



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0141604
(43) 공개일자 2014년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) A61K 51/12 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7026773
(22) 출원일자(국제) 2013년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년09월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/056720
(87) 국제공개번호 WO 2013/144301
국제공개일자 2013년10월03일
(30) 우선권주장
1205703.0 2012년03월30일 영국(GB)
61/617,698 2012년03월30일 미국(US)

(71) 출원인
지이 헬쓰케어 리미티드
영국 버킹엄셔어주 에이취피7 9엘에이 리틀 쉐
폰트 아머삼 플레이스
(72) 발명자
발라 라지브
오스트레일리아 큐엘디 4072 퀸즐랜드 브리즈번
세인트 루치아 더 유니버시티 오브 퀸즐랜드 빌딩
60 게만 래보러토리즈 센터 포 어드밴스드 이미징
잭슨 알렉산더
영국 에이취피7 9엘에이 버킹엄셔 아머삼 화이트 라
이언 로드 더 그로브 센터 지이 헬쓰케어 리미티
드
스미쓰 가레스
영국 에이취피7 9엘에이 버킹엄셔 아머삼 화이트 라
이언 로드 더 그로브 센터 지이 헬쓰케어 리미티
드
(74) 대리인
양영준, 류현경

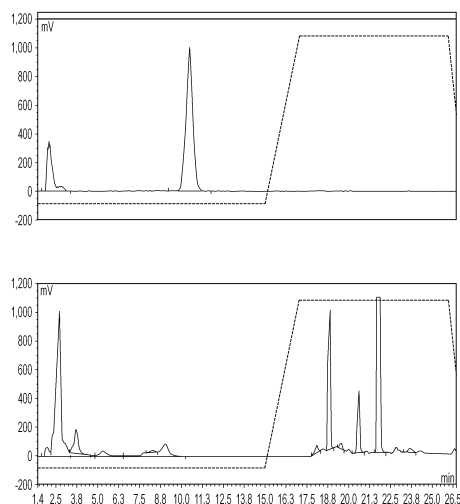
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 용이하게 정제가능한 신틸 조성물

(57) 요약

본 발명은 개선된 [^{18}F]표지화 신틸 조성물에 관한 것으로, 여기서 상기 조성물 중 비-방사성 불순물은 상기 [^{18}F]표지화 신틸을 포함하는 공지된 조성물에서보다 제거하기 간단한 것으로 확인되었다. 생성된 정제된 [^{18}F]표지화 신틸은 따라서 생체 내 영상화를 위한 개선된 특성을 가지는 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 트레이서의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 기재된 방사성제약 조성물을 사용하는 영상화 및/또는 진단 방법을 포함한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

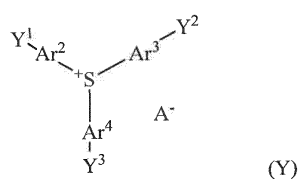
하기 화학식 X의 [^{18}F]표지화 신티온(synthon):



(상기 식에서, X^1 은 CR^1O (여기서, R^1 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬임)이고; Ar^1 은 0-3개의 질소 헤테로원자를 포함하는 6-원 방향족 고리임)

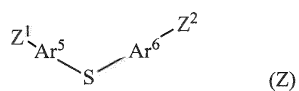
과 함께 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택되는 1종 이상의 비-방사성 화합물:

(i) 화학식 Y의 화합물:



(상기 식에서, Ar^2 는 A^1 과 동일하고, Ar^3 및 Ar^4 는 동일하고 A^1 에 있어서 정의된 바와 같고; A^- 는 술포늄 양이온에 대한 상응하는 반대 음이온이고; Y^1 은 X^1 과 동일하고, Y^2 및 Y^3 은 동일하고 수소 또는 화학식 X에 있어서 정의된 바와 같은 $-\text{CR}^1\text{O}$ 임);

(ii) 화학식 Z의 화합물:



(상기 식에서, Ar^5 및 Ar^6 은 각각 0-3개의 질소 헤테로원자를 포함하는 6-원 방향족 고리이고, Z^1 및 Z^2 는 각각 수소 또는 화학식 X에 있어서 정의된 바와 같은 $-\text{CR}^1\text{O}$ 임)

을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 수소인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar^1 이 페닐 또는 피리딜인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, Ar^1 이 페닐인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar^2 및 Ar^3 이 둘 다 페닐 또는 피리딜인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, Ar^2 및 Ar^3 이 둘 다 페닐인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 및 Y^3 이 둘 다 수소인 조성물.

청구항 8

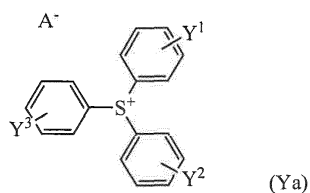
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 및 Y^3 이 둘 다 -CHO인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화학식 X의 화합물이 하기 화학식 Xa의 화합물이고:

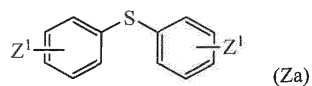


상기 화학식 Y의 화합물이 하기 화학식 Ya의 화합물이고:



(상기 식에서, Y^1 내지 Y^3 은 화학식 Y에 있어서 정의된 바와 같음),

상기 화학식 Z의 화합물이 하기 화학식 Za의 화합물인 조성물.



(상기 식에서, Z^1 및 Z^2 는 화학식 Z에 있어서 정의된 바와 같음)

청구항 10

제1항, 제2항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 Y^1 이 둘 다 오르토-위치에 위치되는 것인 조성물.

청구항 11

제1항, 제2항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 Y^1 이 둘 다 파라-위치에 위치되는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A^- 가 $CF_3SO_3^-$, PF_6^- , BF_4^- 및 AsF_6^- 로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 13

(i) 제1항, 제2항 및 제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 Y의 비-방사성 화합물과 [^{18}F]플루오라이드의 반응; 및

(ii) 조성물을 생성하기 위한 정제

단계를 포함하는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 제조하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 정제가 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 수행되는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 정제가 고체상 추출 (SPE)에 의해 수행되는 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 자동화 합성 장치에서 수행되는 방법.

청구항 17

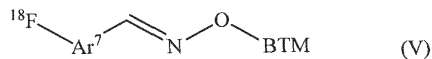
제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 방법, 및 상기 화학식 X의 [^{18}F]표지화 신타와 하기 화학식 W의 전구체 화합물:



(상기 식에서, BTM은 생물학적 표적 분자임)

을 반응시키는 추가 후속 단계를 포함하는,

하기 화학식 V의 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 트레이서를 포함하는 조성물을 제조하는 방법:



(상기 식에서, Ar^7 은 제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에서 Ar^1 에 있어서 정의된 바와 같고, BTM은 생물학적 표적 분자임).

청구항 18

제17항에 있어서, 자동화 합성 장치에서 수행되는 방법.

청구항 19

(i) 제1항, 제2항 및 제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 Y의 화합물을 함유하는 용기; 및

(ii) [^{18}F]플루오라이드의 적합한 공급원으로 용기를 용리시키는 수단; 및 임의로,

(iii) 과잉의 [^{18}F]플루오라이드 제거를 위한 이온-교환 카트리지를

를 포함하는, 제16항에 따른 방법을 수행하기 위한 카세트.

청구항 20

제17항에 정의된 (iv) 상기 화학식 W의 화합물을 함유하는 용기에 부가적으로 제19항에 정의된 카세트의 특징부를 포함하는, 제18항에 정의된 방법을 수행하기 위한 카세트.

청구항 21

제17항에 정의된 방법에 따라 수득되는, 제17항에 정의된 화학식 V의 PET 트레이서를 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

제21항에 따른 제약 조성물이 분포된 신체의 적어도 일부의 PET 영상을 생성하는 것을 포함하는, 인간 또는 동물 신체를 영상화하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 약물을 사용한 인간 또는 동물 신체의 치료 효과를 모니터링하기 위해 반복적으로 수행하며, 상기 영상화는 상기 약물로 치료하기 전 및 후, 및 임의로 또한 상기 약물을 사용하여 치료하는 동안에 수행되는 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 제약 조성물이 상기 신체에 미리 투여되는 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 영상화 방법을 포함하는, 인간 또는 동물 신체를 진단하는 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 제25항에 정의된 진단 방법에 사용하기 위한 제약 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 개선된 [^{18}F]표지화 신티온(synthon) 조성물에 관한 것으로, 여기서 상기 조성물 중 비-방사성 불순물은 상기 [^{18}F]표지화 신티온을 포함하는 공지된 조성물에서보다 제거하기 간단한 것으로 확인되었다. 따라서, 생성된 정제된 [^{18}F]표지화 신티온은 생체 내(*in vivo*) 영상화를 위한 개선된 특성을 가지는 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 트레이서의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 기재된 방사성제약 조성물을 사용하는 영상화 및/또는 진단 방법을 포함한다.

배경기술

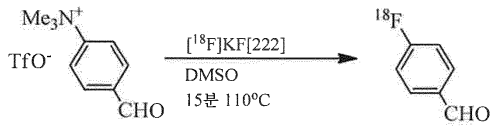
[0002] [^{18}F]플루오라이드의 광범위한 유용성, 그의 최적 반감기 (110분) 및 낮은 양전자 에너지 (0.64MeV)는, 이를 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 영상화를 위한 동위원소로 선택되도록 한다 (문헌 [Snyder & Kilbourn 2003 "Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications", Welch & Redvanly, Eds; Chapter 6: 195-227]).

[0003] 방사성플루오르화는, 방사성플루오르와 적합한 전구체 화합물을 반응시키는 직접 방사성플루오르화를 통해 간편하게 수행할 수 있다. 직접 방사성플루오르화를 위한 적합한 전구체 화합물은, 예를 들어 NO_2 , 트리메틸암모늄 (NMe_3), Cl, Br, I, 토실레이트 (OT), 메실레이트 (OM), 노실레이트 (ON) 및 트리플레이트 (OTf)로부터 선택되는 기를 포함할 수 있다 (문헌 [Carroll *et al* (2005 J Label Comp Radiopharm; 48(7): 519-520] 및 문헌 [2007 J Fluorine Chem; 128(2): 127-132])). 레만(Lehmann) 등 (WO2010066380)에는 술포늄-유도체화 전구체 화합물의 직접 표지화에 의한 ^{18}F 로 표지화된 화합물의 합성이 기재되어 있다.

[0004] 수행하기 간단하지만, 직접 방사성요오드화는, 특히 단백질과 같은 생체분자의 방사성요오드화에 적용될 때에 단점을 가진다. 이러한 경우 더욱 바람직한 것은 보결 분자단(prosthetic group) ("신티온"으로도 공지됨)을 사용한 일반 방사표지화 전략이다. 이는 방사화학 공정의 많은 부분이 표준화되어 여러 생성물에 적용될 수 있다는 장점을 제공한다. 보결 분자단은, 부위-특이적 방식으로 안정한 결합을 형성하기 위하여, 생성물 내에서 발견되는 임의의 관능기에 대해 비반응성이어야 한다. 상기 언급된 기준은 [^{18}F]알데히드와 아미노옥시-개질 펩타이드 사이의 옥심 결합 형성을 이용하여 충족된다. 이러한 유형의 화학선택적 결합 화학반응은 4-[^{18}F]플루오로벤즈알데히드를 보결 분자단으로 사용하여 널리 적용되었고, 다양한 [^{18}F]표지화 펩타이드에 있어서 허용되는 수율이 보고되었다 (문헌 [Cuthbertson *et al* WO2004080492]; 문헌 [Poethko *et al* 2004 J Nuc Med; 45: 892-902]; 문헌 [Lee *et al* 2005 J Label Comp Radiopharm; 48: S288]).

[0005] 글레이저(Glaser) 등 (문헌 [2008 Bioconj Chem; 19(4): 951-957])에는 [^{18}F]플루오로벤즈알데히드 ([^{18}F]FBA)를 비롯한 [^{18}F]표지화 알데히드의 합성 및 아미노-옥시 관능화 시클릭 RGD 펩타이드에의 그의 컨쥬게이션이 기

재되어 있다. 글레이저 등에 [^{18}F]FBA가 하기 반응식에서 예시되는 바와 같이 4-*N,N,N*-트리메틸암모늄 벤즈알데히드 트리플루오로메탄술포네이트의 방사성플루오르화에 의해 수득됨이 기재되어 있다.



배틀(Battle) 등 (문헌 [2011 J Nucl Med; 52(3): 424-430])에는 물로 희석하고, 고체상 추출 (SPE) 카트리지에서 상에서의 트래핑을 통한 [^{18}F]FBA의 정제가 개시되어 있다. 전구체, DMSO, 크립토폭스(Kryptofix)-222 및 친수성 부산물과 같은 불순물은 폐기물로 용리되고, [^{18}F]FBA는 후속하여 에탄올을 사용하여 용리되는 것으로 기술된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

그러나, 본 발명의 발명자들은 배틀 등의 SPE 방법을 사용하면, 단지 전구체 중 일부만이 폐기물로 용리되고 나머지는 [^{18}F]FBA가 에탄올을 사용하여 용리될 때 공-용리됨을 확인했다. 따라서 ^{18}F 로 생물학적 표적 모이어티를 표지화하는 대안적 방법이 여전히 요구된다.

과제의 해결 수단

본 발명의 개요

본 발명은 생체 내 영상화에 영향을 주고 상기 신틸의 공지된 조성물에서 발견되는 불순물이 존재하지 않는, [^{18}F]표지화 신틸을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한 상기 신틸에 의해 수득되는 방사성제약 조성물이 제공된다. 본 발명은 또한 기재된 방사성제약 조성물을 사용하는 영상화 및/또는 진단 방법을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

제1 측면에서, 본 발명은

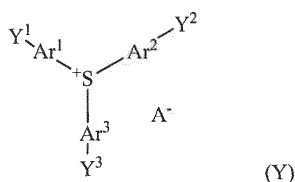
하기 화학식 X의 [^{18}F]표지화 신틸:



(상기 식에서, X^1 은 CR^1O (여기서, R^1 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬임)이고; Ar^{x} 는 0-3개의 질소 헤테로원자를 포함하는 6-원 방향족 고리임)

과 함께 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택되는 1종 이상의 비-방사성 화합물:

(i) 화학식 Y의 화합물:



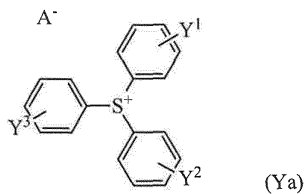
(상기 식에서, Ar^1 은 A^{x} 와 동일하고, Ar^2 및 Ar^3 은 동일하고 A^{x} 에 있어서 정의된 바와 같고; A^- 는 술포늄 양이온에 대한 상응하는 반대 음이온이고; Y^1 은 X^1 과 동일하고, Y^2 및 Y^3 은 동일하고 수소 또는 화학식 X에 있어서 정의된 바와 같은 $-\text{CR}^1\text{O}$ 임);

- [0041] Ar^1 은 페닐 또는 피리딜이고, 가장 바람직하게는 페닐이다.
- [0042] 가장 바람직한 화학식 X의 화합물에 있어서:
- [0043] X^1 은 CR^1O (여기서, R^1 은 수소임)이고;
- [0044] Ar^1 은 페닐이다.
- [0045] 바람직한 화학식 Y의 화합물에 있어서:
- [0046] Ar^2 는 페닐 또는 피리딜이고;
- [0047] Ar^3 및 Ar^4 는 동일하고 둘 다 페닐 또는 둘 다 피리딜이고;
- [0048] Y^1 은 CR^1O (여기서, R^1 은 수소임)이고;
- [0049] Y^2 및 Y^3 은 동일하고 둘 다 수소 또는 둘 다 CR^1O (여기서, R^1 은 수소임)이고;
- [0050] A^- 는 $CF_3SO_3^-$, PF_6^- , BF_4^- 및 AsF_6^- 로부터 선택된다.
- [0051] 가장 바람직한 화학식 Y의 화합물에 있어서:
- [0052] Ar^2 는 페닐이고;
- [0053] Ar^3 및 Ar^4 는 둘 다 페닐이고;
- [0054] Y^1 은 CR^1O (여기서, R^1 은 수소임)이고;
- [0055] Y^2 및 Y^3 은 둘 다 수소이고;
- [0056] A^- 는 $CF_3SO_3^-$, PF_6^- , BF_4^- 및 AsF_6^- 로부터 선택된다.
- [0057] 대안적인 가장 바람직한 화학식 Y의 화합물에 있어서:
- [0058] Ar^2 는 페닐이고;
- [0059] Ar^3 및 Ar^4 는 둘 다 페닐이고;
- [0060] Y^1 은 CR^1O (여기서, R^1 은 수소임)이고;
- [0061] Y^2 및 Y^3 은 둘 다 CR^1O (여기서, R^1 은 수소임)이고;
- [0062] A^- 는 $CF_3SO_3^-$, PF_6^- , BF_4^- 및 AsF_6^- 로부터 선택된다.
- [0063] 바람직한 화학식 Z의 화합물에 있어서:
- [0064] Ar^5 및 Ar^6 은 독립적으로 페닐 또는 피리딜이고;
- [0065] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 수소 또는 $-CHO$ 이다.
- [0066] 바람직하게는 상기 정의된 본 발명의 조성물에 있어서:
- [0067] 상기 화학식 X의 화합물은 하기 화학식 Xa의 화합물이고



[0068]

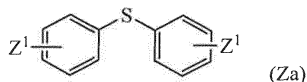
[0069] 상기 화학식 Y의 화합물은 하기 화학식 Ya의 화합물이고



[0070]

[0071] (상기 식에서, Y^1 내지 Y^3 은 화학식 Y에 있어서 정의된 바와 같음),

[0072] 상기 화학식 Z의 화합물은 하기 화학식 Za의 화합물이다.

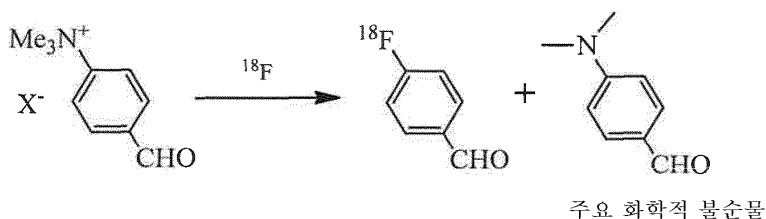


[0073]

[0074] (상기 식에서, Z^1 및 Z^2 는 화학식 Z에 있어서 정의된 바와 같음)

[0075] 상기 정의된 조성물에 있어서, X^1 및 Y^1 이 둘 다 오르토-위치에 위치되는 것이 바람직하다. 대안적 바람직한 실시양태에서, X^1 및 Y^1 이 둘 다 파라-위치에 위치되는 것이 바람직하다.

[0076] 본 발명의 조성물은 화학식 X의 화합물을 포함하는 공지된 조성물에 비해 유리하다. 한 널리 공지된 화학식 X의 화합물은 [^{18}F]플루오로벤즈알데히드 ([^{18}F]FBA)이며, 이는 펩타이드의 방사성플루오르화에 흔히 사용된다. 배틀 등 (문헌 [2011 J Nuc Med; 52(3): 424-430])에 기재된 공지의 방법에서 주요 화학적 불순물이 형성된다.



[0077]

[0078] 본 발명의 발명자들은 이러한 주요 화학적 불순물이 고체상 추출 (SPE)에 따라서는 완전히 제거되지 않음을 확인했다.

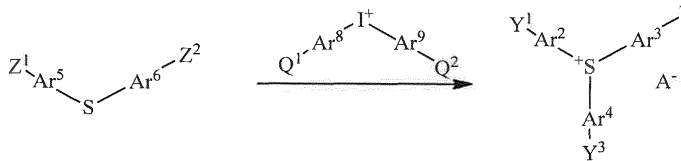
[0079] 대조적으로, 본 발명의 조성물에서, 화학식 Y 및 화학식 Z의 화합물은 상기 본 발명의 조성물로부터 제거하기 매우 간단하여 순수한 화학식 X의 화합물을 제공한다. 따라서, 상기 나타난 주요 화학적 불순물을 포함하지 않는 화학식 X의 화합물을 사용하여 개선된 불순물 프로파일을 가지는 방사플루오르화 생성물을 수득할 수 있다.

[0080] 상기 본 발명의 조성물은 화학식 Y의 화합물과 [^{18}F]플루오라이드의 반응에 의해 수득된다. 따라서, 본 발명의 제2 측면에서는 하기 단계를 포함하는 본 발명의 제1 측면에서 정의된 조성물을 제조하는 방법이 제공된다:

[0081] (i) 상기 정의된 화학식 Y의 비-방사성 화합물과 [^{18}F]플루오라이드의 반응; 및

[0082] (ii) 상기 조성물을 생성하기 위한 정제.

[0083] 특정 화학식 Y의 화합물은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 수득할 수 있다. 크리벨로(Crivello) & 램(Lam) (문헌 [1978 J Org Chem; 43(15): 3055-3058]), 크리벨로 (US4161478) 및 야네즈(Yanez) 등 (문헌 [2009 Chem Comm: 827-829])은 각각 다음과 같은 화학식 Z의 화합물과 화학식 Q의 디아릴요도늄 염의 반응에 의해 다양한 화학식 Y의 화합물을 수득하는 방법에 대한 교시를 제공한다:



[0084]

[0085]

상기 식에서, 화학식 Y 및 화학식 Z의 특징부는 본원에서 정의된 바와 같고, Q¹ 및 Q²는 각각 본원에서 Z¹ 및 Z²에 있어서 정의된 바와 같고, Ar⁸ 및 Ar⁹는 각각 본원에서 Ar⁵ 및 Ar⁶에 있어서 정의된 바와 같다. 종래 방법을 당업계에서의 루틴한 기술을 이용하여 간단한 방식으로 적합시켜 화학식 Y의 정의 내에 포함되는 임의의 화합물을 수득할 수 있다.

[0086]

본 발명의 제2 측면의 방법에서 사용되는 [¹⁸F]플루오라이드는 보통 핵 반응 ¹⁸O(p,n)¹⁸F로부터 수용액으로서 수득된다. 건조 및 양이온성 반대이온의 첨가 및 물의 제거에 의해 일단 반응성으로 만든 후, ¹⁸F⁻를 상기 화학식 Y의 화합물과 반응시킬 수 있다. [¹⁸F]플루오라이드를 "건조"시키는 단계는 물의 증발을 포함하여 무수 [¹⁸F]플루오라이드를 생성한다. 이러한 건조 단계는 적합하게는 열의 적용 및 낮은 비점 공비혼합물을 제공하기 위한 아세토니트릴과 같은 용매의 사용을 통해 수행된다. "양이온성 반대이온"은 양으로 대전된 반대이온이며, 그 예에는 크립텐드 또는 테트라알킬암모늄 염과 착체화된 크지만 부드러운 금속 이온, 예컨대 루비듐 또는 세슘, 포타슘이 포함된다. 바람직한 양이온성 반대이온은 크립텐드의 금속 착체, 가장 바람직하게는 상기 금속은 포타슘이고 상기 크립텐드는 크립토픽스 222인 것이다.

[0087]

용어 "정제"는 순수한 화학식 X의 [¹⁸F]표지화 신티온을 수득하기 위한 목적으로, 본 발명의 제1 측면의 조성물에 포함된 화학식 Y 및 화학식 Z의 비-방사성 화합물로부터 화학식 X의 [¹⁸F]표지화 신티온을 분리하는 것을 지칭한다. 본 발명의 방법의 정제 단계는 적합하게는 크로마토그래피 또는 고체상 추출 (SPE)에 의해 수행되며, 상기 크로마토그래피는 바람직하게는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)이다. 화학식 Y의 비-방사성 화합물이 대전되고 그에 따라 이온 교환으로 제거하기 쉽고, 또한 화학식 Z의 비-방사성 화합물이 화학식 X의 [¹⁸F]표지화 신티온보다 더 친유성이고 그에 따라 고체상 추출 (SPE)을 이용하여 정제하기 위해 친유성 차이를 이용하여 제거할 수 있다는 사실 덕분에 정제가 용이하다. 화학식 Y의 대칭적 화합물이 상기 방법에 사용되는 경우, 생성된 조성물 중에서 보다 적은 비-방사성 화합물이 생성되므로 정제가 훨씬 더 간단하다.

[0088]

본 발명의 제2 측면의 방법은 바람직하게는 자동화 합성 장치에서 수행된다. 용어 "자동화 합성 장치"는 사티아무르티(Satyamurthy) 등에서 (문헌 [1999 Clin Positr Imag; 2(5): 233-253])에 기재된 것과 같은 단위 조작 원리를 기초로 한 자동화 모듈을 의미한다. 용어 "단위 조작"은, 복잡한 공정이 일련의 단순한 작동 또는 반응으로 축소됨을 의미하고, 이것은 다양한 재료에 적용될 수 있다. 이러한 자동화 합성 장치는 특히 방사성제약 조성물이 요구될 때 본 발명의 방법에 있어서 바람직하다. 이들은 GE 헬스케어(GE Healthcare); CTI 인크; 이온 빔 어플리케이션스 에스.에이.(Ion Beam Applications S.A.; 벨기에 루벵-라-네브 B-1348, 쉬멧 드 사이클로트론 3); 레이테스트(Raytest; 독일) 및 바이오스캔(Bioscan; USA)을 비롯한 다양한 공급업자 (사티아무르티 등, 상기)로부터 시판된다.

[0089]

또한, 상업적 자동화 합성 장치는 방사성제약 제조 결과로서 생성된 액체 방사성 폐기물을 위한 적절한 용기를 제공한다. 자동화 합성 장치는 적절히 구성된 방사능 작업 셀에서 사용되도록 설계되었기 때문에, 전형적으로 방사선 차폐물이 구비되지 않는다. 방사능 작업 셀은 잠재적인 방사선량으로부터 조작자를 보호하기 위해 적절한 방사선 차폐물 뿐만 아니라 화학적 및/또는 방사성 증기를 제거하기 위한 환기장치를 제공한다. 자동화 합성 장치는 바람직하게는 카세트를 포함한다. 용어 "카세트"는, 합성기의 이동 부위의 기계적 이동이 카세트 밖으로부터, 즉 외부적으로 카세트의 조작을 제어하는 방식으로, 자동화 합성 장치 상에 제거가능하고 교환가능하게 끼워지도록 설계된 한 대의 장치를 의미한다. 적합한 카세트는, 역전된 셉텀-밀봉 바이알의 바늘 구멍에 의해 또는 기밀 결합 조인트에 의해 시약 또는 바이알이 부착될 수 있는 포트에 각각 연결된 밸브의 선형 배열을 포함한다. 각각의 밸브는 자동화 합성 장치의 상응하는 이동 암(arm)과 접속되는 암-수 조인트를 가진다. 따라서 암의 외부 회전은 카세트가 자동화 합성 장치에 부착될 때 밸브의 개폐를 제어한다. 자동화 합성 장치의 부가적 이동 부위는 주사기 플런저 끝에 끼워지도록 설계되고 따라서 주사기 배럴을 올리거나 내린다.

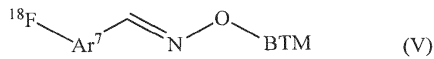
[0090]

카세트는 용도가 다양하고, 전형적으로 시약이 부착될 수 있는 다수의 위치를 가지며, 일부는 시약의 주사기 바

이알 또는 크로마토그래피 카트리지 (예, SPE용)의 부착에 적절하다. 카세트는 항상 반응 용기를 포함한다. 이러한 반응 용기는 바람직하게는 0.5 내지 10mL, 더 바람직하게는 0.5 내지 5mL, 가장 바람직하게는 0.5 내지 4mL의 부피이고, 여기에 카세트의 3개 이상의 포트가 연결되도록 구성되어 카세트 상의 여러 포트로부터 시약 또는 용매의 전달이 가능하도록 한다. 바람직하게는, 카세트는 선형 배열로 15 내지 40개, 가장 바람직하게는 20 내지 30개의 밸브를 가지며, 25개가 특히 바람직하다. 카세트의 밸브는 바람직하게는 각각 동일하고, 가장 바람직하게는 3-방향 밸브이다. 카세트는 방사성제약 생산에 적절하도록 설계되고, 따라서 제약 등급의 재료로부터 제조되며, 이상적으로는 방사선분해에 내성이다.

[0091] 본 발명의 바람직한 자동화 합성 장치는, 주어진 회분(batch)의 방사성플루오르화 방사성제약을 제조하기 위해 필요한, 모든 시약, 반응 용기 및 장치를 포함하는 폐기가능하거나 1회용인 카세트를 포함한다. 카세트는, 단순히 카세트를 교환함으로써, 자동화 합성 장치가 최소의 교차-오염 위험을 갖고 각종 다양한 방사성제약을 제조할 수 있는 융통성을 가짐을 의미한다. 카세트 접근법은 또한, 조작자 실수의 위험을 감소시키는 단순화된 세트업; 개선된 GMP (우수건강기능식품제조기준) 준수; 다중-트레이서 용량; 제조 시행 간의 빠른 변화; 카세트 및 시약의 예비-시행 자동화 진단 검사; 화학 시약 대 수행될 합성의 자동화 바코드 교차-검사; 시약 추적성; 1 회용 및 그에 따른 교차-오염, 간섭 및 남용 내성의 위험이 없다는 장점을 가진다.

[0092] 제3 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 트레이서를 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 제공하며:



[0093]

[0094] (상기 식에서, Ar^7 은 본 발명의 제1 측면에서 Ar^1 에 있어서 정의된 바와 같고, BTM은 생물학적 표적 분자임);

[0095] 상기 방법은 본 발명의 제2 측면에 있어서 상기 정의된 방법, 및 상기 화학식 X의 [^{18}F]표지화 신티온과 하기 화학식 W의 전구체 화합물을 반응시키는 추가 후속 단계를 포함한다:



[0096]

[0097] (상기 식에서, BTM은 화학식 V에 있어서 정의된 바와 같음).

[0098] 본 발명의 제2 측면의 방법과 유사하게, 본 발명의 제3 측면의 방법은 바람직하게는 자동화 합성 장치에서 수행된다.

[0099] 용어 "생물학적 표적 분자" (BTM)는 투여 후, 포유동물 신체 생체 내의 특정 부위에서 선택적으로 흡수되거나 국소화되는 화합물을 의미한다. 이러한 부위는 특정 질병 상태에 관련될 수 있거나, 어떻게 기관 또는 대사 과정이 기능하는지를 나타낼 수 있다. BTM은 합성 또는 천연 기원일 수 있지만, 바람직하게는 합성한 것이다. 용어 "합성"은 그의 통상적인 의미를 가지며, 즉 천연 공급원으로부터, 예를 들어 포유동물 신체로부터 단리되는 것과는 반대로 인공적인 것이다. 이러한 화합물은, 그의 제조 및 불순물 프로파일의 충분하게 제어될 수 있다는 장점을 갖는다. BTM의 분자량은 바람직하게는 10000달톤 이하이다. 더 바람직하게는, 분자량은 200 내지 9000달톤, 가장 바람직하게는 300 내지 8000달톤 범위이고, 400 내지 6000달톤이 특히 바람직하다. BTM이 비-펩타이드일 때, BTM의 분자량은 바람직하게는 3000달톤 이하, 더 바람직하게는 200 내지 2500달톤, 가장 바람직하게는 300 내지 2000달톤이고, 400 내지 1500달톤이 특히 바람직하다. 용어 "펩타이드"는 펩타이드 결합 (즉, 하나의 아미노산의 아민을 또 다른 아미노산의 카르복실에 연결시키는 아미드 결합)으로 연결된, 하기 정의되는 바와 같은 둘 이상의 아미노산을 포함하는 화합물을 의미한다. BTM이 효소 기질, 효소 길항제, 효소 효능제, 효소 억제제 또는 수용체-결합 화합물인 경우에, 이는 바람직하게는 비-펩타이드, 더 바람직하게는 합성한 것이다. 용어 "비-펩타이드"는, 임의의 펩타이드 결합, 즉 두 아미노산 잔기 사이의 아미드 결합을 포함하지 않는 화합물을 의미한다.

[0100] 제3 측면의 방법은 바람직하게는 상기 화학식 V의 PET 트레이서를 포함하는 제약 조성물이 수득되도록 멸균 방식으로 수행된다. 본 발명의 방사성제약 조성물은 다양한 방법으로 제조될 수 있다:

[0101] (i) ^{18}F -방사능표지화 단계가 클린 룸 환경 내에서 수행되는 무균 제조 기법;

- [0102] (ii) 무균 제조를 이용하지 않고 ^{18}F -방사능표지화를 수행한 후, 마지막 단계에서 [예, 감마 조사, 오토클레이빙 건조 열 또는 화학적 처리 (예, 에틸렌 옥사이드를 사용함)에 의해] 멸균하는 최종 멸균법;
- [0103] (iii) 적합한 전구체 및 임의적 부형제를 포함하는 멸균성 비-방사성 키트 제제를 적합한 ^{18}F 의 공급원과 반응시키는 키트 방법;
- [0104] (iv) 자동화 합성기 장치를 사용하여 ^{18}F -방사능표지화 단계를 수행하는 무균 제조 기법.
- [0105] 방법 (iv)이 바람직하다.
- [0106] 용어 "제약 조성물"은 상기 화학식 V의 PET 트래이서와 함께 포유동물 투여에 적합한 형태의 생체적합성 담체를 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0107] 어구 "포유동물 투여에 적합한 형태의"는, 조성물이 멸균성이고 발열원-무함유이며 독성 또는 유해한 영향을 끼치는 화합물은 포함하지 않으며, 생체적합성 pH (대략 pH 4.0 내지 10.5)에서 제제화되는 것을 의미한다. 이러한 조성물은 생체 내에서 색전증을 유발하는 위험 요소가 될 수 있는 미립자를 포함하지 않으며, 생물학적 유체 (예, 혈액)와의 접촉시 침전이 일어나지 않도록 제제화된다. 이러한 조성물은 또한 생물학적으로 상용가능한 부형제만을 함유하고, 바람직하게는 등장성이다.
- [0108] "생체적합성 담체"는, 유체, 특히 액체이고, 여기서 화학식 V의 PET 트래이서는 조성물이 생리학적으로 허용가능하도록, 즉 독성 또는 과도한 불편함 없이 포유동물 신체에 투여될 수 있도록, 그 중에 현탁되거나 바람직하게는 용해될 수 있다. 생체적합성 담체는 적합하게는 주사용 담체 액체, 예컨대 멸균성 발열원-무함유 주사용수; 수용액, 예컨대 염수 (유리하게는 주사용 최종 생성물이 등장성이 되도록 균형을 맞출 수 있음); 생체적합성 완충제를 포함하는 완충 수용액 (예, 포스페이트 완충제); 1종 이상의 장성(tonicity)-조절 물질 (예, 혈장 양이온과 생체적합성 반대이온의 염), 당류 (예, 글루코스 또는 수크로스), 당 알콜류 (예, 소르비톨 또는 만니톨), 글리콜류 (예, 글리세롤), 또는 다른 비-이온성 폴리올 물질 (예, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌 글리콜 등)의 수용액이다. 바람직하게는 생체적합성 담체는 발열원-무함유 주사용수, 등장성 염수 또는 포스페이트 완충제이다.
- [0109] 제4 측면에서 본 발명은 자동화 합성 장치에서 본 발명의 제2 측면의 방법을 수행하기 위한 카세트를 제공하며, 상기 카세트는
- [0110] (i) 본 발명의 제1 측면에서 정의된 화학식 V의 화합물을 함유하는 용기; 및
- [0111] (ii) [^{18}F]플루오라이드의 적합한 공급원으로 용기를 용리시키는 수단; 및 임의로,
- [0112] (iii) 과잉의 [^{18}F]플루오라이드 제거를 위한 이온-교환 카트리지를 포함한다.
- [0113] 제5 측면에서 본 발명은 자동화 합성 장치에서 본 발명의 제3 측면의 방법을 수행하기 위한 카세트를 제공하며, 상기 카세트는 본 발명의 제3 측면에서 정의된 (iv) 상기 화학식 V의 화합물을 함유하는 용기에 부가적으로 본 발명의 제4 측면에서 정의된 카세트의 특징부를 포함한다.
- [0115] 본 발명의 제6 측면은 본 발명의 제3 측면에서 정의된 화학식 V의 PET 트래이서를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물이며, 상기 제약 조성물은 본 발명의 제3 측면의 방법에 따라 수득된다.
- [0116] 제7 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제6 측면의 제약 조성물이 분포된 신체의 적어도 일부의 PET 영상을 생성하는 것을 포함하는, 인간 또는 동물 신체를 영상화하는 방법을 제공한다.
- [0117] 바람직한 실시양태에서, 상기 영상화 방법은 약물을 사용한 인간 또는 동물 신체의 치료 효과를 모니터링하기 위해 반복적으로 수행하며, 상기 영상화는 상기 약물로 치료하기 전 및 후, 및 임의로 또한 상기 약물을 사용하여 치료하는 동안에 수행한다.
- [0118] 대안적으로, 본 발명의 제7 측면의 상기 방법은 상기 제약 조성물이 상기 신체에 미리 투여된 것으로 이해할 수 있다.
- [0119] 제8 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제7 측면의 영상화 방법을 포함하는 인간 또는 동물 신체의 진단 방법을 제

공한다.

- [0120] 대안적으로 상기 제8 측면은 상기 진단 방법에 사용하기 위한 본 발명의 제6 측면의 제약 조성물인 것으로 이해할 수 있다.
- [0121] 본 발명은 아래 상술되는 비제한적 실시예에 의해 예시된다.
- [0122] 실시예의 간단한 설명
- [0123] 실시예 1에는 본 발명의 비대칭 술포늄 전구체 화합물의 합성이 기재되어 있다.
- [0124] 실시예 2에는 본 발명의 비대칭 술포늄 전구체 화합물의 ^{18}F 표지화가 기재되어 있다.
- [0125] 실시예에서 사용되는 약어의 리스트
- [0126] [^{18}F]FBA [^{18}F]플루오로벤즈알데히드
- [0127] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0128] min 분
- [0129] QMA 4급 메틸암모늄
- [0130] RP 역상
- [0131] SPE 고체상 추출
- [0132] UV 자외선
- [0133] 실시예 1: (4-포르밀페닐) 디페닐술포늄 헥사플루오로포스페이트의 제법
- [0134] 5mL 유리 반응 용기 내에서, 4-페닐티오벤즈알데히드 (1g, 4.67mmol), 디페닐요오도늄 헥사플루오로 포스페이트 (4g, 9.39mmol) 및 구리(II) 벤조에이트 (0.12g)를 암실 내 클로로벤젠 (2mL) 중 N_2 대기 하에서 혼합했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 하에서 15분 동안 125°C 로 가열했다. 반응의 완결시, 용매를 진공하에서 증발시키고 조 생성물을 암황색 잔류물로서 단리했다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제했다: 조르박스 (Zorbax) SB-C18, 9.4X 50mm, 5μ 컬럼, 구매: 용매 A: 물, 용매 B: 아세토니트릴; 유속 10ml/분, 구매: 2분 동안 98/2(A/B) 등용매, 8분에 걸쳐 20/80, 2분 동안 등용매, 2분 동안 98/2. 98.8% 순도 물질을 백색 고체 (0.5g)로서 단리했다.
- ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): 10.24 (1 H, s), 8.34(2H, d, 9 Hz), 8.15 (2H, d, $J=9$ Hz.), 8.08 (6H, m), 7.91 (4H, t, $J=9\text{Hz}$)
- [0135] acetone 아세톤
- [0136] m/z 계산치: 291.08; 측정치 291.4
- [0138] 실시예 2: (4-포르밀페닐) 디페닐술포늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 ^{18}F 표지화
- [0139] [^{18}F]플루오라이드 (370MBq)를 물 (1mL)로 희석하고 워터스(Waters) QMA carb. 카트리지로 트래핑했다. [^{18}F]플루오라이드를 트레이서랩(Tracerlab)TM 반응 용기 안에서 아세토니트릴/물 중 테트라부틸암모늄 카르보네이트를 함유하는 용액으로 용리했다. [^{18}F]플루오라이드 용액을 진공 하 및 질소의 스트림 하에서 건조시켰다. 디메틸술포시드 (1ml) 중 (4-포르밀페닐)디페닐술포늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (8.5mg)를 생성된 [^{18}F]테트라부틸암모늄 플루오라이드 잔류물에 첨가하고 밀폐된 반응기 내 130°C 에서 15분 동안 가열했다.
- [0140] 그 후 반응기의 내용물을 50°C 로 냉각시키고 70:30의 물:디메틸술포시드로 희석했다. 맑은 황색 조 생성물 용액의 샘플을 분석용 RP HPLC (A=물, B=아세토니트릴, 15분 동안 30% B에서 95% B로)에 넣고, 10.478분 내에 용리된 [^{18}F]플루오로벤즈알데히드 ([^{18}F]-FBA)의 ~78% 포함률을 측정했다 (도 1 참고, 방사성 트레이스가 상부에 있고 UV 트레이스가 저부에 있음). UV에서 초기 피크는 반응 혼합물로부터의 대전된 종이고 95% B 세척 동안 용리되는 종은 보다 더 친유성인 부산물, 아마도 페닐술포 및 4-(페닐티오)벤즈알데히드일 것이다. HPLC는

[^{18}F]FBA가 임의의 UV 불순물로부터 분리되고 막 시행 종료된 것은 조 생성물 중 벌크 화합물과 비교하여 소량임을 보여준다.

도면

도면1

