



공개특허 10-2023-0147751



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0147751  
(43) 공개일자 2023년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 257/02* (2006.01) *A61K 51/04* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07B 59/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*C07D 257/02* (2013.01)  
*A61K 51/0402* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7034341(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년03월22일  
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2022-7015010  
원출원일자(국제) 2017년03월22일  
심사청구일자 2022년06월02일

(85) 번역문제출일자 2023년10월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/023508

(87) 국제공개번호 WO 2017/165473  
국제공개일자 2017년09월28일

(30) 우선권주장  
62/311,697 2016년03월22일 미국(US)

(71) 출원인  
더 존스 흉킨스 유니버시티  
미국 메릴랜드주 21218 볼티모어 노쓰 찰스 스트리트 3400

(72) 발명자  
레이, 산지타  
미국 21042 메릴랜드 엘리코트 시티 조이 드라이브 9577  
펨퍼, 마틴 지.  
미국 21212 메릴랜드 볼티모어 쳐치워렌스 로드 101

(74) 대리인  
특허법인 남앤남

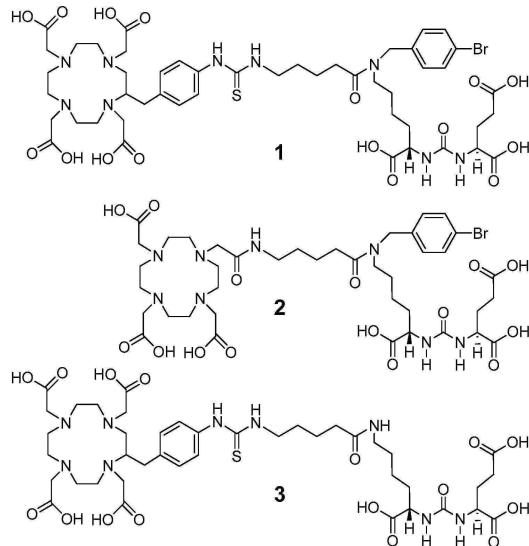
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 전립선 암의 내부방사선요법을 위한 전립선-특이적 막 항원 표적화된 고-친화성 제제

### (57) 요 약

전립선 암의 내부방사선요법을 위한 전립선-특이적 막 항원 표적화된 고-친화성 제제가 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 51/0455* (2013.01)

*A61K 51/0497* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07B 59/002* (2013.01)

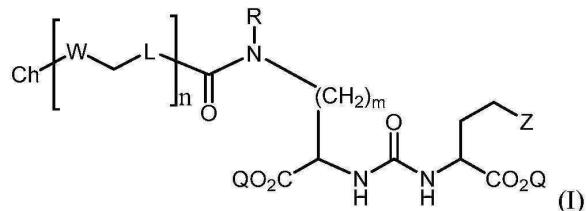
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고;

Q는 H 또는 보호기이고;

m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고;

R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;

$\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3\text{-C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커(linker)이고;

W는  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$ , 및  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;

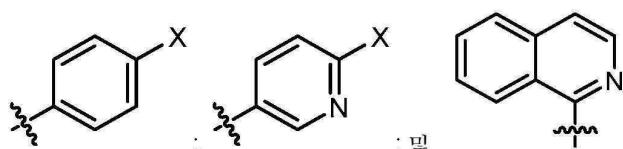
$\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이고;

n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고;

Ch는 금속 또는 라디오메탈(radiometal)을 포함할 수 있는 칠레이팅제(chelating agent)이다.

#### 청구항 2

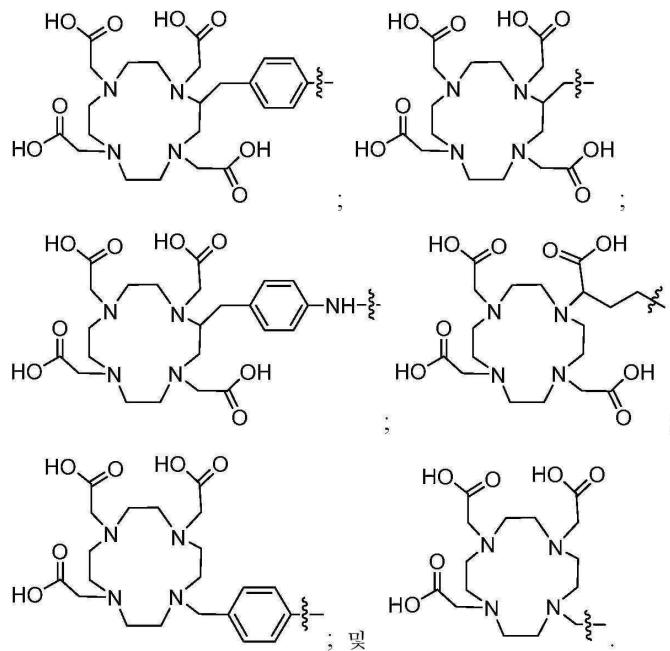
제1항에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



상기 식에서, X는 독립적으로 Br 또는 I이다.

## 청구항 3

제1항에 있어서, 킬레이팅제가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



## 청구항 4

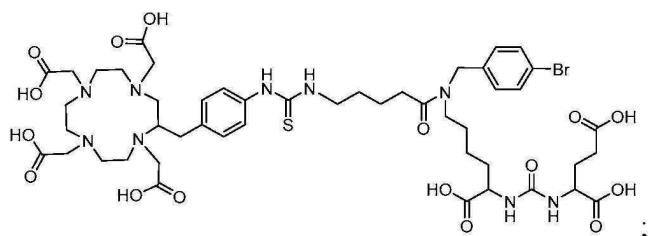
제1항에 있어서, 금속 킬레이팅제가 Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho 및 Sc로 이루어진 군으로부터 선택되는 금속을 포함하는 화합물.

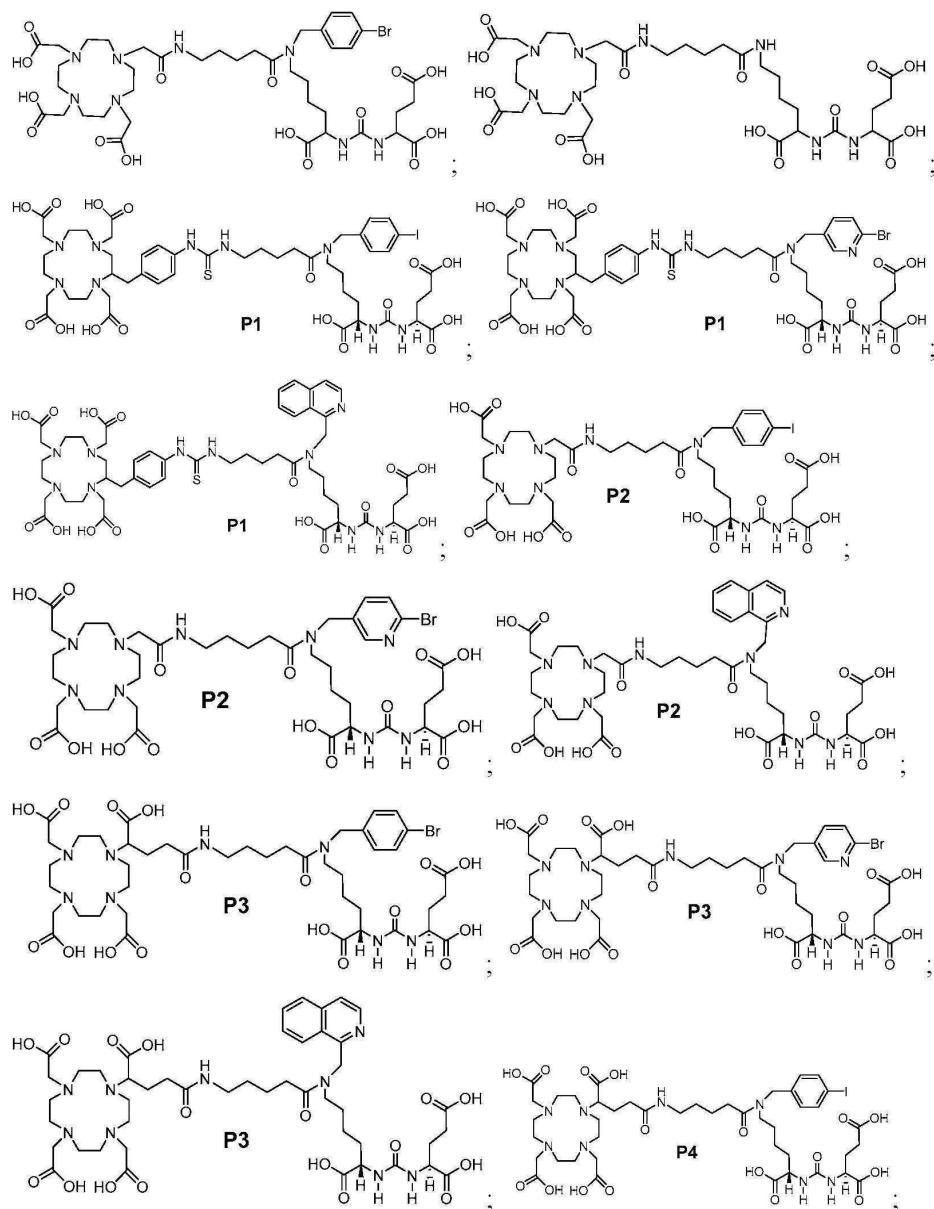
## 청구항 5

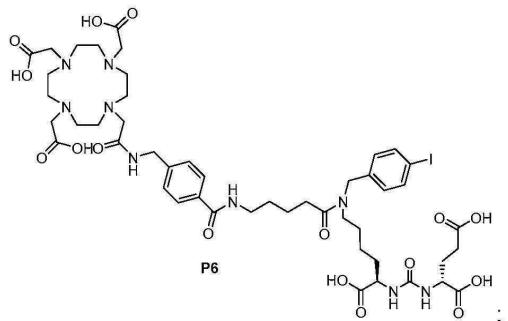
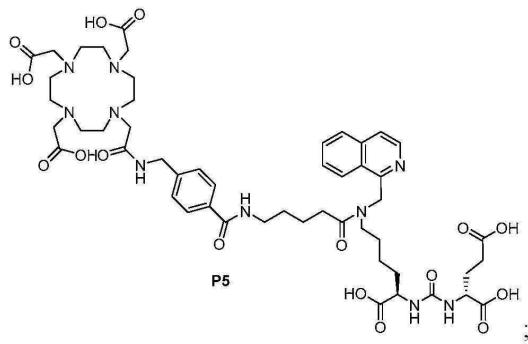
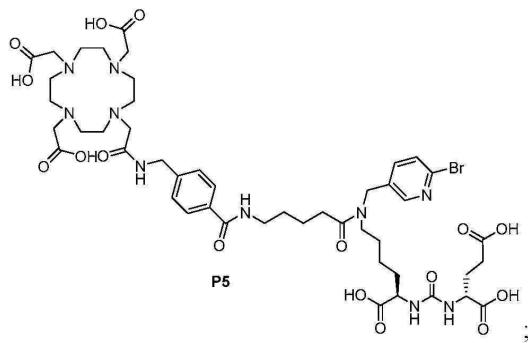
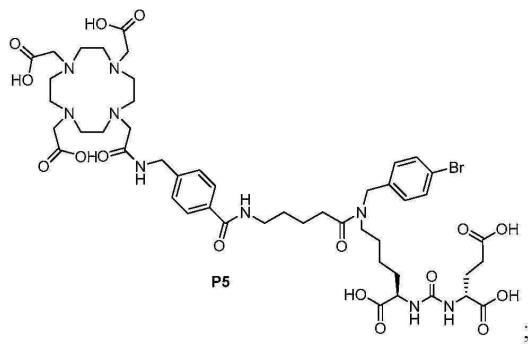
제4항에 있어서, 금속이 라디오메탈이고,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ , 및  $^{166}\text{Ho}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

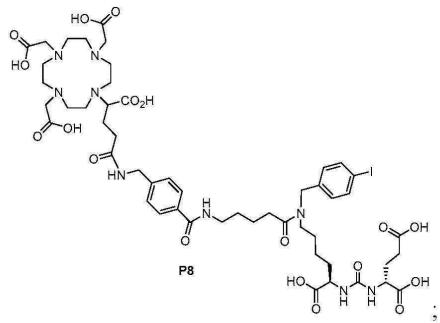
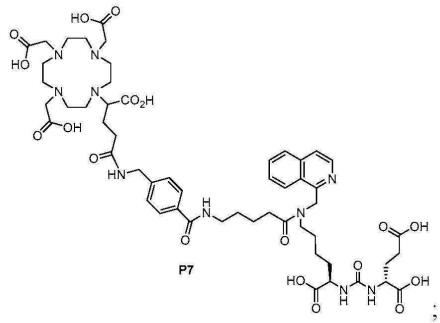
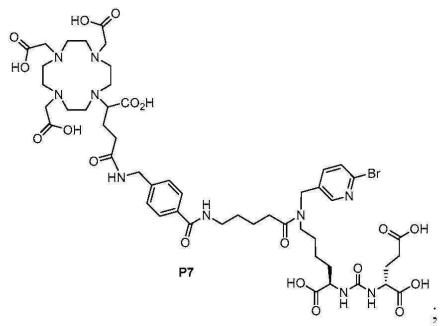
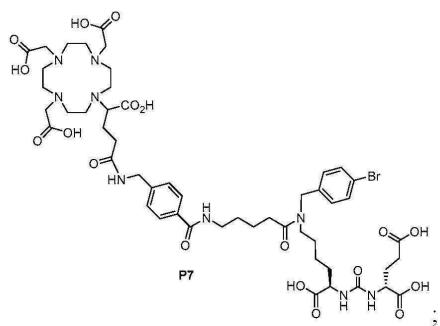
## 청구항 6

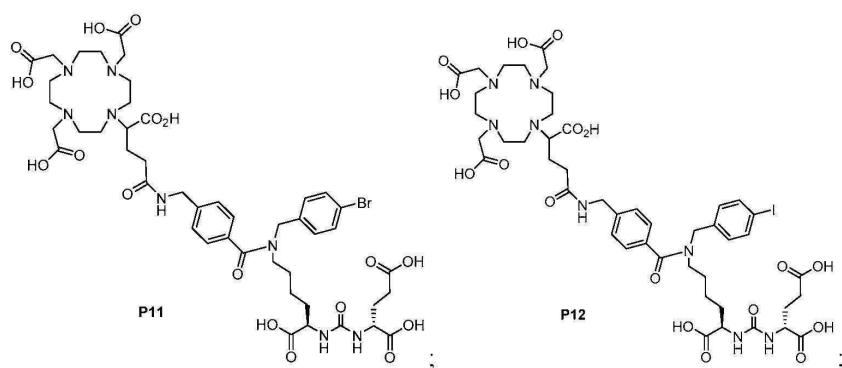
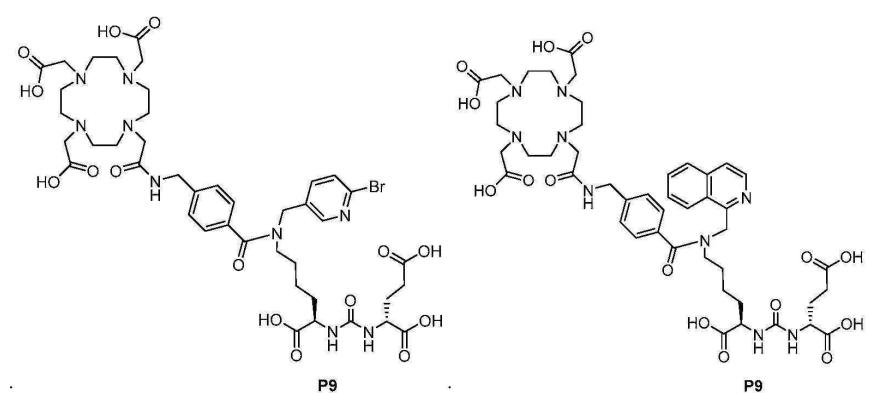
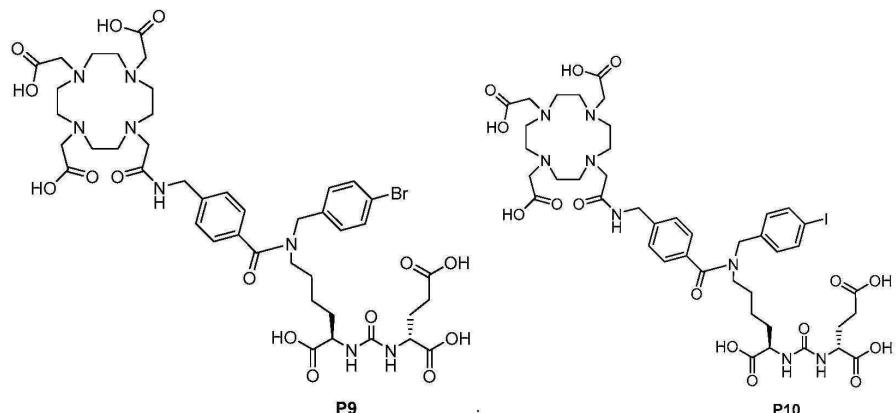
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

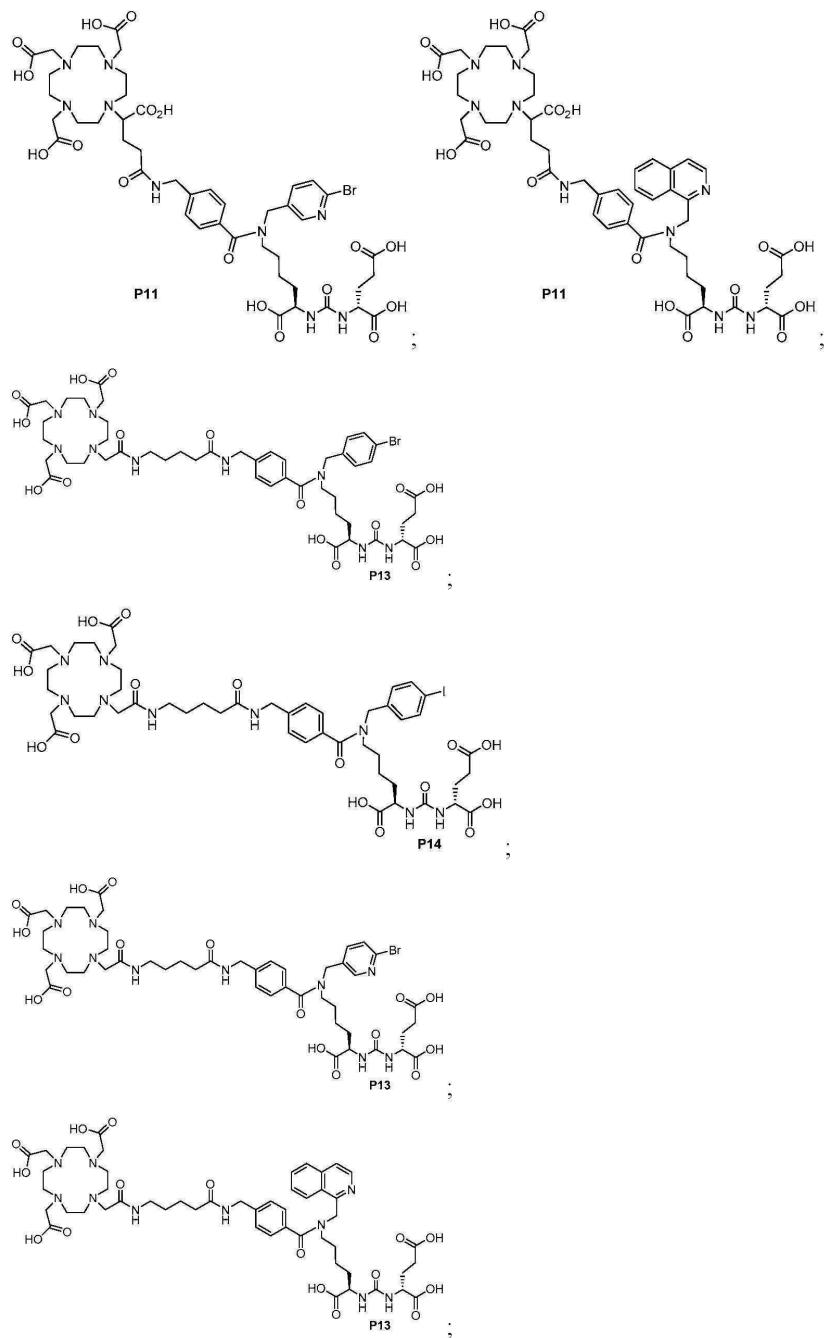


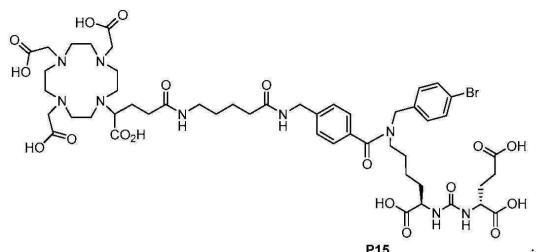




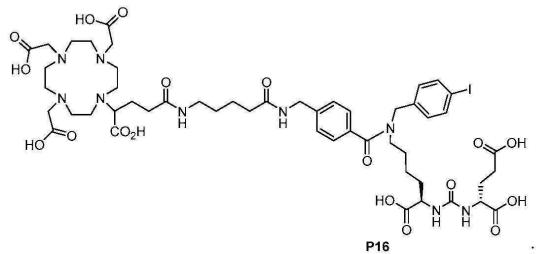




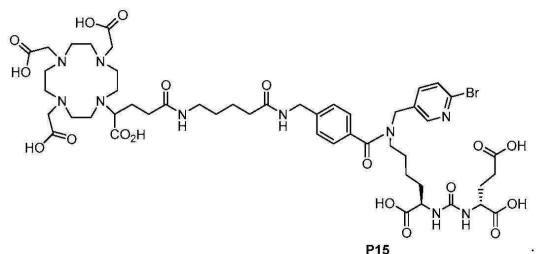




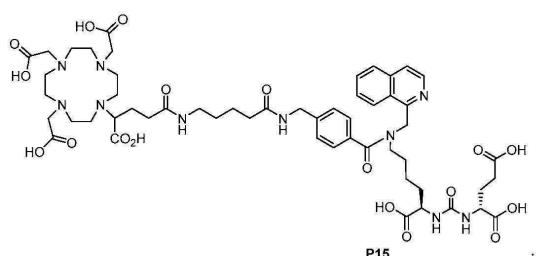
P15 :



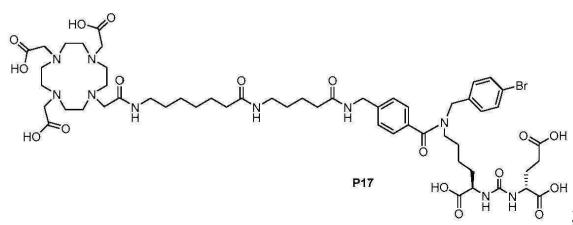
P16 :



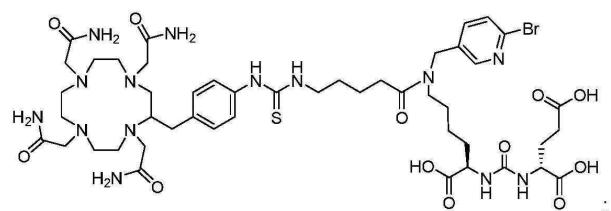
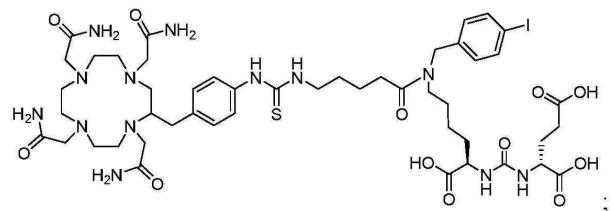
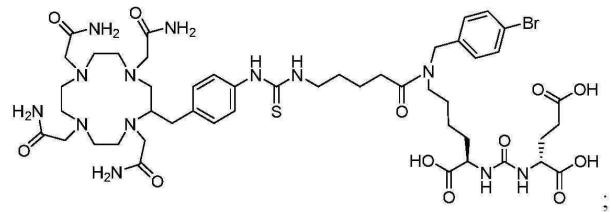
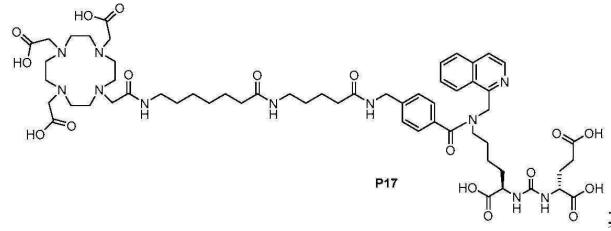
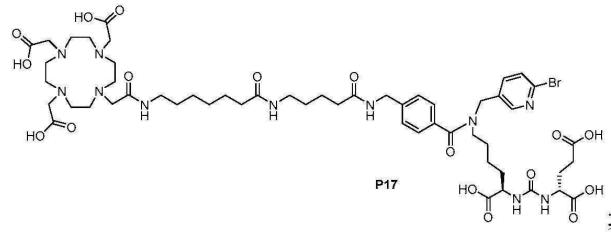
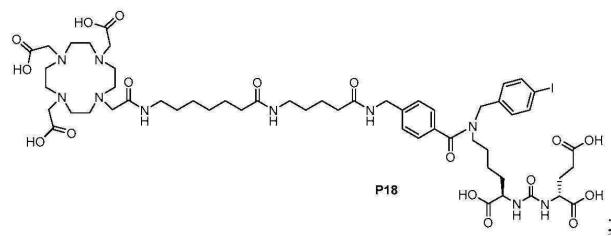
P15 :

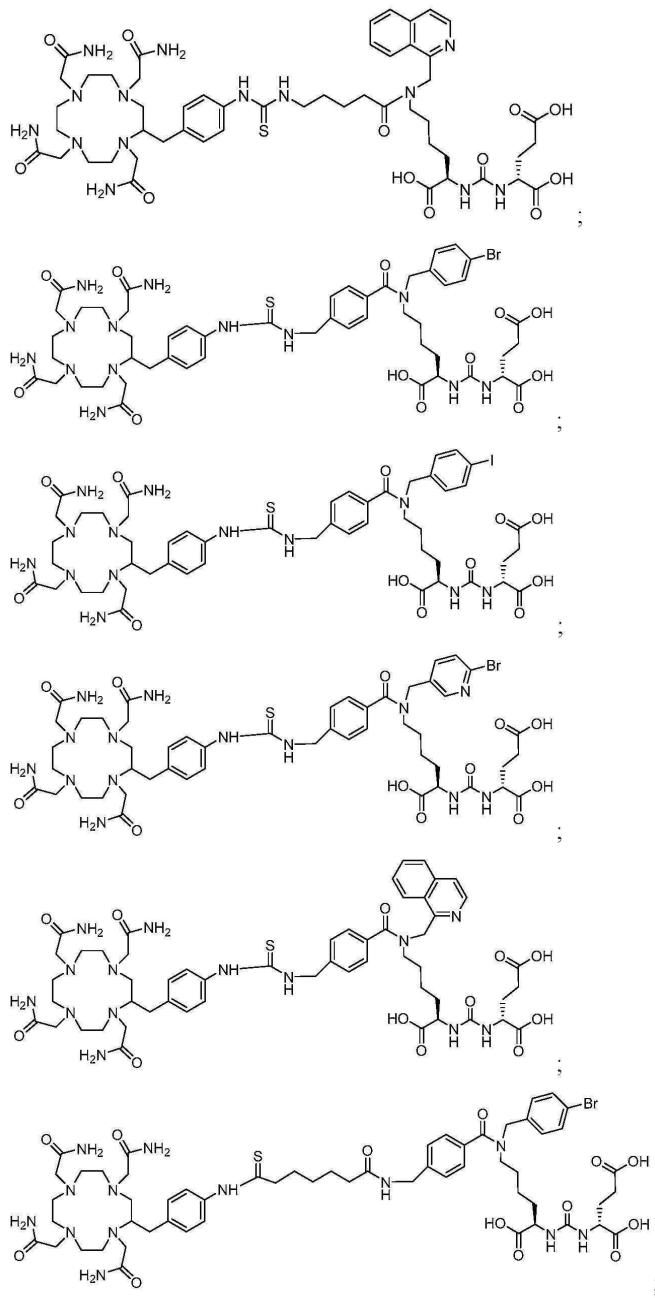


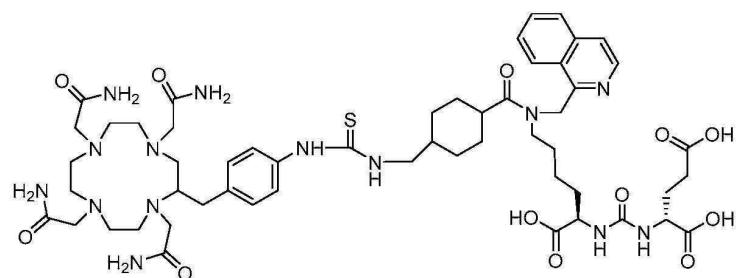
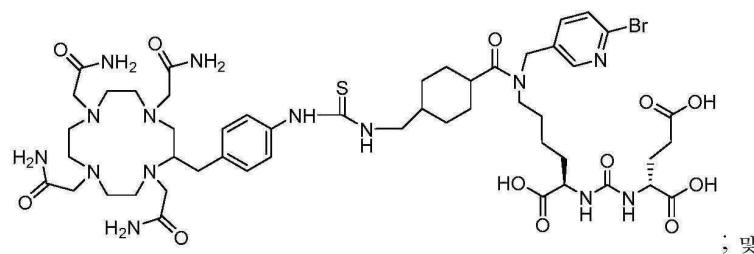
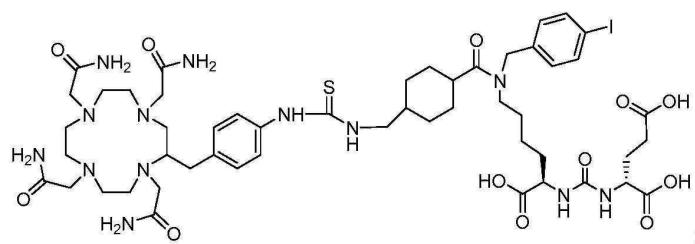
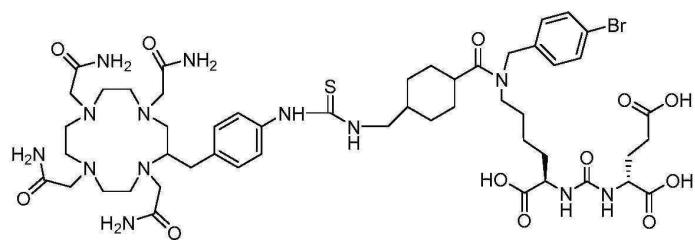
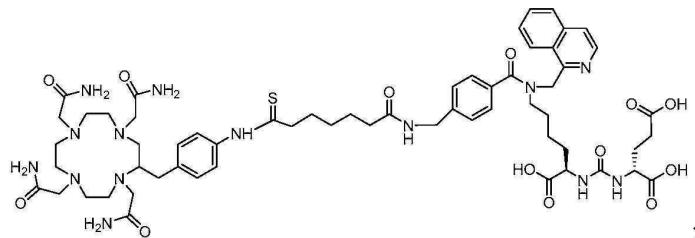
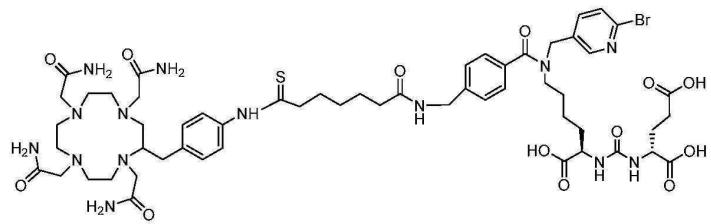
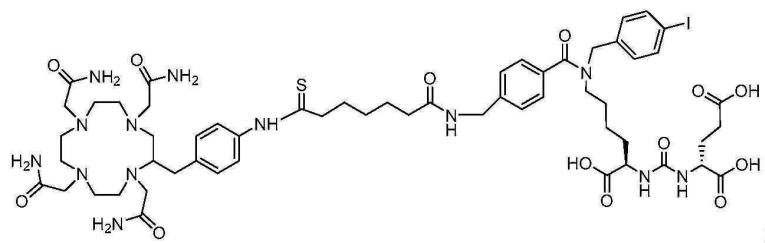
P15 :



P17 :

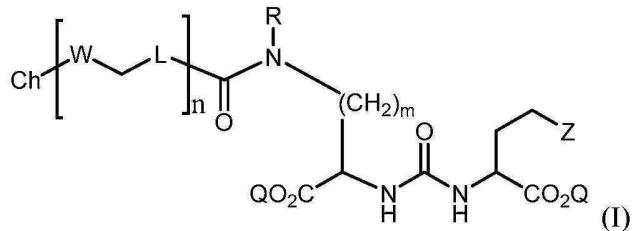






## 청구항 7

하나 이상의 PSMA 발현 종양 또는 세포를 치료하기 위한 방법으로서, 방법이 하나 이상의 PSMA 발현 종양 또는 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 접촉시킴을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 방법:



상기 식에서,

Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고;

Q는 H 또는 보호기이고;

m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고;

R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;

$\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3\text{-C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커(linker)이고;

W는  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$ , 및  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;

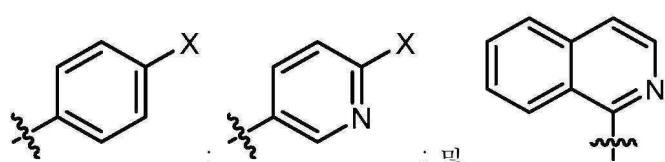
$\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이고;

n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고;

Ch는 방사선 치료에 적합한 라디오메탈을 포함하는 킬레이팅제이다.

## 청구항 8

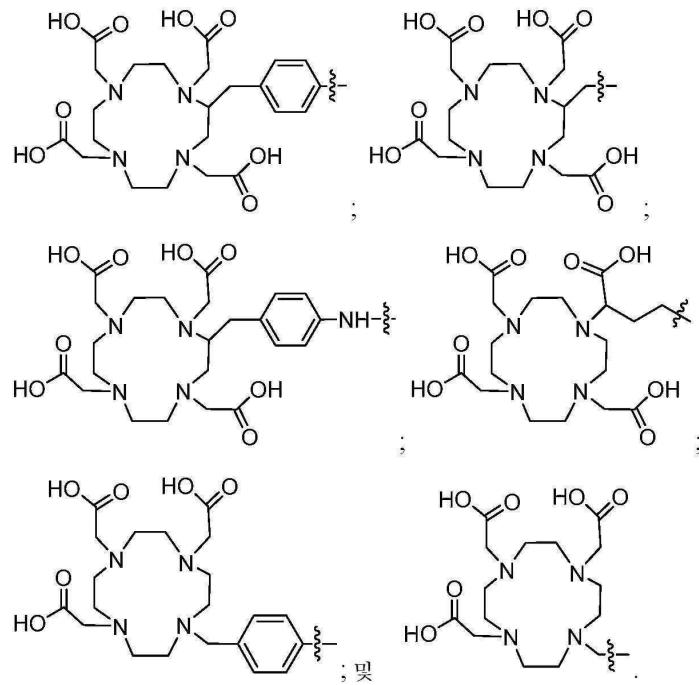
제7항에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



상기 식에서, X는 독립적으로 Br 또는 I이다.

## 청구항 9

제7항에 있어서, 킬레이팅제가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

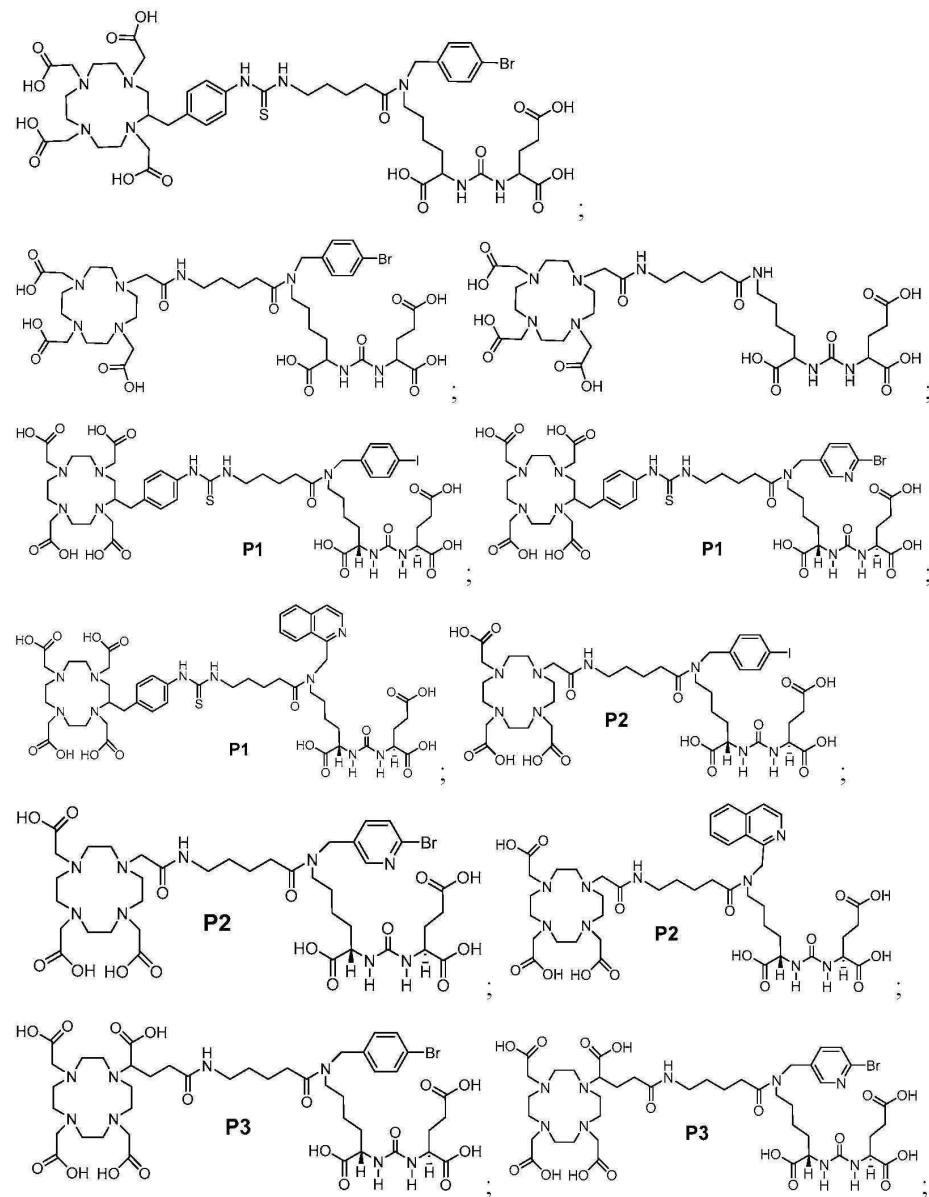


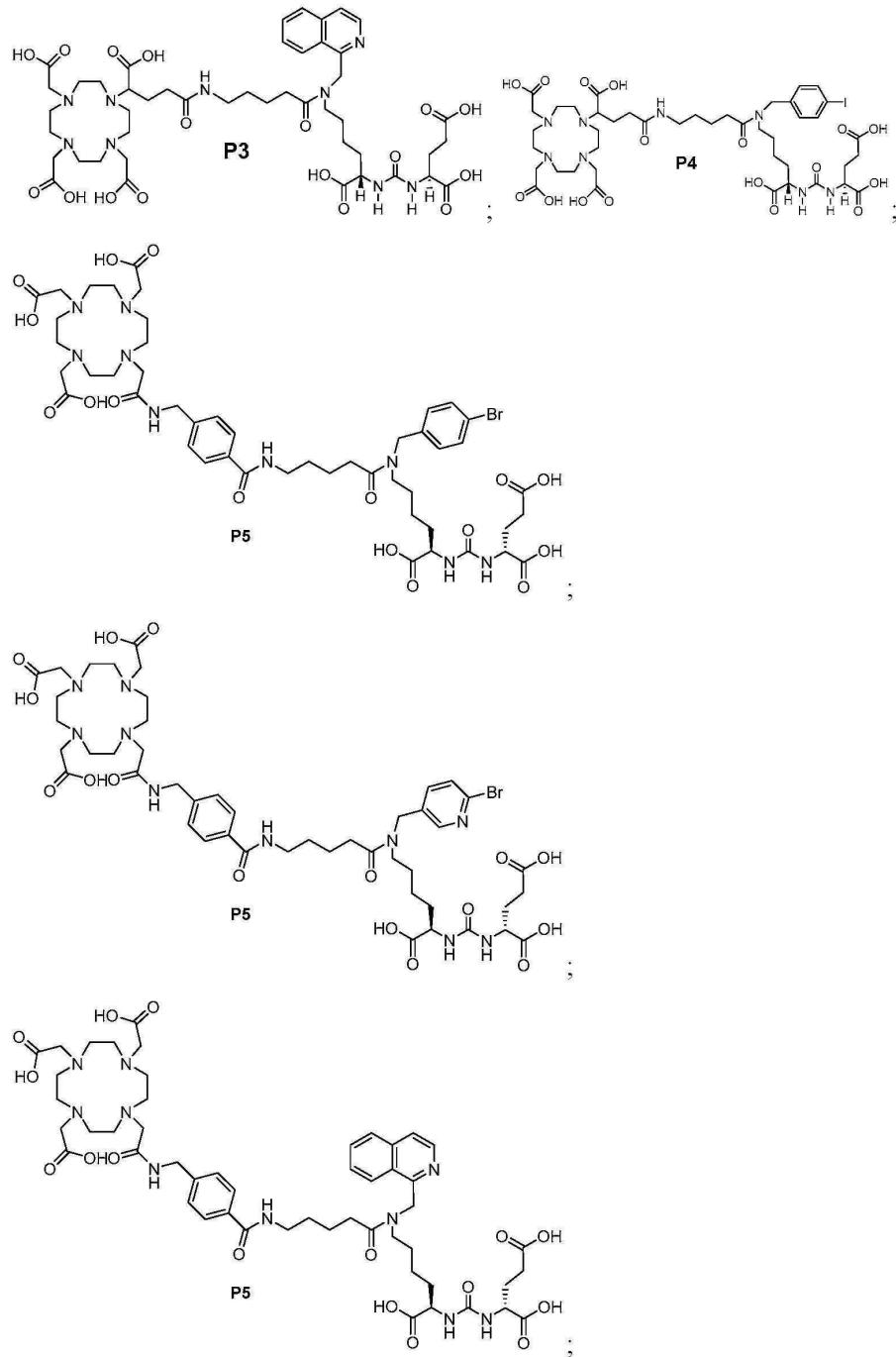
## 청구항 10

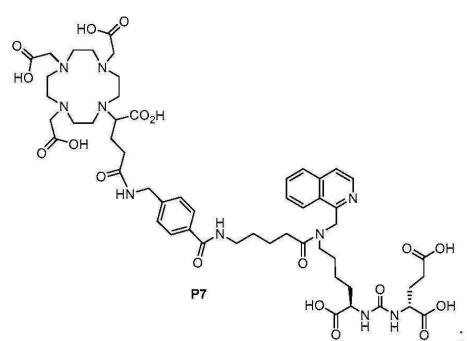
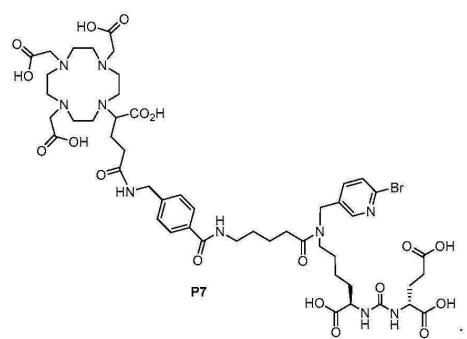
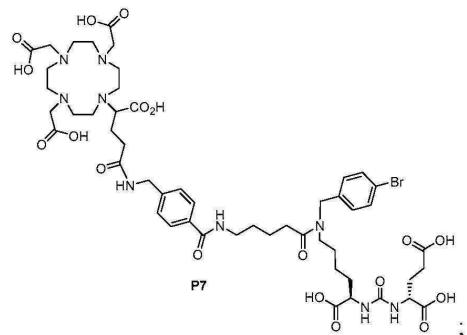
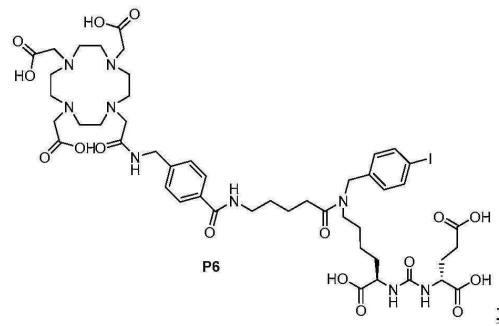
제7항에 있어서, 라디오메탈이  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ , 및  $^{67}\text{Ga}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

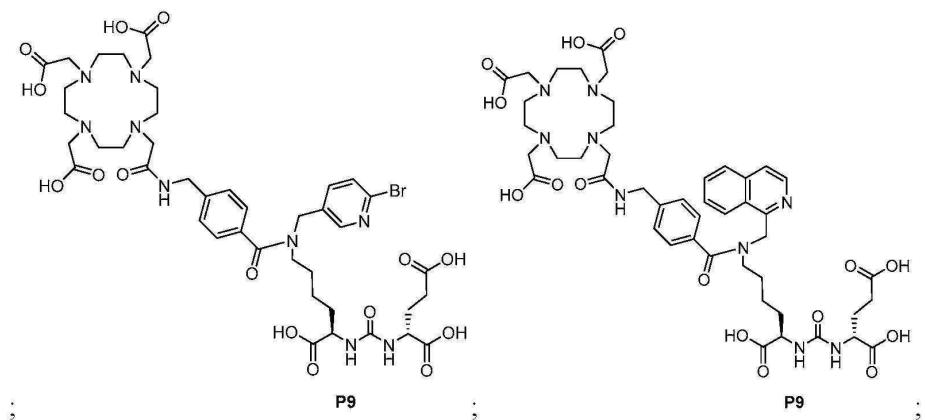
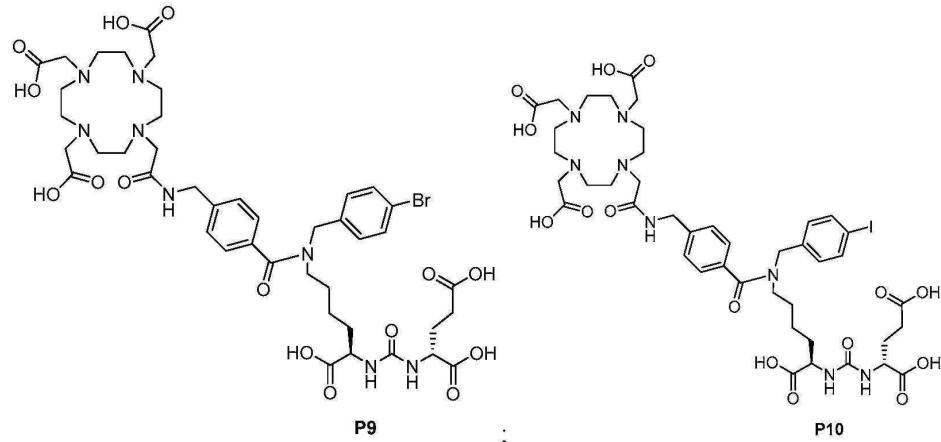
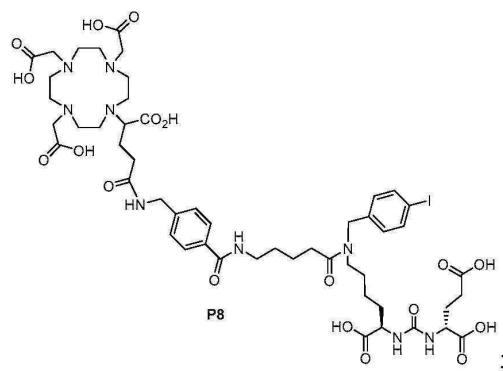
## 청구항 11

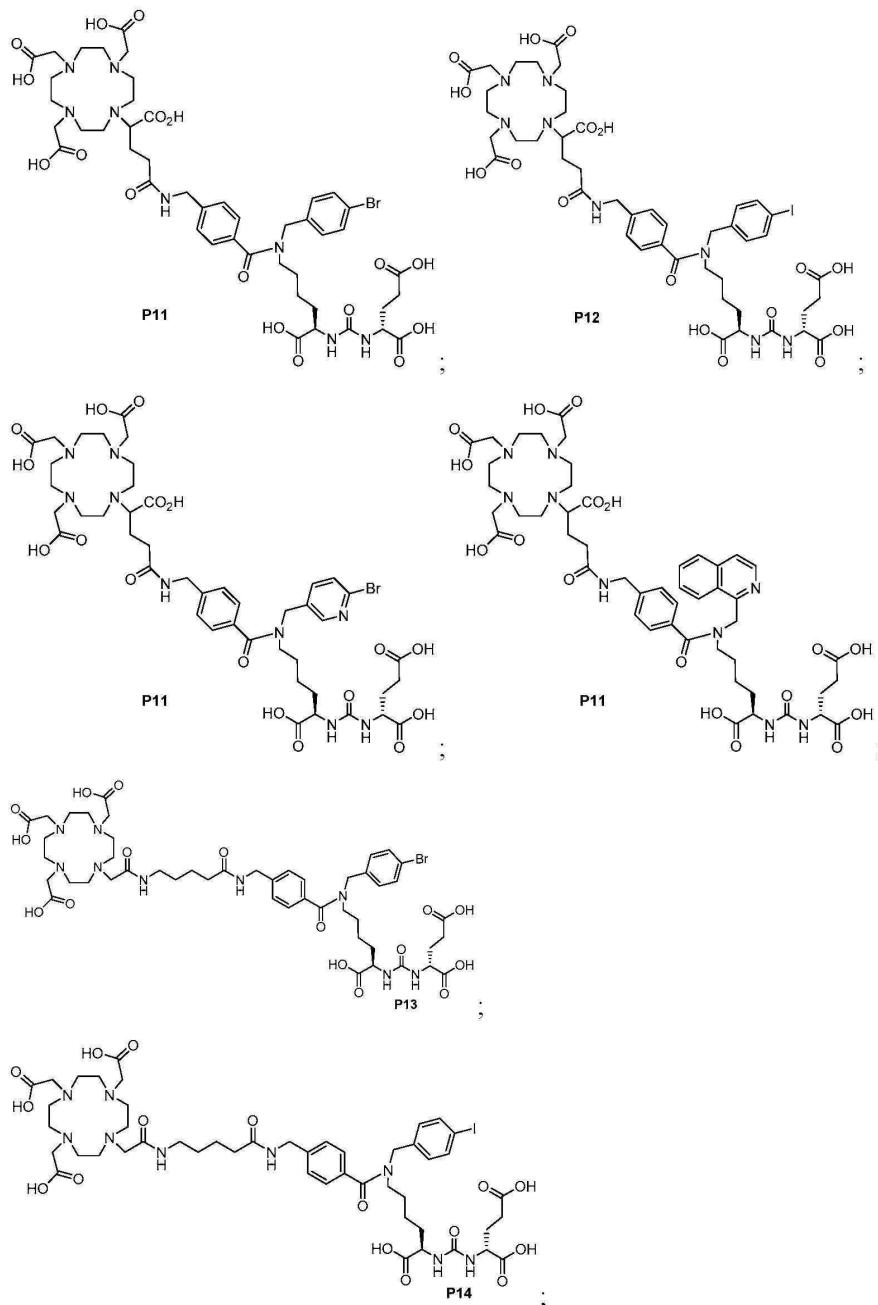
제7항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:

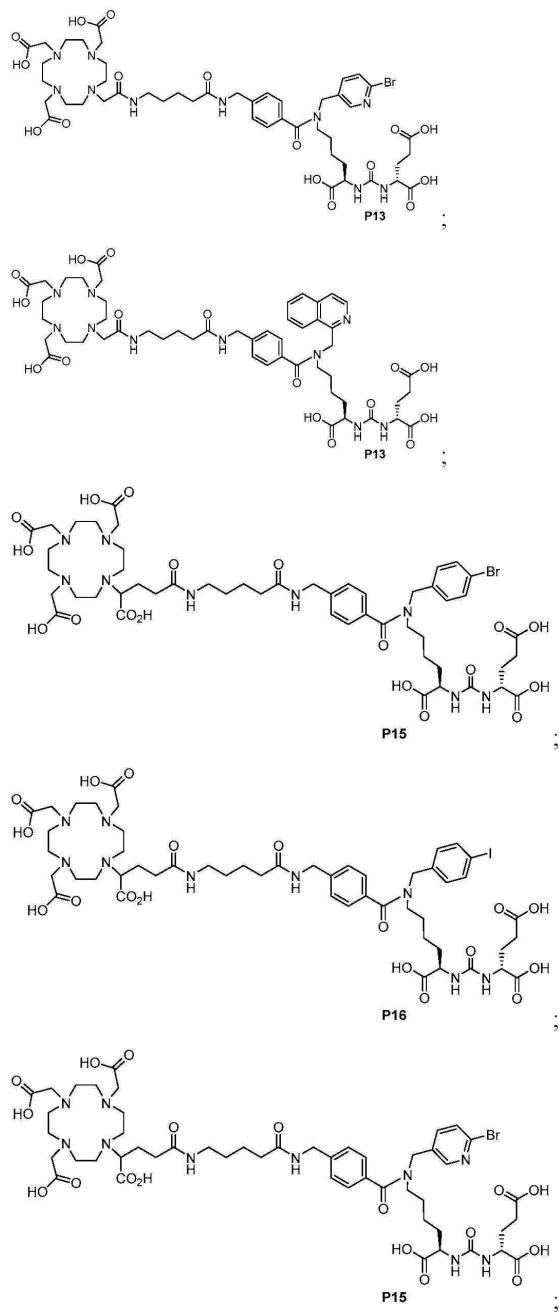


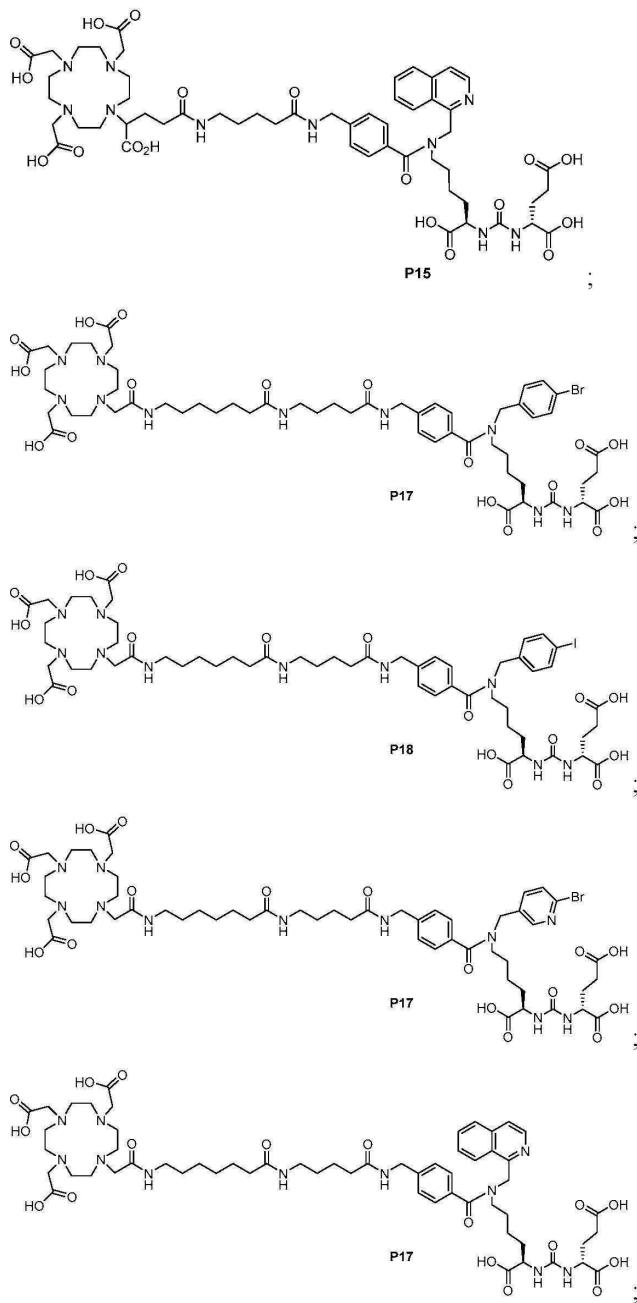


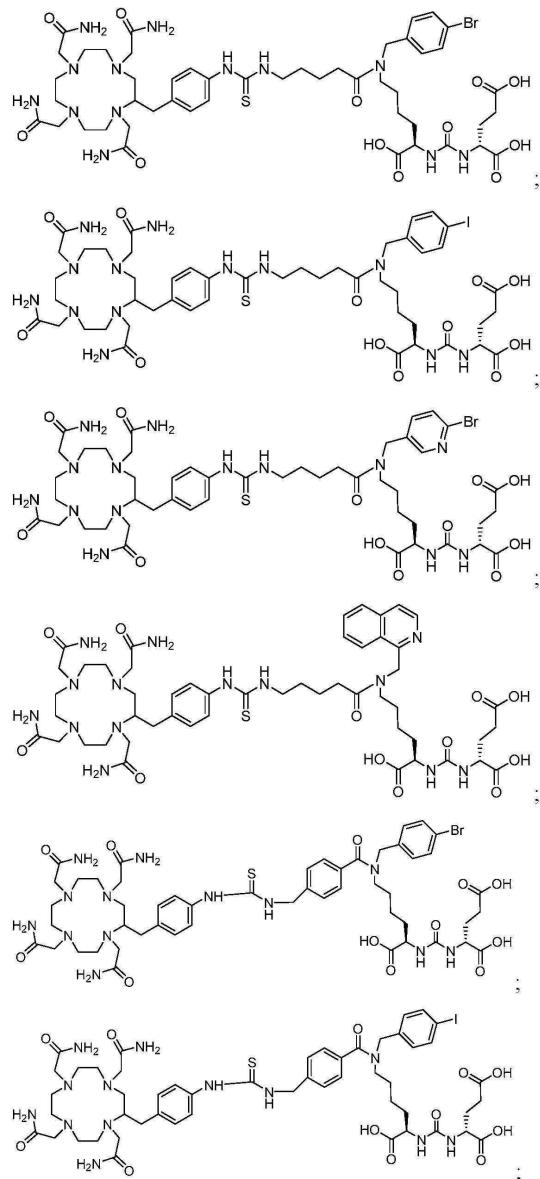


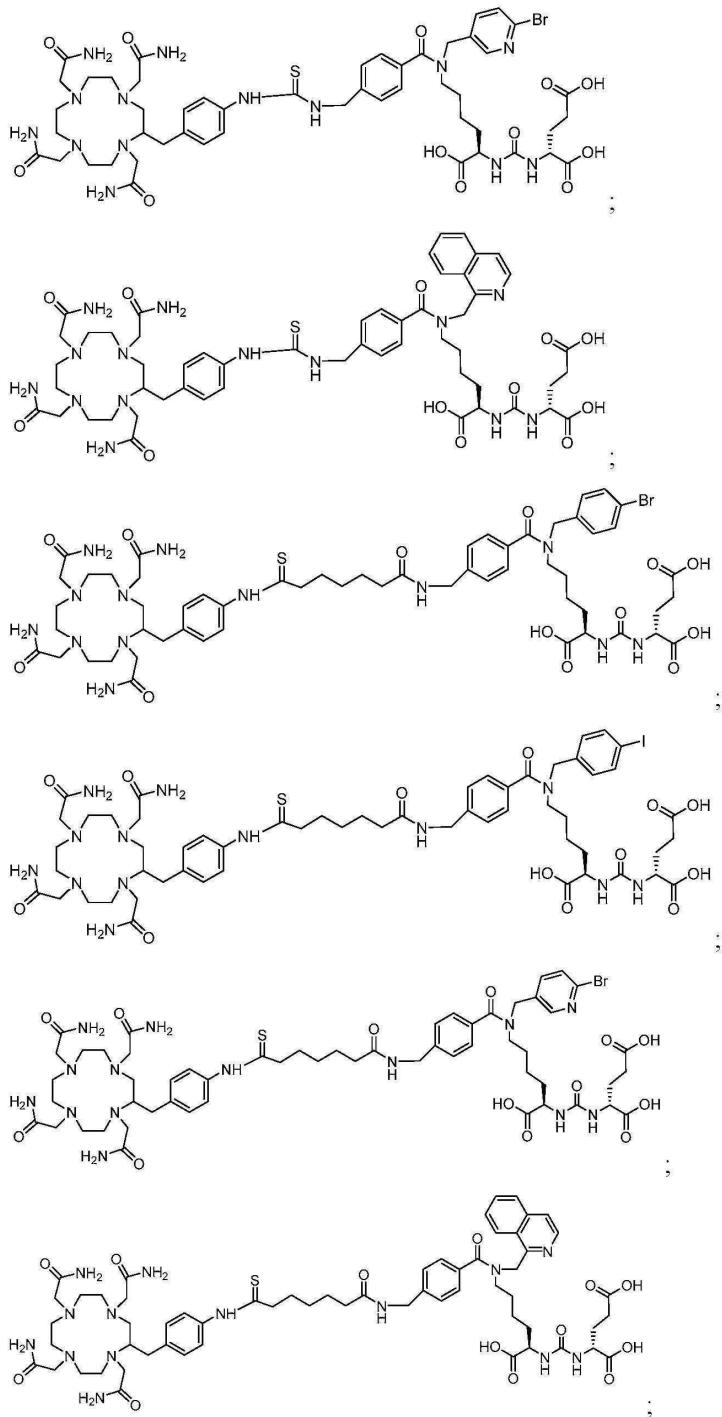


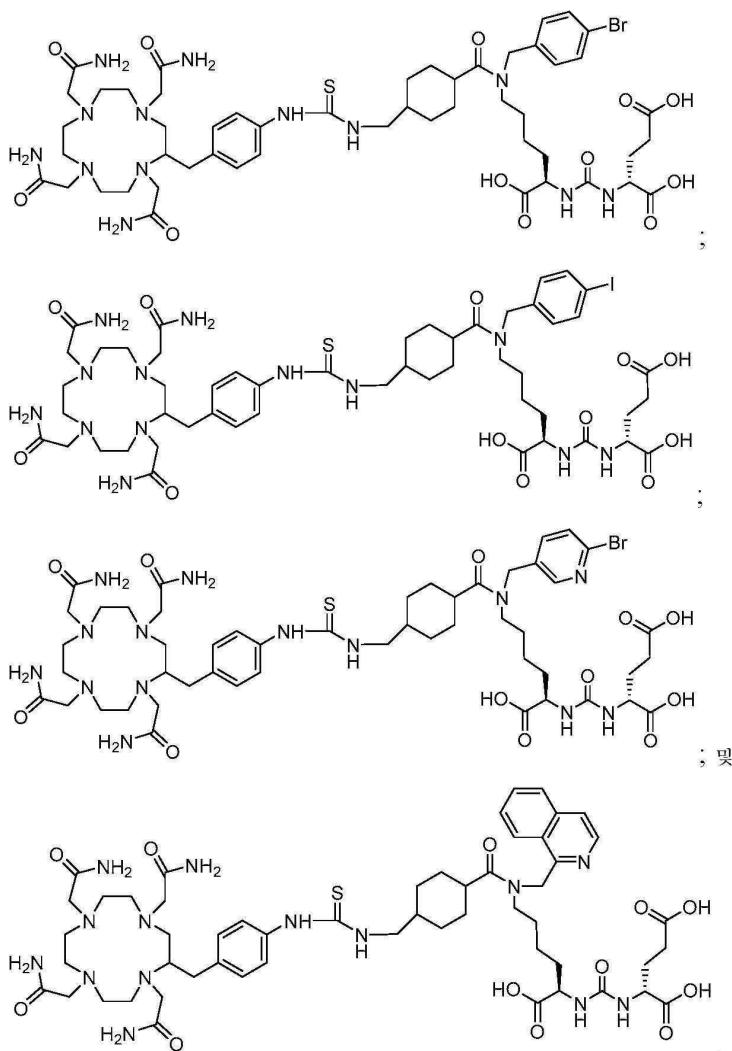












### 청구항 12

제7항에 있어서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포가 전립선 종양 또는 세포, 전이형 전립선 종양 또는 세포, 폐 종양 또는 세포, 신장 종양 또는 세포, 교아세포종, 췌장 종양 또는 세포, 방광 종양 또는 세포, 육종, 흑색종, 유방 종양 또는 세포, 결장 종양 또는 세포, 생식 세포, 크롬친화세포종, 식도 종양 또는 세포, 위 종양 또는 세포, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 13

제7항에 있어서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포가 전립선 종양 또는 세포인 방법.

### 청구항 14

제7항에 있어서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포가 시험관내, 생체내, 또는 생체외에 존재하는 방법.

### 청구항 15

제7항에 있어서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포가 대상체에 존재하는 방법.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

### 청구항 17

제7항에 있어서, 방법이 종양 성장의 억제를 야기하는 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호-참조

[0002]

본 출원은 2016년 3월 22일자 출원된 미국 가출원 제62/311,697호의 우선권을 주장하고, 상기 출원의 전체는 본 원에 참조로 포함된다.

[0003]

연방 후원 연구 또는 개발

[0004]

본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health: NIH)에 의해 수여된 K25CA148901-01A1 및 U54CA1346751하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 특정 권리(특허권)를 갖는다.

## 배경 기술

[0005]

전립선 암은 미국 인구의 주요 암이며, 남성의 암 사망 원인의 두 번째 주요 원인이다. 국소적으로 진행된 질환에 대한 치료는 여전히 논란의 여지가 있으며, 점점 더 많은 다른 선택들이 이용가능하다. 전립선-특이적 막 항원(prostate-specific membrane antigen: PSMA)을 표적으로 이용하는 전립선 암을 위한 신규한 고친화성 방사선치료제가 개발되었다. PSMA는, 고형(비전립선) 종양 신생 혈관에 대하여 또한 발현되는 안드로겐-독립적 질환을 위한 표지자이다.

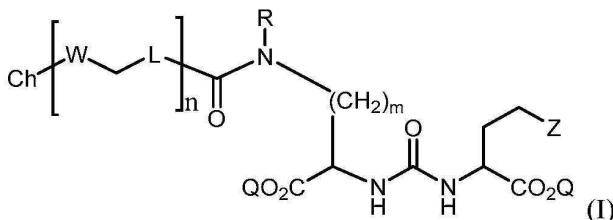
## 발명의 내용

[0006]

개요

[0007]

일부 양태에서, 본원에 개시된 주제는 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

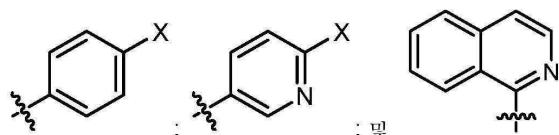


[0008]

상기 식에서, Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고; Q는 H 또는 보호기이고; m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;  $\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; L은  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3-\text{C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커(linker)이고; W는  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$ , 및  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;  $\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_4$  알킬이고; n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; Ch는 금속 또는 라디오메탈(radiometal)을 포함할 수 있는 칠레이팅제(chelating agent)이다.

[0010]

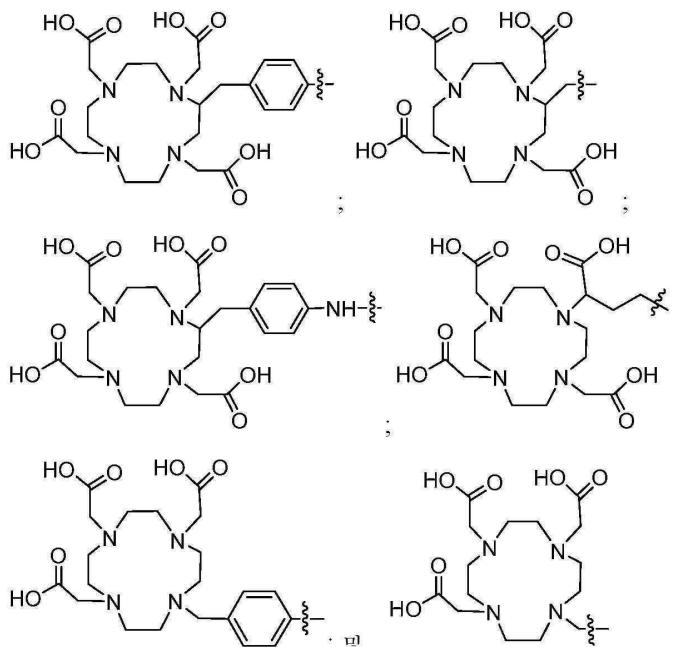
화학식 (I)의 화합물의 특정 양태에서,  $\text{R}^1$ 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X는 독립적으로 Br 또는 I이다:



[0011]

[0012]

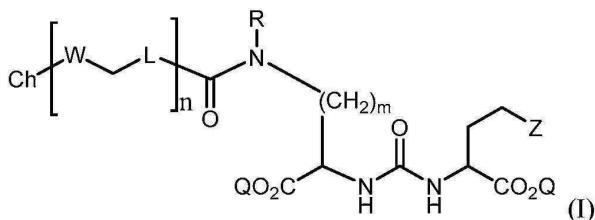
화학식 (I)의 화합물의 더욱 더 구체적인 양태에서, 킬레이팅제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0013]

[0014]

다른 양태에서, 본원에 개시된 주제는 하나 이상의 PSMA 발현 종양 또는 세포를 치료하기 위한 방법으로서, 방법이 하나 이상의 PSMA 발현 종양 또는 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 접촉시킴을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 방법을 제공한다:



[0015]

[0016]

상기 식에서, Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고; Q는 H 또는 보호기이고; m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;  $\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; L은  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3-\text{C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고; W는  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$ , 및  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;  $\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_4$  알킬이고; n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; Ch는 방사선요법에 적합한 라디오메탈을 포함하는 킬레이팅제이다.

[0017]

다른 양태에서, 본원에 개시된 주제는 하나 이상의 전립선-특이적 막 항원 (PSMA) 종양 또는 세포를 이미징 (imaging)시키는 방법으로서, 방법이 하나 이상의 종양 또는 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키고, 이미지를 만드는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0018]

추가의 다른 양태에서, 본원에 개시된 주제는 하기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 키트(kit)를 제공한다.

[0019]

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

### 도면의 간단한 설명

[0020]

따라서, 본원에 개시된 주제는 일반적인 용어로 기술되었으며, 이제 첨부된 도면이 참조될 것이고, 도면은 반드시 일정 규모로 도시된 것은 아니다.

도 1은 대표적인 방사선치료제의 화학적 구조를 보여주는 것이다.

도 2는  $^{177}\text{Lu-1}$ , 및 공지되어 있는 제제 SR6, PSMA-617 및 PSMA-I&T의 클론원성 효능에 대한 비교 연구를 보여주는 것이다.

도 3은  $^{177}\text{Lu-1}$ ,  $^{177}\text{Lu-2}$ ,  $^{177}\text{Lu-SR6}$ ,  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  및  $^{177}\text{Lu-PSMA-I\&T}$ 의 PSMA+ 종양-대-신장 비율을 보여주는 것이다.

도 4는 단일 용량의 3 mCi를 사용한 치료 연구 동안  $^{177}\text{Lu-1}$ 의 SPECT-CT 이미징을 보여주는 것이다.

도 5는 치료 연구 동안 마우스의 상대 체중을 보여주는 것이다.

도 6a 및 도 6b는 치료 연구 동안 마우스의 상대 종양 부피(도 6a) 및 처리 후 60일까지의 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier survival curve)(도 6b)을 보여주는 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021]

#### 상세한 설명

[0022]

이제 본원에 개시된 주제가 본원에 개시된 주제의 모든 구체예는 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 구체예로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 하고, 오히려, 이러한 구체예는 본 개시가 적용가능한 범위 요구 사항을 만족시키도록 제공된다. 실제로, 여기서에 기재되는 본원에 개시된 주제의 다수 변형 및 다른 구체예가 상기 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이점을 갖는 본원에 개시된 주제가 속하는 당업자에게 인식될 것이다. 그러므로, 본원에 개시된 주제는 개시된 특정 구체예로 제한되지 않아야 하고, 변형 및 다른 구체예가 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 의도됨이 이해되어야 한다.

[0023]

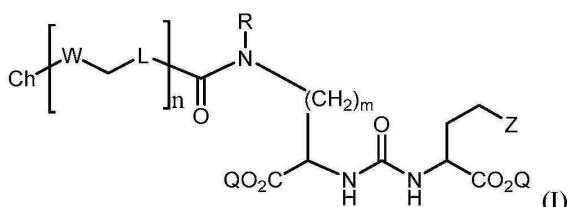
I. 전립선 암의 내부방사선요법을 위한 전립선-특이적 막 항원 표적화된 고-친화성 제제

[0024]

#### A. 화학식 (I)의 화합물

[0025]

따라서, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 주제는 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



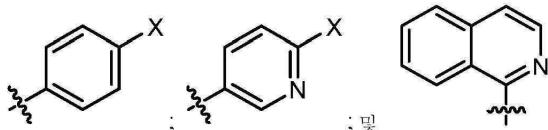
[0026]

상기 식에서, Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고; Q는 H 또는 보호기이고; m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;  $\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; L은  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3-\text{C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고; W는  $-\text{NR}^2-(\text{C=O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C=S})-$ ,  $-(\text{C=O})-\text{NR}^2-$ , 및  $-(\text{C=S})-\text{NR}^2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;  $\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_4$  알킬이고; n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; Ch는 금속 또는 라디오메탈을 포함할 수 있는 킬레이팅제이다.

[0028]

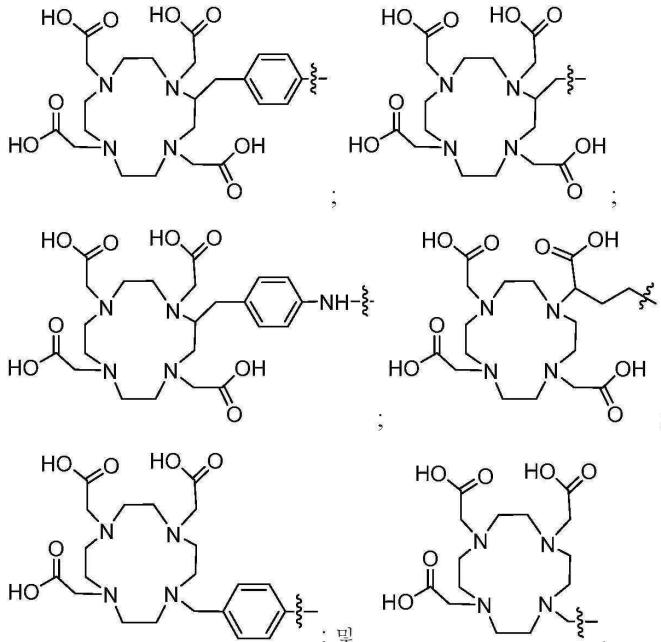
문구 "L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있다"는, 변수 "n"이 2 또는 3인 경우, 하나의 "L" 기는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌일 수 있는 반면, 다른 "L" 기 또는 기들이  $\text{C}_3-\text{C}_6$  사이클로알킬렌 또는 아릴렌일 수 있거나, 다른 구체예에서, 각각의 "L" 기가, 예를 들어,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌일 수 있음을 의미한다. 마찬가지로, 예를 들어, "n"이 2 또는 3인 경우, 하나의 "W" 기는  $-(\text{C=O})-\text{NR}^2-$ 일 수 있고, 다른 "W" 기 또는 기들은  $-(\text{C=S})-\text{NR}^2-$ 일 수 있거나, 다른 구체예에서, 각각의 "W"가, 예를 들어,  $-(\text{C=O})-\text{NR}^2-$ 일 수 있다.

[0029] 화학식 (I)의 화합물의 구체적인 구체예에서, R<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X는 독립적으로 Br 또는 I이다:



[0030]

[0031] 화학식 (I)의 화합물의 더욱 더 구체적인 구체예에서, 칼레이팅제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

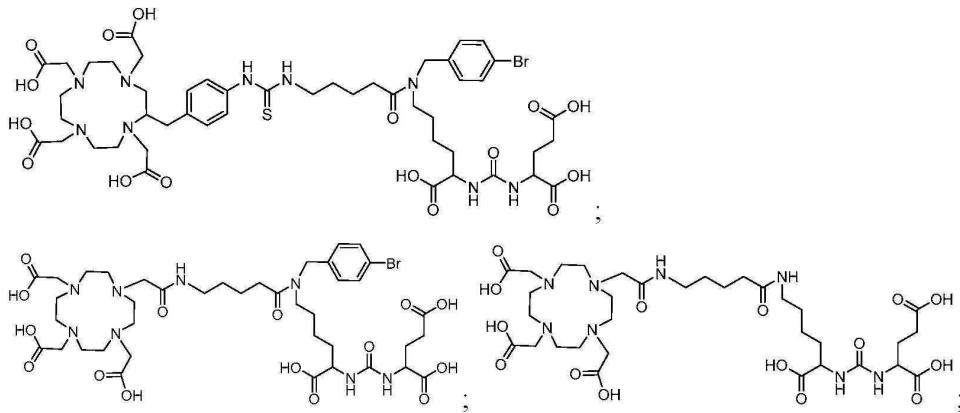


[0032]

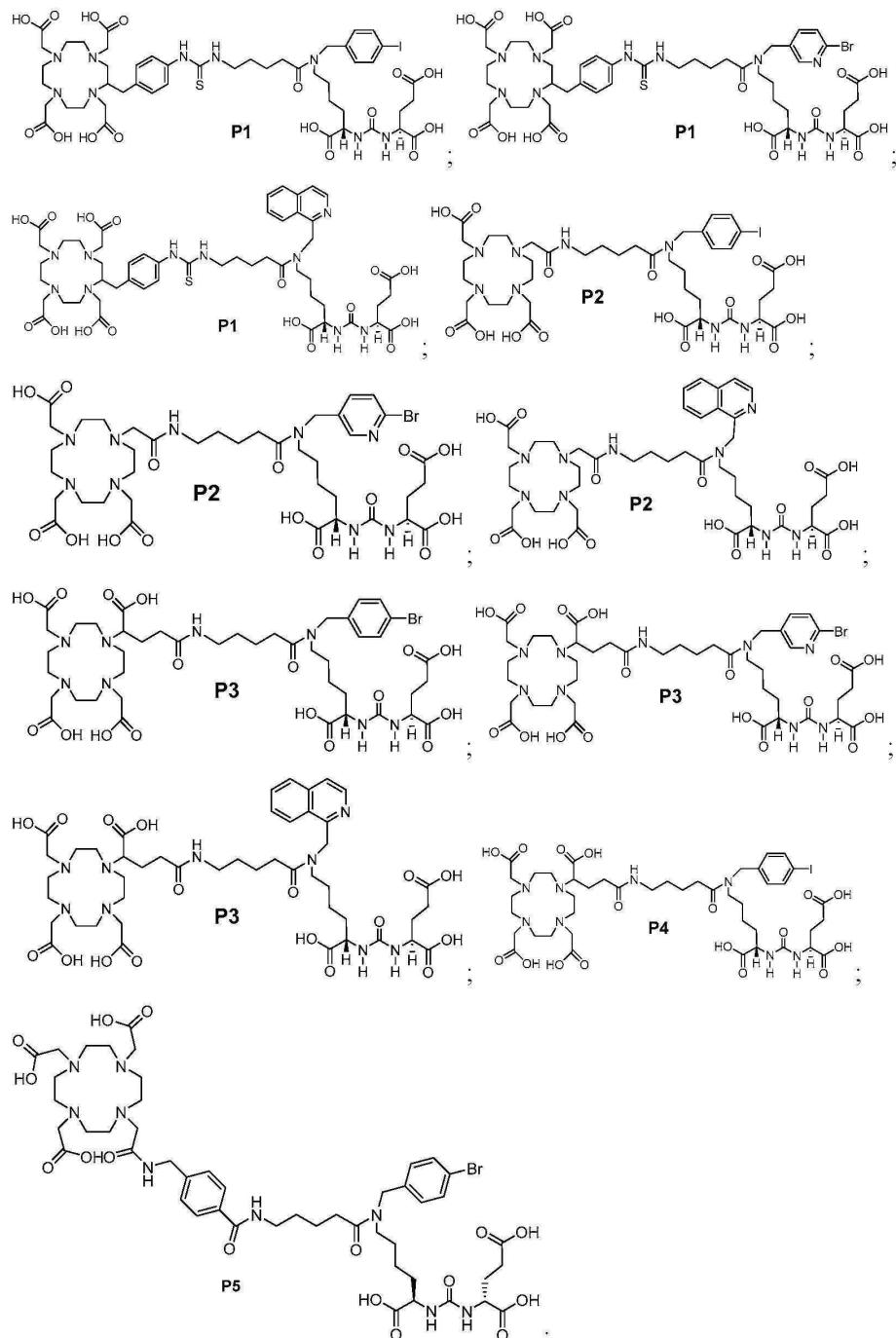
[0033] 화학식 (I)의 화합물의 더욱 더 구체적인 구체예에서, 칼레이팅제는 Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho 및 Sc로 이루어진 군으로부터 선택된 금속을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 추가의 구체적인 구체예에서, 금속은 라디오메탈이고, <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>86</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>89</sup>Zr, <sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc, <sup>177</sup>Lu, <sup>153</sup>Sm, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>67</sup>Cu, <sup>212</sup>Pb, <sup>225</sup>Ac, <sup>213</sup>Bi, <sup>212</sup>Pb, <sup>67</sup>Ga, <sup>203</sup>Pb, <sup>47</sup>Sc, 및 <sup>166</sup>Ho로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034]

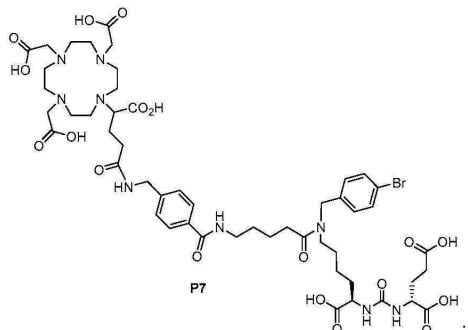
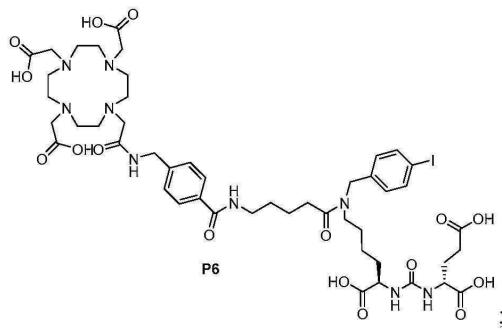
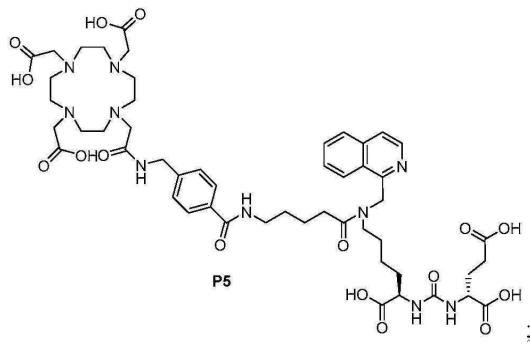
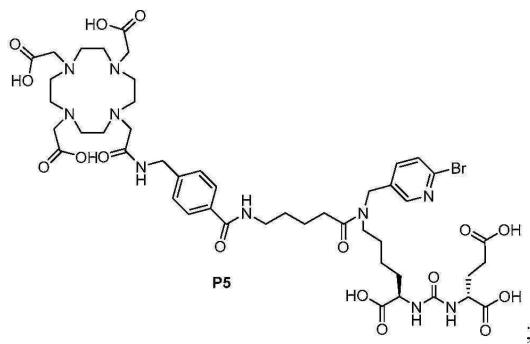
구체적인 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

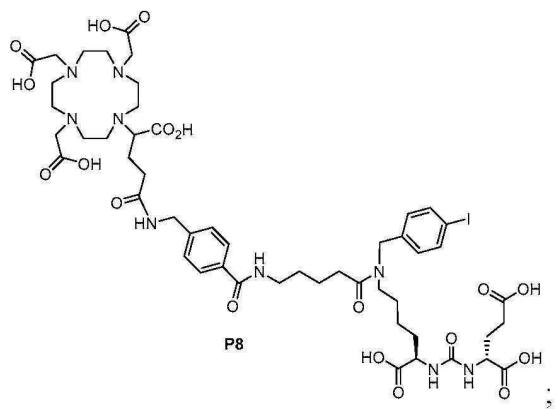
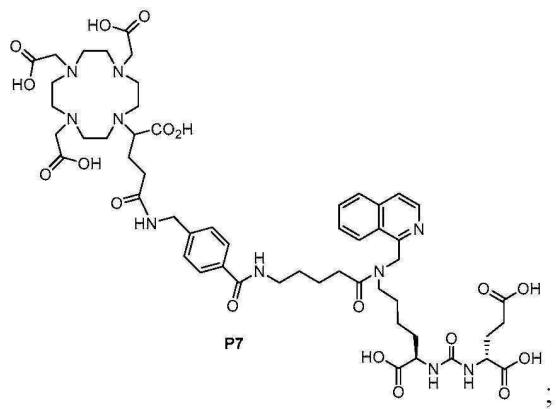
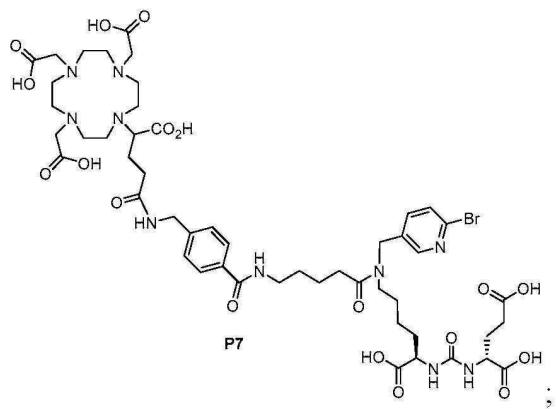


[0035]

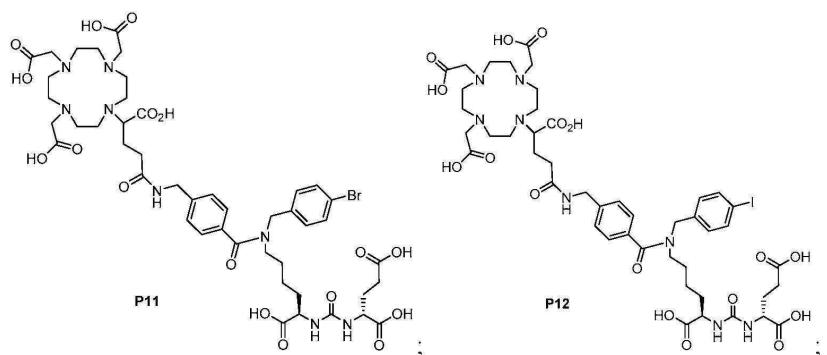
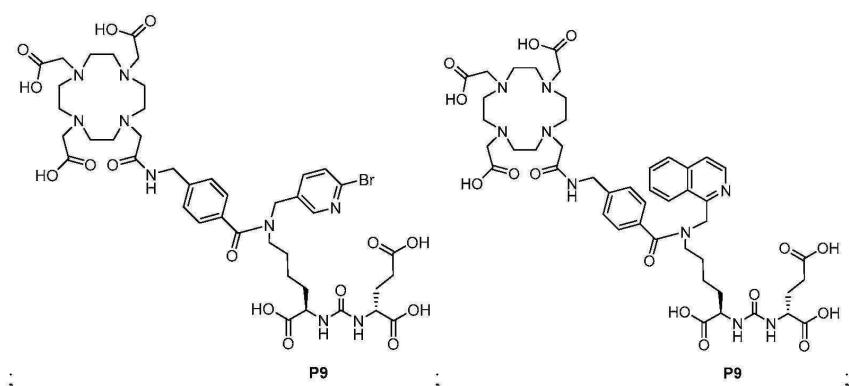
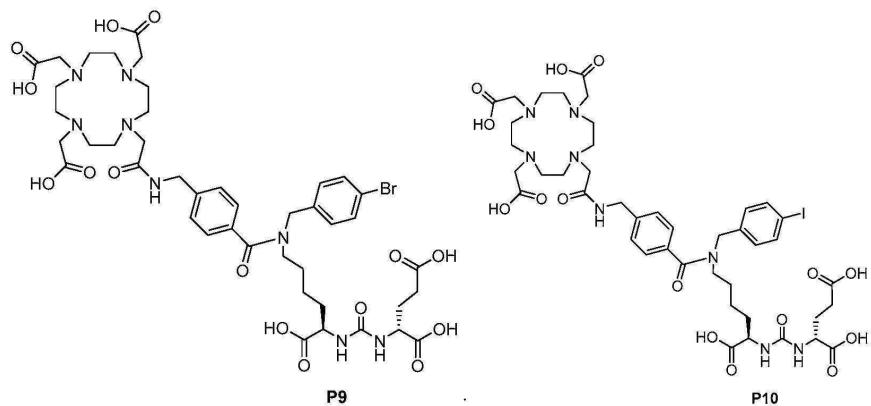


[0036]

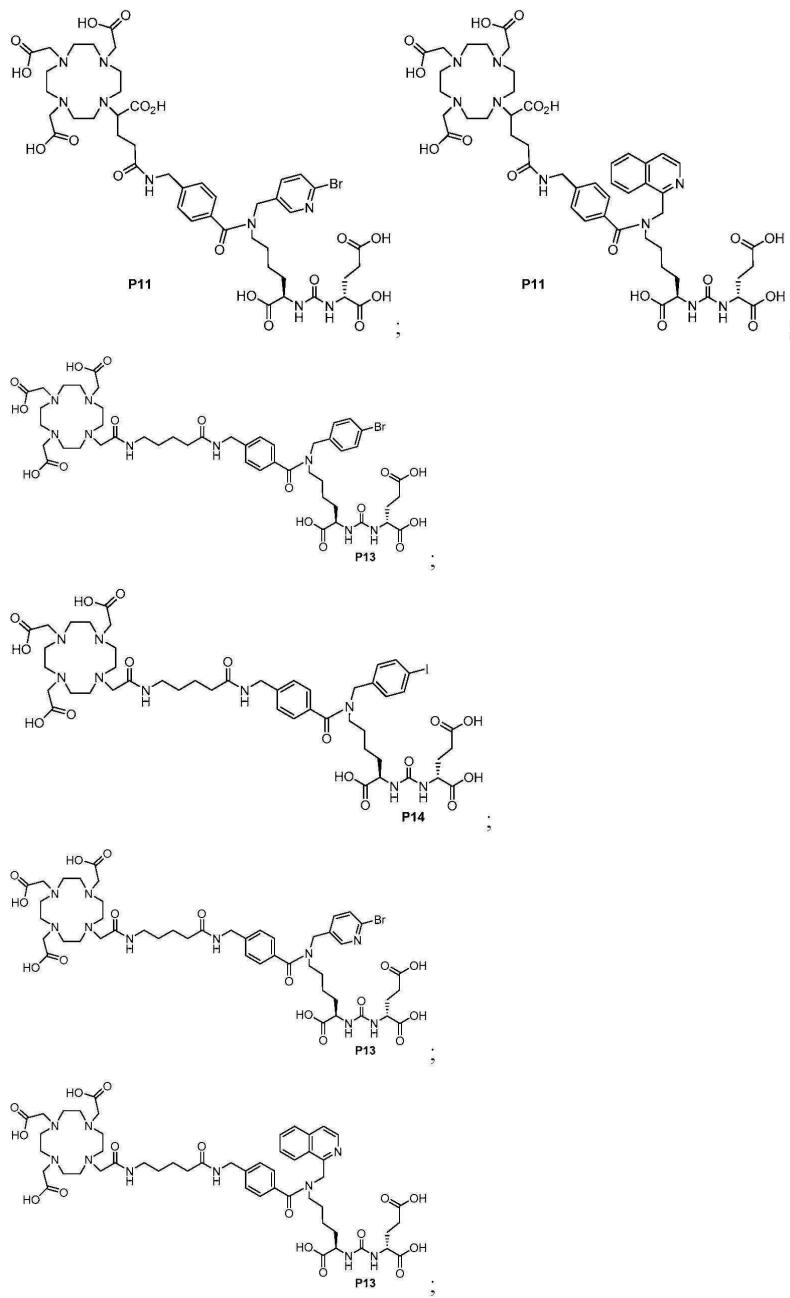




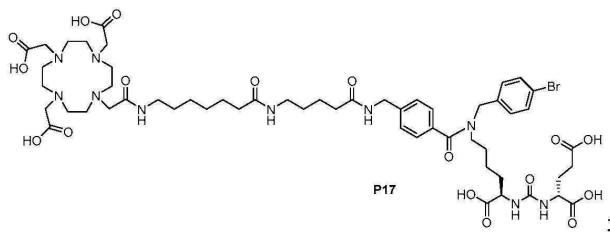
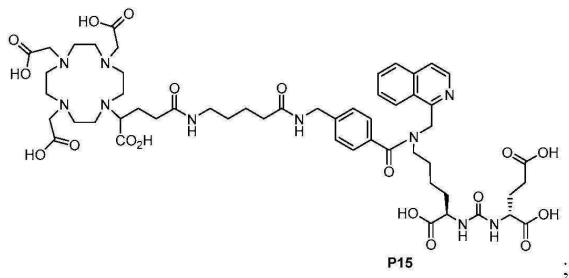
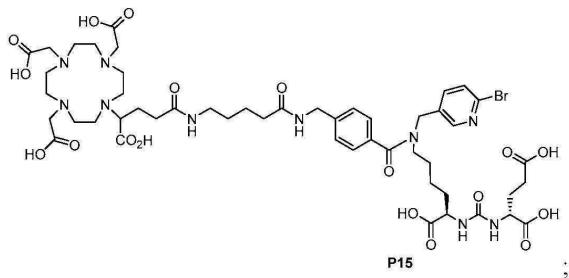
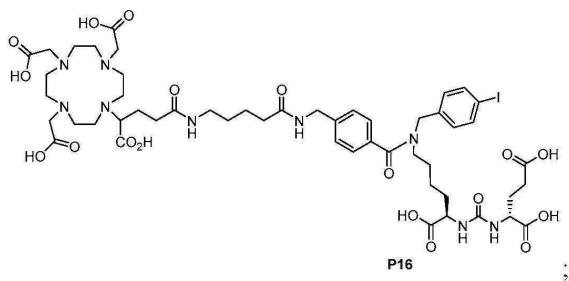
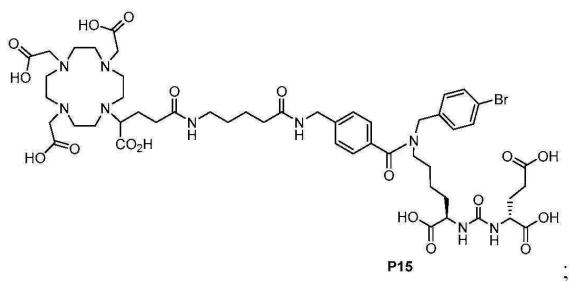
[0038]



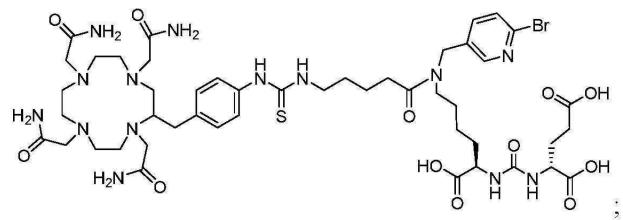
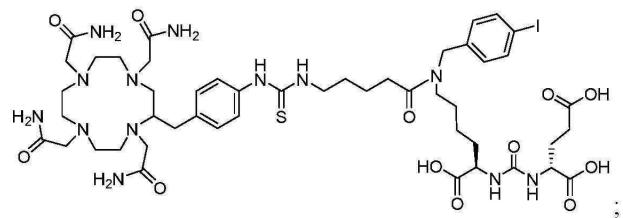
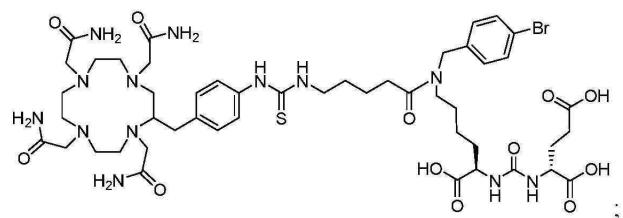
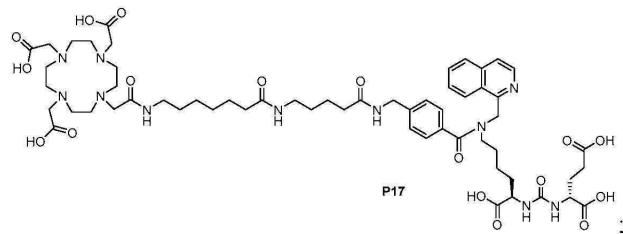
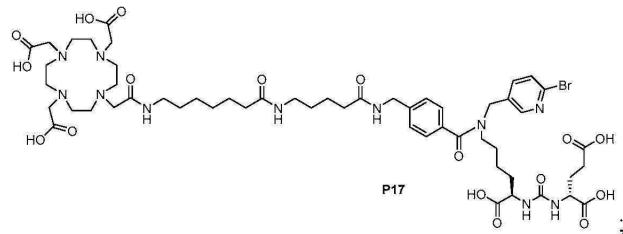
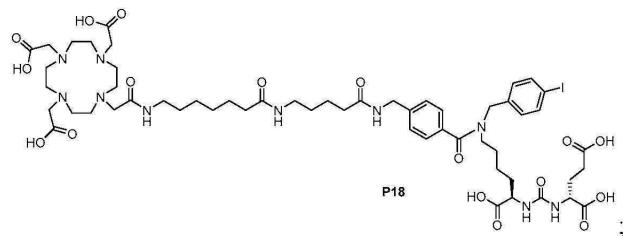
[0039]

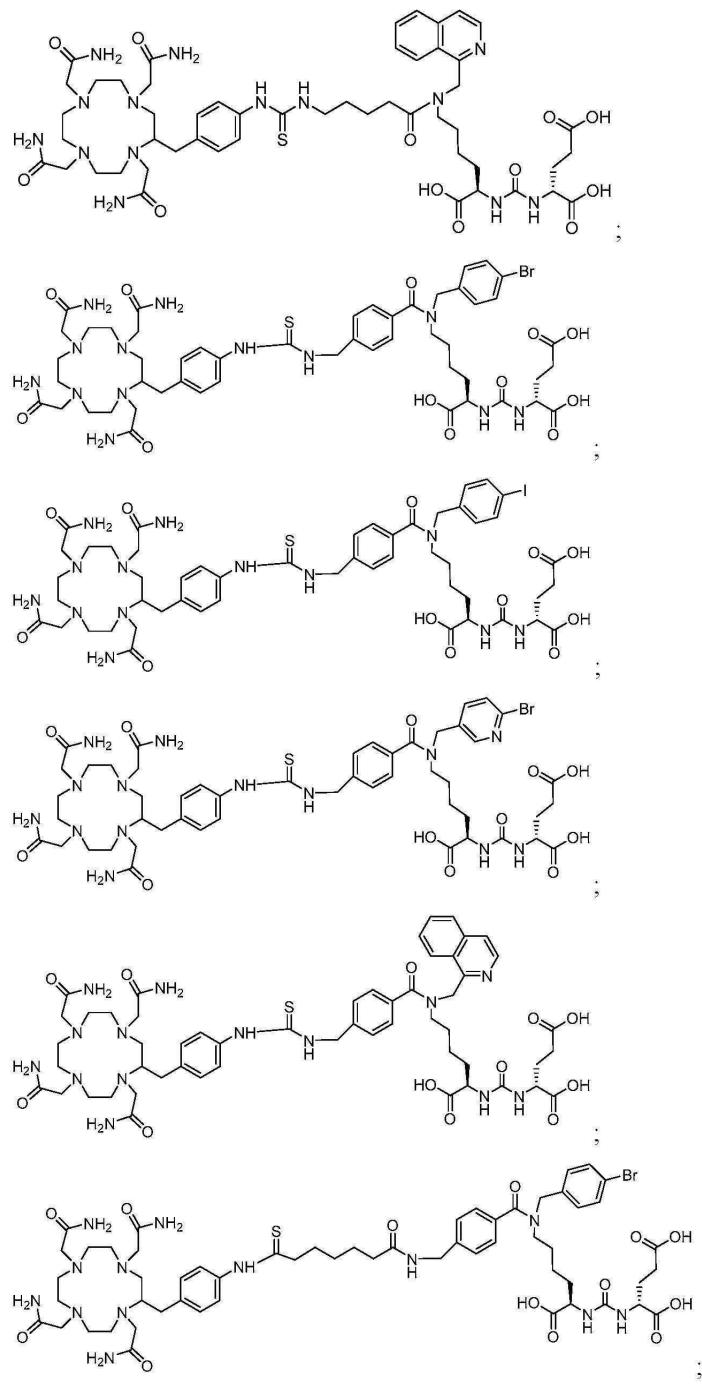


[0040]

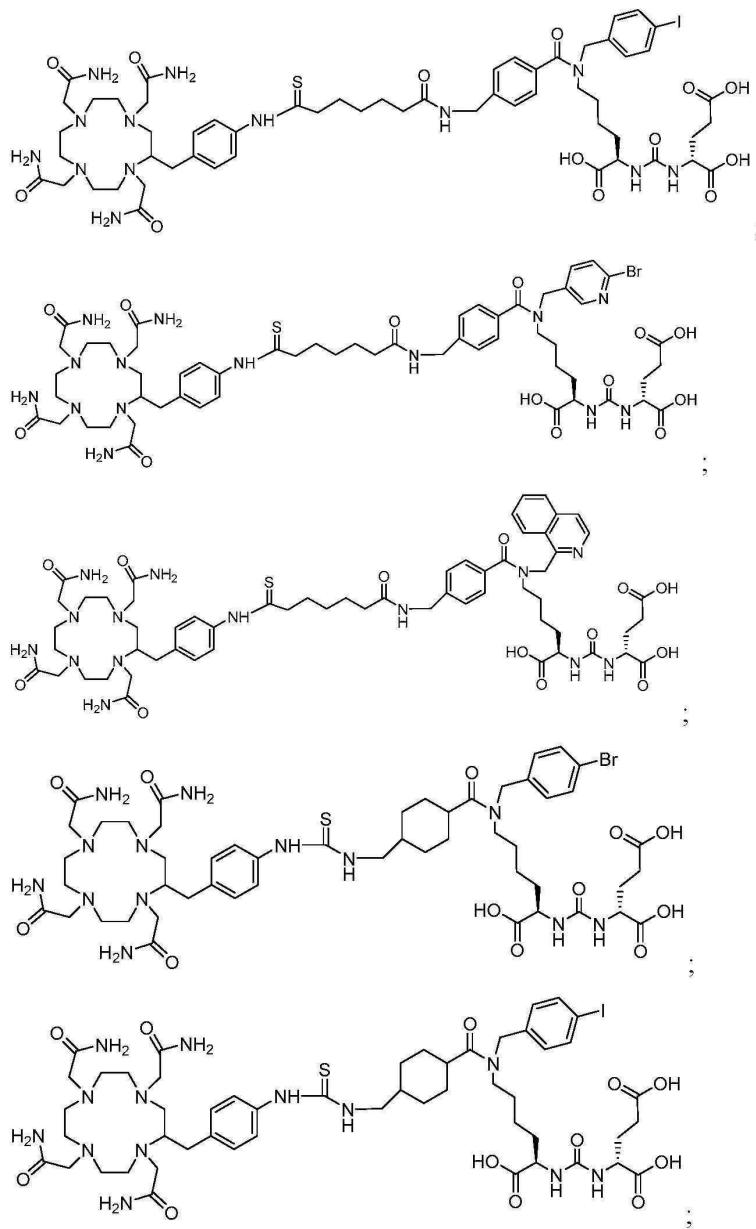


[0041]

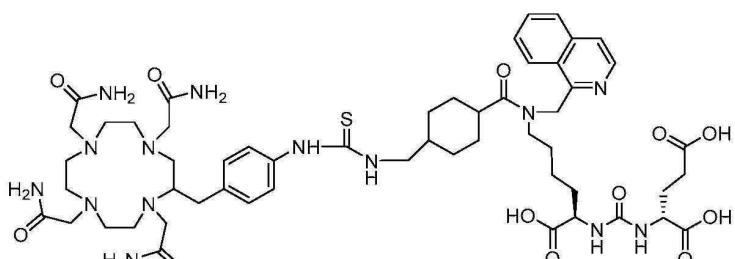
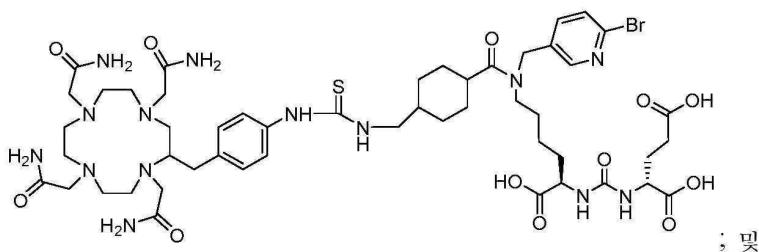




[0043]



[0044]

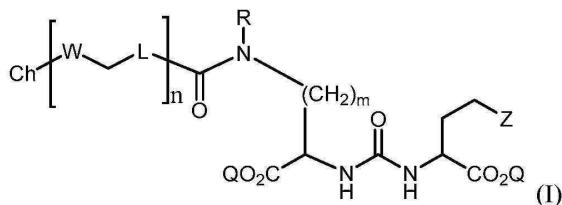


[0045]

B. 하나 이상의 PSMA-밸현 종양 또는 세포를 치료하기 위해 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 방법

[0047]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 주제는 하나 이상의 PSMA 발현 종양 또는 세포를 치료하기 위한 방법으로서, 방법이 하나 이상의 PSMA 발현 종양 또는 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 접촉시킴을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 방법을 제공한다:



[0048]

상기 식에서, Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고; Q는 H 또는 보호기이고; m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;  $\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; L은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3\text{-C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고; W는  $-\text{NR}^2\text{-(C=O)-}$ ,  $-\text{NR}^2\text{-(C=S)-}$ ,  $-(\text{C=O})\text{-NR}^2\text{-}$ , 및  $-(\text{C=S})\text{-NR}^2\text{-}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;  $\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이고; n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; Ch는 방사선요법에 적합한 라디오메탈을 포함하는 칼레이팅제이다.

[0050]

"~을 접촉시키는"은 본원에 개시된 주제의 치료제를 포함하는 적어도 화합물이 적어도 하나의 PSMA-발현 종양 또는 세포와 물리적으로 접촉되게 하는 어떠한 행위를 의미한다. 접촉시키는 것은 적어도 하나의 세포 또는 종양과 적어도 하나의 화합물을 접촉시키기에 충분한 양으로 화합물에 세포(들) 또는 종양(들)을 노출시킴을 포함할 수 있다. 방법은 시험관내 또는 생체외에서 제어된 환경, 예컨대, 배양 접시 또는 튜브에서 화합물 및 세포(들) 또는 종양(들)을 도입하고, 바람직하게는 혼합함으로써 실시될 수 있다. 방법은 생체내에서 실시될 수 있는데, 이러한 경우에 접촉시키는 것은 대상체의 적어도 하나의 세포 또는 종양을 본원에 개시된 주제의 적어도 하나의 화합물에 노출시키는 것, 예컨대, 어떠한 적합한 경로를 통해 화합물을 대상체에 투여하는 것을 의미한다.

[0051]

본원에서 사용되는 용어 "~을 치료하는"은 이러한 용어가 적용되는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이러한 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 징후의 진행의 반전, 완화, 억제, 및 이의 가능성의 예방 또는 감소를 포함할 수 있다. 예방하는 것은 질환, 장애, 병태, 또는 이들의 증상 또는 징후, 또는 이들의 중증의 악화가 일어나지 않게 하는 것을 지칭한다. 이에 따라서, 본원에 개시된 화합물은 질환, 장애, 또는 병태의 발병 또는 재발을 예방하거나 감소시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있다.

[0052]

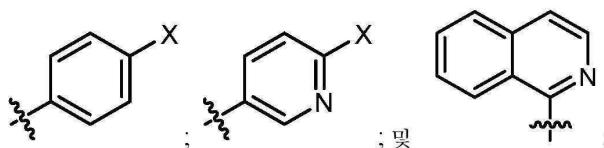
일반적으로, "유효량"의 활성제는 요망되는 생물학적 반응을 유도하는데 필요한 양을 지칭한다. 당업자에게 인지될 바와 같이, 유효량의 제제 또는 장치는 요망되는 생물학적 종점, 전달될 제제, 약제학적 조성물의 구성, 및 표적 조직 등과 같은 인자들에 좌우하여 달라질 수 있다.

[0053]

용어 "조합"은 이의 가장 넓은 의미로 사용되고, 대상체에 적어도 두 개의 제제, 더욱 구체적으로 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 다른 활성제가 투여된다는 것을 의미한다. 더욱 구체적으로, 용어 "조합하여"는 하나의, 예를 들어, 단일의 질환 상태의 치료를 위한 두 개(또는 그 초과)의 활성제의 병용 투여를 지칭한다. 본원에서 사용되는 활성제는 단일 투여형으로 조합되고 투여될 수 있거나, 동시에 별개의 투여형으로 투여될 수 있거나, 동일한 또는 별개의 날에 대안적으로 또는 순차적으로 투여되는 별개의 투여형으로서 투여될 수 있다. 본원에 개시된 주제의 한 가지 구체예에서, 활성제는 단일 투여형으로 조합되고 투여된다. 또 다른 구체예에서, 활성제는 별개의 투여형으로 투여된다(예를 들어, 여기서 하나의 양을 변화시키는 것이 바람직하지만 다른 하나는 변화시키지 않는 것이 바람직하다). 단일 투여형은 질환 상태의 치료를 위한 추가의 활성제를 포함할 수 있다.

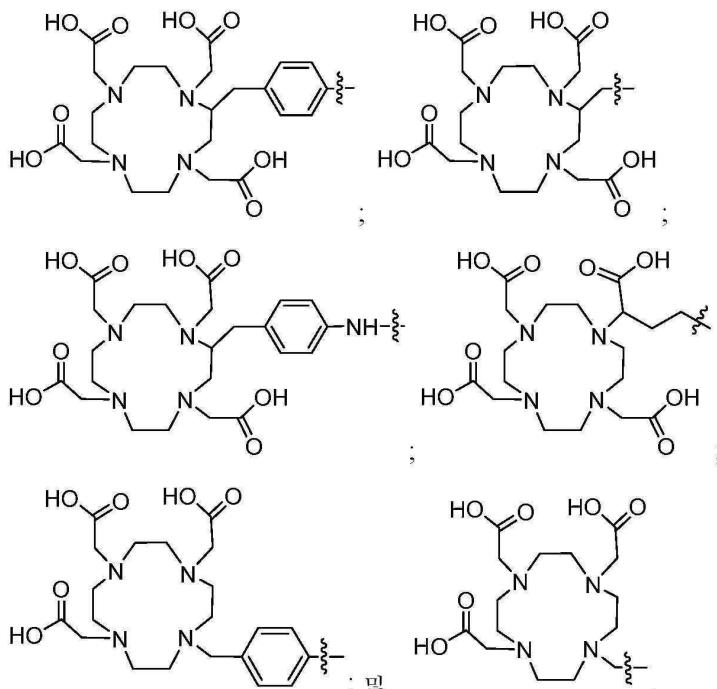
[0054]

구체적인 구체예에서, R<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X는 Br 또는 I이다:



[0055]

더욱 구체적인 구체예에서, 퀼레이팅제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

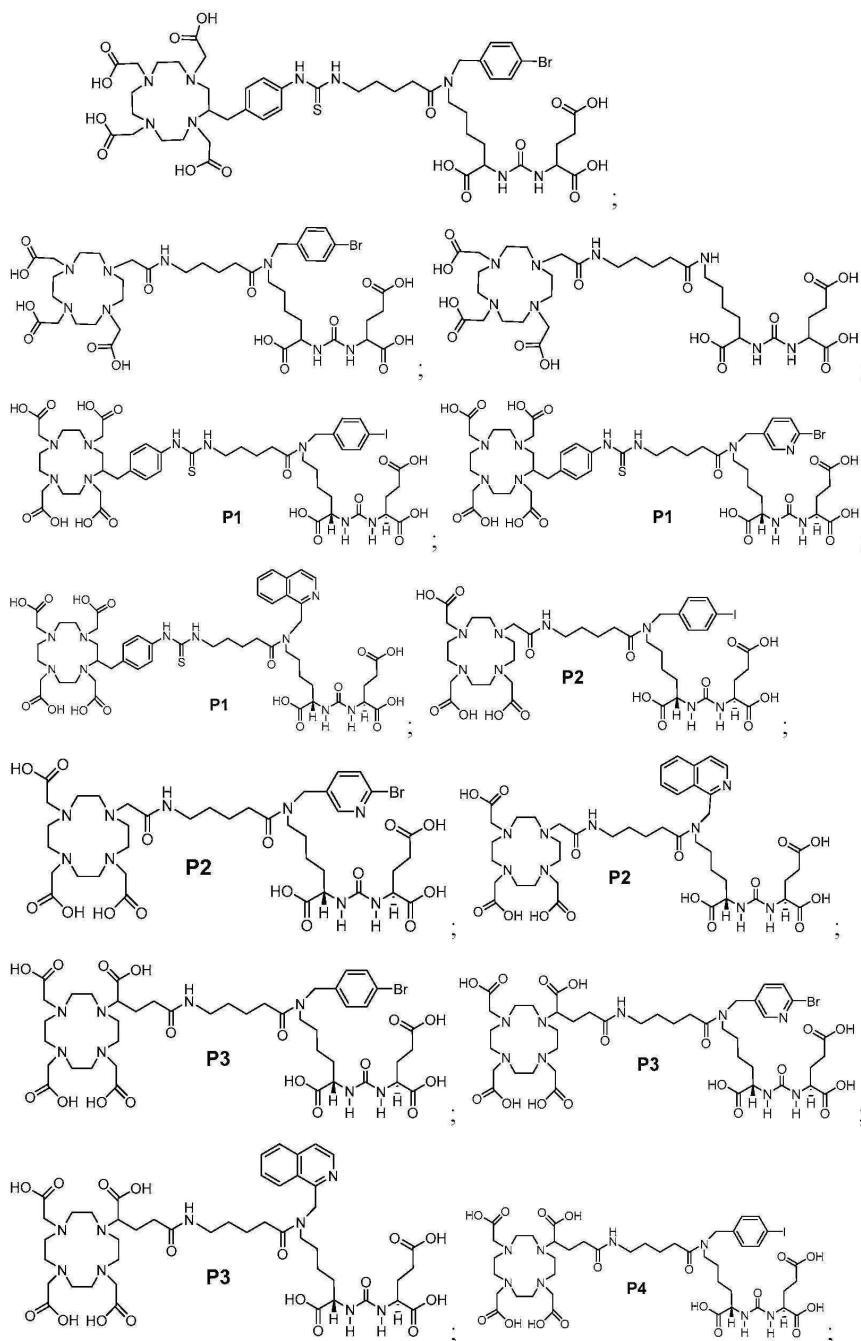


[0057]

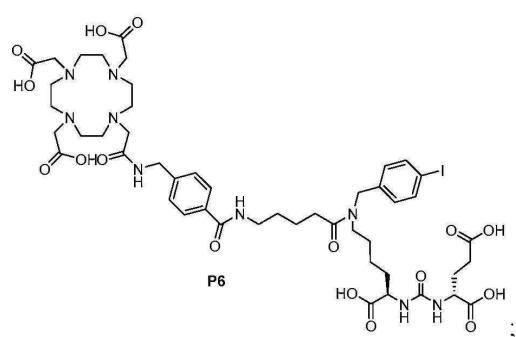
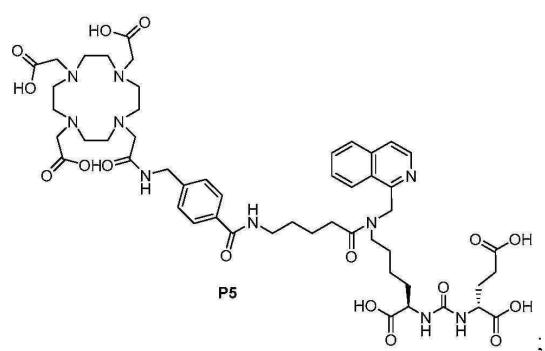
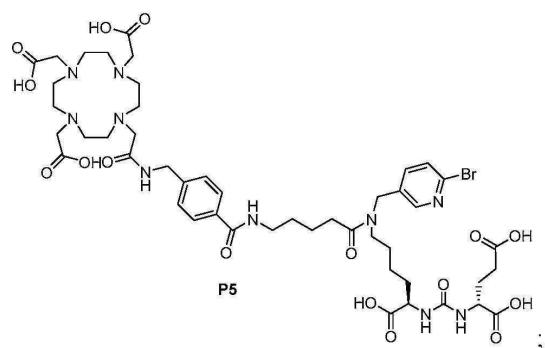
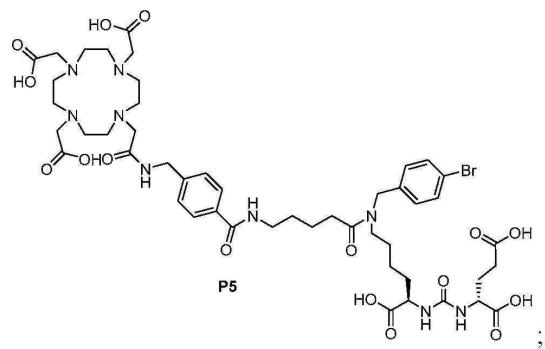
더욱 더 구체적인 구체예에서, 방사선요법에 적합한 라디오메탈은 <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>211</sup>At, <sup>111</sup>In, <sup>153</sup>Sm, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>67</sup>Cu, <sup>212</sup>Pb, <sup>225</sup>Ac, <sup>213</sup>Bi, <sup>212</sup>Bi, <sup>212</sup>Pb, 및 <sup>67</sup>Ga로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0059]

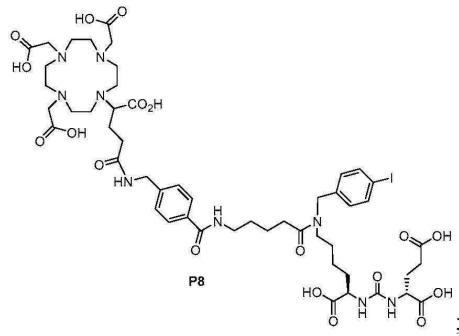
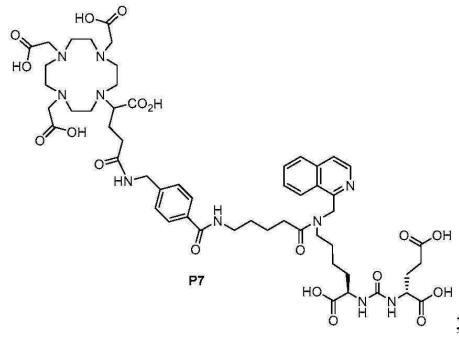
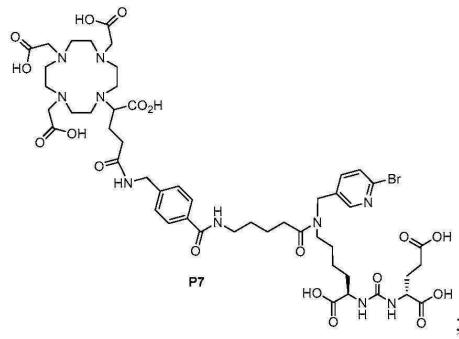
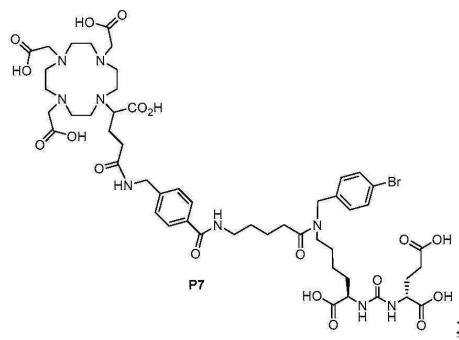
더욱 더 구체적인 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



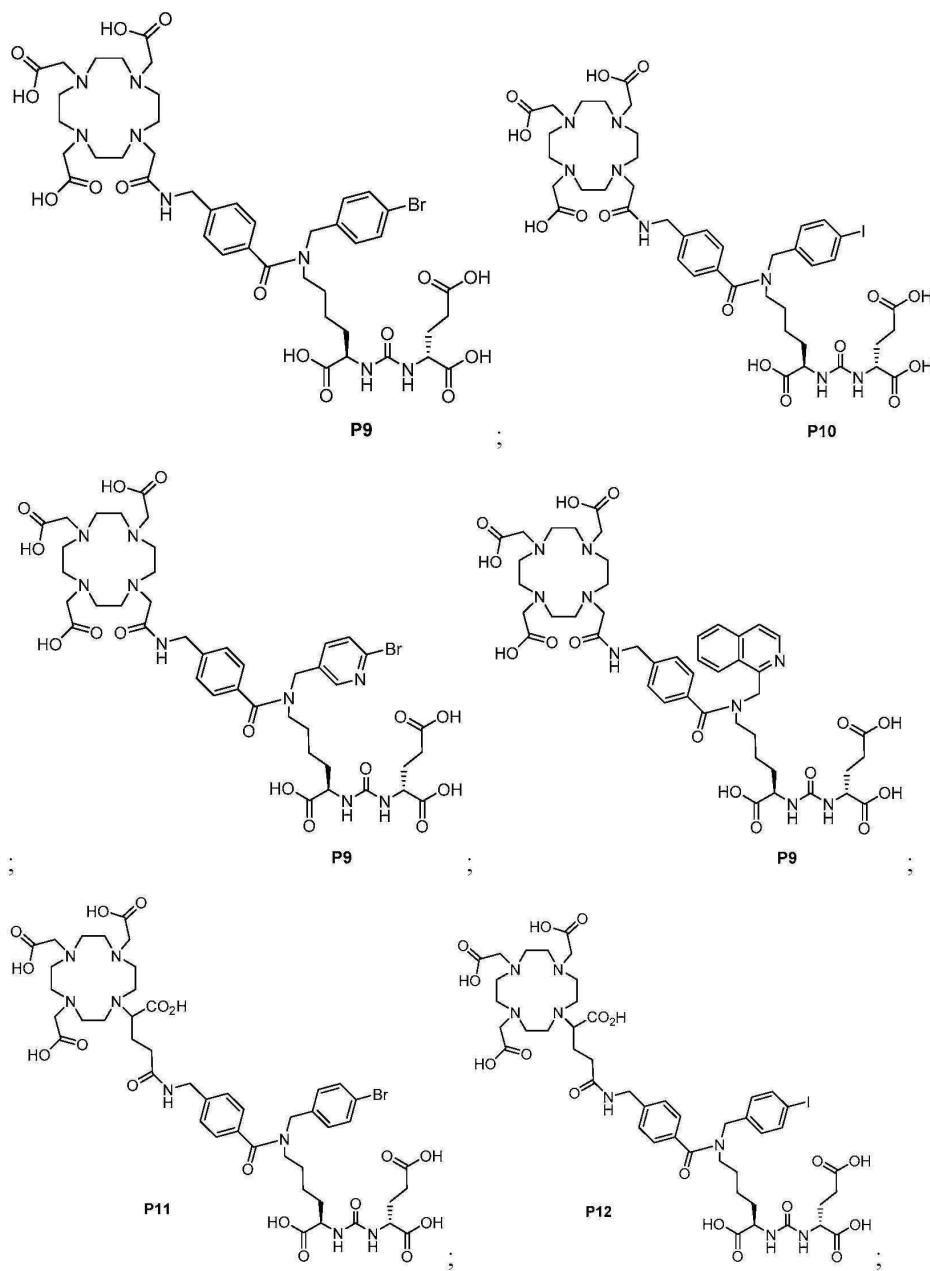
[0060]



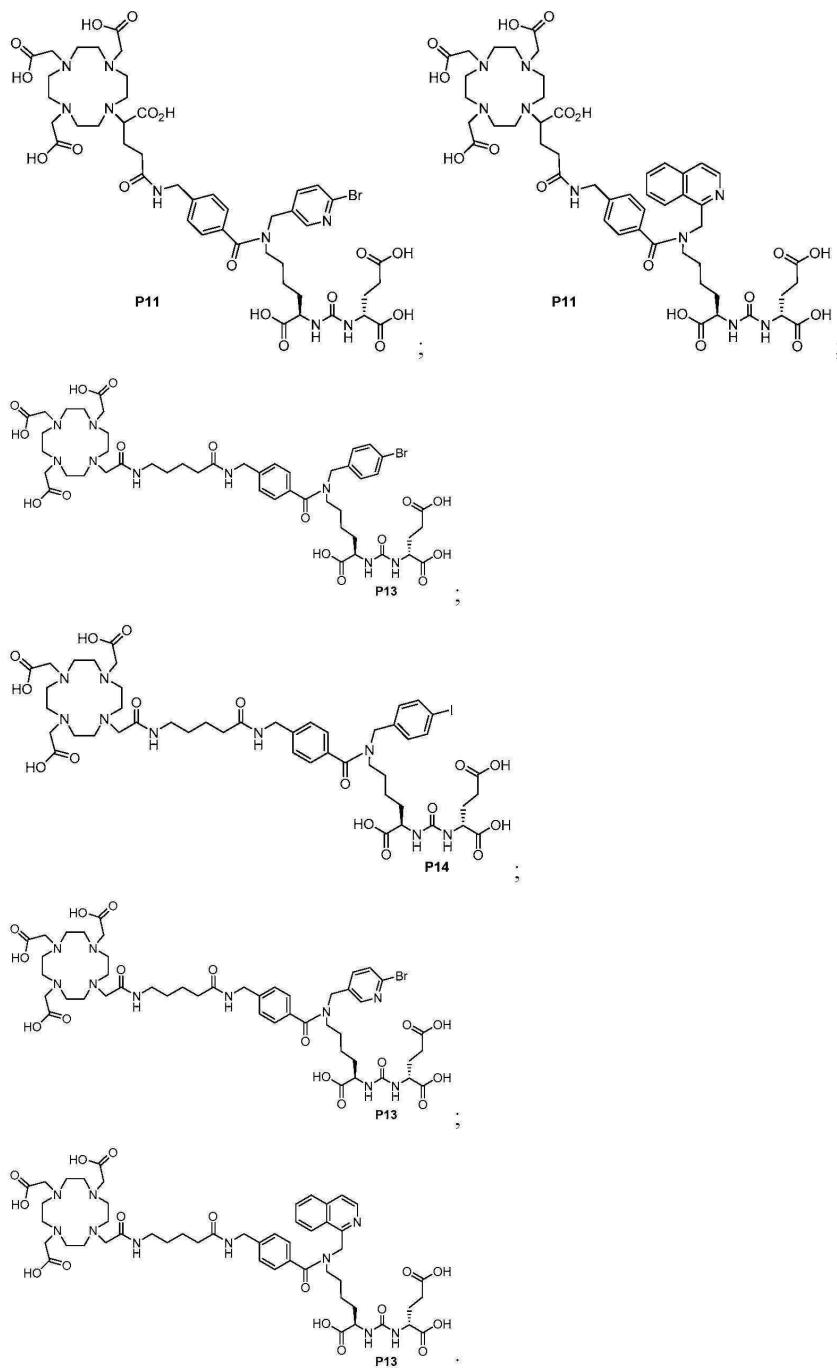
[0061]



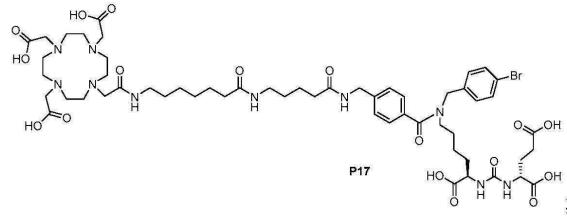
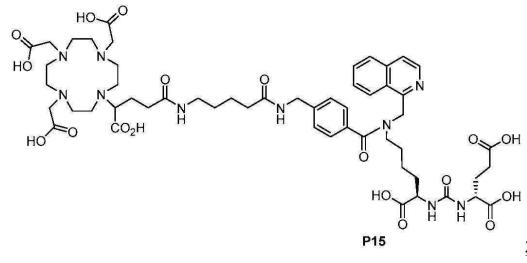
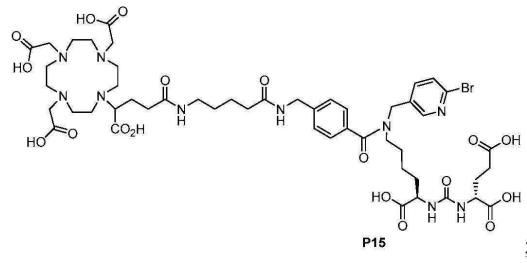
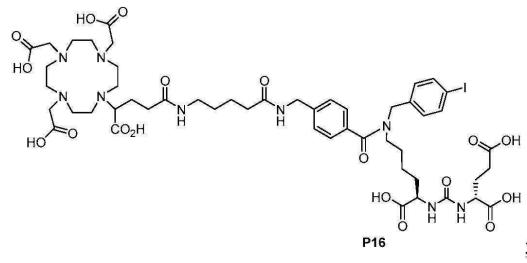
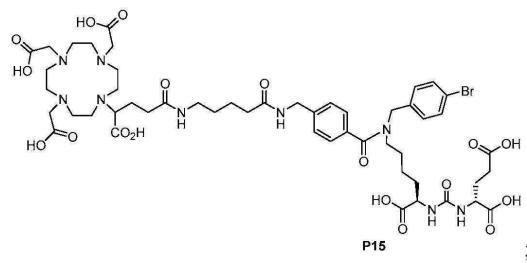
[0062]



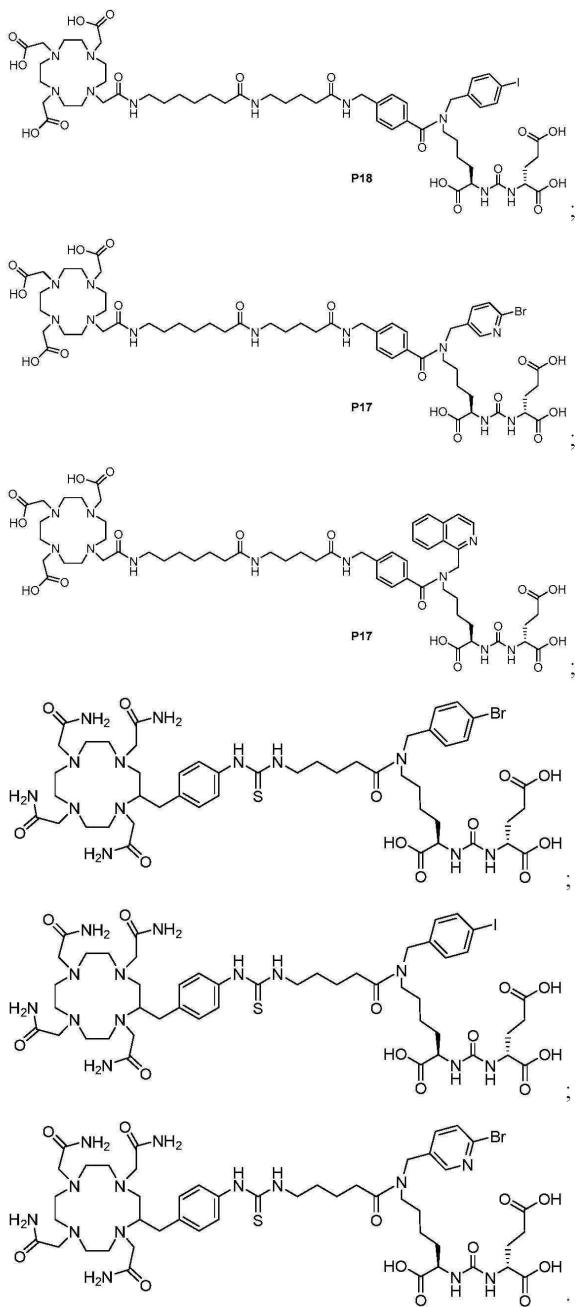
[0063]



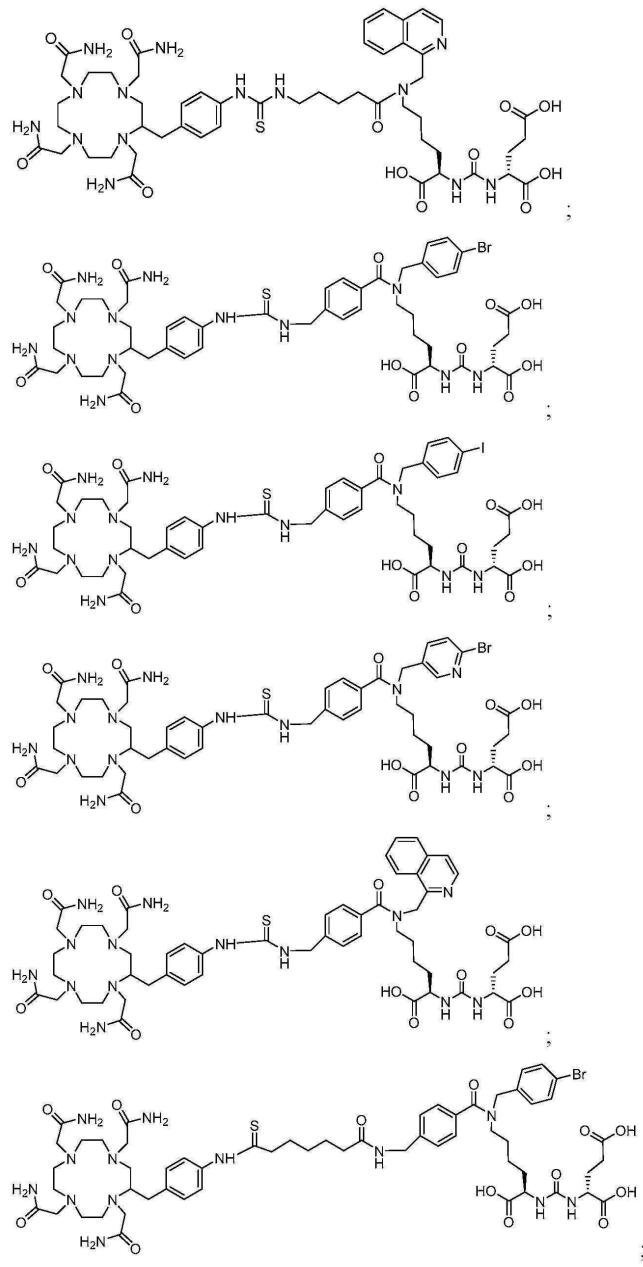
[0064]



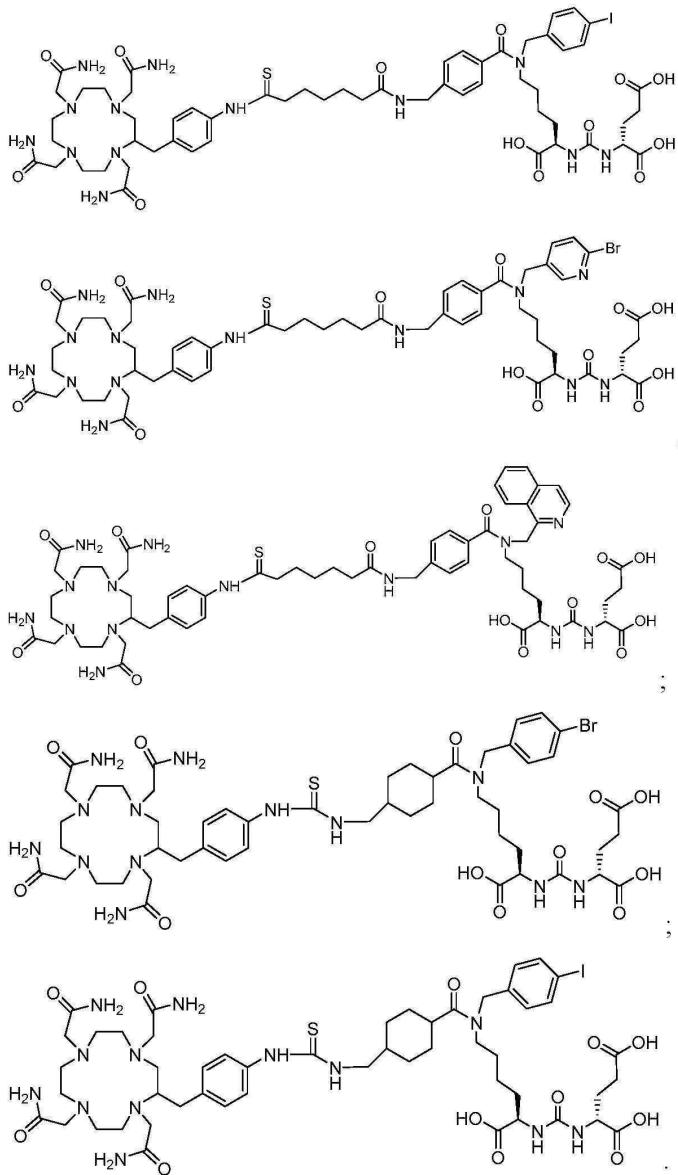
[0065]



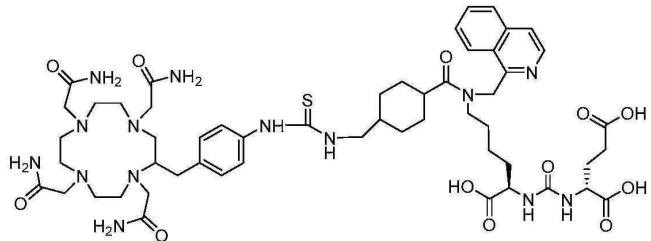
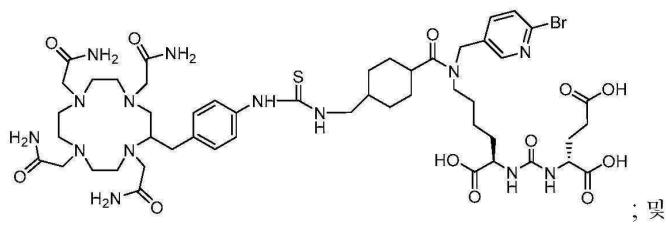
[0066]



[0067]



[0068]



[0069]

[0070]

다른 구체예에서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포는 전립선 종양 또는 세포, 전이성 전립선 종양 또는 세포, 폐 종양 또는 세포, 신장 종양 또는 세포, 교아세포종, 췌장 종양 또는 세포, 방광 종양 또는 세포, 육종, 흑색종, 유방 종양 또는 세포, 결장 종양 또는 세포, 생식 세포, 크롬친화세포종, 식도 종양 또는 세포, 위 종양 또는 세포, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 다른 구체예에서, 하나 이상의

PSMA-발현 종양 또는 세포는 전립선 종양 또는 세포이다.

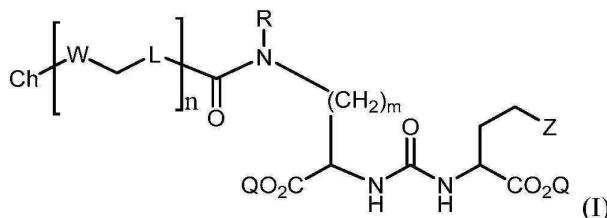
[0071] 다른 구체예에서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포는 시험관내, 생체내 또는 생체외에 존재한다. 추가의 다른 구체예에서, 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포는 대상체에 존재한다.

[0072] 본원에 개시된 방법에 이의 다수의 구체예에서 치료되는 대상체는 요망되게는 인간 대상체이지만, 본원에 기재된 방법은 용어 "대상체"에 포함되는 것으로 의도되는 모든 척추동물 종과 관련하여 효과적인 것으로 이해되어야 한다. 이에 따라서, "대상체"는 의학적 목적, 예컨대, 병태 또는 질환 발병의 예방을 위한 예방학적 치료 또는 존재하는 병태 또는 질환의 치료를 위한 인간 대상체, 또는 의학적, 수의학적 목적 또는 개발 목적의 동물 대상체(비-인간)를 포함할 수 있다. 적합한 동물 대상체는 영장류, 예를 들어, 인간, 원숭이, 및 유인원 등; 소, 예를 들어, 캐틀(cattle), 및 황소 등; 오바인(ovine), 예를 들어, 양 등; 염소, 예를 들어, 고트 등; 돼지, 예를 들어, 퍼그, 및 호그 등; 말, 예를 들어, 호스, 당나귀, 및 얼룩말 등; 야생 고양이 및 집고양이를 포함하는 고양잇과 동물; 도그를 포함하는 개; 토끼, 및 허(hare) 등을 포함하는 토끼목; 및 마우스, 및 래트 등을 포함하는 설치류를 포함하지만 이로 제한되지 않는 포유동물을 포함한다. 동물은 유전자전이 동물일 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 태아, 신생아, 영아, 청소년 및 성인 대상체를 포함하지만 이로 제한되지 않는 인간이다. 추가로, "대상체"는 병태 또는 질환에 걸리거나 걸린 것으로 의심되는 환자를 포함할 수 있다. 따라서, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0073] 추가의 일부 다른 구체예에서, 방법은 종양 성장의 억제를 야기한다.

C. 하나 이상의 PSMA-발현 종양 또는 세포를 이미징시키기 위해 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 방법

[0074] 다른 구체예에서, 본원에 개시된 주제는 하나 이상의 전립선-특이적 막 항원 (PSMA) 종양 또는 세포를 이미징시키기 위한 방법으로서, 방법이 하나 이상의 종양 또는 세포에 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 접촉시키고, 이미지를 만드는 것을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 방법을 제공한다:



[0075]

[0076] 상기 식에서, Z는 테트라졸 또는  $\text{CO}_2\text{Q}$ 이고; Q는 H 또는 보호기이고; m은 1, 2, 3, 4, 및 5로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; R은 독립적으로 H 또는  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 이고;  $\text{R}^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 피리딘, 및 비치환된 이소퀴놀린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; L은  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌 및  $\text{C}_3-\text{C}_6$  사이클로알킬렌, 및 아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고; W는  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$ , 및  $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; L 및 W의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고;  $\text{R}^2$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_4$  알킬이고; n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고; Ch는 이미징에 적합한 라디오메탈을 포함하는 킬레이팅제이다.

[0077] D. 키트

[0078] 추가의 다른 구체예에서, 본원에 개시된 주제는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0079] 특정 구체예에서, 키트는 약제학적으로 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물을 포함하는 패키징된 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 패키징된 약제학적 조성물은 방사선 표지된 전구체와 조합 시에 본 발명의 화합물을 발생시키는데 필요한 반응 전구체를 포함할 것이다. 본 발명에 의해 제공되는 다른 패키징된 약제학적 조성물은 추가로 공급된 전구체로부터 본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위한 설명서, PSMA를 발현시키는 세포 또는 조직을 이미징시키는데 조성물을 사용하기 위한 설명서, 또는 스트레스-관련 장애를 앓고 있는 환자의 글루탐산 신경전달을 이미징시키는데 조성물을 사용하기 위한 설명서, 또는 전립선 암을 이미징시키는데 조성물을 사용하기 위한 설명서 중 적어도 하나를 포함하는 지시를 포함한다.

[0080] E. 약제학적 조성물 및 투여

[0082]

또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 당업자는 약제학적 조성물이 상술된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함함을 인식할 것이다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업자에게 일반적으로 잘 알려져 있으며, 본원에 기재된 화합물에서 확인되는 특정 치환체 모이어티에 좌우하여 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함한다. 본 개시 내용의 화합물이 비교적 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 또는 이온 교환에 의해 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 염기와 접촉시키고, 이에 의해서 이온성 착물 중의 하나의 염기성 상대이온(염기)을 다른 것으로 대체시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다.

[0083]

본 개시 내용의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 또는 이온 교환에 의해 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시키고, 이에 의해서 이온성 착물 중의 하나의 산성 상대이온(염기)을 다른 것으로 대체시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 니트르산, 탄산, 모노하이드로젠판산, 인산, 모노하이드로젠판산, 디하이드로젠판산, 황산, 모노하이드로젠향산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 것들, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시트르산, 타르타르산, 및 메탄설폰산과 같은 비교적 비독성인 유기 산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대, 아르기네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기 산의 염이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19]을 참조하라). 본 개시 내용의 특정의 특이적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 변환되게 하는 염기성과 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0084]

이에 따라서, 본원에 개시된 주제로 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 염은, 제한은 아니지만 예로서, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 칸실레이트, 카보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜리아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 무케이트(muicate), 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈اكت로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 또는 테오클레이트를 포함한다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다.

[0085]

치료 및/또는 진단 적용에서, 본 개시 내용의 화합물은 전신 및 국소 또는 국부적인 투여를 포함한 다양한 투여방식을 위해 제형화될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다.

[0086]

치료될 특이적 병태에 좌우하여, 그러한 제제는 액체 또는 고체 투여형으로 제형화되고, 전신으로 또는 국소로 투여될 수 있다. 제제는 당업자에게 알려진 바와 같이, 예를 들어, 지효성- 또는 지속성- 서방형 방출 형태로 전달 될 수 있다. 제형 및 투여를 위한 기술은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>th</sup> ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾아볼 수 있다. 적합한 경로는 경구, 흡입 스프레이에 의한 구강, 설하, 직장, 경피, 질, 점막경유, 비강 또는 장 투여; 근내, 피하, 골수내 주입을 포함한 비경구 전달, 뿐만 아니라 척추강내, 직접 심실내, 정맥내, 인공관절내, 흉골내, 활액내, 간내, 병변내, 두개내, 복강내, 비강내, 또는 안구내 주입 또는 다른 방식의 전달을 포함할 수 있다.

[0087]

주입을 위하여, 본 개시 내용의 제제는 수용액에서, 예컨대, 생리학적으로 상용가능한 완충액, 예컨대, 헨크액 (Hank's solution), 링거액(Ringer's solution), 또는 생리 식염수 완충액에서 제형화되고 희석될 수 있다. 그러한 점막경유 투여를 위하여, 투과시키고자 하는 배리어에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 그러한 침투제는 일반적으로 당해 기술 분야에 알려져 있다.

[0088]

전신 투여에 적합한 투여량으로 본 개시 내용의 실시를 위해 개시된 본원의 화합물을 제형화하기 위한 약제학적으로 허용되는 불활성 담체의 사용은 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 담체의 적절한 선택 및 적합한 제조 실시

에 따라, 본 개시 내용의 조성물, 특히, 용액으로 제형화된 조성물은 비경구로, 예컨대, 정맥내 주입으로 투여될 수 있다. 화합물은 경구 투여에 적합한 투여량으로 당해 기술 분야에 잘 알려진 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 용이하게 제형화될 수 있다. 그러한 담체는 본 개시 내용의 화합물이 치료하고자 하는 대상체(예, 환자)에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환약, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 및 혼탁액 등으로서 제형화되는 것을 가능하게 한다.

[0089] 비강 또는 흡입 전달을 위하여, 본 개시 내용의 제제는 또한 당업자에게 알려진 방법에 의해 제형화될 수 있고, 예를 들어, 대표적인 가용화, 희석, 또는 분산 물질, 예컨대, 식염수; 보존제, 예컨대, 벤질 알코올; 흡수 촉진제; 및 플루오로카본을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.

[0090] 본 개시 내용에서 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분이 이의 의된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 함유되는 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용의 관점에서 당업자의 역량 내에 적절히 있다. 일반적으로, 본 개시 내용에 따른 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 일당 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, 치료하고자 하는 대상체, 치료하고자 하는 대상체의 체중, 화합물(들)의 생체이용률, 화합물(들)의 흡수, 분포, 대사, 및 배설(adsorption, distribution, metabolism, and excretion: ADME) 특성, 및 주치의의 선호도 및 경험에 좌우될 것이다.

[0091] 활성 성분에 더하여, 이러한 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제조물로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약제학적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여를 위해 제형화되는 제조물은 정제, 당의정, 캡슐, 또는 용액의 형태일 수 있다.

[0092] 경구 사용을 위한 약제학적 제조물은 활성 화합물을 고형 부형제와 조합하고, 임의로, 생성된 혼합물을 그라인딩(grinding)하고, 과립의 혼합물을 가공하고, 요망되는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후에 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예컨대, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함한 당, 셀룰로스 제조물, 예를 들어, 메이즈(maize) 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 겸 트라가칸트, 메틸 셀룰로스 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카복시메틸-셀룰로스(CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈)이다. 요망되는 경우, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산, 또는 이의 염, 예컨대, 소듐 알기네이트와 같은 봉해제가 첨가될 수 있다.

[0093] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적 상, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 임의로 겸 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 상이한 조합의 활성 화합물 용량을 특징화시키거나 이의 식별을 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0094] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-피트 캡슐(push-fit capsule), 뿐만 아니라 젤라틴, 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-피트 캡슐은 충전제, 예컨대, 락토오스, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및, 임의로, 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

## II. 일반적인 정의

[0096] 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.

[0097] 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.

[0098] 용어 "임의로"가 앞에 있는 지의 여부에 상관없이, 본원에서 사용되는 용어 치환된, 및 치환체는, 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 모든 원자의 원자가가 유지됨을 단서로 하여 문자 상의 하나의 작용기를 또 다른 작용기에 대하여 수정할 수 있음을 지칭한다. 어떠한 주어진 구조식에서 하나 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택된 하나 초과의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 치환체는

또한 추가로 치환될 수 있다(예를 들어, 아릴 기 치환체는 하나 이상의 위치에서 추가로 치환되는 그 밖의 또 다른 치환체, 예컨대, 또 다른 아릴 기를 가질 수 있다).

[0099] 치환기 또는 링킹 기가 좌측에서 우측으로 기재된 이들의 통상적인 화합물질 화학식으로 명시되는 경우, 이들은 우측에서 좌측으로 구조식을 기재함으로써 생성될 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함한다. 예를 들어,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는  $-\text{OCH}_2-$ 와 같고;  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 는  $-\text{OC}(=\text{O})-$ 와 같고;  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ 는  $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ 과 같고, 기타 등등도 그러하다.

[0100] 용어 "독립적으로 선택된"이 사용되는 경우, 언급되는 치환체(예를 들어, R 기, 예컨대, 기  $\text{R}_1$ , 및  $\text{R}_2$  등, 또는 변수, 예컨대, "m" 및 "n")는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어,  $\text{R}_1$ 과  $\text{R}_2$  둘 모두가 치환된 알킬일 수 있거나,  $\text{R}_1$ 이 수소일 수 있고,  $\text{R}_2$ 가 치환된 알킬일 수 있고, 기타 등등도 그러하다.

[0101] 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 치환되거나 비치환된다. 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 상이하거나 상이하지 않다.

[0102] 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.

[0103] 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 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합되고, 이에 의해서 본질적으로 불안정한 화합물을 방지한다.

[0104] 달리 분명하게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 "치환기"는 본원에서 정의된 하기 모이어티들 중 하나 이상으로부터 선택된 작용기를 포함한다:

[0105] 본원에서 사용되는 용어 탄화수소는 수소 및 탄소를 포함하는 어떠한 화학적 기를 지칭한다. 탄화수소는 치환되거나 비치환될 수 있다. 당업자에게 알려져 있는 바와 같이, 모든 원자는 어떠한 치환을 만드는데 만족되어야 한다. 탄화수소는 불포화, 포화, 분자, 비분자, 사이클릭, 폴리사이클릭, 또는 헤테로사이클릭일 수 있다. 예시적인 탄화수소는 본원에서 하기로 추가로 정의되며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 알릴, 비닐, n-부틸, 3차-부틸, 에티닐, 및 사이클로헥실 등을 포함한다.

[0106] 용어 "알킬"은, 자체가 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 완전 포화, 단일 또는 다중불포화일 수 있는 직쇄(즉, 비분자) 또는 분자쇄, 비고리 또는 고리 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미하고, 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 이가 및 다가 기를 포함할 수 있다(즉,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10개의 탄소를 포함하여 한 개 내지 열 개의 탄소를 의미한다). 구체적인 구체예에서, 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 20개의 탄소를 포함하는  $\text{C}_{1-20}$ (포함)의 선형(즉, "직쇄"), 분자형, 또는 환형의 포화된 또는 적어도 부분적으로 일부 경우에 완전히 불포화된(즉, 알케닐 및 알키닐) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0107] 대표적인 포화된 탄화수소 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 2차-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 2차-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실, n-운데실, 도데실, 사이클로헥실, (사이클로프로필)메틸, 사이클로프로필메틸, 및 이의 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0108] "분자된"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,  $\text{C}_{1-8}$  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 구체예에서, "알킬"은 특히

C<sub>1-8</sub> 칙쇄 알킬을 지칭한다. 다른 구체예에서, "알킬"은 특히 C<sub>1-8</sub> 분지쇄 알킬을 지칭한다.

[0109] 알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 알킬 기 치환체로 치환되거나("치환된 알킬") 비치환될 수 있다. 용어 "알킬 기 치환체"는 알킬, 치환된 알킬, 할로, 아릴아미노, 아실, 하이드록실, 아릴옥시, 알콕시, 알킬티오, 아릴티오, 아르알킬옥실, 아르알킬티오, 카복실, 알콕시카보닐, 옥소, 및 사이클로알킬을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 임의로 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 수소, 저급 알킬(본원에서 "알킬아미노알킬"로도 지칭됨), 또는 아릴이다.

[0110] 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, 하이드록실, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 셀페이트, 및 머캅토를 포함한 작용기로 대체된다.

[0111] 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 칙쇄 또는 분지쇄, 또는 환형 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미하고, 여기서 질소, 인, 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P 및 S, 및 Si는 알킬 기가 분자의 나머지에 결합된 위치에 또는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 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 제한되지 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.

[0112] 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. -NR'R 등과 같이 "헤테로알킬"이 언급되고 이어서 특정 헤테로알킬 기가 언급되는 경우, 용어 헤테로알킬 및 -NR'R"는 중복되거나 서로 배타적인 것이 아님에 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 기는 명확성을 부가하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 -NR'R" 등과 같은 특정 헤테로알킬 기를 배제하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0113] "사이클릭" 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 모노- 또는 멀티사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 임의로 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬 기는 또한 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기 치환체, 옥소, 및/또는 알킬렌으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 사이클릭 알킬 사슬을 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 임의로 삽입됨으로써 헤테로사이클릭 기를 제공할 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 수소, 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환될 아릴이다. 대표적인 모노사이클릭 사이클로알킬 고리는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸을 포함한다. 멀티사이클릭 사이클로알킬 고리는 아다만틸, 옥타하이드로나프틸, 테칼린, 캠페, 캄판, 및 노르아다만틸, 및 융합된 고리 시스템, 예컨대, 디하이드로- 및 테트라하이드로나프탈렌 등을 포함한다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬알킬"은 상기에서 또한 정의된 바와 같은 알킬 기를 통해 모분자 모이어티에 결합되는 본원에서 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬알킬 기의 예는 사이클로프로필메틸 및 사이클로펜틸에틸을 포함한다.

[0115] 용어 "사이클로헤테로알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 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, 임의로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0116] 사이클로헤테로알킬 고리는 임의로 다른 사이클로헤테로알킬 고리 및/또는 비-방향족 탄화수소 고리에 융합되거나 달리 결합될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것들을 포함하고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사차화될 수 있다. 특정 구체예에서, 용어 헤테로사이클릭은, 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 융합된 6-원 고리를 포함하여 바이- 또는 트리-사이클릭 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 비-방향족 5-, 6-, 또는 7-원 고리 또는 적어도 하나의 고리 원자가 O, S, 및 N(여기서,

질소 및 황 혼합원자는 임의로 산화될 수 있음)으로부터 선택된 혼합원자인 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 혼합원자는 임의로 산화될 수 있고, (iii) 질소 혼합원자는 임의로 사차화될 수 있고, (iv) 임의의 상기 혼합로사이클릭 고리는 아릴 또는 혼합로아릴 고리에 융합될 수 있다. 대표적인 사이클로혼합로알킬 고리 시스템은 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리딜, 피페라지닐, 인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아디아지나닐, 및 테트라하이드로푸라닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0117] 용어 "사이클로알킬" 및 "혼합로사이클로알킬"은, 자체가 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "혼합로알킬"의 사이클릭 버전을 나타낸다. 추가로, 혼합로사이클로알킬의 경우, 혼합원자는 혼합로사이클이 문자의 나머지에 결합되는 위치를 점유할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 및 사이클로헵틸 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 혼합로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딜), 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 제한되지 않는다. 용어 "사이클로알킬렌" 및 "혼합로사이클로알킬렌"은 각각 사이클로알킬 및 혼합로사이클로알킬의 이가 유도체를 지칭한다.

[0118] 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), 에티닐, 1- 및 3-프로페닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 탄화수소 기로 제한되는 알킬 기는 "호모알킬"로 칭해진다.

[0119] 더욱 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 단일 수소 문자의 제거에 의해 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 C<sub>1-20</sub>(포함)의 선형 또는 분지형 탄화수소 모이어티로부터 유도된 일가 기를 지칭한다. 알케닐 기는, 예를 들어, 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 펜테닐, 헥세닐, 옥테닐, 알페닐, 및 부타디에닐을 포함한다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알케닐 기의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디엔, 사이클로헥세닐, 1,3-사이클로헥사디엔, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타트리에닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다.

[0121] 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 에티닐, 2-프로페닐(프로파르길), 1-프로페닐, 펜티닐, 헥시닐, 및 헵타닐 기 등을 포함한다.

[0122] 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 임의로 불포화되고/거나 하나 이상의 "알킬 기 치환체"로 치환될 수 있다. 알킬렌 기를 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 임의로 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>-CH<sub>2</sub>-CH<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 구체예이다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 단체 알킬 또는 알킬렌 기이다.

[0123] 용어 "혼합로알킬렌"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-

$\text{CH}_2$ -로 예시되지만 이로 제한되지 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 링킹 기의 경우, 링킹 기의 배향은 링킹 기의 화학식이 기재된 방향으로 암시되는 것이 아니다. 예를 들어, 화학식  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ 는  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ 와  $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$  둘 모두를 나타낸다.

[0124] 용어 "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 함께 융합되거나 공유하여 링킹되는 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 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 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-페롤릴, 2-페롤릴, 3-페롤릴, 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-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리미딜, 4-페리미딜, 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 허용가능한 치환체의 군으로부터 선택된다. 용어 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테로아릴의 이가 형태를 지칭한다.

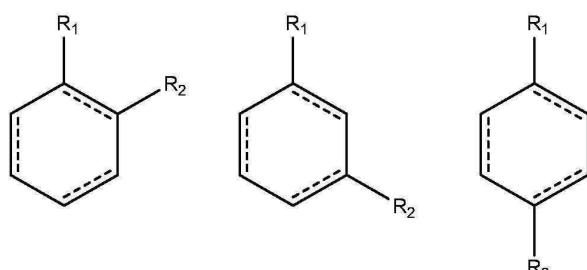
[0125] 간결함을 위하여, 용어 "아릴"은 다른 용어(예를 들어, 아릴옥시, 아릴알킬)과 조합되어 사용되는 경우, 상기 정의된 바와 같은 아릴과 헤테로아릴 고리 둘 모두를 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 탄소 원자(예를 들어, 메틸렌 기)가, 예를 들어, 산소 원자로 교체된 그러한 알킬 기(예를 들어, 페녹시메틸, 2-페리딜옥시메틸, 및 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 포함하여, 아릴 또는 헤테로아릴 기가 알킬 기(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 페리딜메틸, 및 푸릴메틸 등)에 결합되는 그러한 기를 포함하는 것으로 의미된다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "할로아릴"은 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환된 아릴을 포괄하는 것으로 의미된다.

[0126] 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이 특정 수의 구성원(예를 들어, "3 내지 7 원")을 포함하는 경우, 용어 "구성원"은 탄소 또는 헤테로원자를 지칭한다.



[0127] 추가로, 본원에 사용되는 바와 같은 일반적으로 화학식으로

표현되는 구조는, 포화된 고리 구조, 부분적으로 포화된 고리 구조, 및 불포화된 고리 구조를 포함하여, 치환체 R 기를 포함하는 고리 구조, 예를 들어, 이로 제한되지는 않지만, 3-탄소, 4-탄소, 5-탄소, 6-탄소, 및 7-탄소 등의 지방족 및/또는 방향족 사이클릭 화합물을 지칭하고, 여기서 R 기는 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 존재 시, 하나 이상의 R 기는 각각 고리 구조의 하나 이상의 이용가능한 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 초파인 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 화합물 기 등을 포함할 것이다:



[0128]

- [0129] 사이클릭 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 결합이 고리에 존재하거나 존재하지 않을 수 있음을 지시한다. 즉, 사이클릭 고리 구조에서 결합을 나타내는 점선은 포화된 고리 구조, 부분적으로 포화된 고리 구조, 및 불포화된 고리 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0130] 부호(~~~~~)는 문자의 나머지에 대한 모이어티의 결합점을 나타낸다.
- [0131] 방향족 고리 또는 헤테로사이클릭 방향족 고리의 명명된 원자가 "부제"인 것으로 정의되는 경우, 명명된 원자는 직접 결합으로 교체된다.
- [0132] 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 임의의 치환체가 하기에서 제공된다.
- [0133] 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  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $- 할로겐$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''-C(O)NR''R''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  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 할로겐으로 치환된 아릴), 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 "알콕시" 기는 이가 산소를 통해 문자의 나머지에 결합된 알킬이다. 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물이 1개 초과의 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-페놀리디닐 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.
- [0134] 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 원자가의 총 개수 범위의 할로겐,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''-C(O)NR''R''$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  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 초과의 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.
- [0135] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 임의로 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.
- [0136] 상기와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합들 중 하나는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체들 중 두 개는 임의로 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.

[0137] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 카복실 기의  $-OH$ 가 또 다른 치환체로 대체되고, 일반식 화학식  $RC(=O)$ 을 갖는 유기 산 기를 지칭하고, 여기서  $R$ 은 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 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 아미드,  $-RC(=O)NR'$ , 에스테르,  $-RC(=O)OR'$ , 케톤,  $-RC(=O)R'$ , 및 알데하이드,  $-RC(=O)H$ 를 포함하는 것으로 의도된다.

[0138] 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어, 메톡실, 에톡실, 프로폭실, 이소프로폭실,  $n$ -부톡실, 2차-부톡실, 3차-부톡실, 및  $n$ -펜톡실, 네오펜톡실, 및  $n$ -헥속실 등을 포함하여, 산소원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 포화된(즉, 알킬-0-) 또는 불포화된(즉, 알케닐-0- 및 알키닐-0-) 기를 지칭하고, 여기서 용어 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"은 앞서 기재된 바와 같고,  $C_{1-20}$ (포함)의 선형, 분지형, 또는 환형, 포화되거나 불포화된 옥소-탄화수소 사슬을 포함할 수 있다.

[0139] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 알킬-0-알킬 에테르, 예를 들어, 메톡시에틸 또는 에톡시메틸 기를 지칭한다.

[0140] "아릴옥실"은 치환된 아릴을 포함하여 아릴-0- 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.

[0141] "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.

[0142] "아르알킬옥실"은 아르알킬-0- 기를 지칭하며, 여기서 아르알킬 기는 앞서 기재된 바와 같다. 예시적인 아르알킬옥실 기는 벤질옥실, 즉,  $C_6H_5-CH_2-0-$ 이다. 아르알킬옥실 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0143] "알콕시카보닐"은 알킬-0-C(=O)- 기를 지칭한다. 예시적인 알콕시카보닐 기는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 부틸옥시카보닐, 및 3차-부틸옥시카보닐을 포함한다.

[0144] "아릴옥시카보닐"은 아릴-0-C(=O)- 기를 지칭한다. 예시적인 아릴옥시카보닐 기는 페녹시- 및 나프록시-카보닐을 포함한다.

[0145] "아르알콕시카보닐"은 아르알킬-0-C(=O)- 기를 지칭한다. 예시적인 아르알콕시카보닐 기는 벤질옥시카보닐이다.

[0146] "카바모일"은 화학식  $-C(=O)NH_2$ 의 아미드 기를 지칭한다. "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. "디알킬카바모일"은  $R'RN-C(=O)-$  기를 지칭하고, 여기서 각각의  $R$  및  $R'$ 는 독립적으로 앞서 기재된 바와 같은 알킬 및/또는 치환된 알킬이다.

[0147] 본원에서 사용되는 용어 카보닐디옥실은 화학식  $-O-C(=O)-OR$ 의 카보네이트 기를 지칭한다.

[0148] "아실옥실"은 아실-0- 기를 지칭하고, 여기서 아실은 앞서 기재된 바와 같다.

[0149] 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 아실 및 알킬 치환기를 각각 갖는 특정 N-치환된 유기 라디칼을 지칭한다.

[0150] 본원에서 사용되는 "아미노알킬"은 알킬렌 링커에 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  $-NHR'$ 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, 에테르와 함께 취해진 R', R'', 및/또는 R'''는 임의로  $-(CH_2)_k-$ 일 수 있고, 여기서 k는 2 내지 6의 정수이다. 예로는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 디에틸아미노카보닐, 메틸에틸아미노, 이소프로필아미노, 피페리디노, 트리메틸아미노, 및 프로필아미노를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0151] 아미노기는  $-NR'R''$ 이고, 여기서 R' 및 R''는 전형적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0152] 용어 알킬티오에테르 및 티오알콕실은 황 원자를 통해 모분자 모이어티에 결합된 포화되거나(즉, 알킬-S-) 불포화된(즉, 알케닐-S- 및 알키닐-S-) 기를 지칭한다. 티오알콕실 모이어티의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 및 n-부틸티오 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0153] "아실아미노"는 아실-NH- 기를 지칭하고, 여기서 아실은 앞서 기재된 바와 같다. "아로일아미노"는 아로일-NH- 기를 지칭하고, 여기서 아로일은 앞서 기재된 바와 같다.

[0154] 용어 "카보닐"은  $-C(=O)-$  기를 지칭하고, 일반식  $R-C(=O)H$ 로 표현되는 알데하이드 기를 포함할 수 있다.

[0155] 용어 "카복실"은  $-COOH$  기를 지칭한다. 그러한 기는 또한 본원에서 "카복실산" 모이어티로 지칭된다.

[0156] 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.

[0157] 용어 "하이드록실"은  $-OH$  기를 지칭한다.

[0158] 용어 "하이드록시알킬"은  $-OH$  기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0159] 용어 "머캅토"는  $-SH$  기를 지칭한다.

[0160] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 탄소 원자 또는 또 다른 원소에 이중 결합된 산소 원자를 의미한다.

[0161] 용어 "니트로"는  $-NO_2$  기를 지칭한다.

[0162] 용어 "티오"는 탄소 또는 산소 원자가 황 원자로 대체된 본원에서 앞서 기재된 바와 같은 화합물을 지칭한다.

[0163] 용어 "설페이트"는  $-SO_4$  기를 지칭한다.

[0164] 본원에서 사용되는 용어 티오하이드록실 또는 티올은 화학식  $-SH$ 의 기를 지칭한다.

[0165] 보다 구체적으로, 용어 "설파이드"는 화학식  $-SR$ 의 기를 갖는 화합물을 지칭한다.

[0166] 용어 "설폰"은 설포닐 기  $-S(O_2)R$ 을 갖는 화합물을 지칭한다.

[0167] 용어 "설폭사이드"는 설포닐 기  $-S(O)R$ 을 갖는 화합물을 지칭한다.

[0168] 용어 우레이도는 화학식  $-NH-CO-NH_2$ 의 우레이 기를 지칭한다.

[0169] 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 용어 "보호 기"는 분자에서 재생성된 작용기 또는 다른 작용기를 공격하지 않는 용이하게 입수 가능한 시약에 의해 선택적으로 제거될 수 있는 화학적 치환체를 지칭한다. 적합한 보호기는 당해 기술 분야에 알려져 있으며, 계속 개발되고 있다. 적합한 보호기는, 예를 들어, Wutz 등의 문헌 ["Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition," Wiley-Interscience, 2007]에서 찾아볼 수 있다. Wutz 등(533-643쪽)에 의해 기재된 바와 같은 카복실 기의 보호를 위한 보호기가 특정 구체예에서 사용된다. 일부 구체예에서, 보호기는 산으로의 처리에 의해 제거 가능하다. 보호 기의 대표적인 예는 벤질, p-메톡시벤질(PMB), 3차 부틸(t-Bu), 메톡시메틸(MOM), 메톡시에톡시메틸(MEM), 메틸티오메틸(MTM), 테트라하이드로페라닐(THP), 테트라하이드로푸라닐(THF), 벤질옥시메틸(BOM), 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), t-부틸디메틸실릴(TBDMS), 및 트리페닐메틸(트리틸, Tr)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 당업자는 보호 기가 필요한 적절한 상황을 인식할 것이며, 특정 환경에서 사용하기에 적절한 보호 기를 선택할 수 있을 것이다.

- [0170] 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 포함해야 한다.
- [0171] 본 개시 내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합; 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, 스칼레믹(scalemic), 및 임의로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 임의로, 활성 (R)- 및 (S)-, 또는 D- 및 L-이성질체는 키랄 신톤 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.
- [0172] 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.
- [0173] 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.
- [0174] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 풍부 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 탄소가  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -풍부 탄소로 대체된 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시 내용의 범위 내에 있다.
- [0175] 본 개시 내용의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비정상적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 예를 들어, 삼중수소( $^3\text{H}$ ), 요오드-125( $^{125}\text{I}$ ) 또는 탄소-14( $^{14}\text{C}$ )와 같은 방사성 동위원소로 방사선표지될 수 있다. 본 개시 내용의 화합물의 모든 동위원소 변형예는, 방사성이든 아니든, 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다.
- [0176] 본 개시 내용의 화합물은 염으로 존재할 수 있다. 본 개시 내용은 그러한 염을 포함한다. 적용가능한 염 형태의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물), 석시네이트, 벤조에이트, 아미노산을 갖는 염, 예컨대, 글루탐산을 포함한다. 이러한 염은 당업자에게 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 염기 부가 염, 예컨대, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염이 포함된다. 본 개시 내용의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매에서 또는 이온 교환에 의해 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 허용가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 니트르산, 탄산, 모노하이드로젠파산, 인산, 모노하이드로젠파산, 디하이드로젠파산, 황산, 모노하이드로젠파산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 것들, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시트르산, 타르타르산, 및 메탄설폰산 등과 같은 유기 산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대, 아르기네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산과 같은 유기 산의 염 등이 포함된다. 본 개시 내용의 특정의 구체적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 변환되게 하는 염기성 작용기와 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.
- [0177] 중성 형태의 화합물은 염기 또는 산과 염을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모화합물을 분리함으로써 재생성될 수 있다. 모형태의 화합물은 다양한 염 형태와 특정 물리적 특성, 예컨대, 극성 용매에서의 가용성이 상이하다.
- [0178] 본 개시 내용의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시 내용의 특정 화합물은 다결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시 내용에 의해 고려되는 용도를 위하여 동등하며, 본 개시 내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

- [0179] 염 형태에 더하여, 본 개시 내용은 전구약물을 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 본 개시 내용의 화합물을 제공하는 생리학적 조건하에서 화학적 변화를 쉽게 거치는 그러한 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시 내용의 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소에 위치되는 때에 본 개시 내용의 화합물로 서서히 변환될 수 있다.
- [0180] 오랫동안 유효한 특허법 협약에 따라, 용어 단수형은 청구항을 포함하여 본 출원에서 사용되는 경우에 "하나 이상"을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "하나의 대상체"에 대한 언급은, 문맥이 달리 분명히 상반되지 않는 한(예를 들어, 복수의 대상체), 복수의 대상체 및 기타 등을 포함한다.
- [0181] 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.
- [0182] 본 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 수치값을 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 등을, 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 언급 할 때 용어 "약"은 명시된 양으로부터 일부 구체예에서는 ± 100%, 일부 구체예에서는 ± 50%, 일부 구체예에서는 ± 20%, 일부 구체예에서는 ± 10%, 일부 구체예에서는 ± 5%, 일부 구체예에서는 ± 1%, 일부 구체예에서는 ± 0.5%, 및 일부 구체예에서는 ± 0.1%의 변화를 포함하는 것으로 의미될 수 있으며, 이러한 변화는 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성을 사용하는데 적절하다.
- [0183] 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 등을 포함함) 및 이러한 범위 내의 임의의 범위를 포함하는 모든 수, 예를 들어, 정수를 포함한다.
- [0184] **실시예**
- [0185] 하기 실시예는 본원에 개시된 주제의 대표적인 구체예를 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.
- [0186] **실시예 1**
- [0187] **개요**
- [0188] PSMA 발현 종양의 이미징 및 가능한 방사선요법을 위해 다양한 링킹 기기를 통한 킬레이팅된 라디오메탈에 콘쥬개이션(conjugation)된 PSMA 결합 우레아의 사용은 종래에 여러 특허 출원 및 간행물[Tykvert et al. (2015) Journal of medicinal chemistry 58, 4357-63; Banerjee et al. (2015) Journal of nuclear medicine 56, 628-34; Benesova et al. (2015) Journal of nuclear medicine 56, 914-20; Weinreisen et al. (2014) EJNMMI Res 4, 1-15; WO 2009002529 A2; WO 2009070302 A1]에서 보고되었다. 신규한 부류의 고 친화성 결합체는 p-Br-벤질 기로 앱실론 아민 위치에서 우레아 링커를 변형시킴으로써 제조되었다. 본원에 개시된 화합물의 구조는 도 1에 나타나 있다.
- [0189] 어떠한 하나의 특정 이론으로 국한시키려는 것은 아니지만, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)을 표적화하는 라디오메탈-킬레이팅된 Glu-라이신 우레아-기반 티라노스틱 제제는, Lys-Glu-우레아 모이어티의 라이신의 앱실론 아미노 기 상에서 p-Br-벤질 기로 변형되는 경우, 전립선 암의 표준 마우스 모델에서 PSMA에 대한 높은 결합 친화성

및 PSMA-발현 종양의 높은 흡수 및 낮은 신장 흡수로 입증되었다. 한 가지 구체예에서, <sup>177</sup>Lu-1은 PSMA+ PC3 종양 함유 마우스의 약 50%의 차도로 유의한 방사선요법 효능을 나타냈다.

[0190] 실시예 2

[0191] 재료 및 방법

**1의 화학적 합성.** 화합물 1의 합성은 반응식 1에 기재되어 있다. 브로모벤즈알데하이드 (121.0 mg, 0.654 mmol)를 얼음-차가운 배쓰에서 5 mL의 메탄올 중의 Boc-보호된 우레아, 4, (300.0 mg, 0.615 mmol)이 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (158.0 mg, 2.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 두었다. 미정제 반응 혼합물을 증발시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 정상 상 실리카 크로마토그래피 (95:5, 메틸렌 클로라이드:메탄올)에 의해 정제하고, 진공에서 건조시켜 우수한 수율로 5를 제공하였다. 수율: 80 %. ESI-MS: 656.56 [M+H]<sup>+</sup>, 실측치: 656.5. TSTU (32.6 mg, 108 μmol), Boc-5-아미노발레르산 (23.5 mg, 108 μmol), 및 DIPEA (37.7 μL, 216 μmol)를 300 μL의 DMF에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 화합물 5 (71.0 mg, 108 μmol)를 DMF를 3회 헹구면서(각각 50 μL) 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 4°C에서 밤새 저장하였다. 미정제 반응 혼합물을 C<sub>18</sub> 컬럼 (40%의 물 (0.1 TFA)/60%의 ACN (0.1 TFA)/5분 동안 60-90%로 20분에 걸쳐) 상에서 반분취용 HPLC에 의해 정제하였다. R<sub>t</sub> 21분. 정제된 분획을 합하고, 증발시키고, 고진공하에 10분 동안 건조시켰다. ESI-MS: 572.44 [M+H]<sup>+</sup>, 실측치: 572.4. 화합물 6을 디클로로메탄 (1.5 mL)에 용해시키고, 아이스 배쓰에서 식혔다. 평형 후, TFA (1.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하여 공정에서 실온으로 가온되게 하였다. 혼합물을 질소스트림하에 건조 상태로 분출시키고, 물에 용해시키고, 동결건조시켜 31.8 mg의 화합물 7을 수득하였다. 수율: 54 μmol, 54%. p-SCN-bn-DOTA (12.2 mg, 17.7 μmol)를 40°C로 평형된 DMSO (130 μL) 중의 6 (12.2 mg의 TFA 염) 및 DIPEA (15.2 μL, 87.0 μmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 4시간 동안 교반하고, 4°C에서 밤새 저장하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(20%의 ACN을 5 min 동안 고정, 이후 19분에 걸쳐 20-40%)에 의해 정제하였다. R<sub>t</sub> 약 12분. 정제된 분획을 합하고, 회전증발시켜 부피를 감소시킨 후, 동결건조시켰다. ESI-MS: 1138.37 [M+H]<sup>+</sup>, 실측치: 1138.5. 화합물 1을 구배 방법으로 HPLC에 의해 추가로 정제하였다. HPLC 방법은 8 mL/min의 유량으로 1-5 min 동안 이동상 88%의 물(0.1%의 TFA 함유) 및 22%의 CH<sub>3</sub>CN(0.1%의 TFA) 이어서 0-5 min 분 동안 88%의 물(0.1%의 TFA 함유) 및 12%의 CH<sub>3</sub>CN(0.1%의 TFA), 및 5-25 min 동안 88%의 물 대 44%의 물 및 12%의 아세토니트릴 대 56%의 아세토니트릴을 함유하는 구배 방법이었다.

**2의 화학적 합성.** 동일한 중간체 7을 사용하여 이 화합물을 합성하고, 상업적으로 입수 가능한 DOTA-NHS 에스테르와 커플링시켰다. ESI-MS: 974.86. [M+H]<sup>+</sup>, 실측치: 974.5

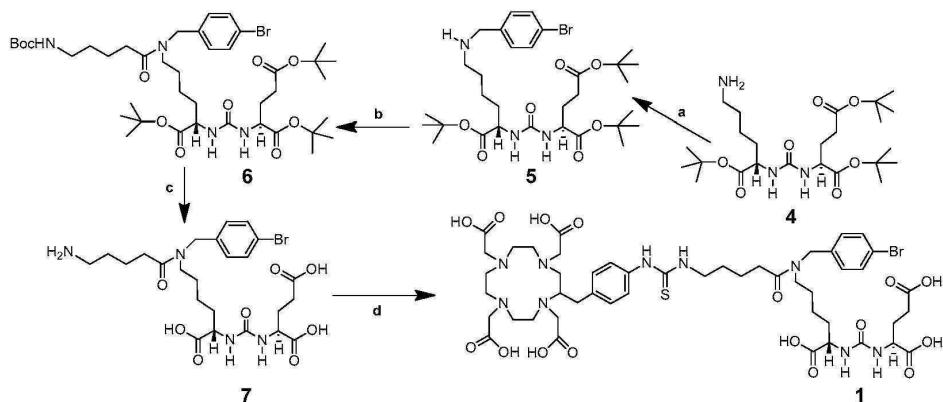
**3의 화학적 합성.** 중간체 4를 사용하여 이 화합물을 합성하고, 상업적으로 입수 가능한 Boc-5-아미노발레르산 및 DOTA-NHS 에스테르와 커플링시켰다. ESI-MS: 970.05 [M+H]<sup>+</sup>, 실측치: 970.1.

**<sup>177</sup>Lu-1의 방사선표지.** 0.1 N HCl 중의 1.0 μl의 <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> (1 mCi)를 70 μl의 NH<sub>4</sub>OAc 완충액 (0.2 M, pH 4) 및 5 μl의 0.2M NH<sub>4</sub>OAc 중 2 mM에 첨가하였다. 혼합물의 pH는 약 4.0이었다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 유지시키고, HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법은 이동상 1-5 min 동안 77%의 물 (0.1%의 TFA 함유) 및 23%의 CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) 이어서 5-25 min 물 77% 대 57% 및 아세토니트릴 23% 대 43%; 25.01-30 min 물 5% 대 5% 및 아세토니트릴 95% 대 95%, 30.01 내지 37 min 물 77% 대 77% 및 아세토니트릴 23% 대 23%를 함유하는 구배 방법이었다. 유량: 1.0 mL/min; λ: 200nm, 및 C<sub>8</sub> 컬럼 (25×4.6mm), Varian microsob-MV 100-5. 방사선표지된 <sup>177</sup>Lu-1을 17.1-20 min으로 용리시킨 반면, 비표지된 퀼레이팅제를 21-22 min로 용리시켰다.

<sup>177</sup>Lu-2 및 <sup>177</sup>Lu-3를 제조하기 위해 HPLC 방법을 사용하였다: HPLC 방법은 1-5 min 동안 이동상 88%의 물 (0.1%의 TFA 함유) 및 22%의 CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) 이어서 5-27 min 물 88% 대 75% 및 아세토니트릴 12% 대 25%; 27.01-32 min 물 5% 대 5% 및 아세토니트릴 95% 대 95%, 32.01 대 37 min 물 88% 대 18% 및 아세토니트릴 12% 대 22%를 함유하는 구배 방법이었다. 유량: 1.0 mL/min; λ: 200 nm, 및 C<sub>8</sub> 컬럼 (25×4.6mm), Varian microsob-MV 100-5. 방사선표지된 <sup>177</sup>Lu-2를 13.1-15.0 min으로 용리시킨 반면, 비표지된 퀼레이팅제를 16-17 min로 용리시켰다.

다. 방사선표지된  $^{177}\text{Lu}$ -3를 13.1-15.0 min으로 용리시킨 반면, 비표지된 킬레이팅제를 10-12 min로 용리시키고, 다시, 18-20 min으로, 비표지된 제제는 14-16 min으로 하였다.

[0197] 반응식 1. 화합물 1의 합성



a. 4-브로모벤즈알테하이드,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{MeOH}$ , 1% 아세트산;  
 b.  $\text{BocNH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$ , HATU, DIEA, DMF; c.  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
 d. DOTA-Bn-SCN, DMSO, DIEA

[0198]

실시예 3

[0200] 결과 및 논의

[0201]

**화학적 및 방사화학적 합성 및 특징화.** 문헌 절차[Tykvert et al. (2015) Journal of medicinal chemistry 58, 4357-63]에 따라 Glu-Lys 우레아의 변형된 p-브로모벤질 기 (2)를 메탄올 중의 소듐 시아노보로하이드라이드의 존재에서 p-브로모벤즈알데하이드로 2의 환원 알킬화에 의해 우수한 수율로 제조하여 4를 제공하였다. 작은 지방족 링커인 Boc-5-아미노발레르산을 4의 동일한  $\epsilon$ -Lys 아민 상에 커플링시키고, 이어서 BOC 기를 제거하고, 6과 상업적으로 입수 가능한 DOTA-Bn-SCN로의 콘쥬게이션으로 1을 중간 정도의 수율로 제공하였다. 화합물 2를 킬레이팅제로서 DOTA-NHS 에스테르를 사용하고, 동일한 중간체 6과 커플링시킴으로써 합성하였다. 화합물 3을 어떠한 p-브로모벤질 기 없이 제어제로서 합성하였다. 3개의 제제 모두를 80°C에서 암모늄 아세테이트 완충액 중에 pH 4에서 우수한 수율 및 순도로  $^{177}\text{Lu}$ 로 방사선표지시켰다. 신규한 화합물의 결합 친화성은 표 1에 열거되어 있다. p-브로모-벤질 기로 변형된 1와 2 둘 모두는 3에 비해 더 높은 결합 친화성을 나타냈다.

표 1. 대표적인 제제의 결합 친화성

화합물	1	2	3	ZJ43 (2의 경우)	ZJ43 (1, 3의 경우)
				ZJ43 (2의 경우)	ZJ43 (1, 3의 경우)
IC50 (nM)	0.57 nM	0.64 nM	2.16 nM	1.91 nM	2.7 nM
K <sub>i</sub> (nM)	1.15 nM	1.28 nM	0.43 nM	0.38 nM	0.66 nM
ClogD	-4.6	-3.5	-4.1	nd	nd
LogPoct/물	-3.0	-3.53	-3.2	nd	nd
극성 표면적	359	327	368	nd	nd

[0202]

**세포-결합 특성.**  $^{177}\text{Lu}$  제제를 추가로 표준 동종 세포주 PSMA+ PC3 PIP 및 PSMA- 음성 PC3 플루(flu) 세포를 사용하여 세포 및 동물에서 평가하였다.  $^{177}\text{Lu}$ -1과  $^{177}\text{Lu}$ -2 둘 모두는  $^{177}\text{Lu}$ -3에 비해 PSMA+ PC3 세포의 흡수가 더 높은 것으로 입증되었다. 추가의 내재화 연구에 의해서,  $^{177}\text{Lu}$ -1과  $^{177}\text{Lu}$ -3에 비해 거의 2배 더 높은 내재화된 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 3개의 제제 모두는 PSMA-음성 PC3 플루 세포의 유의하게 낮은 흡수를 나타냈다.  $^{177}\text{Lu}$ -1을 추가로 클론원성 검정에서 치료 효능에 대하여 평가하고, 종래의 납 화합물 SR6[Banerjee et al. (2015) Journal of nuclear medicine 56, 628-34] 및  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617[Benesova et al. (2015) Journal of

nuclear medicine 56, 914-20] 및  $^{177}\text{Lu}$  PSMA-I&T[Weineisen et al. (2014) EJNMMI Res 4, 1-15]을 포함하는 임상 시험에서의 제제와 비교하였다.  $^{177}\text{Lu}$ -1은 PSMA+ PC3 PIP 세포에서 10  $\mu\text{Ci}$ 의 용량을 이용하여 약 100%의 세포 사멸 효능을 야기할 수 있었던 반면, PSMA- PC3 풀루 세포에 대해서는 어떠한 유의한 독성도 보여지지 않았다.

표 2. 4 h 인큐베이션에서 제제의 세포 결합 특성(값은 1 백만개의 세포 당 % 인큐베이션된 용량으로 표현됨)(n = 3)			
화합물	$^{177}\text{Lu}$ -1	$^{177}\text{Lu}$ -2	$^{177}\text{Lu}$ -3
세포 흡수 PSMA+ PC3 PIP	42.60	40.6	24.50
세포 흡수 PSMA- PC3 풀루	0.09	0.12	0.05
내재화 (세포 용해물)	15.88	n.d.	8.75
세포 표면	27.68	n.d.	12.50

[0204]

[0205] **생체분포.**  $^{177}\text{Lu}$ -1 및  $^{177}\text{Lu}$ -2에 대하여 생체내 조직 생체분포 연구를 수행하였고, 이는 표 3 및 4에 열거되어 있다.  $^{177}\text{Lu}$ -1은  $^{177}\text{Lu}$ -2보다 PSMA+ PC3 PIP 종양 흡수에서 더 높은 흡수 및 보유를 나타냈다. 유의하게,  $^{177}\text{Lu}$ -2 제제는  $^{177}\text{Lu}$ -1보다 5-배 더 낮은 신장 흡수를 나타냈고, 도 3에 나타나 있는 바와 같이, 본원에 개시된 화합물의 종양/신장을 이전의 납  $^{177}\text{Lu}$ -SR6,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 및  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T와 비교하였다.  $^{177}\text{Lu}$ -2에 대한 PSMA+ PC3 PIP 종양-대-신장을 비율은  $^{177}\text{Lu}$ -1보다 높았다. 더 높은 종양 흡수 및 보유로 인해,  $^{177}\text{Lu}$ -1를 추가로 작은 동물 그룹을 이용하여 파일럿 연구에서 테라노스틱 효능(이미징 및 치료 효과)에 대하여 평가하였다.

표 3.  $^{177}\text{Lu}$ -1 의 생체내 조직 생체분포, 값은 그램 당 % 주입된 용량 ± 표준 편차로 표현됨(N =4)

조직	2h	24h	48h	72h
혈액	0.68 ± 0.25	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.04
심장	0.28 ± 0.08	0.02 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
폐	1.12 ± 0.33	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.02
간	0.39 ± 0.13	0.11 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.00
위	0.87 ± 0.63	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.04	0.04 ± 0.00
이자	0.28 ± 0.09	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
비장	3.76 ± 0.70	0.15 ± 0.05	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02
지방	0.35 ± 0.10	0.08 ± 0.15	0.01 ± 0.01	0.06 ± 0.07
신장	87.10 ± 25.99	1.65 ± 0.30	1.02 ± 0.58	0.62 ± 0.04
근육	0.68 ± 0.98	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.02
Sm. Int.	0.51 ± 0.32	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Sal. G1	1.09 ± 0.08	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.02
방광	3.39 ± 2.78	0.31 ± 0.13	0.12 ± 0.07	0.06 ± 0.03
PC-3 PIP	55.04 ± 7.23	40.61 ± 7.00	27.00 ± 7.03	24.90 ± 2.27
PC-3 풀루	0.39 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01

표 4.  $^{177}\text{Lu-2}$  의 생체내 조직 생체분포, 값은 그램 당 % 주입된 용량 ± 표준 편차로 표현됨(N =4)

조직	2h	24h	48h
혈액	0.81 ± 0.80	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
심장	0.31 ± 0.19	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
폐	0.39 ± 0.13	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
간	0.19 ± 0.05	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00
위	7.95 ± 4.17	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.01
이자	0.19 ± 0.08	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.00
비장	1.10 ± 0.62	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.01
지방	0.70 ± 0.54	0.11 ± 0.10	0.03 ± 0.04
신장	14.04 ± 8.19	0.73 ± 0.70	0.24 ± 0.07
근육	0.20 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Sm. Int.	2.02 ± 2.86	0.06 ± 0.09	0.02 ± 0.00
침샘	0.89 ± 0.51	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01
방광	3.48 ± 1.66	0.17 ± 0.06	0.08 ± 0.02
골	0.46 ± 0.10	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.02
PC-3 PIP	43.18 ± 5.32	24.76 ± 5.13	20.13 ± 3.35
PC-3 플루	0.29 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.05 ± 0.01

[0207]

작은 동물의 SPECT 이미징 및 치료 효과. 도 4는 주입 후 1-8일에 대한 치료 연구 동안  $^{177}\text{Lu-1}$ 의 SPECT 이미징을 보여주는 것이다. 단일 용량의 3 mCi를 PSMA+ PC3 PIP 종양(크기 3-5 mm)이 있는 마우스(n = 10)의 꼬리-정맥 주사를 통해 주사하였다. 식염수를 대조 연구를 위해 또 다른 마우스 군(n = 10)에 주사하였다. 마우스를 체중 종양 크기 측정을 위해 1주일에 2회 모니터링하였다. 마우스의 대조군을 종양의 크기가 > 12 mm를 초과하였기 때문에 4-8주 후에 안락사시켰다. 치료군의 경우, 마우스의 50%가 종양의 완전한 박멸을 나타냈다. 이러한 마우스를 초기에 초기 체중에 대하여 검토하고, 이를 2주 후에 다시 얻었다. 결과는 도 5에 나타나 있다. 도 6a 및 도 6b는 식염수를 사용한 대조군과 비교되는  $^{177}\text{Lu-1}$ 의 치료 효능을 입증하였다(종양 부피의 감소). 5마리의 마우스는 질환의 완전한 차도 및 5개월이 넘는 생존을 나타냈다.

[0209]

요약하면, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)을 표적화하는 라디오메탈-킬레이팅된 Glu-라이신 우레아-기반 테라노스틱 제제는, Lys-Glu-우레아 모이어티의 라이신의 액실론 아미노 기 상의 p-Br-벤질 기로 변형되는 경우에, 전립선 암의 표준 마우스 모델에서 PSMA에 대한 높은 결합 친화성 및 PSMA-발현 종양의 높은 흡수 및 낮은 신장 흡수로 입증되었다. 한 가지 대표적인 화합물인  $^{177}\text{Lu-1}$ 은 PSMA+ PC3 종양이 있는 마우스의 약 50% 차도로 유의한 방사선요법 효능을 나타냈다.

[0210]

### 참조문헌

[0211]

본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌은 본원에 개시된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자의 수준을 나타낸다. 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌(예를 들어, 웹사이트, 데이터베이스 등)은 각각의 개별적인 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌이 참조로서 포함된다고 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것처럼 동일한 정도로 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 비록 다수의 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌이 본원에 언급되었으나, 그러한 언급이 이러한 임의의 문서가 당 분야의 통상적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정과는 무관함이 이해될 것이다. 명세서와 어떠한 포함되는 참

조문헌이 상충하는 경우에, 명세서(참조로 포함되는 것을 기초로 할 수 있는 이의 어떠한 보정 포함)는 조정될 것이다. 표준 기술-허용 의미의 용어가 달리 지시되지 않는 한 본원에서 사용된다. 다양한 용어에 대한 표준 약칭이 본원에서 사용된다.

[0212] 2008/12/31에 공개된 전립선 특이적 막 항원(PSMA)의 표지된 억제제, 생물학적 평가, 및 이미징 제제로서의 용도(Labeled inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA), biological evaluation, and use as imaging agents)에 대한 Pomper, M.G., Ray, S., Mease, R.C., Foss, C.의 국제 PCT 특허 출원 공보 PCT/US2008/007947호(WO 2009/002529 A2);

[0213] 2009/06/04에 공개된 전립선 암의 요법을 위한 전립선 특이적 막 항원 표적화된 나노입자(Prostate specific membrane antigen targeted nanoparticles for therapy of prostate cancer)에 대한 Chandran S.S., Ray S., Denmeade S.R., Pomper M.G., Mease R.C.의 국제 PCT 특허 출원 공보 PCT/US2008/013158호(WO 2009070302 A1);

[0214] 2010/09/23에 공개된 PSMA-표적화 화합물 및 이의 용도(PSMA-targeting compounds and uses thereof)에 대한 Pomper M.G., Mease R.C.; Ray S., Chen Y.의 국제 PCT 특허 출원 공보 PCT/US2010/028020호(WO 2010108125 A2);

Banerjee, S. R., Foss, C. A., Pullambhatla, M., Wang, Y., Srinivasan, S.,  
Hobbs, R. F., Baidoo, K. E., Brechbiel, M. W., Nimmagadda, S., Mease, R. C.,  
Sgouros, G., and Pomper, M. G. (2015) Preclinical evaluation of 86Y-labeled  
inhibitors of prostate-specific membrane antigen for dosimetry estimates. *Journal of  
nuclear medicine* 56, 628-34;

Benesova, M., Schafer, M., Bauder-Wust, U., Afshar-Oromieh, A.,  
Kratochwil, C., Mier, W., Haberkorn, U., Kopka, K., and Eder, M. (2015) Preclinical  
Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized  
Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *Journal of  
nuclear medicine* 56, 914-20;

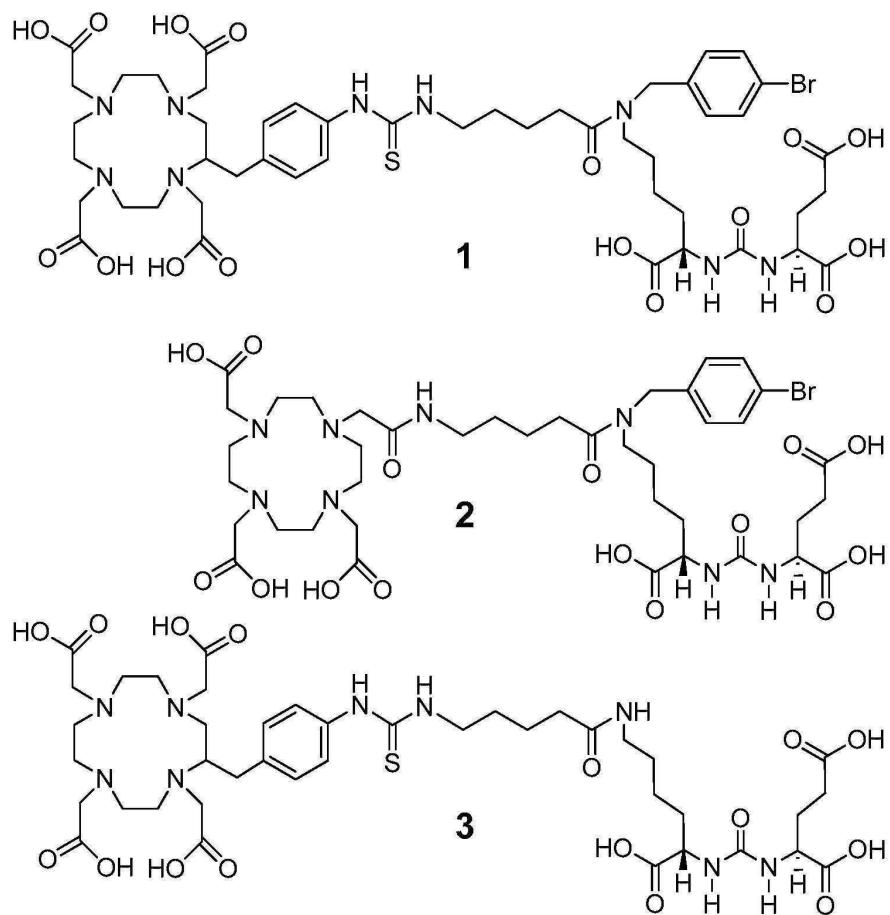
Tykvert, J., Schimer, J., Jancarik, A., Barinkova, J., Navratil, V., Starkova, J.,  
Sramkova, K., Konvalinka, J., Majer, P., and Sacha, P. (2015) Design of Highly  
Potent Urea-Based, Exosite-Binding Inhibitors Selective for Glutamate  
Carboxypeptidase II. *Journal of medicinal chemistry* 58, 4357-63;

Weineisen, M., Simecek, J., Schottelius, M., Schwaiger, M., and Wester, H.-J.  
(2014) Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands  
for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res* 4, 1-15.

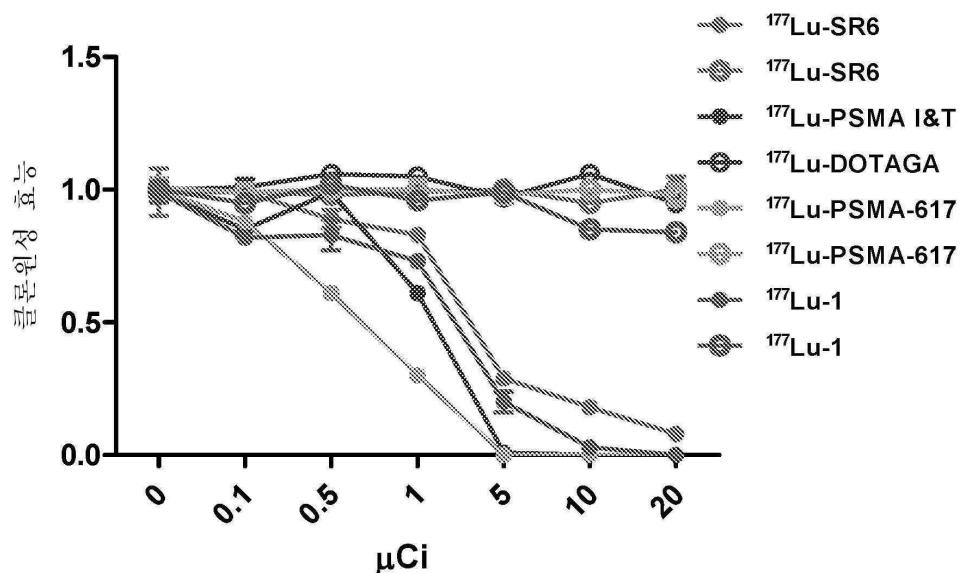
[0215] 전술한 주제가 이해의 명료성의 목적 상 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세하게 기재되었으나, 특정 변화 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 실시될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

## 도면

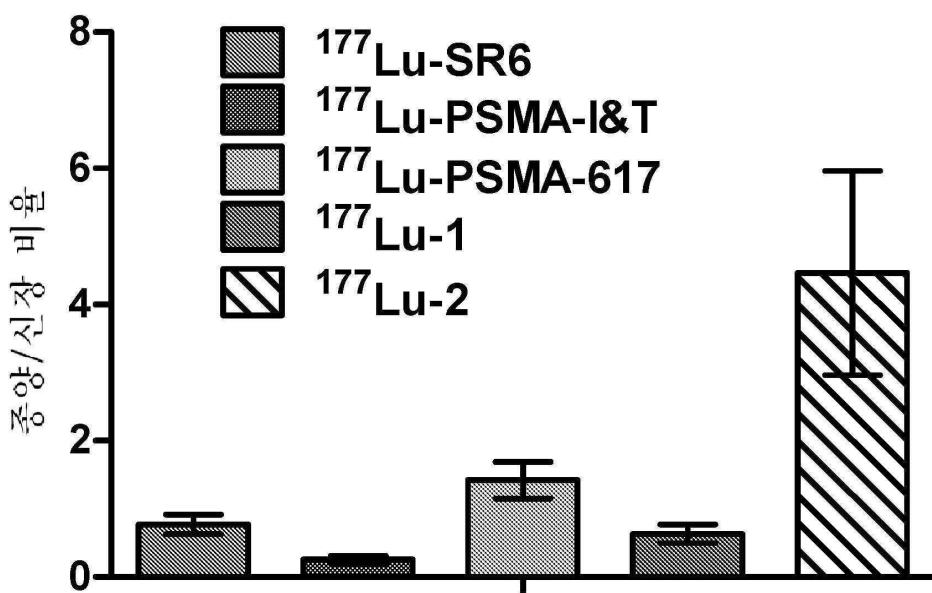
## 도면1



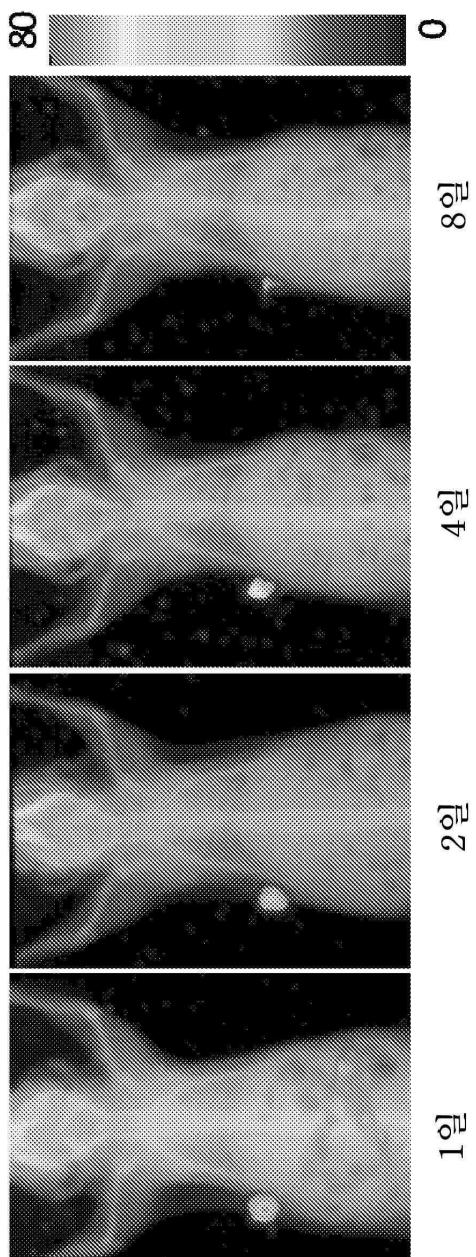
도면2



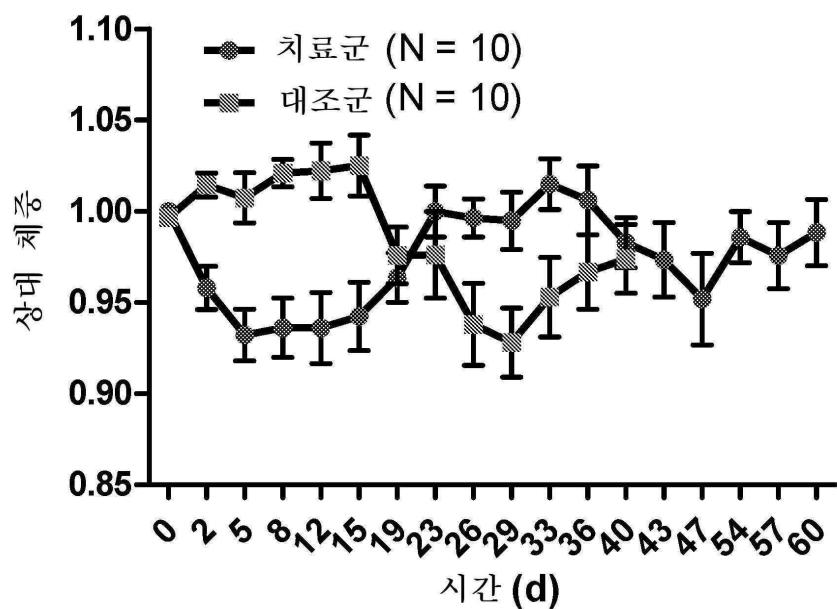
도면3



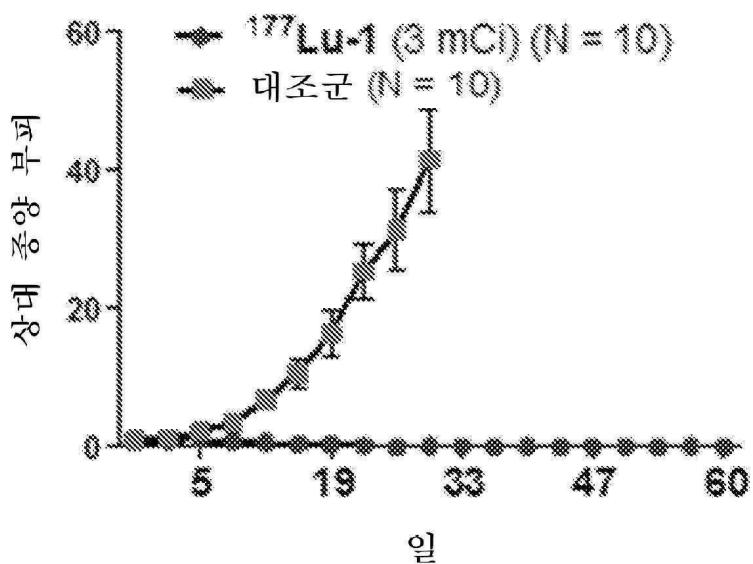
도면4



도면5



도면6a



도면6b

