

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁷ C09K 3/00 A61K 43/00		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2002년06월24일 10-0322359 2002년01월15일
(21) 출원번호	10-1996-0700559	(65) 공개번호	특 1996-0704001
(22) 출원일자	1996년02월02일	(43) 공개일자	1996년08월31일
번역문제출일자	1996년02월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1994/07457	(87) 국제공개번호	WO 1995/04114
(86) 국제출원일자	1994년07월29일	(87) 국제공개일자	1995년02월09일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 슬로바키아 EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 핀란드		
(30) 우선권 주장	08/098442	1993년08월03일	미국(US)
(73) 특허권자	듀폰 파마슈티칼스 캄파니 미리암 디. 메코너헤이, 블레어큐. 퍼거슨		
(72) 발명자	미국 19898 델라웨어주 월링톤 마켓트 스트리트 1007 에드워드, 데이비드 스코트		
(74) 대리인	미합중국 매사추세츠 01803 벌링톤 팜즈 드라이브 123 김영, 장수길		

심사관 : 최성근

(54) 방사핵종착체를제조하기위한트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ)설페이트

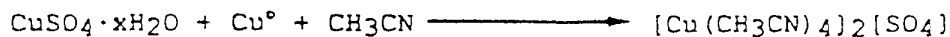
명세서

- <1> 발명의 분야
- <2> 본 발명은 방사성약물 영상화제(radiopharmaceutical imaging agent), 특히 Tc-99m 이소니트릴 착체를 제조하기 위한 방법, 화합물 및 제제에 관한 것이다.
- <3> 발명의 배경
- <4> 방사성 약물로서 유용한 다수의 방사핵종의 이소니트릴 착체가 존즈(Jones)등의 미합중국 특허 제 4,452,774호에 기재되어 있다. 상기 착체는 심조직을 가시화시키고, 폐에서의 혈전의 존재 및 기타 형태의 혈액 순환 장애를 검출하며, 폐 기능을 연구하고, 신장 배설을 연구하며, 골수 및 간담즙 시스템을 영상화시키는데 유용한 것으로 기재되어 있다. 그러나, 실제로 간단한 탄화수소 이소니트릴 리간드를 함유하는 이들 착체는 인간의 폐 및 간에서 어느 정도 높은 흡수를 나타낸다. 홀맨(Holman) 등의 문헌[J. Nucl. Med. 25, 1380 (1984)] 참조 이 흡수로 인해 심조직의 가시화가 방해받을 수 있다.
- <5> 존즈 등의 미합중국 특허 제 4,735,793호 및 제 4,872,561호에 기재되어 있는 이소니트릴 착체를 사용함으로써 폐 및 간에서의 흡수문제를 부분적으로 극복할 수 있다. 이들 에스테르 또는 아마이드 이소니트릴 착체는 통상 폐 및 간을 더욱 투명하게 하여 보다 초기의 또는 보다 높은 대비 영상화를 가능하게 한다. 탁월한 에테르-치환된 이소니트릴 착체 계열이 버그스타인(Bergstein) 및 서브라마니안(Subramanyan)등의 미합중국 특허 제 4,988,827호에 기재되어 있다. 이들 에테르-치환된 이소니트릴 착체는 생체내에서 광범위하게 평가되었다. 테크네튬-99m(Tc-99m) 에테르-치환된 이소니트릴 착체의 임상 평가가 칸(Kahn) 등의 문헌[Circulation 79, 1282-1293 (1989)]; 이스칸드리암(Iskandriam) 등의 문헌[Amer. J. Cardiol. 64, 270-275 (1989)]; 및 크리스티안(Christian) 등의 문헌[Circulation 83, 1615-1620 (1991)]에 보고되어 있다.
- <6> Tc-99m 이소니트릴 착체 제조용 동결건조 키트의 상업적인 제조방법을 개발하는 것은 이소니트릴 리간드의 휘발성으로 인해 복잡하였다. 카펜터, 주니어(Carpenter, Jr.) 등의 미합중국 특허 제 4,894,445호에는 Cu, Mo, Pd, Co, Ni, Cr, Ag 및 Rh 같은 비방사성 금속의 이소니트릴 부가물을 합성하는 것에 의한 이 문제의 해답이 기재되어 있다. 적절한 매질 중에서 방사성 금속과 결합될 때 금속이 방사성 금속으로 대체되어 목적하는 방사성 약물이 형성되도록 금속-이소니트릴 부가물을 선택한다. 기재되어 있는 구리 착체는 비스(이소니트릴)페난트롤린 및 테트라키스(이소니트릴) 착체이다. 이러한 다수의 부가물을 승온에서 목적하는 금속 방사핵종(예컨대, Tc-99m)과 반응시켜 비교적 신속하게 방사성 약물을 생성시킨다. 그러나, 가열에 필요한 조건이 병원 환경에서는 불편하고 성가시다.
- <7> 이크발(Iqbal) 등의 미합중국 특허 제 4,885,100호에는 B₂F₄, PF₆, ClO₄, I, Br, Cl 및 CF₃COO로부터 선택된 음이온과의 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 부가물이 기재되어 있다. 이들 부가물은 Tc-99m 같은 방사핵종과 반응하며, 카펜터, 주니어 등이 기재한 착체보다 상온에서 더욱 신속하게 방사성 약물을 생성시킨다. 그러나, 이크발 등이 기재한 기술은 바쁜 병원 환경에서 실제적일만큼 충분히 짧은 시간 후 충분히 높은 Tc-99m-이소니트릴 착체의 수율을 제공하지 못한다.

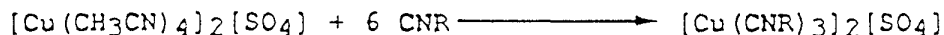
- <8> 결과적으로, 방사핵종 착체를 제조하기 위한 간편하고 효율적이며 저렴한 시약 및 방법이 필요하다.
- <9> 발명의 개요
- <10> 따라서, 본 발명의 한가지 요지는 거의 상온에서 높은 수율로 방사핵종 이소니트릴 착체를 신속하게 합성하는데 유용한 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체이다.
- <11> 본 발명의 다른 한가지 요지는 (a) 테트라키스(아세토니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 1당량을 이소니트릴 리간드 6당량과 반응시키고; (b) 고형의 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 단리하는 것을 포함하는, 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 제조하는 방법이다.
- <12> 본 발명의 제 3 요지는 용매 중에서 이소니트릴 리간드의 구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 방사핵종과 반응시켜 구리를 방사핵종으로 대체시킴으로써 배위 착체를 형성시키는 것을 포함하는, 이소니트릴 리간드와 방사핵종의 배위 착체를 제조하는 방법이다.
- <13> 본 발명의 제 4 요지는 전술한 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체, 전이제, 및 방사핵종을 환원시킬 수 있는 환원제를 각각 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 형성하기에 충분한 양으로 포함하는, 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 제조하기 위한 비발열성 멸균 키트이다.
- <14> 바람직한 실시태양의 상세한 설명
- <15> 본 발명의 요지는 방사성약물 진단 영상화제를 제조하는데 유용한 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체이다. 일반적으로, 영상화제를 제조하기 위해 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 사용하는 것은 더욱 간편하고 효율적이며 기존 기술 착체보다 더 높은 수율을 제공한다.
- <16> 임의의 이소니트릴 리간드를 사용하여 본 발명의 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 제조할 수 있다. 예시적인 이소니트릴리간드는 일반식 CNR(여기에서, R은 지방족 또는 방향족일 수 있고 하전되거나 또는 하전되지 않을 수 있는 다양한 기로 치환될 수 있는, 탄소원자 1 내지 30개의 유기 라디칼임)의 리간드를 포함한다. 방향족 R기는 각각 할로, 하이드록시, 니트로, 탄소원자 1 내지 15개의 알킬, 탄소원자 1 내지 15개의 알킬 에테르 및 탄소원자 1 내지 15개의 알킬 에스테르로 임의적으로 치환되는 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸 및 비페닐을 포함할 수 있다. 지방족 R기는 각각 할로, 하이드록시, 니트로, 탄소원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소원자 1 내지 10개의 알킬 에테르 및 탄소원자 1 내지 10개의 알킬 에스테르로 임의적으로 치환되는, 바람직하게는 탄소원자 1 내지 20개를 함유하는 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, n-헥실, 2-에틸헥실, 도데실 및 스테아릴), 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이다. 적합한 이소니트릴 리간드의 특징에는 본원에 참고로 인용된 미합중국 특허 제 4,452,774호, 제 4,735,793호, 제 4,872,561호 및 제 4,988,827호에서 찾아볼 수 있다.
- <17> 본 발명의 바람직한 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 염은 하기 일반식(Ⅰ)로 표시된다:
- $$[\text{Cu}(\text{CNR})_3]_2[\text{SO}_4] \quad (\text{I})$$
- <19> 상기 식에서,
- <20> R은 탄소원자 1 내지 20개의 알킬이거나 또는 일반식 ---A---O---R^1 (Ⅱ)
- $$\begin{array}{c} \text{---A---O---R}^1 \text{ (IIA)} \\ | \\ \text{OR}^2 \end{array}$$
- <21> 또는 일반식 ---A---O---R^1 (IIA)를 가지며,
- <22> A는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고,
- <23> R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이거나, 또는 함께 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기이며,
- <24> 단, (1) 일반식(Ⅱ)의 A와 R^1 의 탄소원자의 총수는 4 내지 6개이고, 이때 탄소원자의 총수가 6개인 경우 이소니트릴기에 대해 배타인 탄소원자는 4급탄소이며,
- <25> (2) 일반식(IIA)의 A, R^1 및 R^2 의 탄소원자의 총수는 4 내지 9개이다.
- <26> 가장 바람직한 설페이트 염은 이소니트릴 리간드가 메톡시이소부틸이소니트릴(MIBI), 즉 R이 메톡시이소부틸 라디칼인 것이다. 또한 IUPAC 명칭인 트리스(1-이소시아노-2-메톡시-2-메틸프로판)구리(Ⅰ)설페이트로도 알려져 있는 이 화합물, 즉 트리스(MIBI)구리(Ⅰ) 설페이트를 이후 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$ 로 일컫는다.
- <27> 본 발명의 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체는 이크발등의 미합중국 특허 제 4,885,100호에 기재되어 있는 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 부가물보다 더욱 수용성이다. 이크발 등의 부가물은 BF_4 , PF_6 , ClO_4 , I, Br, Cl 및 CF_3COO 로부터 선택되는 음이온을 포함하며, 음이온의 제한된 수용성 또는 착체상의 전하의 부재로 인해 물에서의 최대 용해도가 2 내지 3mg/mL인 양이온성 또는 중성 착체로서 존재한다. 대조적으로, 본 발명의 설페이트 착체는 2 내지 3mg/mL를 초과하는, 바람직하게는 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$ 의 경우 100mg/mL를 초과하는 물에서의 용해도를 나타낸다.
- <28> 본 발명의 다른 요지는 전술한 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 제조하는 방법이다. 테트라키스(아세토니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트, 즉 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]_2[\text{SO}_4]$ 에서 아세토니트릴 분자를 일반식 CNR(여기에서, R은 전술한 바와 같음)의 이소니트릴 리간드로 교환시킴으로써 설페이트 착체를 합성할 수 있다.

<29>

구리(II) 설페이트, 1당량을 초과하는 구리 분말 및 8당량을 초과하는 아세토니트릴의 혼합물을 가열함으로써 동일 반응계 내에서 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]_2[\text{SO}_4]$ 를 제조할 수 있다. 약 0°C에서 아세톤, 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름 같은 적합한 유기 용매 중의 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]_2[\text{SO}_4]$ 1당량에 이소니트릴 리간드 6당량을 첨가하여 $[\text{Cu}(\text{CNR})_3]_2[\text{SO}_4]$ 를 정량적으로 생성시킨다. 식(1) 및 (2)가 반응단계를 요약한다.



(1)



(2)

<31>

생성된 용액을 여과하고, 휘발물질을 증발시키며 디에틸 에테르를 첨가하여 아세톤으로부터 침전 시킴으로써 조질 트리스(이소니트릴) 구리(I) 설페이트 착체 생성물을 분리시킨다. 이어, 생성물을 고온의 아세톤으로부터 연속적으로 재결정화시킨다.

<32>

본 발명의 또하나의 요지는 이소니트릴 방사핵종 배위 착체를 제조하는 방법이다. 방사핵종은 Tc, Ru, Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Cr, Mo, Hn, Ni, Rh, Pd, Nb 또는 Ta의 방사성 동위원소이다. 바람직하게는, 방사핵종은 Tc-99m이다. 용매 중에서 구리 이소니트릴 착체를 방사핵종과 혼합하여 구리를 방사핵종으로 대체하고 배위 착체를 형성시킴으로써, 방사성 표지된 이소니트릴 착체를 제조한다. 예시적인 용매는 물, 디에틸 설펡사이드, 디메틸 포름아미드, 메탄올, 에탄올, 1- 또는 2-프로판올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 포함한다. 바람직하게는, 용매는 물 또는 염수이다. 반응온도는 상온 내지 환류 온도 이상일 수 있다. 바람직하게는 거의 상온에서 반응시킨다. 방사성 표지된 이소니트릴 착체를 분리할 수 있으며, 비교적 짧은 반응시간 후 비교적 고수율로 수득한다.

<33>

테크네튬의 경우, 각각 방사성표지된 이소니트릴 착체를 형성하기에 충분한 양의 트리스(이소니트릴)구리(I) 설페이트, 전이제 및 환원제(수성 매질중에서 과테크네이트($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$)를 환원시킬 수 있는)를 혼합함으로써 Tc-99m 이소니트릴 착체를 바람직하게 제조한다. 상기 성분들을 임의의 순서로 첨가할 수 있다. 임의적으로, 방사성표지된 이소니트릴 착체의 형성을 용이하게 하기 위해 충분한 양의 사이클로덱스트린을 첨가한 후 과테크네이트를 첨가할 수 있다. 또한, 임의적으로는 약학적으로 허용가능한 완충제(예: 시트레이트 또는 포스페이트) 또는 동결건조 보조제(예: 말토스 또는 말토즈), 또는 둘 다를 첨가할 수 있다. 바람직하게는, 트리스(이소니트릴)구리(I) 설페이트의 양은 약 0.1mg 내지 약 100mg이고, 전이제의 양은 약 0.05mg 내지 약 5mg이고, 환원제의 양은 약 5 μg 내지 약 5mg이고, 임의적인 사이클로덱스트린의 양은 약 1mg 내지 약 100mg이고, 임의적인 완충제의 양은 약 0.1mg 내지 25mg이며, 임의적인 동결건조 보조제의 양은 1중량% 내지 10중량%이다.

<34>

바람직하게는, 전이제는 시스테인 하이드로클로라이드 또는 그의 염이다. 시스테인 메틸 에스테르(CME) 및 시스테인 에틸 에스테르(CEE)와 같은 시스테인의 알킬 에스테르도 역시 바람직하다. CME가 가장 바람직하다.

<35>

본 발명에 유용한 특정 이소니트릴 리간드는 환원제로서 작용할 수 있으며, 추가의 환원제가 필요하지 않다. 반응 속도를 증가시킬 필요가 있거나 또는 이를 원하는 경우에는 추가의 환원제를 사용한다. 환원제의 예는 주석 염(예: 염화주석 이수화물), 포름아미딘 설피산, 나트륨 디티오나이트, 나트륨 비설파이트, 하이드록실아민, 아스코르브산등이다.

<36>

표지화 반응물에 또한 포함시킬 수 있는 사이클로덱스트린의 예는 감마-사이클로덱스트린이다. 사이클로덱스트린은 그의 소수성 공동 또는 포켓(pocket)내에서 반응물을 미리 구성하여 반응 속도를 증진시킴으로써 작용하는 것으로 여겨진다.

<37>

반응은 일반적으로 사용된 특정 시약 및 사용된 조건에 따라 약 1분 내지 약 2시간 후에 완료된다. 본 발명의 방법에 의해 제조된 방사핵종 이소니트릴 배위 착체의 수율은 약 26°C에서 약 15분의 반응 시간 후 약 71% 내지 약 85%로부터 약 26°C에서 약 35분의 반응시간 후 약 87% 내지 약 95%까지의 범위이다. 15분에서 얻어진 수율은 이크발 등의 미합중국 특허 제 4,885,100호에 개시된 기법을 사용하여 30분에 수득한 최고의 수율보다 월등하다.

<38>

예를 들어, 적당량의 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$, 시스테인 하이드로클로라이드(전이제로서) 및 환원제인 염화주석 이수화물을 상온에서 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 와 반응시킬 경우, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})_6^+$ 은 15분에 약 71% 내지 약 76%의 수율로 얻어지고 35분에 수율이 약 87%에 이른다.

<39>

전이제로서 시스테인의 에스테르를 사용하면, Tc-99m 이소니트릴 착체는 훨씬 더 높은 수율로 얻어진다. 예를 들어, 상온에서 적당량의 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$, 시스테인 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 및 염화주석 이수화물을 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 와 반응시키면, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})_6^+$ 은 15분에 약 74% 및 35분에 약 90%의 수율로 얻어진다. 상온에서 적당량의 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$, 시스테인 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 및 염화주석 이수화물을 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 와 반응시키면, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})_6^+$ 이 15분에 약 85% 및 35분에 약 91%의 수율로 얻어진다. 감마-사이클로덱스트린을 적당량의 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$, 시스테인 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 및 염화주석 이수화물의 혼합물에 포함시키는 경우, 상온에서 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 와 반응시키면, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{MIBI})_6^+$ 이

15분에 약 78% 및 35분에 약 95%의 수율로 얻어진다.

<40>

본 발명에 따라 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 제조하는 키트(kit)는 멸균상태이고, 비발열성이며, 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체, 전이제, 및 방사핵종을 환원시키기 위한 환원제를 각각 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 형성하기에 충분한 양으로 포함한다. 임의적으로, 키트는 사이클로덱스트린, 완충제, 동결건조 보조제 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 키트는 트리스 이소니트릴 구리(Ⅰ) 설페이트 착체 약 0.1 내지 약 100mg, 전이제 약 0.05 내지 약 5mg, 환원제 약 0.005 내지 약 5000mg 및 임의적으로 사이클로덱스트린 약 1 내지 약 100mg, 완충제 0.1 내지 25mg, 또는 동결건조 보조제 1 내지 10중량%를 함유한다. 가능하다면, 보관을 용이하게 하기 위하여 키트의 내용물을 동결건조시키는 것 또한 바람직하다. 동결건조가 불가능할 경우에는, 키트를 동결상태로 보관할 수 있다. 성분들을 밀봉된 비발열성의 멸균된 용기에 함유시키는 것이 바람직하다.

<41>

이제부터 하기의 특정한 비제한적인 실시예를 참조하여 본 발명을 더 상세하게 기술할 것이다.

<42>

실시예

<43>

분석 방법

<44>

고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 박층 크로마토그래피(TLC)를 사용하여 Tc-99m 표지된 생성물의 방사화학 순도(RCP)를 측정하였다. 방사화학 순도는 방사핵종 이소니트릴 착체의 수율을 반영한다.

<45>

이하에 기술된 표지화 반응 혼합물 분취량을 왓만(Whatman) C18 역상 박막 크로마토그래피 플레이트상에서 아세트니트릴 40%, 메탄올 30%, 0.5M 암모늄 아세테이트 20% 및 테트라하이드로퓨란 용매 시스템 10%로 전개시키면서 크로마토그래피하였다. 과테크네데이트 및 방사핵종 이소니트릴 착체로부터 제조된 ^{99m}Tc 표지화 종류를, 표지 반응의 부산물로서 형성된 콜로이드성 물질로부터 상기 시스템에서 분리한다. μ 본다팍(μ Bondapak) C₁₈ (4.6mm×250mm) 컬럼[워터스 어소시에이츠(Waters Associates)]상에서 방사능분석용 HPLC를 수행하였다. 100% 용매 A(700:300:1의 물:아세트니트릴:트리플루오로아세트산)에서 100% 용매 B(100:900:1의 물:아세트니트릴:트리플루오로아세트산)까지 선형 구배시키면서 1.5mL/분의 유속으로 10분에 걸쳐 컬럼을 용출시키고, 1분동안 100% 용매 B로 고정시킨 후, 다시 100% 용매 A로 환원하였다. 하기의 실시예중의 RCP, 콜로이드 및 보정된 RCP 데이터는 백분율로 보고되어 있다. 보정된 RCP 데이터는 TLC에 의해 결정된 세콜로이드 값의 평균에 대하여 보정한, HPLC에 의해 얻은 두 RCP 값의 평균으로부터 결정하였다 즉,

100-%콜로이드(TLC에 의한)

보정된 RCP(%)는 $\frac{\text{100-\%콜로이드(TLC에 의한)}}{100} \times \%RCP(\text{HPLC에 의한})$

<46>

100

이다.

<47>

실시예 1

<48>

미합중국 특허 제 4,885,100 호에 기술된 기법의 다변량 변수 분석

<49>

실험적인 증거는, 이크발등의 미합중국 특허 제 4,88510 호에 기술된 기법이 바쁜 병원 환경에서 실제적일만큼 충분히 짧은 시간 후에 고수율의 Tc-99m 이소니트릴 착체를 충분히 제공하지 않음을 나타낸다. 광범위한 다변량 변수 분석법에 기초하여, 이크발 등의 기법은 10분 및 30분에 각각 단지 30% 및 68%의 Tc-99m 이소니트릴 착체, $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 의 최대 수율을 제공하는 것으로 결정되었다.

<50>

시판중인 소프트웨어 팩키지인 알에스디스커버(RSDiscover)[매사추세츠 캄브리지 소재의 볼트 베라넥 앤드 뉴먼(Bolt Beranek & Newman)]를 사용하여 상기 연구를 통계적으로 디자인하였다. 5가지인자, 32가지 실험의 페이스 센터드 큐빅(Face Centered Cubic) 디자인을 사용하였다. 상기 인자에는 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3][\text{BF}_4]$ 의 양, 염화주석 이수화물의 양, 시스테인 하이드로클로라이드 수화물의 양, 만니톨의 양 및 pH가 포함되고, 이들은 표 1에 기재되어 있다. 시트르산나트륨 이수화물 완충액 성분은 고정시켰다. 각 인자에 대하여 선택된 세가지 양은 다음과 같다: $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3][\text{BF}_4]$ 0.5, 1.25 및 2.0mg/바이알; 염화주석 10, 105 및 200 μg /바이알; 시스테인 3, 7.5 및 12mg/바이알; 만니톨 5, 15 및 25mg/바이알 및 pH 3, 4.5 및 6. 표 1에 나타낸 필요량의 만니톨, 시스테인 하이드로클로라이드 수화물, $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3][\text{BF}_4]$, 염화주석 이수화물성분들 및 일정량의 시트르산나트륨 이수화물을 아르곤 스팅징시킨(argon-sparged) 탈이온수를 사용하여 10.0mL 들이 용량 플라스크 내에서 용해시키고, pH를 조정한 후, 표시점까지 희석하였다. 생성된 용액 1.0mL를 세 바이알에 각각 분배한 후, 26℃로 온도조절되는 수욕에 위치시켰다. 1.8중량%의 염수에서 제조한 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 용액($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 방사핵종 발생기로부터 얻은 50mCi/mL) 1.0mL를 각 바이알에 첨가하였다. 10분 및 30분에서의 생성물 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 의 수율은 상기 기술한 TLC 및 HPLC 방법에 의해 결정하였다. 두 바이알은 TLC 및 HPLC 둘 다로 분석하였지만, 세번째 바이알은 TLC만으로 분석하였다. 그 데이터는 하기 표 2에 보고되어 있다.

<51>

표 1. 반응 표면 실험을 위한 성분의 양

실험번호	만 니 폴 (mg)	시 스 테 인 (mg)	[Cu(MIBI)3] [BF ₄] (mg)	주 석 (μg)	pH
1	25.77	11.5	1.95	200	6.17
2	15.05	7.77	1.26	105	4.37
3	25.60	2.94	0.51	10	3.22
4	4.96	3.07	0.50	200	3.20
5	14.95	2.85	1.28	105	4.33
6	5.07	7.90	1.30	105	4.37
7	14.82	7.56	1.29	200	4.41
8	24.93	12.16	0.47	200	3.01
9	4.88	12.07	1.99	200	2.82
10	4.96	11.96	0.49	200	6.25
11	14.82	7.56	1.93	105	4.44
12	25.00	7.69	1.30	105	4.50
13	24.90	12.00	0.51	10	6.10
14	15.00	7.40	1.30	105	4.57
15	4.91	2.98	1.95	200	6.12
16	5.19	3.01	1.97	10	2.98
17	5.11	12.06	1.95	10	5.90
18	14.98	7.57	1.28	10	4.62

19	14.98	7.43	1.31	105	3.16
20	25.03	12.12	2.01	10	3.17
21	15.14	7.47	1.27	105	4.46
22	25.31	3.06	2.01	200	3.01
23	15.06	7.49	1.26	105	4.44
24	25.14	2.95	0.55	200	5.97
25	15.00	7.50	1.30	105	4.43
26	15.30	7.40	0.60	105	4.43
27	24.90	3.00	2.00	10	5.97
28	4.93	2.9	0.50	10	5.96
29	15.03	12.08	1.24	105	4.63
30	14.91	7.41	1.35	105	4.61
31	5.00	12.03	0.53	10	3.12
32	14.89	7.41	1.31	105	6.07

<54>

표 2. 반응 표면 실험 데이터

실험번호	콜로이드(평균)		RCP (평균)		보정된 RCP	
	t=10분	t=30분	t=10분	t=30분	t=10분	t=30분
1	2.29	1.92	18.16	51.08	17.74	50.10
2	14.14	17.12	25.74	45.07	22.10	37.35
3	16.29	10.24	7.66	17.67	6.41	15.86
4	30.53	42.31	7.80	12.62	5.42	7.28
5	11.73	21.08	29.62	50.74	26.15	40.04
6	10.88	18.52	25.62	47.49	22.83	38.69
7	14.58	22.76	25.60	51.32	21.87	39.64
8	29.49	41.81	17.44	34.93	12.30	20.33
9	22.46	33.65	31.42	60.12	24.36	39.89
10	12.22	21.48	9.03	37.15	7.93	29.17
11	8.13	10.61	28.90	48.04	26.55	42.94
12	9.37	13.27	25.16	48.55	22.80	42.11
13	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
14	10.61	14.53	26.06	51.41	23.30	43.94
15	4.88	4.65	32.14	70.32	30.57	67.05
16	6.86	9.85	28.70	46.96	26.73	42.33

17	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	3.13	2.21	28.42	55.04	27.53	53.82
19	19.16	34.81	23.87	42.58	19.30	27.76
20	6.28	4.84	31.00	58.15	29.05	55.34
21	13.07	11.93	42.01	57.37	36.52	50.53
22	36.65	45.23	38.02	55.22	24.09	30.24
23	15.23	18.46	26.57	46.80	22.52	38.16
24	13.24	15.01	25.71	62.94	22.31	53.49
25	9.56	15.16	24.80	47.81	22.43	40.56
26	15.38	25.54	20.48	39.17	17.33	29.17
27	0.0	0.0	0.37	0.31	0.37	0.31
28	0.35	1.37	23.49	55.48	23.41	54.72
29	8.78	13.29	24.71	55.19	22.54	47.86
30	9.57	14.24	31.29	53.52	28.30	45.90
31	7.20	7.04	17.95	37.29	16.66	34.66
32	2.55	2.20	25.71	55.02	25.05	53.81

<57>

$[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 의 보정된 %RCP 데이터는 실험 디자인에서의 반응으로서 기입하였다. 그 다음, 데이터를 알에스디스커버에서 모델링하였다. 10분에서의 $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 수율(표 3) 및 30분에서의 $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 수율(표 4)의 얻어지는 모델에 대한 분산 분석(ANOVA)표를 이하에 제시한다. 표 3 및 4에서, M은 만니톨이고, CY는 시스테인이고, MI는 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3][\text{BF}_4]$ 이고, T는 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 이며, p는 pH이다.

<58>

표 3. 10분에서의 RCP에 대한 최소제곱 ANOVA 성분

원 료	자 유 도	제곱의 합	제곱의 평균	F-비	유 의 성
상 수	1	12579.756		-	-
M	1	11.203	11.203	0.53	0.4754
CY	1	61.130	61.130	2.89	0.1053
MI	1	276.770	276.770	13.10	0.0018
T	1	71.992	71.992	3.41	0.0806
P	1	96.000	96.000	4.54	0.0463
M*CY	1	144.581	144.581	6.84	0.0170
M*T	1	88.552	88.552	4.19	0.0547
CY*P	1	351.481	351.481	16.63	0.0006
MI**2	1	563.046	563.046	26.65	0.0001
MI*T	1	86.777	86.777	4.11	0.0570
MI*P	1	312.008	312.008	14.77	0.0011
T*P	1	291.250	291.250	13.78	0.0015
나 머 지	19	401.465	21.130	-	-

<60>

평균 제곱오차의 제곱근 = 0.8491

<61>

조정된 평균 제곱오차의 제곱근 = 0.75,38

<62>

표 4. 30분에서의 RCP에 대한 최소제곱 ANOVA 성분

원 료	자 유 도	제공의 합	제공의 평균	F-비	유 의 성
상 수	1	43001.447	-	-	-
M	1	49.237	49.237	0.80	0.3827
CY	1	56.214	56.214	0.91	0.3517
MI	1	432.923	432.923	7.04	0.0162
T	1	352.968	352.968	5.74	0.0277
P	1	66.529	66.529	1.08	0.3121
M*CY	1	605.900	605.900	9.85	0.0057
M*T	1	324.563	324.563	5.28	0.0338
CY*MI	1	142.077	142.077	2.31	0.1459
CY*P	1	1640.296	1640.296	26.67	0.0001
MI**2	1	993.176	993.176	16.15	0.0008
MI*T	1	424.118	424.118	6.90	0.0171
MI*P	1	846.989	846.989	13.77	0.0016
T*P	1	2380.371	2380.371	38.71	0.0000
나 머 지	18	1106.913	61.495	-	-

<64>

평균 제공오차의 제공근 = 0.8780

<65>

조정된 평균 제공오차의 제공근 = 0.7898

<66>

ANOVA 표로부터 10분에서의 $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 의 수율 데이터에 대하여 75%의 데이터 변화도를 설명하는 모델을 생성할 수 있음을 알 수 있다. 30분에서의 $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 의 수율 데이터에 대하여 79%의 변화도를 설명하는 유사한 모델을 생성할 수 있다.

<67>

이러한 모델들을 사용하여, 이크발등의 미합중국 특허 제 4,885,100호에 개시된 방법 및 시약의 사용시 $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ 의 예상되는 최대 수율은 10분에서 31% 및 30분에서 75%이다. 예상되는 최대수율에서의 5가지 인자의 값은 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3][\text{BF}_4]$ 가 1.9mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 가 192 μg , pH가 6, 만니톨이 5mg이며, 시스테인이 3mg이었다. 이 배합물을 시험하였을 때, 10분에서 30% 및 30분에서 68%이 수율이 얻어졌다. 실측된 수율은 예상한 수율보다 더 낮았으나, 예상치의 표준 편차 내에 들었다.

<68>

실시에 2

<69>

 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4] \cdot 0.5\text{아세톤}$ 의 합성

<70>

질소 대기하의 500mL 들이 쉘링크(Schlenk) 플라스크에 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (24.5g, 98.1밀리몰) 및 구리 금속(12.6g, 198밀리몰)에 이어 질소-스파징시킨 아세톤 200mL 및 질소-스파징시킨 아세트니트릴 75mL를 넣었다. 반응 혼합물을 질소하에 1.5시간동안 환류시킨 후, 얼음욕에서 냉각시켰다. 다량의 백색 결정질 고체가 생성되었다. 그 다음, 2-메톡시이소부틸이소니트릴(MIBI)(66.6g, 588밀리몰)을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고, 12시간동안 교반하였다. 쉘링크 기법을 사용하여 과량의 구리 금속을 여과 제거하고, 녹색의 여액으로부터 휘발성 물질을 증발시켰다. 황녹색의 시럽같은 잔사를 최

소량(200mL 이하)의 아세톤(B_2O_3 로부터 증류시킴, 탈기시킴)에 용해시킨 후, 무수 디에틸 에테르 400mL를 세게 저어주면서 적가하였다. 회백색의 오일상 고체가 침전되고 이를 중간 실텔크 여과기상에서 단리한 후, 진공하에 건조시켰다. 조질 생성물을 아르곤 글로브박스(glovebox)내에서 최소량의 고온의 아세톤으로부터 3회 재결정화하여 백색의 결정질 고체(15.0g, 16.1밀리몰)를 수득하였다. 1H NMR($CDCl_3$, 270MHz) 스펙트럼 데이터는 다음과 같았다: 3.58(s, 12H, CH_2), 3.20(s, 18H, OCH_3), 2.12(s, 3H, 아세톤), 1.24(s, 36H, CH_3). $C_{37.5}H_{69}N_6O_{10.5}SCu_2$ 에 대한 원소분석은 다음과 같았다: 계산치; %C, 48.37; %H, 7.47; %N, 9.03; %Cu, 13.65. 실측치, %C, 48.56; %H, 7.43; %N, 8.79; %Cu, 13.4.

<71> 실시예 3 내지 5

<72> $[^{99m}Tc(MIBI)_6]^+$ 의 수율에 대한 트리스(이소노트릴)구리(I) 설페이트 및 전이제의 효과

<73> 표 5에 나타난 양의 $[Cu(MIBI)_3]_2[SO_4] \cdot 0.5$ 아세톤 및 시스테인하이드로클로라이드 수화물을 아르곤-스파징시킨 탈이온수를 사용하여 10.0mL 들이 용량 플라스크에서 만니톨 0.27밀리몰, 시트르산나트륨 이수화물 0.17밀리몰 및 염화주석 이수화물 0.009밀리몰과 함께 용해시키고, pH를 조정한 후, 표시점까지 희석하였다. 생성된 용액 1.0mL를 세바이알에 각각 분배한 후, 26°C의 온도조절되는 수욕에 위치시켰다. 실시예 1에서와 같이 제조한 $Na^{99m}TcO_4$ (50mCi/mL) 용액 1.0mL를 각 바이알에 첨가하고 15분, 및 35분 또는 40분 중 하나에서 보정된 %RCP를 결정하였다. 그 데이터는 하기 표 5에 보고되어 있다.

<74> 표 5. $[^{99m}Tc(MIBI)_6]^+$ 의 수율에 대한 $[Cu(MIBI)_3]_2[SO_4]$ 양 및 시스테인 양의 효과

실시예 번 호	Cys (밀리몰)	MIBI* (밀리몰)	pH	콜로이드 $t=15$ 분	콜로이드 $t=35$ 분	RCP 보정치 $t=15$ 분	RCP 보정치 $t=35$ 분
3	0.008	0.067	5.8	3.3	n.d.	71	n.d.
4	0.008	0.200	5.8	2.2	n.d.	74	n.d.
5	0.016	0.067	5.2	4.6	4.0	76	87

<76> * MIBI는 $[Cu \text{ 염}] \times 6$ 에 의해 계산한, $[Cu(MIBI)_3]_2[SO_4]$ 형 중의 MIBI의 몰농도를 나타낸다.

<77> 상기 결과로부터 더 가용성인 황산염 $[Cu(MIBI)_3]_2[SO_4]$ 을 사용하여 얻을 수 있는, 더 고농도의 $[Cu(MIBI)_3]^+$ 의 사용 효과를 알 수 있다. 15분에서의 $[^{99m}Tc(MIBI)_6]^+$ 의 수율은 이크발등의 미합중국 특허 제 4,885,100 호에 개시되어 있는 기법을 사용하여 얻은 수율에 비하여 상당히 증가한다. 사실상, 15분에서의 수율은 선행 기법을 사용하여 30분에서 얻은 수율을 능가한다. 또한 시스테인 양을 증가시켜 수율에 유리한 효과를 줌으로써, 실시예 번호 5의 조건하에 35분 온치시킨 후 수율 87%의 $[^{99m}Tc(MIBI)_6]^+$ 을 수득할 수 있다.

<78> 실시예 6 및 7

<79> $[^{99m}Tc(MIBI)_6]^+$ 수율에 대한 시스테인 알킬 에스테르의 효과

<80> 표 6에 나타난 양의 $[Cu(MIBI)_3]_2[SO_4] \cdot 0.5$ 아세톤 및 시스테인메틸 에스테르 하이드로클로라이드(CME) 또는 시스테인 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(CEE)를 아르곤-스파징시킨 탈이온수를 사용하여 10.0mL 들이 용량 플라스크에서 만니톨 0.27밀리몰, 시트르산나트륨 이수화물 0.17밀리몰 및 염화주석 이수화물 0.009밀리몰과 함께 용해시키고, pH를 조정한 후, 표시점까지 희석하였다. 생성된 용액 1.0mL를 세바이알에 각각 분배한 후, 26°C의 온도조절되는 수욕에 위치시켰다. 실시예 1에서와 같이 제조한 $Na^{99m}TcO_4$ (50mCi/mL) 용액 1.0mL를 각 바이알에 첨가하고 15분 및 35분에 반응을 모니터링하였다 그 데이터는 하기 표 6에 나타나 있다.

<81> 표 6. [$^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6$] $^+$ 의 수율에 대한 전이제로서의 시스테인 알킬 에스테르의 효과

실시에 번 호	전 이 제	TA 밀리몰	MIBI* 밀리몰	pH	콜로이드 t=15분	콜로이드 t=35분	RCP 보정치 t=15분	RCP 보정치 t=35분
6	CME	0.016	0.067	5.6	0	0	85	91
7	CEE	0.016	0.067	5.6	0.8	0.6	74	90

<83> * MIBI는 $[\text{Cu 염}] \times 6$ 에 의해 계산한, $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$ 형 중의 MIBI의 몰농도를 나타낸다.

<84> 상기 결과는 전이제로서 시스테인 대신 시스테인의 알킬 에스테르를 대용하는 이로온 효과를 나타낸다. 수율이 개선되는 것은 주로 형성되는 ^{99m}TC 콜로이드 부산물의 양이 상당히 줄어들기 때문이다. 전이제로서 바람직한 시스테인 메틸 에스테르를 사용하여 15분에 85% 정도의 수율을 얻을 수 있다(실시예 7). 실시예 6 및 7에서 35분에서의 수율은 둘 다 90% 이상이다.

<85> 실시예 8

<86> [$^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6$] $^+$ 의 수율에 대한 사이클로덱스트린의 효과

<87> $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4] \cdot 0.50\text{아세톤}$ 0.011밀리몰, 시스테인 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 0.022밀리몰, 감마-사이클로덱스트린 0.38밀리몰, 시트르산나트륨 이수화물 0.008밀리몰, 무수 염화크롬(II) 0.008밀리몰 및 염화주석 이수화물 0.0009밀리몰을 아르곤-스파징시킨 탈이온수를 사용하여 10.0mL들이 용량 플라스크 내에서 용해시키고, pH를 조정후, 표시점까지 희석하였다. 생성된 용액 1.0mL를 세 바이알에 각각 분배한 후, 온도조절되는 수욕(26°C)에 위치시켰다. 실시예 1에서와 같이 제조한 $\text{Na } ^{99m}\text{TcO}_4$ (50mCi/mL) 용액 1.0mL를 각 바이알에 첨가하고 15분 및 35분에 반응을 모니터링하였다 그 데이터는 표 7에 나타나 있다.

<88> 표 7. [$^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6$] $^+$ 에 대한 감마-사이클로덱스트린의 효과

실시에 번 호	감마- 사이클로덱스트린 밀리몰	CME 밀리몰	MIBI* 밀리몰	pH	콜로이드 t=15분	콜로이드 t=35분	RCP 보정치 t=15분	RCP 보정치 t=35분
8	0.038	0.002	0.006	6.4	0.7	0.8	78	95

<90> * MIBI는 $[\text{Cu 염}] \times 6$ 에 의해 계산한, $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$ 형 중의 MIBI의 몰농도를 나타낸다.

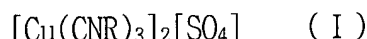
<91> 상기 데이터는 반응 혼합물에 감마-사이클로덱스트린을 첨가하는 이로온 효과를 나타낸다. 상기 반응 조건하에 상당히 적은 $[\text{Cu}(\text{MIBI})_3]_2[\text{SO}_4]$ (0.001 대 0.01밀리몰) 및 상당히 적은 시스테인 메틸에스테르(0.002 대 0.016밀리몰)를 사용하면서도 15분에 78% 및 35분에 95%의 수율을 얻는다. 이 효과는 반응 속도에 대한 반응물의 예비구성의 영향 때문이다.

<92> 본 발명은 본 발명의 요지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어남이 없이 다른 특정 형태로 구체화될 수 있으며, 따라서 본 발명의 범주를 나타내는 것으로서, 전술한 명세서 내용보다는 첨부한 특허 청구 범위를 참조해야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)을 갖는 트리스(이소노트릴)구리(I) 설페이트 착체:



상기 식에서,

R이 지방족 또는 방향족일 수 있고 하전되거나 하전되지 않을 수 있는 다양한 기로 치환될 수 있는, 탄소 원자 1 내지 30 개의 유기 라디칼이고,

이 때, 방향족 R기가 각각 할로 하이드록시, 니트로, 탄소 원자 1 내지 15개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 15개의 알킬 에테르 및 탄소 원자 1 내지 15개의 알킬 에스테르로 임의적으로 치환되는 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸 및 비페닐을 포함할 수 있으며;

지방족 R기가 각각 할로 하이드록시, 니트로, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬 에테르 및 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬 에스테르로 임의적으로 치환되는 바람직하게는 탄소 원자 1 내지 20개를 함유하는 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, n-헥실, 2-에틸헥실, 도데실 및 스테아릴). 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬을 포함할 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R이 탄소 원자 1 내지 20개의 알킬, 또는 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸 또는 비페닐 같은 아릴인 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체.

청구항 3

제 1항에 있어서,

R은 탄소 원자 1 내지 20개의 알킬이거나, 또는 일반식 $-A-O-R^1$ (Ⅱ)

또는 일반식 $\begin{array}{c} \text{---A---O---R}^1 \\ | \\ \text{OR}^2 \end{array}$ (ⅡA)를 갖고,

A는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이거나, 또는 함께 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기이며,

단, (a) 일반식 (Ⅱ)의 A와 R^1 의 탄소 원자 총 수는 4 내지 6개이고,

이 때 탄소 원자 총 수가 6개인 경우 이소니트릴기에 대해 베타인 탄소 원자는 4급 탄소이고,

(b) 일반식 (ⅡA)의 A, R^1 , 및 R^2 의 탄소 원자 총 수는 4 내지 9개인 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체.

청구항 4

제 3항에 있어서, 착체의 물에서의 용해도가 3 mg/mL를 초과하는 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체.

청구항 5

제 4항에 있어서, 착체의 물에서의 용해도가 약 100 mg/mL 이상인 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체.

청구항 6

제 3항에 있어서, 트리스(1-이소시아노-2-메톡시-2-메틸프로판)구리(Ⅰ) 설페이트인 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체.

청구항 7

(a) 테트라키스(아세토니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 1당량을 이소니트릴리간드 6당량과 반응시키고;

(b) 고형의 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 단리하는 것을 포함하는

트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 제조하는 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서, 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체가 트리스(1-이소시아노-2-메톡시-2-메틸프로판)구리(Ⅰ) 설페이트인 방법.

청구항 9

제 7항에 있어서,

(a) 구리(Ⅱ) 설페이트, 1당량을 초과하는 구리 분말 및 8당량을 초과하는 아세토니트릴의 혼합물을 가열하고;

(b) 약 0℃에서 이소니트릴 6당량과 단계 (a)의 생성물을 반응시켜 정량적으로 $[Cu(MIBI)_3]_2[SO_4]$ 를 수득함으로써 동일 반응계 내에서 테트라키스(아세토니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트를 형성시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체가 트리스(1-이소시아노-2-메톡시-2-메틸프로판)구리(Ⅰ) 설페이트인 방법.

청구항 11

용매 중에서 이소니트릴 리간드의 구리(Ⅰ) 설페이트 착체를 방사핵종과 혼합하여 구리를 방사핵

종으로 대체함으로써 배위 착체를 형성시키는 것을 포함하는
이소니트릴 리간드와 방사핵종의 배위 착체를 제조하는 방법.

청구항 12

제 12항에 있어서, 방사핵종이 Tc, Ru, Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb 또는 Ta의 방사성 동위원소인 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 방사핵종이 Tc의 방사성 동위원소인 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 방사핵종이 Tc-99m인 방법.

청구항 15

제 11항에 있어서, 이소니트릴 리간드가 일반식 CNR을 갖고,

여기에서

R이 지방족 또는 방향족일 수 있고 하전되거나 하전되지 않을 수 있는 다양한 기로 치환될 수 있는, 탄소 원자 1 내지 30 개의 유기 라디칼이고,

이 때, 방향족 R기가 각각 할로, 하이드록시, 니트로, 탄소 원자 1 내지 15개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 15개의 알킬 에테르 및 탄소 원자 1 내지 15개의 알킬 에스테르로 임의적으로 치환되는 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸 및 비페닐을 포함할 수 있고;

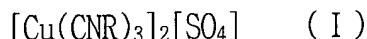
지방족 R기가 각각 할로, 하이드록시, 니트로, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소원자 1 내지 10개의 알킬 에테르 및 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬 에스테르로 임의적으로 치환되는, 바람직하게는 탄소 원자 1 내지 20개를 함유하는 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, n-헥실, 2-에틸헥산, 도데실 및 스테아릴), 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬을 포함할 수 있는 방법.

청구항 16

제 15항에 있어서, R이 탄소 원자 1 내지 20개의 알킬, 또는 페닐, 톨릴, 크실릴, 나프틸 또는 비페닐 같은 아릴인 방법.

청구항 17

제 11항에 있어서, 이소니트릴 리간드의 구리(Ⅰ)설페이트 착체가 하기 일반식(Ⅰ)을 갖는 방법:



상기 식에서,

R은 탄소 원자 1 내지 20개의 알킬이거나, 또는 일반식 $-\text{A}-\text{O}-\text{R}^1$ (Ⅱ)

또는 일반식 $\begin{array}{c} \text{—A—O—R}^1 \\ | \\ \text{OR}^2 \end{array}$ (ⅡA)를 갖고,

A는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이거나, 또는 함께 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기이며,

단, (a) 일반식 (Ⅱ)의 A와 R^1 의 탄소 원자 총 수는 4 내지 6개이고,

이 때 탄소 원자 총 수가 6개인 경우 이소니트릴기에 대해 베타인 탄소 원자는 4급 탄소이며,

(b) 일반식 (ⅡA)의 A, R^1 , 및 R^2 의 탄소 원자 총 수는 4 내지 9개이다.

청구항 18

제 17항에 있어서, 착체의 물에서의 용해도가 3 mg/mL을 초과하는 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, 착체의 물에서의 용해도가 100 mg/mL을 초과하는 방법.

청구항 20

제 17항에 있어서, 이소니트릴 리간드의 구리(Ⅰ) 설페이트 착체가트리스(1-이소시아노-2-메톡시-2-메틸프로판)구리(Ⅰ) 설페이트인 방법.

청구항 21

제 11항에 있어서, 전이제를 반응에 포함시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서, 전이제가 시스테인 또는 그의 염인 방법.

청구항 23

제 22항에 있어서, 전이제가 시스테인의 알킬 에스테르인 방법.

청구항 24

제 23항에 있어서, 전이제가 시스테인 메틸 에스테르인 방법.

청구항 25

제 23항에 있어서, 전이제가 시스테인 에틸 에스테르인 방법.

청구항 26

제 11항에 있어서, 환원제를 반응에 포함시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제 26항에 있어서, 환원제가 주석 염, 포름아미딘 설펜산, 나트륨 디티오나이트, 나트륨 비설파이트, 하이드록실아민 또는 아스코르브산인 방법.

청구항 28

제 27항에 있어서, 주석 염이 염화주석 이수화물인 방법.

청구항 29

제 11항에 있어서, 사이클로덱스트린을 반응에 포함시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제 29항에 있어서, 사이클로덱스트린이 감마-사이클로덱스트린인 방법.

청구항 31

제 11항에 있어서, 대략 상온에서 이소니트릴 리간드의 구리(Ⅰ) 설페이트 착체와 방사핵종을 물 또는 염수에 혼합시키는 방법.

청구항 32

제 11항에 있어서, 방사핵종 이소니트릴 배위 착체가 약 71% 내지 약 95%의 수율로 형성되는 방법.

청구항 33

제 1항에 따른 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체, 전이제, 및 방사핵종을 환원시킬 수 있는 환원제를 각각 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 형성시키기에 충분한 양으로 포함하는, 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 제조하기 위한 비발열성 멸균 키트.

청구항 34

제 33항에 있어서, 트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착체의 양이 약 0.1 내지 약 100 mg이고, 전이제의 양이 약 0.05 내지 약 5 mg이며, 환원제의 양이 약 0.005 내지 약 5000 mg인 키트.

청구항 35

제 33항에 있어서, 성분을 동결건조시키거나 또는 동결시키고 방사핵종이 Tc-99m인 키트.

청구항 36

제 33항에 있어서, 전이제가 시스테인 또는 그의 염인 키트.

청구항 37

제 36항에 있어서, 전이제가 시스테인의 알킬 에스테르인 키트.

청구항 38

제 37항에 있어서, 시스테인 알킬 에스테르가 시스테인 메틸 에스테르인 키트.

청구항 39

제 37항에 있어서, 시스테인 알킬 에스테르가 시스테인 에틸 에스테르인 키트.

청구항 40

제 33항에 있어서, 환원제가 염화주석 이수화물인 키트.

청구항 41

제 33항에 있어서, 방사핵종과 이소니트릴 리간드의 착체를 용이하게 형성시키기에 충분한 양의 사이클로덱스트린을 추가로 포함하는 키트.

청구항 42

제 41항에 있어서, 사이클로덱스트린이 감마-사이클로덱스트린인 키트.

청구항 43

제 42항에 있어서, 감마-사이클로덱스트린의 양이 약 1 내지 약 100 mg인 키트.

요약

트리스(이소니트릴)구리(Ⅰ) 설페이트 착제 및 $[^{99m}\text{Tc}(1\text{-이소시아노-2-메톡시-2-메틸프로판})_6]^+$ 같은 방사핵종 이소니트릴 배위 착체를 제조하는 합성방법에서의 이들의 용도 배위 착체는 방사성약물 영상화제로서 유용하다.