



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월11일
 (11) 등록번호 10-1664855
 (24) 등록일자 2016년10월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/54 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 213/61* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7004960
- (22) 출원일자(국제) 2009년07월31일
 심사청구일자 2014년07월02일
- (85) 번역문제출일자 2011년03월02일
- (65) 공개번호 10-2011-0038725
- (43) 공개일자 2011년04월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/052456
- (87) 국제공개번호 WO 2010/014933
 국제공개일자 2010년02월04일
- (30) 우선권주장
 61/085,462 2008년08월01일 미국(US)
 61/111,791 2008년11월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 CA2669127 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 더 존스 홉킨스 유니버시티
 미국 메릴랜드주 21218 볼티모어 찰스 스트리트
 3400 엔.
- (72) 발명자
 팜퍼, 마틴, 길버트
 미국, 메릴랜드주 21212, 볼티모어, 처치워드 로드 101
 미즈, 로니, 찰스
 미국, 버지니아주 22030, 페어팩스, 캐논볼 로드
 12320
 첸, 잉
 미국, 메릴랜드주 21093, 티모니움, 아파트 1, 브
 리지 트리 코트 14
- (74) 대리인
 김성남

전체 청구항 수 : 총 19 항

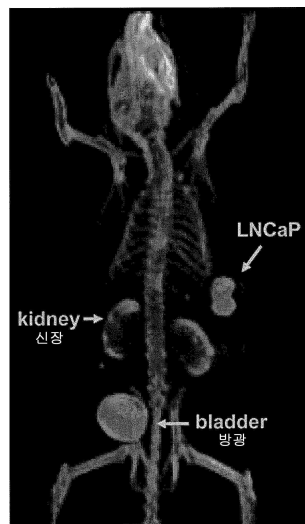
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **P SMA-결합제 및 그의 용도**

(57) 요약

방사성동위원소 치환기를 갖는 전립선-특이적 막 항원 (PSMA) 결합 화합물과 그의 화학적 전구체가 기술되어 있다. 이 화합물에는 피리딘 함유 화합물, 페닐히드라진 구조를 갖는 화합물과 아실화 라이신 화합물이 포함된다. 이 화합물은 예를 들면 전립선 암세포와 혈관형성을 조영화하기 위한 단일광자방출전산화단층촬영장치(SPECT)와 양전자방출촬영장치(PET)에 대한 방사핵종의 손쉬운 도입을 가능하게 한다.

대표도 - 도5

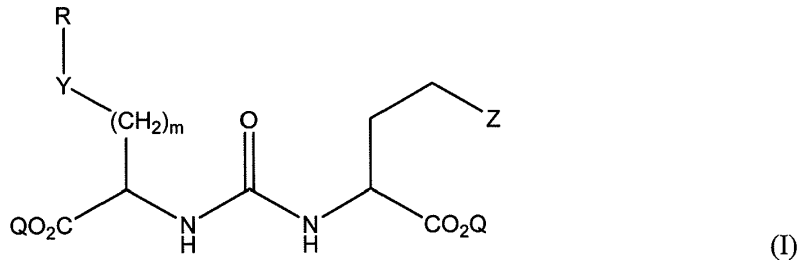


명세서

청구범위

청구항 1

하기에 나타낸 구조(I):

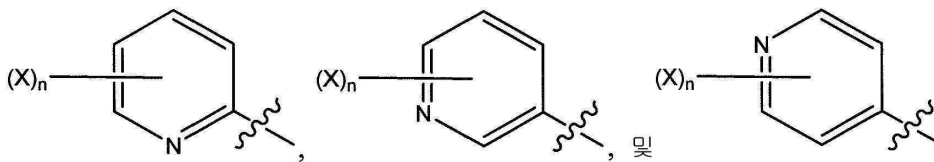


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,
식중 Z는 테트라졸 또는 CO₂Q이고;

각각의 Q는 벤질, p-메톡시벤질 (PMB), 3차 부틸 (^tBu), 메톡시메틸 (MOM), 메톡시에톡시메틸 (MEM), 메틸티오메틸 (MTM), 테트라하이드로피라닐 (THP), 테트라하이드로푸라닐 (THF), 벤질옥시메틸 (BOM), 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), t-부틸디메틸실릴 (TBDMS) 및 트리페닐메틸 (trityl 또는 Tr)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 보호기 또는 수소이고,

식중 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6;

R은 다음 구조:



로 구성된 그룹으로부터 선택부터 피리딘 링이고,

식중 X는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소 또는 -NHN=CHR³;

n는 1, 2, 3 또는 4;

Y는 S, C(O), NR'C(O) 또는 S(CH₂)_p; 식중 p는 1, 2 또는 3, R'는 H 이고; 및

R³는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소로 치환되는 아릴임;

을 갖는 화합물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

Z는 CO₂Q인 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서,
Q는 수소인 화합물.

청구항 4

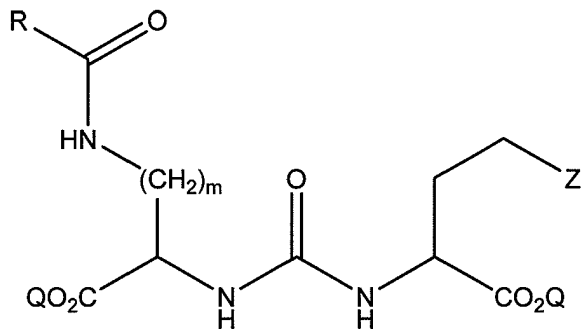
제 1항에 있어서,
m은 1, 2, 3 또는 4인 화합물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서,
다음 구조:



식중 m은 0이 아님;
를 갖는 화합물.

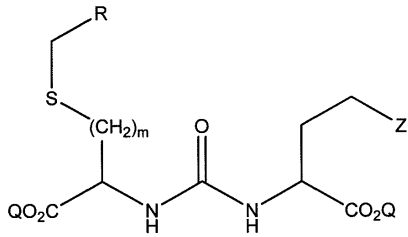
청구항 7

제 6항에 있어서,
Z는 CO₂Q, Q는 수소이고 m은 4인 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

다음 구조:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,

식중 m은 0이 아님;

를 갖는 화합물.

청구항 9

제 8항에 있어서,

Z는 CO₂Q, Q는 수소이고 m은 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1항에 있어서,

n은 1인 화합물.

청구항 12

제 1항에 있어서,

X는 불소, 요오드, 불소 또는 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성 동위원소인 화합물.

청구항 13

제 1항에 있어서,

X는 불소, 요오드, 또는 불소 또는 요오드의 방사성동위원소인 화합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제 1항에 있어서,

R은 방사성동위원소를 포함하는 화합물.

청구항 17

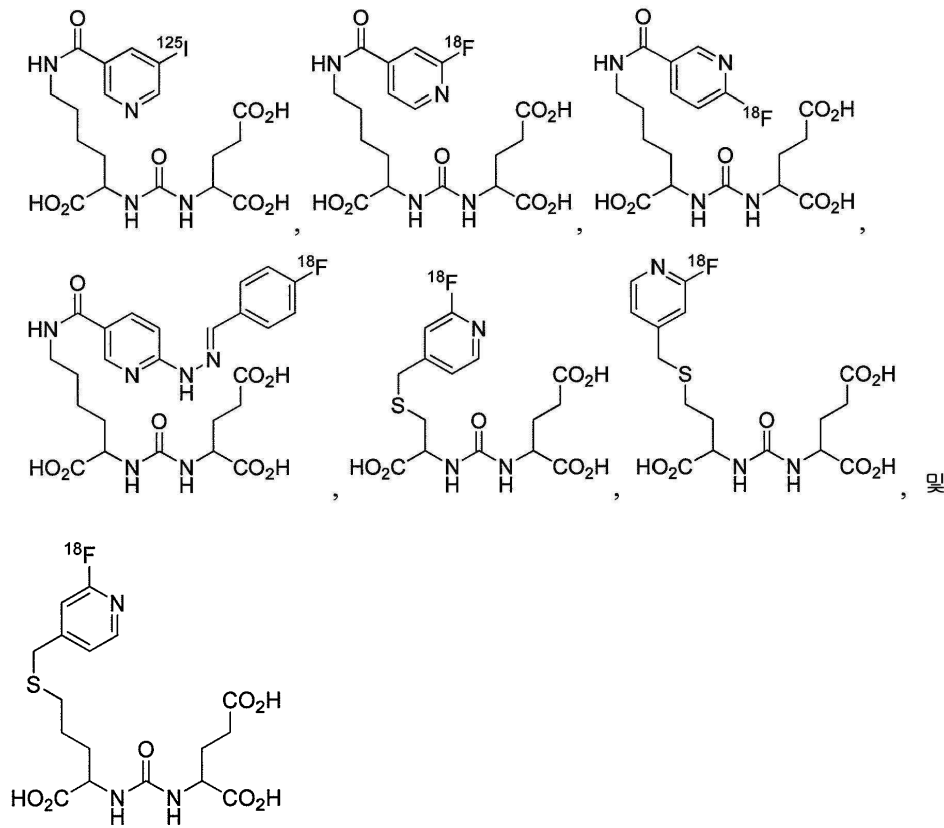
제 16항에 있어서,

상기 방사성동위원소는 ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{126}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{80}Br , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{82}Br , ^{83}Br 및 ^{211}At 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 18

제 1항에 있어서,

다음:



으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

하나 또는 그 이상의 세포, 장기 또는 조직을 조영하는 조성물로서,

상기 조성물은 청구항 1항 내지 4항, 6항 내지 9항, 11항 내지 13항 및 16항 내지 18항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서,

상기 하나 이상의 장기 또는 조직은 전립선 조직, 신장 조직, 뇌 조직, 혈관 조직 또는 종양 조직을 포함하는 조성물.

청구항 23

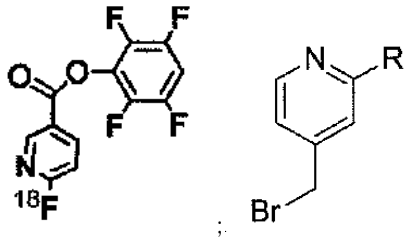
종양을 치료하는 조성물로서,

상기 조성물은 치료적으로 유효한 방사성동위원소를 포함하는 청구항 1항 내지 4항, 6항 내지 9항, 11항 내지 13항 및 16항 내지 18항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조성물.

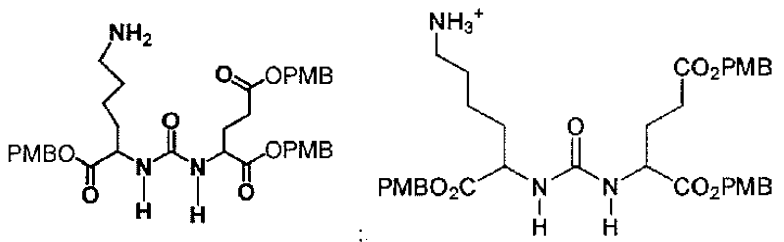
청구항 24

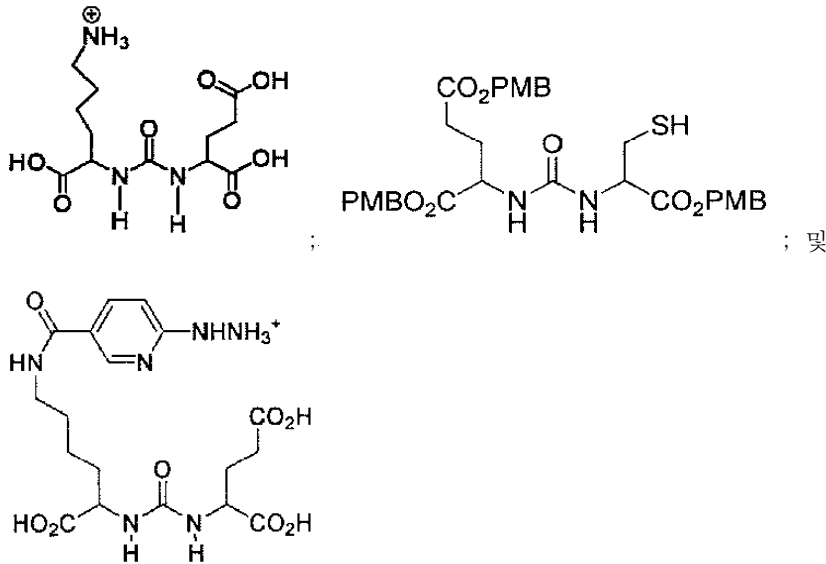
약제학적으로 허용가능한 캐리어 및 청구항 1항에 따른 화합물,

또는, 다음:



으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 방사성표지된 전구체와 결합(combination with)되어 상기 화합물을 생성하기 위해 필요한 다음:





를 포함하는 그룹으로부터 선택된 반응 전구체를 포함하는 포장된 약제학적 조성물, 여기서 R은 ^{18}F ; K^{18}F ; $4\text{-}^{18}\text{F}$ 플루오로벤즈알데히드 임; 및

공급된 상기 반응 전구체 및 상기 방사선표지된 전구체로부터 상기 화합물을 준비하기 위한 지시, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)을 표시하는 셀 또는 조직을 조영하기 위해 상기 포장된 약제학적 조성물을 사용하기 위한 지시, 또는 스트레스 관련 장애를 겪고 있는 환자의 글루타메이트 신경 전달을 조영하기 위해 상기 포장된 약제학적 조성물을 사용하기 위한 지시, 또는 전립선 암을 조영하기 위해 상기 포장된 약제학적 조성물을 사용하기 위한 지시 중 적어도 하나를 포함하는 표시(indicia)를 포함하는 키트.

청구항 25

제 1항에 있어서,

상기 약제학적으로 허용가능한 염은 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 또는 제4급 암모늄 염인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본출원은 2008년 8월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 61/085,462호 및 2008년 11월 6일에 출원된 61/111,791호에 대해 우선권을 주장하고, 그 전체 내용은 본명세서에 참고로서 포함된다. 본 발명은 NIH grant NIH U24 92871, NIH R21 CA1 14111, NIH CA1 11982, 및 DOD PC050825 하에서 미국 정부의 지원으로 행해졌다. 미국 정부는 본 발명에 어떠한 권리를 갖는다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 방사성동위원소 표지된 전립선 특이적 막 항원 (PSMA) 결합 화합물, 방사성동위원소 표지된 PSMA 결합 화합물의 화학적 전구체 및 상기 방사성동위원소 표지된 화합물을 사용한 조영 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 전립선 암 (PCa)은 사람에게 있어서 암관련 사망의 두번째로 많은 원인이다 (1). PCa로 인한 암의 단지 절반만이 진단시 임상적으로 국소화되고 나머지 절반은 피막의 확산을 나타낸다. PCa의 확산의 국소화와 더불어 PCa의 체내 전체 허용량(total body burden) 결정은 특히 새로운 병용 치료로서 치료에 중요한 실마리가 되고, 특히 집중 치료가 가능해진다. 또한, 어떤 암이 휴면 상태로 될지, 어떤 암이 악성 전이성 질병이 될지를 예측하는 능력과 함께, 암의 생물학에 대한 정보를 제공할 수 있는 표적제가 매우 필요하다. PCa를 포함하는 암의 국소화를 위한 현재의 임상 표준은 컴퓨터 단층촬영(CT)와 자기 공명(MR) 조영과 같은 해부학 기술로부터 MR

분광학, 단일광자방출전산화단층촬영장치(SPECT)와 양전자방출촬영장치(PET)와 같은 분자 조영을 사용하는 더욱 생리학적 관련 방법으로의 변화이다 (2). 분자 조영을 사용하는 그러한 최신 방법은 암 생리학을 이해하는데 필요한 생물학적 정보를 제공할 수 있어, 더욱 정확한 예후와 치료적 모니터링을 가능하게 한다. 분자 조영은 인비보에서 암을 검출할 뿐만 아니라, 메카니즘-특이적 시약이 사용된다면, 병소의 생물학에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공할 수 있다. 예를 들면, [¹⁸F]FDHT는 암의 안드로겐 수용체 상태를 연구하는데 사용될 수 있다 (3).

[0004] 다른 수많은 암과 달리, PCa는 기존의 분자 조영 추적자를 사용하여 특히 검출하기 어렵다. 이에 대한 이유로는 장기의 크기가 작고, 대부분의 방사성약물이 최종적으로 배설되는 방광에 가까우면서도, 다른 암에 비해 PCa의 성장과 대사 속도가 비교적 느리다는 것을 포함하는 여러 이유가 있다.

[0005] PCa의 비교적 낮은 대사로 인해, [¹⁸F]플루오로데옥시글루코스를 사용한 PET (FDG-PET)는 이 질병의 진단적 조영에 비효율적인 것으로 입증되었다. 콜린 시리즈 (4)(5)(6), 방사성표지된 아세테이트 (7), 항-1-아미노-3-[¹⁸F]플루오로시클로부틸-1-카복시산 (항[¹⁸F]F-F ACBC) (8)(9), 1-(2-데옥시-2-[¹⁸F]플루오로-L-아라비노아라비노실)-5-메틸우라실 ([¹⁸F]FMAU) (10) 및 [¹⁸F]플루오로디하이드로테스토스테론 ([¹⁸F]FDHT) (3)을 포함하여, PCa의 조영을 위한 다른 희망적인 실험적 방사성약물이 출현하고 있다. 각각은 장단점을 가져서, 어떠한 단일 물질도 이상적인 것은 아니다, 즉 모든 PCa 표현형에서 합성하기 쉽고, 대사는 적고 암-특이적 섭취를 나타내는 것은 아니다.

[0006] 전립선암과 더불어 대부분의 고형 종양 신생혈관 (11)에서 과발현하는 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)에 대한 과발현은 암 조영 및 치료에서 매력적인 표적이 되고 있다 (12)(13). PSMA계 물질은 PCa에서 중요한 예후 결정자로서 점점 인식되고 있는 이러한 마커의 존재를 나타낼 수 있다 (14). PSMA계 물질은 다양한 새로운 PCa 치료에 대한 표적이기도 하다 (15). ProstaScint™은 PCa 조영에 임상적으로 이용가능한 PSMA에 대한 ¹¹¹In-표지된 단클론 항체이다. ProstaScint™과 이 항체의 방사성표지된 변이체는 순환 시간이 길고 비표적 조직 대 표적의 콘트라스트가 불량하여, 이들 물질의 이용에 제한이 따른다 (16)(17)(18).

발명의 내용

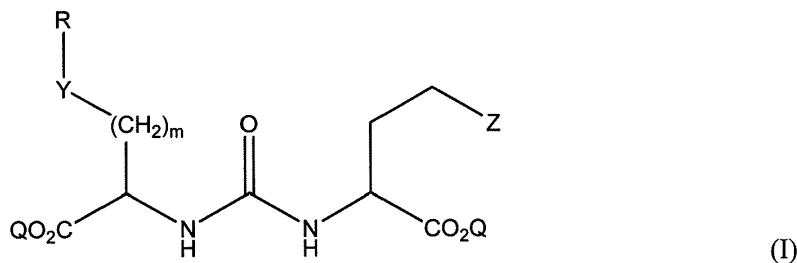
해결하려는 과제

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명은 전립선 암 및 혈관형성의 조영용의 신규한 조직-특이적 화합물에 대한 충족되지 못한 오랜 필요성을 만족시킨다. 본 발명은 특히 이전에 공지되거나 시사된 적이 없는, 선행기술과는 다른 개질된 조영제를 제공한다. 또한, 본 발명은 표적 조직과 비표적 조직 사이의 더 나은 콘트라스트를 주기 위한 조영제를 제공한다.

과제의 해결 수단

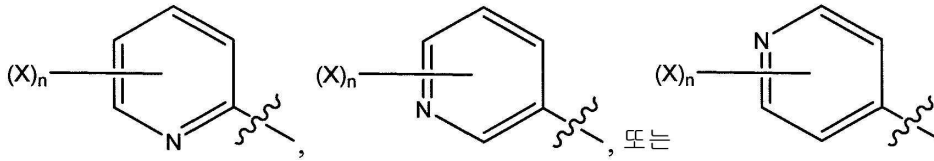
[0009] 본 발명은 하기에 나타낸 구조(I)를 갖는 화합물에 관한 것이다.



[0010]

[0011] 식중 Z는 테트라졸 또는 CO₂Q이고; 각각의 Q는 수소 또는 보호기로부터 독립적으로 선택된다.

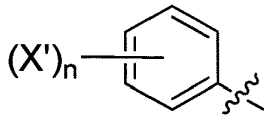
[0012] 일반식 I의 어떠한 구체예에서, m는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6; R는 다음 구조를 갖는 피리딘 링이고,



[0013]

[0014] 식중 X는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), B(OH)₂, -NHNH₂, -NHN=CHR³, -NHNH-CH₂R³; n는 1, 2, 3, 4, 또는 5; Y는 O, S, N(R'), C(O), NR'C(O), C(O)N(R'), OC(O), C(O)O, NR'C(O)NR', NR'C(S)NR', NR'S(O)₂, S(CH₂)_p, NR'(CH₂)_p, O(CH₂)_p, OC(O)CHR⁸NHC(O), NHC(O)CHR⁸NHC(O), 또는 공유 결합; 식중 p는 1, 2, 또는 3, R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬, 및 R⁸는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 치환될 수 있음; R²는 C₁-C₆ 알킬; 및 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

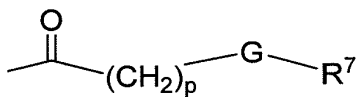
[0015] 일반식 I의 어떠한 구체예에서, m는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6; Y는 O, S, N(R'), C(O), NR'C(O), C(O)N(R'), OC(O), C(O)O, NR'C(O)NR', NR'C(S)NR', NR'S(O)₂, S(CH₂)_p, NR'(CH₂)_p, O(CH₂)_p, OC(O)CHR⁸NHC(O), NHC(O)CHR⁸NHC(O), 또는 공유 결합; 식중 p는 1, 2, 또는 3, R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬, 및 R⁸는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 치환될 수 있음; R은



[0016]

[0017] 식중 X'는 NHNH₂, -NHN=CHR³, 및 -NHNH-CH₂R³로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 식중 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 및 n는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0018] 일반식 I의 또다른 구체예에서, m는 4, Y는 NR'이고 R는



[0019]

[0020] 식중 G는 O, NR' 또는 공유 결합; R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬; p는 1, 2, 3, 또는 4, 및 R⁷는 NH₂, N=CHR³, NH-CH₂R³로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 식중 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

[0021] 본 발명의 일부 화합물은 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)과 상호작용한다. 그 결과, 이 화합물이 방사성동위원소를 포함할 때, 조영제, 진단제, 및/또는 치료제로 적합할 수 있다.

[0022] 많은 경우, 이 화합물에 사용되는 방사성동위원소는 수명이 짧다. 따라서 방사성동위원소로 표지된 화합물은

사용 직전 제조되거나, 투여용으로 충분한 양만큼만 제조된다. 이러한 이유로, 본 발명은 본 발명의 방사성동위원소로 표지된 화합물로 화학적으로 전환될 수 있는, 방사성동위원소로 표지된 화합물에 대한 전구체를 또한 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 PSMA의 활성 부위 (PDB ID: 3D7H)에 물 분자의 존재 하에, PSMA와 공동-결정화되어 있는, 결정 리간드 즉 **3**과 함께, **3**, **6** 및 **8**에 대한 최적 포즈의 겹침(overlay)을 나타낸다. 짙은 구(sphere)(아연 이온), 옅은 구(염소 이온).

도 2은 PSMA의 활성 부위에 물 분자의 부존재 하에, 결정 리간드(**3**)과 함께, **3**, **6** 및 **8**에 대한 최적 포즈의 겹침(겹침)을 나타낸다. 짙은 구(sphere)(아연 이온), 옅은 구(염소 이온).

도 3은 PCa 종양 모델에서 [¹²⁵I]**3** SPECT-CT를 나타낸다(주사후 4시간). PSMA+ PIP 종양 내에서만 섭취(uptake)가 일어남에 주목하라. 신장 내 섭취는 주로 신피질에 대한 [¹²⁵I]**3**의 특이적 결합으로 인한 것이다.

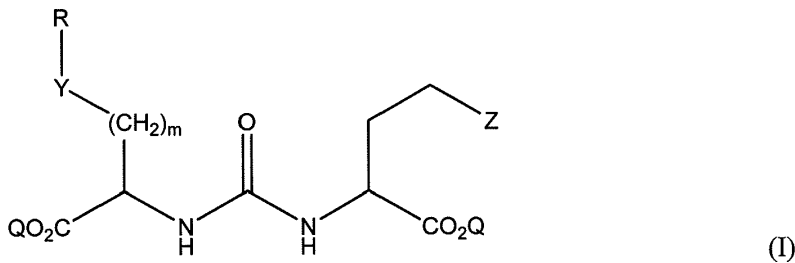
도 4는 PCa 종양 모델에서 CT로 공동등록된 [¹⁸F]**6** PET을 나타낸다(주사후 ~100분). PSMA+ PIP 종양 내에서만 섭취가 일어남에 주목하라. 신장 내 섭취는 주로 신피질에 대한 [¹²⁵I]**3**의 특이적 결합으로 인한 것이다. [¹²⁵I]**3** 사용시보다 이 물질을 사용시 종양 섭취가 더욱 강력하고 간(liver) 섭취는 작게 나타난다.

도 5는 PSMA+ LNCaP 종양 내 [¹²⁵I]**8** SPECT-CT을 나타낸다 (주사후 4시간). 종양 내 강력한 섭취에 주목하라. PSMA+ PIP에 대해서는 유사한 결과가 얻어졌지만, PSMA-flu 종양에서는 그렇지 않았다(데이터 미도시). 할로벤조일화된 유사체인 [¹²⁵I]**3** 및 [¹⁸F]**6**에 비해 이 물질을 사용시 신장과 간 섭취가 더 적다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

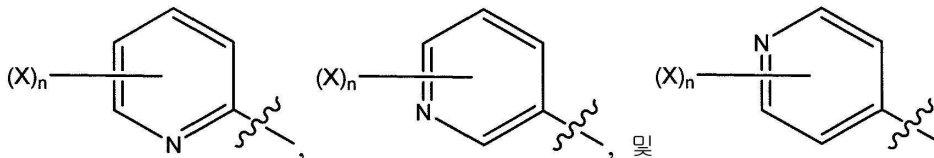
예시적 구체예에 대한 상세한 설명

본발명의 구체예는 아래에 나타낸 일반식 I에 따른 화합물을 포함한다:



식중 Z는 테트라졸 또는 CO₂Q, 및 각각의 Q는 수소 또는 보호기로부터 독립적으로 선택된다.

예시적 구체예 (A)에서, m는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6, R는 다음 그룹:

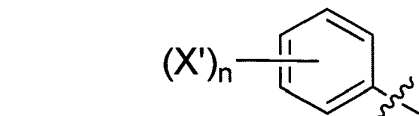


으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 피리딘 링이고,

식중 X는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²)₂, B(OH)₂, -NHNH₂, -NHN=CHR³, -NHNH-CH₂R³; n는 1, 2, 3, 4, 또는 5; Y는 O, S, N(R'), C(O), NRC(O), C(O)N(R'), OC(O), C(O)O, NRC(O)NR', NR'C(S)NR', NR'S(O)₂, S(CH₂)_p, NR'(CH₂)_p, O(CH₂)_p, OC(O)CHR⁸NHC(O), NHC(O)CHR⁸NHC(O), 또는 공

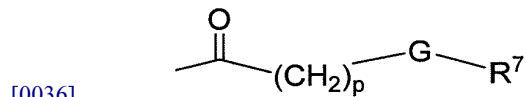
유 결합; p는 1, 2, 또는 3, R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬, 및 R⁸는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 치환될 수 있음; R²는 C₁-C₆ 알킬; 및 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

[0032] 또다른 구체예 (B)에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6; Y는 O, S, N(R'), C(O), NR'C(O), C(O)N(R'), OC(O), C(O)O, NR'C(O)NR', NR'C(S)NR', NR'S(O)₂, S(CH₂)_p, NR'(CH₂)_p, O(CH₂)_p, OC(O)CHR⁸NHC(O), NHC(O)CHR⁸NHC(O), 또는 공유 결합; p는 1, 2, 또는 3; R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬; R⁸는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 치환될 수 있음; R은



[0034] 식중 X'는 NHNH₂, -NHN=CHR³, 및 -NHNH-CH₂R³로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 식중 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소; NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R²는 C₁-C₆ 알킬; n는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다.

[0035] 또다른 구체예 (C)에서, m는 4; Y는 NR'; 및 R는



[0037] 식중 G는 O, NR' 또는 공유 결합; R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬; p는 1, 2, 3, 또는 4, 및 R⁷은 NH₂, N=CHR³, NH-CH₂R³, 식중 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소; NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴임, 으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; R²는 C₁-C₆ 알킬이고; 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다.

[0038] 본명세서에 기술되는 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심 또는 평면을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학활성 또는 라세미체로서 분리될 수 있다. 라세미체(racemate)의 광학분할, 비대칭 합성, 또는 광학활성 출발 물질로부터의 합성과 같은 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 업계에 널리 공지되어 있다. 라세미체의 광학분할은 예를 들면, 카이칼 HPLC 칼럼을 사용하여 광학분할체의 존재 하에서의 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 통상적 방법에 의해 이루어질 수 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등과 같은 많은 기하 이성질체가 본명세서에 기술된 화합물 내에 존재할 수 있고, 모든 그러한 안정한 이성질체는 본 발명의 범위 내로 간주된다. 본 발명 화합물의 시스와 트랜스 기하 이성질체가 기술되고, 이성질체의 혼합물로서, 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 특이적 입체화학이나 이성질체 형태가 특히 표시되어 있지 않는 한, 모든 카이랄(에난티오머와 디아스테레오머) 및 라세미 형태는 구조적 모든 기하 이성질체와 함께 본 발명에 포함된다.

[0039] 본명세서에 기술된 화합물은 하나 이상의 대전된 원자를 가질 수 있다. 예를 들면, 본화합물은 양쪽성이온이지만, 전체로서는 중성일 수 있다. 또다른 구체예에서는, pH와 기타 인자에 따라 하나 이상의 대전된 기를 가질

수 있다. 이들 구체예에서, 본화합물은 적절한 반대이온과 결합될 수 있다. 염을 제조하거나 반대이온을 교환하는 것은 업계에 널리 공지되어 있다. 일반적으로, 그러한 염은 이들 화합물의 유리산 형태를 적절한 염기(수산화, 탄산, 중탄산의 Na, Ca, Mg, 또는 K 등)의 화학양론적 양과 반응시키거나, 이들 화합물의 자유 염기 형태를 적절한 산의 화학양론적 양과 반응시켜 제조될 수 있다. 그러한 반응은 대표적으로는 물 내에서 또는 유기 용매 내에서, 또는 이들의 혼합물 내에서 수행된다. 반대 이온은 예를 들면 이온교환 크로마토그래피와 같은 이온교환 기술에 의해 변경될 수 있다. 모든 양쪽성 이온, 염, 및 반대이온은 특별히 표시되지 않는 한 본 발명에 포함된다. 어떤 구체예에서, 염과 반대 이온은 개체에 투여하기 위해 약제학적으로 허용가능할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 이후에 논의한다.

[0040] 어떤 화합물에 대한 구성 또는 식에서 어떠한 변수가 한번 이상 발생하면, 각 발생시의 그의 정의는 나머지 다른 발생시의 정의와는 독립적이다. 따라서, 만약 어떤 기가 n는 1, 2, 3, 4, 또는 5인 $(X)_n$ 으로 치환되는 것으로 표시되면, 그 기는 5개 까지의 X 기로 임의로 치환될 수 있고, 각각의 발생시, X의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 발생시킬 때만 허용가능하다.

[0041] 상기한 바와 같이, 다양한 식의 다양한 치환기는 "치환되거나" 또는 "치환될 수 있다". 본명세서에서 "치환"이라는 용어는 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않고, 치환으로 인해 안정한 화합물이 발생한다는 것을 조건으로, 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소가 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 치환기가 옥소(케토, 즉, =O)인 경우, 원자 상의 두 개의 수소가 치환된다. 본 발명은 본화합물 내에 발생하는 원자의 모든 동위원소(방사성동위원소 포함)를 포함하는 의도이다. 본화합물이 치환될 때, 본명세서에 기술된 것과 같은 하나 이상의 적절한 기에 의해 하나 이상의 가능한 위치, 대표적으로는 1, 2, 3 또는 4 위치에서 치환될 수 있다. "치환된" 기 상에 존재할 수 있는 적절한 기는 예를 들면, 할로겐; 시아노; 히드록실; 니트로; 아지도; 아미노; 알카노일(예를 들면, 아실과 같은 C₁-C₆ 알카노일기 등); 카르복사미도; 알킬기 (1 내지 약 8 탄소 원자, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기 포함); 알케닐 및 알킬닐기 (하나 이상의 비포화 연결부위 및 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자와 같이 2 내지 약 8개의 탄소원자를 포함); 하나 이상의 산소 연결부위 및 1 내지 약 8, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소 원자를 갖는 알콕시기; 페녹시와 같은 아릴옥시; 하나 이상의 티오에테르 연결부위 및 1 내지 약 8 탄소 원자, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소 원자를 갖는 것들을 포함하는 알킬티오기; 하나 이상의 설피닐 연결부위 및 1 내지 약 8 탄소 원자, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자를 갖는 것들을 포함하는 알킬설피닐기; 하나 이상의 설포닐 연결부위 및 1 내지 약 8 탄소 원자, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자를 갖는 것들을 포함하는 알킬설포닐기; 하나 이상의 N 원자 및 1 내지 약 8, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 탄소 원자를 갖는 것들을 포함하는 아미노알킬기; 4, 5, 6 또는 그 이상의 탄소 및 하나 이상의 링을 갖는 카르보시클릭 아릴 (예를 들면, 페닐, 비페닐, 나프틸, 등, 각각의 링은 치환되거나 비치환된 방향족임); 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 링 및 6 내지 약 18 링 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (예를 들면 벤질); 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 링 및 6 내지 약 18 링 탄소 원자를 갖는 아릴알콕시 (예를 들면 O-벤질); 또는 하나의 링 당 3 내지 약 8원을 갖고 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 갖는 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 링을 갖는 포화, 비포화, 또는 방향족 헤테로시클릭기 (예를 들면 쿠마리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 푸라닐, 피롤리닐, 티에닐, 티아졸리닐, 트리아지닐, 옥사졸리닐, 이속사졸리닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 및 피롤리디닐)를 포함한다. 그러한 헤테로시클릭기는 예를 들면 하이드록시, 알킬, 알콕시, 할로겐 및 아미노로 더욱 치환될 수 있다.

[0042] 본명세서에서 사용된, "알킬"은 분지, 직쇄, 및 시클릭 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 의도이다. 알킬의 예시는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 및 sec-펜틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 어떠한 구체예에서, 알킬기는 C₁-C₆ 알킬기 또는 C₁-C₄ 알킬기이다. 특히 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 및 3-펜틸이다. 본명세서에서 사용된 "C₁-C₆ 알킬"이라는 용어는 완전히 포화되거나 (시클로알킬)알킬과 같은 하이브리드인 직쇄, 분지, 또는 시클릭 C₁-C₆ 탄화수소를 의미한다. C₁-C₆ 알킬 치환기의 예시는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (n-프로필 (n-Pr, ⁿPr), iso-프로필 (i-Pr, ⁱPr), 및 시클로프로필 (c-Pr, ^cPr)을 포함), 부틸 (n-부틸 (n-Bu, ⁿBu), iso-부틸 (i-Bu, ⁱBu), sec-부틸 (s-Bu, ^sBu), tert-부틸 (t-Bu, ^tBu), 또는 시클로부틸 (c-Bu, ^cBu)을 포함), 등을 포함한다. "시클로알킬"은 포화 링 기, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실을 포함하는 의도이다. 시클로알킬기는 대표적으로 3 내지 약 8 링 원을 갖는다. "(시클로알킬)알킬"이라는 용어에서, 시클로알킬, 및 알킬은 상기한 바와 같고, 부착점은

알킬기 상에 있다. 이 용어는 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 및 시클로헥실메틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

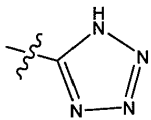
- [0043] 본명세서에서 사용된 "알케닐"은 예를 들면 에테닐 및 프로페닐과 같이, 사슬을 따라 어떠한 안정점에서 발생할 수 있는 하나 이상의 비포화 탄소-탄소 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 구성의 탄화수소를 포함하는 의도이다. 알케닐기는 대표적으로 2 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 2 내지 약 6 탄소 원자를 갖는다.
- [0044] 본명세서에서 사용된 "알키닐"은 예를 들면 에티닐 및 프로피닐과 같이, 사슬을 따라 어떠한 안정점에서 발생할 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 구성의 탄화수소를 포함하는 의도이다. 알키닐기는 대표적으로 2 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 2 내지 약 6 탄소 원자를 갖는다.
- [0045] 본명세서에서 사용된 "할로알킬"은 1 또는 그 이상의 할로젠 원자로 치환된, 특정수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소를 포함하는 의도이다. 할로알킬의 예시는 모노-, 디-, 또는 트리-플루오로메틸, 모노-, 디-, 또는 트리-클로로메틸, 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 또는 펜타-플루오로에틸, 및 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 또는 펜타-클로로에틸, 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 할로알킬기는 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는다.
- [0046] 본명세서에서 사용된 "알콕시"는 산소 다리를 통해 결합된 상기한 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 알콕시의 예시는 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, i-프로톡시, n-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, n-헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 및 3-메틸펜톡시를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 알콕시기는 대표적으로 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는다.
- [0047] 본명세서에서 사용된 "할로알콕시"는 산소 다리를 통해 결합된, 표시된 수의 탄소원자를 갖는 상기한 바와 같은 할로알킬기를 나타낸다. 할로알콕시기는 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는다.
- [0048] 본명세서에서 사용된 "알킬티오"는 하나 이상의 티오에테르 연결부위 및 대표적으로 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다.
- [0049] 본명세서에서 사용된 "알킬설퍼닐"이라는 용어는 하나 이상의 설퍼사이드 (SO) 연결부위 및 대표적으로 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다.
- [0050] 본명세서에서 사용된 라는 용어는 "알킬설포닐"이라는 용어는 하나 이상의 설포닐 (SO₂) 연결부위 및 대표적으로 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다.
- [0051] 본명세서에서 사용된 "알킬아미노"라는 용어는 하나 이상의 일차, 2차 및/또는 3차 아민기 및 대표적으로 1 내지 약 8 탄소 원자, 더욱 대표적으로 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다.
- [0052] 본명세서에서 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 말하고; "반대이온"은 클로라이드, 브로마이드, 히드록사이드, 아세테이트, 설페이트 등과 같이 작고, 음으로 대전된 종을 나타내기 위해 사용된다.
- [0053] 본명세서에서 사용된 "카르보시클릭기"는 포화, 부분적으로 비포화, 또는 방향족인 어떠한 안정한 3- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7- 내지 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭기를 의미하는 의도이다. 또한, 본명세서의 어딘가에서 예시된 것에 대해 부가적으로, 그러한 탄소환은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, [3.3.0]비시클로옥타닐, [4.3.0]비시클로노나닐, [4.4.0]비시클로데카닐, [2.2.2]비시클로옥타닐, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 및 테트라하이드로나프틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0054] 본명세서에서 사용된 "아릴"이라는 용어는 링 구성원으로서 헤테로 원자 없이, 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 링 및 6 내지 약 18 링 원자를 함유하는 기를 포함한다. 아릴기의 예시로는 페닐, 및 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함하는 나프틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0055] 본명세서에서 사용된 "헤테로시클릭기"는 적어도 하나의 링이 N, O 또는 S로부터 선택된 원자를 함유하고, 링당 3- 내지 8-원을 갖는 1 내지 3개 (융합될 수도 있는) 링을 갖는 포화, 부분적 불포화 또는 불포화 (방향족) 기를 포함하는 의도이다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. "헤테로시클로알킬"이라는 용어는 포화 헤테로시클릭기를 의미하기 위해 사용된다.
- [0056] 헤테로시클릭 링은 안정한 구조를 생성하는 어떠한 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트 기에 부착될 수

있다. 본명세서에서 기술된 헤테로시클릭 링은 결과적으로 생성되는 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 상의 질소는 임의로 4차화될 수 있다.

[0057] 본명세서에서 사용된 "헤테로아릴"이라는 용어는 탄소 원자 및 N, O 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4 헤테로원자를 포함하는 어떠한 안정한 5- 내지 7-원 모노시클릭 또는 10- 내지 14-원 비시클릭 헤테로시클릭 방향족 링 시스템을 포함하는 의도이다. 예시적인 구체예에서, 방향족 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수는 2 이하, 대표적으로 1 이하이다.

[0058] 헤테로아릴의 예시는 본명세서의 어딘가에서 예시된 것들 및 아크리디닐, 아조닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카바졸릴, NH-카바졸릴, 카르보리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 2H.6HA, 5,2-디아자지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]테트라하이드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴;-1,2,5옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페노잔티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리독사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹사리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 잔테닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 헤테로아릴기는 피리디닐, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 이미다졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0059] 어떠한 구체예에서, Z는 테트라졸 또는 CO₂Q이다. Z가 테트라졸일 때, 이 테트라졸 링은 아래에 나타낸 바와 같이 탄소 원자를 통해 결합된다.



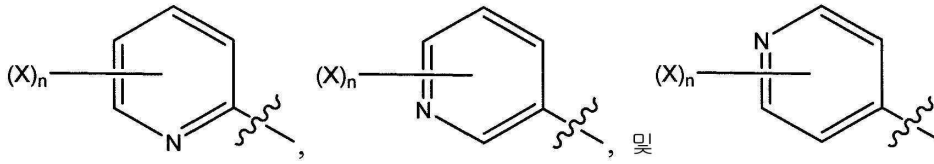
[0060] 어떠한 구체예에서, Q는 보호기이다. 본명세서에서 사용된 "보호기"는 분자 내의 재생된 관능기 또는 기타 관능기를 공격하지 않는, 쉽게 구할 수 있는 시약에 의해 선택적으로 제거될 수 있는 화학적 치환기이다. 적절한 보호기는 예를 들면 Wutz et al. ("Greene's Protective Groups in Organic synthesis, Fourth Edition," Wiley-Interscience, 2007)에서 알 수 있다. Wutz et al. (pages 533-643)에 기술된 카르복실기의 보호를 위한 보호기는 어떠한 구체예에서 사용된다. 어떠한 구체예에서, 보호기는 산 처리에 의해 제거가능하다. 보호기의 특이적 예시는 벤질, p-메톡시벤질 (PMB), 3차 부틸 (^tBu), 메톡시메틸 (MOM), 메톡시에톡시메틸 (MEM), 메틸티오메틸 (MTM), 테트라하이드로피라닐 (THP), 테트라하이드로푸라닐 (THF), 벤질옥시메틸 (BOM), 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), t-부틸디메틸실릴 (TBDMs), 및 트리페닐메틸 (trityl, Tr)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0062] 어떠한 구체예에서, R⁸는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 치환될 수 있다. 어떠한 구체예에서, R⁸은 천연 또는 합성 α-아미노산의 측쇄를 나타낸다. 특이적 R⁸의 예시는 수소, 메틸 (CH₃), 이소프로필 (CH(CH₃)₂), 2,2-디메틸에틸 (CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸프로필 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 페닐, 4-하이드록시페닐, 하이드록시메틸 (CH₂OH), 카르복시메틸 (CH₂CO₂H), 티오메틸 (CH₂SH), 이미다졸릴메틸, 인돌릴메틸, 등을 포함한다.

[0063] 어떠한 구체예는 Z가 CO₂Q인 일반식 I에 따른 화합물을 포함한다. 또다른 구체예에서, Q는 수소이다. 어떠한 특이적 구체예에서, Z는 CO₂Q이고 Q는 수소이다.

[0064] 어떠한 구체예는 m는 1, 2, 3, 또는 4인 일반식 I에 따른 화합물을 포함한다.

[0065] 또다른 구체예는 식중 m는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6; R는 다음 그룹:



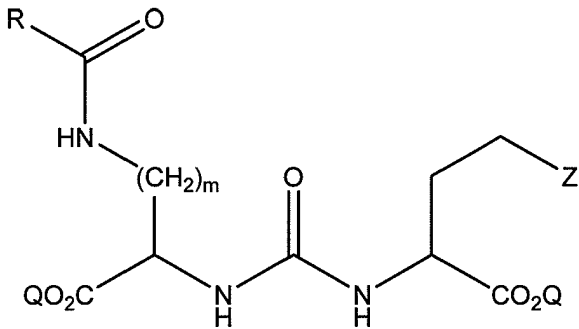
[0066]

으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 피리딘 링이고,

[0067]

[0068] 식중 X는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), B(OH)₂, -NHNH₂, -NHN=CHR³, -NHNH-CH₂R³인 일반식 I에 따른 화합물을 포함한다. 어떠한 구체예에서, n는 1이다. 각각의 Q는 수소 또는 보호기로부터 독립적으로 선택되고; Z는 테트라졸 또는 CO₂Q; Y는 O, S, N(R'), C(O), NR'C(O), C(O)N(R'), OC(O), C(O)O, NR'C(O)NR', NR'C(S)NR', NRS(O)₂, S(CH₂)_p, NR'(CH₂)_p, O(CH₂)_p, OC(O)CHR⁸NHC(O), NHC(O)CHR⁸NHC(O), 또는 공유 결합이고; 식중 p는 1, 2, 또는 3, R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬, 및 R⁸는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 치환될 수 있고; R²는 C₁-C₆ 알킬; 및 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소; NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 어떠한 구체예에서, R³는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소로 치환된 아릴이다.

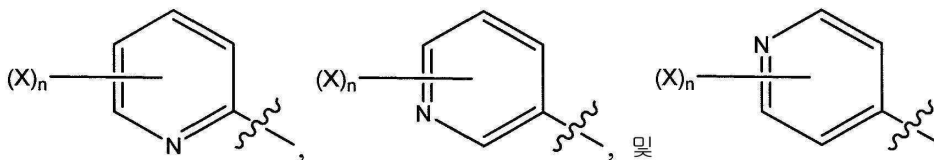
[0069] 또다른 구체예는 다음 구조를 갖는 화합물을 포함한다:



[0070]

식중 m는 0이 아님. R는 다음 그룹:

[0071]



[0072]

으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 피리딘 링이고,

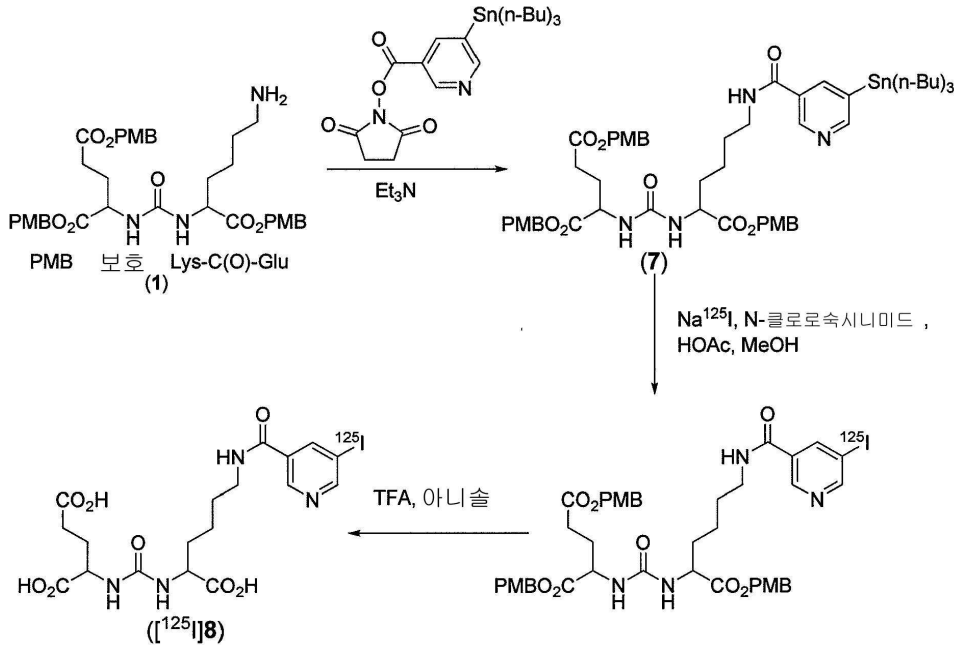
[0073]

[0074] 식중 X는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), B(OH)₂, -NHNH₂, -NHN=CHR³, 또는 -NHNH-CH₂R³이다. R²는 C₁-C₆ 알킬; 및 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소; NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃,

$\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, 또는 $\text{B}(\text{OH})_2$ 로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 어떠한 구체예에서, n는 1이다. 또다른 특이적 구체예는 X는 불소, 요오드, 또는 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소인 화합물을 포함한다. 어떠한 구체예에서, R^3 는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소로 치환된 아릴이다. 특이적 구체예는 상기한 구조를 갖고, Z는 CO_2Q , Q는 수소, 및 m는 4인 화합물을 포함한다.

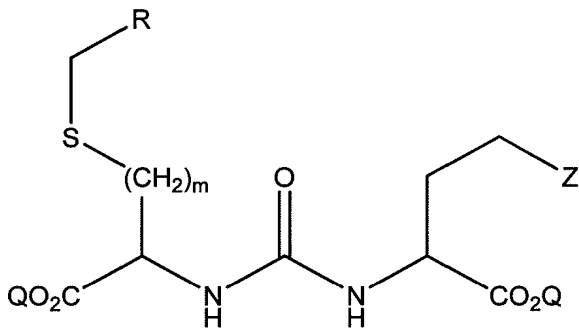
[0075] 본구체예에 따른 화합물은 예를 들면, 아래에 나타낸 바와 같이 반응식 1에 따라, p-메톡시벤질 (PMB) 보호된 전구체 Lys-C(O)-Glu로부터 제조될 수 있다.

[0076] 반응식 1



[0077]

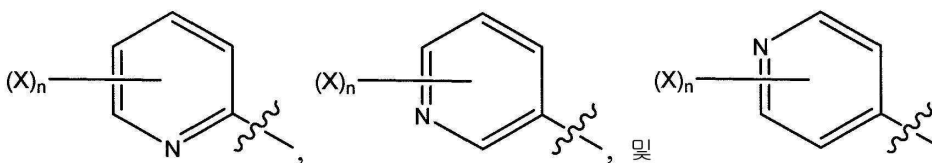
[0078] 또다른 구체예는 다음 구조



[0079]

[0080] 식중 m는 0이 아님,

[0081] 를 갖는 화합물을 포함한다. R는 다음 그룹:



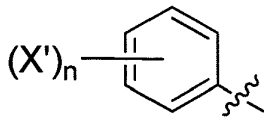
[0082]

[0083] 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 피리딘 링이고,

[0084] 식중 X는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의

방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, $\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHN}=\text{CHR}^3$, $-\text{NHNH}-\text{CH}_2\text{R}^3$ 이다. R^2 는 C_1 - C_6 알킬; 및 R^3 는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소; NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, 또는 $\text{B}(\text{OH})_2$ 로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 어떠한 구체예에서, n는 1이다. 또다른 특이적 구체예는 X는 불소, 요오드, 또는 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소인 화합물을 포함한다. 어떠한 구체예에서, R^3 는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소로 치환된 아릴이다. 특이적 구체예는 상기한 구조를 갖고, Z는 CO_2Q , Q는 수소이고 m는 1, 2, 또는 3인 화합물을 포함한다.

[0085] 또다른 구체예는 R이 아래 구조:



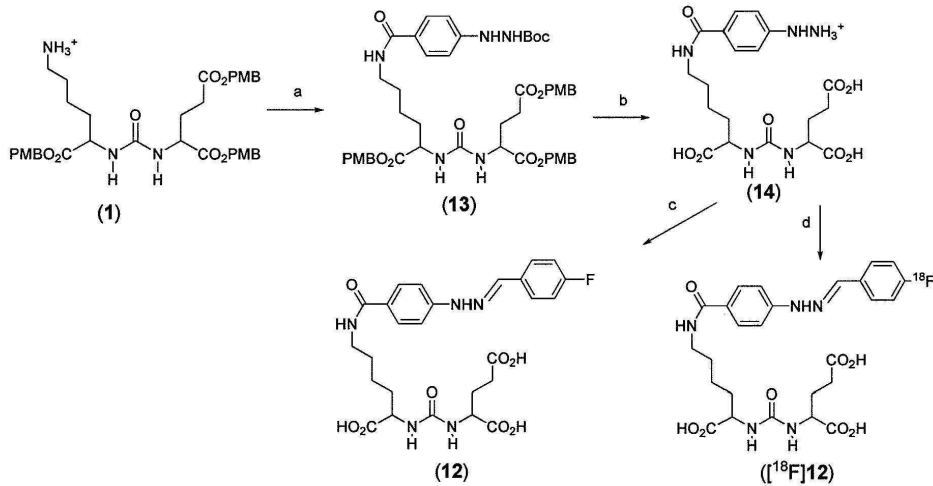
[0086]

[0087] 식중 X'는 $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHN}=\text{CHR}^3$, $-\text{NHNH}-\text{CH}_2\text{R}^3$ 로 구성된 그룹으로부터 선택됨,

[0088] 인 일반식 I에 따른 화합물을 포함한다. 그러한 구체예에서, R^3 는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소로 치환됨; NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, $\text{B}(\text{OH})_2$ 로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. R^2 는 C_1 - C_6 알킬; 및 R^3 는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소, NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, 또는 $\text{B}(\text{OH})_2$ 로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 어떠한 구체예에서, R^3 는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소로 치환된 아릴이다. 특이적 구체예는 n는 1인 화합물을 포함한다.

[0089] 본구체예에 따른 화합물은 예를 들면, 히드라진 치환 페닐 전구체로부터, 아래의 반응식 2에 나타낸 바와 같이 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, 및 $\text{B}(\text{OH})_2$ 로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 시약으로 유도체화시켜 제조될 수 있다.

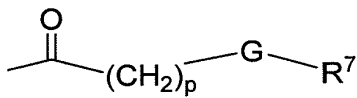
[0090] 반응식 2



[0091]

[0092] a. 숙시니미딜 4-[2-(tert-부톡시카르보닐)히드라지노 벤조에이트, 트리에틸아민, DMF, CH₂Cl₂; b. TFA, CH₂Cl₂;
c. 4-플루오로벤즈알데히드, 50 mM KH₂PO₄, CH₃CN; d. 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드, 50 mM KH₂PO₄.

[0093] 또다른 구체에는 식중 m는 4, Y는 NR'이고 R은



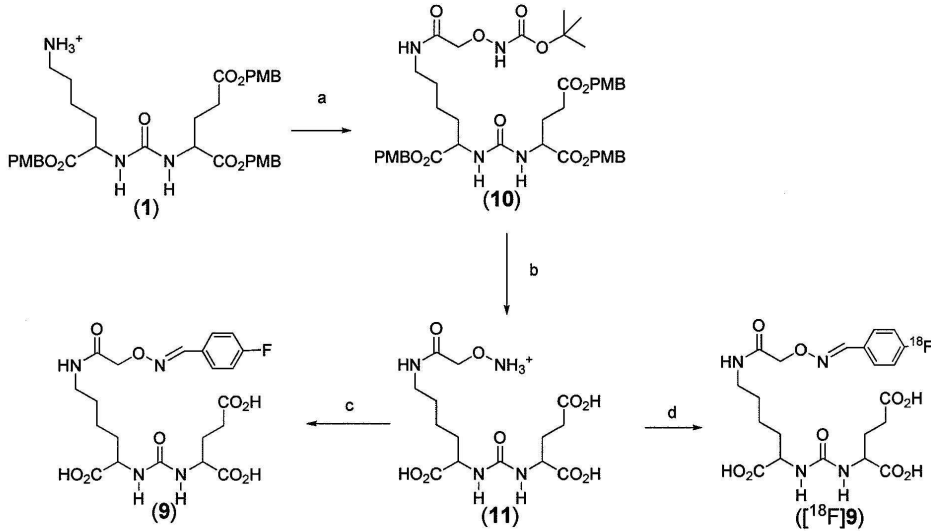
[0094]

[0095] 식중 G는 0, NR' 또는 공유 결합, R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고 p는 1, 2, 3, 또는 4인 일반식 I에 따른 화합물을 포함한다. R⁷은 NH₂, N=CHR³, 및 NH-CH₂R³로부터 선택되고, 식중 R³는 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 또는 B(OH)₂로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 R²는 C₁-C₆ 알킬이다. 어떠한 구체예에서, R³는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소로 치환된 아릴이다. 어떠한 구체예에서, G는 0 또는 NR'이다.

[0096]

이 구체예에 따른 화합물은 아래의 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 예를 들면, 유리 또는 보호된 아민을 포함하는 아실화제를 사용하여 PMB 보호된 Lys-C(O)-Glu을 아실화하고, 이후 아민을 탈보호시키고, 필요시, 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, NO₂, NH₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 및 B(OH)₂로 치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 시약으로 유도체화시켜 제조될 수 있다.

[0097] 반응식 3



[0098]

[0099] a. N-tert-부틸옥시카르보닐-O-(카르복시메틸)하이드록시아민 하이드록시숙시니미딜 에스테르, 트리에틸아민, CH₂Cl₂; b. TFA, 아니솔; c. p-플루오로벤즈알데히드, 트리에틸아민, 메탄올; d. p-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드, 트리에틸아민, 메탄올.

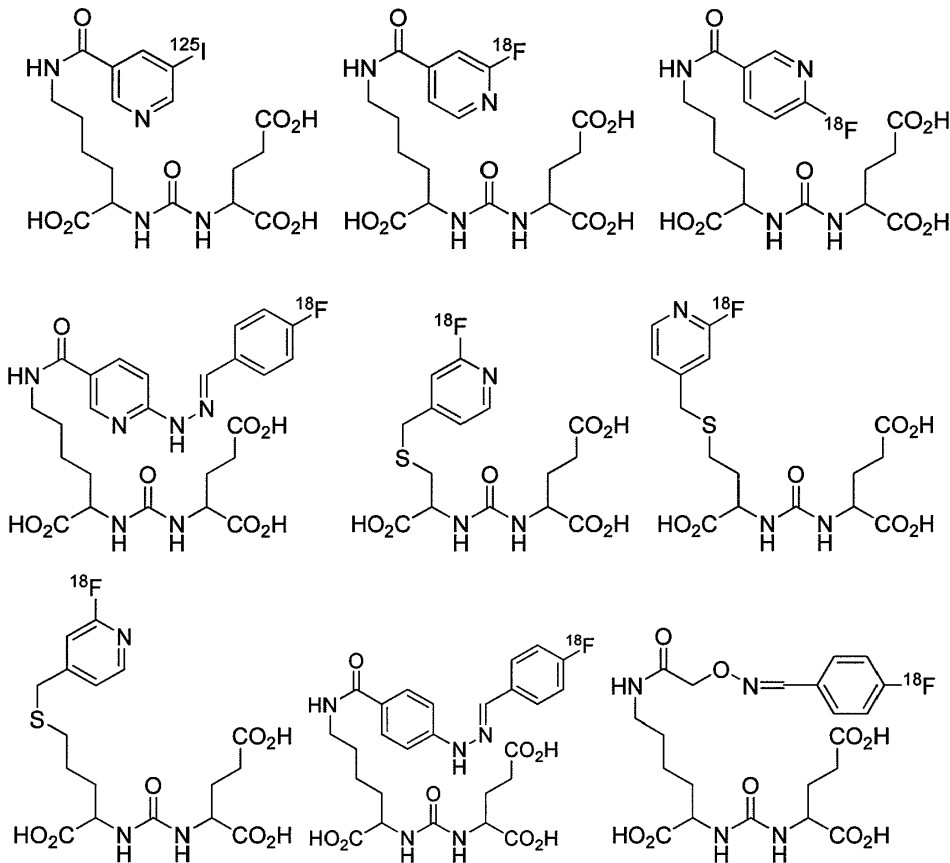
[0100]

또다른 구체에는 방사성동위원소를 포함하는, 본명세서에서 논의된 구체에 따른 화합물을 포함한다. 특이적 예시적인 방사성동위원소는 ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁶I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁰Br, ^{80m}Br, ⁸²Br, ⁸³Br 및 ²¹¹At를 포함한다. 본 발명의 어떠한 구체에의 방사성동위원소 함유 화합물은 조영 용도에 사용하기에 충분한 방사표지를 사용하여 제조될 수 있다. 다시 말하면, 특히 자연적으로 방사성동위원소가 발생할 때, 자연적인 양보다 더 큰 농도의 방사성동위원소를 사용하여 제조될 수 있다.

[0101]

상기한 구체에 따른 화합물의 특이적 예시는 아래의 구조를 포함한다:

[0102]

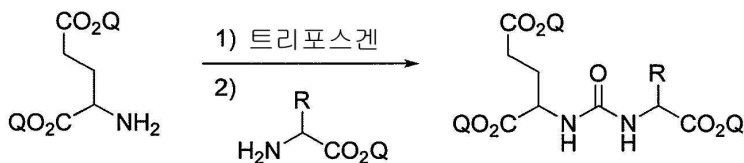


[0103]

[0104] 또다른 구체에는 상기의 구체에 따른 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

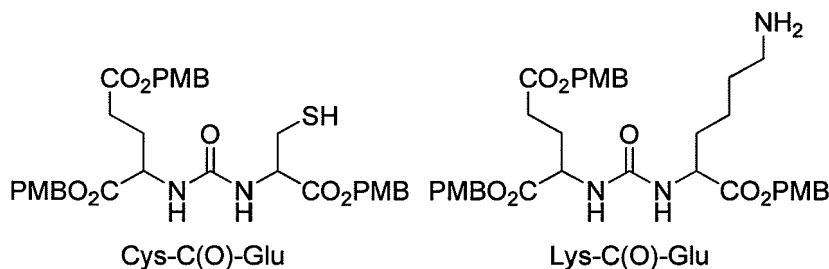
[0105] 본 발명에 따른 화합물, 특히 다양한 방사성표지된 화합물은 진단, 조영, 또는 치료 용도로 사용될 수 있다. 예를 들면, 어떤 화합물, 예를 들면 ¹²⁵I 및 ¹²³I 표지된 화합물은 SPECT 조영으로 설계되고, 예를 들면, ¹⁸F 및 ¹²⁴I 표지된 화합물은 PET 조영용으로 설계되고, 어떤 방사성동위원소로 표지된 화합물은 치료용으로 사용될 수 있다. 일반적으로 특정 목적에 특정 방사성동위원소가 적합한지 여부는 업계에 널리 공지되어 있다. 기타 예시적인 구체에는 치환기가 하나 이상의 단계로 방사성동위원소에 대해 직접 교환되는, 방사성표지된 화합물에 대한 전구체로서 사용되는 화합물이다. 달리 기재되어 있지 않는 한, "전환", "유도체화", "교환" 또는 "반응"이라는 용어는 하나 이상의 단계를 포함한다. 방사성동위원소에 대해 교환될 수 있는 치환기의 예시는 할로젠, NO₂, N⁺(R²)₃, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, Hg(R²), 및 B(OH)₂를 포함한다. 또다른 화합물은 방사성동위원소로 표지된 시약과 화학적으로 반응하여 안정한 방사성동위원소로 표지된 화합물을 생성할 수 있는 전구체이다. 할로젠, -NH₂, -NHNH₂, Sn(R²)₃, 및 B(OH)₂와 같은 치환기를 함유한 화합물은 예를 들면, 업계에 공지된 화학반응에 의해 방사성동위원소로 표지된 화합물로 전환될 수 있다.

[0106] 본 발명의 화합물은 업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 전구체로서 사용되는 비대칭 우레아는 아래의 일반 반응식에 의해 제조될 수 있는데, 식 중 R은 더욱 유도체화될 수 있는 기를 보유하는 천연 또는 합성 아미노산의 측쇄이다. 아미노산의 특이적 예시는 라이신, 시스테인, 호모시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신, 페닐알라닌 및 치환 페닐알라닌을 포함한다. 치환 페닐알라닌은 페닐 측쇄가 예를 들면, 니트로, 아미노 또는 할로젠으로 치환되는 페닐알라닌의 구조를 갖는다.



[0107]

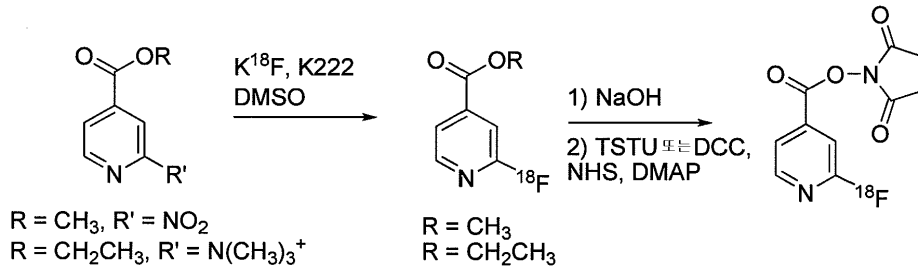
[0108] 보호된 우레아 전구체 Cys-C(O)-Glu, 및 Lys-C(O)-Glu (아래에 나타냄), 식 중 Q는 p-메톡시벤질 (PMB)임, 는 예시적인 화합물을 합성하는데에 사용된다. 전구체 Cys-C(O)-Glu의 제조방법은 예를 들면 Kozikowski et al. (29)에 의해 기술되어 있고, Lys-C(O)-Glu의 제조방법은 예를 들면 Banerjee et al. (19)에 의해 기술되어 있다.



[0109]

[0110] 본 발명의 화합물은 예를 들면, 보호된 우레아 전구체를 방사성동위원소 또는 기타 방사성동위원소 함유 화합물로 전환되거나 유도체화될 수 있는 치환기와 반응시켜 제조될 수 있다. 상기한 바와 같은 보호된 우레아 전구체는, 예를 들면 활성화된 벤조에이트 또는 피리딘 카르복실레이트와 함께 반응시킬 수 있다. 할로벤조에이트 및 피리딘 카르복실레이트 방사성핵종-보유 전구체의 합성은 모두 (20)(21)(22)(23)(25)(37)(38)에 기술되어 있다.

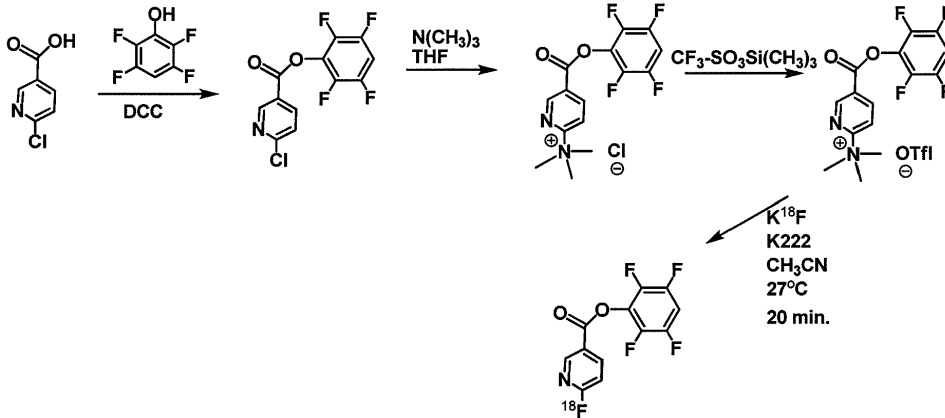
[0111] 피리딘카르복실레이트 ¹⁸F 전구체, 예를 들면 n-하이드록시숙시니미드-활성화된 피리딘 카르복실레이트는, 예를 들면 아래에 나타낸 반응식에 의해 제조될 수 있다.



[0112]

[0113]

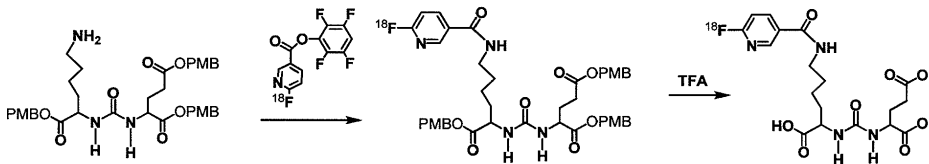
또다른 ¹⁸F 피리딘 전구체는 Olberg et al. (J. Labeled Compd. Radiopharm, vol. 52: Supplement 1, p. S160, 2009)에 의해 기술된, 아래에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0114]

[0115]

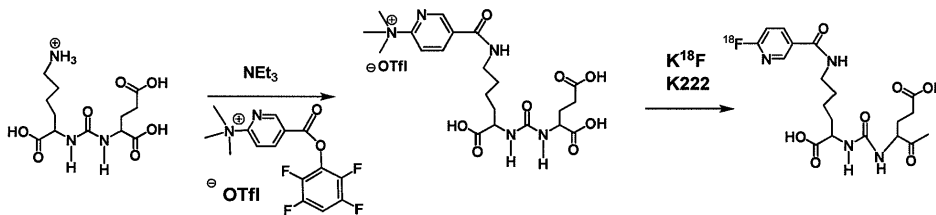
¹⁸F 피리딘카복실레이트 전구체는 예를 들면, 아래에 나타낸 반응식에 따라 본 발명에 따른 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.



[0116]

[0117]

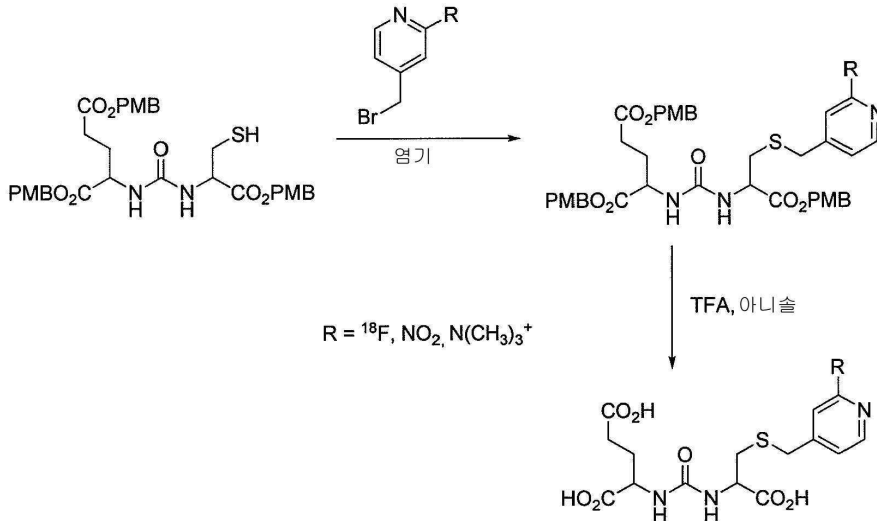
유사하게, 전구체가 먼저 제조되고 이후 ¹⁸F-치환 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 아래 반응식에 따라 제조될 수 있다.



[0118]

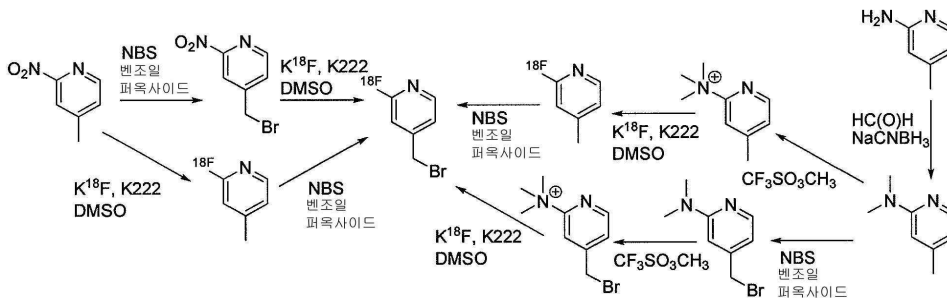
[0119]

또다른 화합물은 예를 들면 방사성동위원소 치환기, 또는 방사성동위원소로 전환되거나 방사성동위원소 함유 화합물로 유도체화될수 있는 치환기를 보유하는 브로모메틸 피리딘 화합물과의 반응에 의해 상기한 바와 같은 적절한 보호된 전구체로부터 생성될 수 있다. 예를 들면, 아래의 반응식은 PMB 보호된 전구체 Cys-C(O)-Glu로부터의 예시적인 화합물 제조를 나타낸다.



[0120]

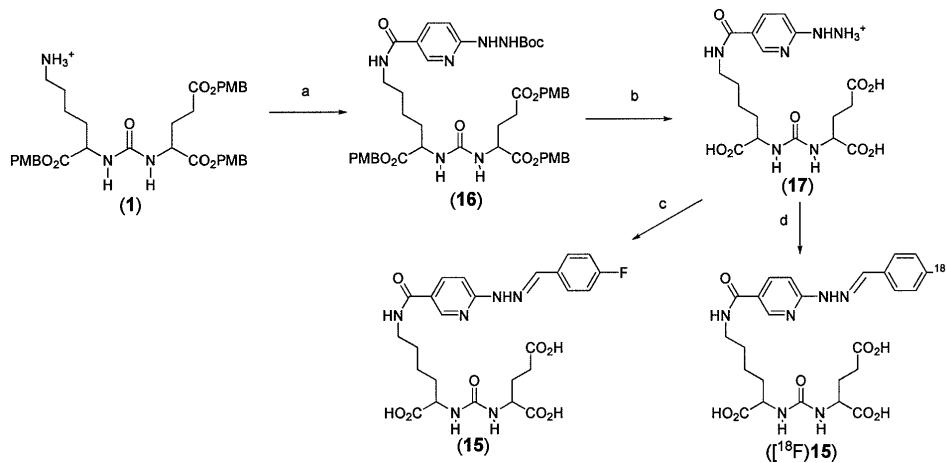
[0121] 본 발명에 따른 화합물의 제조에 적합한, 예를 들면 ${}^{18}\text{F}$, NO_2 또는 $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 치환 브로모메틸 피리딘과 같은 브로모메틸 피리딘 화합물은 예를 들면, 아래에 나타난 반응식에 의해 제조될 수 있다.



[0122]

[0123] 또다른 화합물은 예를 들면, 히드라진 (-NHNH₂) 치환 피리딘 전구체로부터, 각각이 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 염소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 또는 아스타틴의 방사성동위원소, NO_2 , NH_2 , $\text{N}^+(\text{R}^2)_3$, $\text{Sn}(\text{R}^2)_3$, $\text{Si}(\text{R}^2)_3$, $\text{Hg}(\text{R}^2)$, 및 $\text{B}(\text{OH})_2$ 로 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 시약으로 유도체화시켜 제조될 수 있다. 예를 들면, 알데히드 시약을 아래 반응식 4에 나타난 바와 같이 히드라진 치환기와 함께 반응시킬 수 있다. 얻어진 이민을 예를 들면, 시아노붕소화수소나트륨 또는 또다른 환원제에 의해 환원시켜 환원된 화합물을 제조할 수 있다.

[0124] 반응식 4

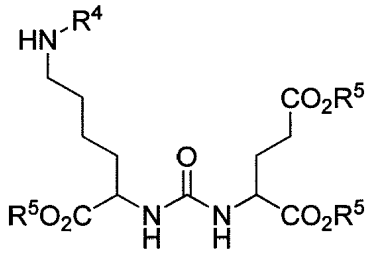


[0125]

[0126] a. 속시니미딜 6-(N'-tert-부톡시카르보닐-히드라지노)-니코티네이트, 트리에틸아민, CH_2Cl_2 ; b. TFA, CH_2Cl_2 ;

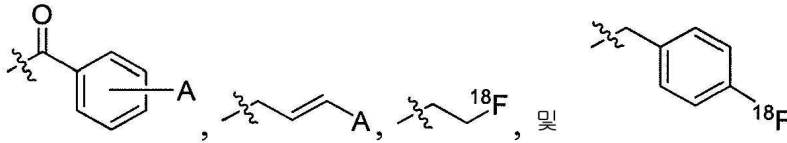
c. 4-플루오로벤즈알데히드, 50 mM KH₂PO₄, CH₃CN; d. 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드, 50 mM KH₂PO₄.

[0127] 또다른 구체예는 다음 일반식을 갖는 화합물을 포함한다:



[0128]

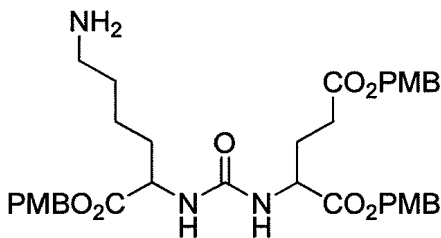
[0129] 식중 R⁵는 수소 또는 p-메톡시벤질; R⁴는 수소,



[0130]

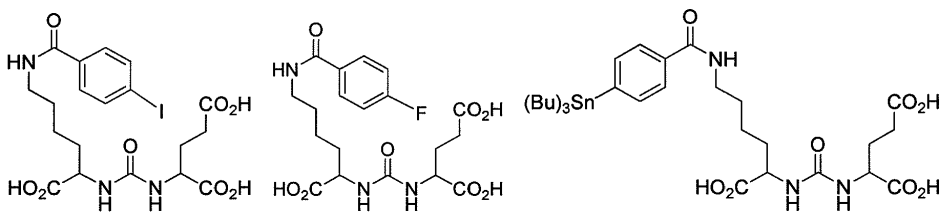
[0131] 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 식중 A는 불소, 요오드, 불소의 방사성동위원소, 요오드의 방사성동위원소, 브롬, 브롬의 방사성동위원소, 아스타틴의 방사성동위원소, Sn(R²)₃, Si(R²)₃, 또는 HgCl이다. 또다른 구체예는 방사성동위원소를 포함하는 상기한 구조에 따른 화합물을 포함한다. 특이적 구체예는 PMB 보호된 Lys-C(O)-Glu로서도 공지된 아래 식을 갖는 화합물을 포함한다.

[0132]



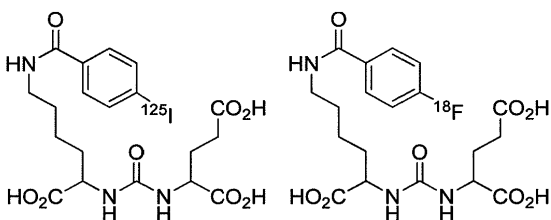
[0133] 식중 PMB는 p-메톡시벤질임. 또다른 특이적 구체예는 Lys-C(O)-Glu로서도 공지된 2-[3-(5-아미노-1-카르복시-펜틸)-우레이도]-펜탄디온산을 포함한다. 또다른 예시적인 구체예는 아래에 나타난 화합물을 포함한다.

[0134]



[0135] 예시적인 방사성동위원소 함유 화합물은 아래에 나타난 화합물을 포함한다.

[0136]



[0137] 본 발명의 또다른 구체예는 조영에 적합한 동위원소 표지를 갖는 화합물의 유효량에 세포를 노출시키거나, 또는 그러한 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는 하나 이상의 세포, 장기 또는 조직을 조영하는 방법을 포함한다. 어떠한 구체예에서, 상기 하나 이상의 장기 또는 조직은 전립선 조직, 신장 조직, 뇌 조직, 혈관 조직 또

는 종양 조직을 포함한다.

- [0138] 또다른 구체예에서, 상기 조영 방법은 예를 들면, 비-방사성표지된 저해제 표지된 경쟁적 결합을 연구함으로써 PSMA 저해제의 조영 연구에 적합하다. 또다른 구체예에서, 상기 조영 방법은 암, 종양 또는 신생물의 조영에 적합하다. 또다른 구체예에서, 암은 눈 또는 안구 암, 직장 암, 대장암, 경부암, 전립선 암, 유방암과 방광암, 구강암, 양성 및 악성 종양, 위암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁체암, 난소암, 전립선 암, 정소암, 신장암, 뇌암 (예를 들면, 신경교종), 인후암, 피부 흑색종, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 유잉육종(Ewing's Sarcoma), 카포시육종, 기저세포암종 및 편평세포암종, 소세포폐암, 용모막암종, 횡문근육종, 혈관육종, 혈관내 피종, 윌름즈(Wilms) 종양, 신경아세포종, 구강/인두암, 식도암, 후두암, 림프종, 신경선유종증, 결절경화증, 혈관종증, 및 림프혈관형성증으로부터 선택된다.
- [0139] 본 발명의 조영방법은 PSMA이 관여하는 어떠한 생리학적 과정 또는 특징을 조영하기에 적합하다. 대표적으로, 고농도의 PSMA를 발현하는 조직이나 표적의 영역을 동정하기에 적합한 조영 방법이다. 대표적인 응용용도는 글루타메이트 신경전달, 프리시냅스 글루타메이트 신경전달, PSMA를 발현하는 양성 종양이나 암, 전립선암 (전이성 전립선 암 포함), 및 혈관형성을 포함한다. 본질적으로 모든 고품 종양은 혈관신생시 PSMA를 발현시킨다. 따라서, 본 발명의 방법은 폐, 신장 세포, 교아중세포, 췌장, 방광, 육종, 흑색종, 유방, 대장, 생식세포, 갈색 세포종, 식도 및 위를 포함하는 거의 모든 고품 종양을 조영하는데 사용될 수 있다. 자궁내막, 신경조종 (schwannoma) 및 바렛 식도(Barrett's esophagus) 를 포함하는 어떠한 양성 병소나 조직을 본발명에 따라 조영할 수 있다.
- [0140] 본 발명에 의해 제공되는 혈관형성 조영 방법은 혈관형성이 발생하는 다양한 질병과 장애를 조영하는데 적합하게 사용된다. 비제한적인 예시는 종양, 콜라겐 혈관 질병, 암, 뇌졸중, 혈관 변형, 망막증을 포함한다. 본 발명에 의해 제공되는 혈관형성 조영 방법은 정상 조직 발달의 진단과 관찰에 사용하기에 또한 적합하다.
- [0141] PSMA는 다양한 악성종양의 종양 주변이나 종양내 영역 내의 모세혈관의 내피세포에서 종종 발현되어, 본 발명의 화합물과, 이를 사용한 조영 방법은 그러한 악성종양을 조영하는데 적합하다.
- [0142] 어떠한 구체예에서, 방사성표지된 화합물은 인비보에서 안정하다.
- [0143] 어떠한 구체예에서, 방사성표지된 화합물은 양전자방출단층촬영기 (PET) 또는 단일광자방출 전산화 단층촬영 (SPECT)에 의해 검출된다.
- [0144] 한 구체예에서, 본 발명은 상기 개체가 사람, 래트, 마우스, 고양이, 개, 말, 양, 소, 원숭이, 새 또는 양서류인 방법을 제공한다. 또다른 구체예에서, 세포는 인비보이거나 인비트로이다. 본 발명의 화합물을 투여하는 대표적인 개체는 포유동물, 특히 영장류, 특히 사람이다. 수의학적 용도로서, 소, 양, 염소, 소, 돼지 등과 같은 가축; 닭, 오리, 거위, 칠면조 등과 같은 가금류; 및 개 및 고양이와 같은 반려 동물 특히 애완동물과 같은 다양한 개체에 적합하다. 진단 또는 연구 용도로, 설치류(예를 들면, 마우스, 래트, 햄스터), 토끼, 영장류 및 근교계 돼지와 같은 돼지 등을 포함하는 다양한 포유동물이 적합한 개체이다. 또한, 인비트로 진단 및 연구 용도와 같이 인비트로 용도에는, 상기 개체의 체액과 세포 샘플이 적합한데, 예를 들면 포유동물, 특히 사람과 같은 영장류에 대해서는 혈액, 소변 또는 조직 샘플이, 수의학 용도로는 상기한 동물의 혈액, 소변 또는 조직 샘플이 적합하다.
- [0145] 본 발명의 어떠한 방법에서, 본 발명의 화합물은 체내 조직으로부터 신속히 배설되어 환자에게 투여된 방사성표지된 화합물의 방사선에 장시간 노출되는 것을 방지한다. 대표적으로 본 발명의 화합물은 약 24시간 이내에 체내로부터 배설된다. 더욱 대표적으로, 본 발명의 화합물은 약 16 시간, 12 시간, 8 시간, 6 시간, 4 시간, 2 시간, 90 분, 또는 60 분 이내에 체내로부터 배설된다. 예시적인 화합물은 약 60 분과 약 120 분 사이에 배설된다.
- [0146] 어떠한 구체예에서, 본 화합물은 예를 들면 부속한 결합 부위 내에 있는 구조적 특징을 포함시킴으로써 PSMA 단백질에 강하게 결합한다. 예를 들면, 화합물 3 내에서, 4-아이오도벤조일기는 S1 결합 부위에 부속한 소수성 포켓 내에 존재한다 (39).
- [0147] 어떠한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 인비보에서 안정하여, 실질적으로 모든, 예를 들면, 약 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상의 주사된 화합물이 배설이전에 체내에서 대사되지 않는다. 본 발명의 화합물이 투여되는 대표적인 개체는 포유동물, 특히 영장류, 특히 사람이다. 수의학적 용도로서, 소, 양, 염소, 소, 돼지 등과 같은 가축; 닭, 오리, 거위, 칠면조 등과 같은 가금류; 및 개 및 고양이와 같은 반려 동물 특히 애완동물과 같은 다양한 개체에 적합하다. 진단 또는 연구 용도로, 설치류(예를 들면, 마우스, 래트, 햄스터), 토끼, 영장류 및

근교계 돼지와 같은 돼지 등을 포함하는 다양한 포유동물이 적합한 개체이다. 또한, 인비트로 진단 및 연구 용도와 같이 인비트로 용도에는, 상기 개체의 체액과 세포 샘플이 적합한데, 예를 들면 포유동물, 특히 사람과 같은 영장류에 대해서는 혈액, 소변 또는 조직 샘플이, 수의학 용도로는 상기한 동물의 혈액, 소변 또는 조직 샘플이 적합하다.

[0148] 본발명의 또다른 구체예는 치료적으로 유효한 방사성동위원소를 포함하는 본발명에 따른 화합물의 치료적으로 유효한 양을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 종양의 치료 방법을 제공한다. 어떠한 구체예에서, 전립선 종양 세포 또는 전이성 전립선 종양 세포같은 종양 세포는 PSMA를 발현시킬 수 있다. 또다른 구체예에서, PSMA를 발현시키는 인접한 세포를 표적화함으로써 종양을 치료할 수 있다. 예를 들면, 종양과 연관된 혈관형성을 격는 혈관 세포가 표적이 될 수 있다. 본질적으로 모든 고형 종양은 혈관신생시 PSMA를 발현시킨다. 따라서, 본 발명의 방법은 폐, 신장 세포, 교아종세포, 췌장, 방광, 육종, 흑색종, 유방, 대장, 생식세포, 갈색세포종, 식도 및 위를 포함하는 거의 모든 고형 종양을 조영하는데 사용될 수 있다. 또한, 자궁내막, 신경초종(schwannoma) 및 바렛 식도(Barrett's esophagus) 를 포함하는 어떠한 양성 병소나 조직을 본발명에 따라 치료할 수 있다. 치료적으로 유효한 방사성동위원소의 예시로서는 ^{131}I 및 ^{211}At 을 포함한다.

[0149] 또다른 구체예는 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 키트이다. 어떠한 구체예에서, 이 키트는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 본 발명의 화합물을 포함하는 포장된 약제학적 조성물을 제공한다. 어떠한 구체예에서 이 포장된 약제학적 조성물은 방사성표지된 전구체와의 조합에 의해 본 발명의 화합물을 생성시키는데 필요한 반응 전구체를 포함한다. 본발명에 의해 제공되는 또다른 포장된 약제학적 조성물은 공급된 전구체로부터 본발명에 따른 화합물을 제조하기 위한 설명서, 이 조성물을 사용하여 PSMA를 발현시키는 세포 또는 조직을 조영하기 위한 설명서, 또는 이 조성물을 사용하여 스트레스-관련 장애를 겪는 환자에게서 글루타메이트 신경절탈을 조영하기 위한 설명서, 또는 이 조성물을 사용하여 전립선암을 조영하기 위한 설명서를 포함하는 지시문을 추가로 포함한다.

[0150] 어떠한 구체예에서, 본 발명에 따른 키트는 상기한 방사성핵종-표지된 조영제 약 1 내지 약 30 mCi를 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 함유한다. 이 조영제 및 담체는 용액 또는 동결건조 형태로 제공될 수 있다. 키트의 조영제 및 담체가 동결건조 형태일 때, 이 키트는 물, 식염수, 완충식염수 등 무균이면서 생리학적으로 허용가능한 재구성 매체를 임의로 함유할 수 있다. 이 키트는 용액 또는 동결건조 형태로 본발명 화합물을 제공할 수 있고, 본 키트의 이들 성분은 NaCl, 실리케이트, 인산완충액, 아스코르브산, 겐티신산 등 안정화제를 임의로 함유할 수 있다. 본 구체예에서, 예를 들면 항산화 형태로 환원제를 제공함으로써, 키트 성분의 추가적인 안정화를 제공할 수 있다. 그러한 안정화제와 안정화 방법의 결과 최적화는 본업계의 당업자의 수준에서 널리 공지되어 있다.

[0151] 어떠한 구체예에서, 방사성표지된 시약과 즉석에서 조합되는 비-방사성표지된 전구체를 제공한다. 방사성 시약의 예시는 $\text{Na}[^{125}\text{I}]$, $\text{Na}[^{131}\text{I}]$, $\text{Na}[^{123}\text{I}]$, $\text{Na}[^{124}\text{I}]$, $\text{K}[^{18}\text{F}]$, $\text{Na}[^{76}\text{Br}]$, $\text{Na}[^{75}\text{Br}]$, $\text{Na}[^{211}\text{At}]$ 을 포함한다. 또다른 방사성표지된 시약은 활성화된 상기한 바와 같은 방사성표지된 벤조일 화합물, 방사성표지된 피리딘 카르복실레이트, 방사성표지된 브로모메틸 피리딘 화합물, 및 방사성표지된 알데히드를 포함한다.

[0152] 본 발명의 조영제는 본업계의 숙련자에 의해 본발명의 방법에 따라 사용될 수 있다. PSMA와 접촉되는 부위에서 축적되는 조영제의 공간적 분포의 차이로 인해 영상이 생성될 수 있다. 예를 들면 감마 카메라, PET 장치, SPECT 장치 등 특정 표지화에 적합한 어떠한 수단을 사용하여 공간적 분포를 측정할 수 있다. 조영제의 축적 정도는 방사선 방출용으로 공지된 방법을 사용하여 정량화할 수 있다. 특히 유용한 조영 방법에서는 동시 분석을 수행하기 위해 하나 이상의 조영제를 사용한다.

[0153] 일반적으로, 본발명의 조영제의 검출적으로 효과적인 양을 개체에 투여한다. 본발명에 따르면, 본발명의 조영제의 "검출적으로 효과적인 양"은 임상 용도로 이용가능한 장비를 사용하여 허용가능한 영상을 내기에 충분한 양으로서 정의된다. 본발명의 조영제의 검출적으로 효과적인 양을 한번 이상의 주사로 투여할 수 있다. 본발명의 조영제의 검출적으로 효과적인 양은 개인의 민감도, 개인의 연령, 성별 및 체중, 개인의 특이반응 및 선량(dosimetry)에 따라 달라진다. 본발명의 조영제의 검출적으로 효과적인 양은 또한 장비와 필름-관련 인자에 의해서도 달라진다. 그러한 인자의 최적화는 본업계의 숙련자 수준에서 널리 공지되어 있다. 진단 목적으로 사용되는 조영제의 양과 조영 분석 지속시간은 조영제를 표지하는데 사용되는 방사핵종, 환자의 체중, 치료될 병의 특성과 경중, 환자가 받은 치료법의 특성과 환자의 특이반응에 따라 달라진다. 결국, 담당 의사가 각 환자에게 투여할 조영제의 양과 조영 분석 기간을 결정한다.

- [0154] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 살균도, p[Eta], 등장성, 안정성 등에서 적합한 생체적합성 용액을 말하고, 어떠한 모든 용매, 희석제(살균 식염수, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 젯산화 링거 주사액 및 기타 수성 완충 용액을 포함), 분산 매체, 코팅액, 항균제 및 항진균제, 등장화제 등을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서는 본업계의 숙련자에게 널리 공지된 안정화제, 보존제, 항산화제 또는 기타 첨가제, 또는 업계에서 공지된 기타 비히클을 또한 함유할 수 있다.
- [0155] 본명세서에서 사용된 "약제학적으로 허용가능한 염"은 비독성 산 또는 염기 염으로 만듦으로써 모 화합물이 개질되는, 개시된 화합물의 유도체를 말한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예시는 아민과 같은 염기성 잔기의 광산 또는 유기산 염; 카르복시산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들면 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성되는 모 화합물의 종래의 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들면, 통상적인 비독성 산의 염은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 설��파민산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유래한 것; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아린산, 젯산, 말레산, 주석산, 시트르산, 아스코르빈산, 파몬산, 말레인산, 히드록시말레인산, 페닐아세트산, 글루타민산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 설��파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 틀루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄디설폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-(CH₂)_n-COOH, 식중 n는 0-4, 등과 같이 유기산으로부터 제조되는 염을 포함한다. 본발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염은 이들 화합물의 유리산 형태를 적절한 염기(수산화, 탄산, 중탄산의 Na, Ca, Mg, 또는 K 등)의 화학양론적 양과 반응시키거나, 이들 화합물의 자유 염기 형태를 적절한 산의 화학양론적 양과 반응시켜 제조될 수 있다. 그러한 반응은 대표적으로는 물 내에서 또는 유기 용매 내에서, 또는 이들의 혼합물 내에서 수행된다. 일반적으로, 가능하면 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴같은 비수성 매체가 사용된다. 부가적으로 적합한 염의 목록은 예를 들면, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)에서 찾을 수 있다.
- [0156] 본출원 전체를 통해 언급되는 모든 언급된 참고문헌(논문, 등록특허, 공개특허출원 포함)의 내용은 명백히 참고로서 본명세서에 포함된다. 본발명과 이를 제조하고 사용하는 방법은 본업계의 숙련자가 본발명을 제조하고 사용하는 것을 가능하게 할 수 있도록 전면적으로, 명백히, 간결하고 정확한 용어로 기술되어 있다.
- [0157] 상기한 것은 본발명의 예시적 구체예를 기술하는 것이고, 첨부된 청구범위에 정의된 본발명의 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 변형도 행해질 수 있음을 이해할 수 있다.
- [0158] 실시예
- [0159] 본발명을 다음 실시예에 의해 더욱 예시하는데, 어떤 식으로도 본발명을 한정하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본발명의 실시는 달리 언급되지 않는 한 본업계의 기술 범위 내인 종래 기술을 사용한다. 그러한 기술은 문헌에 완전히 설명되어 있다.
- [0160] 합성
- [0161] **일반적 절차.** 모든 시약과 용매는 Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) 또는 Fisher Scientific (Pittsburgh, PA)로부터 구입하였다. PMB-보호된 LyS-C(O)-Glu (화합물 1)의 토실레이트 염을 공지된 절차에 따라 제조하였다 (19). ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400 MHz 또는 Bruker Avance 400 MHz 분광계 상에서 얻었다. ESI 질량 스펙트럼은 API 150EX™ 또는 Bruker Esquire 3000 plus 시스템 상에서 얻었다. 고분해능 질량 스펙트럼(HRMS)은 노트르담(Notre Dame) 대학에 있는 질량 분광분석 설비에서 JEOL JMS-AX505HA 질량 분광계 상에서 수행되었다. 기준 화합물의 HPLC 정제는 Waters 490E 다중과장 UV/Vis 검출기 (Milford, MA)를 사용하여 Waters 625 LC 시스템 상에서 수행되었다.
- [0162] [¹²⁵I]NaI는 MP Biomedicals (Costa Mesa, CA)로부터 구입하였다. [¹⁸F]플루오라이드는 General Electric PETtrace 생물의학 시클로트론 (Milwaukee, WI)을 사용하여 고압 [¹⁸O]H₂O 표적의 18 MeV 양자 조사에 의해 생성되었다. 고체상 추출 카트리지 (C₁₈ plus, Sep-Pak)는 Waters Associates로부터 구입하였다. 방사화성은 Capintec CRC-IOR 용량 교정기 (Ramsey, NJ) 내에서 측정하였다. 특이적 방사화성은 UV 흡수의 곡선 하 면적에 상응하는 질량에 의해 나눈 세미-프레파라티브 HPLC 정제 동안 생성물의 체류 시간에서 유리하는 방사화성으로

서 계산되었다.

- [0163] 실시예 1
- [0164] 2-{3-[5-(4-아이오도-벤조일아미노)-1-(4-메톡시-벤질옥시카르보닐)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 비스-(4-메톡시-벤질) 에스테르 (2).
- [0165] CH₂Cl₂ (4 mL) 내 1 (0.126 g, 0.148 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.712 mmol)을 부가하고, N-하이드록시숙시니미딜-4-아이오도벤조에이트 (24) (0.073 g, 0.212 mmol)를 부가하였다. 실온에서 2시간동안 교반 후, 용매를 회전 증발기 상에서 증발시켰다. 크루드 물질을 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5:95)를 사용하여 실리카 칼럼 상에서 정제하여 0.127g (94%) 2를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.26 (m, 6H), 6.77-6.86 (m, 7H), 5.37-5.46 (m, 2H), 4.93-5.09 (m, 6H), 4.32-4.40 (m, 2H), 3.76-3.77 (m, 9H), 3.30-3.33 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H). C₄₃H₄₈IN₃O₁₁Na [M + Na]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 932.2, 실측치 932.7.
- [0166] 실시예 2
- [0167] 2-{3-[1-카르복시-5-(4-아이오도-벤조일아미노)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 (3).
- [0168] 0℃에서 TFA (15 mL) 내 3% 아니솔 용액을 2 (0.117 g, 0.129 mmol)에 부가하였다. 혼합물을 39분동안 실온에서 교반하고 이후 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 크루드 물질을 HPLC (Econosil C1 8 10 μ, 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (70/30/0.1), 4 mL/min, 11분에서 용리하는 3)에 의해 정제하여 0.040 g (57%) 3을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O:CD₃CN = 1:1 (v/v)) δ 7.79 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.08-4.16 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 3H), 1.34-1.36 (m, 2H). C₁₉H₂₄IN₃O₈Na [M + Na]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 572.1, 실측치 572.0. C₁₉H₂₅IN₃O₈ [M + H]⁺에 대한 FAB-HRMS 계산치 550.0686, 실측치 550.0648.
- [0169] 실시예 3
- [0170] 2-{3-[1-(4-메톡시-벤질옥시카르보닐)-5-(4-트리부틸스타나닐-벤조일아미노)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 비스-(4-메톡시-벤질) 에스테르 (4).
- [0171] CH₂Cl₂ (6 mL) 내 1 (0.120 g, 0.148 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.712 mmol)을 부가하고, 이후 N-하이드록시숙시니미딜-4-트리부틸스타나닐벤조에이트 (24) (0.075 g, 0.147 mmol)를 부가하였다. 2시간동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 크루드 물질을 실리카 칼럼 상에서 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5:95)를 사용하여 정제하여 0.130 g (86%) 4을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 6H), 6.80-6.85 (m, 6H), 6.47 (m, 1H), 5.44-5.47 (m, 2H), 4.95-5.09 (m, 6H), 4.41-4.45 (m, 2H), 3.76-3.77 (m, 9H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.45-1.64 (m, 9H), 1.24-1.30 (m, 8H), 1.01-1.06 (m, 6H), 0.85-0.87 (m, 9H). C₅₅H₇₅N₃O₁₁SnNa [M + Na]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 1096.4, 실측치 1096.7.
- [0172] 실시예 4
- [0173] 2-{3-[5-(4-플루오로-벤조일아미노)-1-(4-메톡시-벤질옥시카르보닐)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 비스-(4-메톡시-벤질) 에스테르 (5).
- [0174] CH₂Cl₂ (4 mL) 내 1 (0.120 g, 0.164 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.712 mmol)을 부가하고, 이후 N-하이드록시숙시니미딜-4-플루오로벤조에이트 (22) (0.043 g, 0.181 mmol)를 부가하였다. 2시간동안 실온에서 교반 후, 용매를 회전 증발기 상에서 증발시켰다. 크루드 물질을 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5:95)를 사용하여 실리카 칼럼에 의해 정제하여 0.120 g (91%) 5을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (m, 2H), 7.16-

7.24 (m, 6H), 7.01 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 7H), 5.51-5.64 (m, 2H), 4.93-5.09 (m, 6H), 4.34-4.40 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 9H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H). $C_{43}H_{48}FN_3O_{11}Na$ [M + Na]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 824.3, 실측치 824.7.

[0175] 실시예 5

[0176] 2-{3-[1-카르복시-5-(4-플루오로-벤조일아미노)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 (6).

[0177] TFA (15 mL) 내 3% 아니솔의 용액을 0°C에서 5 (0.081 g, 0.1 mmol)에 부가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고 이후 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 크루드 물질을 HPLC (Econosil C18 10 μm, 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (75/25/0.1), 4 mL/min, 약 9 분에서 용리하여 6을 정제함)에 의해 정제하여 0.035 g (79%) 6을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.66-7.69 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 3H), 1.39-1.40 (m, 2H). $C_{19}H_{24}FN_3O_8Na$ [M + Na]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 464.1, 실측치 464.4. $C_{19}H_{23}FN_3O_8$ [M + H]⁺에 대한 FAB-HRMS 계산치 442.1626, 실측치 442.1646.

[0178] 실시예 6

[0179] 2-(3-{1-(4-메톡시-벤질옥시카르보닐)-5-[(5-트리부틸스타닐-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-펜틸}-우레이도)-펜탄디온산 비스-(4-메톡시-벤질) 에스테르 (7).

[0180] CH₂Cl₂ (2 mL) 내 1 (0.120 g, 0.148 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.712 mmol)을 부가하고, 이후 N-하이드록시숙시니미드-5-(트리-n-부틸스타닐)-3-피리딘카르복실레이트 (25) (0.075 g, 0.147 mmol)를 부가하였다. 39분동안 실온에서 교반 후, 크루드 물질을 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5:95)를 사용하여 실리카 칼럼 상에서 정제하여 0.115 g (76%) 7을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 6H), 6.81-6.85 (m, 6H), 6.65 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 4.96-5.10 (m, 6H), 4.40-4.47 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 9H), 3.34 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 9H), 1.27-1.36 (m, 8H), 1.02-1.25 (m, 6H), 0.84-0.87 (m, 9H). $C_{54}H_{75}IN_4O_{11}Sn$ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 1075.4, 실측치 1075.5.

[0181] 실시예 7

[0182] 2-(3-{1-카르복시-5-[(5-아이오도-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-펜틸}-우레이도)-펜탄디온산 (8).

[0183] 2 mL 메탄올 내 7 (0.025 g, 0.023 mmol)의 용액에 0.020 mL 아세트산 및 요오드화나트륨 (0.017 g, 0.113 mmol)을 부가하고, 이후 N-클로로숙시니미드 (0.025 g, 0.187 mmol)를 부가하였다. 실온에서 20분 후, 용매를 질소 기류 하에서 제거하였다. CH₂Cl₂ (1:1, 2 mL) 내 TFA의 용액을 이후 잔사에 부가하였다. 실온에서 1시간 후, 8 (0.008 g, 62%)을 HPLC (Econosphere C18 10 μ., 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (85/15/0.1), 4 mL/min, 10분에서 용리하는 생성물 피크)에 의해 분리하였다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.00-9.15 (m, 3H), 4.18-4.24 (m, 2H), 3.40-3.41 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.12-2.13 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 3H), 1.44 (m, 2H). $C_{18}H_{24}IN_4O_8$ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 551.1, 실측치 551.0. $C_{18}H_{24}IN_4O_8$ [M + H]⁺에 대한 FAB-HRMS 계산치 551.0639, 실측치 551.0607.

[0184] 실시예 8

[0185] 2-{3-[1-카르복시-5-(4-[¹²⁵I] 아이오도-벤조일아미노)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 ([¹²⁵I]3).

[0186] 상응하는 트리-n-부틸스타닐 전구체 4의 요오드테스타닐화 (iododestannylation)와 이후 탈보호에 의해 [¹²⁵I]3을 제조하였다. 0.1 mL 메탄올 내 4 (1 mg, 0.932 μmol)의 용액에 0.001 mL 아세트산 및 [¹²⁵I]NaI을 부가하고, 이후 0.025 mL 메탄올 내 N-클로로숙시니미드 (0.25 mg, 0.187 μmol)를 부가하였다. 실온에서 20분동안

교반 후, 용매를 N₂ 기류 하에서 제거하였다. TFA (0.1 mL) 내 3% 아니솔의 용액을 이후 잔사에 부가하였다. 실온에서 5분 후, [¹²⁵I]3을 HPLC (Econosil C18 10 μ., 250 x 4.6 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (72/28/0.1), 1 mL/min) 에 의해 분리하였다. 254 nm에서의 Waters 510 pump, Waters 490E 가변 파장 UV/Vis 검출기 및 Bioscan Flow Count PMT 방사활성 검출기 (Washington, DC)를 사용하여 [¹²⁵I]3의 역상 방사성-HPLC 정제를 행하였다. 이 반응의 수율은 65-80% (세 개의 분리된 관정)였다. 특이적 방사활성은 항상 > 700 Ci/mmol (25.9 GBq/μmol)였다.

[0187] 실시예 9

[0188] N-하이드록시숙시니미딜-4-[¹⁸F]플루오로벤조에이트 [¹⁸F]SFB.

[0189] N-하이드록시숙시니미딜-4-[¹⁸F]아이오도벤조에이트 ([¹⁸F]SFB)을 문헌에 기재된 절차 (23)에 의해 제조하고 HPLC (Econosphere C18 10 μ., 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (75/25/0.1), 5 mL/min, 19분에서 용리하는 생성물 피크)에 의해 정제하였다.

[0190] 2-(3-{1-카르복시-5-(4-[¹⁸F]플루오로-벤조일아미노)-펜틸}-우레이도)-펜탄디온산 ([¹⁸F]6).

[0191] 2 mg 1 및 0.002 mL OfEt₃N을 함유하는 바이알 내에 CH₂Cl₂ 내 [¹⁸F]SFB를 부가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 20분동안 가열하고, 이후 용매를 질소 기류 하에서 제거하였다. 0.1 mL 3% 아니솔/TFA을 이후 부가하고 반응 혼합물을 45°C에서 5분동안 가열하였다. HPLC 정제 (Econosphere C18 10 μ., 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA [80/20/0.1], 4 mL/min) 후에 최종 생성물 ([¹⁸F]6)을 얻었다. [¹⁸F]6의 감쇄 보정(decay-corrected) 수율은 시작 [¹⁸F]플루오라이드 (세 개의 분리된 관정)를 기준으로 30-35%였다. 평균 합성 시간은 [¹⁸F]플루오라이드 부가로부터 180분이었다. 40 mCi [¹⁸F] 플루오라이드로부터 시작하여, [¹⁸F]6의 특이적 방사활성은 250-300 Ci/mmol (9.1 -11.1 GBq/μmol)로 나타났다.

[0192] 실시예 10

[0193] 2-(3-{1-카르복시-5-[(5-[¹²⁵I]아이오도-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-펜틸}-우레이도)-펜탄디온산 ([¹²⁵I]8).

[0194] 상응하는 트리-n-부틸스타닐 전구체 7의 요오드데스타닐화 (iododestannylation)와 이후 탈보호에 의해 [¹²⁵I]8을 제조하였다. 0.05 mL 메탄올 내 7 (0.05 mg, 0.047 μmol)의 용액에 0.002 mL 아세트산 및 [¹²⁵I]NaI을 부가하고, 이후 0.010 mL 메탄올 내 N-클로로숙시니미드 (0.1 mg, 0.749 μmol)를 부가하였다. 실온에서 20분 후, 용매를 N₂ 기류 하에서 제거하였다. TFA (0.1 mL) 내 3% 아니솔의 용액을 이후 잔사에 부가하였다. 실온에서 5분 후, [¹²⁵I]8을 HPLC (Econosil C18 10 μ., 250 x 4.6 mm, H₂O/CH₃CN/TFA [85/15/0.1], 1 mL/min)에 의해 분리하였다. 354 nm에서의 Waters 510 pump, Waters 490E 가변 파장 UV/Vis 검출기 및 Bioscan Flow Count PMT 방사활성 검출기 (Washington, DC)를 사용하여 [¹²⁵I]8의 역상 방사성-HPLC 정제를 행하였다. 이 반응의 수율은 59-75% (세 개의 분리된 관정)였다. 특이적 방사활성은 각각의 경우 > 2,000 Ci/mmol (74.0 GBq/μmol)이었다.

[0195] 실시예 11

[0196] 2-(3-{1-카르복시-5-[2-(4-플루오로-벤질리덴아미노옥시)-아세틸아미노]-펜틸}-우레이도)-펜탄디온산 (9)의 합성.

[0197] CH₂Cl₂ (2 mL) 내 화합물 1 (0.062 g, 0.073 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.045 mL, 0.320 mmol)을 부가하고, 이후 N-tert-부틸옥시카르보닐-0-(카르복시메틸)하이드록시아민 하이드록시숙시니미딜 에스테르 (0.025 g, 0.087 mmol, *Bioconjugate Chemistry* 1993, 4, 515-20)를 부가하였다. 30분동안 실온에서 교반 후, 용매를 증발시켰다. 크루드 물질을 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5:95)를 사용하여 실리카 칼럼에 의해 정제하여 0.055 g (89%) 화합물 10을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz₅ CDCl₃) δ 7.98 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 6H),

6.85-6.88 (m, 6H), 5.56-5.63 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 6H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 3H), 3.79 (m, 9H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.23-1.61 (m, 14H). $C_{43}H_{57}N_4O_{14}$ $[M + H]^+$ 에 대한 ESI-질량 계산치 853.4, 실측치 853.5.

[0198] TFA (1 mL) 내 3% 아니솔의 용액을 화합물 **10** (0.031 g, 0.036 mmol)에 추가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이후 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 크루드 물질을 HPLC (Econosil C18 10 μ , 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (90/10/0.1), 4 mL/min)에 의해 정제하여 0.009 g (49%) 화합물 **11**을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.68 (s, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.78-2.13 (m, 3H), 1.62(m, 2H), 1.49 (m, 2H). $C_{14}H_{25}N_4O_9$ $[M]^+$ 에 대한 ESI-질량 계산치 393.2, 실측치 393.3.

[0199] 메탄올 (0.3 mL) 내 화합물 **11** (0.005 g, 0.010 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.0075 ml, 0.05 mmol)을 추가하고, 이후 4-플루오로벤즈알데히드 (0.0017 ml, 0.016 mmol)를 추가하였다. 실온에서 30분 후, 반응 혼합물을 HPLC (Econosil C18 10 μ , 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (75/25/0.1)에 의해 정제하여 화합물 **9** (0.002 g, 41%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O : CD₃CN = 1:1) δ 8.26 (s, 1H), 7.56-7.80 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.28 (m, 1 H). $C_{21}H_{27}F_4O_9Na$ $[M + Na]^+$ 에 대한 ESI-질량 계산치 521.2, 실측치 521.3. $C_{21}H_{28}FN_4O_9$ $[M + H]^+$ 에 대한 FAB-HRMS 계산치 499.1840, 실측치 499.1869.

[0200] 실시예 12

[0201] 2-(3-(1-카르복시-5-[2-(4-[¹⁸F]플루오로-벤질리덴아미노옥시)-아세틸아미노]-펜틸)-우레이도)-펜탄디온산 ([¹⁸F]9)의 합성.

[0202] 문헌에 기재된 절차 (*Nuclear Medicine and Biology* 19 (1992) 275-281)에 의해 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드를 합성하고 HPLC (H₂O/CH₃CN/TFA 70/30/0.1)에 의해 정제하였다. 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드의 HPLC 용리액을 H₂O로 희석하고, C18 Sep Pak을 통과시키고 2 mL 메탄올로 용리시켰다. 메탄올 (0.05 mL) 내 화합물 **11** (1 mg)의 용액에 2 mL 메탄올 내 [¹⁸F]4-플루오로벤즈알데히드를 추가하였다. 실온에서 30분간 교반 후, 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 화합물 [¹⁸F]9을 얻었다. 방사성화학적 수율 (감쇄 보정되고 출발 [¹⁸F]플루오라이드 기준, n = 2)은 6-9%이었다. 최종 화합물의 특이적 활성은 350-1300 mCi/ μ mol로 나타났다.

[0203] 실시예 13

[0204] 2-[3-(1-카르복시-5-{4-[N'-(4-플루오로-벤질리덴)-히드라지노]-벤조일아미노}-펜틸)-우레이도]-펜탄디온산 (12)의 합성.

[0205] CH₂Cl₂ (2 mL) 내 화합물 **1** (0.030 g, 0.035 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.020 mL, 0.142 mmol)을 추가하고, 이후 DMF (0.2 mL) 내 숙시니미딜 4-[2-(tert-부톡시카르보닐)히드라지노 벤조에이트 (0.020 g, 0.057 mmol, *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 333-336)를 추가하였다. 실온에서 1시간 교반 후, 용매를 증발시켰다. 크루드 물질을 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5:95)를 사용하여 실리카 칼럼에 의해 정제하여 0.025 g (78%) 화합물 **13**을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 6H), 6.81-6.85 (m, 6H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.15 (bs, 1H) 5.68 (m, 2H), 4.95-5.07 (m, 6H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.74 (m, 9H), 3.25 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.19-1.74 (m, 14H). $C_{48}H_{59}N_5O_{13}Na$ $[M + Na]^+$ 에 대한 ESI-질량 계산치 936.4, 실측치 935.9.

[0206] TFA/CH₂Cl₂ 1 : 1 (2 mL)의 용액을 화합물 **13** (0.025 g, 0.027 mmol)에 추가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간

동안 교반하고, 이후 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 크루드 물질을 HPLC (Econosphere C18 10 μ , 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (92/8/0.1), 4 mL/min)에 의해 정제하여 0.010 g (64%) 화합물 **14**를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.72(d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.46(m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.59-1.74 (m, 3H), 1.45 (m, 2H). C₁₉H₂₈N₅O₈ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 454.2, 실측치 453.9.

[0207] 물 (0.030 mL) 내 화합물 **14** (0.004 g, 0.009 mmol)의 용액에 0.1 mL 50 mM KH₂PO₄을 부가하고, 이후 0.05 mL 아세트니트릴 내 4-플루오로벤즈알데히드 (0.0011 g, 0.009 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90 $^{\circ}$ C에서 10분간 가열하고, 이후 HPLC (Econosphere C18 10 μ m 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (65/35/0.1)에 의해 정제하여 화합물 **12** (0.003 g, 76%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O:CD₃CN = 3:2) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.11 (m, 4H), 4.14 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.35 (m, 2H). C₂₆H₃₁N₅O₈ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 560.2, 실측치 560.1.

[0208] 실시예 14

[0209] 2-[3-(1-카르복시-5-(4-[¹⁸F]플루오로-벤질리덴)-히드라지노)-벤조일아미노)-펜틸]-우레이도]-펜탄디온산 (¹⁸F)**12**의 합성.

[0210] 공지의 절차 (Nuclear Medicine and Biology 33 (2006) 677-683)를 사용하여 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드를 합성하였다. 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드의 크루드 DMSO 용액에 1-2 mg 화합물 **14**, 0.2 mL 50 mM KH₂PO₄를 부가하였다. 이 바이알을 폐쇄하고 90 $^{\circ}$ C에서 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 HPLC (Ecomosphere C18 10 μ , 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA[70/30/0.1], 4 mL/min)에 의해 정제하였다. 방사성화학적 수율 (감쇄 보정되고 출발 [¹⁸F] 플루오라이드 기준, n = 2)은 30-55%였다. 본 화합물 **12**은 제조 직후 분해되었다. 최종 화합물의 특이적 활성을 결정하지 않았다.

[0211] 실시예 15

[0212] 2-{3-[1-카르복시-5-({6-[N'-(4-플루오로-벤질리덴)-히드라지노]-피리딘-3-카르보닐)-아미노)-펜틸]-우레이도}-펜탄디온산 (**15**)의 합성.

[0213] CH₂Cl₂ (2 mL) 내 화합물 **1** (0.040 g, 0.047 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.020 mL, 0.14 mmol)을 부가하고, 이후 숙시니미딜 6-(N'-tert-부톡시카르보닐-히드라지노)-니코티네이트 (0.020 g, 0.057 mmol, *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 333-336)를 부가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반 후 용매를 증발시켰다. 크루드 물질을 메탄올/메틸렌 클로라이드 (10:90)를 사용하여 실리카 칼럼에 의해 정제하여 0.032 g (74%) 화합물 **16**을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 6H), 6.90-7.05 (m, 3H), 6.79-6.84 (m, 6H), 6.55 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 5.79 (m, 2H), 4.94-5.07 (m, 6H), 4.38-4.45 (m, 2H), 3.74 (m, 9H), 3.26 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.18-1.55 (m, 13H). C₄₇H₅₉N₆O₁₃ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 915.4, 실측치 914.9.

[0214] TFA/CH₂Cl₂ 1 : 1의 용액(2 mL)을 화합물 **16** (0.032 g, 0.035 mmol)에 부가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 크루드 물질을 HPLC (Econosphere C18 10 μ , 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (92/8/0.1), 4 mL/min)에 의해 정제하여 0.009 g (45%) 화합물 **17**을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.07-8.40 (m, 2H), 7.00-7.13 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 3H), 1.44 (m, 2H). C₁₈H₂₇N₆O₈ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 455.2, 실측치 455.0.

[0215] 물 (0.030 mL) 내 화합물 **17** (0.005 g, 0.0011 mmol)의 용액에 50 mM KH₂PO₄ 0.1 mL를 부가하고, 이후 0.05 mL

아세트니트릴 내 4-플루오로벤즈알데히드 (0.002 g, 0.0016 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 10분 동안 가열하고, 이후 HPLC (Econosphere C18 10 μ, 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA (80/20/0.1)에 의해 정제하여 화합물 **15** (0.002 g, 41%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.38 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.47 (m, 2H). C₂₅H₃₀FN₆O₈ [M + H]⁺에 대한 ESI-질량 계산치 561.2, 실측치 560.9.

[0216] 실시예 16

[0217] **2-(3-[1-카르복시-5-({6-[N'-4-[¹⁸F]플루오로-벤질리덴)-히드라지노]-피리딘-3-카르보닐}-아미노)-펜틸]-우레 이도)-펜탄디온산 ([¹⁸F]15)의 합성**

[0218] 공지의 절차 (Nuclear Medicine and Biology 33 (2006) 677-683)를 사용하여 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데히드를 합성하였다. 4-

[0219] [¹⁸F]플루오로벤즈알데히드의 크루드 DMSO 용액에 1-2 mg 화합물 **16**, 0.2 mL 50 mM ICH₂PO₄을 부가하였다. 이 바이알을 폐쇄하고 90℃에서 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 HPLC (Ecomosphere C18 10 μ, 250 x 10 mm, H₂O/CH₃CN/TFA [80/20/0.1], 4 mL/min)에 의해 정제하였다. 방사성화학적 수율 (감쇄 보정 및 출발 [¹⁸F]플루오라이드, n = 1에 기초함)은 49%였다.

[0220] 실시예 17

[0221] **인비트로 결합.**

[0222] **NAALADase 분석.**

[0223] 본질적으로는 이전에 공지된 바와 같이 NAAG 가수분해를 수행하였다(26)(27). 간략히 설명하면, NAALADase 완충액 (50 mM Tris [pH 7.4] 및 0.5% Triton X-100) 내에서의 소니케이션에 의해 LNCaP 세포추출물 제조하였다. 세포 분해물을 37℃ 10분동안 저해제와 함께 또는 저해제 없이 배양하였다. 배양 이후, 방사성표지된 기질인 N-아세틸-L-아스파틸-L-(3,4-³H)글루타메이트 (NEN Life Science Products, Boston, MA)을 37℃에서 10-15분간 30 nM의 최종 농도까지 부가하였다. 동량의 얼음-냉각 100 mM 인산 나트륨 및 2 mM EDTA를 부가하여 반응을 중단시켰다. 생성물을 AG 1-X8 포르메이트 수지 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) 음이온 교환 크로마토그래피에 의해 분배시키고, 1 M 포름산나트륨으로 용리시키고, 액체 신틸레이션 계측에 의해 정량하였다. 세미-로그 플롯과 효소 활성이 50% 저해되는 농도에서 결정된 IC₅₀ 값을 사용하여 저해 곡선을 결정하였다. 가수분해가 직선상 (즉, < 총 기질의 20% 분해)인 동안 데이터를 수집하였다. 쉹-프루소프 전환(Cheng-Prusoff conversion)을 사용하여 효소 저해 상수 (K_i 값)를 만들었다 (28). Windows 용 GraphPad Prism version 4.00 (GraphPad Software, San Diego, California)을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0224] 이전에 공지된 절차에 따라 형광-기초 분석을 사용하여 PSMA 활성을 또한 결정하였다 (29). 간략히 설명하면, LNCaP 세포추출물의 분해물을 4 μM NAAG의 존재 하에 저해제와 함께 배양하였다. 감소된 글루타메이트의 양을 Amplex Red 글루탐산 키트 (Molecular Probes Inc., Eugene, OR, USA)의 실행 용액과 함께 배양함으로써 측정하였다. VICTOR3V 다단계 플레이트 판독기 (Perkin Elmer Inc., Waltham, MA, USA)에서 490 nm에서의 여기 및 642 nm에서의 방출을 사용하여 판독함으로써 형광을 결정하였다.

[0225] **3, 6 및 8에 대한 K_i 값을 결정하기 위해 NAALADase 저해 분석을 수행하였다 (26).** 고정량의 [³H]NAAG (30 nM)에 대해 각각의 화합물의 농도는 0.01 nM 내지 1000 nM까지 다양하였다. LNCaP 세포 분해물로부터 NAALADase (PSMA)을 제조하였다. 생성된 효소 분해 생성물인 [³H]글루타메이트의 퍼센트를 신틸레이션 계측에 의해 측정하고 시험 화합물의 로그 농도에 대해 플로팅하였다. 50% [³H]글루타메이트 생성 (50% 저해)에 대해 얻어진 데이터의 직선 회귀를 풀어서, **3**에 대해서는 0.010 nM, **6**에 대해서는 0.256 nM, **8**에 대해서는 0.351 nM의 K_i 값을 얻었다 (표 1). 이 결과는 이 부류의 다른 화합물과도 들어맞는다 (30). 친화도에 대한 제 2의 확인으로서 형광-기초 저해 분석을 통해 이들 화합물을 평가했을 때, **3, 6, 및 8**의 K_i 값은 각각 0.010, 0.194, 및 0.557 nM

였다.

[0226] 표 1. PSMA 인비트로 저해 활성 및 이론 ClogD 값

화합물	K _i [nM] ^a	SD ^b	K _i [nM] ^c	SD ^b	ClogD
3	0.010	0.003	0.010	0.004	-5.16
6	0.256	0.038	0.194	0.134	-5.64
8	0.351	0.257	0.557	0.265	-5.88

[0227]

[0228] ^aNAALADase (방사계) 분석으로부터 얻어짐. ^b95% 확신 구간. ^c형광-기초 분석으로부터 얻어짐.

[0229] 실시예 18

[0230] PSMA 활성 부위에서의 저해제의 모델링

[0231] 단백질 제조.

[0232] 구조 불규칙을 교정하고, 결합 순서와 아미노산 잔기의 연결을 고정할 수 있는 Discovery Studio 2.0 (DS 2.0) 에서 수행된 클린-업 공정을 통해 2-PMPA (PDB ID: 2PVW) 또는 화합물 **3**와 함께 있는 GCPII 결정 구조(PDB ID:3D7H)로서 도킹 연구용 GCPII의 3-D 좌표를 제조하였다. 단백질과 도킹 연구를 위한 결합 부위에 적용된 CHARMM 역장(forcefield)을, 수용체 공동으로부터 부위를 찾는 옵션을 사용하여 자동 방법으로 얻었다. 활성 부위 내 두 개의 아연 이온과 하나의 염소 이온은 각각 +2 및 -1의 공식 전하를 갖는 Zn²⁺ 및 Cl⁻로 결정되었다.

[0233] CDOCKER을 사용한 도킹 연구.

[0234] 디폴트 세팅을 변조하여 DS 2.0에서 수행된 CDOCKER 모듈을 사용하여 2PVW의 두 개의 컨포머를 사용하여 화합물 **3**, **6** 및 **8**의 도킹 연구를 수행하였다 (가장 빈번한 것: 20, 랜덤 구조: 20, 랜덤 구조 동력학 단계: 1000, 랜덤 구조 동력학 표적 온도: 1000, 정제까지의 오리엔테이션 : 20, 최대 불량 오리엔테이션: 800, 오리엔테이션 vdW 에너지 역치: 300, 시뮬레이션 가열 단계: 2000, 가열 표적 온도: 700, 냉각 단계: 5000, 냉각 표적 온도: 300, 격자 확장: 8, 리간드 부분 전하: CHARMM). GCPII 복합체 (PDB ID: 3D7H)로부터 결정 리간드 **3** (더 옅은 색으로 표시됨)를 갖는 접침 구조 (결정 1 및 2)를 생성하기 위해, 높은 CDOCKER 에너지를 갖는 각각의 리간드의 최적 포즈를 사용하였다. 3D7H를 사용한 도킹 연구를 위해 결정 리간드 **3**으로부터 3Å 이내의 일곱개의 물 분자를 포함시켰다.

[0235] 단백질 데이터뱅크 (PDB ID: 3D7H)에 기탁되어 있는, **3**과 복합체를 이루는 PSMA 결정 구조를 알아냈다. DCIT, DCMC 및 DCFBC과 같은 다른 우레아계 PSMA 저해제와 더불어 **3**과 공동결정화되는 PSMA의 상세한 설명은 Barinka et al. (39)에 기술되어 있다. 모델링 연구에서 예측되는 바와 같이, **3**과 PSMA 복합체에서는 단지 아르기닌 패치 영역의 구조만이 발견되었다. 다른 두 화합물(**6** 및 **8**)의 잠재적 결합 모드를 규명하기 위해, 활성 부위에서 물 분자의 존재 또는 부재 하에서 3D7H의 3-D 좌표를 사용하는 도킹 연구를 수행하였다. CDOCKER 모듈을 사용한 도킹 연구로부터 **3**, **6** 및 **8**의 최적 포즈를 도 1에 나타내고, 결정 리간드, 즉 **3**의, PSMA와 공동결정화된 화합물과 겹쳐서 나타내었다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 모든 방사핵종-보유 부분 (4-아이오도페닐, 4-플루오로페닐, 및 5-아이오도-3-피리딜)은 S1 결합 부위의 아르기닌 패치 내에 위치하였다. 4-아이오도페닐 및 4-플루오로페닐기는 5-아이오도-3-피리딜 부분과 비교하여 서브포켓 내에서 깊게 돌출되었다. 세 개의 포즈의 CDOCKER 점수는 **3** (80.63) > **6** (72.39) > **8** (69.78) 순서였다. **3**, **6**, 및 **8**의 방향족 링은 Arg 463 및 Arg 534의 구아니딘 기능과 함께 π-π 상호작용을 제공하여, 서브포켓 내의 리간드의 안정화를 유도하였다. **8**의 경우, 피리딘 링의 질소가 Asp 465의 카르복실레이트와의 정전기적 상호작용과 하나의 물 분자와의 수소 결합을 가능하게 한다. 활성 부위에서 물 분자 없는 PSMA 도킹 결과는 **6** 및 **8**의 방사성핵종-보유 부분이 서브포켓의 바깥에 있고 터널 영역 내로 돌출되어 있지만 (도 2), **3**의 4-아이오도페닐기는 서브포켓 내로 돌출되어 있음을 보여준다. 인비트로 PSMA 저해 활성과 분자 모델링 연구에 기초하여, S1 결합 부위의 서브포켓과의 리간드 상호작용은 터널 영역 보다 결합 친화도에 더 많이 기여하는 것으로 보인다.

[0236] 예측대로, **3**, **6** 및 **8**은 PSMA 활성 부위와 유사한 구조로 추정된다. 방사성핵종-보유 부분은 각각의 경우 S1' 결합 부위의 아르기닌 패치 영역 내에 있지만, **8**의 방사성핵종-보유 부분은 포켓 내에서 그만큼 깊지 않다 (도 1). 화합물 **3**은 PSMA와 공동결정화되었고 그의 결합 구조는 효소의 Arg 463 및 Arg 534과 생산적 π-π 적층을 나타내지만, **8**의 피리딘 부분은 유사하게 생산적 π-π 적층을 형성하지 못한다. 그렇지만, **3** 또는 **6**과 달

리, **8**은 Asp 465과 상호작용할 수 있고 (피리딘 질소를 통해), Asp 453와도 상호작용할 수 있고 (카르보닐 산소를 통해) 물 분자와도 상호작용할 수 있는데, 방사성핵종-보유 부분의 카르보닐기가 S1 서브포켓을 향하기 때문이다. 그러한 부가적 상호작용은 8의 덜 생산적인 $\pi-\pi$ 결합 기하학을 상쇄시켜서, 고친화성 상호작용과 종양에 대한 명백한 윤곽묘사를 부여하는 조영제를 제공한다 (도 5). **6**은 활성 부위 내에서 **3**과 매우 유사한 구조를 채용하고 있지만, 아마도 **3**에 대해 양으로 하전된 아르기닌 패치 내의 요도드와의 부가적인 상호작용으로 인해, 상당히 더 낮은 친화도로 결합한다. 결국, **3**, **6** 및 **8**의 친화도 (표 1)는 분자 모델링에 기초한 예측과 일치한다.

[0237] **생물학적 분포와 조영**

[0238] **세포주 및 마우스 모델:**

[0239] PC-3 PIP (PSMA⁺) 및 PC-3 flu (PSMA⁻) 세포주를 Dr. Warren Heston (Cleveland Clinic)로부터 얻어서 공지된 바와 같이 유지시켰다 (19). 모든 세포를 80 -90% 콘플루언스까지 성장시키고 트립신 처리하고 마우스에 이식하기 위해 Hank's Balanced Salt Solution (HBSS), Sigma, St. Louis, MO) 내에서 조제하였다.

[0240] 동물 실험 수행과 관련된 모든 제도적 가이드라인을 완전히 준수하면서 모든동물 실험을 수행하였다. 수컷 중증 복합면역부전 (severe-combined immunodeficient, SCID) 마우스 (Charles River Laboratories, Wilmington, MA)를 각 어깨에 대해 $1-5 \times 10^6$ 세포로 피하로 이식하였다. PC-3 PIP 세포를 왼쪽 어깨 뒤에 이식하고 PC-3 flu 세포를 오른쪽 어깨 뒤에 이식하였다. 종양 이종이식편이 3 -5 mm 직경에 이르렀을 때 마우스를 조영하거나 생물학적 분포 분석에 사용하였다.

[0241] **엑스비보 생물학적 분포 및 조영**

[0242] 실시예 19

[0243] **화합물 [¹²⁵I]**3**.**

[0244] 이종이식편-보유 SCID 마우스에 74 Bq (2 μ Ci) [¹²⁵I]**3**를 꼬리 정맥을 통해 주사하였다. 네마리 마우스 각각을 투여후 30, 60, 120, 300 분, 12, 24 및 48 시간에 경추탈골(cervical dislocation)에 의해 희생시켰다. 심장, 폐, 간, 위, 비장, 지방, 신장, 근육, 소장, 대장, 방광 및 PIP 및 flu 종양을 재빨리 제거하였다. 0.1 mL 혈액 샘플도 또한 채취하였다. 장기의 무게를 달고 자동 감마 카운터 (1282 Compugamma CS, Pharmacia/LKB Nuclear, Inc, Gaithersburg, MD)를 사용하여 조직 방사활성을 측정하였다. 조직 그램당 퍼센트-주사량 (% ID/g)을 초기 용량의 표준 회석액 샘플과 비교하여 계산하였다. 모든 측정값은 감쇄 보정하였다.

[0245] 표 2는 [¹²⁵I]**3**의 엑스비보 쥐 조직 분포 결과를 요약한다. 혈액, 신장, 방광, 비장 및 PSMA⁺ PC-3 PIP 종양은 초기, 주사 후 30분의 시점에서 높은 섭취를 보인다. 주사후 60분까지, 방광은 높은 섭취를 보이고, PSMA⁺ PC-3 PIP 종양 내 섭취도 최고절대치에 이른다. 신장은 주사 후 24시간에서 최대 섭취에 이른다. 신장에서 기록되는 값은 근위요세관(proximal renal tubule)에서의 PSMA의 높은 발현양으로 인해, 신장 클리어런스보다는 특이적 결합에 주로 기인한다 (31)(32). 방광 섭취는 모든 시점에서 배설을 나타낸다, 즉 방광 벽에 대한 특이적 결합은 없었다. 종양은 60분에서 10:1의 PIP:flu 비에 의해 나타내어지는 고도의 특이성을 나타내고, 48시간에서 140:1까지 증가한다. 다른 장기에 상대적인 종양 내 방사성 약물 섭취도 또한 시간에 따라 증가한다. 부위-특이적 봉쇄 연구는 결합 특이성을 결정하기 위한 설계된 (PC-3 PIP 및 PC-3 flu) 종양의 사용의 면에서 중복된다고 생각되어 수행되지 않았다.

[0246] 표 2. 종양-보유 마우스 내 [¹²⁵I]3의 엑스비보 생물학적 분포^{a, b}

장기	30분	60분	2시간	5시간	12시간	24시간	48시간
혈액	0.9 ± 0.8 (10)	0.6 ± 0.2 (22)	0.3 ± 0.1 (36)	0.4 ± 0.2 (31)	0.1 ± 0.03 (125)	ND	ND
심장	2.7 ± 0.9 (3)	1.9 ± 0.3 (7)	1.4 ± 0.7 (8)	0.9 ± 0.2 (14)	0.5 ± 0.2 (25)	0.5 ± 0.2 (28)	0.1 ± 0.1 (100)
폐	5.8 ± 2.4 (1.5)	4.5 ± 0.5 (3)	3.6 ± 2.8 (3)	3.5 ± 0.6 (3.5)	2.6 ± 0.8 (5)	1.1 ± 0.8 (12)	0.5 ± 0.04 (22)
간	7.7 ± 3.1 (1)	7.5 ± 0.8 (2)	5.9 ± 3.5 (2)	4.5 ± 1.0 (3)	1.4 ± 0.2 (9)	1.4 ± 0.6 (9)	0.7 ± 0.1 (16)
위	1.5 ± 0.9 (6)	1.5 ± 0.3 (9)	1.6 ± 1.5 (8)	0.8 ± 0.03 (15)	0.3 ± 0.06 (39)	0.7 ± 0.6 (18)	0.4 ± 0.2 (25)
체장	2.0 ± 0.3 (4)	2.3 ± 0.3 (6)	2.0 ± 0.7 (6)	1.6 ± 0.5 (8)	0.6 ± 0.2 (21)	1.2 ± 0.7 (11)	1.1 ± 0.6 (10)
비장	83 ± 8 (0.1)	141 ± 14 (0.1)	104 ± 43 (0.1)	119 ± 9 (0.1)	69 ± 39 (0.2)	39 ± 6 (0.3)	22 ± 8.6 (0.5)
지방	4.5 ± 1.1 (2)	5.6 ± 1.0 (2)	6.2 ± 0.8 (2)	6.8 ± 1.3 (2)	3.8 ± 0.8 (3)	1.6 ± 1.9 (8)	2.8 ± 0.7 (4)

[0247]

장기	30분	60분	2시간	5시간	12시간	24시간	48시간
신장	119 ± 15 (0.1)	121 ± 17 (0.1)	111 ± 34 (0.1)	132 ± 12 (0.1)	169 ± 29 (0.1)	234 ± 140 (0.1)	101 ± 30 (0.1)
근육	2.7 ± 2.4 (3)	0.8 ± 0.2 (17)	0.6 ± 0.2 (21)	0.4 ± 0.1 (31)	1.0 ± 0.1 (12.5)	0.4 ± 0.1 (33)	0.25 ± 0.03 (44)
소장	4.9 ± 1.9 (2)	3.8 ± 0.4 (3.5)	1.5 ± 0.3 (8)	1.5 ± 0.2 (8)	1.0 ± 0.4 (12.5)	0.25 ± 0.1 (54)	0.1 ± 0.1 (110)
대장	1.4 ± 0.6 (6)	1.0 ± 0.2 (13.5)	0.6 ± 0.1 (21)	0.7 ± 0.6 (17)	0.6 ± 0.2 (21)	1.6 ± 1.9 (9)	0.15 ± 0.1 (73)
방광	5.2 ± 1.7 (2)	6.1 ± 0.8 (2)	4.0 ± 2.6 (3)	3.0 ± 1.7 (4)	0.8 ± 0.3 (16)	0.2 ± 0.2 (64)	0.3 ± 0.04 (37)
PC-3 PIP	8.8 ± 4.7	13.5 ± 2.1	11.8 ± 5.6	12.4 ± 6.4	12.5 ± 4.8	13.4 ± 5.1	11.0 ± 0.2
PC-3 flu	1.8 ± 1.0	1.2 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.05	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.06	0.08 ± 0.06
PIP:flu	5	11	18	19	48	131	140

[0248]

[0249] a. % ID/g ± SD에서의 값; ND=결정안됨; 48h(n=3)을 제외하고 n = 4; int. = 장(intestine).

[0250] b. Pip 종양; 장기 비를 괄호 내에 나타냄.

[0251] 실시예 20

[0252] 화합물 [¹⁸F]6.

[0253] [¹²⁵I]3에 관한 엑스비보 생물학적 분포를 다음을 제외하고 수행하였다: 마우스에 3.7 MBq (100 [μCi]) [¹⁸F]6를 주사하였고 섭취시간은 주사후 30, 60, 120 및 300 분이었음.

[0254] 표 3은 [¹⁸F]6의 조직 섭취를 나타낸다. 이 방사성 약물도 PSMA⁺ PIP 종양 (주사후 30분에서 8.58 ± 3.09% ID/g)과 신장 (주사후 30분에서 72.05 ± 3.19% ID/g) 내에서 신속하고 특이적인 섭취를 나타내었다. 비특이적 조직으로부터의 섭취와 세척제거는 각각 낮고도 빨랐다. 오로지 간과 비장만이 PIP 종양과 견줄만한 섭취 값을 나타낸다. 비장은 비특이적 조직에서 최고의 섭취를 나타내었는데 (주사후 30분에서 12.67 ± 0.36% ID/g), 아마도 GCPII/PSMA의 가까운 동족체인 GCPIII의 존재로 인한 것으로 보인다 (33). 다른 몇가지 PSMA 리간드와 마찬가지로, [¹⁸F]6는 GCPII와 더불어 GCPIII에 결합할 수 있다고 생각된다 (34).

[0255] 표 3. 종양-보유 마우스 내 [¹²⁵I]6의 엑스비보 생물학적 분포^{a, b}

장기	30분	60분	2시간	5시간
혈액	2.5 ± 1.7 (3)	0.7 ± 0.5 (9)	0.4 ± 0.2 (9)	0.03 ± 0.00 (117)
심장	0.8 ± 0.1 (11)	0.2 ± 0.02 (35)	0.15 ± 0.05 (25)	0.03 ± 0.01 (117)
폐	1.7 ± 0.3 (5)	0.5 ± 0.1 (13)	1.0 ± 0.9 (4)	0.1 ± 0.1 (35)
간	8.7 ± 1.8 (1)	5.8 ± 0.6 (1)	11.7 ± 7.0 (0.3)	1.0 ± 0.6 (3.5)
위	0.8 ± 0.1	0.25 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.04 ± 0.02

[0256]

장기	30분	60분	2시간	5시간
	(11)	(26)	(13)	(88)
체장	0.8 ± 0.1 (11)	0.3 ± 0.1 (21)	0.15 ± 0.03 (25)	0.05 ± 0.03 (70)
비장	12.7 ± 0.4 (0.7)	7.2 ± 1.6 (1)	4.4 ± 1.2 (1)	1.0 ± 0.6 (3.5)
신장	72 ± 3 (0.1)	48 ± 5 (0.1)	29 ± 12 (0.1)	14 ± 9 (0.3)
근육	2.4 ± 3.1 (4)	0.5 ± 0.7 (13)	0.2 ± 0.1 (19)	0.1 ± 0.1 (35)
소장	1.7 ± 0.7 (5)	0.6 ± 0.2 (11)	0.3 ± 0.2 (12)	0.1 ± 0.04 (35)
대장	1.2 ± 0.8 (7)	0.5 ± 0.1 (13)	0.2 ± 0.1 (19)	0.6 ± 0.6 (6)
방광	6.8 ± 3.5 (1)	17 ± 21 (0.4)	11 ± 8 (0.3)	5.2 ± 8.9 (0.7)
PC-3 PIP	8.6 ± 3.1	6.4 ± 0.9	3.7 ± 1.2	3.5 ± 2.3
PC-3 flu	0.8 ± 0.3	0.3 ± 0.05	0.25 ± 0.1	0.1 ± 0.1
PIP:flu	11	21	15	35

[0257]

[0258]

a. % ID/g ± SD에서의 값; n = 4; int. = 장(intestine).

[0259]

b. Pip 종양; 장기 비를 괄호 내에 나타냄.

[0260]

실시예 21

[0261]

화합물 [¹²⁵I]8.

[0262]

PC-3 PIP 및 PC-3 flu 이종이식편-보유 SCID 마우스에 74 KBq (2 μCi) [¹²⁵I]8를 꼬리 정맥을 통해 주사하였다. 네마리 마우스 각각을 투여후 30, 60, 240 분, 8시간 및 24 시간에 경추탈골(cervical dislocation)에 의해 희생시켰다. 심장, 폐, 간, 위, 비장, 지방, 신장, 근육, 소장, 대장, 방광 및 PIP 및 flu 종양을 재빨리 제거하였다. 0.1 mL 혈액 샘플도 또한 채취하였다. 모든 장기의 무게를 달고 자동 감마 카운터 (1282 Compugamma CS, Pharmacia/LKB Nuclear, Inc, Gaithersburg, MD)를 사용하여 조직 방사활성을 측정하였다. % ID/g을 초기 용량의 표준 희석액 샘플과 비교하여 계산하였다. 모든 측정값은 감쇄 보정하였다.

[0263]

표 4는 [¹²⁵I]8의 엑스비보 쥐 조직 분포 결과를 요약한다. 간, 비장, 신장, 및 PSMA⁺ PC-3 PIP 종양은 초기, 주사 후 30분의 시점에서 높은 섭취를 보인다. 주사후 60분까지, 신장은 최고의 섭취를 나타내었지만, PSMA⁺ PC-3 PIP 종양은 일정하게 유지되어, 30분에서와 유사한 값을 나타내었다. 24시간까지는, 각 개별 비표적 장기로부터 방사활성의 완전한 클리어런스가 있었다. 신장에서 기록되는 값은 상기에서 다른 방사성 약물에 대해 기재된 바와 같이, 신장 클리어런스보다는 특이적 결합에 주로 기인한다. 방광 섭취는 모든 시점에서 배설을 나타낸다, 즉 방광 벽에 대한 특이적 결합은 없었지만, 종양은 30분에서 18:1의 PIP:flu 비에 의해 나타내어지는 고도의 특이성을 나타내고, 24시간에서 48:1까지 증가한다. [¹²⁵I]3에 대해, 다른 장기에 상대적인 종양 내 방사성 약물 섭취도 또한 시간에 따라 증가한다.

[0264] 표 4. 종양-보유 마우스 내 [¹²⁵I]8의 엑스비보 생물학적 분포^{a, b}

장기	30분	60분	4시간	8시간	24시간
혈액	2.5 ± 1.4 (6)	1.1 ± 0.5 (11)	0.25 ± 0.2 (17)	0.06 ± 0.01 (23)	0.00 ± 0.00
심장	0.9 ± 0.2 (16)	0.4 ± 0.3 (30)	0.06 ± 0.02 (20)	0.02 ± 0.01 (70)	0.00 ± 0.00
폐	2.7 ± 3.2 (5)	2.3 ± 1.0 (5)	0.3 ± 0.1 (14)	0.1 ± 0.05 (12)	0.01 ± 0.00 (9)
간	8.2 ± 1.2 (2)	9.7 ± 1.2 (1)	4.8 ± 0.9 (1)	1.6 ± 0.4 (1)	0.04 ± 0.03 (2)
위	0.8 ± 0.3 (18)	0.5 ± 0.3 (23)	0.1 ± 0.05 (42)	0.06 ± 0.02 (23)	0.01 ± 0.01 (9)
췌장	0.9 ± 0.2 (15)	0.8 ± 0.3 (16)	0.3 ± 0.3 (14)	0.03 ± 0.00 (47)	0.00 ± 0.00
비장	26 ± 12 (0.5)	13.0 ± 6.8 (1)	1.25 ± 0.4 (3)	0.5 ± 0.2 (3)	0.03 ± 0.02 (3)
지방	3.5 ± 0.2 (4)	1.4 ± 0.5 (8)	0.04 ± 0.1 (105)	0.2 ± 0.2 (7)	0.00 ± 0.01
신장	160 ± 27 (0.1)	205 ± 46 (0.06)	71 ± 27 (0.06)	24 ± 10 (0.06)	0.97 ± 0.94 (0.1)
근육	1.9 ± 2.4 (7)	0.9 ± 0.7 (13)	0.2 ± 0.3 (21)	0.1 ± 0.1 (14)	0.00 ± 0.00
소장	0.8 ± 0.2 (18)	1.1 ± 1.3 (11)	0.2 ± 0.05 (21)	0.1 ± 0.02 (14)	0.01 ± 0.01 (9)
대장	0.9 ± 0.4 (16)	0.6 ± 0.3 (21)	0.2 ± 0.1 (21)	0.1 ± 0.1 (14)	0.00 ± 0.00
방광	1.9 ± 0.4 (8)	4.8 ± 4.9 (2.5)	7.0 ± 3.6 (0.6)	2.8 ± 2.1 (0.5)	0.05 ± 0.01 (2)
PC-3 PIP	14.2 ± 9.5	12.1 ± 4.9	4.2 ± 1.5	1.4 ± 0.4	0.09 ± 0.04
PC-3 flu	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.25	0.1 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.00 ± 0.00
PIP:flu	18	20	42	47	

[0265] a. % ID/g ± SD에서의 값; n = 4; int. = 장(intestine).

[0266] b. Pip 종양; 장기 비를 괄호 내에 나타냄.

[0268] 엑스비보 생물학적 분포에 관해, 3은 6과 비교하여 주사후 1시간에 단지 두배의 종양 섭취를 나타내었지만, 친화도는 25배 높았다. 그러나, 6에 대해 표적 대 비표적 (PIP:flu) 비는 3보다 높아서 낮은 비특이적 결합을 반영한다. 그러한 표적 대 비표적 비는 3에 대해서는 주사후 48시간에서 약 140까지 상승하고, 6에 대해서는 주사후 5시간에서 31까지 상승한다. 화합물 8은 방향족 환이 피리딘이고 요오드가 3번 위치에 치환되어 있다는 점에서 3과 다르다. 주사후 1시간에서 8은 3과 비교하여 유사하게 높은 종양 섭취 (12.05 ± 4.92 %ID/g)를 나타내었지만, 그 시간에 표적 대 비표적 (PIP:flu) 비는 훨씬 높았고 (22), 주사후 24시간에서는 48.3까지 상승하였다. 흥미롭게도, 8의 친화도는 시험된 세 개의 화합물 중 가장 낮지만 (표 1), 주사후 1시간에서 가장 높은 표적 대 비표적 비를 나타낸다. 이 시리즈의 ^{99m}Tc-표지된 화합물에 대한 이전의 연구에서도 입증된 바와 같이, 친화도와 인비보 종양 섭취 선택성 사이에는 명백한 관계가 없는 것으로 또다시 나타났다. 주목할만한 것은, 이들 모든 친화도가 상당히 높고 종양은 명백히 윤곽이 묘사되었다는 것이다 (도 3-5).

[0269] 인비보 생물학적 분포 및 조영

[0270] 실시예 22

[0271] 화합물 [¹²⁵I]3.

[0272] PC-3 PIP 및 PC-3 flu 이종이식편 모두를 이식한 단일 SCID 마우스에 식염수 내 37 MBq (1 mCi) [¹²⁵I]3를 정맥 주사하였다. 주사 4시간과 6시간 후 마우스를 이소플루란으로 마취하고 산소내 1% 이소플루란 하에서 유지시켰다. 마우스를 X-SPECT (Gamma Medica, Northridge, CA) 갠트리(gantry) 상에 배치하고, 증가(increment)당 45 초간 6° 증가로 360° 를 통해 회전하는 두 개의 저에너지, 고분해능 핀홀 콜리메이 (Gamma Medica)를 사용하여 스캐닝하였다. Lunagem 소프트웨어 (Gamma Medica, Northridge, CA)를 사용하여 모든 감마 이미지를 재구성하였다. SPECT 획득 직후, 마우스를 600 μA, 50 kV 빔을 사용하여 4.6 cm 시야에 걸쳐 CT (X-SPECT)로 스캐닝하였다. SPECT 및 CT 데이터를 이후 공급자의 소프트웨어 (Gamma Medica, Northridge, CA)를 사용하여 공동등록하고 AMIDE (<http://amide.sourceforge.net/>)를 사용하여 나타내었다. 데이터를 the Ordered Subsets-

Expectation Maximization (OS-EM) 알고리즘을 사용하여 재구성하였다.

[0273] **도 3**은 주사후 4시간에서의 방사성 약물 섭취의 SPECT-CT 영상을 나타낸다. PC-3 PIP에서의 강한 섭취와 PC-3 flu 종양에서의 섭취 없음에 주목하라. 방사성추적자의 타이로이드 섭취는 데할로게나제(dehalogenases)에 의한 탈요오드화로 인한 유리 [¹²⁵I]요오드의 존재를 나타낸다 (35)(36). 그렇지만, 유리 [¹²⁵I]요오드는 PC-3 PIP 종양 섭취의 양과 비교하여 작다 (타이로이드:근육 = 2; PIP 종양:타이로이드 = 12.5). 동시의 위장관 섭취 없이, 간에서 보이는 소량의 방사성 약물 섭취는 [¹²⁵I]**3**의 친수성 특성으로 인한 것으로 보인다 (pH 7.4에서 ClogD = -5.16).

[0274] 실시예 23

[0275] **화합물 [¹⁸F]**6**.**

[0276] 인비보 PET-CT:

[0277] 피하 PC-3 PIP 및 PC-3 flu 이종이식편 보유 SCID 마우스를 유도용으로서의 산소 내 3% 이소플루란과 유지용으로서의 0.8 L/min에서의 산소 내 1.5% 이소플루란을 사용하여 마취시키고 GE eXplore Vista 소동물 PET 스캐너 (GE Healthcare, Milwaukee, WI)의 갠트리 상에 얹으려 배치시켰다. 마우스에 7.4 MBq (200 μCi) [¹⁸F]**6**를 정맥내 주사하고, 다음 프로토콜에 따라 영상을 획득하였다: 유사동적(pseudodynamic) 스캔, 즉 총 90분간 세 개의 침대 위치에서 획득한 연속적 전신 영상의 배열로서 영상을 얻었다. 각 위치에서의 체류 시간은 5분이었고, 주어진 침대 위치(또는 마우스 장기)를 매 15분마다 재방문하였다. 250 -700 keV의 에너지 창(window)을 사용하였다. FORE/2D-OSEM 방법 (두번 반복, 16 서브세트)를 사용하여 영상을 재구성하였고, 방사활성 감쇄, 스캐너 부동시간(dead time) 및 방사선 산란에 대해 보정을 포함시켰다.

[0278] **도 4**는 주사후 94-120분간의 동적 스캐닝의 평균 결과를 나타낸다. [¹⁸F]**6**에 대한 섭취 패턴은 [¹²⁵I]**3**에 대한 패턴과 매우 유사하다: PIP 종양 내에서는 쉽게 관찰되고, flu 종양에서는 관찰되지 않았고, 높은 신장 섭취와 중간 정도의 간 섭취가 관찰되었다. [¹⁸F]**6** (pH 7.4에서 -5.64)과 [¹²⁵I]**3**에 대한 유사한 ClogD 값으로 인해 그러한 결과가 예측되었다. [¹²⁵I]**3**에 대해, 방광은 방사활성 뇨의 계속적 축적으로 인해 가시화되지만, 방광 벽에 대한 특이적 결합은 입증되지 않았다.

[0279] 실시예 24

[0280] **화합물 [¹²⁵I]**8**.**

[0281] LNCaP 이종이식편을 이식한 단일 SCID 마우스에 식염수 내 37 MBq (1 mCi) [¹²⁵I]**8**를 정맥 주사하였다. 주사 4시간 후 마우스를 이소플루란으로 마취하고 산소내 1% 이소플루란 하에서 유지시켰다. 마우스를 X-SPECT (Gamma Medica, Northridge, CA) 갠트리(gantry) 상에 배치하고, 증가당 45초간 6° 증가로 360° 를 통해 회전하는 두 개의 저에너지, 고분해능 핀홀 콜리메이 (Gamma Medica)를 사용하여 스캐닝하였다. Lunagem 소프트웨어 (Gamma Medica, Northridge, CA)를 사용하여 모든 감마 이미지를 재구성하였다. SPECT 획득 직후, 마우스를 600 μA, 50 kV 빔을 사용하여 4.6 cm 시야에 걸쳐 CT (X-SPECT)로 스캐닝하였다. SPECT 및 CT 데이터를 이후 공급자의 소프트웨어 (Gamma Medica, Northridge, CA)를 사용하여 공동등록하고 AMIDE (<http://amide.sourceforge.net/>)를 사용하여 나타내었다. 데이터를 the Ordered Subsets-Expectation Maximization (OS-EM) 알고리즘을 사용하여 재구성하였다.

[0282] **도 5**는 주사후 4시간에서의 방사성 약물 섭취의 SPECT-CT 영상을 나타낸다. 종양의 섭취와 체류는 높았고 세척 배설은 느렸고, 비표적 조직으로부터의 [¹²⁵I]**8**의 세척배설은 신속하였다.

[0283] **폐닐 대 피리딘 유사체에 대한 표적/비표적 비에 대한 비교 데이터**

[0284] 주사후 5시간에서의 화합물 **3** (4-아이오도벤조일 유도체)과 주사후 4시간에서의 화합물 **8** (3-아이오도-5-카르복실-피리딘 유도체)에 대해 표적/비-표적 비가 주어진다. 표적/비-표적 비를 아래 표 5에 나타낸다.

[0285] 표 5

종양 (T)/장기	화합물 3 (주사 후 5시간)	화합물 8 (주사 후 4시간)
T/혈액	31	17
T/심장	14	20
T/폐	3.5	14
T/간	3	1
T/위	15	42
T/췌장	8	14
T/비장	0.1	3
T/지방	2	105
T/신장	0.1	0.1
T/근육	31	21
T/소장	8	21
T/대장	17	21

[0286]

[0287]

비록 8과 3 각각의 혈액 클리어런스는 비슷하고 3은 특히 후반 시점에서 더 높은 종양 체류를 가지지만, 8 대 3에 대한 표적/비-표적 비의 향상은 8의 비표적 클리어런스가 신속하기 때문인 것으로 보인다. 화합물 3은 8보다 더 친유성이고 지방에서 더 높은 섭취를 나타낸다. 지방 내 3의 체류는 종양과 정상 장기에서의 섭취에 대해 3의 서방출을 제공할 수 있다.

[0288]

3의 높고 연장된 종양 및 신장 (마우스에서 PSMA 풍부) 섭취는 PSMA에 대한 이 화합물의 강한 결합으로 인한 것이다. 4-아이오도페닐 부분은 S1 결합 부위에 부착하는 소수성 포켓 내에 있고 부가적인 소수성-소수성 상호작용을 제공한다 (39). 피리딘 유사체는 3보다 더욱 극성이어서 이 결합 부위에서 소수성-소수성 상호작용을 감소시킨다.

[0289]

화합물 6은 화합물 8보다 더 좋은 표적/비표적 비를 갖는다. 따라서, 6의 더 극성인 피리딘 유사체의 배경 클리어런스는 더 좋은 종양-비표적 비를 부여한다.

[0290] 참고문헌

1. Jemal, A., Murray, T., Samuels, A., Ghafoor, A., Ward, E., and Thun, M. J. (2003) Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* **53**, 5-26.
2. Geus-Oei, L. F., and Oyen, W. J. (2008) Predictive and prognostic value of FDG-PET. *Cancer Imaging* **8**, 70-80
3. Larson, S. M., Morris, M., Gunther, I., Beattie, B., Humm, J. L., Akhurst, T. A., Finn, R. D., Erdi, Y., Pentlow, K., Dyke, J., Squire, O., Bornmann, W., McCarthy, T., Welch, M., and Scher, H. (2004) Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* **45**, 366-373
4. Scher, B., Seitz, M., Albinger, W., Tiling, R., Scherr, M., Becker, H. C., Souvatzoglou, M., Gildehaus, F. J., Wester, H. J., and Dresel, S. (2007) Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **34**, 45-53
5. Reske, S. N., Blumstein, N. M., Neumaier, B., Gottfried, H. W., Finsterbusch, F., Kocot, D., Moller, P., Glatting, G., and Perner, S. (2006) Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* **47**, 1249-1254
6. Veas, H., Buchegger, F., Albrecht, S., Khan, H., Husarik, D., Zaidi, H., Soloviev, D., Hany, T. F., and Miralbell, R. (2007) 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* **99**, 1415-1420
7. Ponde, D. E., Dence, C. S., Oyama, N., Kim, J., Tai, Y. C., Laforest, R., Siegel, B. A., and Welch, M. J. (2007) 18F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging--*in vivo* evaluation of 18F-fluoroacetate versus 11C-acetate. *J Nucl Med* **48**, 420-428
8. Schuster, D. M., Votaw, J. R., Nieh, P. T., Yu, W., Nye, J. A., Master, V., Bowman, F. D., Issa, M. M., and Goodman, M. M. (2007) Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* **48**, 56-63
9. Oka, S., Hattori, R., Kurosaki, F., Toyama, M., Williams, L. A., Yu, W., Votaw, J. R., Yoshida, Y., Goodman, M. M., and Ito, O. (2007) A preliminary study of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid for the detection of prostate cancer. *J Nucl Med* **48**, 46-55
10. Tehrani, O. S., Muzik, O., Heilbrun, L. K., Douglas, K. A., Lawhorn-Crews, J. M., Sun, H., Mangner, T. J., and Shields, A. F. (2007) Tumor imaging using 1-(2'-deoxy-2'-18F-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)thymine and PET. *J Nucl Med* **48**, 1436-1441
11. Chang, S. S., Reuter, V. E., Heston, W. D., Bander, N. H., Grauer, L. S., and Gaudin, P. B. (1999) Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res* **59**, 3192-3198.
12. Zhou, J., Neale, J. H., Pomper, M. G., and Kozikowski, A. P. (2005) NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy. *Nat Rev Drug Discov* **4**, 1015-1026
13. Chang, S. S. (2004) Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol* **6 Suppl 10**, S13-18
14. Murphy, G. P., Kenny, G. M., Ragde, H., Wolfert, R. L., Boynton, A. L., Holmes, E. H., Misrock, S. L., Bartsch, G., Klocker, H., Pointner, J., Reissigl, A., McLeod, D. G., Douglas, T., Morgan, T., and Gilbaugh, J., Jr. (1998) Measurement of serum prostate-

[0291]

- specific membrane antigen, a new prognostic marker for prostate cancer. *Urology* **51**, 89-97.
15. Galsky, M. D., Eisenberger, M., Moore-Cooper, S., Kelly, W. K., Slovin, S. F., DeLaCruz, A., Lee, Y., Webb, I. J., and Scher, H. I. (2008) Phase I trial of the prostate-specific membrane antigen-directed immunoconjugate MLN2704 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* **26**, 2147-2154
 16. Lange, P. H. (2001) PROSTASCINT scan for staging prostate cancer. *Urology* **57**, 402-406.
 17. Haseman, M. K., Rosenthal, S. A., and Polascik, T. J. (2000) Capromab Pendetide imaging of prostate cancer. *Cancer Biother Radiopharm* **15**, 131-140.
 18. Rosenthal, S. A., Haseman, M. K., and Polascik, T. J. (2001) Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol* **7**, 27-37.
 19. Banerjee, S. R., Foss, C. A., Mease, R. C., Fox, J., Kozikowski, A. P., and Pomper, M. G. (2008) Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc/Re labeled PSMA inhibitors. *J Med Chem* **51**, 4504-4517.
 20. Vaidyanathan, G., and Zalutsky, M. R. (1994) Improved synthesis of N-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate and its application to the labeling of a monoclonal antibody fragment. *Bioconjug Chem* **5**, 352-356
 21. Vaidyanathan, G., and Zalutsky, M. R. (2006) Synthesis of N-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate, an agent for labeling proteins and peptides with ¹⁸F. *Nature protocols* **1**, 1655-1661
 22. Vaidyanathan, G., and Zalutsky, M. R. (1992) Labeling proteins with fluorine-18 using N-succinimidyl-4-[¹⁸F]fluorobenzoate. *Int J Rad Appl Instrum Part B* **19**, 275-281
 23. Chen, X., Park, R., Shahinian, A. H., Tohme, M., Khankaldyyan, V., Bozorgzadeh, M. H., Bading, J. R., Moats, R., Laug, W. E., and Conti, P. S. (2004) ¹⁸F-labeled RGD peptide: initial evaluation for imaging brain tumor angiogenesis. *Nucl Med Biol* **31**, 179-189
 24. Dekker, B., Keen, H., Shaw, D., Disley, L., Hastings, D., Hadfield, J., Reader, A., Allan, D., Julyan, P., Watson, A., and Zweit, J. (2005) Functional comparison of annexin V analogues labeled indirectly and directly with iodine-124. *Nucl Med Biol* **32**, 403-413
 25. Garg, S., Garg, P. K., and Zalutsky, M. R. (1991) N-succinimidyl 5-(trialkylstannyl)-3-pyridinecarboxylates: a new class of reagents for protein radioiodination. *Bioconjug Chem* **2**, 50-56
 26. Lupold, S. E., Hicke, B. J., Lin, Y., and Coffey, D. S. (2002) Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* **62**, 4029-4033
 27. Robinson, M. B., Blakely, R. D., Couto, R., and Coyle, J. T. (1987) Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *J Biol Chem* **262**, 14498-14506
 28. Cheng, H. C. (2001) determination of KB or Ki from IC50. A closer look at the Cheng-Prusoff equation, the Schild plot and related power equations. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **46**, 61-71
 29. Kozikowski, A. P., Nan, F., Conti, P., Zhang, J., Ramadan, E., Bzdega, T., Wroblewska, B., Neale, J. H., Pshenichkin, S., and Wroblewski, J. T. (2001) Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *J Med Chem* **44**, 298-301.
 30. Kozikowski, A. P., Zhang, J., Nan, F., Petukhov, P. A., Grajkowska, E., Wroblewski, J. T., Yamamoto, T., Bzdega, T., Wroblewska, B., and Neale, J. H. (2004) Synthesis of

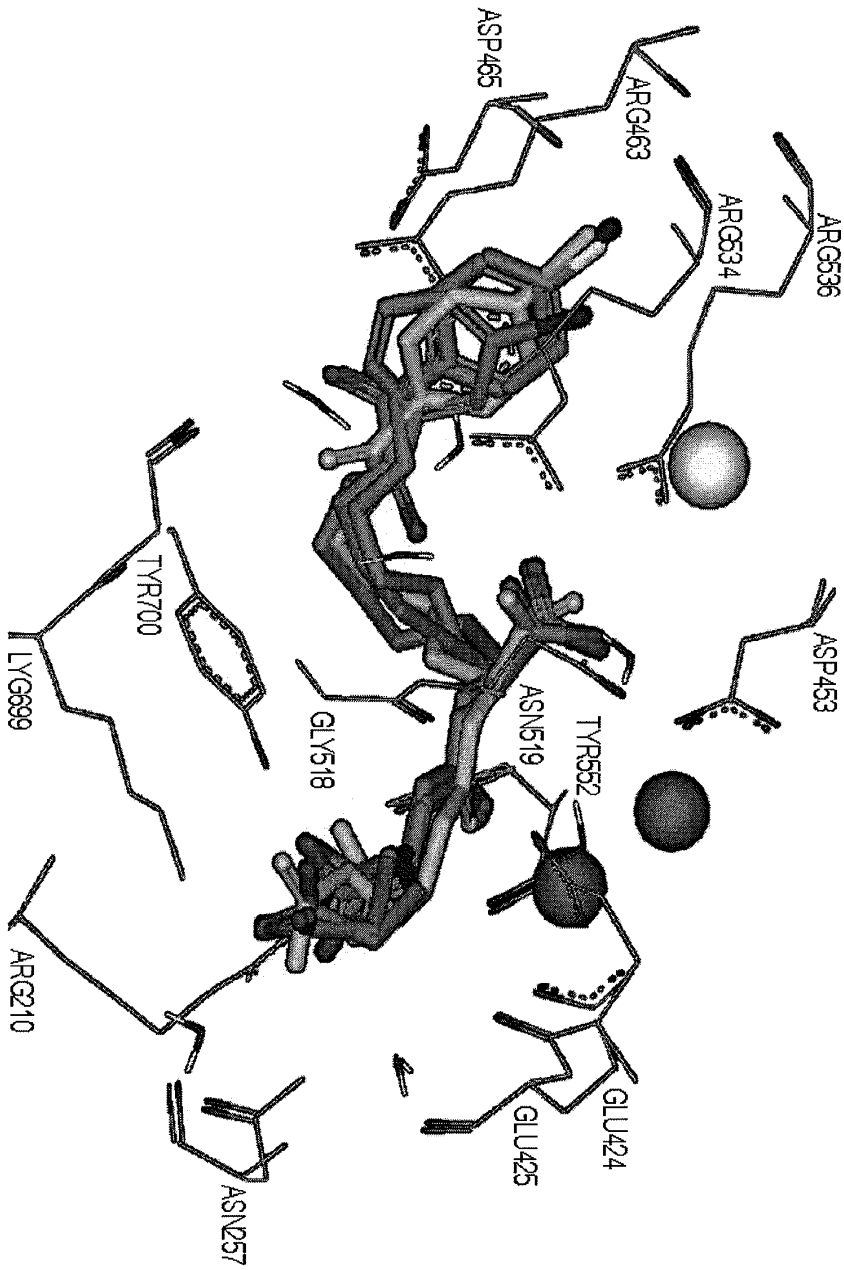
[0292]

- urea-based inhibitors as active site probes of glutamate carboxypeptidase II: efficacy as analgesic agents. *J Med Chem* **47**, 1729-1738
31. Slusher, B. S., Tsai, G., Yoo, G., and Coyle, J. T. (1992) Immunocytochemical localization of the N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG) hydrolyzing enzyme N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase (NAALADase). *J Comp Neurol* **315**, 217-229
 32. Silver, D. A., Pellicer, I., Fair, W. R., Heston, W. D., and Cordon-Cardo, C. (1997) Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* **3**, 81-85
 33. Bzdega, T., Crowe, S. L., Ramadan, E. R., Sciarretta, K. H., Olszewski, R. T., Ojeifo, O. A., Rafalski, V. A., Wroblewska, B., and Neale, J. H. (2004) The cloning and characterization of a second brain enzyme with NAAG peptidase activity. *J Neurochem* **89**, 627-635
 34. Hlouchova, K., Barinka, C., Klusak, V., Sacha, P., Mlcochova, P., Majer, P., Rulisek, L., and Konvalinka, J. (2007) Biochemical characterization of human glutamate carboxypeptidase III. *J Neurochem* **101**, 682-696
 35. Bakker, W. H., Krenning, E. P., Breeman, W. A., Koper, J. W., Kooij, P. P., Reubi, J. C., Klijn, J. G., Visser, T. J., Docter, R., and Lamberts, S. W. (1990) Receptor scintigraphy with a radioiodinated somatostatin analogue: radiolabeling, purification, biologic activity, and *in vivo* application in animals. *J Nucl Med* **31**, 1501-1509
 36. Bakker, W. H., Krenning, E. P., Breeman, W. A., Kooij, P. P., Reubi, J. C., Koper, J. W., de Jong, M., Lameris, J. S., Visser, T. J., and Lamberts, S. W. (1991) *In vivo* use of a radioiodinated somatostatin analogue: dynamics, metabolism, and binding to somatostatin receptor-positive tumors in man. *J Nucl Med* **32**, 1184-1189.
 37. Garg, S., Garg, P.K., Zhao, X-G., Friedman, H.S., Bigner, D.D., and Zalutsky, M.R., Radioiodination of a monoclonal antibody using N-succinimidyl 5-iodo-3-pyridinecarboxylate *Nucl. Med. Biol.* **20**: 835-842 (1993);
 38. Ghirmai, S., Mume, E., Tolmachev, V., and Sjoberg, S., Synthesis and radioiodination of some daunorubicin and doxorubicin derivatives *Carbohydrate Research* **340** 15-24 (2005).
 39. Barinka, C., Byun, Y., Dusich, C.L., Banerjee, S.R., Chen, Y., Castanares, M., Kozikowski, A.P., Mease, R.C., Pomper, Martin G., and Lubkowski, J., Interactions between human glutamate carboxypeptidase II and urea-based inhibitors: Structural Characterizations. *J. Med. Chem.* **51**: 7737-7743 (2008).

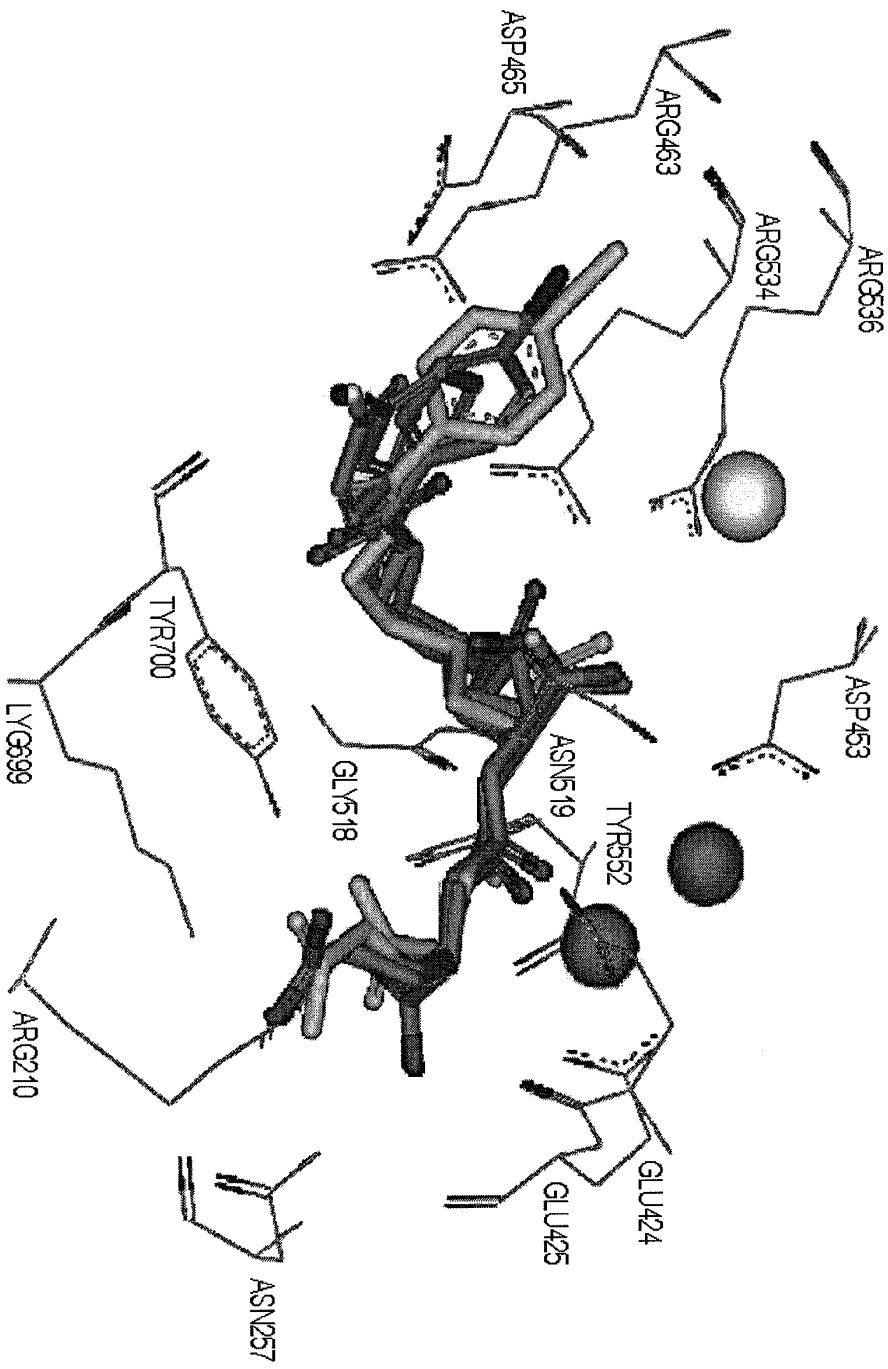
[0293]

도면

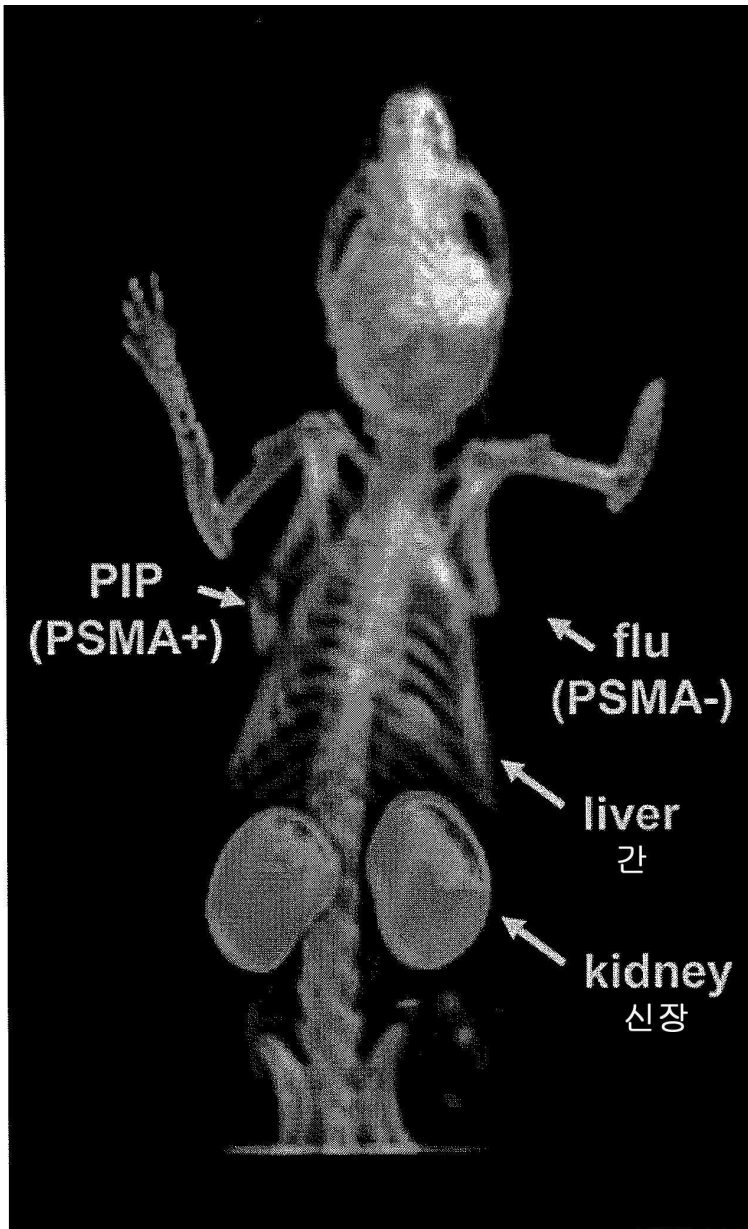
도면1



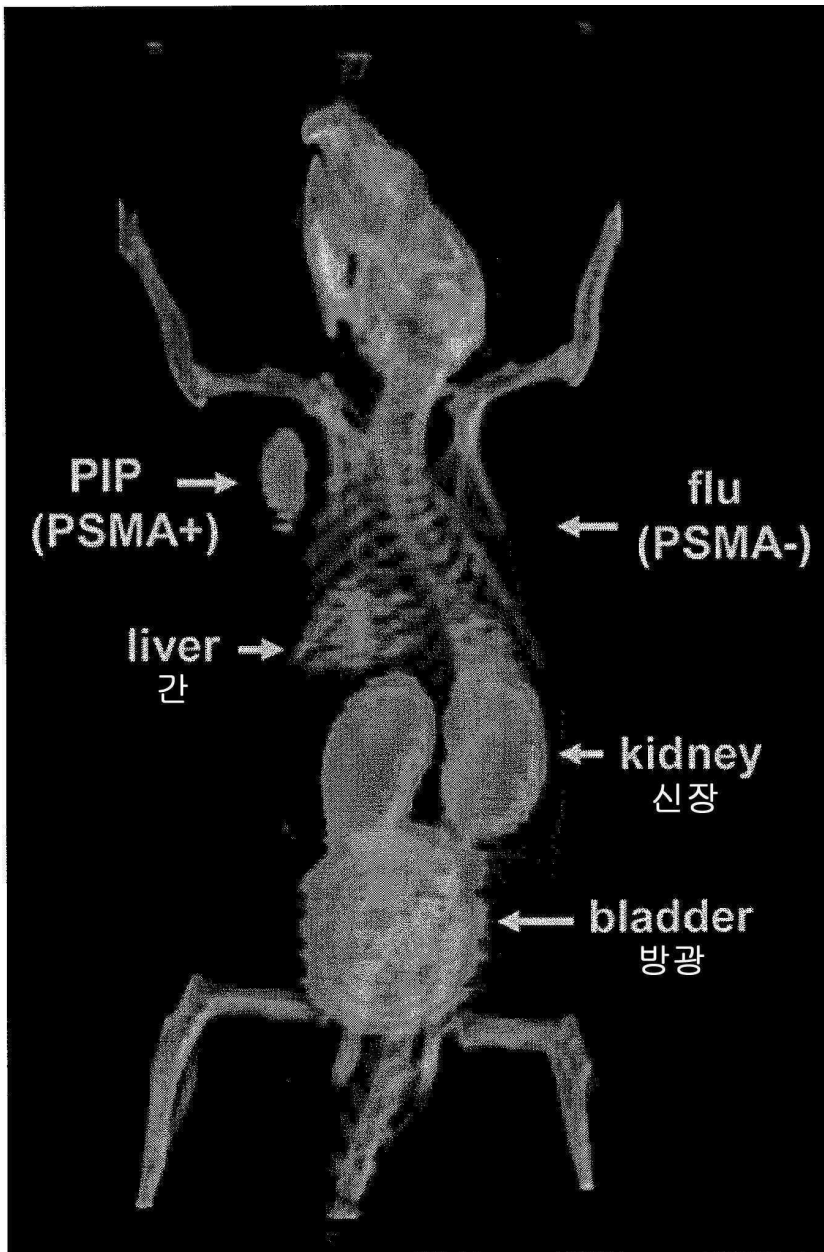
도면2



도면3



도면4



도면5

