



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0074988
 (43) 공개일자 2011년07월05일

(51) Int. Cl.

A61K 51/04 (2006.01) *A61B 6/00* (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7008974

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년10월20일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년04월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/061271

(87) 국제공개번호 WO 2010/048144
 국제공개일자 2010년04월29일

(30) 우선권주장

0819280.9 2008년10월21일 영국(GB)
 61/107,001 2008년10월21일 미국(US)

(71) 출원인

지이 헬쓰케어 리미티드

영국 버킹엄셔어주 에이취피이7 9엔에이 리틀 챤
 폰트 아머샴 플레이스

제너럴 일렉트릭 컴파니

미합중국 뉴욕, 쉐넥테디, 원 리버 로우드

(72) 발명자

쿠트베르트슨, 알란

노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 니탈렌
 피.오. 박스 4220 지이 헬쓰케어 에이에스

이베슨, 피터 브라이언

영국 버킹엄셔어주 에이취피이7 9엘엘 아머샴 화
 이트 라이언 로드 더 그로브 센터 지이 헬쓰케어
 리미티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 영상화 및 방사선요법을 위한 방법**(57) 요 약**

본 발명은 효소 알데히드 데히드로게나제 (ALDH)를 표적화하며, 종양의 생체내 영상화 및 암의 치료에 적합한, 생체내 영상화 및 방사선요법을 위한 방법 및 작용제에 관한 것이다.

(72) 발명자

발라, 라지브

영국 버킹엄셔어주 에이취피이7 9엘엘 아머샴 화이트 라이언 로드 더 그로브 센터 지이 헬쓰케어 리미티드

쿤니일 쿨란가라, 비자야 라지

인도 560066 방갈로어 카르나타카 존 에프. 웰치
테크놀로지 센터 지이 글로벌 리서치

특허청구의 범위

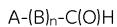
청구항 1

- (i) ALDH에 대한 검출가능하게 표지된 기질을 대상체에게 투여하는 단계; 및
- (ii) 상기 ALDH에 대한 검출가능하게 표지된 기질의 흡수를 생체내 영상화에 의해 검출하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 종양 줄기 세포를 검출하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, ALDH에 대한 검출가능하게 표지된 기질이 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물인 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고;

A는 방사선영상화 잔기 또는 광학 영상화 잔기이고;

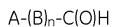
B는 담체 잔기이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (i) 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및
- (ii) 상기 화학식 Ia의 화합물의 흡수를 생체내 방사선영상화에 의해 검출하는 단계를 포함하는 방법.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고;

A는 (a) PET 또는 SPECT에 의한 영상화에 적합한 비-금속 방사성표지, 예컨대 ^{123}I , ^{124}I , ^{122}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{13}N , ^{11}C 또는 ^{18}F , 또는 (b) 퀄레이트화된 방사선영상화 금속, 예컨대 ^{64}Cu , ^{48}V , ^{52}Fe , ^{55}Co , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Gd , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{67}Gd 또는 ^{67}Ga 를 포함하는 방사선영상화 잔기이고;

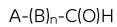
B는 담체 잔기이다.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (i) 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및
- (ii) 상기 화학식 Ib의 화합물의 흡수를 생체내 광학 영상화에 의해 검출하는 단계를 포함하는 방법.

<화학식 Ib>



상기 식에서,

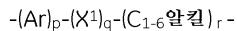
n 은 정수 0 또는 1이고;

A는 녹색 내지 근적외선 파장의 광을 이용하는 광학 영상화 절차에서 직접적으로 또는 간접적으로 검출될 수 있는 형광 염료 또는 발색단을 포함하는 광학 영상화 잔기이고;

B는 담체 잔기이다.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I, Ia 또는 Ib의 화합물에서 담체 잔기 B가 하기 화학식을 갖는 것인 방법.



상기 식에서,

p, q 및 r은 각각 0 및 1로부터 독립적으로 선택된 정수이되, 단, p, q 및 r 중 적어도 하나는 1이고;

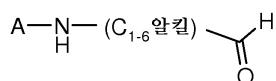
Ar은 임의로 질소, 산소, 황 및 붕소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고, 임의로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시 C_{1-6} 알킬 및 $-NR^1R^2$ 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖는, 융합되거나 융합되지 않은 1, 2 또는 3원 방향족 고리계이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

X^1 은 $-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-C\equiv C-$, $-CR_2CO_2-$, $-CO_2CR_2-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-NR(C=O)NR-$, $-NR(C=S)NR-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CR_2OCCR_2-$, $-CR_2SCR_2-$, 및 $-CR_2NRCR_2-$ 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알카닐, C_{1-6} 알콕시알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된다.

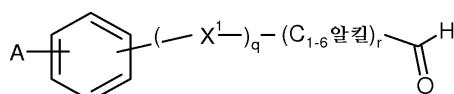
청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I, Ia 또는 Ib의 화합물이 하기 화학식 Ic 내지 II로부터 선택된 것인 방법.

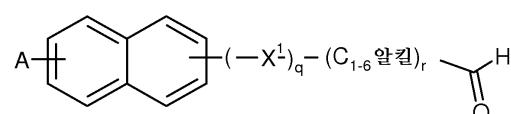
<화학식 Ic>



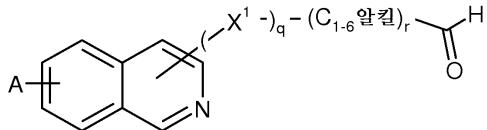
<화학식 Id>



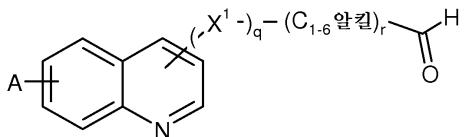
<화학식 Ie>



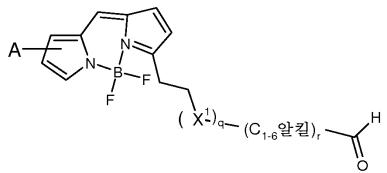
<화학식 If>



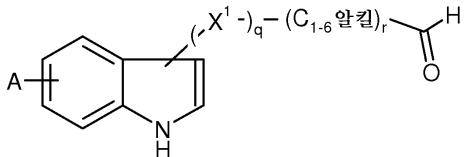
<화학식 Ig>



<화학식 Ih>



<화학식 IIi>

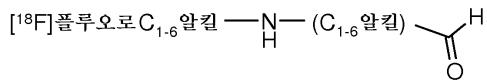


상기 식에서,

A는 제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에서 정의되어 있고, X^1 , q 및 r은 제5항에서 정의된 바와 같고, 각각의 아릴기는 임의로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시 C_{1-6} 알킬 및 $-NR^1R^2$ 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖고, 여기서 R^1 및 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

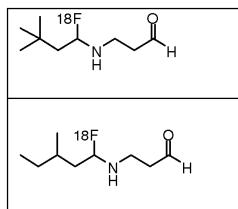
청구항 7

제6항에 있어서, 화학식 Ic의 화합물이 하기 화학식 Ic^{*}을 갖는 것인 방법.

<화학식 Ic^{*}>

청구항 8

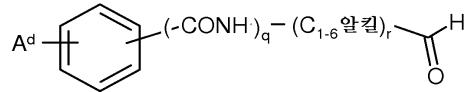
제6항 또는 제7항에 있어서, 화학식 Ic 또는 Ic^{*}의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.



청구항 9

제6항에 있어서, 화학식 Id의 화합물이 하기 화학식 Id^* 을 갖는 것인 방법.

<화학식 Id^* >



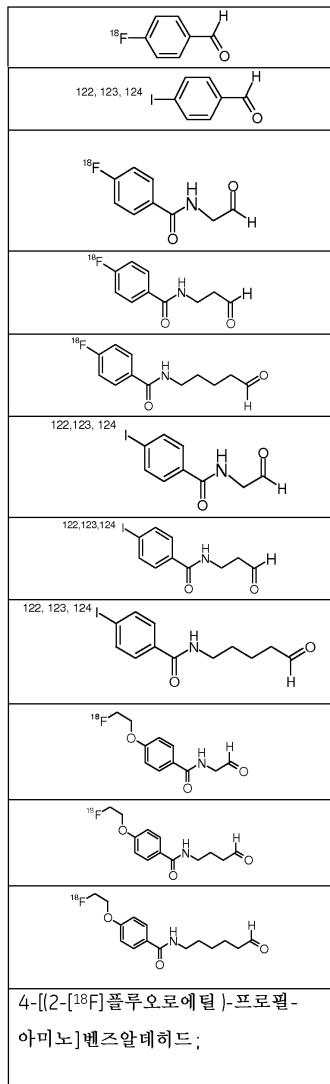
상기 식에서,

A^d 는 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알킬, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알콕시, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알콕시, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬NH-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알킬NH-, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 및 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도로부터 선택되고;

q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이다.

청구항 10

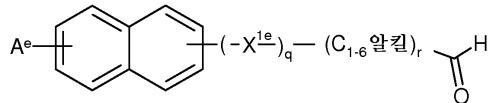
제6항 또는 제9항에 있어서, 화학식 Id 또는 Id^* 의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.



청구항 11

제6항에 있어서, 화학식 Ie의 화합물이 하기 화학식 Ie^{*}을 갖는 것인 방법.

<화학식 Ie*>



상기 식에서,

A^e는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도로부터 선택되고;

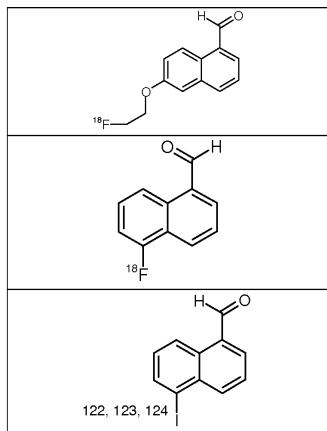
X^{1e}는 -CONH- 또는 -SO₂NH-이고;

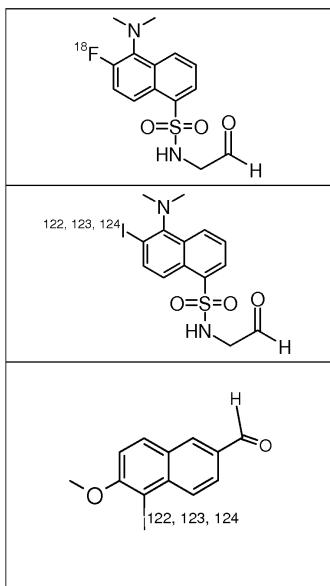
q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

나프탈 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 12

제6항 또는 제11항에 있어서, 화학식 Ie 또는 Ie^{*}의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.

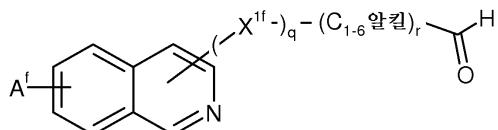




청구항 13

제6항에 있어서, 화학식 If의 화합물이 하기 화학식 If^* 을 갖는 것인 방법.

<화학식 If^{*}>



상기 식에서,

A^f는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [^{122, 123, 124}I]요오도로부터 선택되고;

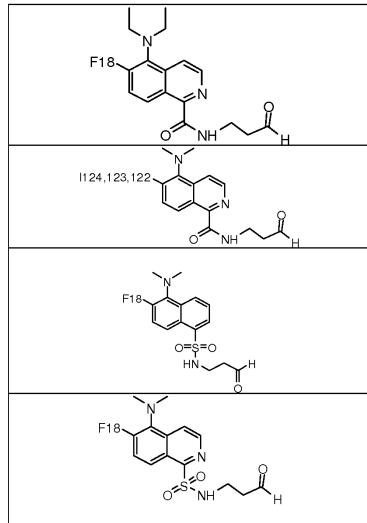
X^{1f} 는 $-CONH-$ 또는 $-SO_2NH-$ 이 고;

q 및 r 은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r 이 0인 경우에는 q 도 또한 0이고;

이소퀴놀린 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 14

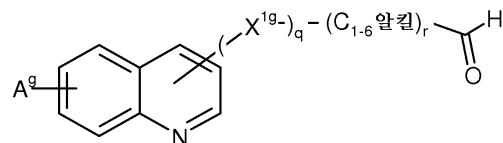
제6항 또는 제13항에 있어서, 화학식 If 또는 If^* 의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.



청구항 15

제6항에 있어서, 화학식 Ig의 화합물이 하기 화학식 Ig^* 을 갖는 것인 방법.

<화학식 Ig^* >



상기 식에서,

A^g 는 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알킬, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알콕시, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알콕시, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬NH-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알킬NH-, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로 및 $[^{122}, ^{123}, ^{124}\text{I}]$ 요오도로부터 선택되고;

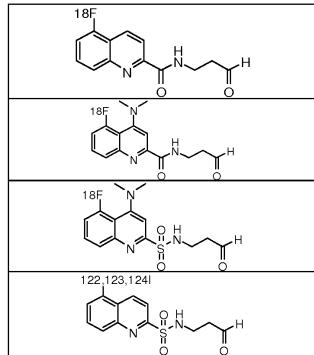
X^{1g} 는 $-\text{CONH}-$ 또는 $-\text{SO}_2\text{NH}-\circ]$ 고;

q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

퀴놀린 고리는 임의로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시 C_{1-6} 알킬 및 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R^1 및 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 16

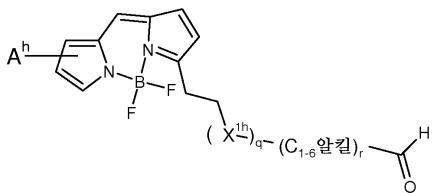
제6항 또는 제15항에 있어서, 화학식 Ig 또는 Ig^{*}의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.



청구항 17

제6항에 있어서, 화학식 Ih의 화합물이 하기 화학식 Ih^{*}을 갖는 것인 방법.

<화학식 Ih^{*}>



상기 식에서,

A^h는 부재하거나, 또는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [^{122, 123, 124}I]요오도로부터 선택되고;

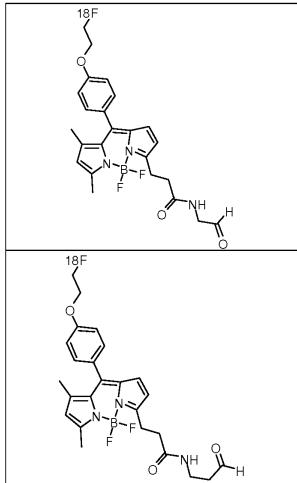
X^{1h}는 -CONH- 또는 -SO₂NH-이고;

q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

방향족 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 18

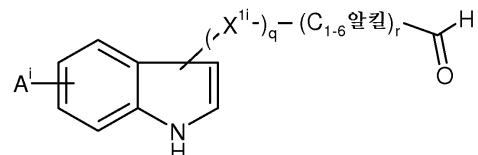
제6항 또는 제17항에 있어서, 화학식 Ih 또는 Ih^* 의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.



청구항 19

제6항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 하기 화학식 II^* 을 갖는 것인 방법.

<화학식 II^* >



상기 식에서,

A^i 는 $[^{18}F]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬, $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ 요오도 C_{1-6} 알킬, $[^{18}F]$ 플루오로 C_{1-6} 알콕시, $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ 요오도 C_{1-6} 알콕시, $[^{18}F]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬NH-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ 요오도 C_{1-6} 알킬NH-, $[^{18}F]$ 플루오로 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ 요오도 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, $[^{18}F]$ 플루오로 및 $[^{122}, ^{123}, ^{124}I]$ 요오도로부터 선택되고;

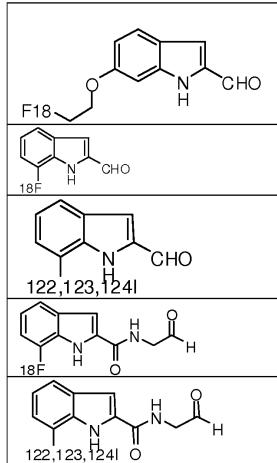
$X^{¹¹}$ 는 $-CONH-$ 또는 $-SO_2NH-$ 고;

q 및 r 은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r 이 0인 경우에는 q 도 또한 0이고;

인돌 고리는 임의로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 $-NR^¹R^²$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 $R^¹$ 및 $R^²$ 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 20

제6항 또는 제19항에 있어서, 화학식 Ii 또는 Ii^* 의 화합물이 하기 화합물로부터 선택된 것인 방법.



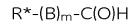
청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 단계 (i) 및 (ii)를 포함하며, 임의로 그러나 바람직하게는 상기 단계를 반복적으로, 예를 들어 치료 이전, 동안 및 이후에 수행하는 것인, 대상체에서 종양의 치료 효과를 모니터링 하는 방법.

청구항 22

ALDH에 대한 방사선요법-표지된 기질의 유효량을 암 환자에게 투여하는 것을 포함하며, ALDH에 대한 방사선요법-표지된 기질이 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물인, 상기 암 환자의 방사선요법을 위한 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

m 은 정수 0 또는 1이고;

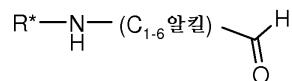
R^* 는 ^{131}I , ^{33}P , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{109}Pd , ^{186}Re , ^{165}Dy , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{75}Se , ^{77}Br , ^{123}I , ^{111}In , ^{99m}Tc 및 ^{201}Tl 로부터 선택된 치료적 방사성핵종을 포함하는 방사선요법 잔기이고;

B는 제2항 또는 제5항에서 정의된 바와 같은 담체 잔기이다.

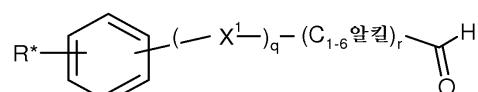
청구항 23

제22항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 하기 화학식 IIc 내지 IIi로부터 선택된 화합물인 방법.

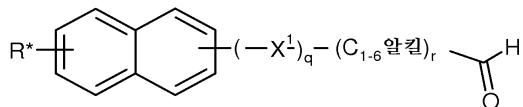
<화학식 IIc>



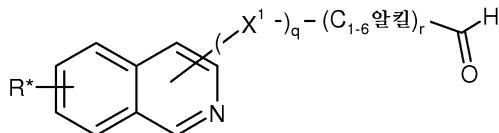
<화학식 IIId>



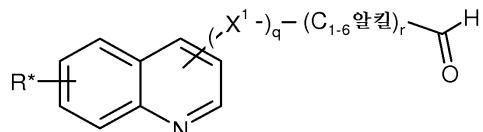
<화학식 IIe>



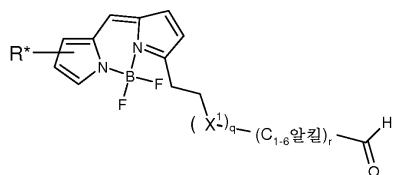
<화학식 IIIf>



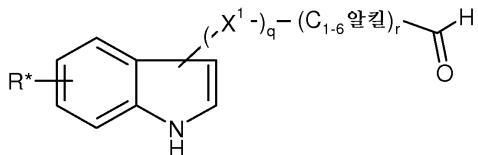
<화학식 IIg>



<화학식 IIh>



<화학식 IIIi>



상기 식에서,

R^{*}는 제22항에서 정의된 바와 같고, X¹, q 및 r은 제5항에서 정의된 바와 같고, 각각의 아릴기는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖고, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 24

제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I, Ia 내지 Ii, Ic^{*} 내지 IIi^{*}의 화합물, 또는 제22항 또는 제23항에 정의된 바와 같은 화학식 II, IIc 내지 IIIi의 화합물, 또는 그의 임의의 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제.

청구항 25

의약으로서 사용하기 위한, 제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I, Ia 내지 Ii, Ic^{*} 내지 IIi^{*}의 화합물, 또는 제22항 또는 제23항에 정의된 바와 같은 화학식 II, IIc 내지 IIIi의 화합물, 또는 그의 임의의 염 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한, 제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I, Ia 내지 Ii, Ic^{*} 내지 Ii^{*}의 화합물, 또는 그의 임의의 염 또는 용매화물.

청구항 27

제22항 또는 제23항에 따른 방법에 사용하기 위한, 제22항 또는 제23항에 정의된 바와 같은 화학식 II, 또는 IIc 내지 III의 화합물, 또는 그의 임의의 염 또는 용매화물.

청구항 28

제6항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 Ic 내지 Ii, Ic^{*} 내지 Ii^{*}의 화합물, 또는 그의 임의의 염 또는 용매화물.

청구항 29

제23항에 정의된 바와 같은 화학식 IIc 내지 III의 화합물, 또는 그의 임의의 염 또는 용매화물.

명세서**기술분야**

[0001]

본 발명은 종양의 생체내 영상화 및 암의 치료에 적합한, 생체내 영상화 및 방사선요법을 위한 방법 및 작용제에 관한 것이다. 이는 추가로 효소 알데히드 데히드로게나제 (ALDH)를 표적화하는 방법 및 작용제에 관한 것이다. 상기 작용제는 양전자 방출 단층촬영 (PET)에 의한 생체내 영상화, 단일 광자 방출 전산화 단층촬영 (SPECT) 영상화, 광학 영상화 (OI) 및 방사선요법 (RT)에 대해 유용성을 갖는다.

배경기술

[0002]

최근, 암의 줄기 세포 모델은, 종양 개시 세포의 하위-집단이 종양의 벌크 세포와는 구별되는 종양에 존재한다는 원리에 기초하여 나타났다. 상기 모델은, 화학요법 또는 방사선요법에 의한 종양의 벌크 세포의 제거시, 암 줄기 세포가 치료 후에도 그대로 남아있다면, 기껏해야 일시적 완화의 결과를 나타낼 것이라고 예상한다. 또한, 이들 줄기 세포-유사 집단은 표준 화학요법 레지멘에 사용된 여러 알킬화제에 대해 더욱 내성인 것으로 알려져 있다 (문헌 [Gordon, M. Y., et al., Leuk. Res. 9, 1017, 1985]). 예를 들어, 수임 전구 세포는 제거 하지만 줄기 세포 집단은 거의 손상되지 않은채 남아있는 자가조직 골수 이식 (ABMT)을 수행하기 전에, 샘플을 4-히드로페록시시클로포스파미드 (4-HC)로 폐징하는 것이 유익한 것으로 임상 연구에 의해 밝혀졌다 (문헌 [Kaizer, H., et al., Blood, 65, 1504-1510, 1985]). 게다가, 유방암 연구는 종양 조직에서의 ALDH 발현과 불량한 임상적 결과 사이의 상관 관계를 입증하였고, 또한 ALDH가 악성 유방 줄기 세포의 마커인 것으로 제안하였다 (문헌 [Ginestier, C., et al., Cell Stem Cell, 1, 555, 2007]).

[0003]

홍미롭게도, 줄기 세포의 4-HC로의 분화 감도는 효소 알데히드 데히드로게나제의 세포내 활성과 상관 관계가 있는 것으로 입증되었다 (문헌 [Sahovic, E.A. et al., Cancer Research, 48, 1223-1226, 1988]). 효소계, 예컨대 알데히드 데히드로게나제 (ALDH)는 이상적 표적이다. 암 줄기 세포의 수는 전체 종양 조성에 비해 적으며, 따라서 1:1 수용체 표적화를 이용하는 더욱 전형적인 접근법은 문자 영상화 및 RT 적용에서 가치가 제한될 수 있었다. 그러나, 영상화 또는 치료 용량은, 작용제가 특히 줄기 세포 내에 축적되는 경우, 줄기 세포 집단 내에서 수득될 수 있다. 이 신호 증폭 효과는, 종양 덩어리를 통해 자유롭게 확산하고 세포 안의 효소에 의해 알데히드로부터 극성 카르복실산 (상기 카르복실산 생성물을 줄기 세포 내에 우선적으로 포획됨)으로 효과적으로 전환되는 ALDH에 대한 기질을 사용함으로써 달성될 수 있다. ALDH에 대한 형광 기질은 알려져 있으며, 전형적으로 복잡한 세포 혼합물로부터 줄기 세포 집단을 시험관내에서 분리하는데 사용된다. WO96/36344는 단실아미노아세트알데히드 유도체의 예를 제공하고, WO2008/036419는 BODIPY 염료 기질 알데플루오르(ALDEFLUOR)를 이용하여 암 조직 샘플에서 ALDH 활성을 검출하는 방법을 교시한다. 상기 두 경우, 염료가 줄기 세포에 의해 취해지고, ALDH에 의해 가공되어, 줄기 세포에서 세포내 축적된 음으로 하전된 염료를 제공한다. 이어서, 상기 세포는 유동세포계수법에 의해 분류된다.

발명의 내용

[0004] 그러나, 종양학에서는 가치 있는 예후, 진단 및 요법 모니터링 정보를 제공하기 위해 암 줄기 세포 침단을 구별 할 수 있는 생체내 영상화 방법이 여전히 요구되고 있다. 또한, 치료적 방사성핵종, 예컨대 요오드-131을 보유 하는 암 줄기 세포 표적화된 작용제는 치료적 페이로드를 줄기 세포에 직접적으로 전달하여, 요법의 이익을 증진시킬 수 있다.

[0005] 따라서, 본 발명의 제1 측면에 따라,

(i) ALDH에 대한 검출가능하게 표지된 기질을 대상체에게 투여하는 단계; 및

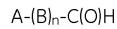
(ii) 상기 ALDH에 대한 검출가능하게 표지된 기질의 흡수를 생체내 영상화에 의해 검출하는 단계

[0008] 를 포함하는, 상기 대상체에서 종양 줄기 세포를 검출하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] "ALDH에 대한 검출가능하게 표지된 기질"은 ALDH에 대한 기질이며, 이는 바람직하게는 다른 공지된 생물학적 활성이 전혀 없고, 적합하게는 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매 화물이다.

[0010] <화학식 I>



[0012] n은 정수 0 또는 1이고;

[0013] A는 방사선영상화 잔기 또는 광학 영상화 잔기이고;

[0014] B는 담체 잔기이다.

[0015] 용어 "방사선영상화 잔기"는 (a) PET 또는 SPECT에 의한 영상화에 적합한 비-금속 방사성표지, 예컨대 ^{123, 124}₁₂₂I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹³N, ¹¹C 또는 ¹⁸F, 또는 (b) 킬레이트화된 방사선영상화 금속을 포함하는 기를 의미한다. 본 발명의 한 측면에서, 방사선영상화 잔기는 적합하게는 ^{123, 124, 122}I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹³N, ¹¹C 및 ¹⁸F, 더 적합하게는 ^{123, 124, 122}I 또는 ¹⁸F로부터 선택되고, 바람직하게는 ¹⁸F인 PET 또는 SPECT에 의한 영상화에 적합한 비-금속 방사성표지를 포함한다.

[0016] 비-금속 방사성표지를 포함하는 적절한 방사선영상화 잔기는 당업계에 알려져 있으며, 전형적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자를 임의로 추가로 함유하고 거기에 공유 부착되거나 그 안에 도입된 비-금속 방사성표지를 갖는 C₁₋₃₀하이드로카르빌 링커기를 포함하거나, 또는 대안적으로 방사성할로 ^{123, 124}₁₂₂I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, 또는 ¹⁸F의 경우에는 이러한 방사성표지가 화학식 I의 화합물의 나머지에 직접적으로 결합될 수 있다. 방사성할로 방사성표지는 일반적으로 방사성할로C₁₋₆알킬기, 예컨대 [¹⁸F]플루오로에틸 또는 [¹⁸F]플루오로프로필, 방사성할로C₁₋₆알콕시기, 예컨대 [¹⁸F]플루오로에톡시 또는 [¹⁸F]플루오로메톡시로서 도입된다. [¹¹C]탄소 방사성표지는 일반적으로 [¹¹C]C₁₋₆알킬기, 예컨대 [¹¹C]메틸 또는 [¹¹C]에틸 또는 [¹¹C]카르보닐기로서 도입된다.

[0017] 일반적으로 특정 시약을 이용하여 N-숙신이미딜-4-[¹⁸F]플루오로벤조에이트, m-말레이이미도-N-(p-[¹⁸F]플루오로벤질)벤즈아미드, N-(p-[¹⁸F]플루오로페닐)말레이이미드 및 4-[¹⁸F]플루오로페나실브로마이드를 포함하는 ¹⁸F 방사성 표지를 도입하며, 예를 들어 문헌 [Okarvi, European Journal of Nuclear Medicine 28, (7), 2001]에서 검토되어 있다. 보결 분자단, 및 이들을 리간드에 도입하는 방법에 대한 추가의 기재는 공개된 국제 특허 출원 WO03/080544, WO2004/080492 및 WO2006/067376에서 확인할 수 있다.

[0018] 방사선영상화 잔기 A가 킬레이트화된 방사선영상화 금속을 포함하는 경우, 이는 하기 정의된 바와 같은 킬레이팅기 및 방사선영상화 금속을 포함한다. 킬레이팅기는 화학식 I의 화합물의 나머지에 직접적으로 결합할 수 있

거나, 또는 키페이트를 화합물의 나머지로부터 입체적으로 이격시키는 기능을 하는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자를 임의로 추가로 함유하는 C₁₋₃₀히드로카르빌 링커기에 의해서 부착될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "방사선영상화 금속"은 양전자 방출체, 예컨대 ⁶⁴Cu, ⁴⁸V, ⁵²Fe, ⁵⁵Co, ^{94m}Tc, ⁶⁸Gd 또는 ⁶⁸Ga; 또는 감마-방출체, 예컨대 ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ^{113m}In, ⁶⁷Gd 또는 ⁶⁷Ga를 의미한다. 바람직한 방사선영상화 금속은 ^{99m}Tc, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga 및 ¹¹¹In으로부터 선택된다. 한 측면에서, 방사선영상화 금속은 감마-방출체, 특히 ^{99m}Tc이다. 모든 경우에서, 방사선영상화 금속은 하기 정의된 바와 같은 키페이팅기에 키페이트화된다.

[0019]

용어 "광학 영상화 잔기"는 녹색 내지 균적외선 파장 (500-1200 nm, 바람직하게는 600-1000 nm)의 광을 이용하는 광학 영상화 절차에서 직접적으로 또는 간접적으로 검출될 수 있는 형광 염료 또는 발색단을 의미하며, 이는 화학식 I의 화합물의 나머지에 직접적으로 결합되거나, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자를 임의로 추가로 함유하는 C₁₋₃₀히드로카르빌 링커기에 의해 부착된다. 바람직하게는, 광학 영상화 잔기는 형광 특성을 가지며, 보다 바람직하게는 형광 염료이다. 광학 영상화 잔기가 포유동물 신체를 생체내에서 영상화하는데 적합하기 때문에, 이는 또한 생체적합성이어야 한다. 용어 "생체적합성"은 비-독성이어서, 유해한 반응 또는 투여시의 통증 또는 불편함 없이 포유동물 신체, 특히 인간 신체로의 투여에 적합한 것을 의미한다.

[0020]

적절한 광학 영상화 잔기는 광범위한 비편재화 전자계를 갖는 기, 예를 들어 시아닌, 메로시아닌, 인도시아닌, 프탈로시아닌, 나프탈로시아닌, 트리페닐메탄, 포르피린, 피릴륨 염료, 티아피릴륨 염료, 스쿠아릴륨 염료, 크로코늄 염료, 아줄레늄 염료, 인도아닐린, 벤조페녹사지늄 염료, 벤조티아페노티아지늄 염료, 안트라퀴논, 나프토퀴논, 인다트렌, 프탈로일아크리돈, 트리스페노퀴논, 아조 염료, 문자내 및 문자간 전하-전달 염료 및 염료착체, 트로폰, 테트라진, 비스(디티올렌) 착체, 비스(벤젠-디티올레이트) 착체, 요오도아닐린 염료, 비스(S,O-디티올렌) 착체를 포함한다. 형광 단백질, 예컨대 녹색 형광 단백질 (GFP), 및 다양한 흡수/방출 특성을 갖는 GFP의 변형 또한 유용하다. 특정 희토류 금속 (예를 들어, 유로퓸, 사마륨, 테르븀 또는 디스프로슘)의 착체는 형광 나노결정 (양자점)에서와 같이 특정한 경우에 사용된다. 바람직하게는, 본 발명의 광학 영상화 잔기는 금속 착체를 포함하지 않고, 바람직하게는 합성 유기 염료이다.

[0021]

이용될 수 있는 광학 영상화 잔기의 특정 예는 다음을 포함한다: 플루오레세인, 술포로다민 101 (텍사스 레드), 로다민 B, 로다민 6G, 로다민 19, 인도시아닌 그린, 시아닌 염료 Cy2, Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, 마리나 블루(Marina Blue), 퍼시픽 블루(Pacific Blue), 오레곤 그린(Oregon Green) 88, 오레곤 그린 514, 테트라메틸로다민, 및 알렉사 플루오르(Alexa Fluor®) 532, 알렉사 플루오르® 546, 알렉사 플루오르® 555, 알렉사 플루오르® 568, 알렉사 플루오르® 594, 알렉사 플루오르® 633, 알렉사 플루오르® 647, 알렉사 플루오르® 660, 알렉사 플루오르® 680, 알렉사 플루오르® 700, 및 알렉사 플루오르® 750.

[0022]

본 발명에 따른 적합한 염은 다음을 포함한다: (i) 생리학적으로 허용되는 산 부가염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산으로부터 유래된 부가염, 및 유기 산, 예를 들어 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산, 메탄솔폰산 및 파라-톨루엔솔폰산으로부터 유래된 부가염; 및 (ii) 생리학적으로 허용되는 염기 염, 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨의 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘의 염), 유기 염기, 예컨대 트리에탄올아민, N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 피리딘, 피페라진 및 모르폴린과의 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌 및 리신과의 염.

[0023]

본 발명에 따른 적절한 용매화물은 에탄올, 물, 염수, 생리학 완충액 및 글리콜에 의해 형성된 것들을 포함한다.

[0024]

용어 "대상체"는 종양, 특히 충실성 종양, 예를 들어 유방, 결장, 전립선, 골, 방광, 난소, 췌장, 장, 폐, 신장, 부신, 간 또는 피부의 종양을 갖고 있거나 가진 것으로 의심되는 포유동물, 바람직하게는 인간을 의미한다. 충실성 종양의 예는 육종 및 암종, 예컨대 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉(Ewing) 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간종양, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름스(Wilms) 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송파체종, 혈

관모세포종, 청신경종, 펩지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종을 포함한다.

[0025] 이러한 대상체는 암을 나타내는 하나 이상의 증상, 예컨대 혹 또는 덩어리를 나타냈을 수 있거나, 통상적으로 암에 대해 스크리닝될 수 있거나, 하나 이상의 위험 요인의 존재로 인해 암에 대해 스크리닝될 수 있거나, 암을 갖는 것으로 확인되었을 수 있거나, 과거에 암이 있었지만 완화에 대해 스크리닝된다.

[0026] 용어 "암 환자"는 원발성 또는 전이성 암, 예컨대 상기 정의된 바와 같은 충실성 종양 또는 혈액 악성종양 (예를 들어, 급성 또는 만성 골수양 백혈병)에 대해 치료받고 있는 포유동물, 바람직하게는 인간을 의미한다. 이러한 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함한다.

[0027] 본원에 사용된 용어 "할로"는 단독으로 또는 또 다른 용어의 일부로서 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 의미한다.

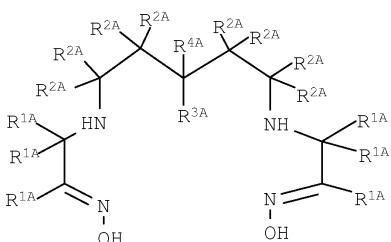
[0028] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 단독으로 또는 또 다른 용어의 일부로서 직쇄형, 분지형 또는 시클릭 알킬기를 의미한다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 또 다른 용어의 일부로서 카르보시클릭 방향족계를 의미하고, 적합한 예는 페닐 또는 나프틸이고, 더욱 적합하게는 페닐이다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "히드로카르빌기"는 탄소 및 수소로 이루어진 유기 치환기를 의미하고, 이러한 기는 포화, 불포화 또는 방향족 부분을 포함할 수 있다.

[0031] A 기에서 적합한 "킬레이팅기"는 하기 화학식 Z의 기를 포함하거나, 또는 A는 하기 화학식 i, ii, iii 또는 iv로 주어진 킬레이팅기를 포함할 수 있다.

[0032] <화학식 Z>



[0033]

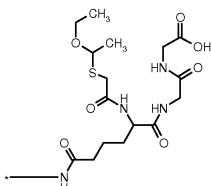
상기 식에서,

[0035] 각각의 R^{1A}, R^{2A}, R^{3A} 및 R^{4A}는 독립적으로 R^A 기이고;

[0036] 각각의 R^A기는 독립적으로 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알킬아릴, C₂₋₁₀ 알콕시알킬, C₁₋₁₀ 히드록시알킬, C₁₋₁₀ 알킬아민, C₁₋₁₀ 플루오로알킬이거나, 또는 2개 이상의 R^A기는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 포화 또는 불포화 고리를 형성한다.

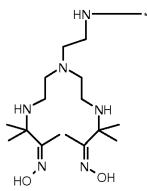
[0037]

<화학식 i>



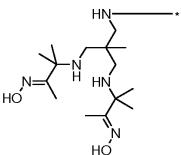
[0038]

[0039] <화학식 ii>



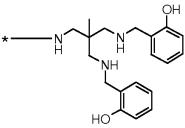
[0040]

<화학식 iii>



[0042]

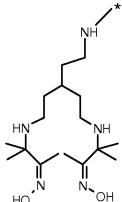
<화학식 iv>



[0043]

[0045] 퀼레이팅기의 바람직한 예는 하기 화학식 v로 표시된다.

[0046] <화학식 v>



[0047]

[0048] 화학식 Z의 퀼레이팅기를 포함하는 화학식 I의 화합물은 방사성표지되어, 실온에서 수성 조건 하에서 거의 중성 pH에서 양호한 방사화학 순도 (RCP)를 제공할 수 있다.

[0049] 추가로 적절한 퀼레이팅기는 다음을 포함한다:

[0050] (i) 티올트리아미드 공여자 집합을 갖는 N₃S 퀼레이팅기, 예컨대 MAG₃ (메르캅토아세틸트리글리신) 및 관련된 퀼레이팅기, 또는 디아미드피리딘티올 공여자 집합을 갖는 N₃S 퀼레이팅기, 예컨대 피콜린아미드 (Pica);[0051] (ii) 디아민디티올 공여자 집합을 갖는 N₂S₂ 퀼레이팅기, 예컨대 비스아미노티올 (BAT) 또는 에틸시스테이네이트 이량체 (ECD), 또는 아미드아민디티올 공여자 집합을 갖는 N₂S₂ 퀼레이팅기, 예컨대 모노아민-모노아미드 (MAMA);[0052] (iii) 테트라민, 아미드트리아민 또는 디아미드디아민 공여자 집합을 갖는 개방 쇄 또는 매크로시클릭 리간드인 N₄ 퀼레이팅기, 예컨대 시클람, 모노시클람 또는 디옥소시클람; 또는[0053] (iv) 디아민디페놀 공여자 집합을 갖는 N₂O₂ 퀼레이팅기; 또는

[0054] (v) 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA), 1,4,7-트리아자시클로노난-N,N',N'''-트리아세트산 (NOTA), 및 DOTA 및 NOTA의 유도체, 예를 들어 WO89/001475에서 기재된 것.

[0055] 상기 기재된 퀼레이팅기 (i) 내지 (iv)는 테크네튬, 예를 들어 ^{94m}Tc 또는 ^{99m}Tc를 착화하는데 특히 적합하고, 문헌 [Jurisson *et al.*, Chem.Rev., 99, 2205-2218 (1999)]에 더욱 상세히 기재되어 있다. 상기 퀼레이팅기는 또한 다른 금속, 예컨대 구리 (⁶⁴Cu 또는 ⁶⁷Cu), 바나듐 (예를 들어, ⁴⁸V), 철 (예를 들어, ⁵²Fe) 또는 코발트 (예

를 들어, ^{55}Co)에 대해 유용하다. 킬레이팅기 (v)는 갈륨 (예를 들어 ^{67}Ga 또는 ^{68}Ga)을 착화하는데 특히 적합하다. 다른 적합한 리간드는 산도즈(Sandoz)의 WO 91/01144에 기재되어 있으며, 이는 인듐, 이트륨 및 가돌리늄에 특히 적합한 리간드, 특히 매크로시클러 아미노카르복실레이트 및 아미노포스폰산 리간드를 포함한다. 가돌리늄의 비-이온성 (즉, 중성) 금속 착체를 형성하는 리간드는 공지되어 있고, US 4885363에 기재되어 있다. 방사성금속 이온이 테크네튬인 경우, 킬레이팅기는 바람직하게는 테트라덴테이트이다. 테크네튬에 대한 바람직한 킬레이팅기는 디아민디옥심, 또는 상기 기재된 바와 같은 N_2S_2 또는 N_3S 공여자 집합을 갖는 것이고, 혈액-뇌 장벽 투과가 필요한 경우에는 N_2S_2 킬레이팅기가 바람직하다.

[0056] A의 적절한 킬레이팅기의 추가의 예는 US-A-4647447, WO89/00557, US-A-5367080, US-A-5364613에 개시되어 있다.

[0057] 화학식 I의 화합물에 존재하는 임의의 킬레이팅기를 금속화하기 위한 방법은 당업계의 기술 수준 내에 있다. 금속은 세가지 일반적 방법: 직접 도입, 주형 합성 및/또는 금속 교환 반응 중 임의의 한 방법에 의해 킬레이팅기에 도입될 수 있다. 직접 도입이 바람직하다.

[0058] 따라서, 금속 이온이 예를 들어 바람직하게는 약 4 내지 약 11 범위의 pH를 갖는 수용액 중에서 킬레이팅기-함유 잔기의 수용액을 금속 염에 약간 노출시키거나 또는 그와 혼합함으로써, 킬레이팅기에 용이하게 착화되는 것이 바람직하다. 상기 염은 임의의 염일 수 있지만, 바람직하게는 상기 염은 금속의 수용성 염, 예컨대 할로겐 염이고, 보다 바람직하게는 이러한 염은 금속 이온과 킬레이팅기의 결합을 방해하지 않도록 선택된다. 킬레이팅기-함유 잔기는 바람직하게는 약 5 내지 약 9의 pH, 보다 바람직하게는 약 6 내지 약 8의 pH를 갖는 수용액 중에 있다. 킬레이팅기-함유 잔기는 최적 pH를 제공하기 위해 완충 염, 예컨대 시트레이트, 카르보네이트, 아세테이트, 포스페이트 및 보레이트와 혼합될 수 있다. 바람직하게는, 완충 염은 금속 이온이 킬레이팅기에 후속적으로 결합하는 것을 방해하지 않도록 선택된다.

[0059] 상기에 기재된 바와 같이, ALDH에 대한 기질은 또한 암 줄기 세포에서 방사선요법제의 축적이 치료 반응을 효과적으로 국소화시키도록 방사선요법에 사용될 수 있다. 암 줄기 세포는 종종 표준 암 치료 방법에 대해 내성을 나타낸다. ALDH 표적화 방사선요법제를 이용하는 이러한 세포의 표적화된 파괴는 그 자체로 또는 다른 암 치료 방법과 조합되어 더욱 효과적인 접근법을 제공할 수 있다. 통상적으로 이용되는 암 치료 방법으로는 알킬화제 (예를 들어, 4-히드로페옥시시클로포스파미드 및 마포스파미드를 비롯한 시클로포스파미드 유도체)를 사용하는 것과 같은 화학요법, 호르몬 요법 (예를 들어, 아로마타제 억제제, 헝-안드로겐 또는 타목시펜 사용), 및 방사선요법이 있다.

[0060] 본 발명의 추가 측면에 따르면, ALDH에 대한 방사선요법-표지된 기질의 유효량을 암 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 암 환자의 방사선요법을 위한 방법이 제공된다.

[0061] "ALDH에 대한 방사선요법-표지된 기질"은 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0062] <화학식 II>

[0063] $\text{R}^*-(\text{B})_m-\text{C}(\text{O})\text{H}$

[0064] 상기 식에서,

[0065] m 은 정수 0 또는 1이고;

[0066] R^* 는 방사선요법 잔기이고;

[0067] B는 담체 잔기이다.

[0068] 용어 "방사선요법 잔기"는 베타 방출체 ^{131}I , ^{33}P , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{109}Pd , ^{186}Re , ^{165}Dy , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{188}Re 및 ^{90}Y ; 알파 방출체 ^{211}At , ^{212}Bi 및 ^{213}Bi ; 및 오거(Auger) 방출체 ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{75}Se , ^{77}Br , ^{123}I , ^{111}In , ^{99m}Tc 및 ^{201}Tl 로부터 선택된 치료적 방사성핵종을 포함하는 기를 의미한다. 방사선요법 잔기가 방사성 금속을 포함하는 경우, 금속은 상기 정의된 바와 같은 킬레이팅기에 킬레이트화된다. 킬레이팅기는 화학식 II의 화합물의 나머지에 직접적으로 결합할 수 있거나, 또는 킬레이트를 화합물의 나머지로부터 입체적으로 이격시키는 기능을

하는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자를 임의로 추가로 함유하는 C₁₋₃₀히드로카르빌 링커기에 의해 부착될 수 있다. 비-금속 방사성표지를 포함하는 적절한 방사선요법 잔기는 당업계에 공지되어 있고, 전형적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤�테로원자를 임의로 추가로 함유하고, 거기 에 공유 부착되거나 그 안에 도입된 비-금속 방사성표지를 갖는 C₁₋₃₀히드로카르빌 링커기를 포함하고, 또는 대안 적으로 방사성할로 ¹³¹I 또는 ⁷⁷Br의 경우에는 이러한 방사성표지가 화학식 II의 화합물의 나머지에 직접적으로 결합될 수 있다.

[0069] 본 발명의 추가 측면에서,

[0070] (i) 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 대상체에게 투여 하는 단계; 및

[0071] (ii) 상기 화학식 Ia의 화합물의 흡수를 생체내 영상화에 의해 검출하는 단계

[0072] 를 포함하는, 상기 대상체에서 종양 줄기 세포를 검출하는 방법이 제공된다.

[0073] <화학식 Ia>

[0074] A-(B)_n-C(O)H

[0075] 상기 식에서,

[0076] n은 정수 0 또는 1이고;

[0077] A는 방사선영상화 잔기이고;

[0078] B는 담체 잔기이다.

[0079] 생체내 방사선영상화의 바람직한 방법은 PET 및 SPECT이다. 이러한 영상화 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 종양을 갖고 있거나 가진 것으로 의심되는 대상체의 관리에 유용한 정보를 제공하는데 사용될 수 있다. 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 특성은 또한 영상화 동안에 ALDH 발현의 선택적인 영상화, 즉 비-ALDH 발현 세포 또한 함유하는 종양 내에서 ALDH 발현 세포의 확인 또는 정량적 평가를 허용한다. 예를 들어 ALDH 발현 영역으로부터의 데이터를 인접 또는 배경 영역과 비교함으로써 영상화 데이터를 분석하는 것은 ALDH 발현 수준의 추정을 허용할 것이다.

[0080] 본 발명의 영상화 방법으로부터 수득된 데이터 및 영상은 개선된 임상 환자 관리에 기여할 수 있으며, 예를 들어 가치 있는 예후 정보를 제공할 수 있거나, 대상체에게 가장 적절한 요법의 선택을 도울 수 있거나, 요법 효능의 측정을 제공할 수 있다.

[0081] 추가 측면에 따르면, 본 발명은

[0082] (i) 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 단계; 및

[0083] (ii) 상기 화학식 I의 화합물의 흡수를 생체내 영상화에 의해 검출하는 단계

[0084] 를 포함하며, 상기 투여 및 검출 단계 (i) 및 (ii)를 임의로 그러나 바람직하게는 반복적으로, 예를 들어 치료 이전, 동안 및 이후에 수행하는 것인, 상기 대상체에서 종양의 치료 (예를 들어, 세포독성제 또는 방사선요법에 의한 치료) 효과를 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0085] <화학식 I>

[0086] A-(B)_n-C(O)H

[0087] 상기 식에서,

[0088] n은 정수 0 또는 1이고;

[0089] A는 또한 방사선영상화 잔기 또는 광학 영상화 잔기이고;

[0090] B는 담체 잔기이다.

- [0091] 본 발명의 추가 측면에서,
- [0092] (i) 800 달톤 미만의 분자량을 갖는 하기 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [0093] (ii) 상기 화학식 Ib의 화합물의 흡수를 생체내 광학 영상화에 의해 검출하는 단계
- [0094] 를 포함하는, 상기 대상체에서 종양 줄기 세포를 검출하는 방법이 제공된다.
- [0095] <화학식 Ib>
- [0096] A-(B)_n-C(O)H
- [0097] 상기 식에서,
- [0098] n은 정수 0 또는 1이고;
- [0099] A는 광학 영상화 잔기이고;
- [0100] B는 담체 잔기이다.
- [0101] 광학 영상화 기술은 발광 영상화; 내시경검사; 형광 내시경검사; 광 간섭 단층촬영; 투과 영상화; 시분해적 투과 영상화; 공초점 영상화; 비선형 현미경검사; 광음향 영상화; 음향-광학 영상화; 분광분석법; 반사 분광분석법; 간섭법; 가간섭성 간섭법; 확산 광학 단층촬영, 및 형광 매개 확산 광학 단층촬영(연속파, 시간 도메인 및 주파수 도메인 시스템), 및 광 산란, 흡수, 편광, 발광, 형광 수명, 양자 수율 및 켄칭의 측정을 포함한다. 이러한 기술에 대한 더욱 상세한 내용은 문헌 [Tuan Vo-Dinh (editor): "Biomedical Photonics Handbook" (2003), CRC Press LCC]; [Mycek & Pogue (editors): "Handbook of Biomedical Fluorescence" (2003), Marcel Dekker, Inc.]; [Splinter & Hopper: "An Introduction to Biomedical Optics" (2007), CRC Press LCC]에 의해 제공된다.
- [0102] 본 발명의 광학 영상화 방법은 다양한 표적 조직 및 상태, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 식도 상피 (편평 또는 원주형), 식도암, 바렛(Barrett) 식도암, 결장직장암, 피부암 (예를 들어, 흑색종), 자궁경부암, 구강암에서의 암 줄기 세포를 검출하는데 유용할 수 있다. 이러한 영상화 방법은 상기 상태를 가진 것으로 진단되었거나 가진 것으로 의심되는 환자의 관리에 유용할 정보를 제공할 수 있다. 이러한 방법은 또한 외과 의사의 지시하고 암 세포의 더욱 정확한 확인 및 제거를 위해 수술 동안에 유용할 수 있다.
- [0103] 화학식 I, Ia, Ib 및 II의 화합물은 생체내에서 카르복실산 전환되는 알데히드 관능기를 가지며, 가장 바람직하게는 선택적으로 종양의 암 줄기 세포 집단에서 고도로 발현된 세포내 효소의 수준을 갖는 ALDH에 대한 기질이다. 효소 전환의 음으로 하전된 생성물은 세포 내에 포획되어 생체내에서 시간에 걸쳐 신호를 축적시킨다.
- [0104] 임의적인 담체 잔기 B는 세포를 최적화하도록 화학식 I 또는 II의 화합물의 소수성을 변형시키기 위해 설계되었으며, 적합하게는 하기 화학식을 갖는다.
- [0105] -(Ar)_p-(X¹)_q-(C₁₋₆알킬)_r-
- [0106] 상기 식에서,
- [0107] p, q 및 r은 각각 0 및 1로부터 독립적으로 선택된 정수이되, 단, p, q 및 r 중 적어도 하나는 1이고;
- [0108] Ar은 임의로 질소, 산소, 황 및 봉소로부터 선택된 1 내지 3개의 혜테로원자를 포함하고, 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖는, 융합되거나 융합되지 않은 1, 2 또는 3원 방향족 고리계이고, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0109] X¹은 -CR₂-, -CR=CR-, -C≡C-, -CR₂CO₂-, -CO₂CR₂-, -NRCO-, -CONR-, -NR(C=O)NR-, -NR(C=S)NR-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CR₂OCR₂-, -CR₂SCR₂-, 및 -CR₂NRCR₂-로부터 선택되고, 여기서 각각의 R은 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시알킬 및 C₁₋₆ 히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된다.

- [0110] 바람직한 Ar기는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 인돌을 포함한다.
- [0111] 한 측면에서, 본 발명의 영상화 방법에 사용되는 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic 내지 Ii로부터 선택된 화합물이다.
- [0112] <화학식 Ic>
-
- [0113]
- [0114] <화학식 Id>
-
- [0115]
- [0116] <화학식 Ie>
-
- [0117]
- [0118] <화학식 If>
-
- [0119]
- [0120] <화학식 Ig>
-
- [0121]
- [0122] <화학식 Ih>
-
- [0123]
- [0124] <화학식 II>
-
- [0125]
- [0126] 상기 식에서,
- [0127] A, X¹, q 및 r은 상기 정의된 바와 같고, 각각의 아릴기는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖고,

여기서 R^1 및 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

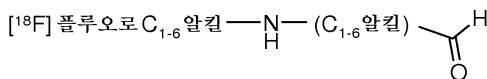
[0128] 화학식 Ic 내지 IIi에서, A기는 상기 화학식 I, Ia, 또는 Ib에 대해 정의된 바와 같다. 본 발명의 한 측면에서, A기는 C_{1-6} 방사성 할로알킬, 예컨대 [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알킬 또는 [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 방사성 할로알콕시, 예컨대 [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알콕시 또는 [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 방사성 할로알킬아민, 예컨대 [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알킬NH-, [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알킬NH-, [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, [^{18}F]플루오로, 및 [$^{122}, 123, 124I$]요오도로부터 선택된다.

[0129] 화학식 Id 내지 IIi에서, q는 정수 0 또는 1이고, 바람직하게는 1이고, X^1 은 상기 정의된 바와 같고, 본 발명의 한 측면에서, X^1 은 -CONH- 또는 -SO₂NH-이다.

[0130] 화학식 Id 내지 IIi에서, r은 정수 0 또는 1이고, 바람직하게는 1이다.

[0131] 한 측면에서, 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Ic^{*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0132] <화학식 Ic^{*}>



[0133]

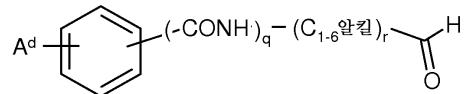
[0134] 화학식 Ic^{*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

화합물 번호	구조식
1	
2	

[0135]

[0136] 한 측면에서, 화학식 Id의 화합물은 하기 화학식 Id^{*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0137] <화학식 Id^{*}>



[0138]

[0139] 상기 식에서,

[0140] A^d 는 [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알킬, [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알킬, [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알콕시, [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알콕시, [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알킬NH-, [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알킬NH-, [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, [$^{122}, 123, 124I$]요오도 C_{1-6} 알킬N(C_{1-6} 알킬)-, [^{18}F]플루오로 및 [$^{122}, 123, 124I$]요오도로부터 선택되고;

[0141] q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이다.

[0142] 화학식 Id^{*}의 화합물에서, A^d 는 적합하게는 [^{18}F]플루오로 C_{1-6} 알콕시, [^{18}F]플루오로, 및 [$^{122}, 123, 124I$]요오도로부터 선택되고, q는 적합하게는 1이다.

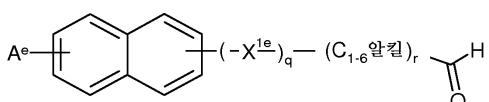
[0143] 화학식 Id^{*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

화합물 번호	구조식
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	4-[(2-[18F]플루오로에틸)-프로필-아미노]벤즈알데히드;

[0144]

[0145] 한 측면에서, 화학식 Ie의 화합물은 하기 화학식 Ie^{*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0146] <화학식 Ie^{*}>



[0147]

[0148] 상기 식에서,

[0149] A^e는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [^{122, 123, 124}I]요오도로부터 선택되고;

[0150]

X^{1e}는 -CONH- 또는 -SO₂NH- \circ 고;

[0151]

q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

[0152] 나프틸 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택된다.

[0153] 화학식 Ie^{*}의 화합물에서, A^e는 바람직하게는 [¹⁸F]플루오로 및 [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도로부터 선택되고, 나프틸 고리는 -NR¹R² 기로 적합하게 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택된다.

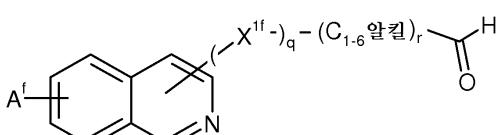
[0154] 화학식 Ie^{*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

화합물 번호	구조식
15	
16	
17	
18	
19	
20	

[0155]

[0156] 한 측면에서, 화학식 If의 화합물은 하기 화학식 If^{*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0157] <화학식 If^{*}>



[0158]

[0159] 상기 식에서,

[0160] A^f는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [^{122, 123, 124}I]요오도로부터 선택되고;

[0161] X^{1f}는 -CONH- 또는 -SO₂NH-이 고;

[0162] q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이 되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

[0163] 이소퀴놀린 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

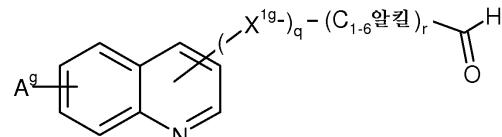
[0164] 화학식 If^{*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

화합물 번호	구조식
21	
22	
23	
24	

[0165]

[0166] 한 측면에서, 화학식 Ig의 화합물은 하기 화학식 Ig^{*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0167] <화학식 Ig^{*}>



[0168]

[0169] 상기 식에서,

[0170] A^g는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [^{122, 123, 124}I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [^{122, 123, 124}I]요오도로부터 선택되고;

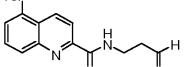
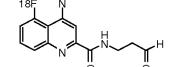
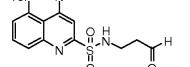
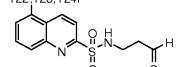
[0171] X^{1g}는 -CONH- 또는 -SO₂NH-이 고;

[0172] q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이 되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

[0173] 퀴놀린 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히

드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

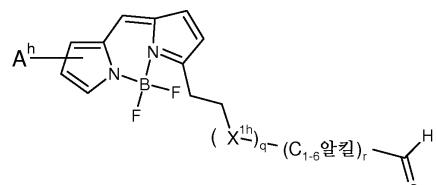
[0174] 화학식 Ig^{*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

화합물 번호	구조식
25	
26	
27	
28	

[0175]

[0176] 한 측면에서, 화학식 Ih의 화합물은 하기 화학식 Ih^{*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0177] <화학식 Ih^{*}>



[0178]

[0179] 상기 식에서,

[0180] A^h는 부재하거나, 또는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도로부터 선택되고;

[0181]

X^{1h}는 -CONH- 또는 -SO₂NH-이고;

[0182]

q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

[0183]

방향족 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0184]

A^h기가 부재하는 화학식 Ih^{*}의 화합물은 아릴 고리가 광학 영상화 잔기인 본 발명의 별도의 측면을 이룬다.

[0185] 화학식 I^{h*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

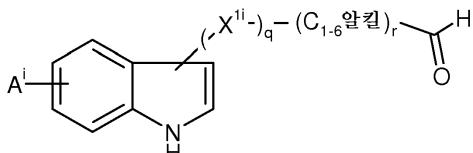
화합물 번호	구조식
29	
30	

[0186]

[0187] 한 측면에서, 화학식 I^{i*}의 화합물은 하기 화학식 I^{i*}의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물이다.

[0188]

<화학식 I^{i*}>



[0189]

[0190] 상기 식에서,

[0191] Aⁱ는 [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알콕시, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알콕시, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬NH-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬NH-, [¹⁸F]플루오로 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도 C₁₋₆알킬N(C₁₋₆알킬)-, [¹⁸F]플루오로 및 [¹²², ¹²³, ¹²⁴I]요오도로부터 선택되고;

[0192]

Xⁱ는 -CONH- 또는 -SO₂NH-⁻고;

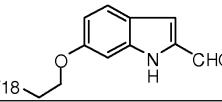
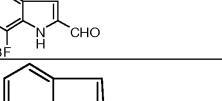
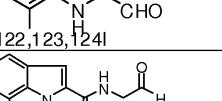
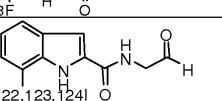
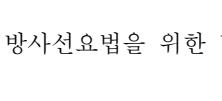
[0193]

q 및 r은 각각 독립적으로 정수 0 또는 1이되, 단, r이 0인 경우에는 q도 또한 0이고;

[0194]

인돌 고리는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환되며, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0195] 화학식 Ii^{*}의 특정 화합물은 다음을 포함한다.

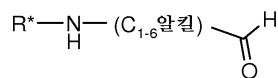
화합물 번호	구조식
31	
32	
33	
34	
35	

[0196]

[0197] 한 측면에서, 본 발명의 방사선요법을 위한 방법에 사용되는 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IIc 내지 IIIi로부터 선택된 화합물이다.

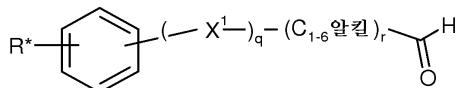
[0198]

<화학식 IIc>



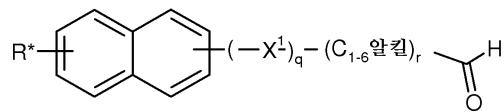
[0199]

<화학식 IIId>



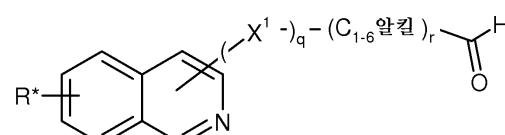
[0200]

<화학식 IIe>



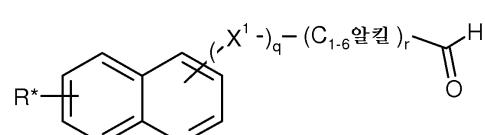
[0201]

<화학식 IIIf>



[0202]

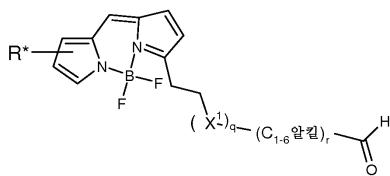
<화학식 IIig>



[0203]

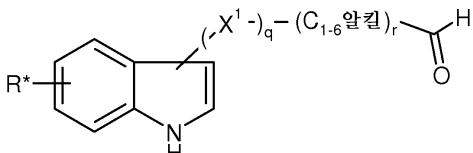
[0208]

<화학식 IIh>



[0209]

<화학식 IIIi>



[0211]

상기 식에서,

[0212]

R*, X¹, q 및 r은 상기 정의된 바와 같고, 각각의 아릴기는 임의로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬 및 -NR¹R²로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖고, 여기서 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0214]

화학식 Ic 내지 IIi, Ic* 내지 IIi*, 및 IIc 내지 IIIi의 특정 화합물은 신규하며, 따라서 본 발명의 추가 측면을 이룬다.

[0215]

화학식 I 및 II의 화합물 뿐만 아니라, 그의 더욱 구체적인 측면은 예를 들어 하기 및 실시예에 기재된 바와 같은 통상의 기술에 의해 제조될 수 있다. 방사선영상화 잔기 또는 광학 영상화 잔기의 화학식 I의 화합물로의 도입, 또는 방사선요법 잔기의 화학식 II의 화합물로의 도입은 적합하게는 가능한 한 합성이 거의 끝날 때 수행하여, 그의 불필요한 감쇠 또는 손실을 피하도록 한다.

[0216]

¹¹C 표지는 ¹¹C-표지화제에 의해 본 발명의 화합물에 도입될 수 있으며, 즉, 전구체 중의 관능기와 반응할 수 있는 작은 반응성 분자에 의해 본 발명의 화합물에 도입될 수 있다. 이러한 표지화제의 예로는 [¹¹C]이산화탄소, [¹¹C]일산화탄소, [¹¹C]메탄, [¹¹C]메틸 요오다이드, [¹¹C]포스겐, [¹¹C]시아나이드, [¹¹C]시안아미드 및 [¹¹C]구아니딘을 포함한다. 이들 중에서 가장 일반적으로 사용되는 것은 [¹¹C]이산화탄소 및 [¹¹C]메틸 요오다이드이다. 이러한 ¹¹C-표지화 기술의 철저한 검토는 문헌 [Antoni et al., "Aspects on the the Synthesis of ¹¹C-Labelled Compounds" in Handbook of Radiopharmaceuticals, Ed. M.J. Welch and C.S. Redvanly (2003, John Wiley and Sons)]에서 확인할 수 있다.

[0217]

¹¹C는 각각 미량의 O₂ 또는 H₂를 가진 N₂ 표적 기체로부터 ¹⁴N(p, α)¹¹C 핵 반응을 통해 ¹¹CO₂ 또는 ¹¹CH₄로서 생성된다 (문헌 [Bida et al., Radiochim. Acta., 27 91979) 181]). ¹¹CO₂ 또는 ¹¹CH₄는 유용한 ¹¹C-표지화제, 예컨대 [¹¹C]메틸 요오다이드로 전환될 수 있다.

[0218]

[¹¹C]메틸 요오다이드는 일반적으로 탄소, 질소, 산소 또는 황 친핵체, 예를 들어 아민 또는 히드록시 기의 [¹¹C]메틸화를 달성하는데 사용된다. [¹¹C]메틸 요오다이드에서 친전자성 탄소의 반응성은 예를 들어 [¹¹C]메틸 트리플레이트로의 전환에 의해 증가될 수 있다 (문헌 [(Holschbach and Schuller, Appl. Radiat. Isot., 44 (1993), 897]). 대안적으로, [¹¹C]메틸 요오다이드는 친핵성 [¹¹C]메틸 리튬 또는 리튬 [¹¹C]메틸(2-티에닐)큐프레이트로 전환될 수 있으며, 이는 [¹¹C]메틸화에 의해 표지될 수 있는 관능기의 범위를 넓혀 준다. [¹¹C]메틸 요오다이드는 또한 추가의 표지화제, 예컨대 [¹¹C]메틸하이포플루오라이트, 트리페닐아르소늄 [¹¹C]메틸라이드 또는 [¹¹C]메틸마그네슘 요오다이드로 전환될 수 있다. [¹¹C]메틸화는 용매, 예컨대 디메틸су 폭시드, 디메틸포름아

미드, 아세토니트릴 또는 아세톤 중에서, 염기, 예를 들어 탄산칼륨, 수산화나트륨 또는 수소화나트륨의 존재 하에 적절한 전구체를 용해시키는 용액상에서 수행될 수 있다. 대안적으로, [¹¹C]메틸화제에 통과하기 전에 전 구체를 먼저 고정시키기 위해, [¹¹C]메틸화를 고체 지지체, 예컨대 HPLC 루프 또는 고체상 추출 카트리지를 이용하여 수행할 수 있다.

[0219] 고급 [¹¹C]알킬 할라이드, 예컨대 [¹¹C]에틸요오다이드 또는 벤질 할라이드는, [¹¹C]이산화탄소로부터 그리냑(Grignard) 시약과 반응시킨 후, 수소화알루미늄리튬에 의한 환원, 및 할로겐화, 예를 들어 요오드화수소산에 의한 요오드화에 의해 제조될 수 있다. 이러한 할라이드는 탄소, 질소, 산소 또는 황 친핵체의 알킬화를 위한 [¹¹C]메틸 요오다이드와 유사한 방식으로 사용된다.

[0220] [¹¹C]아실 클로라이드, 예컨대 아세틸 클로라이드, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 및 푸로일 클로라이드는 예를 들어 문헌 [McCarron *et al.*, J. Labelled Compd. Radiopharm., 38, 941-953]에 기재된 바와 같이 카르보닐 위치의 표지화를 위해 사용될 수 있다. 카르보닐 위치는 또는 [¹¹C]포스겐 또는 [¹¹C]일산화탄소를 사용하여 표지될 수 있다.

[0221] [¹¹C]시아노겐 브로마이드는 거대분자의 비특이적 표지화를 위해, 및 각각 아민, 알콜 및 티올과의 반응에 의해 시안아미드, 시아네이트 및 티오시아네이트의 화학 선택적 표지화를 위해 사용될 수 있다.

[0222] 방향족 고리에서의 [¹¹C]표지의 도입은 문헌 [Moding *et al.*, (2000) J. Labelled Compd. Radiopharm. 39, 585-600]의 방법에 의해 달성될 수 있고, 헤테로시클릭 고리에서의 도입은 문헌 [Thorell *et al.*, (1998), J. Labelled Compd. Radiopharm. 41, 345-353]의 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0223] ¹⁸F는 친핵성 또는 친전자성 불소화 방법에 의해 본 발명의 화합물에 도입될 수 있다. 불소는 직접적으로, 예를 들어 [¹⁸F]플루오라이드에 의한 이탈기의 친핵성 변위에 의해, 또는 ¹⁸F-불소화 표지화제 (이는 제조된 다음, 제2 반응, 예컨대 알킬화에 의해 표적 분자에 부착됨)에 의해 도입될 수 있다.

[0224] [¹⁸F]플루오라이드는 편리하게는 (p,n)-핵 반응을 이용하는 ¹⁸O-풍부한 물로부터 제조되고 (문헌 [Guillaume *et al.*, Appl. Radiat. Isot. 42 (1991) 749-762]), 일반적으로 칼륨 염으로서 단리하여, 이를 건조시키고, 상 전 이제, 예컨대 테트라알킬암모늄 염 또는 아미노폴리에테르 (예를 들어, 크립토픽스 2.2.2)로 가용화시킨다. 이탈기, 종종 술포네이트 에스테르, 예컨대 p-톨루엔술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트 또는 메탄술포네이트, 니트로, 트리C₁₋₄알킬암모늄기 또는 할로기, 예컨대 요오도 또는 브로모의 친핵성 변위는 전형적으로 승온에서, 예를 들면 80 내지 160°C에서, 적합하게는 60 내지 120°C에서 10 내지 30 분 동안 가열에 의해, 또는 극성 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디메틸су 폭시드 또는 디메틸포름아미드 중에서 마이크로파 가열에 의해 달성될 수 있다.

[0225] 유용한 [¹⁸F]표지화제로는 [¹⁸F]플루오로알킬할라이드, 예컨대 [¹⁸F]플루오로프로필브로마이드가 있다. 이들은 적절한 전구체에 커플링되기 전에 [¹⁸F]플루오라이드에 의한 적합한 이탈기의 친핵성 변위에 의해 통상적으로 제조된다.

[0226] 친전자성 [¹⁸F]불소화는 ¹⁸F₂를 이용하여 수행될 수 있고, 대안적으로 ¹⁸F₂는 [¹⁸F]아세틸하이포플루오라이트 (문헌 [Lerman *et al.*, Appl. Radiat. Isot. 49 (1984), 806-813]) 또는 N-[¹⁸F]플루오로피리디늄 염 (문헌 [Oberdorfer *et al.*, Appl. Radiat. Isot. 39 (1988), 806-813])으로 전환될 수 있다. 이러한 친전자성 시약을 사용하여, 이중 결합 부가, 방향족 치환 반응, 예를 들어 트리알킬 주석 또는 수은 기의 치환, 또는 탄소음이온의 불소화를 수행함으로써 ¹⁸F를 도입할 수 있다.

[0227] ⁷⁶Br은 통상적으로 반응 ⁷⁶Se(p,n)⁷⁶Br에 의해 생성되며 (문헌 [Friedman *et al.*, J Label Compd Radiopharm, 1982, 19, 1427-8]), 브로마이드 염, 예컨대 브롬화암모늄 또는 브롬화나트륨으로 사용된다. ¹²⁴I는 일반적으로 반응 ¹²⁴Te(p,n)¹²⁴I에 의해 수득되며, 요오다이드 염, 예컨대 요오드화나트륨으로 사용된다. 브롬 및 요오드의 다른 동위원소는 유사하게 제조될 수 있다. 방사성브로모 및 방사성요오도는 일반적으로 산화제, 예컨대 퍼아

세트산, N-클로로숙신이미드 및 N-클로로톨릴술폰아미드 (예를 들어, 클로르아민-T 또는 요오도겐)의 존재 하에 트리알킬주석 전구체, 예컨대 트리부틸스탄닐 화합물의 친전자성 브롬화 또는 요오드화에 의해, 또는 간접적인 방법, 예컨대 비-극한 온도에서 적합한 용매, 예컨대 수성 완충액 중에서 볼튼 헌터(Bolton Hunter) 시약의 사용에 의해 유기 분자에 도입된다. 방사성 할로겐화 방법은 문헌 [Bolton, J Label. Compd Radiopharm 2002, 45, 485-528]에서 검토되었다.

[0228] 방사성금속은 상기 기재된 바와 같이 칠레이팅기에 도입될 수 있다.

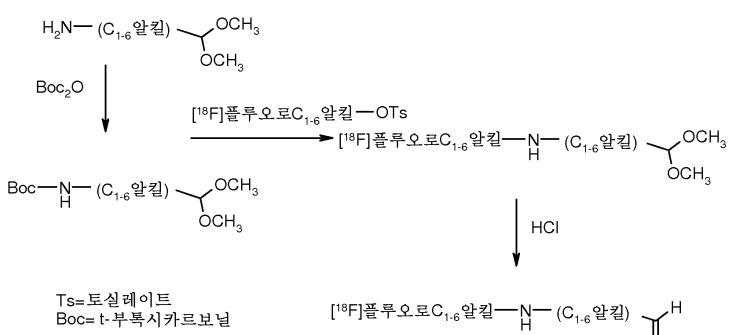
[0229] 광학 영상화 잔기는 적절한 전구체에 접합되어 통상적인 방법에 의해 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Achilefu, Technol.Cancer.Res.Treat., 3, 393-409 (2004)]; [Li et al., Org.Lett., 8(17), 3623-26 (2006)]; 및 [Bullock et al., J.Med.Chem., 48, 5404-5407 (2005)] 참조). 시아닌 염료의 접합을 위한 일반적 방법은 문헌 [Licha et al., Topics Curr.Chem., 222, 1-29 (2002)]; [Adv.Drug Deliv.Rev., 57, 1087-1108 (2005)]에 기재되어 있다. 형광 염료 표지화 시약을 사용한 표지화에 대한 검토 및 예에 대해서는 문헌 ["Non-Radioactive Labelling, a Practical Introduction", Garman, A.J. Academic Press, 1997]; ["Bioconjugation - Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences", Aslam, M. and Dent, A., Macmillan Reference Ltd., (1998)]을 참조한다.

[0230] 광학 영상화 잔기를 본 발명의 화합물에 도입하는데 적합한 시약은 지이 헬스케어 리미티드(GE Healthcare Limited), 아토-텍(Atto-Tec), 다이오믹스(Dyomics), 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes) 등으로부터 상업적으로 입수 가능하다. 대부분의 이러한 염료는 NHS (N-히드록시 숙신이미드) 활성화된 에스테르로서 입수 가능하다.

[0231] 화학식 I의 화합물로의 방사선영상화 잔기 또는 광학 영상화 잔기의 도입, 또는 화학식 II의 화합물로의 방사선요법 잔기의 도입 동안에, 원치 않는 부반응을 피하기 위해, 알데히드 관능기를 임의로 보호기로 차단시킨다. 이러한 목적에 적합한 보호기는 아세탈, 예컨대 $-\text{CH}(-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{알킬}-\text{O}-)$ (예를 들어, $-\text{CH}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$; 또는 $-\text{CH}(\text{OC}_{1-4}\text{알킬})_2$ (예를 들어, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$)이다. 후속적인 탈보호에 의한 유리 알데히드의 형성은 산으로의 처리와 같은 표준 방법을 이용하여 달성할 수 있다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물로의 방사선영상화 잔기 또는 광학 영상화 잔기의 도입, 또는 화학식 II의 화합물로의 방사선요법 잔기의 도입 동안에, 알데히드는 보호되지 않은 유리 형태로 존재한다.

[0232] 화학식 Ic^{*}의 화합물은 반응식 1에 따라 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 유사한 화학에 대한 추가의 상세한 내용은 WO1996/036344; 문헌 [Zhurnal Obshchei Khimii; 19; 1949, 110]; [Chem.Abstr. 1949; 6164]; 및 WO2004/9528 A1에서 확인할 수 있다. 출발 아민은 시판되는 것이다.

[0233] <반응식 1>

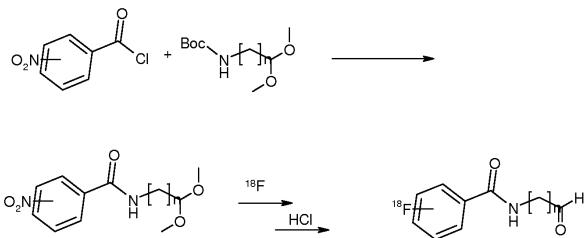


[0234]

[0235] 화학식 Id^{*}의 화합물은 반응식 2 또는 3에 따라 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0236]

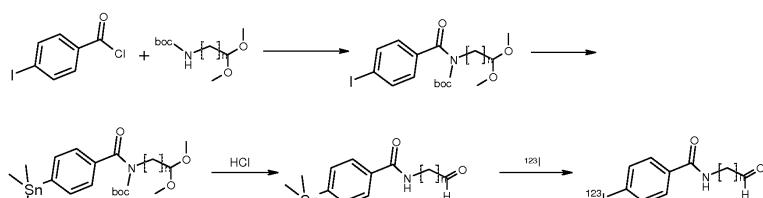
<반응식 2>



[0237]

[0238]

<반응식 3>



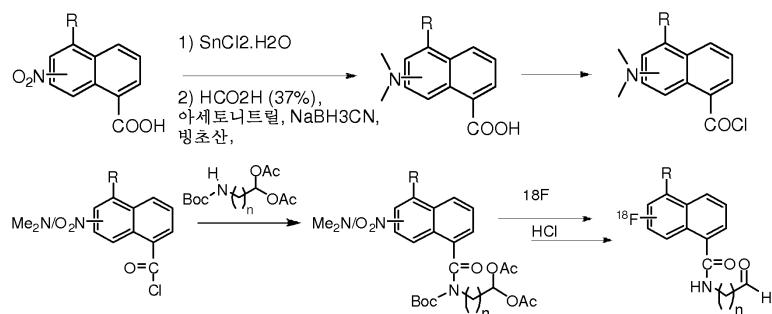
[0239]

[0240]

화학식 Ie^{*}의 화합물은 반응식 4 내지 7에 따라 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 유사한 화학에 대한 추가의 상세한 내용은 WO 2005/021553 A1; 문헌 [Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691-2693]; 및 WO1996/036344에서 확인할 수 있다.

[0241]

<반응식 4>



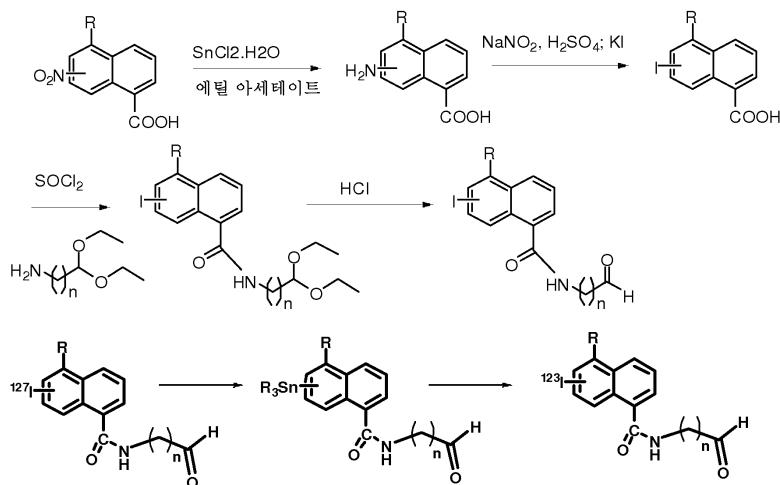
R = H, 알킬, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, Br, Cl, I

n = 1-4

[0242]

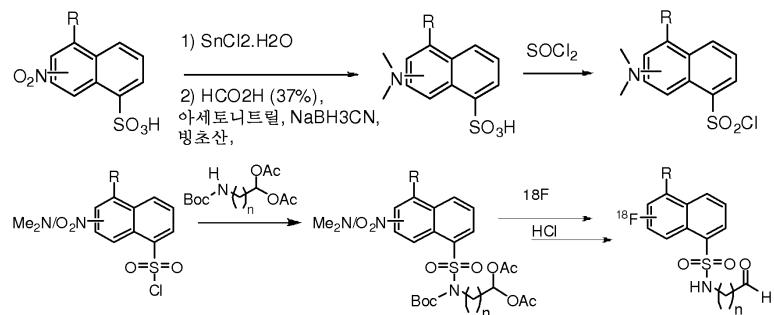
[0243]

<반응식 5>



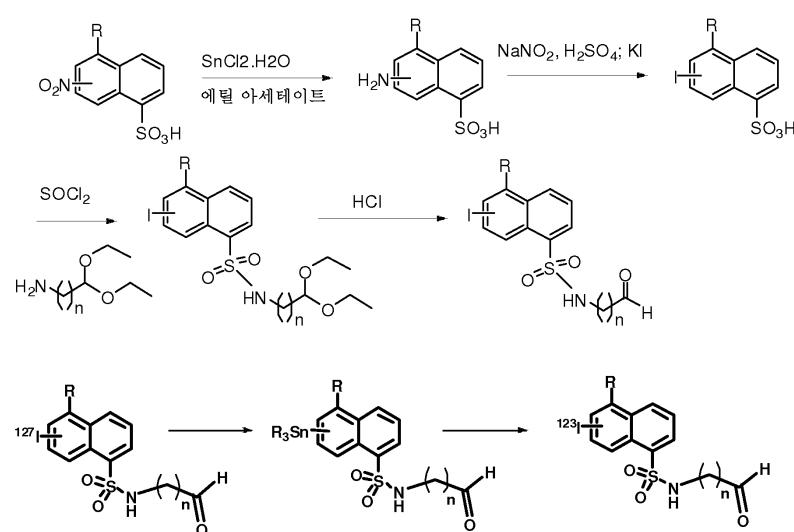
[0244]

[0245] <반응식 6>



[0246]

[0247] <반응식 7>



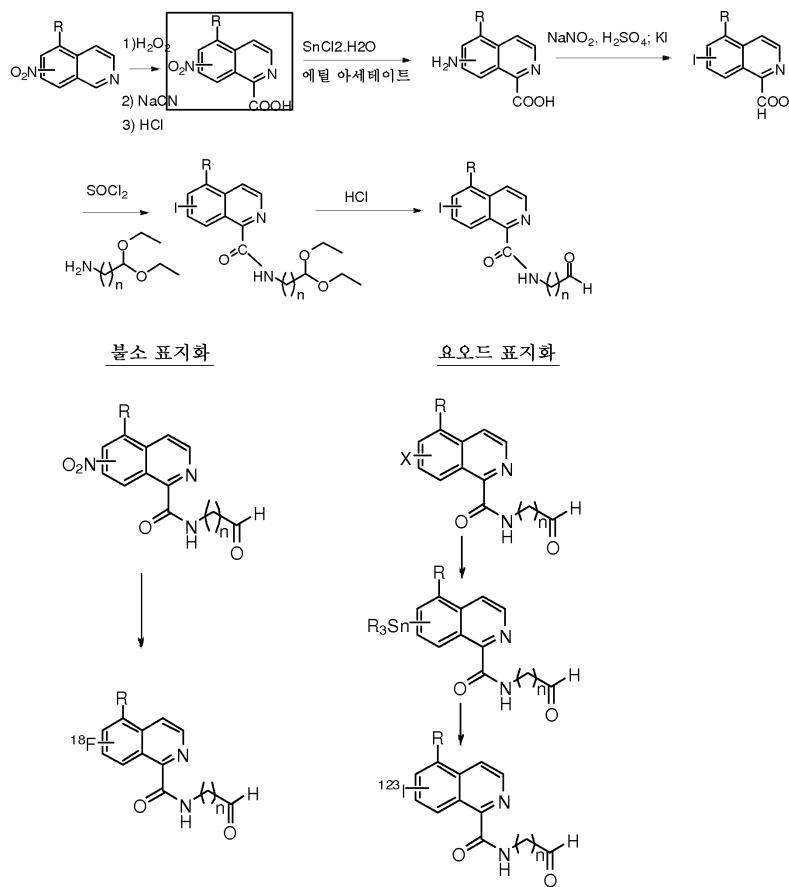
[0248]

화학식 If^{*}의 화합물은 반응식 8 또는 9에 따라 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 유사한 화학식

대한 추가의 상세한 내용은 문헌 [JOC, December, 4571-79, 1962]; [Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691-2693]; 및 WO1996/036344에서 확인할 수 있다.

[0250]

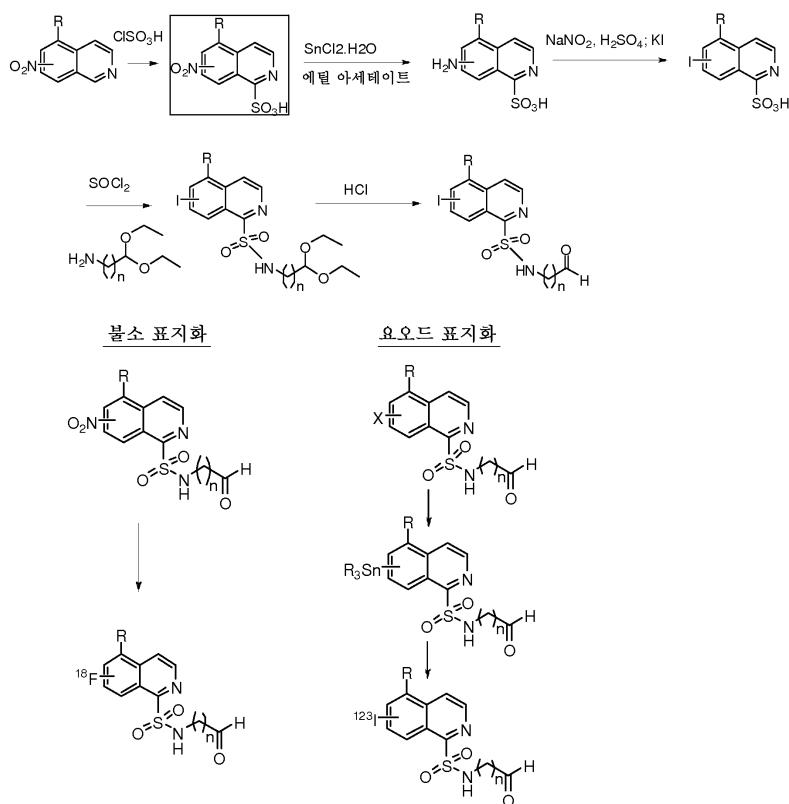
<반응식 8>



[0251]

[0252]

<반응식 9>



$\text{R} = \text{H}, \text{알킬}, \text{NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$
 $n = 1-4$

[0253]

[0254]

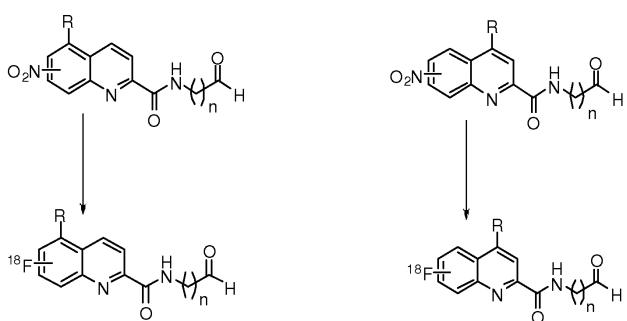
유사한 화학에 대한 추가의 상세한 내용은 문헌 [J. Chem. Soc. (C), 1968, 1265-1267]; [Chem Ber., 53, 1920, 1021]; [Tet Lett., 42, 2001, 101701020]; [Tetrahedron Letters 45 (2004) 6607-6609]; [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1985, 659]; [JOC, December, 4571-79, 1962]; [Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691-2693]; WO1996/036344; 및 [Nucl. Med. Biol. Vol. 20, number 1, pp. 13-22, 1993]에서 확인할 수 있다.

[0255]

화학식 If^{*}의 화합물은 반응식 10 내지 12에 따라 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 출발 물질은 시판되는 상용하는 니트로-퀴놀린-2-카르복실산으로부터 상기 기재된 화학과 유사하게 수득될 수 있다. 유사한 화학에 대한 추가의 상세한 내용은 문헌 [Tetrahedron Letters 44 (2003) 2691-2693]; WO1996036344; [Nucl. Med. Biol. Vol. 20, number 1, pp. 13-22, 1993]에서 확인할 수 있다.

[0256]

<반응식 10>

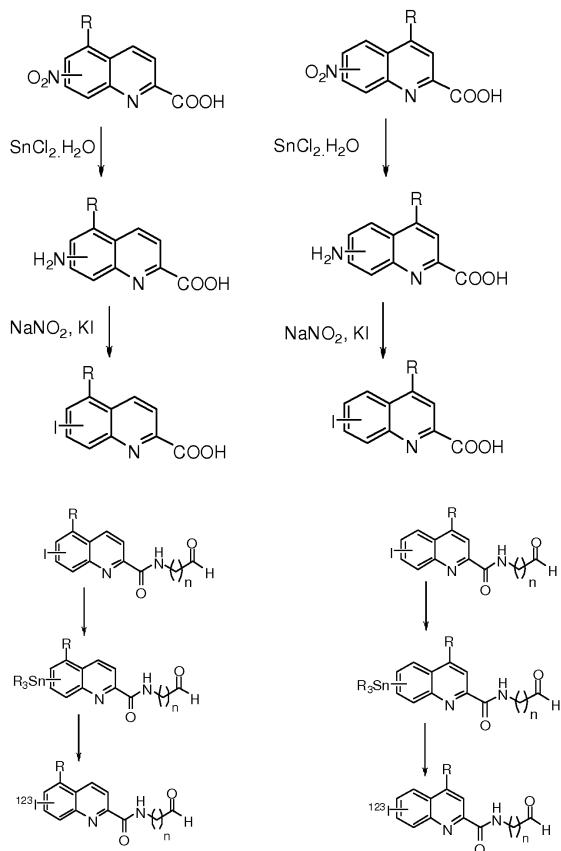


$\text{R} = \text{H}, \text{알킬}, \text{NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$
 $n = 1-4$

[0257]

[0258]

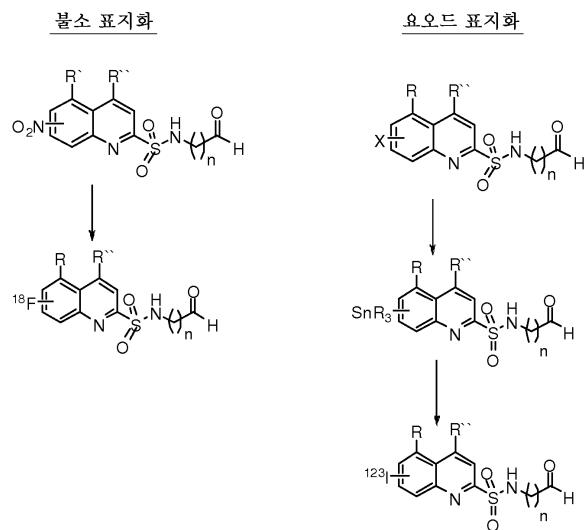
<반응식 11>



$R = H, \text{알킬}, \text{NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$
 $n = 1-4$

[0259]

[0260] <반응식 12>



$R' = H, \text{알킬}, \text{NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$
 $R'' = H, \text{알킬}, \text{NHCH}_3, \text{NHCH}_2\text{CH}_3, -\text{N}(\text{CH}_3)_2, -\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$
 $n = 1-4$

[0261]

[0262]

출발 물질은 시판되는 니트로-퀴놀린-2-술폰산으로부터 상응하는 술포닐 클로라이드로의 전환에 이어, 아미노알킬 알테하드 디에틸 아세탈과 반응시킨 다음, 가수분해시킴으로써 제조될 수 있다.

[0263]

화학식 I, Ia 내지 II, IC^{*} 내지 II^{*}, II, IIc 내지 III^{*}의 화합물, 또는 이들의 염 또는 용매화물은 바람직하게는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제로서 생체내 사용을 위해 투여되고, 따라

서 이러한 제제는 본 발명의 추가 측면을 이룬다. 본 발명에서 "제약 제제"는 포유동물, 적합하게는 인간에게로의 투여에 적합한 형태로 유효량의 화학식 I, Ia 내지 II, IIc 내지 III의 화합물, 또는 이들의 염 또는 용매화물을 포함하는 제제로서 정의된다. "제약상 허용되는 부형제"는 제제가 생리학적으로 관용성이도록, 즉, 독성 또는 과도한 불편함 없이 포유동물 신체에 투여될 수 있도록, 본 발명의 화합물이 혼탁 또는 용해될 수 있는 유체, 특히 액체이다. 제약상 허용되는 부형제는 적합하게는 주사 가능한 담체 액체, 예컨대 멸균, 발열원 무함유 주사용수; 수용액, 예컨대 염수 (유리하게는 주사를 위한 최종 제제가 등장성이도록 균형화될 수 있음); 하나 이상의 장강성 조정 물질의 수용액 (예를 들어, 혈장 양이온과 생체적합성 반대이온의 염), 당 (예를 들어, 글루코스 또는 수크로스), 당 알콜 (예를 들어, 소르비톨 또는 만니톨), 글리콜 (예를 들어, 글리세롤), 또는 다른 비이온성 폴리올 물질 (예를 들어, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌 글리콜 등)이다. 바람직하게는 제약상 허용되는 부형제는 발열원 무함유 주사용수 또는 등장성 염수이다.

[0264] 제약 제제는 임의로 추가의 부형제, 예컨대 항미생물성 보존제, pH-조정제, 충전제, 안정화제 또는 삼투질농도 조정제를 함유할 수 있다. 용어 "항미생물성 보존제"는 잠재적으로 해로운 미생물, 예컨대 박테리아, 효모 또는 곰팡이의 성장을 억제하는 작용제를 의미한다. 항미생물성 보존제는 또한 사용된 투여량에 따라 일부 멸균 특성을 나타낼 수 있다. 본 발명의 항미생물성 보존제(들)의 주요 역할은 제약 제제 중의 임의의 이러한 미생물의 성장을 억제하는 것이다. 그러나, 항미생물성 보존제는 또한 임의로 투여전에 상기 제약 제제를 제조하는데 사용되는 키트의 하나 이상의 성분 중의 잠재적으로 해로운 미생물의 성장을 억제하는데 사용될 수 있다. 적절한 항미생물성 보존제(들)로는 파라벤, 즉, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸 파라벤 또는 이들의 혼합물; 벤질 알콜; 폐놀; 크레졸; 세트리미드 및 티오메르살이 있다. 바람직한 항미생물성 보존제(들)는 파라벤이다.

[0265] 용어 "pH-조정제"는 제약 제제의 pH가 인간 또는 포유동물 투여를 위해 허용되는 한계 (대략 pH 4.0 내지 10.5) 내에 있는 것을 보장하는데 유용한 화합물 또는 화합물들의 혼합물을 의미한다. 적절한 이러한 pH-조정제는 제약상 허용되는 완충액, 예컨대 트리신, 포스페이트 또는 트리스(TRIS) [즉, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄] 및 제약상 허용되는 염기, 예컨대 탄산나트륨, 중탄산나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 제약 제제가 키트 형태로 사용되는 경우, 키트의 사용자가 다중-단계 절차의 일부로서 pH를 조절할 수 있도록, 임의로 pH 조정제가 분리된 바이알 또는 용기로 제공될 수 있다.

[0266] 용어 "충전제"는 생성 및 동결건조 동안에 물질의 취급을 용이하게 할 수 있는 제약상 허용되는 벌킹제를 의미한다. 적합한 충전제는 무기 염, 예컨대 염화나트륨 및 수용성 당 또는 당 알콜, 예컨대 수크로스, 말토스, 만니톨 또는 트레할로스를 포함한다.

[0267] 방사선 영상화 또는 방사선요법을 위한 방법에서의 투여는 바람직하게는 제약 제제를 수용액으로서 주사함으로써 수행된다. 그러한 제제는 임의로 상기 기재된 바와 같은 추가의 부형제, 예컨대 더욱 전형적으로 하나 이상의 부형제, 예컨대 완충액; 제약상 허용되는 가용화제 (예를 들어, 시클로덱스트린 또는 계면활성제, 예컨대 풀루로닉, 트윈 또는 인지질); 제약상 허용되는 안정화제 또는 항산화제 (예컨대, 아스코르브산, 젠티스산 또는 파라-아미노벤조산)를 함유할 수 있다. 광학 영상화 방법을 위해, 본 발명의 제약 제제는 국소로 투여될 수 있다.

[0268] 본 발명의 제약 제제는 전형적으로, 주사기 또는 캐뉼라에 의한 용액의 첨가 및 배출을 허용하면서, 멸균 완전성 및/또는 방사성 안전성의 유지를 허용하는 밀폐된 용기를 임의로 불활성 헤드스페이스 기체 (예를 들어, 질소 또는 아르곤)와 함께 포함하는 적절한 바이알 또는 용기로 공급된다. 바람직한 이러한 용기는 기밀 차폐막이 오버실 (전형적으로 알루미늄의)로 크림핑되어 있는 격벽-밀봉 바이알이다. 차폐막 (예를 들어, 크림핑된 격벽 밀봉 차폐막)은 멸균 완전성을 유지하면서 피하 니들로 1회 또는 수회 천공하는데 적합하다. 이러한 용기는, 차폐막이 경우에 따라 진공을 견딜 수 있고 (예를 들어, 헤드스페이스 기체를 바꾸거나, 용액을 탈기시킴), 외부 대기 기체, 예컨대 산소 또는 수증기의 진입을 허용하지 않고도 압력의 감소와 같은 압력 변화를 견딜 수 있다는 추가의 이점을 갖는다.

[0269] 바람직한 다중 용량 용기는 다중 환자 용량을 함유하는 단일 벌크 바이알 (예를 들어, 10 내지 30 cm³ 부피)을 포함하며, 이로써 단일 환자 용량은 임상적 상황에 적합하도록 제제의 유효 수명 동안에 다양한 시간 간격으로 임상적 등급 주사기로 배출될 수 있다. 예비-충전 주사기는 단일 인간 용량 또는 "단위 용량"을 함유하도록 설계되고, 따라서 바람직하게는 임상적 사용에 적합한 일회용 또는 다른 주사기이다. 본 발명의 제약 제제는 바람직하게는 단일 환자에 대해 적합한 투여량을 가지며, 상기 기재된 바와 같은 적합한 주사기 또는 용기로 제공된다.

[0270] 본 발명의 제약 제제는 목적하는 멸균 비-발열성 생성물을 제공하도록 무균 제조 (즉, 클린 룸) 조건 하에서 제

조될 수 있다. 주요 성분, 특히 부형제, 및 제약 제제와 접촉하는 장치의 일부분 (예를 들어, 바이알)이 멸균 성인 것이 바람직하다. 제약 제제의 성분은 멸균 여과, 예를 들어 감마선 조사, 오토클레이빙, 열 건조 또는 화학처리 (예를 들어, 에틸렌 옥시드 처리)를 이용하는 최종 멸균을 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의해 멸균 될 수 있다. 최소 횟수의 작업이 수행되도록 일부 성분을 사전에 멸균시키는 것이 바람직하다. 그러나, 예방 조치로서, 제약 제제의 제조에서 마지막 단계로서 적어도 멸균 여과 단계를 포함시키는 것이 바람직하다.

[0271] 화학식 I, Ia 내지 Ii, Ic^{*} 내지 IIi^{*} 또는 II, IIc 내지 IIIi의 화합물, 또는 이들의 염 또는 용매화물의 "유효 양"은 생체내 영상화 (PET, SPECT 또는 광학)에 사용하기에 또는 방사선요법에 사용하기에 효과적인 양을 의미 하며, 이는 당업계에서 숙련된 의사에게 명백한 바와 같이 투여될 정확한 화합물, 대상체 또는 환자의 체중, 및 다른 변수에 따라 달라질 것이다. 방사성 표지된 본 발명의 화합물은 PET 또는 SPECT 영상화를 위해 목적하는 신호를 수득하는데 충분한 양으로 대상체에게 투여될 수 있으며, 일반적으로 70 kg의 체중에 대해서는 0.01 내지 100 mCi, 바람직하게는 0.1 내지 50 mCi의 전형적인 방사성핵종 투여량이 충분할 것이다. 마찬가지로, 방사 선요법을 위해 골수에 대한 최대 관용성 용량 (전형적으로 200-300 cGy)을 초과하지 않는 허용되는 용량이 사용 된다.

[0272] 본 발명의 추가 측면에서, 의약으로 사용하기 위한, 특히 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 화학식 I, Ia 내지 Ii, Ic^{*} 내지 IIi^{*} 또는 II, IIc 내지 IIIi의 화합물, 또는 이들의 임의의 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0273] <실시예>

[0274] 본 발명은 예시적으로 설명되며, 하기 약어를 사용하였다:

[0275] DMF: N,N'-디메틸포름아미드;

[0276] TFA: 트리플루오로아세트산;

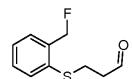
[0277] min(s): 분

[0278] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피;

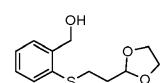
[0279] THF: 테트라하이드로푸란;

[0280] NMR: 핵 자기 공명

실시예 1: 2-[2-(2-플루오로메틸-페닐술파닐)-에틸]-알데히드의 제조

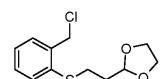


1a) [2-(2-[1,3]디옥솔란-2-일에틸술파닐)페닐]메탄올의 합성



[0285] 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥솔란 (223 μl , 1.86 mmol)을 DMF 중 2-메르캅토벤질 알콜 (52.3 mg, 0.37 mmol) 및 탄산칼륨 (102.3, 0.74 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, DMF를 감압하에 증발시키고, 조 생성물을 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (비탁(Vydac) 218TP1022 칼럼; 용매 A = 물/0.1% TFA 및 B = CH₃CN/0.1% TFA; 구배 10-50% B (40분에 걸쳐); 유량 1.0 ml/분; 214 nm에서 검출). 65.1 mg 수율의 정제된 물질을 수득하였다 (분석용 HPLC: 비탁 218TP54 칼럼; 용매: A = 물/0.1% TFA 및 B = CH₃CN/0.1% TFA; 구배 10-50% B (20 분에 걸쳐); 유량 1.0 ml/분; 214 및 254 nm에서 검출된 체류 시간 15.017 분).

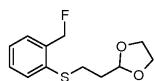
1b) 2-[2-(2-클로로메틸-페닐술파닐)-에틸]-[1,3]디옥솔란의 합성



[0288] 메실 클로라이드 (65 μl , 0.83 mmol)를 THF 중 [2-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸술파닐)-페닐]-메탄올 (40 mg,

0.17 mmol) 및 트리에틸 아민 ($116 \mu\text{l}$, 0.83 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5 일 후, 침전물을 여과하고, THF를 감압하에 증발시키고, 조 생성물을 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (비탁 218TP1022 칼럼; 용매 A = 물/0.1% TFA 및 B = $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA; 구배 40-80% B (40 분에 걸쳐); 유량 10 ml/분; 254 nm에서 검출). 분획들을 밤새 냉장고에 두고, 아세토니트릴 상에 디에틸 에테르를 첨가하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 증발시켰다. 24.5 mg 수율의 정제된 물질을 수득하였다 (분석용 HPLC: 비탁 218TP54 칼럼; 용매: A = 물/0.1% TFA 및 B = $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA; 구배 40-80% B (20 분에 걸쳐); 유량 1.0 ml/분; 214 및 254 nm에서 검출된 체류 시간 10.4 분). 구조는 NMR에 의해 확인하였다.

[0289] 1c) 2-[2-(2-플루오로메틸-페닐술파닐)-에틸]-[1,3]디옥솔란의 합성

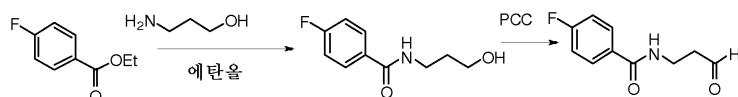


[0290]

[0291] 불화칼륨 (3.5 mg, 0.060 mmol) 및 크립토핀스 222 (22.5 mg, 0.060 mmol)를 아세토니트릴 (1 ml)에 용해시키고, 아세토니트릴 (1 ml) 중 2-[2-(2-클로로메틸-페닐술파닐)-에틸]-[1,3]디옥솔란 (7.7 mg, 0.030 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 70°C로 가열하였다. 조 생성물을 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (비탁 218TP1022 칼럼; 용매 A = 물/0.1% TFA 및 B = $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA; 구배 40-80% B (40 분에 걸쳐); 유량 10 ml/분; 254 nm에서 검출). 분획들을 밤새 냉장고에 두고, 아세토니트릴 상에 디에틸 에테르를 첨가하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 증발시켰다. (분석용 HPLC: 비탁 218TP54 칼럼; 용매: A = 물/0.1% TFA 및 B = $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA; 구배 40-80% B (20 분에 걸쳐); 유량 1.0 ml/분; 214 및 254 nm에서 검출된 체류 시간 9.200 분). 구조는 NMR에 의해 확인하였다.

[0292] 3-(2-플루오로메틸-페닐술파닐)-프로피온알데히드 (0.81 mg, 0.0034 mmol) 상의 보호기는 아세토니트릴 중 1N HCl (1:1) 0.1 ml를 이용하여 30 분 동안 제거하였다.

[0293] 실시예 2. (1-포르밀에틸)-4-플루오로벤즈아미드의 합성



[0294]

[0295] 2a. (1-히드록시프로필)-4-플루오로벤즈아미드의 제조

[0296] 질소가 제공된 건조 100 ml 3목 등근 바닥 플라스크 (RBF)에, 5.68 g (0.07562 mol)의 3-아미노-1-프로판올, 100 ml의 건조 에틸 아세테이트 중 12.68 g의 TEA를 첨가하고, 0-5°C로 냉각시켰다. 이어서, 에틸 아세테이트 중 4-플루오로벤조일 클로라이드 (10 g, 0.0630 mol)를 30 분에 걸쳐 적가하고, 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터링하였다. 반응을 완료한 후, 에틸 아세테이트를 완전히 증류시키고, 잔류물을 에틸아세테이트로 다시 추출하고, 물로 세척하고, 중탄산나트륨 용액으로 희석하고, 건조시켰다. 이어서, 에틸 아세테이트 층을 증류시키고, 잔류물을 용리액으로서 메탄올 디클로로메탄 (5-20%)을 사용하는 실리카 칼럼에 의해 정제하였다.

수율 : 5.86g

(50%); 순도 : 93.9%; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.6(d, 2H, CH_2), 3.8(d, 2H, CH_2), 7.01(s, 1H, NH), 7.1(d, 2H, ArH), 7.8(d, 2H, ArH); MS: 198(M+1)

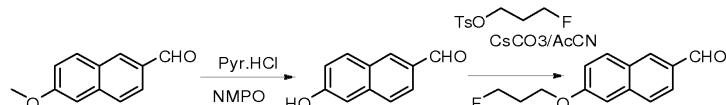
[0297]

[0298] 2b. (1-포르밀에틸)-4-플루오로벤즈아미드의 제조

[0299] 질소가 제공된 건조 50 ml 3목 RBF에, 32 ml의 건조 디클로로메탄 중 3.2 g의 PCC (0.0148 mol) 및 2.0 g의 실리카 겔을 첨가하고, -5 내지 -10°C로 냉각시켰다. 이어서, 디클로로메탄 중 2.0 g (0.01014 mol)의 (1-히드록시프로필)-4-플루오로벤즈아미드를 30 분에 걸쳐 적가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 디클로로메탄을 완전히 증류시키고, 잔류물을 실리카 칼럼을 2회 사용하는 콤비플래쉬에 의해 정제하였다. 사용된 용리액은 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올이었다.

[0300] 수율: 0.2g (10%); 순도: 89%; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.8 (d, 2H, CH_2), 3.8(d, 2H, CH_2), 6.8(s, 1H, NH), 7.1(d, 2H, ArH), 7.8(d, 2H, ArH); 10.0 (s, 1H, CHO) MS: 314 (M+1)

실시예 3. 6-(1-플루오로프로필옥시)-2-나프트알데히드의 합성



3a. 6-히드록시-2-나프트알데히드의 제조

[0304] 25 mL 단일 목 RBF에서, 5 mL의 NMPO 중 6-메톡시-2-나프트알데히드 (0.5 g, 0.00268 mol), 피리딘 히드로클로라이드 (1.24 g, 0.0107 mol)를 110°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증류하였다. 이어서, 조 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄 및 메탄올 (1-5%)을 사용하는 실리카 겔 칼럼을 통해 정제하였다.

수율: 0.23g; 순도: 99.8%; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.25 (dd, 2H, ArH), 7.7(d, 1H, ArH), 7.8(dd, 2H,

[0305] ArH), 8.3 (d, 1H, ArH), 10.1(s, 1H, CHO); MS: 173 (M+1)

3b. 6-(1-플루오로프로필옥시)-2-나프트알데히드의 제조

[0307] 25 mL 2 목 RBF에서, 5 mL의 아세토니트릴 중 6-히드록시-2-나프트알데히드 (0.1 g, 0.00058 mol), 탄산세슘 (0.22 g, 0.0012 mol)을 플루오로프로필 토실레이트 (0.140 g, 0.00060 mol)에 첨가하고, 10 시간 동안 환류하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 카테오니트릴을 증류시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증류하였다. 이어서, 조 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄 및 메탄올 (1-5%)을 사용하는 실리카 겔 칼럼을 통해 정제하였다.

수율: 0.1g; HPLC 순도: 98.2%; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.2-4.8 (m, 6H, 3 \times CH_2), 7.7(d, 1H, ArH), 7.8(dd, 2H, ArH), 8.3 (d, 1H, ArH), 10.1(s, 1H, CHO); MS: 233 (M+1)

실시예 4. 5-요오도-6-메톡시-나프탈렌-2-카르브알데히드의 합성



4a. 5-브로모-6-메톡시-나프탈렌-2-카르브알데히드의 제조.

[0312] 10 mL의 빙초산 중 브롬 (556 $\mu\ell$, 10.8 mL)을 실온에서 질소 하에서 1 시간에 걸쳐 25 mL의 빙초산 중 6-메톡시-나프탈렌-2-카르브알데히드 (2.01 g, 10.8 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 빙초산으로 세정하고, 감압하에 건조시켜, 5-브로모-6-메톡시-나프탈렌-2-카르브알데히드 (2.27 g, 79%)를 밝은 분홍색 고체로서 수득하였다.

HPLC 순도:

99.5%; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.2(s, 3H, OCH_3), 7.8(d, 1H, ArH), 8.0(dd, 2H, ArH), 8.3 (dd, 2H, ArH), 10.1(s, 1H, CHO); MS: 265.1 (M+1)

4b. 5-요오도-6-메톡시-나프탈렌-2-카르브알데히드의 제조.

[0315] 6.25 mL의 HMPA 중 5-브로모-6-메톡시-나프탈렌-2-카르브알데히드 (0.5 g, 0.00188 mol)를 요오드화구리 (1.79 g, 0.0094 mol) 및 요오드화칼륨 (0.0188 mol)에 첨가하고, 160°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 대략 20 시간 동안 유지한 다음, 묽은 HCl의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 수득한 고체를 여과하고, 용리액으로서 헥산 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 칼럼을 통해 정제하였다.

수율: 0.1g; HPLC 순도: 92.1%;

¹H-NMR(CDCl₃): 4.2(s, 3H, OCH₃), 7.8(d, 1H, ArH), 8.0(dd, 2H, ArH), 8.3 (dd, 2H, ArH), 10.1(s, 1H, CHO); MS: 313 (M+1)

[0316]

5. 내부 카르복실산 표준의 일반적 제조

[0318]

내부 표준, 예컨대 카르복실산은 옥손을 이용하여 합성하였다.

[0319]

5a. 일반적 절차: 알데히드 (0.002 mol)를 디메틸포름아미드 (DMF)에 녹이고, 거기에 옥손 (0.24 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC를 이용하여 모니터링하였다. 이어서, 중류수를 첨가하고, 수득한 고체를 여과하였다.

[0320]

5b. 정제: 이어서, 비카르보네이트를 먼저 용해시키고, 유기 불순물을 추출한 다음, pH 2.0-3.0의 묽은 염산에 의해 재침전시킴으로써, 상기 고체를 정제하였다. 모든 화합물은 HPLC 분석에 의해 95+%의 순도로 단리되었다.

[0321]

6. ALDH 활성에 대한 스크리닝

[0322]

6a. ALDH 검정

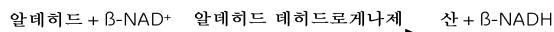
[0323]

알데히드 데히드로게나제는 기질로서 알데히드에 대해 작용하고, 이를 산 (생성물)으로 전환시키는 효소이다.

[0324]

원리:

[0325]



[0326]

사용된 약어:

[0327]

$\beta\text{-NAD}^+$ = β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드, 산화된 형태

[0328]

$\beta\text{-NADH}$ = β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드, 환원된 형태

[0329]

- ALDH 검정의 설계 및 표준화: NAD⁺에서 NADH로의 전환 이후, 전형적으로 ALDH 검정을 수행하였다.

[0330]



[0331]

NADH의 형성을 340 nm에서의 흡광도를 측정함으로써 모니터링하였다. 그러나, 이 방법을 이용하기 전에, 특히 기질 또는 생성물로부터의 흡광도에 의한 임의의 간섭을 피하기 위해, 화합물을 그의 스펙트럼 특성에 대해 스크리닝하였다.

[0332]

- 화합물의 스펙트럼 연구:

[0333]

- 흡광도 스펙트럼: 화합물을 먼저 200 nm 내지 800nm에서의 흡광도에 대해 스크리닝하였다.

[0334]

- 형광 스펙트럼: 일부 경우에, 화합물 (기질 또는 생성물)이 340 nm에서 간섭 흡광도를 갖는 것으로 연구에 의해 나타났다. 이러한 화합물은 그의 여기/방출 파장을 기록함으로써 그의 형광 특성에 대해 추가로 스크리닝 하였다.

[0335]

- 분광분석법에 의한 ALDH 검정: ALDH 검정은 특정한 파장 (흡광 또는 형광)에서 측정함으로써 기질의 사용 또는 생성물의 형성을 측정하도록 설계되었다.

[0336]

6b. 스펙트럼 연구

[0337]

화합물에 대한 모든 스펙트럼 연구는 0.1M 트리스 HCl pH 8.0 완충액에서 수행하였다. CSCT 화합물을 먼저 메탄올 (대략 2.0 mg/mL)에 용해시켰다. 화합물을 0.1M 트리스 HCl pH 8.0 완충액으로 추가로 희석하였다 (대략 20 내지 50 $\mu\text{g/mL}$ 범위의 농도). 스펙트럼은 스펙트라맥스(Spectramax) M5를 이용하여 기록하였다.

[0338]

ALDH 활성은 $\beta\text{-NAD}^+$ 에서 $\beta\text{-NADH}$ 로의 전환을 모니터링함으로써 또는 직접적으로 생성물/기질을 모니터링함으로써 추적할 수 있었다. $\beta\text{-NAD}^+$ 에서 $\beta\text{-NADH}$ 로의 전환은 340 nm에서의 흡광도를 증가시켰다. 또한, 기질/생성물이 이 파장에서 임의의 스펙트럼 간섭을 갖는 경우에는, 생성물/기질의 특정한 흡광/형광 파장을 이용하였다. 측정은 스펙트로맥스 M5에서 수득하였다.

6c. ALDH 검정 시약

[0340] 1. 시약 1: 25°C에서 1M 트리스 HCl 완충액, pH 8.0 (트리즈마 염기 (시그마(Sigma), 제품 번호 T-1503)를 이용하여 탈이온수 중 50 mL로 제조함. 25°C에서 1M HCl에 의해 pH 8.0으로 조정함)

[0341] 2. 시약 2: 20 mM β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (산화된 형태) 용액 (β -NAD $^{+}$) (β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (새로 제조함)를 이용하여 탈이온수 중에서 1 mL로 제조함).

[0342] 3. 시약 3: 3M 염화칼륨 용액 (KC1) (염화칼륨을 이용하여 탈이온수 중에서 1 mL로 제조함).

[0343] 4. 시약 4: 1M 2-메르캅토에탄올 용액 (2-ME) (2-메르캅토에탄올 (새로 제조함)을 이용하여 탈이온수 중에서 1 mL로 제조함)

[0344] 5. 시약 5: 25°C에서 0.02% (w/v) 소 혈청 알부민을 갖는 100 mM 트리스 HCl 완충액, pH 8.0 (효소 희석을 위해).

[0345] 6. 시약 6: 알데히드 데히드로게나제 효소 용액 (효모 ALDH). (사용하기 직전에, 저온 시약 5 중 0.5-1 단위/mL의 알데히드 데히드로게나제를 함유하는 용액을 제조함).

6d. ALDH 검정 방법

[0347] 하기 시약을 바이알에 피펫팅하였다 (밀리리터):

	<u>시험</u>	<u>블랭크</u>
탈이온수	2.32	2.32
시약 1 (완충액)	0.30	0.30
시약 2 (β -NAD)	0.10	0.10
시약 3 (KC1)	0.10	0.10
시약 7 (기질)	0.05	0.05
시약 4 (2-ME)	0.03	0.03
역전에 의해 혼합하고, 25°C로 평형화하였다.		
시약 5 (효소 희석)	----	0.10
시약 6 (효소 용액)	0.10	----

[0358] **시약 7 (기질): 0.1M 트리스 HCl pH 8.0 완충액 중 50 μ M 농도의 기질 1.

6e. 최종 검정 농도:

[0360] 3.00 mL의 반응 혼합물에서, 최종 농도는 103 mM 트리스 HCl 완충액 (시약 1), 0.67 mM β -니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (시약 2), 100 mM 염화칼륨 (시약 3), 10 mM 2-메르캅토에탄올 (시약 4), 0.0007% (w/v) 소 혈청 알부민 (시약 5) 및 0.05 - 0.1 단위 알데히드 데히드로게나제 (시약 6)이었다.

[0361]

<표 1>

ALDH 검정을 위해 선택된 기질

화합물 코드	구조식	시판품/ 합성됨	Log P (clogP)
4-플루오로벤즈알데히드		시판품	1.8
실시 예 2		합성됨	0.63
실시 예 3		합성됨	2.95
실시 예 4		합성됨	4.01
4-요오도벤즈알데히드		시판품	3.14
6-메톡시-2-나프트알데히드		시판품	2.65
2-나프트알데히드		시판품	2.78
3-아니스알데히드		시판품	1.65

[0362]

4-(N,N-디에틸아미노) 벤즈알데히드		시판품	2.74
알데플루오르®		스템 셀 테크놀로지스 (Stem cell technologies)	NA

[0363]

[0364] 6. 결과

[0365] ALDH 검정의 결과를 표 2에 요약하였다.

[0366]

<표 2>

스크리닝 결과:

화합물	구조식	시판품/ 합성됨	Log P (clogP)	코멘트
4-플루오로벤즈알데히드		시판품	1.8	활성
실시 예 2		합성됨	0.63	비활성
실시 예 3		합성됨	2.95	활성

[0367]

실시 예 4		합성됨	4.01	ALDH 검정은 스펙트럼 간섭 때문에 분광분석법에 의해 설계될 수 없으며, HPLC 방법이 권고됨.
4-요오도벤즈알데히드		시판품	3.14	활성
6-메톡시-2-나프트알데히드		시판품	2.65	활성
2-나프트알데히드		시판품	2.78	활성
3-아니스알데히드		시판품	1.65	활성
4-(N,N-디에틸)벤즈알데히드		시판품	2.74	ALDH 검정은 스펙트럼 간섭 때문에 분광분석법에 의해 설계될 수 없으며, HPLC 방법이 권고됨.
알데풀루오르®		스템 셀 테크놀로지즈	NA	활성

[0368]

- [0369] 활성: 효소적 활성이 시간의 함수로서 흡광 또는 형광의 변화에 의해 분광광도법으로 관찰되는 화합물.
- [0370] 비활성: 효소적 활성이 시간의 함수로서 흡광 또는 형광의 변화에 의해 분광광도법으로 관찰되지 않는 화합물.

7. ¹⁸F-화합물의 제조를 위한 일반적인 방사성 합성 방법

[0372] ¹⁸F-플루오라이드 (최대 370 MBq)를 N₂ 하에서 15 분 동안 125°C로 가열함으로써 크립토핀스 222 (0.5 ml의 MeCN 중 12-14 mg) 및 탄산칼륨 (물 중 0.1M 용액 100 μl)의 존재 하에서 공비 혼합에 의해 건조시켰다. 이 시간 동안, 2 x 1 ml의 MeCN을 첨가하고, 증발시켰다. 40°C 미만으로 냉각시킨 후, 전구체 화합물, 예컨대 트리메틸암모늄 벤즈알데히드 트리플레이트의 용액 (0.7 ml의 DMSO 중 3-7 mg)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 15 분 동안 120°C로 가열하여, 표지화를 달성하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10 ml의 물에 첨가하여 희석시켰다. 혼합물을 순차적으로 쎈-팩 CM-플러스(Sep-pak CM-plus) 카트리지 (10 ml의 물로 켄디셔닝됨) 및 쎈팩 C18-플러스 카트리지 (20 ml의 EtOH 및 20 ml의 H₂O로 켄디셔닝됨)에 통과시켰다. 상기 카트리지들을 물 (10 ml)로 플러싱하고, 생성물, 예컨대 ¹⁸F-플루오로벤즈알데히드를 MeOH (1 ml)에 의해 쎈팩 C18-플러스 카트리지로부터 용리시켰다.