(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0053863
(43) 공개일자 2009년05월27일

(51) Int. Cl.
C07K 7/64 (2006.01) *A61K 51/08* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) *G01N 33/534* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7007750
(22) 출원일자 2009년04월15일
심사청구일자 2009년04월15일
번역문제출일자 2009년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/020175
국제출원일자 2007년09월17일
(87) 국제공개번호 WO 2008/033561
국제공개일자 2008년03월20일
(30) 우선권주장
60/844,837 2006년09월15일 미국(US)
60/963,272 2007년08월03일 미국(US)

(71) 출원인
지멘스 메디컬 솔루션즈 유에스에이, 인크.
미국 펜실베니아 맬버른 밸리 스트림 파크웨이 51 (우: 19355-1406)
(72) 발명자
콜브, 하트무쓰
미국 90293 캘리포니아 프레야 델 레이 퍼시픽 애브뉴 6413
첸, 카이
미국 90034 캘리포니아 로스앤젤레스 웨스트우드 블러바드 3641 아파트먼트 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
남상선

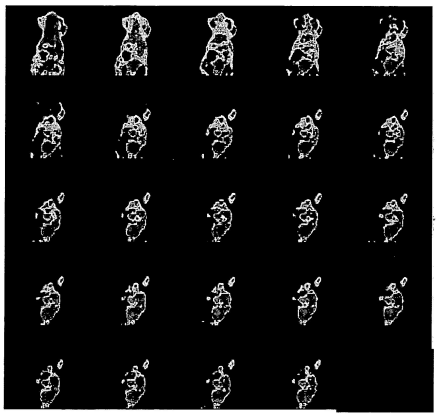
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 인테그린에 대한 이미지화제로서 클릭 화학반응-유래된 시클로펩티드 유도체

(57) 요 약

본 출원은 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드, 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드를 포함하는 약제 조성물, 및 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드를 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 폴리펩티드는 양전자 방출 단층촬영술(PET) 또는 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)와 같은 이미지화 연구에 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

월쉬, 조셉, 씨.

미국 90272 캘리포니아 퍼시픽 팰리사데스 갤로웨이 스트리트 831

리앙, 퀴안와

미국 91745 캘리포니아 하시엔다 하이츠 크레멘티나 드라이브 2267

파제트, 헨리

미국 90254 캘리포니아 허모사 비치 14 스트리트 1225

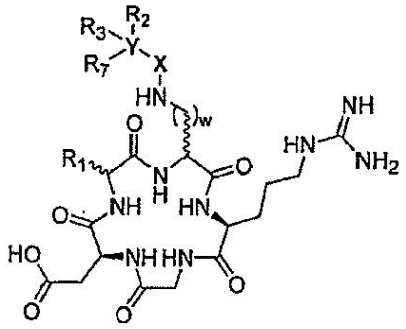
카리미, 파해트

미국 90034 캘리포니아 로스앤젤레스 베니스 블러바드 1001 아파트먼트 203

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 시클로펩티드:



I

상기 식에서,

R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자(positron) 또는 감마 방사체(gamma emitter)로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

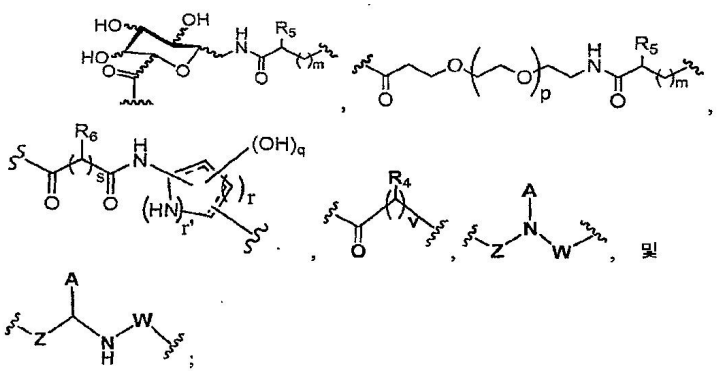
청구항 2

제 1항에 있어서, Y가 5원 또는 6원 헤테로사이클이고; X가 하나 이상의 히드록실기로 치환된 4원 내지 6원 카르보사이클 및 하나 이상의 히드록실기로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된 당 모방체를 포함하거나, 글루코즈 및 갈락토즈로 이루어진 군으로부터 선택된 당 부분을 포함하는 링커인 시클로펩티드.

청구항 3

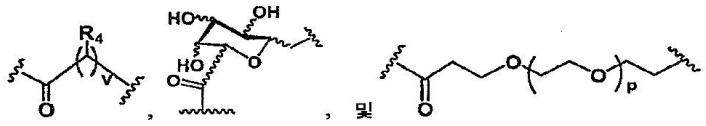
제 1항에 있어서, Y가 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

X가



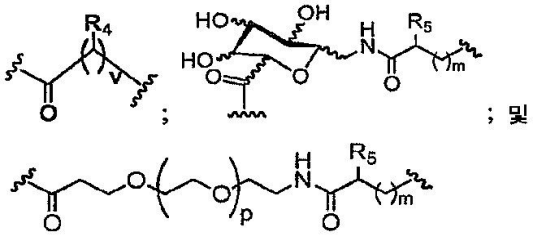
로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서, Z는



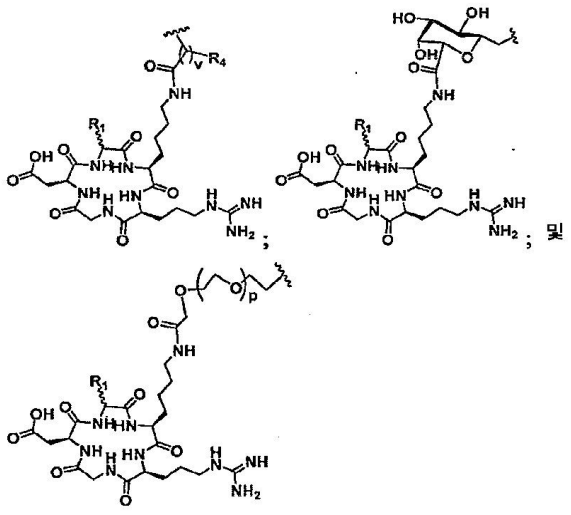
로 이루어진 군으로부터 선택되고,

W는



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

A는



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고; 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

각각의 R_6은 독립적으로 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 및 아릴-알킬렌기는 임의로 치환되고;

각각의 v는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 1 내지 110의 정수이고;

q는 1, 2, 3 또는 4이고;

r은 1, 2 또는 3이고;

r'는 0 또는 1이고;

s는 1, 2, 3 또는 4이고;

방사성핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택되며,

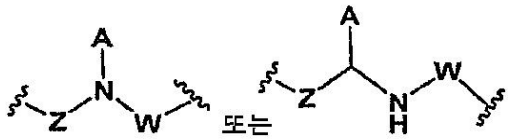
키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있는 시클로펩티드.

청구항 4

제 3항에 있어서,

R_1이 천연 아미노산의 측쇄이고;

R_7이 부재하고;

X가 

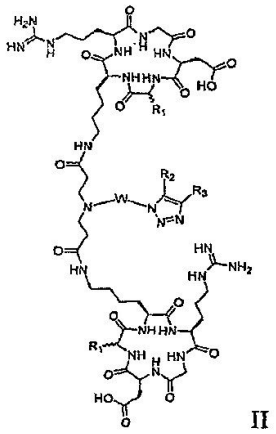
이고;

Y가 1,2,3-트리아졸릴이고;

R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하는 시클로펩티드.

청구항 5

하기 화학식(II)의 시클로펩티드:

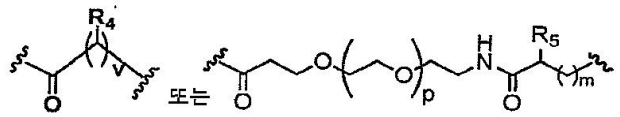


II

상기 식에서,

각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

W는  이고;

여기서, p는 0 내지 15의 정수이고;

v는 0, 1, 2, 또는 3이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고;

R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_5 치환기를 지닌 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있다.

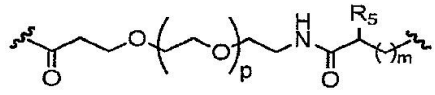
청구항 6

제 5항에 있어서,

각각의 R_1이 벤질이고;

R_2가 H이고,

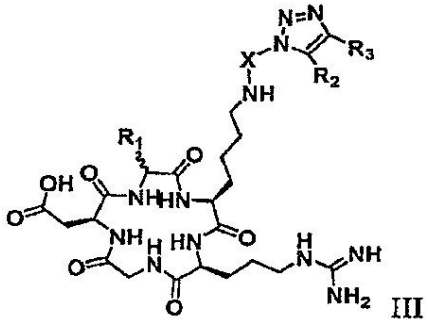
R_3가 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하는 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이고,

W가  이고,

여기서 p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인 시클로펩티드.

청구항 7

하기 화학식(III)의 시클로펩티드:



상기 식에서,

R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하고;

X는 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이다.

청구항 8

제 7항에 있어서, R_1이 천연 아미노산의 측쇄이고; R_2가 수소이고; R_3가 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하는 시클로펩티드.

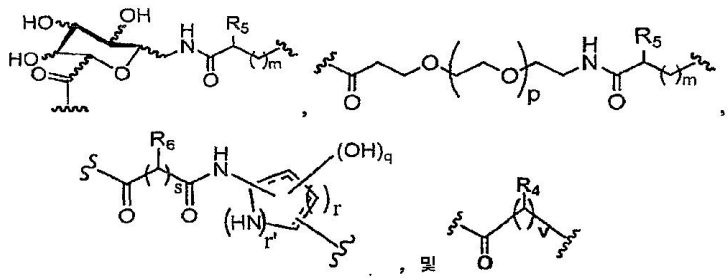
청구항 9

제 8항에 있어서, R_1이 벤질이고; R_3가 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, 및 ^{75}Br로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하는 시클로펩티드.

청구항 10

제 7항에 있어서, R_1이 천연 아미노산의 측쇄이고;

X가



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

각각의 R_6은 독립적으로 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 및 아릴-알킬렌기는 각각 임의로 치환되고;

v는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 1 내지 110의 정수이고;

q는 1, 2, 3 또는 4이고;

r은 1, 2 또는 3이고;

r'는 0 또는 1이고;

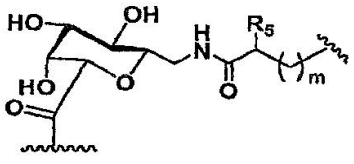
s는 1, 2, 3 또는 4이고;

방사선핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택되고,

키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있는 시클로펩티드.

청구항 11

제 10항에 있어서,

X가  이고,

R_2 및 R_3가 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고; R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I, 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하고,

R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_5 치환기를 지닌 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있고,

m은 0, 1 또는 2인 시클로펩티드.

청구항 12

제 11항에 있어서,

R_2가 수소이고;

R_3가 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 및 C_2-C_4 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, 및 ^{18}F로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

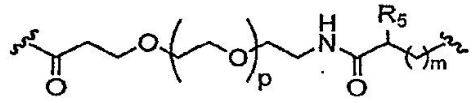
R_5가 수소이고;

m이 0인 시클로펩티드.

청구항 13

제 10항에 있어서,

R_2 및 R_3가 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

X가  이고,

여기서, R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_5 치환기를 지닌 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있고;

m이 0, 1 또는 2이고;

p가 1 내지 90의 정수인 시클로펩티드.

청구항 14

제 13항에 있어서,

R_2가 수소이고;

R_3가 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 및 C_2-C_4 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O 및 ^{18}F로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

R_5가 수소이고;

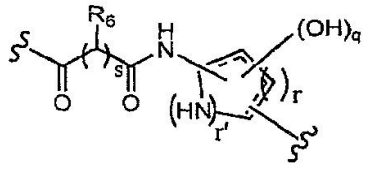
m이 0이고;

p가 1 내지 15의 정수인 시클로펩티드.

청구항 15

제 10항에 있어서,

X가



이고,

여기서, 각각의 R_6은 독립적으로 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬옥시, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알킬옥시기는 각각 임의로 치환되고;

q는 2, 3 또는 4이고;

r은 2 또는 3이고;

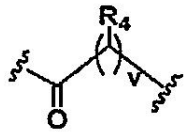
r'는 0이고;

s는 1 또는 2인 시클로펩티드.

청구항 16

제 10항에 있어서,

X가

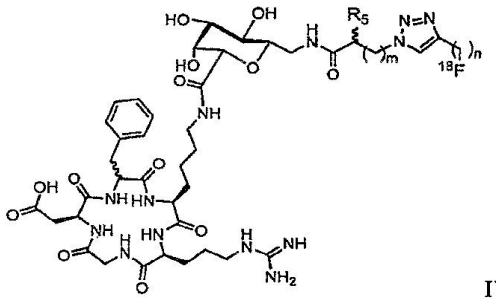


이고,

여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고; v는 1, 2, 3 또는 4인 시클로펩티드.

청구항 17

하기 화학식(IV)의 방사선 표지된 시클로펩티드:



IV

상기 식에서,

R_5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, -(C_1-C_6 알킬렌)-아릴, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며, 〰 결합에 결합된 키랄 센터는 R 또는 S 또는 이의 혼합이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 18

제 17항에 있어서,

R_5가 H, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 및 C_2-C_4 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며,

시클릭 펩티드내 키랄 센터는 R 배열이고, R_5 잔기를 지닌 키랄 센터는 R 또는 S 또는 이의 혼합이고;

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 1, 2, 3 또는 4인 시클로펩티드.

청구항 19

제 18항에 있어서,

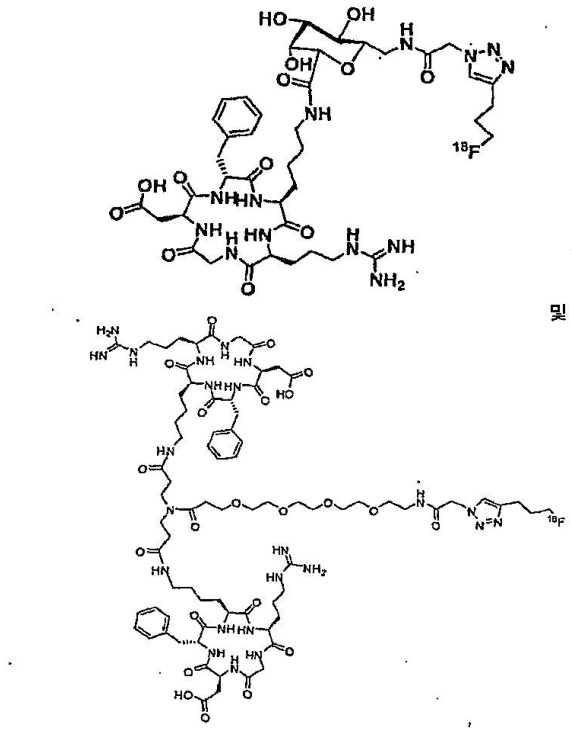
R_5가 -H 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m이 0 또는 1이고;

n이 2, 3 또는 4인 시클로펩티드.

청구항 20

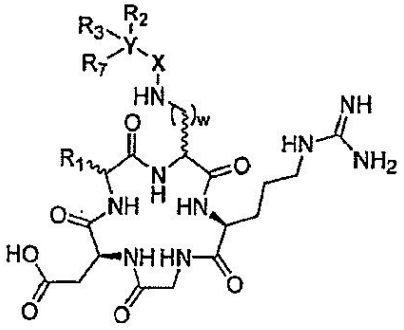
하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선 표지된 시클로펩티드:



및

청구항 21

하기 화학식(I)의 방사선 표지된 시클로펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물:



I

상기 식에서,

R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

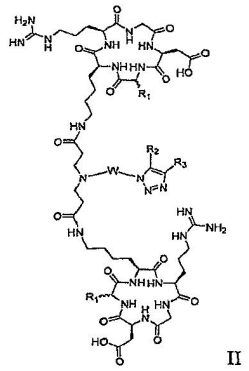
X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

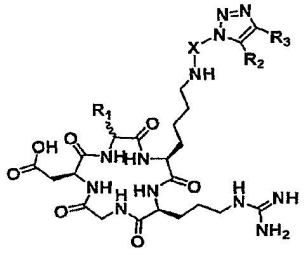
X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

청구항 22

하기 화학식(II) 또는 화학식(III)의 방사선 표지된 시클로펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물:



II



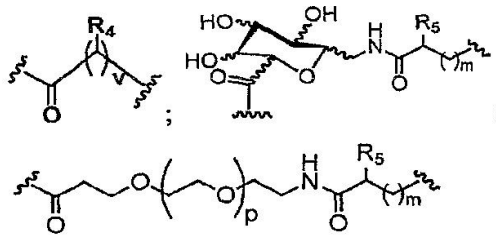
III

상기 식에서,

각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

각각의 X 및 W는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고,

R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

v는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

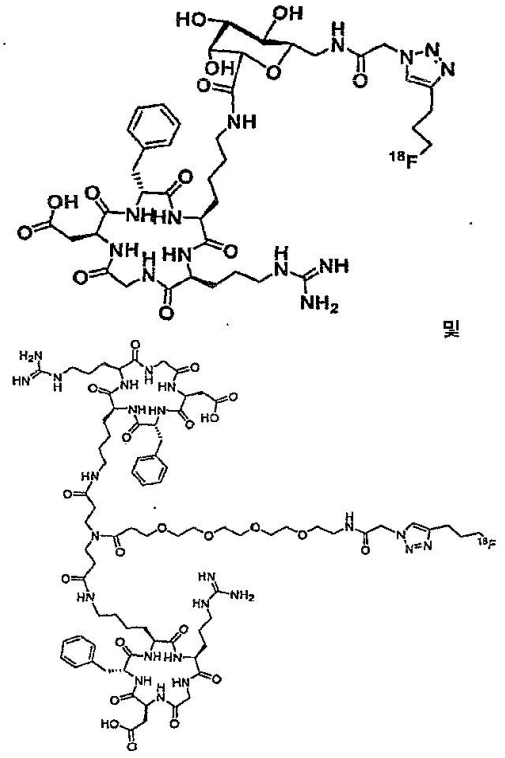
m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 1 내지 25의 정수이고;

키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있다.

청구항 23

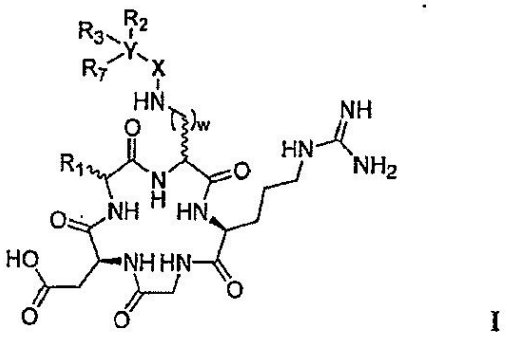
하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선 표지된 시클로펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물:



및

청구항 24

환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$의 수준을 모니터링하거나 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 모니터링하거나 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(Positron Emitting Tomography (PET)) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT))로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(I)의 시클로펩티드인 방법:



I

상기 식에서,

R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

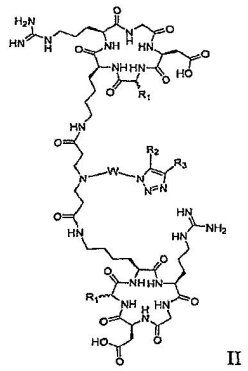
X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

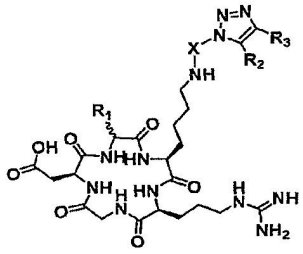
X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

청구항 25

환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$의 수준을 모니터링하거나 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 모니터링하거나 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(II) 또는 화학식(III)의 시클로펩티드인 방법:



II



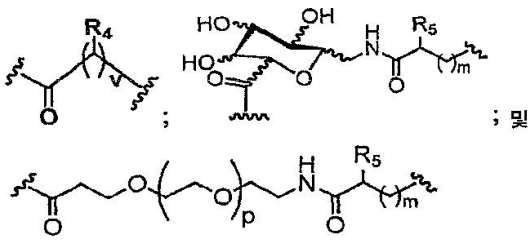
III

상기 식에서,

각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

각각의 X 및 W는



; ; 및

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보

사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고,

R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있으며;

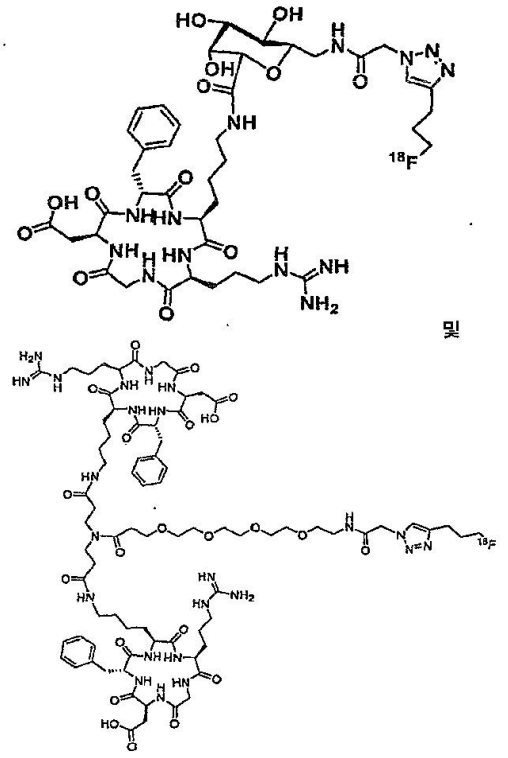
v는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

p는 1 내지 25의 정수이다.

청구항 26

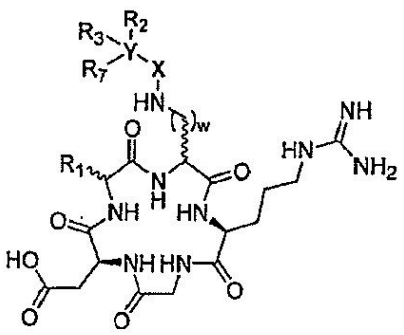
환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$의 수준을 모니터링하거나 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 모니터링하거나 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:



및

청구항 27

환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고, c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(I)의 시클로펩티드인 방법:



I

상기 식에서,

R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

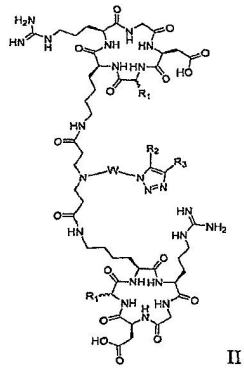
X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

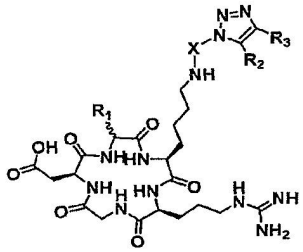
X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

청구항 28

환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고, c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(II) 또는 화학식(III)의 시클로펩티드인 방법:



II



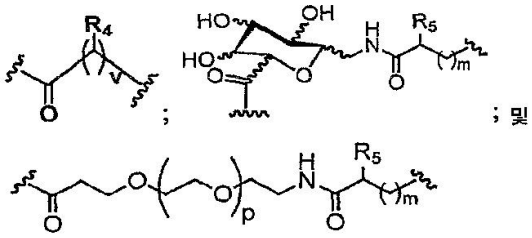
III

상기 식에서,

각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

각각의 X 및 W는



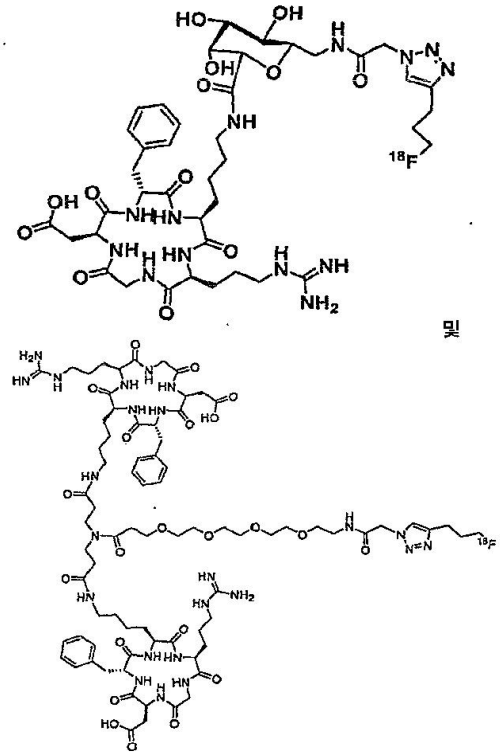
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고,

R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있으며; v는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p는 1 내지 25의 정수이다.

청구항 29

환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고, c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:



및

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드 (시클로펩티드), 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드를 포함하는 약제 조성물, 및 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드를 사용하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 이러한 폴리펩티드는 양전자 방출 단층촬영술(Positron Emitting Tomography (PET)) 또는 단일광자방출 전산화 단층촬영술(Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT))과 같은 이미지화 연구에 사용될 수 있다.

<2> 특히, 본 출원은 생체내 인테그린(예를 들어, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$)을 이미지화하기 위한 방사선 표지된 시클로펩티드 유사체의 제조방법 및 용도에 관한 것이다. 클릭 화학(click chemistry)은 Arg-Gly-Asp (RGD) 단편을 함유하고, 또한 올리고- 또는 폴리-에틸렌글리콜 ("PEG") 부분, 극성 아미노산 부분, 당 또는 당 모방체(mimic), 예컨대 시클로헥산 디올 또는 폴리올과 같은 친수성 연결기를 지니는 시클로펩티드에 방사선 표지를 부착시키는데 사용된다. 본 발명에 기술되는 이점 중 하나는, 수행하기 용이한, 즉, 신속하고, 정제하기에 용이한 방사선 표지된 생성물을 고수율로 제공하는 클릭 화학 표지화 단계에 있다. 상이한 인테그린에 대한 방사선 표지된 시클로펩티드 유사체의 결합 친화력은 세포 결합 검정 또는 표면 플라즈몬 공명 검정(surface plasmon resonance assay)과 같은 생화학적 시험관내 검정을 사용하여 측정되었다. 본 발명의 클릭 화학반응-유래된 인테그린 리간드는 놀랍게도 생물학적 표적에 높은 결합 친화력을 나타내어, 마우스에서 매우 유리한 약동학적 거동(예를 들어, 우세하게 신장 경로를 통한 높은 종양 흡수율 및 신속한 제거율)을 입증하였다.

배 경 기 술

<3> PET 및 SPECT을 포함하는 많은 의학적 진단 절차는 방사선 표지된 화합물을 이용한다. PET 및 SPECT은 매우 민감한 기술이며, 소위 트레이서(tracer)로 불리우는 소량의 방사선 표지된 화합물을 필요로 한다. 방사선 표지된 화합물은 상응하는 방사선무활성 화합물과 정확히 동일한 방식으로 생체내에서 운반되고, 축적되고, 전환된다. 트레이서 또는 프로브(probe)는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I과 같은 PET 이미지화에 유용한 방사선핵종(radionuclide)으로, 또는 ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{61}Cu, ^{153}Gd, ^{125}I, ^{131}I 및 ^{32}P와 같은 SPECT 이미지화에 유용한 방사선핵종으로 방사선 표지될 수 있다.

<4> PET는 환자 조직내 양전자 방출 동위원소를 지니고 있는 분자 이미지화 트레이서의 분배에 근거하여 이미지를

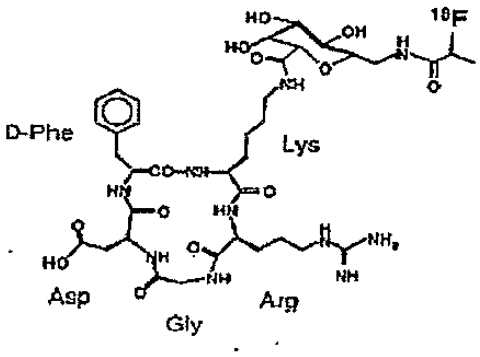
생성한다. PET 방법은 조사되는 조직 또는 기관에서 세포 수준에 대한 기능부전을 검출하는데 효과적이다. PET는 종양 및 전이의 이미지와 같은 임상 종양학에 사용되었으며, 특정 뇌 질환의 진단 뿐만 아니라, 뇌 및 심장 기능을 맵핑(mapping)하는 데 사용되었다. 유사하게, SPECT는 임의의 감마(gamma) 이지미화 연구를 보완하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 연구에서 실제적인 3D 표현은 예를 들어, 종양, 감염(백혈구), 갑상선 또는 뼈를 이미지화하는 데 도움을 줄 수 있다.

<5> 혈관신생(angiogenesis)은 종양 성장 및 전이 확산에 매우 중요한 역할을 한다. 종양 혈관신생은 혈관신생 성장 인자에 대한 내피세포의 화학주성 및 미토젠(mitogenic) 반응, 세포외 매트릭스의 단백질분해적 분해, 및 인테그린 수용체에 의해 매개되는 세포외 매트릭스와의 내피 세포의 상호작용의 조절에 의해 특징되는 다단계 과정이다. 이러한 단계는 각각 종양 혈관신생 및 전이 진단의 개발을 위해잠재적 표적을 나타낼 수 있다.

<6> 인테그린은, 결합하여 상이한 리간드 인지 특성을 갖는 다양한 헤테로이량체를 형성하는 비공유적으로 결합된 α 및 β 서브유닛으로 구성된 막 횡단 유착 수용체(membrane-spanning adhesion receptors)의 패밀리(family)이다. 몇몇 인테그린은 여러 세포외 매트릭스 결합된 유착 글리코단백질에 존재하는 Arg-Gly-Asp("RGD") 아미노산 서열을 함유하는 폴리펩티드 도메인과 상호작용하는 것으로 나타났다. 세포외 매트릭스와의 세포 유착 이외에, 인테그린은 또한 세포 이동, 증식 및 생존을 조절하는 세포내 사건을 매개한다. 인테그린 패밀리중 한 일원인 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린은 혈관신생에 중요한 역할을 한다. 이는 몇몇 세포외 매트릭스 단백질, 예컨대, 비트로넥틴, 피브리노겐, 피브로넥틴, 트롬빈 및 트롬보스폰딘과 상호작용하며, 메탈로프로테아제, 성장 인자 및 이들의 수용체와 같은 분자와 상호협력한다. 이들의 수많은 기능 및 상대적으로 제한된 세포 분포로 인해, $\alpha_v\beta_3$ 인테그린은 진단적 및 치료적 개입을 위한 주목받는 표적을 나타낸다. 또한, 몇몇 세포외 매트릭스 단백질, 예컨대, 비트로넥틴, 피브리노겐, 및 트롬보스폰딘이 RGD 서열을 통해 인테그린과 상호작용한다는 발견은 인테그린 표적화를 위한 RGD 서열을 함유하는 합성의 선형 및 고리형 펩티드의 개발을 유도하였다[참조예: DE 197 25 368, US 5,849,692, US 6,169,072, US 6,566,491, US 6,610,826, 및 WO 2005/111064].

<7> 또한, 많은 뮤린 종양 모델에서, RGD 모티프(motif)를 함유하는 방사선 표지된 펩티드가 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린 발현에 대한 비침입성 조사에 사용될 수 있음이 입증되었다. 생체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하고 정량화하기 위한 비침입성 방법의 개발은 인테그린 안타고니즘(antagonism)을 기반으로 하는, 항혈관신생 치료의 성공과 밀접하게 관련되는 것으로 보인다. 인테그린 수용체 수준에 대한 명확한 문헌으로부터 항인테그린 치료 섭생으로부터 가장 유리할 수 가능성이 있는 환자를 적절히 선택할 수 있다. 또한, 이미지화는 수용체 점유 연구(receptor occupancy study)에 근거하여 치료를 위한 최적의 투여량 및 시간을 제공하는데 사용될 수 있다. 또한, 인테그린 발현의 이미지화는 항인테그린 치료 효능을 평가하고, 유리한 종양 표적화 및 생체내 열역학을 지닌 새로운 치료 약물을 개발하는데 사용된다.

<8> 케슬러(Kessler)와 동료들[1]은 인테그린 $\alpha_v\beta_3$에 대해 높은 친화력 및 선택성을 나타낸 펜타펩티드 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-) ("C(RGDfV)")를 개발하였다. 지금까지, 대부분의 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 표적화된 PET 연구는 높은 결합 친화력(단량체 및 다량체 c(RGDfV)에 대해 각각 나노몰 내지 나노몰 이하의 범위)으로 인해 c(RGDfV)-기재 길항제의 방사선 표지화에 집중되어 왔다. 1990년대 말에, 단량체 펩티드 c(RGDyV)는 하우너(Haubner) 등[2]에 의해 ^{125}I로 표지되었다. 이러한 트레이서는 생체내의 수용체 특이적 종양 흡수를 밝혀냈다. 그러나, 이러한 표지된 펩티드는 높은 친지성으로부터 초래된 빠른 종양 유실 및 불리한 간담즙 분비가 있으며, 이는 추가 적용을 제한한다. 유사한 RGD 펩티드인 c(RGDyK)의 리신 측쇄 상의 글리코실화(glycosylation)는 친지성 및 간으로의 흡수를 감소시켰다[3]. 이후, c(RGDfK)를 기재로 하는 글리코펩티드인 [^{18}F]갈락토-RGD가 합성되었다:



<9>

<10> [^{18}F]갈락토-RGD

<11> [^{18}F]갈락토-RGD는 인테그린-양성 M21 흑색종 이종이식 모델에서 인테그린 $\alpha_v\beta_3$-특이적인 종양 흡수를 나타내는 것으로 입증되었다[참조: 문헌 4-6, 및 19]. 또한, [^{18}F]갈락토-RGD는 종양 세포가 인테그린 음성인 A431 인간 편평상피세포암 모델을 사용하여 종양 혈관으로부터만 일어나는 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현의 시각화에 대해 충분히 민감하였다. 건강한 지원자 및 제한된 수의 암 환자에서의 초기 임상 시도에서는 이러한 트레이서가 환자에게 안전하게 투여될 수 있으며, 합당한 컨트라스트(contrast)와 함께 인테그린 양성인 특정 병변을 묘사할 수 있는 것으로 드러났다. 최근 [^{18}F]갈락토-RGD는 혈관신생의 PET 이미지화에 유망한 인테그린 마커를 나타낸다. 단량체 RGD 펩티드 트레이서로서, 이러한 트레이서가 비교적 낮은 종양 표적화 효능을 지니면, 이러한 트레이서의 임상적 사용은 이의 상대적으로 낮은 인테그린 결합 친화력, 중간정도의 종양 표준 흡수 값, 및 유리하지 않은 약동력학적 거동으로 인해 심각하게 제한된다. 이에 따라, 인테그린 발현 수준이 낮은 종양이 검출되지 않을 수 있다. 또한, 간, 신장, 비장 및 장에서의 두드러진 활성 축적이 전임상(preclinical) 모델 및 사람 연구 둘 모두에서 관찰되었다. 그 결과, 복부에서 병변을 시각화하는 것이 어려웠다. 또한, 이러한 트레이서는 합성하기가 매우 어렵고, 이에 따라 그 이용성을 제한받는다. PEG (폴리(에틸렌글리콜))의 컨쥬게이션 ("페길화(PEGylation)")은 혈장 안정성, 면역원성 및 약동학을 포함하는, 펩티드 및 단백질의 많은 특성을 개선시키는 것으로 나타났다. 첸 등 [7-9]은 상이한 크기의 PEG 부분을 갖는 RGD-함유 펩티드를 컨쥬게이팅하고, 방사선요오드화된 ^{18}F- 및 ^{64}Cu-표지된 유도체를 합성하였다. 페길화는 약동학, 종양 흡수 및 RGD 펩티드의 보유에 대한 효과를 입증하였으며, 이는 PEG 부분의 주요 구조의 특성 및 크기에 크게 의존하는 것으로 보인다. RGD 모티프를 지닌 펩티드의 약동학적 거동 뿐만 아니라 종양 흡수 및 보유 패턴을 개선시키기 위한 추가의 방법은 친수성 아미노산의 도입 및 RGD의 다중화(multimerisation)를 포함한다.

<12> **발명의 개요**

<13> RGD-함유 트레이서의 양호한 예가 소수 있음에도 불구하고, 본 출원인은 해결되어야 할 몇몇 주요 문제점이 남아 있음을 인지하였다. 첫째, 상기 트레이서의 약동학적 거동은 개선될 필요가 있다. 글리코실화가 다수의 트레이서의 약동학적 거동을 어느 정도 개선시키기는 하였지만, 간, 신장, 비장 및 장에서의 주된 활성 축적이 여전히 임상이전 모델 및 인간 연구 둘 모두에서 관찰되었으며, 이는 복부에서의 병변을 시각화하는 것을 어렵게 한다. 둘째, 다른 연구자들에 의해 조사된 방법의 큰 결점으로는 방사선 표지화 과정이 수행하기가 매우 어려우며, 이것이 개선된 유도체의 탐사 및 표준 임상적 바이오마커로서 이러한 이미지화제의 사용을 제한한다는 것이다.

<14> 본 출원은 생체내 종양에서 혈관 성장(혈관신생)을 검출하기 위해 개발된 효과적인 이미지화제에 관한 것이다. 본 출원의 표지된 시클로펩티드에서, RGD-함유 시클릭 펩티드는 펜던트 아미노산 측쇄 상에 극성 잔기를 지니며; 이러한 극성 잔기는 '클릭 화학반응' 결합(즉, 1,4- 또는 1,5-이치환된 1,2,3-트리아졸)을 통해 방사선핵종을 포함하는 부분과 커플링된다. 이러한 클릭 화학반응 유래된 화합물은 합성과 방사선 표지 둘 모두가 용이하다. 이러한 화합물은 놀랍게도 인테그린 $\alpha_v\beta_3$에 대해 높은 결합 친화력 및 동일한 부류에 속하는 시클릭 폴리펩티드에 비해 개선된 약동학적 특성을 갖는 것으로 입증되었다. 본원에 기술된 이미지화제는 생체내 인테그린을 이미지화하기 위한 마커로서 사용된다. 보다 구체적으로, 본원은 생체내 특정 암에서의 혈관 성장을 검출하기 위한 수단 및 암 치료의 효능을 검출하기 위한 수단에 관한 것이다. 이미지화제는 고형 종양내 혈관 성장의 생체내 이미지화를 가능하게 하기 때문에, 개인별 항혈관신생 암 치료를 가능하게 한다. 낮은 신호 대 노

이즈(noise) 비에 대한 문제점을 해결하기 위해, 결합 모티프로서 RGD 서열을 사용하는, 효능있는 인테그린 마커의 라이브러리가 제조되었다. 클릭 화학반응을 이용하여 합체된 라이브러리는 인테그린에 대한 결합력에 대해 스크리닝되었다. 양전자 방출 동위원소와의 방사선 표지 또는 생체내 PET 이미지화를 위한 [^{18}F]-불소와 같은 방사선활성 동위온도 및 적합한 링커 부분과의 컨쥬게이션에 대해 높은 결합 친화력을 나타낸 화합물이 선택되었다. 클릭 화학반응을 사용하는 출원인의 접근 방법은 후보 PET 트레이서로서 다수의 상이한 효능있는 인테그린 리간드의 신속한 합성 및 시험을 가능하게 하였다.

발명의 상세한 설명

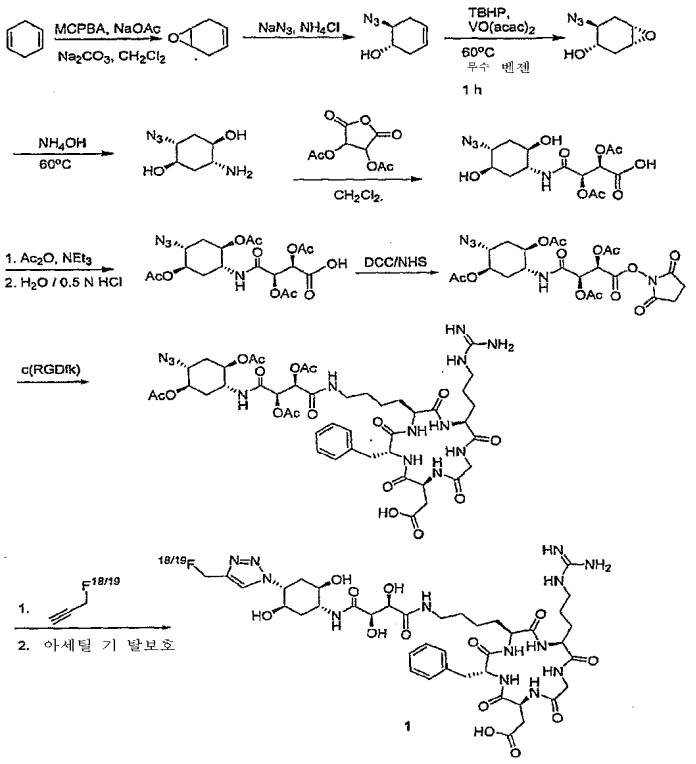
<15> 본 발명의 구체예 및 이의 여러 특징 및 유리한 상세한 사항은 첨부되는 도면에서 도시되고, 하기 설명에서 상세히 기술되는 비제한적 구체예 및 실시예를 참조하여 보다 자세히 설명된다. 본원에서 명백하게 명시되어 있지 않더라도, 당업자들에게 인지되는 바와 같이, 일 구체예의 특징이 다른 구체예에 사용될 수 있는 것으로 주지되어야 한다. 본원에서 사용된 실시예는 단지 본 발명이 실시될 수 있는 방법에 대한 이해를 돕고, 나아가 본 출원의 구체예를 당업자들이 실시할 수 있도록 의도된다. 따라서, 본원의 실시예 및 구체예는 본 출원의 범위를 제한하지 않는 것으로 간주되어야 하며, 본 출원의 범위는 오로지 첨부되는 청구의 범위에 의해서만 제한된다.

실 시 예

<224> 본 출원에 제시된 신규한 시클로펩티드 유사체는 클릭 화학 [10-18]을 사용하여 제조하였다. 본 출원에 이용된 클릭 화학은 알킬 아지드 및 말단 알킨으로부터 출발하는, 신속하고 선택적이면서 특이적인 1,4- 또는 1,5-이치환된 1,2,3-트리아졸의 형성 방법을 기술하고 있다. 하나 이상의 트리아졸 부분이 시클릭 펩티드, 친수성 링커 또는 방사선 표지 태그에 부착된다. 클릭 화학은 고수율의 모듈적 방법 (modular approach)이며, 이들 시클로펩티드 유사체의 약동학적 특성이 용이하게 개질된다.

<225> 반응식 I은 시클로헥산 기재 갈락토오스 모방체의 합성을 위한 예시적인 반응식이다. 1,4-시클로헥사디엔은 1 당량의 m-클로로퍼옥시벤조산을 사용하여 모노-에폭시드화된다. 완충된 염화암모늄 용액중의 나트륨 아지드는 모노-에폭시드를 개방하는데 사용된다. 나머지 알켄은 촉매량의 바나딜 아세틸아세토네이트와 함께 t-부틸 히드로퍼옥시드를 사용하여 에폭시드화되어 에폭시드를 형성한다. 제 2 에폭시드의 고리를 암모니아로 개방하면 아지도, 아미노, 디히드록실 치환된 시클로헥산 고리가 생성된다. 대안적으로, 에폭시드는 목적하는 작용기를 구비하기 위해 다양한 친핵체로 개방될 수 있다. 이러한 방법은 하나의 리신을 함유하는 임의의 시클릭 RGD 펩티드의 표지화에 적합하게 될 수 있다.

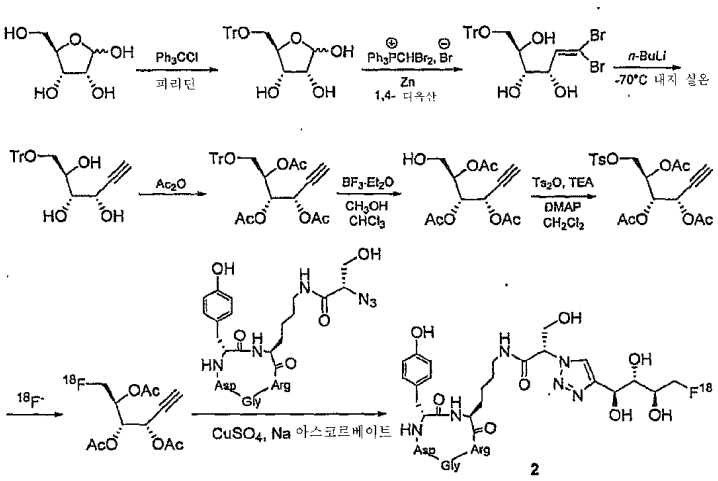
<226> 반응식 I



<227>

<228> 반응식 II는 방사선핵종의 사슬로서 고리-개방된 당 부분을 트리아졸 고리에 혼입시킨 화합물의 합성법에 대한 예시적 반응식을 나타낸다. 5-O-트리틸-D-리보푸라노즈상의 위티그 타입 반응 (Wittig type reaction)은 예상된 올레핀을 제공한다. 올레핀과 과량의 n-부틸리튬의 반응은 상응하는 아세틸렌 화합물을 제공하며, 그 후, 이는 아세틸 기에 의해 보호된다. 트리틸 기의 제거 후, 생성된 히드록실기의 토실화에 의해 [^{18}F]-표지화 전구체를 제공한다. 토실화된 전구체를 플루오르화시키고, 아세틸-보호된 세린 아지드와 컨주게이팅된 시클릭 RGD-함유 펩티드와 클릭 반응시켜, 최종 생성물을 수득하였다.

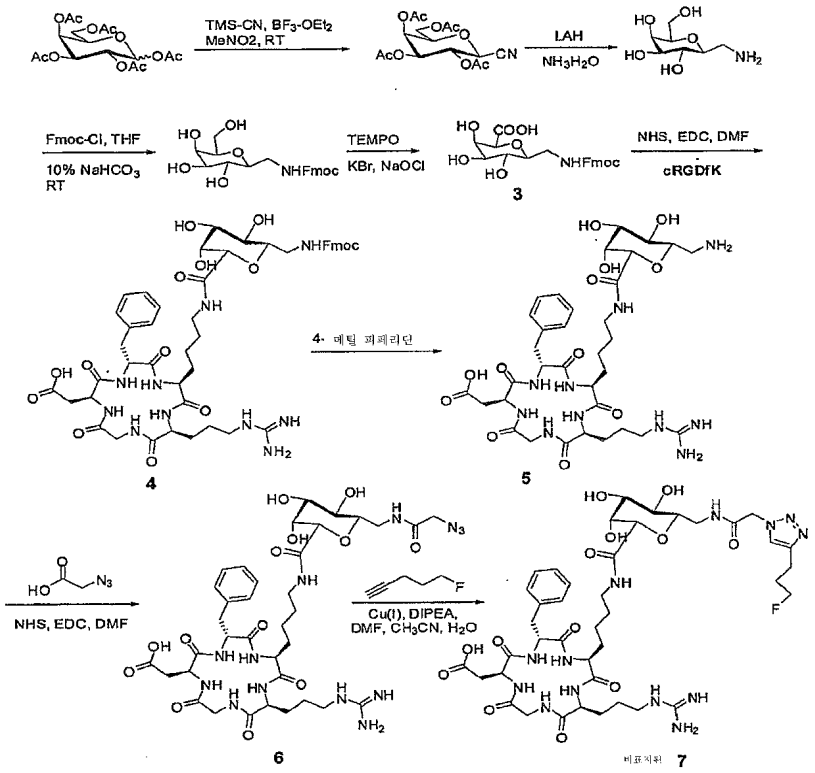
<229> 반응식 II



<230>

<231> 본 출원의 시클릭 RGD 펩티드 유도체중 하나인 화합물 7의 예시적 제조 방법은 반응식 III에 기술되어 있다.

<232> 반응식 III



<233>

<234> 화합물 7의 합성:

<235> *화합물 4의 합성*: 6-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)-메틸)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-카르복실산 (3) [Ref. 6] (44.46mg, 0.104mmol)을 N,N'-디메티틸포름아미드 (DMF)중에 용해시키고, 실온에서 N-히드록시숙신이미드 (NHS) (12mg, 0.104mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC) (19.9mg, 0.104mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반시킨 후, DMF (1mL)중의 c(RGDfK) (50mg, 0.083mmol) 용액 및 N,N'-디-이소프로필에틸아민 (DIPEA) (20㎕, 0.115mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모든 출발 물질이 소모되었음을 확인하였다. 용매를 고진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (10mL) 및 메탄올 (2mL)중에 용해시켰다. 여과 후, 목적하는 생성물을 세미-분취용 (semi-preparative) HPLC에 의해 분리하였다. 수집된 분획물을 혼합하고, 동결건조시켜 화합물 4 (36mg, 43%)을 백색 솜털 분말로서 수득하였다. MS (m/z) (ESI): 1015.4 $[M+H]^+$.

<236> *화합물 5의 합성*: 화합물 4 (36mg, 0.035mmol)을 DMF (5ml)중의 20% 피페리딘으로 실온에서 2시간 동안 처리하였다. 고진공하에 용매 제거 후, 잔류물을 물 (5mL)중에 용해시켰다. 여과 후, 목적 생성물을 세미-분취용 HPLC로 분리하였다. 수집된 분획물을 혼합하고 동결건조하여 화합물 5 (25mg, 90%)을 백색 솜털 분말로서 수득하였다. MS (m/z) (ESI): 793.3 $[M+H]^+$, 815.3 $[M+Na]^+$.

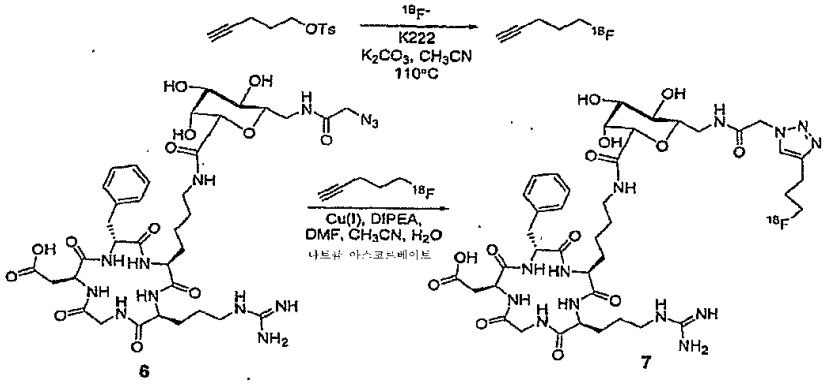
<237> *화합물 6의 합성*: 2-아지도아세트산 (80 mg, 0.039 mmol, 디클로메탄중 5% w/w)을 DMF (1 mL)중에 용해시키고, 실온에서 NHS (4.49 mg, 0.039 mmol) 및 EDC (7.48 mg, 0.039 mmol)로 처리하였다. 1시간 동안 교반시킨 후, DMF (1 mL)중의 화합물 5 (25 mg, 0.032 mmol) 용액 및 DIPEA (10㎕, 0.058 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 3h 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모든 출발 물질이 소모되었음을 확인하였다. 용매를 고진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (3 mL)중에 용해시켰다. 여과 후, 목적 생성물을 세미-분취용 HPLC에 의해 분리하였다. 수집된 분획물을 혼합하고 동결건조하여 화합물 6 (13mg, 46%)을 백색 솜털 분말로서 수득하였다. MS (m/z) (ESI): 876.1 $[M+H]^+$, 898.1 $[M+Na]^+$.

<238> *화합물 7의 합성*: 화합물 6 (1.5 mg, 1.71 μmol), 5-플루오로펜트-1-인 (25 μL), CH_3OH (400 μL), 및 나트륨 아스코르베이트 용액 (25 μL, 0.5 M)을 함유하는 작은 바이알에 구리 설페이트 용액 (25 μL, 0.1 M)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 이를 물 (3 mL)중

에 재용해시켰다. 여과 후, 목적 생성물을 세미-분취용 HPLC에 의해 분리하였다. 수집된 분획물을 혼합하고 동결건조하여 화합물 7 (1.2 mg, 73%)을 백색 솜털 분말로서 수득하였다. MS (m/z) (ESI): 962.2 $[M+H]^+$, 984.1 $[M+Na]^+$.

<239> 전구체로서 상응하는 토실화된 알킨을 사용하여 제조된 [^{18}F]플루오로알킨의 Cu(I) 매개된 1,3-이극성 시클로첨가반응을 통한 아지도 기로 유도체화된 시클로펩티드로의 컨쥬게이션은 우수한 수율 및 탁월한 방사화학적 순도로 목적하는 ^{18}F-표지된 생성물을 생성한다. 반응식 IV 참조.

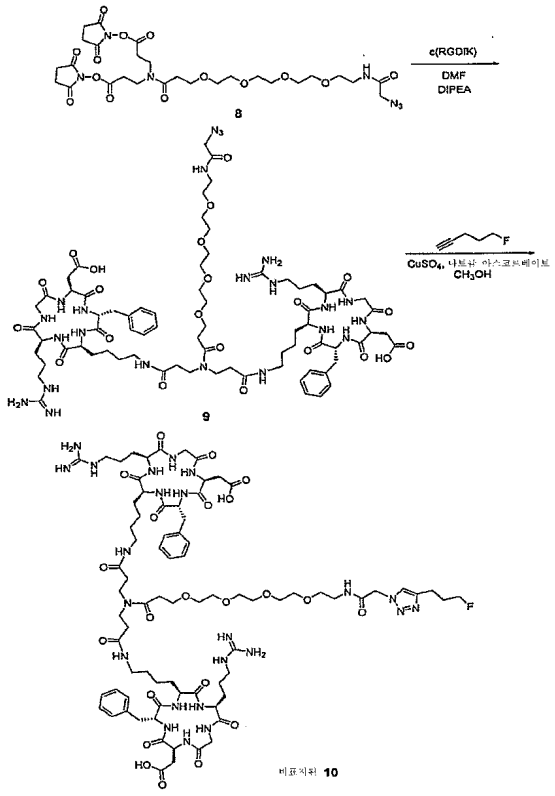
<240> 반응식 IV

<241> 

<242> 전형적으로, 1-펜티닐 토실레이트 (15mg)를 5분 동안 K222 및 K_2CO_3의 존재하에 110℃에서 CH_3CN중에 ^{18}F-표지화시키면서, 동시에 2.3mg의 화합물 6, 6mg의 CuI, 200 μL의 DMF, 250 μL의 CH_3CN, 25 μL의 디-이소프로필에틸 아민, 250 μL의 물 및 25mg의 나트륨 아스코르베이트를 함유하는 냉각 용액으로 물질을 증류시켰다. 반응물을 실온에서 15-60분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 정제를 위해 HPLC C18 컬럼 상에 로딩하였다. 생성물 수집 후, 물질을 EtOH로 C18 로딩 및 비로딩하고 물로 희석하여 10% EtOH:물 용액이 되게 함으로써 재구성하였다. 수득량은 ~35mCi 내지 ~1mCi로 다양하였다.

<243> 본 출원의 시클릭 RGD 펩티드 유도체중 하나인 화합물 10의 또 다른 예시적 제법은 반응식 V에 개시되어 있다.

<244> 반응식 V



<245>

<246> 화합물 10의 합성:

<247> *화합물 9의 합성*: DMF (2mL)중의 화합물 8 (23mg, 0.034mmol) 용액에 c(RGDfK) (50mg, 0.083mmol)을 첨가한 후, DIPEA (17μL, 0.102mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의해 출발 물질이 소모되었음을 확인하였다. 용매를 고진공하에 제거한 후, 잔류물을 물 (5mL) 및 아세토니트릴 (5mL)중에 용해시켰다. 여과 후, 목적 생성물을 세미-분취용 HPLC에 의해 분리하였다. 수집된 분획물을 혼합하고 동결건조하여 화합물 9 (18 mg, 32%)을 백색 솜털 분말로서 수득하였다. MS (m/z) (ESI): 1663.4 $[M+H]^+$

<248> *화합물 10의 합성*: 화합물 9 (3 mg, 1.8 μmol), 5-플루오로펜트-1-인 (25 μL), CH_3OH (400 μL), 및 나트륨 아스코르베이트 용액 (25 μL, 0.5 M)을 함유하는 작은 바이알에 구리 설페이트 용액 (25 μL, 0.1 M)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 이를 물 (3 mL)중에 재용해시켰다. 여과 후, 목적 생성물을 세미-분취용 HPLC에 의해 분리하였다. 수집된 분획물을 혼합하고 동결건조하여 화합물 10 (2 mg, 63%)을 백색 솜털 분말로서 수득하였다. MS (m/z) (ESI): 1749.3 $[M+H]^+$.

<249> 반응식 IV와 같이, 방사선 표지된 화합물 10을 [^{18}F]-5-플루오로펜트-1-인과 화합물 9를 반응시켜 제조하였다. 생성물을 HPLC C18 정제 컬럼을 사용하여 반응 혼합물로부터 분리하였다. 물질을 EtOH로 C18 로딩 및 비로딩하고 물로 희석하여 10% EtOH:물 용액이 되게 함으로써 재구성하였다. 수득량은 ~35mCi 내지 ~1mCi이었다.

<250> *화합물 7의 PET 연구*: U87MG 인간 신경교아세포종 또는 A427 인간 폐 암종의 종양 이종이식편을 갖는 마취된 마우스의 생체내 마이크로PET 이미지화를 화합물 7의 투여 후 수행하였다. 생체내 마이크로PET 이미지화에 의해 화합물 7이 우수한 종양 흡수력과 보유력을 가지며, 근육 및 기타 건강한 조직으로부터의 신속한 세척율을 갖는 매우 우수한 트레이서임을 확인하였다. 도 1-4 참조.

<251> [^{18}F]갈락토-RGD (인테그린 이미지화에 대한 공지된 트레이서)의 생체내 마이크로 PET이미지화와의 비교에 의해, 화합물 7이 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 더욱 신속한 활동 (kinetics), 및 더 낮은 간 및 위장관 흡수를 나타낸다는 것이 입증되었다. 도 2 참조.

<252> 화합물 10의 PET 연구: U87MG 인간 신경교아세포종 또는 A427 인간 폐 암종의 종양 이종이식편을 갖는 마취된 마우스의 생체내 마이크로PET 이미지화를 화합물 10의 투여 후 수행하였다. 생체내 마이크로PET 이미지화에 의

해 화합물 10이 우수한 종양 흡수력과 보유력을 가지며, 근육 및 기타 건강한 조직으로부터의 신속한 세척율을 갖는 매우 우수한 트레이서임을 확인하였다. 도 5-8 참조.

<253> 화합물 7의 생체내 분포 연구: U87MG 인간 신경교아세포종 또는 A427 인간 폐 암종의 종양 이종이식편을 갖는 누드 마우스에 화합물 7을 정맥내 주입하였다. 주입후 지정된 시점에 동물을 희생시키고 해부하였다. 적어도 혈관, 근육, 담낭, 간 및 종양을 제거하고 중량을 측정하였다. 조직내의 방사능을 감마 카운터를 사용하여 측정하였다. 결과는 %ID (% 주입된 용량/그램)으로 나타내었다. 도 9 및 10 참조. 도 11 및 12의 시간에 따른 종양 대 조직 흡수의 그래프는, 특히 화합물 7이 A427 이종이식 마우스 모델에서 2시간 후 >3:1의 종양/근육 비를 나타내며, U87MG 이종이식 마우스 모델에서 2시간 후 >5:1의 종양/근육 비를 나타냄을 보여주며, 이는 탁월한 종양 흡수를 나타낸다.

<254> 화합물 10의 생체내 분포 연구: U87MG 인간 신경교아세포종 또는 A427 인간 폐 암종의 종양 이종이식편을 갖는 누드 마우스에 화합물 10을 정맥내 주입하였다. 주입후 지정된 시점에 동물을 희생시키고 해부하였다. 적어도 혈관, 신장, 간 및 소변을 수집하고 중량을 측정하였다. 조직내의 방사능을 감마 카운터를 사용하여 측정하였다. 결과는 분 당 전체 기관 카운트/분당 주입된 용량 카운트 (Entire Organ Counts per Minute/Injected Dose Counts per Minute) X 100%로 나타내었다. 도 17 참조. 도 13 및 14의 시간에 따른 종양 대 조직 흡수의 그래프는, 특히 화합물 10이 A427 이종이식 모델에서 2시간 후 3.5 초과:1 및 U87MG 이종이식 모델에서 2시간 후 2.5 초과:1의 종양/근육 비를 나타냄을 보여준다.

<255> 화합물 7 및 10의 대사 안정도 연구: 각 대상 트레이서 (방사선 표지된 화합물)에 있어서, 하기 프로토콜을 따랐다: 2마리 마우스를 플로란 (Florane)으로 마취하였다. 각 마우스에 있어서, 200μL 염수중의 300μCi의 트레이서를 꼬리 정맥에 주입하였다. 압력을 1분 동안 주입 부위에 가하여 출혈을 멈추게 하였다. 그 후, 마우스를 어떠한 깔짚도 없는 깨끗한 케이지 (1마리 마우스/케이지)에 위치시키고, 이들이 깨어날때까지 관찰하였다.

<256> 방사선 표지된 화합물 7 및 10의 용출 시간을 확인하기 위해, 트레이서 (2㎕) 및 상응하는 비표지된 화합물 ("콜드 기준 (cold standard)") (200㎕ 물중에 용해시킴)을 방사선-HPLC에 공동 주입하였다. 각각의 경우에, 방사선 검출기에 의해 측정한 경우 트레이서의 보유 시간은 UV 검출기에 의해 측정된 바와 같은 콜드 기준 화합물의 보유 시간과 동일하였다. 주입 후 30 또는 60분에, 300-500㎕의 혈액을 심장 천자를 통해 항-응혈제를 함유하는 주사기로 채취하였다. 그 후, 혈액을 3분 동안 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 그 후, 마우스를 치사시키고, 간, 담낭 및 신장을 채취하고, 2mL 용해 완충제를 함유하는 각각의 튜브에 위치시켰다. 기관을 기계적으로 균질화시켰다. 그 후, 400㎕의 각 균질물을 튜브로 옮기고, 200㎕의 클로로포름/메탄올 (50/50) 혼합물로 추출하고 볼텍싱하였다.

<257> 모든 소변을 30분 또는 60분에 각 케이지로부터 수집하고, 10mL의 물을 첨가하여 케이지내의 건조된 소변을 세척하였다. 1mL의 분취량의 용액을 취하고, 튜브에 옮겼다. 그 후, 용액의 방사능을 감마 카운터를 이용하여 측정하였다.

<258> 용해 완충제 및 클로로포름/메탄올 혼합물을 또한 중량을 측정한 혈장 및 및 소변 샘플 (샘플 중량 g)에 첨가하였다. 모든 튜브를 볼텍싱하고, 건조 아이스에서 냉동시켰다. 튜브를 3분 동안 원심분리한 후, 상청액을 새로운 튜브로 옮겼다. 상청액 및 침전물의 방사능을 동시에 측정하여 총 주입된 용량을 계산하였다. 샘플 CPM (분당 카운트) (counts per minute)은 상청액 및 침전물중의 총 CPM이다. 이와 같이, 조직 중량 (g) 당 주입된 투여량의 백분율은 하기 식에 따라 계산될 수 있다:

<259> % 주입된 용량/조직 g = 샘플 CPM/샘플 중량 (g)/ (2㎕ CPM x 100)

<260> 마우스 체내에 발견된 트레이서의 대사물이 존재하더라도, 원래의 트레이서의 백분율 및 대사물의 백분율은 방사선-HPLC 데이타로부터 계산될 수 있다.

<261> 이들 데이타는 각 실시예에서, 단지 미량의 방사능 대사물이 뮤린 조직 및 유체 샘플에 존재함을 보여준다. 따라서, 화합물 7 및 화합물 10은 마우스 체내에서 각각 매우 안정적이다. 도 15 및 16 참조.

<262> 본원에 인용된 모든 참고문헌은 이들 각각이 그 전체가 참조로서 통합되는 바와 같이 참조로서 통합되었다. 본 출원의 구체예를 설명하는데 있어서, 특정 용어가 본 발명의 명확성을 위해 사용되었다. 그러나, 본 발명은 이렇게 선택된 특정 용어로 한정되는 것은 아니다. 본 명세서내의 어느 것도 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 모든 제시된 예는 대표적이며 비제한적인 것이다. 상기 기술된 구체예는 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 변형되거나 수정될 수 있으며, 이는 상기 교시의 관점에서 당업자에게 자명할 것이다. 따라서,

청구범위 및 이의 등가물의 범위내에서, 본 발명은 특정하게 기술된 것과 다르게 실시될 수 있다.

<263> 참고문헌:

1. Aumailley, M.; Gurrath, M.; Muller, G.; Calvete, J.; Timpl, R.; Kessler, H., *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50-54.

2. Haubner, R.; Wester, H. J.; Reuning, U.; Senekowisch-Schmidtke, R.; Diefenbach, B.; Kesser, H.; Stocklin, G.; Schwaiger, M., *J. Nucl. Med.*, **1999**, *40*, 1061-1071.

3. Haubner, R.; Wester, H. J.; Burkhart, F.; Senekowisch-Schmidtke, R.; Weber, W.; Goodman, S. L.; Kessler, H.; Schwaiger, M., *J. Nucl. Med.*, **2001**, *42*, 326-336.

4. Haubner, R.; Weber, W. A.; Beer, A. J.; Vabuliene, E.; Reim, D.; Sarbia, M.; Becker, K. F.; Goebel, M., *et al. PLoS Med.*, **2005**, *2*, e70.

5. Haubner, R.; Wester, H. J.; Weber, W. A.; Mang, C.; Ziegler, S. I.; Goodman, S. L.; Senekowisch-Schmidtke, R.; Kessler, H.; Schwaiger, M., *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 1781-1785.

6. Haubner, R.; Kuhnast B,; Mang, C.; Weber W. A.; Kessler, H.; Wester, H. J.; Schwaiger, M., *Bioconjug. Chem.*, **2004**, *15*, 61-69.

7. Chen, X.; Park, R.; Shahinian, A. H.; Bading , J. R.; Conti, P. S., *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, *31*, 11-19.

8. Chen, X.; Park, R.; Hou, Y.; Khankaldyyan, V.; Gonzales-Gomez, I.; Tohme, M.; *et al.*, *Eur. J. Nul. Med. Mol. Imaging*, **2004**, *31*, 1081-1089.

9. Chen, X.; Hou, Y.; Tohme, M.; Park, R.; Khankaldyyan, V.; Gonzales-Gomez, I.; *et al.*, *J. Nul. Med.*, **2004**, *45*, 1776-1783.

10. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie, International Edition* **2001**, *40*, 2004-2021.

11. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B., *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.

12. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, *41*, 2596-2599.

13. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057-3064.

14. Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G., *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3192-3193.

15. Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H., *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 9588-9589.

16. Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Barry, K., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053-1057.

<264>

17. Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C., *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12809-12818.

18. Mocharla, V. P.; Colasson, B.; Lee, L. V.; Roeper, S.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H.; Kolb, H. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 116-120.

19. Beer, A. J., *et al., J. Nucl. Med.* **2006** *47*:763-769.

<265>

도면의 간단한 설명

<16> 도 1은 화합물 7의 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 마이크로-PET 이미지화를 사용하는 시간에 따른 이미지화이다.

<17> 도 2A는 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 [^{18}F] 갈락토-RGD의 흡수율이다.

<18> 도 2B는 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7의 흡수율이다.

<19> 도 3은 화합물 7의 A427 이종이식 마우스 모델에서 마이크로-PET 이미지화를 사용하는 시간에 따른 이미지화이

다.

<20> 도 4A는 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7의 정맥내 투여후 2시간 후에 수거된 횡단면 이미지이다.

<21> 도 4B는 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7의 정맥내 투여후 2시간 후에 수거된 관상면 이미지이다.

<22> 도 5은 화합물 10의 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 마이크로-PET 이미지화를 사용하는 시간에 따른 이미지화이다.

<23> 도 6A는 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 화합물 10의 정맥내 투여후 2시간 후에 수거된 횡단면 이미지이다.

<24> 도 6B는 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 화합물 10의 정맥내 투여후 2시간 후에 수거된 관상면 이미지이다.

<25> 도 7은 화합물 10의 A427 이종이식 마우스 모델에서 마이크로-PET 이미지화를 사용하는 시간에 따른 이미지화이다.

<26> 도 8A는 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 10의 정맥내 투여후 2시간 후에 수거된 횡단면 이미지이다.

<27> 도 8B는 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 10의 정맥내 투여후 2시간 후에 수거된 관상면 이미지이다.

<28> 도 9는 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7에 대한 종양 축적(% 주입된 용량/g) 대 시간의 그래프이다.

<29> 도 10은 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7에 대한 종양 축적(% 주입된 용량/g) 대 시간의 그래프이다.

<30> 도 11은 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7의 시간에 따른 종양 대 조직(근육, 신장 또는 담낭) 흡수비의 그래프이다.

<31> 도 12는 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 화합물 7의 시간에 따른 종양 대 근육 흡수비의 그래프이다.

<32> 도 13은 A427 이종이식 마우스 모델에서 화합물 10의 시간에 따른 종양 대 조직 흡수비의 그래프이다.

<33> 도 14는 U87MG 이종이식 마우스 모델에서 화합물 10의 시간에 따른 종양 대 근육 흡수비의 그래프이다.

<34> 도 15A는 방사선-HPLC(radio-HPLC)에 의한 마우스에서의 화합물 7에 대한 대사 안정성 연구로부터의 그래프이다.

<35> 도 15B는 마우스에서 화합물 7에 대한 생물학적 분포(biodistribution) 연구로부터의 그래프이다.

<36> 도 16A는 방사선-HPLC에 의한 마우스에서의 화합물 10에 대한 대사 안정성 연구로부터의 그래프이다.

<37> 도 16B는 마우스에서 화합물 10에 대한 생물학적 분포 연구로부터의 그래프이다.

<38> **정의:**

<39> 본원에서 특별히 다르게 명시되지 않는 한, 사용된 용어의 정의는 유기 및 펩티드 합성 및 의약 과학 분야에서 사용되는 표준 정의이다.

<40> "알킬"기는 임의로 탄소 원자 사슬내에 또는 지시되는 바와 같이 탄소 원자들 사이에 삽입되는 산소, 질소 또는 황 원자를 지닌, 탄소 원자 사슬의 직쇄형, 분지형의 포화되거나 불포화된 지방족기이다. 알킬기는 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, (C_1-C_6)알킬은, 1 내지 6개의 탄소 원자의 사슬을 지닌 알킬기를 포함하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1,3-부타디에닐, 펜다-1,3-디에닐 등을 포함한다. 기 또는 링커(linker)의 일부를 형성하는 "C_1-C_6 알킬"과 같은 알킬기는 2가 알킬기이고, 또한, "알킬렌"기로서 언급될 수 있다. 유사하게, 2가 기로서 나타내어지는 구조에서 알케닐기, 알키닐기, 아릴기 등은 각각 알케닐에닐, 알키닐에닐, 아릴에닐기로서 언급될 수 있다.

<41> 예를 들어, "아릴알킬"로서 표현되는 아릴기와 같은 또 다른 기와 함께 명시되는 알킬은 알킬기(예를 들어, (C_1-C_6)알킬에서와 같이) 및/또는 아릴기에서 표시되어 있는 수의 원자를 지닌 직쇄형, 분지형의 포화되거나 불포화된 지방족 2가 기인 것으로 의도되거나, 표시된 원자가 없을 경우, 아릴기와 알킬기 사이의 결합을 의미한다. 이러한 기의 비배타적인 예로는 벤질, 페닐에틸 등이 포함된다.

<42> "알킬렌"기 또는 "알킬에닐기"는 알킬기 내에 표시된 수의 원자를 갖는 직쇄형, 분지형의 포화되거나 불포화된

지방족 2가 기, 예를 들어, -(C_1-C_3)알킬렌- 또는 -(C_1-C_3)알킬에닐-이다.

<43> 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 불포화기를 나타내며, 직쇄형, 분지형 및 시클릭기를 포함한다. 알켄기는 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 기에는 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 이소부테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 및 에테닐이 포함된다.

<44> 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 불포화기를 나타내며, 직쇄형, 분지형 및 시클릭기를 포함한다. 알킨기는 임의로 치환될 수 있다. 예시적 기로는, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 및 에티닐이 포함된다.

<45> 본원에서 사용되는 용어 "카르보사이클"(또는 카르보시클릴)은 C_3 내지 C_8의모노시클릭의, 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 방향족인 고리를 나타낸다. "---"로서 묘사된 카르보시클릭에서의 결합은 단일 또는 이중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 카르보사이클은 임의로 치환될 수 있다. 카르보사이클의 비제한적 예로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클론펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐, 시클로옥텐, 벤질, 나프텐, 안트라센, 페난트라센, 비페닐 및 피렌을 포함한다.

<46> "헤테로사이클"은 고리를 형성하는 원자 중 하나 이상이 N, O, 또는 S인 헤테로원자인 카르보사이클기이다. 헤테로사이클은 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 방향족일 수 있다. "---"로서 묘사된 헤테로사이클에서의 결합은 단일 또는 이중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클릴(또는 헤테로사이클)의 비제한적 예로는 피페리딜, 4-모르폴릴, 4-피페라지닐, 피롤리디닐, 1,4-디아자퍼히드로에피닐, 아세토니딜-4-온, 1,3-디옥사닐, 티오페닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라닐 등이 포함된다.

<47> 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 2가 산소에 결합되어 있는 선형 또는 분지형 알킬기를 포함한다. 알킬기는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 치환기의 예로는 메톡시, 에톡시, t-부톡시 등이 포함된다. 용어 "알콕시알킬"은 하나 이상의 알콕시기로 치환된 알킬기를 나타낸다. 알콕시기는 임의로 치환될 수 있다. 용어 "아릴옥시"는 페닐-O- 등과 같이 산소에 결합되어 있는 아릴기를 나타낸다.

<48> 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 특정 기내에 1 내지 4개의 수소 원자가 알킬, 아릴, 알킬렌-아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 헤테로사이클, 아지도, 아미노, 구아니디노, 아미디노, 할로, 알킬티오, 옥소, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, 카르복사미드, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 포스포노, 설포닐, 카르복사미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노, 알콕시알킬, 및 퍼할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환될 수 있는 특정 기를 나타낸다. 또한, 용어 R_2 또는 R_3와 관련되는 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 양전자(positron) 또는 감마 방사체(gamma emitter)를 추가로 포함하는, 상기 정의된 바와 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환된 기를 포함된다. 이러한 양전자 방사체에는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P가 포함되나, 이로 제한되는 것은 아니다.

<49> 본원에서 사용되는 용어인, 천연 또는 비천연 아미노산의 "측쇄"는 예를 들어, $NH_2CH(Q)CO_2H$와 같은 아미노산 화학식에서 "Q"기를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "극성 아미노산 부분"은 극성 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄, Q를 나타낸다. 극성 천연 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 히드티딘 및 리신을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

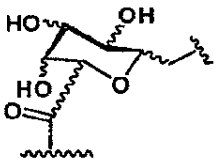
<50> 본원에서 사용되는 용어 "천연 아미노산"은 천연 발생 아미노산인 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 메티오닐, 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 시스테인, 프롤린, 히스티딘, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 아르기닌 및 리신을 나타낸다.

<51> 용어 "비천연 아미노산"은 예를 들어, D 및 L 형태, 및 α- 및 β-아미노산 유도체를 포함하는 천연 아미노산의 임의의 유도체를 나타낸다. 본원에서 비천연 아미노산으로 분류되는 아미노산, 예를 들어, 히드록시프롤린은 특정 유기체 또는 특정 단백질 내에 본래 존재할 수 있는 것이다. 비천연 아미노산 및 아미노산 유도체의 하기 비배타적인 예가 적용에 따라 사용될 수 있다(괄호안은 통상적인 약어임): β-알라닌 (β-ALA), γ-아미노부티르산 (GABA), 오르니틴, 2-아미노부티르산 (2-Abu), α,β-데히드로-2-아미노부티르산 (8-AU), 1-아미노시클로프로판-1-카르복실산 (ACPC), 아미노이소부티르산 (Aib), γ-카르복시글루탐산, 2-아미노-티아졸린-4-카르복실산, 5-아미노발레르산 (5-Ava), 6-아미노헥산산 (6-Ahx), 8-아미노옥탄산 (8-Aoc), 11-아미노덱칸(1-Aun), 12-

아미노아미노도데칸산 (12-Ado), 2-아미노벤조산 (2-Abz), 3-아미노벤조산 (3-Abz), 4-아미노벤조산(4-Abz), 4-아미노-3-히드록시-6-메틸헵탄산 (Statine, Sta), 아미노옥시아세트산 (Aoa), 2-아미노테트랄린-2-카르복실산 (ATC), 4-아미노-5-시클로헥실-3-히드록시펜탄산 (ACHPA), 파라-아미노페닐알라닌(4-NH_2-Phe), 비페닐알라닌 (Bip), 파라-브로모페닐알라닌 (4-Br-Phe), 오르쏘-클로로페닐알라닌] (2-Cl-Phe), 메타-클로로페닐알라닌 (3-Cl-Phe), 파라-클로로페닐알라닌 (4-Cl-Phe), 메타-클로로티로신 (3-Cl-Tyr), 파라- 벤조일페닐알라닌 (Bpa), 3차-부틸글리신 (TLG), 시클로헥실알라닌 (Cha), 시클로헥실글리신 (Chg), 2,3-디아미노프로피온산 (Dpr), 2,4-디아미노부티르산 (Dbu), 3,4-디클로로페닐알라닌 (3,4-Cl_2-Phe), 3,4-디플루오로페닐알라닌 (3,4-F_2-Phe), 3,5-디요오도티로신 (3,5-I_2-Tyr), 오르쏘-플루오로페닐알라닌 (2-F-Phe), 메타-플루오로페닐알라닌 (3-F-Phe), 파라-플루오로페닐알라닌 (4-F-Phe), 메타-플루오로티로신 (3-F-Tyr), 호모세린 (Hse), 호모페닐알라닌 (Hfe), 호모티로신 (Htyr), 5-히드록시 트립토판 (5-OH-Trp), 히드록시프롤린 (Hyp), 파라-요오도페닐알라닌 (4-I-Phe), 3-요오도티로신 (3-I-Tyr), 인돌린-2-카르복실산 (Idc), 이소니페코트산 (Inp), 메타-메틸티로신 (3-Me-Tyr), 1-나프틸알라닌 (1-Nal), 2-나프틸알라닌 (2-Nal), 파라-니트로페닐알라닌 (4-NO_2-Phe), 3-니트로티로신 (3-NO_2-Tyr), 노르류신 (Nle), 노르발린 (Nva), 오르니틴 (Orn), 오르쏘-포스포티로신 (H_2PO_3-Tyr), 옥타히드로인돌-2-카르복실산 (Oic), 페니실아민 (Pen), 펜타플루오로페닐알라닌 (F_5-Phe), 페닐글리신 (Phg), 피페콜산 (Pip), 프로파르길글리신 (Pra), 피로글루탐산 (PGLU), 사르코신(Sar), 테트라히드로이소퀴놀린-S-카르복실산 (Tic), 티에닐알라닌, 및 티아졸리딘-4-카르복실산 (티오프롤린, Th). 또한, N-알킬화 아미노 산이 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 아민이 아실화되거나 알킬화되어 있는 아민 함유 측쇄를 지닌 아미노산(예컨대, Lys 및 Orn)이 사용될 수 있다.

<52> 본원에서 사용되는 "당 부분"은 당 부분의 임의의 원자(들)를 통해 공유적으로 결합되어 있는, 산화되거나, 환원되거나, 치환된 사카라이드 모노라디칼 또는 디라디칼을 나타낸다. 대표적인 당으로는, 예를 들어, 헥소오즈, 예컨대, D-글루코즈, D-만노즈, D-크실로즈, D-갈락토즈, 반코사민, 3-데스메틸-반코사민, 3-에피-반코사민, 4-에피-반코사민, 아코사민, 악티노사민, 다우노사민, 3-에피-다우노사민, 리스토사민, D-글루카민, N-메틸-D-글루카민, D-글루쿠론산, N-아세틸-D-글루코사민, N-아세틸-D-갈락토사민, 시알릭산(syalyic acid), 이두론산, L-푸코즈 등; 펜토즈, 예컨대 D-리보즈 또는 D-아라비노즈; 케토오즈, 예컨대, D-리불로즈 또는 D-프룩토즈; 디사카라이드, 예컨대, 2-O-(α-L-반코스아미닐)-β-D-글루코피라노즈, 2-O-(3-데스메틸-α-L-반코스아미닐)-β-D-글루코피라노즈, 수크로즈, 락토즈, 또는 말토즈; 아세탈, 아민, 아실화되거나, 설페이트화되거나 포스포릴화된 당과 같은 유도체; 및 2 내지 10개의 당 단위를 갖는 올리고사카라이드가 포함된다.

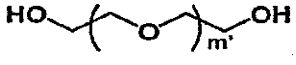
<53> 본원에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어 헥소즈 구조는 하기와 같다:



<54>

<55> 상기 곡선(〰)은 알로즈, 알트로즈, 갈락토즈, 글루코즈, 굴로즈, 요오도즈, 만노즈, 탈로즈 등을 포함하는 천연 당 뿐만 아니라 이들의 비천연 및 합성 헥소즈 유사체 및 유도체 중 어느 하나의 입체화학을 지닌 구조를 나타내는 것으로 의도되며, 또는 특정 당 부분을 포함한다.

<56> 본원에서 사용되는 "당 모방체"는 하나 이상의 히드록실기로 치환된 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 나타낸다. 이러한 카르보사이클기는 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로펜탄 및 시클로부탄을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니며, 이러한 헤테로사이클은 피롤리딘 및 피페리딘을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

<57> 본원에서 사용되는 "PEG 부분"은 폴리(에틸렌 글리콜)의 단편인, 에틸렌 옥사이드의 중합체를 나타낸다. PEG의 화학식은 

이며, 여기서, m'는 1 내지 200, 다르게는 1 내지 110, 또는 10 내지 90의 정수이고, m'는 또한 50 내지 75의 정수일 수 있다. 다르게는, m'는 1 내지 50, 또는 심지어 1 내지 15의 정수일 수 있다.

<58> 본원에서 사용되는 "링커"는 1 내지 200개의 원자를 포함하는 사슬을 나타내며, C, -NR-, O, S, -S(O)-,

-S(O)$_2$-, CO, -C(NR)-, PEG 부분 등과 같은 원자 또는 기를 포함할 수 있으며, 상기 R은 H이거나, 각각 치환되거나 비치환된 (C_{1-10})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, 아릴(C_{1-5})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, (C_{1-10})알콕시, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 링커 사슬은 또한 모노시클릭(예를 들어, 1,5-시클로헥실에닐기, 당 모방체, 및 당 부분), 폴리시클릭 및 헤테로방향족 고리 (예를 들어, 2,4-피리디닐기 등...)를 포함하는 포화되거나 불포화되거나 방향족인 고리의 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, "(C_{1-3})알킬"의 표시는 동일한 의미를 갖는 "C_1-C_3알킬"와 교환가능하게 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "링커"는 시클릭 폴리펩티드 부분 및 트리아졸 부분을 연결시키는 것을 포함하여, -X-YR$_2$R$_3$과 같이 상호연결 부분을 연결시키는 데 사용될 수 있다.

<59> 본원에서 사용되는 링커와 같은 2가 기가 하기 기재되는 바와 같이 -A-B- 구조식으로 표현되는 경우, 이는 또한 하기 두개의 구조로 주지되는 바와 같이 두개의 가능한 순열로 결합될 수 있는 기를 나타내는 것으로 의도된다:

<60> **-A-B- 는 또한 -B-A- 일 수 있다.**

<61> 본원에서 사용되는 표현인 "약제적으로 허용되는 담체"는 본 출원의 조성물에 임의로 포함될 수 있으며, 생체내 투여되는 경우에 의미있는 독물학적 부작용을전혀 유발하지 않는 부형제를 나타낸다.

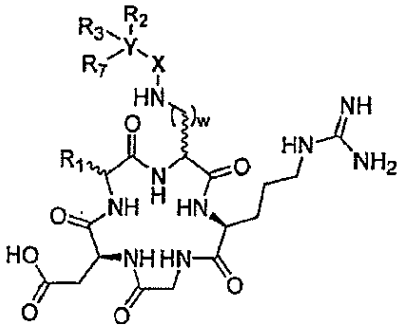
<62> 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 마우스, 개 또는 인간과 같은 임의의 온혈 동물을 나타낸다.

<63> 본 출원의 화합물은 이의 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 통상적으로 알칼리 금속 염을 형성하고, 유리 산 또는 유리 염기의 부가염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 염이다. 이러한 염의 특성은 약제학적으로 허용되는 한, 다양할 수 있다. 본 방법에 사용하기 위한 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 무기산으로부터 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적합한 유기 산은 유기 산의 지방족, 고리지방족, 방향족, 방향지방족, 헤테로시클릭, 카르복실 및 설폰산 류로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 2-히드록시에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 설파닐산, 시클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알겐산, 히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산, 및 갈락투론산이다. 본 발명에 사용되는 적합한 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속계 염, 및 N, NT-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민-(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함한다.

<64> **본 발명의 구체예, 양태 및 변형예**

<65> 본 발명은 하기 구체예, 양태 및 변형예를 제공한다.

<66> 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(I)의 시클로펩티드이다:



I

<67>

<68> 상기 식에서,

<69> R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<70> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<71> R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

<72> X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

<73> Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

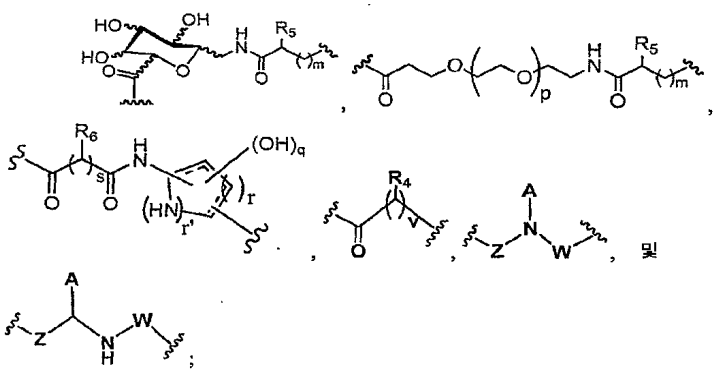
<74> X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

<75> w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

<76> X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자(positron) 또는 감마 방사체(gamma emitter)로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

<77> 본 발명의 각각의 구체예 및 양태의 특정 변형예에서, 5원 헤테로사이클은 본원에서 기재되는 바와 같이 치환된 1,2,3-트리아졸릴기이다.

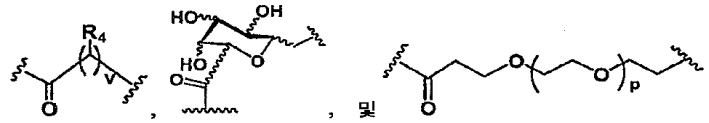
<78> 본원에서 기술되는 임의의 양태 중 일 구체예에서, Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이고; X는 하나 이상의 히드록실기로 치환된 4원 내지 6원 카르보사이클 및 하나 이상의 히드록실기로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된 당 모방체를 포함하거나, 글루코즈 및 갈락토즈로 이루어진 군으로부터 선택된 당 부분을 포함하는 링커이다. 또 다른 구체예에서, X는 히드록실화된 시클로헥사닐기, 히드록실화된 시클로펜타닐기, 히드록실화된 피롤리디닐기, 및 히드록실화된 피페리디닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 당 모방체를 포함하는 링커이다. 또 다른 구체예에서, Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이고, X는



<79> ;

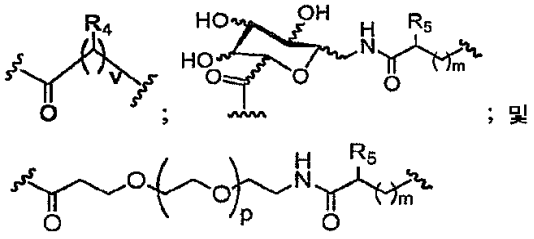
<80> 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

<81> 여기서, Z는



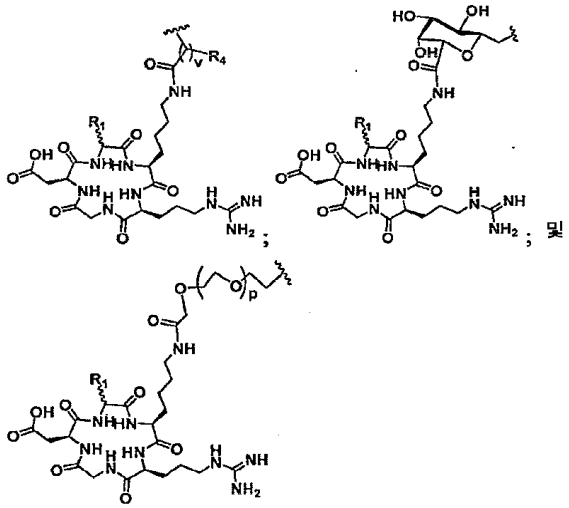
<82> 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

<83> W는



<84> 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

<85> A는



<86> 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

<87> 여기서, 각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

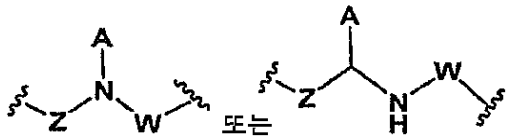
<88> 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

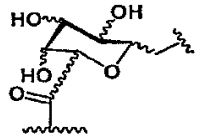
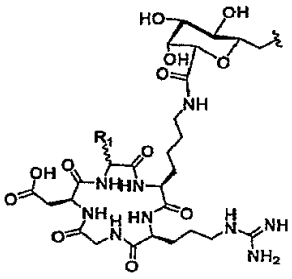
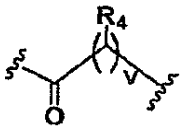
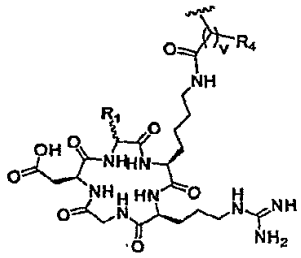
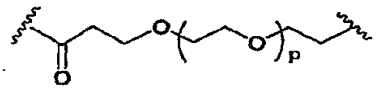
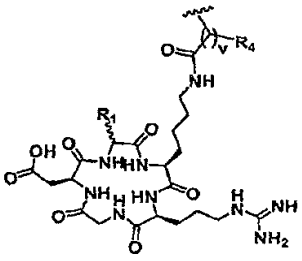
<89> R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<90> 각각의 R_6은 독립적으로 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 및 아릴-알킬렌기는 각각 임의로 치환되고;

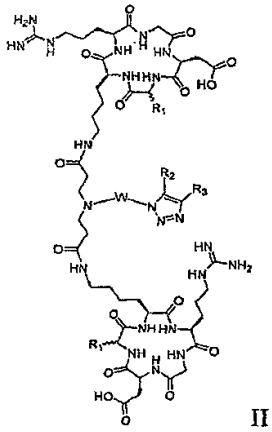
<91> 각각의 v는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; m는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p는 1 내지 110의 정수이고; q는 1, 2, 3 또는 4이고; r은 1, 2 또는 3이고; r'는 0 또는 1이고; s는 1, 2, 3 또는 4이고; 방사성핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택되며, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있다.

<92> 또 다른 구체예에서, R_1은 천연 아미노산의 측쇄이고; R_7은 부재하고;

<93> X는  이고;

<94> Y는 1,2,3-트리아졸릴이고; R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다. 일 변형예에서, Z는  이고, A는  이다. 또 다른 변형예에서, Z는  이고, A는  이다. 또 다른 변형예에서, Z는  이고, A는  이다.

<95> 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(II)의 시클로펩티드이다:



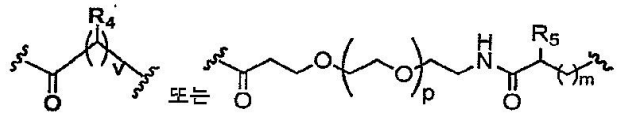
II

<96>

<97> 상기 식에서,

<98> 각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<99> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

<100> W는  이고;

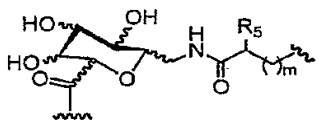
<101> 여기서, p는 0 내지 15의 정수이고;

<102> v는 0, 1, 2, 또는 3이고;

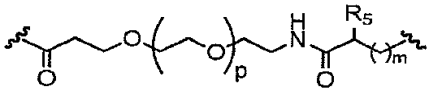
<103> m은 0, 1 또는 2이고;

<104> 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고;

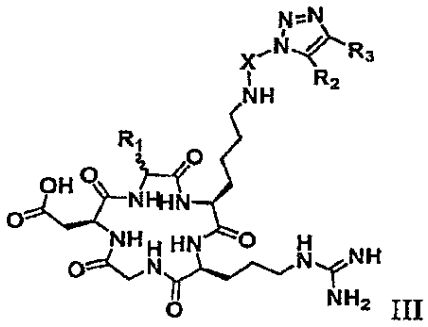
<105> R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_5 치환기를 지닌 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있다.

<106> 또 다른 구체예에서, W는  이다.

<107> 임의의 기술된 양태의 일 구체예에서, 각각의 R_1은 벤질이고; R_2는 H이고, R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하는 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이고,

<108> W는  이고, 여기서 p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

<109> 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(III)의 시클로펩티드이다:

<110> 

III

<111> 상기 식에서,

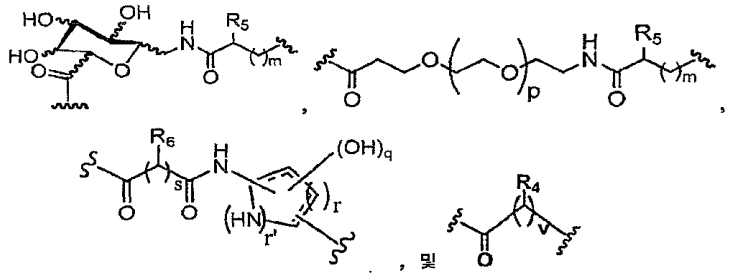
<112> R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<113> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<114> R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하고;

<115> X는 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이다.

<116> 본원에 기술된 임의의 양태중 일 구체예에서, R_1은 천연 아미노산의 측쇄이고; R_2는 수소이고; R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다. 또 다른 구체예에서, R_1은 벤질이고, R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, 및 ^{75}Br로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다. 또 다른 구체예에서, R_1은 천연 아미노산의 측쇄이고; X는

<117> 

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

<118> 여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

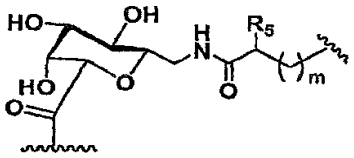
<119> R_5는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<120> 각각의 R_6은 독립적으로 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴-(C_1-C_6 알킬

렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 및 아릴-알킬렌기는 각각 임의로 치환되고;

<121> v는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p는 1 내지 110의 정수이고; q는 1, 2, 3 또는 4이고; r은 1, 2 또는 3이고; r는 0 또는 1이고; s는 1, 2, 3 또는 4이고; 방사선핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택되고, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있다.

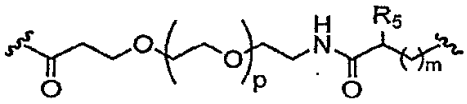
<122> 또 다른 구체예에서, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

<123> X는  이고,

<124> 여기서, R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_5 치환기를 지닌 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있고; m은 0, 1 또는 2이다.

<125> 또 다른 구체예에서, R_2는 수소이고; R_3는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 및 C_2-C_4 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, 및 ^{18}F로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며; R_5는 수소이고; m은 0이다.

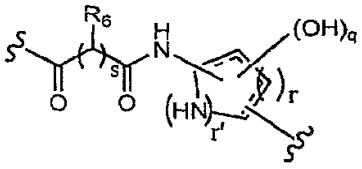
<126> 또 다른 구체예에서, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{75}Br, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

<127> X는  이고,

<128> 여기서, R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, R_5 치환기를 지닌 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있고; m은 0, 1 또는 2이고; p는 1 내지 90의 정수이다.

<129> 또 다른 구체예에서, R_2는 수소이고; R_3는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 및 C_2-C_4 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_3는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, 및 ^{18}F로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며; R_5는 수소이고; m은 0이고; p는 1 내지 15의 정수이다.

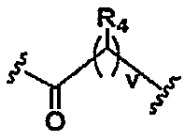
<130> 본원에 기술된 임의의 양태 중 또 다른 구체예에서, X는



<131> 이고,

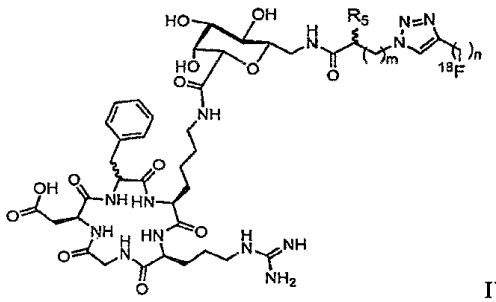
<132> 여기서, R_6은 독립적으로 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬옥시, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알킬옥시기는 각각 임의로 치환되고; q는 2, 3 또는 4이고; r은 2 또는 3이고; r'는 0이고; s는 1 또는 2이다.

<133> 본 출원의 또 다른 구체예에서, X는



<134> 이고, 여기서, R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고; v는 1, 2, 3 또는 4이다. 일 변형예에서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환된다.

<135> 본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식(IV)의 방사선 표지된 시클로펩티드이다:



IV

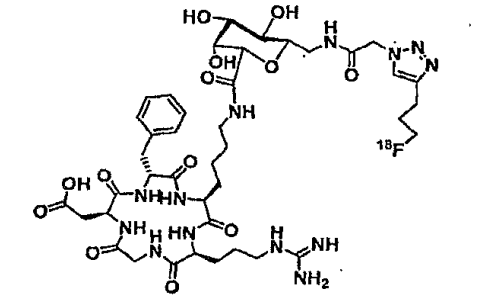
<136>

<137> 상기 식에서,

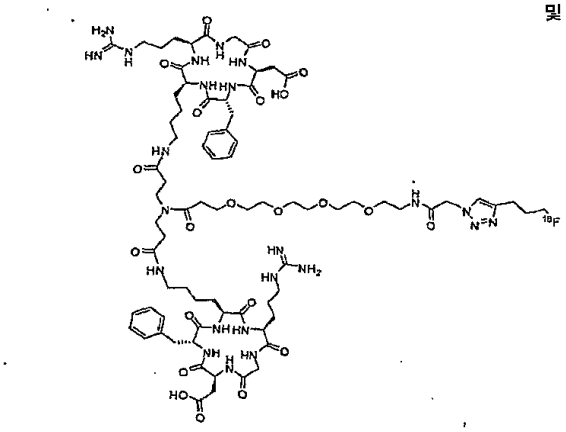
<138> R_5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, -(C_1-C_6 알킬렌)-아릴, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며, 〰 결합에 결합된 키랄 센터는 R 또는 S 또는 이의 혼합이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

<139> 일 구체예에서, R_5는 H, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 및 C_2-C_4 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되며, 시클릭 펩티드내 키랄 센터는 R 배열이고, R_5 잔기를 지닌 키랄 센터는 R 또는 S 또는 이의 혼합이고; m은 0, 1 또는 2이고; n은 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 구체예에서, R_5는 -H 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; m은 0 또는 1이고; n은 2, 3 또는 4이다.

<140> 본 출원의 또 다른 양태는 하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선 표지된 시클로펩티드이다:

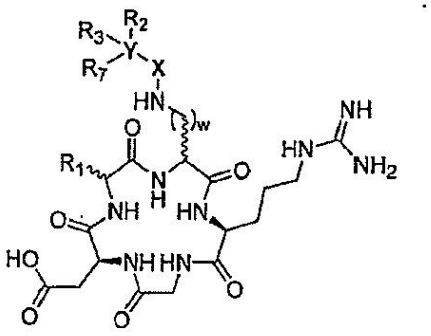


및



<141> , 로 이

<142> 본 출원의 또 다른 양태는 하기 화학식(I)의 방사선 표지된 시클로펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물이다:



I

<143>

<144> 상기 식에서,

<145> R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<146> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<147> R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

<148> X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

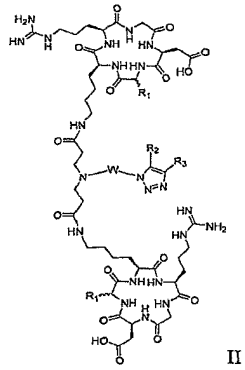
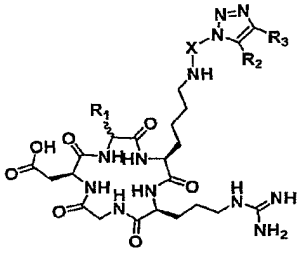
<149> Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

<150> X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 또는 6원 헤테로사이클이고,

<151> w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

<152> X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자(positron) 또는 감마 방사체(gamma emitter)로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

<153> 본 출원의 또 다른 양태는 하기 화학식(II) 또는 화학식(III)의 방사선 표지된 시클로펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물이다:

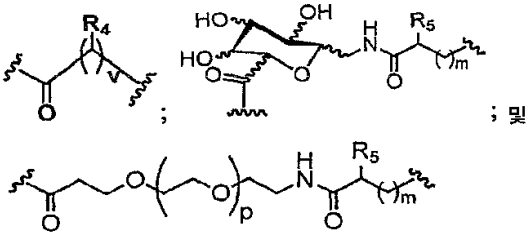
<154>  II  III

<155> 상기 식에서,

<156> 각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<157> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

<158> 각각의 X 및 W는

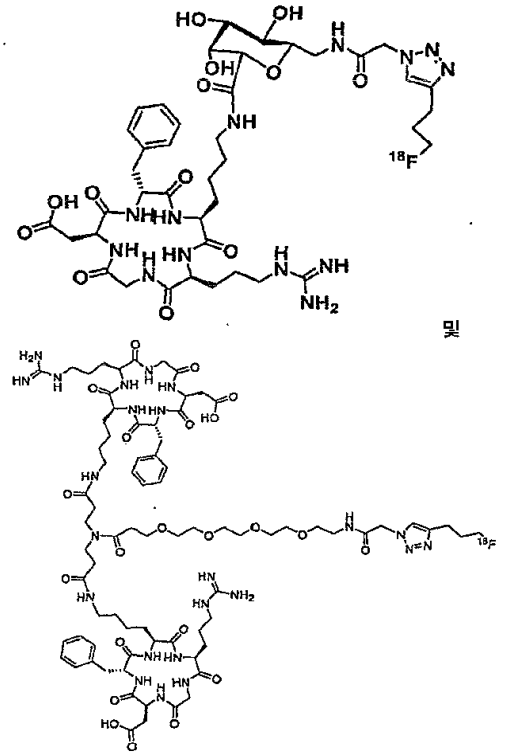


<159> 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<160> 여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고,

<161> R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있으며; v는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p는 1 내지 25의 정수이다.

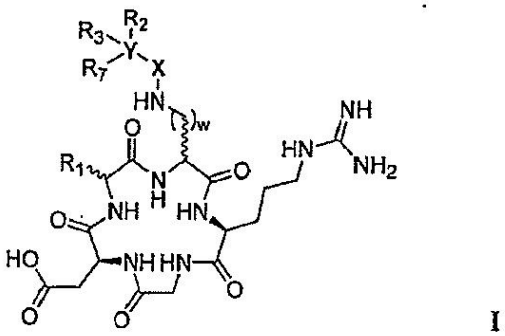
<162> 본 출원의 또 다른 양태는 하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선 표지된 시클로펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물이다:



및

<163>

<164> 본 출원의 일 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$의 수준을 모니터링하거나 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 모니터링하거나 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(I)의 시클로펩티드인 방법이다:



I

<165>

<166> 상기 식에서,

<167> R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<168> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<169> R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

<170> X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

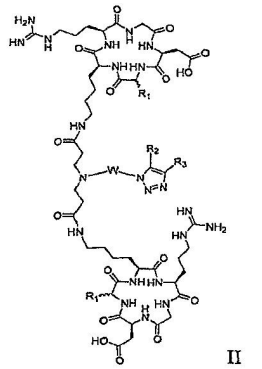
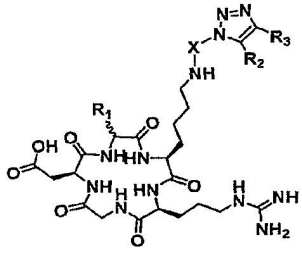
<171> Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

<172> X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 도는 6원 헤테로사이클이고,

<173> w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

<174> X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

<175> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$의 수준을 모니터링하거나 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 모니터링하거나 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(II) 또는 화학식(III)의 시클로펩티드인 방법이다:

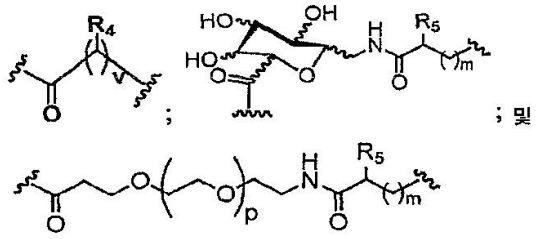
<176>  II  III

<177> 상기 식에서,

<178> 각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<179> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

<180> 각각의 X 및 W는



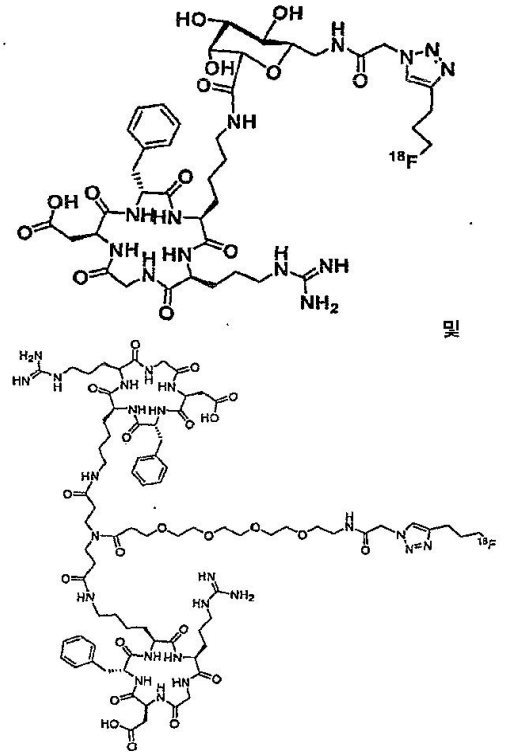
<181> 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<182> 여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고,

<183> R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로

부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있으며; v는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p는 1 내지 25의 정수이다.

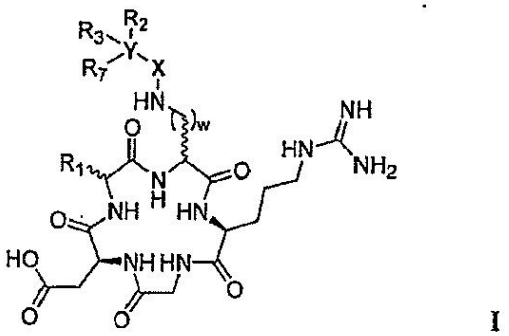
<184> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$의 수준을 모니터링하거나 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 모니터링하거나 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이다:



및

<185>

<186> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고, c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(I)의 시클로펩티드인 방법이다:



I

<187>

<188> 상기 식에서,

<189> R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<190> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고;

<191> R_7은 부재하거나, H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴-알킬렌, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되며; R_2, R_3 및 R_7은 전부가 H는 아니고;

<192> X는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이고;

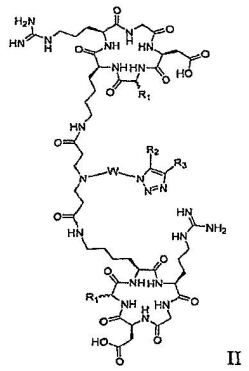
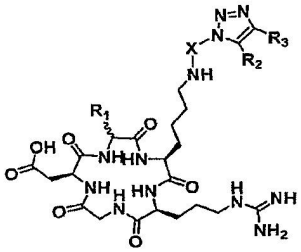
<193> Y는 5원 또는 6원 헤테로사이클이거나, 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체, 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 부분을 포함하는 링커이며;

<194> X 및 Y 둘 모두는 아니고, X 및 Y 중 하나 이상은 5원 도는 6원 헤테로사이클이고,

<195> w는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

<196> X, Y, R_2, R_3, 및 R_7 중 어느 하나는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함한다.

<197> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고, c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 화학식(II) 또는 화학식(III)의 시클로펩티드인 방법이다:

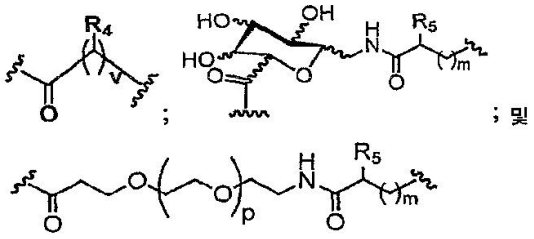
<198>  II  III

<199> 상기 식에서,

<200> 각각의 R_1은 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고;

<201> R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며;

<202> 각각의 X 및 W는

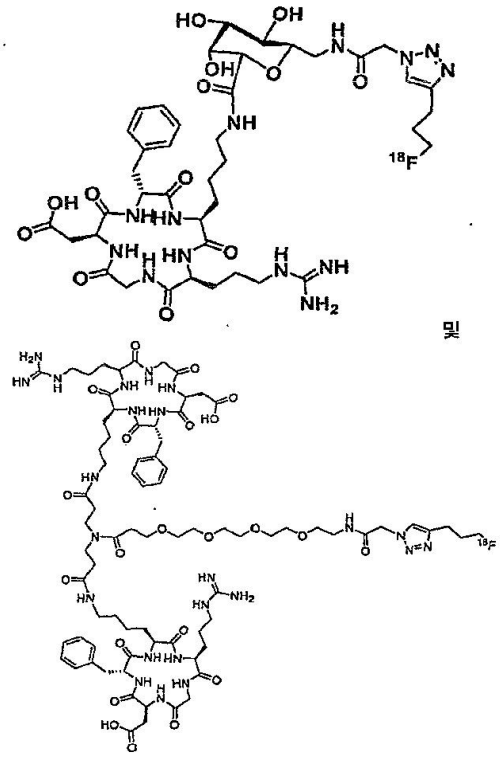


<203> 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<204> 여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고,

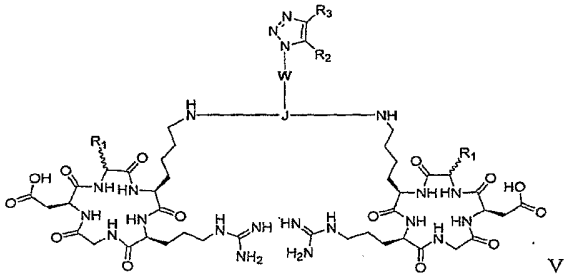
<205> R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고, 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있으며; v는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; p는 1 내지 25의 정수이다.

<206> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 환자에게 방사선 표지된 시클로펩티드를 투여하고; (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고, c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하며, 방사선 표지된 시클로펩티드가 하기 시클로펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법이다:



<207>

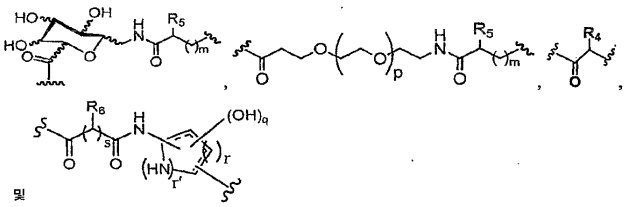
<208> 본 발명의 일 양태는 하기 화학식(V)의 화합물이다:



V

<209>

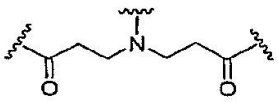
<210> 상기 식에서, 각각의 R_1은 독립적으로 천연 아미노산의 측쇄 및 비천연 아미노산의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 천연 아미노산 및 비천연 아미노산은 D형 또는 L형이고; R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클 및 3원 내지 7원 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고, R_2 및 R_3는 둘 모두 H가 아니며, R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 둘 모두는 양전자 또는 감마 방사체로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선핵종을 포함하며; W는 히드록실, 카르보닐, 설폰아미드, 설포네이트, 포스페이트, 극성 아미노산 부분, PEG 부분, 당 모방체 및 당 부분으로 이루어진 군으로부터 선택된 제로 또는 하나 이상의 부분을 포함하는 링커이고; J는 C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 알케닐, -C_1-C_6 알키닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클 및 천연 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환된다. 일 양태에서, 방사선핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{99}Tc, ^{75}Br, ^{153}Gd 및 ^{32}P로 이루어진 군으로부터 선택되며; W는

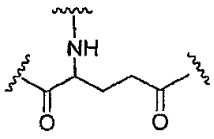


<211> 및

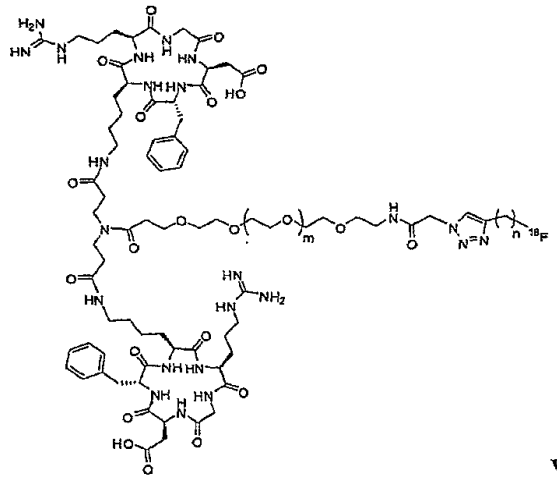
<212> 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<213> 여기서, 각각의 R_4는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬 및 PEG 부분으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_5는 -H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 3원 내지 7원 카르보사이클, 3원 내지 7원 헤테로사이클, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 각각 임의로 치환되고; R_6은 -H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬옥시, 아릴-(C_1-C_6 알킬렌)-, 히드록시-C_1-C_6-알킬, 및 C_1-C_6-알콕시-C_1-C_6-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥시, 및 아릴-알킬렌기는 각각 임의로 치환되고; p는 0 내지 15의 정수이고; q는 1, 2, 3 또는 4이고; r은 1, 2 또는 3이고; r'는 0 또는 1이고; s는 1, 2, 3 또는 4이고; m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 임의의 키랄 센터의 배열은 R 또는 S 또는 이의 혼합일 수 있다.

또 다른 구체예에서, J는  이고; 방사선 핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, 및

^{75}Br로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, J는  이고; 방사선 핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, 및 ^{75}Br로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<214> 본 발명의 양태는 하기 화학식(VI)의 화합물이다:



VI

<215>

<216> 상기 식에서, m은 0 내지 4이고, n은 1 내지 5이다. 일 양태에서, m은 0이고, n은 3이다.

<217> 본 출원의 일 양태는 상기 기술된 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물이다. 본 출원의 일 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 양전자방출 단층촬영술(PET) 또는 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)에서 트레이서로서 사용될 수 있다.

<218> 본 출원의 일 양태는 환자의 체내 인테그린 수용체의 수준을 모니터링하는 방법으로서, (a) 상기 언급된 임의의 방사선 표지된 시클로펩티드를 환자에게 투여하고, (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티클로펩티드의 분포를 모니터링하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하는 방법이다. 일 구체예에서, 인테그린 수용체는 $\alpha_v\beta_3$이다.

<219> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 발현을 시각화하는 방법으로서, (a) 상기 언급된 임의의 방사선 표지된 시클로펩티드를 환자에게 투여하고, (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티클로펩티드의 분포를 시각화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하는 것을 포함하는 방법이다. 일 구체예에서, 인테그린 수용체는 $\alpha_v\beta_3$이다.

<220> 본 출원의 또 다른 양태는 환자의 체내 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 발현에 근거하여 고형 종양에서의 혈관 성장을 이미지화하는 방법으로서, (a) 상기 언급된 임의의 방사선 표지된 시클로펩티드를 환자에게 투여하고, (b) 체내 또는 이의 일부내 방사선 표지된 시클릭 폴리펩티클로펩티드의 분포를 이미지화하기 위해 양전자 방출 단층촬영술(PET) 및 단일광자방출 전산화 단층촬영술(SPECT)로 이루어진 군으로부터 선택된 핵 이미지화 기술을 사용하고; c) 방사선 표지된 시클로펩티드의 분포를 고형 종양내 혈관의 성장에 대해 상호관련시키는 것을 포함하는 방법이다. 일 구체예에서, 인테그린 수용체는 $\alpha_v\beta_3$이다.

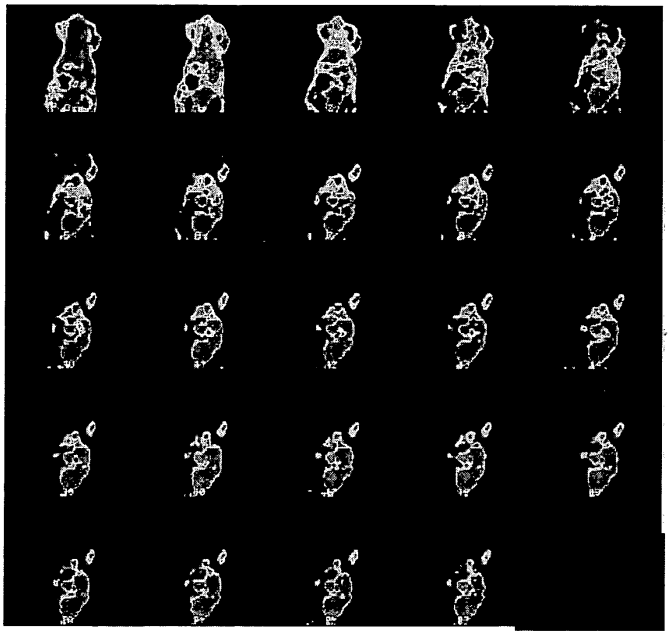
<221> 인테그린 $\alpha_v\beta_3$은 종양 성장 및 혈관신생을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 환자내 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린의 비침입성 시각화 및 정량화는 다양하게 적용될 수 있다. 이러한 적용으로는 $\alpha_v\beta_3$ 길항제로의 치료 전에 $\alpha_v\beta_3$ 수준의 측정이다. $\alpha_v\beta_3$ 발현이 없거나 낮은 환자는 $\alpha_v\beta_3$ 길항제 요법이 이롭지 않을 수 있고, 이에 따라 대안적인 치료를 받을 수 있다. $\alpha_v\beta_3$ 양성 병변이 있는 환자는 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린의 억제를 평가하는 본 출원의 화합물의 사용에 근거하여 최적화된 치료를 받을 수 있다.

<222> 본 출원의 화합물 또는 이의 유도체의 약제 조성물은 비경구 투여용 용액 또는 동결건조된 분말로서 제형될 수 있다. 분말은 적합한 희석제 또는 그 밖의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용전에 첨가함으로써 재구성될 수 있다. 액체 제형은 일반적으로 완충된 등장성의 수용액이다. 적합한 희석제의 예는 정상 등장성 염 용액, 수중 5% 덱스트로즈 또는 완충된 나트륨 또는 암모늄 아세테이트 용액이다. 이러한 제형은 특히 비경구 투여에 적합하지만, 경구 투여에도 사용될 수 있다. 또한, 폴리비닐피롤리디논, 젤라틴, 히드록시셀룰로즈, 아카시아, 폴리에틸렌 글리콜, 만니톨, 염화나트륨 또는 나트륨 시트레이트와 같은 부형제가 첨가될 수 있다. 다르게는, 본 화합물은 경구 투여를 위해 캡슐화되거나 타정되거나 에멀젼 또는 시럽으로 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 고체 또는 액체 담체는 조성물을 개선시키거나 안정화시키기 위해, 또는 조성물의 제조를 용이하게 하기 위해 첨가될 수 있다. 액체 담체는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 글리세린, 염수, 알코올 또는 물을 포함한다. 고체 담체는 전분, 락토즈, 황산칼슘, 이수화물, 백토(terra alba), 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산, 탈크, 펙틴, 아카시아, 아가 또는 젤라틴을 포함한다. 또한, 담체는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 서방형 물질을 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 약제 제제는 정제 형태를 위한 밀링(milling), 혼합, 과립화, 및 필요에 따라 압축; 또는 경질 젤라틴 캡슐 형태를 위한 밀링, 혼합 및 충전을 포함하는 통상적인 조제 기술을 따라 제조된다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 엘릭시르(elixir), 에멀젼 또는 수성 또는 비수성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 액체 제형은 직접 p.o. 투여되거나 연질 젤라틴 캡슐로 충전될 수 있다. 이러한 각각의 투여 방법에 적합한 제형은 예를 들어, 문헌(REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)에서 찾아볼 수 있다.

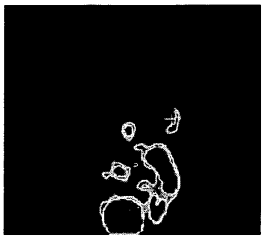
<223> 본원의 약제 조성물은 멸균된 주사가능 제제의 형태일 수 있다. 비경구 투여에 적합한 제형은 제형에 등장성을 부여하는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제형이 의도된 수혜자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사액 및 현탁화제; 및 농후제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

도면

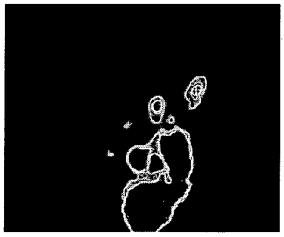
도면1



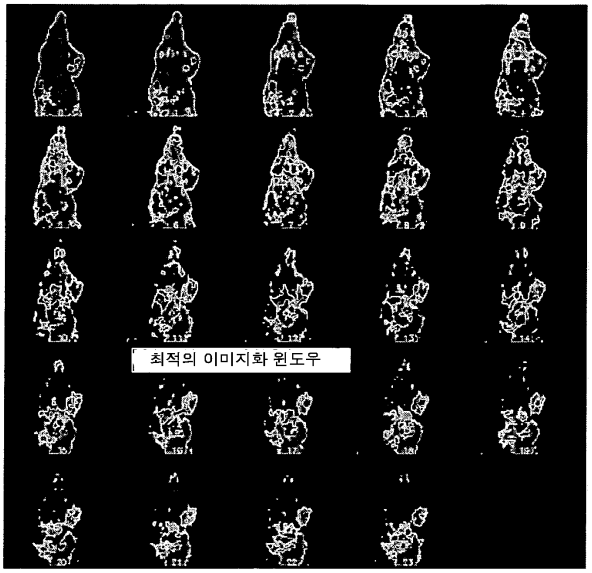
도면2A



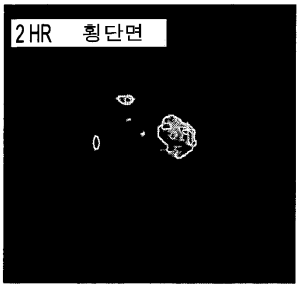
도면2B



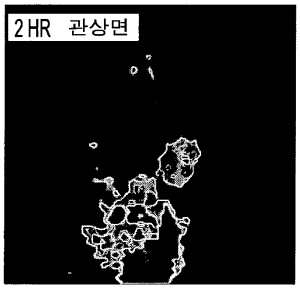
도면3



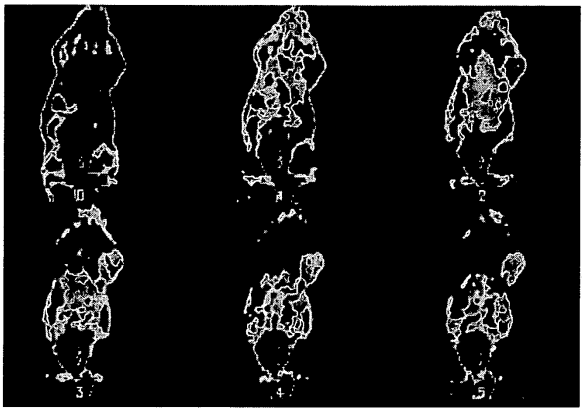
도면4A



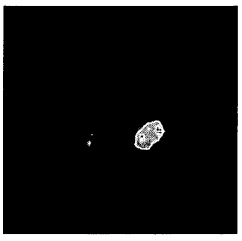
도면4B



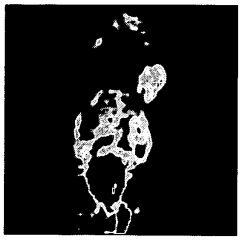
도면5



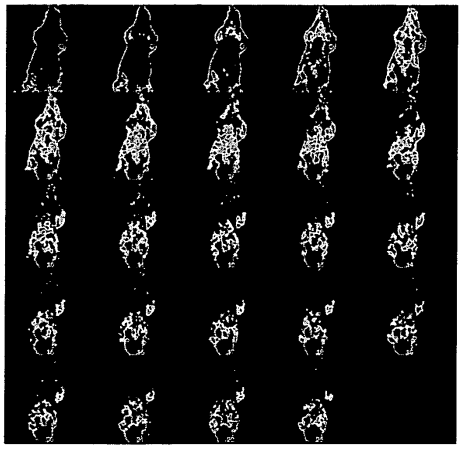
도면6A



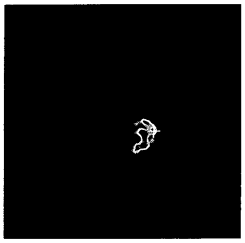
도면6B



도면7



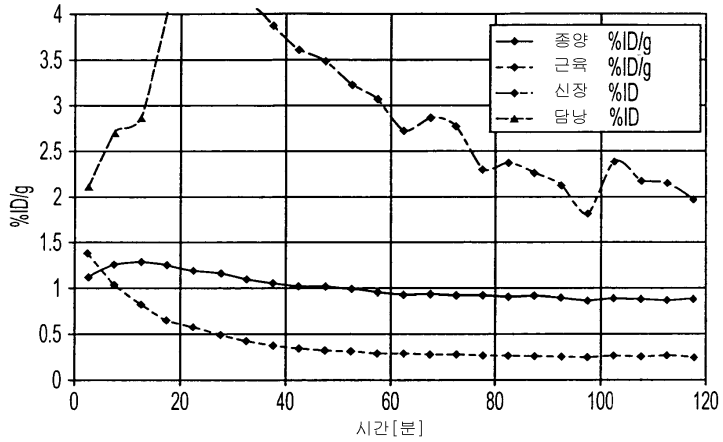
도면8A



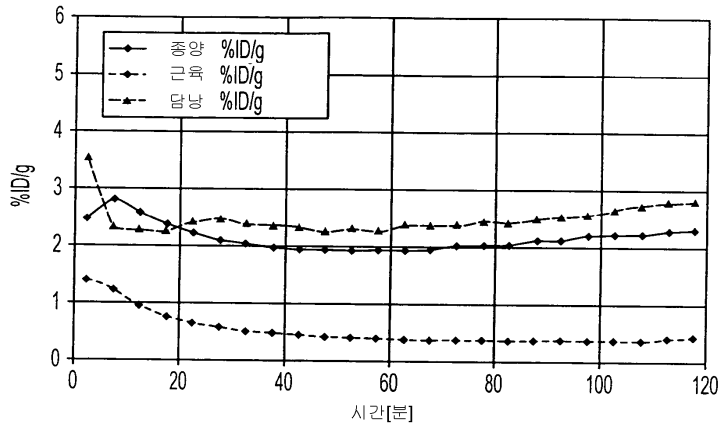
도면8B



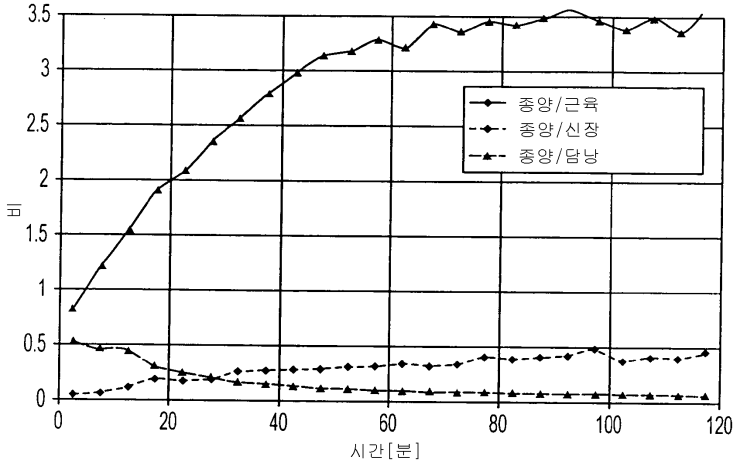
도면9



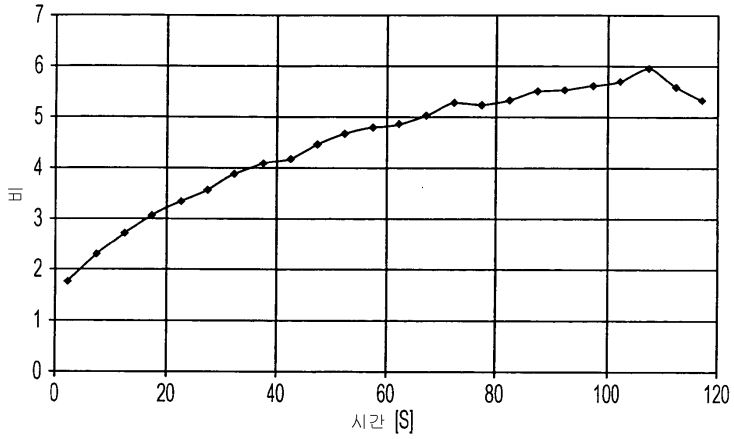
도면10



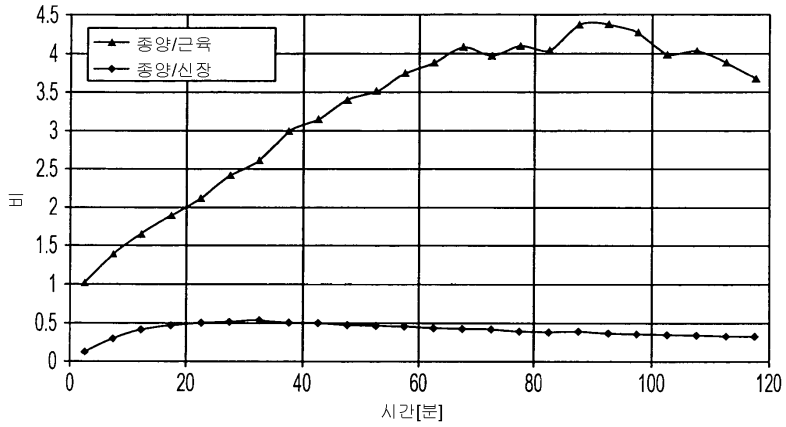
도면11



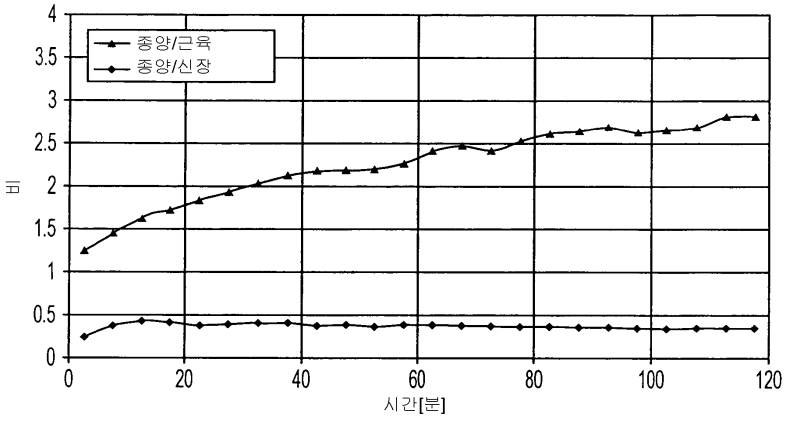
도면12



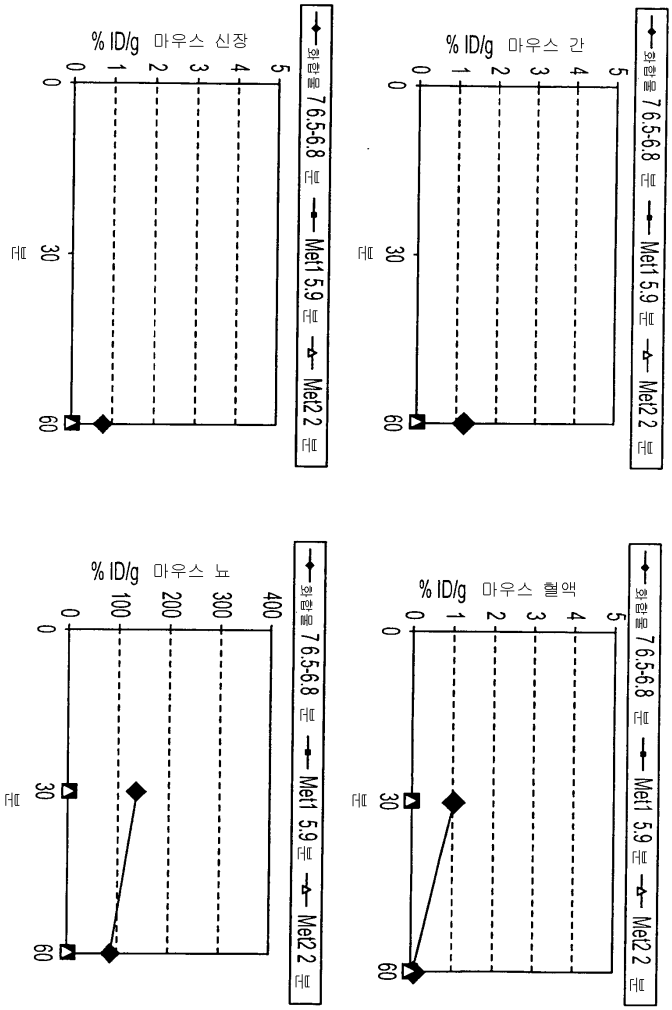
도면13



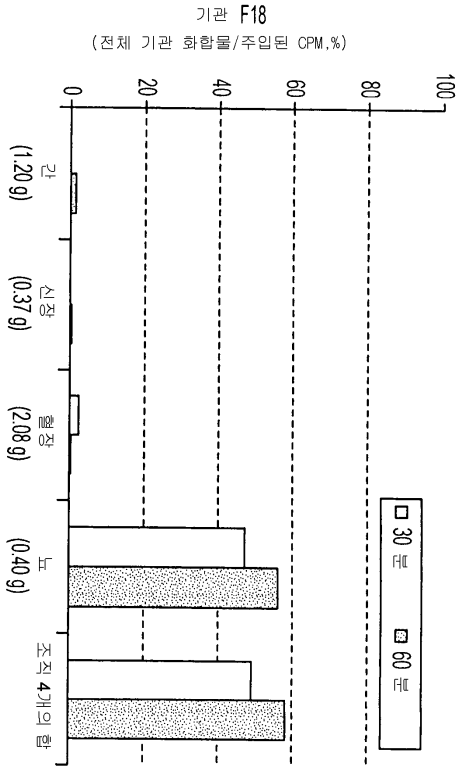
도면14



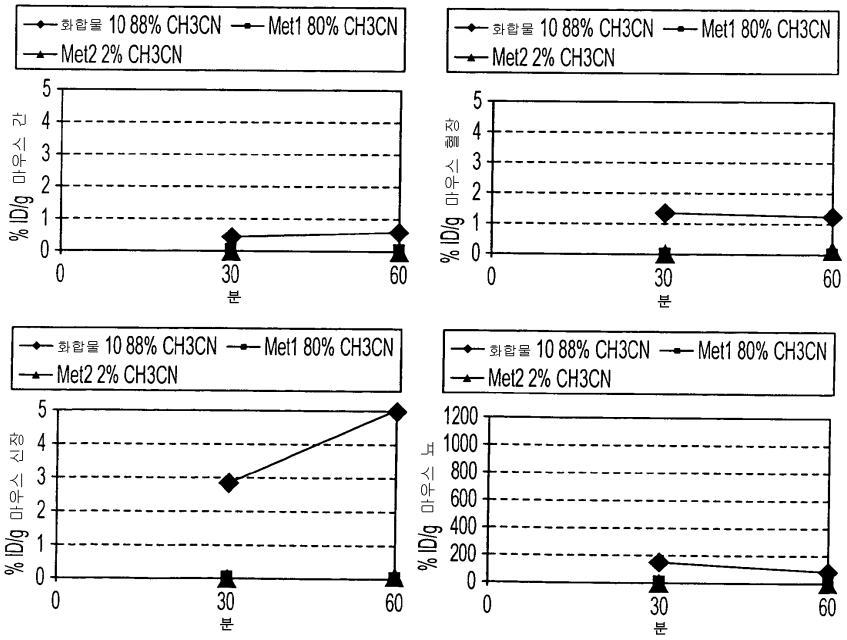
도면15A


% ID/g 마우스 간
% ID/g 마우스 신장
% ID/g 마우스 혈액
% ID/g 뇌
화합물 7 6.5-6.8 분
Met1 5.9 분
Met2 2 분
분
0
30
60
1
2
3
4
5
100
200
300
400

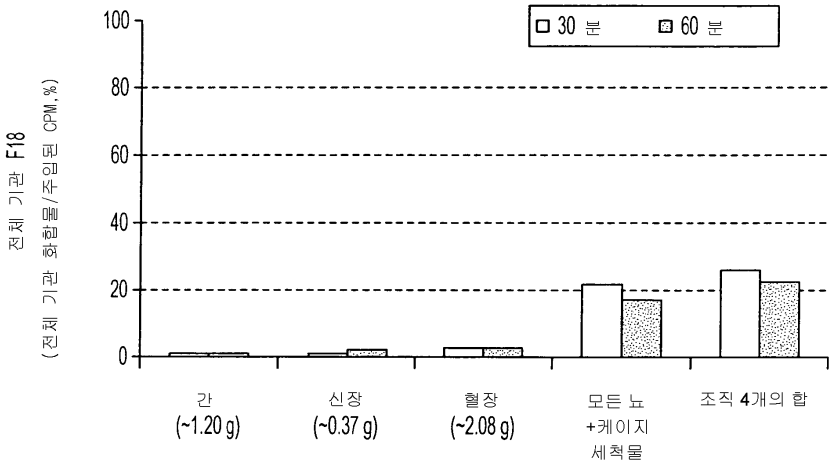
도면15B


기관 F18
(전체 기관 화합물/주입된 CPM,%)
0
20
40
60
80
100
간 (1.20 g)
신장 (0.37 g)
혈장 (2.08 g)
뇌 (0.40 g)
조직 4개의 합
30 분
60 분

도면16A


화합물 10 88% CH3CN
Met1 80% CH3CN
Met2 2% CH3CN
% ID/g 마우스 간
% ID/g 마우스 혈장
% ID/g 마우스 신장
% ID/g 뇌
분
0
30
60

도면16B


30 분
60 분
100
80
60
40
20
0
전체 기관 F18
(전체 기관 화합물/주입된 CPM,%)
간
(~1.20 g)
신장
(~0.37 g)
혈장
(~2.08 g)
모든 뇨
+케이지
세척물
조직 4개의 합