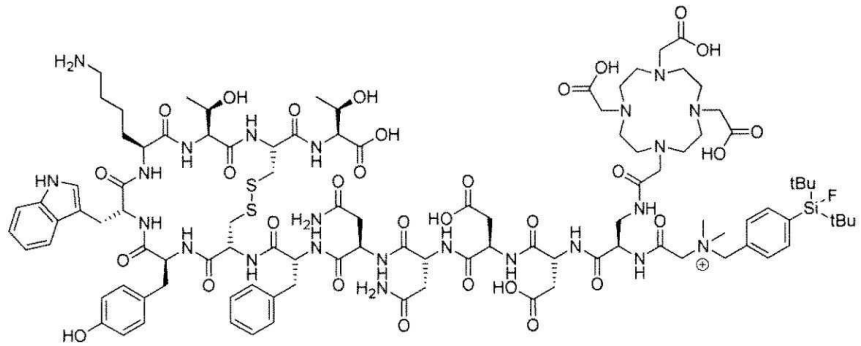
[0846] 전구체 **X8**에서 시작하여,리간드 **38**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **24**의 합성과 대조적으로, 실온에서 3시간 동안 DMF/NMP (1/1 v/v; 8 mL/g 수지) 중의 HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (5.5 eq.)를 적용하여 DO3AM-아세트산 (1.8 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **38**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0847] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 43%): t_R = 14.6 분

[0848] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.7 분

[0849] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{99}H_{146}FN_{24}O_{26}S_2Si^+$): 2198.0; m_{found}: m/z = 734.5 $[M+3H]^{3+}$, 1101.3 $[M+2H]^{2+}$.

[0850] **48의 합성**



[0851]

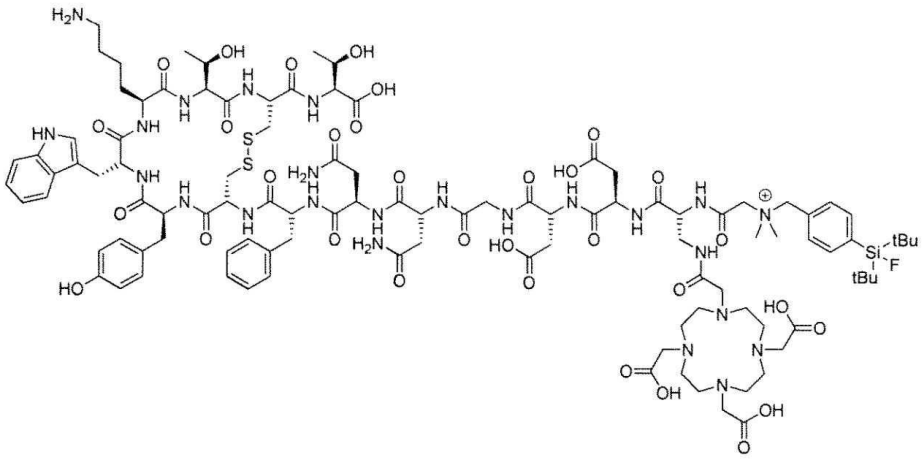
[0852] 전구체 **X18**에서 시작하여, 리간드 **48**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **48**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0853] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 40 - 48%): t_R = 16.0 분

[0854] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[0855] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{149}FN_{23}O_{31}S_2Si^+$): 2315.0; m_{found}: m/z = 772.3 $[M+3H]^{3+}$, 1032.7 $[M-CH_2-C_6H_4-Si\,tBu_2F+2H]^{2+}$, 1157.8 $[M+2H]^{2+}$.

[0856] **49의 합성**



[0857]

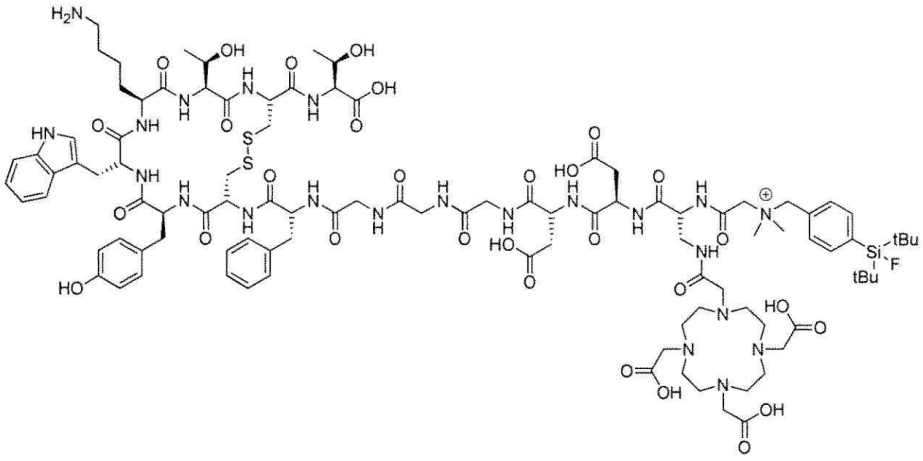
[0858] 전구체 **X19**에서 시작하여, 리간드 **49**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **49**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0859] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 40 - 45%): t_R = 17.0 분

[0860] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.8 분

[0861] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{105}H_{152}FN_{24}O_{32}S_2Si^+$): 2372.0; m_{found}: m/z = 791.3 $[M+3H]^{3+}$, 1061.2 $[M-CH_2-C_6H_4-Si\,tBu_2F+2H]^{2+}$, 1186.4 $[M+2H]^{2+}$.

[0862] **50의 합성**



[0863]

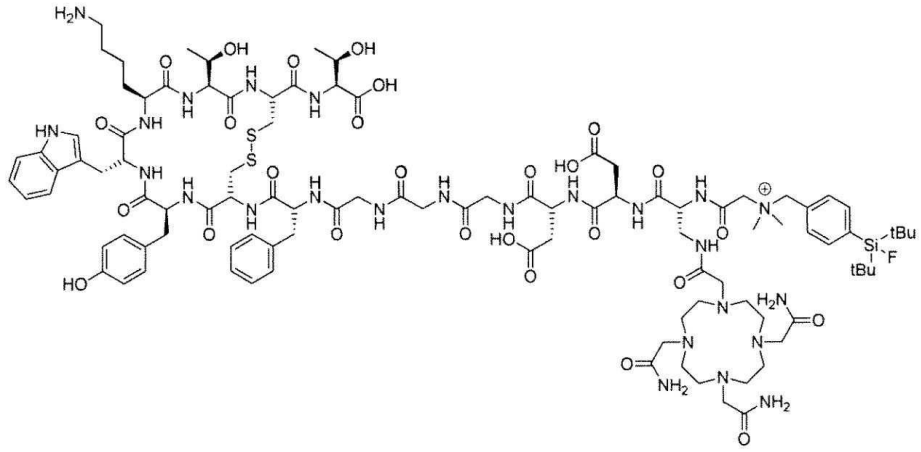
[0864] 전구체 **X15**에서 시작하여, 리간드 **50**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **50**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0865] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 42 - 47%): t_R = 14.1 분

[0866] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[0867] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{101}H_{146}FN_{22}O_{30}S_2Si^+$): 2258.0; m_{found}: m/z = 753.3 $[M+3H]^{3+}$, 1004.2 $[M-CH_2-C_6H_4-Si\,tBu_2F+2H]^{2+}$, 1129.4 $[M+2H]^{2+}$.

[0868] **54의 합성**



[0869]

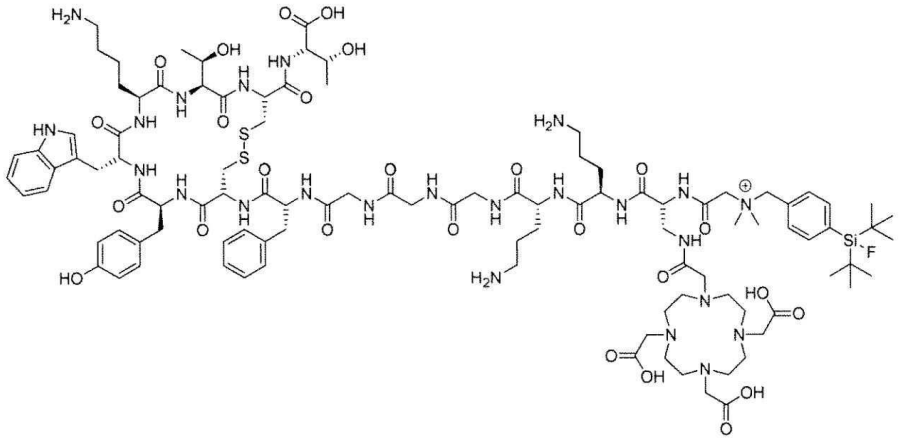
[0870] 전구체 **X15**에서 시작하여, 리간드 **54**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **24**의 합성과 대조적으로, 실온에서 3시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (5.5 eq.)를 적용하여 DO3AM-아세트산 (1.8 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **54**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0871] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 36 - 42%): t_R = 11.8 분

[0872] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.6 분

[0873] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{101}H_{149}FN_{25}O_{27}S_2Si^+$): 2255.0; m_{found}: m/z = 564.8 $[M+4H]^{4+}$, 752.7 $[M+3H]^{3+}$, 1128.6 $[M+2H]^{2+}$, 1504.8 $[2M+3H]^{3+}$.

[0874] **55의 합성**



[0875]

[0876] 전구체 **X23**에서 시작하여, 리간드 **55**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드

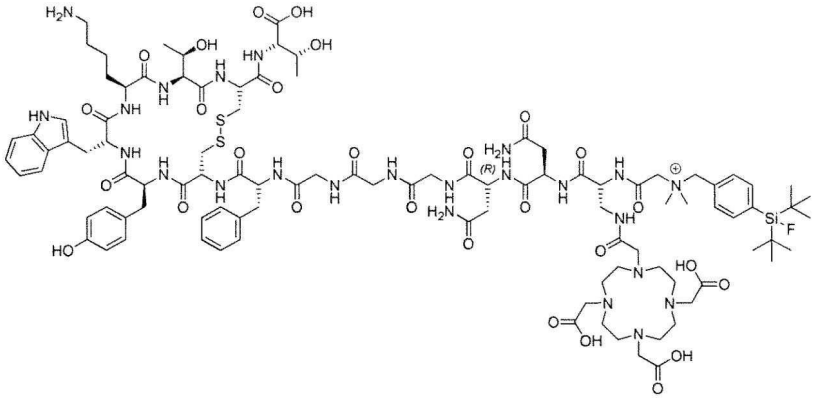
55를 무색 고체로서 생성하였다.

[0877] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 34 - 45%): t_R = 11.9 분

[0878] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.0 분

[0879] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{156}FN_{24}O_{26}S_2Si^+$): 2256.1; m_{found}: m/z = 565.1 $[M+4H]^{4+}$, 753.2 $[M+3H]^{3+}$, 1129.2 $[M+2H]^{2+}$, 1505.1 $[2M+3H]^{3+}$, 1693.8 $[3M+4H]^{4+}$.

[0880] **56의 합성**



[0881]

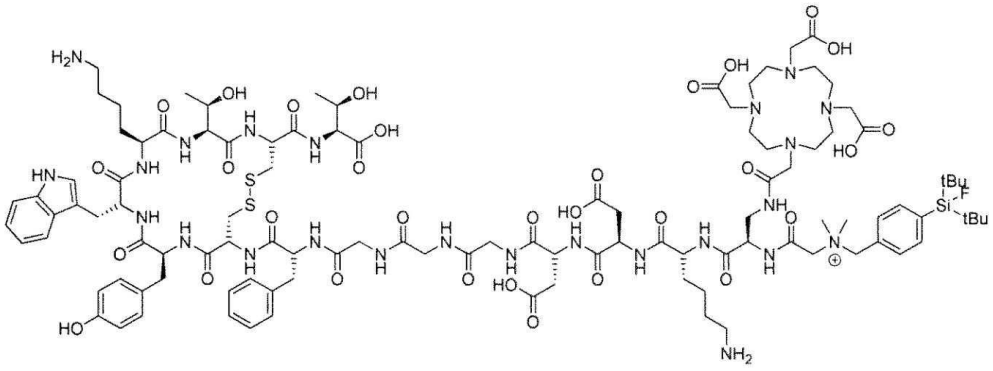
[0882] 전구체 **X24**에서 시작하여, 리간드 **56**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **56**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0883] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 36 - 48%): t_R = 12.6 분

[0884] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[0885] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{101}H_{148}FN_{24}O_{28}S_2Si^+$): 2256.0; m_{found}: m/z = 753.0 $[M+3H]^{3+}$, 1129.2 $[M+2H]^{2+}$, 1505.3 $[2M+3H]^{3+}$, 1694.0 $[3M+4H]^{4+}$.

[0886] **57의 합성**



[0887]

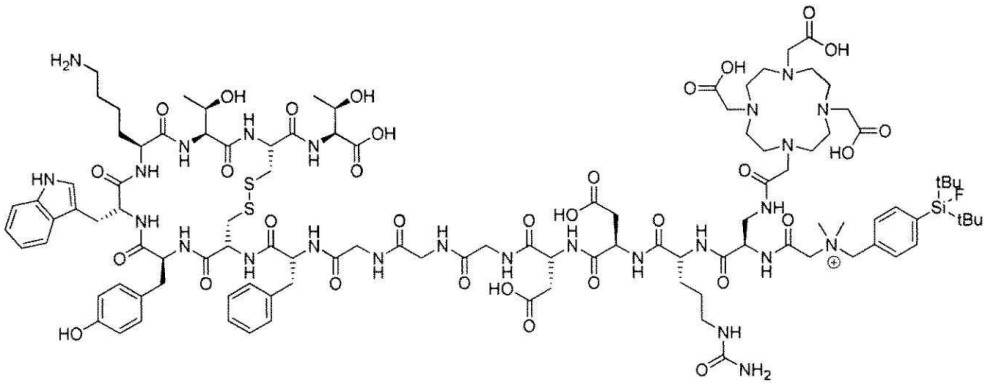
[0888] 전구체 **X20**에서 시작하여, 리간드 **57**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **57**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0889] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 42%): t_R = 12.3 분

[0890] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.4 분

[0891] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{107}H_{158}FN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2386.1; m_{found}: m/z = 2256.0; m_{found}: m/z = 597.7 $[M+4H]^{4+}$, 796.4 $[M+3H]^{3+}$, 1194.2 $[M+2H]^{2+}$, 1592.3 $[2M+3H]^{3+}$, 1791.3 $[3M+4H]^{4+}$, 1910.7 $[4M+5H]^{5+}$.

[0892] **58의 합성**

[0893] 

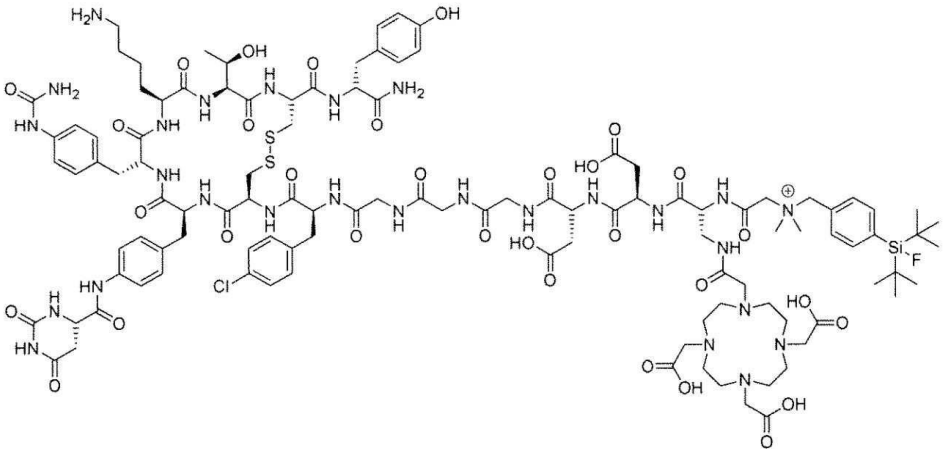
[0894] 전구체 **X21**에서 시작하여, 리간드 **58**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **58**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0895] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 38 - 42%): t_R = 11.3 분

[0896] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[0897] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{107}H_{157}FN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2415.1; m_{found}: m/z = 806.1 $[M+3H]^{3+}$, 1208.8 $[M+2H]^{2+}$.

[0898] **59의 합성**

[0899] 

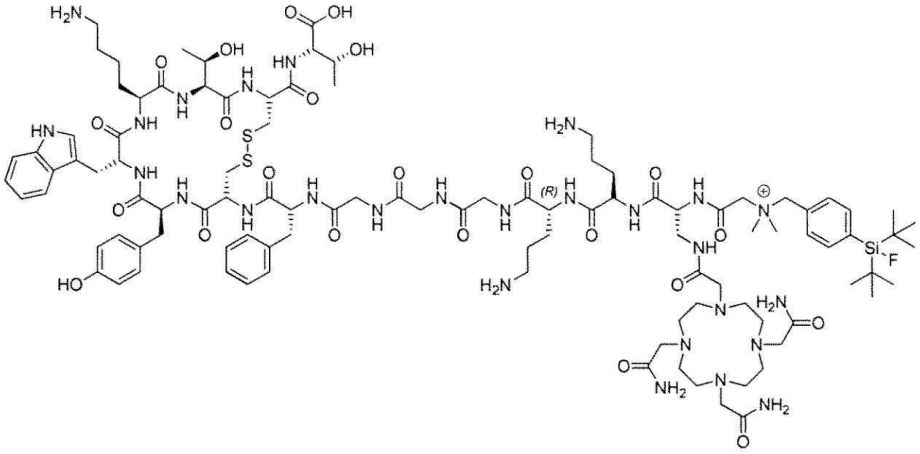
[0900] 전구체 **X26**에서 시작하여, 리간드 **59**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **59**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0901] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 37 - 45%): t_R = 14.1 분

[0902] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[0903] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{110}H_{154}ClFN_{27}O_{32}S_2Si^+$): 2511.0; m_{found}: m/z = 629.0 $[M+4H]^{4+}$, 838.3 $[M+3H]^{3+}$, 1257.0 $[M+2H]^{2+}$, 1676.1 $[2M+3H]^{3+}$, 1885.3 $[3M+4H]^{4+}$.

[0904] **61의 합성**



[0905]

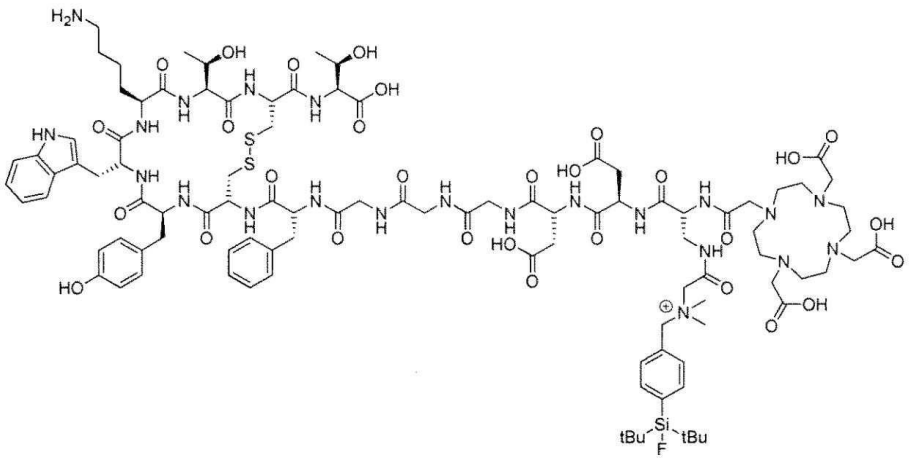
[0906] 전구체 **X23**에서 시작하여, 리간드 **61**의 합성은 **24**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **24**의 합성과 대조적으로, 실온에서 3시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (5.5 eq.)를 적용하여 DO3AM-아세트산 (1.8 eq.)은 킬레이터로서 사용되었다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **61**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0907] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 33 - 45%): t_R = 11.6 분

[0908] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 10.6 분

[0909] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{159}FN_{27}O_{23}S_2Si^+$): 2253.1; m_{found}: m/z = 564.5 $[M+4H]^{4+}$, 752.2 $[M+3H]^{3+}$, 1127.4 $[M+2H]^{2+}$.

[0910] **44의 합성**



[0911]

[0912] 리간드 **44**의 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X15** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Dde-탈보호 후, 실온에서 4시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 HOAt (3.0 eq.), TBTU (3.0 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (9.0 eq.)을 적용하여 Me_2-Gly-OH (3.0 eq.)과 접합되었다. *N*-말단이 Fmoc-탈보호되었고, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여 DOTA(tBu)$_3$ (1.5 eq)과 접합되었다. 이어서 실온에서 24시간 동안 DCM (8 mL/g 수지) 중의 SiFA-Br (3.0 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (6.0 eq.)과 함께 인큐베이션함으로써 SiFA-모이어티가 형성되었다. 테스트 절단(GP8; 가벼운 테스트 절단)을 통한 반응 제어는 정확하지만 불완전한 생성물 형성을 확인하였다. 그럼에도 불구하고, 수지 결합 펩티드는 GP7에 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리함으로써 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 tBuOH/H_2O 중에 용해시키고 -80℃에서 동결시킨 후, 최종 동결

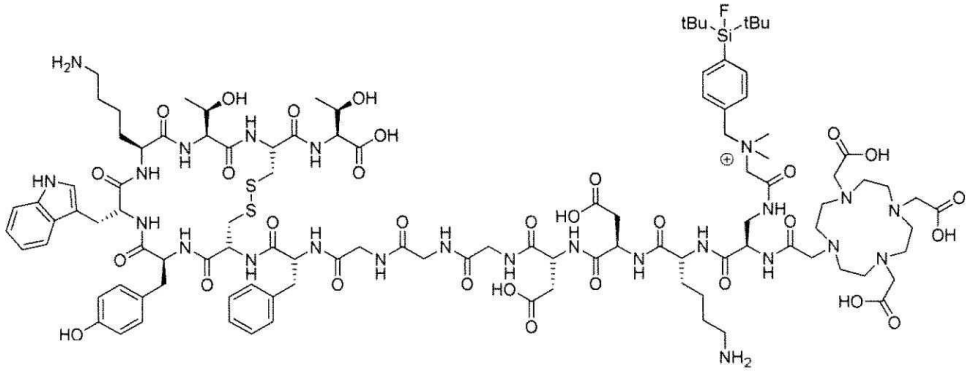
건조하여 펩티드 **44**를 무색 고체로 생성하였다. 펩티드에 존재하는 4차 아민으로 인해, TFA 염이 형성되는 것으로 추정되었다.

[0913] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 45%): t_R = 13.2 분

[0914] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[0915] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{101}H_{146}FN_{22}O_{30}S_2Si^+$): 2258.0; m_{found}: m/z = 753.2 $[M+3H]^{3+}$, 1129.2 $[M+2H]^{2+}$, 1505.0 $[2M+3H]^{3+}$.

[0916] **45의 합성**



[0917]

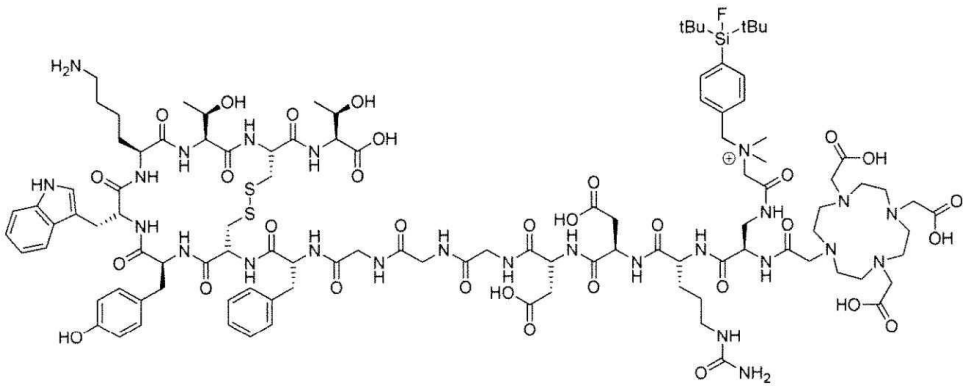
[0918] 전구체 **X20**에서 시작하여, 리간드 **45**의 합성은 **44**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **45**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0919] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 32 - 42%): t_R = 15.0 분

[0920] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.3 분

[0921] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{107}H_{158}FN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2386.1; m_{found}: m/z = 597.4 $[M+4H]^{4+}$, 795.8 $[M+3H]^{3+}$, 1193.2 $[M+2H]^{2+}$, 1590.7 $[2M+3H]^{3+}$.

[0922] **46의 합성**



[0923]

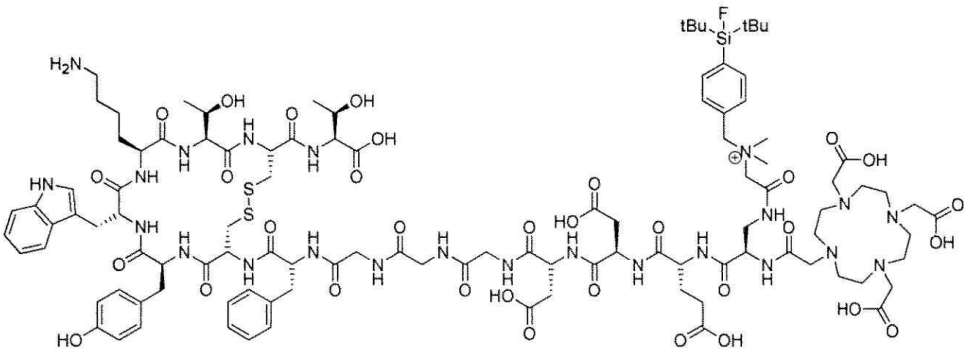
[0924] 전구체 **X21**에서 시작하여, 리간드 **46**의 합성은 **44**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **46**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0925] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 35 - 42%): t_R = 12.1 분

[0926] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.8 분

[0927] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{107}H_{157}FN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2415.1; m_{found}: m/z = 805.4 $[M+3H]^{3+}$, 1207.7 $[M+2H]^{2+}$, 1610.0 $[2M+3H]^{3+}$.

[0928] **47의 합성**



[0929]

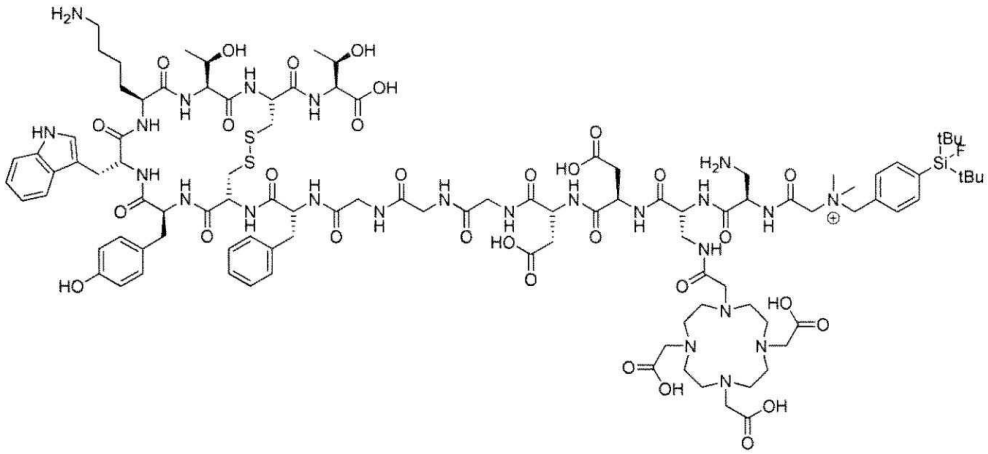
[0930] 전구체 **X22**에서 시작하여, 리간드 **47**의 합성은 **44**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **47**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0931] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 40 - 50%): t_R = 15.5 분

[0932] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[0933] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{106}H_{153}FN_{23}O_{33}S_2Si^+$): 2387.0; m_{found}: m/z = 796.3 $[M+3H]^{3+}$, 1068.7 $[M-CH_2-C_6H_4-Si\,tBu_2F+2H]^{2+}$, 1193.8 $[M+2H]^{2+}$.

[0934] **51의 합성**



[0935]

[0936] 리간드 **51**의 합성은 GP2, GP3, GP4, GP5 및 GP7을 적용하여 수행되었다. 간략하게, 수지 결합 전구체 **X15** (1.0 eq.)은 HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Dde)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Dde-탈보호 후, HOAt (1.5 eq.), HATU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)을 적용하여 DOTA(tBu)$_3$ (1.5 eq.)과 접합되었다. *N*-말단이 Fmoc-탈보호되었고, HOAt (1.5 eq.) TBTU (1.5 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (5.5 eq.)을 적용하여 Fmoc-D-Dap(Boc)-OH (1.5 eq.)와 접합되었다. Fmoc-탈보호 후에, 실온에서 4시간 동안 DMF (8 mL/g 수지) 중의 HOAt (3.0 eq.), TBTU (3.0 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (9.0 eq.)를 적용하여 Me_2-Gly-OH (3.0 eq.)가 접합되었다. 실온에서 24시간 동안 DCM (8 mL/g 수지) 중의 SiFA-Br (3.0 eq.) 및 2,4,6-콜리딘 (6.0 eq.)과 함께 인큐베이션함으로써 SiFA-모이어티가 형성되었다. 테스트 절단(GP8; 가벼운 테스트 절단)을 통한 반응 제어는 정확하지만 불완전한 생성물 형성을 확인하였다. 그럼에도 불구하고, 수지 결합 펩티드는 GP7에 기술된 바와 같이, TFA/TIPS/H_2O로 처리함으로써 수지로부터 탈보호되고 절단되었다. 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 tBuOH/H_2O 중에 용해시키고 -80

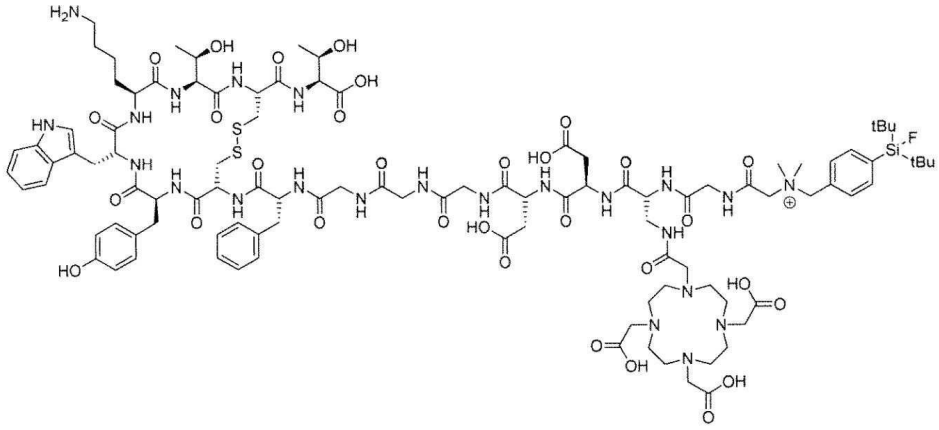
℃에서 동결시킨 후, 최종 동결건조하여 펩티드 **51**를 무색 고체로 생성하였다. 펩티드에 존재하는 4차 아민으로 인해, TFA 염이 형성되는 것으로 추정되었다.

[0937] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 40 - 45%): t_R = 14.5 분

[0938] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.6 분

[0939] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{104}H_{152}FN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2344.0; m_{found}: m/z = 781.3 $[M+3H]^{3+}$, 1171.4 $[M+2H]^{2+}$, 1156.9 $[2M+3H]^{3+}$, 1757.1 $[3M+4H]^{4+}$.

[0940] **60의 합성**



[0941]

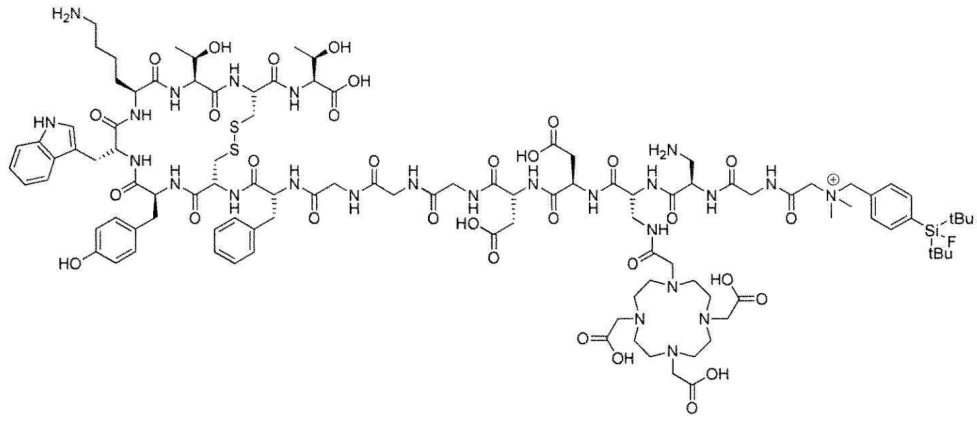
[0942] 전구체 **X15**에서 시작하여, 리간드 **60**의 합성은 **51**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **51**의 합성과 대조적으로, HOAt (1.5 eq.), TBTU (1.5 eq.) 및 DIPEA (4.5 eq.)를 적용하여 Fmoc-D-Dap(Boc)-OH 대신에 Fmoc-Gly-OH가 접합되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **60**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0943] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 37 - 43%): t_R = 15.8 분

[0944] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.2 분

[0945] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{149}FN_{23}O_{31}S_2Si^+$): 2315.0; m_{found}: m/z = 579.8 $[M+4H]^{4+}$, 772.8 $[M+3H]^{3+}$, 1158.5 $[M+2H]^{2+}$, 1544.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[0946] **52의 합성**



[0947]

[0948] 전구체 **X15**에서 시작하여, 리간드 **52**의 합성은 **51**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **51**의 합성과 대조적으로, Fmoc-Gly-OH는 Me_2-Gly-OH의 접합 전에 결합되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **52**를 무색 고체로서 생성하

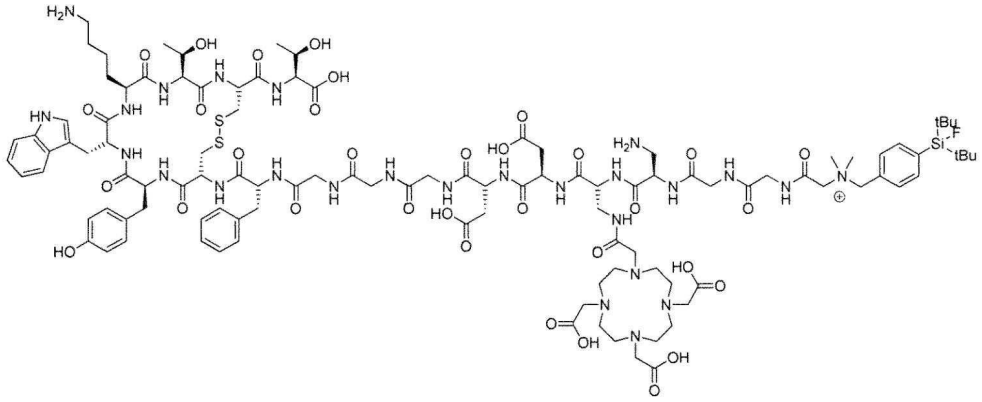
였다.

[0949] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 45 - 48%): t_R = 11.3 분

[0950] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.7 분

[0951] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{106}H_{155}FN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2401.1; m_{found}: m/z = 800.2 $[M+3H]^{3+}$, 1199.9 $[M+2H]^{2+}$, 1599.9 $[2M+3H]^{3+}$, 1800.2 $[3M+4H]^{4+}$.

[0952] **53의 합성**



[0953]

[0954] 전구체 **X15**에서 시작하여, 리간드 **53**의 합성은 **51**에 대해 설명한 합성과 유사하게 수행되었다. **51**의 합성과 대조적으로, Fmoc-Gly-OH는 Me_2-Gly-OH의 접합 전에 2회 결합되었다. 다른 모든 합성 단계는 이전 가능하다. 수지로부터의 탈보호 및 절단 후, 조생성물을 반-분취 RP-HPLC를 적용하여 정제하여, 펩티드 **53**를 무색 고체로서 생성하였다.

[0955] **RP-HPLC 반-분취** (20 분 내에 42 - 45%): t_R = 13.5 분

[0956] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.8 분

[0957] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{108}H_{158}FN_{26}O_{33}S_2Si^+$): 2458.1; m_{found}: m/z = 819.2 $[M+3H]^{3+}$, 1228.3 $[M+2H]^{2+}$, 1637.4 $[2M+3H]^{3+}$, 1841.8 $[3M+4H]^{4+}$.

[0958] *3.4.5 생물학적 평가를 위한 금속 착물화*

[0959] $^{nat}Ga^{III}$- , $^{nat}Lu^{III}$- 및 $^{nat}Pb^{II}$-킬레이트 형성은 일반 절차 GP9, GP10 및 GP11을 적용하여 달성되었다. 결과의 분석 데이터(분석 RP-HPLC 및 ESI-MS)는 아래와 같다.

[0960] **$^{nat}Ga^{III}$-착물**

[0961] **[^{nat}Ga]1**

[0962] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 10.9 분

[0963] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{100}H_{139}FN_{19}O_{32}S_2SiGa$): 2298.7; m_{found}: m/z = 767.6 $[M+3H]^{3+}$, 1150.7 $[M+2H]^{2+}$, 1533.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[0964] **[^{nat}Ga]2**

[0965] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 10.4 분

[0966] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{100}H_{139}FN_{19}O_{32}S_2SiGa$): 2298.7; m_{found}: m/z = 767.6 $[M+3H]^{3+}$, 1150.7 $[M+2H]^{2+}$, 1533.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[0967] [^{nat}Ga]3

[0968] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 11.1 분

[0969] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{97}H_{135}FN_{19}O_{30}S_2SiGa$): 2226.7; m_{found}: m/z = 743.3 $[M+3H]^{3+}$, 1114.6 $[M+2H]^{2+}$, 1485.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[0970] [^{nat}Ga]4

[0971] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 11.4 분

[0972] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{97}H_{135}FN_{19}O_{30}S_2SiGa$): 2226.7; m_{found}: m/z = 743.3 $[M+3H]^{3+}$, 1114.6 $[M+2H]^{2+}$, 1485.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[0973] [^{nat}Ga]5

[0974] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.87 분

[0975] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{109}H_{145}FN_{21}O_{36}S_2SiGa$): 2504.7; m_{found}: m/z = 836.2 $[M+3H]^{3+}$, 1253.5 $[M+2H]^{2+}$, 1671.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0976] [^{nat}Ga]6

[0977] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.81 분

[0978] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{98}H_{134}FN_{20}O_{31}S_2SiGa$): 2267.6; m_{found}: m/z = 1135.6 $[M+2H]^{2+}$, 1513.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[0979] [^{nat}Ga]7

[0980] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.77 분

[0981] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{98}H_{134}FN_{20}O_{31}S_2SiGa$): 2267.66; m_{found}: m/z = 1135.6 $[M+2H]^{2+}$, 1513.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[0982] [^{nat}Ga]8

[0983] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.80 분

[0984] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{95}H_{130}FN_{20}O_{29}S_2SiGa$): 2195.6; m_{found}: m/z = 1099.6 $[M+2H]^{2+}$, 1466.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0985] [^{nat}Ga]9

[0986] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 90%): t_R = 8.81 분

[0987] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{95}H_{130}FN_{20}O_{29}S_2SiGa$): 2195.6; m_{found}: m/z = 1099.6 $[M+2H]^{2+}$, 1466.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[0988] [^{nat}Ga]18

[0989] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.6 분

[0990] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{100}H_{145}FGaN_{22}O_{27}S_2Si$): 2265.9; m_{found}: m/z = 1134.6 $[M+2H]^{2+}$, 757.0 $[M+3H]^{3+}$.

[0991] [^{nat}Ga]19

[0992] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.7 분

[0993] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{98}H_{138}FGaN_{22}O_{30}S_2Si$): 2282.8; m_{found}: m/z = 1142.1 $[M+2H]^{2+}$, 1522.5 $[2M+3H]^{3+}$, 1712.1 $[3M+4H]^{4+}$.

[0994] [^{nat}Ga]20

[0995] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[0996] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{141}FGaN_{22}O_{32}S_2Si$): 2353.9; m_{found}: m/z = 1178.2 $[M+2H]^{2+}$, 1570.5 $[2M+3H]^{3+}$, 1766.4 $[3M+4H]^{4+}$.

[0997] [^{nat}Ga]23

[0998] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[0999] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{100}H_{142}FGaN_{21}O_{31}S_2Si$): 2312.9; m_{found}: m/z = 771.9 $[M+3H]^{3+}$, 1157.6 $[M+2H]^{2+}$, 1542.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[1000] [^{nat}Ga]24

[1001] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.4 분

[1002] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{99}H_{141}FGaN_{21}O_{29}S_2Si^+$): 2267.9; m_{found}: m/z = 756.6 $[M+3H]^{3+}$, 1134.4 $[M+2H]^{2+}$, 1512.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1003] [^{nat}Ga]37

[1004] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.1 분

[1005] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{103}H_{151}FGaN_{24}O_{28}S_2Si$): 2352.0; m_{found}: m/z = 589.2 $[M+4H]^{4+}$, 785.4 $[M+3H]^{3+}$, 1177.6 $[M+2H]^{2+}$.

[1006] [^{nat}Ga]39

[1007] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1008] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{96}H_{134}FGaN_{21}O_{29}S_2Si$): 2224.8; m_{found}: m/z = 743.0 1114.1.

[1009] [^{nat}Ga]40

[1010] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.8 분

[1011] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{100}H_{140}FGaN_{23}O_{31}S_2Si$): 2338.9; m_{found}: m/z = 781.1 $[M+3H]^{3+}$, 1171.1 $[M+2H]^{2+}$, 1561.3 $[2M+3H]^{3+}$.

[1012] [^{nat}Ga]41

[1013] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1014] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{143}FGaN_{24}O_{30}S_2Si$): 2351.9; m_{found}: m/z = 785.2 $[M+3H]^{3+}$, 1177.7 $[M+2H]^{2+}$, 1571.0 $[2M+3H]^{3+}$.

[1015] [^{nat}Ga]42

[1016] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.7 분

[1017] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{102}H_{143}FGaN_{24}O_{32}S_2Si$): 2395.9; m_{found}: m/z = 800.2 $[M+3H]^{3+}$, 1200.3 $[M+2H]^{2+}$, 1599.2 $[2M+3H]^{3+}$.

[1018] [^{nat}Ga]43

[1019] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 분

[1020] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{102}H_{143}FGaN_{24}O_{32}S_2Si$): 2395.9; m_{found}: m/z = 799.8 $[M+3H]^{3+}$, 1199.5 $[M+2H]^{2+}$, 1599.8 $[2M+3H]^{3+}$.

[1021] [^{nat}Ga]44

[1022] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.1 분

[1023] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{144}FGaN_{22}O_{30}S_2Si^+$): 2324.9; m_{found}: m/z = 775.4 $[M+3H]^{3+}$, 1162.4 $[M+2H]^{2+}$, 1549.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1024] [^{nat}Ga]45

[1025] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.4 분

[1026] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{107}H_{156}FGaN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2453.0; m_{found}: m/z = 817.9 $[M+3H]^{3+}$, 1226.0 $[M+2H]^{2+}$, 1634.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1027] [^{nat}Ga]46

[1028] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[1029] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{107}H_{155}FGaN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2482.0; m_{found}: m/z = 827.6 $[M+3H]^{3+}$, 1240.8 $[M+2H]^{2+}$, 1653.3 $[2M+3H]^{3+}$.

[1030] [^{nat}Ga]47

[1031] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1032] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{106}H_{151}FGaN_{23}O_{33}S_2Si^+$): 2453.9; m_{found}: m/z = 817.9 $[M+3H]^{3+}$, 1226.6 $[M+2H]^{2+}$, 1635.3 $[2M+3H]^{3+}$.

[1033] [^{nat}Ga]48

[1034] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.1 분

[1035] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{103}H_{147}FGaN_{23}O_{31}S_2Si^+$): 2381.9; m_{found}: m/z = 794.1 $[M+3H]^{3+}$, 1190.3 $[M+2H]^{2+}$, 1587.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1036] [^{nat}Ga]49

[1037] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1038] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{105}H_{150}FGaN_{24}O_{32}S_2Si^+$): 2438.9; m_{found}: m/z = 813.1 $[M+3H]^{3+}$, 1218.8 $[M+2H]^{2+}$, 1625.1 $[2M+3H]^{3+}$, 1829.4 $[3M+4H]^{4+}$.

[1039] [^{nat}Ga]50

[1040] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.2 분

[1041] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{144}FGaN_{22}O_{30}S_2Si^+$): 2324.9; m_{found}: m/z = 775.1 $[M+3H]^{3+}$, 1162.1 $[M+2H]^{2+}$, 1549.1 $[2M+3H]^{3+}$, 1742.3 $[3M+4H]^{4+}$.

[1042] [^{nat}Ga]51

[1043] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.4 분

[1044] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{104}H_{150}FGaN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2410.9; m_{found}: m/z = 803.5 $[M+3H]^{3+}$, 1204.6 $[M+2H]^{2+}$, 1605.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1045] [^{nat}Ga]52

[1046] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.5 분

[1047] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{106}H_{153}FGaN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2468.0; m_{found}: m/z = 822.3 $[M+3H]^{3+}$, 1232.8 $[M+2H]^{2+}$, 1643.7 $[2M+3H]^{3+}$.

[1048] [^{nat}Ga]53

[1049] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[1050] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{108}H_{156}FGaN_{26}O_{33}S_2Si^+$): 2525.0; m_{found}: m/z = 841.4 $[M+3H]^{3+}$, 1261.3 $[M+2H]^{2+}$, 1680.8 $[2M+3H]^{3+}$.

[1051] [^{nat}Ga]55

[1052] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.1 분

[1053] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{154}FGaN_{24}O_{26}S_2Si^+$): 2323.0; m_{found}: m/z = 581.8 $[M+4H]^{4+}$, 775.3 $[M+3H]^{3+}$, 1163.2 $[M+2H]^{2+}$.

[1054] [^{nat}Ga]56

[1055] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1056] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{101}H_{146}FGaN_{24}O_{28}S_2Si^+$): 2322.9; m_{found}: m/z = 775.3 $[M+3H]^{3+}$, 1161.9 $[M+2H]^{2+}$, 1549.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[1057] [^{nat}Ga]57

[1058] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.4 분

[1059] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{107}H_{156}FGaN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2453.0; m_{found}: m/z = 818.8 $[M+3H]^{3+}$, 1227.9 $[M+2H]^{2+}$.

[1060] [^{nat}Ga]58

[1061] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1062] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{107}H_{155}FGaN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2482.0; m_{found}: m/z = 828.2 $[M+3H]^{3+}$, 1242.2 $[M+2H]^{2+}$, 1655.7 $[2M+3H]^{3+}$.

[1063] [^{nat}Ga]59

[1064] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1065] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{110}H_{152}ClFGaN_{27}O_{32}S_2Si^+$): 2577.9; m_{found}: m/z = 860.6 $[M+3H]^{3+}$, 1290.4 $[M+2H]^{2+}$, 1720.9 $[2M+3H]^{3+}$, 1935.3 $[3M+4H]^{4+}$.

[1066] [^{nat}Ga]60

[1067] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.2 분

[1068] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{103}H_{147}FGaN_{23}O_{31}S_2Si^+$): 2381.9; m_{found}: m/z = 795.0 $[M+3H]^{3+}$, 1192.0 $[M+2H]^{2+}$, 1588.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1069] $^{nat}Lu^{III}$-착물

[1070] [^{nat}Lu]19

[1071] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1072] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{98}H_{136}FLuN_{22}O_{30}S_2Si$): 2386.8; m_{found}: m/z = 796.9 $[M+3H]^{3+}$, 1194.6 $[M+2H]^{2+}$, 1593.2 $[2M+3H]^{3+}$.

[1073] [^{nat}Lu]20

[1074] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.3 분

[1075] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{140}FLuN_{22}O_{32}S_2Si$): 2458.9; m_{found}: m/z = 820.8 $[M+3H]^{3+}$, 1230.9 $[M+2H]^{2+}$, 1641.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[1076] [^{nat}Lu]24

[1077] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.4 분

[1078] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{99}H_{140}FLuN_{21}O_{29}S_2Si^+$): 2372.9; m_{found}: m/z = 790.7 $[M+3H]^{3+}$, 1185.8 $[M+2H]^{2+}$, 1581.2 $[2M+3H]^{3+}$.

[1079] [^{nat}Lu]44

[1080] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.2 분

[1081] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{143}FLuN_{22}O_{30}S_2Si^+$): 2429.9; m_{found}: m/z = 809.9 $[M+3H]^{3+}$, 1214.2 $[M+2H]^{2+}$, 1618.7 $[2M+3H]^{3+}$.

[1082] [^{nat}Lu]45

[1083] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.6 분

[1084] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{107}H_{155}FLuN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2558.0; m_{found}: m/z = 852.6 $[M+3H]^{3+}$, 1278.3 $[M+2H]^{2+}$, 1703.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[1085] [^{nat}Lu]46

[1086] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1087] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{107}H_{154}FLuN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2587.0; m_{found}: m/z = 862.2 $[M+3H]^{3+}$, 1292.8 $[M+2H]^{2+}$, 1722.8 $[2M+3H]^{3+}$.

[1088] [^{nat}Lu]47

[1089] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.1 분

[1090] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{106}H_{150}FLuN_{23}O_{33}S_2Si^+$): 2558.9; m_{found}: m/z = 853.0 $[M+3H]^{3+}$, 1278.7 $[M+2H]^{2+}$, 1704.1

$[2M+3H]^{3+}$.

[1091] **[^{nat}Lu]48**

[1092] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.1 분

[1093] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{103}H_{146}FLuN_{23}O_{31}S_2Si^+$): 2486.9; m_{found}: m/z = 829.0 $[M+3H]^{3+}$, 1242.7 $[M+2H]^{2+}$, 1656.3 $[2M+3H]^{3+}$.

[1094] **[^{nat}Lu]49**

[1095] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.0 분

[1096] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{105}H_{149}FLuN_{24}O_{32}S_2Si^+$): 2543.9; m_{found}: m/z = 847.9 $[M+3H]^{3+}$, 1271.2 $[M+2H]^{2+}$, 1694.7 $[2M+3H]^{3+}$, 1907.3 $[3M+4H]^{4+}$.

[1097] **[^{nat}Lu]50**

[1098] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.3 분

[1099] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{101}H_{143}FLuN_{22}O_{30}S_2Si^+$): 2429.9; m_{found}: m/z = 810.0 $[M+3H]^{3+}$, 1214.0 $[M+2H]^{2+}$, 1618.3 $[2M+3H]^{3+}$.

[1100] **[^{nat}Lu]51**

[1101] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[1102] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{104}H_{149}FLuN_{24}O_{31}S_2Si^+$): 2515.9; m_{found}: m/z = 838.4 $[M+3H]^{3+}$, 1257.5 $[M+2H]^{2+}$, 1676.2 $[2M+3H]^{3+}$.

[1103] **[^{nat}Lu]52**

[1104] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.9 분

[1105] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{106}H_{152}FLuN_{25}O_{32}S_2Si^+$): 2573.0; m_{found}: m/z = 857.3 $[M+3H]^{3+}$, 1285.0 $[M+2H]^{2+}$, 1714.6 $[2M+3H]^{3+}$.

[1106] **[^{nat}Lu]53**

[1107] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 12.3 분

[1108] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{108}H_{155}FLuN_{26}O_{33}S_2Si^+$): 2630.0; m_{found}: m/z = 876.4 $[M+3H]^{3+}$, 1314.2 $[M+2H]^{2+}$, 1751.9 $[2M+3H]^{3+}$.

[1109] **^{nat}Pb^{II}-착물**

[1110] **[^{nat}Pb]36**

[1111] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.4 분

[1112] **ESI-MS:** m_{exact} ($C_{98}H_{140}FN_{25}O_{27}PbS_2Si$): 2417.9; m_{found}: m/z = 807.2 $[M+3H]^{3+}$, 1210.8 $[M+2H]^{2+}$, 1613.5 $[2M+3H]^{3+}$.

[1113] [^{nat}Pb]38

[1114] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.8 분

[1115] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{99}H_{144}FN_{24}O_{26}PbS_2Si^+$): 2404.0; m_{found}: m/z = 801.7 $[M+3H]^{3+}$, 1202.0 $[M+2H]^{2+}$, 1603.4 $[2M+3H]^{3+}$.

[1116] [^{nat}Pb]54

[1117] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 11.6 분

[1118] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{101}H_{147}FN_{25}O_{27}PbS_2Si^+$): 2461.0; m_{found}: m/z = 616.2 $[M+4H]^{4+}$, 821.2 $[M+3H]^{3+}$, 1231.5 $[M+2H]^{2+}$, 1641.7 $[2M+3H]^{3+}$.

[1119] [^{nat}Pb]61

[1120] **RP-HPLC** (15 분 내에 10 - 60%): t_R = 10.6 분

[1121] **ESI-MS**: m_{exact} ($C_{103}H_{157}FN_{27}O_{23}PbS_2Si^+$): 2459.1; m_{found}: m/z = 615.7 $[M+4H]^{4+}$, 820.7 $[M+3H]^{3+}$, 1230.5 $[M+2H]^{2+}$.

[1122] 4. 방사성 표지

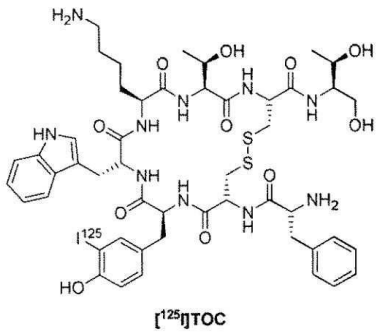
[1123] 4.1 ^{68}Ga-표지

[1124] ^{68}Ga-표지는 이전에 설명한 것과 같이 자동화 시스템(Scintomics의 GallElut$^+$, 독일)을 사용하여 수행되었다[28]. 간략하게, SnO_2 매트릭스(IThemba LABS)를 갖춘 ^{68}Ge/^{68}Ga-제너레이터는 1.0 M 수성 HCl로 용출되었고, 이로부터 활성(500-700 MBq)의 대략 80%에 해당하는 분획(1.25 mL)이 반응 바이알 (ALLTECH, 5 mL)로 옮겨졌다. 반응기는 2.7 M HEPES 수용액(900 µL) 내의 각각의 킬레이터 접합체의 2-5nmol을 용출하기 전에 로딩시켰다. 용출 후 바이알을 95℃에서 5분간 가열하였다. 반응 혼합물을 고체 상 추출 카트리지(C 8 light, SepPak) 상으로 통과시켜 정제를 수행하였고, 이것을 물(10 mL)로 퍼지하였고, 생성물을 50% 수성 에탄올(2 mL), 인산염 완충 식염수(PBS, 1mL) 및 다시 물(1mL)로 용출시켰다. *진공 하에서* 에탄올을 제거한 후, 방사성표지된 화합물의 순도는 방사성-TLC(ITLC-SG 크로마토그래피 페이퍼, 이동 상: 0.1M 시트르산삼나트륨 및 1M 아세트산암모늄과 메탄올의 1:1 혼합물(v/v))에 의해 측정하였다.

[1125] 4.2 ^{18}F-표지

[1126] ^{18}F-표지의 경우 이전에 공개된 절차가 적용되었다[29].

[1127] 4.3 TOC의 ^{125}I-표지



[^{125}I]TOC

[1128]

[1129] *시험관 내* 연구를 위한 참조 리간드 [^{125}I]TOC는 이전에 공개된 절차에 따라 제조되었다*[30]*. 간략하게, 50-150 µg의 비요오드화 전구체 TOC를 20 µL DMSO 및 280 µL TRIS 요오드화 완충액(25 mM TRIS-HCl, 0.4 mM NaCl, pH = 7.5)에 용해시켰다. 5.00 µL(15 - 20 MBq)[^{125}I]NaI(74 TBq/mmol, 3.1 GBq/mL, 40 mM NaOH,

Hartmann Analytic, Braunschweig, 독일)를 첨가한 후, 용액을 150㎍ IodoGen®로 코팅된 반응 바이알로 옮겼다. 반응을 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였고, 용액을 산화제로부터 분리하여 중단시켰다. [^{125}I]I-TOC의 조생성물을 RP-HPLC[(15분 내에 20% 내지 50% B): t_R = 9.4분]로 정제하였고, 최종으로 용해된 생성물을 방사선분해를 방지하기 위해, H_2O 중의 10 부피%의 100mM의 Na-아스코브산염의 용액으로 처리하였다.

[1130] 5. *시험관 내* 실험

[1131] 5.1 IC_{50}의 측정

[1132] SST_2-형질감염된 CHO 세포는 10% 송아지 태아 혈청(FCS)이 보충된 Glutamax-I (1:1)(Gibco)을 포함하는 둘베코 변형 이글 배지/뉴트리언트 믹스처 F-12 (DMEM/F-12)에서 배양되었고, 가습된 5% CO_2 대기에서 37℃에서 유지되었다. 반수 최대 억제 농도 (IC_{50})를 측정하기 위해, 세포를 실험 24±2시간 전에 수확하였고, 24-웰 플레이트 (1.0×10^5 세포)에 시딩하였고, 1 mL/웰의 배양 배지에서 인큐베이션하였다. 배양 배지를 제거한 후, 세포를 300㎕의 HBSS-B(행크 평형 염류 용액, Biochrom, Berlin, 독일, 1% 소 혈청 알부민(BSA) 첨가)로 1회 처리하였고, 200㎕의 HBSS-B로 방치하였다. 다음으로, HBSS-B(대조군) 또는 농도가 증가하는 각각의 리간드(HBSS-B 중의 10^{-10} - 10^{-4} M) 중 어느 하나를 포함하는, 25㎕의 각 용액을 웰 당 첨가하였고, HBSS-B 중의 25㎕의 [^{125}I]TOC([^{125}I]Tyr^3-옥트레오타이드) (1.0 nM)를 후속적으로 첨가하였다. 각각의 농도는 3회 반복하여 조사하였다. 실온에서 60분간 인큐베이션한 후, 분석 배지를 제거하였고 300 ㎕의 차가운 PBS로 연속적으로 헹구어 실험을 종료하였다. 양쪽 모두 단계의 배지는 하나의 분획으로 합쳐졌고, 결합되지 않은 방사성리간드의 양을 나타내었다. 그 후, 세포를 300㎕의 1 M NaOH로 용해시키고, 다음 세척 단계의 300㎕의 1M NaOH와 결합시켰다. 결합되고 결합되지 않은 방사성 리간드의 정량화는 γ-카운터에서 수행되었다.

[1133] 5.2 내재화(Internalization)

[1134] AR42J 세포를 10% 송아지 태아 혈청(FCS) 및 2mM L-Glu가 보충된 RPMI 배지(Gibco)에서 배양하였고, 가습된 5% CO_2 분위기에서 37℃에서 유지하였다. 내재화 연구를 위해, AR42J 세포를 실험 24±2시간 전에 수확하였고, 24-웰 PLL-플레이트(1mL/웰 중에 2×10^5개 세포)에 시딩하였다. 이어서 배양 배지를 제거한 후, 세포를 300㎕ RPMI(5% BSA, 2mM L-Glu)로 1회 세척하였고, 200㎕ RPMI(5% BSA, 2mM L-Glu)에 넣고 37℃에서 15분 이상 평형 상태가 되도록 방치하였다. 각각의 웰은 차단을 위해 25㎕의 RPMI(5% BSA, 2mM L-Glu) 또는 10㎕M TOC 용액(1㎕M 분석 농도) 중 어느 하나로 처리되었다. 다음으로, ^{18}F-표지된 SST 리간드를 20nM 농도로 함유하고 또한 참조 리간드 [^{125}I]TOC도 1nM 농도로 함유하는, 25㎕의 용액을 첨가하였고, 세포를 37℃에서 15분, 30분 및 60분간 인큐베이션하였다. 조사된 각 시점에 대해 별도의 웰 플레이트가 준비되었다. 24-웰 플레이트를 얼음 위에 놓고 연속적으로 배지를 제거함으로써 실험을 종료하였다. 각 웰을 300㎕ RPMI(2mM L-Glu)로 헹구었고, 이들 처음 두 단계의 분획을 합쳐서 유리 방사성리간드의 양을 나타내었다. 표면 결합 활성의 제거는 세포를 300㎕의 아이스-콜드 산 세척 용액과 함께 15분간 인큐베이션하였고, 다시 300㎕의 아이스-콜드 산 세척액으로 헹구는 것으로 수행되었다. 내재화된 활성은 300㎕ 1M NaOH에서 세포를 인큐베이션하고 300㎕의 1.0M NaOH를 사용하는 후속 세척 단계의 분획과 합하여 측정되었다. 각 실험(대조군 및 차단)은 3회 반복 수행되었다. 유리되고, 표면 결합되고 내재화된 활성을 γ-카운터에서 정량화하였다. 비특이적 내재화에 대해 데이터를 보정하였고, 방사성요오드화 참조 화합물에 대해 관찰된 특이적 내재화로 정규화하였다.

[1135] 5.3 옥탄올-물 분배 계수

[1136] 대략 1MBq의 표지된 추적자를 에펜도르프 튜브에 있는 1 mL의 1:1 혼합물 (부피비)의 인산염 완충 식염수 (PBS, pH 7.4) 및 *n*-옥탄올에 용해시켰다. 실온에서 3분 동안 현탁액을 격렬하게 혼합한 후, 바이알을 15000g에서 5분 동안 원심분리하였고(Biofuge 15, Heraus Sepatech, Osterode, 독일), 100㎕ 분취량의 두 층을 감마 카운터에서 측정하였다. 실험은 적어도 6회 반복되었다.

[1137] 5.4 HSA 결합

[1138] **RIAC 방법**

[1139] 겔 여과 컬럼 Superdex 75 Increase 10/300 GL (GE Healthcare, Uppsala, 스웨덴)은 생산자의 권장사항에

따라, 공지된 분자량의 참조 단백질로서 콘알부민 (MW: 75 kDa), 오브알부민 (44 kDa), 탄산무수화효소 (29 kDa), 리보누클레아제 A (13.7 kDa) 및 아프로티닌 (6.5 kDa)을 포함하는 상업적으로 입수 가능한 겔 여과 보정 키트(GE Healthcare, Buckinghamshire, UK)를 사용하여 미리 보정되었다. AMSEC 실험은 실온에서 0.8mL/분의 일정한 유속을 사용하여 수행되었다. 생리학적 농도(700 μM)에서의 PBS 중의 HSA 용액을 이동 상으로 사용하였다. SST_2 리간드는 10-20 GBq/μmol의 몰 활성으로 설명된 대로 표지되었다. 1.0 MBq의 방사성리간드의 프로브를 표지 용액으로부터 직접 주입하였다. HSA 결합은 측정된 보정 곡선을 사용하여 방사성리간드의 머무름 시간으로부터 계산된 겉보기 분자량 MW로 표시되었다.

[1140] **도 1**은 하기 표의 데이터에 따라 저분자량 겔 여과 보정 키트를 사용하는 Superdex 75 증가 겔 여과 컬럼의 보정 플롯을 나타낸다. MW: 분자량. t_R: 실험적으로 측정된 머무름 시간. V: 용출 용적. K_{av}: 파티션.

[1141] 평가를 위해, 실험적으로 측정된 머무름 시간 t_R은 먼저 유속을 곱하여 용출 용적 V_e로 변환시킨 후 하기 식에 따라 분배 계수 K_{av}로 변환시켰다.

[1142] $$K_{av} = \frac{V_e - V_0}{V_c - V_0}$$

[1143] 여기서 V_0는 컬럼 허공 용적 (8.027 mL)이고 V_c는 기하학적 컬럼 부피(24mL)이다. 컬럼 교정의 추세선 플롯(trend line plot)에 의해 주어진 식을 사용하였다.

[1144] $$K_{av} = -0.18\,ln(MW) + 2.0967$$

[1145] 겉보기 분자량 MW는 다음과 같이 계산되었다:

[1146] $$MW = e^{\frac{2.0967 - K_{av}}{0.18}}$$

[1147] 6. *생체 내* 실험

[1148] 6.1 마우스 모델과 종양 모델

[1149] 모든 동물 실험들은 독일의 일반 동물 복지 규정 및 동물 케어 및 사용에 대한 제도적 지침에 따라 수행되었다. 종양 이종 이식편을 확립하기 위해, AR42J 세포(5×10^6개 세포/100 μL)를 둘베코 변형 이글 배지/뉴트리언트 믹스처 F-12와 Glutamax-I (1:1)에 현탁시켰고, 8주령의 암컷 CD1 nu/nu 마우스(Charles River, Sulzfeld, 독일)의 오른쪽 어깨에 피하로 접종하였다. 종양이 직경 5-9 mm로 성장했을 때(접종 후 7-15일) 마우스를 실험에 사용하였다.

[1150] 6.2 μPET/CT 영상화

[1151] MILabs VECTor[4] 소형-동물 SPECT/PET/OI/CT를 사용하여 영상화 실험을 수행하였다. 결과의 데이터는 관련 PMOD (버전 4.0) 소프트웨어에 의해 분석되었다. 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, ^{18}F-표지된 화합물을 꼬리 정맥을 통해 주입하였다(0.05 - 0.25 nmol; 1 - 20 MBq). 마우스는 1 시간 p.i.에서 안락사되었고, 이후의 생체분포 연구를 위한 혈액 샘플은 이미지 획득 전에 심장 천자(cardiac puncture)에 의해 채취되었다. HE-UHR-M 콜리메이터와 단계별 나선형 베드 무브먼트를 사용하여 45분의 획득 시간으로 정지 영상을 획득하였다. 모든 영상들은 MILabs-Rec 소프트웨어(버전 10.02) 및 픽셀-기반 유사도-규제 정렬된 서브셋 기대 최대화(Similiarity-Regulated Ordered Subsets Expectation Maximization: SROSEM) 알고리즘을 사용하여 윈도우-기반 산란 보정(window-based scatter correction)(각각의 광전 피크 아래 20% 그리고 위 20%)를 사용하여 재구성되었다. 복셀 크기 CT: 80 μm, 1.6 mm 가우시안 블러링, kBq/mL의 교정 계수 및 붕괴 보정 포함함. 차단을 위해 추적자 주입 직전에 20 μg의 TOC를 투여하였다.

[1152] 6.3 생체분포

[1153] ^{18}F-표지된 SST_2-리간드의 대략 0.5-2.0 MBq (0.05 - 0.25 nmol)를 AR42J 종양-보유 암컷 CD1 nu/nu 마우스의 꼬리 정맥에 주입하였고, 주입한 뒤 1시간 후에 희생시켰다(n = 3-5). 선택된 장기를 제거하였고, 무게를 측정

하고 γ-카운터에서 측정하였다.

[1154] **II. 결과**

[1155] 표 1, 표 2 및 표 3은 본원에 기술된 SST 리간드의 *시험관 내* 데이터를 요약하였다.

[1156] **표 1**: 참조 리간드의 *시험관 내* 데이터.

리간드	$LogD_{pH=7.4}$	IC_{50} [nM]	HSA [kDa]
[Ga]1	-2.02 ± 0.04	170 ± 2.05	
[Ga]2	-2.3 ± 0.09	162 ± 22.7	
[Ga]3	-1.87 ± 0.07	95.8 ± 8.41	
[Ga]4	-2.15 ± 0.11	86.8 ± 19.8	
[Ga]5	-2.25 ± 0.07	71.63 ± 13.98	
[Ga]6	-2.15 ± 0.09	149 ± 20.3	
[Ga]7	-2.14 ± 0.11	88.2 ± 26.8	
[Ga]8	-2.02 ± 0.04	58.5 ± 10.8	
[Ga]9	-2.02 ± 0.04	63.3 ± 1.75	
[Ga]18	-1.39 ± 0.04	7.15 ± 0.80	20.44

[1157]

[1158] 표 1의 참조 리간드는 방사성하이브리드 구조(킬레이터 및 SiFA-모이어티의 조합)의 구현과 관련된 어려움을 예시하였다. 통합된 킬레이터 카운터는 SiFA-모이어티(리간드 [Ga]1 내지 [Ga]9)의 높은 친유성 균형을 유지하였다. 그러나 3가의 링커로서 아미노산 D-Dap을 통해 직접 연결된 SiFA-벤조산 및 DOTA 또는 DOTAGA의 사용은 표적 친화도(IC_{50})에 부정적인 영향을 미쳤다. 따라서, 청구범위에 정의되고 하기 실시예에 의해 예시된 바와 같이 충분한 표적 친화성, 친유성 및 인간 혈청 알부민에 대한 낮은 친화성을 갖는 리간드를 개발하기 위해 특정의 최적화 단계를 수행해야만 했다.

[1159] **표 2**: 본 발명에 따른 리간드의 *시험관 내* 데이터.

리간드	$LogD_{pH=7.4}$	IC_{50} [nM]	HSA [kDa]
[Ga]19	-2.11 ± 0.04	11.2 ± 1.04	21.17
[Lu]19	-1.85 ± 0.02	13.3 ± 1.97	
[Ga]20	-2.16 ± 0.04	12.7 ± 1.00	21.49
[Lu]20	-2.35 ± 0.04	11.0 ± 5.69	18.76
[Ga]23	-1.86 ± 0.06	23.6 ± 3.57	18.59
[Pb]36	-1.82 ± 0.05	6.57 ± 0.32	20.22
36	-1.41 ± 0.07	7.05 ± 1.61	
[Ga]37	-1.92 ± 0.04	4.66 ± 0.53	17.60
[Ga]39	-2.20 ± 0.05	14.87 ± 1.22	24.96
[Ga]40	-2.24 ± 0.03	3.61 ± 0.29	19.25
[Ga]41	-1.58 ± 0.05	3.64 ± 0.64	15.48
[Ga]42	-2.41 ± 0.05	5.33 ± 0.78	17.97
[Ga]43	-2.29 ± 0.05	16.63 ± 5.89	20.69

[1160]

[1161] **표 3:** 본 발명에 따른 리간드의 *시험관 내* 데이터.

리간드	$LogD_{pH=7.4}$	IC_{50} [nM]	HSA [kDa]
[Ga]24	-1.92 ± 0.03	9.48 ± 1.96	8.77
[Lu]24	-1.90 ± 0.05	5.50 ± 0.76	
[Pb]38	-1.95 ± 0.03	4.67 ± 0.73	9.20
[Ga]44	-2.06 ± 0.08	5.45 ± 0.50	6.99
[Lu]44	-1.98 ± 0.05	3.86 ± 0.23	
[Ga]45	-2.10 ± 0.04	4.30 ± 0.06	7.76
[Lu]45	-2.10 ± 0.08	3.37 ± 0.35	
[Ga]46	-2.22 ± 0.03	4.79 ± 0.84	6.81
[Lu]46	-2.12 ± 0.05	4.07 ± 0.52	
[Ga]47	-2.30 ± 0.02	7.58 ± 0.58	7.66
[Lu]47	-2.29 ± 0.03	5.13 ± 0.51	
[Ga]48	-2.10 ± 0.05	6.10 ± 0.57	8.11
[Lu]48	-2.19 ± 0.05	5.50 ± 1.47	
[Ga]49	-2.16 ± 0.03	6.31 ± 0.99	7.26
[Lu]49	-2.24 ± 0.06	4.47 ± 0.95	
[Ga]50	-2.00 ± 0.12	3.01 ± 0.03	8.18
[Lu]50	-1.79 ± 0.02	3.72 ± 0.61	8.17
[Ga]51	-1.97 ± 0.01	3.56 ± 0.25	8.71
[Lu]51	-1.71 ± 0.05	3.09 ± 0.16	8.84
[Ga]52	-2.00 ± 0.02	3.69 ± 0.34	7.82
[Lu]52	-1.88 ± 0.05	3.51 ± 0.41	8.47
[Ga]53	-1.96 ± 0.01	3.40 ± 0.18	8.48
[Lu]53	-1.74 ± 0.03	3.36 ± 0.27	9.81
[Pb]54	-1.86 ± 0.04	4.24 ± 0.68	
[Ga]55	-1.69 ± 0.04	4.10 ± 0.54	
[Ga]56	-1.51 ± 0.03	4.00 ± 0.34	
[Ga]57	-2.25 ± 0.14	4.74 ± 0.22	
[Ga]58	-2.31 ± 0.04	4.41 ± 0.81	
[Ga]59	-2.14 ± 0.03	23.7 ± 1.50	
[Ga]60	-2.24 ± 0.05	4.15 ± 0.79	
[Pb]61	±	7.96 ± 0.28	

[1162]

[1163] 표 4, 표 5 및 표 6은 *생체 내* 마우스 실험의 결과를 요약하였다. 모든 생체분포 연구를 위해, AR42J 종양 이종이식편이 있는 암컷 CD1 nu/nu 마우스를 사용하고, 주입 1시간 후에 희생시켰다.

[1164] **표 4:** [^{18}F][^{nat}Ga]19 및 [^{18}F][^{nat}Pb]36의 생체 분포 데이터.

	[^{18}F][^{nat}Ga]19 (n = 5) %ID/g ± SD	**[^{18}F][^{nat}Pb]36 (n = 5) %ID/g ± SD**
혈액	2.24 ± 0.30	1.30 ± 0.21
심장	0.88 ± 0.11	0.71 ± 0.09
폐	4.84 ± 0.98	2.42 ± 0.50
간	2.47 ± 0.14	8.47 ± 1.23
비장	0.93 ± 0.15	0.84 ± 0.17
췌장	12.47 ± 1.87	9.09 ± 1.79
위	7.99 ± 2.08	4.32 ± 0.81
장	1.39 ± 0.24	1.31 ± 0.21
신장	131.06 ± 26.66	43.02 ± 6.22
부신	2.56 ± 0.21	2.00 ± 0.27
근육	0.27 ± 0.04	0.47 ± 0.08
뼈	1.96 ± 0.38	3.38 ± 0.70
종양	36.27 ± 4.54	22.30 ± 3.85

[1165]

[1166] **표 5:** [^{18}F][^{nat}Ga]24의 생체 분포 데이터 및 차단 연구 결과.

	[^{18}F][^{nat}Ga]24 (n = 4) %ID/g ± SD	[^{18}F][^{nat}Ga]24 차단 (n = 2) %ID/g ± SD
혈액	0.66 ± 0.32	1.24 ± 0.61
심장	0.34 ± 0.09	0.53 ± 0.00
폐	2.33 ± 0.10	1.36 ± 0.13
간	1.05 ± 0.22	1.82 ± 0.22
비장	0.45 ± 0.05	0.33 ± 0.00
췌장	9.28 ± 0.57	1.07 ± 0.02
위	4.95 ± 0.35	1.01 ± 0.06
장	1.41 ± 0.19	0.71 ± 0.04
신장	13.56 ± 3.58	18.24 ± 2.03
부신	1.52 ± 0.46	0.54 ± 0.05
근육	0.09 ± 0.04	0.21 ± 0.01
뼈	1.32 ± 0.19	0.77 ± 0.07
종양	23.94 ± 4.10	6.10 ± 0.02

[1167]

[1168] **표 6:** [^{18}F][^{nat}Ga]45, [^{18}F][^{nat}Ga]46 및 [^{18}F][^{nat}Ga]50의 생체분포 데이터.

	[^{18}F][^{nat}Ga]45 (n = 4) %ID/g ± SD	[^{18}F][^{nat}Ga]46 (n = 4) %ID/g ± SD	[^{18}F][^{nat}Ga]50 (n = 4) %ID/g ± SD
혈액	0.53 ± 0.23	0.57 ± 0.24	0.50 ± 0.21
심장	0.28 ± 0.04	0.30 ± 0.04	0.27 ± 0.03
폐	3.34 ± 0.49	3.22 ± 0.53	3.73 ± 0.57
간	1.28 ± 0.11	0.83 ± 0.14	1.22 ± 0.18
비장	0.56 ± 0.10	0.57 ± 0.14	0.55 ± 0.06
췌장	11.80 ± 1.36	11.10 ± 2.61	17.26 ± 2.87
위	7.50 ± 0.13	6.51 ± 1.64	9.54 ± 1.83
장	1.27 ± 0.13	1.43 ± 0.35	1.84 ± 0.45
신장	72.70 ± 7.68	12.64 ± 1.58	12.27 ± 3.40
부신	1.54 ± 0.28	1.71 ± 0.38	2.39 ± 0.53
근육	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.03
뼈	1.81 ± 0.07	1.21 ± 0.24	1.23 ± 0.41
종양	31.61 ± 4.96	23.40 ± 1.07	31.81 ± 2.49

[1169]

[1170] 도 2, 도 3 및 도 4는 AR42J 종양-보유 암컷 마우스(CD1 nu/nu)의 PET/CT 스캔의 MIP를 나타내었다. 정지 PET/CT 스캔을 수행하기 위해, 마우스는 1 시간 p.i.에서 안락사되었고, 이미지는 45분의 획득 시간으로 획득되었다.

[1171] **도 2**는 10-30%ID/mL의 암컷 AR42 종양-보유 CD1 nu/nu 마우스에서 [18F][natGa]19의 PET/CT MIP를 나타낸다. 화살표는 관심있는 기관/부피를 나타낸다. 고형 = 종양, 점 = 신장

[1172] **도 3**은 5-30%ID/mL의 암컷 AR42 종양-보유 CD1 nu/nu 마우스에서 [18F][natGa]46의 PET/CT MIP를 나타낸다. 화살표는 관심있는 기관/부피를 나타낸다. 고형 = 종양, 점 = 생리적 수준에서 수용체를 발현하는 신장과 기관이 겹침(예를 들어, 위와 췌장).

[1173] **도 4**는 5-40%ID/mL의 암컷 AR42 종양-보유 CD1 nu/nu 마우스에서 [18F][natGa]50의 PET/CT MIP를 나타낸다. 화살표는 관심있는 기관/부피를 나타낸다: 고형 = 종양, 점 = 생리적 수준에서 수용체를 발현하는 신장과 기관이 겹침(예를 들어, 위와 췌장).

참고 문헌

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors [eng]. Endocr Rev. 2004; doi:10.1210/er.2003-0014.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors [eng]. Cancer. 2003; doi:10.1002/cncr.11105.
3. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours [eng]. Neuroendocrinology. 2004; doi:10.1159/000080731.
4. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas [eng]. Neoplasia. 2017; doi:10.1016/j.neo.2017.09.002.
5. Papotti M, Croce S, Bellò M, Bongiovanni M, Allìa E, Schindler M, et al. Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy [eng]. Virchows Arch. 2001; doi:10.1007/s004280100494.
6. Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp H-J, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature [eng]. Pharmacol Rev. 2018; doi:10.1124/pr.117.015388.
7. Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PPA, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. Trends in Pharmacological Sciences. 1995; doi:10.1016/s0165-6147(00)88988-9.
8. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands [eng]. Eur J Nucl Med. 2001; doi:10.1007/s002590100541.
9. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study [eng]. Endocr J. 2005; doi:10.1507/endocrj.52.605.
10. Patel YC. Somatostatin and its receptor family [eng]. Front Neuroendocrinol. 1999; doi:10.1006/frne.1999.0183.
11. Xu C, Zhang H. Somatostatin receptor based imaging and radionuclide therapy [eng]. Biomed Res Int. 2015; doi:10.1155/2015/917968.
12. Tredwell M, Gouverneur V. 18F labeling of arenes [eng]. Angew Chem Int Ed Engl. 2012; doi:10.1002/anie.201204687.
13. Yusubov MS, Svitich DY, Yoshimura A, Nemykin VN, Zhdankin VV. 2-Iodoxybenzoic acid

[1174]

organosulfonates: preparation, X-ray structure and reactivity of new, powerful hypervalent iodine(V) oxidants [eng]. Chem Commun (Camb). 2013; doi:10.1039/c3cc47090c.

14. Bernard-Gauthier V, Wängler C, Schirrmacher E, Kostikov A, Jurkschat K, Wängler B, et al. ^{18}F-labeled silicon-based fluoride acceptors: potential opportunities for novel positron emitting radiopharmaceuticals [eng]. Biomed Res Int. 2014; doi:10.1155/2014/454503.
15. Bernard-Gauthier V, Bailey JJ, Liu Z, Wängler B, Wängler C, Jurkschat K, et al. From Unorthodox to Established: The Current Status of (18)F-Trifluoroborate- and (18)F-SiFA-Based Radiopharmaceuticals in PET Nuclear Imaging [eng]. Bioconjug Chem. 2016; doi:10.1021/acs.bioconjchem.5b00560.
16. Schirrmacher R, Bradtmöller G, Schirrmacher E, Thews O, Tillmanns J, Siessmeier T, et al. 18F-labeling of peptides by means of an organosilicon-based fluoride acceptor [eng]. Angew Chem Int Ed Engl. 2006; doi:10.1002/anie.200600795.
17. Iovkova L, Könning D, Wängler B, Schirrmacher R, Schoof S, Arndt H-D, et al. SiFA-Modified Phenylalanine: A Key Compound for the Efficient Synthesis of 18F-Labelled Peptides. Eur. J. Inorg. Chem. 2011; doi:10.1002/ejic.201100142.
18. Litau S, Niedermoser S, Vogler N, Roscher M, Schirrmacher R, Fricker G, et al. Next Generation of SiFAlin-Based TATE Derivatives for PET Imaging of SSTR-Positive Tumors: Influence of Molecular Design on In Vitro SSTR Binding and In Vivo Pharmacokinetics [eng]. Bioconjug Chem. 2015; doi:10.1021/acs.bioconjchem.5b00510.
19. Niedermoser S, Chin J, Wängler C, Kostikov A, Bernard-Gauthier V, Vogler N, et al. In Vivo Evaluation of ^{18}F-SiFAlin-Modified TATE: A Potential Challenge for ^{68}Ga-DOTATATE, the Clinical Gold Standard for Somatostatin Receptor Imaging with PET [eng]. J Nucl Med. 2015; doi:10.2967/jnumed.114.149583.
20. Ilhan H, Todica A, Lindner S, Boening G, Gosewisch A, Wängler C, et al. First-in-human 18F-SiFAlin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics [eng]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; doi:10.1007/s00259-019-04448-8.
21. Goffin K. Al18F-NOTA-octreotide and 18F-SiFAlin-TATE: two 'new kids on the block' in somatostatin receptor imaging [eng]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; doi:10.1007/s00259-019-04474-6.
22. Ilhan H, Lindner S, Todica A, Cyran CC, Tiling R, Auernhammer CJ, et al. Biodistribution and first clinical results of 18F-SiFAlin-TATE PET: a novel 18F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors [eng]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; doi:10.1007/s00259-019-04501-6.
23. Lindner S, Simmet M, Gildehaus FJ, Jurkschat K, Wängler C, Wängler B, et al. Automated

[1175]

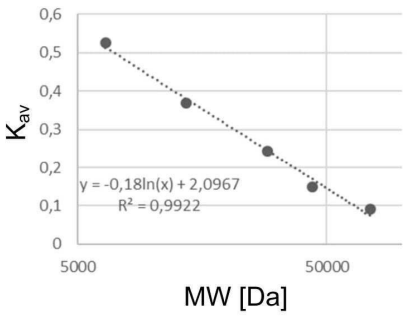
production of 18FSiTATE on a Scintomics GRP™ platform for PET/CT imaging of neuroendocrine tumors [eng]. Nucl Med Biol. 2020; doi:10.1016/j.nucmedbio.2020.07.008.

24. Wurzer A, DiCarlo D, Schmidt A, Beck R, Eiber M, Schwaiger M, et al. Radiohybrid ligands: a novel tracer concept exemplified by 18F- or 68Ga-labeled rhPSMA-inhibitors [eng]. J Nucl Med. 2019; doi:10.2967/jnumed.119.234922.
25. Wängler C, Waser B, Alke A, Iovkova L, Buchholz H-G, Niedermoser S, et al. One-step ^{18}F-labeling of carbohydrate-conjugated octreotate-derivatives containing a silicon-fluoride-acceptor (SiFA): in vitro and in vivo evaluation as tumor imaging agents for positron emission tomography (PET) [eng]. Bioconjug Chem. 2010; doi:10.1021/bc100316c.
26. Fujii N, Otaka A, Funakoshi S, Bessho K, Watanabe T, Akaji K, et al. Studies on peptides. CLI. Syntheses of cystine-peptides by oxidation of S-protected cysteine-peptides with thallium(III) trifluoroacetate [eng]. Chem Pharm Bull. 1987; doi:10.1248/cpb.35.2339.
27. Andreu D, Albericio F, Solé NA, Munson MC, Ferrer M, Barany G. Formation of disulfide bonds in synthetic peptides and proteins [eng]. Methods Mol Biol. 1994; doi:10.1385/0-89603-273-6:91.
28. Notni J, Pohle K, Wester H-J. Comparative gallium-68 labeling of TRAP-, NOTA-, and DOTA-peptides: practical consequences for the future of gallium-68-PET [eng]. EJNMMI Res. 2012; doi:10.1186/2191-219X-2-28.
29. Wängler C, Niedermoser S, Chin J, Orchowski K, Schirrmacher E, Jurkschat K, et al. One-step (18)F-labeling of peptides for positron emission tomography imaging using the SiFA methodology [eng]. Nat Protoc. 2012; doi:10.1038/nprot.2012.109.
30. Wester H-J, Schottelius M, Scheidhauer K, Reubi J-C, Wolf I, Schwaiger M. Comparison of radioiodinated TOC, TOCA and Mtr-TOCA: the effect of carbohydration on the pharmacokinetics [eng]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; doi:10.1007/s00259-001-0669-1.

[1176]

도면

도면1



참조	MW	t_R	V	K_{av}
블루 덱스트란 2000		10.034	8.027	
콘알부민	75000	11.859	9.487	0.0914
오브알부민	44000	13.034	10.427	0.1503
탄산무수화효소	29000	14.912	11.930	0.2443
리보누클레아제A	13700	17.398	13.918	0.3688
아프로티닌	6500	20.531	16.425	0.5257

도면2



도면3



도면4

