

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

전립선암 진단 및 치료를 위한 PSMA-표적 방사성의약품

## 5 【기술분야】

전립선암 진단 및 치료를 위한 PSMA-표적 방사성의약품에 관한 것이다.

## 【배경기술】

- 10 전립선암은 전세계 남성 암 중 가장 흔히 발병하는 암이며 사망률 2위를 차지한다. 50세 이상 남성에게 발병하며 나이가 들수록 급격하게 환자수가 증가하는 특징이 있다. 보통은 서서히 진행하지만, 악성으로 발전하여 전이가 일어나면 치료가 극히 어려운 질환이다. 전이는 주로 전립선암 주위의 림프절, 골반뼈, 척추뼈와 방광으로
- 15 시작하여 점차 전신에 퍼지게 된다.

- 현재 전립선암 진단 방법에는 전립선특이항원 검사법 (PSA test), 직장수지검사 등이 일차적으로 사용되고, 경직장초음파, CT, MRI, WBBS (Whole body bone scan)의 영상 진료법이 있으며, 조직검사도 시행되고 있다. 하지만, 대부분의 경우 진단 정확도가
- 20 낮고, 초기 진단이 어려우며, 전이 여부를 파악하기 힘든 방법으로 전립선비대증 및 전립선염과 같은 양성 질환과의 구분도 명확하지 않은 단점이 있다.

- 양전자방출 단층촬영술 (Positron Emission Tomography, PET)은
- 25 양전자를 방출하는 짧은 반감기의 방사성동위원소를 사용하여 질병을 진단하는 의료 영상 기법으로, 질병의 조기진단, 치료평가, 전이/재발 여부를 확인하는데 사용될 수 있다.

- [<sup>18</sup>F]FDG는 암세포의 항진된 글루코오스 대사를 관찰할 수 있어 다양한 종류의 암 진단에 사용되는 대표적인 PET 방사성의약품이다.
- 30 하지만, 전립선암은 [<sup>18</sup>F]FDG의 섭취가 높지 않아 조기 발견이나 질병 진행 정도를 진단하기 어려운 특징이 있다. 콜린 (choline)은 세포막 형성에 필수적인 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine)의 생합성에 사용되는 물질로서, [<sup>11</sup>C]Choline과 [<sup>18</sup>F]fluorocholine은 [<sup>18</sup>F]FDG보다
- 35 전립선암 진단에 보다 적합한 것으로 알려져 있으나 전립선암 초기, 림프절 (lymph node) 전이, 재발 등을 진단하기에는 민감도가 낮고 다른 암과의 구분이 어려운 단점이 있다.

- 전립선-특이 세포막항체 (Prostate-Specific Membrane Antigen, PSMA)는 전립선암에 특이적으로 과다발현하는 특징이 있는 단백질로서
- 40 N-아세틸-L-아스파틸-L-글루타메이트 (N-acetyl-L-aspartyl-glutamate, NAAL)를 분해하는 효소활성을 갖고 있다. 글루타민산-유레아-리신 (glutamic acid-Urea-lysine, GUL) 구조의 화합물은 NAAL의 유사체로

분해되지 않고 PSMA에 매우 선택적으로 결합한다고 알려져 있다. 현재까지 GUL을 기본 구조로 하는 여러 화합물들이 개발되었으며, 이 중에 F-18 (반감기 110분)이 표지된 화합물들은 전립선암 진단용 PET 방사성의약품으로 개발되고 있다.

5

F-18이 외에, Ga-68은 양전자를 방출하는 방사성금속으로 전구체에 결합된 킬레이터와 쉽게 착물을 형성하는 특징이 있으며  $^{68}\text{Ga}$ -표지된 GUL 화합물 역시 전립선암 진단용 PET 방사성의약품으로 사용될 수 있다.

10

$^{68}\text{Ga}$ -표지 GUL 화합물의 경우, 양전자방출 동위원소인 Ga-68을 베타선 또는 알파입자를 방출하는 치료용 방사성금속으로 대체하면 전립선암 표적 치료제로 사용할 수 있다. 실제  $^{68}\text{Ga}$ -표지 화합물인  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617의 경우, Ga-68 대신 베타선을 방출하는 Lu-177(lutetium-177)이 표지된  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617을 합성하여 전립선암 환자에 사용하는 임상연구가 진행되고 있다. 3차례에 걸친 반복 투여를 통해 전신에 전이된 전립선암이 대부분 제거되는 결과가 보고된 바 있다.

20

뿐만 아니라, 알파입자 방출 동위원소가 표지된 PSMA-표적 치료제도 개발되고 있으며 베타선 보다 큰 에너지를 방출하기 때문에 치료효과가 보다 우수하다. 대표적인 핵종으로는 Ac-225 (actinium-225), Bi-213 (bismuth-213), At-211 (astatine-211) 등이 있다. 현재 조피고(Xofigo®) 약물이 뼈전이된 전립선암 치료에 사용되고 있으나

25

이는  $^{223}\text{Ra}$ - $\text{RaCl}_2$  (radium dichloride)의 주사제로서 뼈 이외 형성된 전립선암에 대해서는 치료효과가 없다.

본 발명자는 방사성금속이 표지된 새로운 구조의 PSMA-표적 화합물들이 PSMA에 대한 결합력과 선택성이 높고, 약물동력학적 성질이 우수함을 확인한 뒤 본 발명을 완성하였다.

30

#### 【발명의 상세한 설명】

#### 【기술적 과제】

본 발명의 일 측면에서의 목적은 PSMA 단백질과의 결합력이 우수하며, 생체 내에서 우수한 약동학적 성질을 보이는 글루타민산-유레아-리신 화합물에 방사성금속이 결합된 킬레이터가 결합된 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

35

본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 PSMA 단백질과의 결합력이 우수하며, 생체 내에서 우수한 약동학적 성질을 보이는 글루타민산-유레아-리신 화합물에 킬레이터가 결합된 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을

40

제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 전립선암 진단용 조성물을 제공하는 것이다.

- 5 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 전립선암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

- 10 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 개체나 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

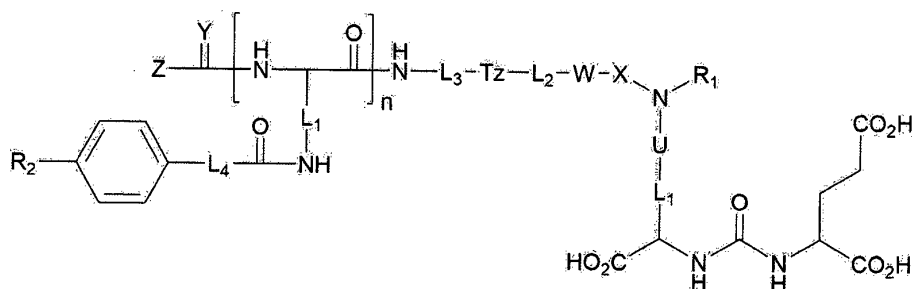
- 15 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공하는 것이다.

#### 【기술적 해결방법】

- 20 상기 목적을 달성하기 위하여,

본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[화학식 1]



25

상기 화학식 1에서,

$L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;

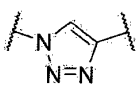
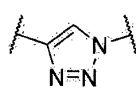
$U$ 는 결합, 또는  $-C(=O)-$ 이고;

- 30  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 6의 정수이고;

$X$ 는 결합, 또는  $-C(=O)-$ 이고;

$W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 3의 정수이고;

- 35  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이고;

Tz는 결합, , 또는  이고;

L<sub>3</sub>는 C<sub>1-12</sub>의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

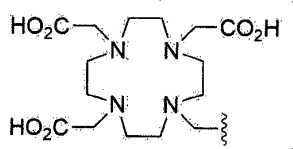
L<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-이고, 여기서 e는 1 내지 6의 정수이고;

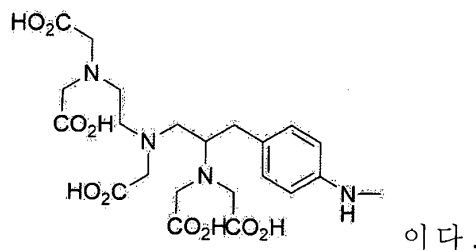
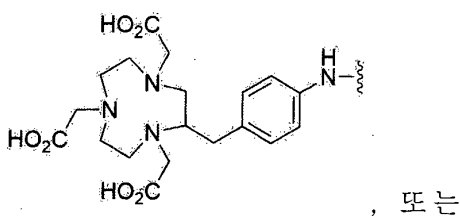
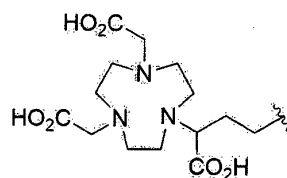
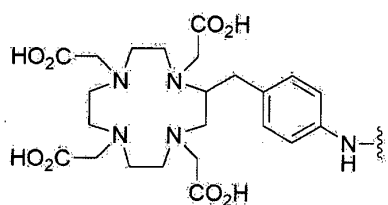
5 n은 0 내지 1이고;

R<sub>2</sub>은 수소, C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로겐이고;

Y는 산소 또는 황이고;

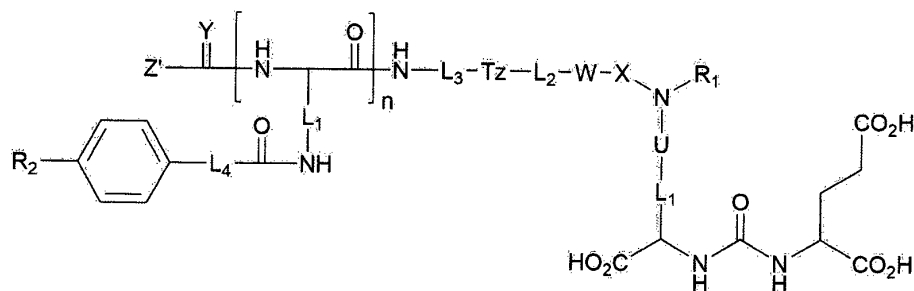
Z는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212,

10 Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는 ,



15 본 발명의 다른 일 측면은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

$L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;

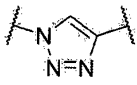
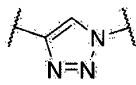
$U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 6의 정수이고;

5  $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 3의 정수이고;

$L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이고;

10  $Tz$ 는 결합, , 또는  이고;

$L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

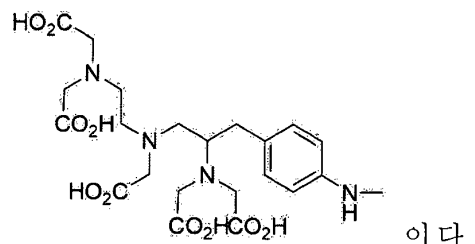
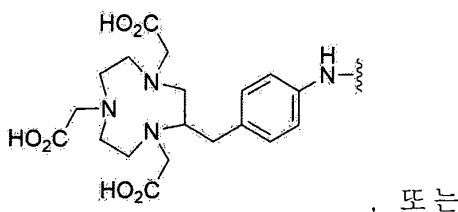
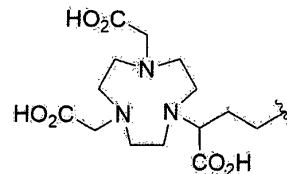
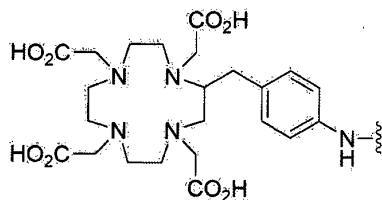
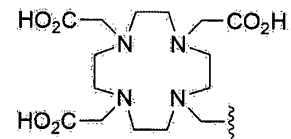
$L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 1 내지 6의 정수이고;

$n$ 은 0 내지 1이고;

15  $R_2$ 은 수소,  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠이고;

$Y$ 는 산소 또는 황이고;

$Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는



20

본 발명의 다른 일 측면은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 전립선암 진단용 조성물을 제공한다.

본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 전립선암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

25

본 발명의 다른 일 측면은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 개체나 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 일 측면은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

본 발명의 다른 일 측면은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공한다.

#### 【유리한 효과】

본 발명의 일 측면이 제공하는 글루타민산-유레아-리신(Glutamic acid-urea-Lysine, GUL)의 리신에 결합된 카르복실산이 도입된 화합물들은 PSMA 단백질 결합부위의 아르기닌 패치(arginine patch)와 강한 이온쌍 결합(Salt Bridge Interaction)을 형성하여 결합력이 높고, 카르복실산의 친수성 성질로 생체 내 빠른 배경방사능 제거 효과와 낮은 비특이적 결합을 갖는 특징이 있다. 혈액 내 체류시간을 오래 유지시켜 PSMA 단백질이 발현된 종양 내지 암에 고농도로 섭취되는 특징이 있다.

#### 【도면의 간단한 설명】

도 1은 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1e 투여 후 270분간 획득한 MicroPET/CT 영상을 정량분석한 그래프를 나타내는 도면이다.

도 2는 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1g 투여 후 270분간 획득한 MicroPET/CT 영상을 정량분석한 그래프를 나타내는 도면이다.

도 3은 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1h 투여 후 390분간 획득한 MicroPET/CT 영상을 정량분석한 그래프를 나타내는 도면이다.

도 4는 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1k 투여 후 390분간 획득한 MicroPET/CT 영상을 정량분석한 그래프를 나타내는 도면이다.

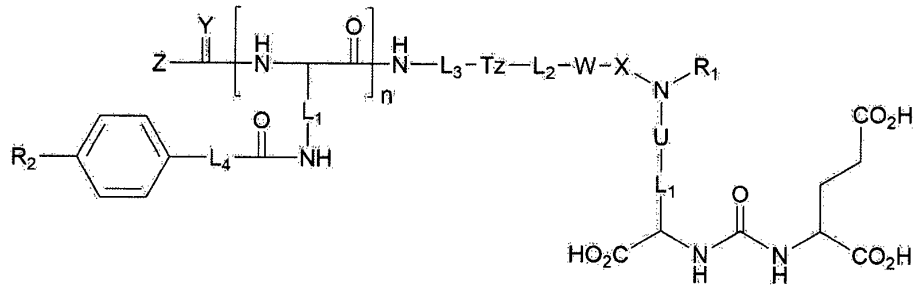
#### 【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

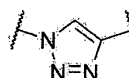
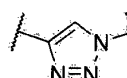
한편, 본 발명의 실시 형태는 여러가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시형태로 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

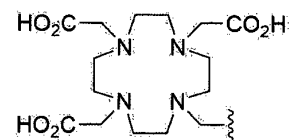
본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[화학식 1]

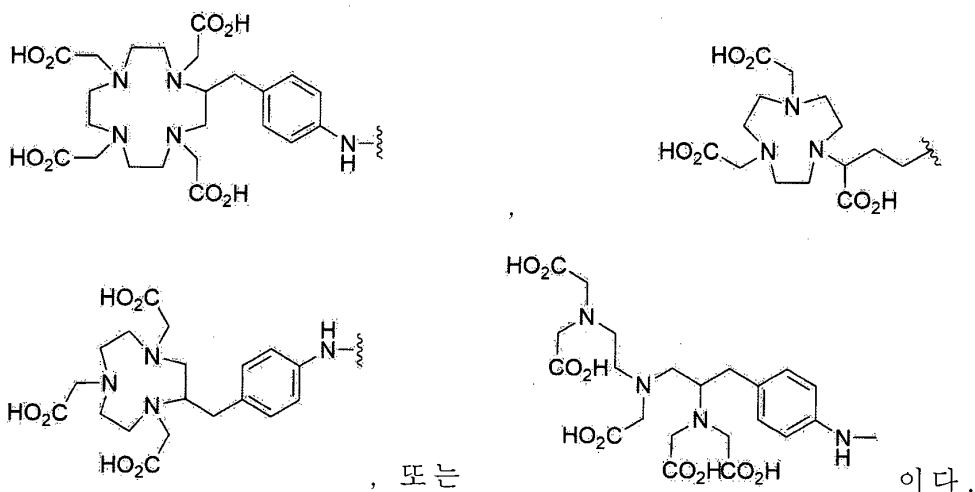


- 상기 화학식 1에서,  
 $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;  
 $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 6의 정수이고;  
 $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 3의 정수이고;  
 $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이고;

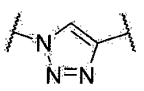
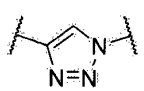
- $Tz$ 는 결합, , 또는  이고;  
 $L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;  
 $L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 1 내지 6의 정수이고;  
 $n$ 은 0 내지 1이고;  
 $R_2$ 은 수소,  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로겐이고;  
 $Y$ 는 산소 또는 황이고;  
 $Z$ 는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는

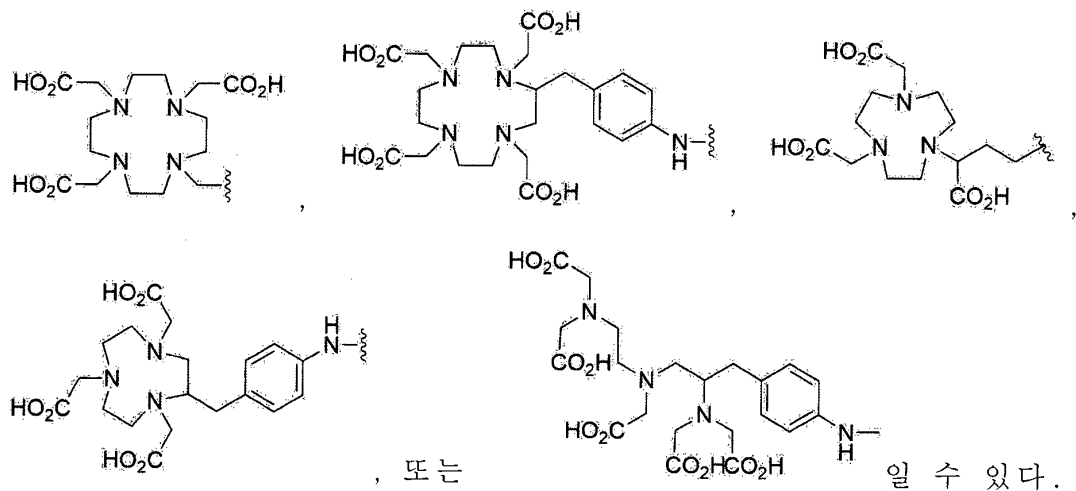


Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는



- 다른 측면에서,
- 5       상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$  이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 6의 정수이고;  
       상기  $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
       상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고,  
       여기서  $b$ 는 1 내지 4의 정수이고;  
       상기  $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 10       상기  $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$  피리  
       딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 1이고;  
       상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 6의 정  
       수이고;

- 상기  $Tz$ 는 결합, , 또는  이고;
- 15        $L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내  
       하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;  
       상기  $L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 2 내지 4의 정수이고;  
       상기  $n$ 은 0 내지 1이고;  
       상기  $R_2$ 은 수소,  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠  
 20       이고;  
       상기  $Y$ 는 산소 또는 황이고;  
       상기  $Z$ 는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성  
       금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177,  
       Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는



또 다른 측면에서,

5      상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 2 내지 4의 정수이고;

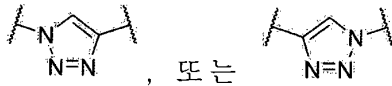
상기 U는 결합, 또는 -C(O)-이고;

상기 R<sub>1</sub>은 수소, 또는 -L<sub>5</sub>-CO<sub>2</sub>H이고, 여기서 L<sub>5</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-이고, 여기서 b는 1 내지 2의 정수이고;

상기 X는 결합, 또는  $-C(=O)-$ 이고;

10 상기 W는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는 피리딜이고;

상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 2의 정수이고;



상기 Tz는 결합,  $\text{N}=\text{N}$ , 또는  $\text{N}=\text{N}$  이고;

15 L<sub>3</sub>는 C<sub>1-12</sub>의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

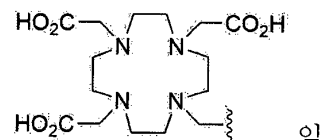
상기 L<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이고 ;

상기  $n$ 은 0 내지 1이고;

상기 R<sub>2</sub>은 수소, 메틸, 또는 할로젠이고;

상기 Y는 산소이고;

20 상기 Z는 방사성 금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성

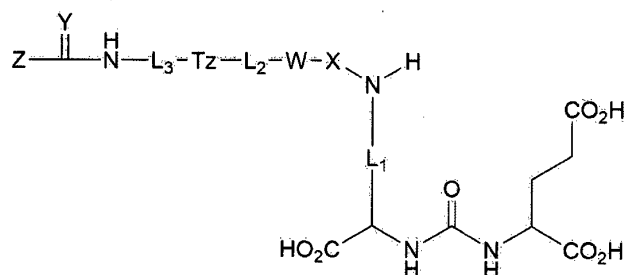


금속은 Ga-68, Cu-64, Lu-177이고, 킬레이터는  일 수 있다.

다른 측면에서,

25      상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물일 수 있다.

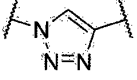
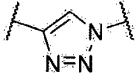
[화학식 1-1]



상기 화학식 1-1에서,

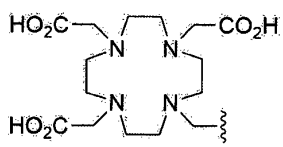
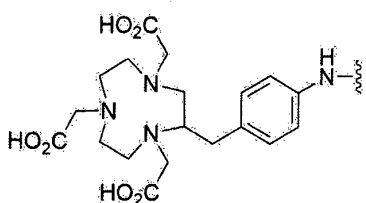
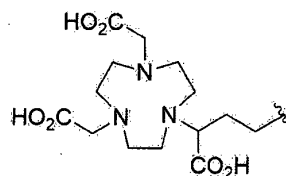
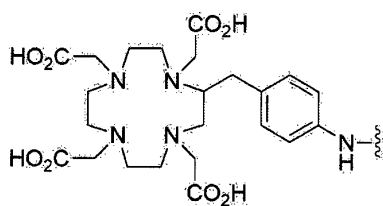
L<sub>1</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-이고, 여기서 a는 1 내지 8의 정수이고;

5 X는 결합, 또는 -C(O)-이고;

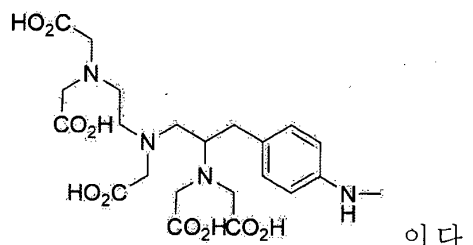
W는 결합, 또는 -NA<sub>1</sub>-이고, A<sub>1</sub>은 수소, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-피리딜이고, 여기서 c는 0 내지 3의 정수이고;L<sub>2</sub>는 결합, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-이고, 여기서 d는 1 내지 8의 정수이고;10 Tz는 결합, , 또는  이고;L<sub>3</sub>는 C<sub>1-12</sub>의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

Y는 산소 또는 황이고;

15 Z는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212,

Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는 ,

, 또는



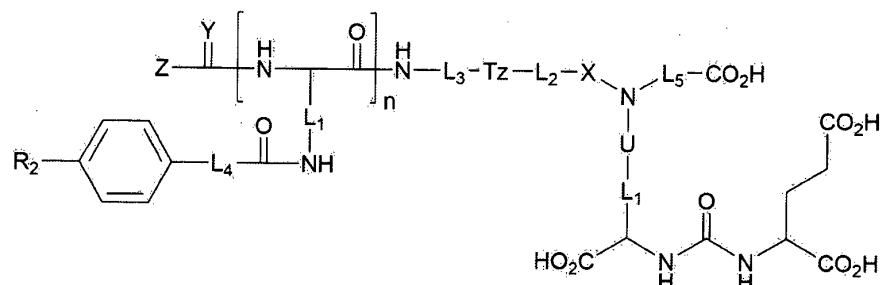
이다.

20

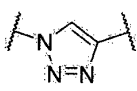
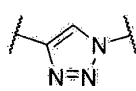
또 다른 측면에서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-2로 표시되는 화합물일 수 있다.

[화학식 1-2]



- 5        상기 화학식 1-2에서,  
 $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;  
 $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이  
 10    고;

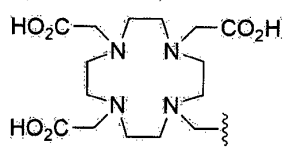
$Tz$ 는 결합, , 또는  이고;

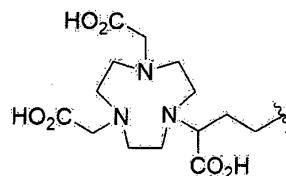
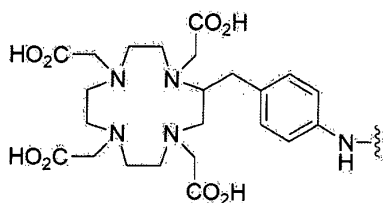
$L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

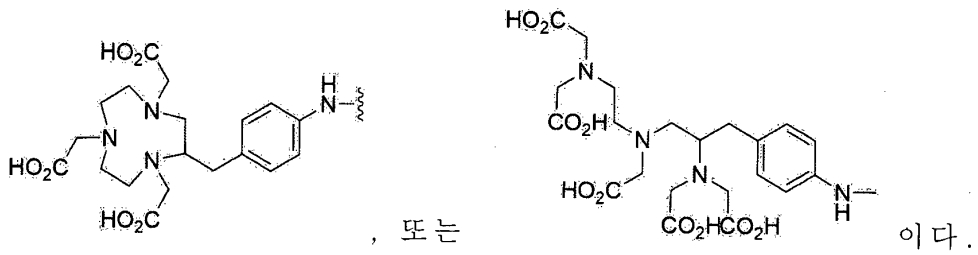
- 15     $L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 1 내지 6의 정수이고;  
 $n$ 은 0 내지 1이고;

$R_2$ 은 수소,  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠이고;  
 $Y$ 는 산소 또는 황이고;

$Z$ 는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212,

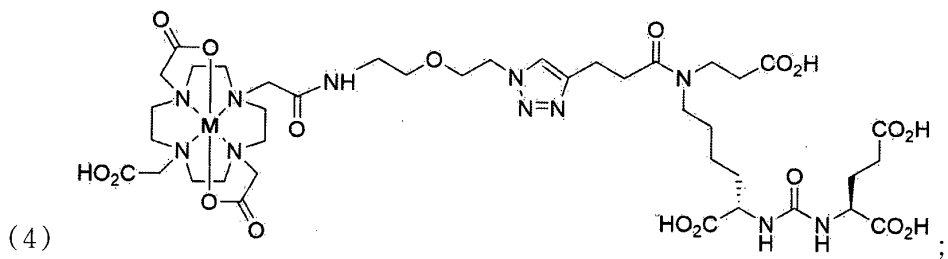
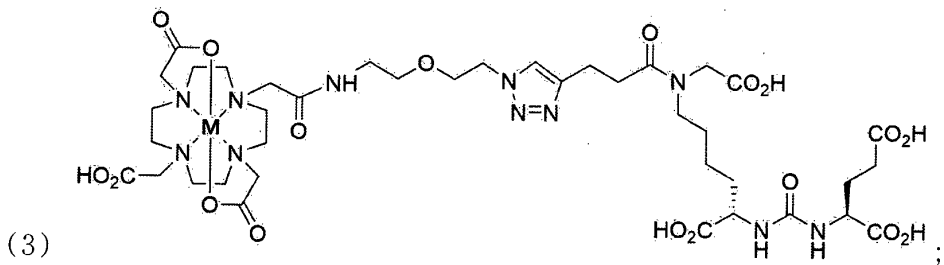
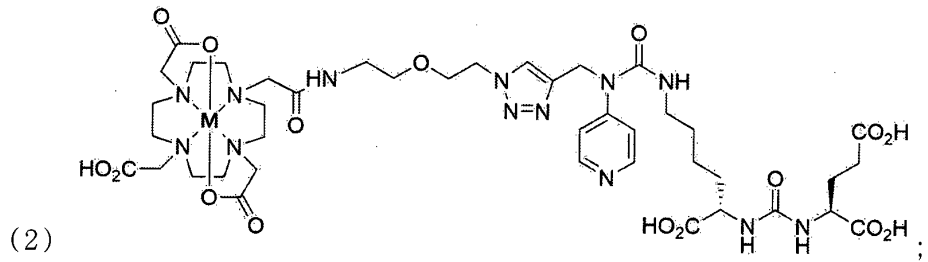
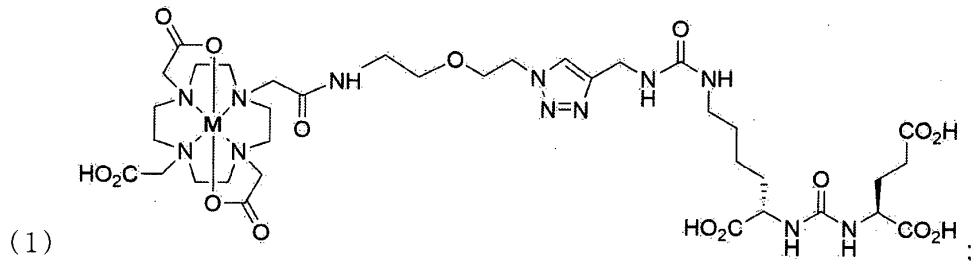
- 20    Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는 ,



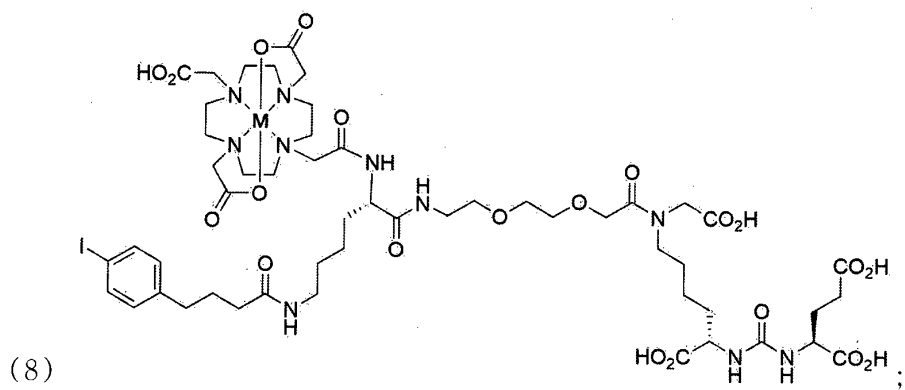
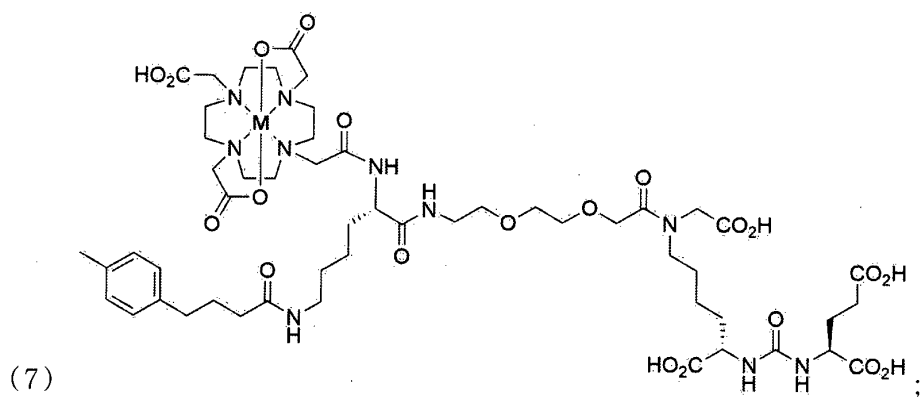
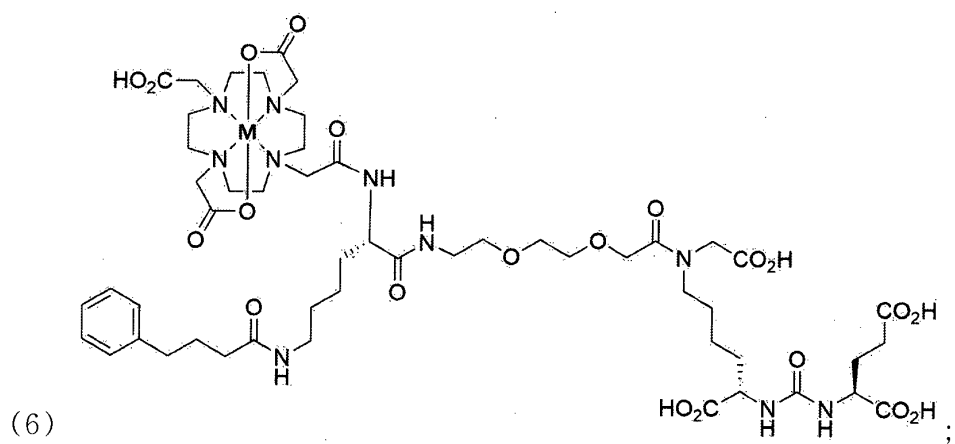
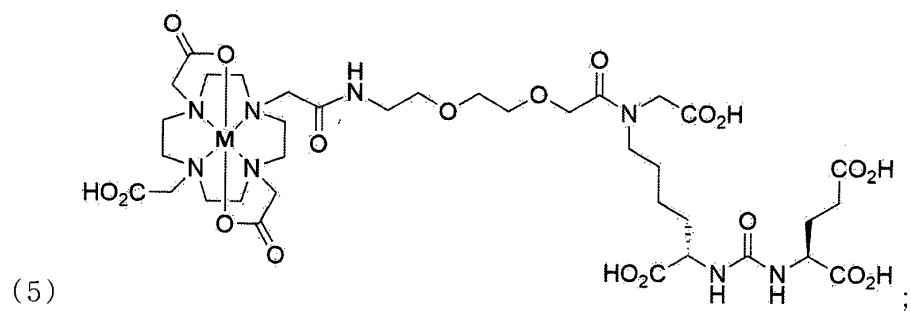


다른 측면에서,

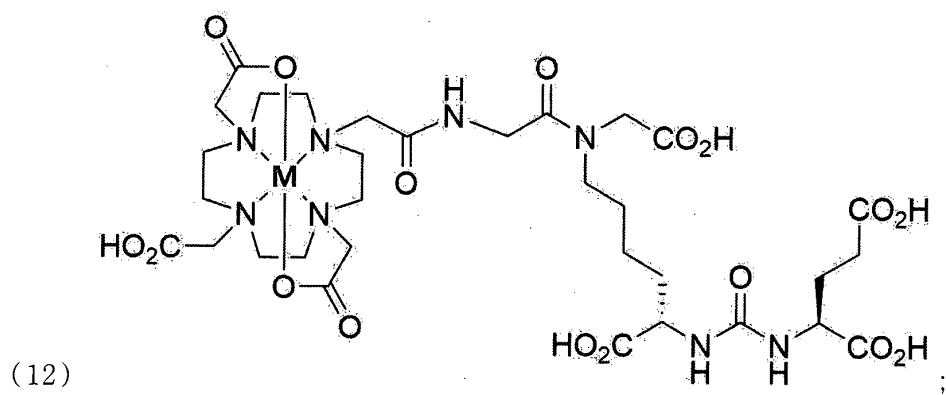
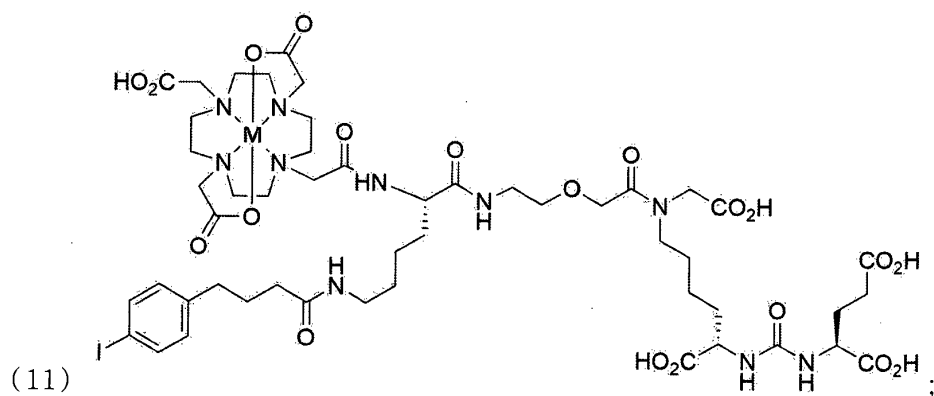
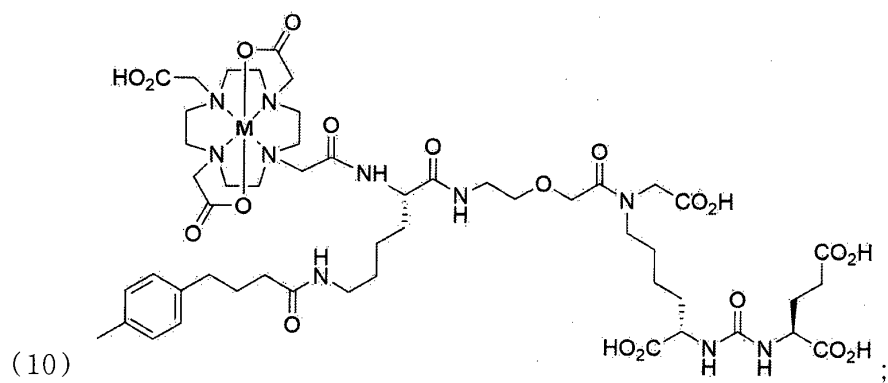
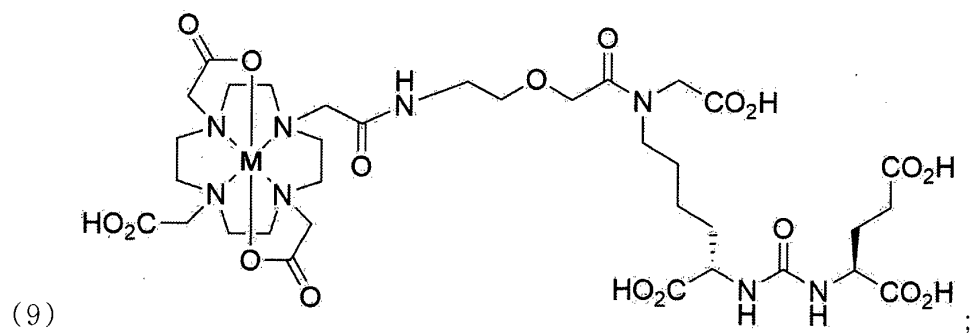
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로 선택되는 어느 하나의 화합물일 수 있다.

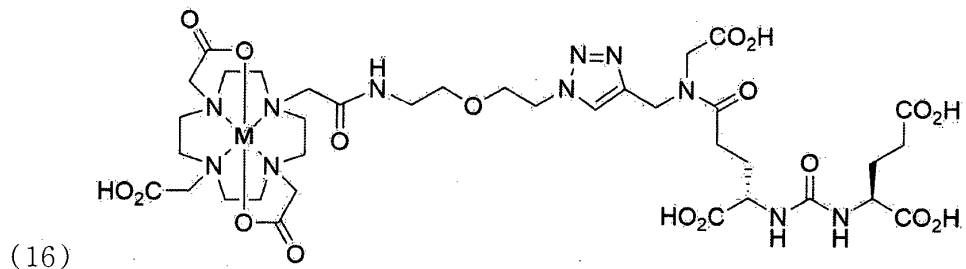
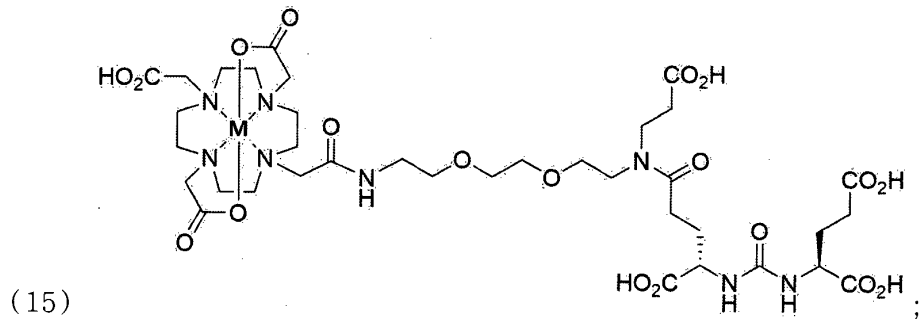
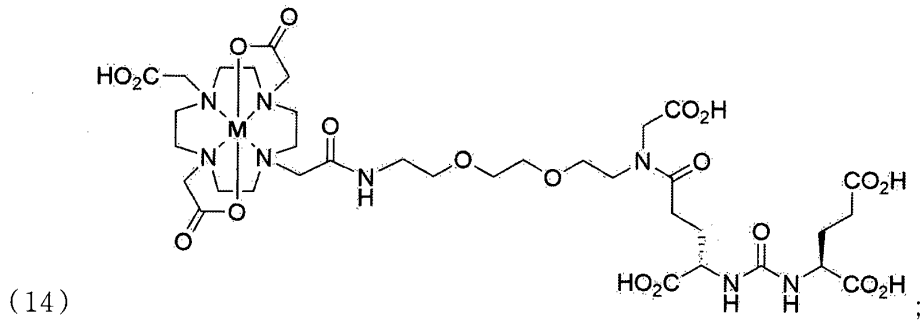
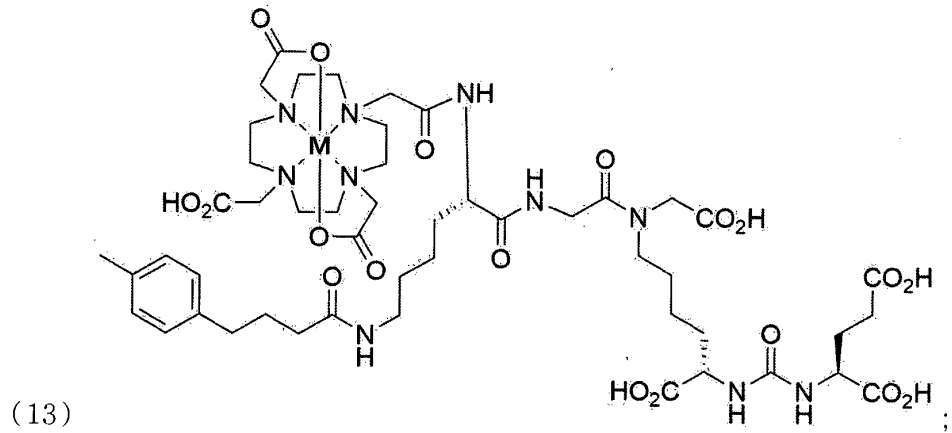


13



14



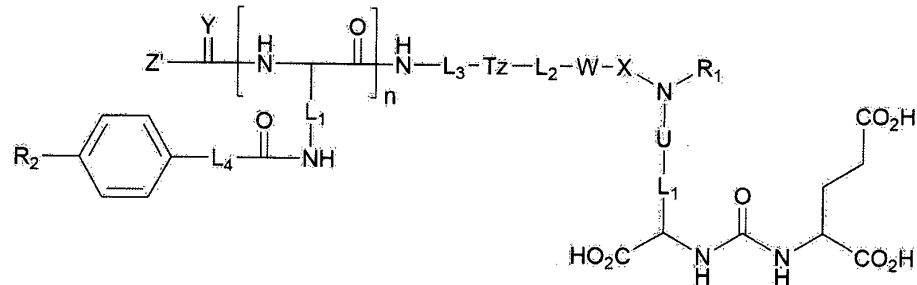


- 5 (이때, 상기 화학식에서 M은 방사성금속이고, 상기 방사성금속은 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

본 발명의 다른 일 측면은, 하기 화학식 2로 표시되는 화합물,

이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[화학식 2]



5       상기 화학식 2에서,

$L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;

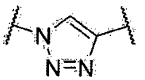
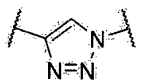
$U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 6의 정수이고;

10        $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 3의 정수이고;

$L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이고;

15        $Tz$ 는 결합, , 또는  이고;

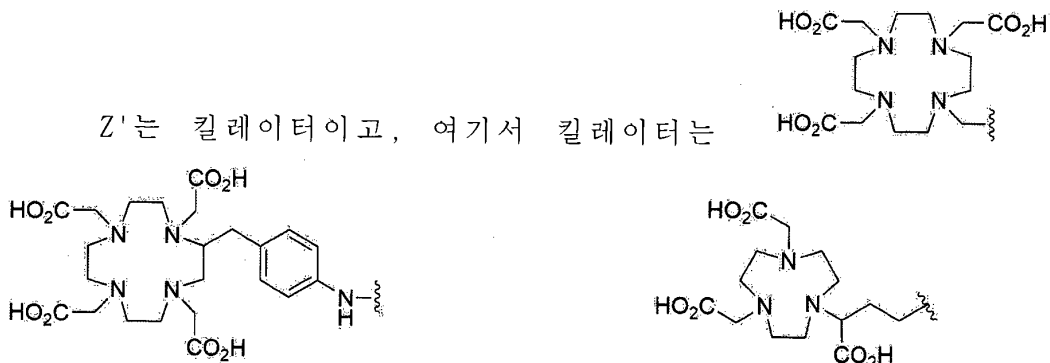
$L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

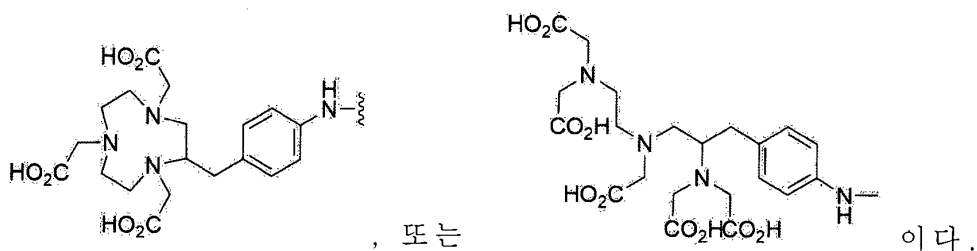
$L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 1 내지 6의 정수이고;

$n$ 은 0 내지 1이고;

20        $R_2$ 은 수소,  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠이고;

$Y$ 는 산소 또는 황이고;





다른 측면에서,

상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 6의 정수이고;

5 상기  $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 4의 정수이고;

상기  $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기  $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리  
10 딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 1이고;

상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 6의 정수이고;

상기  $T_z$ 는 결합, , 또는 이고;

$L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내  
15 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

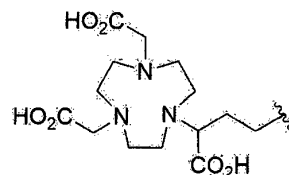
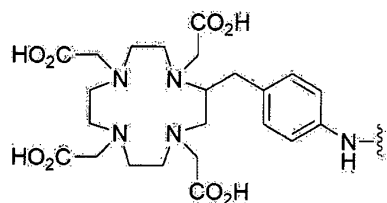
상기  $L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 2 내지 4의 정수이고;

상기  $n$ 은 0 내지 1이고;

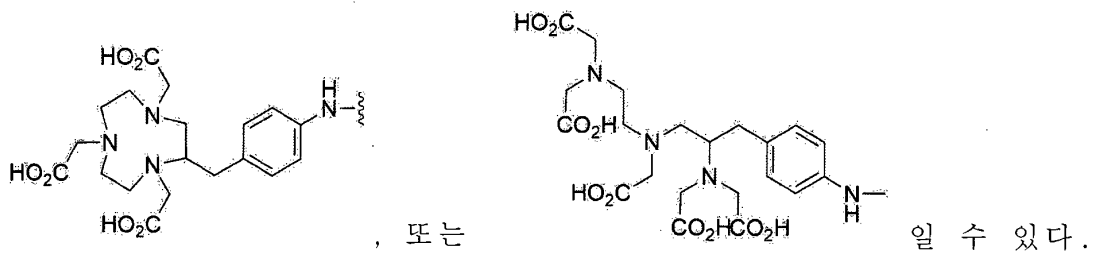
상기  $R_2$ 은 수소,  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠  
이고;

20 상기  $Y$ 는 산소 또는 황이고;

$Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는 ,



18



또 다른 측면에서,

상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 2 내지 4의 정수이고;

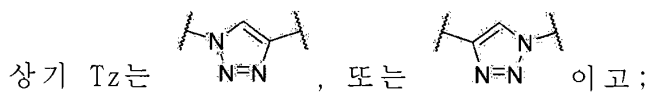
5 상기  $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$  이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 2의 정수이고;

상기  $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기  $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는 피리딜 이고;

10 상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 2의 정수이고;



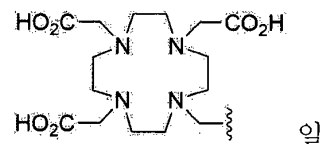
$L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

15 상기  $L_4$ 는  $-(CH_2)_3-$ 이고;

상기  $n$ 은 0 내지 1이고;

상기  $R_2$ 은 수소, 메틸, 또는 할로젠 이고;

상기  $Y$ 는 산소이고;

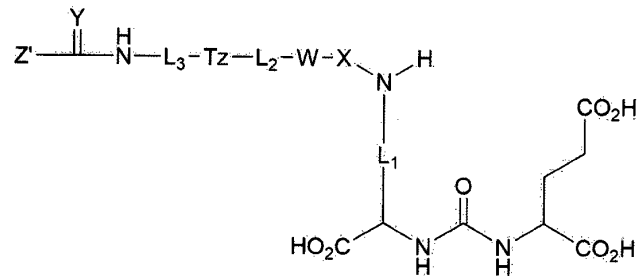


20  $Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는 수 있다.

다른 측면에서,

상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2-1로 표시되는 화합물일 수 있다.

25 [화학식 2-1]



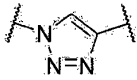
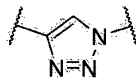
상기 화학식 2-1에서,

$L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;

$X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

5  $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 3의 정수이고;

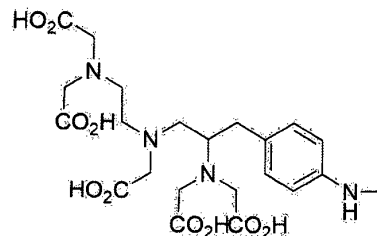
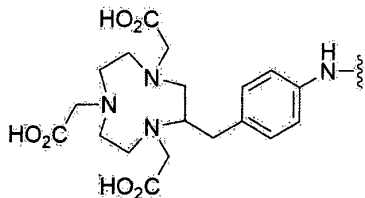
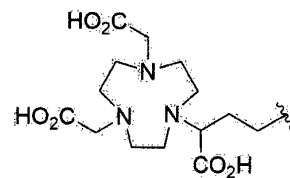
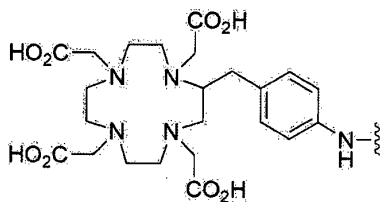
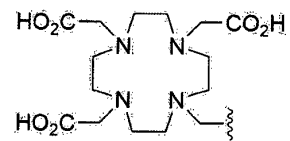
$L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이고;

$Tz$ 는 결합, , 또는  이고;

10  $L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

$Y$ 는 산소 또는 황이고;

$Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는



15

, 또는

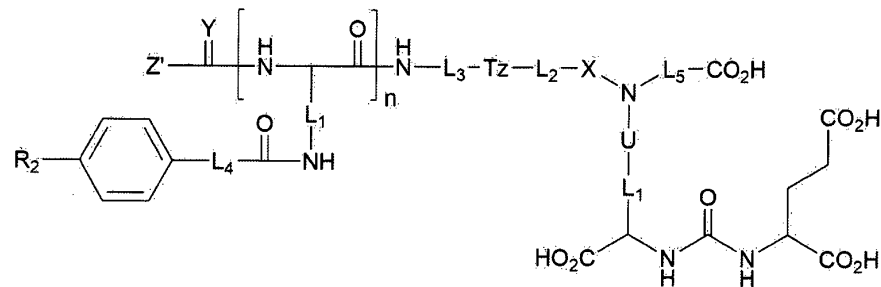
이다.

또 다른 측면에서,

상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2-2로 표시되는 화합물일 수 있다.

20

[화학식 2-2]



상기 화학식 2-2에서,

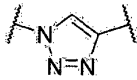
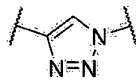
$L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 8의 정수이고;

$U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이

고;

$Tz$ 는 결합, , 또는  이고;

$L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내

하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

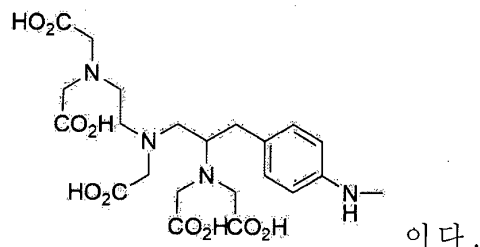
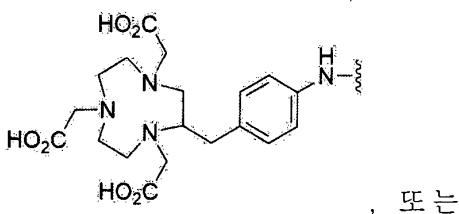
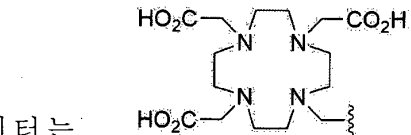
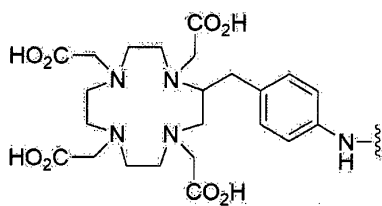
$L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 1 내지 6의 정수이고;

$n$ 은 0 내지 1이고;

$R_2$ 은 수소,  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠이고;

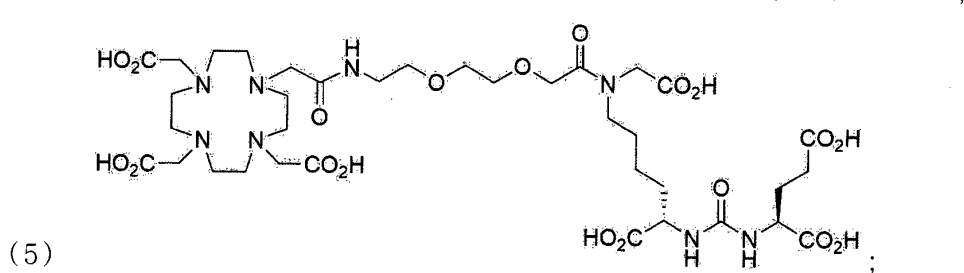
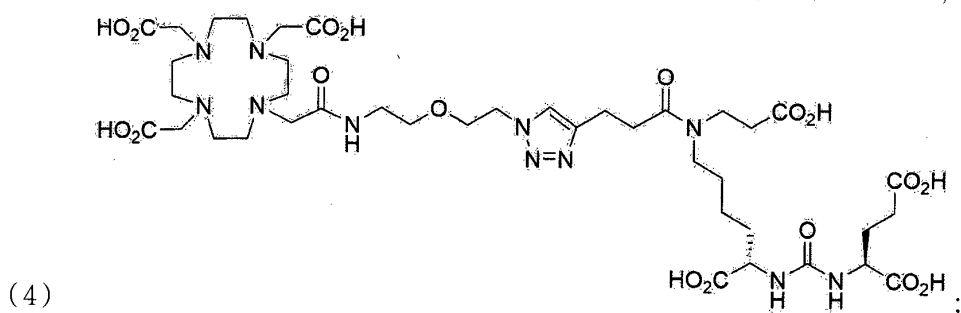
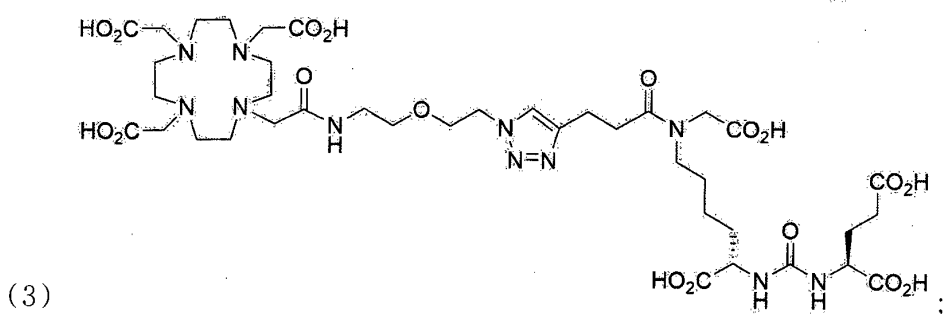
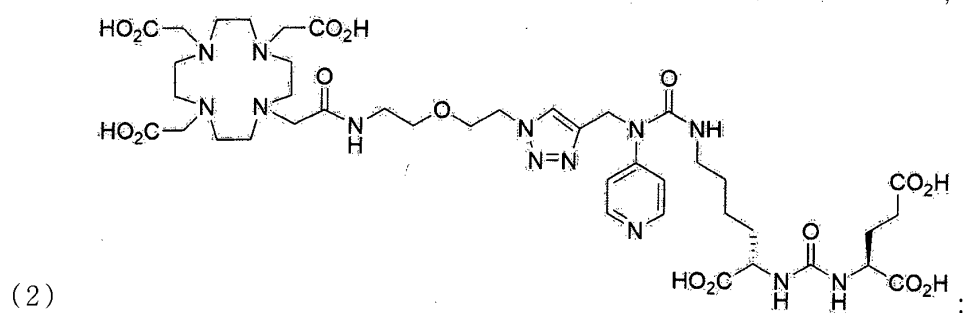
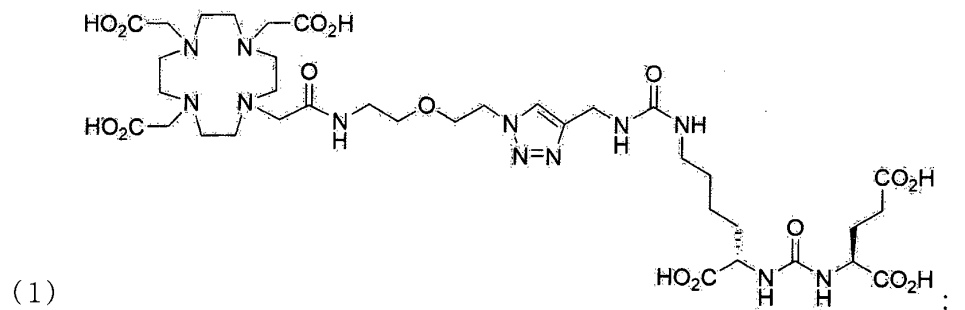
$Y$ 는 산소 또는 황이고;

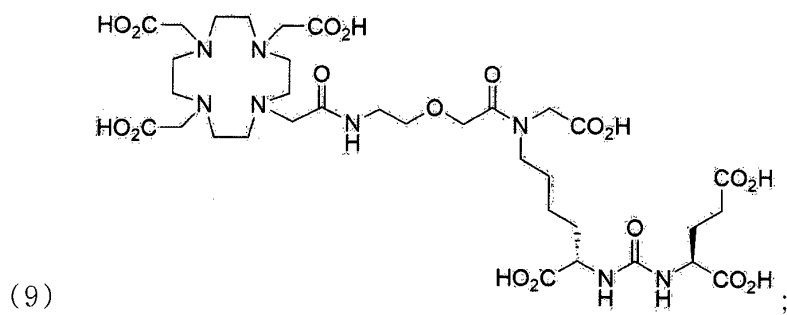
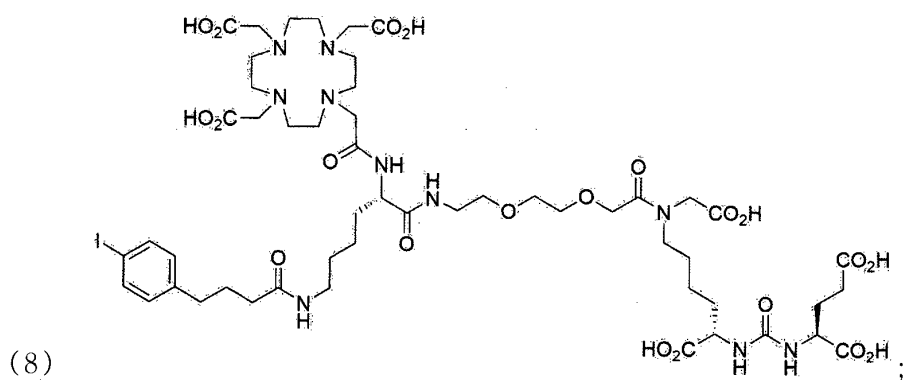
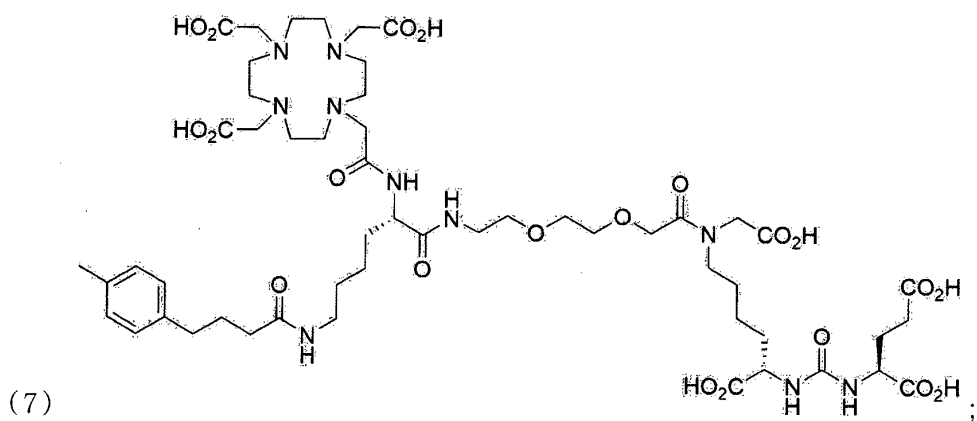
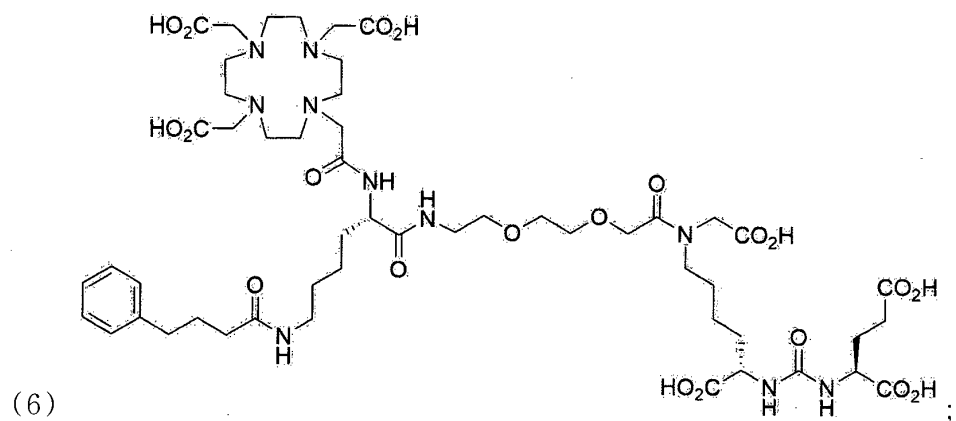
$Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는

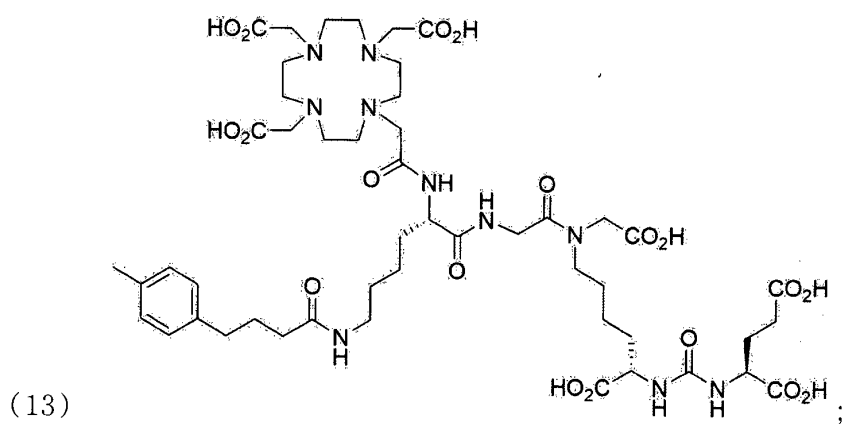
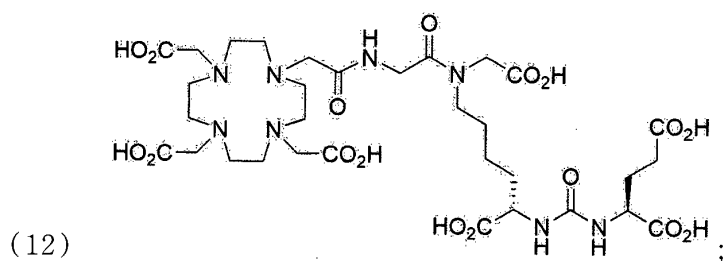
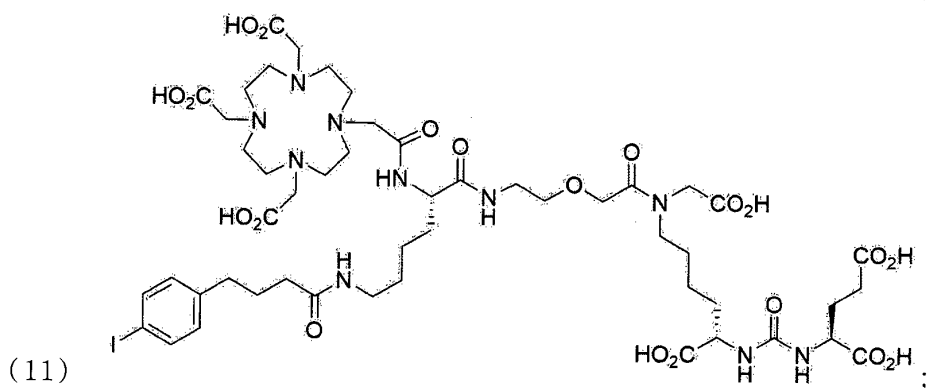
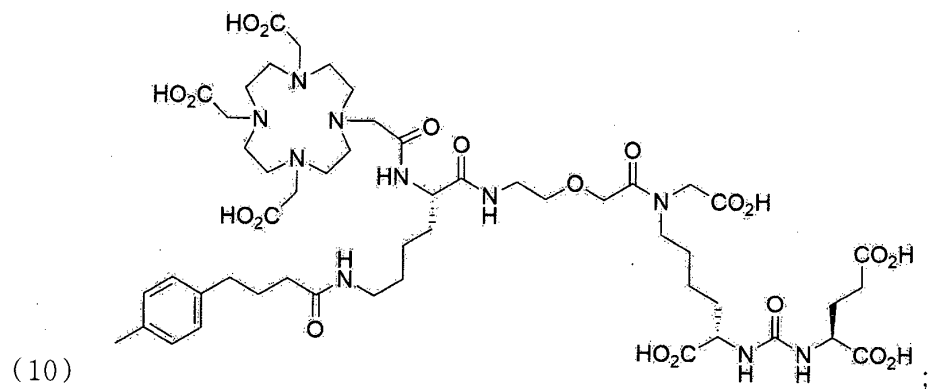


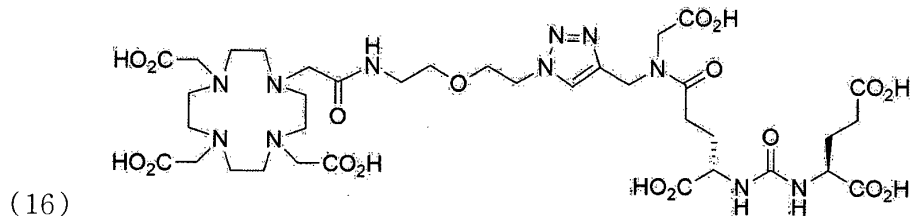
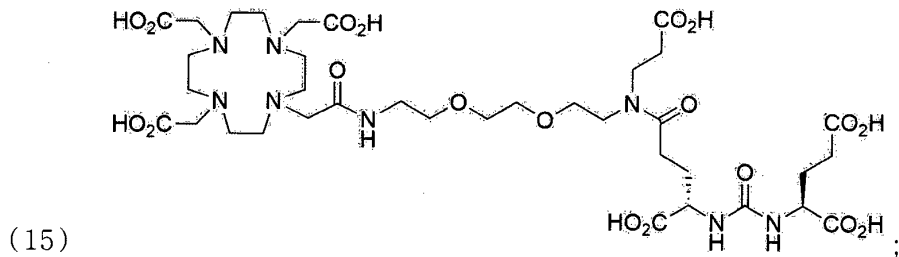
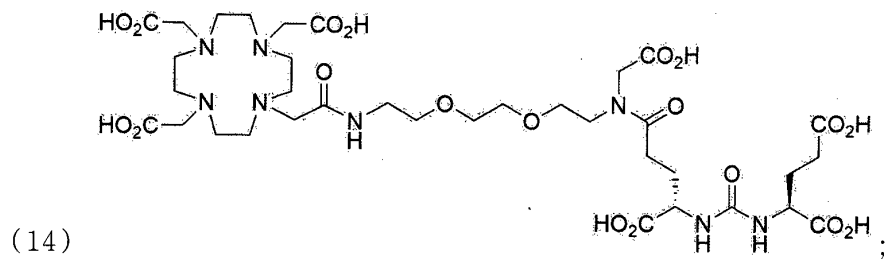
다른 측면에서,

상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로 선택되는 어느 하나의 화합물일 수 있다.









- 5        본 발명의 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물은  
 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학  
 적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유  
 용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화  
 수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르  
 10    복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및  
 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은  
 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산,  
 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸  
 15    마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한  
 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바  
 이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디  
 하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드,  
 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이  
 20    트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티  
 라이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말  
 로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에  
 이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로  
 로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조  
 25    에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네  
 이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트,

페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설폰네이트, 프로판설폰네이트, 나프탈렌-1-설폰네이트, 나프탈렌-2-설폰네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

5       본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1 또는 화학식 2의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

10       또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

20       나아가, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 전립선암 진단용 조성물을 제공한다.

25       상기 전립선암 진단용 조성물은 상기 화합물을 전립선암 세포에 과다 발현하는 전립선특이 세포막 항체(Prostate-Specific Membrane Antigen, PSMA)에 선택적으로 결합하여 전립선암을 진단하는 것일 수 있다.

30       본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 전립선암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

35       상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한

40

단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

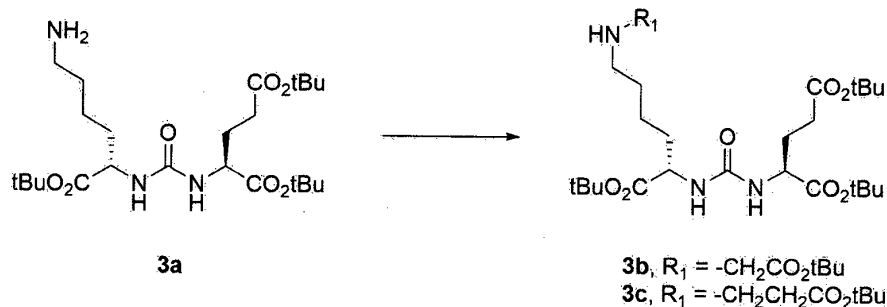
경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

#### 【발명의 실시를 위한 형태】

이하, 본 발명을 후술하는 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명한다.

단, 후술하는 실시예 및 실험예는 본 발명을 일부 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

#### <실시예 1> 화합물 3b, 3c의 제조



### 화합물 3b의 제조

화합물 **3a** (5.2 g, 10.66 mmol)를 디클로로메탄 (100 mL)에 녹이고, 0 °C로 냉각한 다음, tert-부틸 브로모아세테이트 (1.9 mL, 12.8 mmol)를 천천히 가하였다. 0 °C를 유지하며 트리에틸아민 (2.2 mL, 16 mmol)을 천천히 가하고 온도를 실온으로 서서히 올리면서 교반시켰다. 3시간 동안 교반한 뒤, 물 (50 mL)를 가한 다음 디클로로메탄 (50 mL, 2회)으로 유기화합물을 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산나트륨으로 처리한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **3b** (3.36 g, 52%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39-1.53 (m, 36H), 1.55-1.89 (m, 5H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.22-2.37 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.28-4.36 (m, 2H), 5.07-5.10 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.6, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2, 28.5, 29.6, 31.6, 32.8, 49.0, 51.7, 53.0, 53.5, 80.5, 81.1, 81.6, 82.0; 156.8, 171.9, 172.1, 172.4, 172.5;

MS (ESI)  $m/z$  602  $[\text{M}+\text{H}]^+$

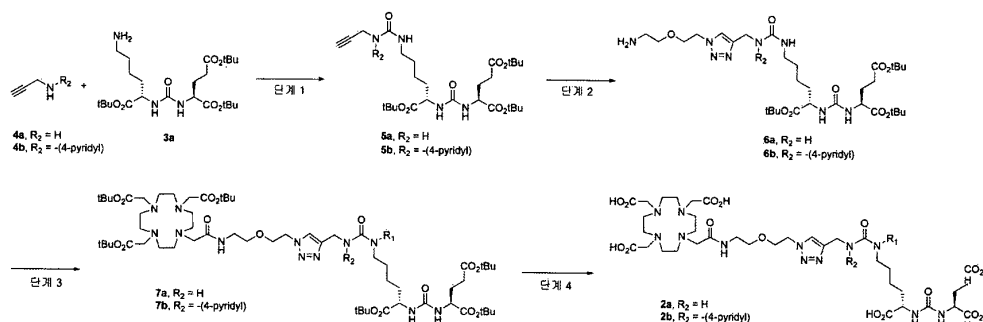
### 화합물 3c의 제조

화합물 **3a** (500 mg, 1.03 mmol)을 에탄올 (10 mL)에 녹인 후 0 °C에서 10 분 간 교반시킨 뒤 tert-부틸 아크릴레이트 (0.38 mL, 2.58 mmol)를 천천히 넣고 0 °C에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 후 용매를 제거하고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (8% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **3c** (0.23 g, 37%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 18H), 1.48-1.65 (m, 3H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.48 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.86 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 5.26 (dd,  $J = 13.0, 8.2$  Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  616  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### <실시예 2> 화합물 2a, 2b의 제조



### 단계 1: 화합물 5a의 제조

트리포스젠 (107 mg, 0.36 mmol)을 아세토니트릴 (5.0 mL)에 녹인 후 아세토니트릴 (10 mL)에 녹인 화합물 **3a** (500 mg, 1.03 mmol)을 0 °C에서 천천히 넣어준 다음 트리에틸아민 (0.50 mL, 3.61 mmol)을 가한 뒤 30분 동안 교반시켰다. 프로파질아민 (**4a**, 0.072 mL, 1.13 mmol)을 0 °C에서 가하고 15분 뒤 1시간 동안 상온에서 교반시킨 후 감압하에 농축한 다음 물을 가한 뒤 에틸아세테이트를 이용하여 유기 화합물을 3번 반복하여 추출하였다. 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 흰색의 고체 화합물 **5a** (492 mg, 84%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.30 (m, 2H), 1.44 (s, 18H), 1.48 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.29-2.40 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.36 (sext, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.89 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.4, 27.7, 27.8, 27.9, 28.0, 29.6, 29.7, 31.7, 32.1, 39.4, 53.3, 54.2, 70.5, 80.7, 81.4, 81.5, 83.1, 158.0, 158.2, 172.0, 172.3, 174.6;

MS (ESI) *m/z* 569 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 1: 화합물 5b의 제조

화합물 **4b** (200 mg, 1.51 mmol)를 아세토니트릴 (5.0 mL)에 녹인 후 4-니트로페닐 클로로포메이트 (305 mg, 1.51 mmol)을 0 °C에서 천천히 넣어준 다음 트리에틸아민 (0.50 mL, 3.61 mmol)을 가한 뒤 30분 동안 교반시켰다. 아세토니트릴 (10 mL)에 녹인 화합물 **3a** (886 mg, 1.82 mmol)을 0 °C에서 천천히 넣어주고 디이소프로필에틸아민 (0.324 mL, 1.82 mmol)을 가한 다음 15분 뒤 100 °C에서 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 상온으로 식힌 다음 물을 첨가하고 에틸아세테이트를 이용하여 유기 화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를

무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **5b** (836 mg, 86%)을 얻었다.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27-1.37 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 18H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.35 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.16 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.50 (ddd,  $J$  = 25.2, 18.0, 2.4 Hz, 2H), 5.21 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H),  
10 5.50 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 8.59 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.4, 27.9, 28.0, 28.1, 28.3, 29.4, 31.6, 32.4, 38.2, 40.7, 52.9, 53.3, 72.9, 79.3, 80.5, 81.6, 82.0, 119.5, 149.6, 151.2, 155.3, 157.1, 172.3, 172.4, 172.5;  
15 MS (ESI)  $m/z$  646  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 2: 화합물 6a의 제조

- 20 화합물 **5a** (0.8 g, 1.4 mmol)과 2-아미노에틸, 2'-아자이도에틸 에테르 (0.37 g, 2.81 mmol)를 에탄올 (20 mL)에 녹이고 1 M  $\text{CuSO}_4$  (0.28 mL, 0.28 mmol), 2 M 아스코르브산나트륨 (0.21 mL, 0.42 mmol)을 넣고, 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 여과한 뒤 감압하에서 용매를 제거하고 농축물을 NH 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **6a** (0.45 g, 46%)을 얻었다.

- 25 MS (ESI)  $m/z$  699  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 2: 화합물 6b의 제조

- 30 화합물 **5b** (880 mg, 1.4 mmol)와 2-아미노에틸, 2'-아자이도에틸 에테르 (0.26 g, 2.00 mmol), 1 M  $\text{CuSO}_4$  (0.27 mL, 0.27 mmol), 2 M 아스코르브산 나트륨 (0.20 mL, 0.41 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **6a**의 제조와 동일한 방법으로 화합물 **6b** (450 mg, 42%)을 얻었다.

- 35 MS (ESI)  $m/z$  776  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 3: 화합물 7a의 제조

- 40 DOTA-tris(tBu) 에스터 (0.44 g, 0.77 mmol)를 디클로로메탄 (15 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 0.13 g, 0.97 mmol), TBTU (0.31 g, 0.97 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.224 mL, 0.13 mmol)를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반시켰다. 화합물 **6a** (0.45 g, 0.64 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹여서 넣고 1시간 교반시켰다. 물 (20 mL)를 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (20 mL x 2)으

로 유기화합물을 추출하였다. 유기용매를 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (4% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **7a** (0.32 g, 40%)을 얻었다.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.45-1.50 (m, 69H), 1.52-1.74 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 4H), 2.25-2.38 (m, 6H), 3.09-3.16 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 4H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.81-3.86 (m, 4H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.18-4.25 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 4H), 4.55 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H), 7.84  
10 (s, 0.7H), 7.86 (s, 0.3H);  
MS (ESI)  $m/z$  1254  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 3: 화합물 **7b**의 제조

- DOTA-tris(tBu) 에스터 (270 mg, 0.46 mmol), 하이드록시벤조트  
15 리아졸 (HOBt, 0.078 g, 0.58 mmol), TBTU (0.19 g, 0.58 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.134 mL, 0.77 mmol), 화합물 **6b** (0.30 g, 0.39 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **7a**의 제조와 동일한 방법으로 화합물 **7a** (0.15 g, 29%)을 얻었다.

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.35-1.49 (m, 63H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 3H), 2.27-2.34 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 8H), 3.51 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 3.69-3.78 (m, 5H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 4H),  
25 = 6.4 Hz, 2H);  
MS (ESI)  $m/z$  1331  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 4: 화합물 **2a**의 제조

- 30 화합물 **7a** (300 mg, 0.24 mmol)을 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (6 mL)에 넣고 5시간 교반시켰다. 다이에틸 에테르 (20 mL)를 넣어 침전을 시키고 난 후 원심분리기를 이용해 분리하였다. 이 혼합물을 HPLC로 분리하고 동결건조기로 건조하여 고체 형태인 화합물 **2a** (115 mg, 52%)를 얻었다.

- 35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.31-1.44 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.52 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 3.14-3.55 (m, 26H), 3.58 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 3H), 3.62-3.93 (m, 6H), 3.96 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 4.18 (dd,  $J$  = 13.6, 4.8 Hz, 1H),  
40 4.27 (dd,  $J$  = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H);  
MS (ESI)  $m/z$  918  $[\text{M}+\text{H}]^+$

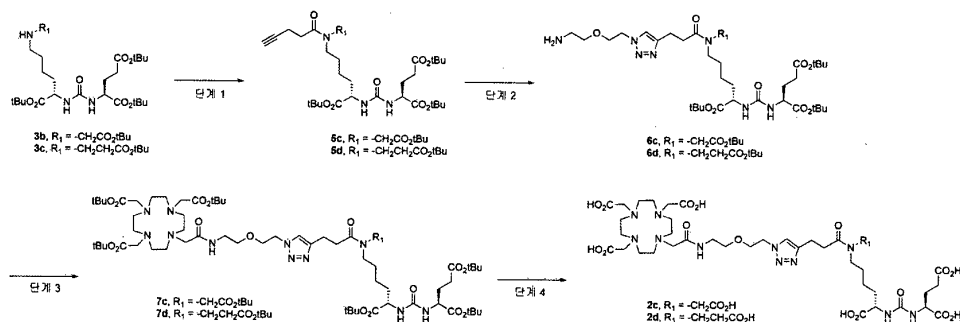
#### 단계 4: 화합물 2b의 제조

화합물 7a (28 mg, 21  $\mu$ mol)과 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.4 mL)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 2a의 제조와 동일한 방법으로 고체 형태인 화합물 2b (10 mg, 48%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.31-1.44 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.90-3.48 (m, 18H), 5.52 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 3H), 3.61-3.88 (m, 6H), 3.92 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 4.16 (dd,  $J$  = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J$  = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.59 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  995  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### <실시예 3> 화합물 2c, 2d의 제조



#### 단계 1: 화합물 5c의 제조

4-펜티노익산 (82 mg, 0.83 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 뒤, 0 °C로 냉각한 다음, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (190 mg, 0.91 mmol)와 화합물 3c (0.5 g, 0.83 mmol)을 넣고 실온에서 1시간 교반시켰다. 유기층을 여러 번 여과한 뒤 감압하에서 용매를 제거하고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (30% 에틸아세테이트/*n*-헥산)로 분리하여 화합물 5c (0.29 g, 52%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34-1.67 (m, 39H), 1.68-2.02 (m, 5H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.37-2.56 (m, 5H), 3.22 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.17-4.29 (m, 2H), 5.49-5.52 (m, 1.5H), 5.60 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 0.5 Hz);

MS (ESI)  $m/z$  704  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

#### 단계 1: 화합물 5d의 제조

4-펜티노익산 (32 mg, 0.32 mmol), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (74 mg, 0.36 mmol), 화합물 3c (0.20 g, 0.32 mmol)를 사용하

는 것을 제외하고 상기 화합물 **5c**의 제조와 동일한 방법으로 화합물 **5d** (0.18 g, 79%)을 얻었다.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41-1.43(m, 27), 1.44 (s, 9H),  
 5 1.51-1.63 (m, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 1H), 2.01-  
 2.08 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 5H), 2.57-2.60 (m,  
 1H), 3.26 (dt, *J* = 21.2, 7.7 Hz, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H),  
 4.24-4.35 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* =  
 61.2, 8.0 Hz, 1H);  
 10 MS (ESI) *m/z* 718 [M+Na]<sup>+</sup>

#### 단계 2: 화합물 **6c**의 제조

- 화합물 **5c** (0.26 g, 0.38 mmol), 2-아미노에틸, 2'-아지도에틸  
 에테르 (60 mg, 0.46 mmol)을 에탄올 (5 mL)에 녹이고 1 M CuSO<sub>4</sub>  
 15 (0.076 mL, 0.076 mmol), 2 M 아스코르브산 나트륨 (0.057 mL, 0.11  
 mmol)를 넣고, 1시간 교반시켰다. 여과한 뒤 감압하에서 용매를 제거  
 하고 농축물을 NH-실리카겔 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로  
 메탄)로 분리하여 화합물 **6c** (0.27 g, 87%)을 얻었다.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.37-1.55 (m, 36H), 1.56-  
 1.70 (m, 2H), 1.71-1.94 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 2H), 2.24-2.40 (m,  
 2H), 2.58-2.91 (m, 2H), 2.92-3.12 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 4H),  
 3.49-3.76 (m, 4H), 3.77-3.92 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 4.45-4.28 (m,  
 3H), 4.46-4.65 (m, 1H);  
 25 MS (ESI) *m/z* 813 [M+H]<sup>+</sup>

#### 단계 2: 화합물 **6d**의 제조

- 화합물 **5d** (0.10 g, 0.14 mmol)와 2-아미노에틸, 2'-아지도에틸  
 에테르 (21 mg, 0.16 mmol), 1 M CuSO<sub>4</sub> (0.030 mL, 0.030 mmol), 2 M  
 30 아스코르브산 나트륨 (0.020 mL, 0.040 mmol)를 사용하는 것을 제외하  
 고 상기 화합물 **6c**의 제조와 동일한 방법으로 화합물 **6d** (60.0 mg,  
 50%)을 얻었다.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23-1.30 (m, 2H), 1.40 (s, 18H),  
 35 1.42 (s, 18H), 1.68 (s, 6H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H),  
 2.24-2.35 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.96-  
 3.08 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.28-3.54 (m, 3H), 3.81 (t, *J* =  
 8.0 Hz, 2H), 4.24-4.42 (m, 2H), 4.47-4.55 (m, 2H), 5.59 (dd, *J* =  
 53.4, 7.4 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 37.6, 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* =  
 40 16.4 Hz, 1H);  
 MS (ESI) *m/z* 826 (M+H)<sup>+</sup>

### 단계 3: 화합물 7c의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (84 mg, 0.015 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 25 mg, 0.019 mmol), TBTU (59 mg, 0.019 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.042 mL, 0.25 mmol)를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반시켰다. 화합물 6c (100 mg, 0.12 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에 녹여서 넣고 1시간 교반시켰다. 물 (10 mL)를 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL X 2)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/다이클로로메탄)로 분리하여 화합물 7c (95 mg, 56%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.42-1.65 (m, 63H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.95-3.69 (m, 40H), 3.74 (s, 3H), 3.79-3.92 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 4.11-4.20 (m, 3H), 4.50-4.58 (m, 2H);  
MS (ESI)  $m/z$  1388  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

### 단계 3: 화합물 7d의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (29 mg, 0.073 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 12 mg, 0.091 mmol), TBTU (29 mg, 0.091 mmol), 디이소프로필에틸아민 (15.86  $\mu\text{L}$ , 91.07  $\mu\text{mol}$ ), 화합물 6d (50 mg, 60.5  $\mu\text{mol}$ )를 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 7c의 제조와 동일한 방법으로 화합물 7d (51 mg, 61%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.75-0.94 (m, 2H), 1.23-1.61 (m, 63H), 1.69 (s, 5H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 3H), 2.21 (bs, 2H), 2.27-2.37 (m, 3H), 2.41-2.48 (m, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.94-3.06 (m, 3H), 3.20-3.38 (m, 5H), 3.43-3.56 (m, 4H), 3.60 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.66-3.75 (m, 5H), 3.80 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.19 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 2H), 5.47 (dd,  $J = 26.8, 8.0$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 12.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 41.2$  Hz, 1H)  
MS (ESI)  $m/z$  1381  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 4: 화합물 2c의 제조

화합물 7c (60 mg, 0.044 mmol)를 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (2 mL)에 넣고 4시간 교반시켰다. 다이에틸 에테르 (20 mL)를 넣어 침전을 시키고 난 후 원심분리기를 이용해 분리하였다. 이 혼합물을 HPLC로 분리하고 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 2c (25 mg, 58%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.10-1.30 (m, 2H), 1.31-1.50 (m,

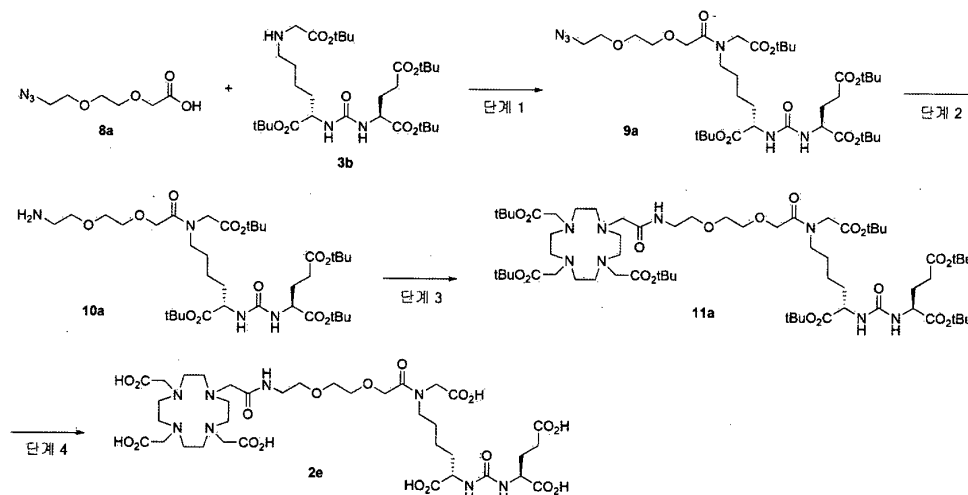
2H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H),  
 1.99-2.09 (m, 1H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.77-  
 2.80 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 3H), 3.00-3.19 (m, 7H), 3.21-3.42 (m,  
 11H), 3.46-3.47 (m, 3H), 3.49-3.72 (m, 4H), 3.82-3.86 (m, 3H),  
 5 3.95 (s, 2H), 4.01-4.15 (m, 4H), 4.53-4.56 (m, 2H), 7.84 (s, 1H);  
 MS (ESI)  $m/z$  974  $[M+H]^+$

#### 단계 4: 화합물 2d의 제조

10 화합물 7d (40 mg, 0.029 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기  
 화합물 2c의 제조와 동일한 방법으로 고체 화합물 2d (19 mg, 66%)를  
 얻었다..

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.25-1.42 (m, 2H), 1.44-1.64 (m,  
 2H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H),  
 15 2.14-2.22 (m, 0.5H), 2.52 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.2$   
 Hz, 1.5H), 2.64 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H),  
 2.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.03-3.07 (m, 3H), 3.08-3.54 (m, 19H),  
 3.55-3.65 (m, 7H), 3.66-3.87 (m, 4H), 3.96 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H),  
 4.17-4.22 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 7.92 (s,  
 20 0.6H), 7.93 (s, 0.4H);  
 MS (ESI)  $m/z$  974  $[M+H]^+$

#### <실시예 4> 화합물 2e의 제조



#### 단계 1: 화합물 9a의 제조

25 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 3b (600 mg, 0.997 mmol)을  
 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드  
 (DCC, 226 mg, 1.04 mmol)을 상온에서 천천히 넣어준 다음 2-(2-(2-아  
 30 자이도에톡시)에톡시)아세트산 8a (N<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>COOH, 226 mg,  
 1.20 mmol)을 가한 뒤 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클

로로메탄를 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (60% 에틸아세테이트/n-헥산)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **9a** (520 mg, 67%)을 얻었다.

5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.44-1.49 (m, 36H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 4H), 3.65-3.72 (m, 6H), 3.96 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.11-4.22 m, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.32-6.36 (m, 1H);

10

MS (ESI)  $m/z$  773  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 2: 화합물 10a의 제조

상기 단계 1에서 합성한 **9a** (490 mg, 0.634 mmol)를 에탄올 (20 mL)에 녹인 후 팔라듐 (10% Palladium on carbon, 67 mg)를 넣고 수소 하에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 여과시킨 후 에탄올로 세척한 다음 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (4% 메탄올/디클로로메탄, NH 실리카겔)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **10a** (425 mg, 90%)을 얻었다.

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.34-1.39 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 36H), 1.51-1.65 (m, 4H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.31 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.52 (q,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.61-3.66 (m, 3H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.97 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.13-4.21 (m, 2H), 4.32 (s, 2H);

25

MS (ESI)  $m/z$  747  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 3: 화합물 11a의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (55 mg, 0.096 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 22 mg, 0.160 mmol), TBTU (52 mg, 0.160 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.042 mL, 0.241 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 단계 2에서 합성한 **10a** (60 mg, 0.080 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄를 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **11a** (75 mg, 71%)을 얻었다.

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.44-1.50 (m, 63H), 1.54-1.65 (m, 4H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 3H), 2.15-2.34 (m,

6H), 2.59-3.25 (br s, 16H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.55-3.57 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.09-4.21 (m, 3H), 4.31 (s, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  1302  $[M+H]^+$

5

#### 단계 4: 화합물 2e의 제조

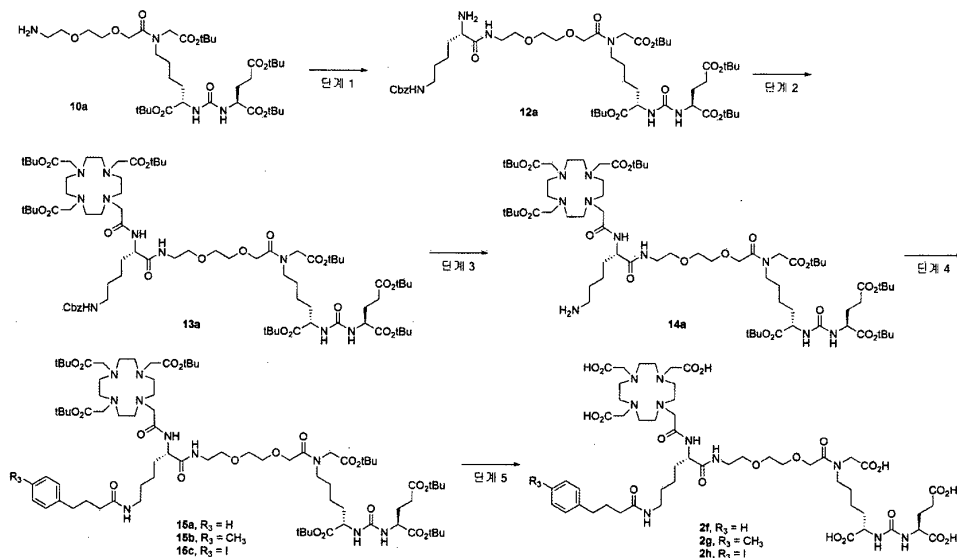
상기 단계 3에서 합성한 화합물 11a (50 mg, 0.038 mmol)를 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.5 mL)에 녹인 후 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 감압하에 농축시킨 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리하여 흰색의 고체 화합물 2e (26 mg, 74%)를 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  1.16-1.30 (m, 2H), 1.36-1.50 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.35 (td,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 2H), 2.86-3.38 (m, 20H), 3.48-3.60 (m, 10H), 3.70-3.91 (br s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.00-4.12 (m, 3H), 4.25 (s, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  910  $[M+2H]^+$

20

#### <실시예 5> 화합물 2f, 2g, 2h의 제조



#### 단계 1: 화합물 12a의 제조

리신 (Fmoc-Lys(Z)-OH, 275 mg, 0.546 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 123 mg, 0.1910 mmol), TBTU (292 mg, 0.910 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.238 mL, 1.37 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 실시예 4의 단계 2에서 합성한 10a (340 mg, 0.455 mmol)을 디클로로메탄 (5.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을

25

첨가한 다음 디클로로메탄를 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하였다. 얻어진 화합물에 디클로로메탄 (15 mL)을 가한 다음 피페리딘 (0.043 mL, 0.438 mmol)을 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반시킨 뒤 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄, NH 실리카겔)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **12a** (480 mg, 84%)을 얻었다.

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.34-1.39 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 36H), 1.50-1.70 (m, 10 H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 3.11 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.33-3.41 (m, 4H), 3.55 (q,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.61-3.68 (m, 4H), 3.96 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.08 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.10-4.21 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 4H);  
15 MS (ESI)  $m/z$  1010  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 단계 2: 화합물 13a의 제조

- 20 DOTA-tris(tBu) 에스터 (211 mg, 0.369 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 83 mg, 0.614 mmol), TBTU (197 mg, 0.614 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.161 mL, 0.921 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 단계 1에서 합성한 **12a** (310 mg, 0.307 mmol)을 디클로로메탄 (5.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한  
25 다음 디클로로메탄를 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 이용하여 무색의 액체 화합물 **13a** (323 mg, 67%)을 얻었다.

- 30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.36-1.39 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 63H), 1.51-1.73 (m, 8H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 3H), 2.08-2.26 (m, 4H), 2.28-2.36 (m, 3H), 2.38-3.05 (br s, 12H), 3.11 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.16-3.28 (m, 4H), 3.36 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.38-3.52 (br s, 3H), 3.54 (q,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.58-3.68 (m, 35 5H), 3.97 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.09-4.22 (m, 3H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 4H);  
MS (ESI)  $m/z$  1565  $[\text{M}+2\text{H}]^+$

## 40 단계 3: 화합물 14a의 제조

상기 단계 2에서 합성한 **13a** (300 mg, 0.192 mmol)를 에탄올 (20 mL)에 녹인 후 팔라듐 (10% Palladium on carbon, 20 mg)를 넣고

수소하에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 여과시킨 후 에탄올로 세척 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (4% 메탄올/디클로로메탄, NH 실리카겔)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **14a** (260 mg, 95%)을 얻었다.

5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.33-1.42 (m, 4H), 1.44-1.49 (m, 63H), 1.51-1.57 (m, 4H), 1.59-1.73 (m, 4H) 1.74-1.85 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 3H), 2.09-2.27 (br s, 4H), 2.29-2.38 (m, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.68 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.73-2.94 (br s, 7H),  
10 3.05-3.17 (br s, 3H), 3.25-3.28 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.11-4.22 (m, 3H), 4.32 (s, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  1430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

#### 단계 4: 화합물 15a의 제조

4-페닐부티르산 (8.4 mg, 0.050 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 11 mg, 0.084 mmol), TBTU (27 mg, 0.084 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.022 mL, 0.126 mmol)  
20 를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 단계 3에서 합성한 **14a** (60 mg, 0.042 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄을 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (4% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화  
25 합물 **15a** (17 mg, 26%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.44-1.48 (m, 63H), 1.51-1.71 (m, 6H), 1.74-1.84 (m, 4H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 6H), 2.19 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.24-2.34 (m, 3H), 2.36-3.04 (br s, 3H), 2.61 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.63-3.04 (br s, 10H), 3.12-3.19 (m, 3H), 3.25-3.26 (m, 4H), 3.35-3.37 (m, 4H), 3.47-3.56 (m, 5H), 3.59-3.68 (m, 4H), 3.97 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.08-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 7.1-7.18 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 2H);

35 MS (ESI)  $m/z$  1577  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 4: 화합물 15b의 제조

4-(p-Tolyl)부티르산 (12 mg, 0.063 mmol), 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 14 mg, 0.106 mmol), TBTU (34 mg, 0.106 mmol), 디이소  
40 프로필에틸아민 (0.028 mL, 0.159 mmol), 단계 3에서 합성한 **14a** (76 mg, 0.053 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **15a**의 제조와 동일한 방법으로 무색의 액체 화합물 **15b** (17 mg, 26%)을 얻었다.

MS (ESI) m/z 1590 [M+H]<sup>+</sup>

#### 단계 4: 화합물 15c의 제조

5 4-(p-아이오도페닐)부티르산 (15 mg, 0.050 mmol), 하이드록시  
벤조트리아졸 (HOBt, 11 mg, 0.084 mmol), TBTU (27 mg, 0.084 mmol),  
다이소프로필에틸아민 (0.022 mL, 0.126 mmol), 단계 3에서 합성한  
14a (60 mg, 0.042 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 15a  
10 의 제조와 동일한 방법으로 무색의 액체 화합물 15c (36 mg, 51%)을  
얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.44-1.48 (m, 63H), 1.51-  
1.57 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.84-1.92 (m,  
3H), 1.93-2.15 (m, 5H), 2.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20-2.34 (m,  
15 5H), 2.36-2.56 (br s, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.76  
(br s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.86-3.09 (br s, 5H), 3.11-3.18 (m, 3H),  
3.20-3.26 (m, 3H), 3.35-3.39 (m, 2H), 3.42-3.48 (br s, 2H), 3.53  
(q, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.64-3.69 (m, 3H), 3.97 (d, *J*  
= 3.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.10-4.23 (m, 4H), 4.31 (s, 2H),  
20 6.32-6.36 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz,  
2H);

MS (ESI) m/z 1702 [M+H]<sup>+</sup>

#### 단계 5: 화합물 2f의 제조

25 상기 단계 4에서 합성한 화합물 15a (14 mg, 0.0089 mmol)를  
70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.5 mL)에 녹인 후 상온에서  
1시간 동안 교반시켰다. 감압하에 농축시킨 다음 고성능액체크로마토  
그래피 (HPLC)를 이용하여 흰색의 고체 화합물 2f (7 mg, 67%)를 얻었  
다.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.22-1.31 (m, 4H), 1.39 (p, *J* = 7.4  
Hz, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.57-1.73 (m, 4H), 1.79 (p, *J* = 7.6  
Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 7.2  
Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H),  
35 2.53-3.00 (br s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09-3.43 (m,  
18H), 3.47 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.48-3.60 (m, 6H), 3.61-3.91 (br  
s, 5H), 3.96 (s, 2H), 4.00-4.16 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.13-7.17  
(m, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 1183 [M+H]<sup>+</sup>, 1181 [M-H]<sup>-</sup>

40

#### 단계 5: 화합물 2g의 제조

상기 단계 4에서 합성한 화합물 15b (37 mg, 0.023 mmol)와 70%

트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.5 mL)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **2f**의 제조와 동일한 방법으로 흰색의 고체 화합물 **2g** (10 mg, 36%)를 얻었다.

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.14-1.26 (m, 4H), 1.35 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 3H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.72 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.82 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.01 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.66-2.98 (br s, 2H), 2.99  
10 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.01-3.40 (m, 18H), 3.44 (q,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.48-3.56 (m, 5H), 3.57-3.88 (br s, 6H), 3.92 (s, 2H), 3.98-4.12 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  1198  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1196  $[\text{M}-\text{H}]^-$

15

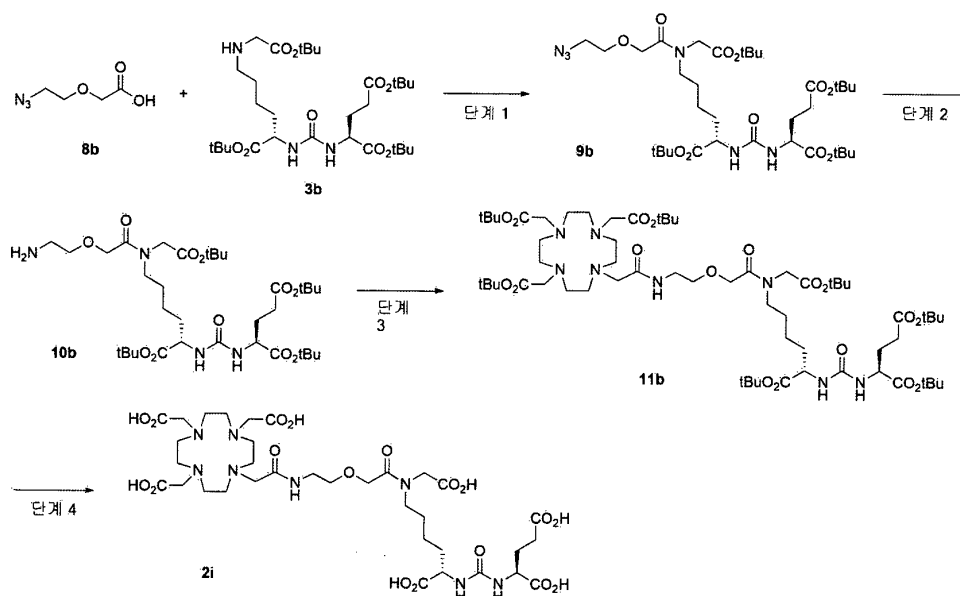
#### 단계 5: 화합물 **2h**의 제조

상기 단계 4에서 합성한 화합물 **15c** (30 mg, 0.018 mmol)와 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.5 mL)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **15a**의 제조와 동일한 방법으로 흰색의 고체 화합물 **2h**  
20 (13 mg, 54%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.18-1.30 (m, 4H), 1.37 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 3H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.78 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H),  
25 2.11 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.02-3.26 (m, 17H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.48 (q,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 3.52-3.58 (m, 6H), 3.60-3.93 (br s, 7H), 3.97 (s, 2H), 4.03-4.17 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H);

30 MS (ESI)  $m/z$  1309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1307  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### <실시예 6> 화합물 **2i**의 제조



#### 단계 1: 화합물 9b의 제조

상기 실시예 1에서 합성한 화합물 3b (691 mg, 1.15 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 N,N'-디사이클로헥실카보다이미드 (DCC, 3710 mg, 1.79 mmol)을 상온에서 천천히 넣어준 다음 2-(2-아자이도에톡시)아세트산 8b ( $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{COOH}$ , 200 mg, 1.38 mmol)을 가한 뒤 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄을 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (40% 에틸아세테이트/n-헥산)로 분리하여 무색의 액체 화합물 9b (670 mg, 80%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.44-1.51 (m, 36H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 2H), 3.36 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.66 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.71 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.97 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.12-4.23 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.34 (p,  $J$  = 4.2 Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  729  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 2: 화합물 10b의 제조

상기 단계 1에서 합성한 9b (650 mg, 0.892 mmol)를 에탄올 (20 mL)에 녹인 후 팔라듐 (10% Palladium on carbon, 95 mg)를 넣고 수소하에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 여과시킨 후 에탄올로 세척 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄, NH 실리카겔)로 분리하여 무색의 액체 화합물 10b (573 mg, 91%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.37-1.42 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 36H), 1.51-1.67 (m, 4H), 1.71-1.84 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.84 (p, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.09-4.21 (m, 2H), 4.31 (s, 2H);  
MS (ESI) *m/z* 703 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 3: 화합물 11b의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (82 mg, 0.143 mmol)를 디클로로메탄 (2.0 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 32 mg, 0.239 mmol), TBTU (77 mg, 0.239 mmol), 디아소프로필에틸아민 (0.062 mL, 0.358 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 단계 2에서 합성한 10b (84 mg, 0.120 mmol)을 디클로로메탄 (2.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄을 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)를 이용하여 무색의 액체 화합물 11b (65 mg, 43%)을 얻었다.

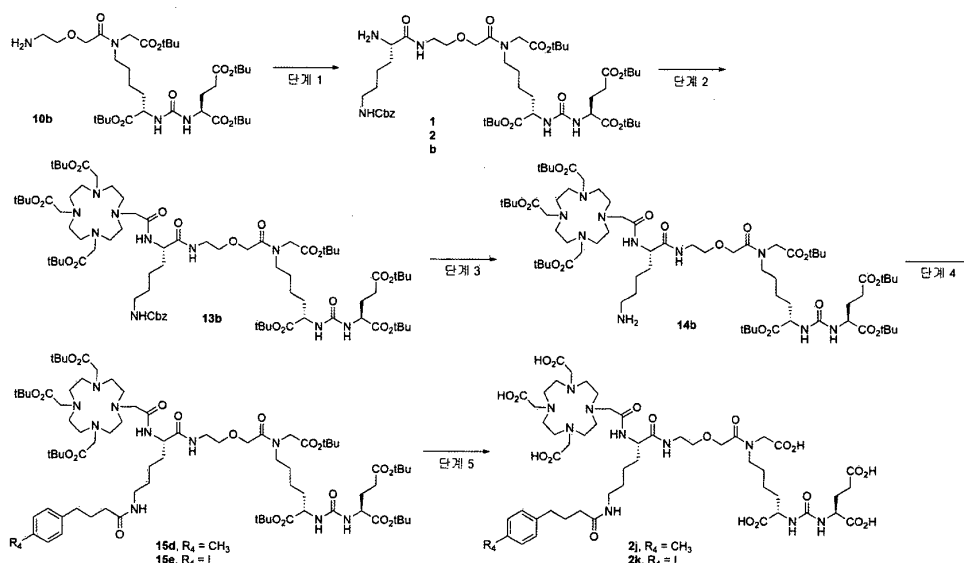
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.44-1.49 (m, 63H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 2.81-3.25 (br s, 18H), 3.35-3.54 (br s 7H), 3.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 4.29 (s, 2H);  
MS (ESI) *m/z* 1258 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 4: 화합물 2i의 제조

상기 단계 3에서 합성한 화합물 11b (55 mg, 0.044 mmol)를 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.5 mL)에 녹인 후 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 감압하에 농축시킨 다음 고성능액체크로마토그래피 (HPLC)를 이용하여 흰색의 고체 화합물 2i (17 mg, 45%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.20-1.34 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.86 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.05 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.84-3.49 (m, 20H), 3.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.58-3.62 (br s, 4H), 3.63-3.95 (br s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.29 (s, 2H);  
MS (ESI) *m/z* 865 [M+H]<sup>+</sup>, 863 [M-H]<sup>-</sup>

### <실시예 7> 화합물 2j, 2k의 제조



### 단계 1: 화합물 12b의 제조

리신 (Fmoc-Lys(Z)-OH, 386 mg, 0.768 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 173 mg, 1.28 mmol), TBTU (411 mg, 1.28 mmol), 디소프로필에틸아민 (0.335 mL, 1.92 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 실시예 6 단계 2에서 합성한 **10b** (450 mg, 0.640 mmol)을 디클로로메탄 (5.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄을 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하였다. 얻어진 화합물에 디클로로메탄 (15 mL)을 가한 다음 피페리딘 (0.050 mL, 0.505 mmol)을 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반시킨 뒤 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄, NH 실리카겔)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **12b** (380 mg, 61%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.33-1.41 (m, 4H), 1.44-1.48 (m, 36H), 1.51-1.72 (m, 8H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 4H);

MS (ESI) *m/z* 966 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 2: 화합물 13b의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (271 mg, 0.472 mmol)를 디클로로메탄

(10 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 106 mg, 0.787 mmol), TBTU (253 mg, 0.787 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.206 mL, 1.18 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 단계 1에서 합성한 **12b** (380 mg, 0.394 mmol)을 디클로로메탄 (5.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄을 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진 유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **13b** (487 mg, 81%)을 얻었다.

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.44-1.49 (m, 63H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H), 2.01-2.09 (m, 3H), 2.10-2.26 (br s, 4H), 2.27-2.34 (m, 3H), 2.38-2.94 (br s, 12H), 2.95-3.21 (m, 6H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.32-3.64 (m, 8H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.11-4.22 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 4H);

15

MS (ESI)  $m/z$  1520  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 3: 화합물 14b의 제조

상기 단계 2에서 합성한 **13b** (467 mg, 0.307 mmol)를 에탄올 (20 mL)에 녹인 후 팔라듐 (10% Palladium on carbon, 33 mg)를 넣고 수소하에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 여과시킨 후 에탄올로 세척 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄, NH 실리카겔)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **14b** (366 mg, 86%)을 얻었다.

25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.44-1.49 (m, 63H), 1.51-1.67 (m, 8H), 1.74-1.84 (m, 3H), 1.89-2.00 (br s, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.09-2.26 (br s, 5H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.36-2.62 (br s, 5H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.70-3.22 (br s 10H), 3.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.42-3.73 (m, 6H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 4H), 4.32 (s, 2H);

30

MS (ESI)  $m/z$  1386  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 4: 화합물 15d의 제조

4-(p-Tolyl)부티르산 (11 mg, 0.059 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL)에 녹인 후 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.098 mmol), TBTU (32 mg, 0.098 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.147 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 10분 동안 교반시킨 후 상기 단계 3에서 합성한 **14b** (68 mg, 0.049 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL)에 녹인 용액을 넣어준 후 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 다음 디클로로메탄을 이용하여 유기화합물을 3번 반복하여 추출한 뒤 모아진

40

유기 용매를 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (4% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화합물 **15d** (60 mg, 42%)을 얻었다.

#### 5 단계 4: 화합물 **15e**의 제조

4-(p-아이오도페닐)부티르산 (32 mg, 0.104 mmol), 하이드록시 벤조트리아졸 (HOBt, 23 mg, 0.173 mmol), TBTU (56 mg, 0.173 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.045 mL, 0.260 mmol), 상기 단계 3에서 합성한 **14b** (120 mg, 0.087 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **15a**의 제조와 동일한 방법으로 무색의 액체 화합물 **15e** (36 mg, 51%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82-0.96 (m, 2H), 0.97-1.14 (m, 2H), 1.16-1.37 (m, 6H), 1.42-1.50 (m, 63 H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.71-1.96 (m, 5H), 1.99-2.10 (m, 3H), 2.11-2.38 (m, 11H), 2.41-2.68 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.82-3.11 (br s, 7H), 3.16-3.33 (m, 5H), 3.35-3.61 (m, 5H), 3.63-3.75 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.24-4.35 (m, 3H), 5.60 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);

20 MS (ESI)  $m/z$  1658  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 5: 화합물 **2j**의 제조

상기 단계 4에서 합성한 화합물 **15d** (24 mg, 0.016 mmol)를 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (0.5 mL)에 녹인 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 감압하에 농축시킨 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)를 이용하여 흰색의 고체 화합물 **2j** (6.7 mg, 37%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.16-1.28 (m, 4H), 1.35-1.48 (m, 4H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.74 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.79-1.87 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.36 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.82-3.10 (m, 8H), 3.11-3.27 (m, 9H), 3.28-3.38 (m, 4H), 3.39-3.49 (m, 4H), 3.50-3.80 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.98-4.12 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  1153  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1151  $[\text{M}-\text{H}]^-$

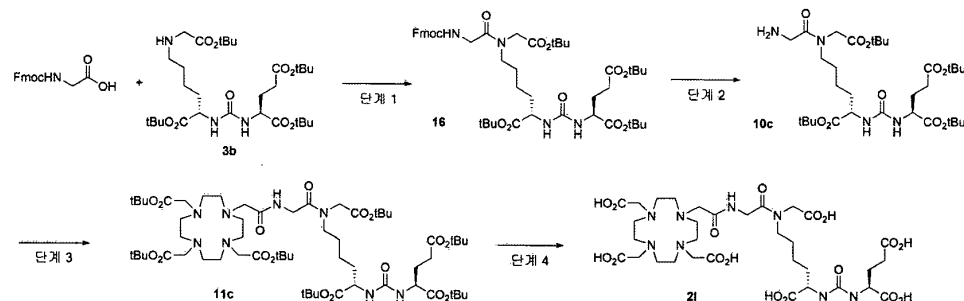
#### 단계 5: 화합물 **2k**의 제조

40 상기 단계 4에서 합성한 화합물 **15e** (10 mg, 0.0060 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **2j**의 제조와 동일한 방법으로 흰색의 고체 화합물 **2k** (4.0 mg, 53%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.15-1.27 (m, 4H), 1.28-1.36 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 3H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.74 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.71-2.87 (br s, 3H), 2.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.03-3.33 (m, 17H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.52-3.89 (br s, 6H), 3.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.00-4.14 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  1266  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1264  $[\text{M}-\text{H}]^-$

### <실시예 8> 화합물 21의 제조



#### 단계 1: 화합물 16의 제조

Fmoc-Gly-OH (0.49 g, 1.66 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (0.34 g, 1.66 mmol)을 넣고 0 °C에서 10분 간 교반시켜준다. 화합물 3b (0.50 g, 0.83 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 반응혼합물에 천천히 넣어 주고 0 °C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과하고 디클로로메탄으로 여러 번 씻어준 뒤 감압하에 용매를 제거해주었다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피 (35%-50% 에틸아세테이트/*n*-헥산)로 분리하여 화합물 16 (0.45 g, 61%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.21 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.19-2.35 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 2H), 3.88-4.02 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.29-4.40 (m, 3H), 5.23 (dt,  $J = 64.4, 12.0$  Hz, 2H), 5.96 (dt,  $J = 105.2, 4.4$  Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.37 (t,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  881  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 단계 2: 화합물 10c의 제조

화합물 16 (0.40 g, 0.45 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후 피페리딘 (0.1 mL, 1.01 mmol)을 넣고 상온에서 1.5시간 동안 교반

하였다. 반응혼합물을 감압하에 농축한 뒤 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **10c** (0.19 g, 63%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.47 (s, 9H) 1.53-1.64(m, 2H) 1.75-1.89 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 2H), 3.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.22-4.37 (m, 2H), 5.46-5.84(m, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  659  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 3: 화합물 **11c**의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (31 mg, 55  $\mu\text{mol}$ )를 디클로로메탄 (0.6 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 9 mg, 68  $\mu\text{mol}$ ), TBTU (22 mg, 68  $\mu\text{mol}$ ), 디이소프로필에틸아민 (16  $\mu\text{L}$ , 91  $\mu\text{mol}$ )를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반하였다. 화합물 **10c** (30 mg, 45.5  $\mu\text{mol}$ )을 디클로로메탄 (0.3 mL)에 녹여서 넣고 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)를 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL X 3)으로 유기 화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **11c** (47.4 mg, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (s, 9H), 1.47 (s, 27H), 1.48 (s, 27H), 1.68 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 3H), 2.20-2.48 (m, 6H), 2.83 (s, 9H), 3.00 (bs, 3H), 3.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.91-4.14 (m, 3H), 4.20-4.40 (m, 2H), 5.25-5.34 (m, 1H), 5.46 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H);

MS (ESI)  $m/z$  1213  $[\text{M}+\text{H}]^+$

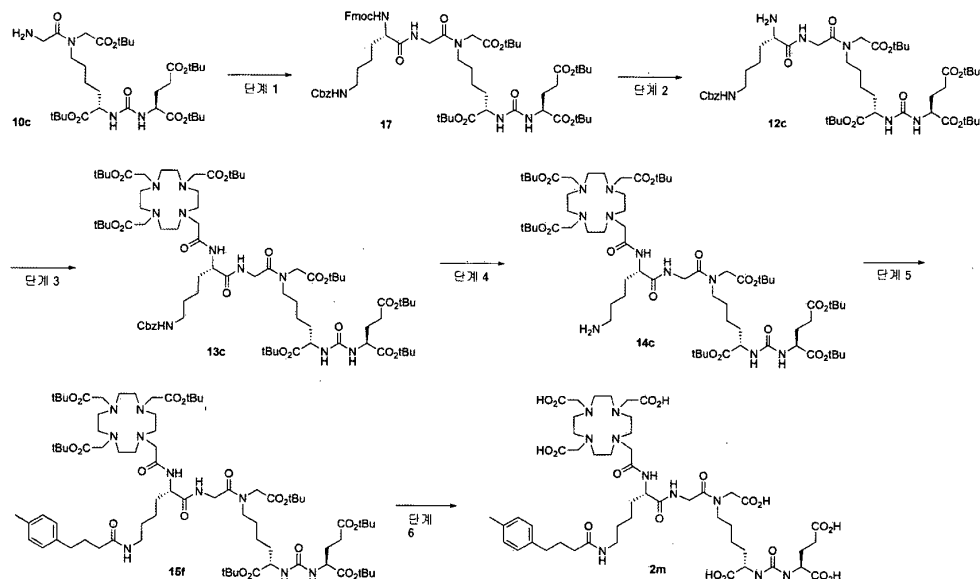
### 단계 4: 화합물 **21**의 제조

화합물 **11c** (40 mg, 32.96  $\mu\text{mol}$ )을 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1 mL)에 넣고 5시간 교반하였다. 다이에틸 에테르 (40 mL)에 반응혼합물을 떨어뜨려 침전을 만든 뒤 원심분리기를 이용해 분리하고 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)를 이용하여 화합물 **21** (15 mg, 55%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.29-1.38 (m, 2H), 1.46 (bs, 1H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.70-3.89 (br, 22H), 3.94 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.07-4.12 (1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.18 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H)

MS (ESI)  $m/z$  821  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## &lt;실시예 9&gt; 화합물 2m의 제조



## 단계 1: 화합물 17의 제조

- 5 Fmoc-Lys(Z)-OH (183 mg, 0.36 mmol)을 디클로로메탄 (1 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 62 mg, 0.46 mmol), TBTU (146 mg, 0.46 mmol), 디이소프로필에틸아민 (106  $\mu$ L, 0.61 mmol)를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반한다. 화합물 10c (0.20 g, 0.30 mmol)을 디클로로메탄 (1 mL)에 녹여서 넣고 4시간 동안 교반한다. 물 (10 mL)를
- 10 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 흰색 고체의 화합물 17 (268 mg, 77%)을 얻었다

- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19-1.29 (m, 2H), 1.37-1.46 (m, 36H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.77-1.84 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 3H), 3.79-3.99 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.32-4.42 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.37-5.87 (m, 3H), 7.02 (d,  $J$  = 22 Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 8H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.73 (q,  $J$  = 6.1 Hz, 2H)
- 20 MS (ESI)  $m/z$  1165  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

## 단계 2: 화합물 12c의 제조

- 25 화합물 17 (250 mg, 0.22 mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL)에 녹인 후 피페리딘 (64.80  $\mu$ L, 0.66 mmol)을 넣고 상온에서 5 시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 감압하에 용매를 제거한 뒤 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 무색의 액체 화합물 12c

(170 mg, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.36 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.48 (s, 18H), 1.52-1.59 (m, 4H), 1.71 (s, 4H),  
 5 1.77-1.89 (m, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.26-4.41 (m, 2H), 5.06-5.16 (m, 3H), 5.51 (ddd,  $J = 49.3$ , 29.4, 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 7.92 (s, 1H);  
 MS (ESI)  $m/z$  922  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

### 단계 3: 화합물 13c의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (99 mg, 0.119 mmol)를 디클로로메탄 (0.5 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 23 mg, 0.261 mmol), TBTU (56 mg, 0.261 mmol), 디이소프로필에틸아민 (30  $\mu\text{L}$ ,  
 15 347  $\mu\text{mol}$ )를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반한다. 화합물 12c (160 mg, 0.174 mmol)을 디클로로메탄 (1.6 mL)에 녹여서 넣고 1시간 동안 교반한다. 물 (10 mL)를 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL X 3)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화합물 13c (180 mg, 72%)을 얻었다.  
 20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28-1.33 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.46(s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.47(s, 9H), 1.48 (s, 18H), 1.49 (s, 9H), 1.79 (s, 8H), 2.04-2.15 (m, 5H), 2.25-2.41 (m, 5H), 2.59 (bs, 3H), 2.83 (bs, 4H), 2.95 (bs, 3H), 3.18-3.28(m, 5H), 3.47 (bs, 4H), 3.92 (dd,  $J = 44.0$ , 18.4 Hz, 2H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.33-4.39 (m, 3H), 5.10 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 7.46 (s, 1H);  
 25 MS (ESI)  $m/z$  1498  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

30

### 단계 4: 화합물 14c의 제조

팔라듐 (10% Palladium on carbon, 6 mg, 5.8  $\mu\text{mol}$ )를 둥근바닥플라스크에 넣고 Septum으로 막은 후 진공을 잡아준 뒤 수소가스를 채워준다. 화합물 13c (170 mg, 115  $\mu\text{mol}$ )을 메탄올 (2 mL)에 녹인  
 35 후 반응용기에 넣고 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 후 celite로 여과한 뒤 감압하에 농축시키고 NH-실리카겔 컬럼크로마토그래피 (0-1% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 무색의 액체 화합물 14c (117 mg, 76%)을 얻었다.

40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14-1.28 (m, 3H), 1.36 (s, 18H), 1.41 (s, 18H), 1.44 (s, 27H), 1.53-1.62 (m, 4H), 1.68-1.83 (m, 5H), 1.97-2.09 (m, 4H), 2.10-2.37 (m, 7H), 2.40-2.69 (m, 6H),

2.70-3.10(m, 7H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.31-3.65 (m, 4H), 3.78-3.95 (m, 2H), 4.01-4.13 (m, 2H), 4.21-4.35 (m, 3H), 5.37-5.55 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 28.8$  Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H);

MS (ESI)  $m/z$  1365  $[M+Na]^+$

5

#### 단계 5: 화합물 15f의 제조

4-(*p*-tolyl)부티르산 (16 mg, 89  $\mu$ mol)을 디클로로메탄 (1 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 15 mg, 112  $\mu$ mol), TBTU (36 mg, 112  $\mu$ mol), DIEA (26  $\mu$ L, 149  $\mu$ mol)를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반하였다. 화합물 14c (100 mg, 75  $\mu$ mol)을 디클로로메탄 (2 mL)에 녹여서 넣고 1.5시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)를 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피로 분리하여 무색의 액체 화합물 15f (69 mg, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26-1.32 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 27H), 1.42-1.47 (m, 36H), 1.52-1.59 (m, 4H), 1.79-1.96 (m, 6H), 2.00-2.08 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.21-2.41 (m, 14H), 2.54-2.62 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.28-3.62 (m, 4H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 2H), 5.35-5.61 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 1.6$  Hz, 4H)

MS (ESI)  $m/z$  1524  $[M+Na]^+$

25

#### 단계 6: 화합물 2m의 제조

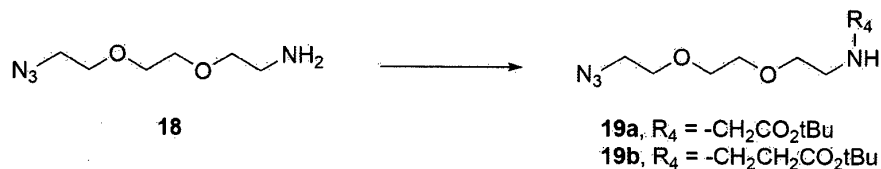
상기 단계 5에서 얻은 화합물 15f (86 mg, 57  $\mu$ mol)을 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1 mL)에 넣고 6시간 동안 교반하였다. 다이에틸 에테르 (40 mL)에 반응혼합물을 떨어뜨려 침전 잡은 뒤 원심분리기를 이용해 분리하였다. 이 혼합물을 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리하고 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 형태의 화합물 2m (44 mg, 69%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.36-1.41 (m, 4H), 1.46-1.53 (m, 3H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 4H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.93-3.56 (br, 20H), 3.71 (bs, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 4.04 (t,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 7.15 (q,  $J = 7.9$  Hz, 4H);

MS (ESI)  $m/z$  1109  $[M-H]^-$

40

## &lt;실시예 10&gt; 화합물 19의 제조



## 화합물 19a의 제조

5 화합물 18 (500 mg, 2.87 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고 0 °C 로 냉각한 다음, 트리에틸아민 (0.6 mL, 4.31 mmol)을 넣은 뒤, tert-부틸 브로모아세테이트 (620 mg, 3.16 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹여서 천천히 넣고 실온에서 18 시간 동안 교반시켰다. 물 (10 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL x 2)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 19a (0.46 g, 55%)을 얻었다.

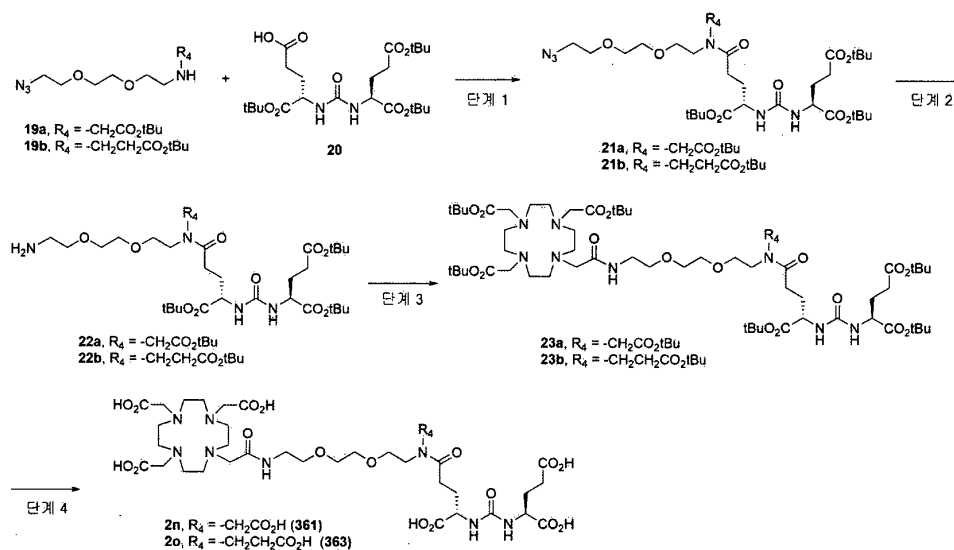
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H), 2.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 9H);  
 15 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.1, 48.7, 50.6, 51.7, 56.6, 76.7, 77.0, 77.3, 81.0, 171.5;  
 MS (ESI) *m/z* 289 [M+H]<sup>+</sup>

## 화합물 19b의 제조

20 화합물 18 (300 mg, 1.72 mmol)을 에탄올 (10 mL)에 녹이고, 0 °C 로 냉각시켰다. tert-부틸 아크릴레이트 (220 mg, 1.72 mmol)을 천천히 가하고 온도를 실온으로 서서히 올린 뒤, 18시간 교반시켰다. 감압하에서 유기용매를 제거하고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 19b (380 mg, 73%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (s, 9H), 2.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.62-3.68 (m, 6H);  
 30 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.1, 35.9, 45.2, 49.1, 50.7, 76.7, 77.0, 77.3, 80.4, 172.0;  
 MS (ESI) *m/z* 303 [M+H]<sup>+</sup>

## &lt;실시예 11&gt; 화합물 2n, 2o의 제조



#### 단계 1: 화합물 21a의 제조

화합물 20 (180 mg, 0.36 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹인 뒤, 0 °C로 냉각한 다음, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC, 83 mg, 0.40 mmol)와 19a 화합물 (110 mg, 0.36 mmol)을 넣고 실온에서 1 시간 교반시켰다. 유기층을 여러 번 여과한 뒤 감압하에서 용매를 제거하고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 21a (250 mg, 91%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 2.77 (br, 1H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.56-3.74 (m, 9H), 4.03 (dd, J = 44.0, 17.2 Hz, 2H), 4.22-4.35 (m, 2H);

MS (ESI) *m/z* 759 [M+H]<sup>+</sup>

#### 단계 1: 화합물 21b의 제조

화합물 20 (200 mg, 0.41 mmol), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC, 102 mg, 0.49 mmol), 화합물 19b (200 mg, 0.41 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 21a의 제조와 동일한 방법으로 화합물 21b (275 mg, 87%)을 얻었다.

MS (ESI) *m/z* 773 [M+H]<sup>+</sup>

#### 단계 2: 화합물 22a의 제조

화합물 21a (200 mg, 0.26 mmol)를 메탄올 (8 mL)에 녹이고 팔라듐 (10% Palladium on carbon, 13 mg, 13 μmol)을 넣은 뒤, 반응 플라스크에 수소 기체 채우고 실온에서 1시간 교반시켰다. 반응물을 셀라이트에 통과시킨 뒤 감압하에서 용매를 제거하고 농축물을 컬럼크

로마토그래피 (8% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **22a** (120 mg, 63%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.45 (s, 9H), 1.47-1.49 (m, 27H), 1.76-1.94 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 3H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.79-2.81 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.52 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.55-3.65 (m, 8H), 4.04 (dd, *J* = 17.6, 4.8 Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 3H);

MS (ESI) *m/z* 733 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 2: 화합물 **22b**의 제조

화합물 **21b** (240 mg, 0.32 mmol), 팔라듐 (10% Palladium on carbon, 17 mg, 16 μmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **22a**의 제조와 동일한 방법으로 화합물 **22b** (210 mg, 90%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.45 (s, 18H), 1.48 (s, 18H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 3H), 2.80-2.82 (m, 2H), 3.43-3.70 (m, 12H), 4.14-4.20 (m, 2H);

MS (ESI) *m/z* 747 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 3: 화합물 **23a**의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (38 mg, 65 μmol)를 디클로로메탄 (7 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 110 mg, 82 μmol), TBTU (26 mg, 82 μmol), 디이소프로필에틸아민 (19 μL, 0.11 mmol)을 넣은 뒤 10분간 교반시켰다. 화합물 **22a** (40 mg, 55 μmol)을 디클로로메탄 (3 mL)에 녹여서 넣고 1시간 교반시켰다. 물 (10 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL x 2)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **23a** (60 mg, 70%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) δ 1.40-1.57 (m, 63H), 1.76-2.87 (m, 26H), 3.36-3.63 (m, 17H), 3.74 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.14-4.24 (m, 3H), 6.34-6.38 (m, 1H);

MS (ESI) *m/z* 1288 [M+H]<sup>+</sup>

### 단계 3: 화합물 **23b**의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (46 mg, 80 μmol), 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 14 mg, 0.10 mmol), TBTU (32 mg, 0.10 mmol), 디이소프로필에틸아민 (24 μL, 0.13 mmol), 화합물 **22b** (50 mg, 67 μmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **23a**의 제조와 동일한 방법으로

화합물 **23b** (60 mg, 68%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  1.09-1.24 (m, 12H), 1.29-1.43 (m, 10H), 1.45-1.53 (m, 41H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 7H), 1.80-1.91 (m, 8H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.44-2.64 (m, 4H), 2.82 (s, 9H), 3.35-3.49 (m, 5H), 3.52-3.69 (m, 7H), 4.14-4.22 (m, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  1302  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 단계 4: 화합물 **2n**의 제조

화합물 **23a** (45 mg, 35  $\mu\text{mol}$ )를 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1 mL)에 넣고 7시간 교반시켰다. 다이에틸 에테르 (20 mL)를 넣어 침전을 시키고 난 후 원심분리기를 이용해 분리하였다. 이 혼합물을 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리하고 동결건조기로 건조시켜 고체 화합물 **2n** (22 mg, 70%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.93-2.02 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 3H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.88-3.56 (m, 18H), 3.57-3.72 (m, 11H), 3.73-3.85 (m, 3H), 3.86-4.10 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 4.21-4.31 (m, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  895  $[\text{M}+\text{H}]^+$

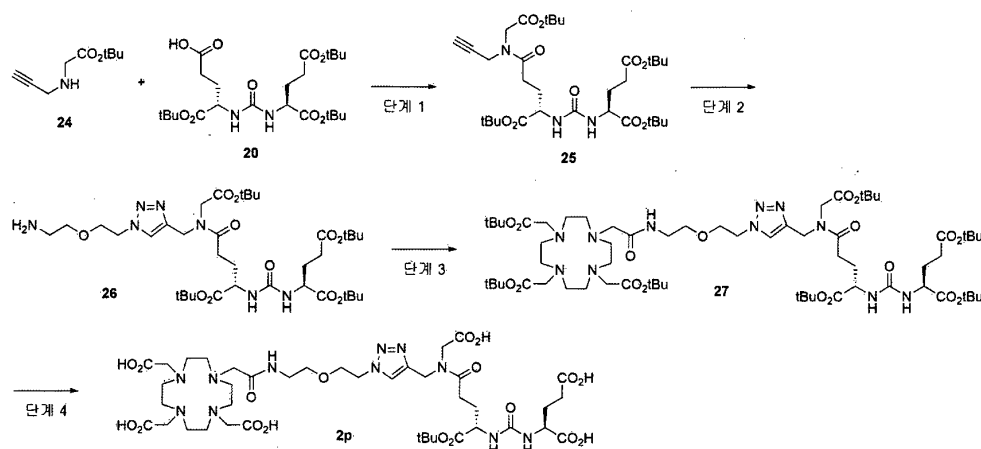
#### 단계 4: 화합물 **2o**의 제조

화합물 **23b** (50 mg, 38  $\mu\text{mol}$ )와 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1 mL)을 사용하는 것을 제외하고 상기 화합물 **2n**의 제조와 동일한 방법으로 고체 화합물 **2o** (17 mg, 48%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.92-2.03 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.48-2.68 (m, 5H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.92-3.53 (m, 18H), 3.55-3.86 (m, 17H), 3.87-4.17 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  909  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### <실시예 12> 화합물 **2p**의 제조



### 단계 1: 화합물 25의 제조

화합물 20 (500 mg, 1.02 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 뒤, 0 °C로 냉각한 다음, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC, 230 mg, 1.12 mmol)와 화합물 24 (170 mg, 1.02 mmol)을 넣고 실온에서 1 시간 교반시켰다. 유기층을 여러 번 여과한 뒤 감압하에서 용매를 제거하고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (30% 에틸아세테이트/*n*-헥산)로 분리하여 화합물 25 (450 mg, 69%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.50 (m, 36H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.96-2.25 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 3H), 2.51-2.56 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 2H), 4.24-4.36 (m, 3H), 5.51 (br, 1H), 5.75 (br, 1H);

MS (ESI)  $m/z$  774  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 2: 화합물 26의 제조

화합물 25 (350 mg, 0.55 mmol), 2-아미노에틸 2'-아지도에틸 에테르 (110 mg, 0.82 mmol)을 에탄올 (10 mL)에 녹이고 1 M  $\text{CuSO}_4$  (0.11 mL, 0.11 mmol), 2 M 아스코르브산 나트륨 (0.082 mL, 0.16 mmol)를 넣은 뒤 1시간 교반시켰다. 반응물을 여과한 뒤 감압하에서 용매를 제거하고 농축물을 NH 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 26 (250 mg, 59%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.41-1.51 (m, 37H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 3H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.12 (q,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 4.01 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 3H), 4.52-4.64 (m, 3H), 4.69-4.75 (m, 1H), 7.95 (s, 0.6H), 8.07 (s, 0.5H);

MS (ESI)  $m/z$  770  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 단계 3: 화합물 27의 제조

DOTA-tris(tBu) 에스터 (36 mg, 62  $\mu$ mol)를 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고 하이드록시벤조트리아졸 (DCC, 11 mg, 78  $\mu$ mol), TBTU (25 mg, 78  $\mu$ mol), 디이소프로필에틸아민 (18  $\mu$ L, 0.10 mmol)를 넣은 뒤 실온에서 10분간 교반시켰다. **26** 화합물 (40 mg, 52  $\mu$ mol)을 디클로로메탄 (1 mL)에 녹여서 넣고 1시간 교반시켰다. 물 (10 mL)를 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄 (10 mL x 2)으로 유기화합물을 추출하였다. 무수황산나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 농축물을 컬럼크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 화합물 **27** (50 mg, 72%)을 얻었다.

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.40-1.52 (m, 63H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.76-1.97 (m, 4H), 2.02-2.28 (m, 9H), 2.29-2.48 (m, 8H), 2.68-2.72 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 4H), 3.48-3.71 (m, 4H), 3.81-3.87 (m, 3H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 4H), 4.52-4.59 (m, 3H), 4.64-4.75 (m, 2H), 7.92 (s, 0.6H), 8.05 (s, 0.4H); MS (ESI)  $m/z$  1325  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

#### 단계 4: 화합물 2p의 제조

화합물 **27** (43 mg, 32  $\mu$ mol)을 70% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1 mL)에 넣고 7시간 교반시켰다. 다이에틸 에테르 (20 mL)를 넣어 침전을 시키고 원심분리기를 이용해 분리하였다. 이 혼합물을 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리하고 동결건조기로 건조시켜 고체 화합물 **2p** (22 mg, 73%)를 얻었다.

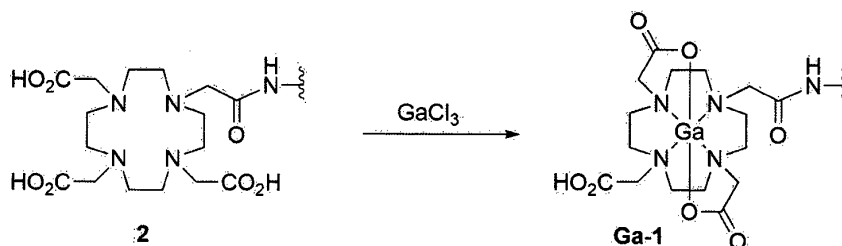
25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.90-2.03 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 3H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.99-3.46 (m, 16H), 3.52-3.59 (m, 3H), 3.62-4.10 (m, 9H), 4.14 (s, 1H), 4.19-4.35 (m, 3H), 4.57-4.63 (m, 2H), 4.65-4.74 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.95 (s, 0.4H), 8.04 (s, 0.6H);

30

MS (ESI)  $m/z$  932  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### <실시예 13> 화합물 Ga-1의 제조



#### 화합물 Ga-1a의 제조

35

화합물 **2a** (10 mg, 11  $\mu$ mol)을 물 (0.6 mL)에 녹이고 갈륨트리클로라이드 (19 mg, 0.11 mmol)을 물 (0.6 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70

°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1a (6 mg, 56%)을 얻었다.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.34-1.51 (m, 4H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.50 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.31-3.43 (m, 10H), 3.52-3.57 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.84-3.94 (m, 8H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J$  = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.24 dd, 10  $J$  = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.57 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H);  
MS (ESI)  $m/z$  984  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 화합물 Ga-1b의 제조

- 15 화합물 2b (19 mg, 19  $\mu\text{mol}$ )을 물 (0.8 mL)에 녹이고 갈륨트리클로라이드 (33 mg, 0.19 mmol)을 물 (0.8 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1b (13 mg, 64%)를 얻었다

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.28-1.42 (m, 3H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.48 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.27-3.42 (m, 11H), 3.49-3.57 (m, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 8H), 25 4.00-4.03 (m, 2H), 4.15 (dd,  $J$  = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 4.24 ((dd,  $J$  = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 4.58 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H);  
MS (ESI)  $m/z$  1061  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 화합물 Ga-1c의 제조

- 30 화합물 2c (10 mg, 10  $\mu\text{mol}$ )을 물 (1 mL)에 녹이고 갈륨트리클로라이드 (18 mg, 100  $\mu\text{mol}$ )을 물 (1 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1c (6 mg, 58%)를 얻었다.

- 40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.28-1.42 (m, 2H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.93-2.23 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 0.5H), 2.87-2.90 (m, 1.5H), 3.01-3.07 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 12H), 3.54-3.59 (m, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.85-3.94 (m, 8H), 4.00-4.12 (m, 4H), 4.16-4.29 (m, 3H), 4.57-4.60 (m, 2H), 7.81 (s, 1H);

MS (ESI)  $m/z$  1041  $[M+H]^+$

#### 화합물 Ga-1d의 제조

5 화합물 **2d** (6 mg, 6  $\mu$ mol)을 물 (0.8 mL)에 녹이고 갈륨트리클로라이드 (14 mg, 80  $\mu$ mol)을 물 (0.8 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1d (4 mg, 62%)를 얻었다.

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.26-1.43 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.94-1.20 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.48-2.67 (m, 4H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.28-3.49 (m, 11H), 3.52-3.65 (m, 8H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.84-3.99 (m, 7H), 4.05 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 4.18-4.29 (m, 2H), 4.60 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 0.6H), 7.84 (s, 0.4H);

MS (ESI)  $m/z$  1055  $[M+H]^+$

#### 화합물 Ga-1e의 제조

20 화합물 **2e** (16 mg, 18  $\mu$ mol)를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (16 mg, 91  $\mu$ mol)를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1e (15 mg, 86%)를 얻었다.

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.17-1.32 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.82 (p,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 2.01 (p,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.00-3.30 (m, 12H), 3.36-3.41 (m, 4H), 3.47 (q,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.51-3.60 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.01-4.12 (m, 3H), 4.24 (s, 2H);

MS (ESI)  $m/z$  975  $[M+H]^+$

#### 화합물 Ga-1f의 제조

35 상기 실시예 5 단계 5에서 합성한 화합물 **2f** (3.8 mg, 3.2  $\mu$ mol)를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (3.0 mg, 17  $\mu$ mol)를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1f (2.7 mg, 68%)를 얻었다.

40  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.20-1.31 (m, 4H), 1.36-1.50 (m, 5H), 1.54-1.74 (m, 5H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 1H),

1.99-2.04 (m, 2H), 2.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.15-3.28 (m, 9H), 3.33-3.44 (m, 8H), 3.46-3.50 (m, 3H), 3.55-3.58 (m, 3H), 3.65-3.70 (m, 3H), 3.75-3.81 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.92-4.12 (m, 5H), 4.26 (s, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 2H);  
 MS (ESI)  $m/z$  1252  $[M+2H]^+$ , 1248  $[M-2H]^-$

#### 화합물 Ga-1g의 제조

상기 실시예 5 단계 5에서 합성한 화합물 **2g** (4.4 mg, 3.7  $\mu$ mol)를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (4.0 mg, 23  $\mu$ mol)를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1g (2.0 mg, 43%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.12-1.28 (m, 4H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.49-1.62 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.73 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.04-3.28 (m, 1H), 3.30-3.47 (m, 8H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.92-3.40 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  
 MS (ESI)  $m/z$  1265  $[M+H]^+$ , 1263  $[M-H]^-$

#### 화합물 Ga-1h의 제조

상기 실시예 5 단계 5에서 합성한 화합물 **2h** (6.0 mg, 4.6  $\mu$ mol)를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (6.0 mg, 34.1  $\mu$ mol)를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1h (5.4 mg, 86%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.21-1.30 (m, 4H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.54-1.75 (m, 4H), 1.82 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.00 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.13-3.33 (m, 11H), 3.39-3.52 (m, 8H), 3.55-3.60 (m, 6H), 3.66-3.74 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.00-4.17 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);  
 MS (ESI)  $m/z$  1375  $[M+H]^+$ , 1373  $[M-H]^-$

#### 화합물 Ga-1i의 제조

상기 실시예 6 단계 4에서 합성한 화합물 **2i** (7.0 mg, 8.1

$\mu\text{mol}$ )를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (7.0 mg, 40  $\mu\text{mol}$ )를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1i (6.0 mg, 79%)를 얻었다.

5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.22-1.33 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.85 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.04 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.17-3.34 (m, 11H), 3.41-3.43 (m, 4H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.06-4.14 (m, 3H), 4.26 (s, 2H);

10

MS (ESI)  $m/z$  933  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 929  $[\text{M}-2\text{H}]^-$

#### 화합물 Ga-1j의 제조

15

상기 실시예 7 단계 5에서 합성한 화합물 2j (4.4 mg, 3.8  $\mu\text{mol}$ )를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (4.0 mg, 23  $\mu\text{mol}$ )를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1j (2.3 mg, 49%)를 얻었다.

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.20-1.30 (m, 4H), 1.34-1.50 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 3H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.11 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 3.02 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.15-3.30 (m, 9H), 3.34-3.55 (m, 11H), 3.64-3.70 (m, 3H), 3.76-3.79 (m, 4H), 3.88-3.93 (m, 4H), 4.05-4.10 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H);

25

MS (ESI)  $m/z$  1121  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1119  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### 30 화합물 Ga-1k의 제조

상기 실시예 7 단계 5에서 합성한 화합물 2k (2.0 mg, 1.6  $\mu\text{mol}$ )를 증류수 (0.5 mL)에 녹인 후 갈륨트리클로라이드 (2.0 mg, 11  $\mu\text{mol}$ )를 넣어준 다음 70 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1k (0.6 mg, 29%)를 얻었다.

35

MS (ESI)  $m/z$  1332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1330  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### 40 화합물 Ga-1l의 제조

화합물 2l (7.0 mg, 8.5  $\mu\text{mol}$ )을 증류수 (0.5 mL)에 녹이고 갈륨트리클로라이드 (4.5 mg, 25.6  $\mu\text{mol}$ )을 넣은 뒤 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피

40

(HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-11 (5.5 mg, 73%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.40 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.63-1.94 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 9H), 3.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 3.72-3.86 (m, 6H), 3.87 (d,  $J = 10.4$  Hz, 2H), 3.92-4.00 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.10-4.20 (m, 4H);

MS (ESI)  $m/z$  887  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 화합물 Ga-1m의 제조

화합물 2m (14 mg, 12.6  $\mu\text{mol}$ )을  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL)에 녹이고 갈륨 트리클로라이드 (6.7 mg, 37.9  $\mu\text{mol}$ )을 넣은 뒤 70  $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 흰색 고체 화합물 Ga-1m (7.1 mg, 48%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.30-1.44 (m, 4H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.58 (bs, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.14-2.17 (m, 1H), 2.21 (d,  $J = 1.2$  Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 3.15 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.78-3.42 (m, 9H), 3.54 (t,  $J = 10$  Hz, 4 H), 3.78 (s, 3H), 3.83-3.97 (m, 6H), 4.00-4.11 (m, 4H), 4.16-4.34 (m, 4 H), 7.16 (dd,  $J = 17.6, 7.6$  Hz, 4 H)

MS (ESI)  $m/z$  1174  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### 화합물 Ga-1n의 제조

화합물 2n (9 mg, 10  $\mu\text{mol}$ )을 물 (1 mL)에 녹이고 갈륨 트리클로라이드 (18 mg, 100  $\mu\text{mol}$ )을 물 (1 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70  $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1n (4 mg, 41%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.94-2.03 (m, 2H), 2.15-2.45 (m, 2H), 2.47-2.54 (m, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.32-3.48 (m, 9H), 3.53-3.72 (m, 15H), 3.78 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.95 (d,  $J = 10.4$  Hz, 2H), 4.04 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.23-4.33 (m, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  961  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 화합물 Ga-1o의 제조

화합물 2o (7 mg, 8  $\mu\text{mol}$ )을 물 (0.8 mL)에 녹이고 갈륨 트리클

로라이드 (14 mg, 80  $\mu$ mol)을 물 (0.8 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70  $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1o (6 mg, 80%)을 얻었다.

5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.95-2.04 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.51-2.68 (m, 5H), 2.73-2.76 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 10H), 3.54-3.79 (m, 20H), 3.91 (s, 4H), 3.96 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 4.04 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 4.23-4.30 (m, 2H);

10 MS (ESI)  $m/z$  977  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 

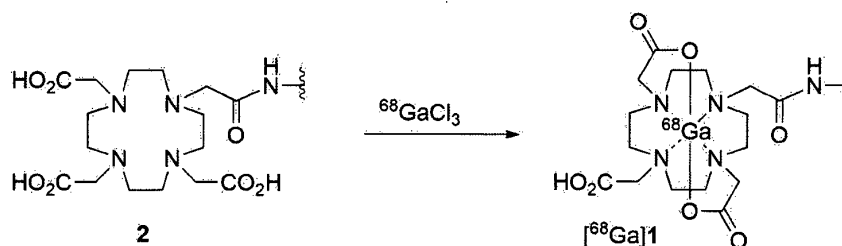
#### 화합물 Ga-1p의 제조

화합물 2p (9 mg, 10  $\mu$ mol)을 물 (1 mL)에 녹이고 갈륨트리클로라이드 (18 mg, 10  $\mu$ mol)을 물 (1 mL)에 녹여서 넣은 뒤 70  $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응용액을 여과한 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리한 뒤 동결건조기로 건조하여 고체 화합물 Ga-1p (5 mg, 51%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.86-2.02 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 9H), 3.45-3.59 (m, 8H), 3.66 (s, 2H), 3.80-3.95 (m, 7H), 4.00-4.10 (m, 4H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.56-4.59 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.93 (s, 0.4H), 8.03 (s, 0.6H);

25 MS (ESI)  $m/z$  998  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 

#### <실시예 14> 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1의 제조



#### 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1a의 제조

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  생성기에 0.1 N 염산 (5 mL)을 흘려주어 1 mL씩 시험관에 담고 각각의 방사능을 측정한 다음 방사능이 높은 시험관 두 개의  $^{68}\text{Ga}$  용액 (4.6 mCi, 2 mL)을 반응용기로 옮겨 담았다. 화합물 2a (200  $\mu$ g)를 1.0 M 소듐 아세테이트 (0.4 mL)-염산 수용액 (pH 4.55)에 녹인 후 반응용기에 넣어준 다음 80  $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시켰다. 반응용매를 여과하고 여과액을 고성능 액체크로마토그래피로 분리하였다. 분리된 용액을 물 (10 mL)로 희석한 뒤 C-18 SepPak에 통과시켜 포획하고 물 (5 mL)로 세척한 다음 질소기체를 불어주어 수분을 제거한 뒤

35

에탄올 1 mL로 용출하여 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1a (1.4 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: RESTEK AQ (5 μm, 250 mm x 10 mm);

이동상: 25 % 메탄올/물 (0.1% TFA);

5 유속: 3 mL/min;

UV 검출기: 230 nm;

유지시간: 12 min

#### 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1b의 제조

10 <sup>68</sup>Ga 용액 (5.94 mCi, 2 mL)과 화합물 2b (200 μg)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 1a 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1b (2.8 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

15 이동상: 5 % 에탄올/물 (0.1% TFA);

유속: 5 mL/min;

UV 검출기: 254 nm;

유지시간, 32 min.

#### 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1c의 제조

20 <sup>68</sup>Ga 용액 (5.7 mCi, 2 mL)과 화합물 2c (200 μg)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 1a 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1c (2.5 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

25 컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

이동상: 0-15% 30분 아세트나이트릴/물 (0.1% TFA);

유속: 3 mL/min;

UV 검출기: 230 nm;

유지시간: 31 min.

#### 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1e의 제조

30 <sup>68</sup>Ga 용액 (5.5 mCi, 2 mL)과 화합물 2e (200 μg)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 1a 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1e (2.4 mCi)를 얻었다.

35 고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

이동상: 8 % 에탄올/물 (0.1% TFA);

유속: 4 mL/min;

UV 검출기: 220 nm;

40 유지시간, 14 min.

#### 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1f의 제조

$^{68}\text{Ga}$  용액 (4.6 mCi, 2 mL)과 화합물 **2f** (200  $\mu\text{g}$ )를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1f** (1.3 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

5 컬럼: Xterra MS C18 (10  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 10 mm);  
이동상: 20 % 에탄올/물 (0.1% TFA);  
유속: 4 mL/min;  
UV 검출기: 220 nm;  
유지시간: 15 min.

10

#### 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1g**의 제조

$^{68}\text{Ga}$  용액 (5.5 mCi, 2 mL)과 화합물 **2g** (200  $\mu\text{g}$ )를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1g** (2.3 mCi)를 얻었다.

15

고성능 액체크로마토그래피 조건:

20 컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5  $\mu\text{m}$ , 12 nm, 250 mm x 10 mm);  
이동상: 25 % 에탄올/물 (0.1% TFA);  
유속: 4 mL/min;  
UV 검출기: 220 nm;  
유지시간: 17 min.

#### 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1h**의 제조

$^{68}\text{Ga}$  용액 (4.6 mCi, 2 mL)과 화합물 **2h** (200  $\mu\text{g}$ )를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1h** (1.3 mCi)를 얻었다.

25

고성능 액체크로마토그래피 조건:

30 컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5  $\mu\text{m}$ , 12 nm, 250 mm x 10 mm);  
이동상: 30 % 에탄올/물 (0.1% TFA);  
유속: 4 mL/min;  
UV 검출기: 220 nm;  
유지시간: 14 min.

#### 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1k**의 제조

$^{68}\text{Ga}$  용액 (3.9 mCi, 2 mL)과 화합물 **2k** (200  $\mu\text{g}$ )를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [ $^{68}\text{Ga}$ ]**1k** (1.1 mCi)를 얻었다.

35

고성능 액체크로마토그래피 조건:

40 컬럼: Xterra MS C18 (10  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 10 mm);  
이동상: 25 % 에탄올/물 (0.1% TFA);  
유속: 4 mL/min;  
UV 검출기: 220 nm;  
유지시간: 18 min.

**화합물 [<sup>68</sup>Ga]1n의 제조**

<sup>68</sup>Ga 용액 (6.9 mCi, 2 mL)과 화합물 **2n** (200 μg)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [<sup>68</sup>Ga]**1n** (3.8 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

이동상: 7% 아세트나이트릴/물 (0.1% TFA);

유속: 3 mL/min;

UV: 220 nm;

유지시간: 13 min.

**화합물 [<sup>68</sup>Ga]1o의 제조**

<sup>68</sup>Ga 용액 (5.4 mCi, 2 mL)과 화합물 **2o** (200 μg)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [<sup>68</sup>Ga]**1o** (2.1 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5 μm, 12 nm, 250 mm x 10 mm);

이동상: 7 % 에탄올/물 (0.1% TFA);

유속: 4 mL/min;

UV 검출기: 220 nm;

유지시간: 20 min.

**화합물 [<sup>68</sup>Ga]1p의 제조**

<sup>68</sup>Ga 용액 (5.8 mCi, 2 mL)과 화합물 **2p** (200 μg)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 화합물 **1a** 제조방법과 동일한 방법으로 화합물 [<sup>68</sup>Ga]**1p** (2.1 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: RESTEK AQ (250 mm x 10 mm);

이동상: 15% 메탄올/물 (0.1% TFA);

유속: 3 mL/min;

UV 검출기: 220 nm;

유지시간: 15 min.

**<실시예 15> 화합물 [<sup>64</sup>Cu]1b의 제조**

[<sup>64</sup>Cu]CuCl<sub>2</sub> (7.3 mCi)가 녹아있는 염산 수용액을 90 °C에서 가열하면서 질소기체를 불어주며 건조하였다. 건조 후 화합물 **2b** (100 μg)가 녹아있는 0.1 M 소듐 시트레이트 (sodium citrate, pH 5.5) 0.1 mL을 넣고 60 °C에서 10분간 반응하였다. 반응 후 반응 혼합물에 물 (0.3 mL)을 가한 다음 여과한 뒤 물 (0.3 mL)로 두 번 세척하였다. 여과액을 고성능 액체크로마토그래피에 주입하여 분리한 뒤 C-18 SepPak을 통과시켜 포획한 다음 물 5 mL로 세척하고 에탄올 1 mL을 흘

려주어 화합물 [ $^{64}\text{Cu}$ ]**1b** (5.22 mCi)를 얻었다.

고성능 액체크로마토그래피 조건:

컬럼: Xterra MS C18 (10  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 10 mm);

이동상: 50% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA);

5 유속: 4 mL/min;

UV 검출기: 230 nm;

유지시간: 17.5 min.

### <실시예 16> 화합물 [ $^{177}\text{Lu}$ ]**1g**의 제조

10 Lu-177 (2.2 mCi)이 들어있는 반응용기에 화합물 **2g** (200  $\mu\text{g}$ )를 1.0 M 소듐 아세테이트 (0.4 mL)-염산 수용액 (pH 4.88)에 녹인 후 반응용기에 넣어준 다음 80  $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분간 반응시켰다. 반응용매를 여과하고 여과액을 고성능 액체크로마토그래피로 분리하였다. 분리된 용액을 물 (10 mL)로 희석한 뒤 C-18 SepPak에 통과시켜 포획하고 물 (5

15 mL)로 세척한 다음 질소기체를 불어주어 수분을 제거한 뒤 에탄올 1 mL로 용출하여 화합물 [ $^{177}\text{Lu}$ ]**1g** (1.36 mCi)를 얻었다.

컬럼: YMC-Pack ODS-A (S-5  $\mu\text{m}$ , 12 nm, 250 mm x 10 mm);

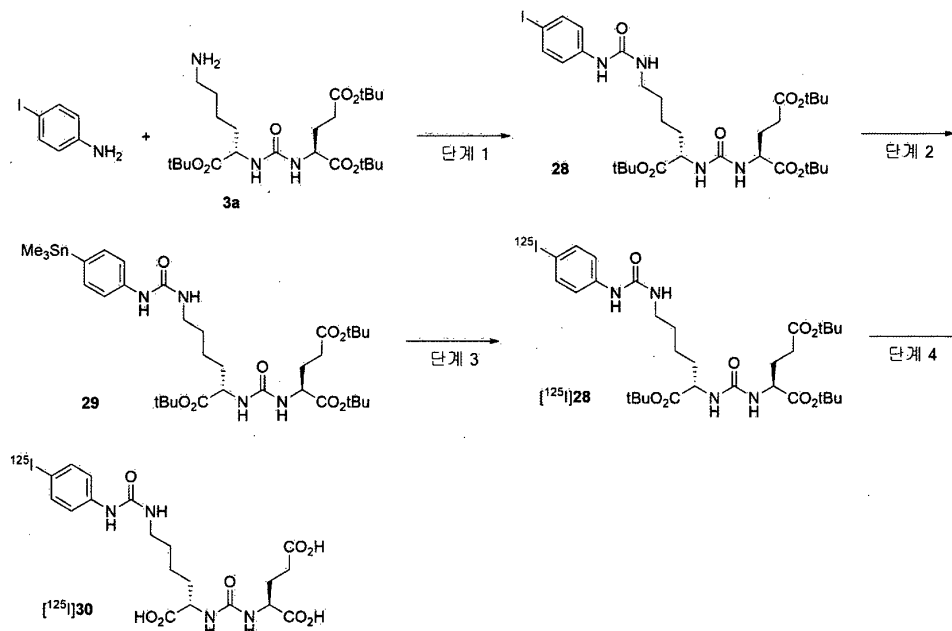
이동상: 25 % 에탄올/물 (0.1% TFA);

유속: 4 mL/min;

20 UV 검출기: 220 nm;

유지시간: 19 min.

### <비교예 1> 화합물 [ $^{125}\text{I}$ ]**30**의 합성



25

### 단계 1: 화합물 **28**의 제조

트리포스겐 (21 mg, 71  $\mu\text{mol}$ )을 디클로로메탄 (5 mL)에

녹이고 디클로로메탄 (5 v M)에 녹인 4-요오드아닐린 (45 v n, 0.205 v v o μ)을 0 °C에서 천천히 넣어준 다음 트리에틸아민 (0.57 v M, 0.410 v v o μ)을 가한 뒤 0 °C에서 30분 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 (10 v M)에 녹인 화합물 **3a** (100 v n, 0.205 v v o μ)를 0 °C에서 천천히 넣어준 다음 트리에틸아민 (0.57 v M, 0.410 v v o μ)을 가하고 온도를 상온으로 천천히 올리면서 5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 흰색의 액체 화합물 **28** (66 mg, 44%)을 얻었다.

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.27 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.37 (sext, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (q, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H);

15

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.5, 27.1, 27.8, 27.9, 28.0, 29.6, 31.7, 32.0, 39.1, 53.8, 54.9, 81.0, 81.8, 83.6, 83.7, 120.2, 137.5, 140.2, 155.6, 158.5, 171.8, 172.0, 175.3;

20

MS (ESI) *m/z* 733 [M+H]<sup>+</sup>

## 단계 2: 화합물 29의 제조

상기 단계 1에서 합성한 화합물 **28** (50 mg, 0.068 mmol)을 디옥산 (dioxane, 1.0 mL)에 녹인 후, 헥사메틸디틴 ((Me<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>, 0.43 v M, 0.206 v v o μ)과 비스(트리페닐포스파인)팔라듐(II) 디클로라이드 ((Π δ (Π Π Θ<sub>3</sub>) Γ μ<sub>2</sub>, 4.8 v n, 5 v v o μ)을 차례로 넣어 준 다음 110 °C에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 상온으로 식히고 포타슘 플루오라이드 수용액 (50 v M)을 넣어준 뒤 1시간 동안 교반시킨 다음 여과하였다. 여과액을 에틸아세테이트를 이용하여 유기화합물을 추출하고 모아진 유기용액을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하고, 컬럼크로마토그래피 (트리에틸아민:에틸아세테이트:n-헥산, 1:40:59)로 분리하여 흰색 고체 화합물 **29** (28 mg, 53%)를 얻었다.

35

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.25 (s, 9H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 4.04 (pent, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.33 (sext, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H);

40

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -9.5, 24.2, 27.4, 27.8, 27.9, 28.0, 29.7, 31.8, 32.1, 39.1, 53.7, 54.7, 80.9, 81.7, 83.5, 118.4, 133.6, 136.2, 140.4, 155.9, 158.3, 171.9, 172.2, 175.1;

MS (ESI)  $m/z$  771  $[\text{M}+2\text{H}]^+$

5

### 단계 3: 화합물 [ $^{125}\text{I}$ ]28의 제조

상기 단계 2에서 얻은 화합물 29 (100  $\mu\text{g}$ )를 에탄올 (0.250 mL)에 녹인 후 소듐 [ $^{125}\text{I}$ ]아이오다이드 수용액 (3.2 mCi, 50  $\mu\text{M}$ )을 넣고 상온에서 교반시켰다. 1.0 M 염산 수용액 (0.10 mL)를 넣은 뒤 10 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ 를 넣고 상온에서 10분 동안 교반시켰다. 0.1 M 소듐 티오설페이트 수용액 (0.20 mL)를 반응혼합물에 넣어주고 증류수 (18 mL)를 가한 뒤 이 용액을 C-18 SepPak에 통과시킨 다음 증류수 (20 mL)로 세척하였다. C-18 Sep-Pak에 아세토니트릴 (2.0 mL)을 흘려준 뒤, 이 용액에 질소를 불어주어 아세토니트릴을 제거하였다.

15

### 단계 4: 화합물 [ $^{125}\text{I}$ ]30의 제조

상기 단계 3에서 얻은 반응혼합물이 있는 반응용기에 디클로로메탄 (0.2 mL)과 트리플루오로아세트산 (0.8 mL)를 차례대로 넣고 상온에서 20분간 교반시켜 주었다. 질소를 불어주어 반응용매를 제거해 20 준 다음 증류수 (2.0 mL)를 가하고, 이 용액을 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)로 분리하여 화합물 [ $^{125}\text{I}$ ]20 (1.1 mCi, 24%)을 얻었다.

HPLC conditions:

컬럼, XTerra MS C18 (250 mm x 10 mm); 이동상, 30% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA); Flow rate, 5 mL/min; UV, 254 nm; 유지시간, 25 10.4 min.

### <참고예 1> 전립선암 세포주와 누드마우스 준비

사람 전립선암 세포주(22RV1)는 American Type Culture Collection(ATCC)로부터 구매하여 사용하였다. 사람 전립선암 세포주, 30 PC3 PIP(PSMA<sup>+</sup>)와 PC3 flu(PSMA<sup>-</sup>) 세포주는 Dr. Martin G. Pomper(Johns Hopkins Medical School, Baltimore, MD)로부터 제공받아 사용하였다. 사람 전립선암 세포주는 RPMI1640 배지에 10% 우태아 혈청(fetal bovine serum, FBS), 1% 항생/항진균제를 첨가한 배양액을 사용하였다. PC3 PIP(PSMA<sup>+</sup>)와 PC3 flu(PSMA<sup>-</sup>) 세포주 배양시에는 추 35 가적으로 2  $\mu\text{g/mL}$  농도의 퓨로마이신(Puromycin)을 첨가하여 배양하였다.

실험동물은 수컷 누드 마우스 6주령 (Narabio, Seoul, Korea)을 사용하였다.

40

### <실험예 1> 친지질도 (lipophilicity, logP) 측정

상기 실시예 14에서 합성된 [ $^{68}\text{Ga}$ ]1 화합물들(1~2 mCi)을 바이알에 옮겨 담고 용매를 제거한 다음 n-옥탄올 1 mL과 PBS 완충용액 1 mL

을 넣은 뒤 뚜껑을 잘 막은 상태에서 vortex로 1분간 섞어주었다. 층 분리 후에 각 층에서 0.1 mL를 취하여 방사선량을 측정하였다. 이를 3회 반복하여 측정한 후 평균값을 구하였다.

5

## 【표 1】

[<sup>68</sup>Ga]1 화합물의 logP 값

| [ <sup>68</sup> Ga]1  | logP  |
|-----------------------|-------|
| [ <sup>68</sup> Ga]1b | -2.56 |
| [ <sup>68</sup> Ga]1c | -2.65 |
| [ <sup>68</sup> Ga]1e | -2.88 |
| [ <sup>68</sup> Ga]1g | -2.42 |
| [ <sup>68</sup> Ga]1h | -1.89 |
| [ <sup>68</sup> Ga]1n | -3.06 |

## &lt;실험예 2&gt; 결합능 측정

PSMA 단백질에 대한 본 발명의 실시예 화합물의 결합능을 확인하기 위하여 하기와 같이 실험을 실시하였다.

완충용액으로는 RPMI1640 배지에 1% 농도의 BSA(bovine serum albumin)를 첨가하여 사용하였다.

22RV1 세포 ( $5 \times 10^4$ )가 들어있는 용기에, 비교예 1에서 얻은 [<sup>125</sup>I]30 (0.1 nM)을 넣고 9가지 농도 ( $1.00 \times 10^{-4} \sim 1.00 \times 10^{-12}$  M)의 화학식 1의 화합물들을 각각 넣은 뒤 37 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 교반이 완료된 후 PBS 용액 (2 mL)으로 각각 3회 세척한 다음 감마 카운터(2480 WIZARD2 Gamma Counter PerkinElmer Co., MA)로 방사선량을 측정하였다. GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA) 프로그램을 이용하여 각 화합물에 대한 50% 저해농도 (IC<sub>50</sub>)를 계산하였다.

하기 표 2은 각 화합물의 결합친화력 (IC<sub>50</sub>)을 나타낸 표이며, 화합물 [<sup>125</sup>I]30의 K<sub>d</sub> 값은 0.13 nM로 측정되었다. (Maresca, K. P. et al., 2009, J. Med. Chem. 52, 347-357)

25

## 【표 2】

| 화합물   | IC <sub>50</sub> (nM) | K <sub>i</sub> value (nM) |
|-------|-----------------------|---------------------------|
| Ga-1a | 570.70 ± 135.97       | 69.88 ± 29.78             |
| Ga-1b | 237.49 ± 47.13        | 18.73 ± 1.87              |
| Ga-1c | 21.20 ± 2.06          | 3.76 ± 0.37               |
| Ga-1d | 75.28 ± 18.61         | 18.62 ± 4.60              |
| Ga-1e | 47.41 ± 1.78          | 12.94 ± 0.49              |
| Ga-1f | 25.66 ± 5.06          | 8.12 ± 1.60               |
| Ga-1g | 18.40 ± 0.35          | 5.82 ± 0.11               |

|       |               |              |
|-------|---------------|--------------|
| Ga-1h | 11.00±0.35    | 3.00±0.10    |
| Ga-1i | 68.99±3.27    | 14.36±0.68   |
| Ga-1j | 60.41±3.61    | 12.57±0.75   |
| Ga-1k | 63.85±6.09    | 12.70±1.07   |
| Ga-1n | 174.13±3.87   | 32.09±0.71   |
| Ga-1o | 1140.29±82.36 | 282.09±20.37 |
| Ga-1p | 702.95±144.61 | 129.54±26.65 |

상기 표 2에 나타난 바와 같이,

본 발명 실시예 13의 화합물 Ga-1a와 Ga-1b는 리신(Lysine) 잔기의 질소에 카르복실산이 없는 화합물들로 특히 Ga-1a는 상대적으로 PSMA 단백질에 대한 결합력이 낮다. 반면에 Ga-1a와 유사한 구조의 Ga-1c는 리신(Lysine) 잔기의 질소에 카르복실산이 있는 화합물로 Ga-1a 보다 PSMA 단백질에 대한 결합력이 약 18.6배나 높은 것을 알 수 있다. 이는 PSMA 단백질의 결합 영역에 있는 아르기닌 패치 (Arginine Patch)로 일컬어지는 세 개의 아르기닌 잔기 중 하나 (R463)와 본 발명의 화학식 1의 화합물이 갖고 있는 리신(Lysine) 잔기의 질소에 결합된 카르복실산이 강한 이온쌍 결합 (Salt Bridge Interaction) 을 형성하는 것으로 해석할 수 있다.

또한, 본 발명의 화학식 1의 화합물 중에서 리신(Lysine) 잔기의 카르복실산은 PSMA 단백질과의 결합력도 크게 향상시킬 뿐만 아니라, 화합물의 친수성을 높여 생체내에서 비특이결합을 낮추고 정상장기에서 보다 신속히 제거되도록 하는 특징을 보여준다.

화합물 Ga-1f, Ga-1g, Ga-1h의 경우 페닐기 또는 치환된 페닐기를 갖고 있으며, 이들은 페닐기가 없는 유사한 구조의 화합물 Ga-1e에 비해 결합력이 높은 것이 확인되었고, 그 중에서도 4-iodophenyl이 결합된 화합물 1h의 결합력이 가장 높았다.

### <실험예 3> 전립선암 세포주를 이식한 마우스의 MicroPET/CT 영상 실험

사람 전립선암 세포주인 PSMA<sup>+</sup> PC-3 PIP 세포를 누드마우스 뒷다리 오른쪽에 피하 주사하여 전립선암 종양 모델을 제작하였다. 본 발명의 <sup>68</sup>Ga-표지 화합물인 [<sup>68</sup>Ga]1e, [<sup>68</sup>Ga]1g, [<sup>68</sup>Ga]1h, [<sup>68</sup>Ga]1k를 각각 5.5 - 6.5 MBq (148-175  $\mu$ Ci/200  $\mu$ L) 씩 정맥 주사한 뒤 small animal INVEON PET/CT (Siemens medical solutions, Knoxville, USA) 을 이용하여 주사 후 60분간 PET/CT 영상을 획득하고, 이후 150분, 270분, 390분째 30분간 PET/CT 영상을 획득하였다. 얻어진 PET/CT 영상 결과는 Inveon<sup>TM</sup> Research Workplace (IRW) 를 사용하여 정량적으로 분석하였다.

MicorPET/CT [<sup>68</sup>Ga]1e, [<sup>68</sup>Ga]1g, [<sup>68</sup>Ga]1h, [<sup>68</sup>Ga]1k에 대한 영상 결과를 정량적인 % injected dose (ID)/g으로 나타낸 그래프를 도

1, 2, 3, 4에 나타내었고, 하기 표 3, 4, 5, 6에 각각 정리하였다.

[<sup>68</sup>Ga]1e는 주사 후 초기에 모두 신장과 방광을 통해 빠르게 배설되는 것을 알 수 있고, 주사 후 270분째 PSMA<sup>+</sup> PC-3 PIP 종양에 4.05±0.64 %ID/g의 수치로 선택적인 결합을 보임을 확인하였다 (도 1, 표 3).

[<sup>68</sup>Ga]1g의 경우 폐닐기의 알부민 결합능력에 의하여 혈액 내의 체류시간이 길어지며 종양에 대한 섭취가 시간에 따라 증가하는 것이 확인되었고, 화합물 [<sup>68</sup>Ga]1e에 비하여 270분째 약 3배 가량 증가한 13.00±4.95 %ID/g의 종양 섭취가 확인되었다 (도 2, 표 4).

[<sup>68</sup>Ga]1h와 [<sup>68</sup>Ga]1k의 경우 치환된 폐닐기의 알부민 결합능력에 의하여 혈액 내의 체류시간이 길어지며 종양에 대한 섭취가 시간에 따라 증가하는 것이 확인되었고, 390분까지도 지속적인 종양섭취 증가를 보였다. [<sup>68</sup>Ga]1h 화합물의 경우 390분째 16.75±0.92 %ID/g (도 3, 표 5), [<sup>68</sup>Ga]1k 화합물의 경우 390분째 18.25±4.17 %ID/g의 종양 섭취를 보여주었다 (도 4, 표 6).

또한 [<sup>68</sup>Ga]1e, [<sup>68</sup>Ga]1g, [<sup>68</sup>Ga]1h, [<sup>68</sup>Ga]1k 화합물 모두 대체적으로 150분째부터 신장에서의 섭취가 감소하면서 체외로 신속히 배출되는 특징이 확인되었다.

【표 3】

[<sup>68</sup>Ga]1e의 시간에 따른 마우스 장기별 섭취량 (%ID/g)

| Time | Tumor (PIP) | Kidney      | Bladder     | Liver     | Muscle    |
|------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| 10   | 2.33±0.36   | 21.37±9.18  | 19.37±0.32  | 4.76±0.42 | 1.46±0.14 |
| 20   | 3.64±0.49   | 10.96±4.32  | 47.31±7.34  | 1.96±0.22 | 1.38±0.11 |
| 30   | 4.08±0.60   | 10.88±7.09  | 55.82±12.46 | 1.29±0.05 | 0.95±0.13 |
| 40   | 4.44±0.48   | 14.92±13.57 | 60.63±15.48 | 1.00±0.03 | 0.61±0.05 |
| 50   | 4.56±1.03   | 15.84±15.60 | 64.24±12.76 | 0.80±0.02 | 0.53±0.05 |
| 60   | 4.73±0.98   | 15.72±16.29 | 67.80±8.56  | 0.65±0.04 | 0.35±0.05 |
| 150  | 4.20±0.42   | 0.70±0.02   | 31.85±35.57 | 0.06±0.01 | 0.02±0.01 |
| 270  | 4.05±0.64   | 0.41±0.16   | 1.45±1.62   | 0.03±0.01 | 0.01±0.01 |

【표 4】

[<sup>68</sup>Ga]1g의 시간에 따른 마우스 장기별 섭취량 (%ID/g)

| Time | Tumor (PIP) | Kidney      | Bladder     | Liver     | Muscle    |
|------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| 10   | 2.18±0.63   | 16.40±0.10  | 2.28±0.11   | 9.55±2.22 | 1.49±1.64 |
| 20   | 4.42±1.50   | 19.80±0.73  | 6.98±2.51   | 7.26±1.06 | 1.88±2.00 |
| 30   | 5.43±1.94   | 21.18±2.17  | 13.51±5.83  | 6.10±0.50 | 1.69±1.78 |
| 40   | 6.43±2.32   | 22.74±3.48  | 18.89±8.84  | 5.38±0.22 | 1.61±1.69 |
| 50   | 7.33±2.76   | 24.20±4.60  | 22.76±10.86 | 4.75±0.07 | 1.54±1.62 |
| 60   | 8.29±2.99   | 25.78±4.72  | 24.74±11.23 | 4.41±0.03 | 1.32±1.33 |
| 150  | 11.4±5.23   | 15.75±11.53 | 42.3±41.58  | 0.45±0.11 | 0.21±0.03 |

|     |            |            |            |           |           |
|-----|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| 270 | 13.00±4.95 | 12.45±9.69 | 12.05±2.76 | 0.22±0.01 | 0.06±0.02 |
|-----|------------|------------|------------|-----------|-----------|

【표 5】

[<sup>68</sup>Ga]1h의 시간에 따른 마우스 장기별 섭취량 (%ID/g)

| Time | Tumor<br>(PIP) | Kidney         | Bladder         | Liver          | Muscle        | Heart          |
|------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|
| 10   | 1.94±0.3<br>5  | 13.26±2.<br>36 | 2.12±0.3<br>9   | 14.96±0.<br>03 | 2.24±0.1<br>5 | 24.69±0.<br>20 |
| 20   | 3.74±0.9<br>7  | 12.56±0.<br>86 | 2.91±0.6<br>9   | 12.71±0.<br>03 | 2.97±0.3<br>5 | 21.30±0.<br>11 |
| 30   | 5.00±1.4<br>1  | 12.61±0.<br>71 | 3.14±0.5<br>1   | 10.37±0.<br>12 | 2.98±0.3<br>4 | 17.38±0.<br>04 |
| 40   | 6.22±1.7<br>5  | 13.51±0.<br>46 | 4.52±0.9<br>7   | 8.86±0.3<br>5  | 3.28±0.2<br>3 | 15.25±0.<br>15 |
| 50   | 7.12±2.0<br>7  | 13.44±0.<br>71 | 8.26±4.4<br>1   | 7.83±0.4<br>5  | 3.25±0.3<br>6 | 13.52±0.<br>55 |
| 60   | 7.90±2.4<br>6  | 13.60±1.<br>72 | 12.62±5.<br>31  | 7.19±0.4<br>9  | 3.14±0.2<br>0 | 12.14±0.<br>91 |
| 150  | 9.90±4.5<br>3  | 6.40±1.4<br>1  | 19.45±12<br>.23 | 2.80±0.9<br>9  | 1.70±0.5<br>7 | 5.55±2.1<br>9  |
| 270  | 14.20±0.<br>00 | 7.45±1.6<br>3  | 15.90±4.<br>53  | 3.00±0.2<br>8  | 1.70±0.1<br>4 | 5.75±0.2<br>1  |
| 390  | 16.75±0.<br>92 | 5.85±0.9<br>2  | 22.80±9.<br>90  | 2.35±0.0<br>7  | 1.30±0.1<br>4 | 3.90±0.4<br>2  |

5

【표 6】

[<sup>68</sup>Ga]1k의 시간에 따른 마우스 장기별 섭취량 (%ID/g)

| Time | Tumor<br>(PIP) | Kidney         | Bladder   | Liver          | Muscle        | Heart          |
|------|----------------|----------------|-----------|----------------|---------------|----------------|
| 10   | 1.85±0.2<br>5  | 11.16±1.<br>35 | 4.12±0.45 | 11.99±4.<br>72 | 2.26±0.7<br>5 | 21.67±0.<br>44 |
| 20   | 3.22±0.3<br>8  | 11.21±1.<br>62 | 4.68±0.22 | 11.09±3.<br>46 | 2.91±1.2<br>1 | 20.10±0.<br>29 |
| 30   | 3.94±0.3<br>8  | 10.89±1.<br>36 | 4.68±0.45 | 10.04±2.<br>73 | 3.09±0.9<br>1 | 18.33±0.<br>13 |
| 40   | 4.40±0.3<br>6  | 11.06±1.<br>02 | 4.75±0.21 | 9.31±2.3<br>2  | 3.32±1.2<br>0 | 17.22±0.<br>35 |
| 50   | 5.03±0.3<br>3  | 10.80±1.<br>20 | 4.83±0.18 | 8.73±2.1<br>1  | 3.24±1.0<br>7 | 16.06±0.<br>38 |
| 60   | 5.45±0.1<br>6  | 10.96±1.<br>18 | 4.81±0.24 | 8.22±1.7<br>9  | 3.49±1.2<br>8 | 15.03±0.<br>27 |

|     |            |            |            |           |           |           |
|-----|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 150 | 11.00±2.12 | 11.40±1.13 | 18.10±6.51 | 5.00±1.41 | 2.75±1.20 | 7.85±1.63 |
| 270 | 15.70±4.24 | 9.25±0.78  | 20.10±4.53 | 3.60±0.71 | 2.15±0.78 | 5.10±0.85 |
| 390 | 18.25±4.17 | 7.70±0.71  | 14.25±0.64 | 2.25±0.64 | 1.20±0.56 | 3.80±1.41 |

#### <실험예 4> 전립선암 세포주를 이식한 마우스의 생체분포도 실험

5  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1e}$ ,  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1g}$  주사 후 270분째 MicroPET/CT 총 30분간 영상 획득 종료 후 각 장기(혈액, 근육, 지방, 심장, 폐, 간, 비장, 위, 장, 신장, 뼈, 종양)를 적출하고, 이들의 방사능을 감마카운터로 측정하였다. 표 7은  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1e}$  또는  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1g}$  주사 후 5시간째 각 장기별 섭취량을 나타낸다.

10 화합물 주사 후 5시간째 생체분포 확인 결과 폐닐기가 포함된  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1g}$  의 경우  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1e}$ 에 비하여 약 1.4배 증가한 10% 이상의 높은 종양 섭취율 (%ID/g)을 보여주었다.

#### 【표 7】

15  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1e}$ ,  $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1g}$ 의 마우스 장기별 방사능량

|           | $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1e}$ | $[^{68}\text{Ga}]\mathbf{1g}$ |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| Blood     | 0.01±0.00                     | 0.02±0.03                     |
| Muscle    | 0.01±0.00                     | 0.01±0.00                     |
| Fat       | 0.01±0.00                     | 0.11±0.15                     |
| Heart     | 0.01±0.00                     | 0.02±0.01                     |
| Lung      | 0.02±0.01                     | 0.07±0.07                     |
| Liver     | 0.02±0.01                     | 0.03±0.01                     |
| Spleen    | 0.01±0.00                     | 0.20±0.27                     |
| Stomach   | 0.02±0.02                     | 0.02±0.02                     |
| Intestine | 0.09±0.08                     | 0.09±0.08                     |
| Kidney    | 0.82±0.51                     | 9.15±11.26                    |
| Bone      | 0.00±0.00                     | 0.01±0.01                     |
| PSMA+ PIP | 7.34±5.49                     | 10.48±1.05                    |

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

#### <제제예 1> 약학적 제제의 제조

**1-1. 산제의 제조**

|            |        |
|------------|--------|
| 화학식 1의 화합물 | 500 mg |
| 유당         | 100 mg |
| 탈크         | 10 mg  |

5

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

**1-2. 정제의 제조**

|            |        |
|------------|--------|
| 화학식 1의 화합물 | 500 mg |
| 옥수수 전분     | 100 mg |
| 유당         | 100 mg |
| 스테아린산 마그네슘 | 2 mg   |

10

상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

15

**1-3. 캡슐제의 제조**

|            |        |
|------------|--------|
| 화학식 1의 화합물 | 500 mg |
| 옥수수 전분     | 100 mg |
| 유당         | 100 mg |
| 스테아린산 마그네슘 | 2 mg   |

20

통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

25

**1-4. 주사제의 제조**

|            |        |
|------------|--------|
| 화학식 1의 화합물 | 500 mg |
| 주사용 멸균 증류수 | 적량     |
| pH 조절제     | 적량     |

30

통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

**1-5. 액제의 제조**

|            |        |
|------------|--------|
| 화학식 1의 화합물 | 100 mg |
| 이성화당       | 10 g   |
| 만니톨        | 5 g    |
| 정제수        | 적량     |

35

통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색

40

병에 충전하여 멸균시켜 액체를 제조한다.

5 이상, 본 발명을 바람직한 제조예, 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명하였으나, 본 발명의 범위는 특정 실시예에 한정되는 것은 아니며, 첨부된 특허청구범위에 의하여 해석되어야 할 것이다. 또한, 이 기술분야에서 통상의 지식을 습득한 자라면, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서도 많은 수정과 변형이 가능함을 이해하여야 할 것이다.

10 【산업상 이용가능성】

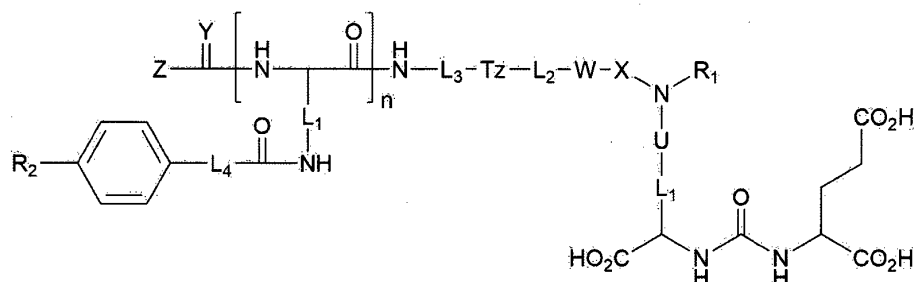
PSMA-표적이 가능한 전립선암 진단 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면이 제공하는 화합물은 구조적으로 글루타민-유레아-리신 화합물에 방사성금속이 결합된 킬레이터가 결합되어 있고, PSMA 단백질과의 추가적인 결합을 할 수 있는 아릴기가 결합  
15 되어 있는 특징이 있다. 글루타민산-유레아-리신 화합물과 킬레이터간의 결합은 극성의 스페이서로 되어 있어 생체내 비특이적 결합을 감소시키는 역할을 하고, 전립선암 이외의 주요 장기에서 빠르게 제거되는 효과를 나타낸다. 이러한 특징은 치료용 방사성 동위원소가 결합된 화합물에 의한 정상조직 및 장기의 방사성피폭을 낮추어 방사성 피폭을  
20 낮추어 부작용을 감소시키는 장점이 있다. 또한 알부민에 결합력을 갖는 페닐기를 포함하는 화합물은 혈액 내 체류시간이 증가하여 전립선암에 보다 많이 축적되는 효과가 있다.

## 【청구의 범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

5 [화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L<sub>1</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-이고, 여기서 a는 1 내지 8의 정수이고;

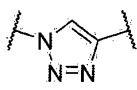
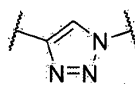
U는 결합, 또는 -C(O)-이고;

10 R<sub>1</sub>은 수소, 또는 -L<sub>5</sub>-CO<sub>2</sub>H이고, 여기서 L<sub>5</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-이고, 여기서 b는 1 내지 6의 정수이고;

X는 결합, 또는 -C(O)-이고;

W는 결합, 또는 -NA<sub>1</sub>-이고, A<sub>1</sub>은 수소, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-피리딜이고, 여기서 c는 0 내지 3의 정수이고;

15 L<sub>2</sub>는 결합, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-이고, 여기서 d는 1 내지 8의 정수이고;

Tz는 결합, , 또는  이고;

L<sub>3</sub>는 C<sub>1-12</sub>의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

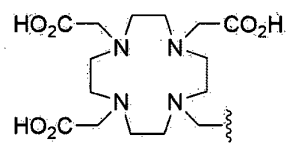
20 L<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-이고, 여기서 e는 1 내지 6의 정수이고;

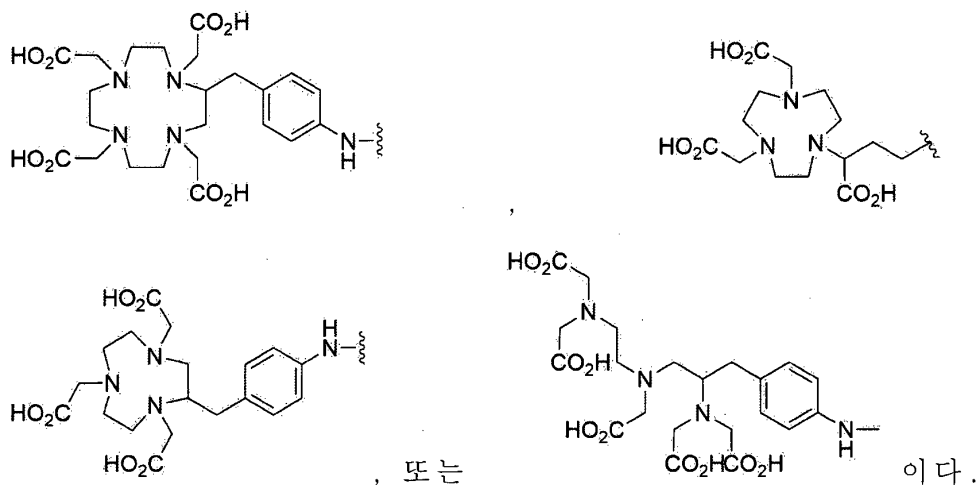
n은 0 내지 1이고;

R<sub>2</sub>은 수소, C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로겐이고;

Y는 산소 또는 황이고;

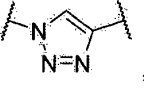
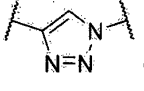
25 Z는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177, Bi-212,

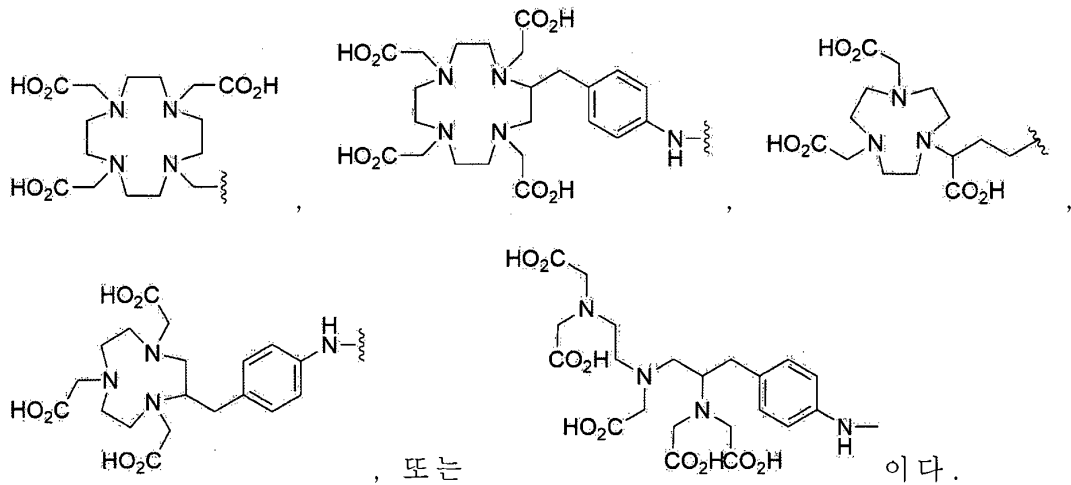
Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는 ,



## 【청구항 2】

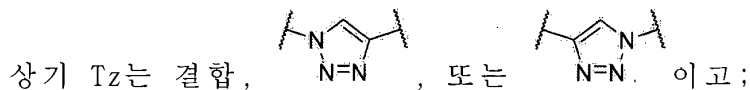
- 5 제1항에 있어서,  
 상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$  이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 6의 정수이고;  
 상기  $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고,  
 여기서  $b$ 는 1 내지 4의 정수이고;  
 10 상기  $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 상기  $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리  
 딴 이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 1이고;  
 상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 6의 정  
 수 이고;

- 15 상기  $Tz$ 는 결합, , 또는  이고;  
 상기  $L_3$ 는  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이되, 여기서 알킬렌  
 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;  
 상기  $L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 2 내지 4의 정수이고;  
 상기  $n$ 은 0 내지 1이고;  
 20 상기  $R_2$ 은 수소,  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로겐  
 이고;  
 상기  $Y$ 는 산소 또는 황이고;  
 상기  $Z$ 는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성  
 금속은 Ga-68, Cu-64, Cu-67, Y-90, Sc-47, In-111, Sn-117m, Lu-177,  
 25 Bi-212, Bi-213, Pb-212, Rd-223, Ac-225 이고, 킬레이터는



## 【청구항 3】

- 제1항에 있어서,  
 상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 2 내지 4의 정수이고;  
 상기  $U$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고,  
 여기서  $b$ 는 1 내지 2의 정수이고;  
 상기  $X$ 는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;  
 상기  $W$ 는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는 피리딜이고;  
 상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 2의 정수이고;



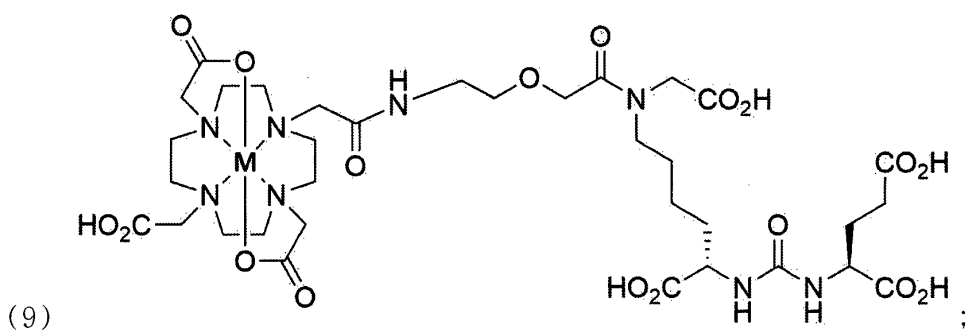
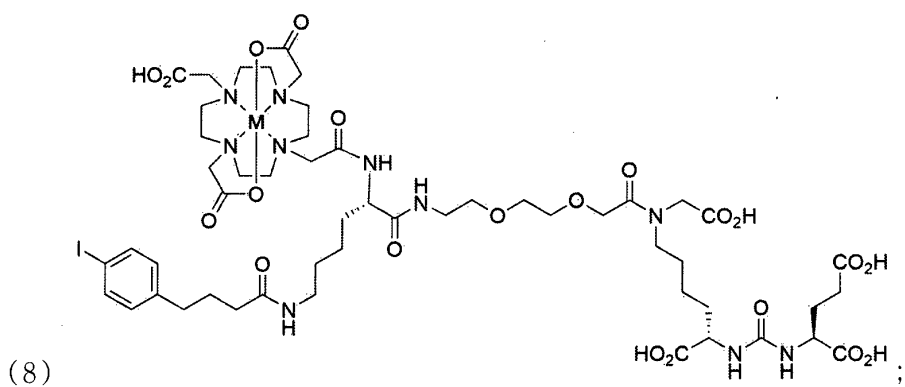
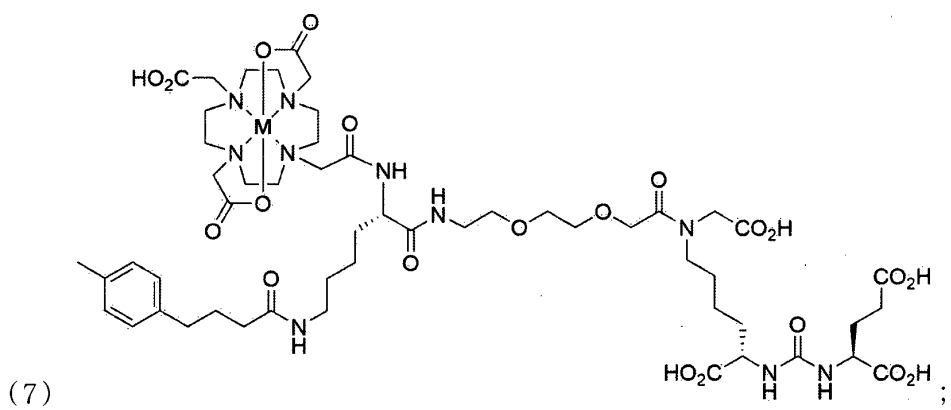
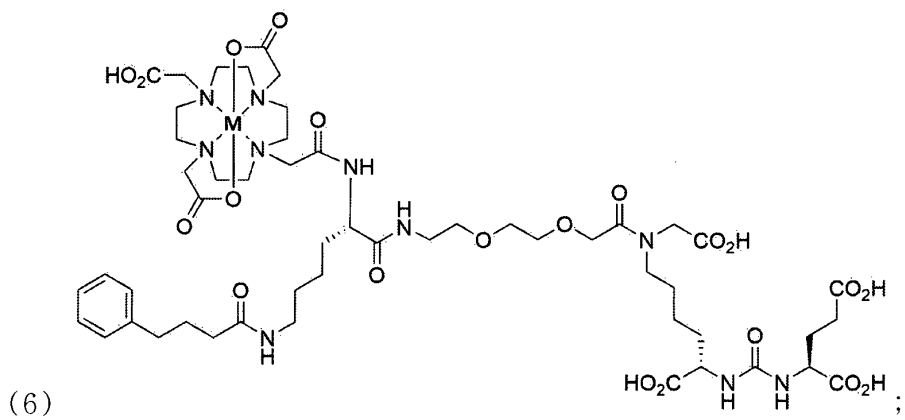
- 상기  $T_z$ 는 결합, 또는 이고;  
 상기  $L_3$ 는  $C_{1-8}$ 의 직쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;  
 상기  $L_4$ 는  $-(CH_2)_3-$ 이고;  
 상기  $n$ 은 0 내지 1이고;  
 상기  $R_2$ 은 수소, 메틸, 또는 할로젠이고;  
 상기  $Y$ 는 산소이고;  
 상기  $Z$ 는 방사성금속을 포함하는 킬레이터이고, 여기서 방사성

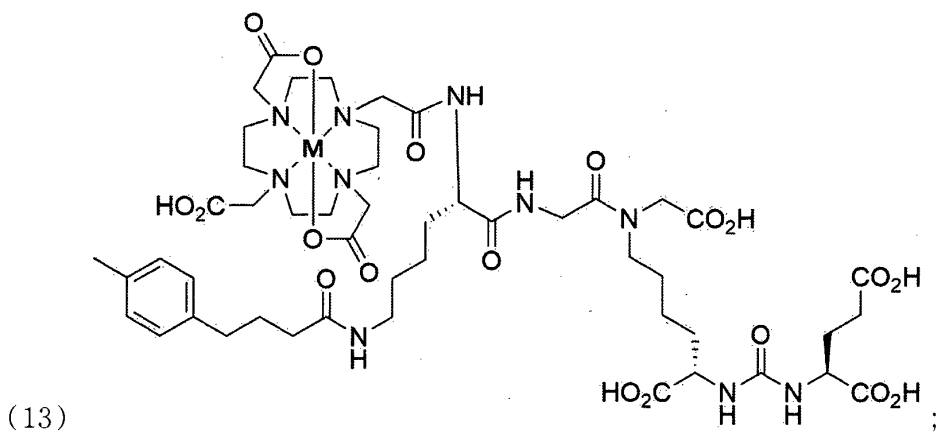
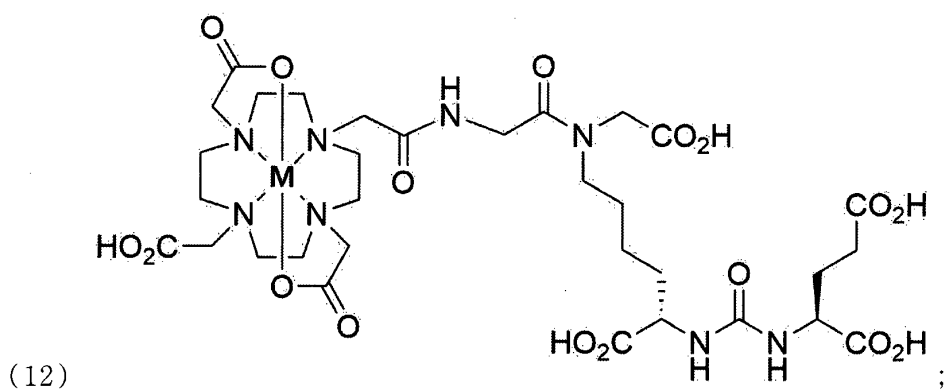
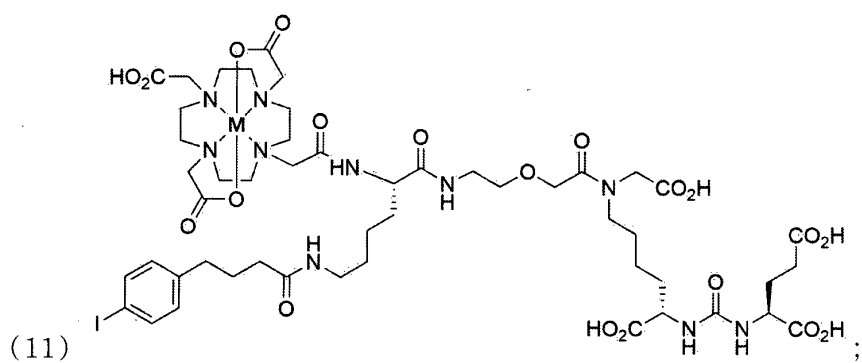
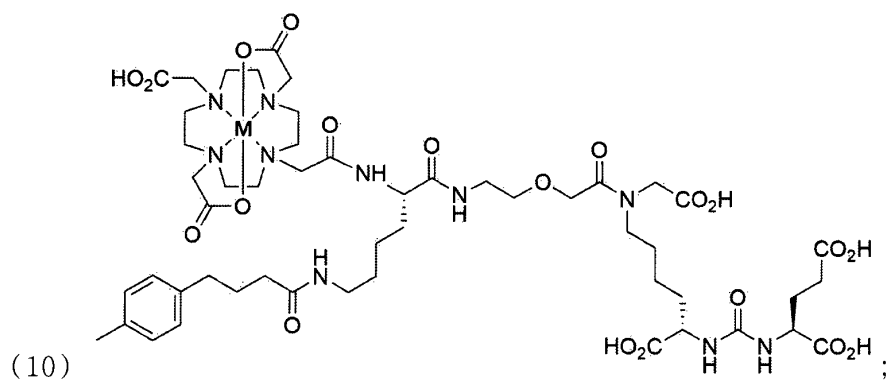
금속은 Ga-68, Cu-64, Lu-177이고, 킬레이터는 이다.

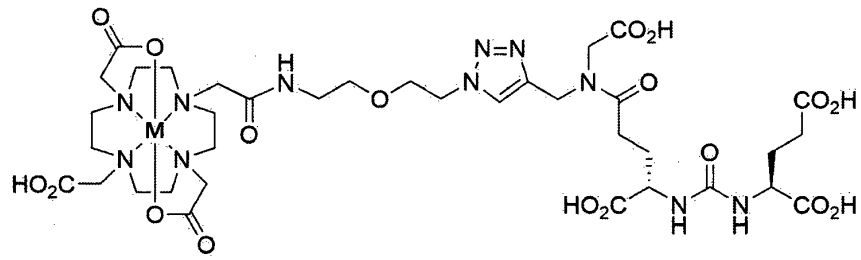
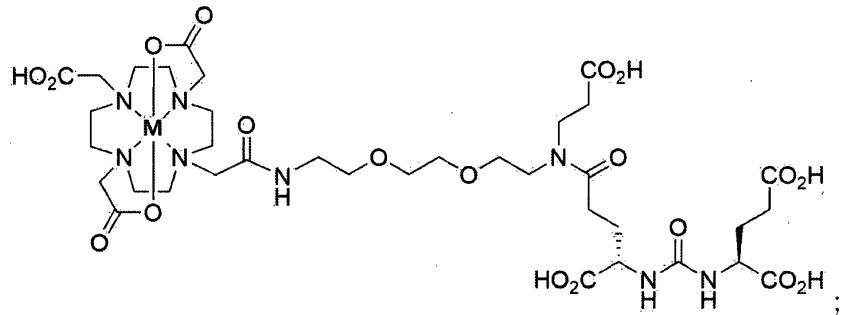
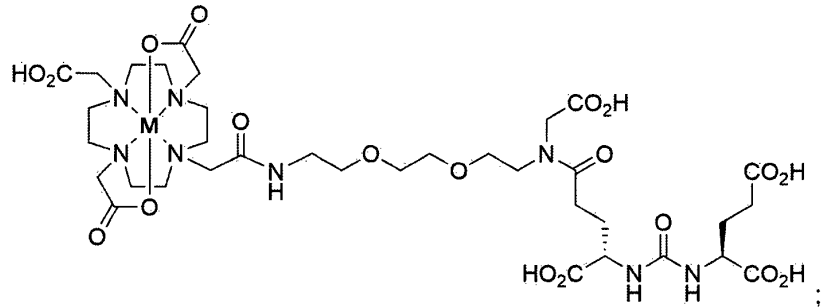
## 【청구항 4】

- 제1항에 있어서,  
 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선







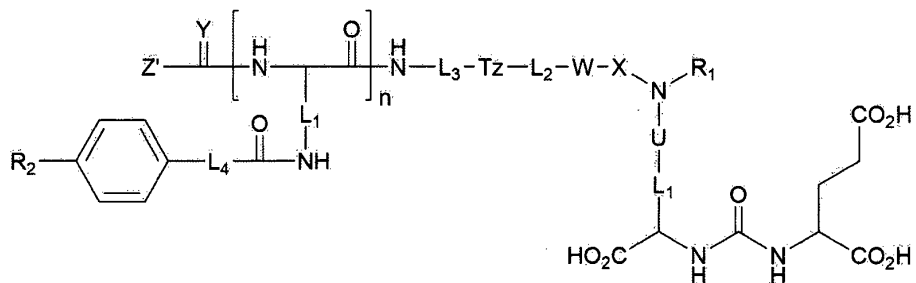


(상기 화학식에서 M은 방사성금속이고, 상기 방사성금속은 제1항  
5 에서 정의한 바와 같다).

#### 【청구항 5】

하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의  
수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

10



상기 화학식 2에서,

L<sub>1</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-이고, 여기서 a는 1 내지 8의 정수이고;

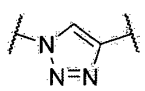
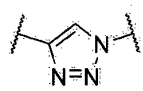
U는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

$R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서  $b$ 는 1 내지 6의 정수이고;

X는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

5 W는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서  $c$ 는 0 내지 3의 정수이고;

$L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서  $d$ 는 1 내지 8의 정수이고;

$T_z$ 는 결합, , 또는  이고;

10  $L_3$ 는  $C_{1-12}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

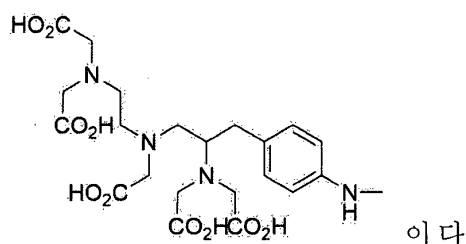
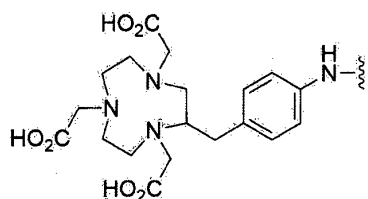
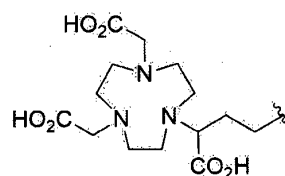
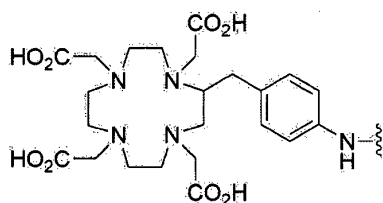
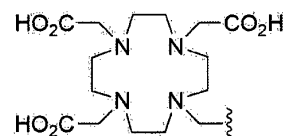
$L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서  $e$ 는 1 내지 6의 정수이고;

$n$ 은 0 내지 1이고;

$R_2$ 은 수소,  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠이고;

15 Y는 산소 또는 황이고;

$Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는



, 또는

이다

## 20 【청구항 6】

제5항에 있어서,

상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서  $a$ 는 1 내지 6의 정수이고;

상기 U는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

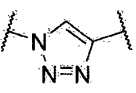
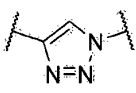
상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$ 이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고,

25 여기서  $b$ 는 1 내지 4의 정수이고;

상기 X는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기 W는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는  $-(CH_2)_c-$ 피리딜이고, 여기서 c는 0 내지 1이고;

상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서 d는 1 내지 6의 정수이고;

5      상기  $T_z$ 는 결합, , 또는  이고;

상기  $L_3$ 는  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

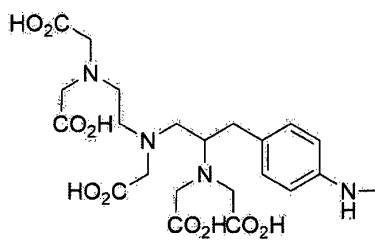
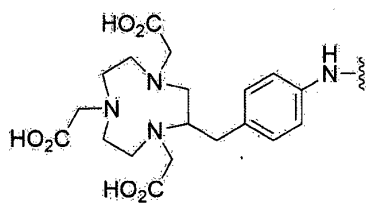
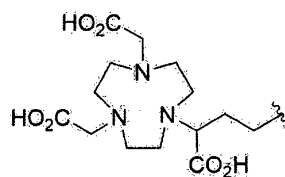
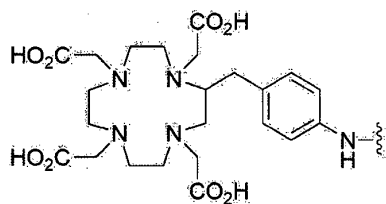
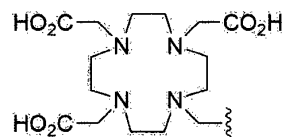
상기  $L_4$ 는  $-(CH_2)_e-$ 이고, 여기서 e는 2 내지 4의 정수이고;

상기 n은 0 내지 1이고;

10      상기  $R_2$ 은 수소,  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 또는 할로젠 이고;

상기 Y는 산소 또는 황이고;

$Z'$ 는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는



15      , 또는      이다.

### 【청구항 7】

제5항에 있어서,

상기  $L_1$ 은  $-(CH_2)_a-$ 이고, 여기서 a는 2 내지 4의 정수이고;

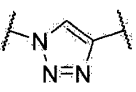
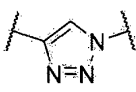
20      상기 U는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기  $R_1$ 은 수소, 또는  $-L_5-CO_2H$  이고, 여기서  $L_5$ 는  $-(CH_2)_b-$ 이고, 여기서 b는 1 내지 2의 정수이고;

상기 X는 결합, 또는  $-C(O)-$ 이고;

상기 W는 결합, 또는  $-NA_1-$ 이고,  $A_1$ 은 수소, 또는 피리딜이고;

25      상기  $L_2$ 는 결합, 또는  $-(CH_2)_d-$ 이고, 여기서 d는 1 내지 2의 정수이고;

상기 Tz는 결합, , 또는  이고;

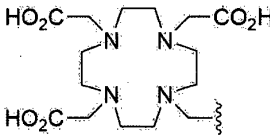
상기 L<sub>3</sub>는 C<sub>1-8</sub>의 직쇄 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 내 하나 이상의 탄소원자는 산소원자로 대체될 수 있고;

상기 L<sub>4</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이고;

5 상기 n은 0 내지 1이고;

상기 R<sub>2</sub>은 수소, 메틸, 또는 할로젠이고;

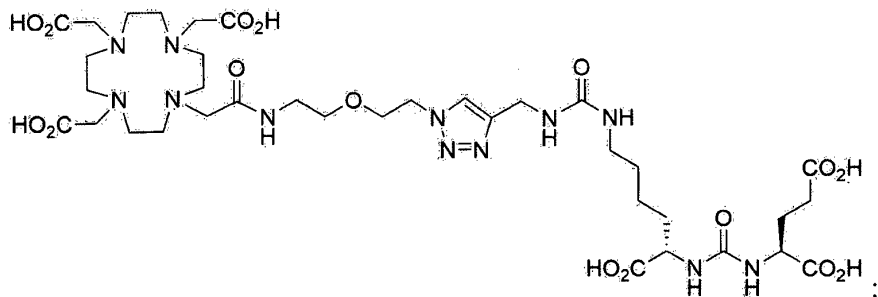
상기 Y는 산소이고;

Z'는 킬레이터이고, 여기서 킬레이터는  이다.

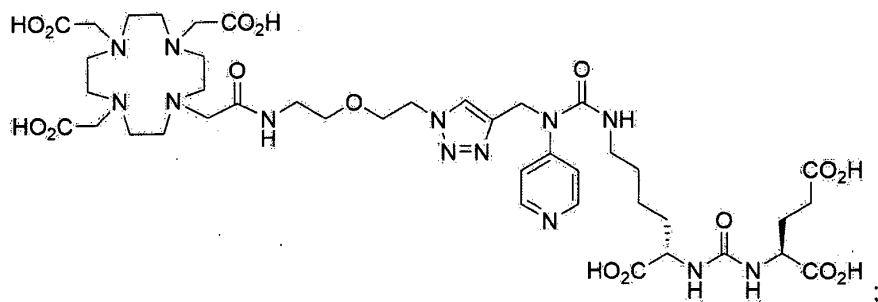
#### 10 【청구항 8】

제5항에 있어서,

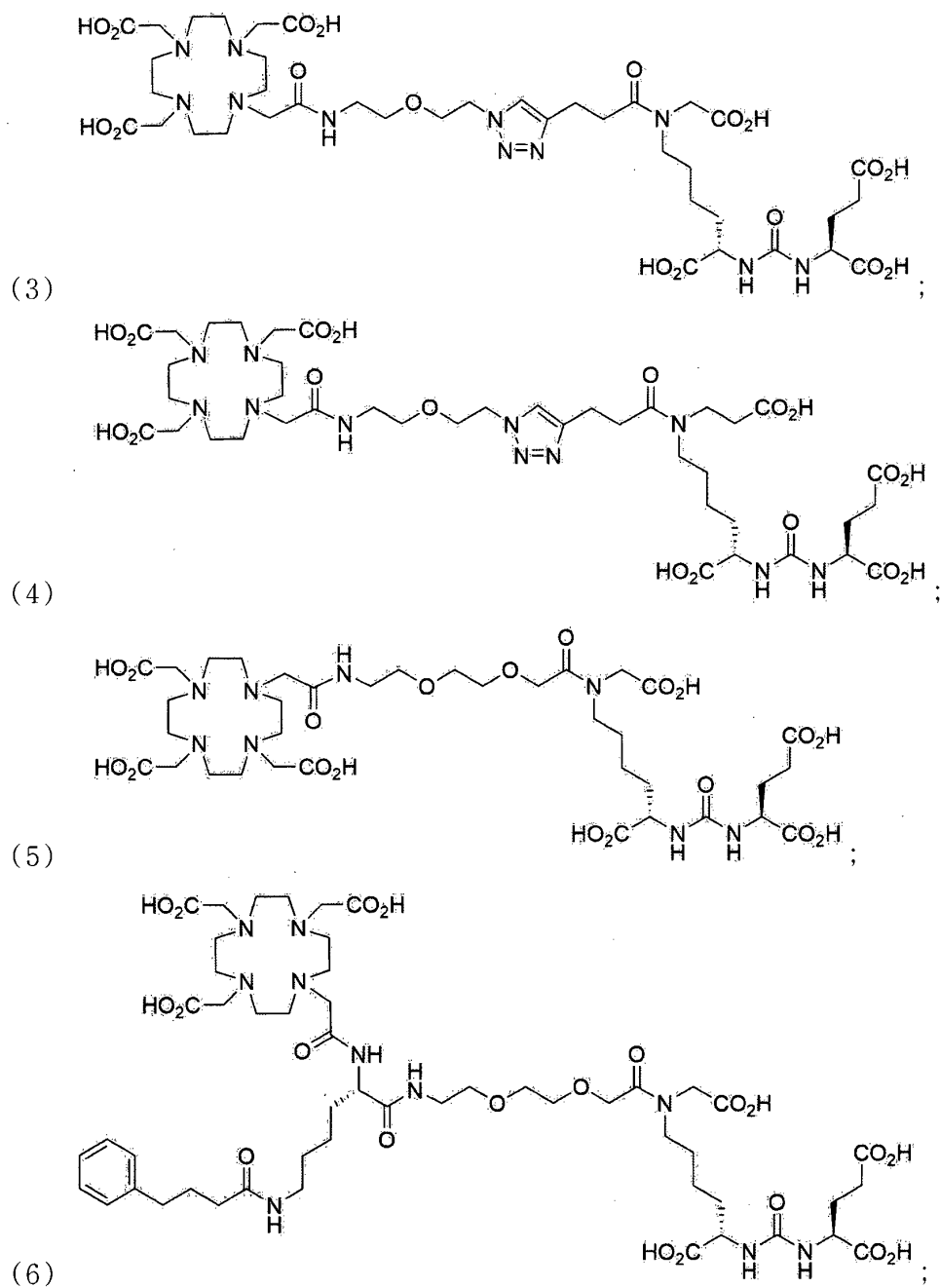
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

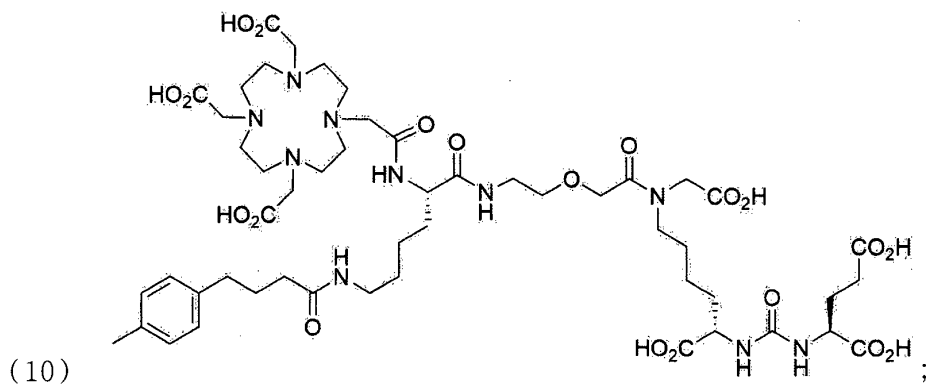
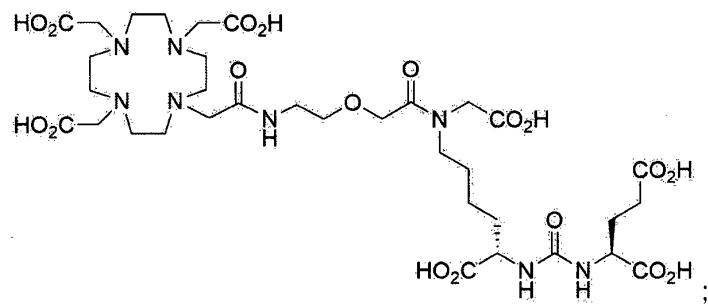
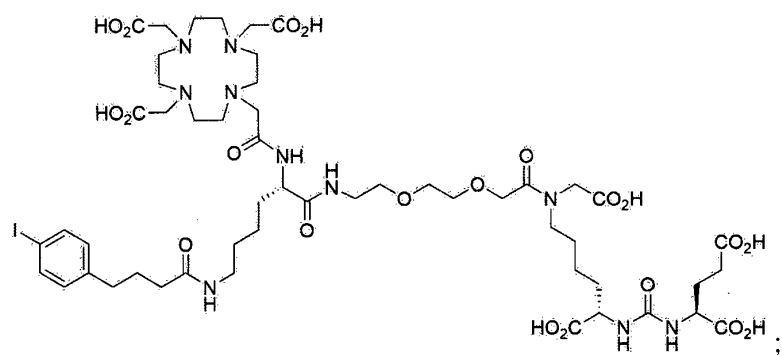
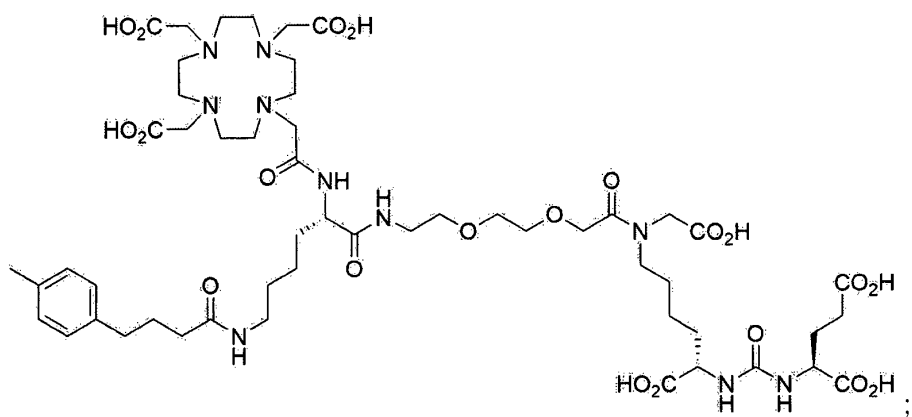


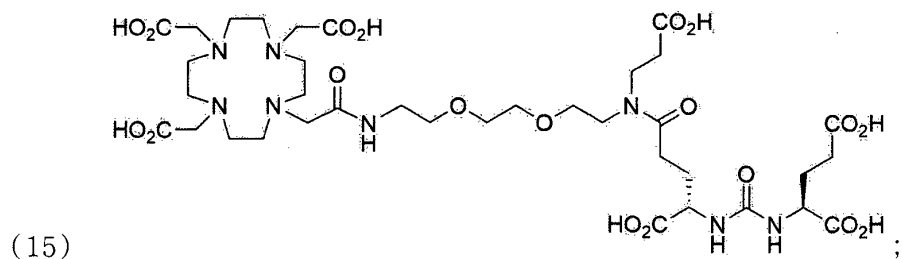
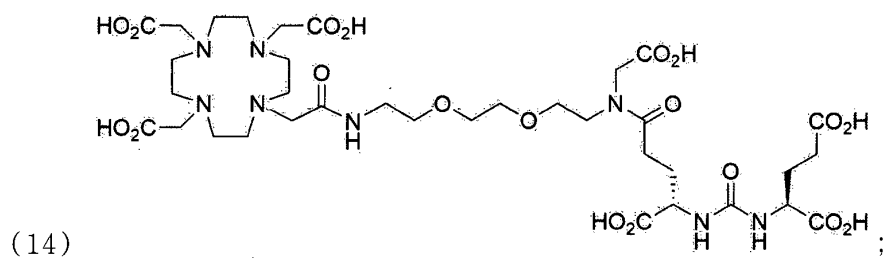
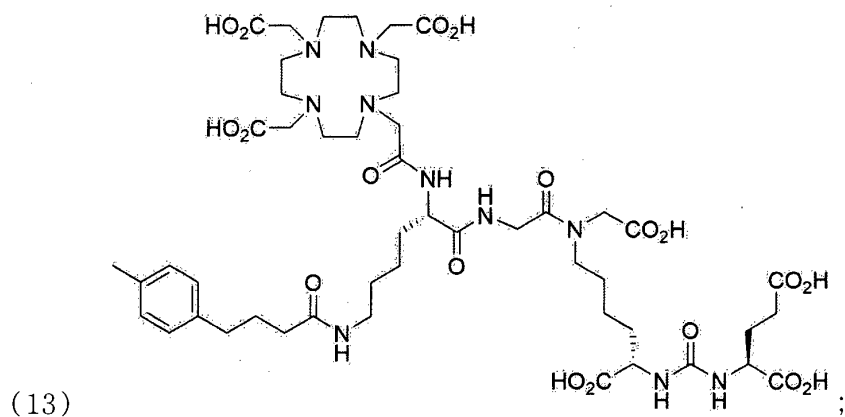
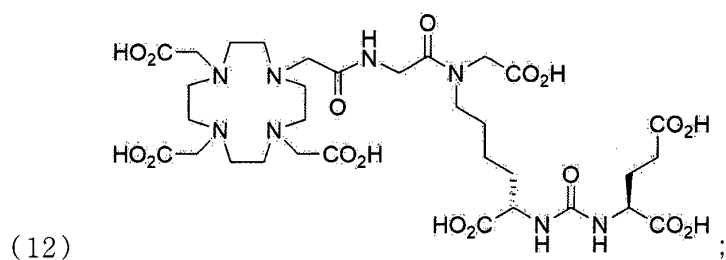
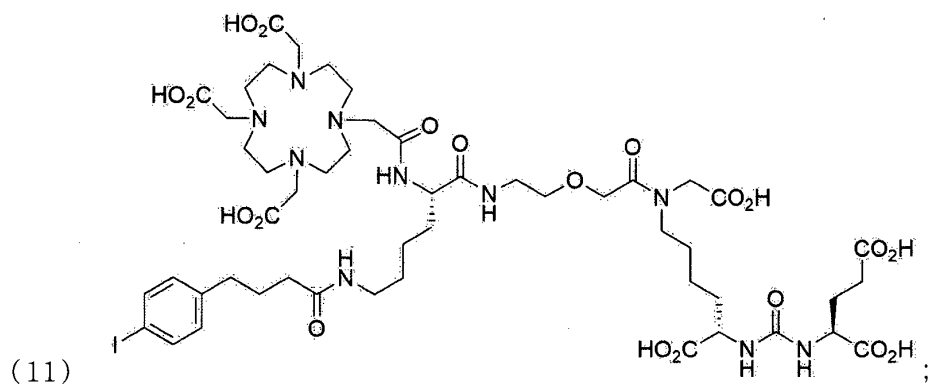
15 (1)

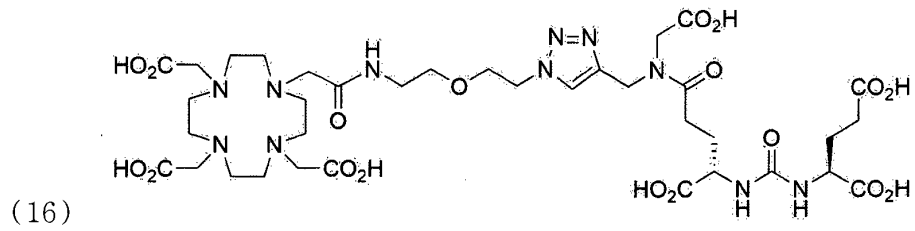


(2)









【청구항 9】

- 제1항의 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의  
 5 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 전립선암 진단용  
 조성물.

【청구항 10】

- 제9항에 있어서,  
 10 상기 화합물을 전립선암 세포에 과다 발현하는 전립선특이 세포  
 막 항체(Prostate-Specific Membrane Antigen, PSMA)에 선택적으로 결  
 합하여 전립선암을 진단하는 것을 특징으로 하는 전립선암 진단용 조  
 성물.

15 【청구항 11】

- 제1항의 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의  
 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 전립선암의 예방  
 또는 치료용 약학적 조성물.