(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146013
(43) 공개일자 2024년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/0459 (2013.01)
A61K 51/0402 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7028652
(22) 출원일자(국제) 2023년01월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/052117
(87) 국제공개번호 WO 2023/148116
국제공개일자 2023년08월10일
(30) 우선권주장
22154652.6 2022년02월01일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자
그륀 피올라
스위스 6460 알트도르프/우리 바이쓰하우스마테 메르크 앤드 씨에 알트도르프 씨/오
렌츠-마리-루이스
스위스 6460 알트도르프/우리 바이쓰하우스마테 메르크 앤드 씨에 알트도르프 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

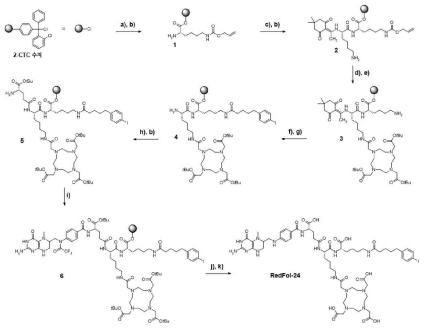
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **치료진단적 폴레이트 접합체**

(57) 요 약

본 개시물은 5-메틸테트라히드로폴레이트, 방사성금속 (radiometal) M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터, 및 알부민 결합제 5-(*p*-요오도페닐)펜타노에이트를 포함하는 새로운 폴레이트-접합체에 관한 것이며, 진단 영상화, 방사성핵종 치료요법 또는 치료진단적 (theragnostic) 적용에서 이러한 접합체 및/또는 이의 약학 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

대 표 도



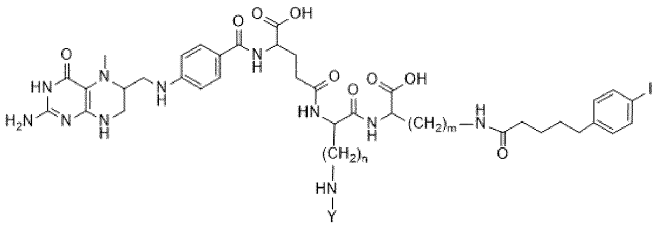
(52) CPC특허분류
A61K 51/0497 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
모저 루돌프
스위스 6460 알트도르프/우리 바이쓰하우스마테 메르크 앤드 씨에 알트도르프 씨/오
쉬블리 로거
스위스 5232 빌리겐 포어슙스슈트라쎄 111 파울 셔러 인스티튜트 씨/오
뮐러 크리스티나 막달레나
스위스 5232 빌리겐 포어슙스슈트라쎄 111 파울 셔러 인스티튜트 씨/오
데베를레 루이자 마리아
스위스 5232 빌리겐 포어슙스슈트라쎄 111 파울 셔러 인스티튜트 씨/오
벡커 안나 엘리자베트
스위스 5232 빌리겐 포어슙스슈트라쎄 111 파울 셔러 인스티튜트 씨/오
부쓸링거 자라 도리나
스위스 5232 빌리겐 포어슙스슈트라쎄 111 파울 셔러 인스티튜트 씨/오

명 세 서

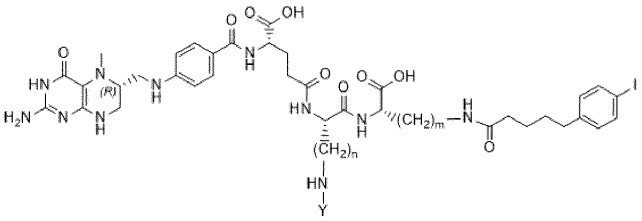
청구범위

청구항 1

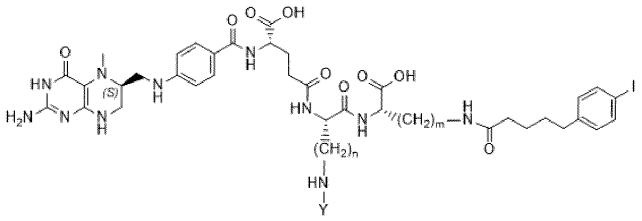
식 I, Ia 또는 Ib 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



I



Ia



Ib

식 중에서,

Y 는 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터이고,

n 은 1 내지 8 이고,

m 은 1 내지 8 임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 방사성금속 킬레이터가 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 p-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 p-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM 및 MECAM 에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 임의 배위된 방사성금속 M 이 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru,

^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

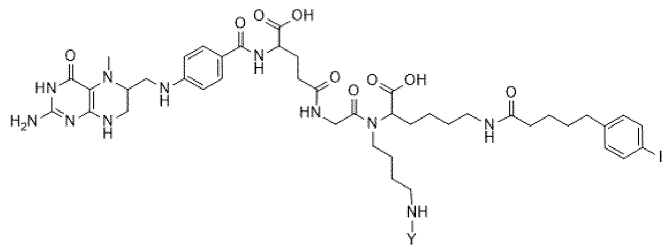
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

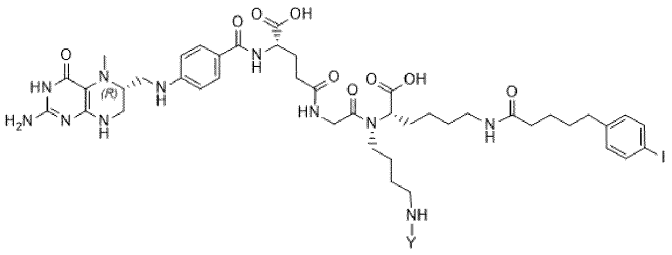
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 4 이고, m 이 4 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

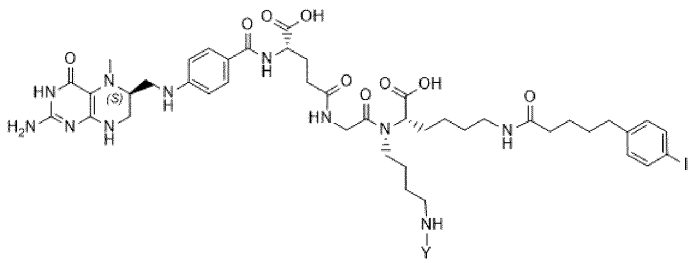
제 1 항에 있어서, 식 II, IIa 또는 IIb 를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



II



IIa



IIb

식 중에서, Y 은 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터임.

청구항 8

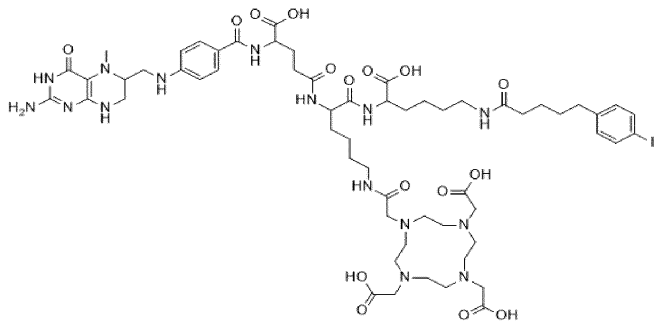
제 7 항에 있어서, 방사성금속 킬레이터가 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 p-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 p-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM 및 MECAM 에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

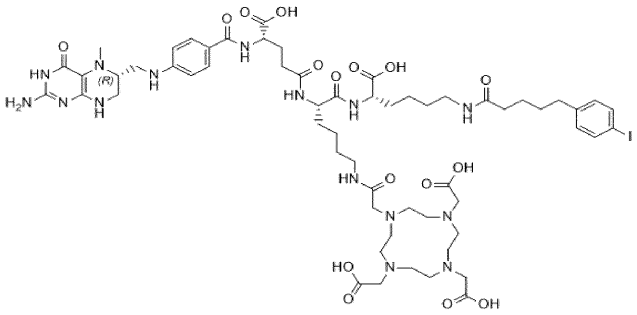
제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 임의 배위된 방사성금속 M 이 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

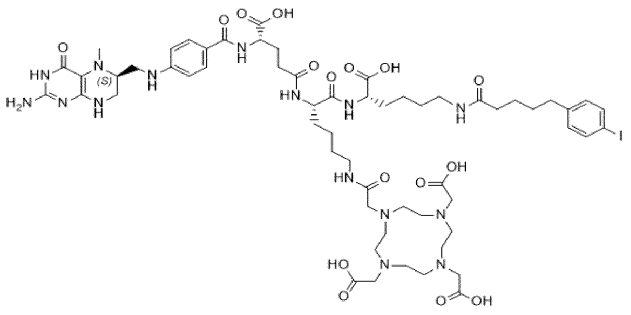
제 1 항에 있어서, 식 III, IIIa 또는 IIIb 을 가지며 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



III



IIIa



IIIb

청구항 11

제 10 항에 있어서, 임의 배위된 방사성금속 M 이 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 진단 영상화제로서 또는 방사선치료제로서 또는 치료진단제로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관내 또는 생체내에서 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상화에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계 및 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상을 수득하는 단계를 포함하는, 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상화에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 계획 및/또는 진행중인 치료적 처우 (therapeutic treatment) 의 효과의 모니터링을 위한 진단 영상화제로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체의 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 치료될 조직 내에 적어도 하나의 화합물을 국부화하는 단계, 및 조직을 방사선 처리하여 원하는 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하는 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 진단적 유효량으로 투여하여 진단 영상을 수득하는 단계, 및 (ii) 종양 치료를 위해 적어도 하나의 추가의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 종양의 치료 계획 및/또는 모니터링 및/또는 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 단계 (i) 의 적어도 하나의 화합물이 진단 화합물이고, 단계 (ii) 의 적어도 하나의 추가

화합물이 방사선치료 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서, 단계 (i) 에서 진단적 유효량으로 투여된 적어도 하나의 화합물로부터 수득한 진단 영상이 치료를 위해 단계 (ii) 에서 투여된 적어도 하나의 추가 화합물의 치료적 유효량을 결정하는데 사용되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계, 및 상기 세포 또는 세포 집단의 진단 영상을 수득하는 단계를 포함하는, 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상화를 위한 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 진단 영상화가 시험관내 또는 생체내에서 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단에서 수행되는 것인 방법.

청구항 24

조직 샘플을 결합이 일어나도록 허용하는 충분한 시간 및 조건으로, 진단적 유효량으로의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 단계 및 이러한 결합을 PET 영상화에 의해 검출하는 단계를 포함하는 상기 조직 샘플에서 폴레이트 수용체를 발현하는 세포의 시험관내 검출을 위한 방법.

청구항 25

(i) 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계, 및 (ii) 상기 적어도 하나의 화합물로부터 신호를 검출함으로써 PET 를 사용하여 진단 영상화를 수행하는 단계를 포함하는 대상체를 진단 영상화 또는 모니터링하기 위한 방법.

청구항 26

(i) 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 진단적 유효량으로 투여하여 진단 영상을 수득하는 단계, 및 (ii) 치료를 위해 투여될 적어도 하나의 추가의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 결정하는 단계를 포함하는 대상체에서 치료의 치료 계획을 위한 방법.

청구항 27

(i) 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계, (ii) 치료될 조직에서 적어도 하나의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 진단 영상을 수득하는 단계, (iii) 적어도 하나의 추가의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료적 유효량으로 투여하는 단계 및 (iv) 조직을 방사선 처리하여 원하는 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하는 치료진단적 적용을 위한 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 단계 (i) 의 적어도 하나의 화합물이 진단 영상화 화합물이고, 단계 (ii) 의 적어도 하나의 추가 화합물이 방사선치료 화합물인 방법.

청구항 29

제 27 항 또는 제 28 항에 있어서, 단계 (ii) 에서 수득한 진단 영상이 치료를 위해 단계 (iii) 에서 투여된 적어도 하나의 추가 화합물의 치료적 유효량을 결정하는데 사용되는 것인 방법.

청구항 30

제 22 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 암 진단 또는 치료요법의 임의의 다른 방법과 조합으로 사용

되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시물은 5-메틸테트라히드로폴레이트, 방사성금속 (radiometal) M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터, 및 알부민 결합제 5-(*p*-요오도페닐)펜타노에이트를 포함하는 새로운 폴레이트-접합체에 관한 것이며, 진단 영상화, 방사성핵종 치료요법 또는 치료진단적 (theragnostic) 적용에서 이러한 접합체 및/또는 이의 약학 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 폴레이트 수용체-알파 (본원에서 FR 로 지칭함) 는 다양한 종양 유형, 그 중에서 난소, 폐, 유방, 신장 및 결장직장 암에서 과발현되는 막-관련 당단백질이다 (Parker, N. et al, Anal Bioch 2005, 338, (2), 284-93; Low, P. S. et al., Curr Opin Chem Biol 2009, 13, (3), 256-62). 건강한 조직에서, FR 은 단지 몇몇 부위에서 발현되며, 그 중에서 가장 중요하게는 신장의 근위 세뇨관 세포에서 발현된다 (Holm, J. et al., Kidney Int 1992, 41, (1), 50-5; Birn, H. et. al., J Am Soc Nephrol: JASN 2005, 16, (3), 608-15). 따라서, 이는 핵 영상화 및 표적화된 방사성핵종 치료요법을 위한 유망한 종양-관련 단백질이다 (Low, P. S. et al., Acc Chem Res 2008, 41, (1), 120-9; Muller, C. Curr Pharm Design 2012, 18, (8), 1058-83.). 폴산 (폴레이트 비타민의 산화된 버전) 뿐만 아니라 5- 메틸테트라히드로폴산 (5-MTHF; 4 개의 입체이성질체 [6R-/6S- 및 L-Glu/D-Glu] 중 어느 하나로서 제조될 수 있는 환원된 폴레이트 형태) 은 FR (나노몰 범위의 K_D) 에 높은 친화성으로 결합하는데, 이는 세포내이입 (endocytosis) 을 통해 내재화된다 (Kamen, B. A. et al., Adv Drug Deliv Rev 2004, 56, (8), 1085-97). 따라서, 폴산은 FR-발현 암의 영상화 및 치료요법을 위한 부착된 진단 및 치료 페이로드 (payload) 가 전달되도록 표적화제로서 사용되었다 (Low, P. S. et al., Acc Chem Res 2008, 41, (1)). 개발된 폴레이트 방사성접합체 중 단지 몇몇, 그 중에서 [^{111}In]In-DTPA-폴레이트 및 [^{99m}Tc]Tc-EC20 (Etarfolatide™, Endocyte Inc.) (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) 을 위함) (Siegel, B. A. et al., J Nucl Med 2003, 44, (5), 700-7; Fisher, R. E. et al, J Nucl Med 2008, 49, (6), 899-906) 및 ^{18}F-AzaFol (3'-아자-2'-[^{18}F]플루오로폴산) (양전자 방출 단층촬영 (PET) 을 위함) (Gnesin, S. et al., EJNMMI Res 2020, 10, (1), 32) 이 임상에서 사용되었다.

[0003] 마우스에서의 전임상 연구를 기반으로 하여, 폴레이트 방사성접합체의 치료적 적용에 관한 주요 관심사는 폴레이트 방사성접합체의 높은 신장 축적의 결과로서 신장에 대한 손상의 잠재적인 위험 (방사성신독성) 을 언급한다 (Muller, C. et al., Nucl Med Biol 2011, 38, (5), 715-23). 알부민 결합제로서 4-(*p*-요오도페닐)부탄산 (Dumelin, C. E. et al., Angew Chem Int Ed Engl 2008, 47, (17), 3196-201) 을 폴레이트 방사성접합체 구조 ([^{177}Lu]Lu-cm09 (Muller, C. et al., J Nucl Med 2013, 54, (1), 124-31) 및 [^{177}Lu]Lu-cm10 (Muller et al, J Nucl Med 2014, 55, (10), 1658-64, 본원에서 [^{177}Lu]Lu-OxFol-1 로 지칭함)) 에 혼입하는 것은 이들의 약동학적 특성에 긍정적인 영향을 가졌다. 알부민-결합 특성으로 인해, 폴레이트 방사성접합체의 혈액 순환이 향상되었으며, 이는 종양 축적을 증가시키고 신장에서 정체를 감소시켜, 따라서 종양-대-신장 비를 상당히 개선시켰다 (Muller, C. et al., J Nucl Med 2013, 54, (1), 124-31; Siwowska, K. et al. Mol Pharm 2017, 14, (2), 523-532). 5-메틸테트라히드로폴레이트 (5-MTHF) 를 표적화제로서 포함하는 알부민-결합 방사성접합체의 사용은 높은 종양-대-신장 비를 나타내었고, 그 결과 각각의 폴산 기반 화합물 [^{177}Lu]Lu-OxFol-1 에 비하여 우수한 치료 효과를 나타내었다 (Guzik, P. et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021, 48, 972-983).

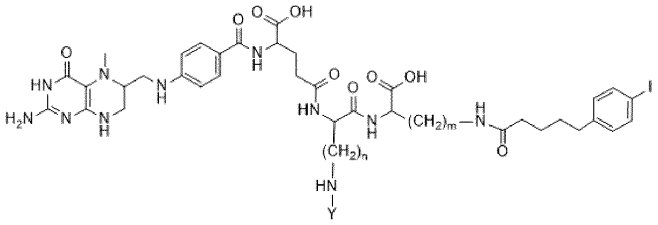
발명의 내용

[0004] **발명의 개요**

[0005] 본 개시물은 제 1 양태에서 5-메틸테트라히드로폴레이트, 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터, 및 알부민 결합제로서 5-(*p*-요오도페닐)펜타노에이트를 포함하는 새로운 폴레이트-접합체에 관한 것이다.

[0006] 한 특정 구현예에서, 새로운 폴레이트 접합체는 식 I 의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 (또는 입체이성질체의

조합), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.



I

[0007]

[0008] 식 중에서, Y 는 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터이고, n 은 1 내지 8 이고, m 은 1 내지 8 이다.

[0009] 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 *p*-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, AAZTA, HP-DO3A, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 *p*-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, MECAM, AAZTA, 바람직하게는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 NOTA, DOTA, DTPA, DO3A, HP-DO3A, EDTA, TETA, DOTMA, AAZTA 에서 선택된다. 방사성금속 킬레이터, 예를 들어 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트는 본 개시물의 화합물에 그의 카르복실레이트 기 중 하나의 아미드 커플링을 통해 공유 결합된다.

[0010] 방사성금속 킬레이터는 방사성금속 M 을 배위할 수 있거나 배위하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0011] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0012] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0013] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0014] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

[0015] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0016] 일부 구현예에서, n 은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 이다. 일부 구현예에서, m 은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 이다. 일부 구현예에서, n 은 4 이고, m 은 4 이다.

[0017] 추가 양태에서 본 개시물은 진단 영상화, 방사성핵종 치료요법 또는 치료진단적 적용에서 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시물의 방법의 대상체는 포유동물, 예컨대 동물 또는 인간이다. 일부 구현예에서, 본 개시물의 방법의 대상체는 인간이다.

[0018] 추가 양태에서 본 개시물은 본 개시물의 화합물을 제조하는데 필요한 모든 성분을 함유하는 단일 또는 다중-바이알 키트를 제공한다.

[0019] 본 개시물의 기타 특성 및 이점은 하기의 이의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0020] 설명 및 구현예는 그의 범주를 제한하지 않으면서 본 개시물의 성질 및 특징을 이해하기 위한 개요 또는 프레임워크를 제공하도록 의도된다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1. RedFol-24 의 합성 모식도: a) Fmoc-Lys(Alloc)-OH, DIPEA (DMF 중); o/n; b) DMF 중 50% 피페리딘; 2 x 5 분; c) Dde-Lys(Fmoc)-OH, HBTU, DIPEA (DMF 중); 1 시간; d) DOTA-트리스(*t*Bu) 에스테르, HBTU, DIPEA (DMF 중); 3 시간; e) $Pd(PPh_3)_4$, 모르폴린 (DCM 중); 1 시간; f) 5-(p-요오도페닐)펜탄산, HBTU, DIPEA (DMF 중); 1 시간; g) DMF 중 2% 히드라진; 1.5 시간; h) Fmoc-Glu-O*t*Bu, HBTU, DIPEA (DMF 중); 1.5 시간; i) 10-포르밀-5-메틸테트라히드로프테로산, HBTU; DIPEA (DMF 중); 2 시간; j) TFA, TIPS, H_2O (95:2.5:2.5); 2 시간; k) 수성 NaOH (1 M); 5 시간.

도 2. 37℃ 에서 2 시간 및 4 시간의 인큐베이션 기간 후 KB 종양 세포에서 폴레이트 방사성접합체의 흡수 및 내재화. (A) KB 종양 세포에서 폴레이트 방사성접합체의 흡수. (B) KB 종양 세포에서 폴레이트 방사성접합체의 내재화된 분율.

도 3. 주사 1 시간, 4 시간, 24 시간 후에 종양을 갖는 마우스의 다양한 다른 조직 및 KB 종양에서 폴레이트 방사성접합체의 붕괴-보정된 흡수.

도 4. 각각의 방사성접합체의 주사 1 시간, 4 시간 및 24 시간 후에 수득한 생체분포 데이터를 기반으로 결정된 종양 대 혈액 비.

도 5. 각각의 방사성접합체의 주사 1 시간, 4 시간 및 24 시간 후에 수득한 생체분포 데이터를 기반으로 결정된 종양 대 신장 비.

도 6. 각각의 방사성접합체의 주사 1 시간, 4 시간 및 24 시간 후에 수득한 생체분포 데이터를 기반으로 결정된 종양 대 간 비.

도 7. ^{177}Lu-폴레이트 방사성접합체 (25 MBq; 마우스 당 0.5 nmol) 의 주사 1 시간, 4 시간 및 24 시간 후에 KB 종양을 갖는 마우스의 최대 강도 투영 (MIP) 으로 나타낸 SPECT/CT 영상. (A) [^{177}Lu]Lu-OxFol 방사성접합체의 SPECT/CT 스캔; (B) 6*R*-5-MTHF-기반 방사성접합체의 SPECT/CT 스캔; (C) 6*S*-5-MTHF-기반 방사성접합체의 SPECT/CT 스캔; Tu = KB 종양; Ki = 신장; H = 심장.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] **발명의 상세한 설명**

[0023] 본 개시물은 제 1 양태에서 5-메틸테트라히드로폴레이트 (5-MTHF), 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터, 및 알부민 결합제 5-(*p*-요오도페닐)펜타노에이트를 포함하는 새로운 폴레이트 접합체 (이하, 본 개시물의 화합물 또는 접합체로도 지칭됨) 에 관한 것이다.

[0024] 용어 "방사성금속 킬레이터" (또는 (금속) 킬레이터) 는 방사성금속 또는 방사성핵종을 착화시키기 위해 당업계에 공지된 임의의 금속 킬레이터일 수 있다 (그리고 의도된 적용에 유용하다). 킬레이터와 방사성금속의 결합은 킬레이터와 방사성금속 사이의 해리 상수를 측정함으로써 결정될 수 있다. 본 개시물의 목적을 위해, 킬레이터와 방사성금속 사이의 해리 상수 K_D 는 약 10^{-3} 내지 약 10^{-15} M^{-1} 이다. 바람직하게는, 킬레이터와 방사성금속 사이의 해리 상수 K_D 는 약 10^{-6} 내지 약 10^{-15} M^{-1} 이다. 일부 구현예에서, 본 개시물에서 사용하기 위한 방사성금속은 생체내 투여 후 비침습적 방식으로 외부적으로 검출될 수 있는 것이다. 일부 구현예에서, 방사성금속은 특히 SPECT 또는 PET 를 사용하는 영상화에 적합한 것이다.

[0025] 킬레이터의 예는 당업계에 잘 알려져 있으며, 선형, 트리포달 및 마크로시클릭 형태의 바이덴테이트, 트리덴테이트 및 테트라덴테이트 리간드를 포함한다. 전형적인 예는 바이피리딜 (bipy); 테르피리딜 (terpy); 크라운 에테르; 아자-크라운 에테르; 숙신산; 시트르산; 살리실산; 히스티딘; 이미다졸; 에틸렌글리콜-비스-(베타-아미노에틸 에테르) *N,N'*-테트라아세트산 (EGTA); 니트롤로아세트산; 아세틸아세토네이트 (acac); 술페이트; 디

티오카르바메이트; 카르복실레이트; 알킬디아민; 에틸렌디아민 (en); 디에틸렌트리아민 (dien); 니트레이트; 니트로; 니트로소; $(C_6H_5)_2PCH_2CH_2P(C_6H_5)_2$ (diphos); 글라임; 디글라임; 비스(아세틸아세토네이트) 에틸렌디아민 (acacen); 에틸렌디아미노테트라아세트산 (EDTA), 디에틸렌트리아미노펜타아세트산 (DTPA); *N*-[2-[비스(카르복시메틸)아미노]-3-(4-에톡시페닐)프로필]-*N*-[2-[비스(카르복시메틸)-아미노]에틸]-L-글리신 (EOB-DTPA); *N,N*-비스[2-[비스(카르복시메틸)아미노]-에틸]-L-글루탐산 (DTPA-Glu); *N,N*-비스[2-[비스(카르복시메틸)아미노]-에틸]-L-리신 (DTPA-Lys); DTPA 의 모노- 또는 비스-아미드 유도체 예컨대 *N,N*-비스[2-[카르복시메틸[(메틸카르바모일)메틸]아미노]-에틸]글리신 (DTPA-BMA); *N'*-[5-(아세틸-히드록시-아미노)펜틸]-*N*-{5-[3-(5-아미노펜틸-히드록시-카르바모일)프로파노일아미노]펜틸}-*N*-히드록시-부탄디아미드 (DFO); N1-(27-아미노-11,22-디히드록시-7,10,18,21-테트라옥소-6,11,17,22-테트라아자헵타코실)-N1-히드록시-N4-(5-(N-히드록시아세트아미도)펜틸)숙신아미드 (DFO*); 4-카르복시-5,8,11-트리스(카르복시메틸)-1-페닐-2-옥사-5,8,11-트리아자미데칸-13-산 (BOPTA); 2,2'-(6-(비스(카르복시메틸)아미노)-6-(4-카르복시부틸)-1,4-디아제판-1,4-디일) 디아세트산 (AAZTA); 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산 (DO3A); 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 (DOTA); 1,4,7,10-테트라아자시클로도데세칸,1-(글루타르산)-4,7,10-트리아세트산 (DOTAGA); 10-(2-히드록시프로필)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산 (HPDO3A); 2-메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 (MCTA); 테트라메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 (DOTMA); 3,6,9,15-테트라아자바이시클로[9.3.1]펜타데카-1(15); 11,13-트리엔-3,6,9-트리아세트산 (PCTA); PCTA12; 시클로-PCTA12; *N,N'*-비스(2-아미노에틸)-1,2-에탄디아민 (TETA); 1,4,7,10-테트라아자시클로트리데칸-*N,N',N'',N'''*-테트라아세트산 (TRITA); 1,12-디카르보닐, 15-(4-이소티오시아나토벤질) 1,4,7,10,13-펜타아자시클로헥사데칸-*N,N',N''*-트리아세트산 (HETA); 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-*N,N',N'',N'''*-테트라아세트산 모노-(*N*-히드록시숙신이미딜) 에스테르 (DOTA-NHS); *N,N'*-비스(2-아미노에틸)-1,2-에탄디아민-*N*-히드록시-숙신이미드 에스테르 (TETA-NHS); [(2*S*,5*S*,8*S*,11*S*)-4,7,10-트리스-카르복시메틸-2,5,8,11-테트라메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]아세트산 (M4DOTA); [(2*S*,5*S*,8*S*,11*S*)-4,7-비스-카르복시메틸-2,5,8,11-테트라메틸-1; 4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]아세트산; (M4DO3A); (R)-2-[(2*S*,5*S*,8*S*,11*S*)-4,7,10-트리스-((*R*)-1-카르복시에틸)-2,5,8,11-테트라메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]프로피온산 (M4DOTMA); 10-포스포노메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산 (MPDO3A); 히드록시벤질-에틸렌디아민-디아세트산 (HBED) 및 *N,N'*-에틸렌비스-[2-(*o*-히드록시페놀)글리신] (EHPG) 을 포함한다.

[0026] 본 개시물의 화합물에 사용하기 위한 적합한 금속 킬레이터는 상기 확인된 바와 같이, 선형, 트리포달 및 마크로시클릭 형태의 바이덴테이트, 트리덴테이트 및 테트라덴테이트 리간드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시물에 사용되는 금속 킬레이터는 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 *p*-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 *p*-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, MECAM 을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시물에 사용되는 금속 킬레이터는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 NOTA, DOTA, DTPA, DO3A, HP-DO3A, EDTA, TETA, DOTMA, AAZTA 를 포함한다. 본원에 정의된 바와 같은 방사성금속 킬레이터는 그의 카르복실레이트기 중 하나를 통해, 예를 들어 아미노 기와의 커플링을 통해 본 개시물의 화합물에 연결되어 아미드 연결을 제공한다.

[0027] 방사성금속 킬레이터는 방사성금속 M 을 배위할 수 있거나 배위하지 않을 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "방사성금속" (방사성핵종으로도 지칭됨) 은 방사성 붕괴를 겪을 수 있는 원자를 의미하며, 하기 기재된 바와 바와 같이 진단 영상화제 또는 치료제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵 영상화 또는 방사성핵종 치료요법을 위한 방사성금속은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 를 포함한다.

[0028] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0029] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y,

^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0030] 금속의 선택은 의도된 치료적 또는 진단적 용도를 기반으로 하여 결정될 것이다. 당업자는 의도된 적용을 위해 어떤 방사성금속을 선택해야 하는지를 알 것이다.

[0031] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0032] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

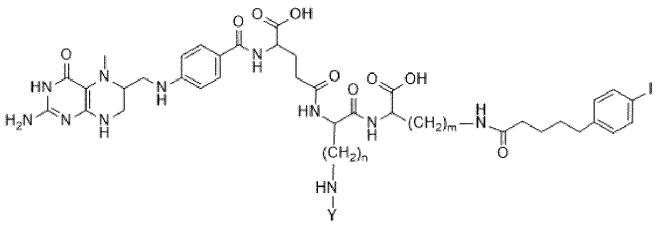
[0033] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

[0034] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0035] 용어 "본 개시물의 화합물" 은 식 (I) 내지 (III) 의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체 (예컨대 명시적으로 (6R)- 또는 (6S)-이성질체) 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0036] 본 개시물은 또한 하나 이상의 원자가 상응하는 원자의 특정 동위원소에 의해 대체되는, 예를 들어 하나 이상 또는 모든 수소 원자가 중수소 원자 D 에 의해 대체되어 중수소가 풍부한 본 개시물의 화합물을 형성하는, 본 개시물의 화합물을 포함한다.

[0037] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물은 식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:



[0038] I

[0039] 식 중에서,

[0040] Y 는 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터이고,

[0041] n 은 1 내지 8 이고, m 은 1 내지 8 이다.

[0042] 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 *p*-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 *p*-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, MECAM 에서 선택된다.

[0043] 일부 구현예에서, 본 개시물에 사용되는 금속 킬레이터는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 NOTA, DOTA, DTPA, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, DOTMA 를 포함한다.

[0044] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0045] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0046] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0047] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

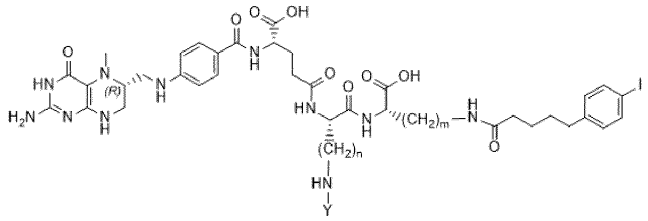
[0048] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0049] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

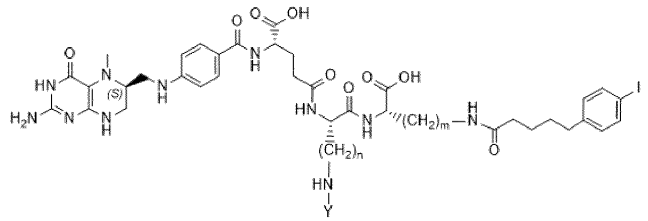
[0050] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0051] 일부 구현예에서, n 은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 이다. 일부 구현예에서, m 은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 이다. 일부 구현예에서, n 은 4 이고, m 은 4 이다.

[0052] 일부 구현예에서, 식 I 의 화합물은 식 Ia 또는 Ib 를 갖는다:



Ia



Ib

[0053]

[0054] 식 중에서,

[0055] Y 는 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터이고,

[0056] n 은 1 내지 8 이고, m 은 1 내지 8 이다.

[0057] 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 *p*-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 *p*-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, MECAM 에서 선택된다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 개시물에 사용되는 금속 킬레이터는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대

NOTA, DOTA, DTPA, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, DOTMA 를 포함한다.

[0059] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0060] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0061] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0062] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

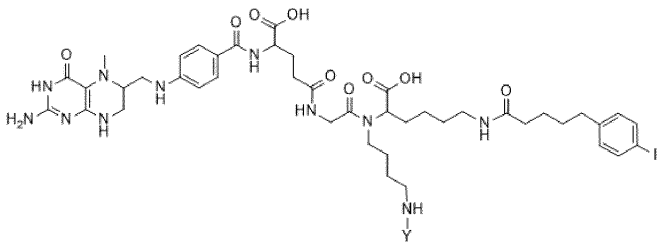
[0063] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0064] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

[0065] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0066] 일부 구현예에서, n 은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 이다. 일부 구현예에서, m 은 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4 이다. 일부 구현예에서, n 은 4 이고, m 은 4 이다.

[0067] 일부 구현예에서, 식 I 의 화합물은 식 II 를 갖는다:



II

[0068]

[0069] 식 중에서, Y 는 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터이다.

[0070] 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 *p*-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 *p*-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, MECAM 에서 선택된다.

[0071] 일부 구현예에서, 본 개시물에 사용되는 금속 킬레이터는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 NOTA, DOTA, DTPA, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, DOTMA 를 포함한다.

[0072] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re,

^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0073] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0074] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

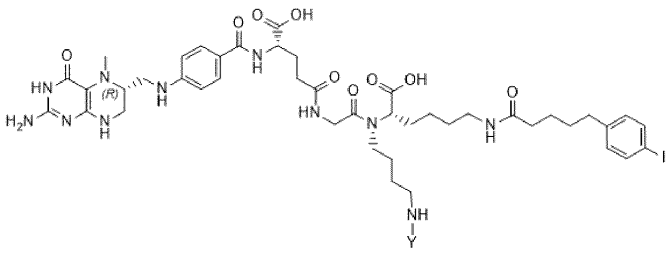
[0075] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0076] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0077] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

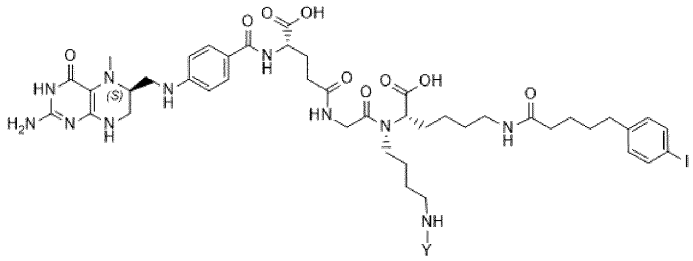
[0078] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0079] 일부 구현예에서, 식 I 의 화합물은 식 IIa 또는 IIb 를 갖는다:



IIa

[0080]



IIb

[0081]

[0082] 식 중에서, Y 는 방사성금속 M 을 임의로 배위하는 방사성금속 킬레이터이다.

[0083] 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 방사성금속 킬레이터는 선형 또는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 DTPA, DOTA (및 이의 유도체, 예컨대 *p*-SCN-DOTA, 말레이미도-DOTA, DOTA-NHS-에스테르), DFO, DFO*, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA (및 유도체 예컨대 *p*-SCN-NOTA), DOTAGA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, MECAM 에서 선택된다.

[0084] 일부 구현예에서, 본 개시물에 사용되는 금속 킬레이터는 마크로시클릭 폴리아미노카르복실레이트, 예컨대 NOTA, DOTA, DTPA, DO3A, HP-DO3A, AAZTA, EDTA, TETA, DOTMA 를 포함한다.

[0085] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0086] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0087] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

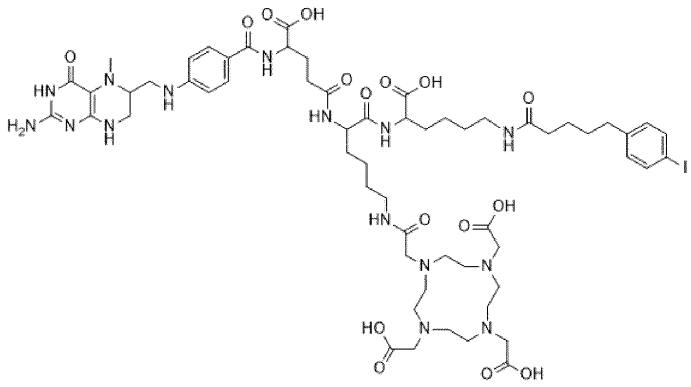
[0088] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0089] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0090] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

[0091] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0092] 일부 구현예에서, 식 I 의 화합물은 식 III 을 가지며, 방사성금속 M 을 임의로 배위한다:



III

[0093]

[0094] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0095] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0096] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y,

^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

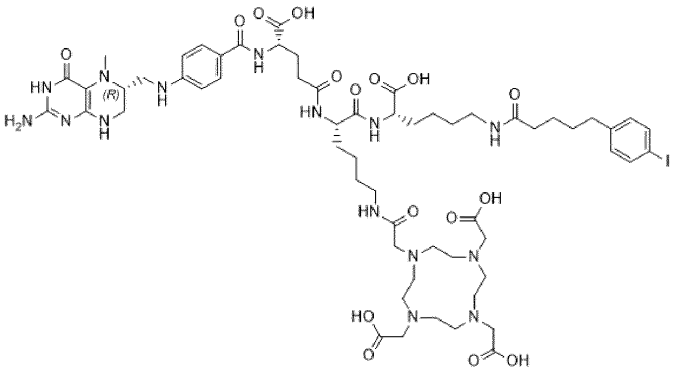
[0097] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 진단 영상화에서 사용하기 위한 것이며 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0098] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 진단 영상화에서 사용하기 위한 것이며 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0099] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 것이며 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

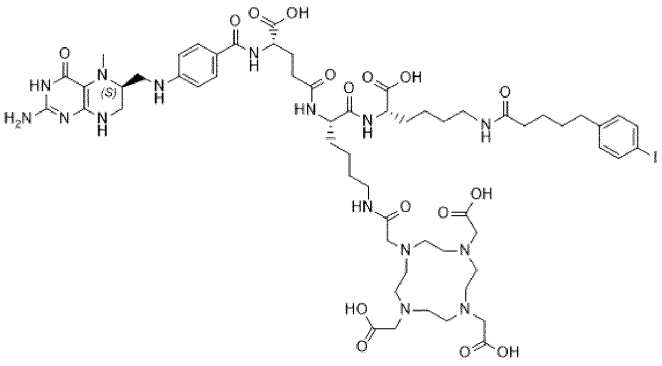
[0100] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 것이며 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0101] 일부 구현예에서, 식 I 의 화합물은 식 IIIa 또는 IIIb 을 가지며, 방사성금속 M 을 임의로 배위한다:



IIIa

[0102]



IIIb

[0103]

[0104] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택된다.

[0105] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0106] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0107] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 진단 영상화에서 사용하기 위한 것이며 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0108] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 진단 영상화에서 사용하기 위한 것이며 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0109] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 것이며 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

[0110] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 것이며 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0111] 본 개시물의 화합물은 합성 화학 분야에 공지되며 본 개시물의 실시예에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0112] 추가 양태에서 본 개시물은 진단적 유효량 또는 치료적 유효량의 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 및 그를 위한 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 적절한 투약량으로 존재하는 약학적으로 허용가능한 담체는 생리학적으로 허용가능한 용매, 분산 매질, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 등을 포함한다. 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0113] 추가 양태에서, 본 개시물은 (i) 진단 영상화제로서 사용하기 위한, (ii) 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한, 또는 (iii) 치료진단제로서 사용하기 위한, 예를 들어 종양의 표적화, 가시화 및 치료에서, 특히 종양의 상이한 단계, 진행 및 이동을 모니터링하고 평가하는데 사용하여 적합한 방사성핵종 치료요법 양생법 (빈도, 투약량 등) 을 결정하기 위한, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물을 제공한다.

[0114] 일부 구현예에서, 본 개시물의 방법의 대상체는 포유동물, 예컨대 동물 또는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0115] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물은 진단 영상화, 즉 시험관내 또는 생체내에서 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상화에서 사용하기 위한 진단 영상화에, 즉 진단 영상화를 필요로 하는 대상체에게 편리하고 효과적인 투여를 위해 사용될 수 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물은 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 및/또는 약학 조성물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계 및 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상을 수득하는 단계를 포함하는, 폴레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상화에 사용될 수 있다.

[0117] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물은 치료 계획 및/또는 진행중인 치료적 처우의 효과를 모니터링하기 위한 진단 영상화제로서 사용될 수 있다.

[0118] 일부 구현예에서, 본 개시물은 FR 을 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 영상화를 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계, 및 상기 세포 또는 세포 집단의 진단 영상을 수득하는 단계를 포함한다.

[0119] 일부 구현예에서, 본 개시물은 조직 샘플, 예를 들어 대상체로부터 채취한 조직 생검에서 폴레이트 수용체를 발현하는 세포, 예를 들어 종양 세포의 시험관내 검출을 위한 방법을 제공하며, 이는 상기 조직 샘플을 결합이 일어나도록 허용하는 충분한 시간 및 조건으로, 및 진단적 유효량으로의 본 개시물의 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 단계 및 PET 영상화와 같은 영상화 기법에 의해 이러한 결합을 검출하는 단계를 포함한다.

[0120] 일부 구현예에서, 본 개시물은 (i) 대상체에게 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 및/또는 약학 조성물을 진단적 유효량으로 투여하는 단계, 및 (ii) PET 를 사용하여 본 개시물의 상기 적어도 하나의 화합물 및/또는 약학 조성물로부터의 신호를 검출함으로써 진단 영상화를 수행하는 (암 치료요법의 과정을 따르고/따르거나 치료를 위해 투여될 본 개시물의 조성물의 적어도 하나의 추가 화합물의 치료적 유효량을 결정하기 위함) 단계를 포함

하는, 대상체를 진단 영상화하거나 모니터링하는 방법 (예를 들어, 암 치료요법) 을 제공한다.

[0121] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물은 방사성핵종 치료요법을 위해, 즉 방사성핵종 치료요법을 필요로 하는 대상체에게 편리하고 효과적인 투여를 위해 사용될 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 및/또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 치료될 조직 내에 적어도 하나의 화합물 및/또는 약학 조성물을 국부화하는 단계, 및 조직을 방사선 처리하여 원하는 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하는 방사성핵종 치료요법에 사용될 수 있다.

[0123] 일부 구현예에서, 본 개시물은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 단계, 및 상기 적어도 하나의 화합물 또는 약학 조성물을 원하는 조직 내에 국부화한 후, 조직을 방사선 처리하여 원하는 치료 효과를 달성하는 단계를 포함하는 방사선핵종 치료요법을 위한 방법을 제공한다.

[0124] 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물 및/또는 약학 조성물은 치료진단적 적용을 위한 치료진단제로서 사용될 수 있다.

[0125] 용어 "치료진단 (theragnostic)" 은 치료요법 및 진단에서 유래하며 적용 또는 작용제와 관련하여 진단 및 치료요법을 위해 궁극적으로 상이한 방사성핵종을 함유하는 동일한 방사성 표지된 약물을 이용하는 전략을 의미한다. 이는 진단 및 치료 계획 목적에 효과적인 방사성핵종에 배위된 본 개시물의 화합물로 질환의 영상을 촬영할 수 있게 한다. 이어서, 종양 치료에 효과적인 방사성핵종으로 변경하여 질환을 치료할 수 있다. 이는 이른바 '보이는 것을 치료하라' 는 원칙이다. 보다 구체적으로, 본 개시물의 동일한 화합물은 첫 번째로 종양 국부화, 평가, 모니터링 또는 치료 계획에 효과적인 방사성핵종과 함께 진단적 유효량의 진단 영상화제 ("본 개시물의 진단 화합물") 로서, 그리고 두 번째로 종양 치료에 효과적인 방사성핵종과 함께 치료적 유효량의 치료제 ("본 개시물의 치료 화합물") 로서, 치료진단제로서 사용될 수 있다. 두 기능 모두를 조합하는 것은, 예를 들어, 본 개시물의 진단 화합물을 사용하여 종양 또는 암성 조직을 먼저 국부화 및 모니터링하고, 후속적으로 개별 대상체의 필요에 따라 본 개시물의 치료 화합물의 적합한 투여 양생법 (즉, 빈도, 투약량 등) 을 맞춤화함으로써 선택성 (즉, 생체분포) 및 효능 (즉, 유효 투약량) 의 최적화를 가능하게 한다.

[0126] 따라서 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물은 이를 필요로 하는 대상체에게 (i) 진단적 유효량 (즉, 진단 영상을 수득하고/하거나 치료 계획, 즉 치료 양생법을 확립하기 위한 유효량) 의 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물, 및 (ii) 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 (종양 (또는 암성 조직) 을 방사선 처리함으로써) 종양 치료를 위한 치료적 유효량의 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물을 투여함으로써, 종양 (또는 암성 조직) 의 치료 계획 및/또는 치료 및/또는 모니터링에 사용될 수 있다.

[0127] 진단적 유효량은 진단 영상화에 유효한 양, 즉 치료 계획을 위한 진단 영상을 수득하는데 유효한 양, 즉 그를 기반으로 하여 치료 양생법이 설계될 수 있거나 (즉, 투여될 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량이 결정되거나 계산될 수 있음) 진행중인 치료 양생법이 수정될 수 있는 진단 영상을 수득하는데 유효한 양이다.

[0128] 일부 구현예에서, 진단적 유효량의 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 진단 영상화에서 사용하기 위한 방사성금속 M 을 배위하는 진단 화합물이다.

[0129] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 방사성금속 M 을 배위하는 치료 화합물이다.

[0130] 투여될 본 개시물의 화합물 또는 조성물의 "진단적 유효량" 은 대상체의 종양, 암성 조직, 기관 또는 다른 부위의 진단 영상을 생성하기에 충분한 양 및/또는 치료를 위한 치료적 유효량을 결정하기에 충분한 양이다. 본 개시물의 화합물 또는 조성물의 진단적 유효량은 방사성핵종 치료요법 전, 동안 및 후에 종양 성장 또는 크기를 모니터링하기 위해 투여되고, 치료 과정 동안 치료요법을 계획, 맞춤화 및 조정할 수 있게 한다. 치료진단적 적용에서, 본 개시물의 화합물 또는 조성물의 진단적 유효량 투여의 수득된 결과를 사용하여 치료적 유효량을 계산한다.

[0131] 투여되는 본 개시물의 화합물 또는 조성물의 "치료적 유효량" 은 원하는 방사선치료 효과를 생성하기에 충분한 양이다. 보다 구체적으로, 치료적 유효량은 질환 또는 병상과 관련된 적어도 하나의 증상을 실질적으로 향상, 즉, 개선, 감소 또는 억제하고/하거나 질환 또는 병상의 개시를 지연, 방해 또는 예방하기에 충분한 본 개

시물의 화합물 중 적어도 하나의 양이다.

[0132] 일부 구현예에서, 본 개시물의 진단 화합물은 방사성금속 M 이 종양의 진단을 허용하는 진단 방사성핵종인 본 개시물의 화합물이다. 일부 구현예에서 진단 방사성핵종은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다. 일부 구현예에서, 진단 방사성핵종은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0133] 일부 구현예에서, 본 개시물의 치료 화합물은 방사성금속 M 이 종양의 치료를 허용하는 치료 방사성핵종인 본 개시물의 화합물이다. 일부 구현예에서 치료 방사성핵종은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다. 일부 구현예에서, 치료 방사성핵종은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0134] 본 개시물의 진단 화합물 및 본 개시물의 치료 화합물은 대상체에게 순차적으로 투여되는 것으로 이해된다.

[0135] 일부 구현예에서, 본 개시물은 (i) 진단 영상을 수득하기 위한 진단적 유효량으로 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계, 및 (ii) 치료를 위해 투여될 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 결정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 치료의 치료 계획을 위한 방법을 제공한다.

[0136] 일부 구현예에서, 본 개시물은 (i) 진단 영상을 수득하기 위한 진단적 유효량으로 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계, 및 (ii) 치료를 위한 치료적 유효량으로 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물을 투여하는 (즉, 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 조직을 방사선 처리함으로써) 단계를 포함하는, 대상체에서의 치료진단적 적용을 위한 방법을 제공한다.

[0137] 일부 구현예에서, 치료될 조직 내의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물의 수득된 진단 영상은 치료에 사용되는 본 발명의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 결정 (또는 계산) 하는데 사용된다.

[0138] 일부 구현예에서, 본 개시물은 (i) 진단적 유효량으로 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계, (ii) 치료될 조직 내의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물의 진단 영상을 수득하는 단계, (iii) 치료적 유효량으로 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계, 및 (iv) 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 조직을 방사선 처리하는 단계를 포함하는, 즉 진단 및 방사성핵종 치료요법 둘 모두를 포함하는 치료진단적 적용을 위한 방법을 제공한다.

[0139] 일부 구현예에서, 진단적 유효량의 본 개시물의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 진단 영상화에서 사용하기 위한 방사성금속 M 을 배위하는 진단 화합물이다.

[0140] 일부 구현예에서, 진단적 유효량의 본 개시물의 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물은 본원에서 정의된 바와 같은 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 방사성금속 M 을 배위하는 치료 화합물이다.

[0141] 일부 구현예에서, 치료될 조직 내의 적어도 하나의 화합물 또는 조성물의 진단 영상은 치료 효과를 수득하기 위해 투여되는 적어도 하나의 추가 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 결정 (예를 들어, 계산) 하는데 사용된다.

[0142] FR 을 발현하는 세포 또는 조직, 즉 본 개시물의 화합물 또는 조성물 중 하나 이상으로 표지된 종양 세포 또는 조직의 영상은 방사선 검출기, 예를 들어 γ-방사선 검출기를 사용하여 검출될 수 있다. 이러한 절차 중 하나는 신티그래피 (scintigraphy) 를 이용한다. SPECT 와 같은 단층촬영 영상화 절차가 또한 시각화를 개선하는데 사용될 수 있다. 이러한 방사선 검출기의 선택 및 사용은 당업계의 숙련자의 기술 내에 있다.

[0143] 예를 들어 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 를 포함하는 선택된 방사선영상화 금속 이온의 특성 활성이 진단 영상화 또는 방사성핵종 치료요법의 투약량 결정시 고려될 것임이 이해된다.

[0144] 일부 구현예에서, 투여될 단위 용량은 약 0.1 MBq 내지 약 10^4 Mbq 의 방사능을 갖는다. 일부 구현예에서,

진단 영상화를 위해 투여되는 단위 용량은 약 1 MBq 내지 약 1,000 MBq, 예컨대 약 100 MBq 내지 600 Mbq 의 방사능을 갖는다. 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법을 위해 투여되는 단위 용량은 약 1,000 MBq 내지 약 10^4 MBq, 예컨대 약 5,000 MBq 내지 8,000 Mbq 의 방사능을 갖는다. 주사되는 용액의 경우, 바람직한 단위 투약량은 약 0.01 mL 내지 약 10 mL 이다. 예를 들어 정맥내 투여 후, 생체내 기관 또는 종양의 영상화는, 원하는 경우, 방사성 표지된 시약이 대상체에게 투여된 후 수 분 내지 수 시간 또는 더 긴 시간 내에 발생할 수 있다.

[0145] 본 개시물의 화합물 및/또는 조성물은 적절한 경로, 예컨대 비경구 (예를 들어, 정맥내), 근육내 또는 복강내 또는 임의의 다른 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시물의 화합물 및/또는 조성물은 볼루스 또는 느린 주입 정맥내 주사에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 주사에 적합한 형태는 본 개시물의 상기 언급된 화합물 및/또는 조성물의 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다.

[0146] 화합물 또는 약학 조성물은 일반적으로 멸균된다. 멸균은 멸균 여과, 항박테리아제 또는 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등의 첨가를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 기술 분야의 인지된 기법에 의해 달성될 수 있다.

[0147] 샘플은 당업자에게 알려진 절차에 의해, 예를 들어 기관 또는 폐 샘플 등을 흡인함으로써, 조직 생검 또는 체액을 수집함으로써 수집될 수 있다.

[0148] 시험할 조직 샘플은 종양 세포, 상피 세포, 신장, 위장관 또는 간담도계 등과 같은 FR 을 발현하는 세포를 함유하는 것으로 의심되는 임의의 조직을 포함한다. 샘플은, 예를 들어 마이크로톰 (microtome) 으로 구획화되어, 결합된 복합체의 현미경 검사 및 관찰을 용이하게 할 수 있다. 샘플은 또한 샘플 조직의 조직학적 품질을 개선하기 위해, 본 개시물의 화합물 또는 조성물 중 하나와 함께 인큐베이션하기 전후에, 적절한 고정체로 고정될 수 있다.

[0149] 세포 상의 FR 에 대한 본 개시물의 복합체의 결합에 충분한 시간 및 조건은 표준 조직 배양 조건, 즉 샘플을 시험관내에서 배양하고 생리학적 배지에서 본 개시물의 화합물 또는 조성물 중 하나와 함께 인큐베이션할 수 있는 조건을 포함한다. 이러한 조건은 당업자에게 잘 알려져 있다. 대안적으로, 샘플을 고정한 다음, 등장성 또는 생리학적 완충제 중에서 본 개시물의 복합체 또는 조성물과 함께 인큐베이션할 수 있다.

[0150] 종양 세포의 시험관내 검출을 위한 본 개시물의 상기 복합체의 전형적인 양은 약 1 ng/L 내지 약 1,000 μg/L 의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 양은 약 1 μg/L 내지 약 100 μg/L 이다.

[0151] 일부 구현예에서, 종양 세포의 시험관내 진단에서 사용하기 위한, 그리고 생체내 적용에서 사용하기 위한 본 개시물의 화합물은, 방사성금속 킬레이터가 ^{51}Cr, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{47}Sc, ^{167}Tm, ^{141}Ce, ^{111}In, ^{168}Yb, ^{175}Yb, ^{140}La, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{88}Y, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{52}Mn, ^{165}Dy, ^{166}Dy, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{97}Ru, ^{103}Ru, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{203}Pb, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{212}Pb, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{99m}Tc, ^{165}Er, ^{169}Er, ^{172}Yb, ^{165}Tm, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{198}Au, ^{199}Au 및 ^{227}Th 에서 선택되는 방사성금속 M 모이어티를 배위하는, 본 개시물의 화합물이다.

[0152] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{149}Tb, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{161}Tb, ^{90}Y, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0153] 일부 구현예에서, 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb, ^{155}Tb, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0154] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Mn, ^{89}Zr, ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0155] 일부 구현예에서, 진단 영상화에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{64}Cu, ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{99m}Tc, ^{152}Tb 및 ^{155}Tb 에서 선택된다.

[0156] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{117m}Sn,

^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{166}Dy, ^{166}Ho, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{225}Ac 및 ^{213}Bi 에서 선택된다.

[0157] 일부 구현예에서, 방사성핵종 치료요법에서 사용하기 위한 임의 배위된 방사성금속 M 은 ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{161}Tb, ^{149}Tb, ^{177}Lu 및 ^{225}Ac 에서 선택된다.

[0158] 본 개시물의 화합물 중 하나의 세포 결합의 검출을 위해, 샘플을 화합물의 존재 하에 인큐베이션한 다음, 세척하고 표준 섬광 계수기에서 계수할 수 있다. 대안적인 방법이 적용되며 당업자에게 공지되어 있다.

[0159] 본 개시물의 상기 방법은 다른 이미 개발된 진단 및/또는 치료제를 사용하고 x-선 컴퓨터 단층촬영 (CT), 자기공명영상 (MRI), 기능적 자기공명영상 (fMRI), SPECT, 광학 영상 및 초음파를 이용하는 방법을 포함하는 암 진단 또는 치료요법의 임의의 다른 방법과 조합으로 수행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0160] 진단 영상화 또는 방사성핵종 치료요법 또는 치료진단적 적용을 위해, 본 개시물의 화합물을 이들이 사용될 부위에서 또는 그 부근에서 제조하는 것이 편리할 수 있다. 따라서 본 개시물은 추가 양태에서 방사성금속 이온 자체 이외에, 본 개시물의 화합물 또는 조성물을 제조하는데 필요한 모든 성분을 함유하는 단일 또는 다중-바이알 키트를 제공한다. 따라서 본 개시물의 바람직한 단일-바이알 키트는 배위되는 방사성금속 킬레이터가 없는 본 개시물의 화합물, 및 제1주석 염 (stannous salt) 과 같은 약학적으로 허용가능한 환원제의 공급원을 포함한다. 또한, 키트는 임의로는 추가 첨가제를 포함하며, 예를 들어 키트는 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기로 완충되어 pH 가 복합체 형성을 위한 원하는 값으로 조정된다. 이러한 단일 바이알 키트는 글루코헵토네이트, 글루코네이트, 만니톨, 말레에이트, 시트르산 또는 타르타르산과 같은 교환 리간드를 임의로 함유할 수 있고, 또한 디에틸렌트리아민펜타아세트산 또는 에틸렌디아민 테트라아세트산과 같은 반응 개질제를 함유할 수 있다. 최종 생성물의 방사화학적 순도 및 안정성을 개선하거나, 키트의 생산을 돕기 위해, 가용화제 (예를 들어, 시클로덱스트린), 산화방지제 (예를 들어, 아스코르브산) 및/또는 충전제 (예를 들어, NaCl) 와 같은 추가적인 첨가제가 사용될 수 있다. 방사성금속은 전형적으로 용액의 형태로 별개로 첨가될 것이다.

[0161] 마찬가지로, 본 개시물의 바람직한 다중-바이알 키트는 하나의 바이알에 방사성금속 자체 이외의 성분, 즉 교환 리간드 및 약학적으로 허용가능한 환원제, 예컨대 제1주석 염을 포함한다. pH 를 그의 최적 값으로 조정하기에 적절한 완충제와 같은 선택적 첨가제 뿐만 아니라 방사성 금속 킬레이터가 포함되는 본 개시물의 화합물이 제 2 바이알에 함유된다. 임의로는, 방사성금속은 첨가될 용액의 형태로 제공될 것이다.

[0162] 키트의 모든 성분은 액체, 냉동 또는 건조 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 키트 성분은 동결건조된 형태로 제공된다.

[0163] 본원에 개시되고 주장된, 모든 화합물, 조성물 및/또는 방법은, 본 개시물에 비추어 과도한 실험 없이 만들어지고 수행될 수 있다. 당업자에게, 본 개시물의 범주를 벗어나지 않으면서 본 개시물에 변형이 적용될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 본원에 제공된 실시예는 예시적인 것으로 의도되고 포괄적이지 않으며; 따라서, 예시된 실시예는 어떤 방식으로도 본 개시물을 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0164] **실시예**

[0165] *방법: 일반:* 모든 상업적으로 입수가능한 용매 및 화학물질은 abcr, Bachem, Fluka, CheMatech, Iris Biotech, Merck KGaA 또는 Sigma Aldrich 로부터 구입하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 폴레이트 및 프테로에이트 전구체는 Merck & Cie, Schaffhausen, Switzerland 로부터 입수하였다.

[0166] *수지로부터의 절단 및 탈보호.* 수지로부터의 절단을 디클로로메탄 (DCM) 중 2% 트리플루오로아세트산 (TFA) (*v*/*v*) 을 사용하여 수행한 후, 인산 (60%, aq., 24 시간) 중 트리-tert-부틸 및 포르밀 보호기를 제거하였다.

소듐 히드록시드 (NaOH) 용액 (32%, *w*/*v*, aq.) 을 약 pH 4 가 될 때까지 첨가하였다. pH 4 를 수득하기 위한 HCl 용액 (1 M, aq.) 의 후속 첨가로 최종 생성물이 침전되었다. 혼합물을 14000 rpm 에서 5 분 동안 원심분리한 후, 상청액을 폐기하고, 미정제 폴레이트 접합체를 재용해하고, RP-HPLC 를 사용하여 정제하였다.

[0167] *폴레이트 접합체의 정제.* 최종 생성물의 정제를 D-7000 인터페이스, L-7200 오토샘플러, L-7400 UV 검출기, L-7100 펌프 및 반-분취용 역상 C18 컬럼 (5 μm, 10 × 150 mm, SunfireTM, Waters, Milford, US-MA) 이 장착된 Merck-Hitachi LaChrom HPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 생성물을 4 mL/분의 유속으로 Milli-Q 물/아세토니트릴 (MeCN)/TFA 또는 Milli-Q 물/MeCN/NH_4HCO_3 시스템에서 가변적 구배 조건을 사용하여 용리하였다.

순수한 생성물을 함유하는 분획을 둥근 바닥 플라스크에 수집하고, 액체 질소에서 동결하고, ≥ 24 시간 동안 동결건조시켰다.

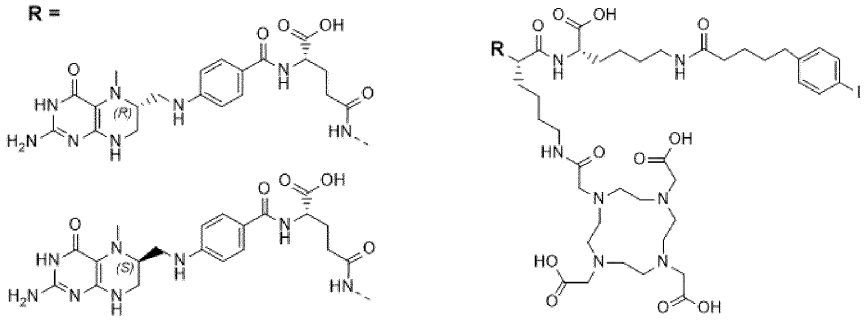
[0168] *폴레이트 접합체의 특징분석.* 최종 생성물을 고해상도 MALDI-TOF-MS (Bruker UltraFlex II; Billarica, US-MA) 를 사용하여 특징분석하였다.

[0169] *방사성 표지*: 폴레이트 접합체를 4-6% 소듐 l-아스코르베이트 (0.5 M) 를 함유하는 Milli-Q 물에 용해시켜 1 mM 의 최종 폴레이트 농도를 수득하였으며, 이를 저장 용액으로서 -20℃ 에서 동결하였다. 접합체를 50 MBq/nmol 의 몰 활성까지 루테튬-177 (담체 무첨가, 0.04 M HCl 중; ITM Medical Isotopes GmbH, Munich, Germany) 로 표지하였다. 약 pH 4.5 에서 소듐 아세테이트 (0.5 M) 및 HCl (0.05 M) 및 아스코르브산 (0.5 M) 의 혼합물 중 저장 용액을 해동한 후 방사성 표지를 수행하였다. 반응 혼합물을 10-15 분 동안 95℃ 에서 인큐베이션하였다.

[0170] *품질 관리*: 방사성 표지된 접합체의 분취액을 펜타-소듐 디에틸렌트리아민 펜타아세트산 (Na_5-DTPA; 50 μM) 을 함유하는 Milli-Q 물에 희석하고, L-7100 펌프, D-7000 인터페이스, L-7200 오토샘플러, 방사능 검출기 (LB 506 B, Berthold Technologies GmbH) 및 역상 C18 컬럼 (5 μm, 4.6 × 150 mm, Xterra™, Waters, USA) 으로 이루어지는 Merck Hitachi LaChrom HPLC 시스템을 사용하여 평가하였다. MeCN (15 분에 걸쳐 5-80%) 중 0.1% TFA (15 분에 걸쳐 95-20%) 를 함유하는 Milli-Q 물의 선형 구배를 1.0 mL/분의 유속으로 사용하였다.

[0171] *방사선 분해 안정성*: HPLC (t_0 = 0 h) 를 사용하여 방사성접합체 (50 MBq/nmol) 의 품질 관리를 수행한 후, 방사성접합체를 PBS pH 7.4 에 희석하여 100 MBq/500 μL 의 활성 농도를 수득하였다. 방사성접합체 희석액을 실온에서 인큐베이션하였다. 방사성접합체의 무결성을 HPLC 를 사용하여 각각 4 시간 및 24 시간 후에 평가하였다. HPLC 크로마토그램을 방사성 표지된 생성물, 방출된 루테튬-177 의 피크 면적 뿐만 아니라 알려지지 않은 구조의 분해 생성물의 측정에 의해 분석하였다. 온전한 생성물의 양은 전체 크로마토그램의 통합 피크 면적의 합계의 백분율로서 표현되었으며 t_0 에서 결정된 본래의 값과 관련하여 설정되었다 (방사화학적 순도 ≥95% 가 100% 로서 설정됨).

[0172] **실시예 1:** 6*R*-RedFol-24 및 6*S*-RedFol-24 의 고체상 합성

[0173] 

[0174] 2-클로로트리틸 클로라이드 (2-CTC) 수지 (0.1 mmol) 를 필터-함유 5 mL-실린지 내에 넣고 무수 DCM 중에서 45 분 동안 팽윤시켰다. *Nα*-플루오레닐메틸옥시카르보닐-*Nε*-(4-알릴옥시카르보닐)-L-리신 (Fmoc-Lys(Alloc)-OH (0.12 mmol, 1.2 당량)) 을 디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 0.8 mmol, 8.0 당량) 의 존재 하에 건조 DCM 에 용해하고, 수지에 첨가하고, 밤새 (o/n) 교반하였다. 사용된 용매에 따라 수지를 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 DCM 으로 3 회 세척하여, 각각의 반응 단계 후 잔류 반응물을 제거하였다. 2-CTC 수지의 잠재적인 미반응 탄소양이온 (carbocation) 을 DCM, 메탄올 및 DIPEA 의 용액 (17:2:1, *v/v/v*) 으로 캡핑하였다. DMF 에서 컨디셔닝한 후, Fmoc 보호기를 1:1 (*v/v*) 의 비의 DMF 와 피페리딘의 혼합물 중에서 5 분 동안 2 회 진탕하여 제거하여, 화합물 1 을 수득하였다. 그런 다음, *Nα*-1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥스-1-일리덴)에틸-*Nε*-Fmoc-L-리신 (Dde-Lys(Fmoc)-OH, 0.4 mmol, 4.0 당량) 을 건조 DMF 중 DIPEA (0.8 mmol, 8.0 당량) 의 존재 하에 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트 (HBTU, 0.396 mmol, 3.96 당량) 로 1 분 동안 활성화시키고, 수지-고정화 화합물 1 에 첨가하고, 1 시간 동안 반응시켰다. Fmoc 보호기를 제거하여 화합물 2 를 수득한 후, 활성화된 트리-*tert*-부틸 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세테이트 (DOTA-트리스(*tert*-부틸) 에스테르, 0.3 mmol, 3.0 당량) 를 3 시간의 과정에 걸쳐 수지-고정화 화합물 2 에 커플링하였다. 리신 잔기의 Alloc 보호기의 절단을 암환경 하에서 1 시간 내에 건조 DCM 중 모르폴린 (1.0 mmol, 10 당량) 의 존재 하에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 0.045 mmol, 0.45 당량) 으로 수행하였다. 팔라듐의 잔류물을 제거하기 위해, 수지-고정화 화합물을 DMF 중

1% DIPEA (*v/v*) 및 DMF 중 소듐 디에틸디티오카르바메이트 (35 mg/mL) 의 용액으로 세척하여, 수지-고정화 화합물 3 을 수득하였다.

[0175] 활성화된 5-(*p*-요오도페닐)펜탄산 (0.4 mmol, 4.0 당량) 을 화합물 3 에 첨가하고 1 시간 동안 교반한 후, 히드라진 용액 (DMF 중 2%, *v/v*) 중에서 1.5 시간 동안 교반하여 Dde 보호기를 제거하여, 화합물 4 를 수득하였다.

활성화된 Fmoc-L-글루탐산 5-*tert*-부틸 에스테르 (Fmoc-Glu-O(*tert*-부틸), 0.4 mmol, 4.0 당량) 을 1.5 시간 동안 커플링하고 Fmoc 보호기를 제거하여, 화합물 5 를 수득하였다. 10-포르밀-5-메틸-(6*S*)-테트라히드로프테로산 (6*S*-5-MTHP) 을 활성화하고, 수지-고정화 화합물 5 에 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 수지-고정화 화합물 6 을 DMF, DCM 및 디에틸 에테르 (Et_2O) 로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수지로부터의 절단 및 보호기의 제거를 하기 기재된 바와 같이 수행하였다. 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC) 를 사용하는 정제를 위해 침전물을 MeCN 및 암모늄 히드로겐 수용액 (aq. NH_4HCO_3, 50 mM; 1:1, *v/v*) 의 혼합물에 용해하였다.

[0176] 질소 분위기 및 빛의 배제 하에 10-포르밀-5-메틸-(6*S*)-테트라히드로프테로산 (6*S*-5-MTHP) 대신에 10-포르밀-5-메틸-(6*R*)-테트라히드로프테로산 (6*R*-5-MTHP) 을 수지-고정화 연결 전구체에 접합한 것을 제외하고는, 6*R*-RedFol-24 에 대해 기재된 절차에 따라 환원된 폴레이트 접합체 6*S*-RedFol-24 의 합성을 수행하였다.

[0177] **실시예 2:** 본 개시물의 폴레이트 접합체의 특징분석

[0178] **표 1.** 폴레이트 접합체의 화학적 특징분석 (*: MALDI-MS 에 의해 측정되고 $[M+H]^+$ 로서 검출됨; **: ESI-MS 에 의해 측정되고 [M+2H]2+ 로서 검출됨; n.d. = 미결정).

화합물	m/z계산치	m/z측정치	수율 [%]	순도 [%]
6*R*-RedFol-24 **	694.78	694.27	4	>95
6*S*-RedFol-24 **	694.78	694.78	2	>93

[0179]

[0180] **실시예 3:** 폴레이트 방사성접합체의 안정성

[0181] **표 2.** 생성물 피크를 표지 직후 수득한 값에 대한 (n=2-3 개별적으로 수행된 실험의 평균) 전체 크로마토그램의 통합 피크 면적의 합계의 백분율로서 표현되었음 (100% 로서 설정됨).

방사성접합체	미손상 방사성 표지된 생성물 [%]		n
	4h	24 h	
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-24	≥99	≥99	2
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-24	≥99	≥99	2

[0182]

[0183] **실시예 4:** PBS/*n*-옥탄올 분포 계수 (LogD 값)

[0184] *n-옥탄올*/PBS 분포 계수 (logD 값) 를 이들의 친수성/소수성 특성을 평가하기 위해 본 개시물의 각각의 폴레이트 방사성접합체에 대해 결정하였다. 10 MBq/500 μL 의 활성 농도가 수득되도록 PBS pH 7.4 에서 희석 후, 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 logD 값 (50 MBq/nmol) 을 이전에 보고된 바와 같이 결정하였다. 각각의 방사성폴레이트 (radiofolate) 의 샘플 (약 0.5 MBq, 25 μL, 0.01 nmol) 을 1475 μL PBS pH 7.4 및 1500 μL *n*-옥탄올의 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 1 분 동안 격렬하게 볼텍싱한 후, 상 분리를 위해 2500 rpm 에서 6 분 동안 원심분리하였다. 각 단계로부터 분취액을 채취하고 감마-계수기 (Perkin Elmer, Wallac Wizard 1480) 에서 측정하였다. 분포 계수를 PBS 시기에서 측정된 cpm 에 대한 *n*-옥탄올 시기에서 측정된 분당 계수 비 (cpm) 의 로그로서 계산하였다. 결과를 각각 5 회 반복하여 수행한 3 개의 독립적인 실험에서 수득한 데이터의 평균 ± SD 로서 열거하였다.

[0185] 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 logD 값은 이들의 일반적인 친수성 특징을 나타낸다 (표 3). 그러나 본 개시물의 방사성접합체의 소수성은 5-MTHF-기반 표적화 분자에서의 추가적인 메틸 기 및 5-(*p*-요오도페닐)펜타노에이트 단위에서의 추가적인 메틸렌 기로 인해 증가하였다.

[0186] **표 3.** 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 LogD 값.

화합물	m/z계산치	m/z측정치
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-24	-3.5 ± 0.2	3
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-24	-3.1 ± 0.1	3

[0187]

[0188] **실시예 5:** 알부민-결합 특성 (필터 어세이)

[0189] 알부민-결합 특성은 마우스 및 인간 혈장에서 결정하였다. 마우스 혈장 (Rockland Immunochemicals, Inc., USA) 및 인간 혈장 (Stiftung Blutspende SRK Aargau-Solothurn, Switzerland) 에서 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 알부민-결합 특성을 한외여과 방법을 사용하여 결정하였다 (Deberle, L. M. et al., Molecules 2020, 25, (11)). 마우스 (MSA) 및 인간 (HSA) 혈장에서의 혈청 알부민의 양은 건식 화학 분석기 (DRI-CHEM 4000i, FUJIFILM, Japan) 를 사용하는 측정을 기반으로 각각 550 μM 및 800 μM 로서 정의되었다. 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체 (50 MBq/nmol, 약 300 kBq, 15 μL 중 0.006 nmol) 를 마우스 및 인간 혈장의 샘플 (150 μL) 에 첨가한 후, 37℃ 에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 Amicon 원심분리 필터 (10 kDa 의 컷-오프; Merck Millipore) 에 로딩한 후 원심분리 (14,000 rcf, 30 분, 4℃) 하여, 각 샘플의 혈장-미결합 (유리) 분획으로부터 혈장-결합 분획을 분리하였다. 필터 장치의 삽입물을 역위시키고 200 rcf 에서 3 분 동안 원심분리하여, 단백질-결합 분획을 회수하였다. 단백질-결합 분획의 활성 뿐만 아니라 여과액 및 필터 유닛에서의 활성을 감마-계수기 (Perkin Elmer, Wallac Wizard 1480) 에서 개별적으로 측정하였다.

마우스 및 인간 알부민에 각각 결합된 방사성접합체의 백분율을 측정된 총 활성과 관련하여 설정하였다 (표 4).

[0190] **표 4.** 마우스 및 인간 혈장에서 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 알부민-결합 분획. 데이터를 3 개 실험의 알부민-결합 분획의 평균으로서 나타낸다.

방사성접합체	마우스 혈액 혈장 [%]	인간 혈액 혈장 [%]	n
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-24	73	94	3
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-24	74	86	3

[0191]

[0192] **실시예 6:** 세포 흡수 및 내재화

[0193] 실험은 이전에 보고한 바와 같이 수행하였다 (Deberle, L. M. Et al; Bioconj Chem 2021, 32, p. 1617). KB 종양 세포 (인간 자궁경부암 세포주, ACC-136) 를 10% 송아지 태아 혈청, l-글루타민, 항생제가 보충된 폴레이트-불포함 RPMI (FFRPMI) 배지를 사용하여 12-웰 플레이트에 시딩하였다 (웰 당 2 mL 의 0.5 × 10^6 개 세포). 종양 세포를 37℃ 및 5% CO_2 에서 밤새 부착 및 성장되도록 밤새 인큐베이션하였다. 상청액을 제거한 후, 보충물이 없는 FFRPMI 배지를 첨가 (975 μL/웰) 하기 전에 KB 세포를 PBS 로 헹구었다. 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체 (50 MBq/nmol) 를 25 μL (0.75 pmol, 38 kBq) 의 부피로 각각의 웰에 첨가하였다. 일부 웰에서, KB 종양 세포를 과량의 폴산 (100 μM) 과 함께 공동-인큐베이션하여 세포 표면상의 FR 을 차단하였다. 웰 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2 에서 2 시간 또는 4 시간 동안 인큐베이션한 후, KB 종양 세포를 빙냉 PBS 로 3 회 헹구어 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 총 흡수를 결정하였다. 내재화된 분획을 평가하기 위해, 스트리핑 완충제 (0.1 M 아세트산 및 0.15 M NaCl 의 용액, aq., pH 3) 를 적용하여 세포 표면으로부터 본 개시물의 FR-결합 폴레이트 방사성접합체를 방출하였다. 세포 샘플을, NaOH 용액 (1 M, aq., 1 mL) 을 각각의 웰에 첨가함으로써 용해시켰다. 세포 용해물을 감마-계수기 (Perkin Elmer, Wallac Wizard 1480) 에서 활성에 대해 계수하였다. 볼텍싱에 의해 세포 현탁액을 균질화한 후, 측정된 활성을 단일 웰 내의 단백질의 평균 함량으로 표준화하기 위해 Micro BCA 단백질 어세이 키트 (Pierce, Thermo Scientific) 를 사용하여 각 샘플의 단백질 농도를 결정하였다. 흡수 및 내재화된 분획은 총 첨가된 활성의 백분율로서 표현되었으며 n=2-6 독립적 실험의 평균 ± SD 로서 나타내었다 (도 2A/B).

[0194] **실시예 7:** FR-결합 친화성 (K_D 값)

[0195] K_D 값의 결정을 이전에 보고한 바와 같이 수행하였다 (Deberle, L. M. et al; Bioconj Chem 2021, 32, p. 1617). FR-양성 IGROV-1 세포 (인간 난소 암종 세포주, Free University Medical Center Amsterdam, The Netherlands, Dr. Gerrit Janssen 에 의해 제공됨) 를 보충물이 있는 500 μL FFRPMI 배지 중에서 48-웰 플레이트에 시딩하였다 (2.5×10^5 개 세포/웰). 세포를 37℃ 및 5% CO_2 에서 인큐베이션하여 밤새 세포 부착되게 하였다. 실험은 빙냉 배지 및 완충제 용액을 사용하여 얼음 상에서 수행하였다. 상청액을 제거한 후, 보충물이 없는 FFRPMI 배지를 첨가 (450 μL/웰) 하기 전에 세포를 PBS 로 1 회 헹구었다. 본 개시물의 각각의 폴레이트 방사성접합체 (20 MBq/nmol) 를 가변적 농도 (웰 당 50 μL, 0.1 내지 500 nM 범위) 로 각 웰에 첨가하였다. 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 비특이적 결합을 결정하기 위해, 세포 샘플의 절반을 과량의 폴산 (100 μM) 와 함께 공동-인큐베이션하여 세포 표면 상의 FR 을 차단하였다. IGROV-1 종양 세포를 진탕기에서 4℃ 에서 1 시간 동안 인큐베이션한 후, 상층액을 제거하고 PBS 로 세포를 2 회 헹구었다. NaOH 용액 (1 M, aq., 500 μL) 으로 세포를 용해시킨 후, 샘플을 γ-계수기 (Wallac Wizard 1480, Perkin Elmer) 에서 활성에 대해 계수하였다. 특이적 결합의 분당 계수 (cpm) (총 결합의 cpm 으로부터 비특이적 결합의 cpm 을 감산함으로써 결정됨) 를 본 개시물의 첨가된 폴레이트 방사성접합체의 몰 농도에 대해 플롯팅하였다. K_D 값의 결정을 위한 비선형 회귀 분석을 GraphPad Prism 소프트웨어 (버전 8) 를 사용하여 수행하였다. 결과를 삼중으로 수행된 3 개 실험의 K_D 값의 평균 및 각각의 95% 신뢰 구간으로서 표현하였다. 모든 폴레이트 방사성접합체는 낮은 나노몰 범위 (K_D = 1.4-5.6 nM) 에서 FR-결합 친화성을 나타내었다 (표 6).

[0196] **표 6.** 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체 각각에 대해 결정된 K_D 값.

방사성접합체	K_D 값 [nM]	95% 신뢰 구간	n
[^{177}Lu]Lu-6*R*-RedFol-24	5.6	3.3 – 8.8	3
[^{177}Lu]Lu-6*S*-RedFol-24	4.6	3.2 – 6.4	3

[0197]

[0198] **실시예 8:** 생체분포 연구

[0199] 5 주령의 암컷 무흉선 누드 마우스 (CD-1 Foxn1^{nu}) 를 Charles River Laboratories (Sulzfeld, Germany) 로부터 구입하고 폴레이트-결핍 설치류 사료 (ssniff Spezialdiaten GmbH, Germany) 를 임의로 공급하였다. 적어도 7 일의 순응 기간 후, 마우스에 어깨 상에 KB 종양 세포 (100 μL 의 PBS 중 5×10^6 개 세포) 를 피하 접종하였다. 대략 2 주 후, 시점 당 n=3-4 마우스를 사용하여 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체 (3 MBq, 0.5 nmol, 0.05% BSA를 함유하는 100 μL PBS) 의 정맥내 투여 후 생체분포 연구를 수행하였다. 주사 후 (p.i.) 1 시간, 4 시간 및 24 시간에, 마우스를 희생시키고 선택된 조직 및 기관을 수집하고, 칭량하고 감마-계수기를 사용하여 활성에 대해 계수하였다 (PerkinElmer Wallac Wizard 1480). 붕괴 보정 데이터를 수득하기 위해 동시에 측정된 원래의 주입 용액의 정의된 부피의 카운트를 사용하여, 조직 질량의 그램 당 주입된 활성의 백분율 (% IA/g) 로서 결과를 보고하였다.

[0200] 생체분포 데이터 (특히 KB 종양 및 다양한 다른 조직의 흡수 뿐만 아니라 혈액 내 체류) 를 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 주입 후 다양한 시점에서 수득하였다 (도 3).

[0201] 본 개시물의 접합체에 대해 관찰된 종양 대 혈액, 종양 대 신장 및 종양 대 간 비를 각각 도 4, 도 5 및 도 6 에 나타낸다.

[0202] **실시예 9:** SPECT/CT 영상화 연구

[0203] SPECT/CT 영상화 연구를 수행하여, KB 종양을 갖는 마우스에서 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체의 전신 분포를 조사하였다 (도 7). 종양 크기가 약 300 mm^3 의 부피에 도달했을 때, 종양 세포 접종 대략 2 주 후에 SPECT/CT 실험을 수행하였다. 마우스에 본 개시물의 폴레이트 방사성접합체 (25 MBq, 0.5 nmol, 100 μL, 0.05% BSA 를 함유하는 PBS 에 희석함) 를 주사하고, 주사 후 1 시간, 4 시간, 24 시간 및 48 시간에 스캐닝하였다. 영상화 연구를 이전에 보고된 바와 같이 4-헤드, 멀티플렉싱, 멀티핀홀 소동물 SPECT 카메라 (NanoSPECT/CT™, Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary) 를 사용하여 수행하였다. 각 헤드에는 9 개의 1.4 mm 직경 핀홀과 10 mm 두께의 텅스텐 기반 조리개가 장착되었다. 약 7.5 분 지속기간의 CT

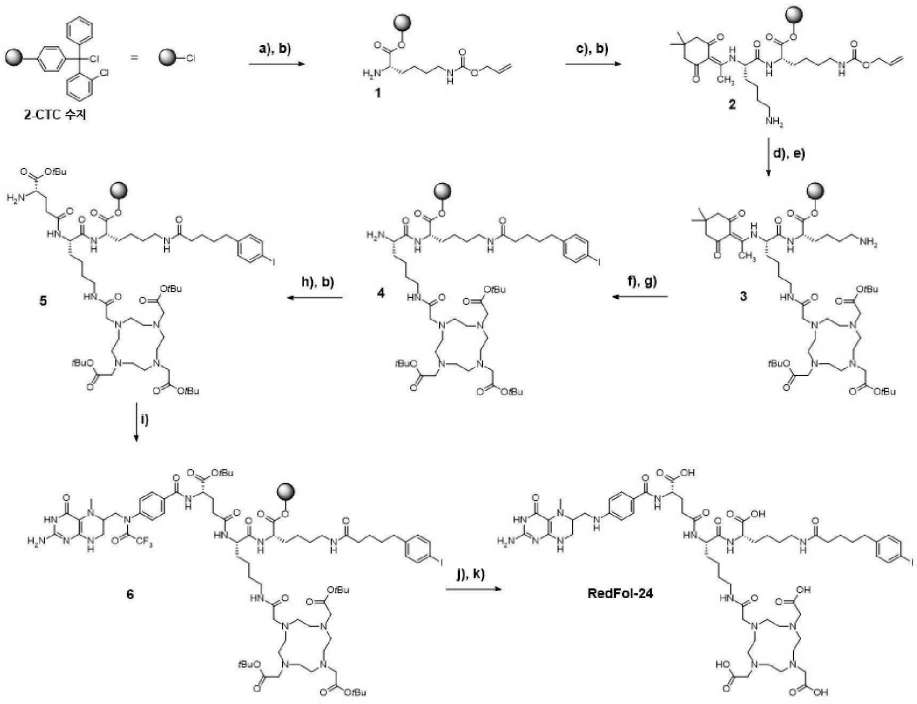
스캔 이후 약 40 분의 SPECT 스캔이 이어졌다. 영상을 Nucline 소프트웨어 (버전 1.02, Mediso Ltd., Budapest, Hungary) 를 사용하여 획득하였다. 실시간 CT 재구성은 콘-빔 필터링된 역투영을 사용하였다.

SPECT 데이터의 재구성은 루테튬-177 에 대해 56.1 keV (± 10%), 112.9 keV (± 10%) 및 208.4 keV (± 10%) 의 γ-에너지를 사용하여 HiSPECT 소프트웨어 (버전 1.4.3049, Scivis GmbH, Gottingen, Germany) 로 수행하였다. 영상을 VivoQuant 후처리 소프트웨어 (버전 3.5, inviCRO Imaging Services and Software, Boston, U.S.) 를 사용하여 준비하였다. 가우스 후-재구성 필터 (FWHM = 1.0 mm) 를 적용하고, 활성의 스케일을 영상에 표시된 바와 같이 설정하였다 (최소 값 = 2 Bq/복셀 내지 최대 값 = 30 Bq/복셀).

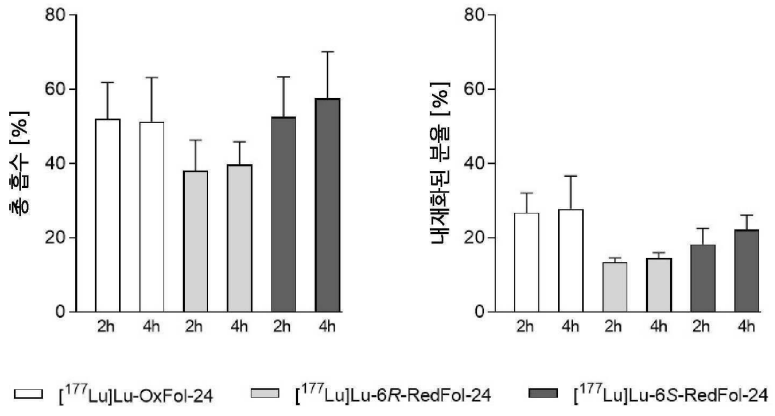
[0204] 도 7 은 ^{177}Lu-폴레이트 방사성접합체 (25 MBq; 마우스 당 0.5 nmol) 의 주사 1 시간, 4 시간 및 24 시간 후에 KB 종양을 갖는 마우스의 최대 강도 투영 (MIP) 으로서 SPECT/CT 영상을 나타낸다. (A) 6*R*-5-MTHF-기반 방사성접합체의 SPECT/CT 스캔; (B) 6*S*-5-MTHF-기반 방사성접합체의 SPECT/CT 스캔; Tu = KB 종양; Ki = 신장; H = 심장.

도면

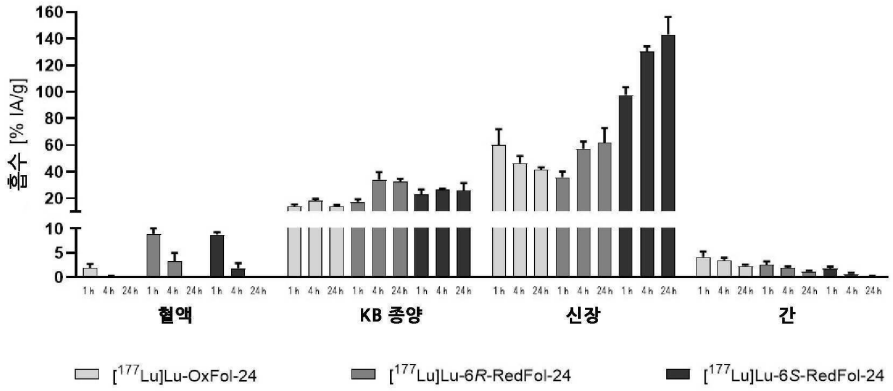
도면1



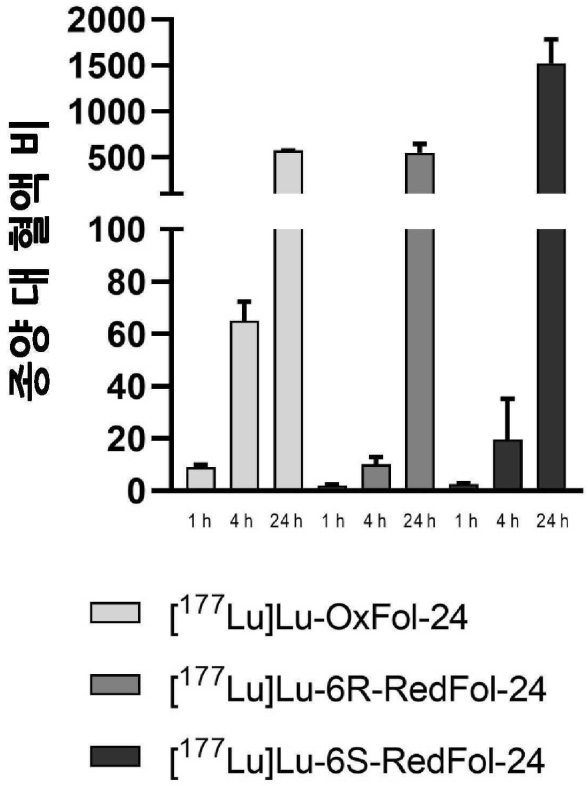
도면2



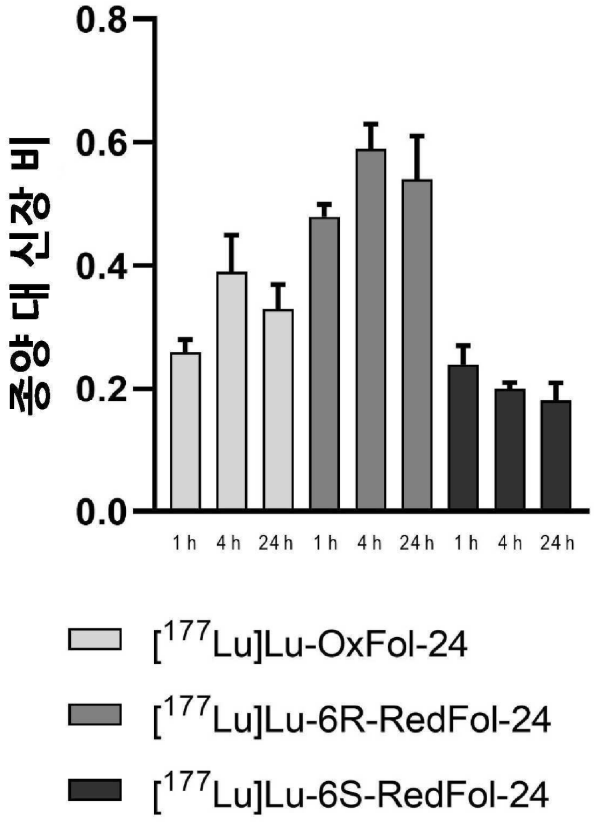
도면3


흡수 [% IA/g]
160
140
120
100
80
60
40
20
10
5
0
1h 4h 24h 1h 4h 24h 1h 4h 24h
혈액
KB 종양
신장
간
[177Lu]Lu-OxFol-24
[177Lu]Lu-6R-RedFol-24
[177Lu]Lu-6S-RedFol-24

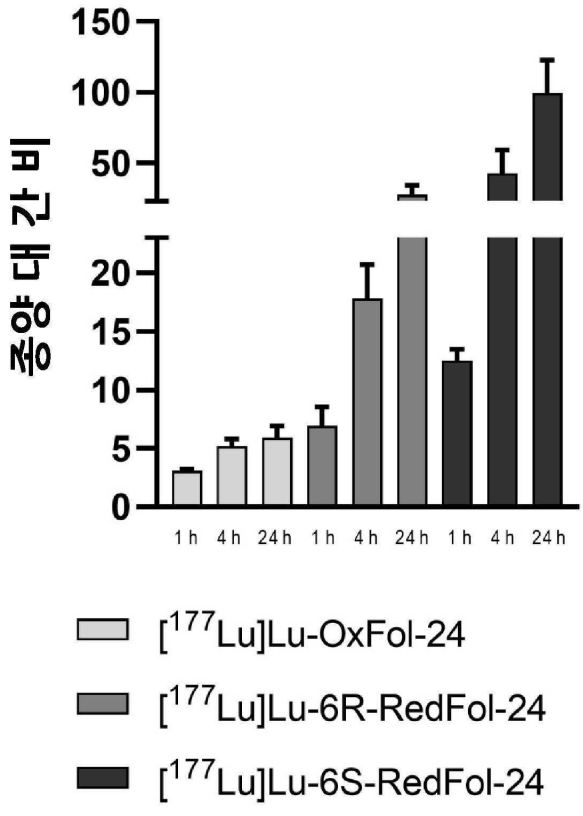
도면4


종양 대 혈액 비
2000
1500
1000
500
100
80
60
40
20
0
1 h 4 h 24 h 1 h 4 h 24 h 1 h 4 h 24 h
[177Lu]Lu-OxFol-24
[177Lu]Lu-6R-RedFol-24
[177Lu]Lu-6S-RedFol-24

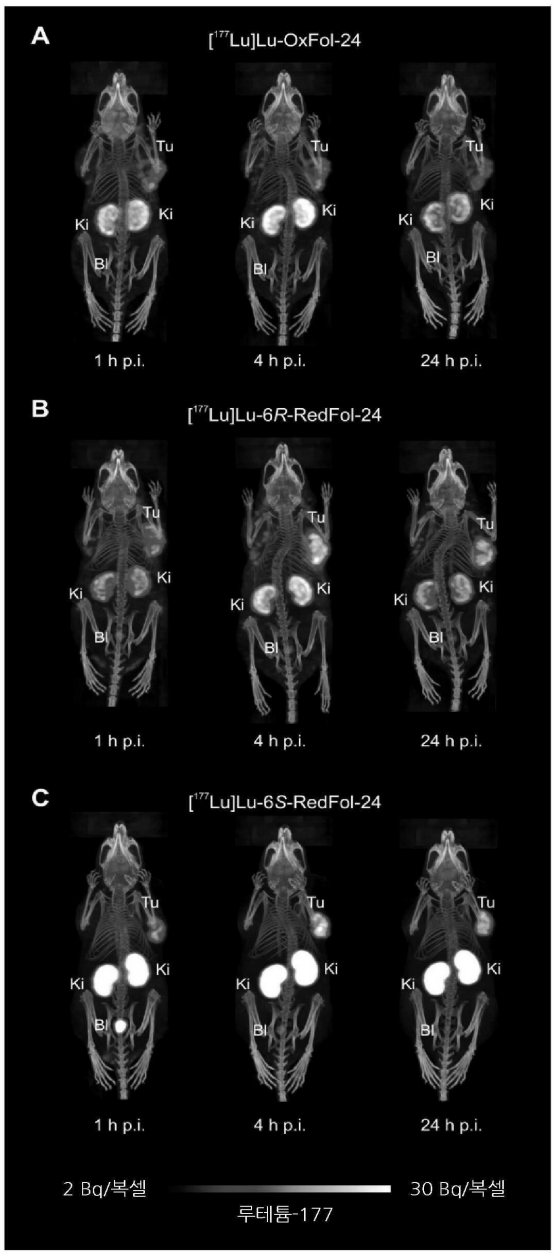
도면5


0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
종양 대 신장 비
1 h
4 h
24 h
1 h
4 h
24 h
1 h
4 h
24 h
[177Lu]Lu-OxFol-24
[177Lu]Lu-6R-RedFol-24
[177Lu]Lu-6S-RedFol-24

도면6


150
100
50
20
15
10
5
0
종양 대 간 비
1 h
4 h
24 h
1 h
4 h
24 h
1 h
4 h
24 h
[177Lu]Lu-OxFol-24
[177Lu]Lu-6R-RedFol-24
[177Lu]Lu-6S-RedFol-24

도면7


A
[177Lu]Lu-OxFol-24
Tu
Ki
Bl
1 h p.i.
4 h p.i.
24 h p.i.
B
[177Lu]Lu-6R-RedFol-24
C
[177Lu]Lu-6S-RedFol-24
2 Bq/복셀
30 Bq/복셀
루테튬-177