(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0097868
(43) 공개일자 2009년09월16일

(51) Int. Cl.
C07K 1/13 (2006.01) *A61K 51/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7012018
(22) 출원일자 2007년12월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/NO2007/000434
(87) 국제공개번호 WO 2008/072973
국제공개일자 2008년06월19일
(30) 우선권주장
60/869,382 2006년12월11일 미국(US)

(71) 출원인
지이 헬스케어 에이에스
노르웨이 오슬로 니코비엔 2(우편번호 0485)
(72) 발명자
엔겔, 토그림
노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 피. 오. 박스 4220니달른 지이 헬스케어 에이에스
페어웨이, 스티븐
노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 피. 오. 박스 4220 니달른 지이 헬스케어 에이에스
헨릭센, 인그리드
노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 피. 오. 박스 4220 니달른 지이 헬스케어 에이에스
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 방사선 표지된 펩티드 기재 화합물 및 그의 용도

(57) 요 약

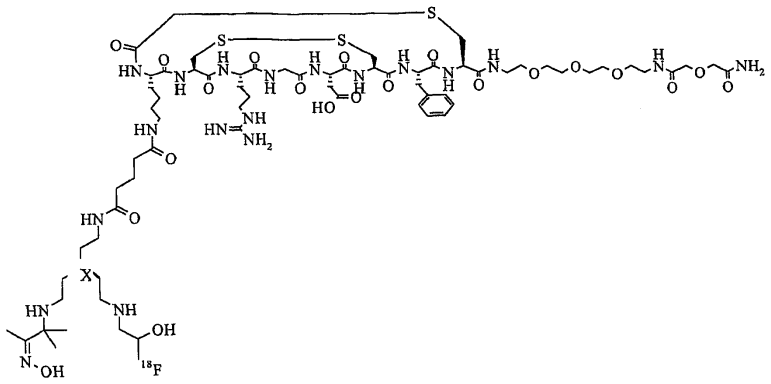
본 발명은 양전자 방출 단층촬영기(PET)를 이용한 진단 영상화를 위한 새로운 방사선 표지된 펩티드 기재 화합물 및 그들의 용도에 관한 것이다. 그러므로 그러한 화합물은 예를 들어, 악성 질환, 심장 질환, 자궁내막증, 염증-관련 질환, 류마티스 관절염 및 카포시 육종의 진단 및 치료를 위해 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (1)의 화합물.

[화학식 (1)]

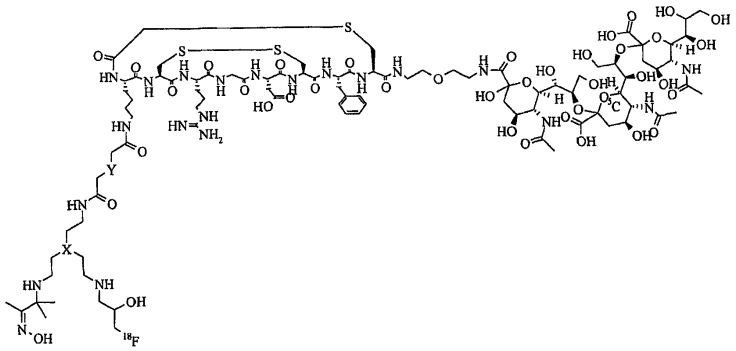


(여기서 X는 탄소 또는 질소이다)

청구항 2

화학식 (2)의 화합물.

[화학식 (2)]



(여기서 Y는 탄소 또는 산소이고, X는 질소 또는 탄소이다)

청구항 3

제1항 또는 제2항의 화합물 유효량과, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제, 부형제 또는 희석제를 함께 포함하는 방사성 제약 조성물.

청구항 4

혈관 형성과 관련된 질병 또는 상태의 생체 내 진단 또는 영상화, 예를 들어 PET에서의 의학적 용도를 위한 제1항 또는 제2항의 화합물.

청구항 5

생체 내 영상화 방법에 사용하기 위한 방사성 의약품의 생산을 위한 제1항 또는 제2항의 화합물의 용도.

청구항 6

제1항 또는 제2항의 화합물을 인간 또는 동물 신체에 투여하고, PET를 이용하여 상기 화합물을 분포시킨 신체의 적어도 한 부분의 영상을 만드는 것을 포함하는 인간 또는 동물 신체 영상 생성 방법.

청구항 7

인간 또는 동물 신체에 제1항 또는 제2항의 화합물을 투약하고 세포 수용체에 의한 상기 화합물의 흡수를 검출하는 것을 포함하며, 상기 투약 및 검출이 임의적으로 그러나 바람직하게는 상기 약을 이용한 치료 전, 도중 또는 그 후에 행해지는 암과 관련된 상태, 바람직하게는 혈관 생성과 싸우는 약을 이용한 인간 또는 동물 신체의 치료 효과 관찰 방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 양전자 방출 단층촬영기(PET)를 이용한 진단 영상화를 위한 새로운 방사선 표지된 펩티드 기재 화합물 및 그들의 용도에 관한 것이다. 그러므로 그러한 화합물은 예를 들어, 악성 질환, 심장 질환, 자궁내막증, 염증-관련 질환, 류마티스 관절염 및 카포시 육종의 진단 및 치료를 위해 사용될 수 있다.

배 경 기 술

<2> 진단 영상화를 위한 방사선 표지된 생체 활성 펩티드의 응용은 핵의학에서 중요하다. 특정 세포 유형과 선택적으로 상호 작용하는 생물학적으로 활성인 분자는 방사능을 표적 조직에 운반하는 데 유용하다. 예를 들어, 방사선 표지된 펩티드는 진단 영상화 및 방사선 요법을 위해 방사핵종을 종양, 경색부 및 감염 조직으로 운반하는 데 중요한 잠재력을 가지고 있다. 약 110분의 반감기를 가지는 ^{18}F은 많은 수용체 영상화 연구에 선택되는 양전자-방출 핵종이다. 그러므로, ^{18}F-표지된 생체 활성 펩티드는, PET에서 다양한 종류의 질병을 정량적으로 감지하고 그 특성을 밝히는 그들의 유용성 때문에, 대단한 임상적 잠재력을 가지고 있다.

<3> 새로운 혈관은 2개의 다른 메카니즘으로 형성될 수 있다: 맥관 형성 또는 혈관 형성. 혈관 형성은 현존하는 혈관으로부터 가지를 쳐서 새로운 혈관을 만드는 것이다. 이 방법의 주된 자극은 조직 내 세포에 대한 영양분과 산소 (저산소혈)의 불충분한 공급일 수 있다. 그 세포는 많은 혈관 생성 인자를 분비함으로써 반응할 수 있고; 자주 일컬어 지는 한 예로, 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor (VEGF))가 있다. 이러한 인자는 기저막의 단백질을 파괴하는 단백질 분해 효소뿐만 아니라 잠재적으로 유해한 효소의 작용을 제한하는 억제제의 분비를 시작한다. 혈관 형성 인자의 또 다른 두드러진 효과는 내피 세포를 이동시키고 분열시키는 것이다. 반대관강(contralumenal) 쪽에 혈관 둘레로 연속적인 시트를 형성하고 기저막에 붙어 있는 내피 세포는 유사분열하지 않는다. 혈관 형성 인자에 대한 수용체로부터의 부착과 신호의 상실의 결합된 효과는 내피 세포가 그들 스스로 움직이고 증식하며 재배열하고, 결국 새로운 혈관 주변에 기저막을 합성하도록 하는 것이다.

<4> 혈관 형성은 상처 치료 및 염증 과정을 포함하는 조직의 성장 및 개조에 있어서 중요하다. 종양은 그들의 성장 속도를 유지하기 위해 밀리미터 크기에 도달할 때, 혈관 형성을 시작하여야 한다. 혈관 형성은 내피 세포 및 그들의 환경에 있어서의 특징적인 변화를 수반한다. 이러한 세포의 포면은 이동 준비로 개조되고, 잠재 구조는 단백질 분해를 초래하고 조절하는데 연관된 다양한 단백질에 더하여 기저막이 분해되는 곳에 노출된다. 종양의 경우에, 결과적 혈관의 네트워크는 뚜렷한 뒤얽힘 및 동정맥 분류의 형성으로 보통 무질서해진다. 혈관 형성의 억제는 또한 항종양 치료를 위한 유망한 방법으로 여겨진다. 혈관 형성을 수반하는 변형은 또한 진단, 한 예로 악성 질환의 진단에 매우 유망하지만, 그 개념은 또한 혈관 형성 인자의 잠재적 소스인 초기 죽상경화성 장애의 대식세포, 죽상동맥경화증을 포함하는 염증 및 다양한 염증-관련 질병에 대단한 가능성을 보여준다.

<5> WO 2003/006491는 혈관 생성과 관련된 인테그린 수용체를 표적으로 하는 펩티드-기재 화합물을 기술한다. 국제 특허 출원 PCT/GB2004/001052는 생물학적으로 활성인 벡터를 ^{18}F로 표지하는 데 적합한 방법을 기술한다. 그러나, PET와 같은 진단 영상화 기술에 대한 유용성을 가지는 추가적인 펩티드-기재 화합물의 필요성이 있다.

<6> 여기에 논의되고 열거한 참고 문헌은 그러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라고 인정하는 것으로 해석되지는 않을 것이다.

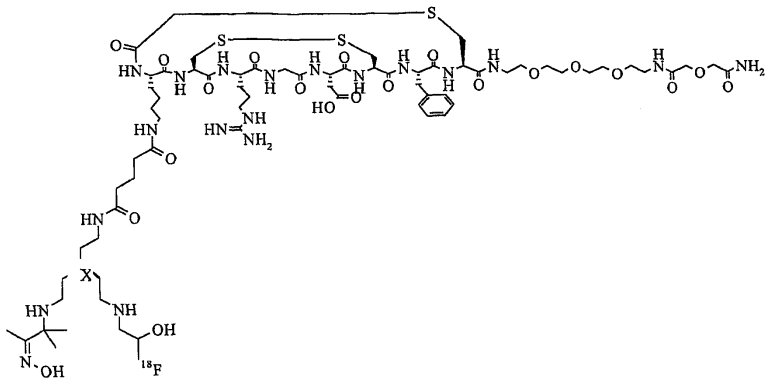
발명의 상세한 설명

<7> 본 발명은 PET를 사용한 진단 영상화를 위한 새로운 펩티드 기재 화합물 및 그들의 용도에 관한 것이다. 여기

서 논의된 새로운 ^{18}F 펩티드 기재 화합물은 개발된 임의의 비교적 성공적인 선행 물질에 비해서 약 15% 높은 생체 분배 (간 및 다른 장기에서 더 적게 결합)를 나타낸다.

<8> 본 발명의 한 실시 태양은 화학식 (1)의 화합물을 포함한다.

<9> [화학식 (1)]

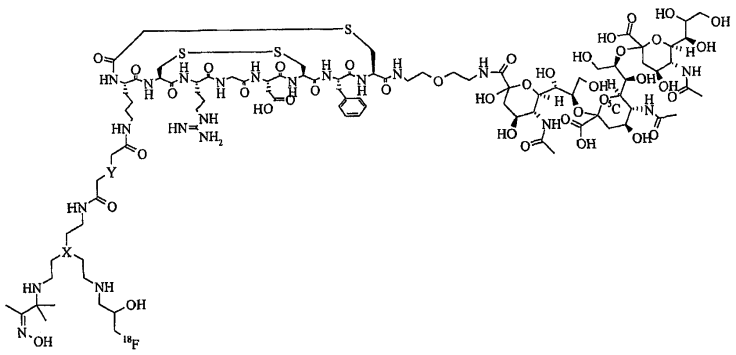


<10>

<11> 여기서 X는 탄소 또는 질소이다.

<12> 게다가 본 발명의 또 다른 실시 태양은 화학식 (2)의 화합물을 수반한다.

<13> [화학식 (2)]



<14>

<15> 여기서 Y는 탄소 또는 산소, X는 질소 또는 탄소이다.

<16> PET 영상화 제제. 화학식 (1) 및 (2)의 화합물은 펩티드 합성의 표준 방법, 예를 들어, 문헌 [Atherton, E. 및 Sheppard, R.C.; "Solid Phase Synthesis"; IRL Press: Oxford, 1989]에 기술된 고상 펩티드 합성(solid-phase peptide synthesis)에 의해 제조된다. 펩티드 아민 관능기와 활성화 산의 반응에 의해 형성되고 펩티드 합성 동안 또는 그 후에 도입된 안정한 아미드 결합의 형성에 의해 화학식 (1)의 화합물에서 아미녹시 기의 혼입이 일어난다.

<17> 본 발명의 추가적인 실시 태양은 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물 유효량과, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제, 부형제 또는 희석제를 함께 포함하는 방사성 제약 조성물을 나타낸다.

<18> 게다가 본 발명의 또 다른 실시 태양은 특히 혈관 형성과 관련된 질병 또는 상태의 생체 내 진단 또는 영상화, 예를 들어 PET에서의 의학적 용도를 위한 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물을 나타낸다.

<19> 용어 "혈관 형성과 관련된 질병 또는 상태"란 하기에 언급된 질병 또는 상태를 포함한다. 이에 관해서는 WO 98/47541를 또한 참고 한다.

<20> 혈관 형성과 관련된 질병 또는 상태는 서로 다른 형태의 암 및 전이, 예를 들어, 흉부, 피부, 결장 직장, 췌장, 전립선, 폐 또는 난소 암을 포함한다.

<21> 다른 혈관 형성과 관련된 질병 또는 상태는 염증 (예를 들어, 만성 염증), 죽상동맥경화증, 류마티스성 관절염 및 치은염이 있다.

<22> 추가적인 혈관 형성과 관련된 질병 또는 상태에는 동정맥 알포메이션(arteriovenous alformations), 신경아교세포종, 융모막암종, 신경교아종, 신경아교종, 혈관종(아동기, 모세관), 간암, 증식 자궁 내막, 허혈 심근층, 자궁내막증, 카포시 육종, 황반 변성, 멜라닌종, 신경모세포종, 폐쇄 말초 동맥병(occluding peripheral artery disease), 골관절염, 건선, 망막병증 (당뇨병, 증식성), 공피증, 고환종 및 궤양대장염이 있다.

<23> 본 발명의 또 다른 실시 태양은 생체 내 영상화 방법에서 사용하기 위한 방사성 의약품의 생산을 위한 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물의 용도를 나타낸다.

<24> 게다가 본 발명의 또 다른 실시 태양은 청구항 (1) 또는 (2)의 화합물을 인간 또는 동물 신체에 투여하고, PET를 이용하여 상기 화합물을 분포시킨 신체의 한 부분 이상의 영상을 만드는 것을 포함하는 인간 또는 동물 신체의 영상을 만드는 방법을 나타낸다.

<25> 본 발명의 또 다른 실시 태양은 암과 관련된 상태, 바람직하게는 혈관 생성과 싸우는 약을 이용한 인간 또는 동물 신체의 치료 효과를 관찰하는 방법을 나타내고, 상기 방법은 상기 신체에 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물을 투약하고 세포 수용체에 의한 상기 화합물의 흡수를 검출하는 것을 포함하며, 상기 투약 및 검출은 임의적으로 그러나 바람직하게는 상기 약의 치료 전, 도중 또는 그 후에 행해진다.

실 시 예

<26> 본 발명을 하기의 실시예에서 추가적으로 설명하는데, 이 실시예는 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

<27> 본 발명은 하기의 약자를 사용한 실시예에 의해 기술되었다.

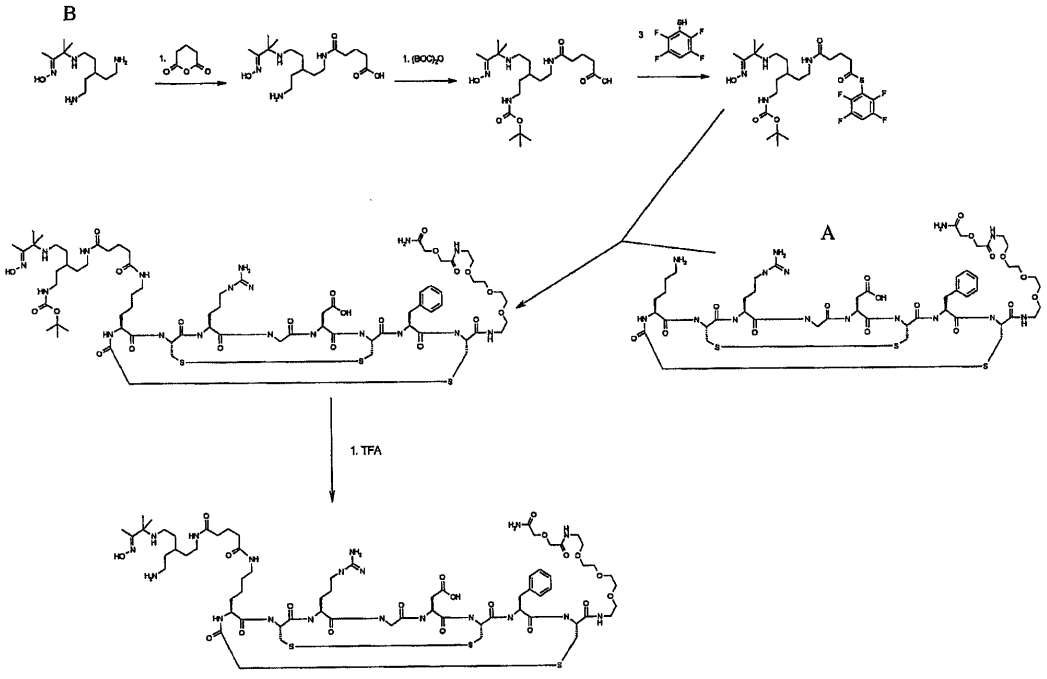
<28> NMR: 핵 자기 공명

<29> TFA: 트리플루오로 아세트산

<30> Boc: t-부톡시카르보닐

<31> 새로운 ^{18}F 펩티드 기재 화합물의 전구체를 A (바켐(Bachem)으로부터 입수 가능)와 B 합성의 부산물 (모노-알킬화 부산물)의 반응에 의해 얻었다. 하기의 반응식 (1)을 참조.

<32> [반응식 (1)]



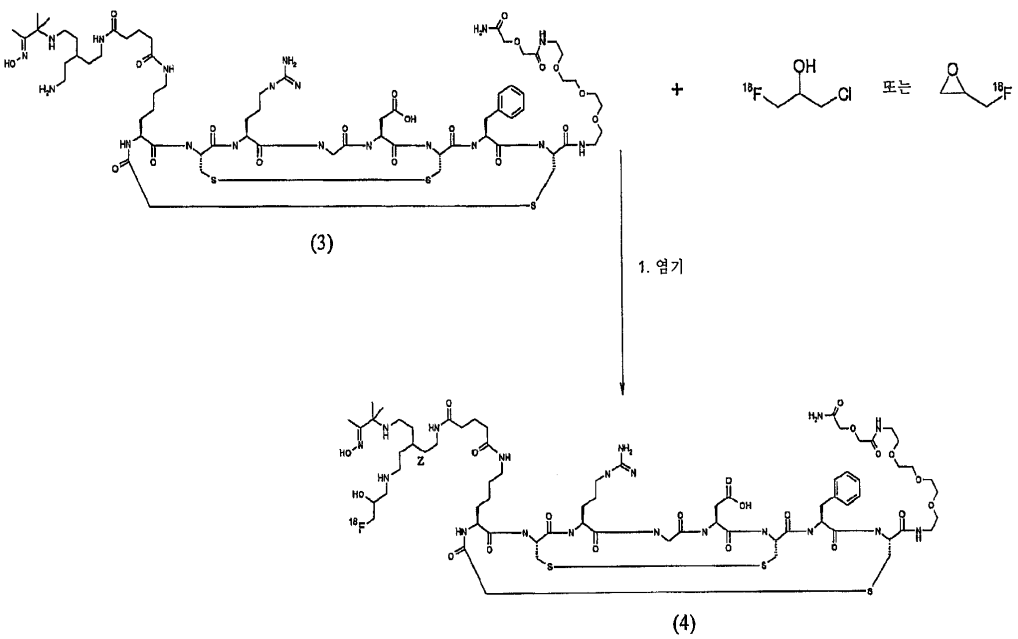
(3)

<33>

<34> 여기에 (4)로 나타나고 Z가 탄소인 새로운 ^{18}F 펩티드 기재 화합물은 상기 나타난 전구체 (3)을 ^{18}F 에피플루오

로히드린 또는 1-플루오로-3-클로로-프로판-2-올과 반응 시켜 얻었다. 하기 반응식 (2)를 참조.

<35> [반응식 (2)]



<36>

<37> 시작 물질이 쉽게 입수 가능하고 공지되었다는 사실은 설계 시간 또는 비용을 줄이는데 도움이 될 수 있다. 본 발명은 또한 새로운 혈관 생성 ^{18}F 펩티드 기재 화합물이 다른 화합물에 비해서 우수한 생물학적 프로파일/성질을 가지고 있음을 시사한다. 여기서 논의된 새로운 ^{18}F 펩티드 기재 화합물은 개발된 임의의 비교적 성공적인 선행 물질에 비해서 약 15% 높은 생체 분배 (간 및 다른 장기에서 더 적게 결합)를 나타낸다.

<38> 실온에서 3-클로로-2-히드록시-1-^{18}플루오라이드의 형성은 ^{19}F- 및 400 MHz ^{1}H-NMR 분광계에 의해 입증되었다. 상기 반응식 (2)에 나타난, 에폭시드를 이용하여 ^{18}F 플루오라이드를 유기 분자에 도입하기 위한 실험실 시험은 실온의 물 중에서 수행되고 30%의 유기 플루오라이드 표적 분자의 상대량를 산출한다. 이 획득 양은 이탈기로서 토실 (또는 트리플레이트 또는 메실레이트와 같은 비슷한 이탈기)을 사용하는 ^{18}F-표지에 비해서 유기 플루오라이드 표적 분자의 회수 양보다 약 2-3배 더 크다.

<39> 특별한 실시 태양, 참고 문헌 인용

<40> 본 발명의 범위는 여기에 기술된 특정 실시 태양에 의해 한정되지 않는다. 게다가, 여기에 기술된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형은 전술한 상세한 설명 및 수반된 도면으로부터 당업자에게 명백할 수 있다. 그러한 변형은 첨부된 특허 청구 범위의 영역 내에 들어갈 것이다.

<41> 다양한 출판물과 특허 출원이 여기에 인용되었고, 이들의 개시 내용은 온전히 그대로 참고 문헌으로 포함되었다.