



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월05일  
(11) 등록번호 10-2764076  
(24) 등록일자 2025년02월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 51/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 51/0455 (2013.01)  
A61K 51/0474 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7013693
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월23일  
심사청구일자 2021년10월22일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월13일
- (65) 공개번호 10-2020-0063230
- (43) 공개일자 2020년06월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/057086
- (87) 국제공개번호 WO 2019/083990  
국제공개일자 2019년05월02일
- (30) 우선권주장  
62/575,607 2017년10월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.19,  
Issue.12, pp3769-pp3776(2011.05.06.) 1부.\*  
Journal of Medicinal Chemistry, Vol.60,  
Issue.20, pp8385-pp8393(2017.09.27.) 1부.\*  
JP2010532754 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
더 존스 홉킨스 유니버시티  
미국 메릴랜드주 21218 볼티모어 찰스 스트리트  
3400 엔.
- (72) 발명자  
양, 싱  
미국, 메릴랜드 21210, 볼티모어, 아파트먼트  
301, 웨스트 유니버시티 파크웨이 909  
남마가다, 스리드하  
미국, 메릴랜드 21230, 볼티모어, 레든홀 스트리트  
800  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인정진

전체 청구항 수 : 총 14 항

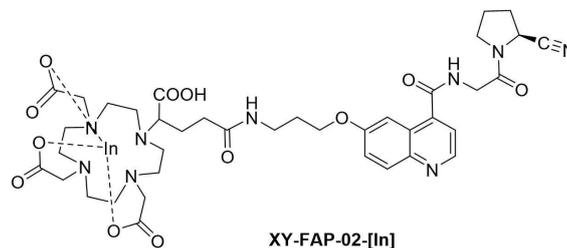
심사관 : 조원담

(54) 발명의 명칭 **섬유아세포 활성 단백질-α(FAP-α)를 표적하는 영상화 및 방사선치료제**

(57) 요약

섬유아세포 활성 단백질 알파(FAP-α)를 표적하는 영상 및 방사선치료제 및 FAP-α 관련 질환 및 장애의 영상화 및 치료로서의 이들의 용도가 개시되어 있다.

대표도 - 도1c



(52) CPC특허분류

**A61K 51/0497** (2013.01)

**A61K 2121/00** (2013.01)

**A61K 2123/00** (2013.01)

(72) 발명자

**로우, 스티븐**

미국, 메사추세츠 21234, 파크빌, 아파트먼트 304,  
태드모어 카운티 7

**슬래니아, 스테파니**

미국, 메릴랜드 21202, 볼티모어, 이스트 센터 스  
트리트 182

**폼퍼, 마틴 쥐.**

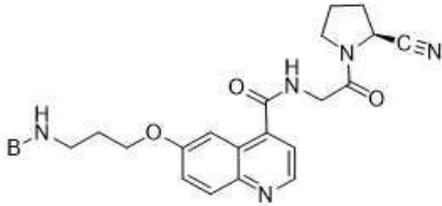
미국, 메릴랜드 21212, 볼티모어, 처치윌슨스 로드  
101

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



(I);

식 중에서,

B는 PET 영상화, SPECT 영상화, 또는 방사선 치료에 적합한 방사성 표지된 작용기임.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

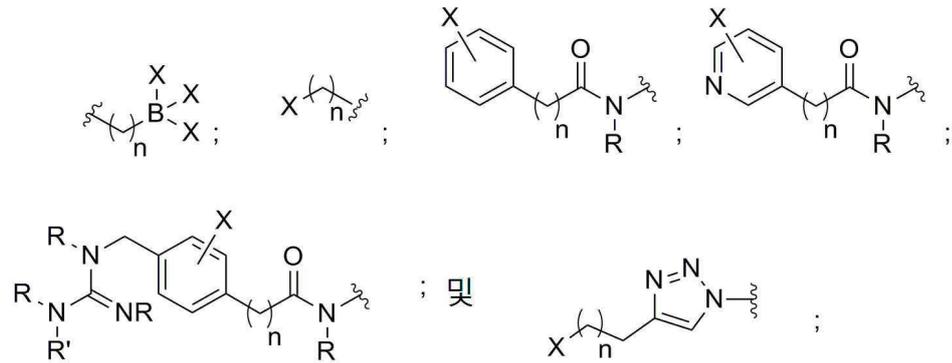
삭제

**청구항 10**

제1항에 있어서, B는  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , 및  $^{211}\text{At}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 표지된 보결 기인, 화합물.

청구항 11

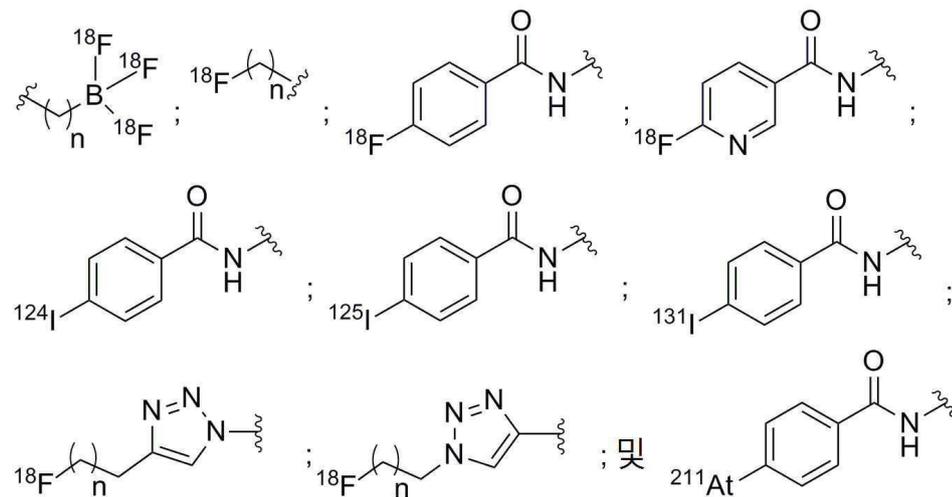
제10항에 있어서, 방사성 표지된 보결 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



식 중에서, 각각의 X는 독립적으로  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , 및  $^{211}\text{At}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성 동위원소이고; 각각의 R 및 R'은 앞에서 정의한 바와 같으며; 및 각각의 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수임.

청구항 12

제11항에 있어서, 방사성 표지된 보결 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

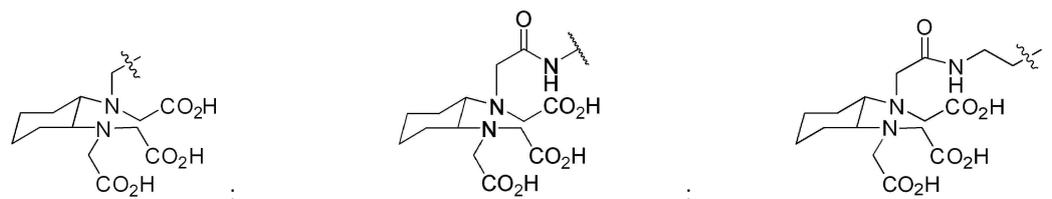


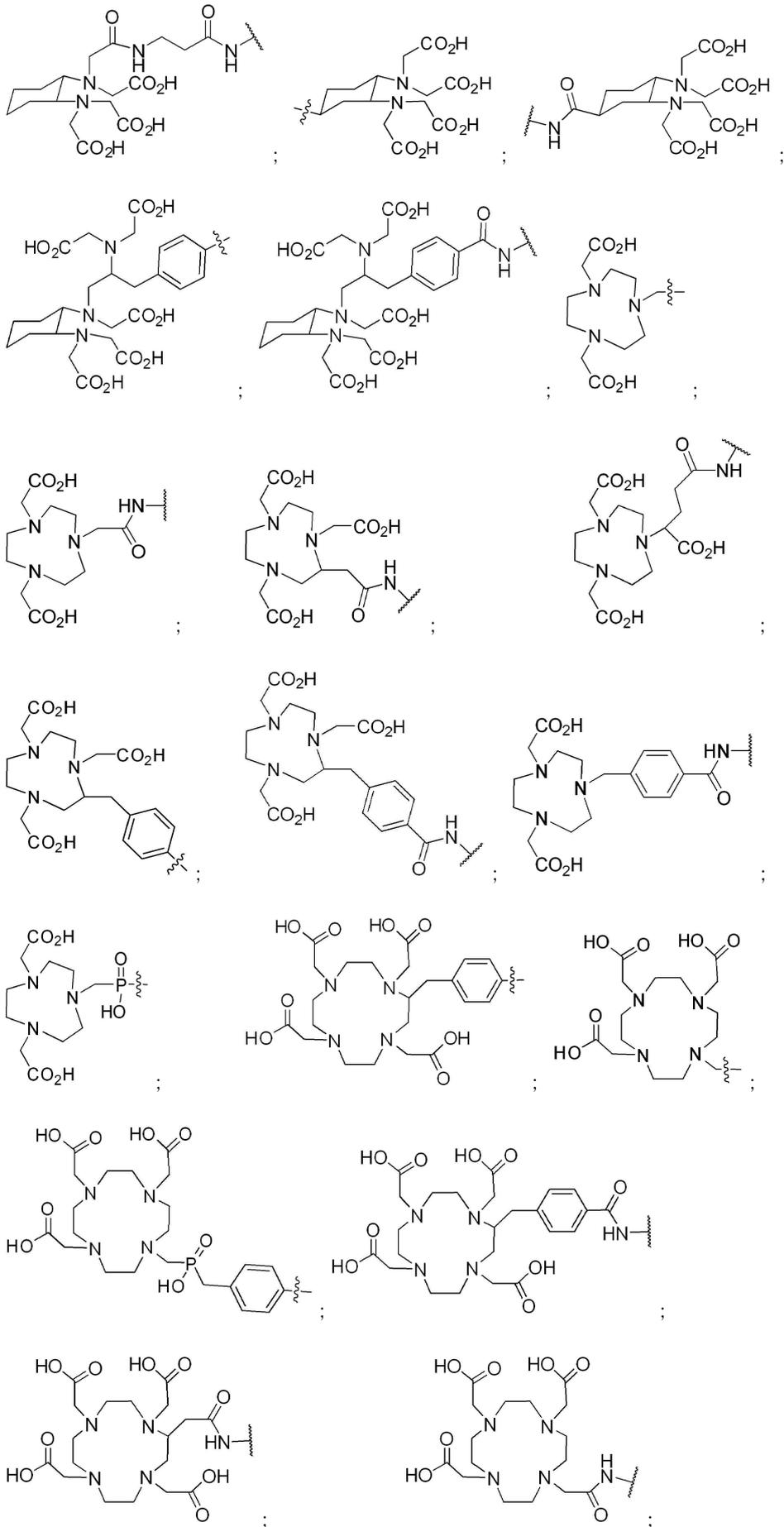
청구항 13

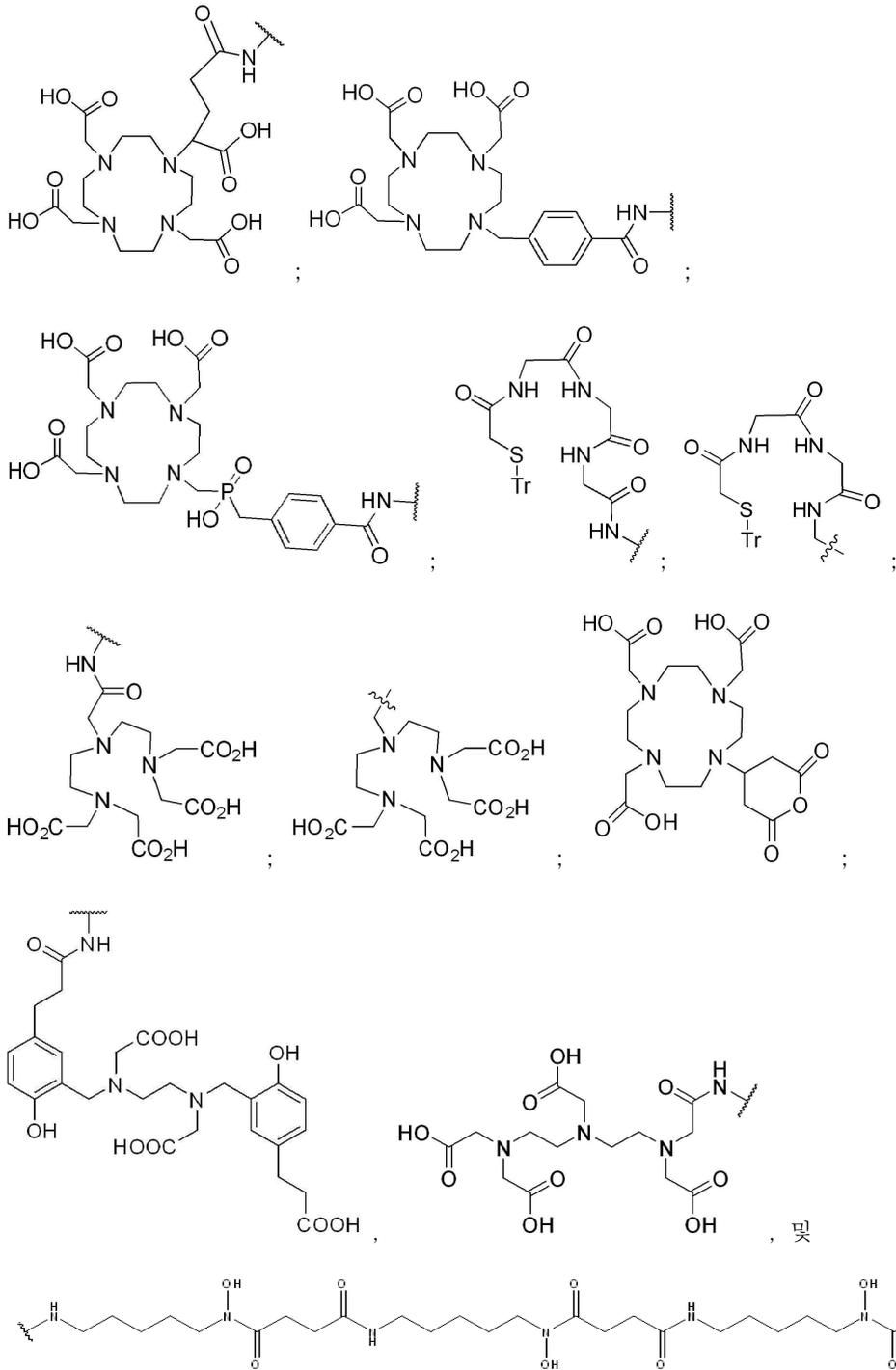
제1항에 있어서, B는 킬레이트제를 포함하는, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 킬레이트제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:







청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

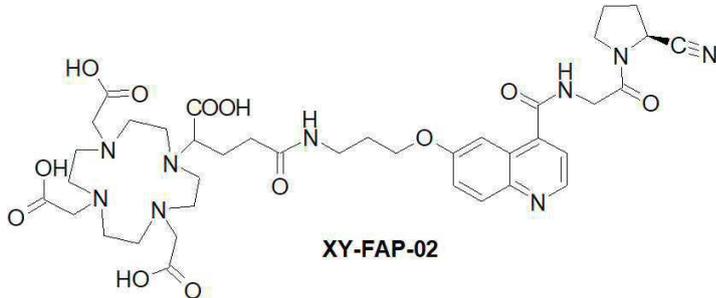
삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화합물인, 화합물:



청구항 21

제1항, 제10항 내지 제14항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 만성 염증, 혈액 응고 장애, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 신장암, 폐암, 흑색종, 섬유육종, 골 및 결합조직 육종, 신장 세포암, 거대 세포 암, 편평 세포 암 및 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 PET 영상화 또는 SPECT 영상화에 적합한 방사성 표지된 작용기를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제, 또는 보조제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항, 제10항 내지 제14항 및 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 만성 염증, 혈액 응고 장애, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 신장암, 폐암, 흑색종, 섬유육종, 골 및 결합조직 육종, 신장 세포암, 거대 세포 암, 편평 세포 암 및 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 질환 또는 장애의 영상화용 영상화제로서,

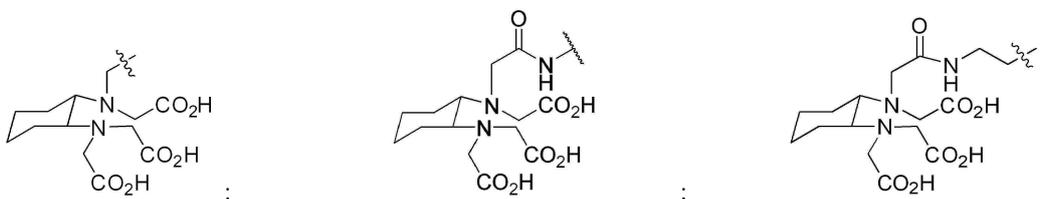
상기 화학식 (I)의 화합물은 PET 영상화 또는 SPECT 영상화에 적합한 방사성 표지된 작용기를 포함하는 것인, 영상화제.

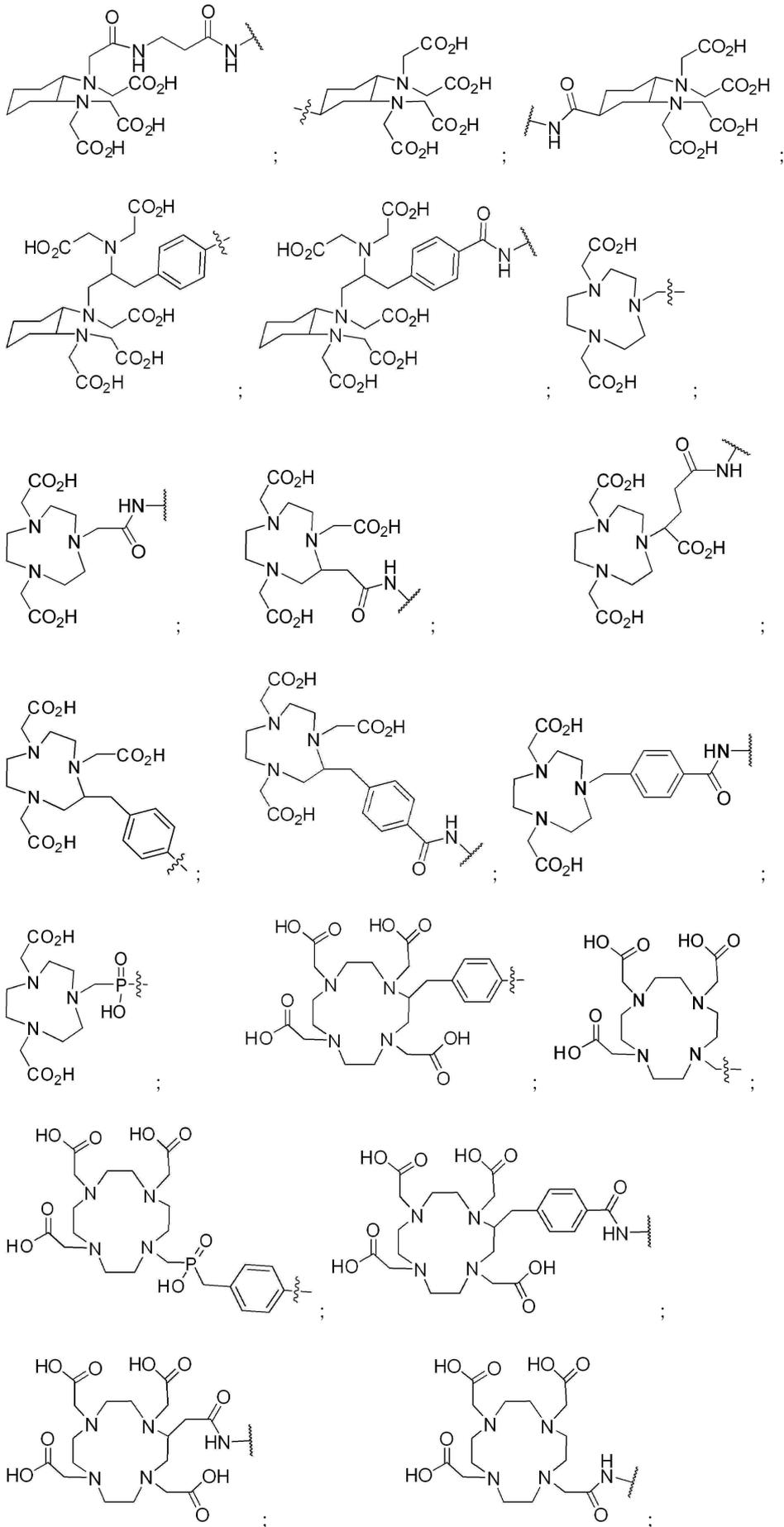
청구항 25

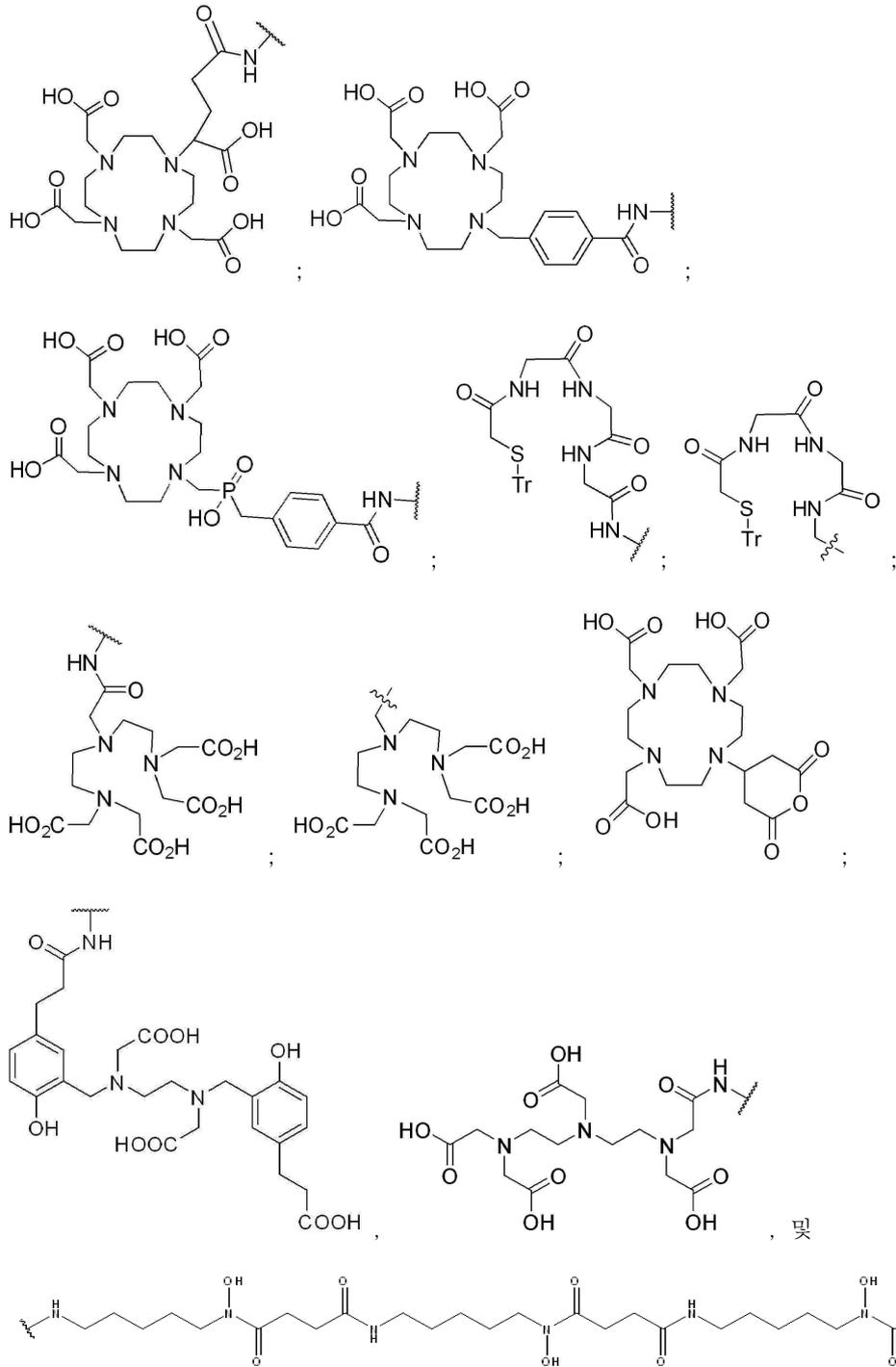
제1항에 있어서, B는 킬레이트제를 포함하는, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 킬레이트제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

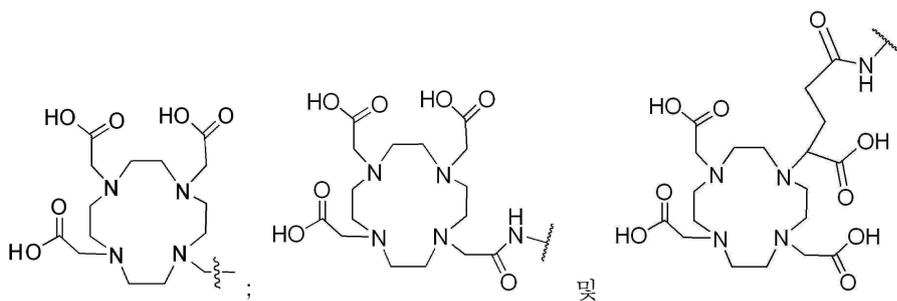






청구항 27

제25항에 있어서, 상기 킬레이트제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호-참조
- [0002] 본 출원은 2017년 10월 23일자 출원된 미국 가출원 제62/575,607호의 우선권을 주장하고, 상기 출원은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 연방 후원 연구 또는 개발
- [0004] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH)의 국립 암 연구소(National Cancer Institute)에 의해 수여된 NIH CA197470 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명의 특정 권리를 갖는다.

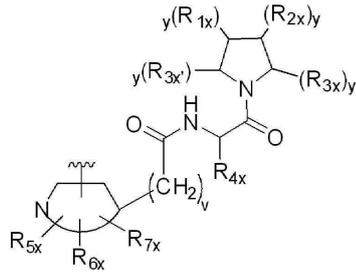
**배경 기술**

- [0005] 섬유아세포 활성 단백질-α (FAP-α) 발현은 악성 유방암, 대장암, 피부암, 전립선암 및 췌장암을 포함하여 검사된 상피암의 >90%의 주변의 기질에서 섬유 모세포의 표면에서 검출되었다. (Garin-Chesa, et al., 1990; Rettig, et al., 1993; Tuxhorn, et al., 2002; Scanlan, et al., 1994). 이는 혈관 신생, 증식, 침습 및 종양 세포 사멸의 억제를 촉진시키는데 중요한 역할을 하는 암중-관련-섬유아세포(CAF)의 특징적인 마커이다. (Allinen, et al., 2004; Franco, et al., 2010). 건강한 성인 조직에서, FAP-α의 발현은 조직 리모델링 또는 상처 치유 영역에만 제한된다. (Scanlan, et al., 1994; Yu, et al., 2010; Bae, et al., 2008; Kraman, et al., 2010). 또한, FAP-α-양성 세포는 연조직육종 및 골육종 뿐만 아니라, 만성 염증, 관절염 및 섬유증 부위에서 배아 발생 동안 관찰된다. (Scanlan, et al., 1994; Yu, et al., 2010). 이러한 특성으로 인해 FAP-α는 암 및 염증 질환에 대한 잠재적인 영상화 및 방사선치료 표적이 된다.
- [0006] FAP-α는 종양 기질에서 발현되기 때문에, 항-FAP 항체는 무린 F19, 시브로투주맵(F19 항체의 인간화 버전), ESC11, ESC14, 등을 포함하는 악성종양의 방사성면역표적화를 위해 조사된다. (Welt, et al., 1994; Scott, et al., 2003; Fischer, et al., 2012). 항체는 또한 류마티즘 관절염과 같은 염증 영상화의 가능성을 입증하였다. (Laverman, et al., 2015). 그러나, 분자 영상화제로서 항체의 사용은 느린 혈액 및 비-표적 조직 제거(일반적으로 2-5일 이상) 및 비특이적 기관 흡수를 포함하는 약동학적 한계를 겪고 있다. 저 분자량(LMW) 제제는 투여 후 임상적으로 편리한 시간 내에 더 빠른 약동학 및 더 높은 특정 신호를 나타낸다. 또한, 방사성표지된 형태로 보다 쉽게 합성할 수 있으며, 규제 승인에 대한 더 짧은 경로를 제공할 수 있다. (Coenen, et al., 2010; Coenen, et al., 2012; Reilly, et al., 2015). 그러나, 현재까지 FAP-α의 핵 영상화에 이상적인 특징을 가지는 LMW 리간드는 보고된 바 없다.

**발명의 내용**

- [0007] 일부 측면에서 본원에 개시된 주제는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:
- [0008] **B—L—A** (I)
- [0009] 식 중에서: A는 FAP-α에 대한 표적화 모이어티이고; B는 광학 영상화, PET 영상화, SPECT 영상화, 또는 방사선 치료에 적합한 임의의 광학 또는 방사성표지된 작용 기이고; 및 L은 B 및 A와 화학결합을 형성하도록 조정된 이중 기능을 갖는 링커이다.
- [0010] 특정 측면에서, A는 하기 구조를 갖는 FAP-α 표적화 모이어티, 이의 입체 이성질체 및 이의 약학적으로 허용

가능한 염이다:

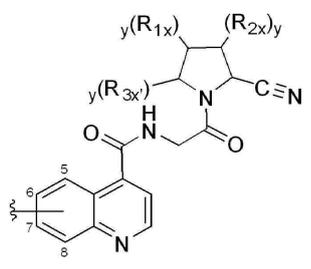


(X')

식 중에서, 각각의 y는 독립적으로 0, 1 및 2로 이루어진 균으로부터 선택되는 정수이고; R<sub>1x</sub>, R<sub>2x</sub>, 및 R<sub>3x</sub>'는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로 이루어진 균으로부터 선택되고; R<sub>3x</sub>는 H, -CN, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(O)알킬, -C(O)아틸-, -C=C-C(O)아틸, -C=C-S(O)<sub>2</sub>아틸, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, 및 5-테트라졸릴로 이루어진 균으로부터 선택되고; R<sub>4x</sub>는 H이고; R<sub>5x</sub>, R<sub>6x</sub>, 및 R<sub>7x</sub>는 각각 독립적으로 H, -OH, 옥소, 할로젠, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, -S-C<sub>1-6</sub>알킬, -NR<sub>8x</sub>R<sub>9x</sub>, -OR<sub>12x</sub>, -Het<sub>2</sub> 및 -Ar<sub>2</sub>로 이루어진 균으로부터 선택되고; 각각의 C<sub>1-6</sub>알킬은 -OH 및 할로젠으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고; R<sub>8x</sub>, R<sub>9x</sub>, 및 R<sub>12x</sub>는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, -S-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -Ar<sub>3</sub>으로 이루어진 균으로부터 선택되고; R<sub>10x</sub>, R<sub>11x</sub>, R<sub>13x</sub> 및 R<sub>14x</sub>는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로젠, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로 이루어진 균으로부터 선택되고; Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 Ar<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 0, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 단일고리이고; Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 Ar<sub>3</sub>의 각각은 -NR<sub>10x</sub>R<sub>11x</sub>, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적 및 독립적으로 치환되고; Het<sub>2</sub>는 선택적으로 0, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 비-방향족 단일고리이고; Het<sub>2</sub>는 -NR<sub>13x</sub>R<sub>14x</sub>, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; v는 0, 1, 2, 또는 3; 및

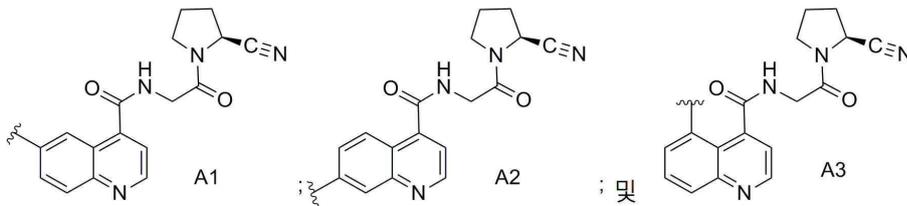
\*는 5 내지 10-원 N-함유 방향족 또는 비방향족 단일고리 또는 이고리의 헤테로사이클을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 선택적으로 0, N 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 추가로 포함하고; 여기서 는 링커 L 또는 리포터 모이어티 B에 FAP-α 결합 리간드의 부착 지점을 나타내며, 여기서 부착 지점은 이의 5 내지 10-원 N-함유 방향족 또는 비방향족 단일고리 또는 이고리의 헤테로사이클의 임의의 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다.

보다 특정 측면에서, A는 하기 구조를 갖는 FAP-α 표적화 모이어티, 이의 입체 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



식 중에서, 는 링커 L 또는 리포터 모이어티 B에 FAP-α 결합 리간드의 부착 지점을 나타내며, 여기서 부착 지점은 이의 퀴놀리닐 고리의 임의의 탄소 원자 5, 6, 7, 또는 8을 통해 이루어질 수 있다.

보다 특정 측면에서, A는 하기로 이루어진 균으로부터 선택된다:



[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

다른 측면에서, 본원에 개시된 주제는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

일부 측면에서, 본원에 개시된 주제는 섬유아세포-활성 단백질- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ )와 관련된 질환 또는 장애를 영상화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 Idm1 화합물을 투여하는 단계, 여기서, 화학식 (I)의 화합물은 광학 영상화, PET 영상화 또는 SPECT 영상화에 적합한 임의의 광학 또는 방사성표지된 작용 기를 포함하며; 및 영상을 얻는 단계;를 포함한다.

다른 측면에서, 본원에 개시된 주제는 섬유아세포-활성 단백질- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ )을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

또 다른 측면에서, 본원에 개시된 주제는 섬유아세포-활성 단백질- $\alpha$  (FAP- $\alpha$ )-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이의 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 방사선치료에 적합한 방사성표지된 작용 기를 포함한다.

특정 측면에서, (FAP- $\alpha$ )-관련 질환 또는 장애는 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 신장암, 폐암, 흑색종, 섬유육종, 골 및 결합조직 육종, 신장 세포 암종, 거대 세포 암종, 편평 세포 암종 및 선암종; 조직 리모델링 및/또는 만성 염증을 특징으로 하는 질환; 내분비학적 기능장애와 관련된 장애; 및 혈액응고 장애;를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는 증식성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본원에서 상기 언급된 본원에 개시된 주제의 특정 측면은 본원에 개시된 주제에서 전부 또는 일부 다루어지며, 다른 측면들은 본원에서 하기에 가장 잘 기술되는 바와 같은 첨부된 실시예 및 도면과 관련하여 이해할 때 설명이 진행됨에 따라서 명백해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0025]

특허 또는 출원 파일은 컬러로 수행된 하나 이상의 도면을 포함한다. 이러한 특허 또는 컬러 도면이 있는 특허 출원 공개의 사본은 요청 및 필요한 비용을 지불하면 사무실에서 제공한다.

이와 같이, 본원에 개시된 주제를 일반적인 용어로 설명하였지만, 반드시 비례적으로 도시된 것은 아니며, 첨부 도면 및 명세서를 참조할 것이다:

도 1A, 도 1B 및 도 1C는 대표적인 FAP-표적화제, **XY-FAP-01** 및 [<sup>111</sup>In]-**XY-FAP-02**의 합성 경로를 도시한다. 도 1A는 리간드 전구체, tert-부틸(S)-(3-((4-((2-(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카바모일)퀴놀린-6-일)옥시)프로필)카바메이트의 다-단계 합성을 보여준다. 각 단계 후, 반응 혼합물을 25g- C18 카트리지에 로딩하고 MeCN/물/TFA 구배로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR로 중간 생성물의 동일성을 확인하였다. 도 1B는 광학 영상화제, **XY-FAP-01**의 전체 구조를 도시한다. **XY-FAP-01**는 전구체 및 IRDye800CW-NHS 사이의 1 단계 반응으로 생성되었다. HPLC로 정제한 후, 주요 생성물을 85%의 수율로 수득하였다. 도 1C는 SPECT 영상화제, [<sup>111</sup>In]-**XY-FAP-02**의 전체 구조를 도시한다. 먼저, 전구체를 전구체 및 DOTA-GA(t-Bu)<sub>4</sub>-NHS 사이의 1 단계 반응을 통해 DOTA로 관능화시켰다. 표지되지 않은 생성물을 HPLC로 정제하여 XY-FAP-02를 제조하였다. 이어서 <sup>111</sup>In로 방사성표지 및 HPLC 정제로 방사성표지된 생성물, [<sup>111</sup>In]-**XY-FAP-02**를 수득하였다;

도 2는 인간 재조합 FAP에 대한 **XY-FAP-01**의 억제 활성을 나타낸다. **XY-FAP-01**의 억제 활성은 형광성 FAP 분석 키트를 사용하여 측정하였다. 고유 기질상에서 인간 재조합 FAP의 효소 활성은 **XY-FAP-01**에 의해 농도 의존적 방식으로 억제되었다. **XY-FAP-01** 활성의 반-로그 억제 곡선이 생성되었고, 결정된 **XY-FAP-01**의 *k<sub>i</sub>* 값은 1.26 nM 이다;

도 3A, 도 3B 및 도 3C는 **XY-FAP-01** 및 [<sup>111</sup>In]-**XY-FAP-02**의 시험관 내(*in vitro*) 결합 능력 및 특이성의 평가

를 도시한다. 도 3A는 다양한 세포주에서 XY-FAP-01의 농도 의존적 흡수를 도시한다. 다양한 농도 (범위: 50 nM 내지 0.78 nM)의 XY-FAP-01와 함께 배양된 세포를 LI-COR Pearl Impulse Imager로 영상화하여 다양한 FAP-양성 및 FAP-음성 세포주에서 제제의 흡수를 평가하였다(왼쪽). FAP-양성 세포주 (NCIH2228, U87, 및 SKMEL24) 및 FAP-음성 세포주 (PC3, NCIH226, 및 HCT116)에서 XY-FAP-01 흡수의 용량-반응 곡선이 생성되었다(오른쪽). 도 3B는 FAP-양성 세포주에서 XY-FAP-01 흡수의 억제를 도시한다. 25-nM XY-FAP-01과 함께 배양된 세포를 다양한 농도의 DPPIV 및 FAP 양쪽 억제제, 달라보스탓, 또는 DPPIV-단독 억제제, 시타글립틴과 함께 배양하였다. XY-FAP-01의 흡수를 측정하고, 달라보스탓 및 시타글립틴 양쪽 모두에 대해 반-로그 억제제-반응 곡선을 생성하였다. 도 3C는 FAP-양성 U87 및 FAP-음성 PC3 세포주에서 [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-02의 흡수를 도시한다. 세포를 1 μCi [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-02와 함께 배양하고, 차가운 PBS로 세척하였다. 세포 펠렛의 방사능을 측정하고, 배양된 용량으로 정규화하였다;

도 4는 종양 보유 마우스에서 [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-01의 생체 외(ex vivo)의 조직 생체분포를 보여주는 표이다. 10 μCi [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-01의 주사 후 5 분, 0.5 시간, 2 시간, 6 시간 및 12 시간에 U87 및 PC3 종양 이종이식편을 보유하는 NOD/SKID 마우스를 희생시키고 생체분포 분석을 위해 조직을 수집하였다. 또한, 비표지된 XY-FAP-02 및 10 μCi [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-01과 함께 공동-주사된 마우스를 주사 후 6시간에 희생시켜 방사성표지된 화합물의 흡수에 대한 차단 효과를 연구하였다. 데이터는 평균 ±표준 편차로 표시된다. PC3 종양 대 U87 종양의 평균 %ID/g의 <sup>a</sup>스튜던트 T-검정 비교는 주사 후 5 분, 0.5 시간, 2 시간 및 6 시간에 두 그룹 사이에 유의한 차이를 보여준다(p<0.0001). 6 시간에서의 차단 연구에서 두 그룹 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. PC3 종양 대 U87 종양의 평균 %ID/g의 <sup>b</sup>스튜던트 T-검정 비교는 주사 후 12 시간에 두 그룹 사이의 유의한 차이를 보여준다 (p = 0.0006). 주사 6 시간 후 PC3 종양과 U87 종양 사이의 %ID/g를 비교한 <sup>c</sup>스튜던트 T-검정은 6 시간에서의 차단 연구에서 %ID/g 종양 대 6시간에서의 정상 세포분포 결과 사이의 유의한 차이를 보여준다(p<0.0001);

도 5A 및 도 5B는 [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-02의 생체 외(ex vivo) 생체분포의 시간-활성 관계를 도시한다. 도 5A는 U87 종양, PC3 종양 및 혈액에서 [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-02 활성의 조직 시간 활성 곡선(TACs)을 도시한다. 도 5B는 U87 종양 및 PC3 종양, 혈액 및 근육(mm) 대 시간 사이의 %ID/g의 비를 도시한다;

도 6은 종양 보유 마우스에서 XY-FAP-01의 일련의 NIRF-영상을 도시한다. FAP-양성 U87(노란색 원) 및 FAP-음성 PC3 (빨간색 원)종양 이종이식편을 보유한 NOD/SKID 마우스에 꼬리 정맥을 통해 10 nmol XY-FAP-01를 주사한 후, 이어서 LI-COR Pearl Impulse Imager로 일련의 NIRF-영상화를 실시하였다.

주사 후 0.5 시간, 1 시간, 2.5 시간 및 4 시간에서 대표적인 이미지를 도시하였다;

도 7은 상부 측면에 U87 및 PC3 종양 이종이식편을 보유한 NOD/SKID 암컷 마우스에 주사 후 30 분, 2 시간, 6 시간 및 24 시간에 [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-02의 SPECT-CT 영상을 도시한다; 및

도 8은 상부 측면에 U87 및 PC3 종양 이종이식편을 보유한 NOD/SKID 암컷 마우스에 주사 후 30 분, 2 시간, 6 시간 및 24 시간에 [<sup>111</sup>In]-XY-FAP-02의 3차원 SPECT-CT 영상을 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0026] 이제 본원에 개시된 주제가 본원에 개시된 주제의 모든 실시 형태는 아니지만 일부가 나타나 있는 첨부된 도면을 참조로 이하에서 보다 충분히 기술될 것이다. 유사한 부호는 전반적으로 유사한 요소(element)를 나타낸다. 본원에 개시된 주제는 다수의 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 본원에 기재된 실시 형태로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 하고, 오히려, 이러한 실시 형태는 본 개시가 적용가능한 법적 요구 사항을 만족시키도록 제공된다. 실제로, 여기에서 기재되는 본원에 개시된 주제의 다수 변형에 및 다른 실시 형태가 상기 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이점을 갖는 본원에 개시된 주제가 속하는 당업자에게 인식될 것이다. 그러므로, 본원에 개시된 주제는 개시된 특정 실시 형태로 제한되지 않아야 하고, 변형에 및 다른 실시 형태가 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 의도됨이 이해되어야 한다.

[0027] I. 섬유아세포 활성 단백질-α (FAP-α)를 표적하는 영상화 및 방사선치료제

[0028] FAP-α는 Prp-AA 펩티드 결합을 절단하는 능력(여기서, AA는 임의의 아미노산을 나타냄)에 의해 구별되는 프롤

릴 올리고펩티다아제 패밀리의 II형 내재성 막 세린 프로테아제이다. 이러한 효소 활성을 통해 생물활성 신호전달 펩티드를 변형시킴으로써 암에서 역할을 하는 것으로 나타났다(Kelly, et al., 2005; Edosada, et al., 2006). FAP- $\alpha$  발현은 악성 유방암, 대장암, 피부암, 전립선암, 췌장암 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 상피암 및 관절염, 섬유증 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 염증 질환의 90% 이상의 주변 기질에서 섬유모세포의 표면에서 검출되었으며, 건강한 조직에서는 거의 발견되지 않았다. 따라서, FAP- $\alpha$ 를 특이적으로 표적화하는 영상화 및 방사선치료제는 임상적으로 중요하다.

[0029] FAP- $\alpha$ 는 효소 기능을 수행하기 위한 동종이량체로서 존재한다. FAP- $\alpha$ 를 선택적으로 표적화하는 억제제가 보고되었다(Lo, et al., 2009; Tsai, et al., 2010; Ryabtsova, et al., 2012; Poplawski, et al., 2013; Jansen, et al., 2013; Jansen, et al., 2014). 본원에 개시된 주제는 부분적으로 광학 염료, 방사성 금속 킬레이트 착물, 및 기타 방사성표지된 보결 기로 변형될 수 있는 FAP- $\alpha$  선택적 표적화 모이어티를 제공하며, 따라서, FAP- $\alpha$ 를 표적화하는 영상화 및 방사선치료를 위한 플랫폼을 제공한다.

[0030] 양전자 방출 단층촬영(PET)을 포함하는 방사성핵종 분자 영상화는 조직 침투 제한이 없는 가장 분별력있는 분자 영상화 기술이다. 고감도 및 정량화의 장점으로 인해 방사성핵종 분자 영상화는 임상 및 전임상 연구에서 중요한 역할을 한다 (Youn, et al., 2012; Chen, et al., 2014). 많은 방사성핵종, 주로  $\beta$ - 및  $\alpha$ - 방사체는 표적화된 방사성면역치료를 위해 조사되었으며, 방사성할로겐 및 방사성금속을 모두 포함한다(대표적인 치료용 방사성핵종은 표 1을 참조).

표 1. 대표적인 치료용 방사성핵종	
$\beta$ -입자 방사체	$^{90}\text{Y}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{177}\text{Lu}$ , $^{153}\text{Sm}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{188}\text{Re}$ , $^{67}\text{Cu}$ , $^{212}\text{Pb}$
$\alpha$ - 입자 방사체	$^{225}\text{Ac}$ , $^{213}\text{Bi}$ , $^{212}\text{Bi}$ , $^{211}\text{At}$ , $^{212}\text{Pb}$
오거 전자 방사체	$^{125}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$

[0031]

[0032] FAP- $\alpha$ 를 표적하는 매우 강력하고 특이적인 결합 모이어티는 핵 영상 및 방사선치료에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 주제는 이러한 이중-표적화 모이어티에 기초한 핵 영상 및 방사선치료제의 최초 합성을 FAP- $\alpha$ 에 제공한다.

[0033] 따라서, 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 주제는 FAP- $\alpha$ 의 강력하고, 선택적인 저-분자량(LMW) 리간드, 즉, 금속 킬레이터 및 금속 착물을 포함하는 광학 염료 및 방사성표지 기로 변형될 수 있는 표적화 모이어티와 접합된 FAP- $\alpha$  선택적 억제제를 제공하며, 이는 생체 내 광학 영상화, 핵 영상화(광학, PET 및 SPECT) 및 방사선치료 표적화 FAP- $\alpha$ 를 가능하게 한다. 중요하게는, 본원에 개시된 화합물은 이들의 효능을 현저하게 상실하지 않으면서 표지 기로 변형, 예컨대 표지될 수 있다. 본원에 개시된 접근법은 FAP- $\alpha$  관련 영상화 응용을 위하여  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ 를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 광학 염료 및 PET 또는 SPECT 동위원소로 FAP- $\alpha$  리간드의 편리한 표지를 가능하게 한다. 또한, 본원에 개시된 접근법은 FAP- $\alpha$  관련 방사선-치료를 위해  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ , 및  $^{67}\text{Ga}$ 를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 방사선치료 동위원소로 FAP- $\alpha$  리간드의 방사성표지를 가능하게 한다.

[0034] 특정 실시 형태에서, IRDye-800CW (XY-FAP-01)와 접합된 광학제는 합성되었고, 및 시험관 내(*in vitro*) FAP- $\alpha$  + U87 세포주 및 생체 내(*in vivo*) FAP- $\alpha$  + U87 종양에서 선택적 흡수를 나타내었으며, 종양을 명확하게 검출하였다. 다른 특정 실시 형태에서,  $^{111}\text{In}$  표지 리간드(XY-FAP-02-[ $^{111}\text{In}$ ])는 금속 킬레이터를 갖는 전구체로부터 높은 수율 및 순도로 성공적으로 수득되었다. 생체 내(*in vivo*) 연구는 최소 비-특이적 기관 흡수를 갖는 FAP- $\alpha$ -양성 U87 종양을 보유한 마우스에서 명확한 종양 방사성추적자 흡수를 보여주며, 이는 FAP- $\alpha$  발현 종양의 특이적 영상화를 허용한다. 본원에 개시된 FAP- $\alpha$  표적화 모이어티는 FAP- $\alpha$ 를 표적화하는 영상화 및 치료 응용을 위해 당업계 공지된 광학 염료 및 방사성동위원소와 함께 사용하기에 적합할 수 있다.

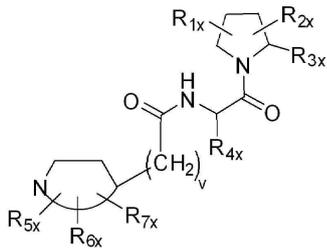
[0035] 보다 구체적으로, 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 주제는 화학식 (I)의 일반 구조의 화합물을 제공한다:

[0036] B—L—A (I)

[0037] 식 중에서, A는 FAP- $\alpha$ 에 대한 표적화 모이어티이고; B는 광학 영상화, 양전자 방사 단층 촬영(PET) 영상화, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT) 영상화, 또는 방사선치료에 적합한 임의의 광학 또는 방사성표지된 작용기이고; 및 L은 B 및 A와 화학결합을 형성하도록 조정된 이중 기능성을 갖는 링커이다.

[0038] FAP- $\alpha$ 의 대표적인 표적화 모이어티는 2014.12.04에 공개된 Jansen 등의 신규 FAP 억제제에 대한 미국 특허출원 공개 번호 US2014/0357650; 2016.05.24에 등록된 Jansen 등의 신규 FAP 억제제에 대한 미국 특허 번호 9,346,814; 및 2013.07.25에 공개된 Jansen 등의 FAP 억제제에 대한 국제 PCT 특허 공개 번호 WO 2013/107820;에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 참고로 포함된다.

[0039] 보다 구체적으로, Jansen 등의 미국 특허 번호 9,346,814는 화학식 (X)의 FAP- $\alpha$  억제제, 또는 이의 입체 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 염, 수화물, 또는 용매화물을 개시하며, 본원에 개시된 주제와 함께 사용하기에 적합하다:



[0040] (X);

[0041] 식 중에서,

[0042] R<sub>1x</sub> 및 R<sub>2x</sub>는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] R<sub>3x</sub>는 H, -CN, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(O)알킬, -C(O)아릴-, -C=C-C(O)아릴, -C=C-S(O)<sub>2</sub>아릴, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, 및 5-테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0044] R<sub>4x</sub>는 H이고;

[0045] R<sub>5x</sub>, R<sub>6x</sub>, 및 R<sub>7x</sub>는 각각 독립적으로 H, -OH, 옥소, 할로젠, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, -S-C<sub>1-6</sub>알킬, -NR<sub>8x</sub>R<sub>9x</sub>, -OR<sub>12x</sub>, -Het<sub>2</sub> 및 -Ar<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 C<sub>1-6</sub>알킬은 -OH 및 할로젠으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0046] R<sub>8x</sub>, R<sub>9x</sub>, 및 R<sub>12x</sub>는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, -S-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -Ar<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

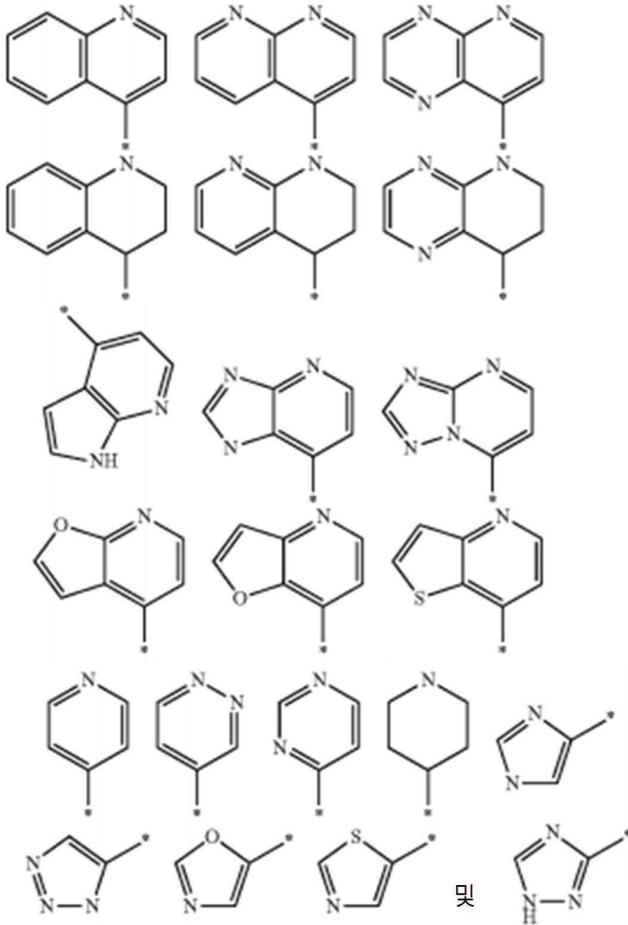
[0047] R<sub>10x</sub>, R<sub>11x</sub>, R<sub>13x</sub> 및 R<sub>14x</sub>는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로젠, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 Ar<sub>3</sub>은 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 단일고리이고; Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 Ar<sub>3</sub>의 각각은 -NR<sub>10x</sub>R<sub>11x</sub>, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적 및 독립적으로 치환되고;

[0048] Het<sub>2</sub>는 선택적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 비-방향족 단일고리이고; Het<sub>2</sub>는 -NR<sub>13x</sub>R<sub>14x</sub>, -C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬, 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0049] v는 0, 1, 2, 또는 3; 및

[0050] 는 5 내지 10-원 N-함유 방향족 또는 비방향족 단일고리 또는 이고리의 헤테로사이클을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 선택적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 추가로 포함한다.

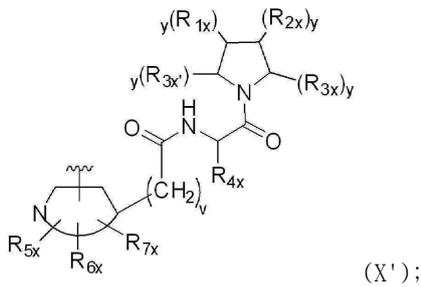
[0051] 특정 실시 형태에서,  \*는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0052] ;

[0053] 식 중에서, \*는  $-(CH_2)_v-$ 에 5 내지 10-원 N-함유 방향족 또는 비방향족 단일고리 또는 이고리의 헤테로사이클의 부착 지점을 나타낸다.

[0054] 따라서, 일부 실시 형태에서, A는 하기 구조를 갖는 FAP- $\alpha$  표적화 모이어티, 이의 입체 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:

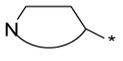


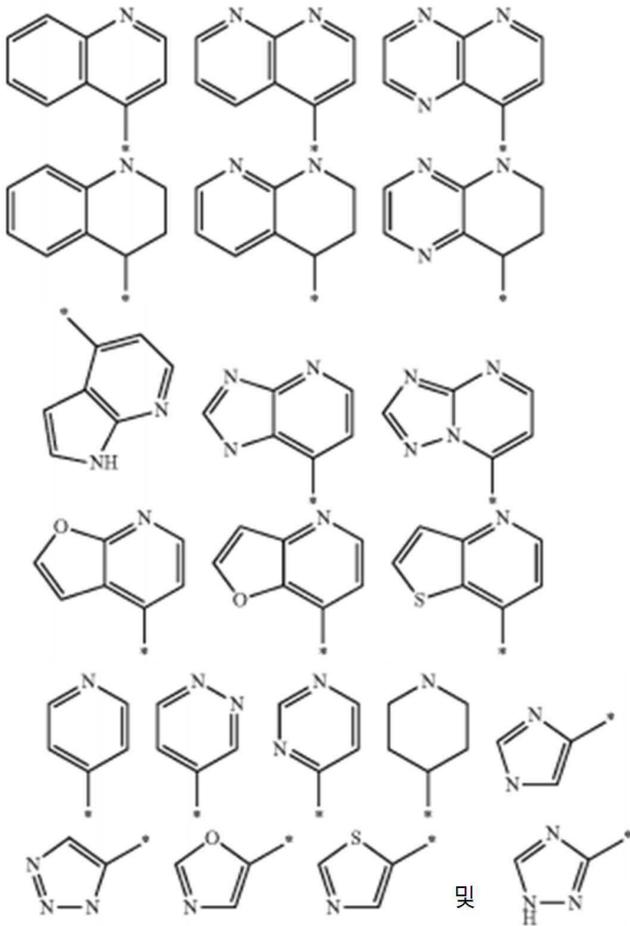
[0055] 식 중에서,

[0057] 각각의 y는 독립적으로 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고;

[0058] R<sub>1x</sub>, R<sub>2x</sub>, 및 R<sub>3x</sub>'는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, -O-C<sub>1-6</sub>알킬 및 -S-C<sub>1-6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] R<sub>3x</sub>는 H, -CN, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(O)알킬, -C(O)아릴-, -C=C-C(O)아릴, -C=C-S(O)<sub>2</sub>아릴, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, 및 5-테트라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0060]  $R_{4x}$ 는 H이고;
- [0061]  $R_{5x}$ ,  $R_{6x}$ , 및  $R_{7x}$ 는 각각 독립적으로 H, -OH, 옥소, 할로젠,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-S-C_{1-6}$ 알킬,  $-NR_{8x}R_{9x}$ ,  $-OR_{12x}$ ,  $-Het_2$  및  $-Ar_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의  $C_{1-6}$ 알킬은 -OH 및 할로젠으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0062]  $R_{8x}$ ,  $R_{9x}$ , 및  $R_{12x}$ 는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-S-C_{1-6}$ 알킬, 및  $-Ar_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0063]  $R_{10x}$ ,  $R_{11x}$ ,  $R_{13x}$  및  $R_{14x}$ 는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로젠,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-O-C_{1-6}$ 알킬, 및  $-S-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $Ar_1$ ,  $Ar_2$  및  $Ar_3$ 은 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 단일고리이고;  $Ar_1$ ,  $Ar_2$  및  $Ar_3$ 의 각각은  $-NR_{10x}R_{11x}$ ,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-O-C_{1-6}$ 알킬, 및  $-S-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적 및 독립적으로 치환되고;
- [0064]  $Het_2$ 는 선택적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 비-방향족 단일고리이고;  $Het_2$ 는  $-NR_{13x}R_{14x}$ ,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-O-C_{1-6}$ 알킬, 및  $-S-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0065]  $v$ 는 0, 1, 2, 또는 3; 및
- [0066] \* 는 5 내지 10-원 N-함유 방향족 또는 비방향족 단일고리 또는 이고리의 헤테로사이클을 나타내고, 상기 헤테로사이클은 선택적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 추가로 포함하고;
- [0067] 여기서 \* 는 링커, 예컨대 L, 또는 광학 영상화, PET 영상화, SPECT 영상화 또는 방사선치료에 적합한 광학 또는 방사성표지된 작용 기와 같은 리포터 모이어티에 FAP- $\alpha$  결합 리간드의 부착 지점을 나타내며, 여기서 부착 지점은 이의 5 내지 10-원 N-함유 방향족 또는 비방향족 단일고리 또는 이고리의 헤테로사이클의 임의의 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다.
- [0068] 특정 실시 형태에서, \* 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

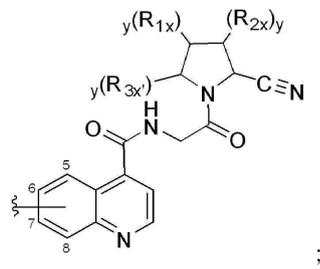


[0069]

[0070]

일부 실시 형태에서, A는 하기 구조를 갖는 FAP- $\alpha$  표적화 모이어티, 이의 입체 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0071]



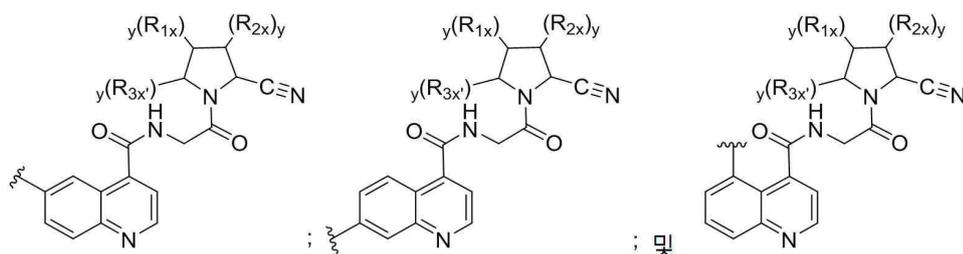
[0072]

식 중에서, Y, R<sub>1x</sub>, R<sub>2x</sub>, 및 R<sub>3x</sub>'는 앞에서 제시한 바와 같으며;  $\text{---}$ 는 링커 L 또는 리포터 모이어티 B에 FAP- $\alpha$  결합 리간드의 부착 지점을 나타내며, 링커, 예컨대 L, 또는 광학 영상화, PET 영상화, SPECT 영상화 또는 방사선치료에 적합한 광학 또는 방사성표지된 작용기와 같은 리포터 모이어티에 FAP- $\alpha$  결합 리간드의 부착 지점을 나타내며, 여기서 부착 지점은 상기 퀴놀리닐 고리의 임의의 탄소 원자 5, 6, 7, 또는 8을 통해 이루어질 수 있다.

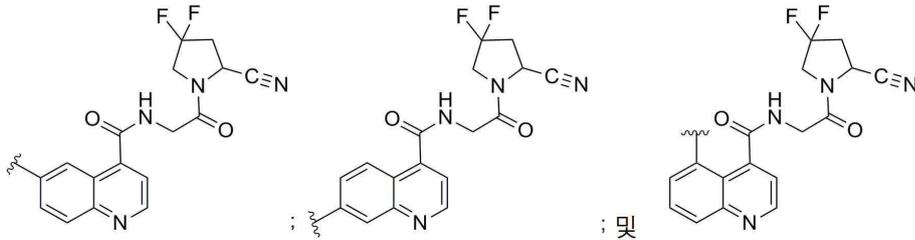
[0073]

특정 실시 형태에서, A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0074]

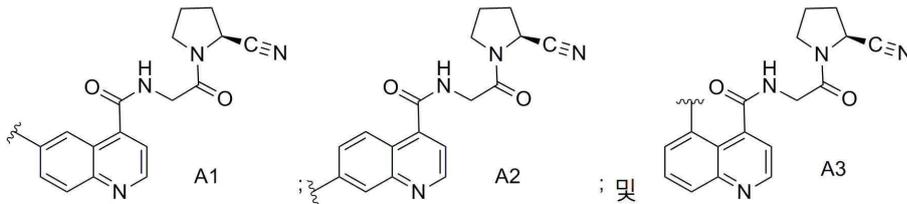


[0075] 보다 특정 실시 형태에서, A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



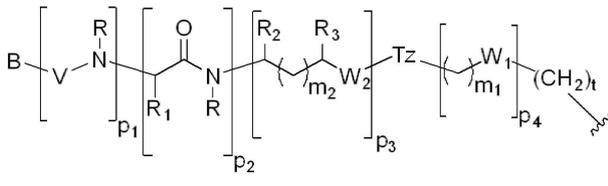
[0076] ; 및 이의 이성질체.

[0077] 보다 더 특정 실시 형태에서, A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



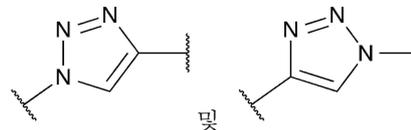
[0078]

[0079] 일부 실시 형태에서, L 및 B의 조합은 하기, 이의 입체 이성질체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 나타낼 수 있다:



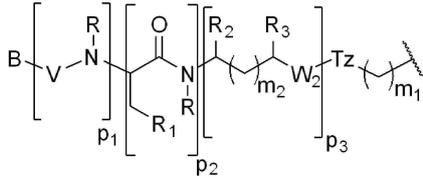
[0080]

[0081] 식 중에서, 요소  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  및  $p_4$ 와 관련된 서브유닛은 임의의 순서일 수 있으며;  $t$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고;  $p_1$ ,  $p_3$ , 및  $p_4$ 는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;  $p_2$ 는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고,  $p_2$ 가 2 또는 3인 경우, 각각의  $R_1$ 은 동일하거나 상이하고;  $m_1$  및  $m_2$ 는 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 정수이고;  $W_1$ 은 결합,  $-S-$ ,  $-C(=O)-NR-$ , 및  $-NR-C(=O)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $W_2$ 는 결합,  $-S-$ ,  $-CH_2-C(=O)-NR-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-NR'C(O)NR-$ ,  $-NRC(S)NR'_2-$ ,  $-NRC(O)O-$ ,  $-OC(O)NR-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-NR-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-(O-CH_2-CH_2)_q-$  및  $-(CH_2-CH_2)_q-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $q$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의  $R$  또는  $R'$ 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴 및  $-OR_4$ 이고, 여기서  $R_4$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 치환된 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서  $q$ 는 앞에서 정의된 바와 같고;  $Tz$ 는 존재하거나 또



는 부재할 수 있는 트리아졸 기이고, 존재하는 경우 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_{12}$ 아릴,  $-(CH_2)_q-C_3-C_{12}$ 아릴,  $-C_4-C_{16}$ 알킬아릴, 또는  $-(CH_2)_q-C_4-C_{16}$ 알킬아릴이고;  $R_2$  및  $R_3$ 은 각각 독립적으로 H 및  $-CO_2R_5$ 이고,  $R_5$ 는 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_{12}$ 아릴, 및  $-C_4-C_{16}$ 알킬아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중에서  $R_2$  또는  $R_3$  중 하나가  $CO_2R_5$ 인 경우, 다른 하나는 H이고;  $V$ 는  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-NRC(S)-$ , 및  $-OC(O)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $B$ 는 광학, PET, 또는 SPECT 영상화, 또는 방사선치료에 적합한 임의의 광학 또는 방사성표지된 작용 기이다.

[0082] 일부 실시 형태에서, L은 하기 일반 구조를 갖는다:



[0083]

[0084] 식 중에서, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub>, m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, Tz, W<sub>2</sub>, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 V는 앞에서 정의한 바와 같다.

[0085] 일부 실시 형태에서, L은 -L<sub>1</sub>-, -L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>- 및 -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-로 이루어진 군으로부터 선택되며, 식 중에서,

[0086] L<sub>1</sub> 은 -NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O]<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-;

[0087] L<sub>2</sub> 는 -NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(COOR<sub>5</sub>)-NR-; 및

[0088] L<sub>3</sub> 은 -(O=C)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-이고;

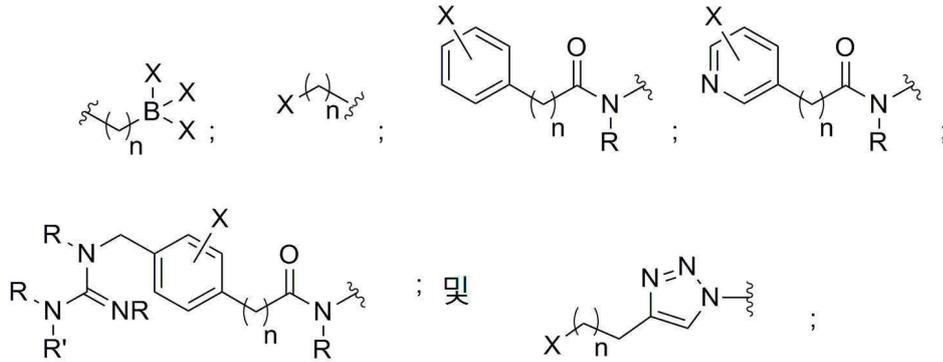
[0089] 식 중에서, 각각의 q는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고; 및 R 및 R<sub>5</sub> 는 앞에서 정의한 바와 같다.

[0090] 특정 실시 형태에서, L은

[0091] -(CR<sub>6</sub>H)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O- 또는 -NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-이며;

[0092] 식 중에서, 각각의 q 및 R은 앞에서 정의한 바와 같으며; 및 R<sub>6</sub>는 H 또는 -COOR<sub>5</sub>이다.





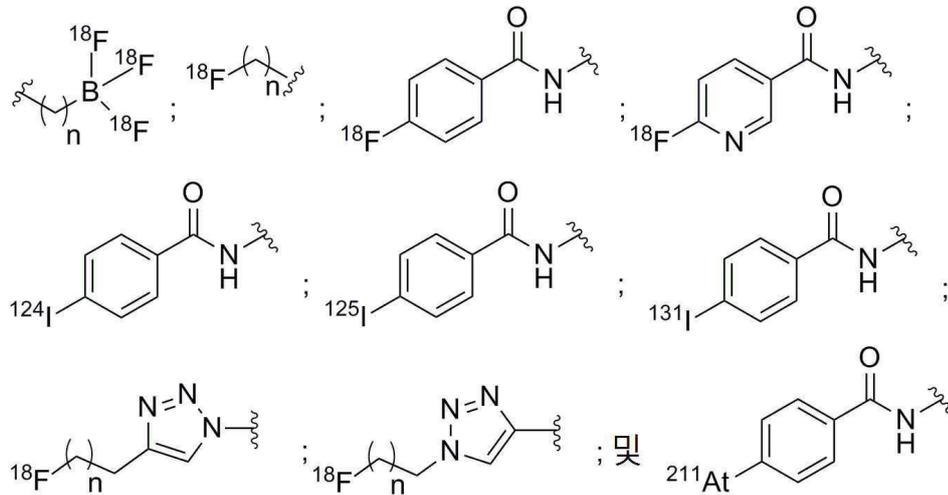
[0098]

[0099]

식 중에서, 각각의 X는 독립적으로  $^{18}\text{F}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , 및  $^{211}\text{At}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방사성동위원소이고; 각각의 R 및 R'은 앞에서 정의한 바와 같으며; 및 각각의 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

[0100]

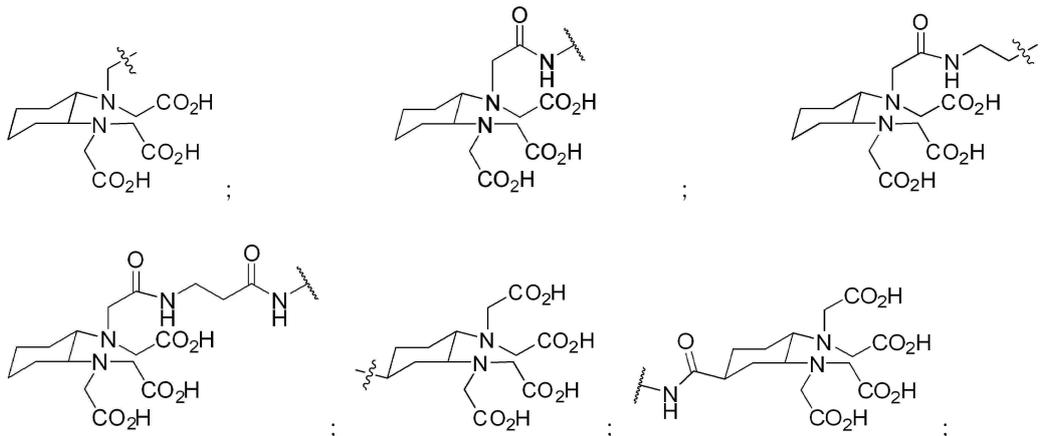
보다 특정한 실시 형태에서, 방사성표지된 보결 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0101]

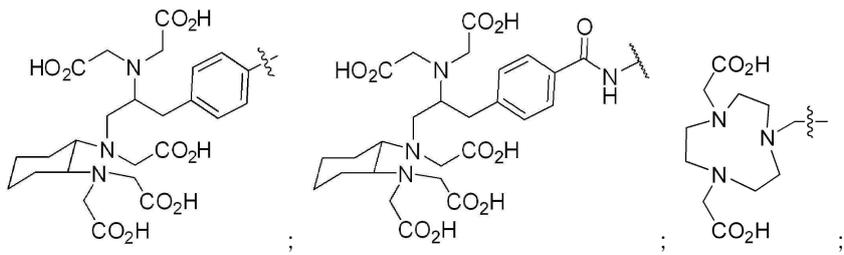
[0102]

다른 실시 형태에서, B는 킬레이트제를 포함한다. 대표적인 킬레이트제는 하기를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다:

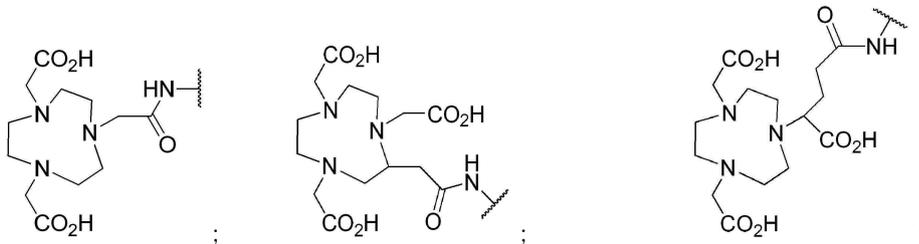


[0104]

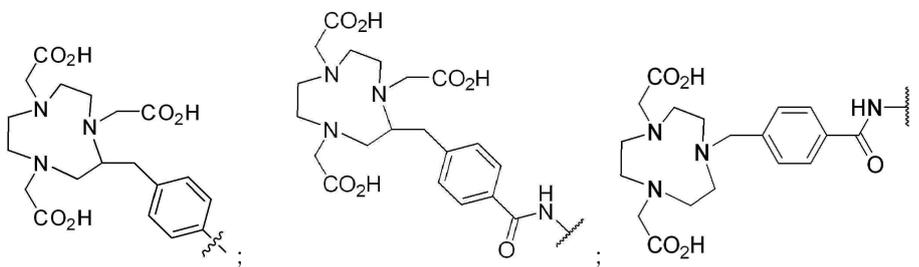
[0105]



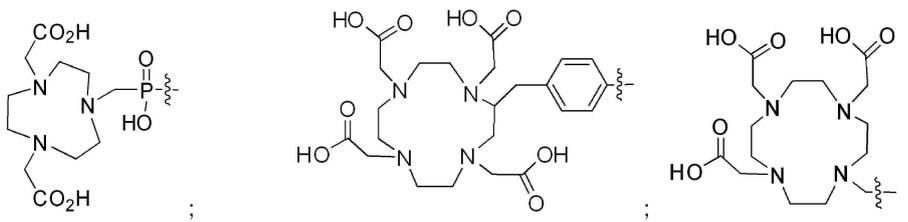
[0106]



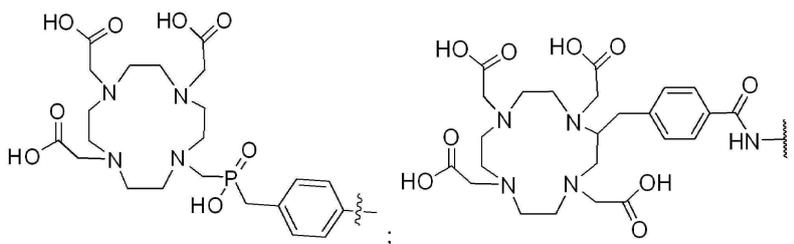
[0107]



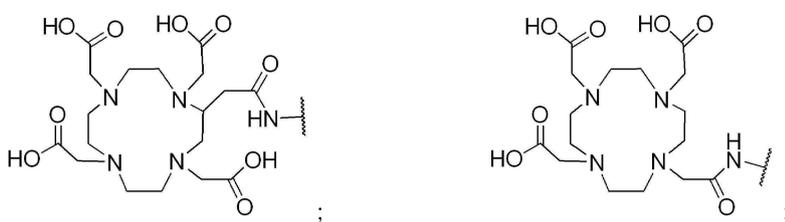
[0108]

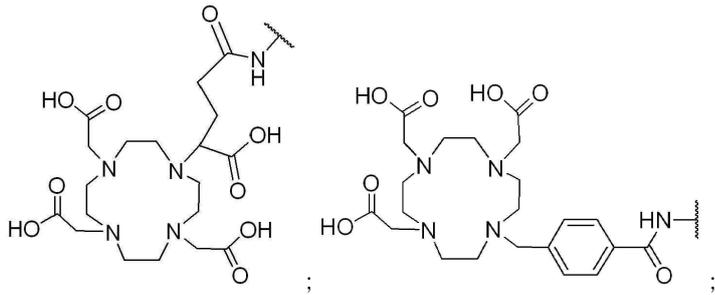


[0109]

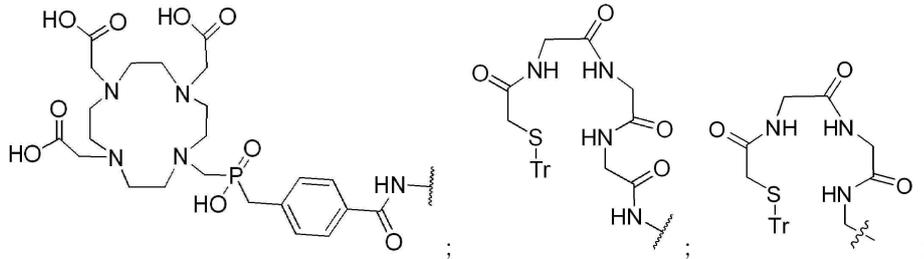


[0110]

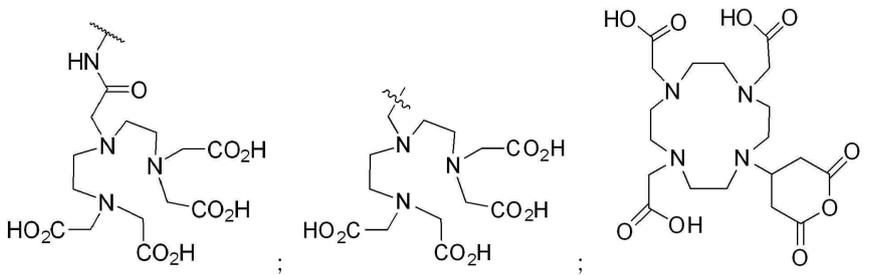




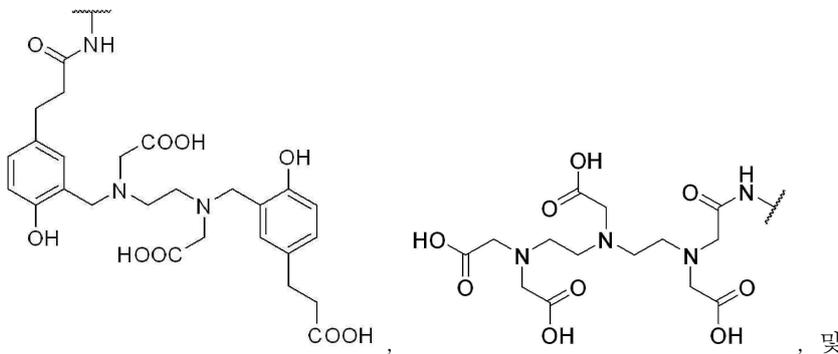
[0111]



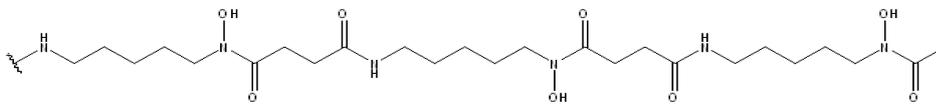
[0112]



[0113]



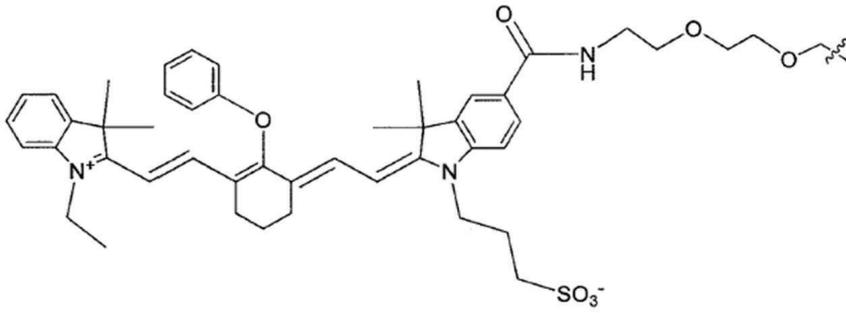
[0114]



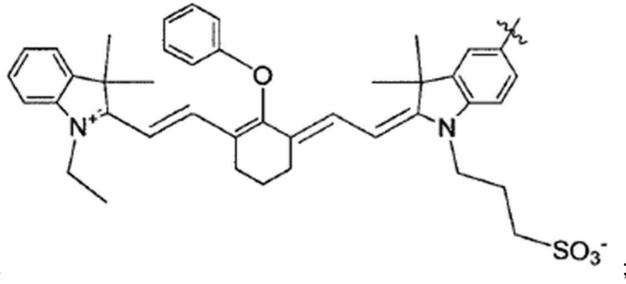
[0115]

[0116] 일부 실시 형태에서, 예를 들어, B는 광학 염료, 특정 실시 형태에서 형광 염료를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형광 염료 모이어티는 카보시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌 및 메로시아닌, 폴리메틴, 쿠마린, 로다민, 크산텐, 플루오레세인, 보론-디피로메탄(BODIPY), Cy5, Cy5.5, Cy7, VivoTag-680, VivoTag-S680, VivoTag-S750, AlexaFluor660, AlexaFluor680, AlexaFluor700, AlexaFluor750, AlexaFluor790, Dy677, Dy676, Dy682, Dy752, Dy780, DyLight547, Dylight647, HiLyte Fluor 647, HiLyte Fluor 680, HiLyte Fluor 750, IRDye 800CW, IRDye 800RS, IRDye 700DX, ADS780WS, ADS830WS, 및 ADS832WS를 포함한다.

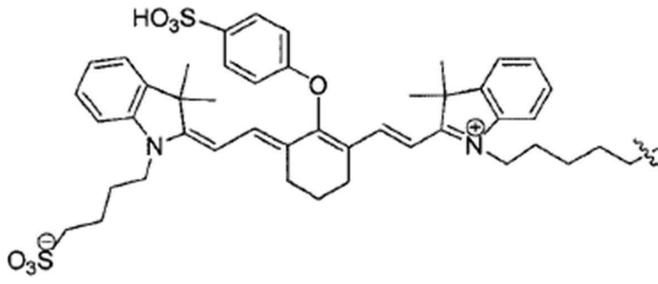
[0117] 대표적인 광학 염료는 하기를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다:



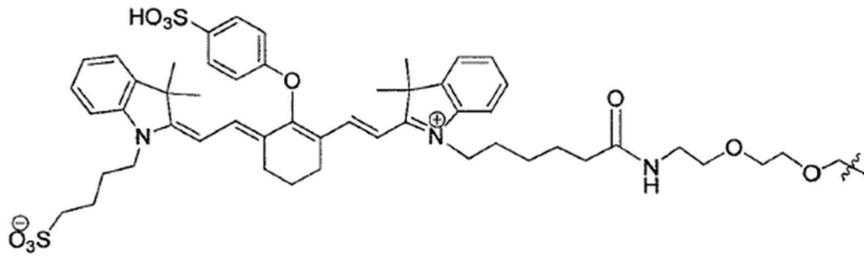
[0118] ;



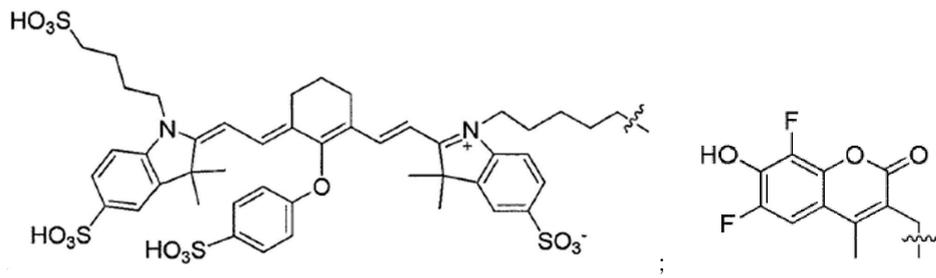
[0119] ;



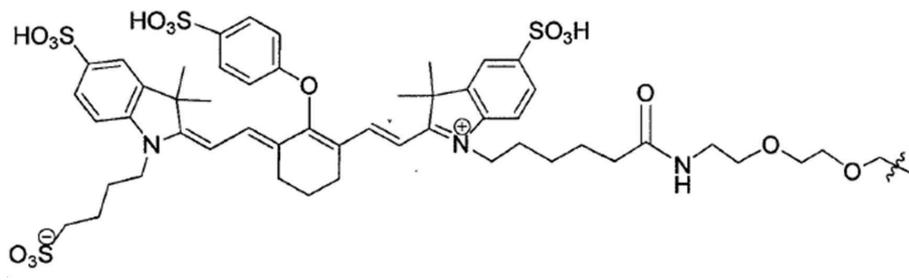
[0120] ;



[0121] ;

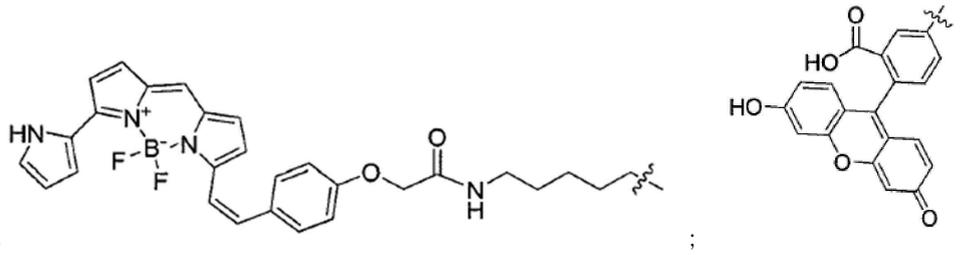


[0122] ;

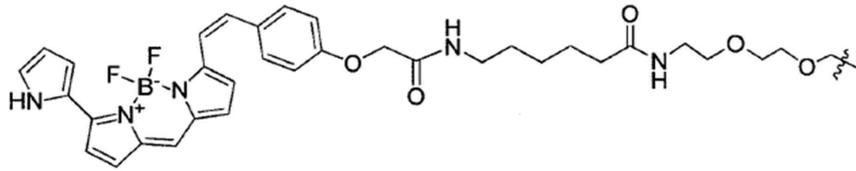


[0123]

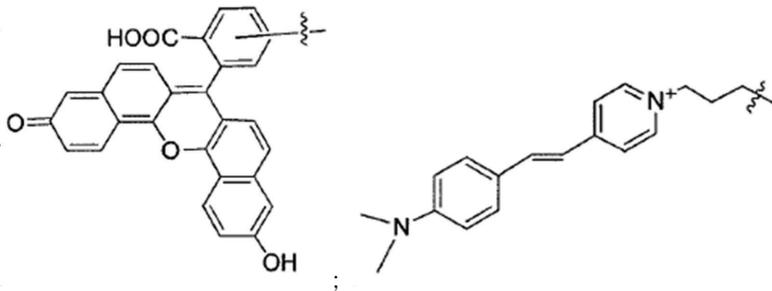
[0124]



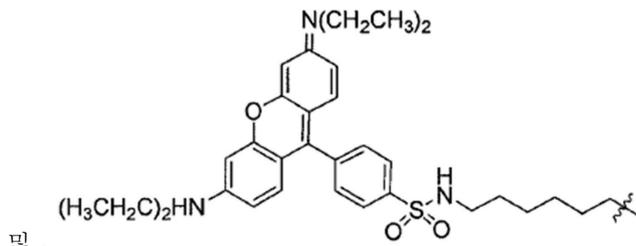
[0125]



[0126]



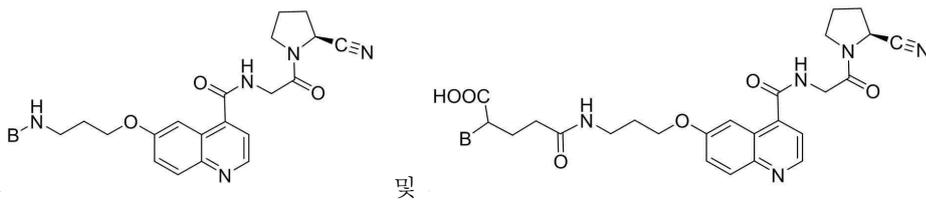
[0127]



[0128]

일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 주제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

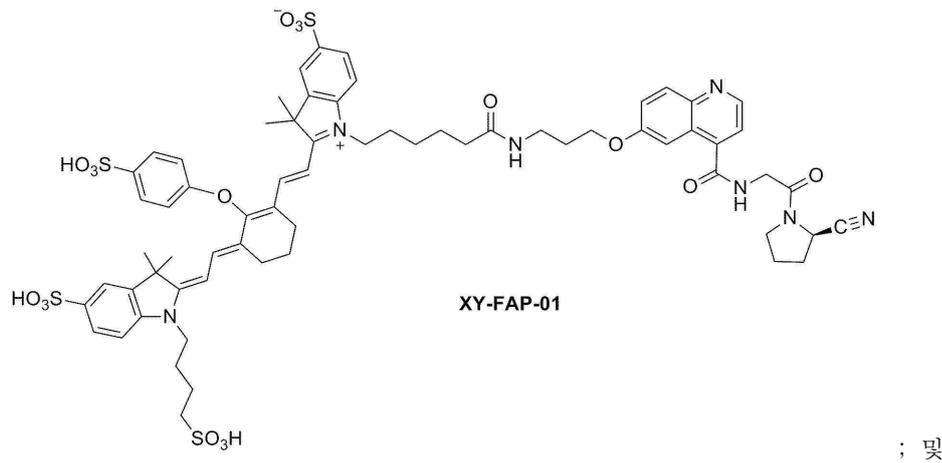
[0129]

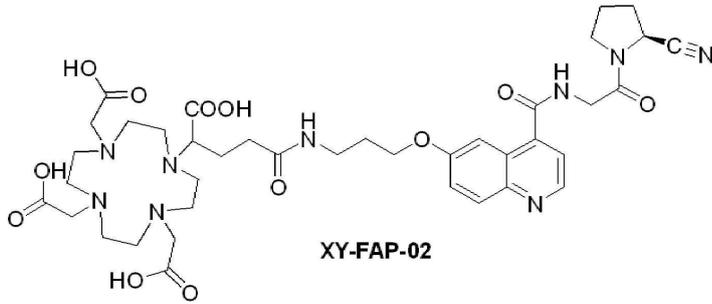


[0130]

특정 실시 형태에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0131]





[0132]

[0133]

*B. 약학적 조성물 및 투여*

[0134]

다른 측면에서, 본 개시 내용은 화학식 (I)의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제와 혼합하여 포함하는 약제를 제공한다. 당업자는 약학 조성물이 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 포함한다는 것을 인식할 것이다.

[0135]

약학적으로 허용 가능한 염은 일반적으로 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 개시된 화합물에서 발견된 특정 치환기 부분에 따라 비교적 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함한다. 본 개시 내용의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 순수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 또는 이온 교환에 의해 접촉시킴으로써 획득될 수 있으며, 이에 의해 이온성 착체에서 하나의 염기성 반대이온(염기)은 다른 것으로 대체된다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사 염을 포함한다.

[0136]

본 개시 내용의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 순수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 또는 이온 교환에 의해 접촉시킴으로써 획득될 수 있으며, 이에 의해 이온성 착체에서 하나의 산성 반대이온(산)이 다른 것으로 대체된다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들 뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베린산, 푸마르산, 젖산, 만델산, 프탈산, 벤조술폰산, p-톨루엔술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등과 같은 비교적 무독성인 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 알지네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(see, for example, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). 본 개시 내용의 특정한 구체적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 변환되게 하는 염기성과 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0137]

따라서, 본원에 개시된 주제와 함께 사용하기에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염은 제한은 아니지만 예로서, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에테데이트, 칸실레이트, 카보네이트, 시트레이트, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루탐레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜리아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 또는 테오클레이트를 포함한다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 레밍턴(Remington): The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)에서 찾아볼 수 있다.

[0138]

치료 및/또는 진단 응용에서, 본 개시 내용의 화합물은 진신 및 국소 또는 국부 투여를 포함하여 다양한 투여 방식으로 제형화될 수 있다. 기술 및 제형화는 일반적으로 레밍턴(Remington): The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)에서 찾을 수 있다.

[0139]

치료될 특이적 병태에 좌우하여, 이러한 제제는 액체 또는 고체 투여형으로 제형화되고, 진신으로 또는 국소로 투여될 수 있다. 제제는 당업자에게 알려진 바와 같이, 예를 들어, 지효성- 또는 지속성- 서방형 방출 형태로 전달될 수 있다. 제형 및 투여를 위한 기술은 레밍턴(Remington): The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)에서 찾아볼 수 있다. 적합한 경로는 경구, 협측, 흡입 스프레이

에 의해, 설하, 직장, 경피, 질, 점막경유, 비강 또는 장 투여; 근내, 피하, 골수내 주입을 포함한 비경구 전달, 뿐만 아니라 척추강내, 직접 심실내, 정맥내, 관절내, 흉골내, 활액내, 간내, 병변내, 두개내, 복강내, 비강내, 또는 안구내 주입 또는 다른 방식의 전달을 포함할 수 있다.

[0140] 주입을 위하여, 본 개시 내용의 제제는 수용액에서, 예컨대, 생리학적으로 상용가능한 완충액, 예컨대, 헝크액 (Hank's solution), 링거액(Ringer's solution), 또는 생리 식염수 완충액에서 제형화되고 희석될 수 있다. 상기 점막경유 투여를 위하여, 투과시키고자 하는 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 상기 침투제는 일반적으로 당해 기술 분야에 알려져 있다.

[0141] 본 개시 내용의 실시를 위해 본원에 개시된 화합물을 전신 투여에 적합한 투여량으로 제형화하기 위한 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체의 사용은 본 개시의 범위 내에 있다. 담체의 적절한 선택 및 적합한 제조 실시예에 따라, 본 개시 내용의 조성물, 특히, 용액으로 제형화된 조성물은 비경구로, 예컨대 정맥 내 주사로, 투여될 수 있다. 화합물은 당해 기술 분야에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 경구 투여에 적합한 투여량으로 용이하게 제형화될 수 있다. 그러한 담체는 본 개시 내용의 화합물이 치료하고자 하는 대상(예, 환자)에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환약, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 및 현탁액 등으로서 제형화되는 것을 가능하게 한다.

[0142] 비강 또는 흡입 전달을 위하여, 본 개시 내용의 제제는 또한 당업자에게 알려진 방법에 의해 제형화될 수 있고, 예를 들어, 가용화 물질, 희석 물질, 또는 분산 물질, 예컨대 식염수; 보존제, 예컨대, 벤질 알코올; 흡수 촉진제; 및 플루오로카본을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0143] 본원 개시 내용에 사용하기에 적합한 약학 조성물은 활성 성분이 이의 의도된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 함유되는 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용에 비추어 볼 때, 당업자의 역량 내에 적절히 있다. 일반적으로 본 개시 내용에 따른 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 1일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1일당 5 내지 40 mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 비-제한적 투여량은 일당 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료될 대상, 치료될 대상의 체중, 화합물(들)의 생체 이용률, 화합물(들)의 흡착, 분포, 대사 및 배설(ADME) 독성, 및 주치의의 선호와 경험에 따라 달라질 것이다.

[0144] 활성 성분에 더하여, 이들 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약학적으로 허용가능한 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여를 위해 제형화되는 제제는 정제, 당의정, 캡슐, 또는 용액의 형태일 수 있다.

[0145] 경구용 약학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로, 생성된 혼합물을 분쇄(grinding)하고, 필요한 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예컨대, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당류, 셀룰로스 제제, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카복시메틸-셀룰로스(CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈)이다. 요망되는 경우, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산, 또는 이의 염, 예컨대, 소듐 알기네이트와 같은 붕해제가 첨가될 수 있다.

[0146] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축 당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 선택적으로 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커(lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 식별하거나 또는 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0147] 경구로 사용될 수 있는 약학적 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐(push-fit capsule), 뿐만 아니라 젤라틴, 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0148] C. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 사용한 영상화 방법

[0149] 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 주제는 섬유아세포-활성 단백질- $\alpha$ (FAP- $\alpha$ )와 관련된 질환 또는 장애를 영상화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계, 여기서 화학식 (I)의 화합물은

광학 영상화, PET 영상화 또는 SPECT 영상화에 적합한 광학 또는 방사성표지된 작용 기를 포함하며; 및 영상을 얻는 단계;를 포함한다.

- [0150] 따라서, 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 주제는 하나 이상의 세포, 기관 또는 조직을 영상화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 영상화에 용이한 유효량의 광학적 또는 방사성동위원소 표지를 가지는 화학식 (I)의 화합물을 세포에 노출시키거나 또는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 기관 또는 조직은 전립선 조직, 신장 조직, 뇌 조직, 혈관 조직, 또는 종양 조직을 포함한다.
- [0151] 본 발명의 영상화 방법은 FAP- $\alpha$ 가 관여하는 임의의 생리학적 과정 또는 특성, 예컨대 고농도의 FAP- $\alpha$ 를 나타내거나 또는 발현하는 조직 또는 표적 영역을 영상화하는데 적합하다. FAP- $\alpha$ 가 관여하는 임의의 생리학적 과정은 (a) 증식 질환(암을 포함하지만, 이로 제한되지는 않음); (b) 조직 리모델링 및 만성 염증(섬유성 질환, 상처 치유, 켈로이드 형성, 골관절염, 류마티스 관절염 및 연골 분해를 수반하는 관련 장애를 포함하지만, 이로 제한되지는 않음); 및 (c) 내분비학적 장애(포도당 대사 장애를 포함하지만, 이로 제한되지는 않음)를 포함하지만 이로 제한되지는 않는다.
- [0152] 특정 실시 형태에서, 방사성표지된 화합물은 생체 내에서 안정하다.
- [0153] 특정 실시 형태에서, 방사성표지된 화합물은 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)에 의해 검출된다.
- [0154] 특정 실시 형태에서, 광학 리포팅 모이어티(optical reporting moiety)는 광학 현미경검사법과 같은 형광에 의해 검출된다.
- [0155] 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 화합물은 대상에게 투여된 방사성표지된 화합물의 방사선에 장기간 노출되는 것을 방지하기 위해 신체의 조직으로부터 빠르게 배출된다. 전형적으로, 본원에 개시된 화합물은 약 24시간 이내에 체내에서 제거된다. 보다 전형적으로, 본원에 개시된 화합물은 약 16시간, 12시간, 8시간, 6시간, 4시간, 2시간, 90분, 또는 60분 내에 체내로부터 제거된다. 예시적인 화합물은 약 60분 내지 약 120분 내에 제거된다. 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 화합물은 실질적으로 모든, 예를 들어 주사된 화합물의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 초과가 배설 전에 신체에서 대사되지 않도록 생체 내에서 안정적이다.
- [0156] 또한, 시험관 내 진단 및 연구 응용과 같은 시험관 내 응용의 경우, 상기 대상의 체액 및 세포 샘플, 예를 들어 포유동물, 특히 영장류, 예컨대 사람, 혈액, 소변 또는 조직 샘플, 또는 수의과 응용을 위해 언급된 동물의 혈액 소변 또는 조직 샘플이 사용하기에 적합할 것이다.
- [0157] 다른 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시 형태에서, 키트는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 포장된 약학 조성물을 제공한다. 특정 실시 형태에서, 포장된 약학 조성물은 방사성표지된 전구체와 조합시 화학식 (I)의 화합물을 생성하는데 필요한 반응 전구체를 포함할 것이다. 다른 포장된 약학적 조성물은 제공된 전구체로부터 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 설명서, FAP- $\alpha$ 를 발현하는 세포 또는 조직을 이미징하기 위한 조성물을 사용하기 위한 설명서 중 하나 이상을 추가로 포함하는 표시를 추가로 포함한다.
- [0158] 특정 실시 형태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 약 1 내지 약 30 mCi의 상기 개시된 방사성핵종-표지된 영상화제를 포함하는 키트가 제공된다. 영상화제 및 담체는 용액 또는 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 키트의 영상화제 및 담체가 동결건조 형태인 경우, 키트는 선택적으로 멸균된 및 생리학적으로 허용 가능한 재구성 배지, 예컨대 물, 식염수, 완충 식염수 등을 포함할 수 있다. 키트는 용액 또는 동결건조된 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있으며, 키트의 이들 성분은 선택적으로 안정화제, 예컨대 NaCl, 실리카이트, 포스페이트 완충제, 아스코르브산, 젤티신산 등을 포함할 수 있다. 키트 성분의 추가적인 안정화제는 이 실시형태에서, 예를 들어 내산화성(oxidation-resistant) 형태로 환원제를 제공함으로써 제공될 수 있다. 이러한 안정화제 및 안정화 방법의 결정 및 최적화는 당업자의 수준 내에 있다.
- [0159] 특정 실시 형태에서, 키트는 비-방사성표지된 전구체를 제공하여 현장에서 방사성표지된 시약과 조합된다.
- [0160] 영상화제는 당업자에 의해 본원에 개시된 방법에 따라 사용될 수 있다. FAP- $\alpha$ 와 접촉할 때, 부위에 축적되는 영상화제의 공간 분포 차이로 인해 영상이 생성될 수 있다. 공간 분포는 특정 표지에 적합한 임의의 수단, 예를 들어, 감마 카메라, PET 장치, SPECT 장치 등을 사용하여 측정될 수 있다. 영상화제의 축적 정도는 방사성 방출 또는 형광을 정량하기 위한 공지된 방법을 사용하여 정량될 수 있다. 특히, 유용한 영상화 접근법은 동시 연구를 수행하기 위해 하나 이상의 영상화제를 사용한다.

- [0161] 일반적으로, 본 발명의 영상화제의 검출 가능한 유효량이 대상에게 투여된다. 영상화제의 "검출 가능한 유효량"은 임상용으로 이용 가능한 장비를 사용하여 허용 가능한 영상을 생성하기에 충분한 양으로 정의된다. 영상화제의 검출 가능한 유효량은 하나 이상의 주사로 투여될 수 있다. 본 발명의 영상화제의 검출 가능한 유효량은 인자, 예컨대 개체의 감수성, 개체의 나이, 성별 및 체중, 개체의 특유한 반응 및 선량 측정의 정도에 따라 달라질 수 있다. 영상화제의 검출 가능한 유효량은 또한 기구 및 필름관련 인자에 따라 달라질 수 있다. 이러한 인자의 최적화는 당업자의 기술 수준 내에 있다. 진단 목적으로 사용되는 영상화제의 양 및 영상화 연구의 기간은 체제를 표지하는데 사용된 방사성 핵종, 환자의 체질량, 치료되는 상태의 본질과 중증도, 환자가 겪은 치료적 처우의 본질 및 환자의 특유한 반응에 의존할 것이다. 궁극적으로 주치의는 각각의 개별 환자에게 투여할 영상화제의 양 및 영상 연구 기간을 결정할 것이다.
- [0162] *D. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학 조성물을 사용하여 FAP-a 관련 질병 또는 장애를 치료하는 방법*
- [0163] 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물은 (a) 증식(암을 포함하지만, 이로 제한되지는 않음); (b) 조직 리모델링 및/또는 만성 염증(섬유성 질환, 상처 치유, 켈로이드 형성, 골관절염, 류마티스 관절염 및 연골 분해를 수반하는 관련 장애를 포함하지만, 이로 제한되지는 않음); 및 (c) 내분비학적 장애(포도당 대사 장애를 포함하지만, 이로 제한되지는 않음)를 포함하지만 이로 제한되지는 않는 하나 이상의 FAP-a 관련 질환 또는 장애를 가진 대상을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0164] 따라서, 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 FAP-a 관련 질환 또는 장애는 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 신장암, 폐암, 흑색종, 섬유육종, 골 및 결합조직 육종, 신장 세포 암종, 거대 세포 암종, 편평 세포 암종 및 선암종; 조직 리모델링 및/또는 만성 염증을 특징으로 하는 질환; 내분비학적 기능장애와 관련된 장애; 및 혈액응고 장애;를 포함하나 이로 제한되지는 않는 증식성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0165] 일반적으로, 활성제 또는 약물 전달 장치의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유발하는데 필요한 양을 지칭한다. 본 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 제제 또는 장치의 유효량은 원하는 생물학적 중점, 전달되는 제제, 약학 조성물의 조성, 표적 조직 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.
- [0166] 일 실시 형태에서, 방법은 배양 접시 또는 튜브와 같은 제어된 환경에서, 화합물 및 세포(들) 또는 종양(들)을 도입하고, 바람직하게는 혼합함으로써 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 외(*ex vivo*)에서 수행될 수 있다. 방법은 생체 내(*in vivo*)에서 수행될 수 있으며, 이 경우, 접촉 수단은 임의의 적합한 경로를 통해 대상에게 화합물을 투여하는 것과 같이, 대상을 본원에 개시된 주제의 하나 이상의 화합물에 노출시키는 것을 의미한다. 본원에 개시된 주제에 따르면, 접촉하는 것은 접촉될 세포와 떨어진 부위에 화합물을 도입, 노출 등을 포함하는 것, 및 대상의 신체 기능 또는 화합물과 표적의 접촉을 초래하는 자연적(예컨대 확산) 또는 사람에 의해 유도된(예컨대 소용돌이) 움직임을 허용하는 것을 포함할 수 있다.
- [0167] 다수의 실시 형태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 대상은 요망되게는 인간 대상이지만, 본원에 기재된 방법은 용어 "대상"에 포함되는 것으로 의도되는 모든 척추동물 중에 대하여 효과적인 것으로 이해되어야 한다. 따라서, "대상"은 의학적 목적, 예컨대, 존재하는 병태 또는 질환의 치료 또는 병태 또는 질환 발병의 예방을 위한 예방학적 치료를 위한 인간 대상, 또는 의학적, 수의학적 목적 또는 개발 목적의 동물(비인간) 대상을 포함할 수 있다. 적합한 동물 대상은 영장류, 예를 들어, 인간, 원숭이, 및 유인원 등; 소, 예를 들어, 캐틀(cattle), 및 황소 등; 오마인(ovine), 예를 들어, 양 등; 염소, 예를 들어, 고트 등; 돼지, 예를 들어, 피그, 및 호그 등; 말, 예를 들어, 호스, 당나귀, 및 얼룩말 등; 야생 고양이 및 집고양이를 포함하는 고양이과 동물; 도그를 포함하는 개; 토끼, 및 허(hare) 등을 포함하는 토끼목; 및 마우스, 및 래트 등을 포함하는 설치류를 포함하지만 이로 제한되지는 않는 포유동물을 포함한다. 동물은 유전자전이 동물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 태아, 신생아, 영아, 청소년 및 성인 대상을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 인간이다. 추가로, "대상"은 병태 또는 질환에 걸리거나 걸린 것으로 의심되는 환자를 포함할 수 있다. 따라서, 용어 "대상" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 일구 실시 형태에서 대상은 인간이다. 다른 실시 형태에서, 대상은 비-인간이다.
- [0168] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 질환 또는 상태의 역전, 완화, 진행의 억제, 예방 또는 감소 가능성 또는 이러한 질병 또는 상태의 하나 이상의 증상 또는 징후를 포함할 수 있다.
- [0169] "예방"은 그러한 질환, 상태 또는 증상 또는 징후를 유발하거나 또는 그러한 심각성을 악화시키지 않는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 질환 또는 상태의 발병 또는 재발을 예방 또는 감소시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있다.

- [0170] II. 정의
- [0171] 특정 용어가 본원에서 사용되지만, 이러한 용어는 제한하려는 목적이 아니라 단지 설명적인 관점으로만 일반적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 이러한 본원에 기재된 주제가 속하는 당해 기술 분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다.
- [0172] 화학식 (I)의 화합물과 관련된 하기 용어가 당업자에 의해 잘 이해될 것으로 여겨지지만, 하기 정의들은 본원에 개시된 주제의 설명을 용이하게 하기 위해 기술된다. 이러한 정의는 본 개시 내용의 검토 시에 당업자에게 명백해질 정의를 배제하는 것이 아니라 보조하고 예시하는 것으로 의도된다.
- [0173] 용어 "선택적으로"가 앞에 있는 지의 여부에 따라, 본원에서 사용되는 용어 치환된, 및 치환체는, 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 모든 원자의 원자가가 유지됨을 단서로 하여 분자 상의 하나의 작용기를 또 다른 작용기에 대하여 변경할 수 있음을 지칭한다. 임의의 주어진 구조식에서 하나 초과와 위치가 명시된 기로부터 선택된 하나 초과와 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 치환체는 또한 추가로 치환될 수 있다(예를 들어, 아릴 기 치환체는 다른 치환체, 예컨대 하나 이상의 위치에서 추가로 치환되는 다른 아릴 기를 가질 수 있다).
- [0174] 치환기 또는 연결 기(linking group)가 좌측에서 우측으로 기재된 이들의 통상적인 화합물질 화학식으로 명시되는 경우, 이들은 우측에서 좌측으로 구조식을 기재함으로써 생성될 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함한다. 예를 들어,  $-CH_2O-$ 는  $-OCH_2$ 와 같고;  $-C(=O)O-$ 는  $-OC(=O)-$ 와 같고;  $OC(=O)NR-$ 은  $-NRC(=O)O-$ 와 같고, 기타 등등도 그러하다.
- [0175] 용어 "독립적으로 선택된"이 사용되는 경우, 언급되는 치환체(예를 들어, R 기, 예컨대, 기  $R_1$ , 및  $R_2$  등, 또는 변수, 예컨대, "m" 및 "n")는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어,  $R_1$ 과  $R_2$  둘 모두가 치환된 알킬일 수 있거나,  $R_1$ 이 수소일 수 있고,  $R_2$ 가 치환된 알킬일 수 있고, 기타 등등도 그러하다.
- [0176] 용어 단수형은 본원에서 치환체의 기와 관련하여 사용되는 경우에 적어도 하나를 의미한다. 예를 들어, 화합물이 단수형 알킬 또는 아릴로 치환되는 경우, 화합물은 적어도 하나의 알킬 및/또는 적어도 하나의 아릴로 선택적으로 치환된다. 더욱이, 모이어티가 R 치환체로 치환되는 경우, 기는 "R-치환된"으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 모이어티는 적어도 하나의 R 치환체로 치환되고, 각각의 R 치환체는 선택적으로 상이하다.
- [0177] 명명된 "R" 또는 기는 일반적으로, 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 그러한 명칭을 갖는 기에 해당하는 것으로 당해 기술 분야에 인식되는 구조를 가질 것이다. 예시의 목적으로, 상기 기재된 바와 같은 특정의 대표적인 "R" 기는 하기에서 정의된다.
- [0178] 본 개시 내용의 화합물의 설명은 당업자에게 알려져 있는 화학적 결합의 원칙에 의해 제한된다. 이에 따라서, 기가 다수의 치환체들 중 하나 이상으로 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환은 화학적 결합의 원칙을 준수하도록, 그리고 본질적으로 불안정하지 않은, 및/또는 주위 조건, 예컨대, 수성, 중성, 및 여러 공지된 생리학적 조건하에서 불안정할 것 같은 것으로 당업자에게 알려져 있을 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업자에게 알려져 있는 화학적 결합의 원칙에 따라 고리 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지에 결합되고, 이에 의해서 본질적으로 불안정한 화합물을 방지한다.
- [0179] 달리 분명하게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 "치환기"는 본원에서 정의된 하기 모이어티들 중 하나 이상으로부터 선택된 작용기를 포함한다:
- [0180] 본원에서 사용되는 용어 탄화수소는 수소 및 탄소를 포함하는 임의의 화학적 기를 지칭한다. 탄화수소는 치환되거나 비치환될 수 있다. 당업자에게 알려져 있는 바와 같이, 모든 원자는 임의의 치환을 만드는데 만족되어야 한다. 탄화수소는 불포화, 포화, 분지, 비분지, 환형, 다중환형, 또는 이환형일 수 있다. 예시적인 탄화수소는 본원에서 하기에 추가로 정의되며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 알릴, 비닐, n-부틸, 3차-부틸, 에틸닐, 사이클로헥실 등을 포함한다.
- [0181] 용어 "알킬"은, 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 완전 포화, 단일 또는 다중불포화일 수 있는 직쇄(즉, 비분지) 또는 분지쇄, 비환형 또는 환형 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미하고, 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 이가 및 다가 기를 포함할 수 있다(즉,  $C_1-C_{10}$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10을 포함하는 1개 내지 10개의 탄소를 의미한다). 구체적인 실시 형태에서, 용어 "알킬"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 1개 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유도된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20을 포함하는 C<sub>1-20</sub>의 선형(즉, "직쇄"), 분지형, 또는 환형의 포화된 또는 적어도 부분적으로 및 일부 경우에 완전히 불포화된(즉, 알케닐 및 알키닐) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0182] 대표적인 포화된 탄화수소 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 2차-펜틸, 이소-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 2차-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실, n-운데실, 도데실, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 및 이의 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0183] "분지된"은 저급 알킬 기, 예컨대, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬 사슬에 결합된 알킬 기를 지칭한다. "저급 알킬"은 1 내지 약 8개의 탄소 원자(즉, C<sub>1-8</sub> 알킬), 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. "고급 알킬"은 약 10 내지 약 20개의 탄소 원자, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시 형태에서, "알킬"은 특히 C<sub>1-8</sub> 직쇄 알킬을 지칭한다. 다른 실시 형태에서, "알킬"은 특히 C<sub>1-8</sub> 분지쇄 알킬을 지칭한다.

[0184] 알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 알킬 기 치환체로 선택적으로 치환("치환된 알킬")될 수 있다. 용어 "알킬 기 치환체"는 알킬, 치환된 알킬, 할로, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실, 히드록실, 아릴옥시, 알콕실, 알킬티오, 아릴티오, 아르알킬옥실, 아르알킬티오, 카복실, 알콕시카보닐, 옥소, 및 사이클로알킬을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 선택적으로 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 수소, 저급 알킬(본원에서 "알킬아미노알킬"로도 지칭됨), 또는 아틸이다.

[0185] 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "치환된 알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 포함하고, 여기서 알킬 기의 하나 이상의 원자 또는 작용기는 또 다른 원자, 또는, 예를 들어, 알킬, 치환된 알킬, 할로겐, 아릴, 치환된 아릴, 알콕실, 히드록실, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 설페이트, 및 머캅토를 포함한 작용기로 대체된다.

[0186] 용어 "헤테로알킬"은, 자체가 또는 또 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환형 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미하고, 여기서 질소, 인, 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자 O, N, P 및 S, 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 또는 알킬 기가 분자의 나머지에 부착된 위치에 배치될 수 있다. 예로는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 및 -CN이 포함되지만, 이로 제한되지는 않는다. 예를 들어, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>와 같이 2 또는 3개 이하의 헤테로원자가 연속될 수 있다.

[0187] 상술된 바와 같이, 본원에서 사용되는 헤테로알킬 기는 -C(O)NR', -NR'R", -OR', -SR, -S(O)R 및/또는 -S(O)<sub>2</sub>R'와 같이 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합되는 기들을 포함한다. "헤테로알킬"이 언급되고, 이어서 -NR'R" 등과 같이 특정 헤테로알킬 기가 언급되는 경우, 용어 헤테로알킬 및 -NR'R"는 중복되거나 서로 배타적인 것이 아님이 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 기는 명확성을 부가하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 -NR'R" 등과 같은 특정 헤테로알킬 기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0188] "환형" 및 "사이클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 탄소 원자의 비-방향족 단일- 또는 다중환형 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 선택적으로 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬 기는 또한 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기 치환체, 옥소, 및/또는 알킬렌으로 선택적으로 치환될 수 있다. 사이클릭 알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자를 선택적으로 삽입함으로써 헤테로사이클릭 기를 제공할 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 수소, 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아틸이다. 대표적인 단일환형 사이클로알킬 고리는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸을 포함한다. 다중환형 사이클로알킬 고리는 아다만틸, 옥타하이드로나프틸, 데칼린, 캄퍼, 캄판, 및 노르아다만틸, 및 융합된 고리 시스템, 예컨대, 디하이드로- 및 테트라하이드로나프탈렌 등을 포함한다.

[0189] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬알킬"은 상기에서 또한 정의된 바와 같은 알킬 기를 통해 모분자 모이어

티에 결합되는 본원에서 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬 기의 예는 사이클로프로필메틸 및 사이클로펜틸에틸을 포함한다.

- [0190] 용어 "사이클로헥테로알킬" 또는 "헥테로사이클로알킬"은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헥테로원자를 포함한 비-방향족 고리 시스템, 불포화되거나 부분적으로 불포화된 고리 시스템, 예컨대, 3- 내지 10-원 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 고리 시스템을 지칭하며, 질소(N), 산소(O), 황(S), 인(P), 및 규소(Si)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.
- [0191] 사이클로헥테로알킬 고리는 선택적으로 다른 사이클로헥테로알킬 고리 및/또는 비-방향족 탄화수소 고리에 융합되거나 달리 결합될 수 있다. 헥테로사이클릭 고리는 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헥테로원자를 갖는 것들을 포함하고, 여기서 질소 및 황 헥테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헥테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 용어 헥테로사이클릭은, 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헥테로원자를 갖는 융합된 6-원 고리를 포함하여 바이- 또는 트리-사이클릭 기를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는, 비-방향족 5-, 6-, 또는 7-원 고리 또는 적어도 하나의 고리 원자가 O, S, 및 N(여기서, 질소 및 황 헥테로원자는 선택적으로 산화될 수 있음)으로부터 선택된 헥테로원자인 폴리사이클릭 기를 지칭하고, 여기서 (i) 각각의 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 각각의 6-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 각각의 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖고, (ii) 질소 및 황 헥테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, (iii) 질소 헥테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있고, (iv) 임의의 상기 헥테로사이클릭 고리는 아릴 또는 헥테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 대표적인 사이클로헥테로알킬 고리 시스템은 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 퀴놀리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아디아지나닐, 및 테트라하이드로푸라닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0192] 용어 "사이클로알킬" 및 "헥테로사이클로알킬"은, 자체가 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헥테로알킬"의 사이클릭 버전을 나타낸다. 추가로, 헥테로사이클로알킬의 경우, 헥테로원자는 헥테로사이클이 분자의 나머지에 결합되는 위치를 점유할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헥틸 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 헥테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 및 2-피페라지닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 용어 "사이클로알킬렌" 및 "헥테로사이클로알킬렌"은 각각 사이클로알킬 및 헥테로사이클로알킬의 이가 유도체를 지칭한다.
- [0193] 불포화된 알킬 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화된 알킬 기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에틸닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 탄화수소 기로 제한되는 알킬 기는 "호모알킬"로 지칭된다.
- [0194] 더욱 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 단일 수소 분자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 C<sub>1-20</sub> 포함의 선형 또는 분지형 탄화수소 모이어티로부터 유도된 일가 기를 지칭한다. 알케닐 기는, 예를 들어, 에틸닐(즉, 비닐), 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 펜테닐, 헥세닐, 옥테닐, 알레닐, 및 부타디에닐을 포함한다.
- [0195] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 1,3-사이클로헥사디에닐, 사이클로헥테닐, 사이클로헥타트리에닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다.
- [0196] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 지정된 탄소 원자 개수의 선형 또는 분지형 C<sub>1-20</sub> 탄소 원자로부터 유도된 일가 기를 지칭한다. "알키닐"의 예는 에틸닐, 2-프로피닐(프로파르길), 1-프로피닐, 펜티닐, 헥시닐, 및 헵티닐 기 등을 포함한다.
- [0197] 용어 "알킬렌"은 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기로부터 유도된 선형 또는 분지형 이가 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬렌 기는 선형, 분지형 또는 환형일 수 있다. 알킬렌 기는 또한 선택적으로 불포화되고/거나 하나 이상의 "알킬 기 치환체"로 치환될 수 있다. 알킬렌 기를 따

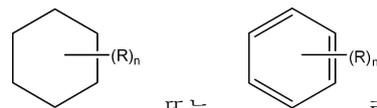
라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 선택적으로 삽입될 수 있고(본원에서 "알킬아미노알킬"로도 지칭됨), 여기서 질소 치환체는 앞서 기재된 바와 같은 알킬이다. 예시적인 알킬렌 기는 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-); 에틸렌(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 프로필렌(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-); 사이클로헥실렌(-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-); -CH=CH-CH=CH-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CsCCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(여기서, 각각의 q 및 r은 독립적으로 0 내지 약 20, 예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20의 정수이고, R은 수소 또는 저급 알킬임), 메틸렌디옥실(-O-CH<sub>2</sub>-O-); 및 에틸렌디옥실(-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-)을 포함한다. 알킬렌 기는 약 2 내지 약 3개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 추가로 6-20개의 탄소를 가질 수 있다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 그러한 기는 본 개시 내용의 일부 실시 형태이다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 단쇄 알킬 또는 알킬렌 기이다.

[0198] 용어 "헤테로알킬렌"은 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-로 예시되지만 이로 제한되지는 않는 헤테로알킬로부터 유도된 이가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단부(예를 들어, 알킬렌옥소, 알킬렌디옥소, 알킬렌아미노, 및 알킬렌디아미노 등) 중 어느 하나 또는 이 둘 모두를 점유할 수 있다. 더 나아가, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결 기의 경우, 연결 기의 배향은 연결 기의 화학식이 기재된 방향으로 암시되는 것이 아니다. 예를 들어, 화학식 -C(O)OR'-는 -C(O)OR'-와 -R'OC(O)- 둘 모두를 나타낸다.

[0199] 용어 "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 함께 융합되거나 공유하여 연결되는 단일 고리 또는 다중 고리(예컨대, 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 방향족 탄화수소 치환체를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(다중 고리 중 각각의 별개의 고리에서)를 함유하는 아릴 기(또는 고리)를 지칭하고, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화된다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비-제한적 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹사리닐, 5-퀴녹사리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 각각의 상기 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템에 대한 치환체는 후술되는 허용 가능한 치환체의 군으로부터 선택된다. 용어 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테로아릴의 이가 형태를 지칭한다.

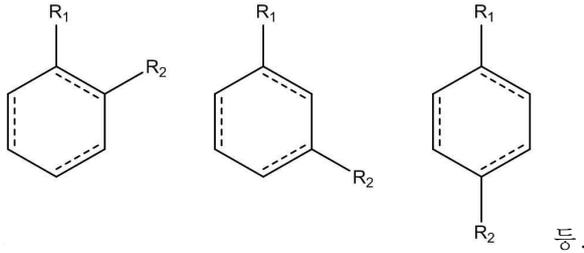
[0200] 간결함을 위하여, 용어 "아릴"은 다른 용어(예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬)과 조합되어 사용되는 경우, 상기 정의된 바와 같은 아릴과 헤테로아릴 고리 둘 모두를 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 탄소 원자(예를 들어, 메틸렌 기)가, 예를 들어, 산소 원자로 교체된 그러한 알킬 기(예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 및 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 포함하여, 아릴 또는 헤테로아릴 기가 알킬 기(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 피리딜메틸, 및 푸릴메틸 등)에 결합되는 그러한 기를 포함하는 것으로 의미된다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "할로아릴"은 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환된 아릴을 포괄하는 것으로 의미된다.

[0201] 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이 특정 수의 구성원(예를 들어, "3 내지 7 원")을 포함하는 경우, 용어 "구성원"은 탄소 또는 헤테로원자를 지칭한다.



[0202] 추가로, 본원에 사용되는 바와 같은 일반적으로 화학식 또는 로 표시되는 구조는, 치환체 R 기를 포함하는 포화 고리 구조, 부분 포화 고리 구조, 및 불포화 고리구조를 포함하는 고리 구조, 예를 들어, 이로 제한되지는 않지만, 3-탄소, 4-탄소, 5-탄소, 6-탄소, 및 7-탄소 등, 지방족 및/또는 지방족 사이클릭 화합물을 지칭하며, 여기서 R 기는 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 존재하는 경우, 하나 이상의 R 기는 각각 고리 구조의 하나 이상의 이용 가능한 탄소 원자 상에서 치환될 수 있다. R 기 및 몇 개의 R 기들의 존재 또는 부재는 일반적으로 치환에 이용가능한 고리 상의 0 내지 몇 개 범위의 값의 탄소 원자를 갖는 정수인 변수 "n"의 값으로 결정된다. 각각의 R 기는, 1개 초과인 경우, 또 다른 R 기보다는 오히려 고리 구조의 이용가능한 탄소에 대하여 치환된다. 예를 들어, n이 0 내지 2인 상기 구조는 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는

화합물을 포함할 것이다:



[0203]

[0204]

환형 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 결합이 고리에 존재하거나 존재하지 않을 수 있음을 지시한다. 즉, 환형 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 포화된 고리 구조, 부분적으로 포화된 고리 구조, 및 불포화된 고리 구조로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 나타낸다.

[0205]

부호 (~~~~~)는 분자의 나머지에 대한 모이어티의 부착 지점을 나타낸다.

[0206]

방향족 고리 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리의 명명된 원자가 "부재"인 것으로 정의되는 경우, 명명된 원자는 직접 결합으로 대체된다.

[0207]

각각의 상기 용어(예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "사이클로알킬", 및 "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "포스포네이트" 및 "설포네이트" 뿐만 아니라 이들의 이가 유도체)는 지시된 기의 치환된 형태와 비치환된 형태 둘 모두를 포함하는 것으로 의미된다. 각각의 유형의 기에 대한 선택적인 치환체가 하기에서 제공된다.

[0208]

알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 일가 및 이가 유도체 기(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐로 흔히 지칭되는 그러한 기들 포함)에 대한 치환체는, 이로 제한되지는 않지만, 0(제로) 내지  $(2m+1)$  범위의 개수의  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-할로젠$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  및  $-NO_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 다양한 기들일 수 있으며, 여기서  $m$ '는 이러한 기들에서 탄소 원자의 총 개수이다.  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  및  $R''''$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴(예를 들어, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴), 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 "알콕시" 기는 이가 산소를 통해 분자의 나머지에 결합된 알킬이다. 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물이 1개 초과 R 기를 포함하는 경우, 각각의 R 기들은 이러한  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  및  $R''''$ 들 중 1개 초과가 존재하는 때에 각각의  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  및  $R''''$  기인 것으로 독립적으로 선택된다.  $R'$  및  $R''$ 가 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 이들은 질소 원자와 조합되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,  $-NR'R''$ 은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것으로 의미된다. 치환체에 대한 상기 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대, 할로알킬(예를 들어,  $-CF_3$  및  $-CH_2CF_3$ ) 및 아실(예를 들어,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ , 및  $-C(O)CH_2OCH_3$  등)을 포함하는 것으로 의미된다.

[0209]

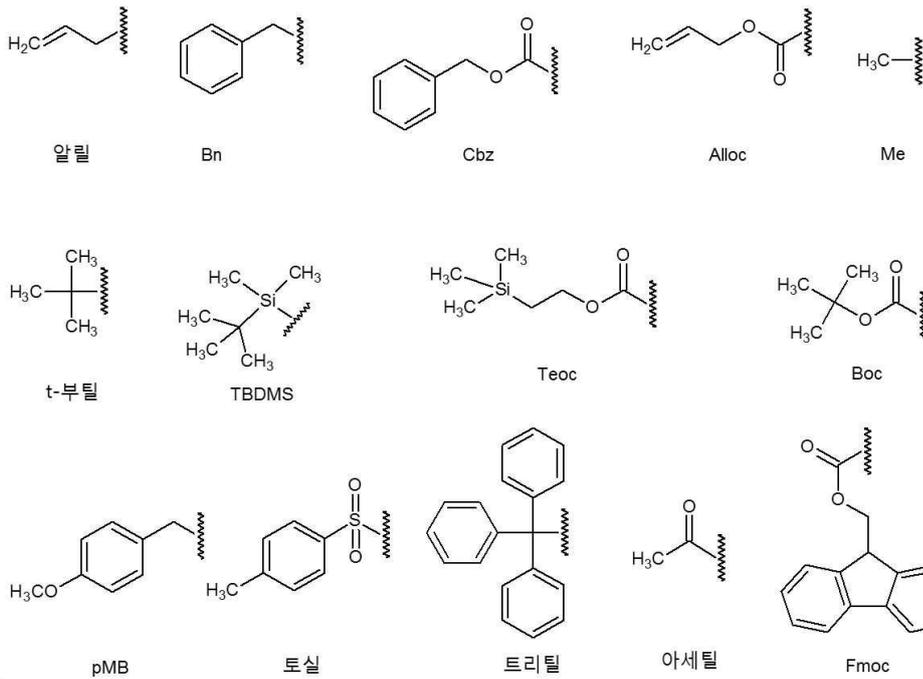
상기 알킬 기에 대하여 기술된 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기(뿐만 아니라 이의 이가 유도체)에 대한 예시적인 치환체는 다양하며, 예를 들어, 0(제로) 내지 방향족 고리 시스템에 대한 열린 원자의 총 개수 범위의 할로젠,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  및  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , 플루오로( $C_1-C_4$ )알콕소, 및 플루오로( $C_1-C_4$ )알킬로부터 선택되고; 여기서  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  및  $R''''$ 는 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 및 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물이 1개 초과 R 기를 포함하는 경우, 각각의 R 기들은 이러한  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  및  $R''''$ 들 중 1개 초과가 존재하는 때에 각각의  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  및  $R''''$  기인 것으로 독립적으로 선택된다.

- [0210] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 선택적으로 화학식  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 의 고리를 형성할 수 있고, 상기 화학식에서 T 및 U는 독립적으로  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'-$  또는 단일 결합이며, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 화학식  $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환체로 교체될 수 있으며, 상기 화학식에서 A 및 B는 독립적으로  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  또는 단일 결합이며, r는 1 내지 4의 정수이다.
- [0211] 상기와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합들 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 선택적으로 화학식  $-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d-$ 의 치환체로 대체될 수 있으며, 상기 화학식에서 s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이며, X'는  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , 또는  $-S(O)_2NR'-$ 이다. 치환체 R, R', R'' 및 R'''는 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 및 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다.
- [0212] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 카복실 기의  $-OH$ 가 또 다른 치환체로 대체되고, 일반 화학식  $RC(=O)$ 을 갖는 유기 산 기를 지칭하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보사이클릭, 헤테로 사이클릭, 또는 방향족 헤테로사이클릭 기이다. 이와 같이, 용어 "아실"은 특히 아릴아실 기, 예컨대, 2-(푸란-2-일)아세틸)- 및 2-페닐아세틸 기를 포함한다. 아실 기의 특정 예는 아세틸 및 벤조일을 포함한다. 아실 기는 또한, 아마이드,  $-RC(=O)NR'$ , 에스테르,  $-RC(=O)OR'$ , 케톤,  $-RC(=O)R'$ , 및 알데히드,  $-RC(=O)H$ 를 포함하도록 의도된다.
- [0213] 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 본원에서 상호교환 가능하게 사용되며, 예를 들어, 메톡실, 에톡실, 프로폭실, 이소프로폭실, n-부톡실, sec-부톡실, tert-부톡실, 및 n-펜톡실, 네오펜톡실, 및 n-헥속실 등을 포함하여, 산소 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 포화된(즉, 알킬-O-) 또는 불포화된(즉, 알케닐-O- 및 알키닐-O-) 기를 지칭하고, 여기서 용어 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"은 앞서 기재된 바와 같고, C<sub>1-20</sub> 포함의 선형, 분지형, 또는 환형, 포화되거나 불포화된 옥소-탄화수소 사슬을 포함할 수 있다.
- [0214] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 알킬-O-알킬 에터, 예를 들어, 메톡시에틸 또는 에톡시메틸 기를 지칭한다.
- [0215] "아릴옥실"은 치환된 아릴을 포함하여 아릴-O- 기를 지칭하며, 여기서 아릴 기는 앞서 기재된 바와 같다. 본원에서 사용되는 용어 "아릴옥실"은 페닐옥실 또는 헥실옥실, 및 알킬, 치환된 알킬, 할로, 또는 알콕실 치환된 페닐옥실 또는 헥실옥실을 지칭할 수 있다.
- [0216] "아르알킬"은 아릴-알킬-기를 지칭하며, 여기서 아릴 및 알킬은 앞서 기재된 바와 같고, 치환된 아릴 및 치환된 알킬을 포함한다. 예시적인 아르알킬 기는 벤질, 페닐에틸, 및 나프틸메틸을 포함한다.
- [0217] "아르알킬옥실"은 아르알킬-O- 기를 지칭하며, 여기서 아르알킬 기는 앞서 기재된 바와 같다. 예시적인 아르알킬옥실 기는 벤질옥실, 즉 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-이다. 아르알킬옥실 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0218] "알콕시카보닐"은 알킬-O-C(=O)- 기를 지칭한다. 예시적인 알콕시카보닐 기는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 부틸옥시카보닐, 및 tert-부틸옥시카보닐을 포함한다.
- [0219] "아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(=O)- 기를 지칭한다. 예시적인 아릴옥시카보닐 기는 페녹시- 및 나프톡시-카보닐을 포함한다.
- [0220] "아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-C(=O)- 기를 지칭한다. 예시적인 아르알콕시카보닐 기는 벤질옥시카보닐이다.
- [0221] "카바모일"은 화학식  $-C(=O)NH_2$ 의 아마이드 기를 지칭한다.
- [0222] "알킬카바모일"은 R'RN-C(=O)- 기를 지칭하고, 여기서 R 및 R' 중 하나는 수소이고, R 및 R' 중 다른 하나는 앞서 기재된 바와 같은 알킬 및/또는 치환된 알킬이다. "디아لك카바모일"은 R'RN-C(=O)- 기를 지칭하고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 앞서 기재된 바와 같은 알킬 및/또는 치환된 알킬이다.
- [0223] 본원에서 사용되는 용어 카보닐디옥실은 화학식  $-O-C(=O)-OR$ 의 카보네이트 기를 지칭한다.
- [0224] "아실옥실"은 아실-O- 기를 지칭하고, 여기서 아실은 앞서 기재된 바와 같다.

- [0225] 용어 "아미노"는  $-NH_2$  기를 지칭하고, 또한 유기 라디칼에 의해 하나 이상의 수소 라디칼이 대체된 암모니아로부터 유도된 당해 기술 분야에 알려져 있는 바와 같은 질소 함유 기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "아실아미노" 및 "알킬아미노"는 각각 아실 및 알킬 치환기를 갖는 특정 N-치환된 유기 라디칼을 지칭한다.
- [0226] 본원에서 사용되는 "아미노알킬"은 알킬렌 링커(linker)에 공유 결합된 아미노 기를 지칭한다. 보다 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 트리알킬아미노는 질소 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 각각 1, 2, 또는 3개의 앞서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 용어 알킬아미노는 구조  $-NH-R'$ 를 갖는 기를 지칭하고, 여기서 R'는 앞서 정의된 바와 같은 알킬 기이고; 반면에 용어 디알킬아미노는 구조  $-NR'R''$ 를 갖는 기를 지칭하고, 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 트리알킬아미노는 구조  $-NR'R''R'''$ 를 갖는 기를 지칭하고, 여기서 R', R'', 및 R'''는 각각 독립적으로 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가로, 함께 취해진 R', R'', 및/또는 R'''는 선택적으로  $-(CH_2)_k$ -일 수 있고, 여기서 k는 2 내지 6의 정수이다. 예로는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 디에틸아미노카보닐, 메틸에틸아미노, 이소프로필아미노, 피페리디노, 트리메틸아미노, 및 프로필아미노를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0227] 아미노 기는  $-NR'R''$ 이고, 여기서 R' 및 R''는 전형적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헥테로알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헥테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헥테로아릴로부터 선택된다.
- [0228] 용어 알킬티오에터 및 티오알콕실은 황 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 포화되거나(즉, 알킬-S-) 불포화되거나(즉, 알케닐-S- 및 알키닐-S-) 기를 지칭한다. 티오알콕실 모이어티의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0229] "아실아미노"는 아실-NH- 기를 지칭하고, 여기서 아실은 앞서 기재된 바와 같다. "아로일아미노"는 아로일-NH- 기를 지칭하고, 여기서 아로일은 앞서 기재된 바와 같다.
- [0230] 용어 "카보닐"은  $-(C=O)-$  기를 지칭하고, 및 일반 화학식  $R-C(=O)H$ 로 표시되는 알데히드 기를 포함할 수 있다.
- [0231] 용어 "카복실"은  $-COOH$  기를 지칭한다. 그러한 기는 또한 본원에서 "카복실산" 모이어티로 지칭된다.
- [0232] 본원에서 사용되는 용어 "할로", "할라이드", 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도 기를 지칭한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 용어 "할로( $C_1-C_4$ )알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 및 3-브로모프로필 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것으로 의미된다.
- [0233] 용어 "히드록실"은  $-OH$  기를 지칭한다.
- [0234] 용어 "히드록시알킬"은  $-OH$  기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0235] 용어 "머캅토"는  $-SH$  기를 지칭한다.
- [0236] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 탄소 원자 또는 또 다른 원소에 이중 결합된 산소 원자를 의미한다.
- [0237] 용어 "니트로"는  $-NO_2$  기를 지칭한다.
- [0238] 용어 "티오"는 탄소 또는 산소 원자가 황 원자로 대체된 본원에서 앞서 기재된 바와 같은 화합물을 지칭한다.
- [0239] 용어 "설페이트"는  $-SO_4$  기를 지칭한다.
- [0240] 본원에서 사용되는 용어 티오히드록실 또는 티올은 화학식  $-SH$ 의 기를 지칭한다.
- [0241] 보다 구체적으로, 용어 "설파이드"는 화학식  $-SR$ 의 기를 가지는 화합물을 지칭한다.
- [0242] 용어 "설폰"은 설폰닐 기  $-S(O_2)R$ 를 가지는 화합물을 지칭한다.
- [0243] 용어 "설폭사이드"는 설피닐 기  $-S(O)R$ 를 가지는 화합물을 지칭한다.
- [0244] 용어 우레이도는 화학식  $-NH-CO-NH_2$ 의 우레아 기를 의미한다.
- [0245] 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐, 주어진 화학물질 화학식 또는 명칭은 모든 호변이성질체, 동질체, 및 광학- 및

입체이성질체, 뿐만 아니라 그러한 이성질체 및 혼합물이 존재하는 라세미 혼합물을 포괄해야 한다.

- [0246] 본 개시 내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합을 가질 수 있고; 절대 입체화학과 관련하여 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대하여 D- 또는 L-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하이성질체, 입체이성질체 형태를 지닐 수 있고, 개별 이성질체들은 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시 내용의 화합물은 합성하고/거나 분리하기에는 너무 불안정한 것으로 당해 기술 분야에 알려져 있는 것들을 포함하지 않는다. 본 개시 내용은 라세미, 스케일믹 (scalemic) 및 선택적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 선택적으로, 활성 (R)- 및 (S)-, 또는 D- 및 L-이성질체는 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 기하이성질체와 Z 기하이성질체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0247] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 모든 입체화학 형태의 구조, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 본 개시 내용의 범위 내에 있다.
- [0248] 본 개시 내용의 특정 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이고, 화합물의 모든 그러한 호변이성질체 형태는 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 본원에서 사용되는 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 형태로 용이하게 변환되는 둘 이상의 구조 이성질체들 중 하나를 지칭한다.
- [0249] 본원에서 사용되는 용어 "단량체"는 중합될 수 있고, 이에 의해 구성 단위가 거대 분자 또는 중합체의 필수 구조에 기여할 수 있는 분자를 지칭한다.
- [0250] "중합체"는 높은 상대 분자 질량의 분자이고, 이의 구조는 본질적으로 낮은 상대 분자 질량의 분자, 즉, 단량체로부터 유도된 단위의 다중 반복을 포함한다.
- [0251] "덴드리머"는 나노미터-크기 차원의 고도로 분지된 별 모양의 거대분자이다.
- [0252] 본원에서 사용되는 "올리고머"는 예를 들어 무한한 수의 단량체를 포함할 가능성이 있는 폴리머와는 달리, 몇 개의 단량체 단위를 포함한다. 이량체, 삼량체, 및 사량체가 올리고머의 비-제한적인 예이다.
- [0253] 용어 "보호기"는 화합물의 일부 또는 모든 반응성 모이어티를 차단하고 보호기가 제거될 때까지 이러한 모이어티가 화학 반응에 참여하는 것을 방지하는 화학적 모이어티를 지칭하며, 예를 들어, T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999)에 열거되고 개시된 모이어티이다. 상이한 보호기가 사용되는 경우, 각각의 (상이한) 보호기는 상이한 수단에 의해 제거될 수 있는 것이 유리할 수 있다. 완전히 별개의 반응 조건 하에서 절단된 보호기는 이러한 보호기를 차등적으로 제거할 수 있다. 예컨대, 보호기는 산, 염기, 및 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세틸, 및 tert-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산 불안정하고 수소화분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 기와 염기 불안정한 Fmoc 기로 보호된 아미노 기의 존재 하에 카복시 및 히드록시 반응성 모이어티를 보호하는데 사용될 수 있다. 카복시산 및 히드록시 반응성 모이어티는 염기 불안정 기, 예컨대, 비제한적으로, tert-부틸 카바메이트와 같은 산 불안정한 기로 차단된 아민 또는 산 및 염기에는 안정하지만 가수분해적으로 제거가능한 카바메이트로 차단된 아민의 존재하에 메틸, 에틸, 및 아세틸로 차단될 수 있다.
- [0254] 카복실산 및 히드록시 반응성 모이어티는 또한 가수분해적으로 제거가능한 보호기 예컨대 벤질기로 차단될 수 있는 반면, 산과 수소 결합할 수 있는 아민기는 Fmoc와 같은 염기 불안정한 기로 차단될 수 있다. 카복실산 반응성 모이어티는 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화적으로 제거가능한 보호기로 차단될 수 있는 반면, 공존하는 아미노 기는 불소 불안정한 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.
- [0255] 알릴 차단 기(blocking group)는 산- 및 염기-보호기의 존재하에 유용할 수 있는데, 그 이유는 전자는 안정하고 후속하여 금속 또는 pi-산 촉매에 의해 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 알릴-차단된 카복실산은 산 불안정한 t-부틸 카바메이트 또는 염기 불안정한 아세테이트 아민 보호기의 존재 하에 팔라듐(0)-촉매된 반응으로 탈보호될 수 있다. 보호기의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되어 있는 한, 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 수지로부터 방출되면, 작용기는 반응할 수 있다.
- [0256] 전형적인 차단/보호기는 비제한적으로 다음의 모이어티를 포함한다:



[0257]

[0258]

오랫동안 유효한 특허법 협약에 따라, 용어 단수형은 청구항을 포함하여 본 출원에서 사용되는 경우에 "하나 이상"을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "하나의 대상"에 대한 언급은, 문맥이 달리 분명히 상반되지 않는 한(예를 들어, 복수의 대상), 복수의 대상 및 기타 등등을 포함한다.

[0259]

본 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐서, 용어 "~들을 포함하다", "~을 포함하다", 및 "~을 포함하는"은 문맥에 달리 요구되는 경우를 제외하고는 비-배타적인 의미로 사용된다. 마찬가지로, 용어 "~을 포함하다" 및 이의 문법적 변형은, 목록에 있는 항목의 언급이 대체되거나 열거된 항목에 부가될 수 있는 다른 유사한 항목을 배제하는 것이 아니도록 비제한적인 것으로 의도된다.

[0260]

명세서 및 첨부된 청구항의 목적에 있어서, 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 양, 크기, 치수, 비율, 형상, 제형, 변수, 백분율, 정량, 특징 및 기타 수치 값을 표현하는 모든 수는, 용어 "약"이 값, 양 또는 범위를 명시적으로 나타내지 않을 수 있더라도 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상반되게 지시되지 않는 한, 다음의 명세서 및 첨부된 청구항에 제시된 수치 변수는 정확하지 않으며 정확할 필요는 없지만, 허용 오차, 환산 계수, 반올림, 측정 에러 및 기타 등등, 및 본원에 개시된 주제에 의해 획득하고자 하는 요망되는 특성에 따라 당업자에게 공지된 다른 인자들을 반영하는, 원하는 값의 근사치 및/또는 이보다 더 크거나 작을 수 있다. 예를 들어, 값을 언급할 때 용어 "약"은 명시된 양으로부터 일부 실시 형태에서는 ± 100%, 일부 실시 형태에서는 ± 50%, 일부 실시 형태에서는 ± 20%, 일부 실시 형태에서는 ± 10%, 일부 실시 형태에서는 ± 5%, 일부 실시 형태에서는 ± 1%, 일부 실시 형태에서는 ± 0.5%, 및 일부 실시 형태에서는 ± 0.1%의 변화를 포함하는 것으로 의미될 수 있으며, 이러한 변화는 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물을 사용하는데 적절하다.

[0261]

또한, 용어 "약"은 하나 이상의 숫자 또는 수치 범위와 관련하여 사용되는 경우, 범위 내의 모든 수를 포함하여 그러한 모든 수를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 제시된 수치 값의 상측 및 하측 경계를 확장함으로써 상기 범위를 수정한다. 종점에 의한 수치 범위의 기재는 이러한 범위에 포함된 이의 분수 (예를 들어, 1 내지 5의 기재는 1, 2, 3, 4 및 5는 물론 이의 소수, 예를 들어, 1.5, 2.25, 3.75, 4.1, 및 기타 등등을 포함함) 및 이러한 범위 내의 임의의 범위를 포함하는 모든 수, 예를 들어, 정수를 포함한다.

[0262]

실시예

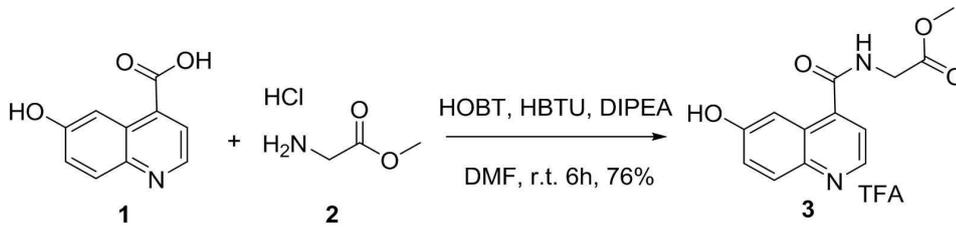
[0263]

하기 실시예는 본원에 개시된 주제의 대표적인 구현예를 실시하기 위해 당업자에게 지침을 제공하기 위해 포함되었다. 본 개시 내용 및 당해 기술의 일반적인 수준의 관점에서, 당업자는 하기 실시예가 단지 예시인 것으로 의도되며, 많은 변경, 변형 및 변화가 본원에 개시된 주제의 범위를 벗어나지 않으면서 사용될 수 있음을 인지할 수 있다. 하기 합성 설명 및 특정 실시예는 단지 예시의 목적으로 의도되었으며, 다른 방법에 의해 본 개시 내용의 화합물을 제조하는 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0264] 실시예 1

[0265] 실험 방법

[0266] 1.1 XY-FAP-01의 합성



[0267]

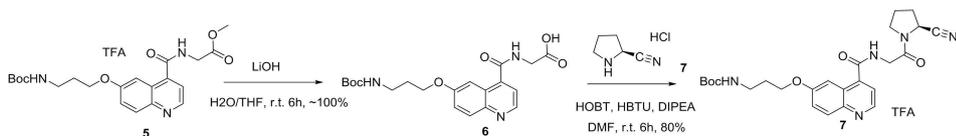
[0268] 메틸 (6-히드록시퀴놀린-4-카보닐)글리시네이트 (3): 6-히드록시퀴놀린-4-카복실산 (1) 210 mg (1.1 mmol), 메틸 글리시네이트 HCl 염 (2) 143 mg (1.1 mmol), HBTU 420 mg (1.1 mmol) 및 HOBt 170 mg (1.1 mmol)를 건조 DMF 12 mL에 용해시켰다. 용액에 DIPEA (4.4 mmol) 0.77 mL 를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 진공하에서 제거하고, 혼합물을 25 g C18 카트리지(Silicycle, Canada)에 로딩하고, MeCN/물/TFA 구배 (0/100/0.1 내지 90/10/0.1)로 정제하였다. 76%의 수율로 290 mg의 생성물 3을 노란색 분말로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.69 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.577.51 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 172.4, 160.9, 145.1, 143.7, 129.7, 129.4, 128.3, 121.8, 119.6, 112.4, 109.1, 56.8, 44.8. MS: 계산값 [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 261.3 [M + H]<sup>+</sup>; 측정값 261.1.

[0269]

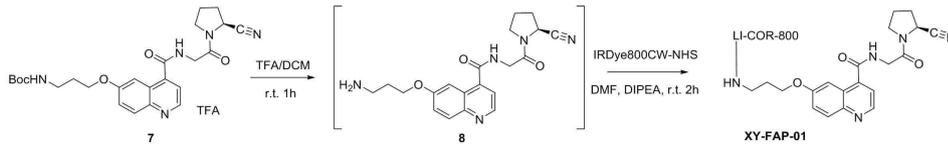
[0270] 메틸 (6-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-카보닐)글리시네이트 (5): 메틸 (6-히드록시퀴놀린-4-카보닐)글리시네이트 (3) 360 mg (1.0 mmol), tert-부틸(3-브로모프로필)카바메이트 (4) 500 mg (2.1 mmol)를 DMF 20 mL에 용해시켰다. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 g (3.0 mmol)을 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 여과 후, 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류 혼합물을 25 g C18 카트리지(Silicycle, Canada)에 로딩하였다. MeCN/물/TFA 구배 (0/100/0.1 내지 90/10/0.1)로 생성물을 정제하였다. 54%의 수율로 270 mg의 생성물 5를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.688.37 (m, 2H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.1, 167.2, 158.4, 144.7, 142.3, 128.4, 126.1, 124.7, 119.1, 103.7, 79.5, 60.4, 52.5, 41.4, 37.7, 29.3, 28.4. MS: 계산값 [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 418.5 [M + H]<sup>+</sup>; 측정값 418.3.

[0271]

[0272] tert-부틸(S)-(3-((4-((2-(2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카바모일)퀴놀린-6-일)옥시)프로필)카바메이트 (7): 화합물 5 110 mg (0.21 mmol) 및 LiOH 30 mg (1.2 mmol)을 H<sub>2</sub>O/THF (1/1) 4 mL에서 6시간 동안 교반하였다. 대부분의 THF를 진공하에서 제거한 후, 혼합물을 25 g C18 카트리지(Silicycle, Canada)에 로딩하고, MeCN/물/TFA 구배 (0/100/0.1 내지 90/10/0.1)로 용출하여 염을 제거하였다. 수득된 생성물 6을 건조 10 mL DMF에서 (S)-피롤리딘-2-카보닐트릴 53 mg (0.4 mmol), HOBt 68 mg (0.4 mmol), HBTU 152 mg (0.4 mmol) 및



DIPEA 0.56 mL (1.6 mmol)와 혼합하였다. 6시간 후, 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류 혼합물을 25 g C18 카트리지(Silicycle, Canada)에 로딩하였다. MeCN/물/TFA 구배 (0/100/0.1 내지 90/10/0.1)로 생성물을 정제하였다. 80%의 수율로 99 mg의 생성물 **7**을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (s, 1H), 7.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.637.56 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.38-2.17 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.35-1.27 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.6, 167.5, 157.9, 156.2, 146.3, 130.2, 125.7, 123.7, 119.3, 118.0, 103.3, 79.0, 65.9, 46.8, 45.7, 42.2, 37.6, 29.8, 29.3, 28.4, 25.1. MS: 계산값 [C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 482.6 [M + H]<sup>+</sup>; 측정값 482.3.



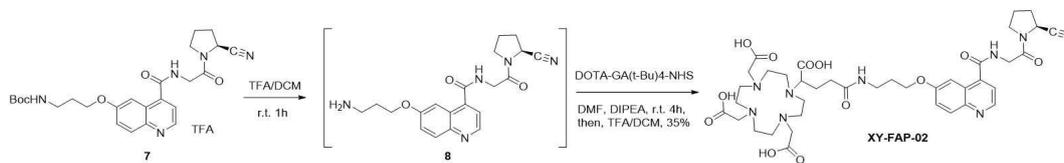
[0273]

[0274]

**XY-FAP-01.** 화합물 **7** (1 mg, 1.7 μmol)을 TFA/메틸렌클로라이드 (1/1) 용액 1 mL로 2시간 동안 처리하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류 물질을 DMSO 0.5 mL에 재용해 시켰다. 용액에 LICOR800CW-NHS 에스테르 0.5 mg (0.43 μmol) 및 Et<sub>3</sub>N 10 μL을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 후, 용매를 제거하고, HPLC로 생성물을 정제하였다. 85%의 수율로 0.5 mg의 생성물을 수득하였다. HPLC 조건: 컬럼 Phenomenex, Luna 10 x 250 mm, 10 μ. 3 mL/분의 유속에서 15 분내에 10/90/0.1 MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA 내지 80/20/0.1 MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA 구배. 생성물을 10.1분에 용리시켰다. MS: 계산값 [C<sub>66</sub>H<sub>76</sub>N<sub>7</sub>O<sub>17</sub>S<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 1366.4[M+H]<sup>+</sup>; 측정값 1366.8.

[0275]

1.2 **XY-FAP-02**의 합성

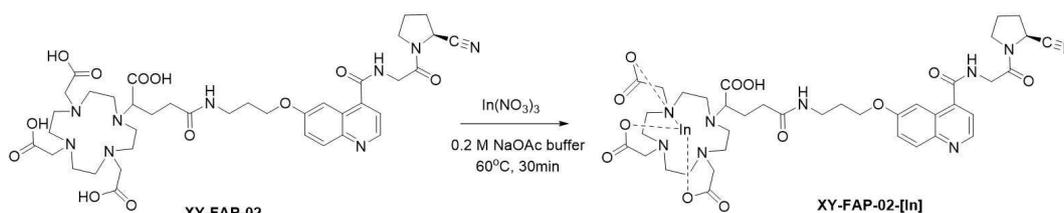


[0276]

[0277]

2,2',2''-(10-(1-카복시-4-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카바모일)퀴놀린-6-일)옥시)프로필)아미노)-4-옥소부틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트 산 (**XY-FAP-02**): 화합물 **7** (15 mg, 31.3 μmol)을 TFA/메틸렌클로라이드 (1/1) 용액 1 mL로 시간 동안 처리하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류 물질을 DMF 0.5 mL에 재용해 시켰다. 용액에 DIPEA (27 μL, 156.5 μmol)를 첨가한 다음, DMF 0.5 mL 중의 DOTA-GA(t-Bu)<sub>4</sub>-NHS (25 mg, 31.3 μL) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반한 다음, 진공하에서 농축하였다. t-Bu-보호된 중간체를 TFA, H<sub>2</sub>O 및 트리에틸실란 (TES)의 혼합물 (95:2.5:2.5) 1 mL를 사용하여 추가 정제 없이 현장에서 탈보호시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 반분취(semipreparative) HPLC로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. (8.5 mg, 33% 수율). MS: 계산값 [C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>]<sup>+</sup>, 840.9 [M + H]<sup>+</sup>; 측정값 840.5. HPLC (10 mm x 250 mm Phenomenex Luna C18 컬럼, 10 μm, 이동상 95/5/0.1% 내지 75/25/0.1% 물/아세트니트릴/TFA 20 분 이상, 유속 5 mL/분) **XY-FAP-02** 는 11.8 분에 용리되었다.

[0278]



[0279]

**XY-FAP-02-[In].** <sup>113/115</sup>인듐(III) 2,2',2''-(10-(1-카복시-4-((3-((4-((2-((S)-2-시아노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카바모일)퀴놀린-6-일)옥시)프로필)아미노)-4-옥소부틸)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7-트리

일)트리아세테이트 (**XY-FAP-02-[In]**): 0.2M AcONa 1 mL 중의 **XY-FAP-02** 2 mg (2.4  $\mu\text{mol}$ ) 용액에 물 0.5 mL 중의  $\text{In}(\text{NO}_3)_3$  1.4 mg (4.6  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 첨가하고, 60 °C 수조에서 30분간 가온하였다. 상온으로 냉각한 후, 혼합물을 반분취 HPLC로 정제하였다. 생성물은 백색 고체로서 수득되었다 (1.8 mg, 79% 수율). MS: 계산값  $[\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{In}]^+$ , 951.7  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 측정값 952.5. HPLC (10 mm x 250 mm Phenomenex Luna C18 컬럼, 10  $\mu\text{m}$ , 이동상 95/5/0.1% 내지 75/25/0.1% 물/아세트오니트릴/TFA 20 분 이상, 유속 5 mL/min) **XY-FAP-02-[In]** 은 14.0 분에 용리되었다.

[0280] 1.3 방사성표지 방법. 간단히 말하면, 0.2 M NaOAc 20 mL 중의 20 mg **XY-FAP-02** 용액을 4.6 mCi  $^{111}\text{InCl}_3$  용액 (Nordion, Ottawa, Canada) 10 mL에 첨가하고, 최종 pH를 5.5-6로 조정하였다. 혼합물을 70 °C의 수조에서 30분간 가열한 다음, 반응이 완료된 후 HPLC 정제를 위해서 200 mL의 물로 희석하였다. 용액을 용리 용매로 물 (0.1% TFA) (A) 및 MeCN (0.1% TFA) (B)를 사용하여 0.6 mL/분의 유속으로 Phenomenex 5  $\mu\text{m}$  C<sub>18</sub> Luna 4.6 x 250 mm<sup>2</sup> 컬럼 (Torrance, CA)으로 정제하였다. 88% A 및 12% B의 등용매(isocratic) 용액을 정제에 사용하였고, 그 결과 표지된 화합물  $^{111}\text{In-XY-FAP-02}$ 을 18.6분에 먼저 용리시키고, 이어서 23.5분에 비표지된 출발물질 수득하였다. 표지된 화합물 3.2 mCi를 69%의 수율로 순수한 생성물로서 수득하였다. 동일한 조건의 다른 반응물을 74%의 수율로 수행하였다. 수집된 방사능을 20 mL의 물로 희석하고 활성화된 Sep-Pak (WAT020515, Waters, Milford, MA)에 로딩하였다. Sep-Pak 을 10 mL의 물로 세척하고,  $^{111}\text{In-XY-FAP-02}$ 를 에탄올 1.5 mL로 용리시켰다. 에탄올을 온화한 N<sub>2</sub> 흐름(stream) (< 50  $\mu\text{L}$ 의 총 부피로)으로 증발시켰다. 생성된 용액을 영상 및 생체 분포 연구를 위해 식염수로 제형화하였다.

[0281] 1.4 FAP 억제 분석. **XY-FAP-01**의 억제 활성은 형광성 FAP 분석 키트 (BPS Bioscience, San Diego, CA)를 사용하여 측정하였다. 간단히 말하면, **XY-FAP-01**, DPP 기질 및 인간 재조합 FAP를 96 웰 플레이트에 로딩하여 효소 반응을 개시하였다. 반응을 실온에서 10 분 동안 방치한 후 형광을 VICTOR3 V 다중라벨 플레이트 리더 (PerkinElmer Inc., Waltham, MA)로 측정 하였다. Cheng-Prusoff 변환을 사용하여 **XY-FAP-01**에 대한 IC<sub>50</sub> 값 (효소 활성이 50 % 억제된 **XY-FAP-01**의 농도) 및 후속 효소 억제 상수 (K<sub>i</sub>)를 결정하기 위해 데이터를 정규화하고 세미-로그 억제 곡선을 생성하였다. 반-로그 억제 곡선 및 IC<sub>50</sub> 값의 생성은 GraphPad Prism (San Diego, CA)을 사용하여 수행하였다.

[0282] 1.5 세포주. FAP에 대한 결합을 평가하기 위해 6 개의 인간 암 세포주를 사용하였다: 교모세포종 (U-87-MG), 흑색종 (SK-MEL-24), 전립선 (PC-3), 비-소세포폐암 (NCI-H2228), 대장암종 (HCT 116), 및 폐 편평상피세포 암종 (NCI-H226). 문헌에서 U-87-MG, SK-MEL-24 및 NCI-H2228 세포주는 높은 수준의 FAP 발현 [FAP-양성(+)]을 갖는 반면, PC-3, NCI-H226 및 HCT 116 세포는 매우 낮은 수준의 FAP [FAP-음성(-)]를 발현하였다. 이들 발현 프로파일은 APC-접합된 항-FAP 항체(R&D Systems, Minneapolis, MN) 및 정량적 실시간 PCR을 사용한 유세포 분석을 통해 추가로 확인되었다. 모든 세포주는 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA)에서 구입하였다.

[0283] U-87-MG 세포를 10% 태아 소 혈청 (FBS) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 및 중탄산나트륨 (Corning), 피루브산나트륨 (Gibco, Gaithersburg, MD), 및 MEM 비-필수 아미노산(Gibco)이 보충된 1% 페니실린-스트렙토마이신 (Corning)을 포함하는 MEM 배지에서 유지시켰다. SK-MEL-24 세포를 15% FBS 및 중탄산나트륨, 피루브산나트륨 및 MEM 비-필수 아미노산이 보충된 1% 페니실린-스트렙토마이신을 포함하는 MEM 배지에서 유지시켰다. PC-3 세포를 10% FBS 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 Ham's F-12K 배지 (Corning Cellgro)에서 성장시켰다. NCI-H2228, NCI-H226, 및 HCT 116 세포를 10% FBS 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지 (Corning Cellgro)에서 배양하였다. 모든 세포 배양은 가습 인큐베이터에서 37°C 및 5% 이산화탄소(CO<sub>2</sub>)로 유지시켰다.

[0284] 1.6 세포 흡수 연구. 모든 세포 흡수 및 특이적 결합연구는 재현성을 보장하기 위해 3회 수행하였다. 세포를 0.05% 트립신(Corning)을 사용하여 분리하고, 결합 완충액에서 100만 세포 부분표본(aliquot)로 재현탁 시키고, 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 다양한 농도(50 nM 내지 0.78 nM 범위)의 **XY-FAP-01**와 함께 배양하였다. **XY-FAP-02**의 특이적 세포 흡수를 평가하기 위해, 세포를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 결합 완충액 중의 25 nM **XY-FAP-02**과 함께 배양 전에 세포를 다양한 농도 (10<sup>-10</sup> M 내지 10<sup>-4</sup> M 범위)에서 FAP 및 DPP-IV 특이적 억제제

(Val-boroPro, MilliporeSigma, Burlington, MA) 또는 DPP-IV 특이적 억제제 (Sitagliptin, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Dallas, TX)로 사전 차단하였다. 세포를 열린 차가운 PBS(1x)로 3번 세척함으로써 세포 흡수를 종결시켰다. 세포를 결합 완충액에 재현탁시키고 영상화를 위해 96-웰 플레이트에 옮겼다. 785 nm의 여기 파장 및 800 nm에서의 방출 파장의 검출을 사용하여 LI-COR Pearl Impulse Imager (Lincoln, NE)d에서 영상을 획득하였다. LI-COR Pearl Impulse Software (Version 2.0)를 사용하여 영상을 분석하고, 백그라운드 신호에 대해 형광 강도를 보정하고 웰 영역으로 정규화하였다.

[0285] <sup>111</sup>In-XY-FAP-02의 세포 흡수 또한 세포에서 평가되었다. 세포 부분표본(100만)을 식염수 중의 <sup>111</sup>In-XY-FAP-02와 함께 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 30분 동안 배양하였다. 세포를 차가운 PBS(1x)로 3번 세척하고 1282 CompuGamma CS gamma well counter (Pharmacia/LKB Nuclear, Inc., Gaithersburg, MD)로 세포 펠렛의 활성을 측정하였다. 투여된 활성의 흡수 백분율을 표준 용량의 샘플과 비교하여 계산하였다.

[0286] 1.7 소-동물 근적외선 형광(NIRF) 영상화. NIRF 영상은 785 nm의 여기 파장 및 800 nm의 검출 파장을 사용하여 LI-COR Pearl Impulse Imager에서 획득하였다. 영상화 연구에 이용된 마우스는 3% 이소플루오란(v/v)으로 마취시키고, 영상화 절차 동안 1.5% 이소플루오란으로 유지시켰다. FAP+ U-87-MG 및 FAP- PC-3 종양 이종이식편을 보유한 NOD/SKID 마우스에 꼬리 정맥 주사를 통해 10 nmol XY-FAP-01을 주입하고, 추적자의 주사 후 30분, 1시간, 2시간, 2.5시간 및 4시간에 영상을 획득하였다. LI-COR Pearl Impulse Software (Version 2.0)을 사용하여 데이터를 표시 및 분석하였다.

[0287] 1.8 소-동물 SPECT-CT 영상화. FAP+ U-87-MG 및 FAP- PC-3 종양 이종이식편을 보유한 NOD/SKID 마우스에 대해 SPECT-CT 연구를 수행하였다. 영상화 연구를 위해, 마우스를 스캐너 베드 상에 위치시키기 전에 3% 이소플루오란으로 마취시키고, 외부 광원으로 보온시켰다. 나머지 영상화 절차 동안 이소플루오란 수준을 1.5%로 감소시켰다. 마우스에 식염수 200 μL 중의 300 μCi <sup>111</sup>In-XY-FAP-02를 주입한 후, 방사선 추적자 주사 후 지시된 시점(30분, 2시간, 6시간 및 24시간)에서 CT-equipped Gamma Medica-Ideas SPECT 스캐너 (Northridge, CA)를 사용하여 SPECT-CT 영상화를 수행하였다. 해부학적 코레지스트레이션(co-registration)을 위해 각각의 SPECT 스캔의 끝에서 CT 스캔을 수행하였다. 제공된 Gamma Medica-Ideas 소프트웨어를 사용하여 획득한 데이터 셋트를 재구성하고, 최종 데이터 시각화 및 영상 생성은 Amira® 소프트웨어 (FEI, Hillsboro, OR)를 사용하여 준비하였다.

[0288] 1.9 생체-외 생체 분포. FAP+ U-87-MG 및 FAP- PC-3 종양 이종이식편을 보유한 NOD/SKID 마우스에 꼬리 정맥 주사를 통해 식염수 200 μL 중의 10 μCi <sup>111</sup>In-XY-FAP-02를 주입하였다. 주사 후, 5분, 30분, 2시간, 6시간 및 12시간에, 마우스(n=4)를 CO<sub>2</sub> 질식으로 희생시키고, 심장 천자로 혈액을 즉시 수집하였다. 또한, 생체분포 분석을 위해 심장, 폐, 간, 위, 췌장, 비장, 지방, 신장, 소장, 대장, 방광, 근육, 대퇴골, FAP+ U-87-MG 이종이식편 및 FAP- PC-3 이종이식편을 수집하였다. 각 조직의 무게를 측정하고, 2480 Wizard<sup>2</sup> automated gamma counter (PerkinElmer, Waltham, MA)를 사용하여 방사능을 측정하였다. 방사능 측정량을 붕괴에 대해 보정시키고, g당 계산된 주사 용량 백분율(%ID/g)에 대한 초기 용량의 표준 회석 샘플과 비교하였다.

[0289] 차단 연구를 위해, 마우스 (그룹당 n=5)에 식염수 200 μL 중의 비표지 XY-FAP-02 (마우스 당 50 μg) 및 10 μCi <sup>111</sup>In-XY-FAP-02를 공동-주사하였다. 대조군으로 식염수 200 μL 중의 10 μCi <sup>111</sup>In-XY-FAP-02를 주입한 마우스 (그룹당 n=5)를 사용하였다. 주사 6시간 후, 마우스를 희생시키고, 조직을 수집하고, 감마웰 카운터로 방사능을 측정하였다.

[0290] 1.10 데이터 분석. 데이터는 평균 ± 표준편차(SD)로 표시하였다. 프리즘 소프트웨어(GraphPAD, San Diego, CA)를 분석에 사용하였고, 통계학적 유의성은 양측 스튜던트 t 검정을 사용하여 계산하였다. P-값 <0.05는 유의미한 것으로 간주되었다.

[0291] 1.11 이종이식 종양 모델. 6-주령 암컷 NOD/SCID 마우스에 좌측 및 우측 측면 상에 1% FBS가 보충된 RPMI 1640 배지 중의 100만 U87(FAP+) 세포 및 PC3 세포 (FAP-)를 피하주사 하였다. 마우스의 종양 크기를 모니터링하고, 종양의 크기가 약 100 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때 광학 또는 SPECT/CT 영상화에 사용하였다.

[0292] 실시예 2

[0293] 대표 결과

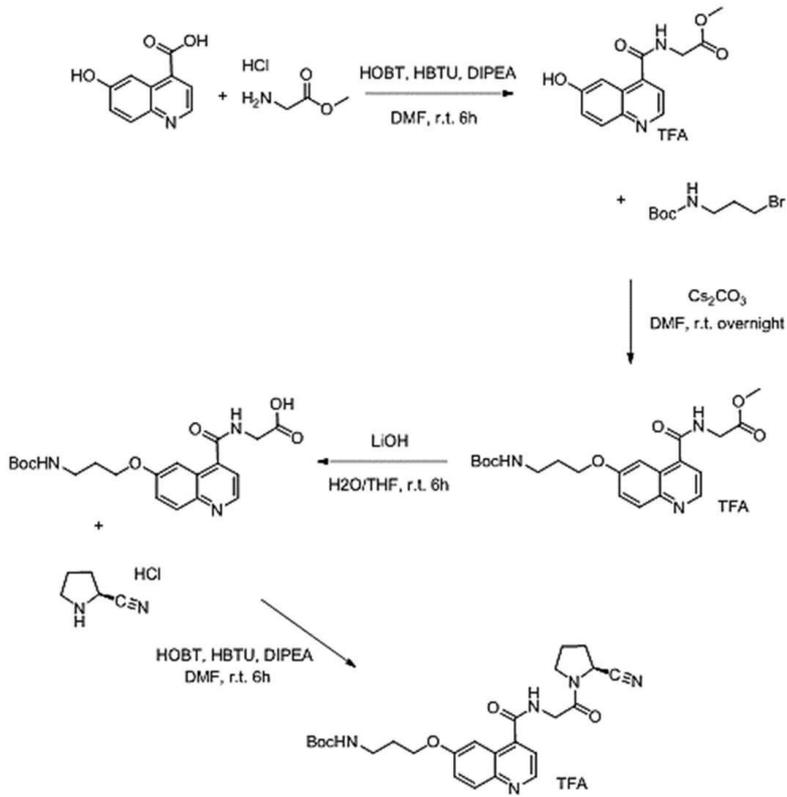
- [0294] 2.1 FAP 억제 분석. XY-FAP-01은 인간 재조합 FAPdp 대한 높은 결합 친화성을 입증한다. 화합물에 대한 효소 억제 상수 (Ki)는 1.26 nM인 것으로 결정되었다.
- [0295] 2.2 세포 흡수 연구. FAP-양성 세포주는 XY-FAP-01 농도 의존적 흡수를 보인 반면, FAP-음성 세포주는 모든 농도에서 XY-FAP-01에 유의적인 결합을 나타내지 않았다(예를 들어, 도 3A 참조). XY-FAP-01의 포화 결합은 25 nM의 농도에서 관찰되었으며, 이후 모든 결합 억제를 위한 기본 농도로 사용되었다. FAP 및 DPP-IV 특이적 억제제로 사전 차단된 경우, XY-FAP-01 결합은 FAP-양성 세포에서 유의하게 억제되었다(도 3B). 흥미롭게도 이 현상은 DPP-IV 특이적 억제제로 미리 차단된 FAP-양성 세포주에서는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 DPP-IV의 차단이 XY-FAP-01의 결합 능력의 변화를 초래하지 않았기 때문에 DPP-IV 보다 FAP에 대한 XY-FAP-01의 특이성을 추가로 정당화한다.
- [0296] 방사성 유사체(analog) <sup>111</sup>In-XY-FAP-02에서도 유사한 특이성이 관찰되었다. FAP 양성 세포주, U-87-MG는 배양 후 투여된 방사선 용량의 30% 초과 흡수를 보여준 반면, FAP 음성 세포주, PC-3는 투여된 용량의 0.01%를 흡수하였다(도 3C). 종합하면, 이들 결과는 시험관 내 FAP의 관여에서 XY-FAP-01 및 <sup>111</sup>In-XY-FAP-02의 특이성을 지지한다.
- [0297] 2.3 생체 외 생체분포. <sup>111</sup>In-XY-FAP-02의 생체 외 생체분포 결과는 관찰된 영상화 결과와 상관관계가 있었다(도 4). 초기에 혈액 웅덩이(blood pool) 활성은 주사 후 30분에 %ID/g가 10%를 초과하여 매우 높았다. 화합물의 청소율(clearance)로, 우리는 배급 2시간 후 혈액 웅덩이 활성이 현저하게 감소하고, 주사 후 2시간으로부터 %ID/g가 5% 미만으로 유지되는 것을 볼 수 있다(도 5A). 주사 후 2시간까지 췌장, 소장 및 방광에서 높은 활성도가 관찰되었다. 악성 종양 흡수는 주사 후 30분에 정점에 이르렀으며, 6시간까지 %ID/g가 13-11%로 유지되었다. 주사 12시간에 종양의 세척이 관찰되었으며, %ID/g는 5% 미만으로 떨어졌다. PC-3, FAP 음성 이종이식편은 모든 시점에서 %ID/g는 3.5% 미만이었다.
- [0298] <sup>111</sup>In-XY-FAP-02와 차가운 화합물을 공동-주입으로 U-87 이종이식편에서 추적자의 흡수의 유의적인 차단이 발생되었으며, %ID/g가 차단없이 11.20%가 떨어지고, 차단으로 0.27% 떨어졌다(P<0.0001). 또한, 차가운 화합물로 블로킹을 하면, 모든 조직의 %ID/g가 현저하게 떨어지고, 대부분의 값은 0.1 미만이었다. 이러한 흡수 감소는 비-표적 조직에 대한 추적자의 비특이적 결합의 차단 및 U-87 이종 이식편에서 FAP의 특이적 결합의 차단에 기인할 가능성이 높다.
- [0299] 2.4 소-동물 근 적외선 형광 (NIRF) 영상. XY-FAP-01의 NIRF 영상화는 주사 후 30분 만류이나 일찍 U-87-MG 이종이식편에서 추적자의 특이적 흡수를 보여주었다(도 6). 배급 1시간 후, FAP 양성 이종이식편에서 추적자 흡수를 유지하면서 방광을 통한 추적자 제거가 관찰되었다. 추적자의 흡수는 배급 4시간 후 양성 이종이식편에서 유지되었다. 대조적으로 모든 영상화 시점에서 FAP 음성 종양에서 추적자의 유의한 흡수는 관찰되지 않았다.
- [0300] 참조문헌
- [0301] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌은 본원에 개시된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자의 수준을 나타낸다. 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌(예컨대, 웹사이트, 데이터베이스 등)은 각각의 개별적인 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 지시된 것과 동일한 정도로 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 비록 다수의 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌이 본원에 언급되었으나, 그러한 언급이 이러한 임의의 문서가 당 분야의 통상적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정과는 무관함이 이해될 것이다. 명세서와 임의의 포함되는 참조문헌이 상충하는 경우에, 명세서(참조로 포함되는 것을 기초로 할 수 있는 이의 임의의 보정 포함)는 조정될 것이다. 표준 기술-허용 의미의 용어가 달리 지시되지 않는 한 본원에서 사용된다. 다양한 용어에 대한 표준 약칭이 본원에서 사용된다.
- [0302] Allinen M, Beroukhim R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, Porter D, Hu M, Chin L, Richardson A, Schnitt S, Sellers WR, Polyak K. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6(1):17-32.
- [0303] Bae S, Park CW, Son HK, Ju HK, Paik D, Jeon CJ, Koh GY, Kim J, Kim H. Fibroblast activation protein alpha identifies mesenchymal stromal cells from human bone marrow. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):827-30.

- [0304] Chen ZY, Wang YX, Lin Y, Zhang JS, Yang F, Zhou QL, Liao YY. Advance of molecular imaging technology and targeted imaging agent in imaging and therapy. *Biomed Res Int.* 2014; 2014 : 819324. PMID: PMC3943245.
- [0305] Coenen HH, Elsinga PH, Iwata R, Kilbourn MR, Pillai MR, Rajan MG, Wagner HN Jr, Zaknun JJ. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nuclear medicine and biology.* 2010; 37:727-740.
- [0306] Coenen HH, Elsinga PH, Iwata R, Kilbourn MR, Pillai MR, Rajan MG, Wagner HN Jr, Zaknun JJ. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nuclear medicine and biology.* 2010; 37:727-740. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2012; 53:1883-1891.
- [0307] Edosada CY, Quan C, Tran T, Pham V, Wiesmann C, Fairbrother W, Wolf BB. Peptide substrate profiling defines fibroblast activation protein as an endopeptidase of strict Gly(2)-Pro(1)-cleaving specificity. *FEBS Lett.* 2006 Mar 6;580(6):1581-6.
- [0308] Fischer E, Chaitanya K, Wuest T, et al. Radioimmunotherapy of broblast activation protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6208-6218.
- [0309] Franco OE, Shaw AK, Strand DW, Hayward SW. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2010 Feb;21(1):33-9.
- [0310] Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Sep;87(18):7235-9. PMID: PMC54718.
- [0311] Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, Joossens J, Ryabtsova O, Cos P, Maes L, Lambeir AM, De Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett.* 2013 Mar 18;4(5):491-6.
- [0312] Jansen K, Heirbaut L, Verkerk R, Cheng JD, Joossens J, Cos P, Maes L, Lambeir AM, De Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein (FAP). *J Med Chem.* 2014 Apr 10;57(7):3053-74.
- [0313] Kelly T. Fibroblast activation protein-alpha and dipeptidyl peptidase IV (CD26): cell-surface proteases that activate cell signaling and are potential targets for cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2005 Feb-Apr;8(1-2):51-8.
- [0314] Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, Roberts EW, Magiera L, Jones JO, Gopinathan A, Tuveson DA, Fearon DT. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein-alpha. *Science.* 2010 Nov 5;330(6005):827-30.
- [0315] Laverman P, van der Geest T, Terry SY, Gerrits D, Walgreen B, Helsen MM, Nayak TK, Freimoser-Grundschober A, Waldhauer I, Hosse RJ, Moessner E, Umana P, Klein C, Oyen WJ, Koenders MI, Boerman OC. Immuno-PET and Immuno-SPECT of Rheumatoid Arthritis with Radiolabeled Anti-Fibroblast Activation Protein Antibody Correlates with Severity of Arthritis. *J Nucl Med.* 2015 May;56(5):778-83.
- [0316] Lo PC, Chen J, Stefflova K, Warren MS, Navab R, Bandarchi B, Mullins S, Tsao M, Cheng JD, Zheng G. Photodynamic molecular beacon triggered by fibroblast activation protein on cancer-associated fibroblasts for diagnosis and treatment of epithelial cancers. *J Med Chem.* 2009 Jan 22;52(2):358-68.
- [0317] Poplawski SE, Lai JH, Li Y, Jin Z, Liu Y, Wu W, Wu Y, Zhou Y, Sudmeier JL, Sanford DG, Bachovchin WW. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J Med Chem.* 2013 May 9;56(9):3467-77.

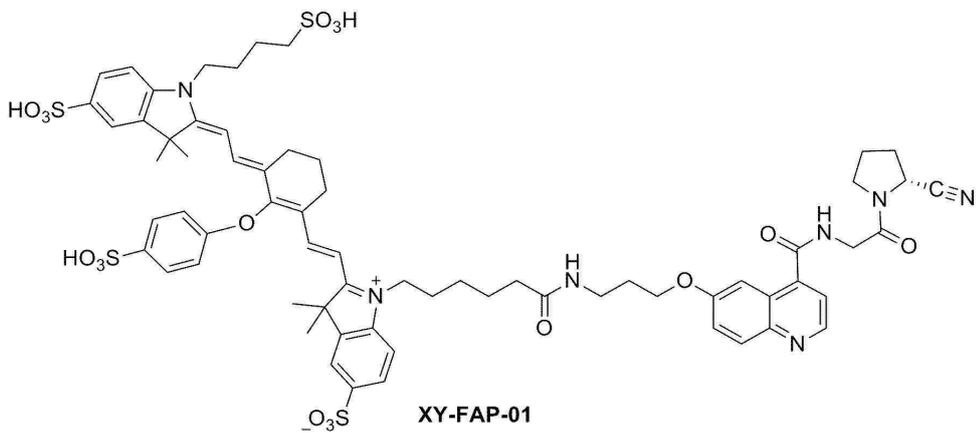
- [0318] Reilly RM, Lam K, Chan C, Levine M. Advancing Novel Molecular Imaging Agents from Preclinical Studies to First-in-Humans Phase I Clinical Trials in Academia—A Roadmap for Overcoming Perceived Barriers. *Bioconjugate chemistry*. 2015; 26:625-632.
- [0319] Rettig WJ, Garin-Chesa P, Healey JH, Su SL, Ozer HL, Schwab M, Albino AP, Old LJ. Regulation and heteromeric structure of the fibroblast activation protein in normal and transformed cells of mesenchymal and neuroectodermal origin *Cancer Res*. 1993 Jul 15;53(14):3327-35.
- [0320] Ryabtsova O, Jansen K, Van Goethem S, Joossens J, Cheng JD, Lambeir AM, De Meester I, Augustyns K, Van der Veken P. Acylated Gly-(2-cyano)pyrrolidines as inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) and the issue of FAP/prolyl oligopeptidase (PREP)-selectivity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012 May 15;22(10):3412-7.
- [0321] Scanlan MJ, Raj BK, Calvo B, Garin-Chesa P, Sanz-Moncasi MP, Healey JH, Old LJ, Rettig WJ. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 7;91(12):5657-61.
- [0322] Scott AM, Wiseman G, Welt S, Adjei A, Lee FT, Hopkins W, Divgi CR, Hanson LH, Mitchell P, Gansen DN, Larson SM, Ingle JN, Hoffman EW, Tanswell P, Ritter G, Cohen LS, Bette P, Arvay L, Amelsberg A, Vlock D, Rettig WJ, Old LJ. A Phase I dose-escalation study of sibtrotuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer. *Clin Cancer Res*. 2003 May;9(5):1639-47.
- [0323] Tsai TY, Yeh TK, Chen X, Hsu T, Jao YC, Huang CH, Song JS, Huang YC, Chien CH, Chiu JH, Yen SC, Tang HK, Chao YS, Jiaang WT. Substituted 4-carboxymethylpyroglutamic acid diamides as potent and selective inhibitors of fibroblast activation protein. *J Med Chem*. 2010 Sep 23;53(18):6572-83.
- [0324] Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res*. 2002 Sep;8(9):2912-23.
- [0325] Welt S, Divgi CR, Scott AM, Garin-Chesa P, Finn RD, Graham M, Carswell EA, Cohen A, Larson SM, Old LJ, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1193-203.
- [0326] Youn H., Hong K. In vivo noninvasive small animal molecular imaging. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012; 3 :48-59. PMID: PMC3738683.
- [0327] Yu DM, Yao TW, Chowdhury S, Nadvi NA, Osborne B, Church WB, McCaughan GW, Gorrell MD. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. *FEBS J*. 2010 Mar;277(5):1126-44.
- [0328] U.S. Patent Application Publication No. US2014/0357650 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., published Dec. 4, 2014.
- [0329] U.S. Patent No. 9,346,814 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., issued May 24, 2016.
- [0330] International PCT Patent Publication No. WO 2013/107820 for Novel FAP Inhibitors to Jansen et al., published July 25, 2013.
- [0331] 전술한 주제가 이해의 명료성의 목적 상 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세하게 기재되었으나, 특정 변화 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 실시될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

도면

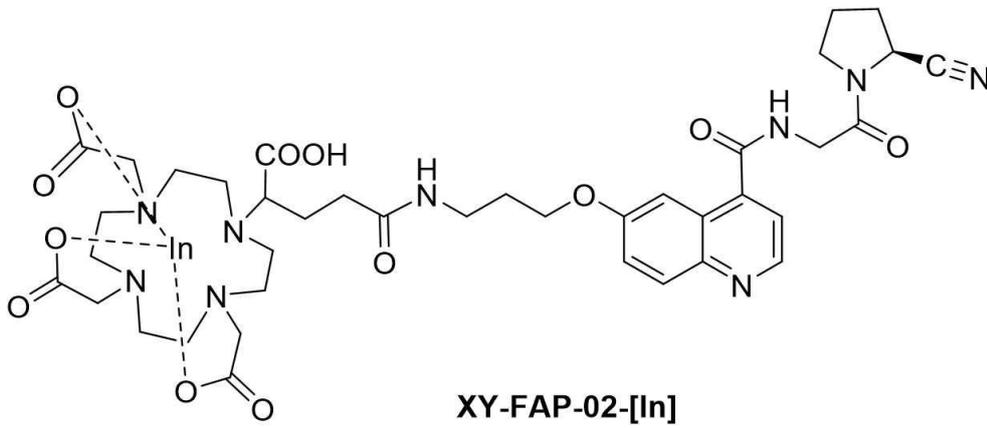
도면1a



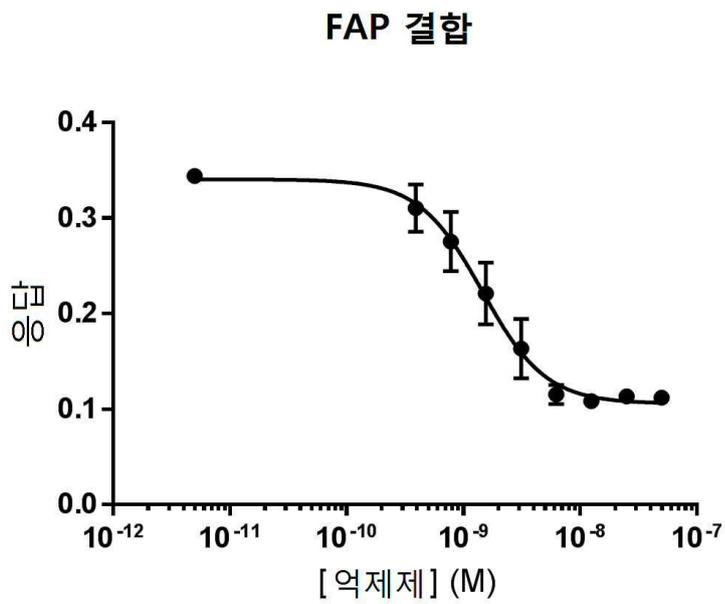
도면1b



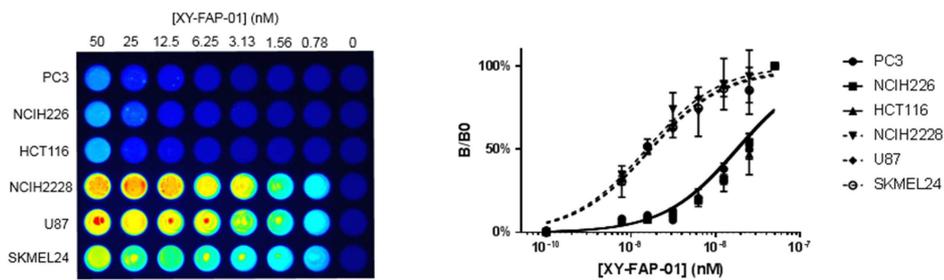
도면1c



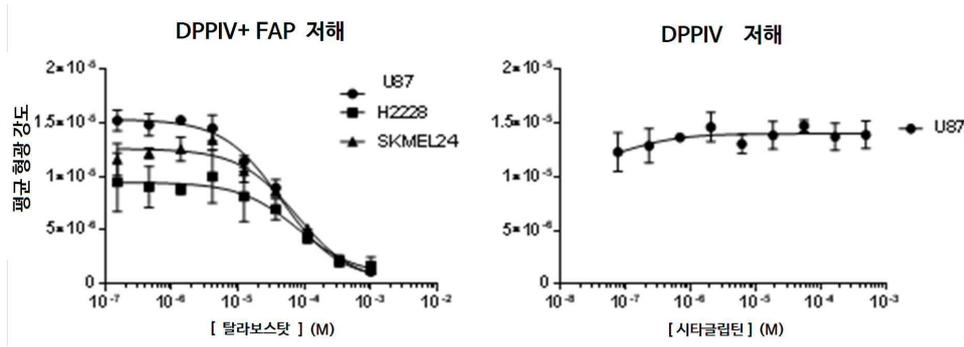
도면2



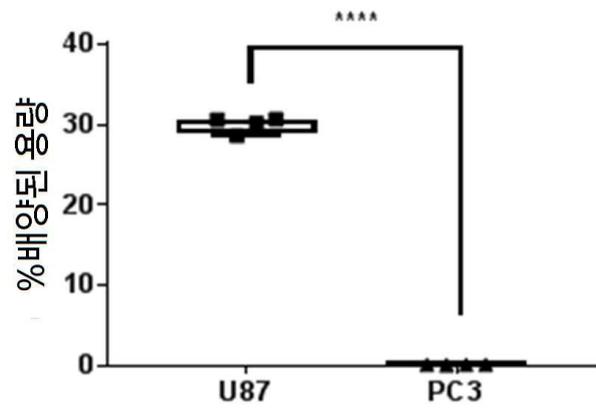
도면3a



도면3b



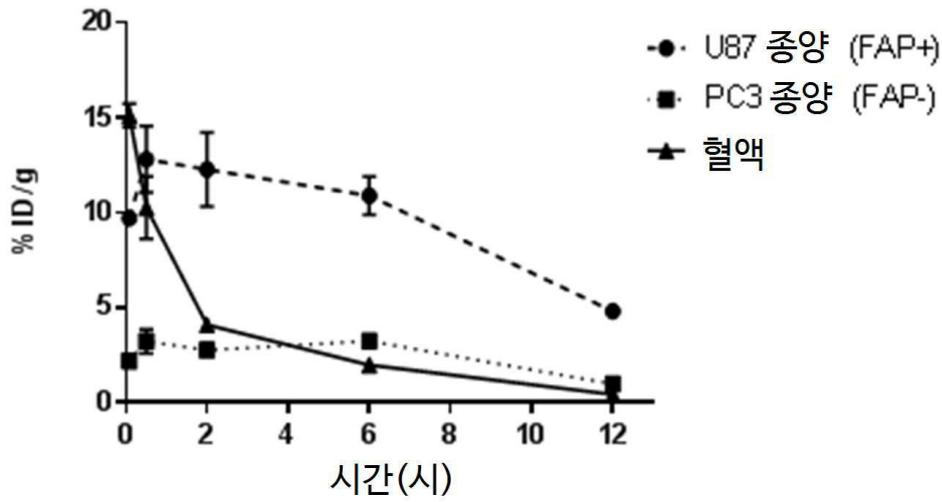
도면3c



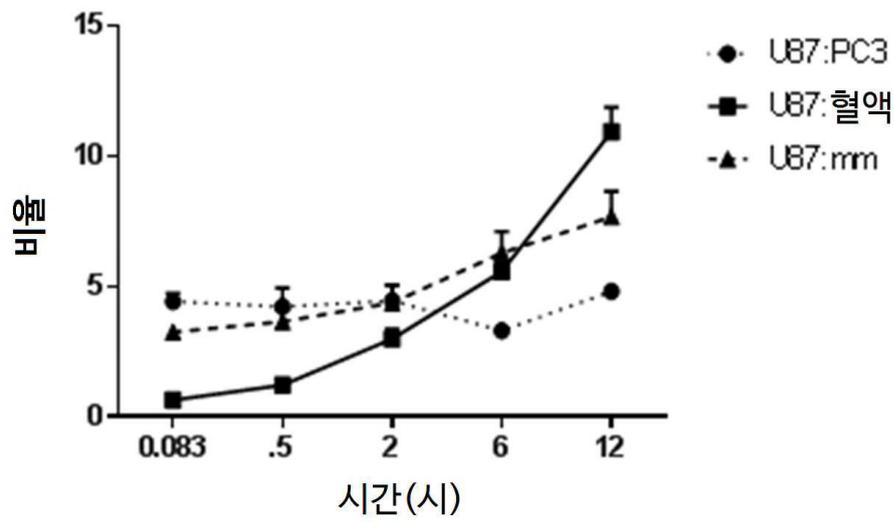
도면4

	5 min (n=3)	0.5 h (n=4)	2 h (n=3)	6 hr (n=4)	6 h - 차단 (n=4)	12 h (n=4)
혈액	15.13 ± 0.62	10.64 ± 1.54	4.10 ± 0.39	2.01 ± 0.18	0.02 ± 0.001	0.42 ± 0.04
심장	6.68 ± 0.99	4.98 ± 0.71	2.61 ± 0.09	1.07 ± 0.09	0.02 ± 0.002	0.46 ± 0.04
폐	6.99 ± 1.37	5.60 ± 0.89	2.59 ± 0.32	1.36 ± 0.13	0.04 ± 0.005	0.39 ± 0.03
간	6.32 ± 0.77	4.90 ± 0.59	2.58 ± 0.09	2.51 ± 0.09	0.33 ± 0.058	1.66 ± 0.22
위	3.28 ± 0.46	2.62 ± 0.20	1.69 ± 0.14	1.19 ± 0.15	0.06 ± 0.032	0.34 ± 0.05
췌장	14.54 ± 1.66	12.14 ± 2.85	8.11 ± 0.34	3.28 ± 0.27	0.03 ± 0.005	1.15 ± 0.52
비장	2.93 ± 0.25	2.48 ± 0.47	1.77 ± 0.27	1.54 ± 0.19	0.06 ± 0.008	1.10 ± 0.13
지방	0.74 ± 0.09	0.73 ± 0.13	0.61 ± 0.19	0.45 ± 0.16	0.02 ± 0.017	0.15 ± 0.08
신장	4.60 ± 0.57	3.56 ± 0.18	1.95 ± 0.06	1.79 ± 0.21	1.16 ± 0.158	0.73 ± 0.05
소장	8.80 ± 1.97	8.41 ± 1.35	3.64 ± 0.45	1.66 ± 0.22	0.09 ± 0.052	0.76 ± 0.14
대장	4.67 ± 0.42	4.57 ± 0.57	2.98 ± 0.27	1.97 ± 0.47	0.36 ± 0.342	0.55 ± 0.04
방광	2.96 ± 0.95	13.60 ± 8.80	8.94 ± 6.48	3.41 ± 0.84	1.04 ± 0.466	2.25 ± 0.57
근육	3.00 ± 0.22	3.53 ± 0.16	2.80 ± 0.07	1.79 ± 0.15	0.02 ± 0.005	0.60 ± 0.03
대퇴골	4.76 ± 0.12	5.83 ± 0.72	4.95 ± 0.60	3.91 ± 0.70	0.08 ± 0.021	1.38 ± 0.20
U87	9.71 ± 0.24 <sup>a</sup>	12.89 ± 1.45 <sup>a</sup>	12.28 ± 1.95 <sup>a</sup>	11.20 ± 1.03 <sup>a</sup>	0.27 ± 0.019 <sup>c</sup>	4.57 ± 0.54 <sup>b</sup>
PC3	2.20 ± 0.20	3.10 ± 0.57	2.75 ± 0.11	3.40 ± 0.34	0.11 ± 0.024 <sup>c</sup>	0.95 ± 0.06
U87:PC3	4.43 ± 0.31	4.23 ± 0.72	4.46 ± 0.62	3.30 ± 0.14	2.61 ± 0.440	4.82 ± 0.28
U87:blood	0.64 ± 0.04	1.22 ± 0.07	3.00 ± 0.38	5.58 ± 0.36	18.07 ± 1.197	10.94 ± 0.93
U87:mm	3.25 ± 0.26	3.66 ± 0.44	4.38 ± 0.66	6.29 ± 0.82	11.81 ± 2.086	7.68 ± 0.97

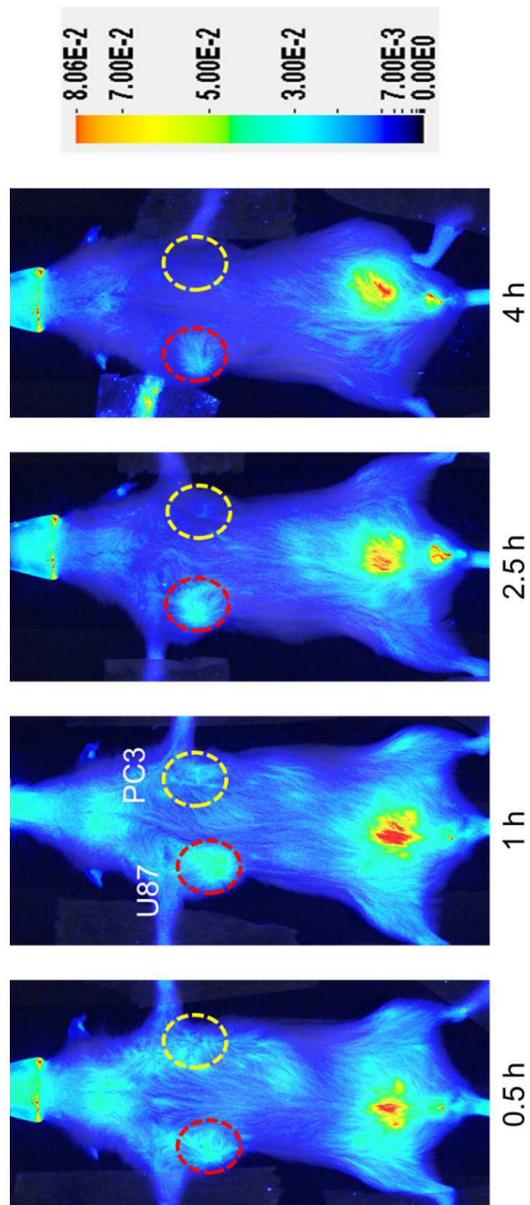
도면5a



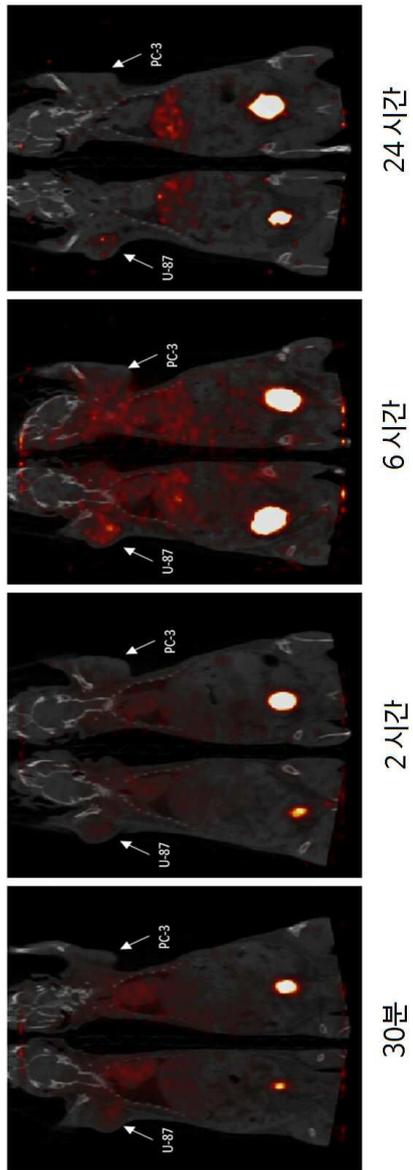
도면5b



도면6



도면7



도면8

