(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6] A61K 51/00 A61K 43/00		(45) 공고일자	2000년04월01일
		(11) 등록번호	10-0245941
		(24) 등록일자	1999년12월02일
(21) 출원번호	10-1994-0703764	(65) 공개번호	특1990-0000001
(22) 출원일자	1994년10월22일	(43) 공개일자	1990년01월01일
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/03844	(87) 국제공개번호	WO 93/21963
(86) 국제출원일자	1993년04월23일	(87) 국제공개일자	1993년11월11일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA EURASIAN특허 : 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체크 헝가리 일본 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나		
(30) 우선권주장	7/874244 1992년04월24일 미국(US)		

(73) 특허권자 더 다우 케미칼 캄파니 그레이스 스티븐 에스.
미국 미시간 48674 미들랜드 다우 센터 2030
(72) 발명자 크루퍼 윌리암제이.쥬니어
미합중국 미시간 48657 샌포드 바덴 로드 230
포다이스 윌리암에이.
미합중국 미사간 48642 미들랜드 콘코드 스트리트 4511
쉐리 에이.딘
미합중국 텍사스 75248 달라스 스팬키 브랜치 6934
(74) 대리인 김창세, 장성구

심사관 : 조명선

(54) 카복스아미드 변성된 폴리아민 킬레이트제 및 방사성 착화합물 및 결합체

요약

희토류 금속 이온과 착화합물을 형성하는 작용화된 폴리아미노카복스아미드 변성된 킬레이트 그룹이 개시된다. 항체 또는 항체 단편에 공유 결합된 착화합물은 치료 및/또는 진단 목적으로 사용될 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

카복스아미드 변성된 폴리아민 킬레이트제 및 방사성 착화합물 및 결합체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 종양 선택적인 항체에 방사성 금속 이온을 결합시키는 데 유용한 신규 전하-변성된 킬레이트제에 관한 것이다.

작용화된 킬레이트 또는 이작용성 배위자는 암 또는 종양세포 에피토프 또는 항원에 특이성을 가지는 항체에 공유 결합할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 항체/킬레이트 결합체(conjugate)의 방사성 핵종 착화합물은 방사성핵종을 암 또는 종양 세포에 수송하는 수단으로서 진단 및/또는 치료 분야에 유용하다[예컨대 Meares et al., Anal, Biochem., 124, 68-78(1984); 및 Krejcarek et al., Biochem and Biophys. Res. Comm., 77, 581-585(1977) 참조].

항체와 같은 단백질에 금속이온의 결합은 항체에 공유적으로 결합된, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)(미합중국 특허 제 4,662,420 호) 또는 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA)(미합중국 특허 제 4,479,930 호 및 제 4,454,106 호)의 카복시메틸화된 아민 유도체와 같은 비환식 킬레이트에 의한 착화에 의하여 달성된다. 그러나 이와 같은 비환식 착화합물을 혈청중의 칼슘 또는 아연에 의한 경쟁적 킬레이트 결합 또는 산-촉매된 탈복합화의 결과로서 생체내에서는 사용할 수 없는 경향이 있다. 안정성의 결여는 건강한 조직(예컨대 골수)에 세포독성 효과를 가지는 인체내 비착된 금속 원자를 형성할 수 있다.

항체의 표지화를 위하여 비환식 킬레이트를 사용하는 또 다른 방법은 마크로사이클릭 리간드를 사용하는

것이다. 진단 또는 치료 분야에 특정 마크로사이클릭 이작용성 킬레이트제 및 이들의 구리 킬레이트 결합체의 이용은 미합중국 특허 제 4,678,667 호 및 문헌[Moi et al., Inorg. Chem., 26, 3458-3463(1987)]에 개시되어 있다. 이작용성 킬레이트 분자의 나머지부에 아미노카복실산 작용성의 결합은 사이클릭폴리아민 골격의 고리 탄소를 통하여 이루어진다. 따라서 사이클릭 폴리아민의 고리 탄소에 한 말단이 결합된 링커는 또한 단백질과 반응할 수 있는 작용성 그룹에 다른 말단이 결합한다.

진단 및 치료에 사용하기 위한 이작용성 킬레이트제로서 작용할 수 있는 테트라아자마크로사이클은 유럽 특허출원 공개 제 0 382582 호(1990년 8월 16일)에 개시되어 있다. 측면 팔의 적어도 하나는 포스피네이트 에스테르인 고리의 아민으로부터 나오고 링커 그룹은 테트라아자마크로사이클의 고리 탄소에 결합한다.

미합중국 특허 제 4,994,560 호에서는 폴리아민 킬레이트제가 폴리아자마크로사이클일 수 있는, 폴리아민을 함유하는 이작용성 킬레이트와 착화합물을 형성한 료듐에 대하여 개시하고 있다. 이 착화합물에서 링커 그룹은 폴리아민의 탄소 또는 질소 원자중의 하나에 공유 결합한다. 이와 같은 폴리아민은 료듐(III)와 현저하게 불활성인 착화합물을 형성하지만 란타나이드 (III) 금속 이온의 방사성 킬레이트화에는 부적당하다.

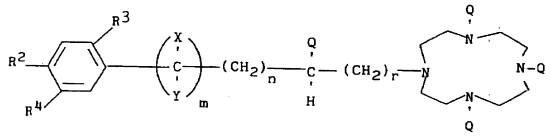
카복스메틸화된 테트라아자마크로사이클은 구리 및 란타 나이드 금속 이온과 불활성 착화합물을 형성할 수 있고 항체에 접합될 수 있음이 문헌에 기술되어 있다[국제 특허출원 공개 제 WO87/05030 호 및 제 WO89/01476 호 및 Moi et al., J. Am Chem Soc. 110, 6266(1988)]. 공개된 PCT 국제 특허출원 제 WO89/02788 호에서는 많은 2차 아민이 카복시메틸화된 이작용성 킬레이트에 대하여 개시하고 있다.

본 발명은 하나 또는 둘의 카복실레이트가 카복스아미드로 대체된 카복시메틸화된 테트라아자마크로사이클에 대하여 개시하고 있다. 이들 킬레이트제는 항체와 접합할 수 있으며 란타나이드 및 역학적으로 불활성인 기타 치환되기 쉬운 금속 이온과 착화합물을 형성한다. 항체 결합체의 대사기작에 즈음하여 이들 킬레이트는 급속한 전신제거율을 나타내며 특정 경우에는 예상밖의 낮은 뼈에의 흡수 경향을 나타낸다. 뼈에의 낮은 흡수는 독성이 적은 방사성 약물을 형성할 수 있는 것으로 기대된다. 또한 킬레이트제는 킬레이트-단백질 결합체를 신속하게 형성한다.

본 발명은 금속 이온, 특히 희토류 화학성을 가지는 '방사성' 금속 이온과 착화합물을 형성한다. 형성된 착화합물은 항체 또는 항체 단편에 공유 결합하여 결합체를 형성하며 치료 및/또는 진단 목적으로 사용될 수 있다. 착화합물 및/또는 결합체는 생체내 또는 시험관내 용도로 제형될 수 있다. 제형화된 결합체의 바람직한 이용 분야는 동물, 특히 사람의 암의 치료 분야이다.

암과 같은 질환의 진단 및/또는 치료를 위하여 비-방사성 금속을 포함하는 본 발명의 착화합물 및/또는 결합체를 이용할 수도 있다. 형광성-면역유도 치료법에 대해서는 문헌[예컨대, K. Pettersson et al., Clinical Chemistry, 29, 60-64(1983) 및 C. Meares et al., Acc. Chem. Res., 17, 202-209(1984)] 참조.

좀더 구체적으로는 본 발명은 하기 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다 :



(I)

상기 식에서, Q는 각각 독립적으로 수소, $(CHR^5)_PCO_2R$, 또는 $(CHR^5)_PC(O)N(R^6)_2$ 이고, 단 적어도 하나의 Q는 $(CHR^5)_PC(O)N(R^6)_2$이고; R은 각각 독립적으로 수소, 벤질 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^5는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬 또는 -(C_1-C_2 알킬) 페닐이고; R^6은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_9 알킬 또는 -(C_1-C_2 알킬) 페닐이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 수소이거나 또는 인접 X 및 Y와 결합하여 부가적인 탄소-탄소 결합을 형성하여 알켄 또는 알킨을 생성하고; n은 0 또는 1 이고; m은 0 내지 10의 정수이고; p는 1 또는 2 이고; r은 0 또는 1 이고; 단, X 및/또는 Y가 부가적인 탄소-탄소 결합을 형성할 경우 n은 오직 1 이고; R^2 및 R^4는 독립적으로 수소, 아미노, 이소티오시아네이토, 세미카브아지도, 티오세미카브아지도, 말레이미도, 브로모아세트아미도 또는 카복실이고; R^3은 C_1-C_4 알콕시, $-OCH_2CO_2H$, 하이드록시 또는 수소이고; 단, R^2 및 R^4는 둘다 수소일 수는 없으나 R^2 및 R^4 중의 하나는 수소이어야 한다.

본 명세서에서 사용되는 '알킬'은 선형 또는 분지형 알킬을 의미한다.

또한 본 발명은 희토류 금속 이온 착화합물, 특히 방사성의 중성 또는 전하를 띤 희토류 금속 이온 착화합물에 관한 것이며, 상기 착화합물과 항체 또는 항체 단편으로 형성된 결합체에 관한 것이다. '방사성'은 핵으로부터 입자 및/또는 전자기 방사선을 방출하는 금속 이온을 의미한다. 아미드-변성된 측면 팔을 함유하는 킬레이트제가 더욱 온화한 조건하에서 항체와 같은 단백질에 접합될 수 있다는 점에서 카복실화된 측면 팔을 함유하는 공지의 킬레이트제보다 아미드-변성된 측면 팔의 이용은 장점을 가진다. 결합체의 급속한 형성은 진단 및/또는 치료 목적을 위한 방사성 화학 물질의 생산에 중요성을 가진다.

또한 하나의 아미드-변성된 측면 팔을 함유하는 본 발명의 킬레이트제는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 및 그의 이작용성 유도체와 같은 공지 킬레이트제보다 뼈에의 낮은 흡수 성향을 가진다는 점이 밝혀졌다.

또한 본 발명은 본 발명의 결합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 가지는 제형, 특히 약학적으로 허용가능한 담체가 약체인 제형을 포함한다. 또한 본 발명은 효과량의 제형을 포유동물에 투여함을 포함하는,

포유동물의 질환, 특히 암의 치료 또는 진단 방법을 포함한다. '포유 동물'은 특히 사람을 포함한다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 '킬레이트제'는 금속 이온을 킬레이팅 또는 고립시킬 수 있는 화합물을 의미한다. '킬레이트'는 금속 이온을 킬레이팅 또는 고립시키는 킬레이트제를 의미한다.

'이작용성 킬레이트제'는 생물학적 분자에 공유 결합시키는 수단으로 작용할 수 있도록 활성화되거나 또는 작용화될 수 있는 킬레이트 잔기에 공유 결합된 링커/스페이서 잔기와 금속 이온을 킬레이팅시킬 수 있는 잔기를 가지는 화합물을 의미한다.

'생물학적 분자'는 특정 생물학적 표적 부위를 인식하는 작용을 하는 단백질, 항체, 항체 단편, 호르몬, 항원 또는 헵텐을 의미한다. 이와 같은 생물학적 분자는 작용화된 킬레이트에 결합될 경우 결합된 금속 이온을 특정 표적 조직으로 수송하는 작용을 한다. 생물학적 물질은 항체 또는 항체 단편이 바람직하다.

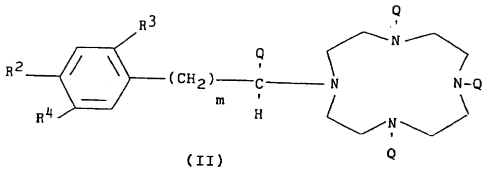
본 명세서에서 사용되는 바와 같은 '항체'는 다클론성, 단클론성, 키메릭 항체 또는 헤테로항체를 의미하며 단클론성 항체가 바람직하다. '항체 단편'은 Fab 단편 및 $F(ab')_2$ 단편 및 원하는 에피토프 또는 에피토프에 대하여 특이성을 가지는 항체 부분을 의미한다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 '결합체'는 이작용성 킬레이트제 또는 이작용성 킬레이트에 결합된 생물학적 물질의 착화합물을 의미한다. '항체/킬레이트 결합체'는 이작용성 킬레이트(즉, 킬레이트된 금속 이온을 가지는 이작용성 킬레이트제)에 공유 결합된 항체를 의미한다.

본 발명의 이작용성 킬레이트제와 착화합물을 형성할 수 있는 금속으로는 La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y 및 Sc 등을 들 수 있다. 바람직한 희토류 금속 이온으로는 ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{149}Pm, ^{159}Gd, ^{140}La, ^{177}Lu, ^{175}Yb, ^{47}Sc 및 ^{142}Pr 등을 들 수 있다. 대상이 될 수 있는 기타 방사성 금속 이온으로는 ^{47}Sc, ^{99m}Tc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{97}Ru, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{197}Pt, ^{67}Cu, ^{198}Au, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{111}In, ^{113m}In, ^{115m}In, ^{117m}Sn 및 ^{212}Pb/^{212}Bi 등을 들 수 있다. '방사성'이 '금속 이온'과 결합하여 사용될 경우 ^{135}Sm, ^{166o}Ho, ^{90}Y, ^{149}Pm, ^{159}Gd, ^{140}La, ^{177}Lu, ^{175}Yb, ^{47}Sc 및 ^{142}Pr과 같은 입자 및/또는 광자를 방출하는 희토류 원소의 하나 또는 그 이상의 동위 원소를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 바와 같은 '약학적으로 허용가능한 염'은 포유 동물의 진단 또는 치료에 유용하도록 충분히 비-독성인 일반식 (I) 화합물의 염을 의미한다. 따라서, 이들 염은 본 발명에 유용하다. 유기 및 무기 원으로부터 표준 공정에 의하여 형성된 이들 염의 대표적인 예로는 예컨대, 황산, 염산, 인산, 아세트산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 팔미트산, 콜산, 팔모산, 뮤신산, 글루탐산, d-캄포르산, 글루타르산, 글리콜산, 프탈산, 타르타르산, 포름산, 라우르산, 스테르산, 알리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 소르브산, 피크르산, 벤조산, 신남산 및 기타 적당한 산 등을 들 수 있다. 암모늄, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 및 기타 유사 이온과 같은 유기 및 무기원으로부터 표준 반응에 의하여 형성된 염을 들 수 있다.

일반식 (I)의 바람직한 화합물은 하기 일반식 (II)로 표시되는 바와 같이 X 및 Y가 각각 H 이고 r이 0인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다 :



(II)

상기 식에서, Q는 각각 독립적으로 수소, $(CHR^5)_pCO_2R$, 또는 $(CHR^5)_pC(O)N(R^6)_2$ 이고, 단 적어도 하나의 Q는 $(CHR^5)_pC(O)N(R^6)_2$이고; R은 각각 독립적으로 수소, 벤질 또는 C_1-C_4 알킬이고; m은 0 내지 5의 정수이고; p는 1 또는 2 이고; R^2 및 R^4는 독립적으로 수소, 이미노, 이소티오시아네이토, 세미카브아지도, 티오세미카브아지도, 카복실, 브로모아세트아미도 또는 말레이미도이고; R^3는 C_1-C_4 알콕시, $-OCH_2CO_2H$, 하이드록시 또는 수소이고; R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^6은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_9 알킬 또는 $-(C_1$-C_2 알킬) 페닐이고; 단, R^2 및 R^4는 둘다 수소일 수는 없으나 R^2 및 R^4 중의 하나는 수소이어야 한다.

본 명세서에서 기술된 이작용성 킬레이트제[일반식 (I) 또는 (II)로 표시됨]는 금속 이온 킬레이트(본 명세서에서 '착화합물' 로도 언급함)를 형성하도록 희토류 금속 이온, 특히 방사성 희토류 금속 이온을 킬레이팅 또는 고립시키는 데 사용될 수 있다. 작용화 잔기[일반식 (I) 또는 (III)에서 'R^2' 또는 'R^4'로 표시됨]의 존재로 인하여 작용화된 중합체성 지지체와 같은 작용화된 지지체에 결합되거나 또는 단백질 또는 좀더 구체적으로는 항체 또는 항체 단편에 공유 결합되는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 기술된 착화합물(희토류 금속이온, 특히, 방사성 희토류 금속 이온과 착화합물을 형성한 일반식 (I) 또는 일반식 (II)로 표시됨)는 항체 또는 항체 단편에 공유 결합될 수 있으며 본 명세서에서 '결합체'로 언급된다.

본 명세서에서 결합체로 사용될 수 있는 항체 또는 항체 단편은 공지 방법으로 제조할 수 있다. 특이성이 매우 높은 단클론성 항체는 공지의 혼성화법에 의하여 생산될 수 있다[예컨대, Kohler and Milstein, Nature, 256, 495-497(1975); 및 Eur. J. Immunol., 6, 511-519(1976) 참조]. 이와 같은 항체는 보통 매우 높은 특이적인 반응성을 가진다. 방사성 금속 이온 결합체에서, 원하는 항원 또는 헵텐에 대한 항체도 사용될 수 있다. 바람직하게는 방사성 금속 이온 결합체에서 사용되는 항체는 원하는 에피토프에 높은 특

이성을 가지는 단클론성항체 또는 그의 단편이다. 본 발명에서 사용되는 항체는 예컨대, 종양, 박테리아, 곰팡이, 바이러스, 기생충, 마이코플라스마, 분화체 및 기타 세포 막 항원, 병원체 표면 항원, 독소, 효소, 알레르기원, 약물 및 기타 생물학적 활성 분자에 대한 것이다. 항체 또는 항체 단편의 일부 예는 CC-11, CC-46, CC-49, CC-49 $F(ab')_2$, CC-83, CC-83 $F(ab')_2$, 및 B72.3 등을 들 수 있다[예컨대, CC-49, CC-83 및 B72.3 항원에 대해서는 D. Colcher et al., Cancer Res., 48, 4597-4603(8. 15, 1988) 참조]. 하이브리도마 세포주 B72.3 은 ATCC(American Type Culture Collection)에 수탁번호 제 HB 8108 호로 기탁되어 있다. 다양한 CC 항체는 PCT 국제 특허출원 공개 제 WO89/00692 호(1989년 1월 26일 및 제 WO90/04410 호(1990년 5월 3일)에 개시되어 있다. 기타 뮤린 단클론성 항체는 TAG-72, 종양 관련 항원의 에피토프에 결합한다. 더욱 완벽한 항원 목록은 본 명세서에 참고 문헌으로 포함되는 미합중국 특허 제 4,193,983 호에 개시되어 있다. 본 발명의 방사성 금속 이온 결합체는 다양한 암의 치료 및 진단에 특히 바람직하다.

본 발명의 킬레이트제로 금속 이온을 킬레이팅시키는 방법은 공지되어 있다. 금속 이온은 방사핵종 용액에 킬레이트제 또는 이작용성 킬레이트제를 첨가함으로써 킬레이트제 또는 이작용성 킬레이트제와 착화합물을 형성할 수 있다. 킬레이트는 pH 1 내지 10의 수용액 중에서 혼합시 용이하게 형성된다. 반응은 pH 5 내지 7의 배지에서 실시하는 것이 바람직하다. 20 내지 27 ℃의 분위기 온도를 이용하여 금속 이온 킬레이트화를 실시한다. 사용된 금속 이온의 양은 미량 내지 킬레이트 양을 초과하는 양일 수 있다.

본 발명의 결합체는 먼저 킬레이트를 형성한 다음 항체 또는 항체 단편과 결합시킴으로써 바람직하게 제조한다. 따라서, 이 공정은 리간드를 얻거나 제조하고 금속과 착화합물을 형성한 다음 항체를 첨가함을 포함한다. 다른 한편으로 표지된 항체 결합체를 제조하는 방법은 먼저 이작용성 킬레이트를 항체에 접합시키고 그 다음 킬레이트화시켜 방사핵종-BFC 표지된 항체를 형성함과 관련된다. 본 발명의 결합체를 형성하는 적당한 공정은 본 발명의 범위에 포함된다.

아미드-변성된 측면 팔을 가지는 본 발명의 킬레이트제는 카복실화된 측면 팔만을 가지는 킬레이트제보다 더욱 신속하게 온화한 조건하에서 항체와 접합하는 것으로 밝혀졌다. 신속한 접합은 짧은 결합 시간이 방사선분해 양을 감소시키며 항체 응집체 및 킬레이트 분해 생성물과 같은 부산물의 형성을 감소시킨다는 점에서 진단 및/또는 치료 목적을 위한 방사성화학 결합체를 생성하는 데 있어 장점을 가진다.

본 발명의 결합체 및 일부 경우에는 본 발명의 착화합물은 제제 형태로 사용될 수 있다. 제형은 항체 및/또는 금속 이온을 가지는 일반식 (I)의 화합물과 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 베히클을 포함한다. 따라서, 제형은 착화합물(금속 이온 + 리간드), 결합체(금속 이온 + 리간드 + 항체) 또는 (리간드 +항체)와 생리학적으로 허용가능한 담체로 이루어진다. 이와 같은 제형을 제조하는 방법은 공지되어 있다. 제형을 현탁액, 주사액 또는 기타 적합한 약학적 조성물 형태일 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 현탁액 매질은 보조제의 유·무하에 사용될 수 있다.

본 발명의 제형은 리간드와 복합된 활성 방사성핵종을 함유하는 고체 또는 액체 형태이다. 이들 제형은 두 성분(즉, 리간드와 금속, 착화합물과 항체 또는 리간드/항체와 금속)이 사용전의 적당한 시간에 혼합되는 킷트 형태일 수도 있다. 예비혼합되든지 또는 키트 형태이든지 제형은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 담체를 필요로 한다.

본 발명의 주사 조성물은 현탁액 또는 용액 형태일 수 있다. 적당한 제형의 제조에 있어서, 일반적으로 염의 수용성은 산 형태보다 크다는 사실이 인식되어 있다. 용액 형태에서, 착화합물(또는 별도 성분을 필요로 할때)는 생리학적으로 허용가능한 담체에 분해된다. 이와 같은 담체는 적당한 용매, 벤질 알콜과 같은 보존제, 필요할 경우에는 완충제를 포함한다. 유용한 용매로는 예컨대 물, 수성 알콜, 글리콜 및 포스포네이트 또는 카보네이트 에스테르 등을 들 수 있다. 이와 같은 수용액은 최소한 50 부피%의 유기 용매를 포함한다.

주사 현탁액은 담체로서 보조제의 유무에 상관없이 액체 현탁 매질을 필요로 하는 본 발명의 조성물이다. 예컨대 현탁 매질은 수성 폴리비닐피롤리돈, 식물유 또는 매우 미세한 무기질 오일과 같은 불활성 오일 또는 수성 카복시메틸셀룰로스일 수 있다. 현탁액에 착화합물을 유지하기에 필요가 있을 경우 생리학적으로 허용가능한 보조제는 카복시메셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴 및 알긴산염과 같은 증점제 중에서 선택할 수 있다. 또한 예컨대 레시틴, 알킬페놀, 폴리에틸렌 옥사이드 부가물, 나프탈렌설포네이트, 알킬벤젠설포네이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 많은 계면 활성제도 현탁 제제로서 유용하다.

액체 현탁 매질의 표면 장력, 밀도 및 친수성에 영향을 미치는 많은 물질은 개개 경우에 주사 현탁액을 제조하는 데 보조제로 사용될 수 있다. 예컨대 실리콘 기포방지제, 소르비톨 및 당이 유용한 현탁제이다.

제형의 '효과량'이 치료에 사용된다. 투여량은 치료될 질환에 따라 다양하다. 본 발명의 제형으로 시험관내 진단을 실시할 수 있다 할지라도 생체내 진단도 고려할 수 있다. 본 발명의 제형 및 결합체는 방사성면역-유도된 수술법(RIGS; radioimmuno-guided surgery)에 사용될 수 있다; 그러나 이 목적으로 사용될 수 있는 다른 금속으로는 ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{113m}In, ^{67}Ga 및 ^{68}Ga 등을 들 수 있다.

본 발명의 일부 킬레이트의 다른 용도로는 자기 공명 영상, 예컨대, Gd^{+3}과 일반식 (I)의 착화합물, 특히 일반식 (VI) 과의 착화합물, 다양한 목적, 예컨대 진단제를 위한 중합체성 지지체에의 결합 및 선택적 추출에 의한 란타나이드 금속 또는 위(pseudo)-란타나이드 금속 이온의 제거 등을 들 수 있다.

단백질에 이작용성 리간드를 공유 결합시킬수 있는, 링커 잔기를 24 원 마크로사이클(예컨대, 유리-염기 마크로사이클, 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸)에 첨가하는 합성 경로는 본 명세서에 참고 문헌으로 참조되는 미합중국 특허출원 제 07/370,956 호(Cheng et al., 1989년 6월 21일 출원)에 개시되어 있다. 일반적으로 이 방법은 본 명세서에 참고 문헌으로 참조되는 미합중국 특허 제 5,064,956 호에 개시된 바와 같이 양성자 전이를 촉진시켜 모노-N-작용성 폴리아자마크로사이클을 형성하지 않는 용매에서 적당한 친전자체(예컨대, 적당하게 치환된 α-할로카복실산 에스테르) 약 1 내지 3 당량과 폴리아자마크로사이클을 반응시킴과 관련된다.

출발 물질로서 사용되는 치환된 α-할로산 에스테르의 제조는 공지되어 있다. 한 방법은 동일 반응계에서 생성된 산 할라이드의 브롬화 또는 염소화 반응과 관련된다[D.N. Harpp et al., J. Org. Chem., 40, 3420-27(1975)]. 이 방법은 반응성 벤질 그룹을 포함할 수 있는 알카노산의 배타적인 α-할로겐화를 가능하게 한다. 산 할라이드를 치환하는 일반적인 방법은 유기산과 티오닐 클로라이드 또는 설포닐 클로라이드의 반응과 관련된다[예컨대, E. Schwenk et al., J. Amer. Chem Soc., 70, 3626-27(1944)]. 이들 두 방법은 시중에서 용이하게 입수가능한 유리 카복실산을 이용한다.

1,4,7,10-테트라아자사이클로도테칸과 같은 폴리아자마크로사이클은 공지 방법으로 제조할 수 있다[T.J. Richman et al., Org. Synthesis, 58, 86-98(1978)].

모노-N-작용성 마크로사이클의 카복실화는 브로모아세트산 유도체 및 적당한 염기를 이용하는 데스룩스(Desreux)의 방법으로 이루어질 수 있다[J.F. Desreux, Inorg. Chem., 19, 1319-24(1980)].

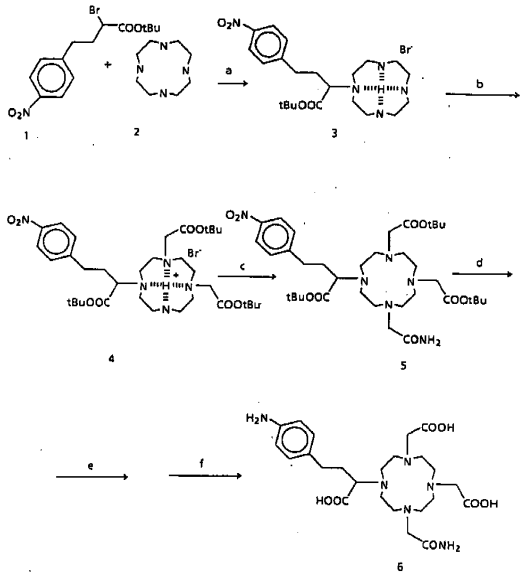
생성물을 함유하는 형성 에스테르의 정제는 실리카겔 크로마토그래피를 이용하여 직접 이루어지기 때문에 벤질 또는 바람직하게는 브로모아세트산의 t-부틸 에스테르가 사용되어야 한다. 중요하게는 정제후 불안정한 에스테르 그룹의 제거는 아미드 작용성 그룹을 보존하는 온화한 조건하에서 무기산(30 내지 40℃에서의 수성 염산)과의 가수분해 반응에 의하여 이루어진다. 놀랍게도 화합물 5의 유사한 메틸 에스테르는 아미드 그룹의 손실없이는 가수분해될 수 없다.

폴리아자마크로사이클에의 아미드 측면 팔의 첨가는 클로로포름과 같은 적당한 유기 용매중에서 폴리아자마크로사이클과 α-할로아미드를 반응시킴으로써 이루어질 수 있다. α-할로아미드를 제조하는 공정은 전형적으로 1차 또는 2차 아민을 α-할로산 할라이드와 반응시킴과 관련되며 이는 공지되어 있다.

본 발명 화합물의 제조에 필요한 모든 출발 물질은 시중에서 입수하거나 또는 공지 문헌에 기술된 바에 따라 제조할 수 있다.

Q 그룹의 하나가 카복스아미드인 본 발명의 킬레이트를 제조하는 일반적인 합성 방법은 도식 (I)에 도시되어 있다. 비록 한 화합물만이 도시되어 있지만 r이 0 또는 1 이고 n이 0 또는 1 이고 m이 0 내지 10인 일반식 (I) 화합물의 기타 유사 잔기도 이 방법으로 제조될 수 있다.

도식 1 : PA-DOTAMA 의 합성



(a) 1.3 당량 2, $CHCl_3$(78% 크로마토그래피)

(b) 2.05 당량 t-부틸 브로모아세테이트, 휴니그(Hunig) 염기,
$CHCl_3$(28% 크로마토그래피)

(c) 1.1 당량 브로모아세트아미드, 휴니그 염기, $CHCl_3$(90%)

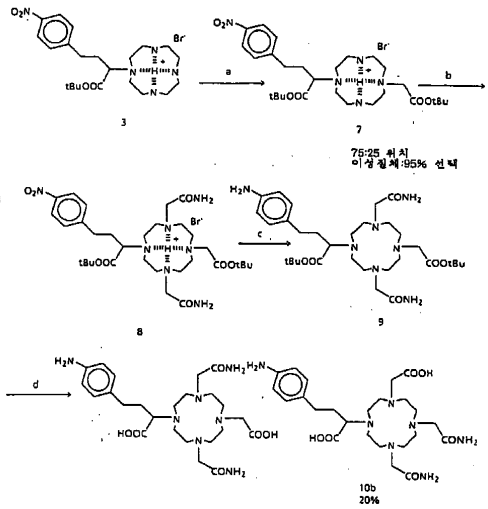
(d) 10% Pd/C, H_2(1 기압), 에탄올, H_2O(100%)

(e) 6N HCl, 35 내지 40 C(100%)

(f) 산 세척된 실리카 크로마토그래피(50%)

하기 도식 II 에서, Q 그룹 둘이 카복스아미드인 일반식 (II)의 화합물이 제조된다. 비록 한 화합물만이 도시될 지라도 r 이 0 또는 1 이고 n 이 0 또는 1이고 m 이 0 내지 10인 일반식 (I) 화합물의 기타 유사 잔기도 이 방법으로 제조할 수 있다.

도식 2 : PA-DODADA 의 합성



(a) 1.05 당량 t-부틸 브로모아세테이트,

$CHCl_3$ △(38% 크로마토그래피)

(b) 2.3 당량 브로모아세트아미드, 휴니그 염기, $CHCl_3$(100%)

(c) 10% Pd/C, H_2(1 기압), 에탄올, H_2O(100%)

(d) 6N HCl, 35 내지 40 ℃; 산 세척된 실리카

크로마토그래피(50%)

방사성 핵종은 몇가지 방식으로 생성될 수 있다. 원자로 중에서, 핵종을 중성자와 충돌시켜 방사핵종을 수득한다. 예를들어,

S_m-152 + 중성자 → S_m-153 + γ .

방사성 핵종을 수득하는 또 다른 방법은 선형 가속기 또는 사이클로트론(cyclotron) 중에서 핵종을 미립자와 충돌시키는 방법이다. 또 다른 방법은 방사성 핵종을 핵분열 생성물의 혼합물로 부터 분리시키는 방법이다. 본 발명에 사용된 핵종을 수득하는 방법은 중요하지 않다.

본 발명은 본 발명의 예시만을 의도하는 하기의 실시예를 고려할때 더욱 명백할 것이다.

[용어]

BFC = 2작용성 킬레이트제

DTPA = 디에틸렌트리아민펜타아세트산

HEPESN = N-2-하이드록시에틸피레라진-N'-2-에탄 설폰산

HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

IRMA = 면역-방사 시험분석

PA-DODADA = 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카복시-3-(4-아미노페닐)프로필)-7-N-(1-카복시메틸)-비스-4,10-N,N-(카복사미도메틸)사이클로도데칸

PA-DOTA = 1-[2-(4-아미노페닐)에틸]-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산

PA-DOTAMA = 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(카복시-3-(4-니트로페닐)프로필)-비스-4,7-N,N-(카복시메틸)-10-N-카복사미도메틸)사이클로도데칸

PBS = 포스페이트 완충 염수 (120 mM NaCl, 2.7 mM KCl 및 10 mM 포스페이트 함유, pH 7.4)

SCN = 이소시아네이토

TLC = 박층 크로마토그래피

[일반 실험]

질량 스펙트라는 VG ZAB-MS 고해상도 질량 분광계(다른 언급이 없는한, 디티오에리트리톨/디티오트레이톨-'마술 탄환 (magic bullet)'-의 매트릭스를 사용하여 크세논으로 양이온 급속 원자 충돌) 상에서 수득하였다. ^{1}H 및 ^{13}CNMR 스펙트라는 Varian VXR-300 분광광도계를 사용하여 수득하였다.

원소 분석은 다른 언급이 없는한, 추가의 정제 없이 크로마토그래피 주 생성물에 대하여 보고하였고, Perkin Elmer 2400 CHN 분석기를 사용하여 결정하였다. 모든 샘플은 분석하기 직전에 밤새 건조(10 mm에서 50 내지 60℃)시켰다.

사용되는 모든 용매는 HPLC 급 물질이고, 추가의 정제없이 사용되었다. 유기 화합물의 모든 전처리 크로마토그래피는 문헌[Still, C. W.; Kahn, M.; Mitra, A., J. Org. Chem., 1978, 43, pp. 2923-2924](Merck Grade 60, 230-400 메쉬 실리카겔)에 기술된 속성 크로마토그래피 기법을 사용하고, 다른 언급이 없는한 하기의 용매 시스템을 사용하여 수행하였다 :

1) 용매 시스템 1 :

-클로로포름

-메탄올

-진한 수산화암모늄

-2/2/1 v/v비

2) 용매 시스템 2 :

-클로로포름

-메탄올

-진한 수산화암모늄

-12/4/1 v/v비

R_f값은 상기 용매 시스템 및 상업적으로 구입가능한 Analtech 실리카 판을 사용하여 보고하였다.

모든 백분율은 다른 언급이 없는한 몰 백분율이다.

화합물의 구조적 확인은 상기 도식중의 화합물 번호를 참조하여 나타내었다.

[출발물질의 제조]

[실시예 A : d,l-2-브로모-4-(4-니트로페닐)-부타노산, t-부틸 에스테르(화합물 1)의 합성]

사염화탄소 6㎖ 및 염화티오닐 15㎖의 용액에 질소 대기하에서 4-(4-니트로페닐)부타노산 (0.06몰, FW=209.20) 12.5g을 가하였다. 상기 용액을 1시간 동안 환류시키고, 이때, 염화수소 및 이산화황이 초기에 급속하게 유리되었다. 이어서, N-브로모숙신이미드 (11.5g, 0.062몰)을 사염화탄소 20㎖중의 슬러리로서 가하고, 브롬의 유리가 관찰되는 시점에서 온난한 용액에 브롬화수소 촉매 48% 수성 용액 3방울을 가하였다. 상기 진한 적색 용액을 추가로 35분간 환류시키고, 상기 기간이 끝날때 적색은 신속하게 탈색되었다. 짧은 통로 강철 헤드를 포트에 부착시키고, 미반응 염화티오닐 및 사염화탄소를 증류하여 제거하였다 (총 30㎖). 포트 중의 용액을 냉각시키고 교반하면서 디옥산(100㎖)으로 부었다. 이어서 디옥산을 회전 증발기 상에서 제거하고, 짙은 오일에 염화메틸렌 150㎖를 가하고, 이어서 상기 용매를 회전증발기 상에서 제거하였다. 또다른 염화메틸렌 250㎖를 가하고, 용액을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 여과하였다. 상기 용액에 디사이클로헥실카보이미드 (14.4g, 0.07몰), 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.7g) 및 t-부탄올 10㎖를 가하고, 질소 기류하에 18 시간 동안 교반하였다. TLC 분석(50:50 염화메틸렌:사염화탄소)으로 새로운 생성물을 나타내었다(R_f = 0.40 가시 포스포몰리브딘산). 디사이클로헥실유레아를 제거하기 위해 혼합물을 여과하고, 생성된 용액을 물 2 x 150㎖, 5% 수성 아세트산 2 x 150㎖, 및 물 2 x 150㎖로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 생성된 오일은 염화메틸렌:사염화탄소 50:50 혼합물로 전-용출시킨 속성 실리카겔의 1.5x14 인치 칼럼에 적용하여 표제화합물 d,l-2-브로모-4-(4-니트로페닐)-부타노산 t-부틸 에스테르인 1(5.8g, 0.169몰)을 28% 수율의 무색오일로서 수득하였다. 생성물은 하기와 같이 특징화된다 :

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.18(d, 2H, J_{ab}=8.7Hz), 7.38(d, 2H, J_{ab}=8.7Hz),

4.07(dd, 1H, J_1=8.1Hz, J_2=6.4Hz 메틴 H), 2.84(m, 4H), 2.32(m, 4H),

1.49(s, 9H);`

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.9, 148.1, 146.9, 129.5, 124.0, 82.7, 46.3, 35.5,

33.0, 27.5;

IR (NaCl 판상의 $CDCl_3$ 필름) cm^{-1} 2979, 2933, 1732(에스테르), 1602,

1520, 1346, 1142.

[실시예 B : 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카보-t-부톡시-3-(4-니트로페닐)프로필)사이클로도데칸, 모노하이드로브로마이드 염 (화합물 3)의 합성]

클로로포름으로 안정화된 펜텐 25㎖ 중의 사이클렌 유리 염기(화합물 2, 1,4, 7,10-테트라아자-사이클로도데칸)(10.5mmol, FW=172.28)용액에 실시예 A의 절차에 따라 제조된 브로마이드 1 (1의 95% 순도에 대해 보정하여 9.50mmol) 3.44g을 교반하면서 질소 대기하에 5분간에 걸쳐서 가하였다. 반응 용액을 48 시간 동안 실온(T=25℃)에서 교반하였다. TLC 분석(12:4:1-용매 시스템 2)으로 모노알킬화 생성물 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카보-t-부톡시-3-(4-니트로페닐)프로필) 사이클로도데칸 (R_f=0.79 닌히드린, 요오드 및 소량의 높은 R_f=0.81에 대하여 가시광선 활성)으로 전환됨이 밝혀졌다. 황색 클로로포름 용액은 클로로포름 중의 10% 메탄올 용액으로 전-용출시킨 1.5x14 인치 속성 실리카겔 칼럼에 적용하였다. 이어서 상기

오일은 담황색 밴드가 지나갈때까지 상기 용매로 용출시키고, 이어서 용매 시스템 2를 적용하였다. 주황색 밴드는 3으로 판명된 주 UV 활성 분획에 바로 앞에 지나간다. 상기 물질을 함유하는 분획을 합하여 수율 80%의 진한 오일(3.7g, 7.67mmol)로서 3의 모노하이드로브로마이드 염을 수득하였다. 오일을 최소량의 클로로포름에 용해시키고, 상기 용액을 에테르로 연마시켜 검을 수득하고, 이때 상기 용매중에서 방치하면 백색 분말(70 내지 110℃에서 갈색오일로 분해됨)이 되고, 이는 진공 건조시에 분석적으로 순수한 3으로 판명되고, 하기와 같이 특징화된다 :

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.13(d, 2H, J_{ab}=8.6Hz), 7.48(d, 2H, J_{ab}=8.8Hz), 3.71(s, 3H), 3.23(dd, H, J_1=8.2Hz, J_2=6.3Hz), 2.5-3.0(m, 20H), 2.65(m, 2H), 1.46(s, 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 171.9, 149.7, 146.4, 129.6, 123.7, 81.4, 64.8, 48.9, 48.1, 46.6, 45.3, 45.4, 32.5, 30.5, 27.9;

IR (NaCl 판상의 $CDCl_3$ 필름) cm^{-1} 2979, 2936, 2844, 1718(에스테르) 1602, 1519, 1457, 1343.

[실시예 C : 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카보-t-부톡시-3-(4-니트로페닐)프로필)-비스-4,7-N,N-(카보-t-부톡시메틸)사이클로도데칸 모노하이드로브로마이드 염 (화합물 4)의 합성]

5-부틸-브로모아세테이트 (2.00mmol) 386mg 및 디이소프로필에틸 아민 (3.1mmol) 400mg을 함유하는 클로로포름 20㎖에 실시예 B의 절차에 따라 제조한 하이드로브로마이드염 3 516mg(1.00mmol)을 가하고, 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 클로로포름중의 5% 메탄올 용액으로 전-용출시킨 1x6 인치 속성 실리카겔 칼럼에 적용하였다. 상기 용매로 용출시켜 첫번째 UV 활성 분획(용매 시스템에서 R_f=0.81, 클로로포름 중의 10% 메탄올에서 R_f=0.51)을 단리시켜 분석적으로 순수한 하이드로브로마이드 염으로서 4(211mg, 0.28mmol)을 수득하였다. 화합물은 하기와 같이 특징화된다:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.1(넓음 s, 1H), 8.17(d, 2H, J_{ab}=8.6Hz), 7.46(d, 2H, J_{ab}=8.8), 3.2-3.4(m, 5H), 2.6-3.2(m, 18H), 2.13(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.44(s, 9H), 1.43(s, 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 171.3, 170.7, 169.6, 149.2, 146.6, 129.4, 123.8, 82.0, 81.8, 81.5, 66.9, 58.7, 51.5, 50.9, 49.6, 48.4, 47.7, 46.9, 32.5, 31.2, 28.0, 27.9, 27.8;

IR (NaCl 판상의 $CDCl_3$ 필름) cm^{-1} 2985, 1724(에스테르), 1602, 1520, 1456, 1370, 1347, 1151.

[실시예 D : 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카보-t-부톡시-3-(4-니트로페닐)프로필)-비스-4,7-N,N-(카보-t-부톡시메틸)-10-N-(카복스아미도메틸)사이클로도데칸 (화합물 5)의 합성 및 니트로 그룹의 환원]

클로로포름 1㎖에 실시예 C의 절차에 따라 제조한 하이드로브로마이드 4 89mg(0.119mmol), 브로모아세트아미드 21.3mg(0.159mmol, 1.23당량) 및 디이소프로필에틸 아민 80mg(0.62mmol, 5.2당량)을 가하고, 이어서 상기 용액을 5mm NMR(핵자기공명) 튜브에 넣었다. NMR 튜브를 NMR 분광광도계 (프로브 T=50℃)에 놓고 4의 4급 탄소 (82.0, 81.8, 81.5, ppm)가 사라지는 것을 모니터하였다. 5에 대한 3개의 새로운 탄소의 4급 신호에서의 상응하는 증가는 5시간 이내에 완결되었고, 하기와 같이 특징화된다 :

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15(d, 2H, J=8.4Hz), 7.38(d, 2H, J=8.4Hz), 3.2-3.4(m, 6H), 2.6-3.2(m, 18H), 2.13(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.46(s, 9H), 1.41(s, 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 174.3, 171.6, 170.3, 149.3, 146.2, 129.1, 123.4, 81.0, 80.7, 80.4, 62.6, 57.0, 56.4, 56.1, 55.5, 55.0, 53.1, 52.8, 52.0, 51.6, 48.4, 46.0, 32.6, 31.0, 28.1, 27.9, 27.7.

5의 클로로포름 용액으로부터 클로로포름을 제거하고, 나머지 담황색 유리질 고체를 물 중의 70% 에탄올

10㎖에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 촉매 (100㎖, Lancaster Synthesis Ltd.로부터의 10% 탄소상 팔라듐)를 질소 대기하에 가하고, 18 시간 동안 용액을 통하여 수소 기체를 통과시켰다. 용액을 셀라이트의 짧은 층을 통하여 여과시키고, 용매를 증발시켜 하기와 같이 특징화되는 상응하는 아미노 화합물 5b를 백색, 유리질 고체 (150㎎, 휴니그 염기를 함유하는 조생성물)을 수득하였다 :

IR (NaCl 판상의 $CDCl_3$ 필름) cm^{-1} 3317, 2982, 2936, 1724(에스테르), 1688(아미드), 1602, 1456, 1392, 1368, 1157.

[실시예 E : 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카보-t-부톡시-3-(4-니트로페닐프로필)-7-N-(카보-t-부톡시메틸)사이클로도데칸(화합물 7), 모노하이드로브로마이드 염]

클로로포름 12㎖에 실시예 B에서와 같이 제조한 하이드로브로마이드염 3 516㎎(1.00mmol) 및 t-부틸-브로모아세테이트 198㎎(1.00mmol)를 질소 대기하에 용해시키고, 용액을 밤새 환류시켰다. 농축된 용액을 클로로포름 중의 10% 메탄올 용액으로 전-용출시킨 1x6인치 속성 실리카겔 칼럼에 적용하였다. 상기 용매로 용출시켜 담황색의 불투명한 밴드를 수득하고, 이를 단리시켜 하기와 같이 특징화되는 분석적으로 순수한 1,7:1,4 디에스테르 이성체의 분리되지 않은 75:25 혼합물 (클로로포름 중의 10% 메탄올에서 R_f=0.14)을 수득한다 :

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.17(d, 2H, J_{ab}=8.5Hz), 7.52(75%) 및 7.31(25%)(2개의 d, 총 2H, J_{ab}=8.8Hz), 3.23(t, 1H, J=6.4Hz), 2.5-3.1(m, 18H), 1.8-2.2(m, 2H), 1.50 및 1.44(부 화합물(25%)에 대해서 2개의 s, 1,4-디에스테르 t-부틸 그룹), 1.46 및 1.39(주 화합물(75%)에 대해서 2개의 s, 1,7-디에스테르 t-부틸 그룹)-상기 4개의 공명에 대한 총 적분은 9H임;

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 171.9, 171.3, 170.7, 169.8, 149.8, 149.0, 146.5, 129.6, 129.4, 123.8, 123.7, 82.1, 81.8, 81.6, 81.3, 65.9, 65.6, 57.0, 51.4, 49.3, 49.1, 47.1, 47.0, 44.5, 43.6, 32.5, 31.0, 30.8, 27.9, 27.8, 27.8;

IR (NaCl 판상의 $CDCl_3$ 필름) cm^{-1} 2979, 2942, 2856, 1724, 1602, 1520, 1456, 1354, 1152.

[실시예 F : 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카보-t-부톡시-3-(4-아미노페닐)프로필)-7-N-(1-카보-t-부톡시메틸)-비스-4,10-N,N-(카복시아미도메틸)사이클로도데칸 (화합물 9)]

클로로포름 7㎖에 디에스테르 7 175㎎(0.289mmol), 브로모아세트아미드 116㎎(0.90mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 116㎎(0.90mmol)을 25℃에서 교반하면서 용해시켰다. 용액을 질소 기류하에 48 시간 동안 교반하였다. 48 시간후, 회전 증발기 상에서 클로로포름을 제거하고, 수득한 담황색 유리를 물중의 70% 에탄올 10㎖에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 촉매 (120㎎, Lancaster Synthesis Ltd.로부터의 10% 탄소상 팔라듐)를 질소 대기하에 가하고, 18 시간 동안 용액을 통하여 수소기체를 통과시켰다. TLC 분석(용매 시스템 1)에서 닌히드린 양성, 자외선(254nm) 활성인 점이 나타났다. 용액을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 용매를 증발시켜 백색 고체로서 화합물 9 143㎎을 수득하였다.

본 물질의 ^1H NMR 분석은 6.98 및 6.66 ppm에서 두개의 넓은 이중선을 보이며, 이는 니트로 그룹의 환원을 가리킨다.

IR (NaCl 판상의 $CDCl_3$ 필름)cm^{-1} 3310, 2980, 2934, 2836, 1721(에스테르), 1672(아미드), 1623, 1517, 1368, 1152.

[실시예 1 : 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카복시-3-(4-니트로페닐)프로필)-비스-4,7-N,N-(카복시메틸)-10-N-카복스아미도메틸)사이클로도데칸(PA-DOTAMA)(화합물 6)의 합성]

실시예 D에 기술된 바와 같이 제조한 정제되지 않은 아미노유도체 5b(130㎎)를 진한 염산 10㎖에 용해시키고, 용매를 제거하여(온도는 10mm 내지 0.1mm에서 40℃를 넘지 않는다)백색 고체로서 6을 수득하였다. 백색 고체를 산세척되고, 클로로포름:메탄올:진한 수산화암모늄 3:3:1로 용출시킨 속성 실리카겔 (겔 10g, 1x12cm, Alltech Inc.)칼럼에 적용하였다.

4로부터 총 수율 83%로 비흡습성 백색 고체 (52㎎, 0.100mmol)로서 트리산모노아미드 6(동일한 용매중에서 R_f=0.19)을 수득하였다. 이성체비는 HPLC 분석(0.05 M 나트륨 아세테이트:아세토니트릴 95:5 내지 50:50에서 10분 동안, 1㎖/분, 254nm, 보호대가 있는 100mm Econosphere C18 칼럼사용)에 의해 결정하고,

물질이 97% 순도를 가짐을 나타낸다. 상기 물질의 NMR 스펙트라는 하기 조건하에서 C-N 1 결합 둘레의 제한된 회전으로부터 발생하는 한쌍의 거울상 이성체와 일치한다.

^1H NMR (D_2O, 디옥산을 내부 표준으로 사용, pH=4.5, 30℃) δ 7.21(m, 2H), 7.01 (m, 2H), 1.8-3.9(m, 27H);

^{13}C NMR (D_2O, 디옥산을 내부 표준을 사용, pH=4.5, 30℃) δ 180.5, 180.0, 177.5, 177.3, 175.3, 174.9, 173.0, 142.9, 141.5, 137.3, 136.4, 132.9, 122.0, 121.6, 69.0(디옥산), 65.1, 65.0, 58.9, 58.6, 58.5, 58.2, 54.6, 53.8, 53.2, 52.1, 51.6, 51.3, 50.7, 50.4, 49.7, 49.0, 48.7, 54.0(이중선), 29.6, 29.1;

MS ("마술탄환" 매트릭스 중의 FAB) m/e (1%) 523(100%, $(M+H)^+$), 545(38%, $(M+Na)^+$, 561$(M+Ca-H)^+$)

상기 화합물을 이어지는 킬레이트화 연구에 직접 사용하였다.

[실시예 2 : 1,4,7,10-테트라-1-N-(1-카복시-3-(4-아미노페닐)프로필) -7-N-(1-카복시메틸)-비스-4,10-N,N-(카복스아미도메틸)사이클로도데칸(PA-DODADA)(화합물 10a/b)]

실시예 F에서 단리된 화합물 9 (143㎎)를 6N 염산에 용해시키고, 10분후에 진공에서 용매를 제거하였다 (0.1㎜, 40℃). 수득한 백색 고체를 산세척되고, 클로로포름:메탄올:진한 수산화암모늄 2:2:1로 용출시킨 속성 실리카 겔 (겔 15g, 1cm, Alltech Inc.)칼럼에 적용하였다.

대칭적인 1,7-이산 (동일한 용매중에서 R_f=0.32)은 상기 조건하에서는 1,4-이산으로부터 미리 분리될 수 없고, 두 화합물을 함유하는 분획을 합하여 7로부터 총 수율 58%로 10 (80㎎, 0.134㎜ol)의 80:20 이성체 혼합물을 수득하였다. 이성체비는 HPLC 분석(0.05M 나트륨 시트레이트, pH=6:아세토니트릴 95:5 내지 50:50에서 30분 동안, 254㎚에서 1㎖/분, 보호대가 있는 100㎜ Econosphere C18 칼럼사용)에 의해 결정하고, 물질이 96% 순도를 가짐을 나타낸다.

MS ('마술탄환' 매트릭스 중의 FAB) m/e (1%) 522(100%, $(M+H)^+$), 544(28%, $(M+Na)^+$)

상기 화합물을 이어지는 킬레이트화 연구에 직접 사용하였다.

[실시예 3 : [Lu(PA-DOTAMA)]의 제조]

과량의 루테튬(Lu^{3+}) 이온 (pH 6.0인 5mM $Lu(OAc)_3$ 400㎕, 0.50M 나트륨 아세테이트)을 PA-H$(NH_4)_2$ DOTAMA (증류수 중의 5mM PA-H$(NH_4)_2$ DOT AMA 100㎕)의 용액에 가하였다. 상기 생성물의 HPLC 크로마토그래프는 체류 시간이 3.53 및 3.66분인 두개의 피크(두개의 대장체의 형성에 기인함)을 보인다(100㎜ Econosphere C18 칼럼, 0.05M 암모늄 아세테이트, pH=6:아세토니트릴 95:5 내지 30:70에서 10분 동안, 254㎚에서 1㎖/분, 휴렛-펙커드 1090 액체 크로마토그래피). 유리 리간드, PA-H$(NH_4)_2$ DOTAMA의 체류 시간은 1.85분이었다.

[실시예 4 : SCN-PA-DOTAMA의 제조.]

출발 아미드, PA-H$(NH_4)_2$ DOTAMA (23㎎)을 증류수 3㎖에 용해시키고, 티오포스겐 (15.8㎕)을 가하였다. 혼합물을 혼합기(Mixxor™) 중에서 약 2분 동안 강하게 혼합하였다. 과량의 티오포스겐을 3회의 클로로포름 1㎖로 추출하였다. 수성층을 아세토니트릴 20㎖에 가하고 용매를 실온에서 회전 증발기 상에서 제거하였다. 고체를 실온에서 진공 라인 상에서 2시간 동안 건조시켰다.

고속 원자 충격 질량 스펙트럼, m/e 565 및 587(양이온, 각각 $[M+H^+]^+$ 및 $[M+Na^+]^+$) 및 m/e 563 및 585(음이온, 각각 $[M-H^+]^-$ 및 $[M-2H^+ +Na^+]^-$).

상기 화합물을 증류수 약 4㎖에 용해시키고, -70℃에서 저장하였다.

[실시예 5 : [Lu(SCN-PADOTAMA)]의 제조.]

루테튬 트리클로라이드 ($LuCl_3 \cdot 6H_2O$, 5.0㎎)를 SCN-PA-DOTAMA 용액 (실시예 4와 같이 제조) 1㎖에 용해시키고, 생성된 용액을 pH 미터를 사용하고, 0.10M 수산화나트륨을 가하여 약 pH=6.4가 되도록 적정하였다. 용액을 실온에서 회전 증발기 상에서 건고시키고, 진공 라인상에서 건조시켰다. 회수된 생성물의 HPLC 체류 시간은 6.25 및 6.28 분 (두개의 부분입체이성체, 100㎜ Econosphere™ C18 3μ 칼럼, 0.05M 암모늄 아세테이트, pH=6:아세토니트릴 95:5 내지 30:70에서 10분 동안, 1㎖/분, 254㎚, 휴렛-펙커드 1090 액체 크로마토그래프). 고속 원자 충격 질량 스펙트럼, m/e 737 및 759(양이온, 각각 $[M+H^+]^+$ 및 $[M+Na^+]^+$) 및 m/e 735(음이온, $[M-H^+]^-$).

[실시예 6 : [Lu(PA-DODADA]Cl의 제조.]

이성체의 혼합물로서 출발 아미드, PA-H(NH_4)$_2$DODADA (20㎎) 및 $LuCl_3 \cdot 6H_2O$ 14㎎을 pH=6.0의 증류수 2㎖에 용해시켰다. 이어서 용매를 회전 증발기 상에서 제거하고, 샘플을 50℃에서 진공 오븐에서 건조시켰다. 상기 생성물의 HPLC 크로마토그래프는 체류 시간이 4.58 및 4.66분인 두개의 피크(다양한 이성체의 형성에 기인함)을 보인다(HPLC는 실시예 5에서와 같은 것이 바람직하다). 유리 리간드, PA-H(NH_4)$_2$DODADA(2개의 이성체)의 체류 시간은 2.88 및 3.12분이다. 고속 원자 충격 질량 스펙트럼, m/e 694(양이온, M^+) 및 m/e 692 및 729 (음이온, $[M^+-2H^+]^-$) 및 $[M^+-H^++Cl^-]^-$).

[실시예 7 : SCN-PA-DOTAMA-^{177}Lu의 제조.]

0.05N 염산 및 HEPES 완충액 (1.0M, pH7.0)중의 ^{177}Lu(0.7mM) 25㎕의 혼합물에 SCN-PA-DOTAMA 용액(H_2O중의 5mM) 4㎕를 가하였다. 이를 약 5초 동안 세게 섞어주고, 실온에서 5분 동안 방치한후, PRP-1Mini-Clean™(미합중국 일리노이 디어필드 소재의 Alltech Associates, Inc. 사의 상표명) 카드리지 (80㎕)상에서 정제하였다. SCN-PA-DOTAMA-^{177}Lu 착화합물의 수율은 10% 아세토니트릴을 함유하는 시트레이트 완충액 (0.25M, pH7.0)으로 용출시키면서 GF-250 칼럼 (du Pont™ Zorbax Bio 시리즈, 9.4mmIDx25cm)상에서 HPLC 분석에 의해 결정했을때 약 75%였다. 상기 HPLC 시스템에는 UV(280nm) 및 방사성 이중 감지기(미합중국 캘리포니아 소재의 Applied Biosystems Inc. 사의 Spectro 757 UV 감지기 및 독일의 Berthold Analytical Inst. 사의 HPLC 방사성 감지기)가 장착되어 있다.

^{177}Lu 착화합물을 정제하기 위해, 킬레이트화 혼합물을 PRP-1 카드리지상에 충진시키고, 아세토니트릴 800㎕, 물 400㎕ 및 세척 완충액(50mM 카보네이트 중의 10% 아세토니트릴, pH9.5) 800㎕로 전처리하고, 동일한 세척 완충액 800㎕로 세척한후, 아세토니트릴-카보네이트 완충액 (2:1) 혼합물 중에서 SCN-PA-DOTAMA-^{177}Lu 착화합물을 용출시켰다. 용출액의 처음 50㎕는 버렸다. 목적 화합물은 이어지는 50㎕에 들어있다. SCN-PA-DOTAMA-^{177}Lu 착화합물을 실시예 5의 확인 샘플의 HPLC상의 체류 시간과 비교하여 확인하였다.

[실시예 8 : PA-DOTAMA-^{177}Lu F(ab')$_2$ CC49 결합체의 제조]

F(ab')$_2$ CC49는 문헌[Lamoyi 및 Nisonoff, J. Immunol. Methods, 56, 235-243(1983)]]에 기술된 절차에 따라 IgG CC49의 효소적 분해로 제조하고, 카보네이트 완충액 (50mM, pH9.5)으로 교환하고, 약 16㎎/㎖가 되도록 농축하였다. 항체 용액(25mmol) 170㎕에 실시예 7에서 기술한 바와 같이 제조한 SCN-PA DOTAM A-^{177}Lu 착화합물(8.7nmol; 3.8mCi) 30㎕를 가하였다. 상기 용액을 약 5초 동안 세게 섞어주고 실온(약 22℃)에서 2시간 동안 방치하였다. 이어서 GF-250 칼럼상의 HPLC에 의해 결합이 진행되었다. ^{177}Lu의 53%가 2시간 후에 항체 당 평균 BFC의 수가 약 0.2로 계산되는 정도로 항체에 결합하였다. 종결시에, ^{177}Lu 표지된 F(ab')$_2$는 4℃에서 2분간 du Pont Sorval 원심분리기(모델 RT 6000B, 2900rpm)상에서, 세파덱스 G-25 칼럼 (2.2; 미합중국 오하이오 애크론 소재의 Isolab Inc. 사의 QS-2B)으로 원심 겔 여과에 의해 정제하였다.

^{177}Lu 표지된 F(ad')$_2$의 완전성은 GF-250(Sivakoff, Biochrom., 1(1), 42-48(1986)의 방법에 따름) 상의 HPLC, 방사선 자동 사진법과 결합된 겔 전기영동법 및 면역 방사선 시험분석 (IRMA)에 의한 면역 반응법에 의해 증명되었다.

[실시예 9 : SCN-PA-DODADA-^{177}Lu 착화합물의 제조.]

PA-(NA_4)$_2$DODADA(물중의 5mM 용액 4㎕)를 ^{177}Lu (0.7mM; 0.05N 염산) 25㎕와 혼합하였다. 상기에 HEPES 완충액 (1.0M, pH7)을 가하였다. 상기를 세게 섞어주고, 사욕중에서 90℃에서 30분동안 가열하였다. 킬레이트화의 수율은 ^{177}Lu의 활성을 기준으로하여 86%이다. 확인은 실시예 6에 기술된 바와 같이 제조된 확인 샘플과 비교하여 수행하였다.

실온에서 티오포스겐 용액 (아세토니트릴 중에서 1%) 10㎕를 첨가하여 ^{177}Lu 킬레이트를 유도시켰다. 5 내지 15분 동안 반응을 지속시킨후, ^{177}Lu-SCN-PA-DOTADA 착화합물을 실시예 7에서 기술한 바와 같이, PRP-1 Mini Clean™ 카트리지 상에서 정제하였다.

[실시예 10 : PA-DODADA-^{177}Lu 표지된 F(ab') CC49의 제조.]

PA-DODADA-^{177}Lu의 F(ab')$_2$CC49에의 결합물은 실시예 8에 기술된 바와 같이 제조하였다. SCN-PA-DODADA-^{177}Lu가 항체에 결합하는 결합 속도는 DOTA MA 및 DOTA에 대해 관찰된 것 보다 상당히 빠르다(PCT 출원 번호 WO89/02788 참조), 즉, 실온 (22℃) 및 약 1.25x10^{-4}M의 항체 농도에서 카보네이트 완충액 (pH9.5) 중의 1시간 동안에 SCN-PA-DOTAMA-^{177}Lu에 대한 약 37%에 비해 50% 크고, SCN-PA-DOTA-^{177}Lu에 대한 30% 보다 작다.

Lu-177 표지된 항체의 완전성은 실시예 8에 기술된 바와 같이 표준 생화학 기법에 의해 증명된다.

[실시예 11 : 생체분포 비교를 위한 PA-DOTA-^{177}Lu 표지된 F(ab')$_2$CC49의 제조.]

표제 화합물을 SCN-PA-DOTA가 출발 2작용성 킬레이트제인 것을 제외하고는 실시예 8 및 10에 기술된 절차에 따라 제조하였다. PA-DOTA는 PCT 특허원 번호 WO 89/02788에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[실시예 12 : PA-DATA-^{177}Lu, PA-DOTAMA-^{177}Lu, PA-DODADA-^{177}Lu 표지된 IgG CC49의 제조.]

전체 항체 결합체를 손상되지 않은 단클론성 항체 CC49(전체 IgG)를 사용함을 제외하고는 실시예 8, 10 및 11에 기술된 유사한 방법에 따라 제조하였다. 또한, SCN-BFC 킬레이트의 결합 속도는 SCN-PA-DODADA > SCN-PA-DOTAMA > SCN-PA-DOTA의 순서이다.

[실시예 13 : ^{177}Lu PA-DOTAMA 및 ^{177}Lu PA-DODADA 항체 결합체의 시험관내 안정성.]

본 실험은 리소좀의 pH 4 내지 5에서, 또는 디에틸렌트리아민 펜타아세트산 (DTPA)와 같은 기타 킬레이트제의 존재하에 ^{177}Lu BFC의 안정성을 시험하기 위해 고안되었다. 따라서, 실시예 8, 10 및 11에 따라 제조한 항체 결합체를 아세테이트 완충액 (0.2M; pH4 및 pH6에서)에서 또는 DTPA 용액 (PBS중의 0.25M, pH7.4)에서 실온 및 항체 농도 약 10μM에서 배양하였다. 항체로부터의 Lu-177의 손실은 GF-250 칼럼상의 HPLC에 의해 결정하였다. 표 1에 요약되고, 항체에 결합되어 남아있는 % Lu-177로 표현된 결과는 상이한 BFC's로부터 유도된 3개의 결합체에 대한 비교가능한 안정성을 예시한다.

[표 1]

다양한 ^{177}Lu BFC-항체 결합체의 안정성

(항체에 남아있는 % Lu-177)

시간, hr	0	18	48	72
PA-DOTAMA				
아세테이트 중, pH 6	99.4	99.2	99.1	99.1
아세테이트 중, pH 4	99.4	98.4	98.6	98.9
DTPA/PBS 중	99.4	99.4	99.3	99.3
PA-DODADA				
아세테이트 중, pH 6	99.4	99.3	99.1	99.1
아세테이트 중, pH 4	99.4	97.8	97.4	97.4
DTPA/PBS 중	99.4	99.4	99.5	99.5
PA-DOTA (대조예)				
아세테이트 중, pH 6	99.2	99.3	98.7	99.5
아세테이트 중, pH 4	99.2	99.1	99.2	99.1
DTPA/PBS 중	99.2	99.5	99.6	99.9

[실시예 14 : ^{177}Lu PA-DOTAMA, PA-DODADA, 및 PA-DOTA 표지된 F(ab')$_2$ 및 IgG CC49의 동물 생체분포 연구.]

^{177}Lu-BFC 표지된 항체의 생체내 집중화는 약 4주된 Balb/c 마우스(Charles River Breeding Laboratories)에서 결정되었다. 웅성 Balb/c 마우스에 꼬리 정맥을 통해 PBS 50㎕중의 ^{177}Lu 표지된 항체 (7 내지 10 ㎍) 약 10μ Ci로 주사하였다. 마우스를 다양한 시간 후에 희생시켰다. 방혈후, 선택된 기관/조직을 절개하고, 칭량하고, 감마 게수기에서 방사성을 측정하였다. 각각의 조직에서 ^{177}Lu의 분당 계수(CPM)가 결정되고, 주사된 용약 당 조직 그램당 CPM을 100으로 곱하여 표현하였다(% 주사된 용량/그램). CC49 F(ab')$_2$에 접합된 킬레이트 PA-DOTA, PA-DOTAMA 및 PA-DODADA는 표 2a, b 및 c에 주어진다.

[표 2a]

(대조예)

[^{177}Lu-PA-DOTA-F(ab')$_2$] CC49로서 주사된 ^{177}Lu의 생체분포

% 주사된 용량/그램 (n=5)

기관	5 시간		24 시간		47 시간		120 시간	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
혈액	26.36	2.16	5.14	0.68	1.50	0.15	0.10	0.03
간	12.60	1.22	10.93	0.87	9.39	0.56	4.36	0.46
비장	9.72	1.02	8.77	0.92	9.28	0.95	4.74	0.48
신장	56.63	7.85	98.12	11.56	89.90	2.73	35.19	5.44
대퇴골	2.94	0.94	3.25	0.41	2.71	0.32	1.23	0.12

[표 2b]

[^{177}Lu-PA-DOTAMA-F(ab')$_2$] CC49로서 주사된 ^{177}Lu의 생체분포

% 주사된 용량/그램 (n=5)

기관	5 시간		24 시간		47 시간		120 시간	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
혈액	24.28	0.59	5.22	0.31	1.28	0.20	0.10	0.01
간	11.28	0.67	11.25	1.08	8.02	1.00	4.06	0.30
비장	9.72	0.65	9.03	1.02	8.22	0.76	4.43	0.43
								n=4,a
신장	64.03	6.31	104.96	8.72	87.25	8.30	39.41	1.11
대퇴골	2.73	0.34	2.85	0.35	2.17	0.51	0.90	0.05
								n=4,a

[a] 하나의 조직 값은 p-05값보다 큰 통계값 때문에 거부되었다.

[표 2c]

[^{177}Lu-PA-DODADA-F(ab')$_2$] CC49로서 주사된 ^{177}Lu의 생체분포

% 주사된 용량/그램 (n=5)

기관	5 시간		24 시간		47 시간		120 시간	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
혈액	25.85	2.20	4.69	0.07	0.99	0.17	0.13	0.01
				n=4,a				
간	12.37	1.02	11.20	0.84	8.94	0.58	4.54	0.45
비장	10.02	0.65	9.86	0.77	9.31	1.03	7.14	0.12
								n=4,a
신장	65.55	1.15	108.91	8.29	95.49	5.78	47.48	3.61
		n=4,a						
대퇴골	3.83	0.36	3.25	0.19	2.60	0.23	1.53	0.24
				n=4,a				

[a] 하나의 조직 값은 p-05값보다 큰 통계값 때문에 거부되었다.

결과는 CC49의 F(ab')$_2$ 단편에 결합되었을 경우 생체 분포에 관해서는 PA-DOTA, PA-DOTAMA 및 PA-DODADA 2 작용성 킬레이트제간에 유사함을 보인다. 데이타는 또한 특히 긴 시점에서 (120 시간) PA-DOTA F(ab')$_2$ 결합체에 비하여 PA-DOTAMA F(ab')$_2$ 결합체의 경우 뼈에 의한 ^{177}Lu의 낮은 섭취를 보인다.

CC49 F(ab')$_2$에 결합된 킬레이트의 생체 분포 결과는 표 2D 및 E에 주어진다.

[표 2d]

(대조용)

[^{177}Lu-PA-DOTA-F(ab')$_2$] CC49로서 주사된 ^{177}Lu의 생체분포

% 주사된 용량/그램 (n=5)

기관	24 시간		1 주		2 주		3 주	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
혈액	25.95	2.53	15.64	0.76	11.34	0.37	7.45	0.49
						n=4,a		
간	9.01	0.70	6.60	0.31	6.39	0.82	4.54	0.42
				n=4,a				
비장	8.39	0.74	8.30	1.18	7.70	1.35	6.08	0.44
신장	13.52	0.93	6.97	0.56	4.41	0.94	2.36	0.11
대퇴골	3.17	0.41	2.61	0.25	2.20	0.24	1.52	0.26
						n=4,a		

[a] 하나의 조직 값은 p-05값보다 큰 통계값 때문에 거부되었다.

[표 2e]

[^{177}Lu-PA-DOTA-F(ab')$_2$] CC49로서 주사된 ^{177}Lu의 생체분포

% 주사된 용량/그램 (n=5) .

기관	24 시간		1 주		2 주		3 주	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
혈액	27.74	1.01	16.78	2.33	13.10	1.90	5.31	0.65
간	8.93	0.80	7.59	0.96	5.76	0.95	4.31	0.15 n=4,a
비장	7.39	3.61	9.16	1.11	8.55	1.16	4.57	0.23
신장	19.08	1.44	7.27	0.21 n=4,a	4.62	0.58	2.17	0.26
대퇴골	3.80	0.34	2.92	0.38	2.33	0.89	0.83	0.28

[a] 하나의 조직 값은 p-05값보다 큰 통계값 때문에 거부되었다.

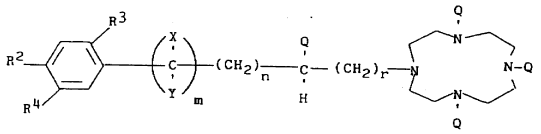
데이타는 또한 긴 시점에서 (3 주) PA-DOTA 결합체에 비하여 PA-DOTAMA F(ab')$_2$ 결합체의 경우 뼈에 의한 ^{177}Lu의 낮은 섭취를 보인다.

본 발명의 기타 실시태양은 본 원에 개시된 설명 또는 발명의 실행을 고려하여 당분야의 숙련가에게는 명백할 것이다. 설명 및 실시예는 예시만을 위한 것이며 본 발명의 진실한 범주 및 진의는 하기의 특허청구범위에 의해 나타난다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y 또는 Sc 중에서 선택된 금속 이온과 착화된 하기 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 착화합물 :



(I)

상기 식에서, Q는 각각 독립적으로 수소, $(CHR^5)_pCO_2R$, 또는 $(CHR^5)_pC(O)N(R^6)_2$ 이고, 단 하나 이상의 Q는 $(CHR^5)_pC(O)N(R^6)_2$ 이고; R은 각각 독립적으로 수소, 벤질 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^5는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬 또는 -(C_1-C_2 알킬)페닐이고; R^6은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_9 알킬 또는 -(C_1-C_2 알킬)페닐이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 수소이거나 또는 인접 X 및 Y와 함께 추가의 탄소-탄소 결합을 형성하여 알켄 또는 알킨을 생성할 수도 있고; n은 0 또는 1 이고; m 은 0 내지 10 의 정수이고; p는 0, 1 또는 2 이고; r은 0 또는 1 이고; 단, X 및/또는 Y가 추가의 탄소-탄소 결합을 형성할 경우 n은 오직 1 이고, R^2 및 R^4는 독립적으로 수소, 아미노, 이소티오시아네이토, 세미카브아지도, 티오세미카브아지도, 말레이미도, 브로모아세트아미도 또는 카복실이고; R^3은 C_1-C_4 알콕시, $-OCH_2CO_2H$, 하이드록시 또는 수소이고; 단, R^2 및 R^4는 둘다 수소일 수는 없으나 R^2 및 R^4 중의 하나는 수소이어야 한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 금속 이온이 ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{149}Pm, ^{159}Gd, ^{140}La, ^{177}Lu, ^{175}Yb, ^{47}Sc 또는 ^{142}Pr인 착화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 일반식 (I)의 X 및 Y가 수소이고, r이 0이고, m이 0 내지 5의 정수인 착화합물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 화합물이 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카복시-3-(4-니트로페닐)프로필)-비스-4,7-N,N-(카복시메틸)-10-N-(카복스아미도메틸)사이클로도데칸; 1,4,7,10-테트라아자-1-N-(1-카복시-3-(4-아미노페닐)프로필)-비스-4,7-N,N-(카복시메틸)-10-N-(카복스아미도메틸)사이클로도데칸; 1,4,7,10-테트라-1-N-(1-카복시-3-(4-아미노페닐)프로필)-7-N-(1-카복시메틸)-비스-4,10-N,N-(카복스아미도메틸)사이클로도데칸; 또는 1,4,7, 10-테트라아자-1-N-(1-카복시-3-(4-니트로페닐)프로필)-7-N-(1-카복시메틸)-비스-4,10-N,N-(카복스아미도메틸) 사이클로도데칸인 착화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 금속 이온이 ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{90}Y 또는 ^{177}Lu 인 착화합물.

청구항 6

항체 또는 항체 단편에 공유 결합된 제1항의 착화합물을 포함하는 결합체(conjugate).

청구항 7

제6항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 단클론성 항체 또는 그의 단편인 결합체.

청구항 8

제6항 또는 제7항의 결합체와 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 종양, 마이코플라스마, 분화체 및 기타 세포막 항원, 병원체표면항원, 독소, 효소, 알레르기원, 약물, 생물학적 활성분자, 박테리아, 곰팡이, 바이러스 및 기생충과 관련된 질환을 치료 또는 진단하기 위한 약제.

청구항 9

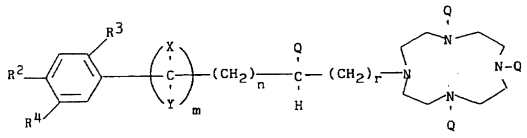
효과량의 제8항의 약제를, 인간을 제외한 포유 동물에 투여함을 포함하는, 인간을 제외한 포유동물의 질환을 진단하는 방법.

청구항 10

효과량의 제8항의 약제를, 인간을 제외한 포유 동물에 투여함을 포함하는, 인간을 제외한 포유동물의 질환을 치료하는 방법.

청구항 11

하기 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 :



(I)

상기 식에서, Q는 각각 독립적으로 수소, $(CHR^5)_PCO_2R$, 또는 $(CHR^5)_PC(O)N(R^6)_2$ 이고, 단 하나 이상의 Q는 $(CHR^5)_PC(O)N(R^6)_2$ 이고; R은 각각 독립적으로 수소, 벤질 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^5는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬 또는 -(C_1-C_2 알킬)페닐이고; R^6은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_9 알킬 또는 -(C_1-C_2 알킬)페닐이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 수소이거나 또는 인접 X 및 Y와 함께 추가의 탄소-탄소 결합을 형성하여 알켄 또는 알킨을 생성할 수도 있고; n은 0 또는 1 이고; m 은 0 내지 10 의 정수이고; p는 0, 1 또는 2 이고; r은 0 또는 1 이고; 단, X 및/또는 Y가 추가의 탄소-탄소 결합을 형성할 경우 n은 오직 1 이고, R^2 및 R^4는 독립적으로 수소, 아미노, 이소티오시아네이토, 세미카브아지도, 티오세미카브아지도, 말레이미도, 브로모아세트아미도 또는 카복실이고; R^3은 C_1-C_4 알콕시, $-OCH_2CO_2H$, 하이드록시 또는 수소이고; 단, R^2 및 R^4는 둘다 수소일 수는 없으나 R^2 및 R^4 중의 하나는 수소이어야 한다.