



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월22일

(11) 등록번호 10-1605426

(24) 등록일자 2016년03월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 51/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7023300

(22) 출원일자(국제) 2008년04월11일

심사청구일자 2013년04월10일

(85) 번역출제출일자 2009년11월06일

(65) 공개번호 10-2010-0016330

(43) 공개일자 2010년02월12일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/054409

(87) 국제공개번호 WO 2008/125618

국제공개일자 2008년10월23일

(30) 우선권주장

07105980.2 2007년04월11일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020060003064 A

US20050227985 A9

(73) 특허권자

메르크 앤드 씨에

스위스연방 체하-8200 샤프하우젠 임 라터르네나
커 5

(72) 발명자

모세르, 루돌프

스위스 체하-8200 샤프하우젠 란탈데 11

쉬블리, 로게

스위스 체하-5400 바덴 바이테 가세 28

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인(유)화우

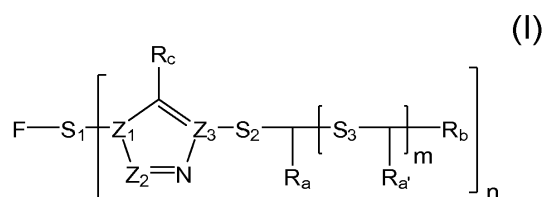
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 진단 이미징 및 방사선치료에 사용하기 위한 폴레이트-퀸주게이트 및 대응하는 금속-킬레이트
착물

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 신규한 폴레이트-퀸주게이트에 대한 것이며, 여기서 F는 폴레이트 또는 이의 유도체이고, Z₁, Z₂, Z₃는 서로 독립적으로 C 또는 N이고, S₁ 내지 S₄는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서이고, R_a, R_{a'}, 및 R_b는 공여기 및/또는 다른 F기이고, R_c는 선택적으로 다른 F기이고, 그리고 n은 1 또는 2이다. 본 발명은 또한 대응하는 금속-킬레이트 착물과, 이의 약제학적 조성물, 그리고 진단 이미징 및 방사선치료에서의 이의 용도에 대한 것이다.



(72) 발명자

뮐러, 크리스티나 막달레나

스위스 체하-5415 누스바우멘 할덴슈트라세 24

그로엔, 비올라

스위스 체하-8447 다호센 반호프슈트라세 2

미헬, 우르스

스위스 체하-8492 빌라 에겔레르슈트라세 31

스파르, 크리스토프

스위스 체하-9050 압펜젤 알프슈타인슈트라세 6

민트, 토마스 라이톤

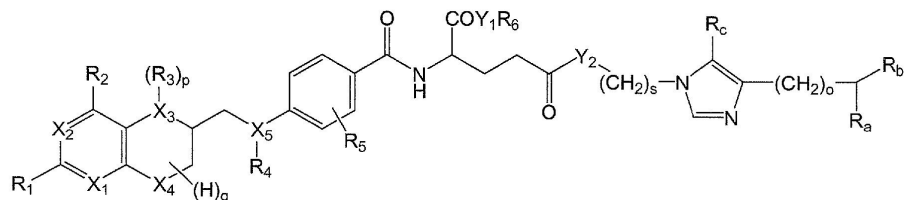
스위스 체하-4053 바젤 켐파헤르슈트라세 22

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 VII의 화합물:



VII

여기서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 N이고;

Y_1 , Y_2 는 서로 독립적으로 0 또는 N이고,

R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 H, 할로젠, $-OR'$, $-NHR'$, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일 및 할로치환된 C1-C12 알카노일로 이루어진 군에서 선택되고,

R_5 는 H이고,

R_6 은 H, 또는 직쇄 또는 분지된 C₁-C₁₂ 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, 할로젠 또는 NO₂로 치환되고,

R_7 는 $-OH$, $-NH_2$, 및 $-SH$ 로부터 선택되는 공여기이고,

R_8 는 $-OH$, $-COOH$, $-CONH_2$, 또는 $-SH$ 이고,

R_9 는 H이고,

p 는 0 또는 1의 값을 가지고,

q 는 1 내지 5의 값을 가지고,

s 는 1 내지 8이고, 그리고

o 는 1 내지 6임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R_3 는 $-NH_2$ 이고, 상기 R_4 는 $-OH$ 이고, 그리고 상기 R_9 는 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 R₆는 H 또는 직쇄 또는 분지된 C₁-C₁₂ 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항에 따른 화합물 및 ^{99m}Tc, ^{186/188}Re, ¹¹¹In, ^{67/68}Ga, ⁹⁰Y, ¹⁰⁹Pd, ¹⁰⁵Rh로부터 선택되는 방사성핵종을 포함하는 약물.

청구항 5

제 4 항에 따른 약물의 제조 방법에 있어서, 상기 화합물을, 디티오나이트 이온 또는 주석 이온으로부터 선택되는 환원제의 존재 하에 선택적으로 방사성핵종과 반응시켜 상기 약물을 형성하는 단계를 포함하는, 약물의 제조 방법.

청구항 6

진단 이미징량 또는 치료적 유효량의 제 4 항에 따른 적어도 하나의 약물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 종양의 진단 이미징 또는 방사선 치료용 약제학적 조성물.

청구항 7

진단제 또는 방사선 치료제로 사용되는 제 4 항에 따른 약물.

청구항 8

종양의 진단제 또는 방사선 치료제로 사용되는 제 6 항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 9

플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포들의 집단을 진단 이미징하는 방법에 사용되는 제 4 항에 따른 약물로서, 상기 방법은 제 4 항에 따른 적어도 하나의 약물을 진단 이미징량으로 투여하는 단계, 및 상기 세포 또는 세포들의 집단의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물.

청구항 10

플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포들의 집단을 진단 이미징하는 방법에 사용되는 제 6 항에 따른 약제학적 조성물로서, 상기 방법은 제 6 항에 따른 약제학적 조성물을 진단 이미징량으로 투여하는 단계, 및 상기 세포 또는 세포들의 집단의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제 4 항에 따른 적어도 하나의 약물을 이를 필요로 하는 대상에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 및 상기 적어도 하나의 약물을 원하는 조직 내에 국부화한 후, 상기 조직을 방사선 조사하여 원하는 치료 효과를 얻는 단계를 포함하는 방사선치료 방법에 사용되는 제 4 항에 따른 약물.

청구항 12

제 6 항에 따른 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 및 상기 약제학적 조성물을 원하는 조직 내에 국부화한 후, 상기 조직을 방사선 조사하여 원하는 치료 효과를 얻는 단계를 포함하는 종양의 방사선치료 방법에 사용되는 제 6 항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 13

조직 샘플 내 플레이트 수용체 발현 세포의 시험관 내 검출 방법에 있어서, 상기 조직 샘플을 제 4 항에 따른 약물과 결합이 일어나도록 허용하기에 충분한 시간 및 조건으로 그리고 유효량으로 접촉시키는 단계 및 이러한 결합을 이미징 기술로 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

조직 샘플 내 폴레이트 수용체 발현 세포의 시험관 내 검출 방법에 있어서, 상기 조직 샘플을 제 6 항에 따른 약제학적 조성물과 결합이 일어나도록 허용하기에 충분한 시간 및 조건으로 그리고 유효량으로 접촉시키는 단계 및 이러한 결합을 이미징 기술로 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

하나 또는 개별 바이알들 내에, 제 1 항에 따른 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 환원제의 공급원으로서 디티오나이트염 또는 주석염을 포함하는 단일 또는 다중-바이알 키트.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규한 플레이트-컨주게이트 및 대응하는 금속-킬레이트 착물과, 이의 약제학적 조성물, 이들의 제조 방법, 그리고 진단 이미징 및 방사선치료(radiotherapy)와 같은, 진단 및 치료 의학 적용예에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

진단 또는 치료제의 전달을 위한 세포 특이적 표적화(cell-specific targeting)는 널리 연구된 분야이고 그리고 비침습성(noninvasive) 진단 및/또는 치료 의학적 적용을 발전시켜 왔다. 특히, γ -선 또는 광자(photon)와 같은 전자기 방사선을 방출하는 방사성 물질을 사용하는 핵 의학 절차 및 치료의 분야에서, 다른 조직의 방사선 손상의 위험 없이, 특정 조직의 가시화(visualization), 질환 평가 및/또는 치료 처리의 효과 모니터링을 위한 고도의 신호 세기, 또는 특정 환부(diseased site)에 이온화 방사선(ionizing radiation)의 적합한 선량(dose)을 전달하기 위한 고도의 방사선 선량(dose)을 달성하기 위해, 표적화된 세포 또는 조직 내에 이러한 방사성 물질을 선택적으로 국부화(localization)하는 것이 요구된다.

[0003]

플레이트 수용체(FR)는 고도-친화도 막-관련 단백질이며, 이는 정상 조직 상에서 제한된 발현을 보이지만, 다양한 특정 세포 타입, 이를테면 상피 종양 세포(예를 들어, 난소, 자궁내막(endometrial), 유방(breast), 결장(colorectal), 신장, 폐, 비인두(nasopharyngeal)) 및 활성화된 (그러나 휴지기(resting)가 아닌) 대식세포

(macrophage) 상에서 자주 과발현되고, 이는 염증 및 자가면역 질환과 관련된다. 이는, 약제(pharmaceutical agents) 및/또는 진단제를 이러한 특이적 세포 집단(cell population)에 전달하여, 정상적인 세포에 비해 이러한 특이적 세포 내에 약제 및/또는 진단제의 선택적 농도를 달성하기 위한 표적화제로서의 폴산 및 이의 유도체의 용도에 이르게 한다. 이러한 폴레이트-컨쥬게이트에는 폴레이트 방사성의약품(Leamon and Low, Drug Discov. Today 2001; 6:44-51), 화학치료제의 폴레이트-컨쥬게이트(Leamon and Reddy, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1127-41; Leamon et al, Bioconjugate Chem. 2005;16:803-11), 단백질 및 단백질 독소(protein toxin)(Ward et al, J. Drug Target. 2000; 8:119-23; Leamon et al, J. Biol. Chem. 1993; 268:24847-54; Leamon and Low, J. Drug Target. 1994; 2:101-12), 안티센스 올리고뉴클레오타이드(antisense oligonucleotide)(Li et al, Pharm. Res. 1998; 15:1540-45; Zhao and Lee, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1193-204), 리포솜(Lee and Low, Biochim. Biophys. Acta-Biomembr. 1995; 1233:134-44; Gabizon et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1177-92), 합텐 분자(Paulos et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1205-17), MRI 조영제(contrast agent)(Konda et al, Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 2001; 12:104-13) 등이 포함된다.

[0004] 공지된 폴레이트 방사성의약품에는, 예를 들어 ¹²⁵I-표지된 히스타민과의(US 4,136,159), 소형 금속-킬레이트(metal-chelant), 이를테면 데페록사민(deferoxamine)(US 5,688,488), 아사이클릭(acyclic) 또는 사이클릭 폴리아미노카복실레이트(예를 들어, DTPA, DTPA-BMA, DOTA 및 DO3A; US 6,221,334), 비스아미노티올(US 5,919,934), 6-하이드라지노니코틴아미도-하이드라지도(6-hydrazinonicotinamido-hydrazido)(Shuang Liu, Topics in Current Chemistry, vol 252 (2005), Springer Berlin/Heidelberg), 및 에틸렌디시스테인(US 7,067,111), 및 소형 펩티드(US 7,128,893)와의 컨쥬게이트가 포함된다.

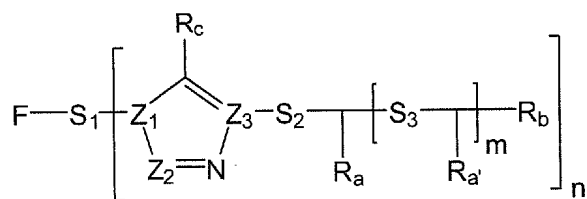
[0005] 그러나, 종양 세포, 활성화된 대식세포(및 고도 FR 발현을 보이지만, 아직 확인되지 않은 다른 표적화된 세포)를 초기 검출 및 치료하는 고도 선택성 및 비-침습성(non-invasive) 절차에서 종양 이미징제로서의 용도를 위한, 쉽게 합성될 수 있고, 그리고 최적 표적(즉, 종양 세포, 활성화된 대식세포 등) 대 비-표적 조직 비율을 나타내고 그리고 신장을 통해 제거되는, 대안적인, 고도 선택성 방사성핵종(radionuclide) 컨쥬게이트의 필요성이 여전히 존재한다.

[0006] 출원인은 현재, 공지된 컨쥬게이트의 단점을 극복할 수 있고, 그리고 몇가지 장점, 이를테면 낮은 리간드 농도에서 개선된 표지 효율(labeling efficiency), 안정한 착물 형성, 보다 우수한 바이오분포(biodistribution), 증가된 표적 조직 흡수(uptake) 및 비-표적화 조직 및 장기로부터의 보다 우수한 클리어런스(clearance)를 보임으로써 현재의 필요를 충족시키는 신규한 폴레이트-컨쥬게이트를 알아내었다. 이러한 신규한 폴레이트-컨쥬게이트는 킬레이팅 잔기(chelating moiety) 및 약리학적 수송/결합 잔기를 포함한다. 신규한 폴레이트-컨쥬게이트는 진단 이미징 및 방사선치료 적용에 적합한 다양한 방사성핵종과 안정한 킬레이트를 형성할 수 있다. 보다 구체적으로, 신규한 컨쥬게이트는 5-원(5-membered) 헤테로사이클에 기초하고, 그리고 이의 수용체에 대한 약리학적 실체(entity)의 친화도는, 적어도 하나의 방사성핵종에 대한 결합에 의해 손상되지(compromised) 않도록 설계된다.

발명의 상세한 설명

[0007] 본 발명은 제 1 측면에서 신규한 폴레이트-컨쥬게이트, 이하에서 본 발명의 화합물이라고도 함, 및 적어도 하나의 방사성핵종을 갖는 이들의 착물에 관한 것이며, 이는 상기 논의된 것과 같은 관련 기술과 관련된 단점을 하나 이상 극복할 수 있다.

[0008] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



I

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

여기서,
F는 플레이트 또는 이의 유도체이고,
Z₁, Z₂, Z₃은 서로 독립적으로 C 또는 N이고,
S₁, S₂, S₃는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이스(spacer), 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, -NH₂, -SH, -SO₃H 또는 -NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO₃R'-, -PR'-로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭(carbocyclic) 또는 헤테로사이클릭(heterocyclic) 고리[이는 비치환되거나 또는 -CN, -Hal, -NO₂, -COR' 또는 -COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0014]

R_a, R_{a'}, R_b는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 포스핀 또는 헤테로사이클릭기, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄, 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a, R_{a'} 및 R_b기들에서 적어도 두 인접한 기는 공여기(donor group) -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

[0015]

R_c는 H, CO₂R', COR', -SO₃R', -NHR'[여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO₂로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,

[0016]

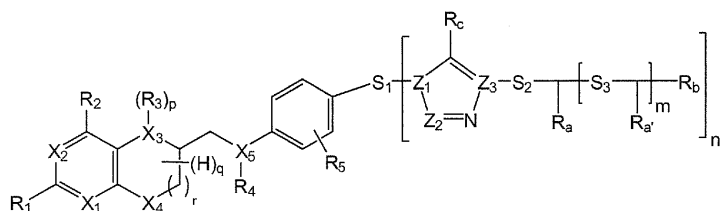
m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 그리고

[0017]

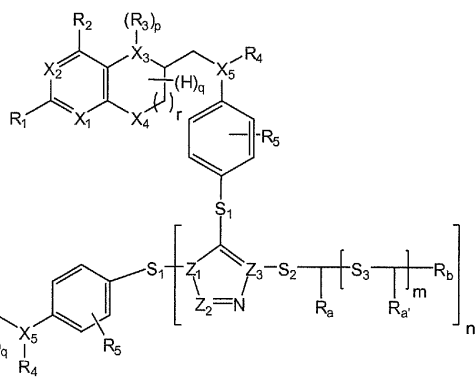
n은 1 또는 2임.

[0018]

일 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서 F는 화학식 II 및 II'의 화합물에서 나타난 바와 같은 프테로일-유도체(pteroyl-derivative)로 나타낸다.



II



II'

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

[0028]

여기서,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

Z_1 , Z_2 , Z_3 은 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

R_1 및 R_2 은 서로 독립적으로 H, Hal, $-OR'$, $-NHR'$, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소(nitroso), C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된(halosubstituted) C1-C12 알카노일이고,

R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

S_1 , S_2 , S_3 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 $-CN$, $-Hal$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-SO_3H$ 또는 $-NO_2$ 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR'-$, $-N=$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$, $-NR'-CO-O-$, $-O-CO-NR'-$, $-NR'-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-S-$, $-SO_3R'-$, $-PR'-$ 로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO_2 , COR' 또는 $COOR'$ 로 치환되고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

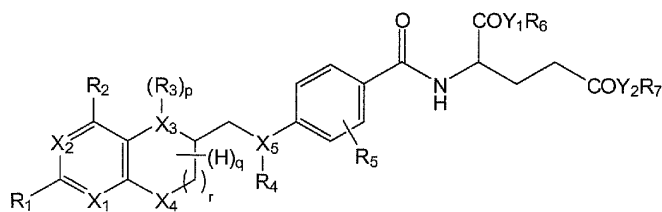
R_a , $R_{a'}$, R_b 는 서로 독립적으로 H, $-OR'$, $-COOR'$, $-NHR'$, $-CONHR'$, $-SR'$, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기 [여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a , $R_{a'}$ 및 R_b 기에서, 적어도 두 인접 기는 공여기 $-OH$, $-COOH$, $-NHR'$, $-CONH_2$, $-SH$, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

R_c 는 H, CO_2R' , COR' , $-SO_3R'$, $-NHR'$, 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환되고, 여기서 R' 는 H, C1-C6 알킬을 나타내고,

- [0029] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,
 [0030] n은 1 또는 2이고,
 [0031] p는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,
 [0032] q는 1 내지 7의 값을 가지고, 그리고
 [0033] r은 0 또는 1임.

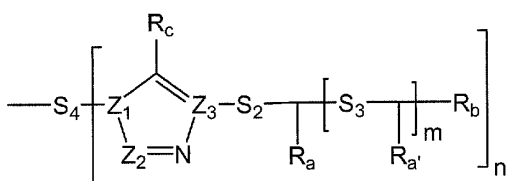
[0034] 본 발명의 범위는, 이하에서 더 설명되는 바와 같은 화학식 II 및 II'의 화합물 내 F기인 R_a , R_a' 및 R_b 기들의 모든 가능한 변형(permutation)을 포함한다(나타내거나 또는 나타내지 않음).

[0035] 다른 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서 F는 화학식 III에서 나타낸 바와 같은 폴산(즉, 프테로일-글루탐산) 유도체로 나타낸다:



III

- [0036] 여기서,
 [0037] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고;
 [0038] Y_1 , Y_2 는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이고,
 [0039] R_1 내지 R_4 그리고 p, q, 및 r은 상기와 같이 정의되고,
 [0040] R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,
 [0041] R_6 및 R_7 는 서로 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₁₂ 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환됨], 또는 화학식 IV의 기이고,



IV

- [0043] 여기서,
 [0044] Z_1 , Z_2 , Z_3 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,
 [0045] S_2 , S_3 , S_4 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, -NH₂, -SH, -SO₃H 또는 -NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-,

-NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO₃R'-, -PR'-로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO₂, COR' 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0047] R_a, R_{a'}, R_b는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 포스핀 또는 헤테로사이클릭기[여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a, R_{a'} 및 R_b에서 적어도 두 인접 기는 공여기 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

[0048] R_c는 H, CO₂R', COR', -SO₃R', -NHR'[여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO₂으로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,

[0049] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 그리고

[0050] n은 1 또는 2임,

[0051] R₆ 및 R₇ 중 적어도 하나는 화학식 IV의 기인 것을 조건으로 함.

[0052] 바람직한 실시형태에서, m은 0이다. 다른 바람직한 실시형태에서, m은 1이다.

[0053] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 ^{99m}Tc, ^{186/188}Re, ¹¹¹In⁺³, ^{67/68}Ga⁺³, ⁹⁰Y⁺³, ¹⁰⁹Pd⁺², ¹⁰⁵Rh⁺³, ¹⁷⁷Lu, ^{64/67}Cu, ¹⁶⁶Ho, ²¹³Bi을 포함하는 작물을 제공한다.

[0054] 추가적인 측면에서 본 발명은 본 발명의 화합물 및 이의 대응하는 금속-킬레이트 작물의 합성 방법을 제공한다.

[0055] 또다른 추가적인 측면에서, 본 발명은 진단 이미징량 또는 치료적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 작물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 Tc-99m, Re-186 또는 Re-188를 포함하는 적어도 하나의 작물을 포함한다.

[0056] 삭제

[0057] 추가적인 측면에서, 본 발명은 진단 이미징 또는 방사선치료를 필요로 하는 대상에게 편리하고 그리고 효과적으로 투여하기 위한 본 발명의 작물 및/또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명의 방법의 대상은 바람직하게는 포유동물, 이를테면 동물 또는 인간, 바람직하게는 인간이다.

[0058] 추가적인 측면에서, 본 발명은, 방사성핵종 이온 자체 이외에, 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 요구되는 성분 모두를 포함하는 단일 또는 다중-바이알(multi-vial) 키트를 제공한다.

[0059] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 이하의 이의 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

실시예

[0311] 재료 및 방법

[0312] 용점은 Buchi-535 장치 상에서 취해지고 그리고 보정되지 않았다(uncorrected). 적외선 스펙트럼은 Jasco FT/IR-6200 ATR-IR 상에서 기록되었다. 핵자기공명 스펙트럼은 내부 표준으로서 해당 용매 신호를 사용하여 Bruker 300 MHz, 400 MHz 또는 500 MHz 분광계로 기록되었다. 화학적 이동(Chemical shift) δ는 테트라메틸실란(0.00 ppm)에 대한 백만 당 부(parts per million)(ppm)로 보고된다. 커플링 상수, ⁿJ의 값은 헤르쯔(Hz)로 주어진다; 이하의 약자가 ¹H-NMR 스펙트럼의 설명에 대한 실험 섹션에서 사용된다: 싱글렛(singlet) (s), 넓은 싱글렛(bs), 더블렛(doublet) (d), 트리플렛(triplet) (t), 멀티플렛(multiplet) (m), 더블렛의 더블렛(doublet of doublets) (dd). 복잡한 멀티플렛의 화학적 이동은 이들의 발생 범위로서 주어진다. 저 분해능 질량 스펙트럼(Low resolution mass spectra)(LR-MS)은 Micromass Quattro micro™ API LC-ESI을 사용하여 기록되었고 고 분해능 질량 스펙트럼(HR-MS)는 Bruker FTMS 4.7T BioAPEXII(ESI)로 기록되었다. 모든 물 민감성 반응(water sensitive reaction)은 플레임-건조된 글라스웨어(flame-dried glass ware) 내에서 아르곤 하에 수행되었다. 반응은 박층 크로마토그래피(TLC, EM Science 0.25 mm 두께, 예비코팅된(precoated) 실리카겔 60 F-

254 유리 지지 플레이트 상에서 수행) 또는 HPLC로 모니터링되었다. HPLC는 L-7400 조정가능 흡수 검출기(tunable absorption detector)가 장착된 Merck-Hitachi L-7000 시스템 상에서 수행되었다. 분석 HPLC에 이하의 시스템이 사용되었다: *HPLC 시스템 1*: XBridge[®] 칼럼(C18, 5 μ m, 4.6 x 150 mm, Waters); 0.1 % TFA_{aq} (용매 A), 아세토니트릴 (용매 B), 1 mL/분; 0-1 분, 95 % A; 1-15 분, 95→5 % A; 15-20 분, 5 % A; 20→22 분, 5→95 % A; 22→25 분, 95 % A; *HPLC 시스템 2*: XTerra[®] 칼럼(MSC18, 5 μ m, 4.6 x 150 mm, Waters); 0-15 분 5→80% B; 15-20 분 95% B. *Semiprep HPLC*는 XBridge 칼럼(C18, 5 μ m, 10 x 150 mm, Waters)으로 개별 실험의 설명에 지시된 바와 같은 용매 시스템을 사용하여 수행되었다.

[0313] [Re(Br)₃(CO)₃][Et₄N]₂가 문헌(Alberto et al, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* 1994, 2815)에 따라 제조되었다. [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺가 문헌(Alberto et al, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3135)에 따라 제조되었다.

[0314] [Na][^{99m}TcO₄])가 0.9% 식염수로 ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-발생기(generator)(Mallinckrodt-Tyco, Petten, The Netherlands)로부터 용리되었다. 전구체 [¹⁸⁸Tc(OH)₂(CO)₃]⁺가 IsolinkTM-키트(Mallinckrodt-Tyco, Petten, The Netherlands)를 사용하여 합성되었다. 시험관 내 연구 및 바이오분포 실험을 위해, 최대 특이 활성을 얻고자 방사성폴레이트(radiofolate)를 비표지된 폴레이트 리간드로부터 HPLC로 분리하였다. 비-정제 착물은 SPECT/CT-연구에 사용되었다.

[0315] 실시예 1: Pte-Glu(H-His(τ -(4-N-부틸))-OH)-OH (5-(4-(4-(2-아미노-2-카르복시에틸)-1H-이미다졸-1-일)부틸아미노)-2-(4-((2-아미노-4-옥소-3,4-디하이드로프테리딘-6-일)메틸아미노)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산)의 합성

[0316] (a) Boc-His(τ (4-NH₂Bu))-OMe의 합성

[0317] 1-아지도-4-클로로부탄이 문헌(Yao, L. et al, *J. J. Org. Chem.* 2004, 69, 1720)에 기초한 변형에 따라 제조되었다. 따라서, 7.87 g (121 mmol) NaN₃가 아르곤 하에 220 ml 디옥산 중에 현탁되었다. 이 현탁액에, 18.86 g의 1-브로모-4-클로로부탄이 첨가되고 그리고 혼합물이 실온에서 18 시간동안 교반되었다. 550 ml 물을 첨가 후, 혼합물이 330 ml 디에틸에테르로 2회 추출되었다. 결합시킨 에테르 추출물이 330 ml 물 및 330 ml 수성 염화나트륨(10%)으로 세척되었고, 황산나트륨 상에서 건조되고 그리고 농축되어 14.11 g의 옅은 황색(yellow pale) 오일을 약 95% 1-아지도-4-클로로부탄의 순도로 얻었다.

[0318] (¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =1.65-1.95 (m, C(2)H₂, C(3)H₂, 4H); 3.33 (t, ³J=3.3, C(1)H₂, 2H); 3.57 (t, ³J =

[0319] 6.2, C(4)H₂, 2H).

[0320] 아르곤 하에 50 ml 아세톤 중의 24.24 g (90 mmol, 1.0 eq.) Boc-His-OMe (Bachem로부터 구매)의 현탁액에, 13.68 g (99 mmol, 1.1 eq.) 탄산칼륨, 13.22 g (99 mmol, 1.1 eq.) 1-아지도-4-클로로부탄 및 3.75 g (25 mmol, 0.28 eq.) 요오드화나트륨이 첨가되었고 그리고 TLC가 완전한 전환(TLC: SiO₂, 디클로로메탄/메탄올/9:1, Rf(생성물) = 0.58, Rf(출발 물질) = 0.37)을 나타낼 때까지 혼합물이 환류 가열되었다. 2일 후, 약 85%의 출발물질이 소모되었다. 생성물이 크로마토그래피(SiO₂, 에틸아세테이트/n-헥산/4:1)로 분리되어 11.74 g의 Boc-His(τ (4-N₃Bu))-OMe를 황갈색 수지로서 얻었다:

(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, C(CH₃)₃, 9H); 1,5-1,6 (m, C_{Bu(3)}H₂, 2H); 1,8-1,9 (m, C_{Bu(2)}H₂, 2H); 3,00 (dd, ²J=14,4, ³J=4,7, C_{β-His}H_A, 1H); 3,08 (dd, ²J=14,8; ³J=5,5, C_{β-His}H_B, 1H); 3,31 (t, ³J=6,6, N₃C_{Bu(4)}H₂, 2H); 3,70 (s, CH₃, 3H); 3,90 (t, ³J=7,0, C_{Bu(1)}H₂, 2H); 4,53 (ddd, C_{α-His}H, 1H); 5,99 (d, ³J=8,2, NH, 1H); 6,68 (s, C_{im(5)}H, 1H); 7,37 (s, C_{im(2)}H, 1H)).

아르곤 하에 320 ml 테트라하이드로퓨란 중의 11.73 g (32 mmol, 1.0 eq.)의 상기 얻어진 중간체 Boc-His (τ (4-N₃Bu))-OMe의 용액에, 10.49 g (40 mmol, 1.25 eq.) 트리페닐포스핀이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 19 시간동안 교반되었다. 32 ml의 물의 첨가 및 4 시간동안의 추가 교반 후, 혼합물이 진공 하에 농축되어 21.70 g의 원하는 헤테로사이클릭 리간드 부위 Boc-His(τ (4-NH₂Bu))-OMe를 약 50% 트리페닐포스핀 옥사이드를 포함하는 황색 수지로서 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, C(CH₃)₃, 9H); 1,4-1,55 (m, C_{Bu(3)}H₂, 2H); 1,7-1,9 (m, C_{Bu(2)}H₂, 2H);); 2,69 (t, ³J=6,9, C_{Bu(4)}H₂, 2H); 3,00 (dd, C_{β-His}H_A, 1H); 3,08 (dd, C_{β-His}H_B, 1H); 3,70 (s, CH₃, 3H); 3,88 (t, ³J=7,0, C_{Bu(1)}H₂, 2H); 4,52 (ddd, C_{α-His}H, 1H); 5,95 (d, ³J=7,9, NH, 1H); 6,67 (s, C_{im(5)}H, 1H); between 7,20 and 7,75 (s, C_{im(2)}H, 1H).

트리페닐포스핀 옥사이드: δ = 7.20-7.75 (m, Ph₃).

(b) H-Glu(NH(Boc-His(τ-Bu-4-일)OMe)-OtBu의 합성

40 ml 모노글림(monoglyme)(1,2-디메톡시에탄) 중의 4.26 g (10 mmol, 1.0 eq.) Fmoc-Glu-OtBu (Bachem로부터 구매)의 용액에, 1.38 g (12 mmol, 1.2 eq.)의 N-하이드록시-숙신이미드가 첨가되었다. 혼합물을 5℃로 냉각하고 그리고 2.48 g (12 mmol, 1.2 eq.)의 N,N'-디사이클로헥실-카르보디이미드(DCC)가 첨가되었다. 22 시간동안 실온에서 교반 후, 모든 출발 물질이 소모되었고(TLC, SiO₂, 에틸아세테이트/헥산/1:1, R_f생성물 = 0.43, R_f출발 물질 = 0.35), 그리고 용액이 형성되었고, 이는 이하의 단계에 바로 사용되었다.

따라서, 40 ml 모노글림(1,2-디메톡시에탄) 중의 Fmoc-Glu(OSu)-OtBu의 상기 얻어진 용액에, 6.88 g(10 mmol, 순도 ~50 %, 1,0 eq.)의 Boc-His(τ (4-NH₂Bu))-OMe(단계 (a) 참조)가 첨가되었다. 주변 온도에서 2 시간 교반 후, 혼합물이 약 15 g으로 농축되었고 그리고 생성물이 플래시 크로마토그래피(flash-chromatography)로 정제되어(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올/25:1, TLC, SiO₂, 디클로로메탄/메탄올 9:1, R_f생성물 = 0.46, R_f출발 물질 = 0.05), 2.29 g의 Fmoc-Glu(NH(Boc-His(τ-Bu-4-일)OMe)-OtBu를 황색 폼(foam)으로서 얻었다.

(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, C(CH₃)₃, 9H); 1,3-1,5 (m, C_{Bu(3)}H₂, 2H); 1,44 (s, C(CH₃)₃, 9H); 1,63-1,75 (m, C_{Bu(2)}H₂, 2H); 1,85-1,95 (m, C_{β-Glu}H_A, 1H); 2,1- 2,3 (m, C_{β-Glu}H_B, 1H); 2,24 (m, C_{γ-Glu}H₂, 2H); 2,97 (2 dd, C_{β-His}H₂, 2H); 3,1-3,3 (m, C_{Bu(4)}H₂, 2H); 3,64 (s, CH₃, 3H); 3,79 (t, C_{Bu(1)}H₂, 2H); 4,1-4,25 (t, C_{α-Glu}H; t, C_{β-Fmoc}H, 2H); 4,25- 4,45 (m, C_{α-Fmoc}H₂, 2H); 4,52 (q, C_{α-His}H, 1H); 5,82 (d, ³J=7,6, N_{α-Glu}H, 1H); 5,95 (d, ³J=8,1, N_{α-His}H, 1H); 6,36 (s, N_{γ-Glu}H, 1H); 6,61 (s, C_{im(5)}H, 1H); 7,20-7,30 (s, C_{im(2)}H, 1H); 7,20 내지 7,80 (m, C_{Fmoc}H₈, 8H)).

[0329] 2.29 g (3.06 mmol, 1.0 eq.) Fmoc-Glu (NH(Boc-His(τ -Bu-4-일)OMe)-OtBu 및 50 ml 디클로로메탄의 혼합물에 3.0 ml 피페리딘이 첨가되었다. 3 시간 실온에서 교반 후, 생성물이 플래시 크로마토그래피로 분리되어(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올 4:1, TLC, SiO₂, 디클로로메탄/메탄올 9:1, R_f생성물 = 0.20, R_f출발 물질 = 0.51), 892 mg의 H-Glu(NH(Boc-His(τ -Bu-4-일)OMe)-OtBu을 핑크색 포움으로서 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, C(CH₃)₃); 1.35-1.55 (m, CBu(₃)H₂); 1.46 (s, C(CH₃)₃); 1.75-1.9 (m, CBu(₂)H₂; m, C_{b-Glu}H_A); 2.05-2.2 (m, C _{β -Glu}H_B); 2.35 ("t", C _{γ -Glu}H₂); 2.95-3.1 (2 dd, C _{β -His}H₂); 3.22 (q, CBu(₄)H₂); 3.41 ("dd", C _{α -Glu}H); 3.67 (s, CH₃); 3.90 (t, CBu(₁)H₂); 4.53 (ddd, C _{α -His}H); 5.94 (d, ³J=8.4, N _{α -His}H); 6.65-6.7 (s, NH; s, C_{im(5)}H); 7.42 (s, C_{im(2)}H).

[0330]

[0331] (c) Pte-Glu(H-His(τ -(4-N-부틸))-OH)-OH(5-(4-(4-(2-아미노-2-카르복시에틸)-1H-이미다졸-1-일)부틸아미노)-2-(4-((2-아미노-4-옥소-3,4-디하이드로프테리딘-6-일)메틸아미노)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산)의 합성

[0332] 25.3 g 프테로산 및 1175 ml의 포름산의 혼합물이 3 시간동안 환류되었다. 실온으로 냉각 후, 2350 ml의 메틸-tert.부틸 에테르가 첨가되었다. 얻어진 현탁액이 2 시간동안 실온에서 교반되었고, 침전이 여과되었고, 1600 ml의 물로 세척되었고, 그리고 40℃에서 진공 하에 건조되어 27.28 g의 10-포르밀프테로산을 얻었다.

(¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.90 (bs, COOH, 1H); 11.40 (bs, N(3)H, 1H); 8.85 (s, CHO, 1H); 8.65 (s, C(7)H, 1H); 7.95 (d, Ph, 2H); 7.56 (d, Ph, 2H); 6.90 (bs, NH₂, 2H)).

[0333]

[0334] 128 ml N,N-디메틸포름아미드 중의 8.5 g의 상기 얻어진 10-포르밀프테로산의 현탁액에, 52 ml N,N-디메틸포름아미드-디이소프로필아세탈이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 18 시간동안 교반되었다. 형성된 침전이 여과되었고, 4 ml의 N,N-디메틸포름아미드 및 50 ml 아세톤으로 세척되었고, 그리고 40℃에서 진공 하에 건조되어, 8.7 g의 보호된 N²,N,N-디메틸아미노메틸렌-10-포르밀프테로산을 얻었다.

(¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ = 8.70 (s, CHN, 1H); 8.63 (s, C(7)-H, CHO, 2H); 7.81 (d, Ph, 2H); 7.30 (d, Ph, 2H); 5.18 (C(6)CH₂, 2H); 3.19 (s, NCH₃, 3H); 3.08 (s, NCH₃, 3H)).

[0335]

[0336] 아르곤 하에 3 ml 테트라하이드로퓨란 중의 391 mg (0.90 mmol, 1.0 eq.)의 상기 얻어진 N²,N,N-디메틸아미노메틸렌-10-포르밀-프테로산의 용액에, 문헌(Kunishima et al, Tetrahedron Letters, **40**, 5327-5330, 1999)에 따라 합성된 274 mg (0.99 mmol, 1.1 eq.) DMTMM (4-(4,6-디메톡시[1,3,5]트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄클로라이드 및 473 mg (0.99 mmol, 1.1 eq.) H-Glu(NH(Boc-His(τ -Bu-4-일)OMe)-OtBu(단계 (b) 참조)가 첨가되었다. 현탁액이 3 시간동안 실온에서 교반되었고, 그리고 이어서 진공 하에 약 1.5 g로 농축되었다. 2 ml 물의 첨가 후, 침전이 형성되었고, 이는 원심분리에 의해 용액으로부터 분리되었다. 침전이 0.5 ml 물 중에 재현탁되었고, 원심분리로 분리되었고, 그리고 진공 하에 건조되어, 526 mg의 N²-N,N-디메틸아미노메틸렌-10-포르밀-Pte-Glu(NH(Boc-His(τ -Bu-4-일)OMe)-OtBu을 황색 포움으로서 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, C(CH₃)₃); 1,3-1,45 (m, C_{Bu(3)}H₂); 1,46 (s, C(CH₃)₃); ~1,7-1,8 (m, C_{Bu(2)}H₂); 1,8-1,9 (m, C_{β-GluH_A}); 2,1-2,4 (m, C_{β-GluH_B}; m, C_{γ-GluH₂}); 2,95-3,05 (2 dd, C_{β-HisH₂}); 3,14 (s, C_{DMAMH_{3A}}); 3.22 (s, C_{DMAMH_{3B}}); 3,2-3,3 (m, C_{Bu(4)}H₂); 3,69 (s, CH₃); 3,8-3,9 (m, C_{Bu(1)}H₂); 4,4-4,6 (m, C_{α-HisH}; m, C_{α-GluH}); 5,29 (s, C_{Pte(9)}H₂); 5,60 (d, NH); 5,94 (d, NH); 6,70 (s, C_{im(5)}H); 6,95 (s, NH); 7,40 (d, ³J=8,6, 2 x C_{Pte(5')}H); 7,48 (s, C_{im(2)}H); 7,87 (d, ³J=8,6, 2 x C_{Pte(6')}H); 8,70 (s, C_{DMAMH}); 8,80 (s, C_{ForH}); 8,93 (s, C_{Pte(7)}H).

[0337]

[0338]

200 mg(0.22 mmol, 1 eq.)의 상기 얻어진 N²-N-디메틸아미노메틸렌-10-포르밀-Pte-Glu(NH(Boc-His(t-Bu-4-일)OMe)-OtBu에, 22 ml 1M HCl이 첨가되었다. 혼합물이 2 시간동안 50℃에서 교반되었다. 약 15℃로 냉각 후, 1.76 g 고체 수산화나트륨이 첨가되었다. 실온에서 1 시간동안 교반 후, 포름산을 첨가하여 pH가 pH = 2.5로 조정되었다. 생성물이 역상 중압 액체 크로마토그래피(reversed phase medium pressure liquid chromatography)로 분리되어(RP-MPLC, 고상: Europrep 60-60 C-18; 60 Å; 35-70 μm, 140 g; 36 cm x 26 mm, 역상: 0-10 분. 99.9 % H₂O, 0.1 % HCOOH, 10-40 분. 34.9 % MeOH, 65 % H₂O, 0.1 % HCOOH), 120 mg의 Pte-Glu(H-His(τ-(4-N-부틸))-OH)-OH을 황색 수지로써 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O&D₂SO₄, cal.: δ(H₂O) = 4,79): δ = 0,4-0,6 (m, C_{Bu(3)}H₂); 0,75-0,9 (m, C_{Bu(2)}H₂); ~1,1-1,25 (m, C_{β-GluH_A}); 1,25-1,4 (m, C_{β-GluH_B}); 1,50 (t, ³J=7,1, C_{γ-GluH₂}); 2,1-2,3 (m, C_{Bu(4)}H₂); 2,45 (2 dd, C_{β-HisH₂}); 3,1-3,3 (t, C_{Bu(1)}H₂); 3,4-3,5 (t, C_{α-HisH}); 3,5-3,6 (q, ³J_E= 4,6, ³J_Z= 9,44, C_{α-GluH}); 4,08 (s, C_{Pte(9)}H₂); ~6,49 (s, C_{im(5)}H); 6,65 (d, ³J= 6,7, 2 x C_{Pte(5')}H); 6,95 (d, ³J=6,1, 2 x C_{Pte(6')}H); 7,68 (s, C_{im(2)}H); 7.83 (s, C_{Pte(7)}H).

[0339]

[0340]

실시예 2: Re(CO)₃-His-플레이트 착물의 합성

[0341]

실시예 1에 따라 얻어진 Pte-Glu(H-His(τ-(4-N-부틸))-OH)-OH(5-(4-(4-(2-아미노-2-카르복시에틸)-1H-이미다졸-1-일)부틸아미노)-2-(4-((2-아미노-4-옥소-3,4-디하이드로프테리딘-6-일)메틸아미노)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산)(15.0 mg, 23 μmol) 및 [Re(Br)₃(CO)₃] [Et₄N]₂ (20.0 mg, 26 μmol)가 H₂O/MeOH (4 mL, 1:1) 중에 현탁되었고, 그리고 pH가 묽은 NaHCO₃로 pH 8로 조정되었다. 얻어진 황색 용액은 50℃에서 1.5 h동안 교반되었고, 그 후에 HPLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물이 실온으로 냉각되었고, 그리고 묽은 HCl(0.1 M)을 첨가하여 pH가 pH 2-3로 조정되었다. 침전이 원심분리(10 분, 3500 rpm)로 분리되었고, 그리고 감압 하에 건조되어 재-착물(Re-complex)(5)이 갈색 고체로서 제공되었다: HR-MS: [M+H]⁺ = 920.2131 (C₃₂H₃₅N₁₁O₁₀Re의 계산 값: 920.2126), HPLC 순도: >70%.

[0342]

실시예 3: ^{99m}Tc(CO)₃-His-플레이트 착물의 합성

[0343]

실시예 2와 유사하게, ^{99m}Tc(CO)₃-His-플레이트가 포스페이트 완충 식염수(phosphate buffered saline)(PBS) 중의 실시예 1에 따라 얻어진 Pte-Glu(H-His(τ-(4-N-부틸))-OH)-OH (5-(4-(4-(2-아미노-2-카르복시에틸)-1H-이미다졸-1-일)부틸아미노)-2-(4-((2-아미노-4-옥소-3,4-디하이드로프테리딘-6-일)메틸아미노)벤즈아미도)-5-옥소펜탄산)의 저장 용액(stock solution)을 [Na] [^{99m}TcO₄])에 첨가하여 10⁻⁵M의 최종 농도로 제조되었다.

[0344] 밀봉된 반응 바이알이 60분동안 100℃에서 가열되어 해당물질을 우수한 수율로 형성하였다(> 98 %).

[0345] **실시예 4: 트리아졸-플레이트의 합성**

[0346] a) 4-아지도-부탄-아민의 합성. Boc-보호된 중간체 아지드[0.42 g, 2.0 mmol; 문헌(Link et al *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10598)에 따라 제조]가 CH₂Cl₂(5 mL) 중에 용해되었고 그리고 트리플루오로아세트산(TFA, 1.0 mL)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 밤새 방치되었고(left) 그리고 이어서 감압 하에 농축되어 아민 대응하는 아지드-아민의 TFA 염이 무색 오일(450 mg, 정량적)로서 얻어졌다:

[0347] ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.19-7.80 (bs, 3H), 4.76-4.50 (bs, 1H), 3.32 (t, 2H, J = 6.5), 3.30- 2.92 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H); LR-MS: [M+H]⁺ = 115.10 (calc. for C₄H₁₀N₄: 114.15).

[0348] b) Glu (4-아지도-부틸아민) OMe의 합성

[0349] 플레임-건조된 플라스크 내에서 아르곤 하에 BocGluOMe(261 mg, 1.0 mmol)가 건조 DMF(5 mL, 분자체(molecular sieves) 4 Å를 거침) 중에 용해되었고, 그리고 Et₃N(210 μL, 1.5 당량)가 첨가되었다. HBTU (380 mg, 1.0 mmol)가 0℃에서 첨가되었고 그리고 혼합물이 반시간동안 교반되었다. 활성화된 산의 용액이 캐놀러를 통해, 0℃에서 Et₃N (210 μL, 1.5 당량)를 포함하는 건조 DMF(5 mL) 중의 a)에서 얻어진 아지드-아민의 TFA 염(228 mg, 1.0 mmol)의 용액에 옮겨졌다. 2시간 후, 혼합물이 실온으로 가온되었고(warmed) 그리고 밤새 교반되었다. 감압 하에 휘발성 성분이 제거되고, 그리고 CH₂Cl₂/MeOH(60:1→30:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피함으로써 잔류물이 정제되어, 대응하는 Boc-보호된 아미드 생성물이 무색 오일로서 제공되었다(330 mg, 92 %):

[0350] ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6.32-6.19 (bs, 1H), 5.35-5.24 (bs, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.35-3.21 (m, 4H), 2.24 (t, 2H, J = 6.8), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LR-MS: [M+H]⁺ = 358.20 (C₁₅H₂₇N₅O₅에 대한 계산값 : 357.41).

[0351] 상기와 같이 얻어진 Boc-보호된 중간체(0.72 g, 2.0 mmol)가 CH₂Cl₂(10mL) 중에 용해되고 그리고 트리플루오로아세트산(TFA, 1.5mL)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 밤새 방치되었고 그리고 이어서 감압 하에 농축되어 대응하는 아민의 TFA 염을 엷은 황색 오일로서 얻었다(740 mg, 정량(quantitative)):

[0352] ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 10.15-8.60 (bs, 3H), 6.74 (t, 1H, J = 5.6), 4.14 (dd, 1H, J = 7.7 and 3.7), 3.80 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 4H); LR-MS: [M+H]⁺ = 258.23 (C₁₀H₁₉N₅O₃에 대한 계산값 : 257.29).

[0353] c) 보호된 γ-(4-아지도-부타노일)-폴산 아미드의 합성

[0355] 플레임-건조된 플라스크 내에서 아르곤 하에, N2-N,N-디메틸아미노메틸렌-10-포르밀-프테로산(198 mg, 0.5 mmol)이 건조 DMF (10 mL, 분자체 4 Å를 거침) 중에 현탁되고 그리고 Et₃N (104 μL, 0.75 mmol)가 첨가되었다. HBTU(380 mg, 0.5 mmol)가 0℃에서 첨가되고 그리고 혼합물이 1시간동안 교반되었다. 얻어진 옅은 지색 용액에, 0℃에서 Et₃N(210 μL, 1.5 mmol)을 포함하는 건조 DMF(9 mL) 중의 c) 하에 얻어진 아민 TFA 염

(186 mg, 0.5 mmol)의 용액이 첨가되었다. 얻어진 맑은 황색 용액이 0℃에서 1시간동안 교반되었고 그리고 이어서 실온으로 가온되었다. 감압 하에 휘발성 성분을 제거하고 그리고 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(17:1 \rightarrow 10:1)$ 을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피 함으로써 잔류물을 정제하여, 대응하는 보호된 아지도-폴레이트를 황색 고체 (290 mg, 92 %)로서 제공하였다: mp 125-130℃; HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 657.2617$ ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ 에 대한 계산값: 657.2624).

[0356]

d) 하에 얻어진 생성물(63 mg, 0.1 mmol)이 1 M NaOH(3 mL) 중에 용해되었고 그리고 실온에서 밤새 교반되었다. 얻어지는 탁한 용액(turbid solution)이 Celite™를 통해 여과함으로써 맑게 되었다. 황색 용액의 pH가 HCl(먼저 37 % HCl, 이어서 1 M HCl)을 첨가함으로써 pH ~2로 조정되어, 생성물이 침전되었다. 현탁물(suspension)이 원심분리되었고(3500 rpm에서 10분), 옅은 황색 상등액이 기울여 따라지고(decanted) 그리고 고체 생성물이 감압 하에 건조되어 아지도 폴레이트의 펜타-하이드로클로라이드 염이 황색 분말(75 mg, 정량)로서 얻어졌다:

mp > 200 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 12.21-11.95 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J = 7.2$), 7.85 (t, 1H, $J = 5.7$), 7.65 (d, 2H, $J = 9.0$), 7.00-6.82 (bs, 2H), 6.93 (t, 1H, $J = 6.2$), 6.64 (d, 2H, $J = 9.0$), 4.49 (d, 2H, $J = 5.9$), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.29 (t, 2H, $J = 6.8$), 3.03 (q, 2H, $J = 6.5$), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.12-1.83 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H) (하나의 NH가 관찰되지 않음); HR-MS: $[\text{M}]^+ = 537.2127$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_5$: 537.2197에 대한 계산값); 원소 분석 (괄호 안은 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_{11}\text{O}_5(\text{HCl})_5$ 에 대한 % 계산값) C 39.16 (38.38), H 4.09 (4.48), N 21.43 (21.40), O (11.11), Cl (24.63).

[0357]

[0358]

f) 트리아졸-폴레이트의 합성

[0359]

합성 A: 보호된 아지도 폴레이트(95 mg, 0.15 mmol, d) 하에 얻어짐)가 $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}(1:1, 6 \text{ mL})$ 중에 용해되었고, 그리고 L-프로파르길 글리신(17 mg, 0.15 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5.5 mg, 20 mol%) 및 나트륨 아스코르베이트(12 mg, 40 mol%)가 첨가되었다. 갈색 용액이 실온에서 밤새 교반되었고 그 후에 HPLC는 기질의 완전한 전환을 나타내었다(HPLC 시스템 1). 금속 소거제 수지(Metal scavenger resin) QuadraPure IDA™(0.3 g)가 첨가되었고 그리고 혼합물이 실온에서 1일동안 유지되었고 이따금 교반되었다(shaken). 얻어지는 황색 용액이 기울여 따라지고 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물이 1M NaOH(4 mL) 내에 취해졌고 그리고 실온에서 밤새 교반되었고 그 후에 HPLC는 중간체(X)의 완전한 탈보호를 나타냈다. 황색 용액의 pH는 HCl(먼저 37 % HCl, 이어서 1 M HCl)의 첨가로 pH ~2로 조정되었고 그 결과 생성물이 침전되었다. 현탁물이 원심분리되었고(3500 rpm에서 10분), 옅은 황색 상등액이 기울여 따라졌고 그리고 고체 생성물이 감압 하에 건조되었다. 조생성물의 HPLC 정제(XBridge semiprep 칼럼, 이소크레틱(isochratic) 10% CH_3CN , 90% aq. TFA(0.1 %))로 트리스-TFA 염, 원하는 트리아졸-폴레이트의 모노-하이드레이트가 황색 분말로서 제공되었다(113 mg, 2 단계에 대해 75 %):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 물-신호 저하 프로그램 (water - signal suppressing program) 사용) δ = 8.68 (bs, 1H), 8.27 (bs, 2H, D_2O 로 교환), 8.20 (d, 1H, D_2O 로 교환, $J = 6.8$), 7.92 (s, 1H), 7.85 (t, 1H, D_2O 로 교환, $J = 5.7$), 7.65 (d, 2H, $J = 8.1$), 7.5-7.0 (다중 bs, 2H, D_2O 로 교환), 6.64 (d, 2H, $J = 8.1$), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.20 (m, 5H, D_2O 와 한 양성자 교환), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.18 (t, 2H, $J = 8.2$), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.93-84 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 2H); HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 651.2738$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_7$: 650.2673에 대한 계산값); 원소 분석 (괄호 안은 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_7(\text{TFA})_3(\text{H}_2\text{O})$ 에 대한 % 계산값) C 40.30 (40.40), H 4.20 (3.98), N 16.86 (16.63), O (22.16); 적정에 의해 결정된 플루오라이드의 함량: 14.95 (계산값: 16.63).

[0360]

[0361]

합성 B: 탈보호된 아지도 폴레이트(36 mg, 0.05 mmol; e) 하에 얻어짐)가 $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}(1:1, 3 \text{ mL})$ 중에

현탁되었고, 그리고 L-프로파르길 글리신(6 mg, 0.053 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 20 mol%) 및 나트륨 아스코르베이트(4 mg, 40 mol%)이 첨가되었다. 혼합물이 80℃에서 20분동안 교반되었고, 그 후에 HPLC(HPLC 시스템 1)이 출발 물질의 완전한 전환을 나타냈다. 갈색 현탁액이 1M NaOH의 첨가에 의해 용해되었고 그리고 Celite™를 통한 여과에 의해 맑아졌다. 용액의 pH를 1M HCl로 pH ~2로 조정함에 따라 생성물이 침전되었다. 현탁액이 원심분리되었고(3500 rpm에서 10 분), 상등액이 기울여 따라졌고 그리고 고체 생성물이 감압 하에 건조되어 원하는 트리아졸-폴레이트의 펜타-하이드로클로라이드 염이 오렌지색 고체로서 얻어졌다(42 mg, 정량).

[0362] 실시예 5: $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -트리아졸-폴레이트 착물의 합성

[0363] 합성 A: 트리아졸-폴레이트 리간드의 50 μL 의 저장 용액[생리학적(0.15 M) 포스페이트 완충액 pH = 7.4에서 10^2 M 내지 10^{-7} M]이 $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{OH}_2)_3]^+$ 의 용액에 첨가되었다[문헌(Alberto et al, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3135)에 따라 제조; 100 μL ; ~1 GBq/mL]. 최종 농도를 조정하기 위해 포스페이트 완충 식염수(PBS pH 7.4, 350 μL)가 첨가되었다. 반응이 50분동안 100℃에서 가열되었다. 방사성표지 수율이 HPLC로 결정되었다. 착물이 HPLC로 분석되었고 그리고 그 실체(identity)가 HPLC 시스템 2를 사용한 대응하는 재-착물(Re-complex)(실시예 6 참조)의 UV 트레이스(trace)와 비교하여 관행(common practice)에 따라 확인되었다.

[0364] 원 포트 합성(One-Pot-Synthesis) B: 탈보호된 아지도 폴레이트(단계 4e 하에 얻어짐); 40 μL , MeOH/PBS 중 약 10^{-3} M pH 7.4 (5:1))가 L-프로파르길 글리신 (20 μL , 물 중 10^{-2} M), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5 μL , 물 중 10^{-2} M) 및 나트륨 아스코르베이트(20 μL , 물 중 10^{-2} M)과 함께 혼합되었다. 100 °C로 30분동안 가열한 후, 혼합물이 실온으로 냉각되었고 그리고 PBS(0.6 mL, 0.15 M, pH 7.4) 중의 $[\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ (100 μL , ~1 GBq/mL)에 첨가되었다. 100 °C로 60분동안 부가적인 가열 후, 원하는 착물의 완전한 형성이 HPLC(HPLC 시스템 2)로 확인되었다.

[0365] 실시예 6: $\text{Re}(\text{CO})_3$ -트리아졸-폴레이트 착물의 합성

[0366] 트리아졸-폴레이트(이하에서 얻어짐); 트리-트리플루오로아세테이트 모노-하이드레이트, 0.7 mg, 0.7 μmol) 및 $[\text{Re}(\text{Br})_3(\text{CO})_3]$ $[\text{Et}_4\text{N}]_2$ (1.0 mg, 1.4 μmol)이 물(0.5 mL) 중에 현탁되었다. 8의 최종 pH로 NaOH(0.1 M)를 첨가하여 황색 용액을 얻었고 이는 50℃에서 1 시간동안 교반되었고, 그 후에 HPLC(HPLC 시스템 1)는 출발 아지도 폴레이트의 완전한 전환을 나타내었다. 용액이 실온으로 냉각되었고 그리고 묽은 HCl 수용액의 첨가로 pH가 pH ~2로 조정되었다. 침전이 원심분리(3 분 16'000 rpm)에 의해 분리되었고, NaOH(0.1 M) 중에 용해되고 그리고 HPLC(HPLC 시스템 1)에 의해 정제되어, $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA 중의 차가운 재-착물의 기준 용액(reference solution)이 제공되었다. HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 921.2074$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{Re}$ 에 대한 계산값: 921.2078). HPLC 순도 > 95 %.

[0367] 실시예 7 : 생체 내 실험

[0368] 4-5-주-령(4-5-week-old) 숫놈, 무흉선 누드 마우스(NMRI nu/nu; Charles River, The Netherlands)로 바이오분포 연구가 실시되었다. 그 동물들은 적응처리되었고(acclimated) 그리고 종양 세포 접종 5일 전에 시작하여 폴레이트-결핍 설치류 식이(folate-deficient rodent diet)가 공급되었다. 마우스에는 각 어깨의 피하조직 내에 KB-종양 세포 현탁물(KB-tumor cell suspension)(5×10^6 세포)이 피하 접종되었다. 방사성폴레이트 바이오분포 연구는, 종양 크기가 약 0.5-1.5 cm^3 의 크기에 도달한, 종양 세포 접종의 약 14일 후에 실시되었다. 실험은 3회(triplicate) 수행되었다. $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -His-폴레이트 및 $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -트리아졸-폴레이트 각각(100 μL 중의 1.5 MBq)이 측면 꼬리 정맥(lateral tail vein)을 통해 투여되었다. 안티폴레이트(antifolate)와 조합한 실험에서, 페메트렉시드(pemetrexed)(PMX; Alimta®; Lilly, Bad Homburg, Germany)가 제조업자의 지시에 따라 NaCl 0.9 %로 희석되었다. 이는 측면 꼬리 정맥을 통해 방사성트레이서(radiotracer)보다 1 시간 앞서 투여되었다(100 μL 중의 400 μg). 동물은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -방사성폴레이트를 단독 투여한 1 시간, 4 시간 및 24 시간 후에, 또는 PMX을 예비-

주사하여(pre-injected PMX) 회생시켰다. 선택된 조직이 제거되고, 칭량되고(weighed), 그리고 γ -계수기로 방사능을 계수되어, 조직의 g 당 주사 활성(injected activity)의 백분율(% IA/g)이 결정되었다.

[0369]

KB-종양을 갖는(bearing) 숫놈 누드 마우스에 안티폴레이트 페메트렉시드(표 1b, 2b)를 예비주사하거나 또는 예비주사하지 않고 ^{99m}Tc -His-폴레이트(표 1a,b) 및 ^{99m}Tc -트리아졸-폴레이트(표 2a,b)에 대해 얻어진 바이오분포 데이터가 표 1 내지 4에 나타난다. 이 값은 조직 g 당 주사 활성 백분율[% IA/g]로서 나타난다. 표 1a 및 2a의 결과는, 본 발명의 화합물이 우수한 종양-혈액 값(tumor-blood value)을 달성한다는 것을 명백히 보여준다.

[0370]

안티폴레이트, 페메트렉시드와 조합한 실험이 표 1b 및 2b에 나타난다. 그 결과는, 안티폴레이트를 미리 투여하면 훨씬 더 높은 특이성(specificity)이 관찰될 수 있다는 것을 나타낸다.

표 1a

부위	시간 p.i.		
	1 h p.i.	4 h p.i.	24 h p.i.
혈액	0.18 $\pm$ 0.10	0.12 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
심장	3.60 $\pm$ 0.53	1.16 $\pm$ 0.36	0.14 $\pm$ 0.07
폐	1.04 $\pm$ 0.12	0.69 $\pm$ 0.09	0.16 $\pm$ 0.07
비장	0.37 $\pm$ 0.22	0.30 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01
신장	23.96 $\pm$ 10.11	24.56 $\pm$ 3.17	6.70 $\pm$ 1.12
위	1.71 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.22	0.15 $\pm$ 0.02
장	3.84 $\pm$ 2.23	1.51 $\pm$ 0.29	0.18 $\pm$ 0.14
간	9.73 $\pm$ 1.32	3.83 $\pm$ 1.49	0.44 $\pm$ 0.31
근육	1.56 $\pm$ 0.07	1.09 $\pm$ 0.26	0.19 $\pm$ 0.03
뼈	0.77 $\pm$ 0.07	0.58 $\pm$ 0.20	0.06 $\pm$ 0.01
귀밑샘 (parotid gland)	6.52 $\pm$ 1.04	5.72 $\pm$ 0.63	1.58 $\pm$ 0.69
종양 오른쪽	2.75 $\pm$ 0.62	4.35 $\pm$ 0.71	3.34 $\pm$ 0.34
종양 왼쪽	2.52 $\pm$ 0.40	4.23 $\pm$ 0.78	3.68 $\pm$ 0.36
종양-대-혈액	18.56 $\pm$ 10.47	38.00 $\pm$ 8.33	184.23 $\pm$ 65.88
종양-대-간	0.30 $\pm$ 0.06	1.19 $\pm$ 0.47	10.99 $\pm$ 5.60
종양-대-신장	0.12 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.03	0.53 $\pm$ 0.10

[0371]

표 1b

	Pemetrexed [*] (Alimta [®]); 시간 p.i.		
	1 h p.i.	4 h p.i.	24 h p.i.
혈액	0.09 ± 0.04	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00
심장	1.57 ± 0.59	0.23 ± 0.04	0.08 ± 0.02
폐	0.72 ± 0.06	0.29 ± 0.08	0.07 ± 0.01
비장	0.18 ± 0.09	0.08 ± 0.02	0.03 ± 0.01
신장	7.94 ± 2.27	3.40 ± 1.14	1.81 ± 0.48
위	1.58 ± 0.85	0.54 ± 0.11	0.43 ± 0.40
장	4.81 ± 4.65	0.50 ± 0.13	0.23 ± 0.24
간	3.91 ± 2.24	1.24 ± 0.49	0.24 ± 0.06
근육	1.02 ± 0.26	0.43 ± 0.08	0.18 ± 0.12
뼈	0.53 ± 0.16	0.15 ± 0.02	0.04 ± 0.02
귀밀샘	3.98 ± 1.17	1.68 ± 0.62	0.88 ± 0.23
종양 오른쪽	2.59 ± 0.62	3.56 ± 0.88	1.98 ± 0.24
종양 왼쪽	2.64 ± 0.71	4.21 ± 1.11	2.31 ± 0.62
종양-대-혈액	29.19 ± 4.82	110.10 ± 2.49	167.13 ± 56.47
종양-대-간	0.74 ± 0.18	3.05 ± 2.26	9.85 ± 4.63
종양-대-신장	0.34 ± 0.06	1.20 ± 0.37	1.28 ± 0.55

[0372]

표 2a

부위	시간 p.i.			
				과량의 풀산
	1 h p.i.	4 h p.i.	24 h p.i.	4 h p.i.
혈액	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.04	0.02 ± 0.01	0.22 ± 0.36
심장	2.17 ± 0.45	0.83 ± 0.05	0.11 ± 0.02	0.02 ± 0.02
폐	0.91 ± 0.23	0.63 ± 0.08	0.11 ± 0.07	0.05 ± 0.07
비장	0.38 ± 0.14	0.32 ± 0.07	0.06 ± 0.03	0.02 ± 0.04
신장	18.11 ± 2.53	27.33 ± 3.61	8.03 ± 3.40	0.18 ± 0.09
위	1.39 ± 0.18	1.02 ± 0.04	0.15 ± 0.03	0.07 ± 0.05
장	2.47 ± 0.94	0.76 ± 0.14	0.28 ± 0.27	1.26 ± 0.65
간	2.95 ± 1.02	0.89 ± 0.42	0.14 ± 0.02	1.48 ± 1.26
근육	1.55 ± 0.22	0.82 ± 0.16	0.16 ± 0.08	< 0.01
뼈	0.81 ± 0.17	0.48 ± 0.11	0.05 ± 0.02	< 0.01
귀밀샘	-	-	-	-
종양 오른쪽	3.76 ± 1.03	5.35 ± 0.33	2.98 ± 0.76	0.09 ± 0.07
종양 왼쪽	4.61 ± 1.00	4.33 ± 1.00	3.37 ± 2.06	0.02 ± 0.03
종양-대-혈액	38.37 ± 16.16	42.14 ± 12.09	138.12 ± 40.31	
종양-대-간	1.58 ± 0.62	6.29 ± 2.74	22.28 ± 8.00	
종양-대-신장	0.24 ± 0.09	0.18 ± 0.04	0.39 ± 0.09	

[0373]

표 2b

	Pemetrexed* (Alimta®); 시간 p.i.
부위	4 h p.i.
혈액	0.05 ± 0.04
심장	0.34 ± 0.15
폐	0.31 ± 0.15
비장	0.08 ± 0.03
신장	4.22 ± 2.28
위	0.70 ± 0.26
장	0.53 ± 0.30
간	0.49 ± 0.30
근육	0.35 ± 0.08
뼈	0.18 ± 0.04
귀밀샘	-
종양 오른쪽	2.79 ± 0.67
종양 왼쪽	2.56 ± 0.42
종양-대-혈액	68.31 ± 33.15
종양-대-간	7.16 ± 4.49
종양-대-신장	0.71 ± 0.33

[0374]

[0375]

*400 µg, 방사성트레이서 1 시간 전 주사

[0376]

실시예 8: 생체 외(Ex vivo)/시험관 내 오토라디오그래피(Autoradiography)

[0377]

생체 외 오토라디오그래피: 안락사 직후, 종양 및 신장이 제거 및 동결되고, -80 °C에서 TissueTek 내에 넣어졌다(embedded). 동결된 종양 및 신장이 마이크로톰(microtom)(Cryo-Star HM 560 M, Walldorf, Germany)으로 10 µm의 절편들(sections)로 절단되었고, 슬라이드(Superfrost plus, Menzel, Braunschweig, Germany) 상에 고정되었다(mounted). 슬라이드가 X-선 카세트 내에서 인광물질(phosphor) 이미징 스크린(Multisensitive screen, Packard Instruments Co., Meriden, USA)에 밤새 노출되었다. 이어서, 스크린이 인광물질 이미저(imager)(Cyclone, Packard, Instruments Co., Groningen, The Netherlands)에 의해 판독되었다.

[0378]

시험관 내 오토라디오그래피: 생체 외 오토라디오그래피를 위해 종양 및 신장으로부터 제조된 것들의 인접한 절편들 상에서 시험관 내 오토라디오그래피가 수행되었다. 종양 절편들을 갖는 슬라이드가 0.25(w/v) BSA를 갖는 Tris-HCl 완충액 (8170 mM, pH 7.6, 5 mM MgCl₂ 포함) 중에 10분동안 실온에서 예비-배양되었다. 이어서, 절편들이 ^{99m}Tc-His-폴레이트 또는 ^{99m}Tc-트리아졸-폴레이트(Tris-HCl 완충액 내에서 0.5 MBq/mL, 1 % BSA 포함)의 용액으로 60분동안 실온에서 배양되었다. 배양 후, 절편들이 차가운 Tris-HCl 완충액(25% BSA 포함) 내에서 5분동

안 2회 세정되었고, 이어서 순수한 Tris-HCl 완충액 내에서 5분동안 세척되고 그리고 마지막으로 차가운 MilliQ 로 세정되었다. 절편들이 공기-건조되었고, 형광물질 이미징 스크린에 노출되었다.

[0379] 결과가 도 5에 도시된다.

[0380] **실시예 9: SPECT/CT-연구:**

[0381] SPECT/CT 이미징이 4-헤드드 멀티플렉싱 멀티-핀홀(four-headed multiplexing multi-pinhole) NanoSPECT(Bioscan Inc., Washington D.C.)으로 수행되었다. 각 헤드에, 직경 37 mm x 길이 16 mm인 원통형 시야(cylindrical field of view)를 이미징하는, 9개의 1.4 mm 직경 핀홀들의 텅스텐 시준기(collimator)가 제공되었다. 축방향 시야(axial FOV)가 동물의 스텝-앤-슈트 나선형 스캔(step-and-shoot helical scan)을 사용하여 연장되고, 사용자는 이미징될 영역에 따라 범위를 16 내지 180 mm 로 한정한다. 이 연구에 사용된 어퍼처(aperture)는 재구성된 레졸루션(reconstructed resolution)을 140 keV에서 수밀리미터 범위로 제공하였다. 1000 s에 대하여 시야(view) 당 획득 시간(acquisition time)이 선택되었다. CT는, 시야 당 1000 ms의 노출 시간(exposure time) 및 45 kV의 튜브 전압(tube voltage)을 사용하여 집적 CT(integrated CT)로 수행되었다. 획득 후, SPECT 및 CT 데이터는 HiSPECT 소프트웨어(Bioscan Inc., Washington D.C., USA) 소프트웨어를 사용하여 반복적으로 재구성되었다. SPECT 및 CT 융합(fusion)이 MIPtool 소프트웨어(version 1.20, Bioscan Inc.)를 사용하여 수행되었다.

[0382] 결과가 도 6에 도시된다.

도면의 간단한 설명

[0060] 도 1. 화학식 III의 본 발명의 화합물 (4) 및 이의 착물 (5)의 일반화된 합성, 여기서 Z_1 는 N이고, 그리고 Z_2 및 Z_3 는 C임 [LG는 적당한 이탈기(leaving group)를 나타내고 그리고 PG는 적당한 보호기를 나타냄].

[0061] 도 2. 화학식 III의 본 발명의 화합물 (9) 및 이의 착물 (10)의 일반화된 합성, 여기서 Z_1 및 Z_2 는 N이고, 그리고 Z_3 는 C임.

[0062] 도 3. (A) ^{99m}Tc -His-폴레이트 4h 및 24h p.i.의 바이오분포; (B) 페메트렉시드(Pemetrexed)가 미리 주사된 (preinjected) ^{99m}Tc -His-폴레이트 4h p.i.의 바이오분포.

[0063] 도 4. (A) $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -트리아졸-폴레이트 1h, 4h 및 24h p.i.의 바이오분포; (B) 페메트렉시드가 미리 주사된 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -트리아졸-폴레이트 4h p.i.의 바이오분포.

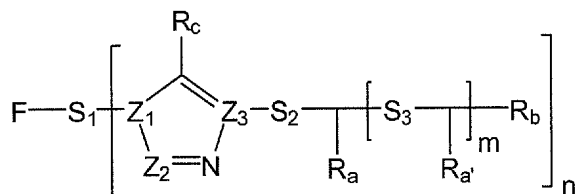
[0064] 도 5. 페메트렉시드가 있거나 또는 없이 ^{99m}Tc -His-폴레이트를 사용한 KB 종양 및 신장의 (A) 생체 외(ex vivo) 및 (B) 시험관 내(in vitro) 오토라디오그램(autoradiogram).

[0065] 도 6. ^{99m}Tc -His-폴레이트를 사용한 무흉선 누드 마우스(athymic nude mice)의 바이오분포 연구의 SPECT/CT-사진.

[0066] **본 발명의 상세한 설명**

[0067] 본 발명은 제 1 측면에서 신규한 폴레이트-퀸유게이트, 이하에서 본 발명의 화합물이라고도 함, 및 방사성핵종을 갖는 이들의 착물에 관한 것이며, 이는 관련 기술과 관련된 하나 이상의 단점을 극복할 수 있다.

[0068] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



I

[0069]

[0070]

여기서,

[0071]

F는 플레이트 또는 이의 유도체이고,

[0072]

Z₁, Z₂, Z₃은 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0073]

S₁, S₂, S₃는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이스(spacer), 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, -NH₂, -SH, -SO₃H 또는 -NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO₃R'-, -PR'-로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭(carbocyclic) 또는 헤테로사이클릭(heterocyclic) 고리[이는 비치환되거나 또는 -CN, -Hal, -NO₂, -COR' 또는 -COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0074]

R_a, R_{a'}, R_b는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 포스핀 또는 헤테로사이클릭기 [여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a, R_{a'} 및 R_b기들에서 적어도 두 인접한 기는 공여기(donor group) -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

[0075]

R_c는 H, COOR', COR', -SO₃R', -NHR' [여기서 R'는 H, C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO₂로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,

[0076]

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 그리고

[0077]

n은 1 또는 2임.

[0078]

당업자는, R_a, R_{a'}, R_b (및 R_c) 위치(들)의 하나 이상의 F기와 조합한 화학식 I의 화합물의 변형도 본 발명의 일부가 될 수 있다는 것을 알 것이다(공여기를 나타내는 DG를 갖는 식 1에서 개략 설명되는 바와 같음):

[0079]

(i) 일부 특정 변형에는, 예를 들어 화학식 I의 화합물이 포함되며, 여기서 m = 0이고, 즉 여기서 단지 남아있는 R_a 및 R_b가 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 및 헤테로사이클릭기로부터 선택된 두 인접 공여기를 나타내고, 그리고 R_c는 F기를 나타낼 수 있다.

[0080]

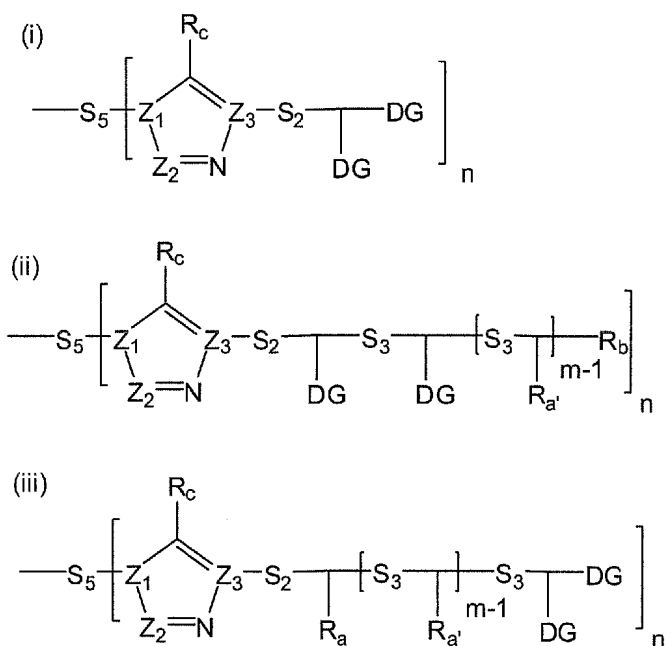
(ii) 다른 변형에는, 예를 들어 화학식 I의 화합물이 포함되며, 여기서 R_a 및 이의 이웃하는(neighbouring) R_{a'} (즉 m ≥ 1)는 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 및 헤테로사이클릭기로부터 선택된 두 인접 공여기를 나타내고, 그리고 R_{a'} (m > 1인 경우), R_b 및 R_c 중 하나 이상은 서로 독립적으로 F기를 나타낼 수 있다.

[0081]

(iii) 추가적인 특정 변형에는, 예를 들어 화학식 I의 화합물이 포함되며, 여기서 R_b 및 이의 이웃하는 R_{a'} (즉 m ≥ 1)는 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 및 헤테로사이클릭기로부터 선택된 두 인접 공여기를 나타내고, 그리고 R_a, 하나 이상의 R_{a'} (m > 1의 경우), 및 R_c는 서로 독립적으로 F기를 나타낼 수 있다.

[0082] 또다른 추가적인 특정 변형(식 1에 나타내지 않음)에는, 예를 들어 화학식 I의 화합물이 포함되며, 여기서 두 이웃하는 R_a' 기(즉, $m \geq 2$)는 $-OH$, $-COOH$, $-NHR'$, $-CONH_2$, $-SH$, 포스핀, 및 헤테로사이클릭기로부터 선택된 두 인접 공여기를 나타내고, 그리고 R_a , 하나 이상의 R_a' ($m > 2$ 의 경우), R_b 및 R_c 는 서로 독립적으로 F기를 나타낼 수 있다.

[0083] 모든 이러한 변형은 동일한 커플링 화학(coupling chemistry)을 요구하고, 따라서 이들은 모두 당업자가 합성으로 쉽게 얻을 수 있다. 따라서, F기 및 두 인접 공여기를 갖는 화학식 I의 화합물의 모든 이러한 가능한 변형은 본 발명의 일부이다(나타내거나 또는 나타내지 않음)라고 이해된다.



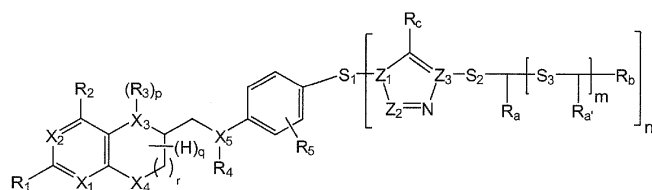
[0084]

[0085] 식 1

[0086] 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 사용하기 위한, 폴레이트 또는 이의 유도체에는, 이하에서 간단히 "폴레이트" 또는 "폴레이트들"이라고도 함, 축합된(condensed) 피리미딘 헤테로사이클에 기초한 화합물이 포함되고, 이는 벤조일 잔기를 통해 (이하 정의된 바와 같은) 링커(linker) S_1 에 결합된다(linked). 본 명세서에서 사용될 때 "축합된 피리미딘 헤테로사이클"에는 프테리딘 또는 피롤로피리미딘 바이사이클과 같은 추가의 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 융합된 피리미딘이 포함된다.

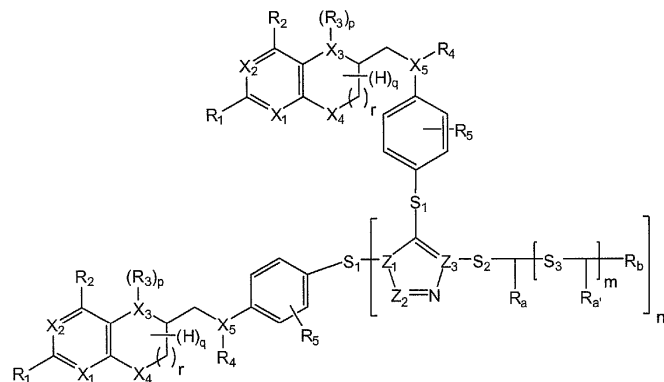
[0087] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 바람직한 대표적인 폴레이트는 폴레이트 (프테로일-글루탐산)(pteroyl-glutamic acid) 골격에 기초하고 그리고 선택적으로 치환된 폴산, 폴린산(folinic acid), 프테로폴리글루탐산, 및 폴레이트 수용체-결합 프테리딘, 이를테면 테트라하이드로프테린, 디하이드로폴레이트, 테트라하이드로폴레이트, 및 이들의 데아자(deaza) 및 디데아자(dideaza) 유사체(analog)를 포함한다. 폴산은 본 발명의 화합물에 사용된 바람직한 컨쥬게이트-형성 리간드이다. "데아자" 및 "디데아자" 유사체라는 용어는 자연 발생(naturally occurring) 폴산 구조에서 하나 또는 두개의 질소 원자에 대해 치환된 탄소 원자를 갖는 이 기술분야에서 인식된 유사체를 나타낸다. 예를 들어, 데아자 유사체에는 1-데아자, 3-데아자, 5-데아자, 8-데아자, 및 10-데아자 유사체가 포함된다. 디데아자 유사체에는, 예를 들어, 1,5-디데아자, 5,10-디데아자, 8,10-디데아자, 및 5,8-디데아자 유사체가 포함된다. 바람직한 데아자 유사체 화합물에는 N-[4-[2-[(6R)-2-아미노-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-6-일]에틸]벤조일]-L-글루탐산(Lometrexol) 및 N-[4-[1-[(2,4-디아미노-6-프테리딘일)메틸]프로필]벤조일]-L-글루탐산(Edatrexate)이 포함된다.

[0088] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 II 및 II'의 화합물에 관한 것이다:



II

[0089]



II'

[0090]

[0091]

[0092] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0093] Z_1 , Z_2 , Z_3 은 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0094] R_1 및 R_2 은 서로 독립적으로 H, Hal, $-OR'$, $-NHR'$, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

[0095] R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소(nitroso), C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

[0096] R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

[0097] S_1 , S_2 , S_3 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이틀테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 $-CN$, $-Hal$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-SO_3H$ 또는 $-NO_2$ 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR'-$, $-N=$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$, $-NR'-CO-O-$, $-O-CO-NR'-$, $-NR'-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-S-$, $-SO_3R'-$, $-PR'-$ 로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO_2 , COR' 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0098] R_a , $R_{a'}$, R_b 는 서로 독립적으로 H, $-OR'$, $-COOR'$, $-NHR'$, $-CONHR'$, $-SR'$, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기 [여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a , $R_{a'}$ 및 R_b 기들에서, 적어도 두 인접 기는 공여기 $-OH$, $-COOH$, $-NHR'$, $-CONH_2$, $-SH$, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

[0099] R_c 는 H, CO_2R' , COR', $-SO_3R'$, $-NHR'$, 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는

는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO₂로 치환되고, 여기서 R'는 H, C1-C6 알킬을 나타내고,

[0100]

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0101]

n은 1 또는 2이고,

[0102]

p는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,

[0103]

q는 1 내지 7의 값을 가지고, 그리고

[0104]

r은 0 또는 1임.

[0105]

본 발명의 범위는 화학식 II 및 II'의 화합물 내 상기 정의된 바와 같은 F기인 R_a, R_{a'} 및 R_b기들의 모든 가능한 변형을 포함하는 것으로 이해된다:

[0106]

첫째로, 이러한 변형에는, 하나의 추가적인 F기를 갖는 화학식 II 또는 II'의 화합물이 포함된다. 여기에는 화학식 II 또는 II'의 화합물, 여기서 (i) R_a가 F기이거나, 또는 (ii) R_b가 F기이거나, 또는 (iii) R_{a'}가 F기임, 이 포함된다.

[0107]

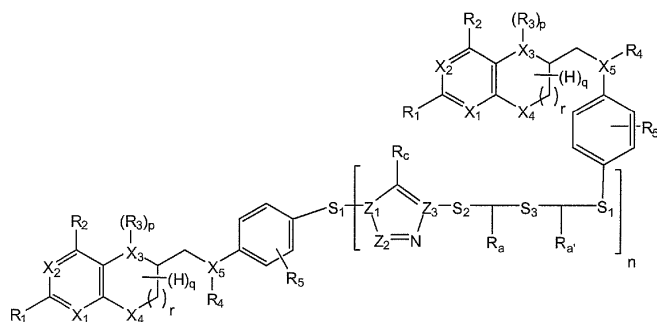
둘째로, 이러한 변형에는 추가로, 두개의 추가적인 F기를 갖는 화학식 II 또는 II'의 화합물이 포함된다. 여기에는 화학식 II 또는 II'의 화합물[여기서 (i) R_a 및 R_{a'}가 F기이거나, 또는 (ii) R_a 및 R_b가 F기이거나, 또는 (iii) R_{a'} 및 R_b가 F기임]이 포함된다.

[0108]

모든 이러한 변형에서, "m"은 두 인접 공여기를 갖는 요건이 여전히 충족되도록 조정되어야 하는 것으로 이해된다.

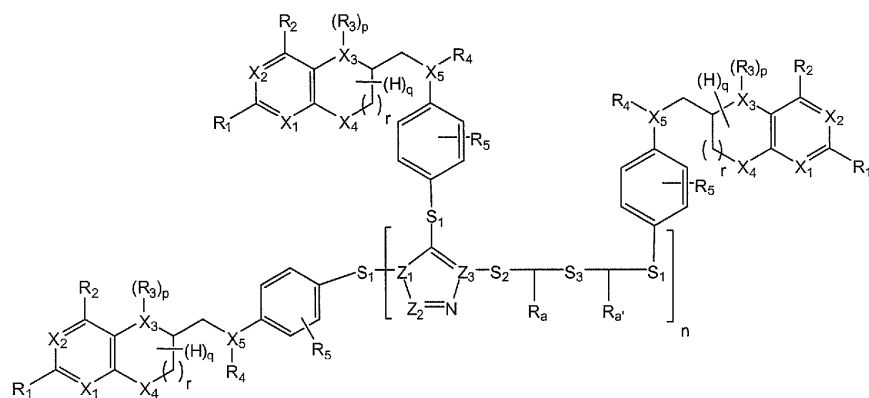
[0109]

본 발명에 따른 상기된 변형의 선택된 실시형태는 예를 들어 화학식 IIa, IIb, IIc, IIc 및 IIe의 화합물이다:

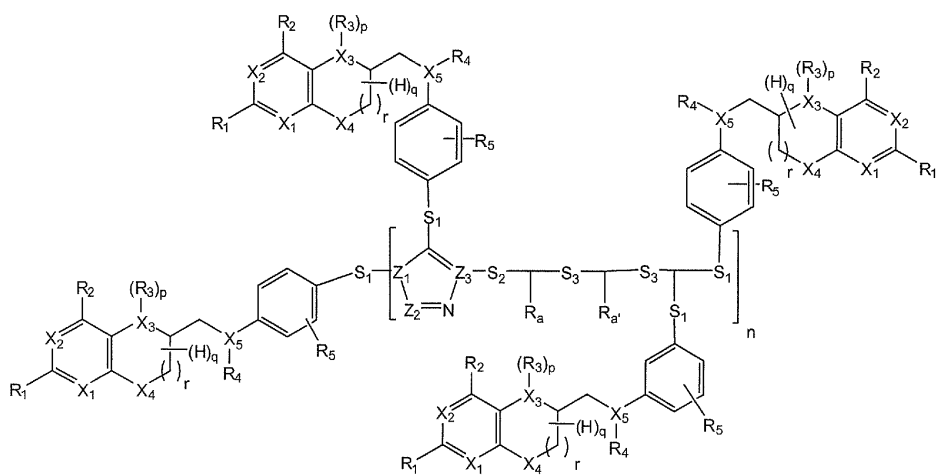


IIa

[0110]

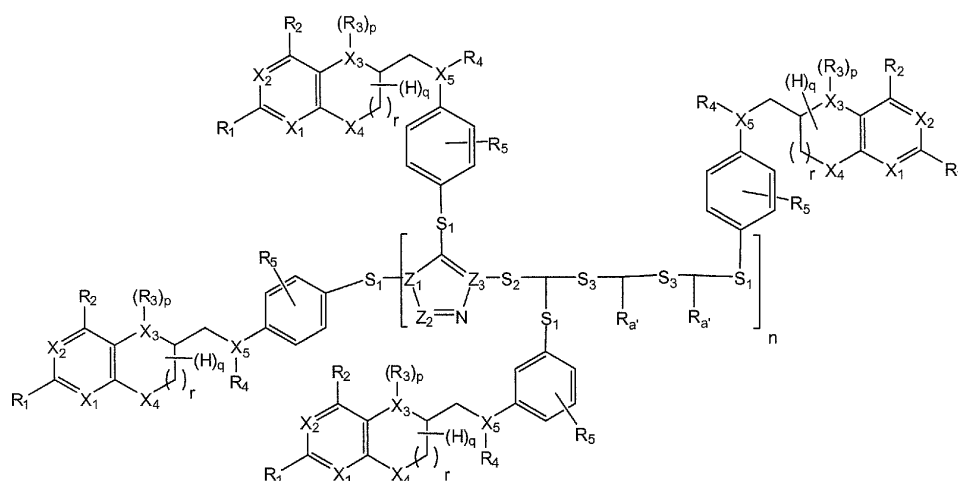


IIb

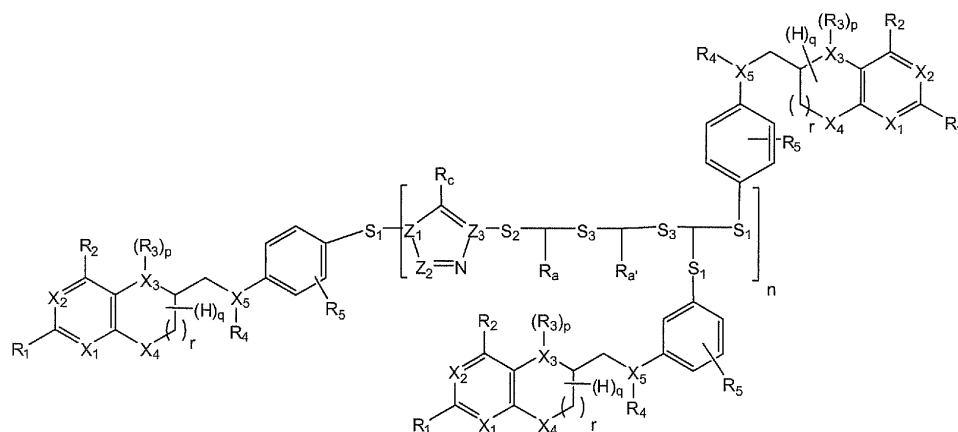


IIc

[0111]



IId



Iie

[0112]

[0113] 여기서,

[0114] X_1, X_2, X_3, X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0115] Z_1, Z_2, Z_3 은 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0116] R₁ 및 R₂은 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알콕시, C₁-C₁₂ 알카노일, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, (C₁-C₁₂ 알콕시)카르보닐, 및 (C₁-C₁₂ 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

[0117] R₃ 및 R₄는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

[0118] R₅는 H, CN, Hal, NO₂, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

[0119] S₁, S₂, S₃는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, -NH₂, -SH, -SO₃H 또는 -NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-

, $-O-CO-NR'-$, $-NR'-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-S-$, $-SO_3R'-$, $-PR'-$ 로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO_2 , COR' 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0120] R_a , R_a' , R_b 는 서로 독립적으로 $-OH$, $-COOH$, $-NHR'$, $-CONH_2$, $-SH$, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

[0121] R_c 는 H, CO_2R' , COR', $-SO_3R'$, $-NHR'$, 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환되고, 여기서 R'는 H, C1-C6 알킬을 나타내고,

[0122] n은 1 또는 2이고,

[0123] p는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,

[0124] q는 1 내지 7의 값을 가지고, 그리고

[0125] r은 0 또는 1임.

[0126] 본 발명의 범위는 화학식 II 및 IIa'의 모든 가능한 변형을 포함하는 것으로 이해된다(나타내거나 또는 나타내지 않음).

[0127] 일 실시형태에서, Z_1 은 N이고, Z_3 은 C이고, 그리고 Z_2 는 C 또는 N이다.

[0128] 다른 실시형태에서, Z_1 은 C이고, 그리고 Z_2 및 Z_3 는 N이다.

[0129] S_1 은 바람직하게는 단일 결합 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, OH, NH_2 , SH, SO_3H 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR'-$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ 로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO_2 , COR' 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이의 조합을 나타냄]이다.

[0130] 더 바람직하게는, S_1 은 단일 결합 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-NR'-$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타낸다.

[0131] S_2 , S_3 는 서로 독립적으로 바람직하게는 단일 결합 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, OH, NH_2 , 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-NR'-$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타낸다.

[0132] 더 바람직하게는, S_2 , S_3 는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-NR'-$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타내고, 더 바람직하게는 S_2 , S_3 는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C1-C6 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, OH 또는 NO_2 로 치환된다.

[0133] 한 바람직한 실시형태에서, m=0이고, 다른 바람직한 실시형태에서, m=1이다.

[0134] 다른 바람직한 실시형태에서, R_c 는 H, CO_2R' , COR', $-NHR'$ 또는 비치환된 C1-C6 알킬이고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타낸다.

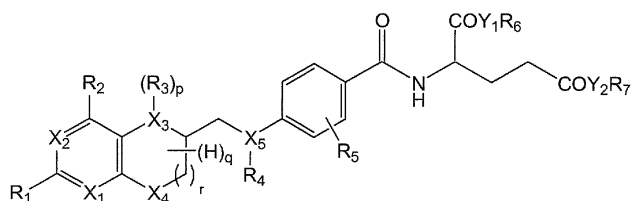
[0135] S_1 및 R_c 의 바람직한 실시형태에는 아미노산, 짧은 펩티드, 당(sugar) 분자가 포함된다. 당업자는 어떻게 선택할지를 알 것이다.

[0136] 따라서, 추가적인 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물에 관한 것이고, 여기서 S_1 은 아미노산

잔기임, 즉 여기서 F는 아미노산 잔기에 결합된 프테로일 잔기를 포함하는 폴레이트 구조를 나타낸다. 본 명세서에서 사용될 때, "아미노산"이라는 용어는 아미노기(예를 들어, NH_2 또는 NH_3^+) 및 카르복실산기(예를 들어, COOH 또는 COO^-) 모두를 갖는 화합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 아미노산은 α -아미노산, β -아미노산, D-아미노산 또는 L-아미노산이 될 수 있다. 아미노산은 자연 발생 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신(lysine), 아르기닌, 또는 히스티딘 등)이 될 수 있거나 또는 이는 이의 유도체가 될 수 있다. 유도체의 예에는, 예를 들어 CN, Hal, 및/또는 NO_2 로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는, 선택적으로 치환된 아미노산이 포함된다. 아미노산에는 또한 모든 다른 비-자연 발생 아미노산, 이를테면 예를 들어, 노르류신(norleucine), 노르발린(norvaline), L- 또는 D-나프탈라닌(naphthalanine), 오르니틴, 호모아르기닌 및 펩티드 분야에서 잘 알려진 다른 것들이 포함될 수 있다[예를 들어, 문헌(M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1st and 2nd revised ed., Springer-Verlag, New York, NY, 1984 and 1993, and Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984)을 참조, 이들은 모두 본 명세서에 참조 병합됨]. 아미노산 및 아미노산 유사체/유도체는 상업적으로 구매될 수 있거나(Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) 또는 이 기술분야에서 공지된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 다른 특정 실시형태에서, 아미노산은 폴리아미노산(폴리펩티드라고도 함)의 일부가 될 수 있으며, 여기서 상기 정의된 바와 같은 복수의 동일하거나 또는 상이한 아미노산은 공유 결합된다, 즉 통상적인 펩티드 또는 다른 결합을 통해 결합된다.

[0137] 바람직한 아미노산에는, 예를 들어 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 아스파르틴(aspartine), 리신, 아르기닌, 시스테인, 및 이의 유도체가 포함되고, 그리고 바람직한 폴리아미노산에는 호모중합체 이의 개별 호모중합체(즉, 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산 등)가 포함된다. 선택적으로 치환된 아스파르트산 및 글루탐산이 가장 바람직하다.

[0138] 따라서, 보다 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물에 관한 것이고, 여기서 F는 화학식 III의 화합물로 나타낸 것과 같은 두 부착 부위를 갖는 프테로일 글루탐산 (또는 폴산) 골격을 나타낸다:



[0139]

[0140] III

[0141] 여기서,

[0142] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고;

[0143] Y_1 , Y_2 는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이고,

[0144] R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 H, Hal, $-\text{OR}'$, $-\text{NHR}'$, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

[0145] R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

[0146] R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

[0147] p 는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,

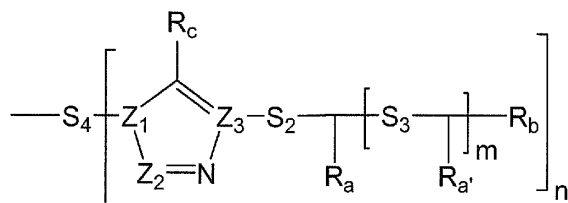
[0148] q 는 1 내지 7의 값을 가지고,

[0149]

r 은 0 또는 1이고,

[0150]

R_6 및 R_7 는 서로 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_{12} 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환됨], 또는 화학식 IV의 기이고:



IV

[0151]

여기서,

[0152]

Z_1 , Z_2 , Z_3 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0153]

S_2 , S_3 , S_4 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_{12} 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, - NH_2 , -SH, - SO_3H 또는 - NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, - SO_3R' -, -PR'-로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO_2 , COR' 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C_1 - C_6 알킬을 나타냄]이고,

[0154]

R_a , $R_{a'}$, R_b 는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 포스핀 또는 헤테로사이클릭기[여기서 R'는 H 또는 C_1 - C_6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a , $R_{a'}$ 및 R_b 에서, 적어도 두 인접 기는 공여기 -OH, -COOH, -NHR', -CONH $_2$, -SH, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

[0155]

R_c 는 H, CO $_2R'$, COR', - SO_3R' , -NHR'[여기서 R'는 H, C_1 - C_6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_{12} 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,

[0156]

m 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 그리고

[0157]

n 은 1 또는 2이고,

[0158]

R_6 및 R_7 중 적어도 하나가 화학식 IV의 기인 것을 조건으로 함.

[0159]

특정 실시형태에서, (i) Z_1 은 N이고, Z_3 은 C이고, 그리고 Z_2 는 C 또는 N이거나, 또는 (ii) Z_1 은 C이고, 그리고 Z_2 및 Z_3 는 N이다.

[0160]

바람직한 실시형태에서, S_2 , S_3 , S_4 은 서로 독립적으로 단일 결합 또는 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_{12} 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, OH, NH_2 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-로 대체될 수 있고, 여기서 R'은 H 또는 C_1 - C_6 알킬을 나타낸다.

[0161]

더 바람직하게는, S_2 , S_3 , S_4 는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_8 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-로 대체될 수 있고, 여기서 R'는 H 또는 C_1 - C_6 알킬을 나타낸다.

[0162]

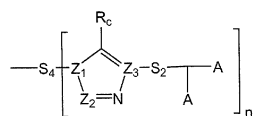
[0163] 가장 바람직하게는 S_2 , S_3 , S_4 는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C1-C6 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, OH, 또는 NO_2 로 치환된다.

[0164] 추가적인 바람직한 실시형태에서, R_c 는 H, CO_2R' , COR' , $-SO_3R'$, $-NHR'$ 또는 C1-C12 알킬이고, 여기서 R' 은 H 또는 C1-C6 알킬을 나타낸다.

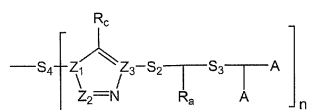
[0165] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물에 관한 것이며, 여기서 (a) R_6 는 H, 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환되고, 그리고 R_7 는 화학식 IV의 기이고, (b) R_6 는 화학식 IV의 기이고, 그리고 R_7 는 H, 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환되거나, 또는 (c) R_6 및 R_7 는 모두 화학식 IV의 기이다.

[0166] 추가의 특정 실시형태에서, m은 0 또는 1이다.

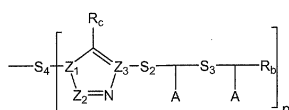
[0167] 따라서, 본 발명은 화학식 III의 화합물에 관한 것이며, 여기서 R_6 및 R_7 중 적어도 하나는 화학식 IVa, IVb의 기 및/또는 화학식 IVb'의 기이다:



IVa



IVb



IVb'

[0168]

[0169] 여기서,

[0170] Z_1 , Z_2 , Z_3 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0171] S_2 , S_3 , S_4 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 $-CN$, $-Hal$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-SO_3H$ 또는 $-NO_2$ 로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH_2 기는 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR'-$, $-N=$, $-NR'-CO-$, $-CO-NR'-$, $-NR'-CO-O-$, $-O-CO-NR'-$, $-NR'-CO-NR'-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-S-$, $-SO_3R'-$, $-PR'-$ 로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO_2 , COR' 또는 $COOR'$ 로 치환되고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0172] A는 서로 독립적으로 $-COOH$, $-NH_2$, $-CONH_2$, 또는 $-SH$ 를 나타내고,

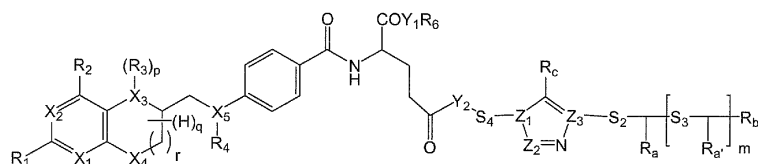
[0173] R_a , R_b 는 서로 독립적으로 H, $-OR'$, $-COOR'$, $-NHR'$, $-CONHR'$, $-SR'$, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기[여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,

[0174] R_c 는 H, CO_2R' , COR' , $-SO_3R'$, $-NHR'$ [여기서 R' 는 H, C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고

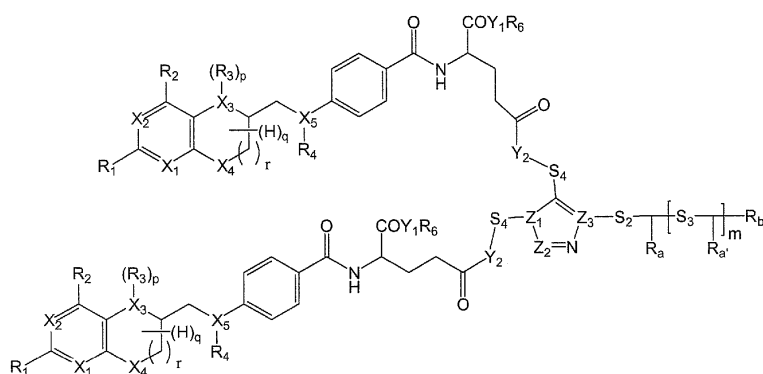
[0175] n은 1 또는 2임.

[0176] F기 및 두 인접 공여기와 조합한 화학식 IV의 기를 갖는 화학식 III의 화합물의 모든 가능한 변형(나타내거나 나타내지 않음)은 본 발명의 일부라는 것으로 이해된다. 여기에는 화학식 III의 화합물이 포함되고, 여기서 R_6

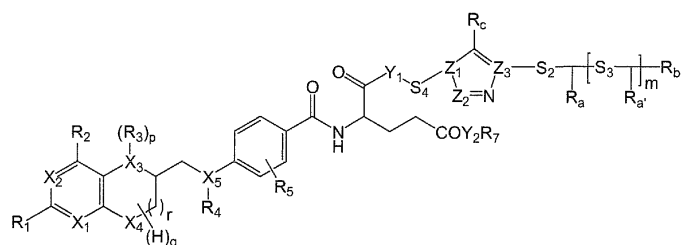
또는 R_7 또는 이 모두는 화학식 IV의 기이고, 그리고 여기서 이들 화합물들의 각각에서 R_a , $R_{a'}$, R_b , 및/또는 R_c 는 F기를 나타낼 수 있다(이로써, R_a , $R_{a'}$, R_b 중 둘은, 예를 들어 화학식 IVa, IVb 및 IVb'의 기의 특정 실시형태에 나타난 바와 같이, 인접 공여기임). 선택된 화합물은 화학식 V 및 V', Va 및 Va', Vb 및 Vb'로 나타내며, 여기서 R_c 가 F기가 될 가능성이 설명된다. R_a , $R_{a'}$ 및 R_b 가 F기이고 그리고 설명되지 않은 모든 다른 변형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해된다.



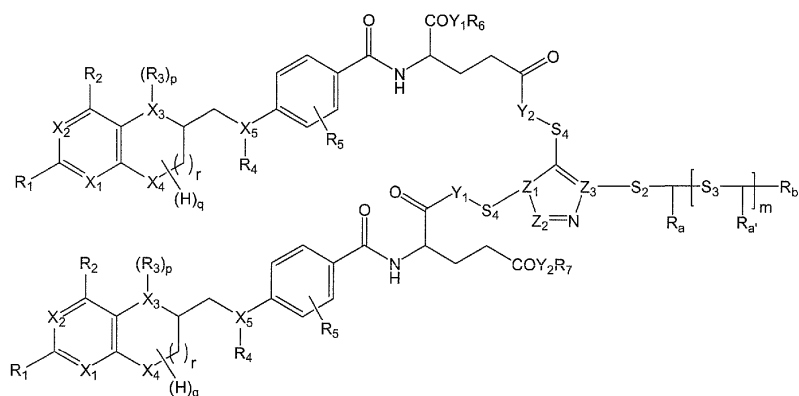
V



V'

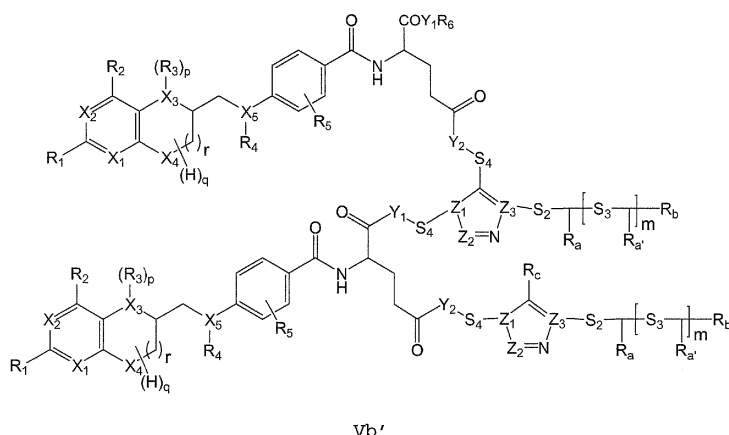
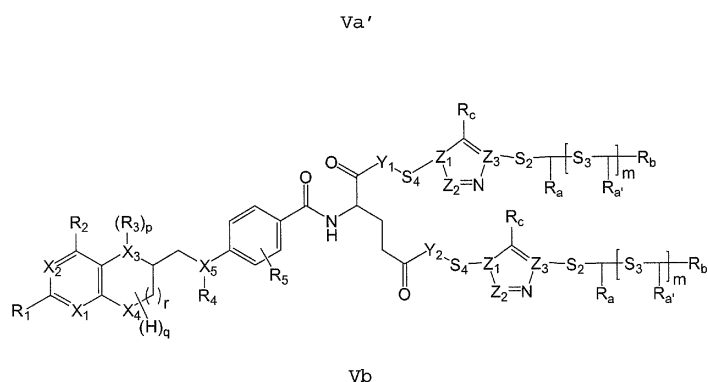


Va



[0177]

[0178]



[0179]

[0180]

[0181]

[0182]

[0183]

[0184]

[0185]

[0186]

[0187]

[0188]

여기서,

X_1, X_2, X_3, X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고;

Y_1, Y_2 는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이고,

Z_1, Z_2, Z_3 은 서로 독립적으로 C 또는 N이고;

R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알콕시, C₁-C₁₂ 알카노일, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, (C₁-C₁₂ 알콕시)카르보닐, 및 (C₁-C₁₂ 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알콕시, C₁-C₁₂ 알카노일, 할로치환된 C₁-C₁₂ 알카노일이고,

R_5 는 H, CN, Hal, NO₂, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 알콕시, C₁-C₁₂ 알카노일, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, (C₁-C₁₂ 알콕시)카르보닐, 및 (C₁-C₁₂ 알킬아미노) 카르보닐이고,

R_6, R_7 는 서로 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지된 C₁-C₁₂ 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO₂로 치환되고,

S_2, S_3, S_4 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C₁-C₁₂ 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, -NH₂, -SH, -SO₃H 또는 -NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO₃R'-, -PR'-로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO₂, COR' 또는 COOR'로

치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,

[0189] R_a , R_a' , R_b 는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 포스핀 또는 헤테로사이클릭기 [여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고 여기서 R_a , R_a' 및 R_b 에 서, 적어도 두 인접 기는 공여기 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 포스핀 또는 헤테로사이클릭기이고,

[0190] R_c 는 H, CO₂R', COR', -SO₃R', -NHR' [여기서 R'는 H, C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO₂로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,

[0191] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고,

[0192] p는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,

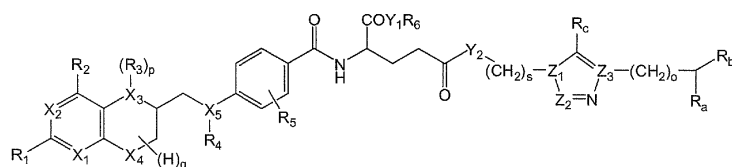
[0193] q는 1 내지 7의 값을 가지고, 그리고

[0194] r은 0 또는 1 임.

[0195] 보다 바람직한 실시형태에서, 본 발명은, S₂, S₃, S₄가 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, OH, 또는 NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-로 대체될 수 있고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타내는 화합물을 고려한다.

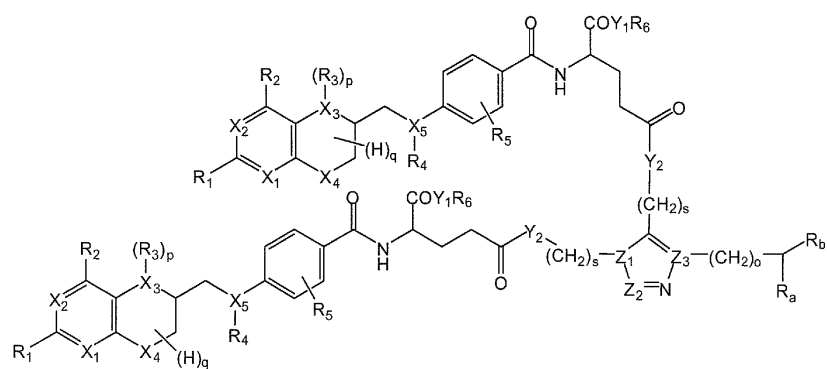
[0196] 추가적인 특정 실시형태에서, m은 0 또는 1이다.

[0197] 따라서, 추가적인 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 예를 들어, 화학식 VI 및 VI', VIa 및 VIa', 및 VIb 및 VIb'의 화합물에 관한 것이다:

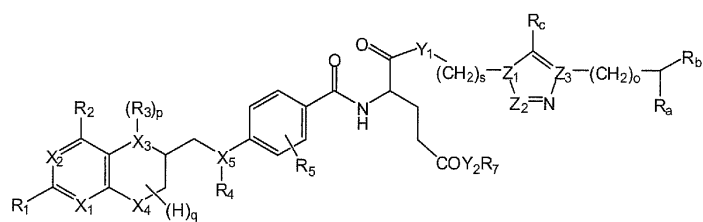


VI

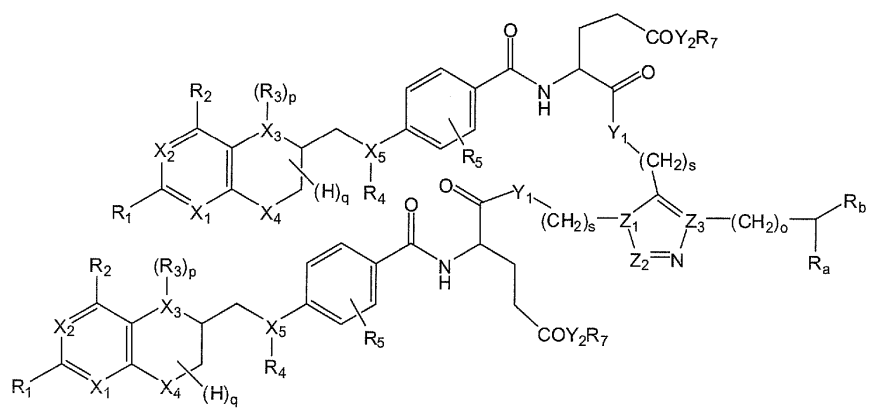
[0198]



VI'

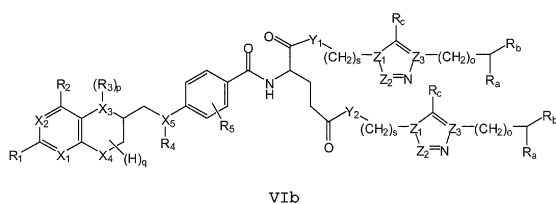


VIa

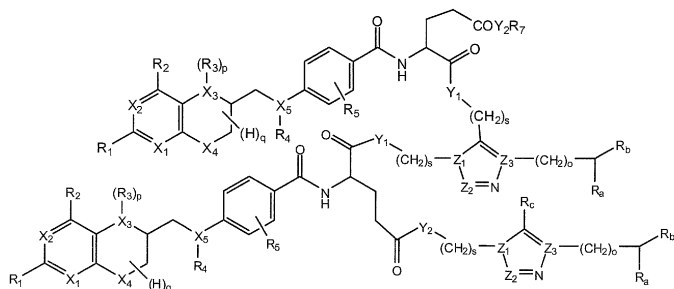


VIa'

[0199]



VIb



VIb'

[0200]

[0201]

[0202] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 N 또는 C이고,

[0203] Z_1 , Z_2 , Z_3 은 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0204] Y_1 , Y_2 는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이고,

[0205] R_1 및 R_2 은 서로 독립적으로 H, Hal, $-OR'$, $-NHR'$, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

[0206] R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

[0207] R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

[0208] R_6 , R_7 는 서로 독립적으로 H 또는 직쇄 또는 분지된 C₁-C₁₂ 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환되고,

[0209] R_8 , R_9 는 서로 독립적으로 공여기, 이를테면 $-OH$, $-COOH$, $-NHR'$, $-CONH_2$, $-SH$, 또는 피리딜, 피롤일, 및 티아졸일로부터 선택된 헤테로사이클릭기이고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타내고,

[0210] R_c 는 H, CO_2R' , COR' , $-SO_3R'$, $-NHR'$ [여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환됨]을 나타내고,

[0211] p 는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,

[0212] q 는 1 내지 7의 값을 가지고,

[0213] s 는 1 내지 8이고, 그리고

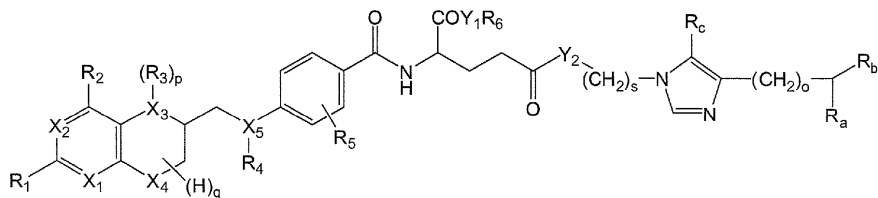
[0214] o 는 1 내지 6임.

[0215] 바람직하게는, (i) Z_1 는 N이고, Z_3 는 C이고, 그리고 Z_2 는 C 또는 N이거나, 또는 (ii) Z_1 는 C이고, 그리고 Z_2 및

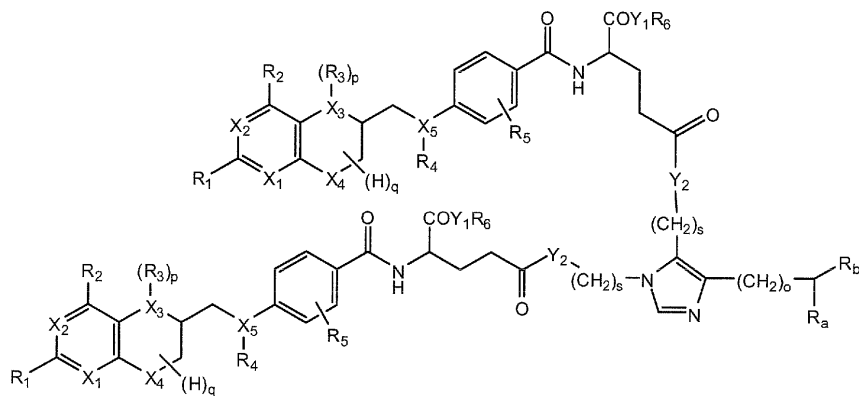
Z₃는 N이다.

[0216]

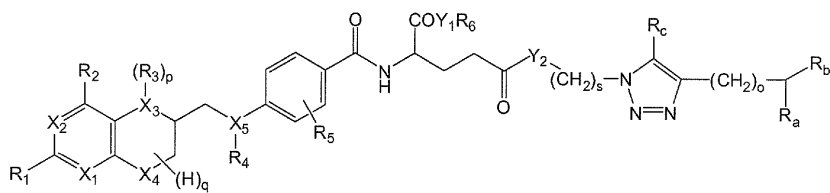
따라서, 추가적인 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 VII 및 VII', VIIa 및 VIIa', 그리고 VIIb 및 VIIb'의 화합물에 관한 것이다:



VII

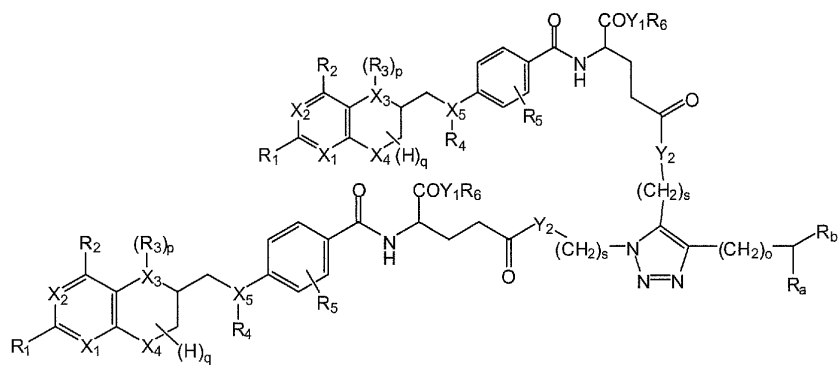


VII'

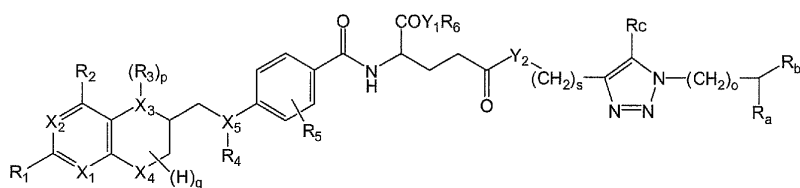


VIIa

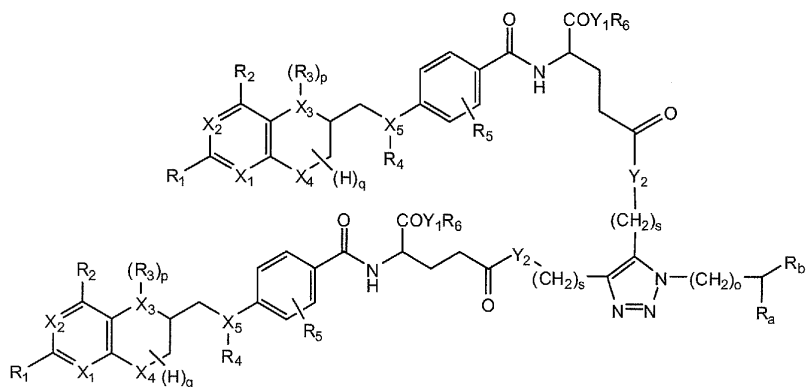
[0217]



VIIa'



VIIb



VIIb'

[0218]

[0219]

[0220] X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 는 서로 독립적으로 N 또는 C이고;

[0221] Y_1 , Y_2 는 서로 독립적으로 C, 0 또는 N이고,

[0222] R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 H, Hal, $-OR'$, $-NHR'$, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R' 는 H 또는 C1-C6 알킬이고,

[0223] R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

[0224] R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

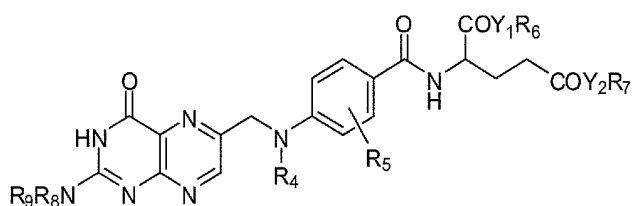
- [0225] R_6 은 H 또는 직쇄 또는 분지된 C_1-C_{12} 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환되고,
- [0226] R_a 및 R_b 는 서로 독립적으로 공여기, 이를테면 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 또는 피리딜, 피롤일, 및 티아졸일로부터 선택된 헤테로사이클릭기이고, 여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타내고,
- [0227] R_c 는 H, CO_2R' , COR' , $-SO_3R'$, -NHR'[여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C_1-C_{12} 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO_2 로 치환됨]을 나타내고,
- [0228] p는 0, 1 또는 2의 값을 가지고,
- [0229] q는 1 내지 7의 값을 가지고,
- [0230] s는 1 내지 8이고, 그리고
- [0231] o는 1 내지 6임.
- [0232] 추가의 바람직한 실시형태에서, R_c 는 H, CO_2R' , COR' , $-SO_3R'$, -NHR'[여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타냄], 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.
- [0233] 가장 바람직한 실시형태에서, R_a 는 $-NH_2$ 이고, R_b 는 -OH이고, 그리고 R_c 는 H이다.
- [0234] 바람직하게는, o는 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0235] 약자 "N" 및 "C"는 모든 가능한 포화도를 대표하고, 즉 N은 -NH- 및 -N= 결합을 포함하고 그리고 C는 $-CH_2-$ 및 $-CH=$ 결합을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0236] 또한, 약자 $(H)_q$ 는 지시된 고리 상의 (즉, X_3 , C_6 , C_7 및 X_4 상의) 모든 H 치환체를 나타내는 것으로 이해된다. 예를 들어, q = 5는 완전히 포화된 비치환 유사체($X_3 = X_4 = N$, p = 0)에 대한 것이고, 또는 q = 7는 완전히 포화된 비치환된 5,8-디테아자 유사체($X_3 = X_4 = C$, p = 0)에 대한 것이고, 그리고 q = 1는 $X_3 = X_4 = N$, p = 0인, 완전히 불포화된 유사체에 대한 것이다.
- [0237] 바람직한 실시형태에서, R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 H, 알킬, -OR', -NHR', 더 바람직하게는 -OR', -NHR'를 나타낼 수 있다.
- [0238] 바람직한 실시형태에서, R_3 는 H, 포르밀, C_1-C_{12} 알킬 또는 C_1-C_{12} 알카노일이다.
- [0239] 다른 바람직한 실시형태에서, R_4 는 H, 니트로소, C_1-C_{12} 알콕시, 또는 C_1-C_{12} 알카노일이다.
- [0240] 바람직한 실시형태에서, R_6 는 H 또는 직쇄 또는 분지된 C_1-C_{12} 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환되고, 더 바람직하게는 R_6 는 H 또는 직쇄 또는 분지된 C_1-C_{12} 알킬이다. 가장 바람직한 실시형태에서, R_6 는 H이다.
- [0241] 다른 바람직한 실시형태에서, R_a , R_a' , R_b 는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 또는 피리딜, 피롤일 및 티아졸일로부터 선택된 헤테로사이클릭기[여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이다. 더 바람직하게는, R_a , R_a' , R_b 는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타냄, 또는 상기 정의된 바와 같은 F이다.
- [0242] R_a , R_a' , R_b 의 바람직한 공여기는 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH, 또는 피리딜, 피롤일, 및 티아졸일로부터 선택된 헤테로사이클릭기이고, 여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타낸다. R_a , R_a' , R_b 의 더 바람직한 공여기는 서로 독립적으로 -OH, -COOH, -NHR', -CONH₂, -SH이고, 여기서 R'는 H 또는 C_1-C_6 알킬을 나타낸다.
- [0243] 추가의 바람직한 실시형태에는 이하가 포함된다:
- [0244] (i) X_1 내지 X_5 는 N이고, R_1 은 NH_2 이고, R_2 는 0이고, R_4 는 H이고, s는 1, 3 또는 5이고, 그리고 모든 다른 파라미

터는 화학식 VII, VIIa 또는 VIIb에서 정의된 바와 같다.

[0245] (ii) X_1 내지 X_5 는 N이고, Y는 O이고, R_1 는 NH_2 이고, R_2 는 O이고, R_3 는 H, 메틸 또는 포르밀이고, R_4 는 H, 메틸 또는 포르밀이고, R_6 는 H, 메틸 또는 에틸이고, s는 1, 3 또는 5이고, 그리고 모든 다른 파라미터는 화학식 VII, VIIa 또는 VIIb에서 정의된 바와 같다.

[0246] (iii) X_1 내지 X_5 는 N이고, Y는 O이고, R_1 는 NH_2 이고, R_2 는 O이고, R_3 는 H, 메틸 또는 포르밀이고, R_4 는 H이고, R_6 는 H이고, s는 1, 3 또는 5이고, R_a 및 R_b 는 -OH이고, 그리고 모든 다른 파라미터는 화학식 VII, VIIa 또는 VIIb에서 정의된 바와 같다.

[0247] 따라서, 추가적인 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 VIII의 화합물에 관한 것이다:



VIII

[0248]

[0249] 여기서,

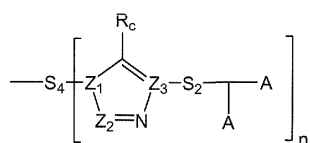
[0250] Y_1, Y_2 는 서로 독립적으로 C, N 또는 O이고,

[0251] R_8, R_9 는 서로 독립적으로 H, 포르밀, 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_{12} 알킬이고, 이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환되고,

[0252] R_4 는 H, 니트로소, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 알콕시, C_1 - C_{12} 알카노일, 할로치환된 C_1 - C_{12} 알카노일로부터 선택되고, 그리고

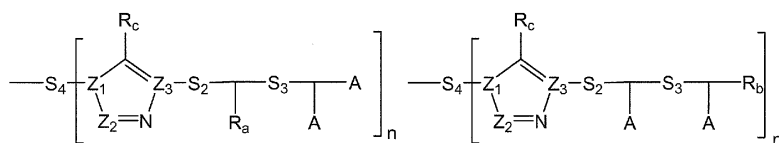
[0253] R_5 는 H, CN, Hal, NO_2 , C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 알콕시, C_1 - C_{12} 알카노일, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, (C_1 - C_{12} 알콕시)카르보닐, 및 (C_1 - C_{12} 알킬아미노)카르보닐이고,

[0254] R_6 및 R_7 는 서로 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지된 C_1 - C_{12} 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal 또는 NO_2 로 치환됨], 또는 화학식 IVa, IVb의 기 및/또는 화학식 IVb'의 기임:



[0255]

IVa



IVb

IVb'

[0256]

- [0257] 여기서,
- [0258] Z_1, Z_2, Z_3 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,
- [0259] S_2, S_3, S_4 는 서로 독립적으로 단일 결합 또는 스페이서, 이를테면 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 -CN, -Hal, -OH, -NH₂, -SH, -SO₃H 또는 -NO₂로 치환되고, 그리고 여기서 하나 이상의 비-인접 CH₂기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO₃R'-, -PR'-로 대체될 수 있음], 또는 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리[이는 비치환되거나 또는 CN, Hal, NO₂, COR' 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄]이고,
- [0260] A는 서로 독립적으로 -COOH, -NH₂, -CONH₂, 또는 -SH를 나타내고,
- [0261] R_a, R_b는 서로 독립적으로 H, -OR', -COOR', -NHR', -CONHR', -SR', 포스핀 또는 헤테로사이클릭기[여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고,
- [0262] R_c는 H, CO₂R', COR', -SO₃R', -NHR'[여기서 R'는 H, C1-C6 알킬을 나타냄], 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬[이는 비치환되거나 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO₂로 치환됨], 또는 상기 정의된 바와 같은 F이고, 그리고
- [0263] n은 1 또는 2이다.
- [0264] 바람직하게는, (i) Z₁는 N이고, Z₃는 C이고, 그리고 Z₂는 C 또는 N이거나, 또는 (ii) Z₁는 C이고 그리고 Z₂ 및 Z₃는 N이다.
- [0265] "알킬"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합하여 사용될 때, 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지된 알킬기, 이를테면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등을 나타낸다. 바람직한 알킬기는 1 내지 8개, 더 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0266] 본 명세서에서 사용될 때, "알케닐"이라는 용어는, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여, 2 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지된 알킬렌기, 이를테면 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, t-부틸렌, sec-부틸렌, 이소부틸렌, 아밀렌, 이소아밀렌, 펜틸렌, 이소펜틸렌, 헥실렌 등을 나타낸다. 바람직한 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0267] "알킬닐"이라는 용어는, 본 명세서에서 사용될 때, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 탄소 원자의 선형 또는 분지된 사슬을 나타낸다. 바람직한 알킬닐기는 2 내지 12개, 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0268] "알콕시"라는 용어는, 본 명세서에서 사용될 때, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시 등과 같은, 산소로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬을 나타낸다.
- [0269] "알카노일"이라는 용어는, 본 명세서에서 사용될 때, 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 등과 같은, 카르보닐로 말단-치환된, 상기 정의된 바와 같은, 알킬 또는 포르밀을 나타낸다.
- [0270] "알킬아미노"라는 용어는, 본 명세서에서 사용될 때, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, tert-부틸아미노 등과 같은 모노알킬아미노, 및 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노 등과 같은 디알킬아미노 모두를 포함하는, 질소로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬을 나타낸다.
- [0271] "할로"라는 용어는, 본 명세서에서 사용될 때, 모든 7 족 원소를 나타내고, 그리고 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 및 아스타틴(오)(astatine(o))를 포함한다.
- [0272] "5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리"라는 용어는, 5- 또는 6-원 방향족성 카르보사이클릭 고리, 이를테면 페닐, 사이클로헥실, 사이클로헥실, 및 사이클로펜틸, 그리고 N, S, O, 및 P로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족성 헤테로사이클릭 고리, 이를테면 피리딜, 피페리디노(piperidino), 피페라지노, 모르폴리노, 이미다졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 피

롤리딘일, 및 피라졸일을 나타낸다.

[0273] 본 명세서에서 사용될 때 "헤테로사이클릭기"라는 용어는, N, S, O, 및 P로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 N 또는 S를 갖는 포화된 헤테로사이클릭기 또는 불포화된 헤테로사이클릭기를 나타낸다. 포화된 헤테로사이클릭기의 예에는 테트라하이드로퓨릴, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 피페리딘, 모르폴린일, 티아모르폴린일 및 피페라진일이 포함된다. 불포화된 헤테로사이클릭기의 예에는 퓨릴, 피롤일, 티엔일, 티아졸일, 이소티아졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일 및 피라졸일, 피리딘, 피리미딘일, 피라진일 및 피리다진일이 포함된다.

[0274] 이러한 헤테로사이클릭기는 메틸 또는 에틸과 같은 알킬, 할로젠 원자 또는 페닐로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릭기가 페닐로 치환되는 경우, 이는, 헤테로사이클릭기 내 두개의 인접 탄소 원자를 페닐기와 결합시키는 축합된 고리를 형성할 수 있다. 축합된 고리의 예에는 벤조티아졸일, 벤조퓨릴, 퀴나졸린일 및 퀴녹살린일이 포함된다. 바람직한 헤테로사이클릭기는 피리딘, 피롤일, 및 티아졸일이다.

[0275] 본 명세서에서 사용될 때, "포스핀"이라는 용어에는, 예를 들어 트리아릴포스핀, 트리아릴알킬포스핀 및 트리스(디알킬아미노)포스핀이 포함되고, 이는 치환체 등을 가질 수 있다. 이의 특정 예에는, 예를 들어 1,2-비스(디메틸포스포노)에탄 및 트리스-하이드록시메틸렌포스핀이 포함된다.

[0276] 본 명세서에서 사용될 때, "선택적으로 치환된"이라는 용어에는 C(1-6)알킬, C(1-6)알케닐, C(1-6)아실, 아릴 C(1-6)알킬아릴, 시아노, 니트로 및 할로, 바람직하게는 C(1-6)알킬, 시아노, 니트로 및 할로, 가장 바람직하게는 C(1-4)알킬이 포함된다.

[0277] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 ^{99m}Tc , $^{186/188}\text{Re}$, ^{111}In , $^{67/68}\text{Ga}$, ^{90}Y , ^{109}Pd , ^{105}Rh , ^{177}Lu , $^{64/67}\text{Cu}$, ^{166}Ho , ^{213}Bi 를 포함하는 작물을 제공하며, 이하에서 본 발명의 작물이라고도 불린다. 바람직하게는 본 발명의 작물은 ^{99m}Tc , ^{186}Re 또는 ^{188}Re 를 포함한다. 특히 진단 이미징제로서 유용한 테크네튬(technetium)은 바람직하게는 방사성핵종 ^{99m}Tc , ^{94m}Tc 또는 ^{96}Tc 중 하나 이상이다. 상기 지시된 바와 같이, 의학적 이미징을 위한 바람직한 방사성동위원소는 ^{99m}Tc 이다. 이의 140 keV .감마. - 광자는 널리-이용가능한 감마 카메라에 사용하기에 이상적이다. 이는 짧은 (6 시간) 반감기를 가지고, 이는 환자 선량측정(patient dosimetry)을 고려할 때 바람직하다. 방사선치료제로서 특히 유용한 레늄(rhenium)은 바람직하게는 방사성핵종 ^{186}Re 또는 ^{188}Re 중 하나, 또는 이의 혼합물이다.

[0278] 추가적인 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 합성 방법을 제공한다. 제 1 합성 방법에서, 방사성핵종의 헤테로사이클릭 리간드 부위가 먼저 합성되고 그리고 이어서 적합한 링커를 통해 적절히 보호된 프테로 또는 폴산(pterioic or folic acid) 유도체에 결합되어 선택된 최종 화합물을 얻는다(예를 들어, 도 1 참조).

[0279] 한 특정 실시형태에서, 이러한 합성 방법은 예를 들어, 제 1 단계에서 아미노- 및 카복시-말단에서 적절히 보호된 히스티딘 단편(도 1의 화합물 1)을 적당한 이탈기 LG를 갖는 링커 S₃에 커플링하는 것을 포함한다. 이어서, 먼저 글루탐산 잔기에 그리고 이어서 폴산 잔기에 대한 커플링으로, 탈보호(deprotection) 시에 적당한 방사성핵종과 작물화될 수 있는 최종 폴산 컨쥬게이트가 얻어진다.

[0280] 다양한 커플링 단계에 적합한 조건을 선택하고 그리고 적합한 보호기 PG[예를 들어, 문헌(Greene & Wuts, Eds., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., 1991, John Wiley & Sons, NY.) 및 이탈기 LG[예를 들어, 할로젠, 토실레이트(tosylate), 메실레이트(mesylate), 트리플레이트(triflate), 카르보네이트 기]를 선택하는 것은 당업자에게 명백할 것이다. .

[0281] 제 2 합성 방법에서, 폴산 또는 프테로산(pterioic acid) 잔기 및 리간드 부위 잔기가 먼저 합성되고, 여기서 폴산 또는 프테로산 잔기는 아지드기를 운반하고 그리고 리간드 부위 잔기는 알킨기를 운반함(또는 반대도 가능(vice versa)), 그리고 이어서 축매의 존재 하에 또는 열적 조건 하에 고리화 첨가(cycloaddition)로 커플링되어 선택된 최종 화합물을 얻는다(Kolb and Sharpless, Drug Discovery Today 2003, 8, 1128; Kolb et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004; Rostovtsev, V. V. et al. Angew. Chem. Int. Ed.2002, 41, 2596; US 2005/02222427; WO 06/116629).

[0282] 이러한 반응은 휴이스겐(Huisgen) 1,3-쌍극성 고리화첨가(열적 조건) 및 클릭-반응(Click-Reaction)(축매 조건)으로 알려져 있고, 그리고 이 기술분야에서 공지되어 있다(Kolb and Sharpless, Drug Discovery Today

2003, 8, 1128; Kolb et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004; Rostovtsev et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596; US 2005/02222427; WO 06/116629). 보다 특히, 5-원 헤테로사이클이 트리아졸인 화학식 I의 화합물은, 아지드 R_a-N_3 을 알킨 $R_b-C\equiv C-R_c$ 와 고리화첨가하여 얻어지고, 그리고 5-원 헤테로고리가 테트라졸인 화학식 I의 화합물은, 아지드 R_a-N_3 을 시아나이드 $R_b-C\equiv N$ 과 고리화첨가하여 얻어진다. 본 명세서에서 모든 가능한 조합, 즉 R_a 가 폴레이트 유도체이고 R_b 가 킬레이팅 잔기 또는 이의 전구체인 것과, R_b 가 폴레이트 유도체이고 R_a 가 킬레이팅 잔기 또는 이의 전구체인 것이 고려된다. 따라서, 반응의 모듈(modular) 및 융통성 있는(versatile) 성질은 방사성동위원소를 폴산에 커플링하기 위해 다양한 링커를 사용하는 것을 허용한다.

[0283] 한 특정 실시형태에서, 고리화첨가는 열적 조건 하에, 즉 10 내지 200°C, 바람직하게는 10 내지 100°C의 온도에서 수행된다.

[0284] 다른 실시형태에서, 고리화첨가는 촉매, 이를테면 Ru 및 Cu(I)와 같은 전이 금속 착물의 존재 하에 수행된다. 바람직한 촉매는 Cu(I) 염, 이를테면 Cu(I) 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드이다. 대안적으로, Cu(I)는 Cu(II) 염의 원 위치(in situ) 환원에 의해 얻어질 수 있다. 이 반응은, 다양한 양성자성(protic) 또는 비양성자성(aprotic) 용매, 이를테면, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 3차-부탄올, n-부탄올 및/또는 물, 또는 이의 완충 용액 내에서, 광범위한 온도(이를테면 10 내지 100°C, 바람직하게는 실온) 및 다양한 pH(이를테면 4 내지 12)에서, 산화 또는 환원 조건 하에서 그리고 다른 작용기의 존재 하에 보호기의 필요 없이 수행될 수 있다.

[0285] 당업자가 적당한 조건을 선택하는 것은 명백할 것이다(본 명세서에 참조 병합되어 있는 US 2005/02222427와 본 명세서에 인용되어 있는 문헌들을 또한 참조).

[0286] 따라서, 한 예시적인 반응에서, 알킬닐 유도체화된 킬레이팅 잔기 또는 이의 전구체(예를 들어, 프로파르길 글리신)가 아지도 폴산과 표준 조건(예를 들어, Na-아스코르베이트, $Cu(OAc)_2$, $tBuOH/H_2O$ (1:1), rt) 하에 커플링된다. 대안적으로, 아지도기로 작용기화된 킬레이팅 잔기 또는 이의 전구체는 선택된 알킨 치환된 폴산 또는 유도체에 Cu(I)-촉매작용된 고리화첨가로 표준 조건 하에 커플링된다. 이어서, 두 클릭(click) 생성물 모두가 SPECT 트레이서를 제공하기 위해 예를 들어 $[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 로 표지된다.

[0287] 명백히, 두 방법은 모두 상이한 킬레이팅 잔기(및 이에 따라 방사성금속)를 폴산에 커플링하기 위한 다양한 링커의 혼입을 허용한다.

[0288] 특정 실시형태는 실시예 섹션에서 논의된다.

[0289] 본 발명은 또한 본 발명의 착물의 합성 방법을 제공하며, 이는 본 발명의 화합물을 표지화하는 것을 포함하며, 이는 먼저 본 발명의 화합물을 얻는 단계, 및 상기 화합물을 상기 특정된 바와 같은 방사성핵종, 바람직하게는 Tc-99m, Re-186 또는 Re-188과, 일반적으로 환원제의 존재 하에 반응시켜 본 발명의 화합물 및 방사성핵종 간에 금속 킬레이트 착물을 형성하는 단계를 포함한다. 환원제는 모든 공지된 환원제가 될 수 있으나, 바람직하게는 디티오나이트(dithionite) 이온 또는 주석(stannous) 이온이 될 것이다. 특정 실시형태에서, 금속으로서 레늄을 포함하는 본 발명의 착물의 제조는 +5 또는 +7 산화 상태의 레늄을 사용하여 수행될 수 있다. 레늄이 Re(VII) 상태인 화합물의 예는 $NaReO_4$ 또는 $KReO_4$ 이다. Re(V)는 Re-글루코네이트, Re-글루코헵토네이트(Re-glucuheptonate), Re-타르트레이트, Re-시트레이트로서 이용가능하다. 레늄 착물을 형성할 수 있는 다른 레늄 시약이 사용될 수도 있다.

[0290] 추가적 측면에서, 본 발명은 진단 이미징량 또는 치료적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 착물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 Tc-99m, Re-186 또는 Re-188를 포함하는 적어도 하나의 착물을 포함한다.

[0291] 본 명세서에서 사용될 때, 적합한 용량으로 존재하는 약제학적으로 허용가능한 담체에는, 생리학적으로 허용가능한 용매, 분산 매질, 항균제, 항진균제, 등장제(isotonic agent) 등이 포함된다. 이러한 매질 및 작용제(agent)의 용도는 이 기술분야에서 주지되어 있다.

[0292] 추가적인 측면에서, 본 발명은 진단 이미징 및/또는 방사성치료를 필요로 하는 대상에게 편리하고 그리고 효과적으로 투여하기 위한 본 발명의 착물 및/또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 방법의 대상은 바람직하게는 포유동물, 이를테면 동물 또는 인간, 바람직하게는 인간이다.

- [0293] 따라서, 특정 실시형태에서, 본 발명은 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포의 집단의 진단 이미징 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 적어도 하나의 착물 또는 조성물을 진단 이미징량으로 투여하는 단계, 그리고 상기 세포 또는 세포의 집단의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함한다.
- [0294] 본 발명의 착물 및/또는 조성물은 또한 이를 필요로 하는 대상의 치료에 유용한 방사성치료제로서 사용될 수도 있다.
- [0295] 따라서, 다른 특정 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 적어도 하나의 착물 또는 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 그리고 상기 적어도 하나의 착물 또는 조성물을 원하는 조직에 국부화한 후, 상기 조직을 방사선조사하여 원하는 치료 효과를 얻는 단계를 포함한다.
- [0296] 또다른 실시형태에서, 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 적어도 하나의 착물 또는 조성물을 진단적 그리고 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 그리고 상기 적어도 하나의 착물 또는 조성물을 원하는 조직에 국부화한 후, 상기 조직을 방사선조사하는 단계, 그리고 치료의 과정을 따르기 위해 상기 조직의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함하는 동시 진단 및 방사성치료 방법을 제공한다.
- [0297] 본 발명의 하나 이상의 착물 또는 조성물로 표지된, 폴레이트 수용체를 발현하는 세포 또는 조직, 즉 종양 세포 또는 조직의 이미지는, 방사선 검출기, 예를 들어 γ -방사선 검출기를 사용하여 검출될 수 있다. 이러한 절차 중 하나는 신티그래피(scintigraphy)를 이용한다. 단일 광자 방출 전산화 단층촬영(single photon emission computed tomography)(SPECT)과 같은 단층촬영 이미징 절차가 시각화(visualization)를 개선하기 위해 사용될 수도 있다. 이러한 방사선 검출기의 선택 및 사용은 당업자의 기술에 속한다. 따라서, 투여될 본 발명의 착물 또는 조성물의 진단 이미징량은, 이를테면 상기 기재된 바와 같은 대상의 장기 또는 다른 부위의 진단 이미지를 생산하기에 충분한 양으로 선택될 수 있다. 투여될 본 발명의 착물 또는 조성물의 치료적 유효량은, 이를테면 원하는 방사성치료 효과를 생산하기에 충분한 양으로 선택될 수 있다. 보다 구체적으로, 치료적 유효량은, 착물의 충분한 종양 국부화를 허용하여 종양 성장 또는 크기를 멈추거나 및/또는 감소시키는 본 발명의 착물 중 적어도 하나의 양이다. 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 종양 성장 또는 크기는 본 발명의 방법 또는 어떤 다른 공지된 진단 이미징 절차를 사용하여 모니터링될 수 있다. 명백히, 선택된 방사성핵종, 예를 들어 ^{99m}Tc , $^{186/188}\text{Re}$, ^{111}In , $^{67/68}\text{Ga}$, ^{90}Y , ^{109}Pd , ^{105}Rh , ^{177}Lu , $^{64/67}\text{Cu}$, ^{166}Ho , ^{213}Bi , 바람직하게는 Tc-99m, Re-186 또는 Re-188의 특이 활성(specific activity)은 진단 이미징 또는 방사성치료를 위한 용량 결정 시에 고려될 것이다.
- [0298] 일반적으로, 투여될 단위 투여량(unit dose)은 약 0.01 mCi 내지 약 300 mCi, 바람직하게는 10 mCi 내지 약 200 mCi의 방사능(radioactivity)을 갖는다. 주사되는 용액에 대해, 바람직한 단위 용량은 약 0.01 mL 내지 약 10 mL이다. 예를 들어, 정맥 투여(intravenous administration) 후, 장기 또는 종양의 생체 내 이미징은, 필요 시, 방사성표지된 시약이 대상에게 투여된 후, 수분 내지 수시간 또는 심지어 그 이상 진행될 수 있다. 전형적으로, 충분한 양의 투여된 투여량이 약 0.1 내지 1의 시간 내에 이미징될 표적화 영역 내에 축적될 것이다.
- [0299] 본 발명의 착물 및/또는 조성물은 비경구(예를 들어, 정맥내), 근육내 또는 복강내(intraperitoneally)와 같은 적합한 경로로, 또는 다른 모든 적당한 방법으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 착물 및/또는 조성물은 대상에게 볼루스(bolus) 또는 느린 주입 정맥 주사(slow infusion intravenous injection)로 투여될 수 있다. 주사를 위한 적당한 형태에는 본 발명의 상기 언급된 착물 및/또는 조성물의 멸균 수용액 또는 분산물(dispersion) 및 멸균 분말이 포함된다.
- [0300] 상기 착물 또는 약제학적 조성물은 바람직하게는 멸균된다. 멸균은, 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산(sorbic acid), 티메로살(thimerosal) 등의 항균물질(antibacterial)의 첨가를 포함하지만 이에 제한되지 않는 어떤 이 기술분야 인식 기술에 의해 수행될 수 있다.
- [0301] 본 발명의 착물 및/또는 조성물은 또한 대상으로부터 취해진 조직 생검(biopsy)에서 폴레이트 수용체를 발현하는 세포의 시험관 내 검출에 사용될 수 있다. 따라서, 추가 실시형태에서, 본 발명은 조직 샘플 내에서 폴레이트 수용체를 발현하는 세포, 예를 들어 종양 세포를 시험관 내 검출하는 방법을 제공하며, 이는 상기 조직 샘플을 본 발명의 착물 또는 조성물과 유효량으로 그리고 결합이 일어나도록 허용하기에 충분한 시간 및 조건으로 접촉시키는 단계, 그리고 이러한 결합을 이미징 기술로 검출하는 단계를 포함한다.
- [0302] 샘플은 당업자에게 알려진 절차에 의해, 예를 들어 조직 생검 또는 체액(body fluid)을 수집함으로써, 기관(tracheal) 또는 폐 샘플 등에 대해 흡인함으로써 수집될 수 있다.
- [0303] 시험될 조직 샘플에는, 종양 세포, 상피 세포, 신장, 위장 또는 간담도계(hepatobiliary system) 등과 같은, 폴

레이트 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 것으로 의심되는 어떤 조직이 포함된다. 샘플은, 결합된 착물의 현미경 검사 및 관찰을 용이하게 하기 위해, 예를 들어 마이크로톰(microtome)을 사용하여 절편으로 만들어질 수 있다(sectioned). 샘플은 또한, 샘플 조직의 조직학적 질(histological quality)을 개선하기 위해 본 발명의 착물 또는 조성물 중 하나와 함께 배양하기 전 또는 후에 적당한 고정제(fixative)로 고정될 수 있다.

[0304] 본 발명의 착물을 세포 상의 플레이트 수용체에 결합시키기에 충분한 시간 및 조건에는, 표준 조직 배양 조건이 포함된다, 즉 샘플은 생리학적 배지(physiological media) 내에서 본 발명의 조성물 또는 착물 중 하나와 함께 시험관 내 경작(cultured) 및 배양될(incubated) 수 있다. 이러한 조건은 당업자에게 주지되어 있다. 대안적으로, 샘플은 고정되고 그리고 이어서 본 발명의 착물 또는 조성물과 함께 등장(isotonic) 또는 생리학적 완충액 내에서 배양될 수 있다.

[0305] 종양 세포의 시험관 내 검출을 위한 본 발명의 상기 착물의 전형적인 양은 약 1 ng/ℓ 내지 약 1000 μg/ℓ 범위가 될 수 있다. 바람직한 양은 약 1 μg/ℓ 내지 약 100 μg/ℓ 이다. 종양 세포의 시험관 내 진단에 사용되는 바람직한 착물은 생체 내 적용에 대해서와 동일하고 그리고 ^{99m}Tc , $^{186/188}\text{Re}$, $^{111+3}\text{In}$, $^{67/68+3}\text{Ga}$, ^{90+3}Y , $^{109+2}\text{Pd}$, $^{105+3}\text{Rh}$, ^{177}Lu , $^{64/67}\text{Cu}$, ^{166}Ho , ^{213}Bi , 바람직하게는 Tc-99m, Re-186 또는 Re-188를 포함한다.

[0306] 본 화합물 중 하나의 세포 결합을 검출하기 위해, 샘플이 선택된 착물의 존재 하에 배양되고, 이어서 세척되고 그리고 표준 섬광 계수기(standard scintillation counter)로 계수될 수 있다. 대안적인 방법이 적용되고 그리고 당업자에게 알려져 있다.

[0307] 진단 또는 방사선치료 적용을 위해, 본 발명의 착물은, 이들이 사용될 부위에서 또는 그 근처에서 제조하는 것이 편리하다. 따라서, 추가적인 측면에서, 본 발명은, 방사성핵종 이온 그 자체 이외에, 본 발명의 착물 또는 조성물을 제조하기 위해 요구되는 모든 성분을 포함하는 단일 또는 다중-바이알 키트를 제공한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 단일-바이알 키트는 본 발명의 화합물, 및 주석 염과 같은 약제학적으로 허용가능한 환원제의 공급원(source)를 포함한다. 부가적으로, 키트는 선택적으로 추가의 첨가제를 포함하고, 예를 들어 키트는, pH를 착물 형성에 요구되는 값으로 조정하기 위해 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기로 완충된다. 이러한 단일 바이알 키트는 선택적으로 교환 리간드, 이를테면 글루코헵토네이트(glucoheptonate), 글루코네이트, 만니톨, 말레이트(maleate), 시트르산 또는 타르타르산을 포함하고 그리고 또한 반응 변형제(reaction modifier), 이를테면 디에틸렌트리아민펜타아세트산 또는 에틸렌디아민 테트라아세트산을 포함할 수 있다. 부가적인 첨가제, 이를테면 가용화제(solubilizer)(예를 들어, 사이클로덱스트린), 항산화제(예를 들어, 아스코르브산) 및/또는 충전제(예를 들어, NaCl)가 최종 생성물의 방사화학적 순도(radiochemical purity) 및 안정성을 개선하기 위해, 또는 키트의 생산에 도움이 되도록 사용될 수 있다. 방사성핵종, 예를 들어 Tc 또는 Re는 바람직하게는 개별적으로 용액, 예를 들어 퍼테크네이트(pertechnetate) 또는 퍼리네이트(perhenate) 용액의 형태로 첨가될 것이다.

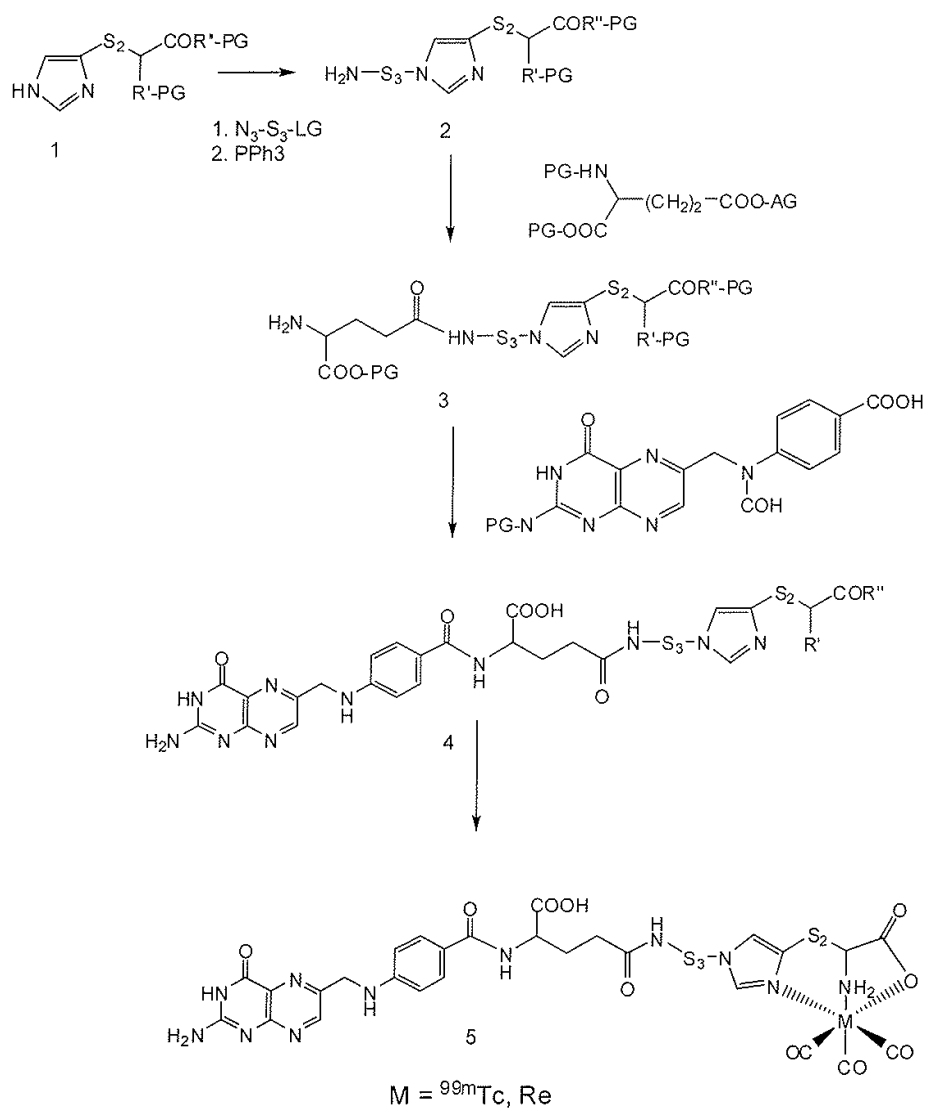
[0308] 본 발명의 바람직한 멀티-바이알 키트는, 한 바이알 내에, 방사성핵종 자체 이외에, 불안정(labile) 방사성핵종 착물을 형성하기 위해 요구되는 성분, 즉 교환 리간드 및 약제학적으로 허용가능한 환원제, 이를테면 주석 염을 포함한다. 본 발명의 화합물과, pH를 이의 최적값으로 조정하기에 적합한 완충액과 같은 선택적 첨가제가 제 2 바이알 내에 포함된다. 선택적으로, 방사성핵종이 용액, 예를 들어 퍼테크네이트 또는 퍼리네이트 용액의 형태로 제공되어 첨가될 것이다.

[0309] 키트의 모든 성분은, 액체, 동결(frozen) 또는 건조 형태가 될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 키트 성분은 동결건조된(lyophilized) 형태로 제공된다.

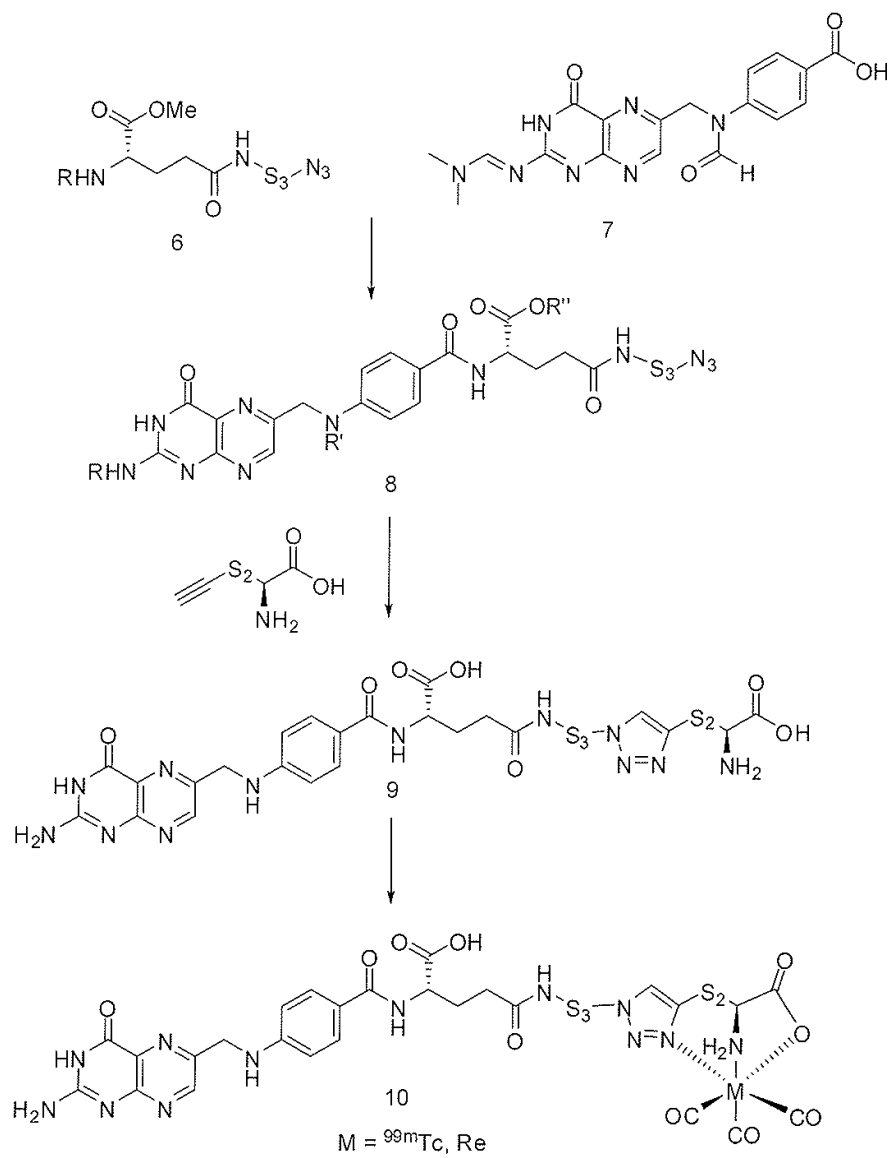
[0310] 본 명세서에 개시되고 그리고 청구된 모든 화합물, 착물, 조성물 및/또는 방법은 본 개시내용의 관점에서 과도한 실험 없이 실시 및 수행될 수 있다. 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 본 발명에 변형이 적용될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에 제공된 실시예는 설명하기 위한 것이고 그리고 철저하지(exhaustive) 않다; 따라서, 설명된 실시예는 본 발명을 제한하는 것으로서 결코 생각되서는 안 된다.

도면

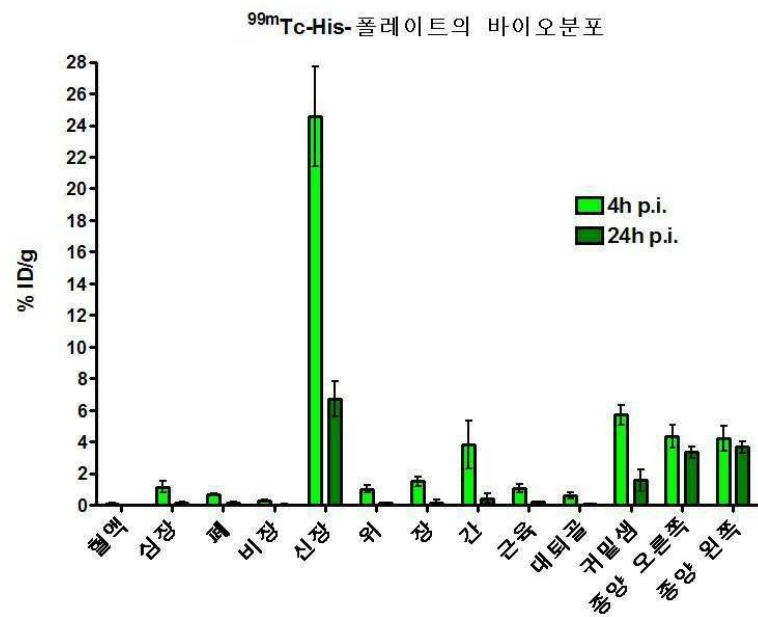
도면1



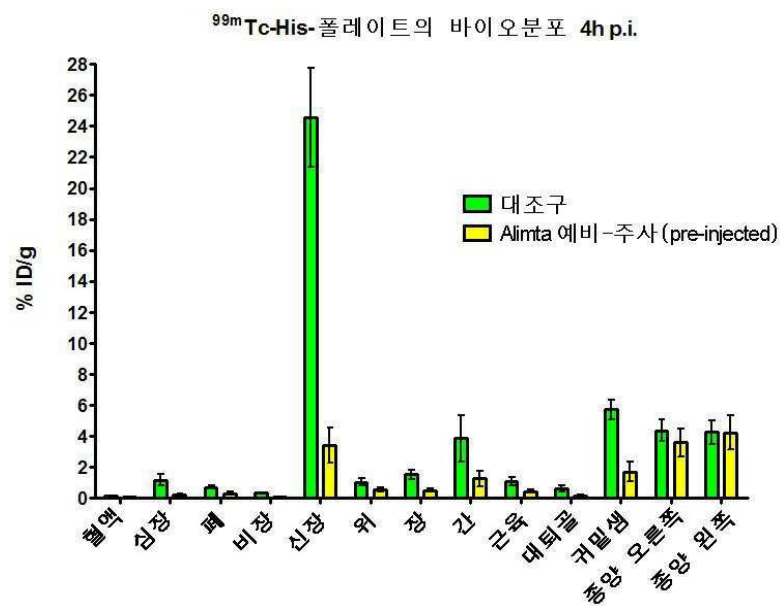
도면2



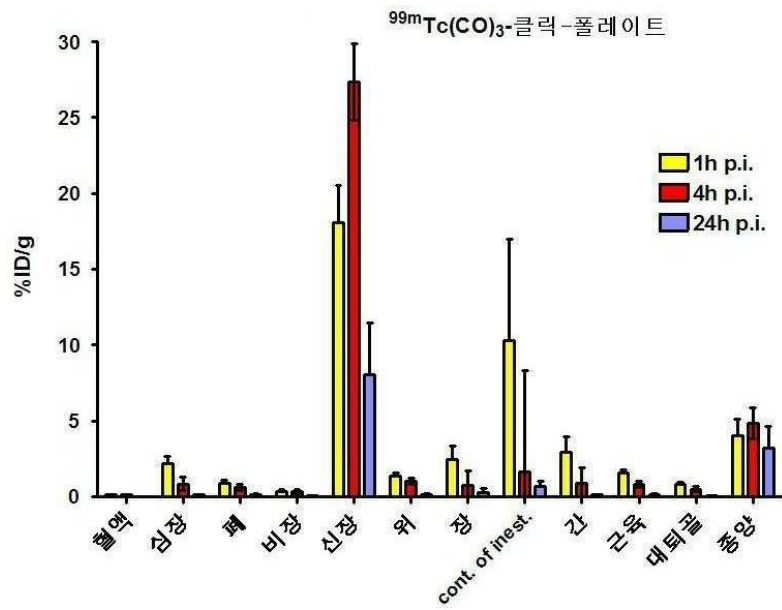
도면3A



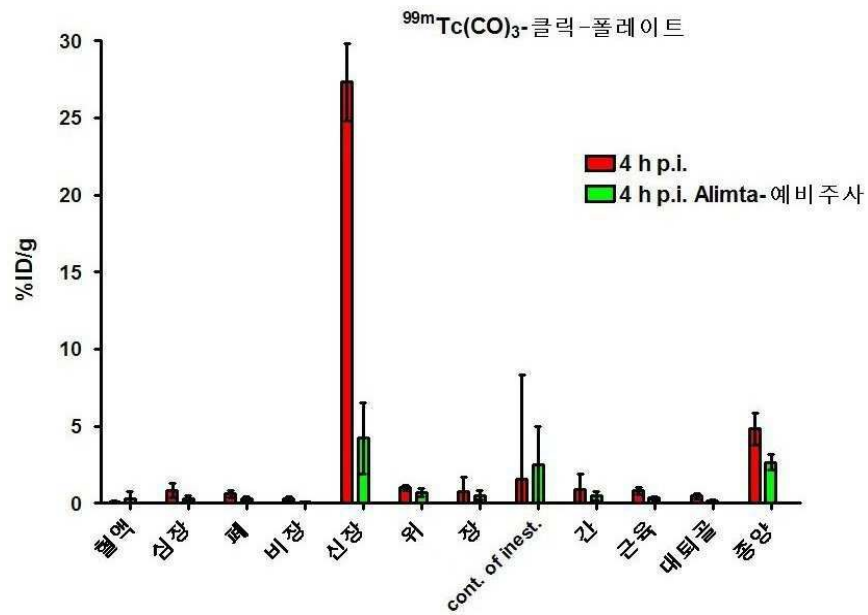
도면3B



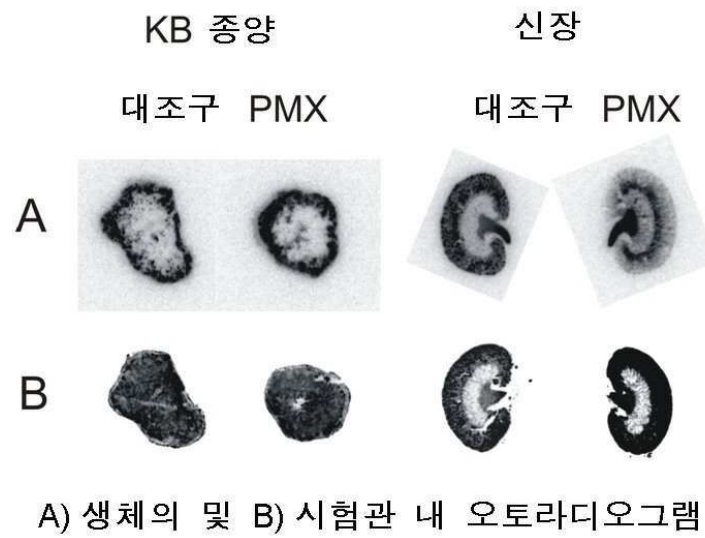
도면4A



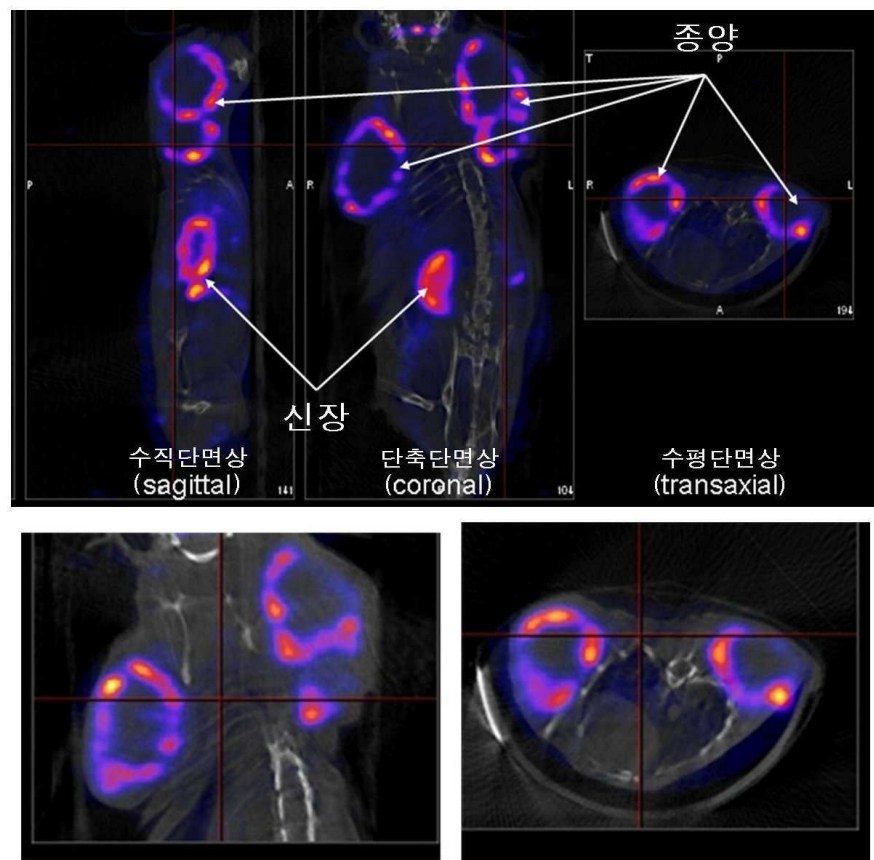
도면4B



도면5



도면6A



도면6B

