



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0092906
(43) 공개일자 2023년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/54 (2006.01) A61K 51/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/54 (2013.01)
A61K 51/088 (2020.05)
(21) 출원번호 10-2023-7013276
(22) 출원일자(국제) 2021년10월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월19일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2021/051486
(87) 국제공개번호 WO 2022/082312
국제공개일자 2022년04월28일
(30) 우선권주장
63/094,839 2020년10월21일 미국(US)

(71) 출원인
프로빈셜 헬스 서비스즈 오쏘리티
캐나다 브이5제트 4이6 비씨 밴쿠버 웨스트 10 애
비뉴 600
더 유니버시티 오브 브리티시 콜롬비아
캐나다 브이6티 1제트3 브리티시 콜롬비아 밴쿠버
어그라너미 로드 #103-6190
(72) 발명자
베르나르 프랑수아
캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5제트 1엘3 밴쿠버
웨스트 10 애비뉴 675 비씨 캔서 리서치 센터 내
린 귀-시안
캐나다 브리티시 콜롬비아 브이5제트 1엘3 밴쿠버
웨스트 10 애비뉴 675 비씨 캔서 리서치 센터 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 114 항

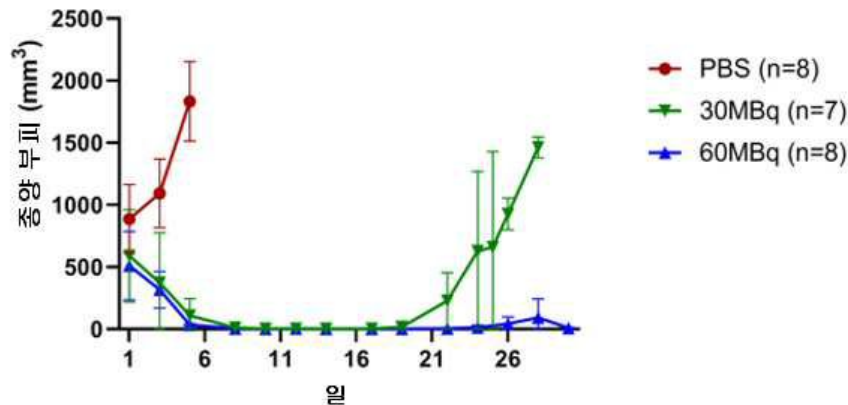
(54) 발명의 명칭 신규한 CXCR4 표적화 화합물

(57) 요약

본 개시는 식 A, A-II, A-III, B, 또는 C의 펩타이드 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물, 그것의 조성물, 및 그것의 사용 방법에 관한 것이다. 본 개시의 화합물은 이미징 및/또는 치료법과 같은 목적에 대해 CXCR4를 표적화하는데 유용하다.

대표도

도 9A



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

장 정성

캐나다 브리티시 컬롬비아 브이5제트 1엘3 밴쿠버
웨스트 10 애비뉴 675 비시 캔서 리서치 센터 내

권 다니엘

캐나다 브리티시 컬롬비아 브이6티 1제트3 밴쿠버
어그라너미 로드 103-6190 유아이엘오 더 유니버시티
오브 브리티시 컬롬비아 내

페린 데이비드

캐나다 브리티시 컬롬비아 브이6티 1제트3 밴쿠버
어그라너미 로드 103-6190 유아이엘오 더 유니버시티
오브 브리티시 컬롬비아 내

토도로비치 미하일로

캐나다 브리티시 컬롬비아 브이6티 1제트3 밴쿠버
어그라너미 로드 103-6190 유아이엘오 더 유니버시티
오브 브리티시 컬롬비아 내

로자다 제롬

캐나다 브리티시 컬롬비아 브이6티 1제트3 밴쿠버
어그라너미 로드 103-6190 유아이엘오 더 유니버시티
오브 브리티시 컬롬비아 내

리 리 리

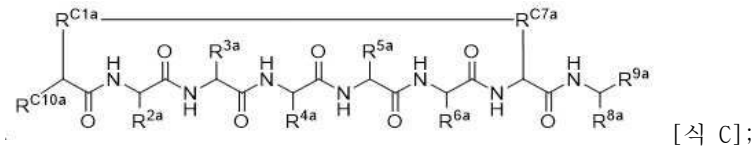
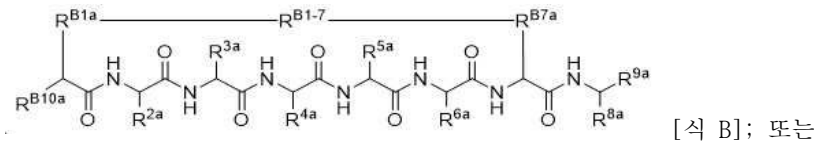
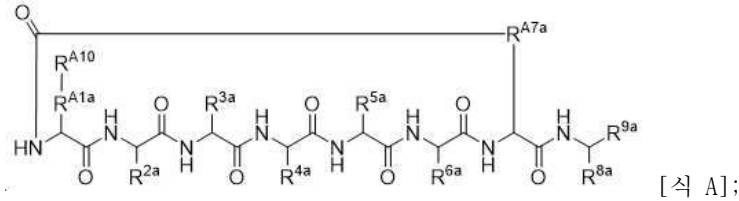
캐나다 브리티시 컬롬비아 브이5제트 1엘3 밴쿠버
웨스트 10 애비뉴 675 비시 캔서 리서치 센터 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 A, 식 B, 또는 식 C의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물:



식에서:

R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(페닐)$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, 페닐은 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, $-SR^{2c}$, 또는 $-O-$ 페닐로 4-치환되고, 페닐은 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 3-치환되며, 페닐은 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 5-치환되고, $-O-$ 페닐 고리는 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, 또는 $-SR^{2c}$ 로 4-치환되며, $-O-$ 페닐 고리는 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 3-치환되고, $-O-$ 페닐 고리는 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 5-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

R^{3a} 는 $R^{3b}R^{3c}$ 이며, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

R^{4a} 는 $R^{4b}R^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{4c} 는 $-N(R^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

R^{5a} 는 $-(CH_2)_{1-3}-R^{5b}$ 이며, $-(CH_2)_{2-3}$ 의 1개의 탄소는 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되고, R^{5b} 는:

다음: $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, $-SR^{5c}$, 또는 $-O-$ 페닐로 4-치환; 할로젠 또는 $-OH$ 로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 $-OH$ 로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐; 여기서 $-O-$ 페닐 고리는 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, 또는 $-SR^{5c}$ 로 선택적으로 4-치환되고, $-O-$ 페닐 고리는 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 3-치환되며, $-O-$ 페닐 고리는 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 5-치환되는 것인 페닐; 또는

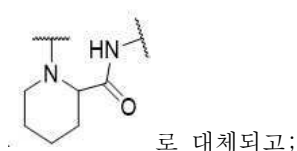
융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 또는 헤테로아릴 고리로서, 각각은 할로젠, $-OH$, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 고리이며;

각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

어느 하나의 R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ 이며, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이고, R^{6c} 는:

하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

또는 $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-$ 는:

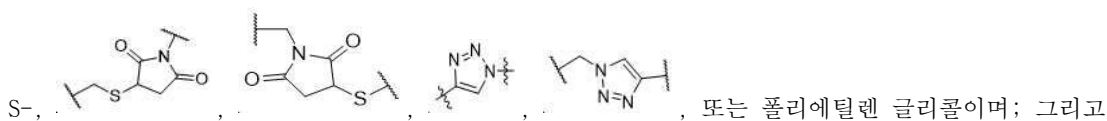


R^{A7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고;

R^{8a} 는 $R^{8b}R^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{8c} 는 $-N(R^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

R^{9a} 는 $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)-OH$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-R^{9b}-R^{9c}$, 또는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}$ 이고, 여기서:

R^{9b} 는 $-CH_2-NH-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-CH_2-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-CH_2-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-CH_2-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-CH_2-NHC(S)NH-$, $-CH_2-NHC(O)NH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-S(O)-$, $-CH_2-S(O)_2-$, $-CH_2-S(O)_2-NH-$, $-CH_2-S(O)-NH-$, $-CH_2-Se-$, $-CH_2-Se(O)-$, $-CH_2-Se(O)_2-$, $-CH_2-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-CH_2-OP(O)(O^-)O-$, $-CH_2-$ 포스파미드-, $-CH_2-$ 티오포스포다이에스테르-, $-CH_2-S-$ 테트라플루오로페닐-



R^{9c} 는 수소 또는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, C_2-C_{20} 에서 0-6개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설프산, 설프산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로

치환되고;

R^{A10} 은 없거나 $-[링크]-R_{n1}^X$ 이며;

R^{A10} 이 없을 때, R^{A1a} 는:

선형 C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, 또는 C_2-C_5 알킬레닐이며, C_2-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬레닐에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 C-치환되며;

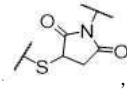
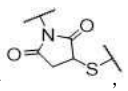
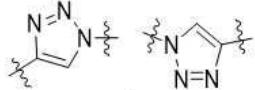
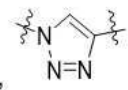
분지형 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, 또는 C_2-C_{10} 알킬레닐이고, C_2-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬레닐에서 0-3개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며; 또는

$R^{A1b}R^{A1c}$ 이며, 여기서 R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐이고, C_2 알킬레닐 또는 C_3 알킬레닐은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, R^{A1c} 는:

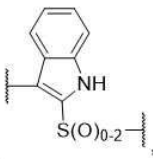
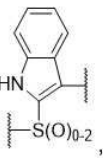
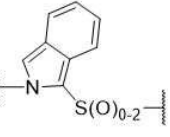
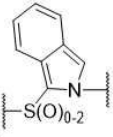
5 또는 6-원 방향족 고리, 여기서 하나 이상의 탄소는 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 것인 고리; 또는

하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, 할로젠, $-OH$, $-OR^{Ald}$, 아미노, $-NHR^{Ald}$, 및/또는 $N(R^{Ald})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기, 여기서 각각의 R^{Ald} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기인 것인 아릴 기이고;

R^{A10} 이 $-[링크]-R_{n1}^X$ 이면, R^{A1a} 는 $R^{A1e}R^{A1f}$ 이며, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알킬레닐이고, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬레닐에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{A1f} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-포스파$

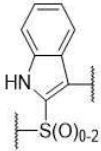
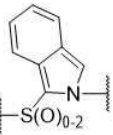
미드-, $-티오포스포다이에스테르-$, $-S-$ 테트라플루오로페닐- $S-$, , , , , 또는 폴리에틸렌 글리콜이고;

R^{B1a} 는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{10} 알킬레닐, C_2-C_{10} 알케닐레닐, 또는 C_2-C_{10} 알킬레닐레닐, C_2-C_{10} 알킬레닐, 알케닐레닐, 알킬레닐에서 하나 이상의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 선택적으로 독립적으로 대체되고;

R^{B1-7} 은 , , , 또는 이며, 여기서 인돌 고리 및 아이소인돌 고리는 각각 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-O-R^{B1-7b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O-$ 아릴, $-NH_2$, $-NHR^{B1-7b}$, N_3 , $-NH$,

-CHO, 및/또는 $-R^{B1-7b}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^{B1-7b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이며;

R^{B7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이고 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며;

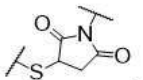
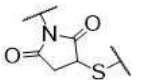
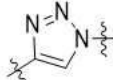
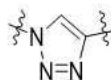
R^{C1a} 는  또는  이고, 여기서 인돌 고리 및 아이소인돌 고리는 각각 -F, -Br, -Cl, -I, -OH, $-O-R^{C1b}$, -CO-, -COOH, -CONH₂, -CN, -O-아릴, -NH₂, -NHR^{C1b}, N₃, -NH-, -CHO, 및/또는 $-R^{C1b}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되며, 각각의 R^{C1b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, 또는 C_2-C_3 알키닐이고;

R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며 선택적으로 C_2-C_5 알킬레닐에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고;

R^{C10a} 는 $R^{C10b}-R^{C10c}-[링크]-R^{C10d}_x$ 또는 R^{C10d} 이며, 여기서:

R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며;

R^{C10c} 는 -NH-C(O)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-, -포스파미드-, -티오포스

포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, , , , , 또는 폴리 에틸렌 글리콜이고; 그리고

R^{C10d} 는:

선형 C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, 또는 C_2-C_5 알키닐이거나, 여기서 C_2-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 선택적으로 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 또는 -O-CH₃으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되고;

분지형 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, 또는 C_2-C_{10} 알키닐이거나, 여기서 C_2-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐에서 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 치환되거나; 또는

$R^{C10e}R^{C10f}$ 이며, 여기서 R^{C10e} 는 선형 C_1-C_3 알킬이고, C_2 알킬 또는 C_3 알킬은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, 여기서 R^{C10f} 는:

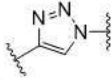
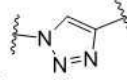
하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 할로젠, -OH,

$-OR^{C10g}$, 아미노, $-NHR^{C10g}$, 및/또는 $N(R^{C10g})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, 여기서 R^{C10g} 는 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬이고;

각각의 $n1$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

각각의 R^X 는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;

0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 , , 또는 티오아미드로 독립적으로 대체되며;

0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화되고;

단 식 A는 다음의 조합:

$-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 가 Tyr 잔기를 형성하며;

$-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ 가 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 가 2NaI 잔기를 형성하며; 그리고

R^{6a} 는 H인 조합을 배제한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(페닐)$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, 페닐은 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, $-SR^{2c}$, 또는 $-O-$ 페닐로 4-치환되거나, 또는 선택적으로 할로겐 또는 $-OH$ 로 3-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 Tyr 잔기, Phe 잔기, $(4-NO_2)-Phe$ 잔기, $(4-NH_2)-Phe$ 잔기, hTyr 잔기, $(3-I)Tyr$ 잔기, Glu 잔기, Gln 잔기, 또는 D-Tyr 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 는 $R^{3b}R^{3c}$ 이며, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-NH-CH(R^{3a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기, Arg(Me)₂(비대칭) 잔기, 또는 Arg(Me) 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 는 $\text{R}^{4b}\text{R}^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐, C₂-C₅ 알케닐레닐, 또는 C₂-C₅ 알키닐레닐이며, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기 또는 D-hArg 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 는 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^{5b}$ 이고, R^{5b} 는:

다음: $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, 또는 -O-페닐로 4-치환; 할로젠 또는 -OH로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환 중 하나 또는 그 이상으로 선택적으로 치환된 페닐; 또는

선택적으로 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{5c}$, 아미노, $-\text{NHR}^{5c}$, 및/또는 $\text{N}(\text{R}^{5c})_2$ 중 하나 이상으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며; 여기서 R^{5c} 는 각각 독립적으로 C₁-C₃ 선형 또는 분지형 알킬기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

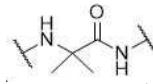
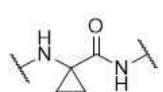
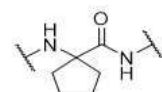
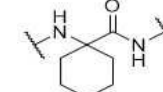
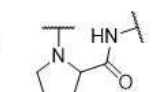
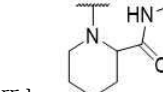
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-(Ant)Ala 잔기, 2-Nal 잔기, Trp 잔기, (4-NH₂)Phe 잔기, hTyr 잔기, 또는 Tyr 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 이고 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이며; R^{6c} 는 0-3개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 는: , , , , , 또는  으로 대체되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A, 식 B, 또는 식 C의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 His 잔기, D-His 잔기, D-Glu 잔기, D-Gln 잔기, D-Ala 잔기, D-Phe 잔기, D-Ser 잔기, D-Dab 잔기, D-Dap 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8a} 는 $\text{R}^{8b} \text{R}^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{9a} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-[\text{링커}]-\text{R}^{9d}$ 이고;

R^{9b} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

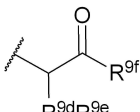
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 식 A, 식 B, 또는 식 C의 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 L-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 식 A, 식 B, 또는 식 C의 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-$

R^{9c} 이고; R^{9b} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 이며; R^{9c} 는  이고, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐이며, R^{9e} 는 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 인산, 아미노, 구아니디노, $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-$

C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -S-CH₃, -O-CH₃, 또는 페닐이고, R^{9f}는 아미노 또는 -OH인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 -R^{9b}-[링커]-R^x_{nl}인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9b}는 -C(O)NH-인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A의 -NH-CH(R^{A1a})-C(O)-는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A의 -NH-CH(R^{A1a})-C(O)-는 Phe 잔기, 1-Nal 잔기, 2-Nal 잔기, Tyr 잔기, Trp 잔기, Lys 잔기, hLys 잔기, Lys(Ac) 잔기, Dap 잔기, Dab 잔기, 또는 Orn 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{A10}은 -[링커]-R^x_{nl}인 것을 특징으로 하는 화합물.

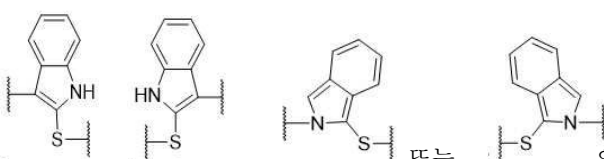
청구항 28

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 식 A의 -NH-CH(R^{A7a})-C(O)-는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

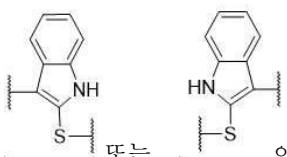
청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{A7a}는 C₁-C₃ 알킬레닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

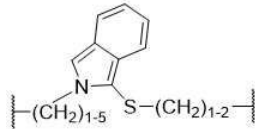
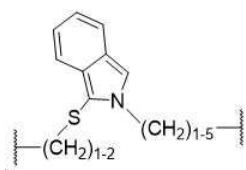
청구항 30

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{B1-7}은 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{B1a}는 -(CH₂)₁₋₂-이고, R^{B1-7}은 이며, R^{B7a}는 -(CH₂)₁₋₂-인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{B1a}-R^{B1-7}-R^{B7a}$ 는  또는  인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제24항 및 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 식 B의 $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

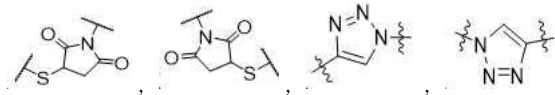
제1항 내지 제24항 및 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^{B10a} 는: 아민, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-NH-C(O)-CH_3$, 또는 $-NH-C(O)-(페닐)$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제24항 및 제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^{B10a} 는 $-R^{B10b}-[링크]-R_{nl}^x$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, R^{B10b} 는: $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$,



, 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

제35항에 있어서, R^{B10a} 는 $-NHC(O)-[링크]-R_{nl}^x$ 또는 $-N(CH_3)C(O)-[링크]-R_{nl}^x$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 식 C의 $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제24항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

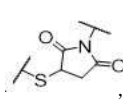
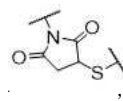
청구항 40

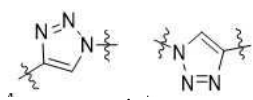
제1항 내지 제24항 및 제38항 또는 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^{C10a} 는 $R^{C10b}-R^{C10c}-[링크]-R_{nl}^x$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이고; 그리고

R^{C10c} 는: $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$,

$-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, , ,



, 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제24항 및 제38항 또는 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^{C10a} 는 R^{C10d} 이고, R^{C10d} 는:

a) $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 C-치환된 선형 C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐;

b) 분지형 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, 또는 C_2-C_{10} 알킬닐; 또는

c) $R^{C10e} R^{C10f}$ 이며;

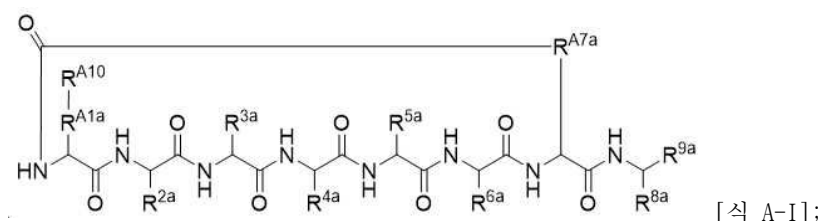
여기서 R^{C10e} 는 선형 C_1-C_3 알킬이고; R^{C10f} 는

(i) 0-4개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리; 또는

(ii) 0-6개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 할로겐, $-OH$, $-OR^{C10g}$, 아미노, $-NHR^{C10g}$, 및/또는 $N(R^{C10g})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0-6개의 기로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, R^{C10g} 는 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, 화합물은 식 A-I 또는 그것의 염 또는 용매화물의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



식에서:

R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(페닐)$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, 페닐은 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, $-SR^{2c}$ 로 4-치환되거나, 또는 $-O$ -페닐 또는 선택적으로 할로겐 또는 $-OH$ 로 3-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

R^{3a} 는 $R^{3b} R^{3c}$ 이며, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐레닐이고, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는

구아니디노이며, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

R^{4a} 는 $R^{4b}R^{4c}$ 이며, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{4c} 는 $-N(R^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

R^{5a} 는 $-(CH_2)_{1-3}-R^{5b}$ 이며, R^{5b} 는:

다음: $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 또는 -O-페닐로 4-치환; 할로젠 또는 -OH로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환 중 하나 또는 그 이상으로 선택적으로 치환된 페닐;

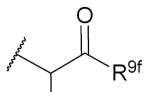
할로젠, $-OH$, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

R^{5c} 는 각각 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이며;

R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-C\equiv C$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ 이고, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며; R^{6c} 는 0-3개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이며;

R^{8a} 는 $R^{8b}R^{8c}$ 이고, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이며, R^{8c} 는 $-N(R^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

R^{9a} 는 $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)-OH$, $-R^{9b}-R^{9c}$ 또는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}$ 이고; R^{9b} 는 $-C(O)NH-$ 이며;



R^{9c} 는 $R^{9d}R^{9e}$ 이고, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐이며, R^{9e} 는 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 인산, 아미노, 구아니디노, $-SH$, $-OH$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$, 또는 페닐이고, R^{9f} 는 아미노 또는 -OH이며;

R^{A7a} 는 C_1-C_3 알킬레닐이고;

R^{A10} 은 없거나 또는 $-[링크]-R^{A10}$ 이며;

R^{A10} 이 없을 때, R^{A1a} 는:

선형 C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, 또는 C_2-C_5 알키닐이고, C_2-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐에서 0-2개의 탄소는 독립적으로 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 선택적으로 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되거나;

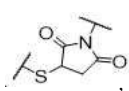
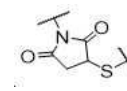
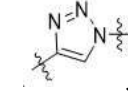
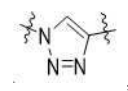
분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고, C_2-C_{10} 에서 0-3개의 탄소는 독립적으로 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되거나; 또는

$R^{A1b}R^{A1c}$ 이며, R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐이고, C_2 알킬레닐 또는 C_3 알킬레닐은 선택적으로 N, S, 또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, R^{A1c} 는:

하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리이거나; 또는

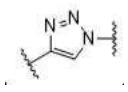
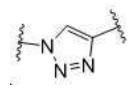
하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, -OH, -OR^{Ald}, 아미노, -NHR^{Ald}, 및/또는 N(R^{Ald})₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, 각각의 R^{Ald}는 독립적으로 C₁-C₃ 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

R^{A10}이 -[링커]-R^X_{n1}이면, R^{A1a}는 R^{A1e}R^{A1f}이며, R^{A1e}는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐, C₂-C₅ 알케닐레닐, 또는 C₂-C₅ 알키닐레닐이고, C₂-C₅ 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐에서 0-2개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 대체되며, R^{A1f}는 -NH-C(O)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-

, -포스파미드-, -티오포스포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, , , , , 또는 폴리에틸렌 글리콜이고;

각각의 n1은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

각각의 R^X는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;

0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 독립적으로 , , 또는 티오아미드로 대체되며; 그리고 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

청구항 44

제43항에 있어서, 식 A-I의 -NH-CH(R^{A1a})-C(O)-는 Phe 잔기, 1-Nal 잔기, 2-Nal 잔기, Tyr 잔기, Trp 잔기, Lys 잔기, hLys 잔기, Lys(Ac) 잔기, Dap 잔기, Dab 잔기, 또는 Orn 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, R^{A10}은 -[링커]-R^X_{n1}이고 R^{9a}는 -C(O)NH₂, -C(O)-OH, -CH₂-C(O)NH₂, 또는 -CH₂-C(O)-OH인 것을 특징으로 하는 화합물.

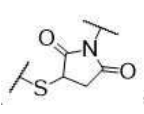
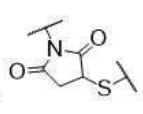
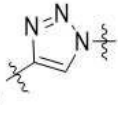
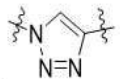
청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 각각 독립적으로 X¹L¹ 및/또는 X¹(L¹)₂의 1-10개 단위의 선형 또는 분지형 사슬이며, 여기서:

각각의 X¹은, 독립적으로, 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C₁-C₁₅ 알킬레닐, C₂-C₁₅ 알케닐레닐 또는 C₂-C₁₅ 알키닐레닐이고 여기서 0-6개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

각각의 L¹은 독립적으로 -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-,

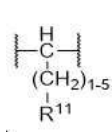
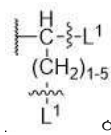
-N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-,
-S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-

, -포스파미드-, -티오포스포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, , , ,
, 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 화합물.

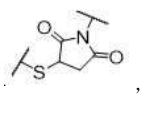
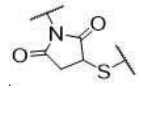
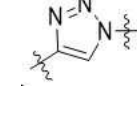
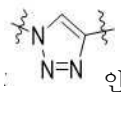
청구항 47

제46항에 있어서, 적어도 하나의 링커는 적어도 하나의 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 또는 인산을 포함하며, 생리적 pH에서 순 음전하를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 각각의 X¹은 각각 독립적으로: -CH-,  또는  이고, 각각의 R¹¹은 독립적으로 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 또는 인산인 것을 특징으로 하는 화합물.

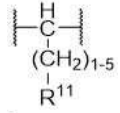
청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 두 X¹ 기 사이의 각각의 L¹은 독립적으로 -NHC(O)-, -C(O)NH-, -N(CH₃)C(O)-, 또는 -C(O)N(CH₃)-이고, R^x를 연결하는 각각의 L¹은 독립적으로 -S-, -NHC(O)-, -C(O)NH-,
-N(CH₃)C(O)-, -C(O)N(CH₃)-, , , , 또는  인 것을 특징으로 하는 화합물.

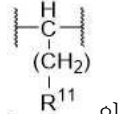
청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 X¹L¹, X¹L¹X¹L¹, 또는 X¹L¹X¹L¹X¹L¹이고, 각각의 X¹은 동일하거나 상이하며, 각각의 L¹은 동일하거나 상이한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 51

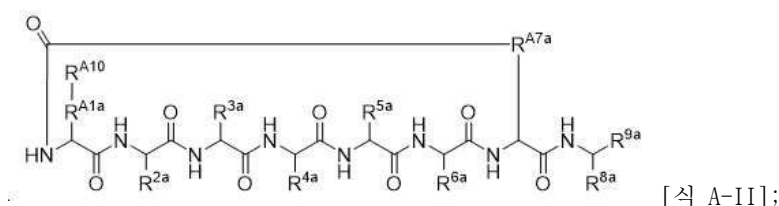
제50항에 있어서, 각각의 X¹은  이고, 각각의 R¹¹은 독립적으로 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 또는 인산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 52

제50항에 있어서, 각각의 X¹은  이고, 각각의 R¹¹은 독립적으로 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 또는 인산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 53

제1항에 있어서, 화합물은 식 A-II 또는 그것의 염 또는 용매화물의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



식에서:

식 A-II의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기, Phe 잔기, $(4-\text{NO}_2)$ -Phe 잔기, $(4-\text{NH}_2)$ -Phe 잔기, hTyr 잔기, $(3-\text{I})$ Tyr 잔기, Glu 잔기, Gln 잔기, 또는 D-Tyr 잔기를 형성하고;

식 A-II의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기, $\text{Arg}(\text{Me})_2$ (비대칭) 잔기, 또는 $\text{Arg}(\text{Me})$ 잔기를 형성하며;

식 A-II의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기 또는 D-hArg 잔기를 형성하고;

식 A-II의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-(Ant)Ala 잔기, 2-Nal 잔기, Trp 잔기, $(4-\text{NH}_2)$ Phe 잔기, hTyr 잔기, 또는 Tyr 잔기를 형성하며;

식 A-II의 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 His 잔기, D-His 잔기, D-Glu 잔기, D-Gln 잔기, D-Ala 잔기, D-Phe 잔기, D-Ser 잔기, D-Dab 잔기, D-Dap 잔기를 형성하고;

R^{8a} 는 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

R^{9a} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-[\text{링커}]-\text{R}_{n1}^{\text{X}}$ 이며;

R^{9b} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 이고;

R^{A7a} 는 C_1-C_3 알킬레닐이며;

R^{A10} 없거나 또는 $-\text{[링커]}-\text{R}_{n1}^{\text{X}}$ 이고;

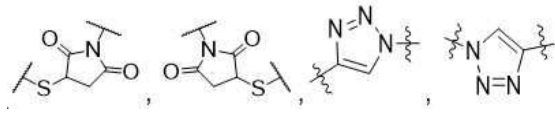
R^{A10} 이 없을 때, R^{A1a} 는 $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1-2}$, $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2-3}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 치환된 선형 C_1-C_5 알킬, 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이며;

R^{A10} 이 $-\text{[링커]}-\text{R}_{n1}^{\text{X}}$ 일 때, R^{A1a} 는 $\text{R}^{A1e}\text{R}^{A1f}$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이며, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, 또는 폴리에틸렌 글리콜이고;

링커는 각각 독립적으로 $\text{X}^{\text{L}1}$ 및/또는 $\text{X}^{\text{L}1}(\text{L}^1)_2$ 의 1-10개 단위의 선형 또는 분지형 사슬이며, 여기서:

각각의 X^1 은, 독립적으로, 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1 - C_{15} 알킬레닐, C_2 - C_{15} 알케닐레닐 또는 C_2 - C_{15} 알키닐레닐이고 0-6개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

각각의 L^1 은 독립적으로 $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$,
-, -포스파미드-, -티오포스포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-,

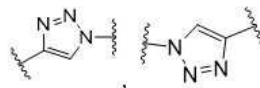


, 또는 폴리에틸렌 글리콜이거나; 또는

대안적으로, 링커는 R^{A1f} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하며, 각각의 Xaa 는 단백질 생성 아미노산 잔기 또는 비단백질 생성 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 Xaa 의 아미노기는 선택적으로 메틸화되며;

각각의 $n1$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^x 는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이며;



0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 독립적으로 , 또는 티오아미드로 대체되고; 그리고

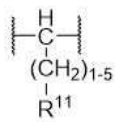
0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^{A10} 은 $-[링커]-R^{x}_{n1}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

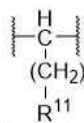
청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 링커는 X^1L^1 , $X^1L^1X^1L^1$, 또는 $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ 이고, 각각의 X^1 은 동일하거나 상이하며 각각의 L^1 은 동일하거나 상이하고; 그리고



X^1 은 , 이며, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 또는 인산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 56



제55항에 있어서, 각각의 X^1 은 , 이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 또는 인산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 57

제53항 또는 제54항에 있어서, 링커는 R^{AIf} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하고, 적어도 하나의 Xaa 는 시스테인산, Glu, Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택되며; 각각의 Xaa 의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 58

제53항 또는 제54항에 있어서, 링커는 R^{AIf} 와 함께 시스테인산, Glu, Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택된 단일 아미노산 잔기를 형성하고; Xaa 의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 59

제53항 또는 제54항에 있어서, 링커는 R^{AIf} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하고, 적어도 하나의 Xaa 는 Dap, Dab, Orn, Arg, hArg, Agb, Agp, Acp, Pip, 또는 N^{ϵ} , N^{ϵ} , N^{ϵ} -트라이메틸-리신으로부터 선택되며; 각각의 Xaa 의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 60

제53항 또는 제54항에 있어서, 링커는 R^{AIf} 와 함께 D-Arg, L-Arg, D-hArg, L-hArg, 또는 Pip로부터 선택된 단일 아미노산 잔기를 형성하고; Xaa 의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 0개의 펩타이드 백본 아미드가 대체되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 0개의 펩타이드 백본 아미드가 N-메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{9a} 는 $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-R^{9b}-R^{9c}$, 또는 $-R^{9b}-[리inker]-R^{9c}$ 이고;

R^{9b} 는 $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, 또는 $-C(O)NHNH-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 64

제63항에 있어서, 식 A, 식 A-I, 또는 식 A-II의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물은 다음 조합을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:

(1) $-NH-CH(R^{1a})-C(O)-$ 는 Phe 잔기를 형성하고;

$-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 (3-I)Tyr 잔기를 형성하며;

$-NH-CH(R^{3a})-C(O)-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

$-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며;

$-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 2-Nal 또는 4-NH₂)Phe 잔기를 형성하고;

$-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 Gly 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

(2) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

(3) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

(4) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NO}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

(5) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 hTyr 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

(6) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-His 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

(7) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 His 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

(8) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ser 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C₁-C₃ 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

(9) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Glu 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 C₁-C₃ 알키에닐이며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

(10) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-His 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C₁-C₃ 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

(11) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (2-Ant)Ala 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 C₁-C₃ 알키에닐이며; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

(12) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(Ac) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성한다.

청구항 65

제63항에 있어서, 식 A, 식 A-I, 또는 식 A-II의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물은 다음의 조합:

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하는 조합을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기, D-Ala 잔기, D-Gln 잔기, 또는 D-Asn 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고 R^{10a} 는 없는 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{A10} 은 $-\text{[링커]}-\text{R}_{n1}^X$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 69

제63항에 있어서, 식 B의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물은 다음의 조합:

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고; 그리고

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성하는 조합을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서,

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기, D-Ala 잔기, D-Gln 잔기, 또는 D-Asn 잔기를 형성하며;

$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기, (4-NH₂)Phe 잔기 또는 (2-Ant)Ala 잔기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^x 는 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 방사성 표지될 수 있는 기는 방사성 금속 또는 방사성 동위원소 결합 금속과 선택적으로 착체를 형성한 금속 킬레이터; 트라이플루오로보레이트(BF_3)를 함유한 보결 분자단; 또는 규소-불소 역셉터 모이어티, 설포닐 플루오라이드, 또는 포스포릴 플루오라이드를 함유한 보결 분자단으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 73

제72항에 있어서, 금속 킬레이터는 방사성 동위원소와 착체를 형성한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, 금속 킬레이터는 폴리아미노카르복실레이트 킬레이터인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 75

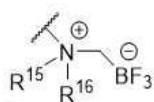
제72항 또는 제73항에 있어서, 금속 킬레이터는 DOTA, 마크로파, 또는 그것의 유도체인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 76

제72항 또는 제73항에 있어서, 금속 킬레이터는 표 2로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

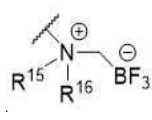
청구항 77

제72항에 있어서, BF_3 을 함유한 보결 분자단은 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{BF}_3$ 이고, R^{13} 은 $-(\text{CH}_2)_{1-5}-$ 이며 $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ 은 표 3 또는 표 4로부터



서 선택되거나 또는 이고; 각각의 R^{15} 및 각각의 R^{16} 은 독립적으로 분지형 또는 선형 C_1-C_5 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 78

제77항에 있어서, $-R^{14}BF_3$ 은 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 79

제78항에 있어서, R^{15} 및 R^{16} 은 각각 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 80

제72항 및 제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, BF_3 을 함유한 보결 분자단은 적어도 하나의 ^{18}F 를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^x 는 치료 모이어티인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^x 는 형광 표지인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 83

다음 중 하나 이상으로부터 선택된 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화물로서, 화합물은 선택적으로 링커를 통해 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기에 선택적으로 결합되는 것인 화합물:

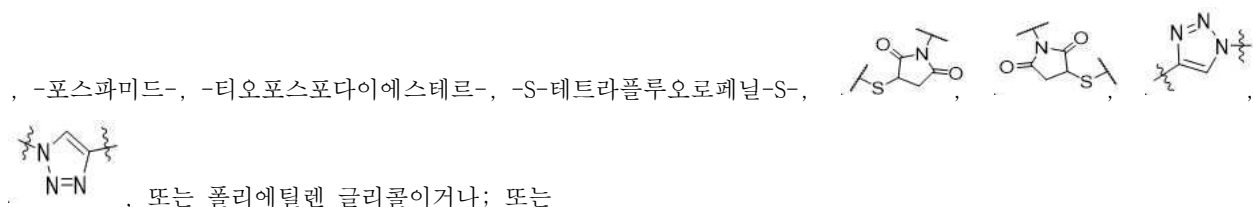
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Gln-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(4-NH ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(4-NO ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(4-NH ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Trp-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(4-NH ₂)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Glu-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-His-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Gln-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-His-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-D-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ser-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Leu-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Arg(Me)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Arg(Me ₂)(비대칭)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Glu-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dab-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Cys]-Lys(iPr);
사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-Cys]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(CysAcid)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Orn(CysAcid)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Dap(CysAcid)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(CysAcid)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(D-Arg)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr); 또는
사이클로(트립타오닌)[Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)

청구항 84

제83항에 있어서, 링커는 각각 독립적으로 X^1L^1 및/또는 $X^1(L^1)_2$ 의 1-10개 단위의 선형 또는 분지형 사슬이며, 여기서:

각각의 X^1 은, 독립적으로, 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C₁-C₁₅ 알킬레닐, C₂-C₁₅ 알케닐레닐 또는 C₂-C₁₅ 알킬닐레닐이고 0-6개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개 기로 치환되고; 그리고

각각의 L^1 은 독립적으로 -NH-C(O)-, -NH-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-



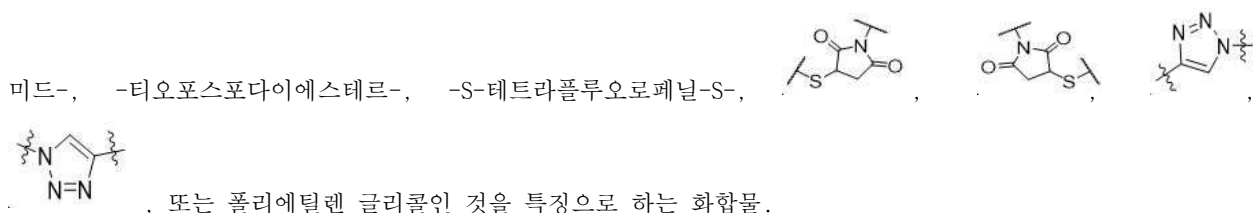
대안적으로, 링커는 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅이며, 각각의 Xaa는 단백질 생성 아미노산 잔기 또는 비단백질 생성 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 Xaa의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 링커는 X^1L^1 , $X^1L^1X^1L^1$, 또는 $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ 이고, 각각의 X^1 은 동일하거나 상이하며 각각의 L^1 은 동일하거나 상이하고; 여기서:

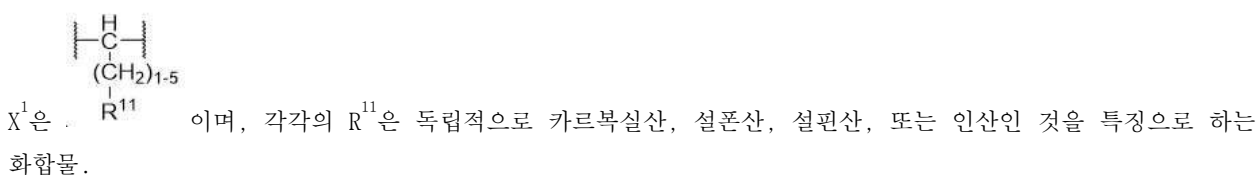
각각의 X^1 은, 독립적으로, 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C₁-C₁₅ 알킬레닐, C₂-C₁₅ 알케닐레닐 또는 C₂-C₁₅ 알킬닐레닐이며, 0-6개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펜산, 설폰산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개 기로 치환되며; 그리고

각각의 L^1 은 독립적으로 -NH-C(O)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-, -포스파

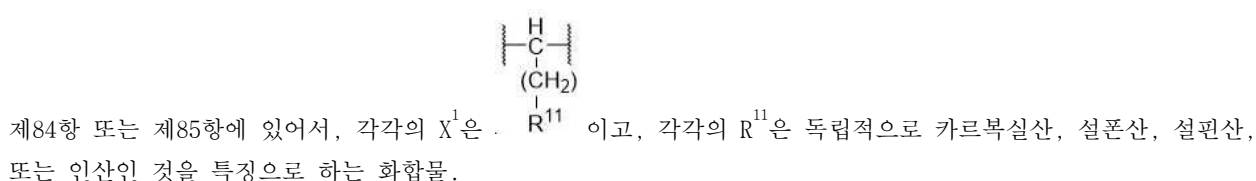


청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, 링커는 X^1L^1 , $X^1L^1X^1L^1$, 또는 $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ 이고, 각각의 X^1 은 동일하거나 상이하며 각각의 L^1 은 동일하거나 상이하고; 그리고



청구항 87



청구항 88

제84항에 있어서, 링커는 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅이며, 적어도 하나의 Xaa는 시스테인산, Glu,

Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택되고; 각각의 Xaa의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 89

제84항에 있어서, 링커는 시스테인산, Glu, Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택된 단일 아미노산 잔기이며; 단일 아미노산 잔기의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 90

제84항에 있어서, 링커는 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅이며, 적어도 하나의 Xaa는 Dap, Dab, Orn, Arg, hArg, Agb, Agp, Acp, Pip, 또는 N^ε, N^ε, N^ε-트라이메틸-리신으로부터 선택되고; 각각의 Xaa의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 91

제84항에 있어서, 링커는 D-Arg, L-Arg, D-hArg, L-hArg, 또는 Pip으로부터 선택된 단일 아미노산 잔기이고; 단일 아미노산 잔기의 아미노기는 선택적으로 메틸화되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 92

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 방사성 표지될 수 있는 기는: 방사성 금속 또는 방사성 동위원소 결합 금속과 선택적으로 착체를 형성한 금속 킬레이터; 트라이플루오로보레이트(BF₃)를 함유한 보결 분자단; 또는 규소-불소 엑셉터 모이어티, 설퍼닐 플루오라이드, 또는 포스포릴 플루오라이드를 함유한 보결 분자단으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 93

제92항에 있어서, 금속 킬레이터는 방사성 동위원소와 착체를 형성한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 94

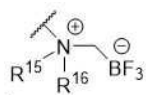
제92항 또는 제93항에 있어서, 금속 킬레이터는 DOTA, H2-마크로파, 또는 그것의 유도체인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 95

제92항 또는 제93항에 있어서, 금속 킬레이터는 표 2로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 96

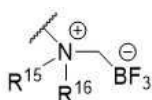
제92항에 있어서, BF₃을 함유한 보결 분자단은 -R¹³R¹⁴BF₃이고, R¹³은 -(CH₂)₁₋₅-이며, -R¹⁴BF₃은 표 3 또는 표 4로부터 선택되거나 또는



이고;

각각의 R¹⁵ 및 각각의 R¹⁶은 독립적으로 분지형 또는 선형 C₁-C₅ 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 97



제96항에 있어서, -R¹⁴BF₃은 이고, R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 98

제92항, 제96항, 및 제97항 중 어느 한 항에 있어서, BF_3 을 함유한 보결 분자단은 적어도 하나의 ^{18}F 를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 99

제83항에 있어서, 다음으로부터 선택된 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화물인 것을 특징으로 하는 화합물:

사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(CysAcid-아미도-N,N-다이메틸-암모니오페틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr); 또는
사이클로[Lys(CysAcid-트라이아졸-N,N-다이메틸-암모니오페틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);

청구항 100

제99항에 있어서, 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)는 방사성 동위원소와 착체를 형성한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 101

제72항 내지 제76항, 제92항 내지 제95항 및 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 방사성 동위원소는 ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{61}Cu , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{165}Er , ^{211}As , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , 또는 $^{114\text{m}}\text{In}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 102

제101항에 있어서, 방사성 동위원소는 ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{225}Ac , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{64}Cu , 또는 ^{67}Cu 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 103

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하는데 사용하기 위한 또는 염증성 병태 또는 질환의 이미징을 위한 것으로서, 적어도 하나의 R^x 는 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 이미징 방사성 동위원소와 착체를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 104

제103항에 있어서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{18}F , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 105

제83항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하는데 사용하기 위한 또는 염증성 병태 또는 질환의 이미징을 위한 것으로서, 화합물은 선택적으로 링커를 통해, 이미징 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합되거나; 또는 화합물은 적어도 하나의 ^{18}F 를 포함하는 BF_3 을 함유한 보결 분자단에, 선택적으로 링커를 통해 결합되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 106

제105항에 있어서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb ,

^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 107

제101항에 있어서, 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하는데 사용하기 위한 또는 염증성 병태 또는 질환의 이미징을 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 108

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 것으로, 적어도 하나의 R^x 는 치료적 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성하거나, 또는 적어도 하나의 R^x 는 치료 모이어티를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 109

제83항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 것으로, 화합물은 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에, 선택적으로 링커를 통해 결합되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 110

제108항 또는 제109항에 있어서, 치료적 방사성 동위원소는 ^{165}Er , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{90}Y , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{224}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{77}As , ^{131}I , ^{64}Cu 또는 ^{67}Cu 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 111

제108항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태는 CXCR4 발현 암인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 112

CXCR4 발현 조직의 이미징 방법으로서, 제103항 내지 제107항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 CXCR4 발현 조직의 이미징을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CXCR4 발현 조직의 이미징 방법.

청구항 113

대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제108항 내지 제111항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 질환 또는 병태는 CXCR4 발현 암인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2020년 10월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 63/094,839호에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원의 개시내용은 이로써 모든 목적에 대해 전체 내용이 참조로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

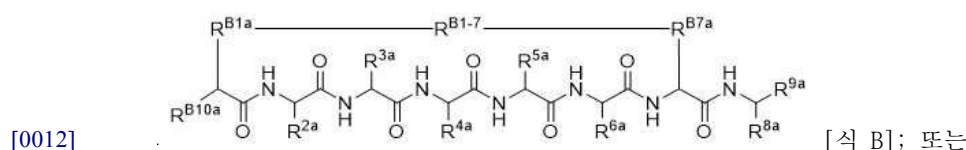
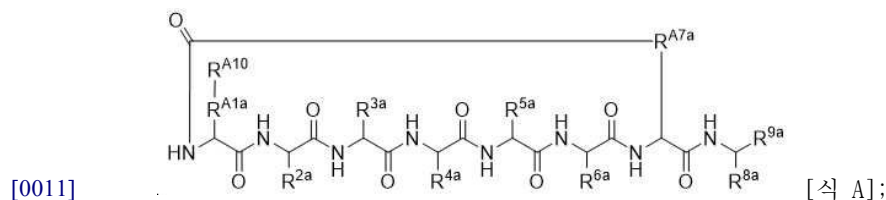
본 발명은 신규한 펩타이드 화합물, 특히 이미징 및/또는 치료제와 같은 목적을 위해 CXCR4를 표적으로 하는 화합물에 관한 것이다.

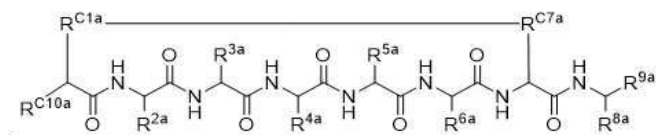
배경 기술

- [0005] C-X-C 케모카인 수용체 유형 4(CXCR4)는 혈액학적 및 면역 조직 및 시스템에서 발견되는 G 단백질 결합 경막 수용체이다.^{1,2} CXCR4는 기질로서 간질 유래 인자 1(SDF-1)로 명명되고, 또한 CXCL12로서 알려져 있는 하나의 케모카인만을 가진다.³ CXCR4는 죽상 경맥동화증(atherosclerosis),⁴ 전신성 홍반성 루푸스(systemic erythematous lupus),^{5,6} 암 및 기타를 포함한, 염증 및 면역 세포 거래(immune cell trafficking)를 포함하는 많은 중요한 병리에서 비정상적으로 발현된다. 중요하게, CXCR4는 종양 형성, 화학물질 저항 및 전이에서 핵심 역할을 하는 것으로 나타났고 그것의 발현은 부정적인 예후를 동반하는 암의 20가지 이상의 상이한 하위유형에서 검출되었다.⁷⁻¹² 그로써, 공격적인 암의 더 나은 검출, 병기 결정(staging) 및 모니터링을 위해 CXCR4 발현 종양을 영상화하기 위한 침습적 생체내 분자 프로브에 대한 필요성이 있다.¹³⁻¹⁶ 그러한 이미징제는 환자 질환의 이질성을 언제나 적절하게 포획할 수 있는 것이 아닌 침습적 생검 과정에 대한 필요성 없이 특정 바이오마커의 발현에 대해 환자의 신속한 평가를 가능하게 한다. 나아가, 임상 시험에서 CXCR4 억제제의 매우 빈약한 효능으로, 대체 전략은 억제제를 방사성 치료용 동위원소와 결합시켜서 이온화 β , α , 또는 오제 전자(auger electron)를 질환 부위에 전달시키는 것이다.
- [0006] LY2510924(사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)-NH₂)는 79 pM의 IC₅₀ 값으로 CXCR4에 대한 SDF-1 α 결합을 차단하는 것으로 보고되는 고리형 펩타이드이다.¹⁷ LY2510924는 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma), 신장 세포 암종, 폐암, 대장암, 및 유방암 이중이식 모델의 성장을 억제할 수 있는 것으로 보고되었다. LY2510924는 소세포 폐암 환자에 대한 카보플라틴/에토포시드 화학요법의 치료 효능을 개선하지 못하였다.¹⁸
- [0007] 많은 CXCR4 펩타이드 기반 억제제는 1) CXCR4 포켓 상에 존재하는 여러 음이온 잔기와 접촉하기 위해 하나 이상의 양이온 대전된 측쇄 잔기, 2) 티로신 잔기 및 3) CXCR4와의 양호한 결합 친화성을 유지하기 위해 나프탈렌 기반 비천연 아미노산을 포함하는 핵심 아미노산 잔기에 의존한다.¹⁹ 이것은 T140의 개발에서 예시되는데, 그것은 CXCR4 길항작용을 통해 HIV 억제 활성을 가진 천연 펩타이드를 토대로 원형 펩타이드(T22)의 각각의 아미노산이 체계적으로 치환된 것이다.¹⁹ 이것은 FC131(나중에 이미징 및 방사성핵종 치료 목적에 대해 각각 펜티사포르(Pentixafor) 및 펜티사터(Pentixather)로서 용도 변경됨) 및 방사성 요법 목적의 LY2510924를 포함한, CXCR4에 대한 많은 강력한 길항물질을 초래하였다.²⁰
- [0008] 그러므로 해당 분야에서 개선된 CXCR4 표적화 화합물, 예컨대 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환/장애의 생체내 진단 및 치료 각각을 위한 이미징제 및 치료제에 대한 충족되지 못한 필요성이 있다.
- [0009] 전술한 정보 중 임의의 것이 본 발명에 대한 선행 기술을 구성한다고 반드시 인정되는 것은 아니며, 그렇게 해석되어서도 안 된다.

발명의 내용

- [0010] 본 개시는 이미징제 및/또는 치료제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 식 A, 식 B, 또는 식 C의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물에 관한 것이다:





[식 C];

식에서:

R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(\text{페닐})$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, 페닐은 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, $-SR^{2c}$, 또는 $-O$ -페닐로 4-치환되고, 페닐은 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 3-치환되며, 페닐은 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 5-치환되고, $-O$ -페닐 고리는 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, 또는 $-SR^{2c}$ 로 4-치환되며, $-O$ -페닐 고리는 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 3-치환되고, $-O$ -페닐 고리는 선택적으로 할로젠 또는 $-OH$ 로 5-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

R^{3a} 는 $R^{3b}R^{3c}$ 이며, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

R^{4a} 는 $R^{4b}R^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{4c} 는 $-N(R^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

R^{5a} 는 $-(CH_2)_{1-3}-R^{5b}$ 이며, $-(CH_2)_{2-3}-$ 의 1개의 탄소는 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되고, R^{5b} 는:

다음: $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, $-SR^{5c}$, 또는 $-O$ -페닐로 4-치환; 할로젠 또는 $-OH$ 로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 $-OH$ 로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐; 여기서 $-O$ -페닐 고리는 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, 또는 $-SR^{5c}$ 로 선택적으로 4-치환되고, $-O$ -페닐 고리는 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 3-치환되며, $-O$ -페닐 고리는 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 5-치환되는 것인 페닐; 또는

융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 각각은 할로젠, $-OH$, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 고리이며;

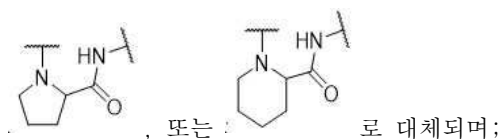
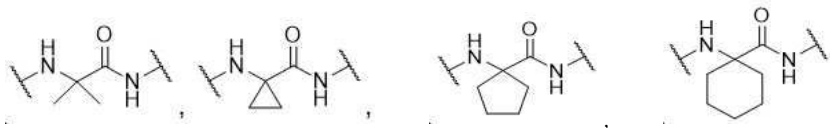
각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

어느 하나의 R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ 이며, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이고, R^{6c} 는:

하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 실프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

[0024]

또는 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$



[0025]

R^{A7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이고 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고;

[0026]

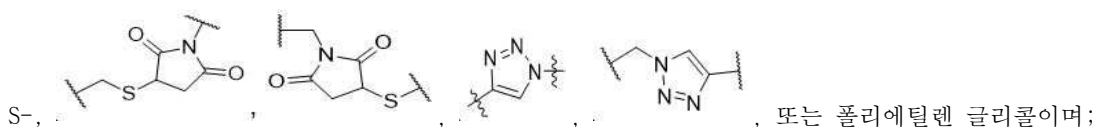
R^{8a} 는 R^{8b} , R^{8c} 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐레닐이고, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

[0027]

R^{9a} 는: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-[\text{링커}]-\text{R}^{9c}$ 이고, 여기서:

[0028]

R^{9b} 는 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{포스파미드}-$, $-\text{CH}_2-\text{티오포스포다이에스테르}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{테트라플루오로페닐}-$



[0029]

R^{9c} 는 수소 또는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐 또는 C_2-C_{20} 알킬닐이고, C_2-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알킬닐에서 0-6개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펜산, 설파산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0030]

R^{A10} 은 없거나 $-\text{[링커]}-\text{R}^{9c}$ 이며;

[0031]

R^{A10} 이 없을 때, R^{A1a} 는:

[0032]

선형 C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐이며, C_2-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1-2}$, $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2-3}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 C-치환되며; 또는

[0033]

분지형 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, 또는 C_2-C_{10} 알킬닐이고, C_2-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐에서 0-3개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며; 또는

[0034]

R^{A1b} , R^{A1c} 이며, 여기서 R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐이고, C_2 알킬레닐 또는 C_3 알킬레닐은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, R^{A1c} 는:

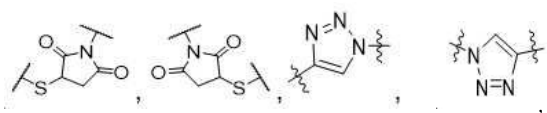
[0035]

5 또는 6-원 방향족 고리, 여기서 하나 이상의 탄소는 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대

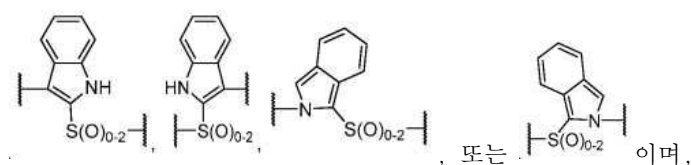
체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 것인 고리; 또는

[0036] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, 할로겐, $-OH$, $-OR^{Ald}$, 아미노, $-NHR^{Ald}$, 및/또는 $N(R^{Ald})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기, 여기서 각각의 R^{Ald} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기인 것인 아릴 기이고;

[0037] R^{A10} 이 $-[링커]-R_m^X$ 이면, R^{A1a} 는 $R^{A1e} R^{A1f}$ 이며, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{A1f} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-포스파$

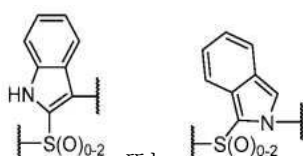
미드-, $-티오포스포다이에스테르-$, $-S-$ 테트라플루오로페닐- $S-$, , 또는 폴리에틸렌 글리콜이고;

[0038] R^{B1a} 는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{10} 알킬레닐, C_2-C_{10} 알케닐레닐, 또는 C_2-C_{10} 알키닐레닐이며, C_2-C_{10} 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐에서 하나 이상의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 선택적으로 독립적으로 대체되고;

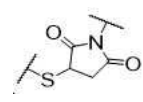
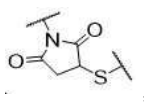
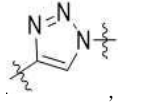
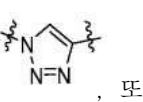
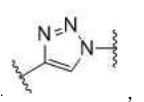
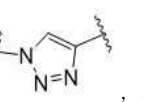
[0039] R^{B1-7} 은:  이며,

[0040] 여기서 인돌 고리 및 아이소인돌 고리는 각각 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-OR^{B1-7b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O-$ 아릴, $-NH_2$, $-NHR^{B1-7b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{B1-7b}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^{B1-7b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이며;

[0041] R^{B7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이고 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며;

[0042] R^{C1a} 는:  이고, 여기서 인돌 고리 및 아이소인돌 고리는 각각 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-OR^{C1b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O-$ 아릴, $-NH_2$, $-NHR^{C1b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{C1b}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되며 각각의 R^{C1b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, 또는 C_2-C_3 알키닐이고;

[0043] R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며 선택적으로 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고;

- [0044] R^{C10a} 는 $R^{C10b}-R^{C10c}-[리inker]-R^{X}_{n1}$ 또는 R^{C10d} 이며, 여기서:
- [0045] R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐레닐이고, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며;
- [0046] R^{C10c} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-포스파미드-$, $-티오포스$
- 포다이에스테르-, $-S-$ 테트라플루오로페닐-S-, , , , , 또는 폴리 에틸렌 글리콜이고; 그리고
- [0047] R^{C10d} 는:
- [0048] 선형 C_1-C_5 알킬, C_2-C_5 알케닐, 또는 C_2-C_5 알킬닐이거나, 여기서 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 선택적으로 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되고;
- [0049] 분지형 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, 또는 C_2-C_{10} 알킬닐이거나, 여기서 C_2-C_{10} 에서 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 치환되거나; 또는
- [0050] R^{C10e}, R^{C10f} 이며, 여기서 R^{C10e} 는 선형 C_1-C_3 알킬이고, C_2 알킬 또는 C_3 알킬은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, 여기서 R^{C10f} 는:
- [0051] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;
- [0052] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 할로젠, $-OH$, $-OR^{C10g}$, 아미노, $-NHR^{C10g}$, 및/또는 $N(R^{C10g})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, 여기서 R^{C10g} 는 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬이고;
- [0053] 각각의 $n1$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;
- [0054] 각각의 R^X 는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;
- [0055] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 , , 또는 티오아미드로 독립적으로 대체되며;
- [0056] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화되고;
- [0057] 단 식 A는 다음의 조합:
- [0058] $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 가 Tyr 잔기를 형성하며;
- [0059] $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ 가 D-Arg 잔기를 형성하고;
- [0060] $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 가 2NaI 잔기를 형성하며; 그리고

- [0061] R^{6a} 는 H인 조합을 배제한다.
- [0062] 본 개시는 또한 표 A의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다.
- [0063] 일부 구체예에서, 표 A의 하나 이상의 화합물은 선택적으로 링커를 통해, 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된다.
- [0064] 본 개시의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 방사성 동위원소와 복합체를 형성한다.
- [0065] 본 개시는 또한 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하기 위한 본원에 개시된 화합물 중 임의의 하나의 용도에 관한 것이다.
- [0066] 본 개시는 또한 염증성 병태 또는 질환을 이미징하기 위한 본원에 개시된 화합물 중 임의의 하나의 용도에 관한 것이다.
- [0067] 본 개시는 또한 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 병태는 CXCR4 발현 암이다.
- [0068] 본 개시는 또한 CXCR4 발현 조직의 이미징을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0069] 도 1은 주사 후 1 또는 2시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL34의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 2는 주사 후 1, 4, 24 또는 72시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{177}Lu]Lu-BL34의 SPECT/CT 이미지를 도시한다.
- 도 3은 주사 후 1 또는 2시간에 또는 차단을 위해 15분 전에 7.5 μg 의 LY2510924를 사전 주사한 후 주사 후 1시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{18}F]BL40의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 4는 주사 후 1 또는 2시간에 또는 차단을 위해 15분 전에 7.5 μg 의 LY2510924를 사전 주사한 후 주사 후 1시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{18}F]BL41의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 5는 주사 후 1시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL42의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 6은 주사 후 1시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL43의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 7은 주사 후 1시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL44의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 8은 주사 후 1시간에 획득된 Z-138 세포 종양을 보유한 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL45의 PET/CT 이미지를 도시한다.
- 도 9A-9B는 Z138 이종이식편 보유 마우스에서 [^{177}Lu]Lu-BL34의 치료 효능을 도시한다. PBS(도 9B)와 비교하여 30 또는 60 MBq(도 9A)를 받은 치료된 마우스에 대해 평균 종양 부피가 도시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0070] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 안의 임의의 도면 및 부록을 포함하여, 각각의 개별적인 간행물, 특허 또는 특허 출원, 도면, 또는 부록이 모든 목적에 대해 전체 내용이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 같은 정도로 모든 목적에 대해 전체 내용이 참조로 포함된다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바, 용어 "포함하는(comprising)", "가지는", "포함하는(including)" 및 "함유하는", 및 그

것들의 문법적 변형은 포괄적이거나 개방적이며 추가의, 언급되지 않은 요소 및/또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 용어 "본질적으로 이루어지는"은 만약 본원에서 조성물, 용도 또는 방법과 관련하여 사용된다면, 추가의 요소 및/또는 방법 단계가 존재할 수 있지만, 이들 부가는 인용된 조성물, 방법 또는 용도가 기능하는 방식에 실질적으로 영향을 주지 않는 것을 나타낸다. 용어 "이루어지는"은 만약 본원에서 조성물, 용도 또는 방법과 관련하여 사용된다면, 추가의 요소 및/또는 방법 단계의 존재를 배제한다. 특정 요소 및/또는 단계를 포함하는 것으로 본원에 기술된 조성물, 용도 또는 방법은 또한, 구체예들이 구체적으로 언급되거나 언급되지 않거나간에, 특정 구체예에서 그런 요소 및/또는 단계로 본질적으로 이루어질 수 있고, 다른 구체예에서 그런 요소 및/또는 단계로 이루어질 수 있다. 특정 요소 및/또는 단계를 포함하는 것으로 본원에 기술된 용도 또는 방법은 또한, 구체예들이 구체적으로 언급되거나 언급되지 않거나간에, 특정 구체예에서 그런 요소 및/또는 단계로 본질적으로 이루어질 수 있고, 다른 구체예에서 그런 요소 및/또는 단계로 이루어질 수 있다.

- [0072] 부정관사("a")에 의한 요소에 대한 언급은 맥락이 분명하게 하나 및 단지 하나의 요소만이 있을 것을 필요로 하지 않는 한 하나 이상의 그 요소가 존재할 가능성을 배제하지 않는다. 단수를 나타내는 형태("a", "an", 및 "the")는 맥락이 분명하게 달리 표시하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 단수를 나타내는 단어("a" 또는 "an")의 사용은 본원에서 용어 "포함하는"과 함께 사용될 때 "하나"를 의미할 수 있지만, "하나 이상의", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 이상"의 의미와 일치한다.
- [0073] 달리 명시되지 않는 한, "특정 구체예", "다양한 구체예", "구체예" 및 유사한 용어는 다른 구체예가 직접 또는 간접적으로 참조되거나간에 및 특징 또는 구체예가 방법, 제품, 용도, 조성물, 화합물, 등의 맥락에서 기술되는 지 여부에 관계없이, 단독의 또는 본원에 기술된 임의의 다른 구체예 또는 구체예들과 조합된 그 구체예에 대해 기술된 특별한 특징(들)을 포함한다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바, 용어 "치료하다", "치료", "치료적" 등은 증상 개선, 질환 진행 감소, 예후 개선 및 재발 감소(예컨대 암 재발의 감소)를 포함한다.
- [0075] 본원에서 사용되는 바, 용어 "진단제"는 "이미징제"를 포함한다. 이와 같이, "진단용 방사성 금속"에는 이미징제에 사용하기에 적합한 방사성 금속이 포함되며 "진단용 방사성 동위원소"에는 이미징제에 사용하기에 적합한 방사성 동위원소가 포함된다. 제한 없이, 진단 및 이미징제에는 이미징에 적합한 적어도 하나의 형광 모이어티 및/또는 적어도 하나의 방사성 동위원소를 포함하는 화합물이 포함된다.
- [0076] 용어 "대상체"는 동물(예컨대 포유류 또는 비포유류 동물)을 지칭한다. 대상체는 인간 또는 비인간 영장류일 수 있다. 대상체는 인간 또는 비인간 영장류일 수 있다. 대상체는 실험실 포유류(예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 햄스터 등)일 수 있다. 대상체는 농업용 동물(예컨대, 말, 양, 소, 돼지, 낙타 등) 또는 가축(예컨대, 개, 고양이 등)일 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다.
- [0077] 본원에 개시된 화합물은 또한 유리 염기 형태, 그것의 염 또는 제약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 청구되고 기술되는 화합물은, 본원에서 분명하게 표시되거나 되지 않거나간에 모든 라세미 혼합물 및 모든 개별적인 거울상 이성질체 또는 그것들의 조합을 포함하는 것을 의미한다.
- [0078] 본원에서 개시된 화합물은 하나 이상의 대전된 기를 갖는 것으로 제시되거나, 전하를 띠지 않은(예컨대 양성자화된) 상태의 이온화 가능한 기가 있는 것으로 제시되거나 또는 명시된 공식 전하 없이 제시될 수 있다. 기술분야에 숙련된 사람에 의해 인정되는 바, 화합물 내의 특정 기(예컨대 제한 없이, 카르복실산, 설폰산, 설펜산, 인산 등)의 이온화 상태는, 무엇보다도, 그 기의 pKa 및 그 위치에서의 pH에 좌우된다. 예를 들어, 그러나 제한 없이, 양성자화된 상태가 안정화되지 않는 한, 카르복실산 기(즉 COOH)는 중성 pH 및 최대한 생리적 pH 값에서 일반적으로 탈양성자화(그리고 음전하)되는 것으로 이해될 것이다. 마찬가지로, 설폰산 기, 설펜산 기, 및 인산 기는 일반적으로 중성 및 생리적 pH 값에서 탈양성자화(그리고 음전하)될 것이다.
- [0079] 본원에서 사용되는 바, 용어 "염" 및 "용매화물"은 화학에서의 통상적인 의미를 가진다. 이와 같이, 화합물이 염 또는 용매화물일 때, 그것은 적합한 카운터 이온과 회합된다. 염을 제조하거나 카운터 이온을 교환하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 그러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학양론적 양의 적합한 염기(예컨대 제한 없이, Na, Ca, Mg, 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학양론적 양의 적합한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 그러한 반응은 일반적으로 물에서 또는 유기 용매에서, 또는 두 가지의 혼합물에서 수행된다. 카운터 이온은, 예를 들어, 이온 교환 크로마토그래피와 같은 이온 교환 기법에 의해 교환될 수 있다. 용매화물은 기술분야에 알려져 있는 임의의 방법론에 의해, 예컨대 고온 용매(예컨대 물 또는 또 다른 용매)에서 화합물을 용해시킨 후 냉각 및/또는 증발

에 의해 만들어질 수 있다. 특정 형태가 구체적으로 표시되지 않는 한 모든 쓰비터이온, 염, 용매화물 및 카운터 이온이 의도된다.

[0080] 특정 구체예에서, 염 또는 카운터 이온은 대상체에게 투여하기 위해 제약학적으로 허용 가능할 수 있다. 보다 일반적으로, 본원에 개시된 임의의 제약학적 조성물과 관련하여, 적합한 부형제의 비제한적인 예에는 임의의 적합한 완충제, 안정화제, 염, 항산화제, 착화제, 긴장성 작용제, 동결보호제, 동결건조 보호제, 현탁제, 유화제, 향미생물제, 보존제, 킬레이트화제, 결합제, 계면활성제, 습윤제, 고정 오일과 같은 비수성 비히클, 또는 지속성 또는 제어된 방출을 위한 중합체가 포함된다. 예를 들어, 문헌[Berge et al. 1977. (*J. Pharm Sci.* 66:1-19)], 또는 [Remington-The Science and Practice of Pharmacy, 21판(Gennaro et al editors. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia)]을 참고하며, 이들은 각각 전체 내용이 참조로 포함된다.

[0081] 본원에서 사용되는 바, 표현 "Cy-Cz"에서, y 및 z는 정수이고(예컨대 C₁-C₁₅, C₁-C₅, 등), 화합물, R 기 또는 치환기에서 탄소 수를 나타내거나, 또는 특정 수의 탄소가 헤테로원자에 의해 대체되는(또는 선택적으로 대체되는) 것으로 명시될 때 탄소 플러스 헤테로원자의 수를 나타낸다. 헤테로원자에는 임의의, 일부의 또는 모든 가능한 헤테로원자가 포함될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 헤테로원자는 N, O, S, P 및 Se로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 헤테로원자는 N, S 및 O로부터 선택된다. 달리 명시되지 않는 한, 그러한 구체예는 비제한적이다. 탄소가 헤테로원자로 대체될 때, 대체는 기술분야에 숙련된 사람에 의해 타당하게 만들어지는 것들만을 포함하는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, -O-O- 연결은 분명하게 배제된다. 표현 "C₂-C₅에서 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되는 C₁-C₅..." 및 유사한 표현은 C₁ 탄소(즉 정의된 기에서 첫 번째 탄소, 따라서 탄소는 화합물의 나머지에 직접 결합됨)가 대체되지 않는 것을 명시하는 것으로 의도된다. 그러한 표현은 또한 하나의 탄소의 대체, 동일한 헤테로원자(예컨대 N, S, 또는 O 중 하나)로 또는 상이한 헤테로원자의 조합(예컨대 N, S, 및/또는 O의 적합한 구성의 조합)으로의 다중 탄소의 대체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0082] 분명하게 다르게 명시되지 않는 한, 용어 "알킬"은 다음의 임의의 타당한 조합을 포함한다: (1) 선형 또는 분지형; (2) 비고리형 또는 고리형, 이 중에서 후자는 다중 고리형(융합된 고리, 다중 비융합 고리 또는 그것의 조합)을 포함할 수 있고; 및 (3) 비치환 또는 치환된. 표현 "알킬, 알케닐 또는 알킬닐" 및 유사한 표현의 맥락에서, "알킬"은 포화된 알킬인 것으로 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "선형"은 기술분야에 숙련된 사람에게 일반적으로 이해되는 것과 같이 사용될 수 있고 일반적으로 하나 이상의 연속 사슬로 나누어지지 않는 골격 또는 주사슬을 포함하는 화학적 실체를 지칭한다. 선형 알킬의 비제한적인 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 및 n-부틸이 포함된다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "분지형"은 기술분야에 숙련된 사람에게 일반적으로 이해되는 것과 같이 사용될 수 있고 일반적으로 하나 이상의 연속 사슬로 나누어지는 골격 또는 주사슬을 포함하는 화학적 실체를 지칭한다. 하나 이상의 방향으로 나누어지는 골격 또는 주사슬 부분은 선형, 고리형 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 분지형 알킬 기의 비제한적인 예에는 tert-부틸 및 아이소프로필이 포함된다.

[0083] 용어 "알킬레닐"은 알킬 기의 이가 유사체를 지칭한다. 표현 "알킬레닐, 알케닐레닐 또는 알킬닐레닐", 및 유사한 표현의 맥락에서, "알킬레닐"은 포화된 알킬레닐인 것으로 이해될 것이다.

[0084] 본원에서 사용되는 바, 용어 "포화된"은 화학적 실체를 언급할 때 기술분야에 숙련된 사람에게 일반적으로 이해되는 것과 같이 사용될 수 있고 일반적으로 단일 결합만을 포함하는 화학적 실체를 지칭하며, 선형, 분지형, 및/또는 고리형 기를 포함할 수 있다. 포화된 C₁-C₂₀ 알킬 기의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, sec-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, sec-펜틸, t-펜틸, n-헥실, i-헥실, 1,2-다이메틸프로필, 2-에틸프로필, 1-메틸-2-에틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트라이메틸프로필, 1,1,2-트라이에틸프로필, 1,1-다이메틸부틸, 2,2-다이메틸부틸, 2-에틸부틸, 1,3-다이메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, sec-헥실, t-헥실, n-헵틸, i-헵틸, sec-헵틸, t-헵틸, n-옥틸, i-옥틸, sec-옥틸, t-옥틸, n-노닐, i-노닐, sec-노닐, t-노닐, n-데실, i-데실, sec-데실, t-데실, 사이클로프로파닐, 사이클로부타닐, 사이클로펜타닐, 사이클로헥사닐, 사이클로헵타닐, 사이클로옥타닐, 사이클로노나닐, 사이클로데카닐, 등을 들 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, C₁-C₂₀ 알킬레닐은 그러므로, 제한 없이, 위에서 열거된 포화된 알킬 기의 모든 이가 유사체를 포함한다.

[0085] 본원에서 사용되는 바, "C₃-C₅ 알킬레닐, 알케닐레닐 또는 알킬닐레닐"과 같은 표현은 C₃-C₅ 알킬레닐, C₃-C₅ 알케닐레닐, 또는 C₃-C₅ 알킬닐레닐을 의미하는 것으로 이해되고 "C₁-C₅ 알킬레닐, 알케닐레닐 또는 알킬닐레닐"과

같은 표현은 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐을 의미하는 것으로 이해된다. 유사하게, 본원에서 사용되는 바, " C_5-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐"과 같은 표현은 C_5-C_{20} 알킬, C_5-C_{20} 알케닐 또는 C_5-C_{20} 알키닐을 의미하는 것으로 이해되고 " C_1-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐"과 같은 표현은 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐 또는 C_2-C_{20} 알키닐을 의미하는 것으로 이해된다.

[0086] 본원에서 사용되는 바, 용어 "불포화된"은 화학적 실체를 언급할 때 기술분야에 숙련된 사람에게 일반적으로 이해되는 것과 같이 사용될 수 있고 일반적으로 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 화학적 실체를 지칭하며, 선형, 분지형, 및/또는 고리형 기를 포함할 수 있다. C_2-C_{20} 알케닐의 비제한적인 예로는 비닐, 알릴, 아이소프로페닐, 1-프로펜-2-일, 1-부텐-1-일, 1-부텐-2-일, 1-부텐-3-일, 2-부텐-1-일, 2-부텐-2-일, 옥테닐, 데세닐, 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 사이클로노나네닐, 사이클로데카네닐, 등을 들 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, C_1-C_{20} 알케닐레닐은 따라서, 제한 없이, 위에서 열거된 알케닐 기의 모든 이가 유사체를 포함한다. C_2-C_{20} 알키닐 기의 비제한적인 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 에시닐, 등을 들 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, C_1-C_{20} 알키닐레닐은 따라서, 제한 없이, 위에서 열거된 알키닐 기의 모든 이가 유사체를 포함한다.

[0087] 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬레닐, 알케닐레닐, 알키닐레닐, 등의 하나 이상의 탄소가 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되는 것으로 명시된 경우에, 기술분야에 숙련된 사람은 상이한 헤테로원자의 다양한 조합이 사용될 수 있는 것을 이해할 것이다. 비방향족 헤테로고리형 기의 비제한적인 예로는 아지리디닐, 아제티디닐, 다이아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 프탈이미디, 석신이미디, 옥시라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 다이옥사닐, 티에타닐, 티에피닐, 모르폴리닐, 옥사티올라닐, 등을 들 수 있다. 표현 "선형, 분지형, 및/또는 고리형 ... 알킬, 알케닐 또는 알키닐"에는, 무엇보다도, 아릴 기가 포함된다. 추가로 명시되지 않는 한, "아릴" 기에는 단일 방향족 고리뿐만 아니라 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하는 융합된 고리가 모두 포함된다. C_3-C_{20} 아릴 기의 비제한적인 예로는 페닐(Ph), 펜탈레닐, 인데닐, 나프틸 및 아줄레닐을 들 수 있다. 헤테로원자로 대체된 하나 이상의 탄소를 가진 C_3-C_{20} 방향족 고리의 비제한적인 예로는 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리지닐, 푸리닐, 카르바졸릴, 인다졸릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 페난트리디닐, 페나지닐, 페난트롤리닐, 페리미디닐, 퓨릴, 다이벤조퓨릴, 크산테닐, 벤조퓨릴, 티오펜, 티안트레닐, 벤조티오펜, 포스포리닐, 포스포놀리닐, 포스포돌릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 등을 들 수 있다. 마찬가지로, 표현 "선형, 분지형, 및/또는 고리형 ... 알킬레닐, 알케닐레닐 또는 알키닐레닐"에는, 무엇보다도, 그 안에 포함된 모든 아릴 기를 포함한, 위에서 정의된 선형, 분지형, 및/또는 고리형 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기의 이가 유사체가 포함된다.

[0088] 본원에서 사용되는 바, 용어 "치환된"은 기술분야에 숙련된 사람이 일반적으로 이해하는 것과 같이 사용되며 일반적으로 상이한 화학적 기로 대체된 하나의 화학적 기를 가진 화합물 또는 화학적 실체를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 치환된 알킬은 하나 이상의 수소 원자(들)가 독립적으로 각각 수소가 아닌 원자로 대체되는 알킬이다. 예를 들어, 클로로메틸은 치환된 알킬의 비제한적인 예이며, 보다 구체적으로는 치환된 메틸의 예이다. 아미노에틸은 치환된 알킬의 또 다른 비제한적인 예이며, 보다 구체적으로는 치환된 에틸의 예이다. 달리 명시되지 않는 한, 치환된 화합물 또는 기(예컨대 알킬, 알킬레닐, 아릴, 등)는 기술분야에 숙련된 사람에게 타당한 임의의 화학적 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 그러나 제한 없이, 탄소 또는 헤테로원자(예컨대 N)에 결합된 수소는 할라이드(예컨대 F, I, Br, Cl), 아민, 아마이드, 옥소, 하이드록실, 티올(설프하이드릴), 포스페이트(또는 인산), 포스포네이트, 설페이트, SO_2H (설프산), SO_3H (설프산), 알킬, 아릴, 케톤, 카르복살데하이드, 카르복실산, 카르복사미드, 니트릴, 구아니디노, 모노할로메틸, 다이할로메틸 또는 트라이할로메틸로 치환될 수 있다.

[0089] 본원에서 사용되는 바, 용어 "구아니디노"는 기 $-NHC(-NH)NH_2$ 또는 $-NHC(-NR)NR_2$ 를 지칭하며, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0090] 본원에서 사용되는 바, 용어 "비치환된"은 기술분야에 숙련된 사람이 일반적으로 이해되는 것과 같이 사용된다.

비치환된 알킬의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, tert-부틸, 펜틸 등을 들 수 있다. 표현 "선택적으로 ... 치환된"은 표현 "비치환된 또는 치환된"과 상호교환적으로 사용된다.

[0091] 본원에 제공된 구조에서, 수소는 제시될 수 있거나 제시되지 않을 수 있다. 일부 구체예에서, 수소(제시되거나 암시됨)는 프로튬(즉 ^1H), 중수소(즉 ^2H) 또는 ^1H 과 ^2H 의 조합일 수 있다. ^1H 를 ^2H 로 교환하는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다. 용매 교환 가능한 수소의 경우, ^1H 의 ^2H 로의 교환은 임의의 촉매 없이, 적합한 중수소 공급원의 존재 하에 쉽게 일어난다. 증가된 온도 및 압력의 조건과 결부된 산, 염기 또는 금속 촉매의 사용은 교환 가능하지 않은 수소 원자의 교환을 용이하게 하여, 일반적으로 분자의 모든 ^1H 의 ^2H 로의 교환을 초래한다.

[0092] 본원에 개시된 화합물은 아미노산을, 예컨대 펩타이드 사슬(선형 또는 분지형)의 잔기로서 또는 화합물의 다른 부분인 아미노산으로서 통합한다. 아미노산은 아미노 기 및 카르복실산 기를 모두 가지며, 둘 중 어느 하나 또는 모두는 공유 부착에 사용될 수 있다. 화합물의 나머지에 부착될 때, 아미노 기 및/또는 카르복실산 기는 아미드 또는 다른 구조로 전환될 수 있다; 예컨대 제1 아미노산의 카르복실산 기는 제2 아미노산의 아미노 기에 결합될 때 아미드(예컨대 펩타이드 결합)로 전환된다. 이와 같이, 아미노산 잔기는 식 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b\text{C}(\text{O})-$ 를 가지며, 식에서 R^a 및 R^b 는 R 기이다. R^a 는 전형적으로 수소 또는 메틸일 것이다. 펩타이드의 아미노산 잔기는 전형적인 펩타이드(아미드) 결합을 포함할 수 있고 측쇄 작용기와 또 다른 아미노산의 측쇄 또는 주사슬 작용기 사이에 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 펩타이드에서 한 아미노산 잔기(예컨대 Asp, Glu, 등)의 측쇄 카르복실레이트는 펩타이드의 또 다른 아미노산 잔기(예컨대 Dap, Dab, Orn, Lys)의 아민에 결합될 수 있다. 추가의 상세한 설명은 아래에서 제공된다. 용어 "아미노산"은 단백질 생성 및 비단백질 생성 아미노산을 포함한다. 비단백질 생성 아미노산의 비제한적인 예는 표 1에 제시되며 다음을 포함한다: D-아미노산(제한 없이 다음 아미노산의 임의의 D-형태를 포함함), 오르니틴(Orn), 3-(1-나프틸)알라닌(Nal), 3-(2-나프틸)알라닌(2-Nal), α -아미노부티르산, 노르발린, 노르류신(Nle), 호모노르류신, 베타-(1,2,3-트리아아졸-4-일)-L-알라닌, 1,2,4-트리아아졸-3-알라닌, Phe(4-F), Phe(4-Cl), Phe(4-Br), Phe(4-I), Phe(4-NH₂), Phe(4-NO₂), N^ε, N^ε, N^ε-트라이메틸-리신, 호모아르기닌(hArg), 2-아미노-4-구아니디노부티르산(Agb), 2-아미노-3-구아니디노프로피온산(Agp), B-알라닌, 4-아미노부티르산, 5-아미노발레르산, 6-아미노헥산산, 7-아미노헵탄산, 8-아미노옥탄산, 9-아미노노난산, 10-아미노데칸산, 2-아미노옥탄산, 2-아미노-3-(안트라센-2-일)프로판산, 2-아미노-3-(안트라센-9-일)프로판산, 2-아미노-3-(피렌-1-일)프로판산, Trp(5-Br), Trp(5-OCH₃), Trp(6-F), Trp(5-OH) 또는 Trp(CHO), 2-아미노아디프산(2Aad), 3-아미노아디프산(3-Aad), 프로파르길글리신(Pra), 호모프로파르길글리신(Hpg), 베타-호모프로파르길글리신(Bpg), 2,3-다이아미노프로피온산(Dap), 2,4-다이아미노부티르산(Dab), 아지도리신(Lys(N₃)), 아지도-오르니틴(Orn(N₃)), 2-아미노-4-아지도부탄산 Dab(N₃), Dap(N₃), 2-(5'-아지도펜틸)알라닌, 2-(6'-아지도헥실)알라닌, 4-아미노-1-카르복시메틸-피페리딘(Pip), 4-(2-아미노에틸)-1-카르복시메틸-피페라진(Acp), 및 트라넥삼산. 만약 L- 또는 D-아미노산으로서 명시되지 않는다면, 아미노산은 L-아미노산인 것으로 이해되어야 한다.

표 1

비단백질 생성 아미노산의 비제한적인 예의 목록.

단백질 생성 아미노산의 임의의 D-아미노산	10-아미노데칸산
오르니틴(Orn)	2-아미노옥탄산
3-(1-나프틸)알라닌(Nal)	2-아미노-3-(안트라센-2-일)프로판산
3-(2-나프틸)알라닌(2-Nal)	2-아미노-3-(안트라센-9-일)프로판산
α -아미노부티르산	2-아미노-3-(피렌-1-일)프로판산
노르발린	Trp(5-Br)
노르류신(Nle)	Trp(5-OCH ₃)
호모노르류신	Trp(6-F)
베타-(1,2,3-트라이아졸-4-일)-L-알라닌	Trp(5-OH)
1,2,4-트라이아졸-3-알라닌	Trp(CHO)
Phe(4-F) 또는 (4-F)Phe	2-아미노아디프산(2Aad)
Phe(4-Cl) 또는 (4-Cl)Phe	3-아미노아디프산(3Aad)
Phe(4-Br) 또는 (4-Br)Phe	프로파르길글리신(Pra)
Phe(4-I) 또는 (4-I)Phe	호모프로파르길글리신(Hpg)
Phe(4-NH ₂) 또는 (4-NH ₂)Phe	베타-호모프로파르길글리신(Bpg)
Phe(4-NO ₂) 또는 (4-NO ₂)Phe	2,3-다이아미노프로피온산(Dap)
(3-I)Tyr호모아르기닌(hArg)	2,4-다이아미노부티르산(Dab)
호모티로신(hTyr)	시스테인산(CysAcid)
3-(2-페난트릴)-L-알라닌(2-(Ant)Ala)	Ne-아이소프로필-리신(Lys(iPr))
3-(9-페난트릴)-L-알라닌(9-(Ant)Ala)	Arg(Me)
	Arg(Me) ₂ (대칭 또는 비대칭)
4-(2-아미노에틸)-1-카복시메틸-피페라진(Acp)	아지도리신(Lys(N ₃))
2-(5'-아지도펜틸)알라닌	아지도-오르니틴(Orn(N ₃))
2-(6'-아지도헥실)알라닌	아미노-4-아지도부탄산 Dab(N ₃)
2-아미노-4-구아니디노부티르산(Agb)	트라넥삼산
2-아미노-3-구아니디노프로피온산(Agp)	4-아미노-1-카복시메틸-피페리딘(Pip))
β -알라닌	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ C(O)OH
4-아미노부티르산	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₂ C(O)OH
5-아미노발레르산	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₃ C(O)OH
6-아미노헥산산	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₄ C(O)OH
7-아미노헵탄산	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₅ C(O)OH
8-아미노옥탄산	NH ₂ (CH ₂) ₂ [O(CH ₂) ₂] ₆ C(O)OH
9-아미노노난산	Ne-아세틸-리신(Lys(Ac))

[0093]

[0094]

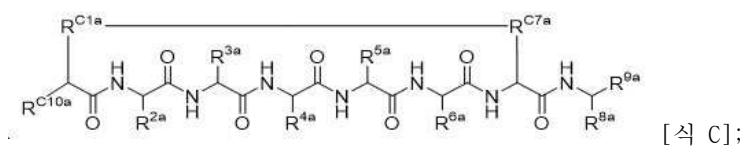
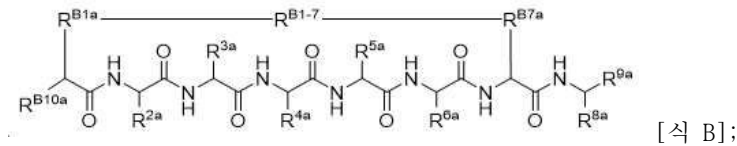
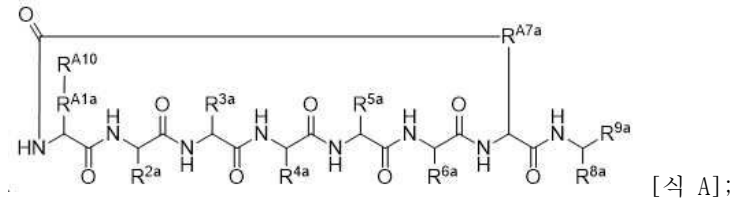
본원에서 사용되는 바, "펩타이드 백본 아미드"는, 예를 들어, R^{2a}와 R^{3a}에 결합된 탄소 원자 사이의 아미드 결합을 포함하여, 식 A-I, A-II, A-III, B, 또는 C의 구조에서 표시된 아미드(-C(O)-NH-)를 지칭한다. 하나 이상의 펩타이드 백본 아미드는 본원에서 달리 논의되지 않는 한 메틸화되거나 N-메틸화될 수 있다. 예를 들어, R^{2a}와 R^{3a}에 결합된 탄소 원자 사이의 아미드 결합은 메틸화될 수 있다(-C(O)-NCH₃-).

[0095]

화학식에서 결합을 통해 또는 결합의 끝에 있는 물결선 "~~~~" 기호(예컨대 L¹의 정의에서)는 물결의 다른 쪽에서 구조의 정의를 변형시키지 않으면서 물결선의 한 쪽에서 R 기를 정의하는 것으로 의도된다. R 기가 둘 이상의 측면에 결합되는 경우(예컨대 X¹의 특정 정의), 물결선 외부에 표시된 임의의 원자는 R 기의 방향을 명확하게 하기 위해 의도된다. 이와 같이, 두 물결선 사이의 원자만이 R 기의 정의를 구성한다. 원자가 물결선 외부에 표시되지 않을 때, 또는 물결선은 없지만 다중 측면에 결합을 가지고 있는 화학적 기(예컨대 -C(O)NH-, 등)의 경

우, 화학적 기는 그 기가 관련된 식에서 좌측 방향으로부터 우측 방향으로 읽혀야 한다(예컨대 식 $-R^a-R^b-R^c-$ 의 경우, $-C(O)NH-$ 로서의 R^b 의 정의는 $-R^a-NHC(O)-R^c-$ 가 아닌 $-R^a-C(O)NH-R^c-$ 로서 식에 포함될 것이다).

다양한 측면으로, 식 A, B, 또는 C의 화합물, 또는 식 A, B, 또는 C의 염 또는 용매화물이 개시된다:



[0100] R 기는 아래에서 정의되고;

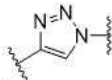
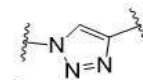
[0101] 단 식 A는 다음 조합:

[0102] $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 가 Tyr 잔기를 형성하며;

[0103] $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ 가 D-Arg 잔기를 형성하고;

[0104] $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 가 2NaI 잔기를 형성하며; 그리고

[0105] R^{6a} 는 H인 조합을 배제하며;

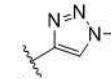
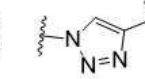
[0106] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 , , 또는 티오아미드로 독립적으로 대체되고; 그리고

[0107] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

[0108] 일부 구체예에서, 화합물은 식 A의 구조를 가진다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 A의 염이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 A의 용매화물이다.

[0109] 일부 구체예에서, 화합물은 식 B의 구조를 가진다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 B의 염이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 B의 용매화물이다.

[0110] 일부 구체예에서, 화합물은 식 C의 구조를 가진다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 C의 염이다. 일부 구체예에서, 화합물은 식 C의 용매화물이다.

[0111] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 1개의 펩타이드 백본 아미드가 , , 또는 티오아미드로 대체된다. 일부 구체예에서, 2개의 펩타이드 백본 아미드가 대체된다. 일부 구체예에서, 3개의 펩타이드 백본 아미드가 대체된다. 일부 구체예에서, 0개의 펩타이드 백본 아미드가 대체된다.

[0112] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 1개의 펩타이드 백본 아미드가 N-메틸화된다. 일부 구체예에서, 2개의 펩타이드 백본 아미드가 N-메틸화된다. 일부 구체예에서, 3개의 펩타이드 백본 아미드가 N-메틸화된다. 일부 구체예에서, 0개의 펩타이드 백본 아미드가 N-메틸화된다.

- [0113] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(페닐)$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, 페닐은 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, $-SR^{2c}$, 또는 $-O$ -페닐로 4-치환되고, 페닐은 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 3-치환되며, 페닐은 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 5-치환되고, $-O$ -페닐 고리는 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, 또는 $-SR^{2c}$ 로 선택적으로 4-치환되며, $-O$ -페닐 고리는 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 3-치환되고, $-O$ -페닐 고리는 할로젠 또는 $-OH$ 로 선택적으로 5-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이다.
- [0114] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{2b} 는 없다. 일부 구체예에서, R^{2b} 는 $-CH_2-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{2b} 는 $-NH-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{2b} 는 $-S-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{2b} 는 $-O-$ 이다.
- [0115] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(페닐)$ 이고, R^{2b} 는 없거나 또는 $-CH_2-$ 이며, 페닐은 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$, $-SH$, $-SR^{2c}$, 또는 $-O$ -페닐로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-NH_2$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-NO_2$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-OH$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-SH$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-O$ -페닐로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 3,5-비치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 3-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 5-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 3,5-치환된다. 일부 구체예에서, 할로젠 치환기는 요오드이다. 3,5-치환기는 동일하거나 상이할 수 있다 (예컨대 상이한 할로젠, 또는 할로젠과 $-OH$ 의 혼합물).
- [0116] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 Tyr 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 Phe 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 $(4-NO_2)$ -Phe 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 $(4-NH_2)$ -Phe 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 hTyr 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 $(3-I)$ Tyr 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 Glu 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 Gln 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 D-Tyr 잔기를 형성한다.
- [0117] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{3a} 는 $R^{3b}R^{3c}$ 이고 R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이다.
- [0118] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이다 (즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{3b} 는 C_2-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐 중 어느 하나에 단일 헤테로원자(N, S 또는 O)를 포함한다. 일부 구체예에서, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다.
- [0119] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{3c} 는 구아니디노이다. 일부 구체예에서, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{3d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{3d} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{3c} 는 $-NH_2$ 또는 $-NH_3$ 이다.

- [0120] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Arg(Me)₂(비대칭) 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Arg(Me) 잔기를 형성한다.
- [0121] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{4a} 는 $\text{R}^{4b}\text{R}^{4c}$ 이고 R^{4b} 는 C₁-C₅ 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬레닐이며, C₂-C₅에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬이다.
- [0122] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{4b} 는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬레닐이다 (즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{4b} 는 C₂-C₅ 중 어느 하나에 단일 헤테로원자(N, S 또는 O)를 포함한다. 일부 구체예에서, R^{4b} 는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐이다.
- [0123] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{4c} 는 구아니디노이다. 일부 구체예에서, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{4d} 는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{4d} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{4c} 는 -NH₂ 또는 -NH₃이다.
- [0124] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-hArg 잔기를 형성한다.
- [0125] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{5a} 는 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^{5b}$ 이고, $-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 에서 1개의 탄소는 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, R^{5b} 는 다음: -NH₂, -NO₂, -OH, -OR^{5c}, -SH, -SR^{5c}, 또는 -O-페닐로 4-치환된 페닐; 할로젠 또는 -OH로 3-치환된 페닐; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환된 페닐 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐이고; 여기서 -O-페닐 고리는 -NH₂, -NO₂, -OH, -OR^{5c}, -SH, 또는 -SR^{5c}로 선택적으로 4-치환되고, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 3-치환되며, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 5-치환되거나; 또는
- [0126] 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, 여기서 하나 이상의 탄소는 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 대체되고, 독립적으로 할로젠, -OH, -OR^{5c}, 아미노, -NHR^{5c}, 및/또는 N(R^{5c})₂ 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환되며;
- [0127] 각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C₁-C₃ 선형 또는 분지형 알킬 기이다.
- [0128] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{5a} 는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{5b}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{5a} 는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^{5b}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{5a} 는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^{5b}$ 이다.
- [0129] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{5b} 는 다음: -NH₂, -NO₂, -OH, -OR^{5c}, -SH, -SR^{5c}, 또는 -O-페닐로 4-치환된 페닐; 할로젠 또는 -OH로 3-치환된 페닐; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환된 페닐 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐이고; 여기서 -O-페닐 고리는 -NH₂, -NO₂, -OH, -OR^{5c}, -SH, 또는 -SR^{5c}로 선

택적으로 4-치환되고, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 3-치환되며, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 5-치환된다. 일부 구체예에서, R^{5b} 는 다음: $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, 또는 -O-페닐로 4-치환된 페닐; 할로젠 또는 -OH로 3-치환된 페닐; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환된 페닐 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 구체예에서, 페닐은 4-비치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-NH_2$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-NO_2$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 -OH로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-OR^{5c}$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-SH$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 $-SR^{5c}$ 로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 -O-페닐로 4-치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C_1 - C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{5c} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, 페닐은 3-비치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 할로젠으로 3-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 -OH로 3-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 할로젠으로 5-치환된다. 일부 구체예에서, 페닐은 -OH로 5-치환된다. 일부 구체예에서, 할로젠은 요오드이다. 일부 구체예에서, -O-페닐 고리는 비치환된다. 일부 구체예에서, -O-페닐 고리는 4-치환된다. 일부 구체예에서, -O-페닐 고리는 3-치환된다. 일부 구체예에서, -O-페닐 고리는 5-치환된다.

[0130] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{5b} 는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이고 하나 이상의 탄소는 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 할로젠, -OH, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C_1 - C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{5c} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{5b} 는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이고 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 할로젠, -OH, 및/또는 아미노 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환된다. 일부 구체예에서, R^{5b} 는 선택적으로 할로젠, -OH, 및/또는 아미노 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환된 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이다. 일부 구체예에서, R^{5b} 는 선택적으로 할로젠, -OH, 및/또는 아미노로부터 선택된 0-3개의 기로 독립적으로 치환된 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이다. 일부 구체예에서, R^{5b} 는 9-연결 안트라세닐을 배제한다. 일부 구체예에서, 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기에서 각각의 고리는 독립적으로 4, 5 또는 6개의 고리 탄소를 가지며, 0-3개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고; 그러한 구체예는 위에서 정의된 것과 같이 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0131] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 2-(Ant)Ala 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 Trp 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 (4- NH_2)Phe 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 hTyr 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 는 Tyr 잔기를 형성한다.

[0132] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서,

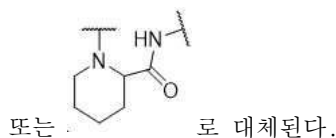
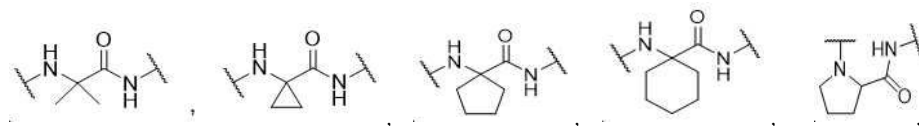
[0133] (a) R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ 이고, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, R^{6c} 는:

[0134] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되

는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나; 또는

[0135]

(b) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 는



또는 로 대체된다.

[0136]

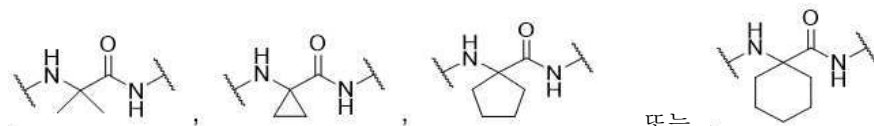
식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{6a} 는 H이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 에틸이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NH}_2$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CONH}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 이다. 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6b} 는 없다. 일부 구체예에서, R^{6b} 는 $-\text{CH}_2-$ 이다.

[0137]

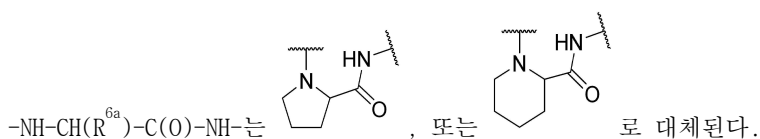
식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6a} 는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}\text{R}^{6c}$ 이다. 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6b} 는 없다. 일부 구체예에서, R^{6b} 는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{6c} 는 0-3개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이며; 일부 구체예에서, 고리는 비치환된다. 일부 구체예에서, R^{6c} 는 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 5 또는 6-원 아릴이며; 일부 구체예에서, 아릴은 비치환된다.

[0138]

식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 는



또는 로 대체된다. 일부 구체예에서,



$-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 는 , 또는 로 대체된다.

[0139]

식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 His 잔기를

형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-His 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Glu 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Gln 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Phe 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ser 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Dab 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Dap 잔기를 형성한다.

[0140] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{8a} 는 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ 이고 R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 독립적으로 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 대체되고, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이다.

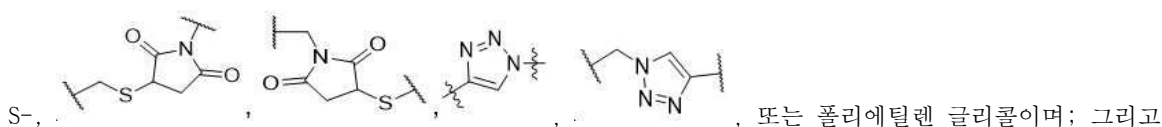
[0141] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이다 (즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{8b} 는 C_2-C_5 중 어느 하나에 단일 헤테로원자(N, S 또는 O)를 포함한다. 일부 구체예에서, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다.

[0142] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{8c} 는 구아니디노이다. 일부 구체예에서, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{8d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{8d} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 이고 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{8c} 는 $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{NH}_3$ 이다.

[0143] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 본원에서 사용되는 바, 식 A, A-I, A-II, B, 및/또는 C에 대해 이루어진 표현 " $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ "에서, $-\text{C}(\text{O})-$ 부분은 R^{9a} 정의의 일부인 것이 이해된다.

[0144] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{9a} 는: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-[\text{링커}]-\text{R}^{9c}$ 이고, 여기서:

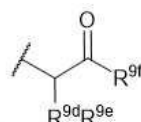
[0145] R^{9b} 는 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{포스파미드}-$, $-\text{CH}_2-\text{티오포스포다이에스테르}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{테트라플루오로페닐}-$



[0146] R^{9c} 는 수소 또는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, C_2-C_{20} 에서 0-6개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설포산, 설포산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환된다.

[0147] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{9a} 는: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 이다.

일부 구체예에서, R^{9a} 는 $-R^{9b}-R^{9c}$ 이고 R^{9b} 는 $-C(O)NH-$ 이다.



[0148] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{9c} 는 $R^{9d}R^{9e}$ 이고, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, R^{9e} 는 카르복실산, 설펜산, 설폰산, 인산, 아미노, 구아니디노, $-SH$, $-OH$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$, 및 페닐이며, R^{9f} 는 아미노 또는 $-OH$ 이다. 일부 구체예에서, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐이다(즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐이다.

[0149] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{9a} 는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}$ 이다. 이들 구체예 중 일부에서, R^{9b} 는 $-C(O)NH-$ 이다.

[0150] 식 A, B, 및/또는 C의 화합물의 일부 구체예에서: R^{9a} 는 $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-R^{9b}-R^{9c}$, 또는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}$ 이고; R^{9b} 는 $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, 또는 $-C(O)NHNH-$ 이다.

[0151] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A7a} 는 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소가 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다. 일부 구체예에서, R^{A7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다(즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{A7a} 는 C_2-C_5 에서 1개의 탄소가 N, S 또는 O로부터 선택된 헤테로원자인 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다. 일부 구체예에서, R^{A7a} 는 $-CH_2-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{A7a} 는 $-CH_2-CH_2-$ 이다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A7a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다.

[0152] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A10} 은 없거나 또는 $-[링크]-R^{9c}$ 이다.

[0153] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A10} 이 없을 때, R^{A1a} 는:

[0154] 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐로서, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 것인 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이거나;

[0155] 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐로서, C_2-C_{10} 에서 0-3개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되는 것인 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이거나; 또는

[0156] $R^{A1b}R^{A1c}$ 로서, R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐이고, C_2 알킬레닐 또는 C_3 알킬레닐은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되는 것인 $R^{A1b}R^{A1c}$ 이며, R^{A1c} 는:

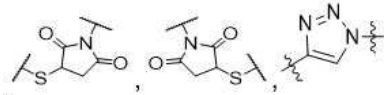
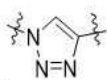
[0157] 5 또는 6-원 방향족 고리로서, 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되는 것인 5 또는 6-원 방향족 고리이거나; 또는

[0158] 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기로서, 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에

의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, $-OH$, $-OR^{A1d}$, 아미노, $-NHR^{A1d}$, 및/또는 $N(R^{A1d})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, 각각의 R^{A1d} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기인 것인 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이다.

[0159]

식 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A10} 이 $-[링크]-R^{A10}$ 이면, R^{A1a} 는 $R^{A1e}R^{A1f}$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{A1f} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, -포스파미드-, -티오포스

포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, 폴리에틸렌 글리콜, , 또는  이다.

[0160]

식 A의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다.

[0161]

식 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A10} 은 없다.

[0162]

식 A의 화합물의 구체예의 일부에서, R^{A10} 이 없는 경우, R^{A1a} 는 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 치환된 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다. R^{A10} 이 없는 구체예의 일부에서, R^{A1a} 는 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 치환된 선형 C_1-C_5 알킬이다.

[0163]

식 A의 화합물의 구체예의 일부에서, R^{A10} 이 없는 경우, R^{A1a} 는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다. R^{A10} 이 없는 구체예의 일부에서, R^{A1a} 는 분지형 C_1-C_{10} 알킬이다.

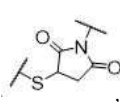
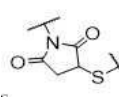
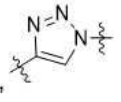
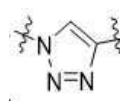
[0164]

식 A의 화합물의 구체예의 일부에서, R^{A10} 이 없는 경우, R^{A1a} 는 $R^{A1b}R^{A1c}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐이다. 일부 구체예에서, R^{A1c} 는 0-4개의 탄소가 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리이다. 일부 구체예에서, R^{A1c} 는 0-6개의 탄소가 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, $-OH$, $-OR^{A1d}$, 아미노, $-NHR^{A1d}$, 및/또는 $N(R^{A1d})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0-6개의 기로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이다. 일부 구체예에서, R^{A1d} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기에서 각각의 고리는 독립적으로 4, 5 또는 6개의 고리 원자를 가지며, 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고; 그러한 구체예는 위에서 정의된 것과 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0165]

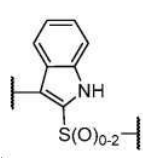
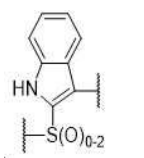
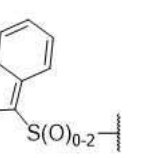
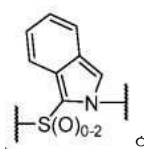
식 A의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 는 Phe 잔기, 1-Nal 잔기, 2-Nal 잔기, Tyr 잔기, Trp 잔기, Lys 잔기, hLys 잔기, Lys(Ac) 잔기, Dap 잔기, Dab 잔기, 또는 Orn 잔기를 형성한다. 식 A의 화합물의 일

부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-Phe 잔기, L-1-Nal 잔기, L-2-Nal 잔기, L-Tyr 잔기, L-Trp 잔기, L-Lys 잔기, L-hLys 잔기, L-Lys(Ac) 잔기, L-Dap 잔기, L-Dab 잔기, 또는 L-Orn 잔기를 형성한다. 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 1-Nal 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Trp 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 hLys 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(Ac) 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Dap 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Dab 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Orn 잔기를 형성한다.

[0166] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A10} 은 $-\text{[링커]}-\text{R}_{\text{nl}}^{\text{X}}$ 이고 R^{A1a} 는 $\text{R}^{\text{A1e}}\text{R}^{\text{A1f}}$ 이다. 일부 구체예에서, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이다. 일부 구체예에서, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다. 일부 구체예에서, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, 폴리에틸렌 글리콜, , , , 또는 이다.

[0167] 식 A에 대해 여기서 기술된 모든 구체예는 정의가 식 A-I 및/또는 식 A-II에 의해 포함되는 정도까지 식 A-I 및/또는 식 A-II에 대한 구체예일 수 있다.

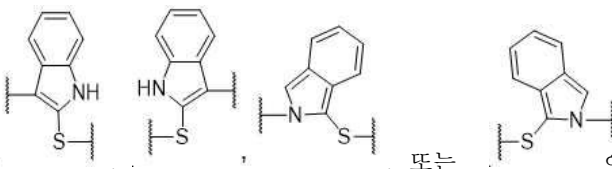
[0168] 식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B1a} 는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{10} 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, C_2-C_{10} 에서 하나 이상의 탄소는 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체된다.

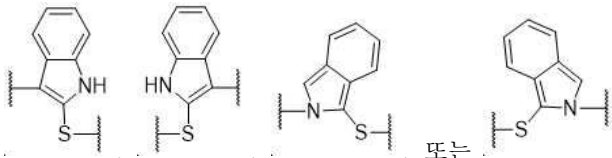
[0169] 식 B의 화합물의 일부 구체예에서, $\text{R}^{\text{B1-7}}$ 은: , , , 또는 이며, 인돌 및 아이소인돌은 $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{\text{B1-7b}}$, $-\text{CO}-$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{아릴}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{B1-7b}}$, N_3 , $-\text{NH}$, $-\text{CHO}$, 및/또는 $-\text{R}^{\text{B1-7b}}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, 각각의 $\text{R}^{\text{B1-7b}}$ 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다. 일부 구체예에서, 인돌 및 아이소인돌은 치환되지 않는다. 일부 구체예에서, 인돌 및 아이소인돌은 $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{\text{C1b}}$, $-\text{CO}-$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{아릴}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{C1b}}$, N_3 , $-\text{NH}$, $-\text{CHO}$, 및/또는 $-\text{R}^{\text{C1b}}$ 로부터 선택된 1-3개의 기로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{C1b} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, 아릴은 5 또는 6-원 방향족 고리이다.

[0170] 식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며 선택적으로 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나

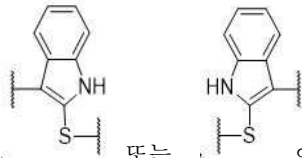
이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체된다. 일부 구체예에서, R^{B7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다 (즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{B7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며 C_2-C_5 에서 1개의 탄소는 N, S 또는 O로부터 선택된 헤테로원자이다. 일부 구체예에서, R^{B7a} 는 $-CH_2-$ 이다. 일부 구체예에서, R^{B7a} 는 $-CH_2-CH_2-$ 이다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다.

[0171]

식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B1-7} 는 이고, 인돌 및 아이소인돌은 선택적으로 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-O-R^{B1-7b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O$ -아릴, $-NH_2$, $-NHR^{B1-7b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{B1-7b}$ 중 하나 이상으로 치환되며, 각각의 R^{B1-7b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다. 일부 구체예에서, 인돌 및 아이소인돌은 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-O-R^{C1b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O$ -아릴, $-NH_2$, $-NHR^{C1b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{C1b}$ 로부터 선택된 1-3개의 기로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{C1b} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, 아릴은 5 또는 6-원 방향족 고리이다. 일부 구

체예에서, R^{B1-7} 는 이다.

[0172]

식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B1a} 는 $-(CH_2)_{1-2}-$ 이고, R^{B1-7} 는 이며, R^{B7a} 는 $-(CH_2)_{1-2}-$ 이다.

[0173]

식 B의 화합물의 일부 구체예에서, $R^{B1a}-R^{B1-7}-R^{B7a}$ 는 이다.

[0174]

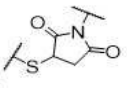
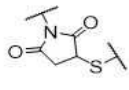
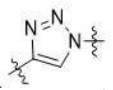
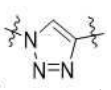
식 B의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다.

[0175]

식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B10a} : 아민, $-NH-(CH_2)_{1-2}$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-$ (페닐), 또는 $-R^{B10b}-[링크]-R^{X}_{nl}$ 이고 여기서 R^{B10b} 는:

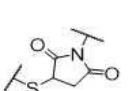
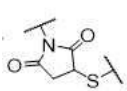
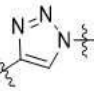
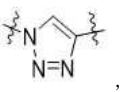
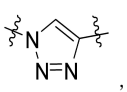
[0176]

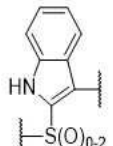
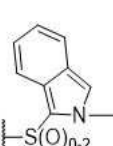
$-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, -포스파미드-, -티오포스

포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, , , , , 또는 폴리테릴렌 글리콜이다.

[0177] 식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B10a} 는: 아민, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-NH-C(O)-CH_3$, 또는 $-NH-C(O)-(페닐)$ 이다.

[0178] 식 B의 화합물의 일부 구체예에서, R^{B10a} 는 $-R^{B10b}-[링크]-R_{nl}^X$ 이다. 이들 구체예 중 일부에서 R^{B10b} 는: $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$,

$-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, , , , , , 또는 폴리테릴렌 글리콜이다. 일부 구체예에서, R^{B10a} 는 $-NHC(O)-[링크]-R_{nl}^X$ 또는 $-N(CH_3)C(O)-[링크]-R_{nl}^X$ 이다.

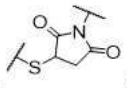
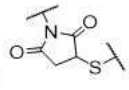
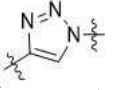
[0179] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C1a} 는:  또는  이고, 인돌 및 아이소인돌은 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-O-R^{C1b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O$ -아릴, $-NH_2$, $-NHR^{C1b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{C1b}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되며, 각각의 R^{C1b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이다. 일부 구체예에서, 인돌 및 아이소인돌은 치환되지 않는다. 일부 구체예에서, 인돌 및 아이소인돌은 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-O-R^{C1b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O$ -아릴, $-NH_2$, $-NHR^{C1b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{C1b}$ 로부터 선택된 1-3개의 기로 치환된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{C1b} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, 아릴은 5 또는 6-원 방향족 고리이다.

[0180] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이고 선택적으로 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체된다. 일부 구체예에서, R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다 (즉 헤테로원자 없음). 일부 구체예에서, R^{C7a} 는 C_2-C_5 에서 1개의 탄소가 N, S 또는 O로부터 선택된 헤테로원자인 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다. 일부 구체예에서, R^{C7a} 는 $-(CH_2)_{1-2}$ -이다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성한다.

[0181] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10a} 는 $R^{C10b}-R^{C10c}-[링크]-R_{nl}^X$ 또는 R^{C10d} 이고:

[0182] R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고;

[0183] R^{C10c} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, -포스파미드-, -티오포스

포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, , , , 또는 폴리에틸렌 글리콜이며; 그리고

[0184] R^{C10d} 는:

[0185] 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐로서, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 또는 -O-CH₃로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 것인 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이거나;

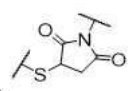
[0186] 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐로서, C_2-C_{10} 에서 0-3개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되는 것인 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이거나; 또는

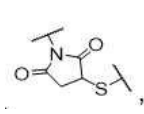
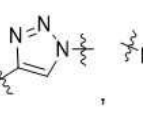
[0187] $R^{C10e}R^{C10f}$ 로서, R^{C10e} 는 선형 C_1-C_3 알킬이고, C_2 알킬 또는 C_3 알킬은 선택적으로 N, S, 또는 O 헤테로원자로 대체되는 것인 $R^{C10e}R^{C10f}$ 이며, R^{C10f} 는:

[0188] 5 또는 6-원 방향족 고리로서, 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되는 것인 5 또는 6-원 방향족 고리이거나; 또는

[0189] 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기로서, 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, -OH, -OR^{C10g}, 아미노, -NHR^{C10g}, 및/또는 N(R^{C10g})₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, R^{C10g}는 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬인 것인 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이다.

[0190] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10a}는 R^{C10b}-R^{C10c}-[링커]-R^x_{n1}이다. 일부 구체예에서, R^{C10b}는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐이다. 일부 구체예에서, R^{C10b}는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이다. 일부 구체예에서, R^{C10c}는: -NH-C(O)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-,

-N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, ,

, , 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 구체예에서, R^{C10c}는 -NHC(O)- 또는 -N(CH₃)C(O)-이다.

[0191] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10a}는 R^{C10d}이다.

[0192] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10d}는 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 선택적으로 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 및 -O-CH₃으로 이루어지는 군으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환된다.

[0193] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10d}는 선택적으로 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃,

-S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 및 -O-CH₃으로 이루어지는 군으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 선형 C₁-C₅ 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다. 일부 구체예에서, R^{C10d}는 선택적으로 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 및 -O-CH₃으로 이루어지는 군으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 선형 C₁-C₅ 알킬이다.

[0194] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10d}는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고, C₂-C₁₀에서 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체된다. 일부 구체예에서, R^{C10d}는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다. 일부 구체예에서, R^{C10d}는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬이다.

[0195] 식 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^{C10d}는 R^{C10e}R^{C10f}이다. 일부 구체예에서, R^{C10e}는 선형 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{C10f}는 0-4개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리이다. 일부 구체예에서, R^{C10f}는 0-6개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 할로겐, -OH, -OR^{C10g}, 아미노, -NHR^{C10g}, 및/또는 N(R^{C10g})₂로부터 독립적으로 선택된 0-6개의 기로 치환된 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, R^{C10g}는 C₁-C₃ 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{C10g}는 메틸이다. 일부 구체예에서, 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기에서 각각의 고리는 독립적으로 4, 5 또는 6개의 고리 탄소를 가지며, 0-3개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고; 그러한 구체예는 위에서 정의된 것과 같이 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다.

[0196] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: -NH-CH(R^{1a})-C(O)-는 Phe 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 (3-I)Tyr 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{3a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{4a})-C(O)-는 D-Arg 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{6a})-C(O)-는 Gly 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{7a})-C(O)-는 D-아미노산을 형성하고, R^{A7a}는 C₁-C₃ 알키에닐이며; -NH-CH(R^{8a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성한다.

[0197] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: -NH-CH(R^{1a})-C(O)-는 Phe 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 Tyr 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{3a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{4a})-C(O)-는 D-Arg 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{6a})-C(O)-는 D-Ala 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{7a})-C(O)-는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a}는 C₁-C₃ 알키에닐이고; -NH-CH(R^{8a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성한다.

[0198] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: -NH-CH(R^{1a})-C(O)-는 Phe 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{3a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{4a})-C(O)-는 D-Arg 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{6a})-C(O)-는 Gly 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{7a})-C(O)-는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a}는 C₁-C₃ 알키에닐이며; -NH-CH(R^{8a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔

기를 형성한다. 이들 구체에 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-NaI 잔기를 형성한다. 이들 구체에 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0199] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NO}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0200] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: -NH-CH(R^{1a})-C(O)-는 Phe 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 hTyr 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{3a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{4a})-C(O)-는 D-Arg 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하고; -NH-CH(R^{6a})-C(O)-는 Gly 잔기를 형성하며; -NH-CH(R^{A7a})-C(O)-는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a}는 C₁-C₃ 알키에닐이며; -NH-CH(R^{8a})-C(O)-는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, -NH-CH(R^{5a})-C(O)-는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성한다.

[0201] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-His 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0202] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 His 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0203] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ser 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0204] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Glu 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0205] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-His 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 $(4-\text{NH}_2)\text{Phe}$ 잔기를 형성한다.

[0206] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (2-Ant)Ala 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성한다.

[0207] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(Ac) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하고, R^{A7a}는 C₁-C₃ 알키에닐이며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성한다.

[0208] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{A7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알킬에닐이고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (4- NH_2)Phe 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고 R^{10a} 는 없다. 이들 구체예 중 일부에서, R^{A10} 은 $-\text{[링커]}-\text{R}_{\text{m}}^{\text{X}}$ 이고, RA^{1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 이다.

[0209] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, 다음 조건들 중 하나 이상이 충족된다:

[0210] a) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고;

[0211] b) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고;

[0212] c) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고;

[0213] d) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성하고/거나;

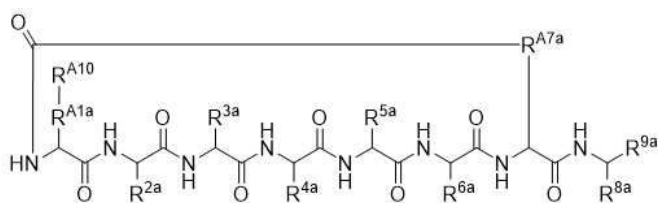
[0214] e) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala 잔기를 형성한다.

[0215] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Ala 잔기를 형성한다.

[0216] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{7a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하며, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐이고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-$ 는 R^{9a} 로부터의 $-\text{C}(\text{O})-$ 와 함께 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기, D-Ala 잔기, D-Gln 잔기, 또는 D-Asn 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하고 R^{10a} 는 없다. 일부 구체예에서, R^{A10} 는 $-\text{[링커]}-\text{R}_{n1}^x$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 이다.

[0217] 식 B의 화합물의 일부 구체예에서: $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하며; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{8a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성한다. 이들 구체예 중 일부에서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gly 잔기, D-Ala 잔기, D-Gln 잔기, 또는 D-Asn 잔기를 형성하고; $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기, (2-Ant)Ala 잔기 또는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성한다.

[0218] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 식 A-I 또는 그것의 염 또는 용매화물의 구조를 가진다:



[0219] [식 A-I],

[0220] 식에서:

[0221] R^{2a} 는 $-(\text{CH}_2)-(\text{R}^{2b})-$ (페닐)이고, R^{2b} 는 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이며, 페닐은 선택적으로 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, 또는 2c , $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{2c}$, 또는 $-\text{O}$ -페닐로 치환되거나 또는 선택적으로 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 3-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

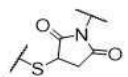
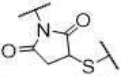
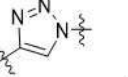
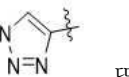
[0222] R^{3a} 는 $\text{R}^{3b}\text{R}^{3c}$ 이며 R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{3c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

[0223] R^{4a} 는 $\text{R}^{4b}\text{R}^{4c}$ 이며 R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

- [0224] R^{5a} 는 $-(CH_2)_{1-3}-R^{5b}$ 이며, R^{5b} 는:
- [0225] 다음: $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 또는 $-O$ -페닐로 4-치환; 할로겐 또는 $-OH$ 로 3-치환; 및/또는 할로겐 또는 $-OH$ 로 5-치환 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 페닐;
- [0226] 할로겐, $-OH$, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며; 그리고
- [0227] R^{5c} 는 각각 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;
- [0228] R^{6a} 는 메틸, 에틸, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b}-R^{6c}$ 이며, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이고; R^{6c} 는 0-3개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이고;
- [0229] R^{8a} 는 $R^{8b}R^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, C_2-C_5 알케닐레닐, 또는 C_2-C_5 알키닐레닐이고, R^{8c} 는 $-N(R^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;
- [0230] R^{9a} 는: $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)-OH$, $-R^{9b}-R^{9c}$ 또는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}_X$ 이며; R^{9b} 는
-
- $-C(O)NH$ -이고; R^{9c} 는 $R^{9d}R^{9e}$ 이며, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐이고, R^{9e} 는 카르복실산, 설프산, 설프산, 인산, 아미노, 구아니디노, $-SH$, $-OH$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$, 또는 페닐이며, R^{9f} 는 아미노 또는 $-OH$ 이고;
- [0231] R^{A7a} 는 C_1-C_3 알킬레닐이며;
- [0232] R^{A10} 는 없거나 또는 $-[링크]-R^{A10}_X$ 이고;
- [0233] R^{A10} 이 없으면, R^{A1a} 는:
- [0234] 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 것인 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이거나;
- [0235] 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐로서, C_2-C_{10} 에서 0-3개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되는 것인 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이거나; 또는
- [0236] $R^{A1b}R^{A1c}$ 로서, R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐이고, C_2 알킬레닐 또는 C_3 알킬레닐은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되는 것인 $R^{A1b}R^{A1c}$ 이며, R^{A1c} 는:
- [0237] 5 또는 6-원 방향족 고리로서, 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되는 것인 5 또는 6-원 방향족 고리이거나; 또는
- [0238] 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기로서, 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에

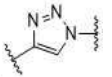
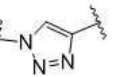
의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, $-OH$, $-OR^{A1d}$, 아미노, $-NHR^{A1d}$, 및/또는 $N(R^{A1d})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되며, 각각의 R^{A1d} 는 독립적으로 C_1 - C_3 선형 또는 분지형 알킬 기인 것인 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이고;

[0239] R^{A10} 이 $-[링크어]-R_m^X$ 이면, R^{A1a} 는 $R^{A1e}R^{A1f}$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C_1 - C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2 - C_5 에서 0-2개의 탄소는 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 대체되며, R^{A1f} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, -포스파미드-, -티오포스포다이에스테르-, -S-테트라플루

오로페닐-S-, , , , , 또는 폴리에틸렌 글리콜이고;

[0240] 각각의 $n1$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0241] 각각의 R^X 는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;

[0242] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 독립적으로 , , 또는 티오아미드로 대체되며; 그리고

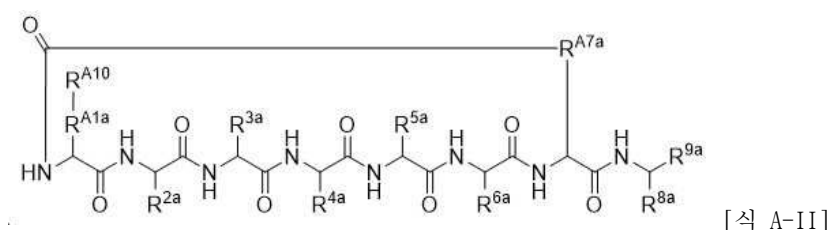
[0243] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

[0244] 식 A 또는 A-I의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 는 L 아미노산 잔기를 형성한다.

[0245] 식 A 또는 A-I의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 는 Phe 잔기, 1-Nal 잔기, 2-Nal 잔기, Tyr 잔기, Trp 잔기, Lys 잔기, hLys 잔기, Lys(Ac) 잔기, Dap 잔기, Dab 잔기, 또는 Orn 잔기를 형성한다. 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 는 L-Phe 잔기, L-1-Nal 잔기, L-2-Nal 잔기, L-Tyr 잔기, L-Trp 잔기, L-Lys 잔기, L-hLys 잔기, L-Lys(Ac) 잔기, L-Dap 잔기, L-Dab 잔기, 또는 L-Orn 잔기를 형성한다.

[0246] 식 A 또는 A-I의 화합물의 일부 구체예에서, R^{A10} 은 $-[링크어]-R_m^X$ 이고 R^{9a} 는 $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, 또는 $-CH_2-C(O)-OH$ 이다.

[0247] 식 A의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 식 A-II 또는 그것의 염 또는 용매화물의 구조를 가진다:



[0248] 식에서:

[0249] 식 A-II에서 $-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 는 Tyr 잔기, Phe 잔기, (4- NO_2)-Phe 잔기, (4- NH_2)-Phe 잔기, hTyr 잔기, (3-I)Tyr 잔기, Glu 잔기, Gln 잔기, 또는 D-Tyr 잔기를 형성하고;

[0250] 식 A-II에서 $-NH-CH(R^{3a})-C(O)-$ 는 Lys(iPr) 잔기, Arg(Me)₂(비대칭) 잔기, 또는 Arg(Me) 잔기를 형성하며;

[0251] 식 A-II에서 $-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ 는 D-Arg 잔기 또는 D-hArg 잔기를 형성하고;

[0253] 식 A-II에서 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-(Ant)Ala 잔기, 2-Nal 잔기, Trp 잔기, (4-NH₂)Phe 잔기, hTyr 잔기, 또는 Tyr 잔기를 형성하며;

[0254] 식 A-II에서 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 His 잔기, D-His 잔기, D-Glu 잔기, D-Gln 잔기, D-Ala 잔기, D-Phe 잔기, D-Ser 잔기, D-Dab 잔기, D-Dap 잔기를 형성하고;

[0255] R^{8a} 는 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐, C₂-C₅ 알케닐레닐, 또는 C₂-C₅ 알키닐레닐이고, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C₁-C₃ 알킬이고;

[0256] R^{9a} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-[\text{링커}]-\text{R}_{n1}^{\text{X}}$ 이며;

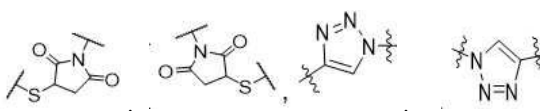
[0257] R^{9b} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 이고;

[0258] R^{A7a} 는 C₁-C₃ 알킬레닐이며;

[0259] R^{A10} 은 없거나 또는 $-\text{[링커]}-\text{R}_{n1}^{\text{X}}$ 이고;

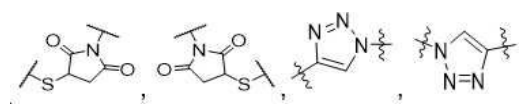
[0260] R^{A10} 이 없으면, R^{A1a} 는 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1-2}$, $-\text{NH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2-3}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 치환된 선형 C₁-C₅ 알킬 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이며;

[0261] R^{A10} 이 $-\text{[링커]}-\text{R}_{n1}^{\text{X}}$ 이면, R^{A1a} 는 $\text{R}^{A1e}\text{R}^{A1f}$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐, C₂-C₅ 알케닐레닐, 또는 C₂-C₅ 알키닐레닐이며, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$,

$-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, , 또는 폴리 에틸렌 글리콜이고; 링커는 각각 독립적으로 X^1L^1 및/또는 $\text{X}^1(\text{L}^1)_2$ 의 1-10개 단위의 선형 또는 분지형 사슬이며, 여기서:

[0262] 각각의 X^1 은, 독립적으로, 0-6개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설폰산, 설피산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C₁-C₁₅ 알킬레닐, C₂-C₁₅ 알케닐레닐 또는 C₂-C₁₅ 알키닐레닐이고;

[0263] 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{Se}-$, $-\text{Se}(\text{O})-$, $-\text{Se}(\text{O})_2-$, $-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$, $-\text{포스파미드}-$, $-\text{티오포스포다이에스테르}-$, $-\text{S}-\text{테트라플루오로페닐}-\text{S}-$,

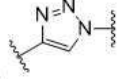
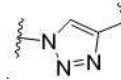
, 또는 폴리에틸렌 글리콜이거나; 또는

[0264] 대안적으로, 링커는 R^{A1f} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하고, 각각의 Xaa는 단백질 생성 아미노산 잔기 또는 비단백질 생성 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되며; 각각의 Xaa의 아미노 기는 선택

적으로 메틸화되고;

[0265] 각각의 n_1 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0266] 각각의 R^x 는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;

[0267] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 독립적으로 , , 또는 티오아미드로 대체되며; 그리고

[0268] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

[0269] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 Gly 잔기, D-Ala 잔기, D-Gln 잔기, 또는 D-Asn 잔기를 형성한다. 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, $-NH-CH(R^{1a})-C(O)-$ 는 Phe 잔기를 형성하고 R^{10a} 는 없다. 일부 구체예에서, R^{A10} 은 $-[링크어]-R_n^x$ 이고, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며, R^{A1f} 는 $-NH-C(O)-$ 이다.

[0270] 용어 "[링크어]"는 임의의 링크일 수 있는 링크를 나타낸다. 비제한적인 예로 펩타이드 및 폴리에틸렌 글리콜 기반 링크를 들 수 있다.

[0271] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R_n^x 에서 각각의 n_1 은 독립적으로 0, 1 또는 2이다. 일부 구체예에서, 각각의 n_1 은 0이다. 일부 구체예에서, 각각의 n_1 은 1이다. 일부 구체예에서, 각각의 n_1 은 2이다. 일부 구체예에서, 각각의 n_1 은 동일하다. 일부 구체예에서, 각각의 n_1 은 상이하다.

[0272] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 각각의 R^x 는 알부민 결합제, 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^x 는 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이다.

[0273] 본 개시는 또한 표 A로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물에 관한 것이며; 화합물은 선택적으로 링크를 통해, 선택적으로 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된다.

【표 A】

사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Gln-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(4-NH ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(4-NO ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-kTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-kTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-(4-NH ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Trp-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(4-NH ₂)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Glu-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-His-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Gln-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-His-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-D-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ser-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Leu-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Arg(Me)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Arg(Me ₂)(asym)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);

[0274]

사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Glu-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dab-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Cys]-Lys(iPr);
사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-Cys]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(CysAcid)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Orn(CysAcid)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Dap(CysAcid)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(CysAcid)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(D-Arg)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr); 또는
사이클로(트립타티오닌)[Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)

[0275]

[0276]

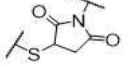
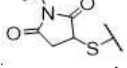
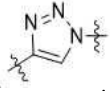
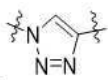
식 A, A-I, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 각각의 링커는 존재하는 경우, 독립적으로 X^1L^1 및/또는 $X^1(L^1)_2$ 의 1-10개 단위의 선형 또는 분지형 사슬이며, 여기서:

[0277]

각각의 X^1 은, 독립적으로, 0-6개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{15} 알킬레닐, 알케닐레닐 또는 C_2-C_{15} 알키닐레닐이고;

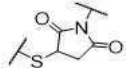
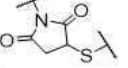
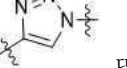
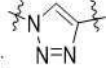
[0278]

각각의 L^1 은 독립적으로 -NH-C(O)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-, -포스파

미드-, -티오포스포다이에스테르-, -S-테트라플루오로페닐-S-, , , , , 또는 폴리에틸렌 글리콜이다.

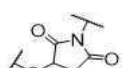
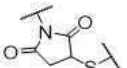
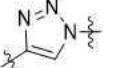
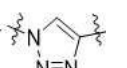
[0279]

일부 구체예에서, 각각의 L^1 은 독립적으로 -S-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -N(CH₃)C(O)-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(S)N(CH₃)-, NHC(S)NH-, -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-,

-NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-, -OP(O)(S⁻)O-, , , , 또는 이다.

[0280]

일부 구체예에서, 각각의 L^1 은 독립적으로 -S-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -N(CH₃)C(O)-, -C(O)N(CH₃)-,

, , , 또는 이다.

[0281]

식 A, A-I, A-II, B, 또는 C 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 적어도 하나의 링커는 적어도 하나의 카르복실산, 설펡산, 설펡산, 또는 인산을 포함하며, 생리적 pH에서 순 음전하를 가진다.

[0282]

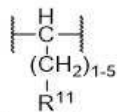
식 A, A-I, A-II, B, 또는 C 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 적어도 하나의 링커는 생리적 pH에서 순 음전하를 가지는 구아니디노 또는 아미노 기와 같은 적어도 하나의 화학적 기를 포함한다.

[0283]

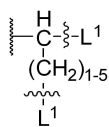
식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 적어도 하나의 링커는 X^1L^1 의 1-8개 단위

및 $X^1(L^1)_2$ 의 0-2개 단위로 이루어진다.

[0284] 일부 구체예에서, 각각의 X^1 은 독립적으로 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{15} 알킬레닐이다.

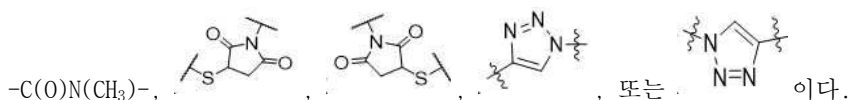


[0285] 일부 구체예에서, 각각의 X^1 은 독립적으로: $-\text{CH}-$; $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-5} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 이며, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 카르복실산,

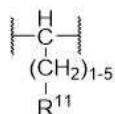


설폰산, 설펜산, 또는 인산; 또는 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---L}^1 \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-5} \\ | \\ \text{L}^1 \end{array}$ 이다.

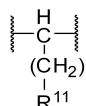
[0286] 일부 구체예에서, 두 X^1 기 사이의 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{NHC(O)}-$, $-\text{C(O)NH}-$, $-\text{N(CH}_3\text{)C(O)}-$, 또는 $-\text{C(O)N(CH}_3\text{)}-$ 이고, R^X 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{S}-$, $-\text{NHC(O)}-$, $-\text{C(O)NH}-$, $-\text{N(CH}_3\text{)C(O)}-$,



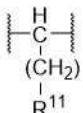
[0287] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 X^1L^1 , $X^1L^1X^1L^1$, 또는 $X^1L^1X^1L^1X^1L^1$ 이고, 각각의 X^1 은 동일하거나 또는 상이하며, 각각의 L^1 은 동일하거나 또는 상이하다.



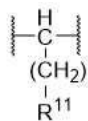
[0288] 한 구체예에서, X^1 은 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-5} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 카르복실산, 설폰산, 설펜산, 또는 인산이다. 한



구체예에서, X^1 은 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-5} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 카르복실산, 설폰산, 설펜산, 또는 인산이다.



[0289] 한 구체예에서, X^1 은 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-5} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 구아니디노 또는 아미노 기이다. 한 구체예에서, X^1



은 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{1-5} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 구아니디노 또는 아미노 기이다.

[0290] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 R^{A1f} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하고, 여기서 각각의 Xaa 는 단백질 생성 아미노산 잔기 또는 비단백질 생성 아미노산 잔기로부터 독립적으로 선택되며; 각각의 Xaa 에서 아미노 기는 선택적으로 메틸화된다. 한 구체예에서, 각각의 Xaa 에서 아미노 기는 선택적으로 N-메틸화된다.

[0291] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 R^{A1f} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하고, 여기서 적어도 하나의 Xaa 는 시스테인산, Glu, Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택되며; 각각의 Xaa 에서 아미노 기는 선택적으로 메틸화된다. 한 구체예에서, 각각의 Xaa 에서 아미노 기는 선택적으로 N-메틸화된다.

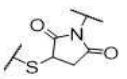
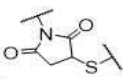
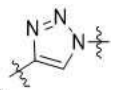
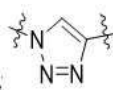
[0292] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 R^{A1f} 와 함께 시스테인산, Glu,

Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택된 단일 아미노산 잔기를 형성하며; 각각의 Xaa에서 아미노기는 선택적으로 메틸화된다. 한 구체예에서, 각각의 Xaa에서 아미노기는 선택적으로 N-메틸화된다.

[0293] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 R^{Alf} 와 함께 선형 또는 분지형 펩타이드 링커(Xaa)₁₋₅를 형성하고, 여기서 적어도 하나의 Xaa는 Dap, Dab, Orn, Arg, hArg, Agb, Agp, Acp, Pip, 또는 N^{ϵ} , N^{ϵ} , N^{ϵ} -트라이메틸-리신으로부터 선택되며; 각각의 Xaa에서 아미노기는 선택적으로 메틸화된다. 한 구체예에서, 각각의 Xaa에서 아미노기는 선택적으로 N-메틸화된다.

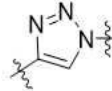
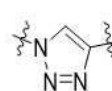
[0294] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 R^{Alf} 와 함께 D-Arg, L-Arg, D-hArg, L-hArg, 또는 Pip로부터 선택된 단일 아미노산 잔기를 형성하며; Xaa에서 아미노기는 선택적으로 메틸화된다. 한 구체예에서, 각각의 Xaa에서 아미노기는 선택적으로 N-메틸화된다.

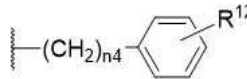
[0295] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 적어도 하나의 링커는 표 1에 열거된 단백질 생성 아미노산 잔기 및/또는 비단백질 생성 아미노산 잔기로부터 선택된 아미노산 잔기의 선형 또는 분지형 펩타이드이다.

[0296] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 링커에서 두 X^1 기 사이의 각각의 L^1 은 메틸화되거나 또는 메틸화되지 않으며, R^X 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 -S-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -N(CH₃)C(O)-, -C(O)N(CH₃)-, , , , 또는 이다.

[0297] 일부 구체예에서, 두 X^1 기 사이의 각각의 L^1 은 메틸화되지 않은 아미드이다.

[0298] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 링커는 아미드 결합을 통해 연결된 시스테인산, Glu, Asp, 및/또는 2-아미노아디프산(2-Aad) 중 하나 또는 조합으로부터 선택된 1 내지 3개의 아미노산의 펩타이드 링커를 형성한다. 일부 구체예에서, 링커는 시스테인산, Glu, Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택된 단일 아미노산 잔기를 형성한다. 일부 구체예에서, 링커는 시스테인산 잔기이다.

[0299] 일부 구체예에서, R^X 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 -NHC(O)-, -C(O)NH-, , 또는 이다. 일부 구체예에서, R^X 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 -NHC(O)- 또는 -C(O)NH-이다.

[0300] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 적어도 하나의 R^X 는 알부민 결합제이다. 일부 구체예에서, 알부민 결합제는 링커의 L^1 에 결합되고, 알부민 결합제는: -(CH₂)_{n2}-CH₃이며, 여기서 n2는 8-20이고; -(CH₂)_{n3}-C(O)OH이며, 여기서 n3은 8-20이며, 또는 이고, 여기서 n4 = 1-4이며 R^{12} 는 I, Br, F, Cl, H, OH, OCH₃, NH₂, NO₂ 또는 CH₃이다.

[0301] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 적어도 하나의 R^X 는 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기이다(예컨대 방사성 금속 또는 방사성 표지된 보결 분자단(prosthetic group)의 콘쥬게이션을 통하거나, 또는 동위원소-방사성 동위원소 교환 반응을 통해).

[0302] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된 제1 링커를 포함하며, 추가로 알부민 결합제에 결합된 제2 링커를 포함한다.

[0303] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 제1 방사성 표지된 기 또는 제1 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된 제1 링커를 포함하며, 추가로 제2 방사성 표지된 기 또는 제2 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된 제2 링커를 포함하고, 화합물은 선택적으로 제1 링커 및 제2 링커 중 어느 하나 또는

들 다에 부착된 알부민 결합제를 추가로 포함한다.

[0304]

식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 방사성 표지된 기 및/또는 방사성 표지될 수 있는 기로 이루어지는 1-2개 기에 결합된 단일 링커만을 포함하며, 링커는 선택적으로 추가로 알부민 결합제에 결합된다.

[0305]

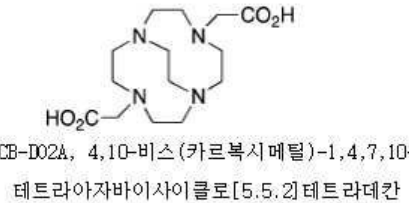
식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 각각의 방사성 표지될 수 있는 기는: 방사성 금속 또는 방사성 동위원소 결합 금속과 선택적으로 착체를 형성한 금속 킬레이터; 트라이플루오로보레이트(BF_3)를 함유한 보결 분자단; 또는 규소-불소 엑셉터 모이어티, 설포닐 플루오라이드, 또는 포스포닐 플루오라이드를 함유한 보결 분자단으로부터 독립적으로 선택된다.

[0306]

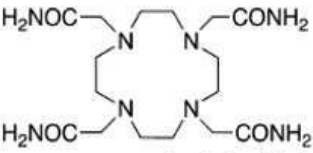
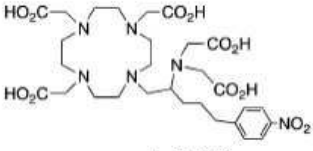
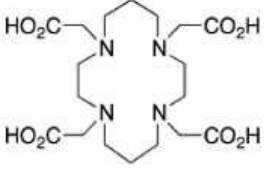
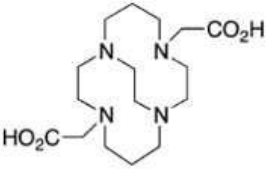
식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A의 화합물의 일부 구체예에서, R^x 는 선택적으로 방사성 금속(예컨대 ^{68}Ga 또는 ^{177}Lu)과 착체를 형성한 또는 방사성 동위원소 결합 금속(예컨대 Al^{18}F)과 착체를 형성한 금속 킬레이터를 포함한다. 킬레이터는 방사성 금속 또는 방사성 동위원소에 결합된 금속 함유 보결 분자단(예컨대 폴리아미노카르복실레이트 등)에 결합하기에 적합한 임의의 금속 킬레이터일 수 있다. 많은 적합한 킬레이터, 예컨대 전문이 참조로 포함되어 있는 문헌[Price and Orvig, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 260-290]에서 요약된 것과 같은 킬레이터가 알려져 있다. 적합한 킬레이터의 비제한적인 예로는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 것들을 들 수 있다: DOTA 및 유도체; DOTAGA; NOTA; NODAGA; NODASA; CB-DO2A; 3p-C-DEPA; TCMC; DO3A; DTPA 및 선택적으로 CHX-A"-DTPA 및 1B4M-DTPA로부터 선택된 DTPA 유사체; TETA; NOPO; Me-3,2-HOPO; CB-TE1A1P; CB-TE2P; MM-TE2A; DM-TE2A; 사르코파진(sarcophagine) 및 선택적으로 SarAr, SarAr-NCS, diamSar, AmBaSar, 및 BaBaSar로부터 선택된 사르코파진 유도체; TRAP; AAZTA; DATA 및 DATA 유도체; H2-마크로파(macropa) 또는 그것의 유도체; H₂dedpa, H₄octapa, H₄py4pa, H₄Pypa, H₂azapa, H₅decapa, 및 기타 피콜린산 유도체; CP256; PCTA; C-NETA; C-NE3TA; HBED; SHBED; BCPA; CP256; YM103; 데스페리옥사민(DFO) 및 DFO 유도체; 및 H₆phospa. 적합한 킬레이터 및 이들 킬레이터에 의해 킬레이트된 예시의 방사성 동위원소(방사성 금속)의 비제한적인 예가 표 2에서 제시된다. 대체 구체예에서, R^x 는 위에서 또는 표 2에서 열거된 것들로부터 선택된 킬레이터를 포함하거나, 또는 임의의 다른 적합한 킬레이터이다. 기술분야에 숙련된 사람은 본원에 열거된 킬레이터 중 어느 것을 또 다른 킬레이터로 대체할 수 있을 것이다.

표 2

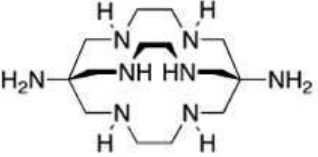
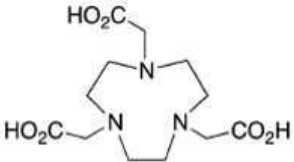
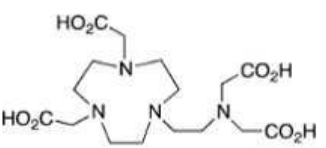
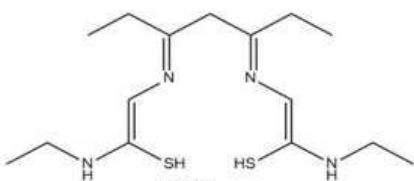
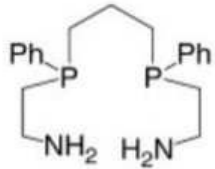
예시의 킬레이터 및 상기 킬레이터에 결합하는 예시의 동위원소.

킬레이터	동위원소
 DOTA, 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산	Cu-64/67 Ga-67/68 In-111 Lu-177 Y-86/90 Bi-203/212/213 Pb-212 Ac-225 Gd-153 Yb-175 Ho-166 As-211 Sc-44/47 Pm-143 Pr-142 Sm-117m Sm-153 Tb-149/161 Er-165 Ra-223/224 Th-227
 CB-DOTA, 4,10-비스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자바이사이클로[5.5.2]테트라데칸	Cu-64/67

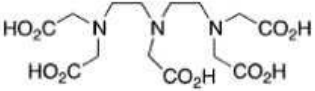
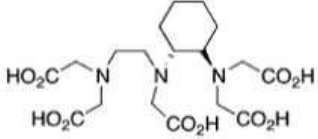
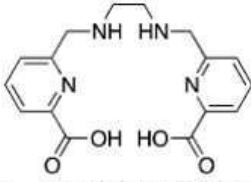
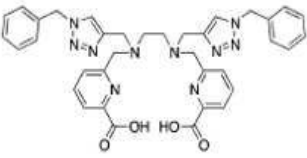
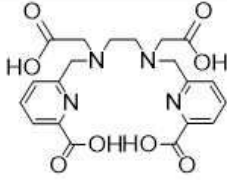
[0307]

 TCMC, 1,4,7,10-테트라키스(카바모일메틸)- 1,4,7,10-테트라아자사이클로데칸	Pb-212
 3p-C-DEPA	Bi-212/213
 p-NH₂-Bn-Oxo-DO3A	Cu-64/67
 TETA, 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸- 1,4,8,11-테트라아세트산	Cu-64/67
 CB-TE2A, 4,11-비스-(카르복시메틸)-1,4,8,11- 테트라아자바이사이클로[6.6.2]-헥사데칸	Cu-64/67

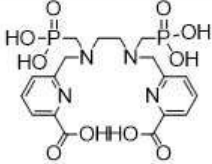
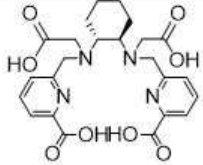
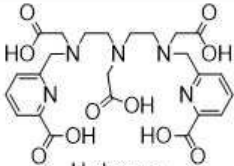
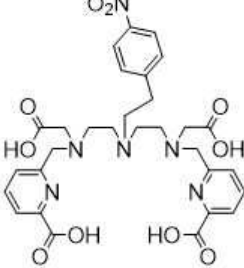
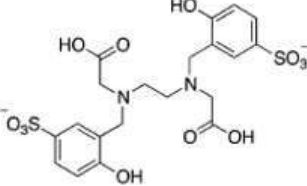
[0308]

 Diamsar	Cu-64/67
 NOTA, 1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산	Cu-64/67 Ga-68 In-111 Sc-44/47
 NETA, {4-[2-(비스-카르복시메틸아미노)-에틸]-7-카르복시메틸-[1,4,7]트라이아조난-1-일}-아세트산	Cu-64/67 Ga-68 Lu-177 Y-86/90 Bi-213 Pb-212
 HxTSE	Au-198/199
 P₂N₂Ph₂	Rh-105

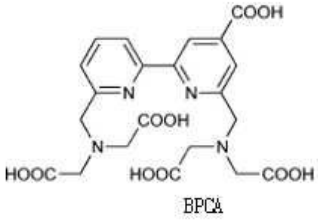
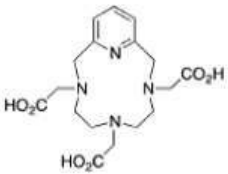
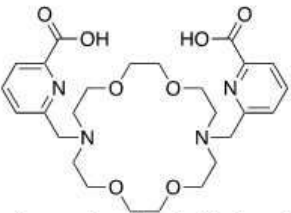
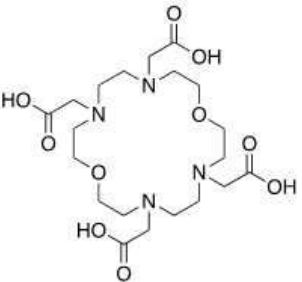
[0309]

 DTPA, 다이에틸렌 트라이아민펜타아세트산	In-111 Sc-44/47 Lu-177 Y-86/90 Sn-117m Pd-109
 CHX-ADO-DTPA, 2-(p-아이소티오시아나토벤질)-사이클로헥실다이에틸렌트라이아민펜타아세트산	In-111 Lu-177 Y-86/90 Bi-212/213
 H₂dedpa, 1,2-[[6-(카르복시)-피리딘-2-일]-메틸아미노]에탄	Cu-64/67
 H₂azapa, N,N'-[1-벤질-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸-N,N'-[6-(카르복시)피리딘-2-일]-1,2-다이아미노에탄	Cu-64/67
 H₄octapa	In-111 Lu-177 Y-86/90 Ac-225

[0310]

 H₆phospa	Ac-225
 H₄CHXoctapa	In-111 Ac-225
 H₅decapa	In-111 Lu-177 Ac-225
 H₄neunpa-p-Bn-NO₂	In-111 Lu-177 Ac-225
 SHBED, N,N'-비스(2-하이드록시-5-설포벤질)- 에틸렌다이아민-N,N'-다이아세트산	In-111 Ga-68

[0311]

 BPCA	In-111
 PCTA, 3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-펜타데카-1(15),11,13-트라이엔-3,6,9-트라이아세트산	Cu-64/67
 H2-MACROPA (N,N'-비스[(6-카르복시-2-피리딜)메틸]-4,13-다이아자-18-크라운-6)	Ac-225
 CROWN, 2,2',2'',2'''-(1,10-다이옥사-4,7,13,16-테트라아자사이클로옥타데칸-4,7,13,16-테트라일)테트라아세트산	비스-213 Lu-177 Ac-225

[0312]

[0313]

기술분야에 숙련된 사람은 금속 킬레이터, 예컨대 표 2에 열거된 것들이 연결을 형성하기 위하여 금속 킬레이터의 하나 이상의 원자 또는 화학적 기를 대체함으로써 본 개시의 링커 또는 펩타이드에 어떻게 연결될 수 있는지를 이해할 것이다. 예를 들어, 금속 킬레이터 구조에 존재하는 카르복실산 중 하나는 링커 또는 펩타이드와 아마이드 또는 에스테르 결합을 형성할 수 있다. 한 구체예에서, 링커와 금속 킬레이터 사이에 형성된 연결은 링커, 예컨대 L¹의 정의에 의해 커버될 수 있다(예컨대, 만약 아마이드 결합이 금속 킬레이터와 링커에 연결된다면, 카르보닐 기가 표 2에서 알 수 있는 것과 같이 금속 킬레이터로부터 비롯될 수 있더라도, L1(-NH-C(O)-)의 정의는 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C 에 아마이드를 포함할 수 있다).

[0314]

표 A의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물은 표 B로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매 화물이다.

【표 B】

사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr);
사이클로[Lys(CysAcid-아미도-N,N-다이메틸-암모니오메틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr); 또는
사이클로[Lys(CysAcid-트라이아졸-N,N-다이메틸-암모니오메틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)

[0315]

[0316]

일부 구체예에서, 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)는 방사성 동위원소와 착체를 이룬다. 한 구체예에서, 방사성 동위원소는 ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{61}Cu , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{165}Er , ^{211}As , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , 또는 $^{114\text{m}}\text{In}$ 이다. 한 구체예에서, 방사성 동위원소는 ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{225}Ac , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{64}Cu , 또는 ^{67}Cu 이다.

[0317]

식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, 화합물의 R^X 는 폴리아미노카르복실레이트 킬레이터이다. 일부 그러한 구체예에서, 킬레이터는 아미드 결합을 통해 부착된다. 일부 구체예에서, R^X 는: DOTA 또는 그것의 유도체; TETA 또는 그것의 유도체; SarAr 또는 그것의 유도체; NOTA 또는 그것의 유도체; TRAP 또는 그것의 유도체; HBED 또는 그것의 유도체; 2,3-HOPO 또는 그것의 유도체; PCTA(3,6,9,15-테트라아자바이사이클로[9.3.1]-헵타데카-1(15),11,13-트라이엔-3,6,9,-트라이아세트산) 또는 그것의 유도체; DFO 또는 그것의 유도체; DTPA 또는 그것의 유도체; OCTAPA(N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌다이아민-N,N'-디아세트산) 또는 그것의 유도체; 또는 H2-마크로파 또는 그것의 유도체이다. 일부 구체예에서, R^X 는 DOTA이다. 일부 구체예에서, R^X 는 방사성 동위원소 X와 착체를 이루는 킬레이터 모이어티이며, X는 ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{111}In , $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{47}Sc , ^{186}Re 또는 ^{188}Re 이다. 일부 구체예에서, X는 ^{177}Lu 이다. 일부 구체예에서, R^X 는 방사성 동위원소 X와 착체를 이루는 킬레이터 모이어티이며, X는 ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{111}In , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{44}Sc , ^{89}Zr , 또는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이다. 일부 구체예에서, X는 ^{68}Ga 이다.

[0318]

일부 구체예에서, 킬레이터는 방사성 동위원소와 콘쥬게이션된다. 콘쥬게이션된 방사성 동위원소는, 제한 없이, ^{68}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{177}Lu , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{165}Er , ^{90}Y , ^{227}Th , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{211}As , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{166}Ho , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , $^{114\text{m}}\text{In}$, 등일 수 있다. 일부 구체예에서, 킬레이터는 표 2로부터의 킬레이터이며 콘쥬게이션된 방사성 동위원소는 킬레이터의 결합체로서 표 2에 표시된 방사성 동위원소이다.

[0319]

일부 구체예에서, 킬레이터는 방사성 동위원소에 콘쥬게이션되지 않는다.

[0320]

일부 구체예에서, 킬레이터는: ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{225}Ac , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{64}Cu 또는 ^{67}Cu 와 콘쥬게이션된 DOTA 또는 그것의 유도체; ^{225}Ac 와 콘쥬게이션된 H2-마크로파; ^{227}Th 와 콘쥬게이션된 Me-3,2-HOPO; ^{225}Ac , ^{227}Th 또는 ^{177}Lu 와 콘쥬게이션된 H4py4pa; ^{177}Lu 와 콘쥬게이션된 H4py4pa; ^{68}Ga 와 콘쥬게이션된 NODAGA; ^{111}In 과 콘쥬게이션된 DTPA; 또는 ^{89}Zr 과 콘쥬게이션된 DFO이다.

[0321]

일부 구체예에서, 킬레이터는 TETA, SarAr, NOTA, TRAP, HBED, 2,3-HOPO, PCTA, DFO, DTPA, OCTAPA 또는 또 다른 피콜린산 유도체이다.

[0322]

식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re , 또는 ^{188}Re 로 방사성 표지화하기 위한 킬레이터, 예컨대 머캡토아세트, 하이드라지노니코틴아미드, 다이머캡토석신산, 1,2-에틸렌다이일비스-L-시스테인 다이에틸 에스테르, 메틸렌다이포스포네이트, 헥사메틸프로필렌아민옥심 및 헥사키스(메톡시 아

이소부틸 아이소니트릴), 등이다. 일부 구체예에서, R^X 는 킬레이터이고, 킬레이터는 머캡토아세틸, 하이드라지노 니코틴아미드, 다이머캡토석신산, 1,2-에틸렌다이일비스-L-시스테인 다이에틸 에스테르, 메틸렌다이포스포네이트, 헥사메틸프로필렌아민옥심 또는 헥사키스(메톡시 아이소부틸 아이소니트릴)이다. 이들 구체예 중 일부에서, 킬레이터는 방사성 동위원소에 의해 결합된다. 일부 그러한 구체예에서, 방사성 동위원소는 ^{99m}Tc , ^{94m}Tc , ^{186}Re , 또는 ^{188}Re 이다.

[0323] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 표 A 또는 그것의 유도체(예컨대, 표 A의 화합물이 선택적으로 링커를 통해 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기에 결합되는 경우), 표 B의 화합물의 한 구체예에서, 방사성 동위원소는 ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{94m}Tc , ^{68}Ga , ^{61}Cu , ^{67}Ga , ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{117m}Sn , ^{165}Er , ^{211}As , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , 또는 ^{114m}In 이다. 한 구체예에서, 방사성 동위원소는 ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{86}Y , ^{225}Ac , ^{117m}Sn , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{165}Er , ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{64}Cu , 또는 ^{67}Cu 이다.

[0324] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물의 한 구체예에서, 적어도 하나의 R^X 는 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 이미징 방사성 동위원소와 착체를 이루고, 화합물은 이미징 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합되거나, 또는 이미징 방사성 동위원소를 포함하는 BF_3 함유 보결 분자단에 결합된다.

[0325] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물의 한 구체예에서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{99m}Tc , ^{114m}In , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{18}F , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 이다. 한 구체예에서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{99m}Tc , ^{114m}In , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 이다.

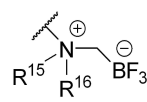
[0326] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물의 한 구체예에서, 적어도 하나의 R^X 는 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 치료적 방사성 동위원소와 착체를 이루거나, 또는 화합물은 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합된다.

[0327] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물의 한 구체예에서, 치료적 방사성 동위원소는 ^{165}Er , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{117m}Sn , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{224}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{77}As , ^{131}I , ^{64}Cu 또는 ^{67}Cu 이다.

[0328] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 ^{18}F -알루미늄 플루오라이드($^{18}\text{F}[\text{AlF}]$)에 결합할 수 있는 킬레이터, 예컨대 1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4-다이아세테이트(NODA) 등이다. 일부 구체예에서, 킬레이터는 NODA이다. 일부 구체예에서, 킬레이터는 $^{18}\text{F}[\text{AlF}]$ 에 의해 결합된다.

[0329] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 ^{72}As 또는 ^{77}As 에 결합할 수 있는 킬레이터, 예컨대 트라이티올 킬레이트 등이다. 일부 구체예에서, 킬레이터는 트라이티올 킬레이트이다. 일부 구체예에서, 킬레이터는 ^{72}As 에 콘쥬게이션된다. 일부 구체예에서, 킬레이터는 ^{77}As 에 콘쥬게이션된다.

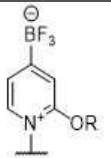
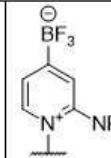
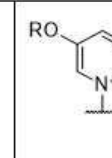
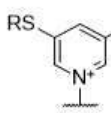
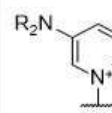
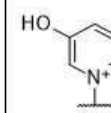
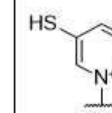
[0330] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ 교환 방사성 표지화할 수 있는 트라이플루오로보레이트(BF_3)를 함유한 보결 분자단이다. 그러한 R^X 기는 R^X 만 있거나($n1 = 1$), 또는 그 외에 제1 R^X 와 동일하거나 상이할 수 있는 추가의 R^X 기일 수 있다. 보결 분자단은 $-\text{R}^{13,14}\text{BF}_3$ 일 수 있고, R^{13} 은 독립적으로 $-(\text{CH}_2)_{1-5}-$ 이며 기 $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ 은 독립적으로 표 3(아래), 표 4(아래)에 열거된 것들 중 하나 또는 조합, 또는


 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 선형 또는 분지형 알킬 기이다. 표 3 및 4의 경우, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}$, $-\text{NHR}$ 또는 $-\text{NR}_2$ 기로 치환된 피리딘의 R은 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 분지형 또는 선형 알킬이다.

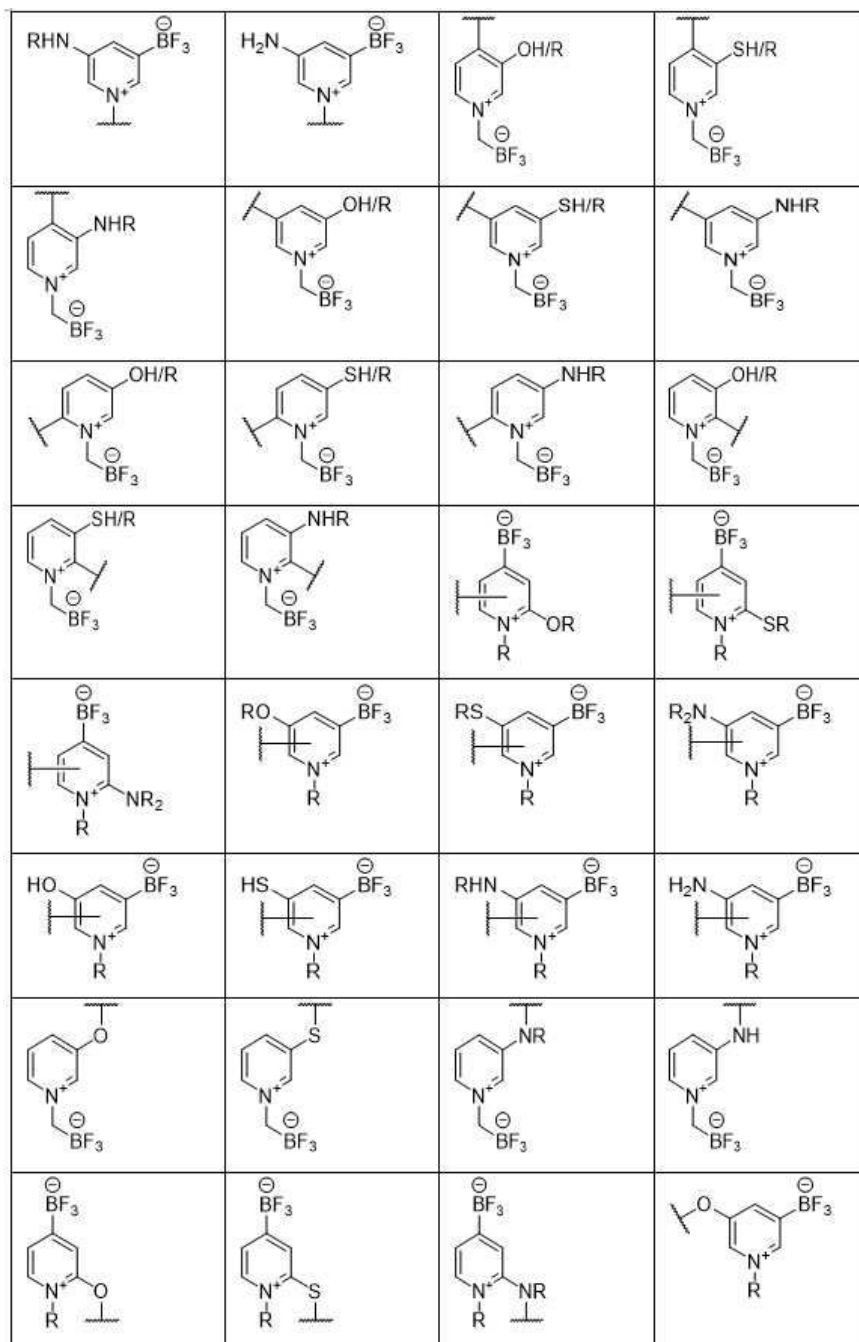
[0331] 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물의 일부 구체예에서, $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ 은 표 3에 열거된 것들로부터 선택된다. 일부 구체예에서, $-\text{R}^{14}\text{BF}_3$ 은 표 4에 열거된 것들 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 불소는 ^{18}F 이다. 일부 구체예에서, 3개의 불소는 모두 ^{19}F 이다.

표 3

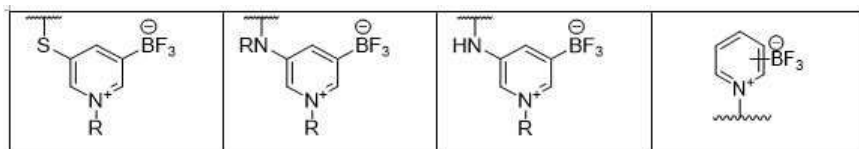
예시의 R^{14}BF_3 기.

[0332]



[0333]



[0334]

표 4

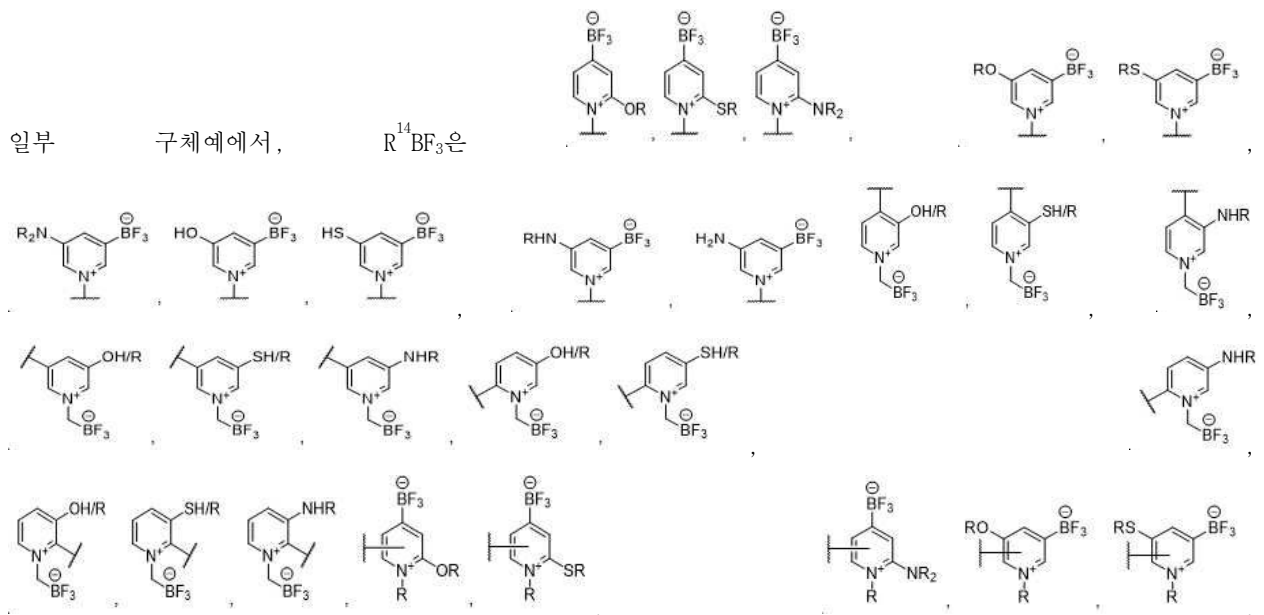
예시의 $R^{14}BF_3$ 기.

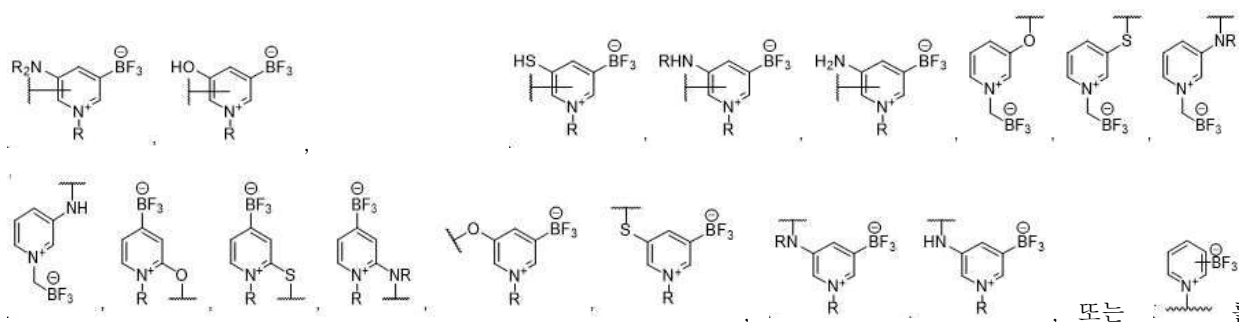
[0335]

[0336]

[0337]

일부 구체예에서, $R^{14}BF_3$ 은

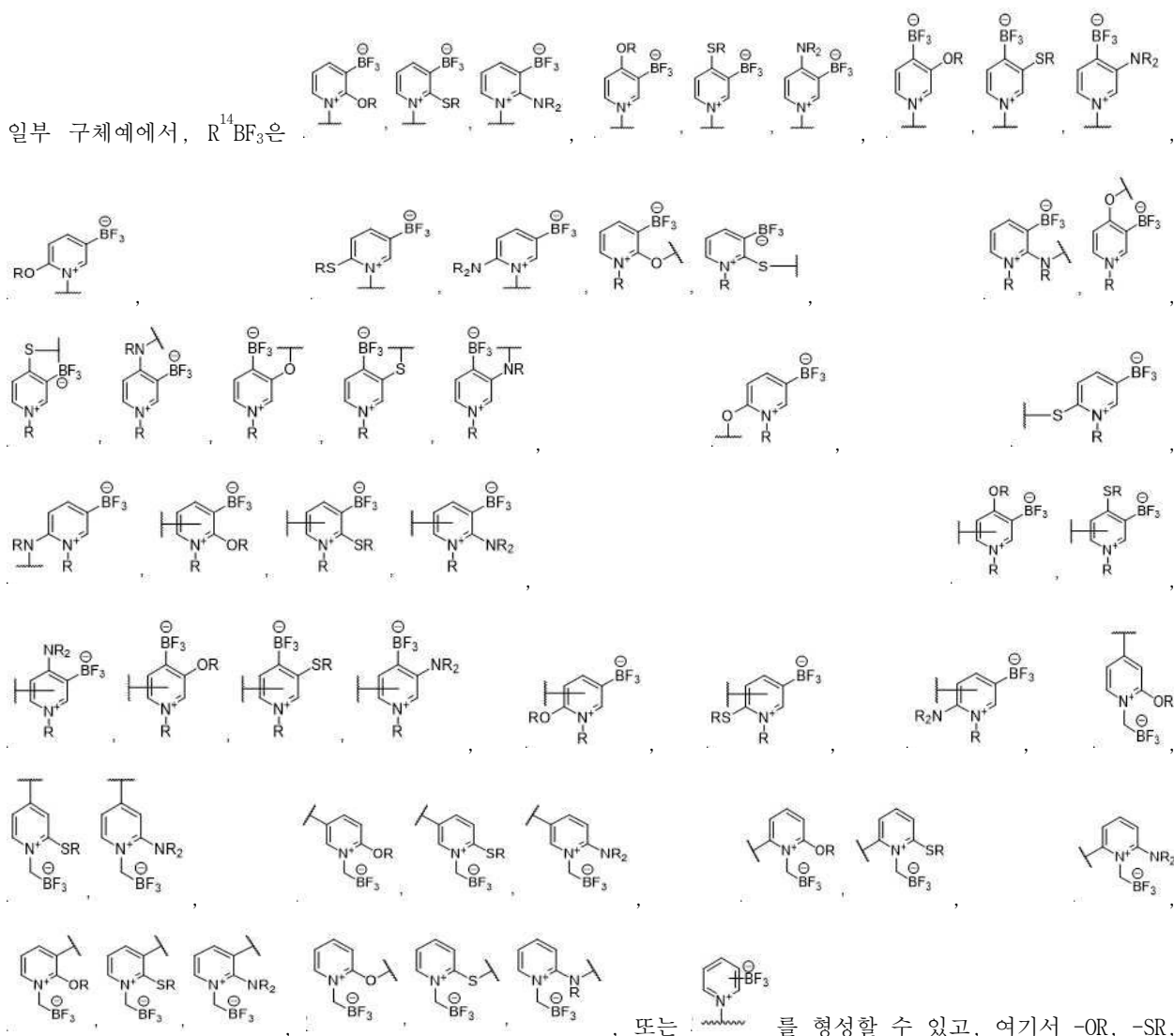




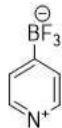
형성할 수 있고, 여기서 -OR, -SR, -NR-, -NHR 또는 -NR₂로 치환된 피리딘에서 R(존재하는 경우)은 분지형 또는 선형 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 구체예에서, R은 분지형 또는 선형 C₁-C₅ 포화 알킬이다. 일부 구체예에서, R은 메틸이다. 일부 구체예에서, R은 에틸이다. 일부 구체예에서, R은 프로필이다. 일부 구체예에서, R은 아이소프로필이다. 일부 구체예에서, R은 n-부틸이다. 일부 구체예에서, 하나의 불소는 ¹⁸F이다. 일부 구체예에서, 3개의 불소는 모두 ¹⁹F이다.

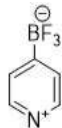
[0338]

일부 구체예에서, R¹⁴BF₃은

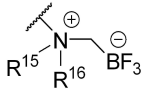


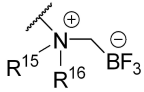
를 형성할 수 있고, 여기서 -OR, -SR, -NR- 또는 -NR₂로 치환된 피리딘에서 R(존재하는 경우)은 분지형 또는 선형 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 구체예에서, R은 분지형 또는 선형 C₁-C₅ 포화 알킬이다. 일부 구체예에서, R은 메틸이다. 일부 구체예에서, R은 에틸이다. 일부 구체예에서, R은 프로필이다. 일부 구체예에서, R은 아이소프로필이다. 일부 구체예에서, R은 n-부틸이다.



일부 구체예에서, $-R^{14}BF_3$ 은 이다. 일부 구체예에서, 하나의 불소는 ^{18}F 이다. 일부 구체예에서, 3개의 불소는 모두 ^{19}F 이다.

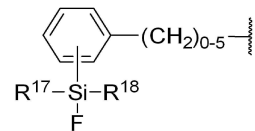
[0339]



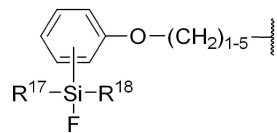
일부 구체예에서, $-R^{14}BF_3$ 은 이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 에틸이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 프로필이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 아이소프로필이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 부틸이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 n-부틸이다. 일부 구체예에서, R^{15} 는 펜틸이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 에틸이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 프로필이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 아이소프로필이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 부틸이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 n-부틸이다. 일부 구체예에서, R^{16} 는 펜틸이다. 일부 구체예에서, R^{15} 및 R^{16} 은 둘 다 메틸이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 불소는 ^{18}F 이다. 일부 구체예에서, 3개의 불소는 모두 ^{19}F 이다.

[0340]

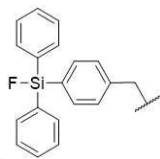
식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 규소-불소 역설퍼 모이어티를 함유한 보결 분자단이다. 일부 구체예에서, 규소-불소 역설퍼 모이어티의 불소는 ^{18}F 이다. 규소-불소 역설퍼 모이어티를 함유한



보결 분자단은 독립적으로 다음 중 하나 또는 조합으로부터 선택되며:

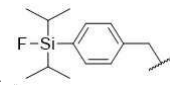


, R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 선형 또는 분지형, 고리형 또는 비고리형, 및/또는 방향족 또는 비방향족 C_1 - C_{10} 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 기이다. 일부 구체예에서, R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 페닐, tert-부틸, sec-프로필, 아이소프로필, 메틸, 피리딜, 2-인돌릴, 및 3-인돌릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일

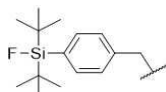


부 구체예에서, 보결 분자단은

이다. 일부 구체예에서, 보결 분자단은

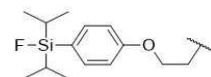


이다. 일부



구체예에서, 보결 분자단은

이다. 일부 구체예에서, 보결 분자단은



이다.

[0341]

식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 치료 효과를 생성할 수 있는 임의의 화학적 모이어티를 포함한 치료 모이어티, 예컨대 소분자 약물이다.

[0342]

식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물의 일부 구체예에서, R^X 는 형광 표지이다.

[0343]

본 개시는 또한 본원에 기술된 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물 중 임의의 하나를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0344]

본 개시는 또한 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하는데 사용하기 위한 또는 염증성 병태 또는 질환의 이미징을 위한 본원에 기술된 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이다. 한 구체예에서, 화합물은 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 이미징 방사

성 동위원소와 착체를 형성하는 적어도 하나의 R^X 를 포함하고, 화합물은 이미징 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합되거나, 또는 화합물은 이미징 방사성 동위원소를 포함하는 BF_3 을 함유하는 보결 분자단에 결합된다. 한 구체예에서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{99m}Tc , ^{114m}In , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{18}F , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 이다. 한 구체예에서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{99m}Tc , ^{114m}In , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 이다.

[0345] 본 개시는 또한 본원에 기술된 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물 중 임의의 하나의 유효량을 이미징을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CXCR4 발현 조직의 이미징 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 화합물은 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 이미징 방사성 동위원소와 착체를 형성하는 적어도 하나의 R^X 를 포함하고, 화합물은 이미징 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합되거나, 또는 화합물은 이미징 방사성 동위원소를 포함하는 BF_3 을 함유하는 보결 분자단에 결합된다. 한 구체예에서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{99m}Tc , ^{114m}In , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{18}F , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 이다. 한 구체예에서, 이미징 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{99m}Tc , ^{114m}In , ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 이다.

[0346] 본 개시는 또한 대상체에서 CXCR4 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한, 본원에 기술된 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이다. 한 구체예에서, 질환 또는 병태는 CXCR4 발현 암이다. 한 구체예에서, 화합물은 이미징 방사성 동위원소를 포함하는 적어도 하나의 R^X 를 포함하거나 또는 화합물은 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성하거나, 또는 화합물은 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합된다. 한 구체예에서, 치료적 방사성 동위원소는 ^{165}Er , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{117m}Sn , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{224}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{77}As , ^{131}I , ^{64}Cu 또는 ^{67}Cu 이다.

[0347] 본 개시는 또한 본원에 기술된 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물 중 임의의 하나의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 질환 또는 병태는 CXCR4 발현 암이다. 한 구체예에서, 화합물은 이미징 방사성 동위원소를 포함하는 적어도 하나의 R^X 를 포함하거나 또는 화합물은 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성하거나, 또는 화합물은 치료적 방사성 동위원소와 착체를 형성한 금속 킬레이터에 결합된다. 한 구체예에서, 치료적 방사성 동위원소는 ^{165}Er , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , ^{177}Lu , ^{111}In , ^{213}Bi , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{90}Y , ^{117m}Sn , ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{224}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{77}As , ^{131}I , ^{64}Cu 또는 ^{67}Cu 이다.

[0348] 일부 구체예에서, 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C, 또는 표 A 또는 그것의 유도체, 또는 표 B의 화합물은 시험관내에서 CXCR4에 대한 SDF-1 α 결합을 50 nM 이하의 IC_{50} 으로 억제한다. 일부 구체예에서, 화합물은 시험관내에서 CXCR4에 대한 SDF-1 α 결합을 25 nM 이하의 IC_{50} 으로 억제한다. 일부 구체예에서, 화합물은 시험관내에서 CXCR4에 대한 SDF-1 α 결합을 10 nM 이하의 IC_{50} 으로 억제한다.

[0349] CXCR4의 과다발현은 뇌, 유방, 및 전립선암을 포함한, 23개를 넘는 악성 유형에서 관찰되었다. 더욱이, 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma) 및 골수종(myeloma)은 상당한 CXCR4 발현을 나타낸다. 후향적 연구는 CXCR4 발현이 전립선 및 흑색종 환자의 경우 낮은 생존율과 상관성이 있음을 나타냈다. 나아가, CXCR4 발현은 급성 및 만성 골수 백혈병(acute and chronic myeloid leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia) 및 다발성 골수종(multiple myeloma)에 대한 질환 재발의 예후 인자이다. SDF-1/CXCR4 축은 암 성장을 매개하고, 전이를 강화하며, 악성 종양 성장을 지지하기 위하여 기질 및 면역 세포를 모집하며, 화학요법 내성을 부여한다. 방사성 표지된 CXCR4 프로브는 CXCR4를 발현하는 고형 및 혈액 악성 종양의 초기 진단에 사용될 수 있었다. 그러한 이미징제는 악성 종양의 진단을 확인하기 위해, 또는 질환이 국지화되는 경우 국소 절제 치료를 안내하기 위해 사용될 수 있었다. 그러한 리간드는 또한 CXCR4를 과다발현하는 것으로 알려진 종양의 잔류 세포

함량의 독립적인 평가를 제공함으로써 치료법에 대한 반응을 모니터링하기 위해 사용될 수 있었다. [^{68}Ga]Ga-펜탁사포르가 암 이미징을 위해 그리고 내부 방사선요법에 대한 잠재적 반응자를 확인하기 위하여 Wester 그룹에 의해 사용되었다.

- [0350] SDF-1/CXCR4 축의 조절장애는 또한 많은 염증성 병태를 매개한다. 류머티스성 관절염(rheumatoid arthritis, RA)에서, SDF-1/CXCR4 신호전달은 활성화된 T 세포의 염증 부위로의 전염증 이동에 책임이 있으며; 구체적으로, RA 환자의 활막은 CXCR4의 발현이 증가된 T 세포의 존재를 보여주었다. 유병률 및 사망률과 관련하여 집단에 대한 RA의 부담을 감안하면, 염증성 반응을 매개하는 치료법을 개발하기 위한 상당한 양의 연구가 있으며, 특히 지난 수십년 동안 신규한 생물학적 제제가 FDA에 의해 승인을 받았다. 양전자 방출 단층촬영 이미징을 위한 방사성 표지된 CXCR4 프로브는 류머티스성 관절염의 진단 및 예후를 가능하게 할 것이고 또한 임상 시험에서 부상하는 질환 변형 항류머티스 약물의 치료법을 모니터링하기 위해 사용될 수 있을 것이다. CXCR4 발현은 감염성 뼈 질환, 신장 이식 후 합병증으로서 요로 감염(urinary tract infection), 심근 경색(myocardial infarction), 및 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)을 포함한, 염증성 구성요소가 있는 질환에서 [^{68}Ga]Ga-펜탁사포르를 사용하여 PET 이미징으로 검출되었다. CXCR4 이미징은 미래에 다른 염증성 질환을 진단 및 모니터링하는데 상당한 역할을 할 수 있다.
- [0351] 심장 병리학 환경에서, 심장 혈관 벽의 염증성 질환은 부분적으로는 SDF-1/CXCR4 축의 조절장애에 의해 매개된다. 죽상 동맥경화증의 초기 단계에서, SDF-1/CXCR4 축은 내피 전구 세포를 말초 혈관 손상 부위쪽으로 모집함으로써 플라크 형성을 개시하지만, 죽상 보호 효과를 향한 일부 증거가 있다. 죽상 동맥경화반(Atherosclerotic plaques)은 CXCR4의 발현을 상향조절하고 세포 거래에 영향을 주는 것으로 밝혀진 저산소증의 존재를 특징으로 한다. 마지막으로, 죽상 동맥경화증의 토끼 모델에서, [^{68}Ga]Ga-펜탁사פור는 PET에 의해 죽상 동맥경화반의 시각화를 가능하게 하였다. 동일한 연구에서, 죽상 동맥경화반은 [^{68}Ga]Ga-펜탁사פור를 사용하여 죽상 동맥경화증의 이력을 가진 환자에서 확인되었다. 이와 같이, CXCR4를 표적으로 하는 PET 진단제는 죽상 동맥경화증에 대한 예후 정보를 진단하고 얻는 대체 방법으로서 잠재적인 가치가 있다.
- [0352] 일부 구체예에서, CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 백혈병, 림프종 및 골수종이다. 일부 구체예에서, CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 혈액암(hematological malignancy)이다. 일부 구체예에서, CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 염증성 질환이다.
- [0353] 일부 구체예에서, CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태는 CXCR4의 과다발현 또는 CXCR4의 비정상적인 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태이다.
- [0354] 일부 구체예에서, CXCR4 발현 암은 혈액암이다. 일부 구체예에서, CXCR4 발현 암은 백혈병, 림프종 및 골수종이다.
- [0355] 특정 구체예에서, 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물은 CXCR4 발현 조직의 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT) 이미징을 위해 또는 염증성 병태 또는 질환(예컨대 류머티스성 관절염 또는 심혈관 질환)의 이미징을 위해 방사성 동위원소와 콘주게이션되고, 화합물은 양전자 방출기 또는 감마 방출기인 방사성 동위원소와 콘주게이션된다. 제한 없이, 양전자 또는 감마선 방출 방사성 동위원소는 ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{61}Cu , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{111}In , ^{44}Sc , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Nb , ^{18}F , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I 또는 ^{72}As 일 수 있다.
- [0356] 방사성 동위원소(예컨대 X)가 진단용 방사성 동위원소일 때, 이미징을 위한 방사성 표지된 트레이서의 제조를 위한 화합물의 특정 구체예의 용도가 개시된다. 또한 대상체에서 CXCR4 발현 조직 또는 염증성 병태 또는 질환을 이미징하는 방법이 개시되며, 방법은: 화합물의 특정 구체예 및 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계; 및 대상체를, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET)을 사용하여 이미징하는 단계를 포함한다. 조직이 병든 조직(예컨대 CXCR4 발현 암)일 때, CXCR4-표적화된 치료가 대상체를 치료하기 위해 선택될 수 있다. 그러므로 대상체에서 CXCR4 발현 암을 이미징하는데 발명의 특정 화합물의 용도가 개시되며, R^x는 진단용 또는 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 그것과 착체를 형성한다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다.
- [0357] 암에서 CXCR4의 광범위한 발현을 고려하면, CXCR4를 표적화하는 치료법을 개발하기 위한 상당한 압박이 있었다. CXCR4 억제제가 마우스에서 중앙 모델에서 중앙을 치료하고 전이를 방지하는데에서 모두 효능이 입증된 한편, 매우 소수의 약제가 임상 시험에서 효능이 입증되었다. 원래 HIV 치료용으로 개발된, AMD3100으로도 알려져 있

는 플렉시사포르(Plerixafor)는 현재까지 FDA 승인을 받은 유일한 CXCR4 길항물질이다. AMD3100은 직접적인 치료 방법으로서가 아니라 수집 및 자가 이식을 위해 조혈 줄기 세포를 말초혈로 이동시키기 위해 림프종 및 다발성 골수종 환자에게 제공된다. CXCR4 발현 암을 치료하기 위한 충족되지 않은 임상적 욕구가 있으며, 그 중 많은 것이 현재 이용 가능한 돌봄 기준에 저항성이다.

[0358] CXCR4 양성인 암은 내부 방사선 요법에 민감할 수 있을 것이다. 본 출원에서, CXCR4를 표적화하는 펩타이드는 방사성 동위원소, 보통 β^- 또는 α -입자 방출기로 방사성 표지되어 병변에 높은 국소 선량의 방사선이 전달됨으로써, 세포 사멸을 유도한다. 이 치료 방법은 종양학에서 탐구되었는데, 소마토스타틴 수용체(신경내분비 종양의 경우) 및 전립선 특이적 막 항원(전이성 거세 저항성 전립선 암의 경우)이 두 가지 샘플이었다. 외부 빔 방사선 요법과 달리, 이 전신성 치료는 전이성 환경에서도 효과적일 수 있다. 치료적 방사성 동위원소에는 한정하는 것은 아니지만 ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{225}Ac 및 ^{64}Cu 가 포함된다.

[0359] 심장 병리학과 관련하여, ^{90}Y - 또는 ^{177}Lu -펩티다타에 의한 내부 방사선 요법을 사용한 작은 후향적 연구는 이전에 죽상 동맥경화반이 확인된 환자에서 CXCR4 발현 및 활성의 퇴행을 입증하였다. 그러므로, 방사성 핵종 요법은 죽상 동맥경화증과 같은 염증성 질환에 대한 치료법의 신규한 경로를 제공할 수 있다.

[0360] 특정 구체예에서 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물은 치료법(예컨대 암 요법)에 대해 사용되는 방사성 동위원소와 콘주게이션된다. 이것에는 ^{165}Er , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{166}Ho , ^{149}Pm , ^{159}Gd , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{175}Yb , ^{142}Pr , ^{177}Lu (β^- -방출기, $t_{2/1} = 6.65$ d), ^{111}In , ^{213}Bi , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{90}Y (β^- -방출기, $t_{2/1} = 2.66$ d), $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{224}Ra , ^{225}Ac (α -방출기, $t_{2/1} = 9.95$ d), ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{77}As , ^{131}I , ^{64}Cu 또는 ^{67}Cu 와 같은 방사성 동위원소가 포함된다.

[0361] 방사성 동위원소(예컨대 X)가 치료적 방사성 동위원소일 때, 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료를 위한 화합물(또는 그것의 제약학적 조성물)의 특정 구체예의 용도가 개시된다. 따라서, 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 화합물의 용도가 제공된다. 또한 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 방법은: 식 A, A-I, A-II, B, 또는 C의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화물 및 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 그러나 제한 없이, 질환은 CXCR4 발현 암(예컨대 비호지킨 림프종, 림프종, 다발성 골수종, 백혈병, 부신피질 암(adrenocortical cancer), 폐암, 유방암, 신장 세포 암, 대장암)일 수 있다. 그러므로 대상체에서 CXCR4 발현 암을 치료하기 위한 발명의 특정 화합물의 용도가 개시되며, R^x는 치료적 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 그것과 착체를 형성한다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0362] 본원에 제시된 화합물은 기술분야에서 확립된 다양한 방법 중 어느 것에 의해서든 합성될 수 있는 펩타이드를 혼입한다. 이것에는, 제한되지는 않지만, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 및/또는 t-부틸옥시카르보닐(Boc) 화학, 및/또는 다른 합성 접근법을 사용하는 방법을 사용하는 액상뿐만 아니라 고상 펩타이드 합성이 포함된다.

[0363] 고상 펩타이드 합성 방법 및 기술은 기술분야에 잘 확립되어 있다. 예를 들어, 펩타이드는 한번에 하나씩 관심의 아미노산 잔기의 순차적인 혼입에 의해 합성될 수 있다. 그러한 방법에서, 펩타이드 합성은 전형적으로 관심의 펩타이드의 C 말단 아미노산을 적합한 수지에 부착시킴으로써 개시된다. 이 단계 전에, 아미노산의 반응성 측쇄 및 알파 아미노기는 적합한 보호기에 의해 반응으로부터 보호되어, 알파 카르복실기만이 고체 지지체 상의 아민기, 하이드록실기, 또는 알킬 할라이드기와 같은 작용기와 반응이 허용된다. C 말단 아미노산의 지지체에 대한 커플링에 이어서, 아미노산의 측쇄 및/또는 알파 아미노기 상의 보호기가 선택적으로 제거되어, 관심의 다음 아미노산의 커플링이 허용된다. 이 과정은 원하는 펩타이드가 완전히 합성될 때까지 반복되고, 그 지점에서 펩타이드는 탈보호되고 지지체로부터 절단되고, 정제될 수 있다. 고상 펩타이드 합성을 위한 기기의 비제한적인 예는 Aapptec Endeavor 90 펩타이드 합성기이다.

[0364] 추가 아미노산의 커플링을 허용하기 위해, Fmoc 보호기가 고체 지지체 상의 아미노산으로부터, 예컨대, 약염기성 조건 하에서, 예컨대 DMF 중의 피페리딘(20-50 부피/부피%)에서 제거될 수 있다. 첨가될 아미노산은 또한 커플링을 위해 활성화되어 있어야 한다(예컨대 알파 카르복실레이트에서). 활성화 시약의 비제한적인 예로는, 제한 없이, 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 2-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-

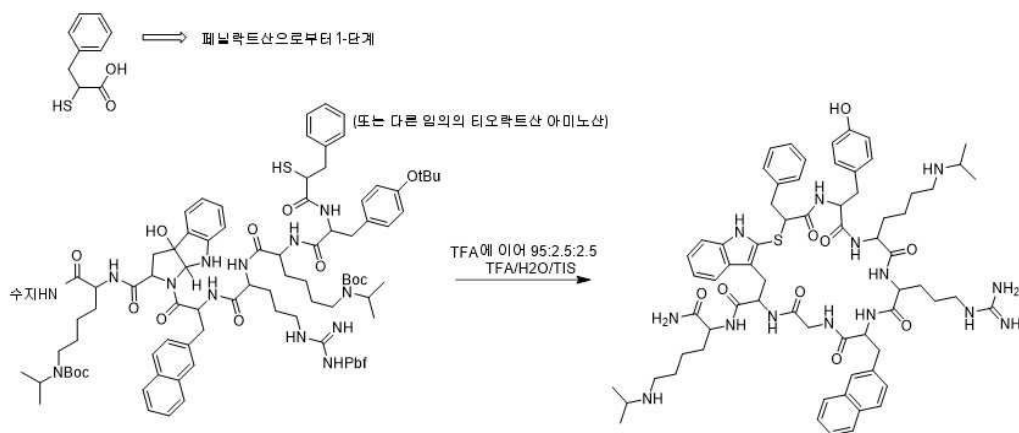
1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(다이메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 들 수 있다. 라세미화는 트리아졸, 예컨대 1-하이드록시-벤조트리아졸(HOBt) 및 1-하이드록시-7-아자-벤조트리아졸(HOAt)을 사용함으로써 최소화된다. 커플링은 적합한 염기, 예컨대 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA/DIEA) 등의 존재 하에 수행될 수 있다. 긴 펩타이드의 경우 또는 필요하다면, 펩타이드 합성 및 정제가 사용될 수 있다.

[0365]

펩타이드를 신장시키기 위해 전형적인 펩타이드 결합을 형성하는 것과 별도로, 펩타이드는 측쇄 작용기(예컨대 카르복실산 기 또는 아미노 기)를: 측쇄 대 측쇄; 또는 측쇄 대 백본 아미노 또는 카르복실레이트 중 어느 하나로 부착시킴으로써 분지형 방식으로 신장될 수 있다. 아미노산 측쇄에 대한 커플링은 임의의 공지된 방법에 의해 수행될 수 있고, 수지 상에서(on-resin) 또는 수지 외에서(off-resin) 수행될 수 있다. 비제한적인 예로는: 카르복실 기 함유 아미노산 측쇄(예컨대 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Aad, 등)와 아미노 기 함유 아미노산 측쇄(예컨대 Lys, D-Lys, Orn, D-Orn, Dab, D-Dab, Dap, D-Dap, 등) 또는 펩타이드 N 말단 사이에서 아미드 형성; 아미노 기 함유 아미노산 측쇄(예컨대 Lys, D-Lys, Orn, D-Orn, Dab, D-Dab, Dap, D-Dap, 등)와 카르복실 기 함유 아미노산 측쇄(예컨대 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, 등) 또는 펩타이드 C 말단 사이에서 아미드 형성; 및 아지드 기 함유 아미노산 측쇄(예컨대 Lys(N₃), D-Lys(N₃), 등)와 알킨 기 함유 아미노산 측쇄(예컨대 Pra, D-Pra, 등) 사이에서 클릭 화학을 통한 1,2,3-트리아졸 형성을 들 수 있다. 적절한 작용기 상의 보호기는 아미드 결합 형성 전에 선택적으로 제거되어야 하는 반면, 1,2,3-트리아졸을 형성하기 위한 클릭 반응을 통한 알킨과 아지드 기 사이의 반응은 선택적 탈보호를 필요로 하지 않는다. 선택적으로 제거 가능한 보호기의 비제한적인 예로는 2-페닐아이소프로필 에스테르(O-2-PhiPr)(예컨대 Asp/Glu 상에서)뿐만 아니라 4-메틸트리틸(Mtt), 알릴옥시카르보닐(alloc), 1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde), 및 1-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸(ivDde)(예컨대 Lys/Orn/Dab/Dap 상에서)을 들 수 있다. O-2-PhiPr 및 Mtt 보호기는 약산성 조건, 예컨대 DCM 중의 2.5% 트라이플루오로아세트산(TFA) 하에 선택적으로 탈보호될 수 있다. Alloc 보호기는 DCM 중의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 및 페닐실란을 사용하여 선택적으로 탈보호될 수 있다. Dde 및 ivDde 보호기는 DMF 중의 2-5%의 하이드라진을 사용하여 선택적으로 탈보호될 수 있다. Asp/Glu(L- 또는 D- 형태) 및 Lys/Orn/Dab/Dap(L- 또는 D- 형태)의 탈보호된 측쇄는, 예컨대 위에서 기술된 커플링 반응 조건을 사용함으로써 커플링될 수 있다.

[0366]

식 A, A-I, 및 A-II 화합물은 펩타이드 N 말단을 위에서 논의된 기술을 사용하여 측쇄 카르복실레이트(펩타이드의 잔기 7에서)에 연결시킴으로써 고리화될 수 있다(예시적인 반응 조건은 실시예에서 기술됨). 식 B 화합물은 고리내 트립타티오닌 스테이플링 반응 또는 FIICK²¹로 불리는 아이소인돌 스테이플링 반응을 사용하여 고리화되어 펩타이드의 잔기 1과 7의 측쇄가 연결될 수 있고(예시적인 반응 조건은 실시예에서 기술됨); 결과적으로 생성된 아이소인돌은 고유한 형광 특성 이미징을 가진다. 식 C 화합물은 예컨대 다음 도식에서 제시된 것과 같이, 펩타이드의 잔기 1에서 티오락트산 아미노산을 사용하여 유사하게 고리화될 수 있다.



[0367]

[0368]

펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화될 수 있다(즉 알파 아미노 메틸화됨). 이것은 펩타이드 합성 중에 Fmoc-N-메틸화된 아미노산을 직접 사용함으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 미쯔노부 조건(Mitsunobu condition) 하에서 N-메틸화가 수행될 수 있다. 먼저, 유리 일차 아민 기가 NMP 중의 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(Ns-Cl) 및 2,4,6-트라이메틸피리딘(콜리딘) 용액을 사용하여 보호된다. 그런 후 N-메틸화가 트라이페닐포스핀, 다이아이소

프로필 아조다이카르복실레이트(DIAD) 및 메탄올의 존재 하에 달성될 수 있다. 후속해서, N-탈보호가 NMP 중의 머캡토에탄올 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU)을 사용하여 수행될 수 있다. 보호된 아미노산의 N-메틸화된 알파 아미노 기에 대한 커플링을 위해, HATU, HOAt 및 DIEA가 사용될 수 있다.

[0369] 티오에테르(-S-) 결합(예컨대 L¹의 경우)의 형성은 고상에서 또는 용액상에서 달성될 수 있다. 예를 들어, 티오에테르(-S-) 결합의 형성은 적절한 용매(예컨대 N,N-다이메틸포름아미드 등)에서 염기(예컨대 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등)의 존재 하에 티올 함유 화합물(예컨대 시스테인 측쇄 상의 티올 기)과 알킬 할라이드(예컨대 3-(Fmoc-아미노)프로필 브로마이드 등) 사이의 커플링에 의해 달성될 수 있다. 만약 반응이 용액상에서 수행된다면, 사용된 반응물은 바람직하게는 등몰 비율(1 대 1)이며, 원하는 생성물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 정제될 수 있다. 만약 반응이 고상에서 수행된다면, 한 반응물이 고상에 부착되었음을 의미하며, 그러면 다른 반응물은 일반적으로 과잉량으로 사용된다(고상에 부착된 반응물의 3 당량 이상). 반응 후에, 과잉량의 미반응 반응물 및 시약은 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-다이메틸포름아미드, 메탄올 및 다이클로로메탄의 조합을 사용하여 순차적으로 고상(수지)을 세척함으로써 제거될 수 있다.

[0370] 티올 기와 말레이미드 기 사이의 결합(예컨대 L¹의 경우)의 형성은 티오에테르(-S-) 결합의 형성에 대해 위에서 기술된 조건을 사용하여 간단하게 알킬 할라이드를 말레이미드 함유 화합물로 대체함으로써 수행될 수 있다. 유사하게, 이 반응은 고상 또는 용액상에서 수행될 수 있다. 만약 반응이 용액상에서 수행된다면, 사용된 반응물은 바람직하게는 등몰 비율(1 대 1)이며, 원하는 생성물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 정제될 수 있다. 만약 반응이 고상에서 수행된다면, 한 반응물이 고상에 부착되었음을 의미하며, 그러면 다른 반응물은 일반적으로 과잉량으로 사용된다(고상에 부착된 반응물의 3 당량 이상). 반응 후에, 과잉량의 미반응 반응물 및 시약은 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-다이메틸포름아미드, 메탄올 및 다이클로로메탄의 조합을 사용하여 순차적으로 고상(수지)을 세척함으로써 제거될 수 있다.

[0371] 비펩타이드 모이어티(예컨대 방사성 표지, 알부민 결합 기 및/또는 링커)는 펩타이드 N 말단에 커플링될 수 있는 한편 펩타이드는 고체 지지체에 부착된다. 이것은 커플링이 수지 상에서 수행될 수 있도록 비펩타이드 모이어티가 활성화된 카르복실레이트(및 필요하다면 보호된 기)를 포함할 때 용이하다. 예를 들어, 그러나 제한 없이, 이중기능성 킬레이터, 예컨대 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA) 트리소(tert-부틸 에스테르)는 펩타이드에 대한 커플링을 위한 N-하이드록시석신이미드(NHS) 및 N,N'-다이사이클로헥실카르보다이이미드(DCC)의 존재 하에 활성화될 수 있다. 대안적으로, 비펩타이드 모이어티는 액상 또는 고상 조건 하에서 구리 촉매된 클릭 반응을 통해 화합물에 혼입될 수 있다. 구리 촉매된 클릭 반응은 기술분야에 잘 확립되어 있다. 예를 들어, 2-아지도아세트산이 먼저 NHS 및 DCC에 의해 활성화되고 펩타이드에 커플링된다. 그런 후, 알킨 함유 비펩타이드 모이어티는 물 및 유기 용매, 예컨대 아세토니트릴(ACN) 및 DMF 등에서 Cu²⁺ 및 아스코르브산 나트륨의 존재 하에 아지드 함유 펩타이드에 클릭될 수 있다. 비펩타이드 모이어티는 또한 일상적으로 수행되는 용액상에 첨가될 수 있다.

[0372] 킬레이터의 합성은 잘 알려져 있고 많은 킬레이터가 상업적으로 이용 가능하다(예컨대 Sigma-AldrichTM/Milipore SigmaTM 및 기타로부터). 방사성 금속의 킬레이터에 대한 콘주게이션을 위한 프로토콜 또한 잘 알려져 있다(예컨대 아래의 실시예 1 참고). 규소-불소 역선택 모이어티의 합성은 이전에 보고된 과정을 따라 달성될 수 있다(예컨대 Bernard-Gauthier et al. *Biomed Res Int.* 2014 2014:454503; Kostikov et al. *Nature Protocols* 2012 7:1956-1963; Kostikov et al. *Bioconjug Chem.* 2012 18:23:106-114; 이들 문헌은 각각 그 전문이 참조로 포함됨). 방사성 동위원소 치환된 아릴 기의 합성 또는 획득도 마찬가지로 용이하다.

[0373] 화합물 상에서 R^{13,14}BF₃ 구성요소의 합성은 이전에 보고된 과정을 따라 달성될 수 있다(예컨대: Liu et al. *Angew Chem Int Ed* 2014 53:11876-11880; Liu et al. *J Nucl Med* 2015 55:1499-1505; Liu et al. *Nat Protoc* 2015 10:1423-1432; Kuo et al., *J Nucl Med* 2019 60:1160-1166; 이들 문헌은 각각 그 전문이 참조로 포함됨). 일반적으로, BF₃ 함유 모티프는 BF₃ 함유 아지도(또는 알킬닐) 기와 링커 상의 알킬닐(또는 아지도) 기 사이에서 1,2,3-트라이아졸 고리를 형성함으로써, 또는 BF₃ 함유 카르복실레이트와 링커 상의 아미노 기 사이에 아마이드 결합을 형성함으로써 클릭 화학을 통해 링커에 커플링될 수 있다. BF₃ 함유 아지드, 알킨 또는 카르복실레이트를 만들기 위하여, 붕산 에스테르 함유 아지드, 알킨 또는 카르복실레이트가 먼저 제조된 후 HCl, DMF 및 KHF₂의 혼합물에서 붕산 에스테르의 BF₃으로의 전환이 이어진다. 알킬 BF₃의 경우, 붕산 에스테르 함유 아지드, 알킨 또

는 카르복실레이트는 봉산 에스테르 함유 알킬 할라이드(예컨대 요오도메틸봉산 피나콜 에스테르)를 아민 함유 아지드, 알킨 또는 카르복실레이트(예컨대 N,N-다이메틸프로파르길아민)와 커플링함으로써 제조될 수 있다. 아틸 BF₃의 경우, 봉산 에스테르는 아틸 할라이드(요오드 또는 브로마이드)와 비스(피나콜레이트)다이보론을 사용하여 스즈키 커플링을 통해 제조될 수 있다.

[0374] BF₃ 함유 화합물의 ¹⁸F-¹⁹F 동위원소 교환 반응을 통한 ¹⁸F-불소화는 이전에 보고된 과정을 따라 달성될 수 있다 (Liu *et al. Nat Protoc* 2015 10:1423-1432, 그 전문이 참조로 포함됨). 일반적으로, 약 100 nmol의 BF₃ 함유 화합물은 15 μl의 피리다진-HCl 완충액(pH = 2.0-2.5, 1 M), 15 μl의 DMF 및 1 μl의 7.5 mM KHF₂ 수성 용액의 혼합물에 용해된다. ¹⁸F-플루오라이드 용액(식염수 중의, 60 μl)이 반응 혼합물에 첨가되고, 결과적으로 생성된 용액은 80℃에서 20분 동안 가열된다. 반응이 끝났을 때, 원하는 생성물은 고상 추출에 의해 또는 이동상으로서 물과 아세토니트릴의 혼합물을 사용하여 역 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 정제될 수 있다.

[0375] 펩타이드가 고체 지지체 상에서 완전히 합성되었을 때, 원하는 펩타이드는 고체 지지체로부터 적합한 시약, 예컨대 TFA, 트라이-아이스프로필실란(TIS) 및 물을 사용하여 절단될 수 있다. 측쇄 보호기, 예컨대 Boc, 펜타메틸다이하이드로벤조퓨란-5-설폰닐(Pbf), 트리틸(Trt) 및 tert-부틸(tBu)이 동시에 제거된다(즉 탈보호). 미정제 펩타이드는 침전될 수 있고 저온 에테르를 첨가한 후 원심분리에 의해 용액으로부터 수집될 수 있다. 펩타이드의 정제 및 특성화는 표준 분리 기법, 예컨대 펩타이드의 크기, 전하 및 극성을 토대로 한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 수행될 수 있다. 정제된 펩타이드의 정제성은 질량 분석 또는 다른 유사한 접근법에 의해 확인될 수 있다.

[0376] 본 발명은 특정 화합물의 합성 및 평가에 대한 다음의 실시예에서 추가로 예시될 것이다.

[0377] 실시예

[0378] 화학적 합성

[0379] 시약 및 용매를 상업적 공급처로부터 구입하여 다르게 명시되지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 펩타이드를 Liberty 블루 자동 마이크로 펩타이드 합성(CEM Corporations) 상에서 합성하였다. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 1) 모델 1200 4차 펌프, 모델 1200 UV 흡광도 검출기 및 Bioscan NaI 신틸레이션 검출기가 장착되어 있는 Agilent 1260 인피니티 시스템, 2) Agilent 1100 HPLC 시스템 또는 3) 모델 1260 인피니티 II 분취용 바이나리 펌프, 모델 1260 인피니티 가변 파장 검출기(220 nm에서 설정됨), 및 1290 인피니티 II 분취용 오픈 베드 분획 수집기가 장착되어 있는 Agilent 1260 인피니티 II 분취용 시스템 상에서 수행하였다. 합성에 사용한 HPLC 칼럼은 Phenomenex로부터 구입한 준-분취용 칼럼(Agilent Eclipse XDB-C18, 5 μm, 9.4x250 mm) 또는 분취용 칼럼(Gemini, NX-C18, 5 μm, 110 Å, 50x30 mm)이었다. 질량 분석을 ESI 이온 공급원 또는 Waters 2695 분리 모듈이 있는 AB SCIEX 4000 QTRAP 질량 분석기 시스템 및 Waters-Micromass ZQ 질량 분석기 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0380] 모든 Fmoc-아미노산을, 달리 명시되지 않는 한 DMF 중의 4/8/4 당량의 Fmoc-AA-OH/DIC/Oxyma를 사용하여 4분 동안 90℃에서 마이크로파 가열을 사용하여 커플링시켰다. 모든 Fmoc 기를 달리 명시되지 않는 한 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거한다. 2회 커플링은 활성화된 Fmoc 아미노산 용액의 2 사이클을 의미한다. 제1 Fmoc 보호된 아미노산의 수지에의 커플링 후에, 수지 중합체 상의 유리 아민은 DMF 중의 5% 1-아세틸이미다졸 용액으로 캡핑된다.

[0381] 펩타이드는 C 말단에서 아미드화된다.

[0382] 본원에 사용된 펩타이드 명명법에서 용어 "사이클로"는 식 A에 나타낸 고리화, 즉 제1 아미노산 잔기의 N 말단 아미노기와 제7 아미노산 잔기의 측쇄 카르복시 기에 의해 형성된 아미드 결합을 지칭한다. 본원에 사용된 펩타이드 명명법에서 용어 "사이클로(아이소인돌)" 및 "사이클로(트립타티오닌)"은 식 B에 나타낸 고리화, 즉 제1 및 제7 측쇄 아미노산 잔기의 측쇄 작용기를 FIICK 또는 유사한 반응을 사용하여 연결시킴으로써 형성된 아이소인돌 결합 또는 트립타티오닌 결합을 지칭한다.

[0383] 사이클로[Phe-(4-NH₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(1)의 합성

[0384] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호하고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-

Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Phe(4-NH(Boc))-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **1**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.88분이었다. ESI-MS: **1** C₆₂H₉₁N₁₅O₉에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 594.86; 실측값 [M+2H]²⁺ 595.12.

[0385] 사>클로[Phe-(4-NO₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(**2**)의 합성

[0386] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Phe(4-NO₂)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 18-38% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **2**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.04분이었다. ESI-MS: **2** C₆₂H₈₉N₁₅O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 609.84; 실측값 [M+2H]²⁺ 609.95.

[0387] 사>클로[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(**3**)의 합성

[0388] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-hTyr-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **3**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.86분이었다. ESI-MS: **3** C₆₃H₉₂N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 602.36; 실측값 [M+2H]²⁺ 602.12.

[0389] 사이클로[Phe-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(4)의 합성

[0390] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-(3-I)Tyr-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 4의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 14.66분이었다. ESI-MS: 4 C₆₂H₈₉N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 658.30; 실측값 [M+2H]²⁺ 658.40.

[0391] 사이클로[Phe-Tyr-Arg(Me)₂(asym)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(5)의 합성

[0392] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Arg(Me)₂(asym)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 5의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 11.55분이었다. ESI-MS: 5 C₆₁H₈₈N₁₆O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 602.34; 실측값 [M+2H]²⁺ 602.46.

[0393] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(6)의 합성

[0394] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-(2-Ant)Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용

HPLC에 의해 정제하였다. **6**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 11.22분이었다. ESI-MS: **6** C₆₆H₉₃N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 413.91; 실측값 [M+3H]³⁺ 414.40.

[0395] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(9-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(**7**)의 합성

[0396] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-(9-Ant)Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **7**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.70분이었다. ESI-MS: **7** C₆₆H₉₃N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 413.91; 실측값 [M+3H]³⁺ 413.60.

[0397] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(아다만틸)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(**8**)의 합성

[0398] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-(아다만틸)Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

[0399] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**9**)의 합성

[0400] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용

HPLC에 의해 정제하였다. **9**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.74분이었다. ESI-MS: **9** $C_{63}H_{93}N_{14}O_{10}$ 에 대한 계산값 $[M+3H]^{3+}$ 401.91; 실측값 $[M+3H]^{3+}$ 401.40.

[0401] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-His-D-Glu]-Lys(iPr)(**10**)의 합성

[0402] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-His(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰고, 단 Fmoc-D-His(Trt)-OH를 10분 동안 50℃에서 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **10**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.86분이었다. ESI-MS: **10** $C_{66}H_{95}N_{16}O_{10}$ 에 대한 계산값 $[M+3H]^{3+}$ 423.91; 실측값 $[M+3H]^{3+}$ 424.01.

[0403] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-His-D-Glu]-Lys(iPr)(**11**)의 합성

[0404] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰고, 단 Fmoc-D-His(Trt)-OH를 10분 동안 50℃에서 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **11**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.33분이었다. ESI-MS: **11** $C_{66}H_{95}N_{16}O_{10}$ 에 대한 계산값 $[M+3H]^{3+}$ 423.91; 실측값 $[M+3H]^{3+}$ 423.70.

[0405] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Phe-D-Glu]-Lys(iPr)(**12**)의 합성

[0406] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Phe-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간

동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **12**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 14.45분이었다. ESI-MS: **12** C₆₉H₉₇N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 427.25; 실측값 [M+3H]³⁺ 427.39.

[0407] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Leu-D-Glu]-Lys(iPr)(**13**)의 합성

[0408] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Leu-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 17-37% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **13**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 13.44분이었다. ESI-MS: **13** C₆₆H₉₈N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 415.59; 실측값 [M+3H]³⁺ 414.98.

[0409] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Glu-D-Glu]-Lys(iPr)(**14**)의 합성

[0410] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Glu(tBu)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 17-37% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **14**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.71분이었다. ESI-MS: **14** C₆₅H₉₄N₁₄O₁₂에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 420.90; 실측값 [M+3H]³⁺ 421.21.

[0411] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dab-D-Glu]-Lys(iPr)(**15**)의 합성

[0412] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Dab(Boc)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 17-37% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **15**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.71분이었다. ESI-MS: **15** C₆₅H₉₄N₁₄O₁₂에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 420.90; 실측값 [M+3H]³⁺ 421.21.

L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **15**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 11.0분이었다. ESI-MS: **15** C₆₄H₉₅N₁₅O₁₀에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 411.25; 실측값 [M+3H]³⁺ 411.53.

[0413] *사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dap-D-Glu]-Lys(iPr)(16)의 합성*

[0414] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Dap(Boc)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩타이드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **16**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 11.3분이었다. ESI-MS: **16** C₆₃H₉₃N₁₅O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 609.86; 실측값 [M+3H]³⁺ 610.10.

[0415] [0048]

[0416] *사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ser-D-Glu]-Lys(iPr)(17)의 합성*

[0417] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩타이드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **17**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.7분이었다. ESI-MS: **17** C₆₃H₉₃N₁₄O₁₁에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 407.24; 실측값 [M+3H]³⁺ 406.52.

[0418] *사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Gln-D-Glu]-Lys(iPr)(18)의 합성*

[0419] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-

Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Gln(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 17-37% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **18**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.78분이었다. ESI-MS: **18** C₆₅H₉₆N₁₅O₁₀에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 420.91; 실측값 [M+3H]³⁺ 420.35.

[0420] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)(**19**)의 합성

[0421] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Asn(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 CH₂Cl₂(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **19**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.19분이었다. ESI-MS: **19** C₆₄H₉₄N₁₅O₁₁에 대한 계산값 [M+3H]³⁺ 416.24; 실측값 [M+3H]³⁺ 415.75.

[0422] 사이클로[1Nal-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(**20**)의 합성

[0423] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-1-Nal-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 1 Nal 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **20**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 14.9분이었다. ESI-MS: **20** C₆₆H₉₂N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 620.36; 실측값 [M+2H]²⁺ 620.77.

[0424] 사이클로[Tyr-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(**21**)의 합성

[0425] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-

Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Tyr(tBu)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Tyr 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **21**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 15.1분이었다. ESI-MS: **21** C₆₂H₉₀N₁₄O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 603.35; 실측값 [M+2H]²⁺ 603.99.

[0426] *사이클로[Trp-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(22)의 합성*

[0427] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Trp(Boc)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Trp 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **22**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.46분이었다. ESI-MS: **22** C₆₂H₉₀N₁₄O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 614.85; 실측값 [M+2H]²⁺ 615.17.

[0428] *사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)(23)의 합성*

[0429] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. 0.05 mmol 규모에서, Fmoc-D-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 15 mL 팔콘 튜브에서 동결건조된 분말로서 선형 미정제 펩타이드(약 0.5 mg)를 80 μL 보레이트 완충액(pH 약 9-9.5)에 용해시키고 EtOH 중의 20 μL 오르토-프탈알데하이드(5x10⁻² M)를 첨가하였다. 20분 후에, 0.5 μL의 포름산을 반응 혼합물에 첨가하였다. 미정제 펩타이드를 반분취용 칼럼을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. ESI-MS: **23** C₆₈H₉₁N₁₄O₉S에 대한 계산값 [M+H]⁺ 1279.7; 실측값 [M+H]⁺ 1279.9.

[0430] 사이클로(아이)소인돌[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-Cys]-Lys(iPr)(24)의 합성

[0431] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. 0.05 mmol 규모에서, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 15 mL 팔콘 튜브에서 동결건조된 분말로서 선형 미정제 펩타이드(약 0.5 mg)를 80 μL 보레이트 완충액(pH 약 9-9.5)에 용해시키고 EtOH 중의 20 μL 오르토프탈알데하이드(5x10⁻² M)를 첨가하였다. 20분 후에, 0.5 μL의 포름산을 반응 혼합물에 첨가하였다. ESI-MS: 24 C₆₈H₉₁N₁₄O₉S에 대한 계산값 [M+H]⁺ 1279.7; 실측값 [M+H]⁺ 1279.9.

[0432] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(카르복시-*m*-카르보란)Dap-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(25)의 합성

[0433] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), 및 Fmoc-Dap(Mtt)-OH를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. Mtt 기를 DCM으로 3회 세척한 후, 2/1/97 TFA/TIS/DCM과 함께 5회 인큐베이션한 다음, DCM으로 3회 세척한 후 DMF로 3회 세척하였다. *m*-카르보란-1-카르복실산을 2 mL DMF 중의 3/3/6 당량의 *m*-카르보란-1-카르복실산/HATU/DIEA를 사용하여 10분 동안 90℃에서 마이크로파 가열을 사용하여 유리 아민에 커플링시켰다. Fmoc 탈보호 후에, Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 17-37% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 25의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 14.35분이었다. ESI-MS: 25 C₅₅H₉₄B₁₀N₁₅O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 624.41; 실측값 [M+2H]²⁺ 625.50.

[0434] 사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)(26)의 합성

[0435] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다

졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **26**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.1분이었다.

[0436] 사이클로[Phe-D-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**27**)의 합성

[0437] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **27**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 14.04분이었다. ESI-MS: **27** C₆₃H₉₁N₁₄O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 601.85; 실측값 [M+2H]²⁺ 602.01.

[0438] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-(4-NH₂)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**28**)의 합성

[0439] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-(4-NHBoc)Phe-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **28**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.04분이었다. ESI-MS: **28** C₅₉H₉₁N₁₅O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 584.85; 실측값 [M+2H]²⁺ 585.36.

[0440] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-hTyr-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**29**)의 합성

[0441] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-hTyr-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을

사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **29**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.64분이었다. ESI-MS: **29** C₆₀H₉₂N₁₄O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 592.35; 실측값 [M+2H]²⁺ 592.92.

[0442] *사이클로*[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-(COOH)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**30**)의 합성

[0443] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-p-카르복시-Phe(OtBu)-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩타이드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **30**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.31분이었다. ESI-MS: **30** C₆₀H₉₀N₁₄O₁₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 599.34; 실측값 [M+2H]²⁺ 599.85.

[0444] *사이클로*[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-Thyronine-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**31**)의 합성

[0445] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-Thyronine-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩타이드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **31**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.31분이었다. ESI-MS: **31** C₆₀H₉₀N₁₄O₁₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 631.36; 실측값 [M+2H]²⁺ 632.11.

[0446] *사이클로*[Phe-Tyr-Arg(Me)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**32**)의 합성

[0447] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링),

Fmoc-Arg(Me,Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **32**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.55분이었다. ESI-MS: **32** C₆₁H₈₈N₁₆O₁₀에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 602.35; 실측값 [M+2H]²⁺ 602.98.

[0448] 사이클로[Lys(Ac)-Gln-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**33**)의 합성

[0449] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **33**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.61분이었다. ESI-MS: **33** C₅₈H₉₅N₁₆O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 595.87 실측값 [M+2H]²⁺ 595.54.

[0450] 사이클로[Lys(Ac)-Glu-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**34**)의 합성

[0451] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 분취용 HPLC를 사용하여 정제하였다. ESI-MS: **34** C₅₈H₉₄N₁₅O₁₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 596.36; 실측값 [M+2H]²⁺ 596.74.

[0452] 사이클로[Phe-(4-NH₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**35**)의 합성

[0453] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로

90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-4-NHBoc)Phe-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 CH₂Cl₂(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **35**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.87분이었다. ESI-MS: **35** C₆₃H₉₃N₁₅O₉에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 601.86; 실측값 [M+2H]²⁺ 602.36.

[0454] 사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Trp-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**36**)의 합성

[0455] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-Trp(Boc)-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. ESI-MS: **36** C₆₂H₉₇N₁₅O₁₁에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 613.87; 실측값 [M+2H]²⁺ 613.81.

[0456] 사이클로[Lys(D-Glu-Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**37**)의 합성

[0457] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-D-Glu(tBu)-OH를 커플링시키고 Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **37**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로

9.76분이었다.

[0458] *사이클로*[Lys(Ac-D-Arg)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(38)의 합성

[0459] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-NaI-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH를 커플링시키고 Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세트오니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 38의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.02분이었다. ESI-MS: 38 C₆₈H₁₀₉N₁₉O₁₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 691.92; 실측값 [M+2H]²⁺ 691.70. 용어 "Ac-D-Arg"는 N(알파)-아세틸화되고 위치 1에서 Lys의 측쇄에 C 말단을 통해 아미드 결합되는 D-Arg를 지칭한다.

[0460] *사이클로*[Lys(Ac-D-Arg)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(39)의 합성

[0461] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-NaI-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-D-Ala-OH를 커플링시키고 Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 15-35% 아세트오니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 39의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.46분이었다. ESI-MS: 39 C₆₅H₁₀₂N₁₆O₁₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 649.39; 실측값 [M+2H]²⁺ 649.98.

[0462] *사이클로*[Lys(Ac-D-Phe)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(40)의 합성

[0463] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-NaI-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을

사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N_2H_4 의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-D-Phe-OH를 커플링시키고 Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **40**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.51분이었다. ESI-MS: **40** C₇₁H₁₀₆N₁₆O₁₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 687.41; 실측값 [M+2H]²⁺ 687.01. "Ac-D-Phe"는 N-아세틸화되고 위치 1에서 Lys의 측쇄에 C 말단을 통해 아미드 결합되는 D-Phe를 지칭하는 것에 유의한다.

[0464] 사이클로[Lys(CysAcid-CysAcid-CysAcid-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**41**)의 합성

[0465] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N_2H_4 의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 연속적으로 3회 커플링시켰다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 동결건조된 분말을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12.5-32.5% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **41**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.33분이었다.

[0466] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Ac)(**42**)의 합성

[0467] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^{α} -Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N_2H_4 의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-Glu(tBu)-OH를 커플링시켰다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **42**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 13.32분이었

다.

[0468] *사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Ac)(43)의 합성*

[0469] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 16-36% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 43의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 13.69분이었다.

[0470] *사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-Ac)(44)의 합성*

[0471] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-Glu(tBu)-OH의 두 경우를 커플링시켰다. 그런 후 말단 아민을 DMF 중의 0.1 중량/부피의 1-아세틸이미다졸을 사용하여 30분 동안 실온에서 아세틸화하였다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 44의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 14.00분이었다.

[0472] *사이클로[Phe-(4NH₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-Glu-DOTA-Ga)(45)의 합성*

[0473] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-(4NHBoc)Phe-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-Glu(tBu)-OH의 3가지 경우를 커플링시켰다. 그런

후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 동결건조된 분말을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **45**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.11분이었다. ESI-MS: **45** C₉₉H₁₄₈GaN₂₄O₂₆에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 1079.51; 실측값 [M+2H]²⁺ 1080.21.

[0474] 사이클로[Phe-(4-NH₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-Glu-DOTA-Ga)(**46**)의 합성

[0475] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-(4-NHBoc)Phe-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 CH₂Cl₂(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐 실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-Glu(tBu)-OH의 3가지 경우를 커플링시켰다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 동결건조된 분말을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 20 μL의 0.2 M GaCl₃을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **46**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.91분이었다. ESI-MS: **46** C₁₀₀H₁₅₀GaN₂₄O₂₆에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 1086.52; 실측값 [M+2H]²⁺ 1086.94.

[0476] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-Glu-DOTA-Ga)(**47**)의 합성

[0477] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-Glu(tBu)-OH의 3가지 경우를 커플링시켰다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 동결건조된 분말을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **47**의 체류 시간은 분취용

칼럼으로 12.00분이었다. ESI-MS: 47 C₁₀₀H₁₄₉GaN₂₃O₂₇에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 1087.01; 실측값 [M+2H]²⁺ 1086.97.

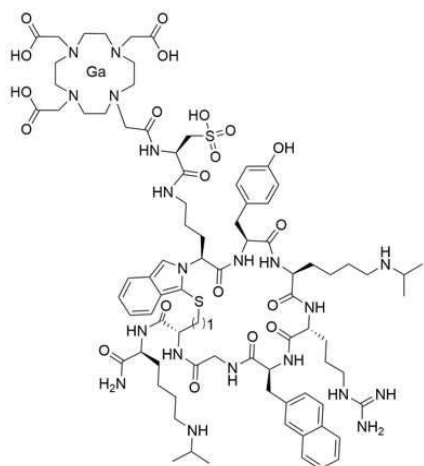
[0478] 사이클로[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(Glu-Glu-Glu-DOTA-Ga)(48)의 합성

[0479] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-hTyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-Glu(tBu)-OH의 3가지 경우를 커플링시켰다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 카테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 동결건조된 분말을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 48의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.55분이었다.

[0480] 사이클로(트립타티오닌)[Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)(49)의 합성

[0481] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Cys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH,를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. 다음으로, 수지를 10/10/20 당량을 사용하여 Fmoc-Hpi-OH, HCTU, 및 NMM의 용액에 현탁시켰다. 그런 후 수지를 TFA에 재현탁하고, N₂와 함께 90분 동안 가볍게 교반하였다. TFA를 그런 후 수집하고 충분한 TIS 및 H₂O를 첨가하여 최종 용액 95:2.5:2.5 TFA/TIS/H₂O를 만들고 반응을 다시 30분 동안 진행되도록 하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 공기 중에서 건조시킨 후에, 침전된 펩타이드를 0.1% 포름산 H₂O/MeCN에 용해시키고 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

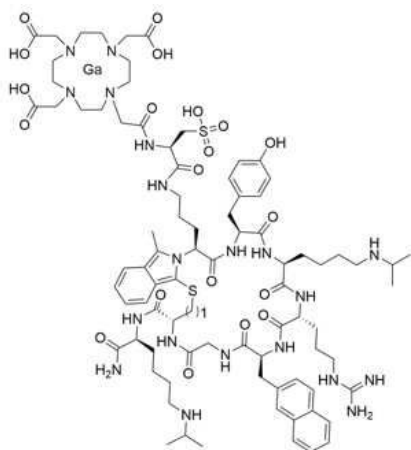
[0482] 사이클로(아이)소인돌 N^8 -S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)(50)



[0483]

[0484] 선형 펩타이드를 CEM사로부터의 Liberty Blue 자동 마이크로파 펩타이드 합성기를 사용하여 합성하였다. 0.25 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 탈보호시키고 DMF로 세척하였다(3 mL x 3). 1 mmol 규모에서, Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 DMF(1 M) 중의 OxymaPure 및 DMF(1 M) 중의 DIC를 사용하여 90℃에서 4분 동안 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 탈보호 후에 DMF(3 mL)로 3회 세척하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. 표준 Fmoc-탈보호 후에, Boc-Lys(Fmoc)-OH를 DMF 중의 4/4/8 당량을 사용하여 HATU/HOAt/DIPEA와 4분 동안 75℃에서 커플링시켰다. Fmoc 기의 제거 후, Fmoc-Cys(Acid)-OH를 측쇄 아민에 커플링시킨 후, DMF(2 mL) 중의 4/4/8 당량의 HATU/HOAt/DIPEA를 사용하여 DOTA(tBu)₃을 75℃에서 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 수지를 여과로 제거한 후, 미정제 용액을 저온 다이에틸 에테르(절단 용액의 10배 부피)를 적하방식으로 첨가함으로써 미정제 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 다이에틸 에테르로 2회 세척하고, 불텍싱하고 원심분리하였다. 세척된 미정제 펩타이드 펠릿을 H₂O(0.1% TFA) 중의 30% ACN에 재용해하고 동결건조하였다. 미정제 펩타이드(약 2 μmol, 동결건조, 15 mL 팔콘 튜브)를 HEPES(2 M, pH = 5, 560 μL) 및 1 M HCl 중의 Ga(NO₃)₃(0.0282 M, 400 μL)에 용해시켰다. 용액을 신틸레이션 바이알에 옮기고 상업적 식품용 전자레인지에서 1분 동안 20% 전력으로 가열하였다. NaOH(수정)(5 M)를 pH가 약 8이 될 때까지 용액에 첨가하였다. 그런 후 EtOH 중의 오르토프탈알데하이드(0.05 M, 60 μL)를 첨가하였다. 용액을 불텍싱하고 실온에서 15분 동안 반응되도록 하였다. 그런 후 반응 혼합물을 포름산으로 pH 약 3-4로 조정한 후 H₂O(0.1% TFA) 중의 5-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 0 내지 7.5분 동안 용출된 후, H₂O(0.1% TFA) 중의 35-100% 아세토니트릴(0.1% FA)로 7.5 내지 8.0분 내에 용출되는 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 체류 시간은 27.0분이었다. ESI-MS: 50 C₈₅H₁₂₃GaN₂₀O₂₀S₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 939.9; 실측값 [M+2H]²⁺ 940.6.

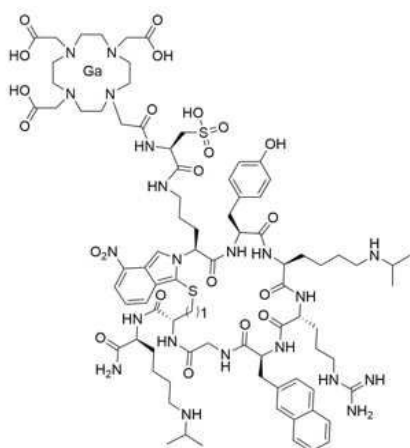
[0485] 사이클로 (Me-아이)소인돌 N³-S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)(51)



[0486]

[0487] 선형 펩타이드를 CEM사로부터의 Liberty Blue 자동 마이크로 펩타이드 합성기를 사용하여 합성하였다. 0.25 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 탈보호시키고 DMF로 세척하였다(3 mL x 3). 1 mmol 규모에서, Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 DMF(1 M) 중의 OxymaPure 및 DMF(1 M) 중의 DIC를 사용하여 90℃에서 4분 동안 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 탈보호 후에 DMF(3 mL)로 3회 세척하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. 표준 Fmoc-탈보호 후에, Boc-Lys(Fmoc)-OH를 DMF 중의 4/4/8 당량을 사용하여 HATU/HOAt/DIPEA와 4분 동안 75℃에서 커플링시켰다. Fmoc 기의 제거 후, Fmoc-Cys(Acid)-OH를 측쇄 아민에 커플링시킨 후, DMF(2 mL) 중의 4/4/8 당량의 HATU/HOAt/DIPEA를 사용하여 DOTA(tBu)₃을 75℃에서 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 수지를 여과로 제거한 후, 미정제 용액을 저온 다이에틸 에테르(절단 용액의 10배 부피)를 적하방식으로 첨가함으로써 미정제 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 다이에틸 에테르로 2회 세척하고, 불텍싱하고 원심분리하였다. 세척된 미정제 펩타이드 펠릿을 H₂O(0.1% TFA) 중의 30% ACN에 재용해하고 동결건조하였다. 미정제 펩타이드(약 2 μmol, 동결건조, 15 mL 팔콘 튜브)를 HEPES(2 M, pH = 5, 560 μL) 및 1 M HCl 중의 Ga(NO₃)₃(0.0282 M, 400 μL)에 용해시켰다. 용액을 신틸레이션 바이알에 옮기고 상업적 식품용 전자레인지에서 1분 동안 20% 전력으로 가열하였다. NaOH(수정)(5 M)를 pH가 약 8이 될 때까지 용액에 첨가하였다. 그런 후 EtOH 중의 Me-오르토프탈알데하이드(0.05 M, 60 μL)를 첨가하였다. 용액을 불텍싱하고 실온에서 15분 동안 반응되도록 하였다. 그런 후 반응 혼합물을 포름산으로 pH 약 3-4로 조정한 후 H₂O(0.1% TFA) 중의 5-35% 아세트니트릴(0.1% TFA)로 0 내지 7.5분 동안 용출된 후, H₂O(0.1% TFA) 중의 35-100% 아세트니트릴(0.1% FA)로 7.5 내지 8.0분 내에 용출되는 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 체류 시간은 25.9분이었다. ESI-MS: 51 C₈₆H₁₂₅GaN₂₀O₂₀S₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 946.9; 실측값 [M+2H]²⁺ 947.4.

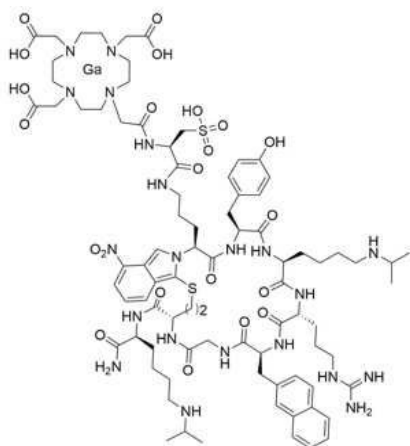
[0488] 사이클로(NO_2 -아미노인돌 N^{β} -S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-Cys]-Lys(iPr)(52)



[0489]

[0490] 선형 펩타이드를 CEM사로부터의 Liberty Blue 자동 마이크로파 펩타이드 합성기를 사용하여 합성하였다. 0.25 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 탈보호시키고 DMF로 세척하였다(3 mL x 3). 1 mmol 규모에서, Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 DMF(1 M) 중의 OxymaPure 및 DMF(1 M) 중의 DIC를 사용하여 90℃에서 4분 동안 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 탈보호 후에 DMF(3 mL)로 3회 세척하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. 표준 Fmoc-탈보호 후에, Boc-Lys(Fmoc)-OH를 DMF 중의 4/4/8 당량을 사용하여 HATU/HOAt/DIPEA와 4분 동안 75℃에서 커플링시켰다. Fmoc 기의 제거 후, Fmoc-Cys(Acid)-OH를 측쇄 아민에 커플링시킨 후, DMF(2 mL) 중의 4/4/8 당량의 HATU/HOAt/DIPEA를 사용하여 DOTA(tBu)₃을 75℃에서 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 수지를 여과로 제거한 후, 미정제 용액을 저온 다이에틸 에테르(절단 용액의 10배 부피)를 적하방식으로 첨가함으로써 미정제 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 다이에틸 에테르로 2회 세척하고, 불택상하고 원심분리하였다. 세척된 미정제 펩타이드 펠릿을 H₂O(0.1% TFA) 중의 30% ACN에 재용해하고 동결건조하였다. 미정제 펩타이드(약 2 μmol, 동결건조, 15 mL 팔콘 튜브)를 HEPES(2 M, pH = 9, 400 μL)에 용해시키고, EtOH 용액 중의 3-니트로-오르토프탈알데하이드(0.05 M, 80 μL)에 첨가하였다. 용액을 밤새 반응하도록 놓아두었다. 그런 후 반응 혼합물을 1 M HCl(수성)로 pH 약 4로 산성화하고, 1 M HCl 중의 Ga(NO₃)₃(0.0282 M, 300 μL)을 첨가한 후 신틸레이션 바이알로 옮기고 상업적 식품용 전자레인지에서 1분 동안 20% 전력으로 가열하였다. 그런 후 반응 혼합물을 H₂O(0.1% TFA) 중의 5-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 0 내지 7.5분 동안 용출된 후, H₂O(0.1% TFA) 중의 35-100% 아세토니트릴(0.1% FA)로 7.5 내지 8.0분 내에 용출되는 분취용 HPLC를 사용하여 직접 정제하였다. 체류 시간은 27.2분이었다. ESI-MS: 52 C₈₅H₁₂₂GaN₂₁O₂₂S₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 962.4; 실측값 [M+2H]²⁺ 963.1.

[0491] 사이클로(NO_2 -아미노인돌 N^{β} -S)[Lys(Cys(Acid)-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-D-Ala-D-hCys]-Lys(iPr)(53)



[0492]

[0493]

선형 펩타이드를 CEM사로부터의 Liberty Blue 자동 마이크로 펩타이드 합성기를 사용하여 합성하였다. 0.25 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 탈보호시키고 DMF로 세척하였다(3 mL x 3). 1 mmol 규모에서, Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 DMF(1 M) 중의 OxymaPure 및 DMF(1 M) 중의 DIC를 사용하여 90℃에서 4분 동안 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 탈보호 후에 DMF(3 mL)로 3회 세척하였다. Fmoc-hCys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. 표준 Fmoc-탈보호 후에, Boc-Lys(Fmoc)-OH를 DMF 중의 4/4/8 당량을 사용하여 HATU/HOAt/DIPEA와 4분 동안 75℃에서 커플링시켰다. Fmoc 기의 제거 후, Fmoc-Cys(Acid)-OH를 측쇄 아민에 커플링시킨 후, DMF(2 mL) 중의 4/4/8 당량의 HATU/HOAt/DIPEA를 사용하여 DOTA(tBu)₃을 75℃에서 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 수지를 여과로 제거한 후, 미정제 용액을 저온 다이에틸 에테르(절단 용액의 10배 부피)를 적하방식으로 첨가함으로써 미정제 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 다이에틸 에테르로 2회 세척하고, 볼텍싱하고 원심분리하였다. 세척된 미정제 펩타이드 펠릿을 H₂O(0.1% TFA) 중의 30% ACN에 재용해하고 동결건조하였다. 미정제 펩타이드(약 2 μmol, 동결건조, 15 mL 팔콘 튜브)를 HEPES(2 M, pH = 9, 400 μL)에 용해시키고, EtOH 용액 중의 3-니트로-오르토프탈알데하이드(0.05 M, 80 μL)를 첨가하였다. 용액을 밤새 반응하도록 놓아두었다. 그런 후 반응 혼합물을 1 M HCl(수성)로 pH를 약 4로 조정하고, 1 M HCl 중의 Ga(NO₃)₃(0.0282 M, 300 μL)을 첨가한 후(pH 약 3) 신틸레이션 바이알에 옮기고 상업적 식품용 전자레인저에서 1분 동안 20% 전력으로 가열하였다. 그런 후 반응 혼합물을 H₂O(0.1% TFA) 중의 5-35% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 0 내지 7.5분 동안 용출된 후, H₂O(0.1% TFA) 중의 35-100% 아세토니트릴(0.1% FA)로 7.5 내지 8.0분 내에 용출되는 분취용 HPLC를 사용하여 직접 정제하였다. 체류 시간은 27.6분이었다. ESI-MS: **53** C₈₆H₁₂₄GaN₂₁O₂₂S₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 969.4; 실측값 [M+2H]²⁺ 969.8.

[0494]

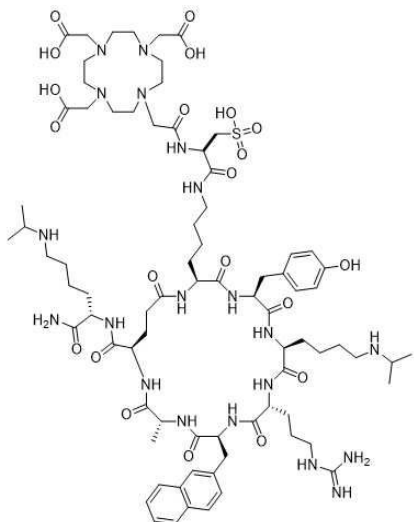
사이클로[Lys(CysAcid₂-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**BL33**)(**55**)의 합성

[0495]

0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 CH₂Cl₂(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 두 경우의 Fmoc-시스테인산-OH를 커플링시키고(2회 커플

링) Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 동결건조된 분말을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 20 μL의 0.2 M GaCl₃를 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 14-34% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **Ga-BL33**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.71분이었다. ESI-MS: **Ga-BL33** C₈₂H₁₂₉GaN₂₁O₂₅S₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 970.40; 실측값 [M+2H]²⁺ 970.97.

[0496] 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**BL34**)(56)의 합성



[0497]

[0498] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-NaI-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -OH알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 말단 아민에 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **BL34**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.19분이었다. ESI-MS: **BL34** C₇₉H₁₂₃N₂₀O₂₁S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 861.46; 실측값 [M+2H]²⁺ 861.98.

[0499] 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(**Ga-BL34**)(57)의 합성

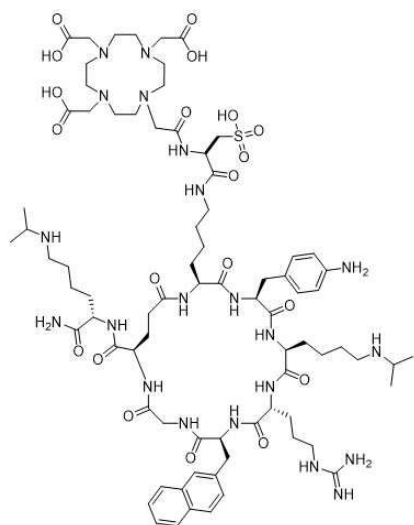
[0500] 1.1 mg의 BL34(0.59 μmol)를 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃(14.7 μL, 0.2 M, 2.93 μmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 직

접 정제하였다. **Ga-BL34**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.64분이었고 0.79 mg의 Ga-BL34를 생성하였다(71% 수율). ESI-MS: **Ga-BL34** $C_{79}H_{124}GaN_{20}O_{21}S$ 에 대한 계산값 $[M+2H]^{2+}$ 894.91; 실측값 $[M+2H]^{2+}$ 891.33.

[0501] 사이클로[*Lys*(CysAcid-DOTA-Lu)-Tyr-Lys(*iPr*)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(*iPr*)(**Lu-BL34**)(58)의 합성

[0502] 1.2 mg의 BL34(0.70 μ mol)를 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 $LuCl_3$ (17.4 μ L, 0.2 M, 3.48 μ mol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H_2O (0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. **Lu-BL34**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.71분이었다. ESI-MS: **Lu-BL34** $C_{79}H_{123}LuN_{20}O_{21}S$ 에 대한 계산값 $[M+2H]^{2+}$ 947.41; 실측값 $[M+2H]^{2+}$ 947.91.

[0503] 사이클로[*Lys*(CysAcid-DOTA)-(4-NH₂)Phe-Lys(*iPr*)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(*iPr*)(**BL36**)(59)의 합성



[0504]

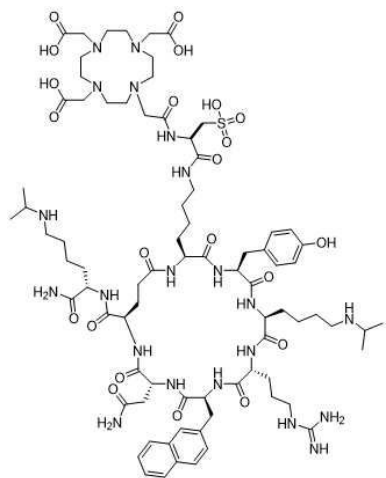
[0505] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(*iPr*, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-Gly-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(*iPr*, Boc)-OH, Fmoc-(4-NHBoc)Phe-OH, 및 Fmoc-Lys(*ivDde*)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 CH_2Cl_2 (6 mL) 중의 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(*ivDde*) 상의 *N*⁶-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, *ivDde* 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N_2H_4 의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. DOTA(*tBu*)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/ H_2O 의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제물을 물에 용해시키고, 냉동시키고, 밤새 동결건조시켰다. 미정제 펩타이드를 H_2O (0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **BL36**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.55분이었다. ESI-MS: **BL36** $C_{78}H_{125}N_{21}O_{20}S$ 에 대한 계산값 $[M+2H]^{2+}$ 853.96; 실측값 $[M+2H]^{2+}$ 853.34.

[0506] 사이클로[*Lys*(CysAcid-DOTA)-(4-NH₂)Phe-Lys(*iPr*)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(*iPr*)(**Ga-BL36**)(60)의 합성

[0507] 1.5 mg의 BL36(0.87 μ mol)을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 $GaCl_3$ (21.8 μ L, 0.2 M, 4.35 μ mol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H_2O (0.1% TFA) 중의 10-30% 아세

토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. **Ga-BL36**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.85분이었고 1.21 mg의 **Ga-BL36**을 생성하였다(77% 수율). ESI-MS: **Ga-BL36** C₇₈H₁₂₃GaN₂₁O₂₀S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 887.41; 실측값 [M+2H]²⁺ 887.12.

[0508] 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)(**BL37**)(**61**)의 합성



[0509]

[0510] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Asn(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 CH₂Cl₂(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제물을 물에 용해시키고, 냉동하고, 밤새 동결건조하였다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **BL37**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 8.70분이었다. ESI-MS: **BL37** C₈₀H₁₂₇N₂₁O₂₂S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 882.96; 실측값 [M+2H]²⁺ 882.12.

[0511] 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)(**Ga-BL37**)(**62**)의 합성

[0512] 1.1 mg의 BL37(0.62 μmol)을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃(15.6 μL, 0.2 M, 3.1 μmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. **Ga-BL36**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 7.11분이었고 0.91 mg의 **Ga-BL37**을 생성하였다(80% 수율). ESI-MS: **Ga-BL37** C₈₀H₁₂₅GaN₂₁O₂₂S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 916.41; 실측값 [M+2H]²⁺ 916.32.

[0513] 사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid-DOTA)(**BL38**)(**63**)의 합성

[0514] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로

90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Asn(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **BL38**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 11.66분이었다.

[0515] *사이클로*[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid-DOTA)(**Ga-BL38**)(64)의 합성

[0516] 1.2 mg의 BL38(0.63 μmol)을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃(21.8 μL, 0.2 M, 4.35 μmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 10-30% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **Ga-BL38**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.31분이었고 0.9 mg의 **Ga-BL38**을 생성하였다(74% 수율). ESI-MS: **Ga-BL38** C₈₉H₁₃₄GaN₂₂O₂₃S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 989.95; 실측값 [M+2H]²⁺ 989.32.

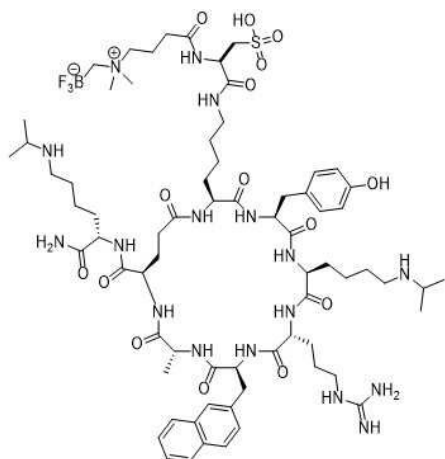
[0517] *사이클로*[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid₂-DOTA)(**BL39**)(65)의 합성

[0518] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(ivDde)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-D-Glu(OAll)-OH, Fmoc-D-Asn(Trt)-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Phe-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Phe 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 두 경우에 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. **BL39**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.18분이었다.

[0519] *사이클로*[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)-Lys(CysAcid₂-DOTA-Ga)(**Ga-BL39**)(66)의 합성

[0520] 1.4 mg의 BL39(0.79 μmol)을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃(21.8 μL, 0.2 M, 4.35 μmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 10-30% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. **Ga-BL36**의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 12.57분이었고 1.2 mg의 **Ga-BL39**를 생성하였다(86% 수율). ESI-MS: **Ga-BL39** C₉₂H₁₃₉GaN₂₃O₂₇S₂에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 1065.44; 실측값 [M+2H]²⁺ 1065.98.

- [0521] 사이클로[Lys(CysAcid-아미도-N,N-다이메틸-암모니오메틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(PepBF₃-BL40)(67)의 합성



[0522]

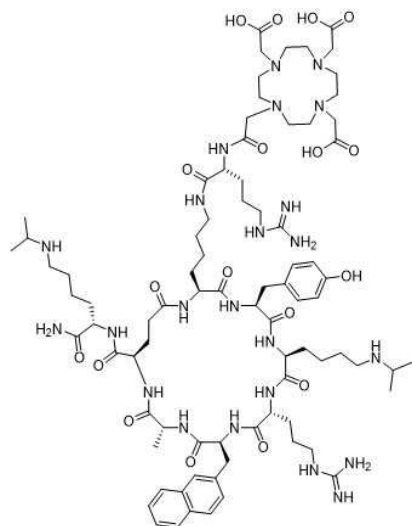
- [0523] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μ L)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. 수지를 스핀 칼럼에 배치하고 탈기되고 새롭게 증류된 DMF(10 mL)를 사용하여 30분 동안 팽윤시켰다. 그런 후 용액을 배수시키고 DCM으로 세정하였다. 0.025 mmol 규모에서, (3-카르복시-프로필)-N,N-다이메틸암모늄메틸-트라이플루오로보레이트(32 mg, 149 μ mol)를 DMF(5 mL)에 용해시키고 스핀 칼럼으로 옮겼다. HBTU(54.5 mg, 144 μ mol)를 직접 비드 용액에 첨가한 후 DIPEA(52 μ L, 609 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 튜브 회전기를 사용하여 혼합하였다. 용액을 배수시키고 DCM, DMF, 및 DCM으로 각각 10 mL씩 3회 세정한 후 Et₂O로 세정하고 진공에서 30분 동안 건조시켰다. 비드를 팔콘 튜브로 옮기고 500 μ L DCM에 현탁시키고 50 μ L TIPS, 10 μ L H₂O, 및 교반 막대를 첨가하였다. KHF₂(200 mg)를 별도의 팔콘 튜브에 배치하였다. TFA(1 mL)를 피하 주사 바늘 및 1 mL 주사기를 사용하여 KHF₂의 팔콘 튜브에 첨가하였다. 그런 후 튜브를 밀봉하고 모든 고체가 완전히 용해된 것이 관찰될 때까지 초음파처리하였다. 완전한 용해 후에, 혼합물을 비드를 함유하고 있는 팔콘 튜브에 첨가하였다. 혼합물을 뚜껑 없이 1시간 동안 교반하였다. 그런 후에, 혼합물을 냉각시킨 다음 얼음 배스에서 H₂O(1 mL)로 희석시킨 후 과량의 NH₄OH를 염기성이 될 때까지 서서히 첨가하였다. 그런 후 ACN을 혼합물에 첨가하고 용액을 팔콘 튜브로 여과하고 저열에서 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 추가로 물에 희석하고, 냉동시키고, 동결건조시켜서 백색 분말을 얻었다. 그런 후 이것을 ACN으로 분쇄하고 원심분리하고, H₂O(0.1% FA) 중의 8-18% 아세트니트릴(0.1% FA)로 15분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. Ga-BL36의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.57분이었다. PepBF₃-BL40의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.57분이었다. ESI-MS: C₇₀H₋₁₁₅BF₃N₁₇O₁₅S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 765.9; 실측값 [M+2H]²⁺ 766.3.

- [0524] 사이클로[Lys(CysAcid-트라이아졸-N,N-다이메틸-암모니오메틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(AMBF₃-BL41)(68)의 합성

[0526]

- 112 -

[0527] 사이클로[Lys(D-Arg-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(BL42)(69)의 합성



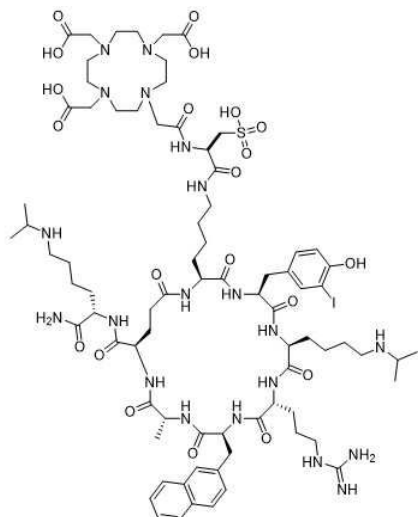
[0528]

[0529] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아마이드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아마이드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩타이드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. BL42의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.08분이었다.

[0530] 사이클로[Lys(D-Arg-DOTA-Ga)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(Ga-BL42)(70)의 합성

[0531] 1.2 mg의 BL42(0.69 μmol)을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃(17.4 μL, 0.2 M, 3.47 μmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 11-31% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. Ga-BL42의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.18분이었고 0.9 mg의 Ga-BL42를 생성하였다(73% 수율). ESI-MS: Ga-BL42 C₈₂H₁₃₁GaN₂₃O₁₈에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 897.5; 실측값 [M+2H]²⁺ 897.3.

[0532] 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(BL43)(71)의 합성



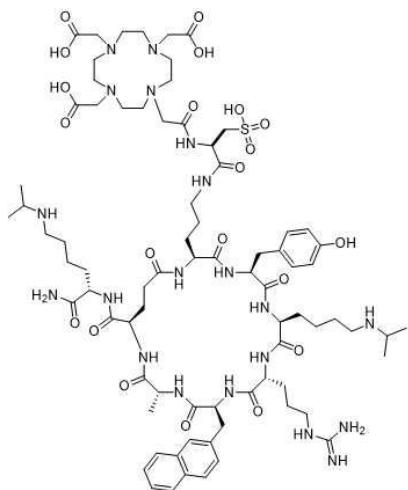
[0533]

[0534] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-NaI-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(3-I)-OH(2회 커플링), 및 Fmoc-Lys(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. BL43의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 11.63분이었다.

[0535] 사이클로[Lys(CysAcid-DOTA-Ga)-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2NaI-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(Ga-BL43)(72)의 합성

[0536] 0.8 mg의 BL43(0.43 μmol)을 0.1 NaOAc 완충액(4.2 pH)에 용해시키고 그것에 5 당량의 GaCl₃(10.8 μL, 0.2 M, 2.17 μmol)을 첨가하였다. 용액을 80℃로 20분 동안 가열하고 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 13-33% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 직접 정제하였다. Ga-BL43의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 10.98분이었고 0.8 mg의 Ga-BL43을 생성하였다(97% 수율). ESI-MS: Ga-BL43 C₇₉H₁₂₃GaIn₂₀O₂₁S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 957.9; 실측값 [M+2H]²⁺ 957.8.

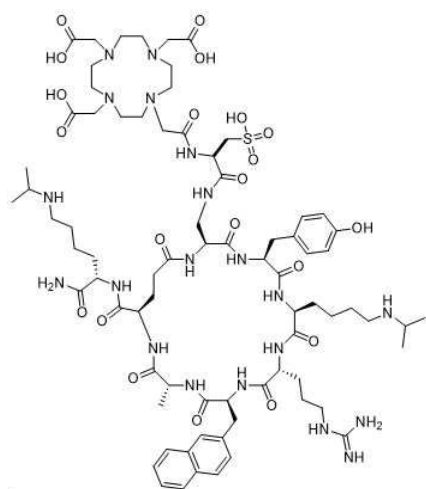
[0537] 사이클로[Orn(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(BL44)(73)의 합성



[0538]

[0539] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘주게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Orn(ivDde)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩티딜 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Lys(ivDde) 상의 N^α-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, ivDde 기를 5 사이클의 3 mL의 DMF 중의 2% N₂H₄의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. BL44의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.24분이었다. ESI-MS: C₇₈H₋₁₂₄N₂₀O₂₁S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 854.45; 실측값 [M+2H]²⁺ 854.98.

[0540] 사이클로[Dap(CysAcid-DOTA)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(BL45)(74)의 합성



[0541]

[0542] 0.1 mmol 규모에서, Fmoc-Rink 아미드 MBHA 수지(CEM, 0.56 mmol/g)를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 2회 탈보호시키고 3 mL의 DMF로 5회 세척하였다. 0.02 mmol 규모에서, 다음으로 Fmoc-

Lys(iPr, Boc)-OH를 Rink 아미드 MBHA 수지에 콘쥬게이션하였다. Fmoc 기를 DMF 중의 20 부피/부피% 피페리딘으로 90℃에서 1분 동안 제거하였다. 수지를 각각의 탈보호 후에 3 mL DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-D-Glu(OA11)-OH, Fmoc-D-Ala-OH(2회 커플링), Fmoc-2-Nal-OH(2회 커플링), Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH(2회 커플링), Fmoc-Lys(iPr, Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 및 Fmoc-Dap(Mtt)-OH(2회 커플링)를 유사한 과정을 따라 펩타이드 수지에 순차적으로 커플링시켰다. D-Glu 상의 -O알릴 보호기를 DCM(6 mL) 중의 Pd(PPh₃)₄(20 mg)/페닐실란(300 μL)을 사용하여 제거하였다(35℃에서 6분, 2회). 그런 후 Dap(Mtt) 상의 N^a-Fmoc를 제거하고, 고리화를 DMF 중의 DIC/HOBt를 사용하여 수행하였다(90℃에서 10분, 3회). 고리화 후에, Mtt 기를 5 사이클의 3 mL의 2/5/93 TFA/TIS/DCM의 5분간 첨가를 통해 제거하였다. 그런 후 Fmoc-CysAcid-OH를 커플링시키고(2회 커플링) Fmoc 기를 제거하였다. 그런 후 DOTA(tBu)₃을 실온에서 DMF 중의 HATU 및 DIEA를 4/4/8 당량으로 사용하여 커플링시켰다. 92.5/5/2.5 TFA/TIS/H₂O의 각테일 용액으로 3시간 동안 35℃에서 처리함으로써 펩타이드를 탈보호하고 동시에 수지로부터 절단하였다. 여과 후, TFA를 진공에서 제거하고 저온 다이에틸 에테르를 첨가함으로써 펩타이드를 침전시켰다. 미정제 펩타이드를 H₂O(0.1% TFA) 중의 12-32% 아세토니트릴(0.1% TFA)로 20분 내에 30 mL/분의 유량으로 용출되는 분취용 칼럼을 사용하여 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. BL45의 체류 시간은 분취용 칼럼으로 9.85분이었다. ESI-MS: C₇₆H₁₂₀N₂₀O₂₁S에 대한 계산값 [M+2H]²⁺ 840.43; 실측값 [M+2H]²⁺ 840.49.

[0543] 세포 배양

[0544] Z138 맨틀 세포 림프종 세포주를 크리스티안 스타이들 박사(Dr. Christian Steidl, BC Cancer)에게서 선물로 얻었다. CHO:CXCR4 세포주를 데이빗 맥더모트(David McDermott) 박사 및 샤오위안 첸(Xiaoyuan Chen) 박사(미국 국립 보건원)에게서 선물로 얻었다. 세포주를 가습 인큐베이터에서 5% CO₂ 분위기에서 37℃에서 배양하였다. Z138 세포를 IMDM 배지(Life Technologies Corporations)와 함께 인큐베이션하고 CHO:CXCR4 세포를 F12K 배지(Life Technologies Corporations)와 함께 인큐베이션하였으며, 둘 다 10% 소 태아 혈청(Sigma-Aldrich), 100 I.U./mL 페니실린, 및 100 μg/mL 스트렙토마이신이 보충되었다(페니실린-스트렙토마이신 용액).

[0545] 경합 결합 검정

[0546] CHO:CXCR4 세포를 24 웰 폴리-d-리신 코팅 플레이트(Corning BioCoat)에 1 X 10⁵ 세포/웰의 밀도로 시딩하고 [¹²⁵I]SDF-1α(0.01 nM, PerkinElmer) 및 경합 비방사성 리간드(1 μM 내지 0.1 pM)와 함께 인큐베이션하였다. 세포, 방사성 리간드, 및 경합 펩타이드를 1시간 동안 27℃에서 적당히 흔들어주면서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후에, 상층액을 흡인한 후, 1 mL의 빙냉 PBS로 3회 세척하였다. 세포를 200 μL의 트립신으로 수득하고 γ 카운터 상에서 계수하였다. 데이터를 GraphPad Prism 7에서 플롯팅하여 IC₅₀ 값을 결정하였다(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). 값을 평균 ± 표준 편차로서 기록한다. 화합물의 하위세트에 대한 결과를 표 5에 제시한다.

[0547] 방사성 표지화

[0548] ⁶⁸Ga 표지화: [⁶⁸Ga]GaCl₃을 총 4 mL의 0.1 M HCl로 iThemba Labs 발생기로부터 용출하였다. 용출된 [⁶⁸Ga]GaCl₃ 용액을 2 mL의 농축 HCl에 첨가하였다. 그런 후 이 방사성 혼합물을 DGA 수지 칼럼에 첨가하고 3 mL의 5 M HCl로 세척하였다. 그런 후 칼럼을 공기로 건조시키고 [⁶⁸Ga]GaCl₃(0.10 - 0.50 GBq)을 0.5 mL의 물로 0.7 mL HEPES 완충액(2 M, pH 5.3)에 미표지 전구체(25 μg) 용액을 함유하고 있는 바이알로 용출하였다. 반응 혼합물을 전자레인지를(Danby; DMW7700WDB)에서 1분 동안 전력 세팅 2에서 가열하였다. 혼합물을 반분취용 HPLC에 의해 정제하였고 품질 관리를 방사성 추적자의 1/12과 함께 비표지 표준의 동시 주입으로 분석용 HPLC를 통해 수행하였다. 방사화학적 수율(감쇠 보정)은 >50%였고 방사화학적 순도는 >95%였다.

[0549] ¹⁷⁷Lu 표지화:

[0550] [¹⁷⁷Lu]LuCl₃을 ITM Isotopen Technologien Munchen AG로부터 구입하였다. 0.04 M HCl(10-300 μL) 중의 [¹⁷⁷Lu]LuCl₃(0.1-3.0 GBq)을 0.5 mL의 NaOAc 완충액(0.1 M, pH 4.5) 중의 미표지 전구체(25 μg) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 혼합물을 반분취용 HPLC에 의해 정제하였고 품질

질 관리를 방사성 추적자의 1/12과 함께 비표지 표준의 동시 주입으로 분석용 HPLC를 통해 수행하였다. 방사화학적 수율(감쇠 보정)은 >50%였고 방사화학적 순도는 >95%였다.

[0551] 동물 모델

[0552] 동물 실험을 브리티시 컬럼비아 대학의 동물 윤리 위원회(Animal Ethics Committee of the University of British Columbia)가 승인한 연구 프로토콜에 따라, 캐나다 동물 관리 위원회(Canadian Council on Animal Care)에서 수립한 지침에 따라 수행하였다. 모든 연구에 대해, 수컷 NOD.Cg-Rag1tm1Mom12rgtm1Wjl/SzJ(NRG) 마우스를 사용하였고 세포는 1:1 비율의 PBS/마트리젤의 100 μ L 용액으로 주입하였다. 전임상 이미징 및 생체 분포 연구를 위해, Z138의 5×10^6 세포를 좌측 또는 우측 옆구리에 피하로 접종하고 종양을 200-300 mm^3 의 크기로 성장시켰다. 방사성핵종 요법 연구를 위해, 4×10^6 Z138 세포(p.n. 5-10)를 좌측 옆구리에 피하로 접종하고 19일 동안 성장시켰다.

[0553] PET/CT 이미징

[0554] PET 및 CT 스캔을 Siemens Inveon 마이크로PET/CT 상에서 수행하였다. 종양 포함 마우스를 [^{68}Ga]Ga-BL34의 4-7 MBq의 정맥내 주사를 위해 아이소플루란(2 L/분 O_2 의 2-2.5% 아이소플루란)으로 간단하게 진정시켰다. 동물을 섭취 기간(50 또는 110분) 동안 자유롭게 돌아다니도록 하였고, 그 후에는 진정시키고 스캔하였다. CT 스캔을 감쇠 교정 및 해부학적 위치 파악(80 kV; 500 μ A; 3개의 상(bed) 위치; 34% 중첩; 220° 연속 회전)을 위해 얻은 후 방사선 추적자의 1 또는 2시간 h.i.에서 10분간 PET를 획득하였다. PET 데이터를 목록 모드로 획득하였고, 3차원 정돈된 하위세트 기대 최대화(2회 반복)와 이어서 CT 기반 감쇠 교정을 사용하여 빠른 최대 사전 알고리즘(18회 반복)을 사용하여 재구성하였다. 이미지를 Inveon Research Workplace 소프트웨어(Siemens Healthineers)를 사용하여 분석하였다. 화합물 BL34에 대한 결과를 도 1에 도시한다.

[0555] SPECT/CT 이미징

[0556] CT 스캔을 먼저, 60 kV 및 615 μ A에서 수행하였다. SPECT 스캔을 초고감도 빅 마우스(2 mm 핀홀 크기) 콜리메이터가 추가로 장착된 U-SPECT II 스캐너(MILabs)를 사용하여 목록 모드로 획득된 60분 정적 방출 스캔을 통해 수행하였다. 이미징 데이터세트를 3개의 에너지 창에서 20% 창 폭으로 U-SPECT II 소프트웨어를 통해 재구성하였다. 광피크 창은 208 keV에 중심이 있었고, 하부 및 상부 산란 창은 각각 187.2 및 228.8 keV에 있었다. 이미지를 정돈된 하위세트 기대 최대화 알고리즘(4회 반복, 32개 하위세트) 및 1 mm 처리 후 가우스 필터(콜리메이터 의존성 교정 인자 = 10012.659)를 사용하여 재구성하였다. 이미지를 PNOD의 주입 시간에 대해 감쇠 교정한 후 Inveon Research Workplace 소프트웨어(Siemens Medical Solutions US)에서 정성적 시각화를 위해 DICOM으로 전환하였다.

[0557] 생체분포 연구

[0558] 주사만을 위한 간단한 아이소플루란 진정(2 L/분 O_2 중의 2-2.5% 아이소플루란) 하에, 마우스를 0.8-3.0 MBq의 방사성 추적자로 정맥내로 주사한 후, 우리 안에서 자유롭게 돌아다니도록 허용하였고, 선택된 시점에 안락사시켰다. 추가 그룹의 마우스는 차단 대조군으로서 방사성 추적자 주사 전 15분 전에 복강내로 7.5 μ g(0.25-0.3 mg/kg) LY2510924를 받았고 1시간 p.i.에 안락사시켰다.

[0559] 방사성 리간드 요법 연구

[0560] Z138 이종이식편을 $500 \pm 180 \text{ mm}^3$ 의 부피까지 성장시키고, 마우스를 무작위로 2 그룹으로 나누었다(각각 n=8마리). Z138 이종이식 마우스를 간단하게 진정시키고(2 L/분 O_2 중의 2-2.5% 아이소플루란) [^{177}Lu]Lu-BL34 또는 PBS(100 μ L)를 주입하였다. 두 치료 그룹 모두 종양 부피, 체중, 및 행동에 대해 격일로 60일이 될 때까지 또는 마우스가 부피 종점(>1500 mm^3), 체중 감소(>15%) 또는 몸이 좋지 않은 행동적 신호(예컨대 기면, 식욕 상실)에 도달할 때까지 종방향으로 모니터링하였다. 종양을 Bioptron 이미저 2를 사용하여 측정하였다.

표 5

선택 펩타이드의 CXCR4에 대한 결합 친화성

펩타이드	IC ₅₀ (nM)
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Gln-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-(3-I)Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-(4-NH ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-(4-NO ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-hTyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	50-100
사이클로[Phe-(4-NH ₂)Phe-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-Trp-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(4-NH ₂)Phe-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Lys(Ac)-Glu-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	50-100
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-His-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Lys(Ac)-Gln-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-His-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Phe-D-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	50-100
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ser-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Leu-D-Glu]-Lys(iPr)	50-100
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Asn-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-Tyr-Arg(Me)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Glu-D-Glu]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Dab-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-D-Cys]-Lys(iPr)	10-50
사이클로(아이소인돌)[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-(2-Ant)Ala-Gly-Cys]-Lys(iPr)	10-50
사이클로[Lys(Ac)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)	1-10
사이클로[Lys(CysAcid-DOTA(Ga))-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(Ga-BL34)	1-10
사이클로[Lys(CysAcid-아미도-N,N-다이메틸-암모니오메틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(PepBF ₃ -BL40)	10-50

[0561]

펩타이드	IC ₅₀ (nM)
사이클로[Lys(CysAcid-트라이아졸-N,N-다이메틸-암모니오메틸-트라이플루오로보레이트)-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2Nal-D-Ala-D-Glu]-Lys(iPr)(AMB ₃ -BL41)	10-50

[0562]

표 6

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [⁶⁸Ga]Ga-BL34의 생체분포 데이터(% ID/g). 트레이서 투여 전 15분 전에 7.5 µg의 LY2510924(복강내)의 주사를 받은 1시간 차단 그룹의 마우스.

[⁶⁸ Ga]Ga-BL34	1 시간			1 시간 차단			2 시간		
	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n
혈액	0.37	0.16	2	0.61	NA	1	0.10	0.04	3
지방	0.03	0.01	2	0.10	NA	1	0.02	0.01	3
고환	0.16	0.07	2	0.28	NA	1	0.06	0.01	3
장	0.28	0.06	2	0.43	NA	1	0.12	0.04	3
위	0.06	0.01	2	0.12	NA	1	0.02	0.12	3
비장	0.41	0.09	2	0.38	NA	1	0.25	0.05	3
간	0.75	0.06	2	0.69	NA	1	0.73	0.10	3
췌장	0.09	0.04	2	0.18	NA	1	0.04	0.01	3
부신	0.15	0.06	2	0.12	NA	1	0.04	0.09	3
신장	2.95	0.33	2	4.30	NA	1	2.32	0.21	3
폐	0.64	0.08	2	0.79	NA	1	0.20	0.05	3
심장	0.13	0.03	2	0.25	NA	1	0.06	0.01	3
근육	0.07	0.03	2	0.15	NA	1	0.03	0.01	3
뼈	0.20	0.07	2	0.11	NA	1	0.07	0.04	3
뇌	0.03	0.02	2	0.03	NA	1	0.01	0.01	3
종양	18.99	5.12	2	3.18	NA	1	18.66	3.95	3
비율									
종양:혈액	59.41	38.85	2	5.22	NA	1	192.96	49.97	3
종양:간	25.85	8.99	2	4.58	NA	1	25.38	2.68	3
종양:비장	48.87	23.40	2	8.29	NA	1	80.31	22.99	3
종양:근육	318.49	211.64	2	21.26	NA	1	752.72	273.87	3
종양:뼈	106.23	63.90	2	28.89	NA	1	284.15	92.30	3

종양:폐	30.36	11.86	2	4.04	NA	1	99.84	31.31	3
종양:신장	6.57	2.47	2	0.74	NA	1	8.06	0.69	3

표 7

[표 7]
선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [¹⁷⁷Lu]u-BL34의 생체분포 데이터(% ID/g).
트레이서 투여 전 15분 전에 7.5 마이크로그램의 LY2510924(복강내)의 주사를
받은 1시간 차단 그룹의 마우스.

[¹⁷⁷ Lu]u-BL34	1시간			1시간 차단			4시간			24시간			72시간		
	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n
혈액	0.45	0.14	6	1.20	0.86	6	0.04	0.02	6	0.01	0.01	6	0.01	0.00	5
고환	0.21	0.06	6	0.32	0.13	6	0.04	0.01	6	0.03	0.00	6	0.02	0.00	5
장	0.37	0.13	6	0.60	0.16	6	0.06	0.01	6	0.06	0.02	6	0.07	0.07	5
비장	0.37	0.13	6	0.71	0.22	5	0.28	0.06	6	0.23	0.01	5	0.34	0.15	5
간	0.70	0.13	6	0.86	0.22	6	0.73	0.09	6	0.53	0.08	6	0.39	0.09	5
췌장	0.11	0.02	6	0.69	0.65	6	0.04	0.01	6	0.02	0.00	6	0.01	0.00	5
부신	0.15	0.03	6	0.75	0.33	6	0.10	0.08	6	0.04	0.02	6	0.04	0.01	4
신장	2.73	0.50	6	5.57	3.13	6	2.43	0.36	6	0.88	0.02	5	0.48	0.14	5
폐	0.77	0.41	6	1.39	0.87	6	0.22	0.04	6	0.08	0.01	6	0.05	0.02	5
심장	0.17	0.04	6	0.43	0.25	6	0.05	0.01	6	0.02	0.00	6	0.02	0.00	5
종양	14.30	2.51	6	5.86	2.89	6	15.20	1.34	6	9.39	1.80	6	4.00	1.26	5
근육	0.12	0.06	5	0.31	0.13	6	0.02	0.00	5	0.01	0.01	6	0.01	0.00	5
뼈	0.21	0.08	6	0.67	0.37	6	0.06	0.05	6	0.03	0.01	6	0.03	0.01	5
뇌	0.01	0.00	5	0.05	0.02	6	0.01	0.00	5	0.00	0.00	5	0.00	0.00	5
위	0.18	0.12	6	0.24	0.08	6	0.03	0.00	6	0.10	0.08	6	0.16	0.26	4

[0566]

[¹⁷⁷ Lu]Lu-BL34	1시간			1시간 차단			4시간			24시간			72시간		
	평균		SD	평균		SD	평균		SD	평균		SD	평균		SD
	n	n		n	n		n	n		n	n		n	n	
비율															
종양:혈액	33.10	7.42	6	8.74	7.47	6	476.00	181.00	6	988.00	490.00	6	993.00	927.00	5
종양:간	20.50	3.69	6	7.77	5.22	6	21.10	3.40	6	17.70	1.43	6	10.40	3.24	5
종양:비장	41.40	13.40	6	9.13	8.20	5	56.10	12.90	6	42.40	6.04	5	12.70	4.01	5
종양:근육	155.00	81.80	5	24.02	16.12	6	861.00	134.00	5	814.00	325.00	6	776.00	457.00	5
종양:뼈	78.50	33.10	6	13.02	11.82	6	340.00	200.00	6	353.00	145.00	6	149.00	40.30	5
종양:폐	21.20	7.70	6	6.87	6.16	6	72.30	15.40	6	122.30	22.60	6	90.60	23.00	5

표 8

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [⁶⁸Ga]Ga-BL36의 생체분포 데이터(% ID/g).

[⁶⁸ Ga]Ga-BL36	1 시간			2 시간		
	평균	SD	n	평균	SD	n
혈액	0.39	0.02	2	0.16	0.02	2
지방	0.03	0.00	2	0.01	0.00	2
고환	0.28	0.07	2	0.08	0.01	2
장	0.34	0.01	2	0.20	0.00	2
위	0.05	0.01	2	0.02	0.01	2
비장	0.35	0.06	2	0.25	0.02	2
간	0.68	0.07	2	0.71	0.03	2
췌장	0.08	0.01	2	0.04	0.00	2
부신	0.14	0.06	2	0.03	0.01	2
신장	2.98	0.28	2	2.66	0.49	2
폐	0.68	0.09	2	0.39	0.00	2
심장	0.14	0.01	2	0.07	0.02	2
근육	0.10	0.00	2	0.03	0.00	2
뼈	0.20	0.14	2	0.07	0.00	2
뇌	0.01	0.00	2	0.01	0.00	2
종양	12.19	0.78	2	10.35	1.09	2
비율						
종양:혈액	31.30	0.52	2	64.40	2.19	2
종양:간	18.07	0.77	2	16.17	2.22	2
종양:비장	35.06	3.83	2	46.93	8.01	2
종양:근육	119.04	11.24	2	337.03	13.67	2
종양:뼈	77.38	48.78	2	143.14	6.81	2
종양:폐	18.00	1.15	2	28.69	2.97	2
종양:신장	4.10	0.12	2	4.82	1.15	2

[0567]

표 9

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [⁶⁸Ga]Ga-BL37의 생체분포 데이터(% ID/g), 트레이서 투여 전 15분 전에 7.5 µg의 LY2510924(복강내)의 주사를 받은 1시간 차단 그룹의 마우스.

[⁶⁸ Ga]Ga-BL37	1 시간			1 시간 차단			2 시간		
	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n
혈액	0.50	0.13	3	1.10	NA	1	0.18	0.02	4
지방	0.05	0.02	3	0.11	NA	1	0.05	0.01	4
고환	0.15	0.03	3	0.30	NA	1	0.07	0.01	4
장	0.27	0.13	3	0.51	NA	1	0.15	0.04	4
위	0.07	0.03	3	0.09	NA	1	0.04	0.02	4
비장	0.26	0.05	3	0.33	NA	1	0.26	0.06	4
간	0.65	0.05	3	0.65	NA	1	0.69	0.09	4
췌장	0.11	0.03	3	0.23	NA	1	0.07	0.02	4
부신	0.42	0.48	3	0.59	NA	1	0.13	0.06	4
신장	3.20	0.34	3	4.79	NA	1	2.83	0.18	4
폐	0.57	0.08	3	1.06	NA	1	0.29	0.04	4
심장	0.17	0.05	3	0.33	NA	1	0.08	0.02	4
근육	0.09	0.02	3	0.19	NA	1	0.08	0.04	4
뼈	0.16	0.04	3	0.19	NA	1	0.16	0.08	4
뇌	0.04	0.03	3	0.03	NA	1	0.01	0.00	4
종양	6.15	0.56	3	0.75	NA	1	4.51	0.74	4
비율									
종양:혈액	12.73	2.57	3	1.46	NA	1	25.35	1.23	4
종양:간	9.43	0.53	3	2.46	NA	1	6.51	0.27	4
종양:비장	24.31	4.01	3	4.81	NA	1	18.13	5.65	4
종양:근육	68.67	12.44	3	8.66	NA	1	62.92	16.27	4
종양:뼈	38.59	5.76	3	8.51	NA	1	39.30	34.86	4
종양:폐	10.76	0.71	3	1.51	NA	1	15.76	1.35	4
종양:신장	1.93	0.24	3	0.34	NA	1	1.59	0.23	4

[0568]

표 10

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [¹²⁵I]BL40의 생체분포 데이터(% ID/g), 트레이서 투여 전 15분 전에 7.5 µg의 LY2510924(복강내)의 주사를 받은 1시간 차단 그룹의 마우스.

[¹²⁵ I]BL40	1 시간			1 시간 차단			2 시간		
	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n
혈액	0.42	0.14	5	1.36	0.62	4	0.07	0.01	6
지방	0.08	0.06	5	0.23	0.11	4	0.03	0.01	6
고환	0.18	0.07	5	0.37	0.17	4	0.06	0.01	6
장	0.31	0.09	5	0.42	0.18	4	0.14	0.05	6
비장	0.49	0.14	5	0.75	0.27	4	0.30	0.02	6
간	0.97	0.05	5	0.86	0.23	4	0.96	0.19	6
췌장	0.15	0.07	5	1.32	0.36	4	0.10	0.08	6
부신	0.27	0.11	5	0.41	0.18	4	0.21	0.11	6
신장	3.14	0.35	5	0.76	0.56	4	2.76	0.28	6
폐	0.64	0.18	5	13.62	7.48	4	0.27	0.02	6
심장	0.16	0.03	5	1.60	0.64	4	0.06	0.01	6
Z138	21.13	2.09	5	0.48	0.17	4	20.72	1.92	6
근육	0.11	0.05	5	5.75	1.79	4	0.06	0.02	6
뼈	0.31	0.15	5	0.31	0.14	4	0.31	0.16	6
뇌	0.02	0.01	5	0.70	0.32	4	0.03	0.04	6
위	0.19	0.15	5	0.05	0.01	4	0.06	0.01	6
비율									
종양:혈액	54.28	12.76	5	5.06	2.85	4	298.10	57.49	6
종양:간	21.86	2.15	5	4.47	1.39	4	22.16	3.81	6
종양:비장	45.03	10.08	5	7.63	2.94	4	69.73	8.27	6
종양:근육	207.70	73.53	5	21.49	11.85	4	381.50	90.28	6
종양:뼈	80.68	34.58	5	10.08	5.92	4	76.47	26.76	6
종양:폐	34.94	8.74	5	4.18	2.31	4	76.59	9.20	6
종양:신장	6.76	0.66	5	0.60	0.47	4	7.55	0.92	6

[0569]

표 11

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [¹⁸F]BL41의 생체분포 데이터(% ID/g). 트레이서 투여 전 15분 전에 7.5 µg의 LY2510924(복강내)의 주사를 받은 1시간 차단 그룹의 마우스.

[¹⁸ F]BL41	1 시간			1 시간 차단			2 시간		
	평균	SD	n	평균	SD	n	평균	SD	n
혈액	0.37	0.06	3	1.20	0.86	4	0.09	0.01	7
지방	0.05	0.01	3	0.18	0.11	4	0.03	0.02	7
고환	0.15	0.04	3	0.32	0.13	4	0.05	0.01	7
장	0.26	0.04	3	0.60	0.16	4	0.17	0.06	7
비장	0.46	0.08	3	0.71	0.22	4	0.36	0.06	7
간	0.73	0.14	3	0.86	0.22	4	0.73	0.11	7
췌장	0.11	0.02	3	0.69	0.65	4	0.07	0.02	7
부신	0.18	0.07	3	0.75	0.33	4	0.12	0.04	7
신장	2.83	0.43	3	5.57	3.13	4	2.25	0.24	7
폐	0.77	0.18	3	1.39	0.87	4	0.35	0.13	7
심장	0.16	0.04	3	0.43	0.25	4	0.06	0.01	7
Z138	16.90	3.25	3	5.86	2.89	4	17.62	1.85	6
근육	0.12	0.03	3	0.31	0.13	4	0.13	0.03	7
뼈	0.25	0.02	3	0.67	0.37	4	0.21	0.05	7
뇌	0.03	0.01	3	0.05	0.02	4	0.05	0.04	7
위	0.09	0.03	3	0.24	0.08	4	0.07	0.03	7
비율									
종양:혈액	46.01	7.45	3	8.74	7.47	4	198.30	18.88	7
종양:간	23.15	1.88	3	7.77	5.22	4	24.50	3.29	7
종양:비장	37.16	7.35	3	9.13	8.20	4	49.39	8.94	7
종양:근육	147.30	46.31	3	24.02	16.12	4	146.80	41.09	7
종양:뼈	67.49	8.07	3	13.02	11.82	4	88.06	19.37	7
종양:폐	23.18	8.03	3	6.87	6.16	4	53.31	11.47	7
종양:신장	5.94	0.40	3	1.63	1.40	4	7.87	0.63	7

[0570]

표 12

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [⁶⁸Ga]Ga-BL42의 생체분포 데이터(% ID/g).

[⁶⁸ Ga]Ga-BL42	1 시간		
	평균	SD	n
혈액	0.43	0.05	3
지방	0.08	0.02	3
교환	0.18	0.04	3
장	0.36	0.03	3
비장	4.67	1.22	3
간	15.50	2.29	3
췌장	0.16	0.02	3
부신	0.96	0.18	3
신장	6.11	1.39	3
폐	2.80	2.04	3
심장	0.24	0.01	3
Z138	16.26	1.34	3
근육	0.18	0.03	3
뼈	2.51	1.55	3
뇌	0.03	0.02	3
위	0.16	0.02	3
비율			
종양:혈액	37.93	6.98	3
종양:간	1.06	0.18	3
종양:비장	3.61	0.82	3
종양:근육	91.81	23.29	3
종양:뼈	9.83	8.54	3
종양:폐	8.00	4.99	3
종양:신장	2.75	0.68	3

[0571]

표 13

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [⁶⁸Ga]Ga-BL43의 생체분포 데이터(% ID/g)

[⁶⁸ Ga]Ga-BL43	1 시간		
	평균	SD	n
혈액	0.63	0.27	5
지방	0.15	0.08	5
고환	0.29	0.12	5
장	0.48	0.11	5
비장	0.45	0.16	5
간	1.92	0.40	5
췌장	0.20	0.13	5
부신	0.25	0.14	5
신장	4.48	1.46	5
폐	0.89	0.27	5
심장	0.28	0.12	5
Z138	11.81	2.42	5
근육	0.23	0.18	5
뼈	0.34	0.16	5
뇌	0.02	0.01	5
위	0.16	0.07	5
비율			
종양:혈액	20.60	6.85	5
종양:간	6.25	1.17	5
종양:비장	28.27	9.20	5
종양:근육	79.03	48.29	5
종양:뼈	39.49	15.03	5
종양:폐	13.94	3.60	5
종양:신장	2.78	0.80	5

[0572]

표 14

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL44의 생체분포 데이터(% ID/g).

[^{68}Ga]Ga-BL44	1 시간		
	평균	SD	n
혈액	0.26	0.08	3
지방	0.09	0.03	3
고환	0.16	0.07	3
장	0.19	0.04	3
비장	0.20	0.03	3
간	0.50	0.07	3
췌장	0.07	0.02	3
부신	0.16	0.06	3
신장	2.47	0.21	3
폐	0.41	0.10	3
심장	0.10	0.02	3
Z138	18.35	1.76	3
근육	0.16	0.17	3
뼈	0.23	0.11	3
뇌	0.02	0.00	3
위	0.05	0.01	3
비율			
종양:혈액	73.09	15.89	3
종양:간	36.78	3.31	3
종양:비장	92.14	19.84	3
종양:근육	221.68	171.40	3
종양:뼈	91.52	34.62	3
종양:폐	46.07	9.46	3
종양:신장	7.45	0.51	3

[0573]

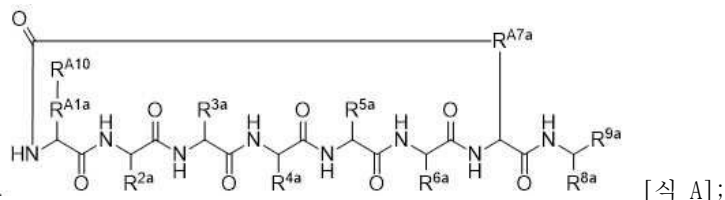
표 15

선택된 시점에서 Z138 종양 포함 마우스에서 [^{68}Ga]Ga-BL45의 생체분포 데이터(% ID/g).

[^{68}Ga]Ga-BL45	1 시간		
	평균	SD	n
혈액	0.46	0.11	3
지방	0.04	0.01	2
고환	0.39	0.20	3
장	0.31	0.08	3
비장	0.22	0.05	3
간	0.40	0.02	3
췌장	0.14	0.04	3
부신	0.23	0.17	3
신장	2.84	0.14	3
폐	0.48	0.06	3
심장	0.15	0.04	3
Z138	14.39	5.01	3
근육	0.35	0.25	3
뼈	0.19	0.09	3
뇌	0.02	0.00	3
위	0.06	0.01	3
비율			
종양:혈액	31.04	4.36	3
종양:간	36.07	10.76	3
종양:비장	64.39	16.76	3
종양:근육	51.16	24.92	3
종양:뼈	87.49	39.63	3
종양:폐	30.41	12.13	3
종양:신장	5.12	2.02	3

번호로 표시되는 구체예

1. 식 A의 화합물 또는 식 A의 염 또는 용매화물:



R^{2a} 는 $-(\text{CH}_2)-(\text{R}^{2b})-$ (페닐)이고, R^{2b} 는 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이며, 페닐은 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{2c}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{2c}$, 또는 $-\text{O}$ -페닐로 4-치환되고, 페닐은 선택적으로 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 3-치환되며, 페닐은 선택적으로 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 5-치환되고, $-\text{O}$ -페닐 고리는 선택적으로 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{2c}$, $-\text{SH}$, 또는 $-\text{SR}^{2c}$ 로 4-치환되며, $-\text{O}$ -페닐 고리는 선택적으로 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 3-치환되고, $-\text{O}$ -페닐 고리는 선택적으로 할로겐 또는 $-\text{OH}$ 로 5-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1 - C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

R^{3a} 는 R^{3b} R^{3c} 이며, R^{3b} 는 선형 C_1 - C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐이고, C_2 - C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나

이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

[0580] R^{4a} 는 $R^{4b} R^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{4c} 는 $-N(R^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

[0581] R^{5a} 는 $-(CH_2)_{1-3}-R^{5b}$ 이며, $-(CH_2)_{2-3}-$ 의 1개의 탄소는 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되고, R^{5b} 는:

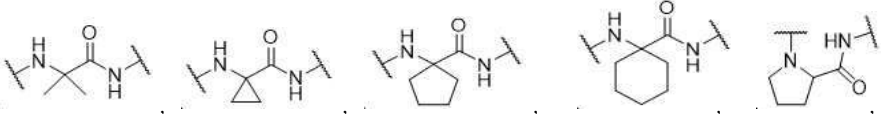
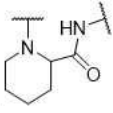
[0582] 다음: $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, $-SR^{5c}$, 또는 -O-페닐로 4-치환; 할로젠 또는 -OH로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐; 여기서 -O-페닐 고리는 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{5c}$, $-SH$, 또는 $-SR^{5c}$ 로 선택적으로 4-치환되고, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 3-치환되며, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 5-치환되는 것인 페닐; 또는

[0583] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, $-OH$, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며;

[0584] 각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

[0585] 어느 하나의 R^{6a} 는 없거나, 메틸, 에틸, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}R^{6b} R^{6c}$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}R^{6b} R^{6c}$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b} R^{6c}$ 이며, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 -O-이고, R^{6c} 는:

[0586] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

[0587] 또는 $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-$ 는 , 또는 로 대체되고;

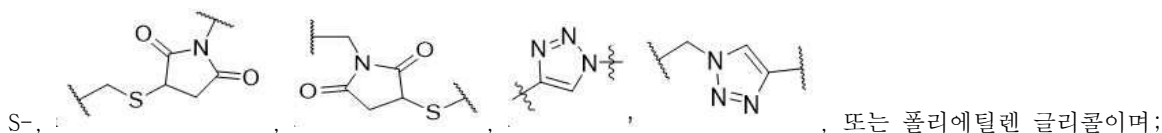
[0588] R^{A7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고;

[0589] R^{8a} 는 $R^{8b} R^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알킬닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{8c} 는 $-N(R^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

[0590] R^{9a} 는: $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)-OH$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-R^{9b}-R^{9c}$, 또는 $-R^{9b}-$

[링커]-R_{n1}^x이고, 여기서:

[0591] R^{9b}는 -CH₂-NH-C(O)-, -CH₂-C(O)-, -CH₂-O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -CH₂-NHC(S)-, -C(S)NH-, -CH₂-N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -CH₂-N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -CH₂-NHC(S)NH-, -CH₂-NHC(O)NH-, -CH₂-S-, -CH₂-S(O)-, -CH₂-S(O)₂-, -CH₂-S(O)₂-NH-, -CH₂-S(O)-NH-, -CH₂-Se-, -CH₂-Se(O)-, -CH₂-Se(O)₂-, -CH₂-NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -CH₂-OP(O)(O⁻)O-, -CH₂-포스파미드-, -CH₂-티오포스포다이에스테르-, -CH₂-S-테트라플루오로페닐-



[0592] R^{9c}는 수소 또는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C₁-C₂₀ 알킬, C₂-C₂₀ 알케닐 또는 C₂-C₂₀ 알키닐이고, C₂-C₂₀에서 0-6개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설프산, 설프산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0593] R^{A10}은 없거나 -[링커]-R_{n1}^x이며;

[0594] R^{A10}이 없을 때, R^{A1a}는:

[0595] 선형 C₁-C₅ 알킬, C₂-C₅ 알케닐, 또는 C₂-C₅ 알키닐이며, C₂-C₅에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 또는 -O-CH₃으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 C-치환되거나;

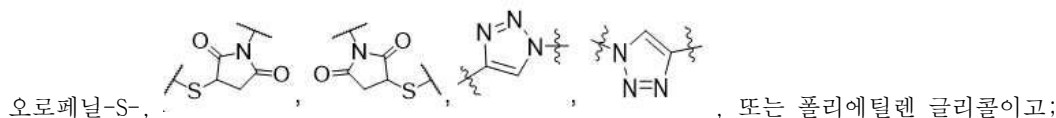
[0596] 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, 또는 C₂-C₁₀ 알키닐이고, C₂-C₁₀에서 0-3개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되거나; 또는

[0597] R^{A1b}R^{A1c}이며, 여기서 R^{A1b}는 선형 C₁-C₃ 알킬레닐이고, C₂ 알킬레닐 또는 C₃ 알킬레닐은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되며, R^{A1c}는:

[0598] 5 또는 6-원 방향족 고리, 여기서 하나 이상의 탄소는 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 것인 고리; 또는

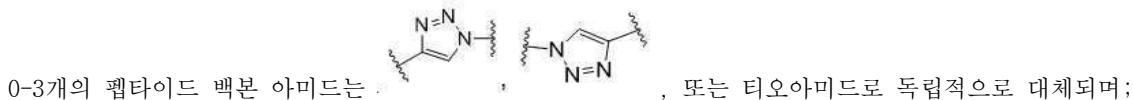
[0599] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, 할로젠, -OH, -OR^{A1d}, 아미노, -NHR^{A1d}, 및/또는 N(R^{A1d})₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기, 여기서 각각의 R^{A1d}는 독립적으로 C₁-C₃ 선형 또는 분지형 알킬 기인 것인 아릴 기이고;

[0600] R^{A10}이 -[링커]-R_{n1}^x이면, R^{A1a}는 R^{A1e}R^{A1f}이며, R^{A1e}는 선형 C₁-C₅ 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, C₂-C₅에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{A1f}는 -NH-C(O)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -NHC(S)-, -C(S)NH-, -N(CH₃)C(S)-, -C(O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(O)-, -C(S)N(CH₃)-, -NHC(S)NH-, -NHC(O)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -S(O)₂-NH-, -S(O)-NH-, -Se-, -Se(O)-, -Se(O)₂-, -NHNHC(O)-, -C(O)NHNH-, -OP(O)(O⁻)O-, -포스파미드-, -티오포스포다이에스테르-, -S-테트라플루



각각의 n_1 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

각각의 R^x 는 알부민 결합제, 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;



0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화되고;

단 식 A는 다음의 조합:

$-NH-CH(R^{2a})-C(O)-$ 가 Tyr 잔기를 형성하며;

$-NH-CH(R^{4a})-C(O)-$ 가 D-Arg 잔기를 형성하고;

$-NH-CH(R^{5a})-C(O)-$ 가 2NaI 잔기를 형성하며; 그리고

R^{6a} 는 없는 조합을 배제한다.

2. 구체예 1의 화합물로서, $-NH-CH(R^{A1a})-C(O)-$ 가 L-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.

3. 구체예 1 또는 2의 화합물로서, R^{A10} 은 없는 것인 화합물.

4. 구체예 3의 화합물로서, R^{A1a} 는 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(\text{페닐})$, $-S-C(O)-(\text{페닐})$, $-O-C(O)-(\text{페닐})$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 치환되는 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐인 것인 화합물.

5. 구체예 3의 화합물로서, R^{A1a} 는 -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(\text{페닐})$, $-S-C(O)-(\text{페닐})$, $-O-C(O)-(\text{페닐})$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 선택적으로 치환되는 선형 C_1-C_5 알킬인 것인 화합물.

6. 구체예 3의 화합물로서, R^{A1a} 는 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐인 것인 화합물.

7. 구체예 3의 화합물로서, R^{A1a} 는 분지형 C_1-C_{10} 알킬인 것인 화합물.

8. 구체예 3의 화합물로서, R^{A1a} 는 $R^{A1b}R^{A1c}$ 인 것인 화합물.

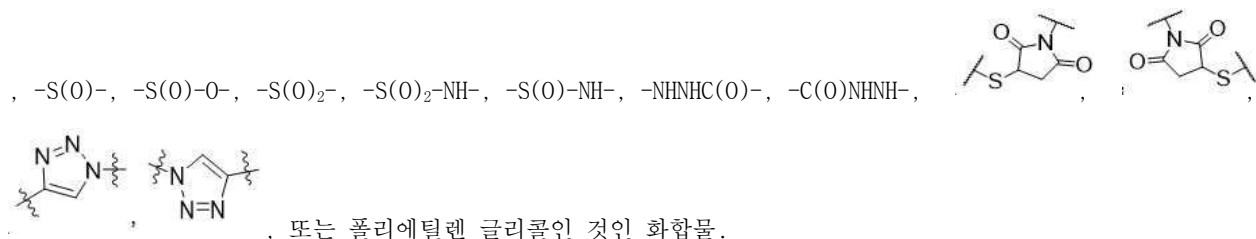
9. 구체예 8의 화합물로서, R^{A1b} 는 선형 C_1-C_3 알킬레닐인 것인 화합물.

10. 구체예 8 또는 9의 화합물로서, R^{A1c} 는 0-4개의 탄소가 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리인 것인 화합물.

11. 구체예 8 또는 9의 화합물로서, R^{A1c} 는 0-6개의 탄소가 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, -OH, $-OR^{A1d}$, 아미노, $-NHR^{A1d}$, 및/또는 $N(R^{A1d})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0-6개의 기

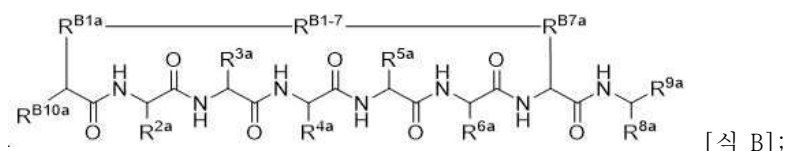
로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기인 것인 화합물.

- [0620] 12. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Phe 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0621] 13. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 1-Nal 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0622] 14. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0623] 15. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0624] 16. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Trp 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0625] 17. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A1a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(Ac) 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0626] 18. 구체예 1 또는 2의 화합물로서, R^{A10} 은 $-\text{[링커]}-\text{R}_{\text{n1}}^{\text{X}}$ 인 것인 화합물.
- [0627] 19. 구체예 18의 화합물로서, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐인 것인 화합물.
- [0628] 20. 화합물은 of 구체예 18, R^{A1e} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.
- [0629] 21. 구체예 18 내지 20 중 어느 하나의 화합물로서, R^{A1f} 는 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}-$

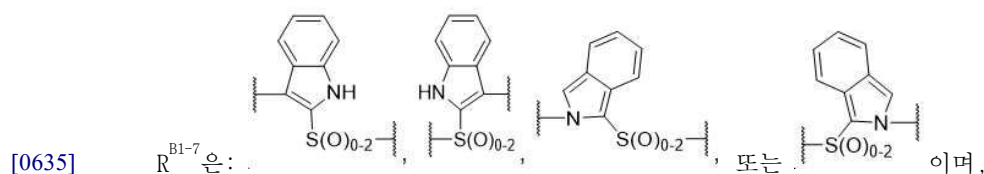


- [0630] 22. 구체예 1 내지 21 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{\text{A7a}})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0631] 23. 구체예 1 내지 22 중 어느 하나의 화합물로서, R^{A7a} 는 C_1-C_3 알키에닐인 것인 화합물.
- [0632] 24. 구체예 23의 화합물로서, R^{A7a} 는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 인 것인 화합물.

- [0633] 25. 식 B의 화합물 또는 식 B의 염 또는 용매화물:



- [0634] R^{B1a} 는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{10} 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2-C_{10} 에서 하나 이상의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 선택적으로 독립적으로 대체되고;



- [0636] 여기서 인들 및 아이소인들은 $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{\text{B1-7b}}$, $-\text{CO}-$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{아릴}$, $-\text{NH}_2$,

$-\text{NHR}^{\text{B1-7b}}$, N_3 , $-\text{NH}$, $-\text{CHO}$, 및/또는 $-\text{R}^{\text{B1-7b}}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, 각각의 $\text{R}^{\text{B1-7b}}$ 는 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이며;

[0637] R^{B7a} 는 선형 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬레닐이고 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며;

[0638] R^{2a} 는 $-(\text{CH}_2)-(\text{R}^{2b})-(\text{페닐})$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이며, 페닐은 선택적으로 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{2c}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{2c}$, 또는 $-\text{O}$ -페닐로 4-치환되고, 페닐은 선택적으로 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 3-치환되며, 페닐은 선택적으로 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 5-치환되고, $-\text{O}$ -페닐 고리는 선택적으로 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{2c}$, $-\text{SH}$, 또는 $-\text{SR}^{2c}$ 로 4-치환되며, $-\text{O}$ -페닐 고리는 선택적으로 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 3-치환되고, $-\text{O}$ -페닐 고리는 선택적으로 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 5-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

[0639] R^{3a} 는 $\text{R}^{3b}\text{R}^{3c}$ 이며, R^{3b} 는 선형 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, $\text{C}_2\text{-C}_5$ 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{3c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이며;

[0640] R^{4a} 는 $\text{R}^{4b}\text{R}^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, $\text{C}_2\text{-C}_5$ 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;

[0641] R^{5a} 는 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-R}^{5b}$ 이며, $-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 의 1개의 탄소는 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되고, R^{5b} 는:

[0642] 다음: $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{5c}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{5c}$, 또는 $-\text{O}$ -페닐로 4-치환; 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐; 여기서 $-\text{O}$ -페닐 고리는 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{5c}$, $-\text{SH}$, 또는 $-\text{SR}^{5c}$ 로 선택적으로 4-치환되고, $-\text{O}$ -페닐 고리는 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 선택적으로 3-치환되며, $-\text{O}$ -페닐 고리는 할로젠 또는 $-\text{OH}$ 로 선택적으로 5-치환되는 것인 페닐; 또는

[0643] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{5c}$, 아미노, $-\text{NHR}^{5c}$, 및/또는 $\text{N}(\text{R}^{5c})_2$ 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며;

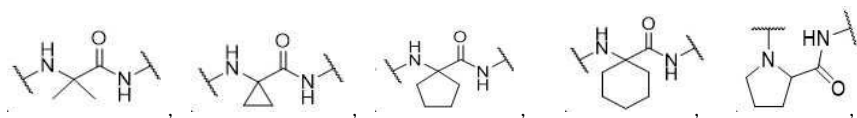
[0644] 각각의 R^{5c} 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

[0645] 어느 하나의 R^{6a} 는 없거나, 메틸, 에틸, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-OH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-SH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-COOH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-CONH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b, 6c}$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-SH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-CONH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}^{6b, 6c}$, $-\text{CH}_2\text{-R}^{6b}\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-R}^{6b}\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-(R}^{6b})_{1-3}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-R}^{6b}\text{-CONH}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{-R}^{6b, 6c}$ 이며, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{O}-$ 이고, R^{6c} 는:

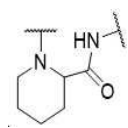
[0646] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

[0647]

또는 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{6a})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 는



또는



로 대체되며;

[0648]

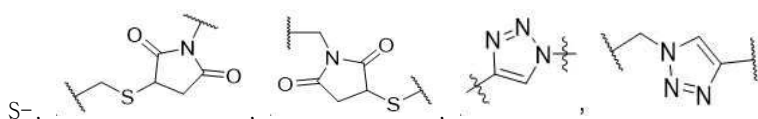
R^{8a} 는 $\text{R}^{8b}\text{R}^{8c}$ 이고, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{8c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

[0649]

R^{9a} 는: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{R}^{9b}-\text{R}^{9c}$, 또는 $-\text{R}^{9b}-[\text{링커}]-\text{R}^{9c}$ 이고, 여기서:

[0650]

R^{9b} 는 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{Se}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{포스파미드}-$, $-\text{CH}_2-\text{티오포스포다이에스테르}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{테트라플루오로페닐}-$



$\text{S}-$, 또는 폴리에틸렌 글리콜이며;

[0651]

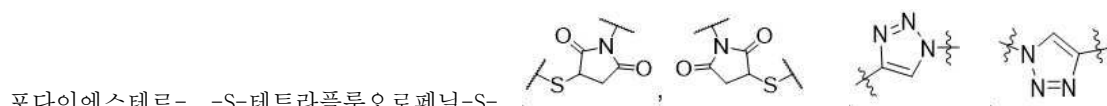
R^{9c} 는 수소 또는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, C_2-C_{20} 에서 0-6개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되며;

[0652]

$\text{R}^{\text{B}10a}$ 는 아민, $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_{1-2}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_{2-3}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{페닐})$, 또는 $-\text{R}^{\text{B}10b}-[\text{링커}]-\text{R}^{\text{B}10b}$ 이고 여기서 $\text{R}^{\text{B}10b}$ 는:

[0653]

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{Se}-$, $-\text{Se}(\text{O})-$, $-\text{Se}(\text{O})_2-$, $-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$, $-\text{포스파미드}-$, $-\text{티오포스}$



포다이에스테르-, $-\text{S}-\text{테트라플루오로페닐}-\text{S}-$, 또는 폴리에틸렌 글리콜이며;

[0654]

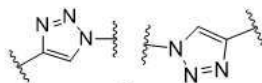
각각의 n_1 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0655]

각각의 R^x 는 알부민 결합제, 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이며;

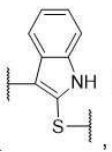
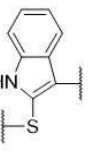
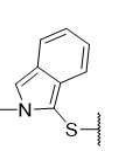
[0656]

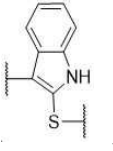
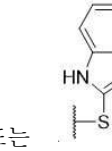
0-3개의 펩타이드 백본 아미드는

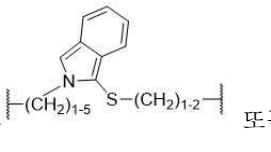
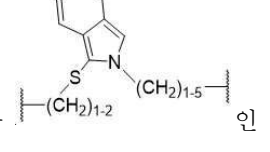


, 또는 티오아미드로 독립적으로 대체되고;

[0657] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

[0658] 26. 구체예 25의 화합물로서, R^{B1-7} 은 , , , 또는 인 것인 화합물.

[0659] 27. 구체예 25의 화합물로서, R^{B1a} 는 $-(CH_2)_{1-2}-$ 이고, R^{B1-7} 은 , 또는 이며, R^{B7a} 는 $-(CH_2)_{1-2}-$ 인 것인 화합물.

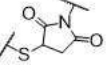
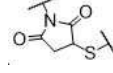
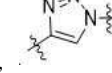
[0660] 28. 구체예 25의 화합물로서, $R^{B1a}-R^{B1-7}-R^{B7a}$ 는 , 또는 인 것인 화합물.

[0661] 29. 구체예 25 내지 28 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{B7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0662] 30. 구체예 25 내지 29 중 어느 하나의 화합물로서, R^{B10a} 는: 아민, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-NH-C(O)-CH_3$, 또는 $-NH-C(O)-$ (페닐)인 것인 화합물.

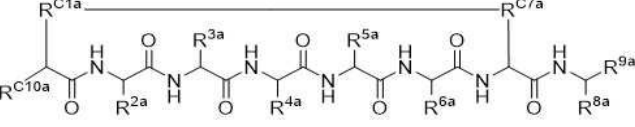
[0663] 31. 구체예 25 내지 29 중 어느 하나의 화합물로서, R^{B10a} 는 $-R^{B10b}-[링크어]-R_{n1}^X$ 인 것인 화합물.

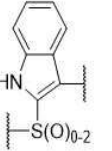
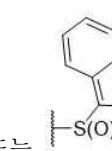
[0664] 32. 구체예 31의 화합물로서, R^{B10b} 는: $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHNHC(O)-$,

$-C(O)NHNH-$, , , , 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것인 화합물.

[0665] 33. 구체예 31의 화합물로서, R^{B10a} 는 $-NHC(O)-[링크어]-R_{n1}^X$ 또는 $-N(CH_3)C(O)-[링크어]-R_{n1}^X$ 인 것인 화합물.

[0666] 34. 식 C의 화합물 또는 식 C의 염 또는 용매화물:

[0667]  [식 C];

[0668] R^{C1a} 는: , 또는 이며, 인들 및 아이소인들은 $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-OH$, $-O-R^{C1b}$, $-CO-$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-O$ -아릴, $-NH_2$, $-NHR^{C1b}$, N_3 , $-NH$, $-CHO$, 및/또는 $-R^{C1b}$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^{C1b} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이며;

[0669] R^{2a} 는 $-(CH_2)-(R^{2b})-(페닐)$ 이고, R^{2b} 는 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이며, 페닐은 $-NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{2c}$,

-SH, $-SR^{2c}$, 또는 -O-페닐로 4-치환되고, 페닐은 선택적으로 할로겐 또는 -OH로 3-치환되며, 페닐은 선택적으로 할로겐 또는 -OH로 5-치환되고, -O-페닐 고리는 선택적으로 $-NH_2$, $-NO_2$, -OH, $-OR^{2c}$, -SH, 또는 $-SR^{2c}$ 로 4-치환되며, -O-페닐 고리는 선택적으로 할로겐 또는 -OH로 3-치환되고, -O-페닐 고리는 선택적으로 할로겐 또는 -OH로 5-치환되며, 각각의 R^{2c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

[0670] R^{3a} 는 $R^{3b}R^{3c}$ 이며, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{3c} 는 $-N(R^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

[0671] R^{4a} 는 $R^{4b}R^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{4c} 는 $-N(R^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이며, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이고;

[0672] R^{5a} 는 $-(CH_2)_{1-3}-R^{5b}$ 이며, $-(CH_2)_{2-3}$ 의 1개의 탄소는 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으로 대체되고, R^{5b} 는:

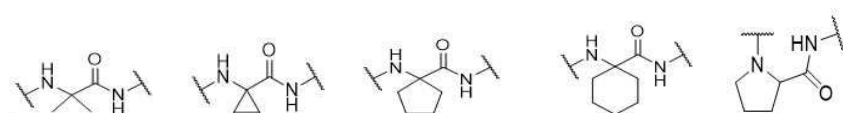
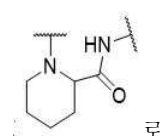
[0673] 다음: $-NH_2$, $-NO_2$, -OH, $-OR^{5c}$, -SH, $-SR^{5c}$, 또는 -O-페닐로 4-치환; 할로겐 또는 -OH로 3-치환; 및/또는 할로겐 또는 -OH로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐; 여기서 -O-페닐 고리는 $-NH_2$, $-NO_2$, -OH, $-OR^{5c}$, -SH, 또는 $-SR^{5c}$ 로 선택적으로 4-치환되고, -O-페닐 고리는 할로겐 또는 -OH로 선택적으로 3-치환되며, -O-페닐 고리는 할로겐 또는 -OH로 선택적으로 5-치환되는 것인 페닐; 또는

[0674] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 선택적으로 할로겐, -OH, $-OR^{5c}$, 아미노, $-NHR^{5c}$, 및/또는 $N(R^{5c})_2$ 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며;

[0675] 각각의 R^{5c} 는 독립적으로 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 기이고;

[0676] 어느 하나의 R^{6a} 는 H, 메틸, 에틸, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-C\equiv C-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-OH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-SH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-NH_2$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-COOH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}-CONH$, $-CH=CH-(CH_2)_{1-3}R^{6b}R^{6c}$, $-CH_2-R^{6b}-OH$, $-CH_2-R^{6b}-COOH$, $-CH_2-(R^{6b})_{1-3}-NH_2$, $-CH_2-R^{6b}-CONH$, 또는 $-CH_2-R^{6b}R^{6c}$ 이며, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ 또는 -O-이고, R^{6c} 는:

[0677] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

[0678] 또는 $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-$ 는 , 또는 로 대체되고;

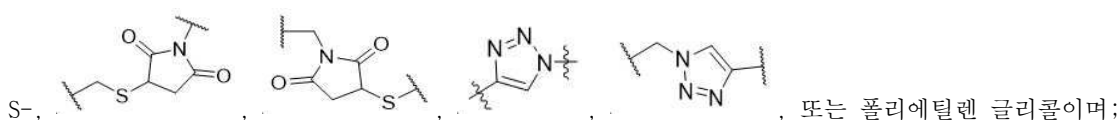
[0679] R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐이며 선택적으로 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자

로 독립적으로 대체되고;

[0680] R^{8a} 는 $R^{8b}R^{8c}$ 이며, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 하나 이상의 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, R^{8c} 는 $-N(R^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬이며;

[0681] R^{9a} 는: $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)-OH$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-R^{9b}-R^{9c}$, 또는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}$ 이고, 여기서:

[0682] R^{9b} 는 $-CH_2-NH-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-CH_2-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-CH_2-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-CH_2-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-CH_2-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-CH_2-NHC(S)NH-$, $-CH_2-NHC(O)NH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-S(O)-$, $-CH_2-S(O)_2-$, $-CH_2-S(O)_2-NH-$, $-CH_2-S(O)-NH-$, $-CH_2-Se-$, $-CH_2-Se(O)-$, $-CH_2-Se(O)_2-$, $-CH_2-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-CH_2-OP(O)(O^-)O-$, $-CH_2-포스파미드-$, $-CH_2-티오포스포다이에스테르-$, $-CH_2-S-테트라플루오로페닐-$

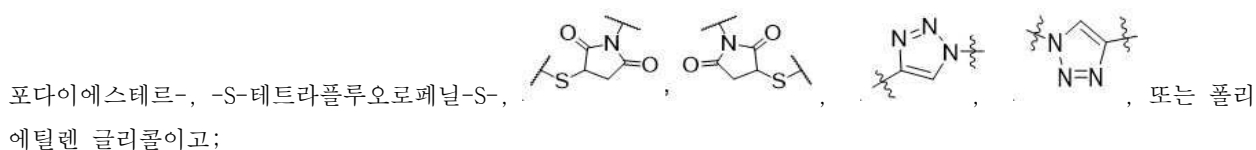


[0683] R^{9c} 는 수소 또는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, C_2-C_{20} 에서 0-6개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설폰산, 설피산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0684] R^{C10a} 는 $R^{C10b}-R^{C10c}-[링크]-R^{C10d}$ 또는 R^{C10d} 이며, 여기서:

[0685] R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며;

[0686] R^{C10c} 는 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-포스파미드-$, $-티오포스$



[0687] R^{C10d} 는:

[0688] 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이거나, 여기서 C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되며, 선택적으로 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되고;

[0689] 분지형 C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이거나, 여기서 C_2-C_{10} 에서 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 의해 독립적으로 치환되거나; 또는

[0690] $R^{C10e}R^{C10f}$ 이며, 여기서 R^{C10e} 는 선형 C_1-C_3 알킬이고, C_2 알킬 또는 C_3 알킬은 N, S, 또는 O 헤테로원자로 선택적으

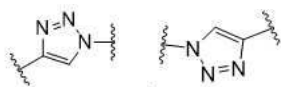
로 대체되며, 여기서 R^{C10f} 는:

[0691] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리이거나;

[0692] 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 할로겐, $-OH$, $-OR^{C10g}$, 아미노, $-NHR^{C10g}$, 및/또는 $N(R^{C10g})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용합된 이환식 또는 용합된 삼환식 아릴 기이며, 여기서 R^{C10g} 는 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0693] 각각의 $n1$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0694] 각각의 R^X 는 알부민 결합제, 치료 모이어티, 형광 표지, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기이고;



[0695] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 , 또는 티오아미드로 독립적으로 대체되며; 그리고

[0696] 0-3개의 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화된다.

[0697] 35. 구체예 34의 화합물로서, $-NH-CH(R^{C7a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0698] 36. 구체예 34 또는 35의 화합물로서, R^{C7a} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.

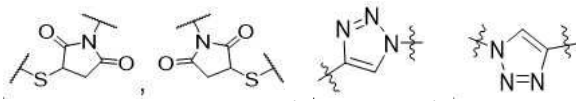
[0699] 37. 구체예 34 또는 35의 화합물로서, R^{C7a} 는 $-(CH_2)_{1-2}$ -인 것인 화합물.

[0700] 38. 구체예 34 내지 37 중 어느 하나의 화합물로서, R^{C10a} 는 $R^{C10b}-R^{C10c}-[링크]-R^{X}_{n1}$ 인 것인 화합물.

[0701] 39. 구체예 38의 화합물로서, R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐인 것인 화합물.

[0702] 40. 구체예 38의 화합물로서, R^{C10b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.

[0703] 41. 구체예 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물로서, R^{C10c} 는: $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$,



$-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것인 화합물.

[0704] 42. 구체예 38 내지 40 중 어느 하나의 화합물로서, R^{C10c} 는 $-NHC(O)-$ 또는 $-N(CH_3)C(O)-$ 인 것인 화합물.

[0705] 43. 구체예 34 내지 37 중 어느 하나의 화합물로서, R^{C10a} 는 R^{C10d} 인 것인 화합물.

[0706] 44. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d} 는 선형 C_1-C_5 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$, $-S-CH_3$, 또는 $-O-CH_3$ 으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 것인 화합물.

[0707] 45. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d} 는 선택적으로: $-SH$, $-OH$, 아미노, 카르복시, 구아니디노, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-(CH_3)_{1-2}$, $-NH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_{2-3}$,

-S-CH₃, 또는 -O-CH₃으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 선형 C₁-C₅ 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐인 것인 화합물.

[0708] 46. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d}는 선택적으로: -SH, -OH, 아미노, 카르복시, 구아니디노, -NH-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-(페닐), -S-C(O)-(페닐), -O-C(O)-(페닐), -NH-(CH₃)₁₋₂, -NH₂-CH₃, -N(CH₃)₂₋₃, -S-CH₃, 또는 -O-CH₃으로부터 선택된 단일 치환기로 C-치환되는 선형 C₁-C₅ 알킬인 것인 화합물.

[0709] 47. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d}는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이고, C₂-C₁₀에서 0-3개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되는 것인 화합물.

[0710] 48. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d}는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐인 것인 화합물.

[0711] 49. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d}는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬인 것인 화합물.

[0712] 50. 구체예 43의 화합물로서, R^{C10d}는 R^{C10e}R^{C10f}인 것인 화합물.

[0713] 51. 구체예 50의 화합물로서, R^{C10e}는 선형 C₁-C₃ 알킬인 것인 화합물.

[0714] 52. 구체예 50 또는 51의 화합물로서, R^{C10f}는 0-4개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 옥소, 하이드록실, 설포하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 기로 치환된 5 또는 6-원 방향족 고리인 것인 화합물.

[0715] 53. 구체예 50 또는 51의 화합물로서, R^{C10f}는 0-6개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되고, 할로겐, -OH, -OR^{C10g}, 아미노, -NHR^{C10g}, 및/또는 N(R^{C10g})₂로부터 독립적으로 선택된 0-6개의 기로 치환된 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기이며, R^{C10g}는 C₁-C₃ 선형 또는 분지형 알킬인 것인 화합물.

[0716] 54. 구체예 53의 화합물로서, R^{C10g}는 메틸인 것인 화합물.

[0717] 55. 구체예 1 내지 54 중 어느 하나의 화합물로서, 펩타이드 백본 아미드는 대체되지 않는 것인 화합물.

[0718] 56. 구체예 1 내지 55 중 어느 하나의 화합물로서, 펩타이드 백본 아미드는 N-메틸화되지 않는 것인 화합물.

[0719] 57. 구체예 1 내지 56 중 어느 하나의 화합물로서, R^{2b}는 없거나 또는 -CH₂-인 것인 화합물.

[0720] 58. 구체예 1 내지 56 중 어느 하나의 화합물로서, R^{2a}는 -(CH₂)-(R^{2b})-(페닐)이고, R^{2b}는 없거나 또는 -CH₂-이며, 페닐은 -NH₂, -NO₂, -OH, -SH, 또는 -O-페닐로 4-치환되는 것인 화합물.

[0721] 59. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0722] 60. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 Tyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0723] 61. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 Phe 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0724] 62. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 (4-NO₂)-Phe 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0725] 63. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 (4-NH₂)-Phe 잔기를 형성하는 것인 화합물.

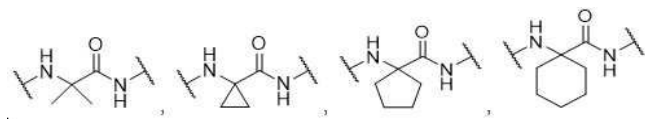
[0726] 64. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, -NH-CH(R^{2a})-C(O)-는 hTyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.

- [0727] 65. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (3-I)Tyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0728] 66. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Glu 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0729] 67. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Gln 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0730] 68. 구체예 1 내지 58 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{2a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Tyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0731] 69. 구체예 1 내지 68 중 어느 하나의 화합물로서, R^{3a} 는 $\text{R}^{3b}\text{R}^{3c}$ 이고, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, R^{3c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{3d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬인 것인 화합물.
- [0732] 70. 구체예 1 내지 69 중 어느 하나의 화합물로서, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐인 것인 화합물.
- [0733] 71. 구체예 1 내지 69 중 어느 하나의 화합물로서, R^{3b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.
- [0734] 72. 구체예 1 내지 71 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 R^{3d} 는 독립적으로 -H 또는 메틸인 것인 화합물.
- [0735] 73. 구체예 1 내지 71 중 어느 하나의 화합물로서, R^{3c} 는 $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{NH}_3$ 인 것인 화합물.
- [0736] 74. 구체예 1 내지 71 중 어느 하나의 화합물로서, R^{3c} 는 구아니디노인 것인 화합물.
- [0737] 75. 구체예 1 내지 74 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0738] 76. 구체예 1 내지 74 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0739] 77. 구체예 1 내지 74 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Arg(Me)₂(비대칭) 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0740] 78. 구체예 1 내지 74 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{3a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Arg(Me) 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0741] 79. 구체예 1 내지 78 중 어느 하나의 화합물로서, R^{4a} 는 $\text{R}^{4b}\text{R}^{4c}$ 이고, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, R^{4c} 는 $-\text{N}(\text{R}^{4d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬인 것인 화합물.
- [0742] 80. 구체예 1 내지 79 중 어느 하나의 화합물로서, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐인 것인 화합물.
- [0743] 81. 구체예 1 내지 79 중 어느 하나의 화합물로서, R^{4b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.
- [0744] 82. 구체예 1 내지 81 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 R^{4d} 는 독립적으로 -H 또는 메틸인 것인 화합물.
- [0745] 83. 구체예 1 내지 81 중 어느 하나의 화합물로서, R^{4c} 는 $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{NH}_3$ 인 것인 화합물.
- [0746] 84. 구체예 1 내지 81 중 어느 하나의 화합물로서, R^{4c} 는 구아니디노인 것인 화합물.

- [0747] 85. 구체예 1 내지 78 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0748] 86. 구체예 1 내지 78 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-Arg 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0749] 87. 구체예 1 내지 78 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 D-hArg 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0750] 88. 구체예 1 내지 88 중 어느 하나의 화합물로서, R^{5a} 는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{5b}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^{5b}$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^{5b}$ 인 것인 화합물.
- [0751] 89. 구체예 1 내지 88 중 어느 하나의 화합물로서, R^{5b} 는 선택적으로 다음: $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{5c}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{5c}$, 또는 -O-페닐로 4-치환; 할로젠 또는 -OH로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐로서; 여기서 -O-페닐 고리는 $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{5c}$, $-\text{SH}$, 또는 $-\text{SR}^{5c}$ 로 선택적으로 4-치환되고, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 3-치환되며, -O-페닐 고리는 할로젠 또는 -OH로 선택적으로 5-치환되는 것인 페닐인 것인 화합물.
- [0752] 90. 구체예 1 내지 88 중 어느 하나의 화합물로서, R^{5b} 는 선택적으로 다음: $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, 또는 -O-페닐로 4-치환; 할로젠 또는 -OH로 3-치환; 및/또는 할로젠 또는 -OH로 5-치환 중 하나 또는 조합으로 선택적으로 치환된 페닐인 것인 화합물.
- [0753] 91. 구체예 1 내지 88 중 어느 하나의 화합물로서, R^{5b} 는 하나 이상의 탄소가 선택적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되고, 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{C10g}}$, 아미노, $-\text{NHR}^{\text{C10g}}$, 및/또는 $\text{N}(\text{R}^{\text{C10g}})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기인 것인 화합물.
- [0754] 92. 구체예 1 내지 88 중 어느 하나의 화합물로서, R^{5b} 는 0-3개의 탄소가 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 할로젠, $-\text{OH}$, 및/또는 아미노 중 하나 또는 조합으로 독립적으로 치환되는 융합된 이환식 또는 융합된 삼환식 아릴 기인 것인 화합물.
- [0755] 93. 구체예 1 내지 88 중 어느 하나의 화합물로서, R^{5b} 는 9-연결 안트라세닐을 배제하는 것인 화합물.
- [0756] 94. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0757] 95. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-(Ant)Ala 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0758] 96. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 2-Nal 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0759] 97. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Trp 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0760] 98. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 (4-NH₂)Phe 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0761] 99. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 hTyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0762] 100. 구체예 1 내지 87 중 어느 하나의 화합물로서, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{C}(\text{O})-$ 는 Tyr 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0763] 101. 구체예 1 내지 100 중 어느 하나의 화합물로서, R^{6a} 는 없거나 또는 메틸, 에틸, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{R}^{6b})_{1-3}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{CONH}$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{R}^{6b}-\text{R}^{6c}$ 이고, 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 없거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 또는 -O-인 것인 화합물.

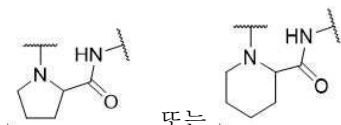
[0764] 102. 구체예 1 내지 101 중 어느 하나의 화합물로서, R^{6c} 는 0-3개의 탄소가 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되며, 선택적으로 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 니트로, 아미노, 및/또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 5 또는 6-원 방향족 고리인 것인 화합물.

[0765] 103. 구체예 1 내지 101 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-$ 는:



로 대체되는 것인 화합물.

[0766] 104. 구체예 1 내지 101 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-NH-$ 는:



[0767] , 또는 로 대체되는 것인 화합물.

[0768] 105. 구체예 1 내지 101 중 어느 하나의 화합물로서, R^{6a} 는 없는 것인 화합물.

[0769] 106. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0770] 107. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 His 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0771] 108. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-His 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0772] 109. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Glu 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0773] 110. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Gln 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0774] 111. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Ala 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0775] 112. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Phe 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0776] 113. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Ser 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0777] 114. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Dab 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0778] 115. 구체예 1 내지 102 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{6a})-C(O)-$ 는 D-Dap 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0779] 116. 구체예 1 내지 115 중 어느 하나의 화합물로서, R^{8a} 는 $R^{8b}R^{8c}$ 이고, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, R^{8c} 는 $-N(R^{8d})_{2-3}$ 또는 구아니디노이고, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_3 알킬인 것인 화합물.

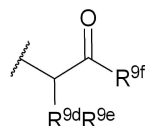
[0780] 117. 구체예 1 내지 116 중 어느 하나의 화합물로서, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐인 것인 화합물.

[0781] 118. 구체예 1 내지 116 중 어느 하나의 화합물로서, R^{8b} 는 선형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.

[0782] 119. 구체예 1 내지 118 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 R^{8d} 는 독립적으로 $-H$ 또는 메틸인 것인 화합물.

[0783] 120. 구체예 1 내지 118 중 어느 하나의 화합물로서, R^{8c} 는 $-NH_2$ 또는 $-NH_3$ 인 것인 화합물.

- [0784] 121. 구체예 1 내지 118 중 어느 하나의 화합물로서, R^{8c} 는 구아니디노인 것인 화합물.
- [0785] 122. 구체예 1 내지 121 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{8a})-C(O)-$ 는 L-아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0786] 123. 구체예 1 내지 115 중 어느 하나의 화합물로서, $-NH-CH(R^{8a})-C(O)-$ 는 Lys(iPr) 잔기를 형성하는 것인 화합물.
- [0787] 124. 구체예 1 내지 141 중 어느 하나의 화합물로서, R^{9a} 는: $-C(O)NH_2$, $-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)-OH$ 이거나, 또는 $-R^{9b}-R^{9c}$ 이고, 여기서 R^{9b} 는 $-C(O)NH-$ 인 것인 화합물.



- [0788] 125. 구체예 1 내지 124 중 어느 하나의 화합물로서, R^{9c} 는 $R^{9d}R^{9e}$ 이고, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐이며, C_2-C_5 에서 0-2개의 탄소는 N, S, 및/또는 O 헤테로원자로 독립적으로 대체되고, R^{9e} 는 카르복실산, 설폰산, 설피산, 인산, 아미노, 구아니디노, $-SH$, $-OH$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-S-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, $-NH-C(O)-(페닐)$, $-S-C(O)-(페닐)$, $-O-C(O)-(페닐)$, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$, 및 페닐이며, R^{9f} 는 아미노 또는 $-OH$ 인 것인 화합물.

- [0789] 126. 구체예 125의 화합물로서, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐, 알케닐레닐, 또는 알키닐레닐인 것인 화합물.

- [0790] 127. 구체예 125의 화합물로서, R^{9d} 는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬레닐인 것인 화합물.

- [0791] 128. 구체예 1 내지 124 중 어느 하나의 화합물로서, R^{9a} 는 $-R^{9b}-[링크]-R^{9c}$ 인 것인 화합물.

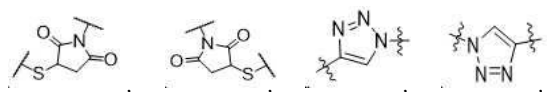
- [0792] 129. 구체예 128의 화합물로서, R^{9b} 는 $-C(O)NH-$ 인 것인 화합물.

- [0793] 130. 구체예 1 내지 129 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 링커는, 존재한다면, 독립적으로 X^1L^1 및/또는 $X^1(L^1)_2$ 의 1-10개 단위의 선형 또는 분지형 사슬이며, 여기서:

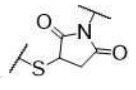
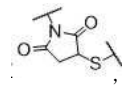
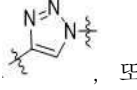
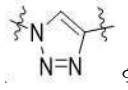
- [0794] 각각의 X^1 은, 독립적으로, 0-6개의 탄소가 독립적으로 N, S, 및/또는 O 헤테로원자에 의해 대체되며, 옥소, 하이드록실, 설프하이드릴, 할로젠, 구아니디노, 카르복실산, 설폰산, 설피산, 및/또는 인산 중 하나 또는 조합으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되는 선형, 분지형, 및/또는 고리형 C_1-C_{15} 알킬레닐, 알케닐레닐 또는 알키닐레닐이고;

- [0795] 각각의 L^1 은 독립적으로 $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-S(O)_2-NH-$, $-S(O)-NH-$, $-Se-$, $-Se(O)-$, $-Se(O)_2-$, $-NHNHC(O)-$, $-C(O)NHNH-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-포스파$

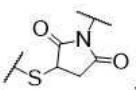
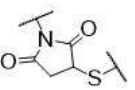
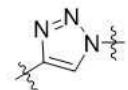
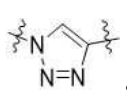
미드-, $-티오포스포다이에스테르-$, $-S-$ 테트라플루오로페닐- $S-$, 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것인 화합물.



- [0796] 131. 구체예 130의 화합물로서, 각각의 L^1 은 독립적으로 $-S-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-N(CH_3)C(S)-$, $-C(S)N(CH_3)-$, $NHC(S)NH-$, $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-Se-$, $-Se(O)-$,

$-\text{Se}(\text{O})_2-$, $-\text{NHNHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{S}^-)\text{O}-$, , , , 또는  인 것인 화합물.

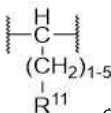
[0797] 131. 구체예 130의 화합물로서, 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{S}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$

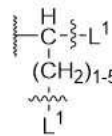
, , , , 또는  인 것인 화합물.

[0798] 132. 구체예 130의 화합물로서, 적어도 하나의 링커는 적어도 하나의 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 또는 인산을 포함하며, 생리적 pH에서 순 음전하를 가지는 것인 화합물.

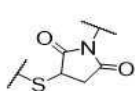
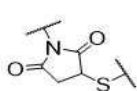
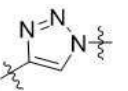
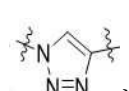
[0799] 133. 구체예 130 내지 132 중 어느 하나의 화합물로서, 적어도 하나의 링커는 X^1L^1 의 1-8개 단위 및 $X^1(L^1)_2$ 의 0-2개 단위로 이루어지는 것인 화합물.

[0800] 134. 구체예 130 내지 133 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 X^1 은 독립적으로 선형, 분지형, 및/또는 고리형 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 알킬레닐인 것인 화합물.

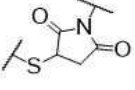
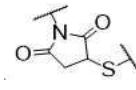
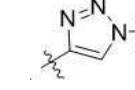
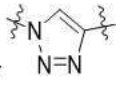
[0801] 135. 구체예 130 내지 133 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 X^1 은 독립적으로: $-\text{CH}-$;  이고, 각각의

R^{11} 은 독립적으로 카르복실산, 설펜산, 설펜산, 또는 인산; 또는  인 것인 화합물.

[0802] 136. 구체예 130 내지 135 중 어느 하나의 화합물로서, 두 X^1 기 사이의 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 이고, R^X 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{S}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, , , , 또는  인 것인 화합물.

[0803] 137. 구체예 130 내지 133 중 어느 하나의 화합물로서, 적어도 하나의 링커는 표 1에 열거된 단백질 생성 아미노산 잔기 및/또는 비단백질 생성 아미노산 잔기로부터 선택된 아미노산의 선형 또는 분지형 펩타이드이고, 두 X^1 기 사이의 각각의 L^1 은 메틸화되거나 또는 비메틸화되며, R^X 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 $-\text{S}-$,

$-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, , , , 또는  인 것인 화합물.

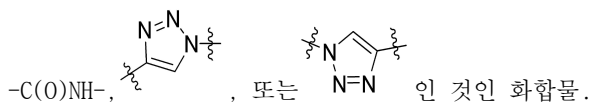
[0804] 138. 구체예 136 또는 137의 화합물로서, 두 X^1 기 사이의 각각의 L^1 은 비메틸화된 아미드인 것인 화합물.

[0805] 139. 구체예 130 내지 138 중 어느 하나의 화합물로서, 링커는: 시스테인산, Glu, Asp, 및/또는 2-아미노아디프산(2-Aad) 중 하나 또는 조합으로부터 선택된 1 내지 3개 아미노산의 펩타이드 링커를 형성하는 것인 화합물.

[0806] 140. 구체예 139의 화합물로서, 링커는 시스테인산, Glu, Asp, 또는 2-아미노아디프산(2-Aad)으로부터 선택된

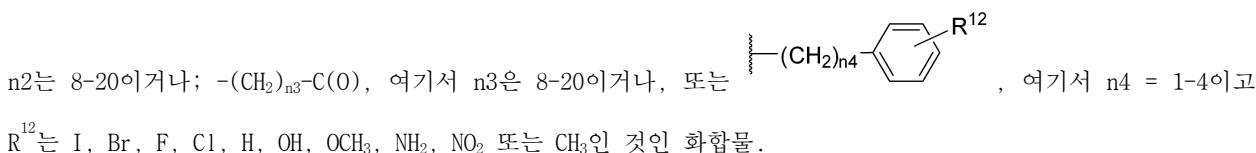
단일 아미노산 잔기를 형성하는 것인 화합물.

[0807] 141. 구체예 130 내지 140 중 어느 하나의 화합물로서, R^x 를 연결하는 각각의 L^1 은 독립적으로 $-NHC(O)-$,



[0808] 142. 구체예 130 내지 141 중 어느 하나의 화합물로서, 적어도 하나의 R^x 는 알부민 결합제인 것인 화합물.

[0809] 143. 구체예 142의 화합물로서, 알부민 결합제는 링커의 L^1 에 결합되며, 알부민 결합제는: $-(CH_2)_{n2}-CH_3$, 여기서



[0810] 144. 구체예 1 내지 143 중 어느 하나의 화합물로서, 적어도 하나의 R^x 는 방사성 표지된 기 또는 방사성 표지될 수 있는 기인 것인 화합물.

[0811] 145. 구체예 1 내지 144 중 어느 하나의 화합물로서, 방사성 표지된 기, 또는 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된 제1 링커, 및 알부민 결합제에 결합된 제2 링커를 포함하는 것인 화합물.

[0812] 146. 구체예 1 내지 144 중 어느 하나의 화합물로서, 제1 방사성 표지된 기, 또는 제1 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된 제1 링커, 및 제2 방사성 표지된 기, 또는 제2 방사성 표지될 수 있는 기에 결합된 제2 링커를 포함하며, 선택적으로 제1 링커 및 제2 링커 중 어느 하나 또는 둘 다에 부착된 알부민 결합제를 추가로 포함하는 것인 화합물.

[0813] 147. 구체예 1 내지 144 중 어느 하나의 화합물로서, 방사성 표지된 기 및/또는 방사성 표지될 수 있는 기로 이루어지는 1-2개의 기에 결합되고, 선택적으로 알부민 결합제에 추가로 결합된 단일 링커만을 포함하는 것인 화합물.

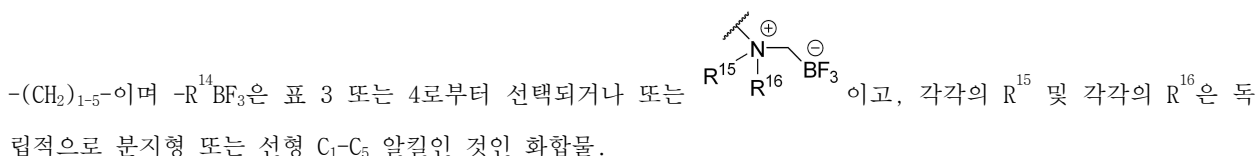
[0814] 148. 구체예 1 내지 147 중 어느 하나의 화합물로서, 각각의 방사성 표지될 수 있는 기는: 방사성 금속 또는 방사성 동위원소 결합 금속과 선택적으로 착체를 형성한 금속 킬레이터; 트라이플루오로보레이트(BF₃)를 함유한 보결 분자단; 또는 규소-불소 엑셉터 모이어티, 설포닐 플루오라이드, 또는 포스포닐 플루오라이드를 함유한 보결 분자단으로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

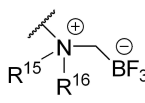
[0815] 149. 구체예 148의 화합물로서, 금속 킬레이터는 방사성 동위원소와 착체를 형성한 것인 화합물.

[0816] 150. 구체예 148 또는 149의 화합물로서, 금속 킬레이터는 폴리아미노카르복실레이트 킬레이터인 것인 화합물.

[0817] 151. 구체예 150의 화합물로서, 금속 킬레이터는 DOTA 또는 DOTA 유도체인 것인 화합물.

[0818] 152. 구체예 148 내지 151 중 어느 하나의 화합물로서, BF₃을 함유한 보결 분자단은 $-R^{13}R^{14}BF_3$ 이고, R^{13} 은



[0819] 153. 구체예 152의 화합물로서, $-R^{14}BF_3$ 은  인 것인 화합물.

[0820] 154. 구체예 153의 화합물로서, R^{15} 및 R^{16} 은 각각 메틸인 것인 화합물.

[0821] 155. 구체예 148 내지 154 중 어느 하나의 화합물로서, BF₃을 함유한 보결 분자단은 $-R^{13}R^{14}BF_3$ 은 ^{18}F 를 포함하는

것인 화합물.

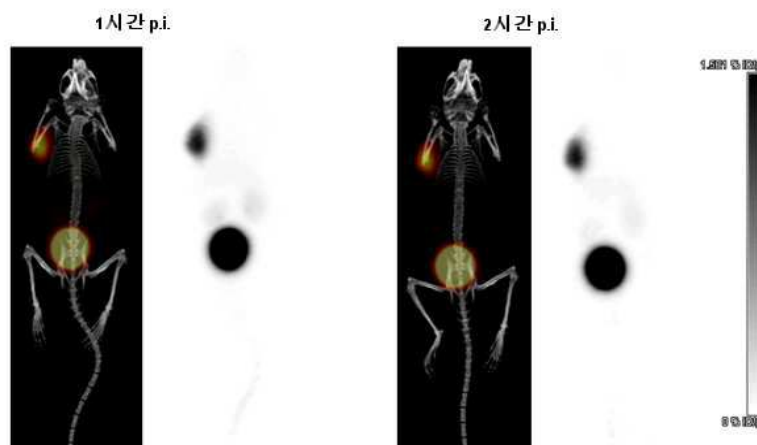
- [0822] 156. 구체예 1 내지 155 중 어느 하나의 화합물로서, 적어도 R^x 는 치료 모이어티인 것인 화합물.
- [0823] 157. 구체예 1 내지 156 중 어느 하나의 화합물로서, 적어도 하나의 R^x 는 형광 표지인 것인 화합물.
- [0824] 158. 구체예 1 내지 157 중 어느 하나의 화합물로서, 대상체에서 CXCR4 발현 조직을 이미징하는데 사용하기 위한 것이거나 또는 염증성 병태 또는 질환의 이미징을 위한 것이며, 적어도 하나의 R^x 는 이미징 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 그것과 착체를 형성하는 것인 화합물.
- [0825] 159. 구체예 1 내지 158 중 어느 하나의 화합물로서, 대상체에서 CXCR4의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 것이며, 적어도 하나의 R^x 는 치료용 방사성 동위원소를 포함하거나 또는 그것과 착체를 형성하거나 또는 적어도 하나의 R^x 는 치료 모이어티를 포함하는 것인 화합물.
- [0826] 160. 구체예 159의 화합물로서, 질환 또는 병태는 CXCR4 발현 암인 것인 화합물.
- [0827] **참고문헌**
- [0828] 1. Murdoch, C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. *Immunol. Rev.* **177**, 175-184 (2000).
- [0829] 2. Griffith, J. W., Sokol, C. L. & Luster, A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annu. Rev. Immunol.* **32**, 659-702 (2014).
- [0830] 3. Ratajczak, M. Z. *et al.* The pleiotropic effects of the SDF-1-CXCR4 axis in organogenesis, regeneration and tumorigenesis. *Leukemia* **20**, 1915-1924 (2006).
- [0831] 4. George, J. *et al.* Transfer of Endothelial Progenitor and Bone Marrow Cells Influences Atherosclerotic Plaque Size and Composition in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **25**, 2636-2641 (2005).
- [0832] 5. Wang, A. *et al.* CXCR4/CXCL12 Hyperexpression Plays a Pivotal Role in the Pathogenesis of Lupus. *J. Immunol.* **182**, 4448-4458 (2009).
- [0833] 6. Wang, A. *et al.* Dysregulated expression of CXCR4/CXCL12 in subsets of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **62**, 3436-3446 (2010).
- [0834] 7. Guo, F. *et al.* CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene* **35**, 816-26 (2016).
- [0835] 8. Jacobson, O. & Weiss, I. D. CXCR4 chemokine receptor overview: biology, pathology and applications in imaging and therapy. *Theranostics* **3**, 1-2 (2013).
- [0836] 9. Balkwill, F. Cancer and the chemokine network. *Nat. Rev. Cancer* **4**, 540-550 (2004).
- [0837] 10. Zlotnik, A., Burkhardt, A. M. & Homey, B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 597-606 (2011).
- [0838] 11. Domanska, U. M. *et al.* A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: No place to hide. *Eur. J. Cancer* **49**, 219-230 (2013).
- [0839] 12. Zhao, H. *et al.* CXCR4 over-expression and survival in cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget* **6**, 5022-40 (2015).
- [0840] 13. Woodard, L. E. & Nimmagadda, S. CXCR4-Based Imaging Agents. *J. Nucl. Med.* **52**, 1665-1669 (2011).
- [0841] 14. Kuil, J., Buckle, T. & van Leeuwen, F. W. B. Imaging agents for the chemokine receptor 4 (CXCR4). *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5239 (2012).
- [0842] 15. Weiss, I. D. & Jacobson, O. Molecular Imaging of Chemokine Receptor CXCR4. *Theranostics* **3**, 76-84 (2013).
- [0843] 16. George, G. P. C., Pisaneschi, F., Nguyen, Q.-D. & Aboagye, E. O. Positron Emission Tomographic

Imaging of CXCR4 in Cancer: Challenges and Promises. *Mol. Imaging* **14**, 7290.2014.00041 (2015).

- [0844] 17. Peng, S. *et al.* Identification of LY2510924 , a Novel Cyclic Peptide CXCR4 Antagonist That Exhibits Antitumor Activities in Solid Tumor and Breast Cancer Metastatic Models. *Mol. Cancer Ther.* **14**, 480-491 (2015).
- [0845] 18. Salgia, R. *et al.* A randomized phase II study of LY2510924 and carboplatin / etoposide versus carboplatin / etoposide in extensive-disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* **105**, 7-13 (2017).
- [0846] 19. Tamamura, H. *et al.* A Low-Molecular-Weight Inhibitor against the Chemokine Receptor CXCR4: A Strong Anti-HIV Peptide T140. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **253**, 877-882 (1998).
- [0847] 20. Fujii, N. *et al.* Molecular-Size Reduction of a Potent CXCR4-Chemokine Antagonist Using Orthogonal Combination of Conformation- and Sequence-Based Libraries. *Angew. Chemie Int. Ed.* **42**, 3251-3253 (2003).
- [0848] 21. Todorovic, M. *et al.* Fluorescent Isoindole Crosslink (FLICK) Chemistry: A Rapid, User-friendly Stapling Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **58**, 14120-14124 (2019).

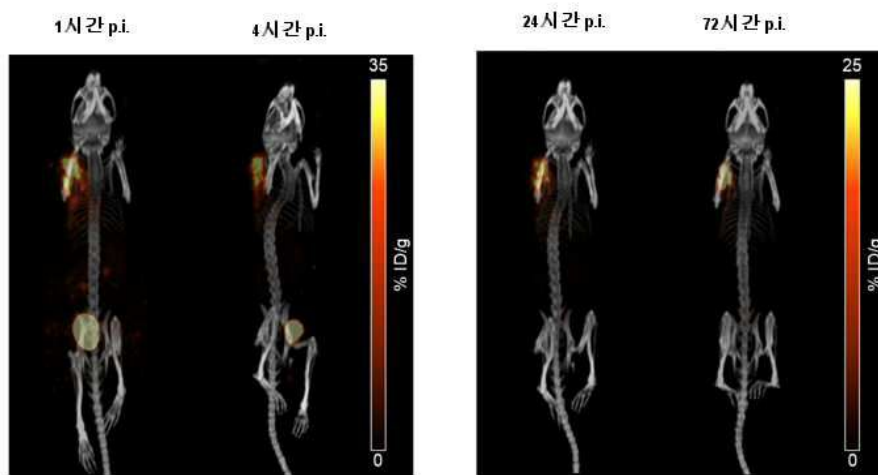
도면

도면1



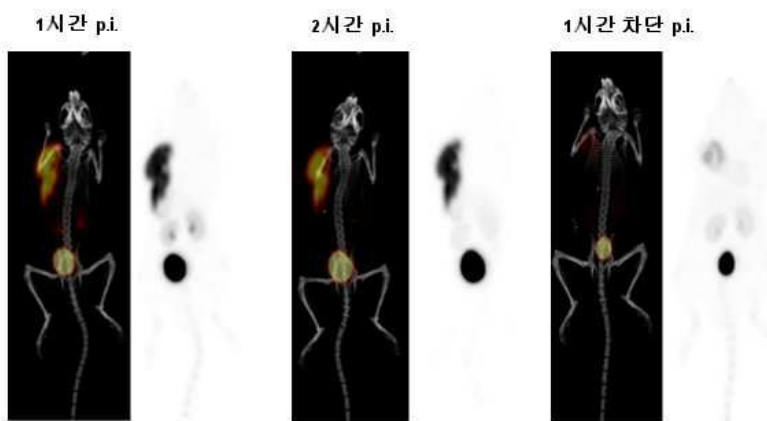
도 1

도면2



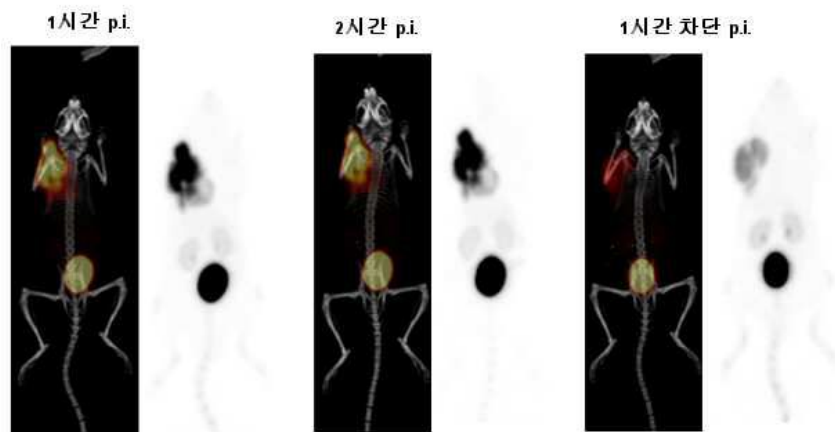
도 2

도면3



도 3

도면4



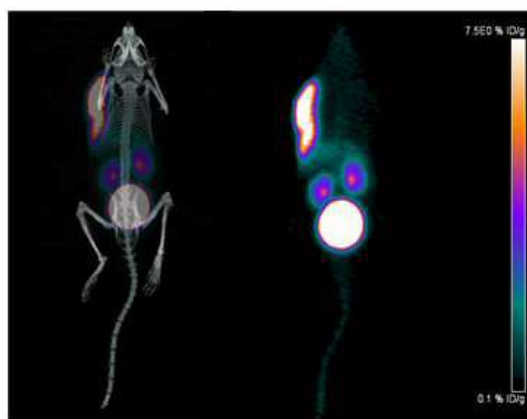
도 4

도면5



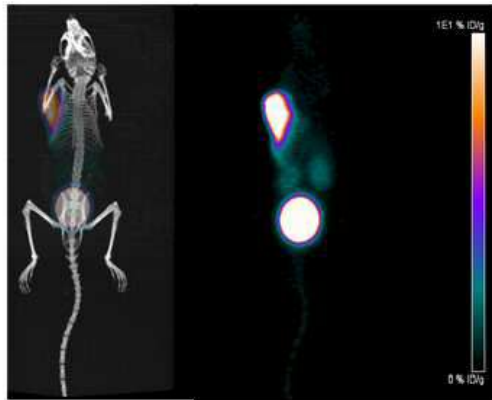
도 5

도면6



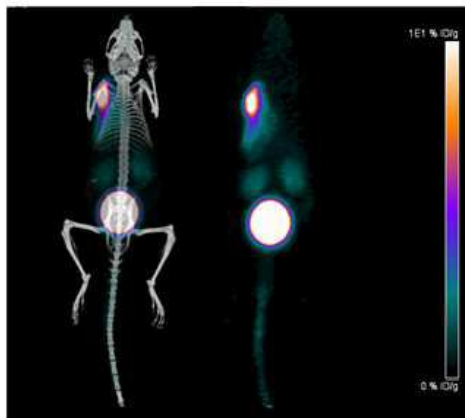
도 6

도면7



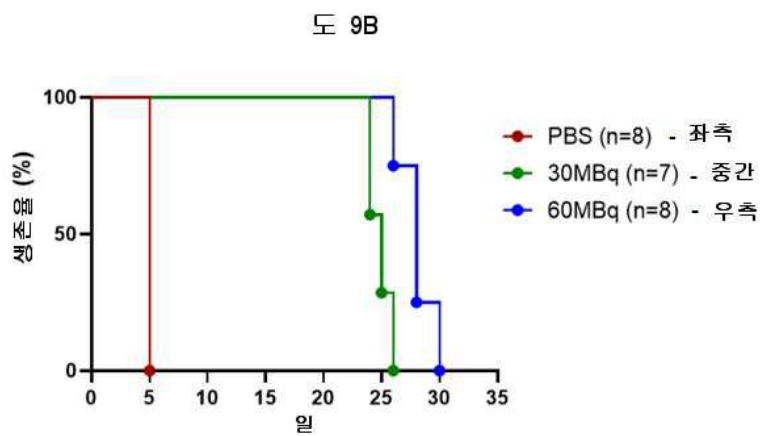
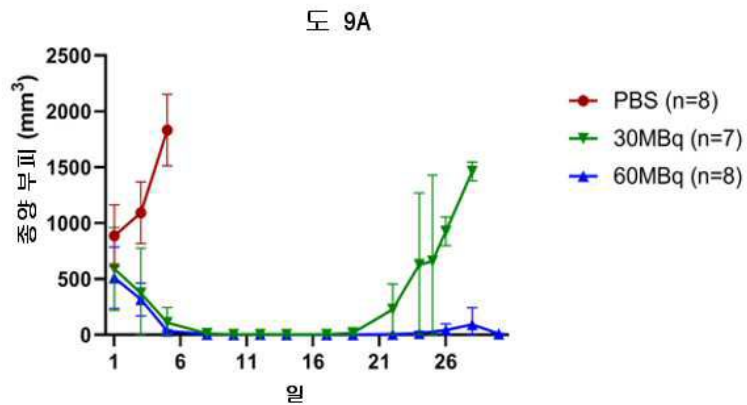
도 7

도면8



도 8

도면9ab



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> PROVINCIAL HEALTH SERVICES AUTHORITY
THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA
LOZADA, JEROME
LI, LEE LEE

<120> NOVEL CXCR4-TARGETING COMPOUNDS

<130> 99580002

<140> PCT/CA2021/051486

<141> 2021-10-21

<150> US 63/094,839

<151> 2020-10-21

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> Xaa is Dpr, Dbu, Orn, Arg, homoarginine, 2-amino-4-

guanidinobutyric acid, 2-amino-3-guanidinopropionic acid, 4-

(2-aminoethyl)-1-carboxymethyl-piperazine, 4-amino-1-carboxymethyl-

piperidine, or N-epsilon, N-epsilon, N-epsilon-trimethyl-lysine

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> an amino group in each Xaa is optionally methylated

<220><221> SITE

<222> (2)..(5)

<223> Each amino acid may be present or absent

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5