(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07D 233/91 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년04월17일
(11) 등록번호 10-0708822
(24) 등록일자 2007년04월11일

(21) 출원번호	10-2002-7002927	(65) 공개번호	10-2002-0057955
(22) 출원일자	2002년03월05일	(43) 공개일자	2002년07월12일
심사청구일자	2005년08월03일		
번역문 제출일자	2002년03월05일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2000/006226	(87) 국제공개번호	WO 2001/19799
국제출원일자	2000년09월12일	국제공개일자	2001년03월22일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 벨리제,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크, 시에라리온,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

JP-P-1999-00259057	1999년09월13일	일본(JP)
JP-P-1999-00260315	1999년09월14일	일본(JP)

(73) 특허권자
포라 가세이 고교 가부시키가이샤
일본 시즈오카켄 시즈오카시 스루가쿠 야요이초 6반 48고

타카이 요시히로
일본국 미야기 981-8007 센다이시 이즈미쿠 니지노오카 3-2-14

이도 타츠오
일본국 미야기 989-3214 센다이시 아오바쿠 미야기다이 3-9-14

(72) 발명자 타카이요시히로
일본국미야기센다이시이즈미쿠니지노오카3-2-14

이도타츠오
일본국미야기센다이시아오바쿠미야기다이3-9-14

츠지타니미치히코
일본국카나가와요코스카시후타바2-12-1

(74) 대리인 신용길

(56) 선행기술조사문헌
US 05728843 * Nuclear Medicine and Biology, 26(4), 371-376, 1999*

* 심사관에 의하여 인용된 문헌

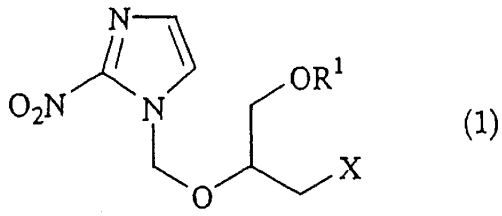
심사관 : 이민정

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 니트로이미다졸 유도체 및 이를 함유하는 화상 진단약

(57) 요약

하기 일반식(1)



(1)

[식중, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알카노일기를 나타내고, X는 불소원자 또는 그 동위체를 나타낸다.]로 표시되는 니트로이미다졸 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 화상 진단약.

이 유도체는 순환기의 허혈부위 또는 암세포의 이메이징을 할 수 있게 하므로, 허혈부위 또는 암세포의 존재위치와 그 정도에 관한 정보를 제공할 수 있다. 따라서, 이 화합물은 허혈 또는 암의 적절한 치료법의 선택에 공헌한다.

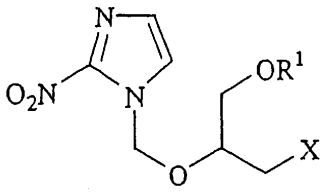
대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식(1)



(1)

[식중, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알카노일기를 나타내고, X는 불소원자 또는 그 동위체를 나타낸다.]로 표시되는 니트로이미다졸 유도체.

청구항 2.

제 1항에 있어서, X가 ^{18}F인 니트로이미다졸 유도체.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항 기재의 니트로이미다졸 유도체를 유효성분으로 함유하는 화상 진단약.

청구항 4.

제 3항에 있어서, 허혈부위 또는 암세포를 이메이징하기 위한 화상 진단약.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 암세포가 화학요법제 또는 방사선에 저항성을 나타내는 암세포인 화상 진단약.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

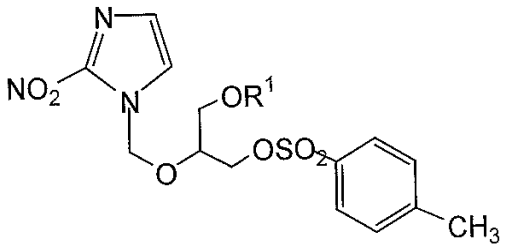
삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

하기 일반식(2)

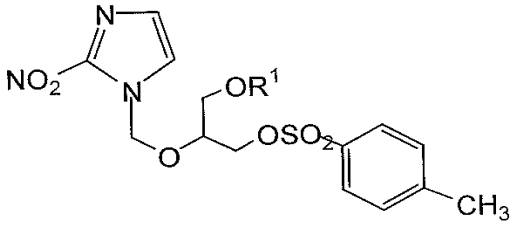


(2)

[식중, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알카노일기를 나타낸다.]로 표시되는 니트로이미다졸 유도체.

청구항 11.

하기 일반식(2)



(2)

[식중, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알카노일기를 나타낸다.]로 표시되는 니트로이미다졸 유도체를 불소화함을 특징으로 하는 제 1항 기재의 니트로이미다졸 유도체의 제조방법.

명세서

기술분야

본 발명은 화상 진단약으로서 유용한 신규 니트로이미다졸 유도체에 관한 것이다.

배경기술

근년, 일본의 식생활이 구미화함에 따라, 고지혈증, 협심증 및 심근경색 등의 순환기에 관한 질환의 환자가 급증하고 있다. 이러한 질환은 생체의 영양 공급기관인 심장 또는 혈관을 손상하고, 그 경위 여하에 따라서는 생명의 위험에도 연결되는 것이기 때문에, 그의 질병 부위를 조기에 특정하고, 적확한 처치를 시행하는 것이 필요하다.

또한, 허혈성 질환에서는, 허혈부위에 있어 활성 산소 등에 의해 주변 조직이 파괴되므로 혈관 수축이나 심장 밸브 장애의 유무를 찾아낼 수 없을 뿐 아니라, 혈류량의 부족에 의해 생기는 허혈부위를 특정하는 것이 중요하다. 바꾸어 말하면, 이 같은 허혈부위에 생기는 조직 손상은 혈관의 협착부위나 심장의 기능부전과 동일한 정도로 생명을 위협하고 있다고 말할 수 있다.

근년, 순환기계 질환의 진단과 질환 부위의 특정에 관해서는, 혈관조영, 심전도, 부하 심전도, 24시간 모니터링 등의 수법에 의해, 상당히 확실하게 진단·특정할 수 있게 되고 있지만, 이러한 수법을 이용해도 허혈부위 또는 조직을 직접적으로 파악할 수 없고, 허혈에 의해 생긴 손상을, 생검법 등에 의해 확인하는 이외의 방법은 없어서, 간편하고도 확실하게 허혈부위를 감별 할 수 있는 수단이 요망되어 왔다.

한편, 암치료에 있어서 종양형성의 초기단계에서 암세포의 존재를 찾는 것은 화학요법이나 방사선 요법의 치료효과를 향상시키고, 전이 등의 진행을 저지하는 점에서 중요하다. 특히, 근년, 암세포중 화학요법제나 방사선에 대해서 저항성을 나타내는 저산소성 세포가 존재하는 것이 보고되고 있다. 따라서, 이러한 저산소성 세포가 존재하는 양이나 존재 위치를 검지하고, 이를 배제하는 것이 중요한 과제로 되고 있다.

종래, 암 세포를 검출·동정하는 대표적인 수법으로서 종양 마커에 대한 모노클로날 항체를 이용하는 방법이 있으나, 이러한 방법에 있어서는 종양 마커의 존재 또는 그 존재량을 확인하는 것이며, 그의 존재 위치까지를 정확하게 아는 것은 불가능하다.

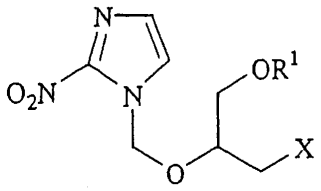
종양의 존재위치를 검출하기 위하여 암화상에 의한 이메이징 수단, 예를 들면, 수분 분포 등을 프로톤 NMR를 통한 핵자기공명 화상화법(MRI), 유기 요드 화합물을 이용한 X선 조영법 등을 행하고 있지만, 이것들은 어느 쪽도 암조직에 기인하는 생물학적인 물리특성의 차이를 검출하는 것이며, 직접적으로 암세포를 이메이징하는 것은 아니므로, 이와 같은 수단은 치료 곤란성의 지표가 되는 화학요법제 또는 방사선 저항성 세포의 존재에 관한 정보를 주는 것도 아니다.

본 발명은 전술한 문제를 해결하기 위하여 암세포나 순환기의 허혈부위를 이메이징하는 데 유용한 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 이러한 실상을 감안하여 예의 연구한 결과, 하기 일반식(1)으로 표시되는 니트로이미다졸 유도체가 순환기의 허혈부위 또는 화학요법제나 방사선에 대해서 저항성을 나타내는 저산소성 암세포에 선택적으로 배향하며, 또한, 이 유도체를 화상 진단약의 조영제로 사용할 때, 세포가 이메이징될 수 있음을 발견하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

즉, 본 발명은 하기 일반식(1)



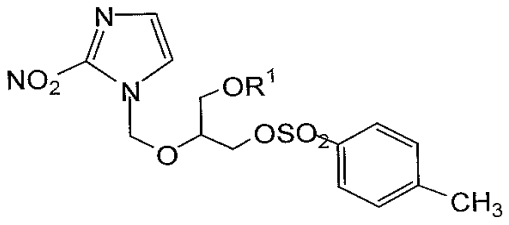
(1)

[식중, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알카노일기를 나타내고, X는 불소원자 또는 그 동위체를 나타낸다.]

로 표시되는 니트로이미다졸 유도체를 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 니트로이미다졸 유도체(1)를 유효 성분으로 하는 화상 진단약을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 하기 일반식(2)



(2)

삭제

[식중, R^1은 수소원자 또는 탄소수 1~4의 알카노일기를 나타낸다.]

로 표시되는 니트로이미다졸 유도체 및 일반식(2)으로 표시되는 니트로이미다졸 유도체를 불소화함을 특징으로 하는 니트로이미다졸 유도체(1)의 제조방법에 관한 것이다.

실시예

이하, 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

참고예 1

1-[1-아세톡시메틸-2-(히드록시)에톡시]메틸-2-2-니트로이미다졸의 합성

2-니트로이미다졸을 아세토니트릴 중에 헥사메틸디실라잔으로 트리메틸실릴화하고, 이것과 2-아세톡시메톡시-1,3-디아세톡시프로판과 염화 제2주석을 촉매에 축합시키고, 이것을 메탄올성 암모니아로 탈보호하여 1-[2-히드록시-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸-2-니트로이미다졸을 얻었다. 얻어진 1-[2-히드록시-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸-2-니트로이미다졸 0.5g을 4옹스트롬의 몰리큘라 시브 존재하, 0.6g의 디부틸틴옥사이드와 함께 건조 톨루엔을 가하고, 2시간 환류했다. 용매를 감압 제거하고, 건조 메틸렌클로라이드 16㎖와 건조 테트라히드로푸란 4㎖를 가하고, 0℃로 냉각하고, 아세틸클로라이드 171㎎를 30분간 교반했다. 여기에 pH 7.1의 인산나트륨 완충액 10㎖를 가하고, 여과하고, 여과잔사를 클로로포름 10㎖로 3회 추출하고, 여액과 합하고, 분액하여 유기상을 얻었다. 유기상을 황산나트륨으로 건조한 후, 실리카겔 크로마토그래피로 분획· 정제하여 표제의 1-[1-아세톡시메틸2-(히드록시)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸 265㎎을 얻었다.

실시예 1

1-[2-(톨루엔-4-술폭시)-1-(아세톡시메틸)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸의 합성

1-[1-아세톡시메틸-2-(히드록시)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸을 117㎎을 건조 피리딘과 함께 플라스크에 넣고, 톨루엔술포닐클로라이드 252㎎를 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 에틸아세테이트 30㎖를 가하여 추출하고, 30㎖의 물로 2회, 분액·수세했다. 유기상을 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1을 90.2㎎ 얻었다.

^{1}H-NMR(CD_3CN): δppm

1.88(s,3H), 2.44(s,3H), 3.96~4.11(m,4H), 5.68, 5.78(AB pattern; J=1.0Hz,2H), 7.11(d,J=8.5Hz,1H), 7.39 (d,J=1.0Hz,1H), 7.42(d,J=8.5Hz,1H), 7.73 (d,J=8.5Hz,1H)

^{13}C-NMR (CD_3CN) : δppm

20.7, 21.6, 63.1, 69.8, 75.6, 78.5, 127.2, 128.8, 131.1, 171.1

매스 스펙트럼: 413 (M^+)

실시예 2

1-[1-아세톡시메틸-2-플루오로에톡시]메틸-2-니트로이미다졸(화합물 2)의 합성

아세토니트릴 10㎖와 물 1㎖를 혼합하고, 이것을 불화칼륨 8㎎과 18-크라운-6을 80㎎ 가했다. 이것을 감압하 건조시키고, 건조 디메틸포름아미드 10㎖에 녹인 89.2 ㎎의 화합물 1을 가하고, 110℃에서 8시간 가열했다. 에틸아세테이트 20㎖를 가하고, 물 20㎖로 수세했다. 수층을 에틸아세테이트 20㎖로 2회 추출하고, 유기상과 합하고, 감압 건고했다. 이것을 분취 고속크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 2를 16.2㎎ 얻었다.

^{1}H-NMR(CD_3CN): δppm

1.94(s,3H), 3.98～4.14(m,3H), 4.38～4.58(m,2H), 5.79, 5.86(AB pattern; J=1.2Hz,2H), 7.13(d,J=1.2Hz,1H), 7.51(d,J=1.1Hz,1H)

^{13}C-NMR (CD_3CN) : δppm

20.8, 62.9, 76.7, 78.8, 83.6, 127.2, 128.8, 171.3

매스 스펙트럼: 261 (M^+)

실시예 3

1-[2-플루오로-1-(히드록시메틸)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸(화합물 3)의 합성

실시예 2에서 얻어진 화합물 2의 18㎎을 50V/V%의 에탄올 수용액에 수산화나트륨을 용해한 것(0.05 N) 2㎖를 가하고, 40℃에서 1.5분 교반하고, 이온교환 컬럼으로 나트륨 양이온을 제거하고, 감압 농축하고, 분취 고속크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3을 10.3 ㎎ 얻었다.

^{1}H-NMR(CD_3CN): δppm

3.01(br,1H), 3.49～3.53(m,2H), 4.32～4.54(m,2H), 5.83, 5.85(AB pattern; J=10.8Hz,2H), 7.11(d,J=1.1Hz,1H), 7.51(d,J=1.1Hz,1H)

^{13}C-NMR (CD_3CN) : δppm

61.1, 79.1, 79.9, 84.1, 127.0 128.8

매스 스펙트럼: 220.97 (M^{+1})

실시예 4

1-[2-플루오로[18-F]-1-(히드록시메틸)에톡시]메틸-1-2-니트로이미다졸(화합물 4)의 합성

촉매를 상간이동촉매인 클립토픽스 2.2.2를 이용하여 1-[2-(톨루엔-4-술폭시)-1-(에세톡시메틸)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸을 실시예 1, 2와 동일하게 하여 $K^{18}F$(사이클로트론 HW-12에 의해 조정, 3.7 GBq)와 반응시켜 표제 화합물 4를 얻었다(150 MBq 함유). 고속 액체크로마토그래피에 의해, 실시예 3에서 얻어진 1-[2-플루오로-1-(히드록시메틸)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸(화합물 3)과 동일한 용출특성을 가지고 있는 것이 확인하고, 화합물 4의 불소원자가 ^{18}F로 치환된 것인 것을 확인했다

시험예

실시예 4에서 얻어진 화합물 4를 이용하여 심장허혈부위의 이메이징을 행했다.

즉, 수컷 돈류(Donryu) 랫트를 펜토바르비탈로 마취하고, 인공 호흡기에 의해 조절 호흡을 행했다. 좌측 7, 8번 흉골간에 가슴을 열고, 심막을 절개해 심장을 노출했다. 관상 동맥의 좌전하강지기부를 묶고, 허혈했다. 묶은 후 15분 경과한 후, 화합물 4를 화합물 3으로 150MBq의 방사 강도가 되도록 희석하고, 정맥내에 투여했다. 투여 40분 후에 심장을 적출하고, 이것의 동결 절편을 제작하고, 이것을 이메이징·플레이트에 콘택트시키고, 오토래디오그래피를 촬영한 바, 도 1에 나타낸 결과를 얻었다.

이것에 의하면, 본 발명의 화상 진단약은, 통상 이와 같은 결찰에 의해 허혈이 생기는 것으로 되어있으며, 좌심실 주변의 근조직 부위에 비교적 고농도에 존재하고 있으며, 본 발명의 화상 진단약이 적확하게 허혈부위를 이메이징하고 있는 것이 판명되었다.

시험예 2

실시예 4에서 얻어진 화합물 4를 담암 마우스(WHT/Ht 알비노마우스) 1군 3마리에 정맥주사하고, 투여 후 10, 30, 60, 120분의 전신 동결 절편을 제작하고, 각 장기마다의 방사강도를 측정했다. 이용한 암은 편평 상피암과 선유 육종이었다. 또한, 표본 제작 시에 별도 혈액도 채취해, 종양/혈중비도 구했다. 결과를 표 1에 나타낸다.

【표 1】

장기	10분	30분	60분	120분	150분
뇌	1.168	0.815	0.308	0.116	0.126
폐	2.151	1.347	0.596	0.353	0.331
심장	1.721	0.929	0.378	0.216	0.186
간장	10.300	5.018	1.692	0.730	0.800
신장	7.935	5.667	1.856	0.699	0.511
근육	1.576	0.742	0.314	0.139	0.159
골	1.157	0.617	0.244	0.253	0.218
고환	0.861	0.852	0.466	0.412	0.139
장	1.697	0.767	0.533	0.56	0.488
혈액	2.222	1.068	0.379	0.117	0.096
선유육종	1.584	1.319	0.619	0.421	0.351
선유육종/혈액	0.697	1.234	1.634	3.601	3.675
편평 상피암	2.192	1.237	0.466	0.133	0.101
편평 상피암/혈액	0.893	1.012	1.384	2.904	2.357

표 1로부터, 본 발명의 화합물(1)은 종양에 선택적으로 배향하고 있는 것 및 이를 방사성 동위 원소에 의해 식별할 수 있는 것이 확인되었다.

또한, 이것의 투여 후 120분에 있어서의 종양 부근의 오토래디오그래피를 촬영한 바, 도 1에 나타내는 결과가 얻어졌다. 이것에 의하면, 본 발명의 화합물(1)은 종양의 전체에 걸쳐서, 비교적 심부에 거칠게 존재하고 있음을 알 수 있다. 또한, 종양의 소견으로부터는 이들의 위치는 종양의 괴사부주변인 것도 알았다. 이들의 소견은 통상 언급되는 화학요법제 또는 방사선 저항성의 암세포의 존재위치와 일치하고 있었다. 따라서, 본 발명 화합물(1)은 암세포의 암화상 진단약으로서 유용함이 판명되었다.

산업상 이용 가능성

본 발명의 니트로이미다졸(1)은 화상 진단약을 이용함으로서 순환기계 질환에 수반하여 생기는 순환기의 허혈부위 또는 암세포, 특히 약제 및 방사선에 저항성을 나타내는 저산소 암세포의 이메이징이 가능하게 되므로, 이 유도체는 허혈부위 또는 암세포의 존재위치와 그 정도를 알 수 있다. 따라서, 이 유도체는 허혈부위 또는 암의 적절한 치료법의 선택에 크게 공헌하는 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 화상 진단약을 사용함으로서 얻어진 허혈심장의 오토래디오그래피를 나타내는 도이다.

도 2는 본 발명의 화상 진단약을 사용함으로서 얻어진 종양의 오토래디오그래피를 나타내는 도이다.

[발명을 실시하기 위한 최선의 형태]

본 발명의 일반식(1)에서 표시되는 니트로이미다졸 유도체는 신규 화합물이며, 식중, X로 표시되는 불소원자 또는 그 동위체란 불소원자의 안정 동위체 (^{19}F) 또는 방사성 동위체 (^{18}F)를 의미한다. 방사성 동위체 (^{18}F)이면, 양전자 방사 단층법 (positron emission tomography, PET)을 이용해 체내에서의 본 발명 유도체의 존재위치를 가시화할 수가 있으며, 비방사성의 안정 동위체 (^{19}F)이면, MRI 등으로 가시화할 수가 있다. 또한, 불소원자가 모두 방사성 동위체가 아니어도, 방사성 동위체를 가지는 화합물의 희석제로서 이메이징에 있어 중요인 역할을 하는 것이다.

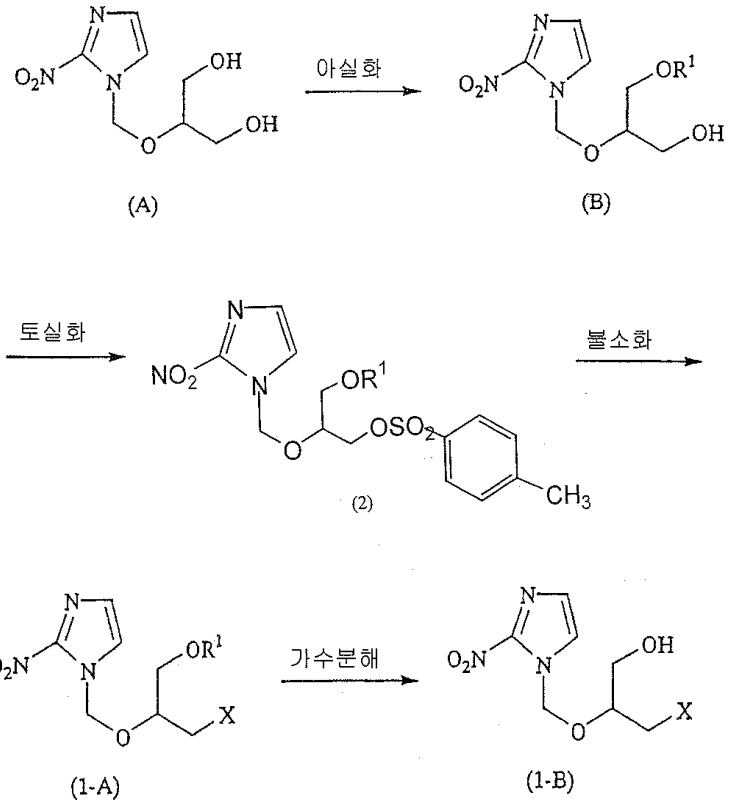
R^1로 표시되는 탄소수 1～4의 알카노일기로서는, 예를 들면 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 이소부티릴기 등을 들 수 있으며, 특히 아세틸기가 바람직하다.

본 발명에서는 이메이징을 콘트롤할 수 있는 점에서 R^1이 수소원자인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 니트로이미다졸 유도체중 특히 매우 적합한 것으로서는 1-[2-플루오로(^{18}F 또는 ^{19}F)-1-(히드록시메틸)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸, 1-[1-아세톡시메틸-2-플루오로(^{18}F 또는 ^{19}F)에톡시]메틸-2-니트로이미다졸 등을 들 수 있다.

본 발명의 식(1)으로 표시되는 화합물에는 부제탄소원자가 존재하므로 이들로부터 유래하는 입체 이성체가 존재하나, 본 발명은 이들의 모두를 포함하며, 이 입체이성체를 단독으로 사용하여도, 혼합하여 사용하여도 좋다.

본 발명의 니트로이미다졸 유도체(1)는, 예를 들면, 하기 공정에 의해 제조할 수 있다.



[식중, R^1및 X는 전술한 바와 같다.]

즉, 히드록시체(A)를 아실화하여 에스테르체(B)로 하고, 이를 토실화하여 신규 중간체인 토실체(2)를 얻고, 이를 불소화함으로서 R^1이 알카노일기인 본 발명의 니트로이미다졸 유도체(1-A)를 얻을 수 있다. 이것을 소망에 따라 가수분해 반응에 부치면, R^1이 수소원자인 본 발명의 니트로이미다졸 유도체(1-B)를 얻을 수 있다.

아실화는 통상의 아실화 반응에 의해 실시할 수가 있으며, 예를 들면, 산할라이드와 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 무기 염기, 또는 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 피콜린, N,N-디메틸아닐린, N-메틸몰포린, 디메틸아민, 트리에틸아민, 1,8 -디아자비시클로[5.4.0]운데센(DBU) 등의 유기염기 또는 디부틸틴옥사이드 등의 유기 금속 화합물의 존재하 또는 비존재하, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소, 클로로벤젠 등의 할로겐화 탄화수소류, 벤젠, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디옥산 등의 에테르류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드 등의 비플로톤성 극성용매 또는 에틸아세테이트 등의 용매중, -30～100℃에서 1～5시간 반응시키는 것 등에 의해 행할 수 있다.

토실화는 통상의 방법으로 따라 행하면 좋고, 예를 들면 트리에틸아민 등의 염기 존재하, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 피리딘 등의 유기용매중, 원료 화합물 1몰에 대해 2～3몰의 할로겐화토실(예를 들면, 토실클로라이드 등)을 이용하여 0～100℃에서 1～5시간 반응시킴으로서 행할 수 있다.

불소화 반응은 불활성 용매중 크라운 에테르 등을 촉매로서 불화나트륨, 불화칼륨 혹은 불화세슘 등의 알칼리 금속 플루오라이드, 또는 테트라부틸암모늄플루오라이드 등의 4급 암모늄플루오라이드 등의 불소화제를 이용하여 실시할 수가 있다. 불활성 용매로서는 할로겐계 용매, 에테르계 용매, 탄화수소계 용매, 극성용매, 또는 이들의 혼합용매가 바람직하다. 반응은 통상, 70～130℃정도이고, DMF를 용매로 하는 경우는 100～120℃가 바람직하다.

불소화제로서 ^{18}F 플루오라이드(예를 들면, $K^{18}F$ 등)를 이용하는 경우의 반응은 촉매로서 상간 이동 촉매인 클립토픽스 2.2.2 (criptofix 2.2.2) 등을 이용하여 행하는 것이 바람직하다. 또한, ^{18}F 플루오라이드원은 ^{18}F수용액을 음이온교환수지로 트랩하고, 탄산칼륨 수용액에서 용출함으로서 얻을 수 있고, 이 ^{18}F수용액은 농축 $H_2{}^{18}O$로부터 $^{18}O(p.n.)$에 의해 얻어진다.

가수분해 반응은, 예를 들면, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재하, 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알코올류, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디옥산 등의 에테르류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류의 용매중, 0℃～100℃에서 1～5분간 반응시키는 것으로 행할 수 있다.

이렇게 하여 얻어진 본 발명의 니트로이미다졸 유도체(1)는 후기 시험예에서 나타난 바와 같이, 생체에 투여함으로서 허혈부위 또는 암세포를 식별하여 신속하게 이것에 배향함으로 화상 진단에서의 조영제로서 유용하며, MRI 등의 화상 진단장치를 이용함으로서 허혈부위 E는 암세포의 존재 위치와 그의 정도를 측정할 수 있다.

본 발명의 니트로이미다졸 유도체(1)는 약학적으로 허용되는 첨가물과 혼합함으로서 화상 진단약으로 할 수 있으나, 이러한 첨가물로서는 약학적으로 허용되는 등장제, 유화· 분산제, 부형제, 결합제, 피복제, 안정제, 만니톨 등의 당류나 아미노산등의 동결건조 조제 등을 들 수 있다.

본 발명의 화상 진단약은 경구투여 또는 정맥주사 등의 일반적으로 이용되는 비경구투여 수단에 의해 투여할 수가 있다. 특히, 본 발명의 니트로이미다졸 유도체(1)에서 R^1이 수소원자인 것은 그 자신이 수용성을 갖고 있으며, 더욱이 허혈을 일으키고 있는 평활근 세포에 배향·저장하기 쉬운 성질을 가지고 있으므로 그대로 주사제 등의 제형으로 투여할 수가 있다. 또, R^1이 알카노일기인 것은 생체내에서 알카노일기가 용이하게 탈알카노일화되므로 프리드럭으로서 장용제제 등으로 경구적으로 투여할 수 있다.

또한, 투여는 방사선 촬영 또는 MRI 실시의 2～3시간 정도전에 실시하는 것이 바람직하다.

본 발명의 화상 진단약의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별 및 이메이징 장치 등의 여러 조건을 고려하여 결정하지만, 이 중 MRI에 사용되는 경우 0.1～10g/person이 바람직하고, PET에 사용되는 경우는, 적어도 0.01% 정도가 불소의 방사성 동위원소로 치환되어 있는 것이 바람직하나, 1ng～1㎍정도로 검지 가능하기 때문에, 더 적은 투여량이어도 지장 없다.

도면

도면1



도면2

