(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7] C07D 487/22 A61K 31/40		(45) 공고일자	2001년04월16일
		(11) 등록번호	10-0286963
		(24) 등록일자	2001년01월18일
(21) 출원번호	10-1994-0702497	(65) 공개번호	특1994-0703837
(22) 출원일자	1994년07월21일	(43) 공개일자	1994년12월12일
번역문제출일자	1994년07월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/00107	(87) 국제공개번호	WO 93/14093
(86) 국제출원일자	1993년01월07일	(87) 국제공개일자	1993년07월22일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴 OA OAPI특허 : 코트디브와르 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 우크라이나		
(30) 우선권주장	7/822.964 1992년01월21일 미국(US)		

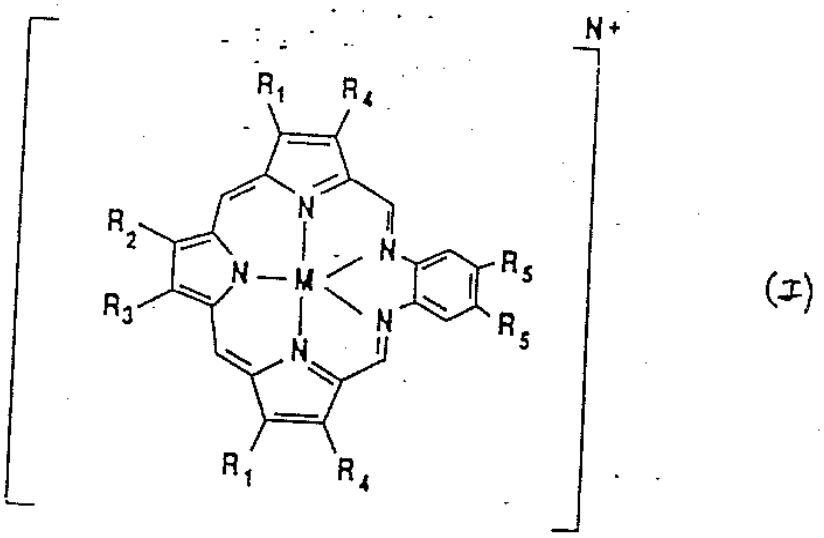
(73) 특허권자 보드 오브 리전츠, 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템 파라비 레이
미국 78701 텍사스주 오스틴 웨스트 7번 스트리트 201
(72) 발명자 조나단엘.세슬러
미합중국 텍사스 78703 오스틴 하트포드 1704
그레고리더블유.헤미
미합중국 텍사스 78751 오스틴 #제이102 엔. 라마 5200
타랙디.모디
미합중국 텍사스 78731 오스틴 #2009 그레이스톤 드라이브 3543
(74) 대리인 이병호

심사관 : 유인경

(54) 수용성 텍사피린의 금속 착물

요약

본 발명은 일반식(I)의 친유성을 보유하는 수용성 하이드록시 치환된 텍사피린을 포함한다:



(I)

상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고;

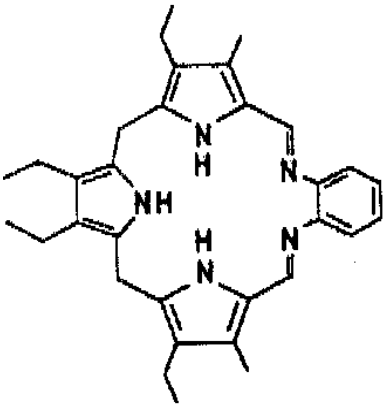
R_1 내지 R_5는 독립적으로 H, OH, CnH(2n+1)Oy 또는 OCnH(2n+1)Oy이며, 이때 R_1 내지 R_5중 하나 이상은 하나

이상의 하이드록시 치환체를 지니고; R_1 내지 R_5중 어느 하나의 분자량은 약 1000달톤 이하이며; n은 양의 정수 또는 0이고; y는 0 또는 (2n+1) 이하의 양의 정수이고;

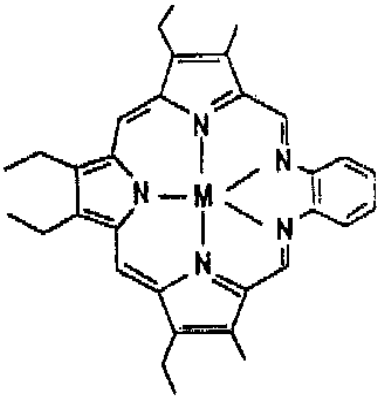
N은 -20 내지 +2의 정수이다.

이들 확장된 포르피린 유사 마크로사이클은 이가 및 삼가 금속 이온의 효과적인 킬레이트제이다. 본 발명의 하이드록시 치환된 텍사피린 유도체의 다양한 금속(예: 전이, 주요 그룹 및 란타나이드) 착물은 특수한 수용성 및 안정성을 지닌다. 이들은 생리학적으로 중요한 영역(즉 690~880nm)에서의 광을 강력하게 흡수한다. 이들은 완화성이 증진되어 있으므로 자기 공명상에 유용하다. 이들은 장기간의 삼중선 상태를 고수율로 형성하며 단일선 산소 생성용 광감작화제로서 작용한다. 따라서, 이들은 사람면역결핍 바이러스(HIV-1), 이와 같은 바이러스에 감염된 단핵 또는 기타 세포 및 종양 세포를 불활성화시키거나 파괴시키는데 유용하다. 이들은 수용성이나 죽종 및 종양과 같은 지질이 풍부한 영역에 대해 큰 친화성을 지니기에 충분한 친유성을 보유한다. 이들은 죽종 및 종양의 치료시 자기 공명상에 이은 광역학적 종양 치료용법에 사용될 수 있다. 이의 고화학적 안정성 및 수중에서의 적절한 가용성과 연관되어 있는 이들 특성이 이들 유용도에 부가된다.

대표도



1A



1B M = H, n = 0

1C M = Cd, n = 1

명세서

[발명의 명칭]

수용성 텍사피린의 금속 착물

[발명의 배경]

포르피린 및 관련 테트라피롤 마크로사이클은 가장 용도가 다양한 큰 4좌 배위 리간드[1] 중의 하나이다. 거대한 포르피린-유사 방향족 마크로사이클을 사용하여 고배위 기하 구조를 안정화시키는 시도가 거의 성공적이지 못하였다[2-13]. 비록, "사피린"[3,6], "옥소사피린"[6,7], "플라티린"[8], "펜타피린"[9], 및 "[26]포르피린"[10]을 포함하는, 몇개의 다른 거대한 포르피린-유사 방향족 마크로사이클이 금속을 함유하지 않는 형태로 제조되었긴하나, "슈퍼프탈로시아닌"의 우라닐 착물만이 분리되고 구조적인 성상이 확인되었다.[2] 거대하거나, "확장된" 포르피린-유사 시스템은 다음과 같은 몇몇의 이유로 인하여 흥미롭다: 즉 이들은 더욱 잘 연구된 포르피린의 방향족 동족체로서 사용되거나[2-10] 이러저러한 천연 발생성 피롤-함유 시스템에 대한 생모방성 모델로서 사용된다[36,13a]. 또한, 거대한 피롤 함유 시스템은 신규한 금속 결합 마크로사이클로서의 가능성을 제공한다.[2,4,5,13b,35,14] 예를 들어, 적합하게 고안된 시스템은 거대한 금속 양이온을 결합시킬 수 있는 리간드로서 및/또는 일반적으로 4좌 배위 약 2.0Å 반경의 포르피린 중심에 수용되는 것보다, 더욱 높은 배위 기하학구조[2]를 안정화시킬 수 있는 다목적 리간드로서 작용할 수 있다.[21] 수득되는 착물은 중금속 킬레이트화 치료요법 분야에서 중요하게 적용되고, 자기 공명 영상(MRI)분야에서 조영제로서 사용되며, 방사선 면역학적 표지 연구용 운반체로서 작용하거나, 배위 화학의 범위와 영역을 확장시키기 위한 신규 시스템으로써 사용될 수 있다.[14,39] 더우기, 유리-염기(금속을 포함하지 않는) 및/또는 반자성 금속-함유 물질은 광역학요법에 유용한 감광제로서 사용될 수 있다. 최근 몇년 동안에 "사피린"[3,6], "옥소사피린",[7] "스마라그디린",[3,6] "플라티린",[8] 및 "펜타피린"[9]를 포함하는, 다수의 5좌 배위 폴리피롤성 방향족 시스템이 제조되어, 이들의 금속-비포함 형태로서 연구되었다. 그러나, 대부분의 경우, 이에 상응하는 금속화된 형태에 관한 정보를 거의 없다. 본 발명 이전에는, "슈퍼프탈로시아닌"의 우라닐 착물이, 유일하게 제조되고 구조 규명된 금속-함유 펜타피롤성 시스템이었다.[2] "슈퍼프탈로시아닌" 시스템은 이의 유리형-염기 또는 다른 금속-함유 형태로 존재할 수 없다[2]. 따라서, 비록 다수의 비방향족 피리딘-유도된 5좌

배위 시스템이 이미 보고되었다 해도[37,38], 본 발명 이전에는 구조 규명된 다목적의 어떠한 5좌 배위 방향족 리간드도 유용하지 않았다[13b].

디에틸렌트리아민 펜타아세트산(DTPA),[40-42] 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸 N,N',N",N"'-테트라아세트산(DOTA),[40,43,44] 및 1,10-디아자-4,7,13,16-테트라옥사 사이클로옥타데칸-N,N'-디아세트산(dacda),[40,45] 와 같은, 강력하게 결합하는 음이온성 리간드로부터 유도된 가돌리늄(III) 착물은 자기 공명영상(MRI)[40]에서 사용하기 위해 현재 개발하고 있는 가장 가능성 있는 상자성 조영제중의 하나이다. 착물,$[Gd \cdot DTPA]^{-}$은 현재 특정의 향상된 종양 검출 및 기타 영상 프로토콜에 있어 미합중국에서 임상적으로 사용되고 있다.[40] 그럼에도 불구하고, 다른 가돌리늄(III) 착물의 합성은, 이 시스템이 이러저러한 카복실레이트에 기초한 조영제보다도 더욱 큰 역학적 안정성, 우수한 완화성, 또는 우수한 생체분포 특성을 지닐 수 있기 때문에 중요하다. 테트라키스(4-설포네이토페닐) 포르피린(TPPS)과 같은, 수용성 포르피린 유도체는 상대적으로 작은 포르피린 결합 중심($r \cong 2.0 Å$[48])내에서 큰 가돌리늄(III)양이온[47]을 완전히 수용할 수 없으며, 그 결과 가돌리늄 포르피린 착물은 항상 가수분해적으로 불안정하다.[33,34,46,49,50] 더욱 큰 포르피린-유사 리간드는 이러한 문제점을 해결하는 수단을 제공할 수 있다.[51-59]

종양의 조절 및 치료시 사용하기 위한 가능성 있는 새로운 양상은 광역학요법(PDT)이다.[60-64] 이 기술은 종양 부위 또는 종양 근처에 위치하는 감광 염료를 사용하는데, 이 염료는 산소 존재하에서 조사되는 경우에 양성 전구체[예:$O_2(^3 \sum g-)$]로부터 단일상태 산소[$O_2(^1 \triangle_g)$]와 같은 세포 독성 물질을 생성시킨다. 반자성 포르피린 및 이의 유도체는 PDT용 선택 염료이다. 최근 10년여 동안 헤파토포르피린과 같은 포르피린이, 육종 및 암을 포함하는 신속하게 성장하는 조직에 선택적으로 위치하는 것으로 알려져 있다.[65] 헤마토포르피린 유도체(HPD)[61-64,66-80]는, 그 특성이 완전히 규명되지 않은 단량체성 및 올리고머성 포르피린 혼합물이다.[81-86] 가장 우수한 종양-위치 능력[82,85]을 지니는 것으로 여겨지고 있는 올리고머성 좋은 포토프린(Photofrin)II®(PII)이라는 상표명하에 시판되며 현재 폐색성 기관지 종양 및 표재성 방광 종양에 대한 제3상 임상시험중에 있다. 물론 과산화물 음이온 또는 하이드록실 및/또는 포르피린에 기초한 라디칼의 관련성을 완전히 배제할 수는 없지만,[87-92] 작용 메카니즘은 단일상태 산소[$O_2(^1 \Delta g)$]의 광생성인 것으로 여겨진다. HPD로서는 유망하지만, 이것 및 다른 이용가능한 감광제들(예: 프탈로시아닌 및 나프탈로시아닌)은 심각한 부작용을 지닌다.

포르피린 유도체는 높은 삼중상태 수율과 긴 삼중상태 수명을 지니고 결과적으로 여기 에너지를 삼중상태 산소에 충분하게 이동시키지만,[101b,g] Q-밴드 영역내에서 이의 흡수는 헴-함유 조직에서의 흡수에 필적한다. 프탈로시아닌 및 나프탈로시아닌은 더욱 편리한 스펙트럼 영역내에서 흡수하지만 현저하게 낮은 삼중상태 수율을 지니며;[102] 더우기, 이들은 극성의 양자성 용매중에 매우 불용성이라 작용화되기가 어렵다. 따라서, 더욱 효과적인 광화학치료제의 개발을 위해서는, 생 조직이 비교적 투명한 스펙트럼 영역(즉, 700 내지 1000㎚)내에서 흡수하고[99d], 삼중상태 양자 수율이 높으며, 독성이 매우 적은 화합물의 합성을 필요로한다. 본 발명자는 최근에 조직 투명성 730 내지 770㎚ 영역에서 강력히 흡수하는 방향족 포르피린-유사 마크로사이클의 신규한 부류, 즉 트리피롤디메틴-유도체인 "텍사피린"의 합성을 보고하였다[103](실시예 1 참조). 메탈로텍사피린의 광물리적 특성은, 고 양자 수율로서 $^1O_2$의 생성을 감작화하는 상응하는 메탈로포르피린 및 반자성 착물의 특성에 상응한다.

후천성 면역결핍증(AIDS)은 오늘날 미합중국에서 당면한 가장 심각한 공중보건 문제중의 하나이다. 남성 호모들 사이에서 발생하는 것으로 1981년 처음 보고된 AIDS는,[60] 현재 급속히 유행하고 있는 치명적인 사람 질환이다. 현재, 성적접촉 및 주사바늘 공유가 AIDS 확산의 주요 메카니즘이 되고 있다.[60] 혈액 공급물의 시험을 시작한 이래, 수혈로 인한 AIDS 감염 비율은 현저히 감소하고 있다.[60,104-107] 그러나, 절대적인 결핍-입증 수단이 개발되어 모든 저장된 혈액 샘플에 AIDS 바이러스(및 이상적으로는 기타 다른 혈액-기원한 병원체)가 없다는 것이 보증되어야만 한다. HIV-1에 대한 혈청학적 시험은 감염된 혈액샘플 모두, 특히 질병에 감염되었으나 아직 검출가능한 항체가 생성되지 않은 공여자로부터 기원한 혈액 샘플을 검출하는데 충분하지 않다.[104-107]

AIDS 바이러스 또는 기타 혈액-기원한 병원체를 제거하는데 사용된 어떠한 혈액 정제 방법도, 바람직하지 않은 독소의 도입, 정상적인 혈액 성분의 손상, 또는 유해한 대사산물의 형성없이 수행되어야 한다. 이 방법에는 가열, UN 조사, 또는 순수한 화학적 수단에 기초한 것과 같은 일반적인 바이러스 억제 시스템의 사용이 배제된다. 가능성 있는 시도는 상기에 암시한 광역학적 방법이다. 여기서, 바일로 리서치 파운데이션(Baylor Research Foundation)의 매트류 박사(Dr. Matthews)와 그의 팀[93-96]과 다른 팀[97,98]의 연구자들에 의해 예비조사가 수행된 결과, 종양 치료시 필요한 것보다 훨씬 소량의 HPD 및 PII가, 무세포 HIV-1, 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV), 간염 및 기타 엔벨로프 바이러스의 광-불활성화에 대해 효과적인 감광제로 작용함을 밝혀내었다. 이 방법의 성공은, 이들 염료가, 형태학적으로 특징적이며 생리학적으로 필수적인 바이러스 막("엔벨로프")에 또는 부근에 선택적으로 위치하여 광조사시 단일상태 산소의 형성을 촉매한다는 사실로부터 유출되었다. 단일상태 산소는 필수적인 막 엔벨로프를 파괴시킨다. 이것은 바이러스를 사멸시키고 감염성을 제거한다. 따라서, 광역학적 혈액 정제 방법은, 전통적인 종양 치료가 종양 부위에 우선적으로 흡수되거나 보유되는 염료를 필요로하는 것과 같이, 바이러스 막에 선택적으로 위치하는 감광제를 사용하는데 있다. HSV-1과 같은 단순 엔벨로프 DNA 바이러스가 이보다 더 유해한 HIV-1 레트로바이러스를 사멸시키는 잠재적 용도를 위해 추정 감광제를 시험하는데 좋은 모델이다. 이 상응성은 자유로이 순환하는 바이러스(세포내 바이러스와는 반대로)가 관련되어 있을 경우에만 유효하다. 혈액 생성물

로부터 HIV-1의 완전한 예방학적 제거는 단핵세포 및 T 임파구내로부터 바이러스의 파괴적인 제거를 필요로 할 것이다.[108]

상기 제1세대 염료는, 이들을 생물 의학 분야에 궁극적으로 사용하는데 악영향을 미칠 수 있는 다수의 심각한 결점을 갖는다. 각각의 이들 결핍은 중요한 임상적 결과를 갖는다. HPD 및 PII는 단일의 화학적으로 잘-정의된 성분을 함유하지 않기 때문에, 활성 성분이 아직 확실하게 동정되지 않았다는 사실과 연관되어[82-86], 효과적인 농도가 제제에 따라 변할 수 있다는 것을 의미한다. 따라서, 용량, 및 광선 영향성을 최적화할 수 없고 특정 용도를 위해 미리 결정할 수 없다. 이들은 신속하게 대사되지 않으므로, 상당량의 염료가, 예방을 위한 광유도성 HIV-1 제거후 저장 혈액 단위내에 잔존하고 광역학적 종양 치료후 환자 체내에 장기간 잔존한다. 특히 후자의 잔존 문제는 심각한 것으로 알려져 있으며; HPD 및 PII 는 피부내에 위치하여 투여후 수주동안 환자내에서 감광성을 유도시키다.[64,109] 이들 염료에 대한 가장 긴 파장 흡수 최대치가 630㎚에서 강하되므로, 광-치료에 사용된 초기 에너지의 대부분은 심부에 위치한 종양의 중심부에 이르기 전에 분산되거나 감소되어 그 결과, 극소량의 초기 광만이 단일상태 산소 생성 및 치료요법에 사용된다.[110-112] 피부 아래 3㎜의 종양이 이식된 마우스 모델을 사용하는 연구에서는 에너지의 90%가 종양의 기부에서 상실됨을 나타내고 있다.[110] 심부 또는 큰 종양의 더욱 효과적인 치료는 >700㎚ 영역내에서 흡수하는 감광제가 개발될 수 있고, 물론 이 감광제는 HPD 및 PII의 바람직한 특성(즉, 표적 조직내에 선택적으로 위치하고 유해독성이 낮음)을 보유하는 경우에 가능할 수 있다. 본 발명의 한 양태는 광역학적 종양 치료 및 혈액 정제 프로토콜에서 사용하기 위해 이와같이 개선된 감광제를 개발하는 것을 포함한다.

하기 리스트는 생의학적 감광제에 있어서 바람직한 특징을 요약한 것이다.

1. 용이한 이용성

2. 저 고유 독성

3. 장 파장 흡수

4. 단일상태 산소 생성용의 효과적인 감광제

5. 수중에서의 양호한 용해도

6. 종양 조직내에서 선택적인 수용 및/또는

7. 엔벨로프 바이러스에 대한 고 친화도

8. 신속한 분해 및/또는 사용후 신속한 제거

9. 화학적 순도 및 안정성

10. 합성적 변형의 용이성.

최근에, 이러한 관점에 충족시키는 신규한 감광제의 합성 및 연구에 상당한 연구를 쏟아오고 있다. 비록 이 감광제의 일부는 로다민 및 시아닌 부류와 같은 전통적인 염료로 이루어지나,[113-115] 대부분은 확장된 π 네트웍을 지닌 포르피린 유도체이다.[116-126] 후자의 범주에는 모르간 및 다른 클로로필 유사종[117-119]의 푸르푸린 및 베르딘[116], 돌핀(Dolphin) 등[120]의 벤즈-융합된 포르피린, 및 벤-후르(Ben-Hur)[121], 로저스(Rodgers)[122], 및 기타 연구자[123-127]에 의해 연구된 설폰화된 프탈로시아닌 및 나프토프탈로시아닌이 포함된다. 이들중, 나프토프탈로시아닌만이 가장 바람직한 >700㎚ 스페트럼 영역내에서 효율적으로 흡수한다. 이 특수 염료는 화학적으로 순수한 수용성 형태로서 제조되기가 어렵고 단일상태 산소 생성, 심지어 다른 산소 기원한 독소(예: 과산화물)에 의해 광역학적으로 작용하기가 비교적 불충분한 감광제이다. 따라서, 현재까지도 상기 나열한 10개의 중요한 범주를 더욱 만족시킬 수 있는 제3세대 감광제의 연구중에 있다.

본 발명의 중요한 양태는, 개량된 제3세대 감광제를 거대한 피롤-함유 "확장된 포르피린"을 사용하여 수득하는 것이다. 전합성되는 이 시스템은 변경되어 바람직한 모든 특성을 혼입시키기 위해 변형될 수 있다. 포르피린 및 관련된 테트라피롤성 시스템(예: 프탈로시아닌, 클로린 등)의 문헌과는 대조적으로, 거대한 피롤-함유 시스템에 대한 보고는 단지 소수이며, 이들중 단지 소수만이 장-파장 흡수 및 단일상태 산소 감광화[128]에 필수적인 것으로 여겨지는 방향성의 범주를 만족시킨다. 본 발명자들에 의한 텍사피린 1_B의 연구[129](제1도 및 제2도 참조), 및 우드와드[3] 및 존슨[6](Woodward 및 Johnson)그룹에 의해 처음 제조된 "사피린" 외에는, 단지 3개의 감광제로서 사용할 수 있는 큰 포르피린-유사 시스템이 존재하는 것으로 보인다. 이것들은 레고프(LeGoff)[8]의 "플라티린", 보겔(Vogel)[131a]의 신장된 포르피센 및 프란크(Franck)[130]의 비닐성 포르피린이다. 본 연구는, 광역학적 치료요법에 확장된 포르피린 접근 방법이 유망하다는 점을 보여준다. 포르피센,[131b,131c] "수축된 포르피린"의 신규 부류 역시 강력한 감광제로서 가능성이 있음을 보여준다.[132]

본 발명은, 리간드 구성 및 합성 분야에서 큰 발전을 나타내고 있다. 이것은 처음에 합리적으로 고안된 방향족 5좌 배위 마크로사이클 리간드, 트리피롤디메틴 유도된 "확장된 포르피린" 1_B의 합성을 포함한다.[129] 일반명이 "텍사피린"인 이 화합물은, 유리-염기 형태로 존재할 수 있고, Cd^{2+}, Hg^{2+}, In^{3+}, Y^{3+}, Nd^{3+}, Eu^{3+}, Sm^{3+}, La^{3+}, Lu^{3+}, Gd^{3+}과 같은 다양한 금속 양이온뿐 아니라, 잘-연구된 포르피린의 20% 작은 4배좌 결합 중심내에는 너무 커서 안정한 방식으로 수용될 수 없는 란타나이드 계열의 기타 양이온과도, 가수분해적으로 안정한 1:1 착물 형성을 형성할수 있다. 더우기, 1_B의 유리-염기형은 모노음이온성 리간드이므로, 이가 및 삼가 금속 양이온으로부터 형성된 텍사피린 착물은 중성 pH에서 양전하를 띤다.

그 결과, 이들 착물 대부분은 유사한 포르피린 착물보다 더 수용성이다.

현재까지, 2개의 상이한 Cd^{2+} 부가제의 2개의 X-선 결정 구조가 수득되었으며, 이중 하나는 배위적으로 포화된 5각형의 쌍피라미드형 비스피리딘 착물이며;[129a] 다른 것은 배위적으로 불포화된 5각형의 피라미드형 벤즈이미다졸 착물이다.[129b] 이들 모두는 이러한 신규 리간드 시스템의 평면 5좌 배위 구조를 확증하고 방향족으로서 이 원형의 "확장된 포르피린"의 연구를 지지한다.

1_B 및 1_C의 광학적 특성으로부터 방향족 제형이 지지된다. $CHCl_3$중 767㎚(ε=51,900)에서 구조 규명된 착물 1_C의 비스피리딘 카드뮴(II) 부가물의 최저 에너지 Q-유형 밴드는 통상적인 참조 카드뮴(II) 포르피린의 것과 비교하여 10배 더 강력하며 거의 200㎚정도 적색으로 이동된다. 화합물 1_B 및 이의 아연(II) 및 카드뮴(II) 착물은 단일상태 산소에 대한 매우 효과적인 감광제이며, 공기-포화된 메탄올중 354㎚에서 조사시 $^1O_2$ 생성에 대한 양자 수율은 60 내지 70%이다.[129c] 트리피롤 및/또는 페닐 부위상에 치환체가 있고 La(III) 및/또는 Lu(III) 금속 중심이 도입되어 있는 관련된 동종의 텍사피린 시스템은 유사한 조건하에서 조사할 때 70% 이상의 양자 수율로서 $^1O_2$를 생성하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 광 흡수 및 $^1O_2$ 감광화 특성의 주목할만한 조합은 광역학적 치료요법 및 혈액 정제 프로토콜에 사용하는데 있어서 이 시스템을 이상적인 것으로 만든다.

[발명의 요약]

본 일부 계속 출원에서 기술된 텍사피린 유도체는 특허출원 SN 제771,393호 의 제27도에서 구조 29_D의 연장이다. 텍사피린은 구조 1A에 나타낸 중심 환 시스템을 지닌 화합물을 의미한다. 기본적인 텍사피린은 미합중국 특허 제4 935 498호에 기술되어 있다.

본 발명은 텍사피린의 하이드록실 유도체, 신규한 트리피롤 디메틴-유도된 "확장된 포르피린", 이와같은 화합물의 합성 및 이의 용도를 포함한다. 텍사피린의 하이드록실화된 유도체의 바람직한 특성은 다음과 같다:

1) 특히 수성 매질에서의 용이한 가용성;

2) 목적하는 표적 조직내에서의 생물 편재화;

3) 고형 매트릭스에 부착하는 능력;

4) 생분자에 부착하는 능력;

5) 이가 및 삼가 금속 양이온의 효율적인 킬레이트화;

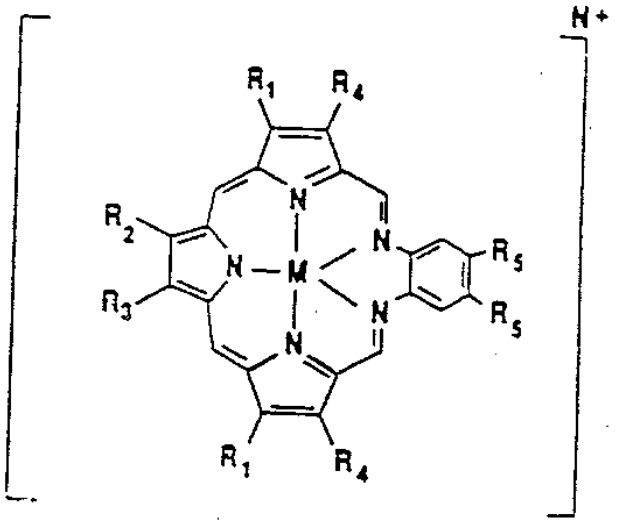
6) 690 내지 880㎚의 생리학적으로 중요한 영역내에서 광의 흡수;

7) 고도의 화학적 안정성;

8) 고 수율로서 장-기간 삼중상태 상태를 형성하며 단일상태 산소의 형성을 위한 효율적인 감광제로서 작용하는 반자성 착물을 안정화시키는 능력.

텍사피린 분자의 환원된 sp^3 형태는 제1도에 나타낸 구조 1_A를 지닌다. 산화시 방향족 구조 1_B가 형성되며, $CdCl_2$와 같은 금속염의 혼입시 킬레이트 1_C 또는 다른 이가 또는 삼가 양이온이 혼입된 이의 동족체가 형성된다. 기본적인 텍사피린 분자에 대한 합성 반응도식은 제2도에 나타낸다. 이 분자는 선행 특허 출원 일련번호 제771,393호 및 제539,975호의 목적 화합물이다. 본 발명에 기술된 유도체는 B로서 언급된 분자의 벤젠 환 부위 또는 T로서 언급된 분자의 트리피롤 부위상에 치환체를 지닌다. B 또는 T에 따르는 번호는 분자의 부위내에 혼입된 하이드록실 그룹의 수를 나타낸다.

본 발명은 하기 일반식의 지용성의 수용성 화합물에 관한 것이다:



상기식에서,

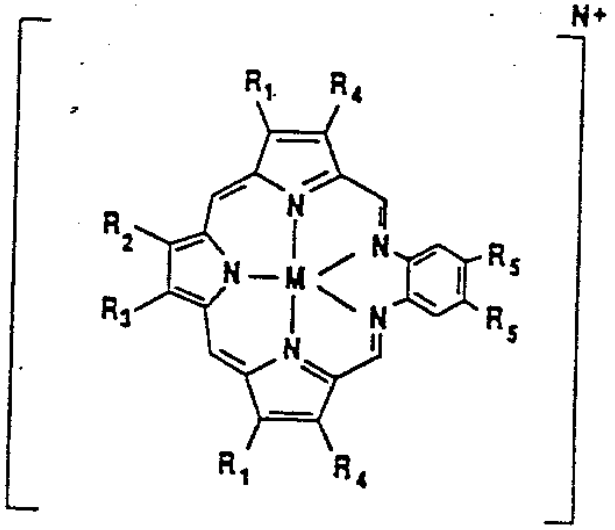
M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고;

N은-20 내지 +2의 정수이며;

치환체 R_1 내지 R_5는 독립적으로 수소, [H]; 하이드록실, [OH]; 탄소 또는 산소를 경유하여 부착된 알킬그룹; 탄소 또는 산소를 경유하여 부착된 하이드록시알킬 그룹으로서 $CnH(_{2n+1})Oy$ 또는 $OCnH(_{2n+1})Oy$일 수 있고 여기서, 치환체 R_1 내지 R_5중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니고 R_1내지 R_5중 어느 하나의 분자량은 약 1000달톤 이하이며 n은 양의 정수 또는 0이고 y는 0 또는 (2n+1)이하의 양의 정수이고; 독립적으로 하이드록시 치환체 또는 에테르 측쇄를 함유하는 탄소 또는 산소를 경유하여 부착된 하이드록시알콕시 그룹으로서 $C_{(n-x)}H_{[2n+1)-2x]}OxOy$ 또는 $OC_{(n-x)}H_{[2n+1)-2x]}OxOy$일 수 있는데 여기서, n은 양의 정수 또는 0이고, x는 0 또는 n 이하의 양의 정수이며, y는 0 또는[(2n+1)-2x]이하의 양의 정수이고; 하이드록시알콕시 화합물 또는 카복실 유도체의 하이드록실상에 독립적으로 치환체를 함유하고 탄소 또는 산소를 경유하여 부착된 하이드록시알콕시 그룹으로서 $C_nH_{[2n+1)-q]}OyR^aq$, $OC_nH_{[2n+1)-q]}OyR^aq$ 또는 $(CH_2)_nCO_2R^a$ [여기서, n은 양의 정수 또는 0이고, y는 0 또는 [(2n+1)-q] 미만의 양의 정수이며, q는 0 또는 2n+1 이하의 양의 정수이고, R^a는 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 사카라이드, $C_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$, $O_2CC_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$ 또는 $N(R)OCC_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$[여기서, m은 양의 정수 또는 0이고, w는 0 또는 m 이하의 양의 정수이며, z는 0 또는 [(2m+1)-2w] 이하의 양의 정수이고, R은 H, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 $C_mH_{[(2m+1)-r]}O_zR^b_r$(여기서, m은 양의 정수 또는 0이고, z는 0 또는 [(2m+1)-r] 미만의 양의 정수이며, r은 0 또는 2m+1 이하의 양의 정수이고, R^b는 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 사카라이드이다)이다]이다]일 수 있고; 독립적으로 하이드록실 그룹 또는 2급 또는 3급 아미드 결합을 함유하는 탄소 또는 산소를 경유하여 부착된 카복시아미드알킬 그룹으로서 $(CH_2)nCONHR^a$, $O(CH_2)nCONHR^a$, $(CH_2)nCON(R^a)_2$ 또는 $O(CH_2)nCON(R^a)_2$[여기서, n은 양의 정수 또는 0이고, Ra는 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 사카라이드, $C_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$, $O_2CC_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$ 또는 $N(R)OCC_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$(여기서, m은 양의 정수 또는 0이고, W는 0 또는 m 이하의 양의 정수이며, z는 0 또는 [(2m+1)-2w]이하의 양의 정수이고, R은 H, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 $C_mH_{[(2m+1)-r]}O_zR^b_r$(여기서, m은 양의 정수 또는 0이고, z는 0 또는 [(2m+1)-r] 미만의 양의 정수이며, r은 0 또는 2m+1 이하의 양의 정수이고, R^b는 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 사카라이드이다)이다]이다]일 수 있고; 독립적으로 하이드록실 그룹, 카복실 치환된 에테르, 아미드 치환된 에테르 또는 에테르로부터 제거된 3급 아미드를 함유하는 탄소 또는 산소를 경유하여 부착된 카복시알킬 그룹으로서 $CnH_{[(2n+1)-q]}OyR^cq$ 또는 $OCnH_{[(2n+1)-q]}OyR^cq$[여기서, n은 양의 정수 또는 0이고, y는 0 또는 [(2n+1)-q] 미만의 양의 정수이며, q는 0 또는 2n+1 이하의 양의 정수이고, R^c는 $(CH_2)nCO_2R^d$, $(CH_2)nCONHR^d$ 또는 $(CH_2)nCON(R^d)2$(여기서, n은 양의 정수 또는 0이고, R^d는 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 사카라이드, $C_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$, $O_2CC_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$ 또는 $N(R)OCC_{(m-w)}H_{[(2m+1)-2w]}OwOz$(여기서, m은 양의 정수 또는 0이고, w는 0 또는 m 이하의 양의 정수이며, z는 0 또는 [(2m+1)-2w] 이하의 양의 정수이고, R은 H, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 $CmH_{[(2m+1)-r]}OzR^b_r$(여기서, m은 양의 정수 또는 0이고, z는 0 또는 [(2m+1)-r]미만의 양의 정수이며, r은 0 또는 2m+1 이하의 양의 정수이고, R^b는 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 사카라이드이다)이다]일 수 있고; R_1 내지 R_5중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니며 R_1 내지 R_5중 어느 것의 분자량도 약 1000달톤 이하이다.

상술한 금속성 착물 M은 Ca^{+2}, Mn^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2},Cd^{+2}, Hg^{+2}, Sm^{+2} 및 UO_2^{+2}로 이루어진 그룹중에서 선택된 이가 금속 이온일 수 있고, N은 1이다. 특정한 양태에서 M은 바람직하게는 Cd^{+2} 또는 Zn^{+2} 또는 Hg^{+2}이다. M이 삼가 금속 이온일 경우, 이것은 Mn^{+3}, Co^{+3}, Ni^{+3}, Y^{+3}, In^{+3}, Pr^{+3}, Nd^{+3}, Sm^{+3}, Fe^{+3}, Ho^{+3}, Ce^{+3}, Eu^{+3}, Gd^{+3}, Tb^{+3}, Dy^{+3}, Er^{+3}, Tm^{+3}, Yb^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3} 및 U^{+3}로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이 바람직하며 N은 2이다. 가장 바람직한 삼가 금속 이온은 In^{+3}, La^{+3}, Lu^{+3} 및 Gd^{+3}이다.

지용성의 바람직한 수용성 화합물은 분자의 B부분내에서만 하이드록실 그룹을 지니며 하기 일반식을 지닌다:



상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고;

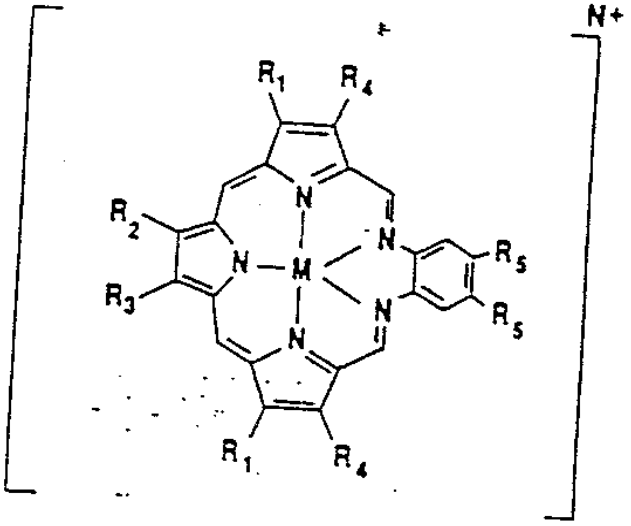
N은 -20 내지 +2의 정수이며;

R_1 내지 R_4는 독립적으로 C_nH_{2n+1}(여기서, n은 양의 정수이다)이고;

R_5는 하이드록실, 하이드록시알킬, 하이드록시알콕시, 카복시알킬 또는 카복시아미드알킬이며;

R_5가 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지닐 경우, R_1 내지 R_5의 분자량은 약1000달톤 이하이다.

지용성의 다른 바람직한 수용성 화합물은 분자내에 T부분에서만 하이드록실그룹을 지니며 하기 일반식을 지닌다:



상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고;

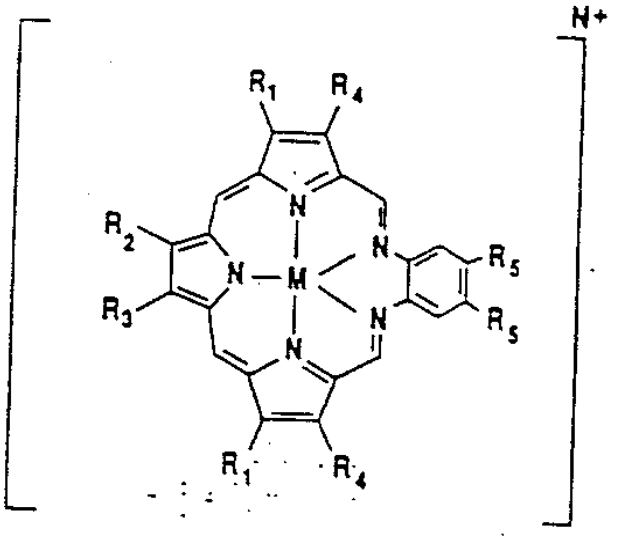
N은 -20 내지 +2의 정수이며;

R_1내지 R_4는 독립적으로 하이드록실, 알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알콕시, 카복시알킬 또는 카복시아미드알킬이고;

R_5는 H 또는 C_nH_{2n+1}(여기서, n은 양의 정수이다)이며;

R_1 내지 R_4중 하나 이상이 1개 이상의 하이드록시 치환체를 지닐 경우, R_1내지 R_5의 분자량은 약 1000달톤 이하이다.

지용성의 또다른 바람직한 수용성 화합물은 분자의 B 및 T 부위 모두에 하이드록실 그룹을 지니며 하기 일반식을 지닌다:



상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고;

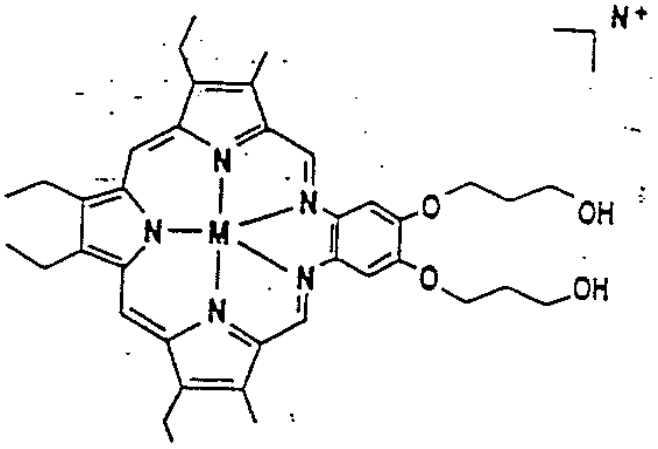
N은 -20 내지 +2의 정수이며;

R_1 내지 R_5는 독립적으로 H, OH, $C_nH_{(2n+1)}Oy$ 또는 $OC_nH_{(2n+1)}Oy$[여기서, n은 양의 정수 또는 0이고, y는 0 또는 (2n+1) 이하의 양의 정수이다]이고;

R_1 내지 R_4중 하나 이상이 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니며, R_5가 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니는 경우, R_1 내지 R_5의 분자량은 약 1000달톤이하이다.

상술한 금속성 착물에 있어서 M은 Ca^{+2}, Mn^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2}, Cd^{+2}, Hg^{+2}, Sm^{+2} 및 UO_2^{+2}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 이가 금속성 양이온일 수 있고, N은 1이다. M이 삼가 금속 양이온일 경우, 이것은 바람직하게는 Mn^{+3}, Co^{+3}, Ni^{+3}, Y^{+3}, In^{+3}, Pr^{+3}, Nd^{+3}, Sm^{+3}, Eu^{+3}, Gd^{+3}, Tb^{+3}, Dy^{+3}, Er^{+3}, Fe^{+3}, Ho^{+3}, Ce^{+3}, Tm^{+3}, Yb^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3} 및 U^{+3}로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; N은 2이다. 가장 바람직한 삼가 금속 양이온은 In^{+3}, Gd^{+3}, La^{+3} 또는 Lu^{+3} 이고 N은 +2이다.

본 발명에 따른 지용성의 바람직한 수용성 화합물은 일반명이 B_2인 하기 일반식의 화합물로서 제조된다(제6도 참조):



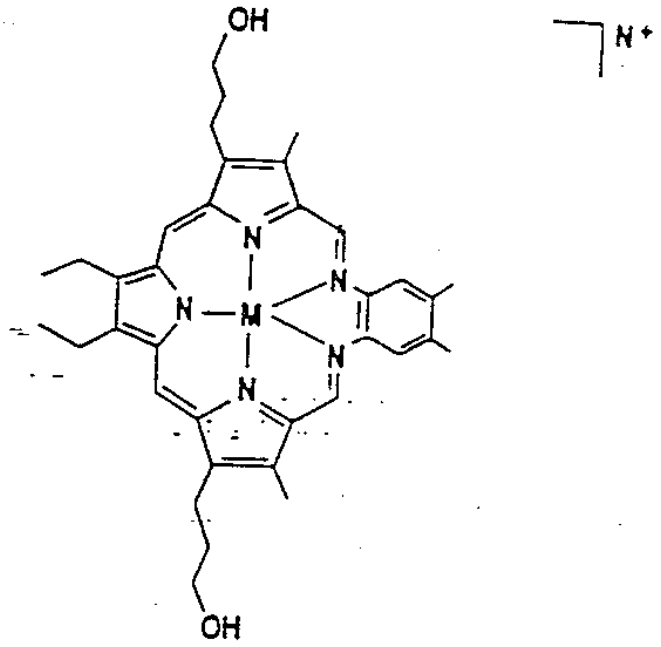
상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고,

N은 0,1 또는 2이며,

특히 바람직한 금속 양이온은 Gd^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 또는 In^{+3}이고, N은 2이다.

지용성의 다른 바람직한 수용성 화합물은 일반면이 T2인 하기 일반식을 지닌다:



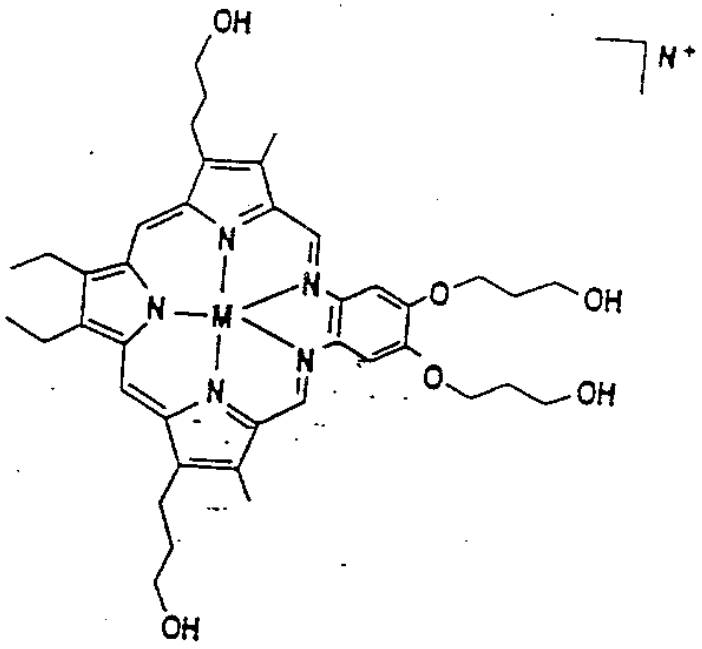
상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고,

N은 0, 1 또는 2이며,

특히 바람직한 금속 양이온은 Gd^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 또는 In^{+3}이고, N은 2이다.

지용성의 다른 바람직한 수용성 화합물은 일반명이 B2T2 또는 T2B2인 하기 일반식을 지닌다:



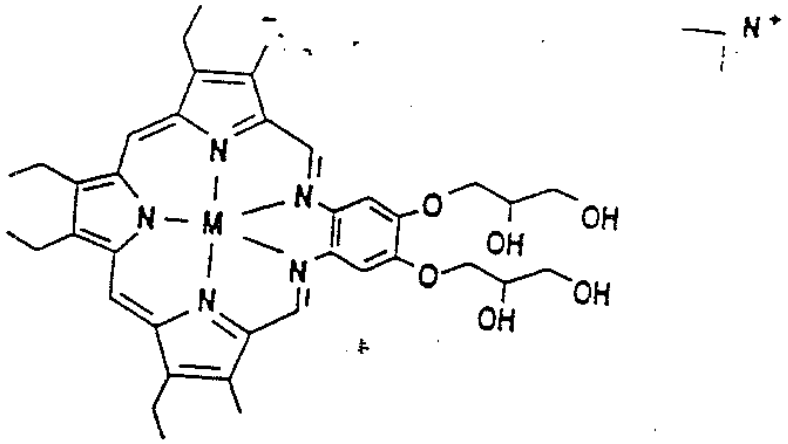
상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고,

N은 0, 1 또는 2이며,

특히 바람직한 금속 양이온은 Gd^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 또는 In^{+3} 이고, N은 2이다.

지용성의 또다른 바람직한 수용성 화합물은 일반명이 B4인 하기 일반식을 지닌다:



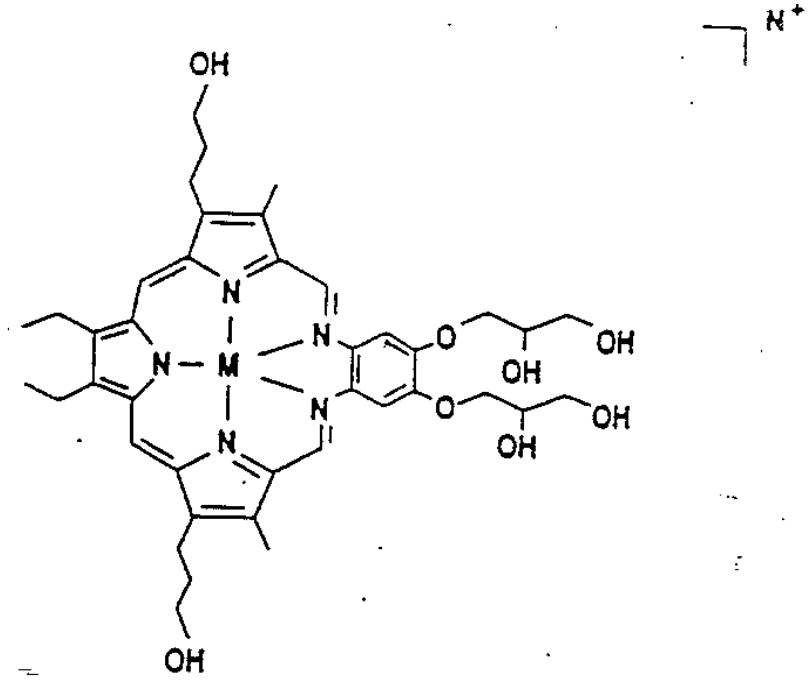
상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고,

N은 0, 1 또는 2이며,

특히 바람직한 금속 양이온은 Gd^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 또는 In^{+3} 이고, N은 2이다.

지용성의 또다른 바람직한 수용성 화합물은 일반명이 B4T2 또는 T2B4인 하기 일반식을 지닌다:



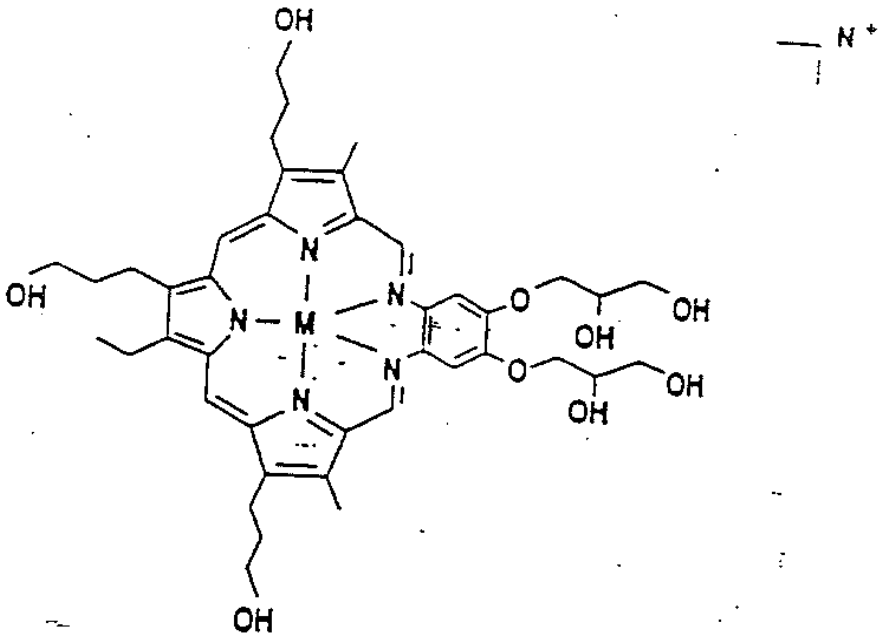
상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고,

N은 0, 1 또는 2이며,

특히 바람직한 금속 양이온은 Gd^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 또는 In^{+3} 이고, N은 2이다.

지용성의 또다른 바람직한 수용성 화합물은 일반명이 B4T3 또는 T3B4인 하기 일반식을 지닌다:



상기식에서,

M은 H, 이가 또는 삼가 금속 양이온이고,

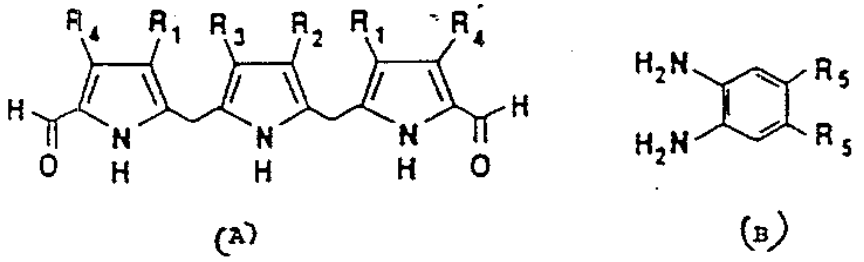
N은 0, 1 또는 2이며,

특히 바람직한 금속 양이온은 Gd^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 또는 In^{+3} 이고, N은 2이다.

상술한 바람직한 화합물에서 M은 Ca^{+2}, Mn^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2}, Cd^{+2}, Hg^{+2}, Sm^{+2} 및 UO_2^{+2}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 이가 금속 양이온일 수 있고, N은 1이다. M이 삼가 금속 양이온일 경우, 이것은 바람직하게는 Mn^{+3}, Co^{+3}, Ni^{+3}, Y^{+3}, In^{+3}, Pr^{+3}, Nd^{+3}, Sm^{+3}, Eu^{+3}, Gd^{+3}, Tb^{+3}, Dy^{+3}, Er^{+3}, Fe^{+3}, Ho^{+3}, Ce^{+3}, Tm^{+3}, Yb^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 및 U^{+3}로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, N은 2이다. 가장 바람직한 삼가 금속 이온은 In^{+3}, Gd^{+3}, La^{+3}, 또는 Lu^{+3} 이며, N은 +2이다.

다양하게 치환된 중간체를 결합함으로써, 당해 분야의 숙련가들은 다양한 하이드록시-치환된 텍사피린을 합성할 수 있는 방법을 발견할 수 있다. 수용성이란 수성 유액중에 약 1mM 또는 그 이상 용해됨을 의미한다. 지용성은 주변의 지질이 풍부하지 않는 조직 또는 물질보다도 지질이 풍부한 조직 또는 물질에 대한 친화성이 높음을 의미하고 현탁액중 바이러스의 경우에는 바이러스의 막 외피에 대한 친화성을 의미한다. "지질이 풍부한"이란 트리글리세라이드, 콜레스테롤, 지방산 등이 풍부함을 의미한다. 하이드록시알킬은 하이드록실 그룹이 부착된 알킬 그룹을 의미한다. 옥시알킬은 산소에 부착된 알킬 그룹을 의미한다. 옥시하이드록시알킬은 에테르 또는 에스테르 결합을 지닌 알킬 그룹, 하이드록실 그룹, 치환된 하이드록실 그룹, 카복실 그룹, 치환된 카복실 그룹 등을 의미한다. 사카라이드는 산화, 환원 또는 치환된 사카라이드를 의미한다. 카복시아미드알킬은 하이드록실 그룹, 2급 또는 3급 아미드 결합 등을 지닌 알킬 그룹을 의미한다. 카복시알킬 그룹은 하이드록실 그룹, 카복실 그룹 또는 아미드 치환된 에테르, 에스테르 결합, 에테르로부터 제거된 3급 아미드 결합 등을 지닌 알킬 그룹을 의미한다.

하나 이상의 하이드록시 치환체를 지닌 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체 금속 착물의 합성 방법은 본 발명의 양태이다. 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체는 텍사피린을 의미한다. 이 방법은 일반식(A)의 디포르밀트리피롤을 합성하고, 이 트리피롤을 일반식(B)의 오르토페닐렌디아민과 축합시키고; 축합 산물을 산화시켜 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지닌 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체 금속 착물을 형성시킴을 포함한다:



(A)

(B)

상기식에서,

R_1 내지 R_5는 독립적으로 H, OH, 알킬, 옥시알킬, 하이드록시알킬, 카복시알킬, 카복시아미드알킬 또는 옥

시하이드록시알킬이고,

R_1 내지 R_5중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니며, R_1 내지 R_5의 분자량은 약 1000달톤 이하이다.

바람직한 디포르밀트리피롤은 2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시알킬-4-알킬피롤-2일)메틸]-3,4-디알킬피롤 또는 2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시프로필-4-메틸피롤-2일)메틸]-3,4-디에틸피롤(7_H, 제7도); 또는 2,5-비스((3-에틸-5-포르밀-4-메틸피롤-2-일)메틸)-3,4-디에틸피롤(6_E, 제6도)이다.

이 분자의 바람직한 "B" 부분은 페닐렌디아민 또는 1,2-디아미노-4,5-비스(옥시하이드록시알킬)벤젠 또는 1,2-디아미노-4,5-비스((3'-하이드록시프로필)옥시)벤젠(6_D, 제6도), 또는 1,2-디아미노-4,5-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)벤젠(8_D, 제8도)으로부터 합성된다.

상기 축합 산물은 유기 용매중에서 삼가 금속염, 브뢴스테드 염기 및 산화제와 혼합하고; 주위온도에서 교반하거나 환류하에 2 내지 24시간 이상 가열하여 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지닌 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체 금속 착물을 형성시킨다. 바람직한 브뢴스테드 염기는 트리에틸아민이고; 바람직한 산화제는 공기, 산소, 플라티늄 산화물, 및 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논이며, 바람직한 유기 용매는 메탄올과 클로로포름 또는 메탄올과 벤젠이다.

금속 착물은 금속에 따라서 봉입된 금속 중심에 대하여 0 내지 6개의 끝쪽리간드로부터 어느곳에도 연결될 수 있다. 이 리간드는 통상적으로 아세테이트, 클로라이드, 니트레이트, 하이드록사이드, 물, 또는 메탄올의 배합이며, 결합될 경우 용이하게 해리되지 않는다.

본 발명은 수성 유액중에서 레트로바이러스 또는 엔벨로프 바이러스를 불활성화시키는 방법을 포함한다. 수성 유액은 생물학적 유액, 혈액, 혈장, 부종 조직유액, 체강내 주입용의 생체외 유액, 세포 배양 배지, 세포 배양물로부터의 상등액등일 수 있다. 이 방법은 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체 금속 착물을 상기 수성 유액에 가하고, 이 혼합물을 광에 노출시켜 단일상태 산소를 형성시킴을 포함한다. 바람직한 금속은 반자성 금속이며, 바람직한 금속 착물은 B2T2의 Lu, La 또는 In 착물이다.

광-유도된 단일상태 산소 생성방법은 본 발명의 양태이다. 이 방법은 지용성의 감광제로서 고유한 생위치 선택성을 지니는 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체 금속 착물의 사용을 포함한다. 바람직한 금속은 반자성 금속이며, 바람직한 금속 착물은 B2T2의 Lu, La 또는 In 착물이다. 고유한 생위치 선택성은 주변 조직보다도 특정 조직에 대한 보다 큰 고유의 친화성을 의미한다.

지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체와 착화된 상자성 금속 이온(예: 가돌리늄)의 투여를 포함하는 완화성의 개선방법은 본 발명의 양태이다. 바람직한 착물은 B2T2 의 Gd 착물이다.

죽종 또는 양성 또는 악성 종양 세포를 포함하는 숙주를 치료하는 방법도 본 발명의 양태이다. 이 방법은 주변 조직보다도 죽종 또는 종양 세포내에서 선택적인 생위치를 나타내는 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체-검출가능한-금속 착물을 제1 제제로서 숙주에 투여하고; 이와같이 검출가능한 금속을 참조하여 숙주내에서 위치 부위를 측정한 후, 필수적으로 동일한 생위치 특성을 지니며 광에 노출시 단일상태 산소를 생성하는 능력을 나타내는 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체-검출가능한-금속 착물을 제2 제제로서 숙주에 투여하며; 상기 죽종 또는 종양 세포 인접 부근에 제2 제제를 광조사함을 포함한다. 제1 제제는 상자성 금속 착물로서 추가로 정의되며, 이 상자성 금속은 검출가능한 금속으로서 제공된다. 이 경우에, 위치 부위의 측정은 자기 공명 상에 의해 수행되며, 제2 제제는 반자성 금속 착물이다. 상자성 금속은 Gd(III)이 가장 바람직하며, 반자성 금속은 La(III), Lu(III) 또는 In(III)이 가장 바람직하다. 이러한 방법의 변형은 검출가능한 금속으로서 제공되는 검출가능한-금속 착물로서의 감마 방사 방사선 동위원소를 제1 제제로서 사용하고; 감마체주사(gamma body scanning)에 의해 위치 부위를 측정한 후 상술한 바와 같은 제2 제제를 광조사한다. 바람직한 제1 제제는 B2T2의 Gd 착물인 4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20,2,1,$1^{3,6}$,$1^{8,11}$,$0^{14,19}$]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔이고, 바람직한 제2 제제는 B2T2의 Lu, La 또는 In 착물이다. 본원에서 사용된 것으로서 검출가능함이란 감마 방사성이거나 단색 X-선 광자원을 사용할때 이 금속을 상자성 또는 감마선검출하는 경우에 자기 공명상과 같은 위치 수단에 의해 위치가 관측될 수 있음을 의미한다. 선택적인 생위치는 주변 조직보다도 특정 조직에 대한 친화성이 고유하게 큼을 의미한다. 본질적으로 동일한 생위치 특성은 제2 제제가 제1 제제에 의해 입증되는 바와 같이 조직중에 동일한 선택적 표적화 특성을 지니는 텍사피린 유도체임을 의미한다.

본 발명은 다른 양태는 제제로서 죽종내에서 선택적인 생위치를 나타내는 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체-검출가능한-금속 착물을 숙주에게 투여하고; 이와같은 검출가능한 금속을 참조하여 숙주내에서 죽종을 영상화함을 포함하여, 숙주내 죽종을 영상화하는 방법이다. 이 제제는 바람직하게는 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체-상자성 금속 착물이며, 이 상자성 금속 착물은 검출가능한 금속으로서 사용되고; 죽종의 영상화는 자기 공명 영상화에 의해 이루어진다. 상자성 금속은 바람직하게는 Gd(III)이다. 이 제제는 바람직하게는 B2T2의 Gd 착물인, 4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.$1^{3,6}$.$1^{8,11}$.$0^{14,19}$]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔이다.

사용 방법에 있어서, 본 발명자는 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체로써 지용성의 수용성 텍사피린을 나타내지만, 당해분야의 숙련가는 수용성 하이드록시 치환된 사피린 금속 착물이 단일상태 산소를 생성시키는 방법에 사용할 수 있음을 인지한다. 사피린 화합물은 본원에서 참조로 인용한 특허출원 제SN454,298호 및 제454,301호에 기술되어 있다.

[도면의 간단한 설명]

제1도는 유리-염기 "텍사피린"의 환원된(1_A) 및 산화된(1_B)형태 및 이 "확장된 포르피린"으로부터 유도된 대표적인 5개의 배위 카드뮴 착물(1_C)을 나타내는 개략도이다.

제2도는 텍사피린의 합성을 개략적으로 도시한 것이다.(2_G는 또한 제1도에서 1_B로 표시).

제3도는 $CDCl_3$중 $1_C \cdot NO_3$의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다. 1.5 및 7.26ppm에서의 시그날은 각각 잔류수 및 용매 피크를 도시한 것이다.

제4도는 $CHCl_3$중 $1_C \cdot NO_3$ 1.50 x 10^{-5}M의 UV 스펙트럼을 도시한 것이다.

제5도는 본 특허출원의 화합물의 금속 착물 및 유도체(5_A-5_E)를 도시한 것이다.

제6도는 본 발명의 화합물인, B2TXP, 6_F 및 $[LuB2TXP]^{2+}$, 6_G의 합성을 개략적으로 도시한 것이다. 화합물 6_D 및 6_E는 본 발명의 B2TXP 합성시 중간체로서 청구되어 있다.

제7도는 본 발명의 화합물인 B2T2TXP(7_J), $[Gd\ B2T2TXP]^{2+}$(7_K), $[Lu\ B2T2TXP]^{2+}$(7_L), 및 $[La\ B2T2TXP]^{2+}$(7M)의 합성을 개략적으로 요약한 것이다. 이것과 유사한 다른 삼가 금속 착물과 In(III)이 제조가능함을 나타낸다. 화합물 7_H는 본 발명의 B2T2TXP 합성시 중간체로서 청구되어 있다.

제8도는 본 발명의 화합물인 B4T2TXP(8_F) 및 $[Gd\ B4T2TXP]^{2+}$(8_G)의 합성을 개략적으로 요약한 것이다. 화합물 8_D는 본 발명의 B4T2TXP 합성시 중간체로서 청구되어 있다.

제9도는 조사하지 않고 착물 2_H(M=ZN^{+2}) 및 1_C에 의한 단핵세포 사멸을 도시한 것이다. 세포 사멸은 식물성 혈구응집소(PHA) 자극후 [3H]-Thy 흡수로써 측정한다.

제10도는 1㎍/㎖ 의 착물 1_C 및 조사에 의한 단핵세포 사멸을 도시한 것이다. 세포 사멸은 PHA 자극후 [3H]-Thy 흡수로써 측정한다.

제11도는 폴리에테르 결합된 폴리하이드록실화된 텍사피린의 합성을 요약한 것이다. T_s는 토실 그룹이다.

제12도는 마이크로사이클의 트리피란-유도된 부위의 추가 하이드록실알킬 치환체를 지닌 카테콜(즉, 벤젠 디올) 텍사피린 유도체의 합성을 요약한 것이다.

제13도는 사카라이드가 아세탈-유사 글리코사이드 결합에 의해 부착되어 있는 사카라이드 치환된 텍사피린의 예를 도시한 것이다. 트리플레이트는 트리플루오로메탄설포네이트이다.

제14도는 카복실 그룹이 아릴 에테르 또는 작용화된 알킬 치환체를 경유하여 텍사피린 중심에 결합되어 있는 이중 카복실화된 텍사피린 시스템의 합성을 개략적으로 도시한 것이다. 이 반응도식의 산물인, 화합물 14_H 및 14_J는 에스테르 결합이 추가의 하이드록실-함유 치환체를 부착시키기 위해 사용된 다양하게 에스테르화된 산물 상에서 전환될 수 있다.

제15도는 제2 아미드 결합의 사용에 의한 폴리하이드록실화된 텍사피린 유도체의 합성을 개략적으로 도시한 것이다. DCC 는 디사이클로헥실카보디이미드이고, DMF는 디메틸포름아미드이며, DME는 디메톡시에탄이다.

제16도는 제15도에서와 같은 유사한 아미드 결합을 사용하여 또 다른 세트의 폴리하이드록실 치환된 텍사피린 유도체의 합성을 개략적으로 도시한 것이다.

제17도는 사카라이드 잔기가 아미드 결합에 의해 부착된 사카라이드 치환된 텍사피린의 합성을 개략적으로 도시한 것이다.

제18도는 아릴 에테르를 경유하여 텍사피린 중심에 부착된 측쇄에 폴리하이드록실(폴리올) 아단위를 함유하는 폴리하이드록실화된 텍사피린 유도체의 합성을 개략적으로 도시한 것이다.

제19도는 유사한 폴리올 아단위를 에스테르 결합에 의해 부착시킬 수 있는 방법을 요약한 것이다.

[바람직한 양태의 기술]

본 발명은 지용성을 보유하는 신규한 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 부착된 포르피린 동족체 금속 착물, 특히 하이드록시-치환된 텍사피린 금속착물의 합성 및 용도를 포함한다. 포르피린의 5좌 배위 결합 중심 보다 대략 20% 큰 거의 환형인 5좌 배위 결합 중심의 구조내 존재는, 6배위의 Cd^{2+}(r=0.92Å) 및 Gd^{3+}(r=0.94Å)에 상응하는 거의 동일한 이온 반경,[30] 이 단일 음이온성 포르피린-유사 리간드의 일반적인 란타나이드 결합 특성의 신속한 탐색과 관련된다. 원래의 "확장된 포르피린" 시스템의 16,17-디메틸 치환된 동족체로부터 통상적으로 유도된 수-안정성 가돌리늄(III) 착물의 합성 및 특성화 및 상응하는 유로피움(III) 및 사마리움(III) 착물의 제조 및 특성이 기술되어 있다.

본원에 기술된 방향족 "텍사피린" 시스템은 포르피린의 존재하는 풍부한 배위 화학에 대해 중요한 보체를 제공한다. 예를 들어, 기술된 것과 유사한 방법을 사용함으로써, 아연(II), 망간(II), 수은(II), 철(III), 네오디뮴(III) , 사마리움(III) , 가돌리늄(III) , 루테튬(III) ,인디움(III) , 및 란타늄(III) 착물을 제조하여 특성화하였다.

본 발명은 텍사피린의 하이드록시 치환된 유도체, 및 이의 합성과 특성화를 포함한다. 분자의 B(벤젠 환)

부위상에 하이드록시 치환체의 도입은 분자의 4 및 5위치내 페닐렌디아민에 이를 부착시킴으로서 달성된다. 분자의 T(트리피롤) 부위상에 하이드록시 치환체의 도입은 치환된 페닐렌디아민과의 축합전 합성 단계에서 피롤 환의 3 및/또는 4위치내 알킬 치환체를 적절히 작용화함으로써 달성된다. 가장 바람직한 유도체화는 디포르밀트리피롤(A, pg23) 의 R_1 및 R_2 부위 및 오르토페닐렌디아민(B, pg 23)의 R_5 부위에 치환체를 도입하는 것이다. 에스테르 가수분해와 같은 표준 탈보호 방법을 사용하여 유리 하이드록실 치환체를 비차폐시킬 수 있다. 이 유도체는 수성 매질중에서 1mM 이하의 또는 그 이상의 우수한 가용성을 나타내고, 여전히 이들은 생물학적 환경중에서 유용하도록 하는 지질이 풍부한 영역에 대한 친화성을 보유한다.

트리피롤디메틴-유도된 "확장된 포르피린"의 광물리학적 특성은 보고되어 있으며; 이 화합물은 690 내지 880㎚ 스펙트럼 범위에서 강력한 저 에너지 광학 흡수뿐만 아니라 높은 삼중상태 양자 수율을 나타내며, 예를 들면 메탄올 용액중에서 단일상태 산소 제조용의 효율적인 감광제로서 작용한다.

이 결과는 이들 확장된 포르피린-유사 마크로사이클이 유리 HIV-1의 파괴 및 생체내 죽종, 양성 및 악성 종양 및 혈액중 감염된 단핵 세포의 치료용으로 효과적인 감광제임을 나타낸다. 이 마크로사이클의 측면 그룹의 극성 및 전기적 하전의 변경은 HIV-1과 같은 유리 엔벨로프 바이러스 및 바이러스-감염된 말초 단핵 세포에 대한 결합도, 결합속도 및 결합부위를 현저히 변경시킬 것이므로, 감광제 흡수 및 백혈병 또는 임파종 세포 오염성 골수의 감광화를 변화시킨다. 단일상태 산소 생성을 위해 Cd(II) 대신에 La(III), Lu(III) 또는 In(III)을 사용하면, 생의학적으로 사용할 경우 이들 화합물의 독성을 감소시킬 것이다. 강력한 기술은 자기 공명 영상화에 이어 광역학적 종양 치료요법에 따라 죽종, 및 양성 및 악성 종양의 치료시 이들 하이드록시-치환된 텍사피린을 사용하는 것이다.

[실시예 1]

화합물 1_A-1_C의 합성

본 실시예에서는 제1도 및 제2도에 나타낸 화합물의 합성; 비방향족 메틸렌-브릿지된 마크로사이클 1_A, "텍사피린" 1_B로 명명된 확장된 포르피린 및 카드뮴(II)착물 1_C의 니트레이트염의 합성을 기술한다.

모든 용매 및 시약은 시약 품질 등급화되어 시판되며, 추가의 정제없이 사용한다. 시그마(Sigma) 지용성 세파덱스(LH-20-100) 및 머크 유형 60(Merck type 60; 230-400 메쉬) 실리카 겔을 컬럼 크로마토그래피에 사용한다. 융점은 멜-템프레보러토리 디바이스 캐필러리 장치(Mel-temp Laboratory Device capillary apparatus) 상에서 기록하며 보정하지는 않는다.

2,5-비스[[5-(벤질옥시카보닐)-3-에틸-4-메틸피롤-2-일]메틸]-3,4-디에틸피롤(2_c,제2도).

3,4-디에틸피롤(2_A, 제2도)[28] (0.6g, 4.9㎜o1), 벤질 5-(아세톡시메틸)-3-메틸-4-에틸-피롤-2-카복실레이트(2_B, 제2도)[29] (2.5g, 7.9㎜o1), 및 p-톨루엔설폰산(0.15g)을 무수 에탄올 60mL중에 용해하고 질소하에 60℃에서 8시간 동안 가열한다. 수득되는 현탁액의 용량을 30mL로 감소시키고 냉장고에 수시간 둔다. 이어서, 생성물은 여과에 의해 수집하고, 소량의 냉 에탄올로 세척하며, 디클로로메탄-에탄올로부터 재결정화하여 융점이 211℃인 백색 분말(2.07g, 82%)을 수득한다. NMR 스펙트럼 및 고 분해 질량 스펙트럼 데이타를 기술한 바와 같이 수득하여 13[a]에 나타낸다.

2,5-비스[(3-에틸-5-포르밀-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤(2_E, 제2도).

상기 디에스테르(2_C) (4.5g, 7.1㎜o1)를 트리에틸아민 1적을 함유하는 무수 THF 500mL중에 용해하고, 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 추정될 때까지 1기압 H_2 압력에서 5% 팔라듐-목탄(250㎎) 상에서 수소화한다. 이 촉매를 분리하고 용액을 회전 증발기 상에서 건조시킨다. 디클로로메탄-헥산으로부터 재결정화하여 공기중에 정치하면 적색으로 빠르게 발색되는 백색 분말로서 2_D(3.2g, 적량)를 수득한다: 융점 111 내지 115℃분해. 상기 이산(3g, 6.6㎜o1)을 새로이 증발시킨 트리플루오로아세트산 5mL중에 용해하고, 질소하에 5분 동안 환류하에 가열하여 10분에 걸쳐 실온으로 냉각시킨다. 상기 가열 및 냉각 순서를 다시 반복하여 수득되는 암색 오일을 빙-염 욕 중에서 냉각시킨다. 이어서, 새로이 증발시킨 트리에틸오르토포르메이트(5mL)를 충분히 교반하면서 적가한다. 10분후 용액을 빙수 300mL중에 부어 30분간 정치시킨다. 암적색 침전물을 여과로 수집하여 물로 잘 세척한다. 이어서, 에탄올(대략 50mL)을 사용하여 여과 깔대기로부터 10% 수성 암모니아 350mL 내로 침전물을 세척한다. 수득되는 황색 현탁액을 1시간동안 잘 교반한 후 디클로로메탄(5x150mL)로 추출한다. 디클로로메탄 추출물을 물로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키며, 회전 증발기상에서 증발 건조시켜 회백색 매쓰로서 2_E를 수득한다. 클로로포름-에탄올로부터 2회 재결정화하여 융점이 202 내지 203℃인 결정성 생성물(1.91g, 68%)을 수득한다. NMR 스펙트럼 및 고 분해 질량 스펙트럼 데이타를 기술한 바와 같이 수득하여 [13a]에 나타낸다.

4,5,9,24-테트라에틸-10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.$1^{3,6}$.$1^{8,11}$.$0^{14,19}$]헵타코사-3,5,8,10,12,14-(19),15,17,20,22,24-운데카엔(1 $_A$).

A. 산-촉매된 방법.

디포르밀트리피란(2_E, 제2도) (105㎎, 0.25㎜o1) 및 o-페닐렌디아민(27㎎.,0.25㎜o1)을 무수 벤젠 300mL 및 무수 메탄올 50mL의 탈기된 혼합물중에 가열하면서 용해한다. 이어서, 농축된 HC1(0.05mL)를 가하고 수득되는 금색 용액을 질소하 24시간 동안 환류하에 가열한다. 냉각후, 고형 K_2CO_3(20㎎)을 가하고 이 용액을 $MgSO_4$를 통해 여과한다. 이어서, 용매를 회전 증발기상에서 제거하고, 수득되는 생성물은 CH_2CL_2 50ml 중에 용해하여 재여과함으로써 반응하지 않은 2_E를 제거한다. 헵탄(100mL)을 여액에 가하고, 회전 증

발기 상에서 용량을 50mL로 감소시킨 후 플라스크를 봉하여 밤새 냉장고에 둔다. 이어서, 수득되는 백색 분말을 여과하여 수집하고, 헥산으로 세척하며, 진공중 건조시켜 융점이 188 내지 190℃인 1_A(55㎎,44%)를 수득한다.

금속 주형 방법

반응이 완료되는 시기에 비등 용액에 $Pb(SCN)_2$ (80㎎) 또는 UO_2C1_2(85㎎)의 1.0당량을 가하는 것을 제외하고는 디포르밀트리피란 2_E 및 O-페닐렌디아민 시약을 함께 상술한 바와 같이 0.25-㎜o1 규모로 정확하게 축합시킨다. 상기 요약한 바와 같이 후처리한 후, 1_A 68㎎(69%) 및 60㎎(61%)를 Pd^{2+}- 및 UO_2^{2+}-촉매된 반응물에 대해 각각 수득한다. 이 방식으로 제조된 생성물은 방법 A에서 제조된 것과 동일함이 입증되었다. NMR 스펙트럼 및 고 분해 질량 스펙트럼 데이타를 기술한 바와 같이 수득하여 [13a]에 나타낸다.

4,5,9,24-테트라에틸-10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14,16,18,20,22(25),23-트리데카엔, 유리-염기 "텍사피린" 1_B.

마크로사이클 1_A(50㎎, 0.1㎜o1)을 실온에서 1일간 N,N,N',N'-테트라메틸-1,8-디아미노나프탈렌("양성자 스폰지")의 존재하에 메탄올/클로로포름(150ml, v/v/2/1)중에서 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수에 붓는다. 유기층을 분리하여 염화암모늄 수용액으로 세척한후 염수(수중 염화나트륨 포화 용액)로 세척한다. 회전 증발기 상에서 농축시킨 후, 조 물질은 우선 순수한 클로로포름을, 다음에 클로로포름/메탄올(v/v/10/1)을 용출제로서 사용하는 세파덱스 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 몇개의 빠른 적색 밴드를 버리고, 암녹색 밴드를 수집하여 진공중 농축시키고, 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정화하여 암녹색 분말로서의 리간드를 sp^2형태로 수득하며, 이 수율은 드문 경우에만 수득되는 아주 우수한 수율의 3 내지 12% 범위이다. 스펙트럼 데이타는 모 특허출원 SN 제07/771,393호에 보고되어 있다.

착물 $1_C \cdot NO_3$의 제조 :

환원된 sp^3 형태의 마크로사이클 화합물(1_A) (40㎎, 0.08㎜o1)을 클로로포름/메탄올(150ml, v/v/=1/2)중의 카드뮴 니트레이트 테트라하이드레이트(31㎎,0.1㎜o1)와 함께 1일간 교반한다. 이어서, 암녹색 반응 혼합물을 농축시키고, 상술한 바와 같이 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 수득되는 조물질은 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정화하여 27% 수율로서 분석적으로 순수한 $1_C \cdot NO_3$ 를 수득한다. 반응 조건 하에서 리간드 산화 및 금속 착화 모두가 동시에 일어난다. 스펙트럼 데이타는 모 특허출원 SN 제07/771,393호에 보고되어 있다.

화합물 1_C의 구조는 이것이 18π-전자 벤자넬화된 [18] 아뉼렌으로서 또는 전체 22π-전자 시스템으로서 제형화될 수 있음을 나타내며, 이 경우 방향족 구조가 정의된다. 착물 $1_C \cdot NO_3 \cdot (HNO_3)$의 양자 NMR 스펙트럼(제3도 참조)은 제안된 방향성과 일치한다. 대부분의 경우에서, 착물 $1_C \cdot NO_3$는 화합물 1_A에 대해 관측된 것과 질적으로 유사한 리간드 특징을 나타낸다. 그러나, 강한 반자성 환 전류의 존재중에서 예상되는 바와 같이, 알킬, 이민, 및 방향족 피크는 모두 더욱 낮은 장으로 이동한다. 더우기, 화합물 1_A의 브릿지화 메틸렌 시그날(δ4.0에서)[13]은 브릿지화 메틴 양성자에 기인하는, 약 9.2ppm에서 뾰족한 단일선으로 교체된다. 이 "메소" 시그날의 화학적 이동은 Cd(OEP)[16](δ≈10.0)[17], 적절한 18π-전자 방향족 참조시스템에 대해 관측된 것과 유사하며, 또한 유리-염기 형태의 데카메틸사피린(δ11.5-11.7)[3], 22π-전자 피롤-함유 마크로사이클에 대해 관측된 것과 유사하다.

착물 $1_C \cdot NO_3$의 광학적 스펙트럼(제4도)은 다른 방향족 피롤-함유 마크로사이클[3,6,7,18]의 것과 유사하며 제안된 방향족 구조를 추가로 지지한다. 우세한 전이는 424㎚(ε=72,700)에서의 소렛-유사 밴드(Soret-like band)이며, 이는 Cd(OEP)(Pyr)[16] λmax= 421㎚, ε=288,000에 대해 관측되는 것보다 훨씬 적은 강도이다.[18] 이 피크는 고 및 저에너지에서 예외적으로 강한 N-및 Q-유사 밴드에 의해 플랭크(flank)된다. 보다 큰 π 시스템에서 예상되는 바와 같이, 착물 $1_C \cdot NO_3$의 최저 에너지 Q-유사 흡수(λmax=767.5㎚, ε=41,200) 및 방사(λmax=792㎚) 밴드 모두는 전형적인 카드뮴 포르피린의 것과 비교하여 실질적으로 적색-이동(약 200㎚)된다.[18,19]

X-선 회절 분석에 의해 측정된, 비스-피리딘 부가물의 분자 구조는 리간드의 방향족 특성을 확증한다.[20] 착물 중심의 5개 질소 공여체 원자는 필수적으로 동일 평면상에 위치하여 메탈로포르피린 중에서 관측되는 것보다 대략 20% 큰 약 2.39Å의 중심부터 질소까지의 반경을 지닌 거의 환형의 공동을 정의한다. Cd 원자는 중심의 N_5 결합 중심 평면내에 위치한다. 따라서, "확장된 포르피린"의 구조는 카드뮴 원자가 포르피린 N_4 공여체 평면에 놓여 있는 CdTPP[16,22] 또는 CdTPP-(디옥산)$_2$[23](각각 0.58 및 0.32Å)의 구조와 매우 상이하다. 더우기, 카드뮴 포르피린과는 대조적으로, 이에 대해 5-배위 4각의 피라미드형 기하가 바람직하며, 이에 대해 단일의 피리딘 분자가 비스-피리딘 부가물중에 결합[24]할 것이고, 카드뮴 원자는 2개의 끝쪽 피리딘 리간드에 의해 착화되면서, 7-배위된다. 따라서, Cd 원자에 대한 배열은 5각형의 쌍피라미드형이 되며; 이는 카드뮴(II) 착물에 대해 드물면서도 알려지지 않은 기하이다.[25]

중성 조건하에서, 착물 1_C는 카드뮴 포르피린보다 더욱 안정한 것으로 여겨지며; 반면 수성 Na_2S로 CdTPP 또는 CdTPP(Pyr)을 처리하면 양이온이 상실되고 CdS가 침전되며, 착물 1_C의 경우에는 탈금속화가 일어나지 않는다(그러나, 수성산에의 노출시 마크로사이클의 가수분해가 일어난다.) 실제로, 탈금속화에 의해서 유

리-염기 리간드 1_B를 제조하는 것은 불가능하다. 트리피롤디메틴-유도된 유리-염기 리간드 1_B는 N,N,N',N'-테트라메틸-1,8-디아미노나프탈렌을 함유하는 공기-포화된 클로로포름-메탄올중에서 교반함으로써 1_A로부터 직접 합성한다.[15] 비록 이 수율은 낮으나(≤12%)[26], 일단 형성되면, 화합물 1_B는 매우 안정한 것으로 여겨지며; 화합물 1_A보다 더욱 서서히 분해된다[13]. 추측건대, 이것은 방향족 안정화가 화합물 1_B중에 존재함을 반영한다. 유리-염기 "확장된 포르피린" 1_B의 방향족 특성의 추가 제시는 δ=0.90에서 내부 피롤 NH 시그날의 관측이며, 이는 환원된 마크로사이클 1_A중에 존재하는 피롤 양자와 비교시 10ppm 이상 상부 장으로 이동되어 있다.[13] 이 이동은 sp^3-결합된 마크로사이클인 옥타에틸포르피리노겐(δ(NH)=6.9)[27]이 상응하는 포르피린, H_2OEP(δ(NH)=-3.74)[17]로 산화되는 경우에 관측되는 것과 평행한다. 이 사실은 화합물 1_B중에 존재하는 반자성 환 전류가 포르피린의 것과 강도면에서 유사함을 시사한다.

[실시예 2]

화합물 5_A-5_E의 합성

텍사피린내 포르피린의 결합중심 보다 대략 20% 큰 거의 환형의 5좌 배위 결합중심의 존재는,[13b] 거의 동일한 이온성 반경이 6배위 Cd^{2+}(r=0.92Å 및 Gd^{3+}(r=0.94Å)[30]에 대해 이 신규한 일음이온성 포르피린-유사-리간드의 일반적인 란타나이드 결합특성의 신속한 탐구를 가능케 한다는 인지와 관련되어 있다. 원래의 "확장된 포르피린" 시스템의 16,17-디메틸 치환된 동족체(5_B)[31]로부터 통상적으로 유도된 수-안정성 가돌리늄(III) 착물(5_C)의 합성 및 특성화는 본 실시예에 기술되어있다.

모든 용매 및 시약은 시약 등급화되어 상업적으로 시판되며, 추가의 정제없이 사용한다. 시그마 지용성 세파덱스(LH-20-100) 및 머크 유형 60(230-400 메쉬)실리카 겔은 컬럼 크로마토그래피에 사용된다.

화합물 5_C는 1,2-디아미노-4,5-디메틸벤젠과 2,5-비스-(3-에틸-5-포르필-4-메틸피롤-2-일메틸)-3,4-디에틸피롤을, 1_4를 제조하는데 사용된 조건과 동일한 산촉매된 조건하에서 축합시켜 약 90% 수율로 수득한 리간드 5_A의 금속 부가물이다.[13a] sp^3형의 리간드 5_A(42㎎, 0.08㎜ol)을 클로로포름/메탄올(150ml, v/v 1/2)중의 가돌리늄 아세테이트 테트라하이드레이트(122㎎, 0.3㎜ol) 및 양성자 스폰지™,N,N,N',N'-테트라메틸-1,8-디아미노나프탈렌(54㎎, 0.25㎜ol)과 함께 1일 동안 실온에서 교반한다. 암녹색 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 클로로포름/트리에틸아민(50ml, v/v 25/1)으로 예비처리한 실리카 겔(25㎝ x 1.5㎝)을 통해 크로마토그래피한다. 클로로포름/트리에틸아민(25/1) 및 클로로포름/메탄올/트리에틸아민(25/2.5/1 v/v)을 용출제로서 사용한다. 암적색 밴드를 우선 수집한 후 2개의 녹색 밴드를 수집한다. UV/VIS에 의해 선명한 방향족 패턴을 나타내는 마지막 녹색밴드를 농축시키고, 클로로포름/n-헥산으로부터 재결정화하여 Gd 착물 5_C 14㎎(22%)을 수득한다.

1_C를 수득하기 위해 사용된 것과 유사한 반응 및 후처리 조건하에서 화합물 5_A를 $Gd(OAc)_3$, $Eu(OAc)_3$, 및 $Sm(OAc)_3$으로 처리한 후, 이의 디하이드록사이드 부가물로써, 각각 22%, 33%, 및 37% 수율의 양이온성 착물 5_C, 5_D, 및 5_E를 수득한다. 반응 및 후처리 조건하에, IR 및 미세분석 데이타로부터 판단하면, 하이드록사이드음이온은 초기 금속 삽입 방법이전에 존재하는 것으로 여겨지는 아세테이트 리간드를 교체하기 위해 공급된다.

본원에 보고된 신규 란타나이드 착물은 몇가지 점에서 독특하다. 예를 들어, 빠른 원자 충격 질량 스펙트럼(FAB MS) 분석에 의해 판단하면, 착물 5_C 내지 5_E는 단핵 1:1 종이며, 이 결론은 고 분해 FAB MS 정밀 분자량 측정 및 연소 분석에 의해 추가로 지지된다. 한편, 본 발명자는 리간드 "샌드위치" 시스템, 또는 더욱 잘 연구된 란타나이드 포르피린의 경우에 흔히 발견되는 고급 정렬 배합에 대한 금속의 비가 1:2라는 확증이 없음을 발견하였다[32].

전자 스펙트럼은 이 신규한 물질의 놀랄만한 제2 특징을 보여준다. 현재까지 분리된 란타나이드 착물은 상응하는 메탈로포르피린[33]에서 관측되는 것보다 강도가 훨씬 적은 435 내지 455㎚ 영역에서 주요 소렛-유사 전이(Soret-like transition)를 나타내며, 760 내지 800㎚ 영역에서 우세한 저 에너지 Q-형 밴드를 보여준다. 후자의 특징은 22π-전자 "확장된 포르피린"[13b]의 부류를 진단한 것이며, 둘다 적합한 참조 란타나이드 포르피린(예: $[Gd \cdot TPPS]^+$, λmax=575㎚[33])에서 상응하는 전이와 비교할때 강도가 현저하게 높고 실질적으로 적색-이동(약 200㎚)되어 있다.

이러한 일반적인 관측으로 볼때, 전자가 더욱 풍부한 리간드 5_B 모두로부터 어느정도 유도된 착물이 원래의 텍사피린 1_B로부터 수득된 착물과 비교하여 약 5 내지 15㎚ 청색-이동된 Q-유형 밴드를 나타냄은 주목할만하다.

착물 5_C 내지 5_E의 두드러진 제3의 특징은 클로로포름 및 메탄올 중에서의 이들의 높은 가용성이다. 이 3개의 착물이 또한 1:1(v/v)의 메탄올/물 혼합물 중에서 적당히 가용성(대략 10^{-3}M 농도)이라는 사실은 특히 흥미롭다. 예를 들어, 주위온도에서 1:1(v.v)의 메탄올/물중의 가돌리늄 착물 5_C의 $3.5x10^{-5}$M 용액은 2주동안에 걸쳐 현미경으로 모니터할때 소렛 및 Q-형 밴드의 10% 미만의 표백을 나타낸다. 이 사실은 이 착물의 탈착화 및/또는 분해에 대한 반감기가 상기 조건하에서 ≥100일 임을 나타낸다. 상술한 실험조건하에서, Q-형 밴드의 전이시 관측되는 이동은 없으나 유리-염기 5_B의 Q-형 전이는 5_C의 것보다 청색으로 약 20㎚ 강하된다. 따라서, 이 방향에서의 이동은 단순한 탈금속화가 소량의 관측된 스펙트럼 표백을 유

도하는 우세한 경로일 경우 기대된다.

착물 5_C 내지 5_E의 강한 가수분해성 안정도는 수성 환경[33,34]에 노출되는 경우 수일동안 물-유도된 탈금속화를 겪는, $[Gd \cdot TPPS]^+$와 같은, 단순한 수용성 가돌리늄포르피린에 대해 관측된 것보다 현저하게 크다. 따라서, 신규한 텍사피린 리간드 5_B로부터 유도된 가돌리늄(III) 착물, 또는 이의 동족체는 MRI 적용시 사용하기 위한 신규의 상자성 콘트라스트 시약을 개발하기 위한 기준을 제공하는 것으로 여겨진다. 또한, 착물 5_C 내지 5_E 의 제조 용이성 및 안정한 단핵 특성은 이와 같은 확장된 포르피린 리간드가 란타나이드의 비교적 미개발된 배위 화학을 더욱 확장시키는 기준을 제공할 수 있는 것으로 제안된다.

[실시예 3]

텍사피린 유도체 B2의 합성

명명법

본 실시예 및 하기 실시예에서 텍사피린(TXP)의 하이드록실화된 유도체에 지명된 평범한 약자는 분자의 벤젠 환 부위(B) 및 트리피롤 부위(T)에 부착된 하이드록실 그룹의 수를 나타낸다.

일반적인 정보

^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 제너랄 일렉트릭(General Electric)QE-300(300MHz) 스펙트로메터 상에서 수득한다. 전자 스펙트럼을 $CHCl_3$중 벡크만(Beckman) DU-7 분광광도계 상에서 기록한다. 적외선 스펙트럼을 니콜레트 510PFT-IR 분광광도계(Nicolet 510P FT-IR spectrophotometer)상에서 4000 내지 600cm^{-1}의 KBr 펠렛으로서 기록한다. 화학적 이온화 질량 스펙트럼 분석(CI MS)은 핀니간(Finnigan) MAT 4023을 사용하여 수행한다. 저 분해 및 고 분해 고속 원자 충격 질량 분광분석(FAB MS)을 각각 핀니간-MAT TSQ-70 및 VG ZAB-2E 장치를 사용하여 수행한다. 니트로벤질 알콜(NAB) 매트릭스는 공-용매로서 $CHCl_3$와 함께 사용한다. 원소분석은 아틀란틱 마이크로랩사(Atlantic Microlab, Inc.)에서 수행한다. 융점은 Mel-temp 장치상에서 수행하며 보정하지 않는다.

물질

모든 용매 및 시약은 품질 등급이 정해져 시판되며, 기증된 것을 사용한다. 머크 형 60(230-400 메쉬) 실리카 겔을 컬럼 크로마토그래피에 사용한다. 박층 크로마토그래피는 상업적으로 제조된 화트만 형 실리카 겔 60A 플레이트상에서 수행한다.

1,2-비스((2-카복시)에톡시)-4,5-디니트로벤젠. 6_B, 제6도

15℃로 냉각된 빙초산 30ml중 o-비스((3-하이드록시프로필)옥시)벤젠[207](5.0g, 22mmol)의 잘 교반된 용액에, 농 질산(70%) 20mL를 15분간 걸쳐 적가한다. 이 온도는 냉각 및 산 첨가 속도의 적절한 조절로써 40℃ 이하로 유지시킨다. 첨가후, 황색 용액을 실온에서 15분 동안 교반한다. 이때, 용액을 다시 15℃로 냉각시키고 발연 질산(90%) 50mL를 30분에 걸쳐 적가한다. 오렌지색 용액을 실온으로 만들어 대략 48시간 동안 교반한다. 48시간후, 반응 용액을 TLC로써 점검할때, 이는 단지 1개의 저R_f 스폿, 이산을 나타낸다. 이후, 오렌지색 용액을 1ℓ 짜리 비이커중 얼음 600mL상에 붓는다. 침전된 디니트로 산물을 여과하고, 산이 없어질때까지 물(1000mL)로 세척하여 24시간 동안 진공중에 건조시킨다. 아세톤/n-헥산으로부터 조생성물을 재결정화하여 솜털 형의 황색 침상으로서 이산(4.20g, 55.2%)을 수득한다.

이산에 대해: ^1H NMR(d_6-아세톤) δ: 2.87 (t, 4H, $OCH_2CH_2CO_2H$), 4.49 (t, 4H, $OCH_2CH_2CO_2H$), 7.71(s, 2H, Ar-H), 9-10 (br S, 2H, CO_2H). ^{13}C NMR(d_6-아세톤) δ: 33.76, 66.57, 109.86, 137.14, 152.06, 171.51. EI MS, m/z (상대 강도: 346(100))

1,2-비스((3-하이드록시프로필)옥시)-4,5-디니트로벤젠. ^6C, 제6도

125mL짜리 균압 적가 깔대기가 장착된, 건조된 500mL 짜리 환저 플라스크에 서 1,2-비스((2-카복시)에톡시)-4,5-디니트로벤젠(5.0g, 14.5mmol)을 무수 THF(케틸위에서 증발) 50mL중에 용해하고, 질소하 0 내지 10℃에서 교반한다. 수득되는 선명한 용액에, $BH_3 \cdot THF$(1M) 120mL을 30분 동안에 걸쳐 적가한다. 보란을 가한후, 이 반응 혼합물을 10℃에서 추가로 5분간 교반한후 실온이 되게 한다. TLC후 디올산물이 형성되며, 이 반응은 약 2시간후 완료되는 것으로 여겨진다. 보란 용액에 무수 메탄올 65mL를 조심스럽게 가하여(거품 발생 주의) 퀀칭(quench)시킨다. 황색 용액을 30분 동안 교반한후, 이를 회전 증발기상에서 담황색 고체로 농축시킨다. 조 고체를 에틸 아세테이트 200mL중에 용해하고, 4M 나트륨 아세테이트(2x100mL), 물(2x100mL)및 이어서 염수(50mL)로 세척한다. 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 회전 증발기상에서 농축 건조시킨다. 조 생성물을 아세톤/n-헥산으로부터 재결정화하여 오렌지색 침상 4.12g(90%)을 수득한다. 디올에 대해: 융점 129-130℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ: 2.10 (p, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.81 (t, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 4.28 (t, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 7.41 (s, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR(d_6-아세톤) δ: 32.52, 58.50, 67.81, 107.88, 137.03, 152.47. EI MS, m/z (상대 강도): 316(100); HRMS (M^+) 316.0914

($C_{12}H_{16}N_2O_8$에 대한 계산치 : 316.0907).

1,2-디아미노-4,5-비스(3'-하이드록시프로필)옥시벤젠, ^6D, 제6도.

디아민은 환류하는 무수 에탄올 120mL중의 상응하는 1,2-비스((3-하이드록시프로필)옥시)-4,5-디니트로벤

젠(3.0g, 9.6mmol)을 하이드라진 하이드레이트(4.7mL, 96.2mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(200mg)으로 환원시켜 수득한다. 수득되는 갈색 현탁액을 대략 15 내지 20분간 버블링시키면 1시간 후에 무색으로 된다. 이때, TLC에 의한 판단 결과(저 R_f 스폿) 환원이 완료된 것으로 여겨진다. 반응 용액을 셀라이트를 통해 건조 플라스크 내로 여과하고, 알루미늄 호일로 덮은 후 회색 고체로 농축시킨다. 뜨거운 아세톤/n-헥산으로부터 디아민을 재결정화하여 회백색 미분말 2.20g(91%)을 수득한다. 디아민에 대해: 융점 115-117℃; ^{1}H NMR(d_6-DMSO) δ: 1.76 (p, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.53(q, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.82(t, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 4.06(s, 4H, NH), 4.44(t, 2H, OH), 6.25(s, 2H, ArH). ^{13}C NMR(d_6-DMSO) δ: 42.68, 67.84, 77.08, 114.95, 139.01, 150.63. EI MS, m/z (상대 강도): 256(100); HRMS (M^+) 256.1420 ($C_{12}H_{20}N_2O_4$에 대한 계산치: 256.1423).

4,5,9,24-테트라에틸-16,17-비스((3-하이드록시프로필)옥시)-10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]-헵타코사-3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔. sp^3 B2 TXP, ^{6}F, 제6도.

이 마크로사이클은 실시예 1을 참조하여 환원된 sp^3 텍사피린의 제조에 대해 앞서 보고한 산-촉매된 방법을 사용함으로써 1,2-디아미노-4,5-비스((3-하이드록시프로필)옥시)벤젠 및 2,5-비스((3-에틸-5-포르밀-4-메틸피롤-2-일)메틸)-3,4-디에틸피롤로부터 〉90%의 수율로 제조된다.

B2 sp^3 텍사피린에 대해: 융점: 190℃ 분해; 1H NMR($CDCl_3$) δ: 1.05(t, 6H, CH_2CH_3), 1.12(t, 6H, CH_2CH_3), 2.00(t, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 2.28(s, 6H, 파이르:-CH_3), 2.35 (q, 4H, CH_2CH_3), 2.48(q, 4H, CH_2CH_3), 3.00-3.50(bs, 2H, OH), 3.78(t, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.93(s, 4H, 파이르)$_2$-CH_2), 4.19(s, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 7.16(s, 2H, ArH), 8.34(s, 2H, CHN), 11.16(s, 1H, NH), 12.04(s, 2H, NH); ^{13}C NMR(CDC_{13}) δ: 9.65, 15.45, 16.61, 17.23, 17.60, 22.18, 31.71, 60.75, 68.58, 100.86, 120.23, 120.37, 124.97, 125.06, 130.05, 133.86, 140.16, 140.86, 147.62; UV/비스 λ_{max} 369nm; CI MS (M^+) 642; CI HRMS (M^+) 642,4039($C_{34}H_{43}N_5O_2$에 대한 계산치: 642.4019).

4,5,9,24-테트라에틸-16,17-비스((3-하이드록시프로필)옥시)-10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔[Lu B2Txp]$^{2+}$의 루테튬(III)착물, ^{6}G, 제6도.

환원된 텍사피린 리간드, 4,5,9,24-테트라에틸-16,17-비스((3-하이드록시프로필)옥시)10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사 3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔(100mg., 0.16mmol), 수소화질산 루테튬(III)(177mg., 0.47mmol) 및 트리에틸아민(10방울)의 혼합물을 환류하는 메탄올 150ml중에서 12 내지 24시간 동안 합한다. 암녹색 반응 혼합물을 회전 증발기상에서 농축건조시키고, 24시간 동안 진공중에 건조시킨다. 조 착물을 클로로포름 메탄올 1:1(v/v) 혼합물 100mL중에 용해하고, 셀라이트를 통해 여과하여 20mL로 농축시킨다. 소량의 실리카겔(대략 3g)을 플라스크에 가한 후 암녹색 용액을 회전 증발기상에서 조심스럽게 농축 건조시킨다. 실리카를 진공중에서 2시간 동안 건조시킨 후, 이것을 클로로포름 충진된 실리카 컬럼상에 로딩하고, 용출제로서 우선 희석하지 않은 클로로포름을 사용하고, 이어서 클로로포름중 메탄올의 농도를 증가시키면서(0% 내지 20%)사용하여 정제한다. 컬럼으로부터 수집한 암녹색 밴드를 회전 증발기상에서 농축건조시키고, 클로포포름/메탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화하여 루테튬(III) B^2 텍사피린 50mg(약 35%)을 수득한다.

Lu(III) 착물에 대해 : ^{1}H NMR(($CDCl_3$/CD_3OH) δ: 1.82-1.91(m, 12H, CH_2CH_3), 2.39(m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.32(m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.39(s, 6H, 파이르-CH_3), 3.92-4.04(m, 12H, $OCH_2CH_2CH_2OH$ 및 CH_2CH_3), 9.52(s, 2H, CH=C), 10.24(s, 2H, Arh), 12.23(s, 2H, CH=N); UV/비스: λ_{max} 420.0, 477.5, 730.0; FAB MS M^+ 811.

Gd^{+3}, Lu^{+3},La^{+3}, In^{+3} 및 Dy^{+3} 착물을 포함하는 다른 란타나이드 및 희토-유사 금속 착물을 합성할 수 있다.

[실시예 4]

B2T2 TXP의 합성, 제7도 참조

2,5-비스[(5-벤질옥시카보닐-4-메틸-3-메톡시카보닐에틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤. ^{7}C, 제7도.

500mL짜리 환저 플라스크에 밀봉된 병으로부터 에탄올 250mL를 넣고, 이것을 10분 동안 무수 질소와 함께 퍼지(purge)시킨다. 3,4-디에틸피롤 7_B (1.29g, 0.01mmol) 및 2-아세톡시메틸-5-벤질옥시카보닐-4-메틸-3-메톡시카보닐에틸피롤 7_A (7.83g, 0.02mmol)을 가하고, 이 혼합물을 모든 피롤이 용해될 때까지 가열한다. p-톨루엔설폰산(65mg)을 가하고 반응 온도를 60℃로 유지시킨다. 반응색은 선명한 황색에서 암적색으로 서서히 변하고, 반응이 진행되면서 용액으로부터 생성물이 침전된다. 10시간후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용량을 회전 증발기상에서 1/2로 감소시킨후 몇시간 동안 냉동실에 둔다. 생성물을 여과하여 수집하고, 소량의 냉 에탄올로 세척하여 회백색 미분말 4.61g(61%)을 수득한다:

^{1}H NMR($CDCl_3$, 250MHz): δ1.14 (6H, t, CH_2CH_3),2.23 (6H,s, 피롤-CH_3),

2.31 (4H , t, $CH_2CH_2CO_2CH_3$), 2.50 (4H, q, CH_2CH_3), 2.64 (4H, t, $CH_2CH_2CO_2CH_3$), 3.60 (10H, br s, CH_3CO_2-및 (피롤)$_2$-CH_2), 4.44 (4H, br s, $C_6H_5CH_2$), 6.99-7.02 (4H, m,방향족), 7.22-7.26 (6H, m, 방향족), 8.72(1H, s, NH), 10.88 (2H, br s, NH); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 250MHZ): δ 10.97, 16.78, 17.71, 19.40, 22.07, 35.09, 51.46, 65.32, 117.37, 119.34, 122.14, 126.58, 126.79, 127.36, 128.19, 133.55, 136.62, 162.35, 173.49; CI MS $(M+H)^+$750; HRMS 749.3676

($C_{44}H_{51}N_3O_8$에 대한 계산치: 746.3676).

2,5-비스[(5-벤질옥시카보닐-3-하이드록시프로필-4-메틸-피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸티롤. ^{7}D, 제7도.

2,5-비스[(5-벤질옥시카보닐-4-메틸-3-메톡시카보닐에틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤 ^{7}C(5.00g, 0.007mol)을 100ml짜리 3구의 환저 플라스크내에 넣고 30분 이상 진공 건조시킨다. 이 플라스크에는 온도계, 첨가 깔대기, 질소 투입튜브, 및 자기 교반 바가 장착되어 있다. 트리프란을 무수 THF 10ml 내에서 부분 용해하고, 보란(THF중 1M BH_3) 29mL를 교반하면서 적가한다. 반응은 약하게 발열반응이 되며, 빙수욕으로 냉각시킨다. 트리피란을 서서히 용해시켜 균일한 오렌지색 용액을 형성시키며, 이 용액은 반응이 완료되면서 밝은 형광 오렌지색으로 된다. 반응물을 실온에서 1시간 교반한 후, 이 반응물을 격렬한 비둥이 정지될때까지 메탄올을 적가하여 퀀칭시킨다. 용매는 감압하에 제거하고, 수득되는 백색 고체를 CH_2Cl_2내로 재용해한다. 트리피란을 0.5M HCl(총 200mL)로 3회 세척하고, 무수 K_2CO_3상에서 건조하고 여과한 다음 감압하에 트리피란의 결정이 형성되기 시작할때까지 CH_2Cl_2를 제거한다. 헥산(50mL)을 가하고, 이 트리피란을 수시간동안 냉동실에서 결정화시킨다. 생성물을 여과하고, 다시 CH_2Cl_2/에탄올로부터 재결정화한다. 생성물을 여과하여 수집하고, 진공 건조시켜 오렌지색 백색 고체 3.69g(76%)을 수득한다. 융점 172 내지 173℃; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ1.11 (6H, t, CH_2CH_3), 1.57 (4H, p, $CH_2CH_2CH_2OH$), 2.23 (6H, s, 피롤-CH_2), 2.39-2.49 (8H, m, CH_2CH_3 및 $CH_2CH_2CH_2OH$) , 3.50 (4H, p, $CH_2CH_2CH_2OH$), 3.66 (4H, s, (피롤)$_2$-CH_2), 4.83 (4H, s, C_6H_5-CH_2), 7.17-7.20 (4H, m, 방향족), 7.25-7.30 (6H, m, 방향족), 8.64(1H, s, NH), 9.92 (2H, s, NH); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ 10.97, 16.72, 17.68, 20.00, 22.38, 33.22, 62.01, 65.43, 117.20, 119.75, 120.75, 122.24, 127.23, 127.62, 128.30, 132.95, 136.60, 162.13; FAB MS $(M)^+$ 693.

2,5-비스[(3-아세톡시프로필-5-벤질옥시카보닐-4-메틸-피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤. ^{7}E, 제7도.

2,5-비스[(5-벤질옥시카보닐-3-하이드록시프로필-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤 7_D (36.4g, 0.05mol)을 1L짜리 3구의 환저 플라스크내에 넣고 30분 이상 진공 건조한다. 이 플라스크에는 적가 깔대기, 온도계, 질소 투입 튜브, 및 자기 교반 바가 장착되어 있다. CH_2Cl_2(CaH_2상에 건조된 600mL)를 트리피란에 가하고, 질소하에 교반하여 오렌지색 현탁액을 형성시킨다. 피리딘(10.5mL)을 플라스크에 직접 가한 후 무수 CH_2Cl_2 50mL중 아세틸 클로라이드(9.5mL)를 반응물의 온도가 25℃를 초과하지 않도록 하는 속도로 첨가 깔대기로부터 적가한다. 얼음/물 욕을 사용하여 반응물을 냉각시킨다. 아세틸 클로라이드를 가하여 암적색 균질용액이 형성되면서 트리피란이 서서히 용해된다. 반응물을 실온에서 대략 3시간동안 교반한후 포화된 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭한다. 유기층을 분리하고, 0.5M HCl로 3회 세척한후 포화된 $NaHCO_3$로 1회 세척한다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$상에서 건조시키며, 여과한후, 회전 증발기상에서 건조시켜 감소시킨다. 오렌지색 고체를 수시간동안 진공중에서 건조시킨후 CH_2Cl_2내로 재용해하고, 헥산을 사용하여 결정화한다. 오렌지색 생성물 36.8g을 수득한다(89%). CH_2Cl_2/에탄올로부터 재결정화하여 좀더 순수한 생성물을 수득할 수 있다. 트리피란 7_E에 대해: 융점 127 내지 129℃; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ1.14 (6H, t, CH_2CH_3), 1.67 (4H, p, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 2.04 (6H, s, $CH_3CO_2CH_2$), 2.22(6H, s, 피롤-CH_3), 2,37 (4H, t, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 2.48 (4H, q, CH_2CH_3), 3.57 (4H, s, (피롤)$_2$-CH_2), 3.98 (4H, t, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 4.45 (4H, s, C_6H_5-CH_2), 7.01-7.03 (4H, m, 방향족), 7.23-7.29 (6H, m, 방향족), 8.69(2H, s, NH), 10.95 (1H, s, NH); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 300MHZ) : δ 11.06, 16.89, 17.74, 20.19, 20.93, 21.98, 29.70, 65.31, 117.38, 118.81, 119.89, 122.24, 126.42, 126.68, 127.24, 128.11, 63.83, 133.53, 136.73, 162.62, 171.12; CI MS (M^+) 777; HRMS $(M+H)^+$, 778.4060.

($C_{46}H_{56}N_3O_8$에 대한 계산치 : 778.4067).

2,5-비스[(3-아세톡시프로필-5-카복실-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤. 7_F, 제7도.

2,5-비스[(3-아세톡시프로필-5-벤질옥시카복실-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤 7_E (15.0g, 0.02mol)을 500mL짜리 측암 환저 플라스크내에 넣고, 30분 이상 진공하 건조시킨다. 트리피란을 무수 THF 400mL에 용해한후, 탄소상 10% Pd(0.75g) 및 트리에틸아민 2적을 가하여 이 혼합물을 1기압 H_2하에 실온에서 교반한다. 15시간후, 셀라이트를 이 혼합물에 가하고 촉매를 여과한다. 담오렌지색 용액의 용량을 감압하에 1/2로 감소시킨후, 헵탄 100mL를 가하고, 트리피란 이산의 결정이 나타나기 시작할때까지 용액의 용량을 추가로 감소시킨다. 트리피란을 수시간동안 냉동실내에서 결정화시킨후 여과하여 공기중에 정치시키면 적색으로 발색되는 백색 고체를 수득한다. 생성물 10.94g(96%)이 수득된다: 융점 146 내지 148분해; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) : δ1.09 (6H, t, CH_2CH_3), 1.76 (4H, p, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 2.03 (6H, s, CH_3CO_2), 2.23(6H, s, 피롤-CH_3), 2,42 (4H, q, CH_2CH_3), 2.49 (4H, t, $CH_2CH_2CH_2OA$), 3.77 (4H, s, (피롤)$_2$-CH_2),

4.01 (4H, t, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 8.23(1H, s, NH), 9.29 (2H, s, NH); FAB MS (M^+) 597.

2,5-비스[(3-아세톡시프로필-5-포르밀-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤. ^7G, 제7도.

2,5-비스[(3-아세톡시프로필-5-카복실-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤 7_F(5.80g, 0.0097mol)을 질소 투입구 및 자기 교반 바가 장착된 250mL짜리 환저플라스크에 넣는다. 실온에서 질소 트리플루오로아세트산(16mL)을 트리피란에 주사기로 적가한다. 트리피란을 CO_2의 가시적 방출과 함께 용해하여 암오렌지색 용액을 형성시킨다. 이 반응물을 실온에서 10 내지 15분 동안 교반한후, 무수 얼음/CCl_4 욕을 사용하여 -20℃로 냉각시킨다. 새로이 증발된 트리에틸오르토포르메이트 (16mL, CaH_2 상에서 건조)를 주사기를 통해 적가하여 짙은 적색 용액을 수득하고, 이를 -20℃에서 추가로 10분간 교반한다. 냉욕을 제거하고 물 100mL를 이 용액에 서서히 가한다. 물의 첨가시에 형성된 침전물과 수득되는 오렌지색 현탁액을 실온에서 20 내지 30분 동안 교반한다. 생성물을 여과하여 수집하고, 물로 수회 세척하며, 1:1의 50% 수성 NH_4OH/에탄올(240mL)중에 재현탁한다. 황색/갈색 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하여 물로 수회 세척한 후 소량의 냉 에탄올로 세척한다. 트리피란을 CH_2Cl_2 /에탄올로부터 재결정화하여 적색 고체 4.50g(82%)을 수득한다: 융점 179 내지 181℃; ^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz) : δ1.11 (6H, t, CH_2CH_3), 1.67 (4H, p, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 2.05 (6H, s, CH_3CO_2-), 2.19(6H, s, 피롤-CH_3), 2,42-2.49 (8H, m, CH_2CH_3 및 $CH_2CH_2CH_2OAc$), 3.83 (4H, s, (피롤)$_2$-CH_2), 3.99 (4H, t, $CH_2CH_2CH_2OAc$), 9.07 (2H, s, CHO), 9.42 (1H, s, NH), 10.70 (2H, s, NH); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 300MHz) : δ8.75, 16.55, 17.62, 19.98, 20.85, 22.56, 29.04, 63.71, 120.26, 121.41, 121.65, 128.02, 132.81, 138.52, 171.08, 175.38; CI MS $(M+1)^+$ 567; HRMS $(M+H)^+$, 566.3208

($C_{38}H_{44}N_3O_6$에 대한 계산치 : 566.3230).

2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시프로필-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤. 7_H, 제7도.

2,5-비스[(3-아세톡시프로필-5-포르밀-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤 7_G (5.98g, 0.011mol) 및 LiOH(1.76g, 0.042mol)를, 사용전에 질소로 탈기시킨, 95% 메탄올 400mL에 가한 다음, 이 혼합물을 질소 대기하에 가열하여 환류시킨다. 가열시 반응물은 균질하게 된다. 1.25시간 동안 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 반응물이 냉각되면서 생성물이 황갈색 고체로서 침전된다. 반응 혼합물의 용적을 회전 증발기상에서 75mL로 감소시키고, 수득되는 슬러리는 수시간동안 냉동실에 둔다. 이 생성물을 여과하고, 메탄올 400mL 및 물 50mL와 함께 슬러리를 형성시키고 비등점에 가깝도록 가열하여 정제한다. 슬러리를 우선 실온으로 냉각하고, 감압하에 용량을 1/2로 감소시켜 수시간 동안 냉동실에 둔다. 생성물을 여과하여 수집하고, 진공 건조시켜 황갈색 분말 4.96g(94%)을 수득한다:

^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) : δ0.96 (6H, t, CH_2CH_3), 1.49 (4H, p, $CH_2CH_2CH_2OH$), 2.25 (6H, s, 피롤-CH_3), 2,32-2.43 (8H, m, CH_2CH_3 및 $CH_2CH_2CH_2OH$), 3.46 (4H, t, $CH_2CH_2CH_2OH$), 3.85 (4H, s, (피롤)$_2$-CH_2), 9.34 (2H, s, CHO); CI MS (M^+) 480; HRMS $(M)^+$, 481.2942

($C_{28}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치 : 481.2941).

4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-비스(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔. 7_J, 제7도.

2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시프로필-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤 7_H (1.00g, 0.002mol) 및 1,2-디아미노-4,5-비스(3-하이드록시프로필옥시)벤젠 7_I(0.52g, 0.002mol)을 2L짜리 환저 플라스크에 톨루엔 1000mL 및 메탄올 200mL와 함께 넣는다. 용매를 사용전에 질소로 퍼징시킨다. 농 HCl(0.5mL)를 가하고, 반응물을 질소하에 가열하여 환류시킨다. 반응이 진행되면서 반응물을 출발물질의 선명한 현탁액으로부터 암적색의 균질한 용액으로 된다. 10시간후 반응물을 실온으로 냉각시키고, 생성물이 용액으로부터 침전될때까지 용미를 감압하에 제거한다. 나머지 용매를 버리고 감압하에 마크로사이클을 건조시킨다. 암적색 생성물을 추가의 정제없이 사용한다(90-100%). 융점 181℃ 내지 분해;

^{1}H NMR(CD_3OD, 300MHz) : δ1.11 (6H, t, CH_2CH_3), 1.76 (4H, p, 피롤 $CH_2CH_2CH_2OH$), 2.03 (4H, p, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 2.36 (6H, s, 피롤-CH_3), 2.46 (4H, q, CH_2CH_3), 2.64 (4H, t, 피롤-$CH_2CH_2CH_2OH$), 3.61 (4H, t, 피롤-$CH_2CH_2CH_2OH$), 3.77 (4H, t, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 4.10 (4H, s, (피롤)$_2$-CH_2), 4.22 (4H, t, $OCH_2CH_2CH_2OH$), 7.41 (2H, s, 방향족), 8.30 (2H, s, CHN); ^{13}C NMR(CD_3OD, 300MHz) : δ9.96, 17.17, 18.65, 20.89, 24.52, 33.15, 33.45, 59.58, 61.93, 67.82, 107.11, 120.66, 123.76, 124.98, 125.80, 128.68, 144.80, 144.96, 150.72, 154.60; FAB MS $(M+H)^+$ 703; HRMS M^+ 701.4120

($C_{40}H_{55}N_5O_6$에 대한 계산치 : 701.4152).

4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔의 가돌리늄(III) 착물 7_K, 제7도[GdB2T2T$_{XP}$].

메탄올 2L 중의 4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-비스(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔 7_J (1.52g, 0.002mol), 사수소화 아세트산 가돌리늄(III)(2.64g, 0.007mol), 및 트리에틸아민(대략 1mL)의 혼합물을 공기하에서 3.5 내지 4시간 동안 가열하여 환류시킨다. 암녹색 반응물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거한다. 2% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄을 수득되는 녹색 고체에 가하여 슬러리를 형성시키고, 여과하여 일부 적색 불순물(불완전한 산화 생성물)을 세척한다. 이어서, 착물을 여과기를 통해 메탄올로 세척하면 여과기상에 일부 과량의 가돌리늄 염이 잔존한다. 메탄올을 회전 증발기상에서 소량으로 감소시킨 후 소량의 실리카겔을 가한다. 나머지 메탄올을 감압하에 조심스럽게 제거하고, 착물/실리카겔 혼합물을 수시간 동안 진공하에 건조시킨다. 실리카 혼합물을 실리카겔 컬럼 상부에 넣고 메탄올을 증가하는 농도로(5-100%) 함유하는 $CHCl_3$로 용출한다. 착물을 함유하는 분획을 수집하고 감압하에 용매를 제거한다. 착물을 용출제로서 1:1 $CHCl_3$/메탄올을 사용하는 중성 알루미나 플러그를 통과시켜 정제한다. 최종 컬럼을 사용하여 나머지를 유지 가돌리늄 염을 모두 제거한다. 착물을 메탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 암녹색 분말 0.92g(44%)을 수득한다: UV/비스 λ_{max}, nm (CH_3OH) 414, 474, 738, (H_2O) 417, 469, 740; FAB MS $(M+H)^+$ 855; HRMS, $(M)^+$, 854.2995

($C_{40}H_{50}N_5O_6{}^{158}Gd$에 대한 계산치: 854.3002).

4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔의 란타늄(III) 착물 7_M, 제7도[LaB2T2T_{xp}].

메탄올(150mL)중의 4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-비스(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아wk펜타tkdl클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔 7_J(100mg, 0.14mmol), 육수소화 질산 란타늄(III)(185mg, 0.42mmol), 및 트리에틸아민(5적)을 공기하 16시간 동안 가열하여 환류시킨다. 암녹색 반응물을 실온으로 냉각하고 용매를 회전 증발기상에서 제거한다. 착물을 메탄올에 용해하고, 미세유리 프릿을 통해 여과한다. 소량의 중성 알루미나를 가하고, 메탄올을 감압하에 제거한다. 알루미나/착물 혼합물을 수시간 동안 진공하에 건조시킨후 중성 알루미나 컬럼 상부에 둔다. 이 컬럼을 순수한 $CHCl_3$ 및 메탄올을 증가하는 농도로 함유하는(5-20%) $CHCl_3$ 를 사용하여 용출시킨다. 착물을 함유하는 분획을 회전 증발기상에서 건조시켜 감소시키고, 수득되는 녹색 고체를 메탄올/디에틸 에테르로부터 수회 재결정화한다. 암녹색 생성물(66mg)을 수득한다(50%): UV/비스 λ_{max}, nm (CH_3OH) 417, 476, 746: FAB MS $(M+H)^+$ 836; HRMS, $(M+H)^+$, 836.2886

($C_{40}H_{51}N_5O_6{}^{139}La$에 대한 계산치: 836.2903)

[실시예 5]

B4T2 TXP의 합성:

1,2-디하이드록시-4,5-디니트로벤젠. ^8B, 제8도

무수 500mL짜리 환저 플라스크에서 1,2-디메톡시-4,5-디니트로벤젠(3.2g, 0.12mmol) 8_A를 30℃에서 빙초산 40mL 중에 격렬하게 교반한다. 48% HBr의 균일한 용액 200mL를 플라스크에 가하고, 반응물을 서서히 가열하여 환류시킨다. 4시간후 TLC에 의한 반응이 완료됨을 확인한다. 후처리에는 냉각된 용액을 빙수 800mL에 붓고 수성상을 $CHCl_3$(3x150mL)로 추출하여 유기 불순물을 제거함이 포함된다. 디니트로 카테콜을 수성층에서 에틸 아세테이트(3x150mL)로 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 및 염수(3x100mL)로 세척한후, $MgSO_4$상에서 건조시켜 오렌지색 잔사로 농축시킨다. 대략 100mL의 디클로로메탄을 잔사에 가한후 수시간 동안 냉동실에 둔다. 형성된 담황색 침상을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하여 생성물 2.37g(84%)을 수득한다.

^1H NMR(d_6-아세톤) : δ3.45 (OH), 7.42 (Ar-H); ^{13}C NMR (d_6-아세톤) : δ112.44, 137.00, 149.97. EI MS M^+ 200.

1,2-비스(2,3-디하이드록시프로필옥시)-4,5-디니트로벤젠. 8c, 제8도

1,2-디하이드록시-4,5-디니트로벤젠 8_B (5.0g, 22mmol) 및 1-클로로-2,3-디하이드록시프로판(12.1g, 110mmol)을 질소대기하 1-부탄올(100mL)중의 수산화칼륨(4.4g)의 용액중에 48시간 동안 환류시킨다. 수득되는 혼합물을 감압하에 농축시키고, 암색 잔사를 500mL짜리 분리 깔대기중의 THF 100mL 및 염수 100mL/물 50mL의 용액에 분배시킨다. 이 혼합물이 분리되면 수성상을 THF(2x100mL)로 추출한다. 합한 THF 추출물을 염수(2x50mL)로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키며 오일성 잔사로 농축시킨다. 여기에, CH_2Cl_2를 조생성물의 침전을 유지시키면서 매우 조심스럽게 가한다. 15분간 교반후, 현탁액을 매질 유리 프릿된 깔대기로 여과하고 수분간 공기 건조시킨다. 오렌지색 고체를 환류하에 $CHCl_3$ 120mL 및 디에틸 에테르 80mL 중에서 취하여 고온 여과함으로써 일부 불순물을 제거한다. 조 생성물을 아세톤 및 메탄올의 혼합물중에 용해한후(초음파 처리가 필요할 수도 있다), 탈활성화 실리카겔 6g을 오렌지색 용액에 가한다. 슬러리를 농축건조시키고, 오렌지색 고체를 진공중에서 한시간 동안 건조시킨다. 오렌지색 고체를 충진된 탈활성화 실리카겔 컬럼상에 로오딩한다. 컬럼을 순수한 $CHCl_3$로 출발하여 메탄올의 농도가 증가되는 (0-10%) $CHCl_3$

로서 용출한다. 담황색 불순물(모노알킬화된 생성물)을 제거한후 무색 생성물이 용출되기 시작한다($CHCl_3$ 용출물중 8 내지 10% 메탄올 사용). 역으로, TLC상에서 생성물은 담황색의 모노알킬화된 생성물보다 더욱 빠르게 용출될 것이다. 정제된 디알킬화된 테트라하이드록시 생성물은 아세톤/디에틸 에테르로부터 재결정화하여 담황색 솜털형 고체 2.60g(30%)을 수득할 수 있다. ^{1}H NMR(d_6-아세톤) : δ2.95 (bs, 4H, OH), 3.69 (d, 4H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$), 4.06 (p, 2H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$), 4.24-4.35 (m, 4H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$), 7.72 (s, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (d_6-아세톤) : δ63.55, 70.89, 72.53, 109.99, 137.22, 152.77. CI MS 349.

1,2-디아미노-4,5-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)벤젠, 8_D, 제8도.

상응하는 1,2-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)-4,5-디니트로벤젠(0.30g, 0.86mmol)을 환류하는 무수 에탄올 40mL 중의 하이드라진 하이드레이트(1mL) 및 탄소상 10% 팔라듐(50mg)으로 환원시켜 디아민을 수득한다. 수득되는 갈색 현탁액을 대략 15 내지 20분 동안 버블링시킨지 1시간후 무색으로 된다. 이때 TLC(R_f=0.63, 100% 메탄올)에 의해 판단된 환원이 완료된 것으로 간주한다. 반응 용액은 셀라이트를 통해 무수 플라스크내로 고온 여과하여 알루미늄 호일로 덮은 후, 담황색 오일로 농축시킨다. 디아민은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용한다. B_4 디아민에 대해 :

^{1}H NMR((CD_3OH) : δ3.54-3.58 (m, 4H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$), 3.80-3.85 (m, 6H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$), 6.39 (s, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CD_3OD) : δ64.27, 71.88, 73.22, 107.61, 130.31, 143.74.

4,5-디에틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-비스((2,3-디하이드록시-프로필)옥시)-10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔. [sp^3 B4T2 TXP] 8_F, 제8도.

2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시프로필-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤(336mg, 0.70mmol) 및 1,2-디아미노-4,5-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)벤젠(약 223mg, 0.77mmol)을 톨루엔 600mL 및 메탄올 175mL와 함께 1L짜리 환저 플라스크내에 넣는다. 용매를 사용전에 질소로 퍼징시킨다. 농 HCl(대략 3적)을 가하고, 반응물을 질소하에 가열하여 환류시킨다. 1시간후 반응물을 실온으로 냉각하고, 용매를 암갈색 생성물이 침전될때까지 감압하에 제거한다. 나머지 용매는 버리고 생성물을 진공 건조시킨다. 이 생성물은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용한다.

4,5-디에틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)-10,23-디메틸-113,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔[GdB4T2Txp]의 가돌리늄(III) 착물, 8_G, 제8도.

환원된 B4T2 텍사피린 리간드, 45-디에틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)-10,23,-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-3,5,8,10,12,14(19),15,17,20,22,24-운데카엔(0.75g, 0.001mol), 사수소화 아세트 가돌리늄(III)(1.19g, 0.003mol), 및 트리에틸아민(약 1mL)의 혼합물을 함유하는 2개의 동일한 반응물을 무수 메탄올 750mL중에서 공기하에 환류하면서 가열한다. 17시간 동안 가열한후 반응물을 약간 냉각시키고 반응 혼합물을 통해 수분간 공기를 버블링시킨다. 이어서, 반응물을 다시 가열하여 환류시킨다. 총21시간 동안 가열한후 반응물을 실온으로 냉각하고, 용매를 회전 증발기상에서 제거하며, 암녹색 생성물을 합하여 진공중 수시간 동안 건조시킨다. 금속 착물을 메탄올 100mL중에 용해하고, 탈활성화된 실리카겔 6 내지 8g을 가한다(실리카겔은 실리카겔 100g에 대해 메탄올 20mL중의 물 6mL의 혼합물을 가함으로써 탈활성화된다. 완전히 혼합한후, 실리카 겔은 밀봉하기전 12시간 동안 공기 건조시킨다). 용매를 회전 증발기상에서 조심스럽게 제거하고, 실리카/착물 혼합물을 1시간 동안 진공 건조시킨다. 이 착물을 탈활성화된 실리카겔의 예비 충진된 커럼(5cm길이 x 3.5cm 직경)상에 로오딩하고, 메탄올의 증가량(0-80%)을 함유하는 클로로포름으로 용출시킨다. 착물을 함유하는 분획을 수집하여 농축 건조시킨다. 녹색 착물을 메탄올/무수 에틸 에테르로부터 재결정화하여 추가로 정제한다. 생성물 480mg을 2개의 합한 반응물(25%)로부터 수득한다. 착물에 대해: UV/비스 λ_{max}, nm (CH_3OH) 415, 474, 740: FAB MS $(M+H)^+$ 887; HRMS, $(M+H)^+$, 887.2977.

($C_{40}H_{51}N_5O_8{}^{158}Gd$ 대한 계산치: 887.2981).

[실시예 6]

텍사피린의 추가 유도체

다양한 위치에서 하이드록실화된 중간체를 합하여 다수의 화합물을 합성할 수 있다. 예를 들어, B4 TXP 유도체는 제6도로부터의 중간체 화합물 6_E를 제8도의 화합물 8_D와 반응시켜 합성한다. 이것은 트리피롤 잔기상에 하이드록실 그룹없이, 그러나 벤젠 환 잔기상에 4개의 하이드록실 그룹을 갖는 분자를 구성한다.

분자 T2 TXP는 제7도의 중간체 7_H를 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민과 반응시킴으로써 합성하여 분자의 트리피롤 부위상에는 2개의 하이드록실이 있고 벤젠 환상에는 하이드록실 치환체가 없는 텍사피린 유도체를 수득한다.

헵타하이드록실화된 표적 B4T3 TXP는 피롤의 적합한 유도체 3-하이드록시프로필-4-메틸피롤(제7도의 7_B구조)을 사용하여 제8도의 화합물 8_D와 반응하는 트리하이드록실화된 트리피롤 전구체를 제조함으로써 수득한다.

제11도 내지 제19도는 당해 분야의 숙련가가 본 출원에서 요약한 기본적인 합성화학을 확장하고 정제하는 방법의 특정 예를 제공함으로써 실시예에서 상세히 기술된 화합물에 대한 기본적인 용도에 있어서 다른 하이드록실화된 텍사피린 등량체를 제조할수 있게 한다. 제11도는 폴리에테르-결합된 폴리하이드록실화 텍사피린의 합성을 요약한 것이다. 제12도는 마크로사이클의 트리피란-유도된 부위에서 추가의 하이드록시알킬 치환체를 지닌 카테콜(즉, 벤젠 디올) 텍사피린 유도체의 합성을 요약한 것이다. 제13도는 사카라이드가 아세탈-유사 글리코사이드성 결합을 경유하여 추가되어 있는 사카라이드 치환된 텍사피린의 예를 제공한다. 제14도는 카복실 그룹이 아릴 에테르 또는 작용화된 알킬 치환체를 경유하여 텍사피린 중심에 결합되어 있는 이중으로 카복실화된 텍사피린 시스템의 합성을 요약한 것이다. 이 반응 도식의 생성물인, 화합물 14_H 및 14_J는 에스테르 결합이 추가의 하이드록실-함유 치환체를 부가시키기 위해 제공된 다양한 에스테르화 생성물로 전환될 수 있다. 제15도는 제2의 아미드 결합의 사용을 통한 폴리하이드록실화 텍사피린 유도체의 합성을 요약한다. 제16도는 제15도에서와 같이 유사한 아미드 결합을 사용하는 폴리하이드록실 치환된 텍사피린 유도체의 또다른 셋트의 합성을 요약한다. 제17도는 사카라이드 잔기가 아미드 결합을 통해 부가되어 있는, 사카라이드 치환된 텍사피린의 합성을 요약한다. 제18도는 아릴 에테르를 경유하여 텍사피린 중심에 부가된 측쇄 폴리하이드록실(폴리올) 아단위를 함유하는 폴리하이드록실화된 텍사피린 유도체의 합성을 요약한다. 제19도는 유사한 폴리올 아단위가 에스테르 결합을 경유하여 부가될 수 있는 방법을 요약한다.

[실시예 7]

신규한 유도체의 특성

신규한 텍사피린 유도체는 X-선 회절법을 포함하는, 일반적인 분광 및 분석수단을 사용하여 완전히 특성화할 수 있다. 광학 특성의 완전한 분석은 생체와 유사하도록 고안된 조건을 포함하는 다양한 실험 조건하에서 신규한 시스템에 대해 이루어질 수 있다. 삼중상태 지속기간 및 단일상태 산소 양자 수율 측정을 포함하는, 상세한 분석도 이루어질 수 있다. 본 목적은 제조된 각각의 신규한 텍사피린에 대해 완전한 기저 및 여기 상태 반응성을 수득하는 것이다. 단일상태 산소 생성이 최대화되는 시기, 이 형성에 대한 양자 수율이 최저 에너지(Q-형) 전이의 위치에 의해 영향받는 방법, 응집이 특정 용매중에서 또는 특정의 생물학적으로 중요한 성분(예: 지질, 단백질등)의 존재하에서 더욱 우세한지의 여부, 최종적으로 실험관내 광학적 특성에 있어서 현저한 차이가 양이온성, 음이온성 또는 중성 치환체를 지닌 동화된 텍사피린의 사용으로 유도되는지의 여부와 같은 문제는 해결될 수 있다.

새로이 제조된 착물을 사용하여 스크리닝 실험을 수행한다. 표준 실험관내 프로토콜을 사용하여 문제의 텍사피린 유도체의 실험관내 광-사멸 능을 평가한다. 예를 들어, 선택된 텍사피린 착물은 다양한 암 세포에 대해 다양한 농도 및 광의 존재 및 부재하에서 측정된 세포 복제 속도로 투여될 수 있다. 유사하게, 선택한 텍사피린 착물은 표준 바이러스 배양물에 가할 수 있으며, 광의 존재 및 부재하에서 바이러스 성장 감소율을 측정한다. 다양한 가용화 담체는 텍사피린 감광제의 가용성 및/또는 단량체성 특성을 증진시키는데 사용되며, 경우에 따라 염료의 생분포 특성을 조정하는데 있어서 담체가 지닌 효과를 평가할 것이다(주로 형광 현미경을 사용). 적절한 대조 실험을 정성 세포로 수행함으로써 텍사피린의 고유의 강한 독성 및 약한 독성을 측정할 수 있다.

일반화된 일련의 실험관내 실험방법으로부터, 텍사피린 유도체의 광역학적 능력의 선명한 사진이 영상화된다. 예비적 독성 및 안정성 정보는 실험관내 실험결과이다. 흥미있는 특수 의문점에는 생리학적 조건하에서 텍사피린 유도체 반감기, 중심 금속의 특성이 안정성에 영향을 미치는지의 여부 및 중심 양이온이 세포 독성에 영향을 미치는지의 여부를 포함한다. 본 발명자에 의해 공개된 논문에 기술되어 있는 바와 같이,[129] 단순한 화학적수단에 의해 큰 결합 양이온(예: Cd^{2+} 또는 Gd^{3+})을 제거할 수 없다(그러나, Zn^{2+}는 용이하게 "제거(fall out)"된다). 에비 결과는 란타늄(III)-함유 텍사피린 착물에 거의 세폭 독성이 없음을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 고유 독성의 문제는 모든 신규한 시스템의 세포독성이 실험관내에서 스크리닝되어야 하며, 적절하게는 추가의 생체내 독성 연구도 수행되어야 한다는 점에서 중요하다.

[실시예 8]

텍사피린 마크로사이클에 의한 바이러스 불활성화

본 발명의 용도의 한가지 측면은 바이러스 및 바이러스 감염되거나 잠재적으로 감염된 진핵 세포의 광-유도된 탈활성화를 위해 본원에서 기술한 착물을 사용하는데 있다. 본 실시예에서 사용된 일반적인 광탈활성화법은 기관[참조 : Infectious Disease and Advanced Laser Applications Laboratories of the Baylor Research Foundation, Dallas, Texas 소재)에 의해 개발되었고, 본원에서 참조로 인용된 미합중국 특허 제4,878,891호의 목적이다.

헤르페스 단성 바이러스 제1형(HSV-1) 및 사람 임파구 및 단핵구의 감광화된 불활성화, 말초 단핵화된 혈관세포(PMC) 및 HIV-1의 세포 숙주 모두에 있어서 일부 포르피린-유사 마크로사이클의 효능은
개시되었다. 마크로사이클 감광제 디헤마토포르피린 에테르(DHE) 또는 헤마토포르피린 유도체(HPD)를 사용하는 바이러스 불활성화의 선행 연구에서는 포르피린 사용시 엔벨로프되거나 막성 외피를 지닌 바이러스만이 불활성화되는 것으로 나타난다. 연구된 엔벨로프 바이러스에는 HSV-1, 사이토메갈로바이러스, 홍역 바이러스[132], 및 사람 면역결핍 바이러스 HIV-1[134]가 포함된다.

헤르페스 단성 바이러스 제1형(HSV-1)의 감광화된 불활성화는 다양한 마크로사이클을 사용하는 배양배지내에서 시험한다. 이 결과는 표1에 나타낸다.

[표 1]

확장된 포르피린 마크로사이클 착물을 사용한

헤르페스 단성 바이러스 I의 불활성화*

착물**	농도(μM)	생존 바이러스 감염성%
1_C	20	12
	10	8
	2.5	20
	0.25	100
5_B(여기서 M=Cd)	20	4
	10	14
	2.5	42
	0.25	100

* λmax 흡수에서 모든 광 조사 및 10J/cm^2의 광 변량 수득

** 제1도 및 제5도의 구조식

20 μM의 농도에서, 2개의 카드뮴-함유 마크로사이클[1_C, 5_B(여기서, M은 Cd이다)]은 바이러스 플라그 검정에 의한 판단시 대략 90%로 바이러스를 불활성화시킴이 입증된다.

마크로사이클 감광화 연구에서는 세포 배양물내 증식 및 감염성의 추정의 용이성에 근거하여 스크리닝 모델로서 엔벨로프 HSV-1을 사용한다. HSV-1의 광불활성화 스크리닝 방법은 이미 기술된 방법과 유사하다.[135] 필수적으로, 상이한 농도에서 선택된 마크로사이클을 HSV-1이 10^6PFU/ml인 세포가 없는 현탁액에 가한다. 바이러스 현탁액에 상이한 광-에너지 밀도에서 선택된 염료의 최적 흡수 파장으로 조사한다. 대조군은 (1) 비조사된 바이러스, (2) 마크로사이클의 부재하에 조사된 바이러스, 및 (3) 마크로사이클을 선택된 농도로 처리하고 암실에서 유지시킨 바이러스로 이루어진다. 이어서, 모든 샘플에 대해 베로(Vero) 세포중 PFU/ml의 수를 측정함으로써 바이러스 감염성을 평가한다.

바이러스 현탁액을 연속 희석하고, 베로 세포 단층상에 1 1/2시간 동안 37℃에서 연속적으로 흡착시킨다. 중층 배지를 가하고 세포를 37℃에서 3 내지 4일간 배양한다. 중층 배지를 제거한 후, 단층을 메탄올로 고정시키고 김사(Giemsa)로 착색시키며, 해부 현미경하에서 개개의 플라그를 계수한다. 또한, 감염되지 않은 세포 배양물은 마크로사이클 착물에 노출시켜 직접적인 세포독성 효과를 규정한다.

전체 사람 혈장내에서 0.015 내지 38μM 범위의 착물 1c의 농도로 노출시킨 후 광 존재 및 부재하에서 PMC의 불활성화는 제9도 및 제10도에 나타낸다. 불활성화는 유사분열물질 검정으로서 판단한다. 광 부재하에서 1c(제1도 참조) 및 2_H(M=Zn^{++}, 제2도 참조)로 고정된 독성은 0.15 및 1.5μM이다(제9도). 제10도에서 유사분열물질 검정에 의해 나타난 바와 같이, 0.15μM 농도 및 20J/cm^2의 770nm 파장광에 노출된 세포의 호기성 감광화는 PMC의 세포 분화를 현저히 억제한다. 감광제 농도 또는 광 용량에 있어서 적당한 증가는 필수적으로 완전한 세포 불활성화를 유발할 것으로 기대된다.

이 결과는 확장된 포르피린-유사 마크로사이클이 유리된 HIV-1 및 감염된 단핵세포에 대해 효과적인 감광제임을 나타낸다. 이 마크로사이클의 측 그룹의 극성 및 전기적 하전의 변경은 유리된 엔벨로프 바이러스(예: HIV-1) 및 바이러스-감염된 말초 단핵세포에 대한 결합도, 결합속도 및 결합부위를 변경시키는 것으로 예견되므로, 감광제 흡수 및 백혈병 또는 임파종 세포-오염 골수의 감광화를 조절한다.

[실시예 9]

항체 접합체

방사성 동위원소는 신생물 질환을 검출하고 치료하는데 중추적인 역할을 한다. 의학적 적용에 있어 이들 효능의 증가는 방사성 동위원소를 종양-지시된 모노클로날 항체 및 이의 단편에 부착시킴을 포함한다. 따라서, 방사선 표지된 항체는 "매직 블렛(magic bullet)"으로 작용할 수 있으며, 방사성 동위원소를 신생물 부위에 직접 이동시킴으로써 신체가 방사선에 완전히 노출되는 것을 최소화한다.[177-187]

방사면역진단(RID) 및 치료요법(RIT)에 있어서 이작용성 금속 킬레이트화제의 사용은 본 발명과 가장 밀접하게 관련되어 있다.

항체 접합체-기준한 치료 및 진단에 사용하기 위한 이작용성 금속 킬레이트 제는 1) 항체에 접합하기에 적합한 작용 그룹을 지니고, 2) 생체내에서 안정하며 항체의 면역학적 경쟁을 파괴하지 않는 공유 결합을 형성하며, 3) 비교적 무독성이어야 하고, 4) 생리학적 조건하에서 목적한 방사금속을 보유하여야만 한다.[187-191] 상기 마지막 조건이 특히 중요하다. 접합체로부터 방출된 "유리" 방사성 동위원소로 부터 유발되는 잠재적인 손상은 매우 심각할 수 있다. 한편, RID 및 RIT 적용에는 일반적으로 단지 nmol 농도의 동위원소, 및 리간드가 요구되므로, 고유의 금속 및/또는 유리 리간드 독성과 관련된 문제는 어느 정도 완화될 수 있다.

영상화 목적을 위해서는, 이상적인 동위원소가 유용한 모니터 기술에 의해 용이하게 검출가능하여야 하며 최소의 조사-기준한 독성 반응을 유도시켜야 한다. 실제로 상기 및 기타 요구 조건은 100 내지 250keV 범위내 γ-선 방사의 사용과 연관되어 있으며, 효과적인 짧은 반감기(생물학적 및/또는 핵적)를 지녀야 하고, 안 정한 생성물로 분해되어야 하며, 임상 조건하에서 용이하게 이용가능해야 한다.[178-180] 따라서, 현재까지 이 범주와 가장 일치하는 $^{131}I(t_{1/2}=139h)$, $^{123}I(t_{1/2}=13h)$, $^{99m}Tc(t_{1/2}=6.0h)$, $^{67}Ga(t_{1/2}=78h)$및 $^{111}In(t_{1/2}=67.4h)$에 관심이 집중되어 왔다.[192] 이들 각각은 RID용 항체 표지화와 관련되는 장점 및 단점을 지닌다. 예를 들어, ^{131}I 및 ^{123}I는 타이로신 잔기의 친전자성 방향족 치환을 통해 항체에 용이하게 접합된다.[193] 그러나, ^{131}I 또는 ^{123}I 표지된 단백질의 대사는 방사활성 요오드 음이온을 생성하여 그 결과 항체-기원한 "매직 블렛"에 의해 표적화된 것들 보다 다른 부위에서의 방사활성 농도가 불량할 수 있다.[193] ^{131}I 및 ^{123}I 모두의 반감기는 각각 너무 길거나 짧고, 또한 ^{131}I는 β 방출제이므로, 최적으로 사용하기에는 비교적 불편하다.[192] ^{99m}Tc, ^{67}Ga, 및 ^{111}In 모두는 만족스러운 양식으로 항체에 직접 결합할 수 없고 이작용성 접합체의 사용을 필요로 한다는 단점을 지닌다. 이와같은 시스템 화학은 ^{99m}Tc의 경우에 가장 많이 발전했으며, 다수의 효과적인 리간드가 ^{99m}Tc 투여목적을 위해 현재 사용되고 있다.[178-188,194] 이 방사성 동위원소는 기술적으로 작업하는 것을 매우 어렵게 만드는 매우 짧은 반감기를 지닌다. ^{67}Ga 및 ^{111}In 모두는 긴 반감기를 지니며 바람직한 방사 에너지를 지닌다. 둘다는 이들의 가장 일반적인 삼가 형태에 있어서 고 하전 밀도를 갖는 "경(hard)" 양이온이다. 안정한 비분해성 착물을 형성하며 방사면역학적 적용시 적합할 수 있는 $^{111}In^{3+}$ 또는 $^{67}Ga^{3+}$에 대한 적합한 리간드는 존재하지 않는다. 또한, 본원에서 기술한 바와 같이 텍사피린은 In^{3+}와의 역학적으로 및 가수분해적으로 안정한 착물을 형성한다. 이와같은 리간드 시스템은 ^{111}In-기준한 RID에 사용하기 위한 이작용성 접합체의 실제적 중심으로써 고안되고 제공될 수 있다.

방사성 동위원소-기준한 진단에 대해 사용되는 바와 같이 방사성 동위원소-기준한 치료요법에 대해서도 동일하게 많이 고려될 수 있다: 이상적인 방사성 동위원소는 또한 임상적 조건(즉, 단순한 분해-기준한 생성원)하에 용이하게 이용되어야 하며,[178] 충분한 반감기(즉, 6시간 내지 4주)를 지녀야 하고, 안정한 생성물로 분해되어야 한다. 또한, 방사성 동위원소는 우수한 이온화 조사(즉, 300keV 내지 3MeV 범위)를 제공해야 한다. ^{131}I를 포함하는 다수의 β방출제는 현재 RIT용으로 가능한 예비물질로써 현재 관심이 집중되고 있다. 더욱 가능성 있는 것으로는 $^{186}Re(t_{1/2}=90h)$, $^{67}Cu(t_{1/2}=58.5h)$, 및 $^{90}Y(t_{1/2}=65h)$이 있다. 이들중 2.28MeV의 방사 에너지를 지닌 ^{90}Y 가 현재 가장 우수한 것으로 고려되며,[192,197] 이것은 ^{186}Re 또는 ^{67}Cu 보다도 nmol당 종양에 대해 대략 3 내지 4배 이상의 에너지(주사량)를 전달시키는 것으로 계산된다. 우수한 면역-양립성 킬레이트제는 ^{186}Re 및 ^{67}Cu에 대해서만 존재하며, 전자는 ^{99m}Tc에 대해 개발된 바와 같이 동일한 리간드를 사용하여 부착시킬 수 있고[194], 후자는 연구자[참조: Prof. Lavallee of Hunter College and the Los Alamos INC-11 team]에 의해 개발된 비례적으로-고안된 활성화 포르피린을 경유하여 부착될 수 있다.[191] 추가의 장점은 $^{90}Y^{3+}$(이는 포르피린과 착물을 형성하지 않는다)와 안정한 비분해성 착물을 형성할 수 있는 이작용성 접합체로부터 기원해야만 한다. 본 발명의 텍사피린 리간드는 In^{3+}와 안정한 착물을 형성할 수 없으며, 또한 Y^{3+}와도 효율적으로 결합하지 않는다. 텍사피린-유형 이작용성 접합체는 ^{111}In-기준한 RID 및 ^{90}Y-기준한 RIT에 사용하기 위해서 제조될 수 있다. ^{90}Y 및 ^{111}In 모두는 작용화된 텍사피린을 사용하여 선택한 항체에 부착가능하다. 텍사피린의 Y^{3+} 및 In^{3+}착물은 메틸렌-결합된 환원 전구체로부터 신속하게 형성되며(삽입 및 산화 시간은 3시간 이하이다), 메탄올-물의 1:1 혼합물중에서 가수분해적으로 안정한다(두 경우 모두에서 탈착화 및/또는 리간드 분해에 대한 반감기는 3주를 초과한다).

본 발명의 하이드록시-치환된 텍사피린 분자는 항체에 접합하기에 적합한 작용성 그룹을 지니고 있고, 항체의 면역력을 파괴하지 않는 생체내 안정한 공유결합을 형성하며, 비교적 무독성이고, 생리학적 환경에서 용이하게 가용성이므로 항체 접합체를 이용하는 치료시 이작용성(bifunctional) 킬레이트화제로서 작용하기에 특히 적합하다. 이들 가용성 텍사피린의 추가의 장점은 이들 모두가 추가의 작용화에 적합하다는 것이다. 카복실화된 텍사피린을 티오닐 클로라이드 또는 p-니트로페놀 아세테이트로 처리함으로써 모노클로날 항체 또는 기타 관심있는 생분자에 부착되기 적합한 활성화된 아실 종이 생성된다. 반응 자체내 표준 커플링 방법[예: 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI)[202]]은 접합을 수행하는데 사용될 수 있다. 종양부 위에

강력한 감광제를 직접 부착시키고 전달하는 능력은 신생물 질환의 치료시 매우 유리한 장점이 된다. 또한, 이 시도는 ^{90}Y 및 ^{111}In과 같은 유용한 다양한 방사성 동위원소를 모노클로날 항체에 부착시킨다.

본 발명의 하이드록시-치환된 텍사피린 분자는 방사성 동위원소를 킬레이트시키고 고유의 생위치 선택성을 지니기 때문에 이들 자체상에서 종양으로 방사활성을 전달하기에 또한 적합하다.

[실시예 10]

생체내에서 B2T2를 이용한 자기 공명 영상화 증진

수 많은 경우에 있어서, 암 억제에 대한 관건은 초기 검출 및 진단에 있으며, 이는 후속의 치료학적 처리에 있어서도 마찬가지이다. 따라서, 신생 조직이 진행되는 초기 단계에 이를 인지하고 관측할 수 있게 하는 새로운 기술이 이들 질환과의 투쟁에서 중요한 역할을 한다. 이러한 기술중 하나가 자기 공명 영상화(MRI)이다.[136-140] 다소 새롭긴 하지만, 이와 같이 비배위적이고 명백히 무해한 방법은 현재, 고형 종양 검출용으로 선택된 방법으로 컴퓨터 보조 X선 단층 조명술을 보충하거나 몇몇 경우에는 이를 대신하면서, 가장 중요한 진단용 도구로서 확고하게 확립되어 있다.

현 MRI법의 물리적 기준은, 강력한 자기장에서는 상이한 조직중의 수 양성자의 핵 스핀이 상이한 속도로 평형이 되게 역이완된다는 사실에 기초한 것이다. 이들 국부적이고도 조직 의존성 이완차가 클 경우에, 조직분화를 수행할 수 있다. 하나 이상의 쌍을 이루지 않는 스핀을 함유하는 상자성 화합물은, 그들이 분해되는 수 양성자에 대한 이완 속도를 증진시킨다.[141] 이러한 증진 정도를 이완율이라 칭한다. 현재, 단지 하나의 상자성 MRI 조영제, 즉 Gd(III) 디에틸렌트리아민펜타아세테이트의 비스(N-메틸-글루카민)염, $(MEG)_2[Gd(DTPA)(H_2O)]$[참조: 구조 10[146-153]; Berlex Laboratories 제품]만이 임상용으로 사용되고 있다. 이러한 이음이온성 착물은 세포외 영역에 선택적으로 국재되며, 뇌종양과 연관된 모세 병변을 가시화하는데 주로 사용된다.[146-148]

신규하고도 강력한 MRI 조영제를 개발하기 위한 상당한 노력이 있어 왔다.[156] 이러한 연구 작업의 대부분은 Gd(III)의 새로운 착물을 제조하는데에 중점을 두어왔다.[156-164, 171-172] Gd(III) 염을 대상으로 한 가설은 쌍을 이루지 않는 7개의 f-전자를 갖는 이러한 양이온이, Fe(III) 및 Mn(II)와 같은 기타 상자성 양이온보다 자기 모멘트가 더 크다는 사실에 근거를 둔 것이다.[139-140] 따라서, Gd(III)의 착물은 Mn(II) 또는 Fe(III)로부터 유도된 것보다 훨씬 우수한 이완제가 될 것으로 예상된다. 또한, 철과 적은 정도의 망간이 격리되어 각종 특정화된 금속 결합 시스템에 의해 사람(및 기타 많은 유기체)에서 매우 효과적으로 저장된다.[173] 더우기, 철과 망간 모두는 산화 상태로 존재할 수 있으며, 각종 유해한 펜톤형 자유 라디칼 반응을 촉매하는 것으로 공지되어 있다.[174] 따라서, 이들 결함이 전혀 없는 가돌리늄(III)은 많은 잇점을 제공할 것으로 여겨진다. Fe(III)와 Mn(II)에 대해서와 마찬가지로, Gd(III)의 수용액은 너무 독성이어서 효과적인 증진에 필요한 0.01 내지 1mM 농도에서 MRI 영상화에 직접 사용될 수 없다.[139,140] 따라서, 상기 가설은 생체내에서 Gd(III) 및/또는 기타 상자성 양이온과 가수분해적으로 안정한 착물을 형성하는, (이는 DTPA에 대해서도 적용된다) 새로운 제제를 개발하는데 근거를 둔 것이다. 매우 유망한 DOTA[156-162] 및 EHPG[163, 164] 시스템을 포함하는, 수 많은 상기 리간드가 현재 공지되어 있다[참고문헌 140]. 그러나, 거의 모든 경우에 있어서, 신뢰는 동일한 기본 철학적 접근을 기초로 이루어진다. 구체적으로, Gd(III) 결합의 경우에는, 높은 열역학적 안정성이 생체내 적용에 충분한 동력학적 안정성으로 해독될 것으로 기대하면서, 탄수화물, 페놀레이트 및/또는 기타 음이온성 킬레이트화그룹을 사용하여 열역학적 안정성이 높은 본래 불안정한 착물을 생성시킨다. 현재, 그들 스스로가 높은 동력학적 안정성을 함유할 수도 있는 안정한 Gd(III) 착물의 제조에 대한 연구는 거의 이루어지고 있지 않다. 문제는 간단하게도 이러한 시스템의 제조가 어렵다는데 있다. 예를 들면, 포르피린(용이하게 변형될 수 있고 적어도 [Mn(III)TPPS][138]에 대한 합성적으로 변하기 쉬운 리간드 및 기타 수용성 동족체[165-169]는 이완율이 우수하고 종양 국소화 특성도 우수하다)에 잘 결합되는 전이 금속 양이온과는 달리, Gd(III)는 포르피린과 함께 약하고/하거나 가수분해적으로 불안정한 착물만을 형성하지만,[165c, 169, 175] 기타 단순한 마크로사이클 아민- 및 이민 유도된 리간드[171, 172, 176]는 란타나이드 계열의 특정 구성된과 함께 안정한 착물을 지지할 것이며, 아직 실현되지는 않았지만 Gd(III)-기준한 MRI 적용에 대한 지지용 킬랜드(cheland)로서 몇몇 작용을 나타낸다.

본 발명에 따라서, 하이드록시 치환된 텍사피린의 안정한 Gd(III) 착물이 MRI 적용용으로 유용한 조영제인 것으로 입증된다. 하이드록시 치환된 텍사피린은 Cd^{2+}, Hg^{2+}, Lu^{+3}, Gd^{+3} 및 La^{+3}을 포함하는 각종 이가 및 삼가 양이온과의 착물을 안정화시킬 수 있다. 이러한 착물은 생리학적 환경에 특히 가용성이다.

생체내에서 B2T2를 이용한 자기 공명 영상화

T2B2 가돌리늄 착물은 저독성과 자기 공명 영상화 증진에 있어서 우수한 조직 선택성을 나타내었다.

영상화:

1.5 테슬라 시그나 스캐너(Tes(a Signa scanner; GE Medical Systems, Milwaukee, MI)의 구멍중의 원주의 수송/수용 코일(Medical Advances, Milwaukee, WI)를 사용하여 주사를 수행한다. 체중이 280 내지 320g인 정상의 수컷 스프라그-둘리 랫트(n=5) 및 좌측 복부에 메틸콜란트렌-유도된 섬유육종이 피하 이식된 랫트(n=4)를 연구한다. 연구 당시의 종양 크기는 최대 직경이 2.5 내지 3.5cm의 범위이다. 케타민(Vetalar, Aveco Corporation, Fort Dodge, IO) 90mg/kg과 크실라진(Rompun, Mobay Corporation, Shawnee, KS) 10mg/kg을 복강내 투여하여 랫트를 마취시킨다. 정맥내 카테터를 꼬리 정맥내에 삽입한 후, 각 동물을 코일 중앙에 반듯이 눕게하거나(정상 랫트) 납작 엎드리게 한다(종양 보유 랫트). 하기 파라미터를 갖는 스핀 에코 펄스 순차를 이용하여 각 동물로부터 관상 및 축의 T1 중량의 영상을 수득한다: TR 300msec, TE

15msec, 슬라이스 두께 5mm, 매트릭스 128 x256, 관찰 영역 10cm, 4 여기(excitation) 및 상 겸침은 없음. 이어서, 정상 식염수에 용해된 Gd(III) 텍사피린 착물 17 μmol/kg을 0.25ml/분의 속도로 정맥내 주입하고 대비 후 10 내지 15분마다 반복 영상을 수득한다. 종양 보유 랫트 1마리를 대비후 6시간 및 28시간에 검사한다. 모든 파라미터 및 랫트 위치는 대비 주사 전 및 후에서 동일하게 유지하였다.

영상 분석:

흥미있는(ROI) 측정의 작업자가 규정한 영역을 대비 연구 전 및 10 내지 15분후 축방향의 절편상에 만든다. 측정한 영역에는 정상 랫트의 우측 간엽 및 전체신장 및 종양이 생성된 랫트에서의 전체 종양을 포함한다. 더우기, 배경 공기의 큰 ROI는 표준화를 위해 측정한다. 표준화된 시그날 강도(SSI)는 하기와 같이 계산한다: 기관의 시그날 강도(SI)/SI 공기. 쌍을 이루지 않은 스튜던트 t 시험을 사용하여 대비전 및 대비 후 SSI를 비교한다.

독성:

투여 후 24시간에 있어서, 물론 최고 용량(312.5μmol/kg)을 투여받은 마우스가 혼수 상태로 되긴했어도 복막내 투여받은 마우스중 치사된 마우스는 없다. 용량 투여 그룹 각각으로부터 2마리 마우스의 검시해부에서는 최고 용량(312.5 및 156.3μmol/kg)을 투여받은 2개 그룹의 간 및 신장에 일부 부종 및 창백증이 나타난다. 나머지 그룹의 검시해부에서는 정상이다. 48시간 후, 2개의 최고 용량을 투여받은 그룹에서 나머지 마우스(각 투여 그룹의 마리수=3)는 죽었다. 낮은 용량을 투여받은 3개 그룹의 동물에서 무병 상태가 입증되었다. 주사후 관측 개월 동안 랫트내에서 치명도 또는 병적 상태의 증거는 없다.

증강:

대비 전에서 대비 10 내지 15분 후까지 간 SSI는 81.7%($p < 0.001$)가 증가하고, 신장은 114.9%($p < 0.001$) 및 종양은 49.7%($p < 0.02$)가 증가한다. 좌측 및 우측 간엽 및 2개의 신장 사이에서의 증강에 있어서 현저한 차이는 없다. 대비 전에, 종양 이상 발육 조직은 균일하게 나타나며 인접한 근육과 유사한 강도를 나타낸다. 대비 후, 종양 조직은 증강된 반점 양식으로 입증되며, 인접한 조직과는 용이하게 구별된다. MRI 외향은 가시적 기질로 둘려싸인 괴사 조직으로 이루어진 종양의 이 종성 외관을 전체적으로 나타낸다. 또한, 대비후 6 및 28시간만에 연구된 동물에 있어서 연구 기간 전체에 걸쳐 가시적인 종양 증강이 존재한다. 그러나, 증강 패턴은, 초기에 종양 가장자리에서 시작하여 28시간 후 중심부를 포함하는 증강으로서, 시간에 걸쳐 변화한다.

이 결과는 T2B2 가돌리늄 착물이 간, 신장 및 종양-특이적인 조영제임을 나타낸다. 이 제제는 설치류에서 비교적 독성이 낮음이 밝혀졌다. 정맥내 투여는 28시간 이하 동안 종양 증강의 지속성을 지니면서 10 내지 15분내에 랫트내에서 실제적으로 현저한 간, 신장 및 종양 증강을 가져온다. 종양 가장자리의 초기 증강은 가시적 종양 면적의 대비 위치를 나타낼 수 있다. 종양의 말기 외형은 일부 제제가 중심 괴사 영역으로 수동적 확산함으로써 유발된다. 선택적인 이동 또는 수동적 확산 메카니즘이 GD(III) 텍사피린을 사용한 초기 종양 증강에 기인하는지의 여부 및 말초-형 벤조디아제펜 수용체에 대한 세포내 결합이 일어나는지의 여부는 분명치 않다. 종양은 인접 조직으로부터 28시간 이내에 확산될 수 있다.

마크로사이클 리간드의 이 텍사피린 부류의 화학적 특성은 말초 치환에 의해 변화될 수 있으며, 이는 생물학적 특성이 생분포, 약력학 및 독성 면에서 최적화되도록 한다.

죽종의 자기 공명 영상화

B2T2 [4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}] 헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔]의 가돌리늄착물은 사람 사체 대동맥내에서 축적되어 있다. 부검으로부터 수득된 2개의 대동맥을 B2T2의 가돌리늄 착물과 함께 15분 동안 실험관내에서 인큐베이션 하기 전 및 후에 자기 공명 영상화을 사용하여 실험한다. 주변 조직과 비교하여 내피세포 표면 및 중족 플라그의 선택적인 표지화가 관측된다. 이 데이타는 Gd(III) B2T2 착물이 중족의 비-침입성 영상화에 유용함을 나타낸다.

상부 GI관의 자기 공명 영상화

B2T2 [4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1.^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔]의 가돌리늄 착물은 자기 공명 영상화에 의해 측정된 바와 같이, 상부 GI관, 특히 위에 축적되는 것으로 나타났다.

[실시예 11]

시험관내 및 생체내 실험에서의 광역학적 치료요법

시험관내 자료 및 실험.

B2T2 [4,5-디에틸-10,23-디메틸-9,24-비스(3-하이드록시프로필)-16,17-(-3-하이드록시프로필옥시)-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14(19),15,17,20,22(25),23-트리데카엔](LaB2T2)의 란타늄 착물을 조직 배양 배지중 5.0, 1.0 또는 0.1μmol의 농도로 사용한다. 쥐유방암 세포주 EMT-6을 암실에서 1 내지 3시간 동안 LaB2T2를 함유하는 배지중에서 배양한다. 실험 배양물에 750nm의 밴드 통과 여과기가 장착된 아아크 램프를 사용하여 10J/cm^{2}로 조사한다. 세포 생존은 세포 클론화 검정으로 측정한다. LaB2T2가 세포에 직접적인 독성을 지니지 않음을 나타내는 암실 독성은 없다. 가시적 적색광으로 조사한 배양물은 각각 5.0, 1.0 및 0.1μmol의 LaB2T2 농도에 대해 3%, 50% 및 100%의 생존도를 나타낸다. 이 결과는 1 및 3시간 배양 기간 후와 유사하다. 이 결과는 LaB2T2가 실험관내에서 이들 종양 세포에 대해 광독성이 있음을 확증한다.

생체내 실험

쥐 선암 세포를 Balb/c 마우스의 양쪽 옆구리 내에 접종한다. 4일 후, 마우스 양쪽 옆구리상에 촉진성 종양 덩어리가 존재한다. 수용액중 루테튬 B2T2(LuB2T2) 10mg/kg을 정맥내 주사한다. 7시간후, 1개의 종양 덩어리에 746nm에서 500J의 아르곤 레이저 광을 조사한다. 조사하지 않은 종양은 대조군으로서 사용한다. 동물을 매일 모니터하고 종양 측정을 측정기로 수행한다. 단일 처리후, 처리한 종양 크기에 있어서의 감소를 기준으로 65% 세포 사멸이 평가된다. 종양내 LuB2T2의 상대적인 선택적 흡수를 나타내는, 종양 주변의 피부 또는 정상 조직의 광독성은 관측되지 않는다. 이 실험은 생체내에서 LuB2T2의 생체내 광역학적 활성을 확증한다.

하이드록시-치환된 텍사피린은 생물학적 분자, 특히 분자량이 약 20,000dt이상인 단백질(예: 알부민 및 감마 글로불린)에 접합시켜, 신장에 의한 이의 선명성을 늦출 수 있다. 조직내 이들 착물의 장기간 존재는 광조사 목적을 위해 바람직할 수 있다. 접합은 항체 접합에 대해 실시예 9에 기술한 바와 같이 달성할 수 있다.

[실시예 12]

종양 파괴를 위한 자기 공명 영상화에 이은 광역학적 치료요법에 있어서 하이드록시-치환된 텍사피린

이 실시예에서는 종양 조직 파괴시 본 발명의 하이드록시 치환된 텍사피린의 용도를 기술하고 있다. 주변 조직에 비해 양성 또는 악성 종양 세포내에서 선택적인 생물편재화를 나타내는 착물인, 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 4좌 배위 확장된 포르피린 동족체의 검출가능한 금속 착물을 양성 또는 악성 종양 세포를 지닌 숙주에게 제1 제제로서 투여한다. 숙주내 국소화 부위는 검출 가능한 금속을 참조로 하여 측정한다. 지용성이고 필수적으로 동일한 생물편재화 특성을 지니며 광에 노출시 단일상태 산소를 생성하는 능력을 지닌 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체-검출가능한-금속 착물을 제2 제제로서 투여한다. 제2 제제는 섬유 광학에서 사용되는 바와 같이, 양성 또는 악성 종양세포에 근접하게 광 조사되어 생성된 단일상태 산소로부터 종양 조직의 파괴를 유발시킨다. 지용성의 수용성 하이드록시-치환된 방향족 5좌 배위 확장된 포르피린 동족체는 하이드록시-치환된 텍사피린이라해도 당해 분야의 숙련가는 금속을 킬레트화할 수있고, 수용성 유액 중에서 가용성이며 지질이 풍부한 환경에서 국소화할 수 있는 치환된 사파린, 펜타피린 또는 다른 마크로사이클 리간드가 특히 유용함을 알 수 있다. 제1 제제내 검출가능한 금속은 상자성 금속, 바람직하게는 Gd(Ⅲ)또는 감마-방사 금속이다. 상자성 금속을 사용하는 경우 MRI를 사용하고 감마-방사 금속을 사용하는 경우 감마체 주사를 사용하여 국소화 부위를 측정한다. 제2제제중 검출가능한 금속은 반자성 금속, 바람직하게는 La(Ⅲ), Lu(Ⅲ) 또는 In(Ⅲ)이다. 자체가 종양 또는 신생물성 조직에 대한 고유의 고도 생물편재화 선택성을 나타내는 텍사피린-금속 착물이 선택된다. 예를 들어, B2T2 Gd(Ⅲ) 착물은 지질 함량이 높은 조직, 중족, 간, 신장 및 종양에 대한 생체내 친화성을 입증하고 있다. 섬유 광학적 광역학 치료요법이 적절히 수반되는 경우, 죽종 또는 종양내 세포는 탈활성화될 수 있다.

하이드록시 치환된 반자성 텍사피린 착물은 생의학적 감광제를 위한 우수한 후보물질이다. 이들은 용이하게 이용될 수 있으며, 고유 세포 독성이 낮고, 장 파장 흡수를 지니며, 단일상태 산소를 생성하고, 생리학적 환경에서 가용성이며, 부위 특이적 수송 분자에 접합할 수 있는 능력을 지니며, 신속하게 제거되고, 안정하며 합성적 개질에 용이하게 적용시킬 수 있다.

하기 리스트에서 문헌 인용은 인용 목적으로 본원에서 참조로 인용한다.

[참조문헌]

1. "The Porphyrins"; Dolphin, D., Ed; Academic Press: New York, 1978-1979; Vols. I-Ⅶ.

2."슈퍼프탈로시아닌", 펜타아자 방향족 프탈로시아닌-유사 시스템을 우라닐 중재된 농축으로써 제조한다; 이것은 유리 염기 또는 기타 금속-함유 형태로써 수득되지 않는다; (a) Day, V. W.; Marks, T. J.; Wachter, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97., 4519-4527. (b) Marks, T. J.; Stojakovic, D. R. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1695-1705. (c) Cuellar, E. A.; Marks, T. J. Inorg. Chem. 1981, 20, 3766-3770.

3. Bauer, V. J.; Clive, D.R.; Dolphin, D.; Paine, J. B. III; Harris, F. L.; King, M. M.; Loder, J.; Wang, S.-W. C.; Woodward, R. B. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6429-6436.

현재까지는 사배위된 금속 착물만을 이들 가능성있는 5좌 배위 리간드로부터 제조하였다.

4. 보다 작은 중심 공동을 지닌 포르피린-유사 시스템의 예는 다음 문헌을 참조한다:

(a) Vogel, E; Kocher, M.; Schmickler, H.; Lex, J. Angew. Chem. 1986, 98, 262-263; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, 25, 257-258. (b) Vogel, E.; Balci, M.; Pramod, K.; Koch, P.; Lex, J.; Ermer, O. Angew. Chem. 1987, 26, 928-931; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1987, 26, 928-931.

5. 메르테스(mertes) 등은 최근에 디피로메틴에서 기원한 엘레간트(비방향족) 포르피린-유사 "아코디온" 리간드의 5-배위된 구리 착물을 특성화하였다:

(a) Acholla, F. V.; Mertes, K. B. Tetrahedron Lett. 1984, 3269-3270. (b) Acholla, F. V.; Takusagawa, F.; Mertes, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1985, 6902-6908.

다른 비방향족 피롤-함유 마크로사이클의 사배위된 구리 착물 또한 최근에 제조되었다: Adams, H.; Bailey, N. A.; Fenton, D. A.; Moss, S.; Rodriguez de Barbarin, C. O.; Jones, G. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1986, 693-699; Fenton, D. E.; Moody, R. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1987, 219-220.

6. Broadhurst, M. J.; Grigg, R; Johnson, A. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1972, 2111-2116.

7. (a) Broadhurst, M. J.; Grigg, R.; Johnson, A. W. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 23-24.

Broadhurst, M. J.; Grigg, R.; Johnson, A. W. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 1480-1482. Broadhurst, M. J.; Grigg, R.; Johnson, A. W. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 807-809.

8. (a) Berger, R. A.; LeGoff, E. Tetrahedron Lett. 1978, 4225-4228. (b) LeGoff. E.; Weaver, O. G. J. Org. Chem. 1987, 710-711.

9. (a) Rexhausen, H.; Gossauer, A. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983, 275. (b) Gossauer, A. Bull. Soc. Chim. Belg. 1983, 92, 793-795.

10. Gosmann, M.; Franck, B. Angew. Chem. 1986, 98, 1107-1108; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, 25, 1100-1101.

11. 화합물 2의 분류명은 4,5,9,24-테트라에틸-10,23-디메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11,(27),12,14,16,18,20,22(25),23-트리데카엔이다.

12. 비방향족의 평면 5좌 배위 피리딘-유도된 리간드는 알려져 있다. 참조예: (a) Curtis, N. F. In Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds; Melson, G. A., Ed.; Plenum: New York, 1979; Chapter 4. (b) Nelson, S. M. Pure Appl. Chem. 1980, 52, 2461-2476. (c) Ansell, C. W. G.; Lewis, J.; Raithby, P. R.; Ramsden, J. N.; Schroder, M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 546-547. (d) Lewis, J.; O'Donoghue, T. D.; Raithby, P. R. J. Chem. Sco., Dalton Trans. 1980, 1383-1389. (e) Constable, E. C.; Chung, L.-Y.; Lewis, J.; Raithby, P. R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 1719-1720. (f) Constable, E. C.; Holmes, J. M.; McQueen, R. C. S. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1987, 5-8.

13. (a) Sessler, J. L.; Johnson, M. R.; Lynch, V. J. Org. Chem. 1987, 52. 4394-4397. (b) Sessler, J. L.; Murai, T.; Lynch, V.; Cyr, M. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5586-5588.

14. Sessler, J. L.; Johnson, M. R.; Lynch, V.; Murai, T. J. Coord. Chem., 1988, 18, 99-104

15. 모든 신규한 화합물에 대한 만족스러운 현미경의 자료, 질량 스펙트럼 자료 및 /또는 분석 자료가 수득된다.

16. OEP = 옥타에틸포르피린 및 TPP = 테트라페닐포르피린; 서두 H_2 및 Cd는 각각 유리-염기 및 카드뮴(II)형을 언급한다; Pyr=피리딘

17. (a) Scheer, H.; Katz, J. J. In Porphyrins and Metalloporphyrins; Smith, K., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1975; Chapter 10. (b) Janson, T. R.; Katz, J. J.; in ref. 1. Vol. IV, Chapter 1.

18. Gouterman, M., in ref. 1, Vol. III, Chapter 1.

19. Becker, R. S.; Allison, J. B. J. Phys. Chem. 1963, 67, 2669.

20. 텍사피린 Ic·NO_3는 삼사정 공간 그룹중 $CHCl_3$-헥산으로부터 결정화한다.

21. Hoard, J. L., In Porphyrins and Metalloporphyrins; Smith, K., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1975; Chapter 8.

22. Hazell, A. Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 1986. C42, 296-299.

23. Rodesiler, P. F.; Griffith, E. H.; Ellis, P. D.; Amma, E. L. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 492-493.

24. (a) Miller, J. R. Dorough, G. D. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3977-3981. (b) Kirksey, C. H.; Hambright, P. Inorg. Chem. 1970, 9, 958-960.

25. 화합물 Ic의 비스피리딘 카드뮴 착물은, 모든 질소 공여체로부터 유도된 제1의 칠배위된 카드뮴 착물로 여겨진다. 다른 5각형 비피라미달 카드뮴 착물의 예는 다음 문헌을 참조한다: (a) Cameron, A. F.; Taylor, D. W.; Nuttall, R. H. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1972, 1608-1614. (b) Liles, D. C.; McPartlin, M.; Tasker, P. A.; Lip, H. C.; Lindoy, L. F. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 549-551. (c) Nelson, S. M.; McFall, S. G.; Drew, M. G. B.; Othman, A. H. B.; Mason, N. G. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 167-168. (d) Drew, M. G. B. Othman, A. H. B.; McFall, S. G.; Mallroy, A. D. A.; Nelson, S. M. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1977, 1173-1180. (e) Charles, N. G. Griffith, E. A. H.; Rodesiler, P. F.; Amma, E. L. Inorg. Chem. 1983, 22, 2717-2723.

26. 유용한 많은 산화제중에서 각각에 대해 각각의 텍사피린 유도체에 대해 적합한 산화 능력을 개별적으로 시험할 필요가 있다.

27. Whitlock, H. W., Jr.; Buchanan, D. H. Tetrahedron Lett. 1969, 42, 3711-3714.

28. Fischer, H.; Guggemos, H.; Schafer, A. Liebigs Ann. Chem. 1939, 540, 30-50.

29. Johnson, A. W.; Kay I. T.; Markham, E.; Price, P.; Shaw, K. B., J. Chem. Soc. 1959, 3416-3424.

30. Cotton, F. A.; Wilkinson, G. "Advanced Inorganic Chemistry. 4th ed., "John Wiley, New Youk, 1980, pp. 589 and 982.

31. 이 화합물의 분류명은 4,5,9,24-테트라에틸-10,16,17,23-테트라메틸-13,20,25,26,27-펜타아자펜타사이클로-[20.2.1.1^{3,6}.1^{8,11}.0^{14,19}]헵타코사-1,3,5,7,9,11(27),12,14,16,18,20,22(25),23-트리데카엔이다.

32. (a) Buchler, J. W.; Cian, A. D.; Fischer, J.; Kihn-Botulinski, M.; Paulus, H.; Weiss, R. J.

Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3652-2659. (b) Buchler, J. W.; Cian, A. D.; Fischer, J.; Kinh-Botulinski, M.; Weiss, R. Inorg. Chem. 1988, 27, 339-345. (c) Buchler, J. W.; Scharbert, B. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 4272-4276. (d) Buchler, J. W.; Kapellmann, H. G.; Knoff, M.; Lay, K. L.; Pfeifer, S. Z. Naturforsch. 1983, 38b, 1339-1345.

33. Horrocks, W. D.; Hove, E. G. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 4386-4392.

34. Lyon, R. C.; Faustino, P. J.; Cohen, J. S.; Katz, A.; Mornex, F.; Colcher, D.; Baglin, C.; Koenig, S. H.; Hambright, P. Magn. Reson. Med. 1987, 4, 24-33.

35. Sessler, J. L.; Cyr, M.; Murai, T. Comm. Inorg. Chem., 1988, 7, 333.

36. Stark, W. M.; Baker, M. G.; Raithby, P. R.; Leeper, F. J.; Battersby, A. R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 1294.

37. 참조문헌: (a) Drew, M. G. B. Prog. Inorg. Chem. 1977, 23, 67-210. (b) Melson, G. A. in "Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds", Melson, G. A., Ed.; Plenum: New York, 1979, Chapter 1. (c) N. F. Curtis, in "Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds", Melson, G. A., Ed.; Plenum: New York, 1979, Chapter 4. (d) Nelson, S. M. Pure and Appl. Chem. 1980, 52, 2461-2476. (e) Lindoy, L. F. in "Synthesis of Macrocycles", Izatt, R. M. and Christensen, J. J., Eds.; J. Wiley: New York, 1987, Chapter 2. (f) Newkome, G. R.; Gupta, V. K.; Sauer, J. D. in "Heterocyclic Chemistry", Newkome, G. R., Ed.; J. Wiley: New York, 1984, Vol. 14, Chapter 3. (g) DeSousa, M.; Rest, A. J. Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 1978, 21, 1-40. (h) See also ref. 12.

38. 비피리딘 유도된 시스템 및 관련된 5좌 배위 리간드의 최근 실시예의 참조문헌: (a) Ansell, C. W. G.; Lewis, J.; Raithby, P. R.; Ramsden, J. N.; Schroder, M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 546-547. (b) Lewis, J.; O'Donoghue, T. D.; Raithby, P. R. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1980, 1383-1389. (c) Constable, E. C.; Chung, L.-Y.; Lewis, J.; Raithby, P. R. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, 1719-1720. (d) Constable, E. C.; Holmes, J. M.; McQueen, R. C. S. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1987, 5-8.

39. Chemical & Engineering New August 8, 1988, 26-27.

40. 최근 참조문헌; Lauffer, R. B. Chem. Rev. 1987, 87, 901-927.

41, Kornguth, S. E.; Turski, P. A.; Perman, W. H.; Schultz, R.; Kalinke, T.; -Reale, R.; Raybaud, F. J. Neurosurg. 1987, 66, 898-906.

42. Koenig, S. H.; Spiller, M.; Brown, R. D.; Wolf, G. L. Invest. Radiol. 1986, 21, 697-704.

43. Cacheris, W. P.; Nickle, S. K.; Sherry, A. D. Inorg. Chem. 1987, 26, 958-960.

44. (a) Loncin, M. F.; Desreux, J. F.; Merciny, E. Inorg. Chem. 1986, 25, 2646-2648. (b) Spirlet, M.-R.; Rebizant, J.; Desreux, J. F.; Loncin, M.-F. Inorg. Chem. 1984, 23, 359-363.

45. (a) Chang, C. A. ; Sekhar, V. C. Inorg. Chem. 1987, 26, 1981-1985. (b) Chang, C. A.; Ochaya, V. O. Inorg. Chem. 1986, 25, 355-358. (c) Chang, C. A.; Rowland, M. E. Inorg. Chem. 1983, 22, 3866-3869.

46. Radzki, S.; Krauz, P.; Gaspard, S.; Giannotti, C. Inorg. Chim. Acta 1987, 138, 139-143.

47. Buchler, J. W. in "The Porphyrins," Dolphin, D. ed., Academic Press, New York, 1978, Vol. 1, Chapter 10.

48. Hoard, J. L. in "Porphyrins and Metalloporphyrins"; Smith, K., Ed; Elsevier, Amsterdam, 1975, Chapter 8.

49. (a) (Horrocks, W. D., Jr.; Wong, C.-P. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 7157-7162. (b) Wong, C.-P.; Venteicher, R. F.; Horrocks, W. D., Jr. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7149-7150.

50. Srivastava, T. S. Bioinorg. Chem. 1978, 8, 61-76.

51. 비록 "사피린", "플라티린", "펜타피린", 및 "[26]포르피린"을 포함하는, 몇개의 큰 포르피린-유사 방향족 마크로사이클이 이의 금속-유리된 형태로 제조되고, 우라닐 착물이 큰 "슈퍼프탈로시아닌"으로 안정화된다해도, 본 발명자는 이들 시스템으로부터 형성된 린타나이드 착물 어느것도 인지하지 못한다.

52. Bauer, V. J.; Clive, D. R.; Dolphin, D.; Paine, J. B. III; Harris, F. L.; King, M. M.; Loder, J.; Wang, S.-W. C.; Woodward, R. B. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6429-6436.

53. Broadhurst, M. J.; Grigg, R.; Johnson, A. W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1972, 2111-2116.

54. (a) Berger, R. A.; LeGoff, E. Tetrahedron Lett. 1978, 4225-4228. (b) LeGoff, E.; Weaver, O. G. J. Org. Chem. 1987, 710-711.

55. (a) Rexhausen, H.; Gossauer, A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 275. (b) Gossauer, A. Bull. Soc. Chim. Belg. 1983, 92, 793-795.

56. Gosmann, M.; Franck, B. Angew. Chem. 1986, 98, 1107-1108; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1986, 25, 1100-1101.

57. (a) Day, V. W.; Marks, T. J.; Wachter, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 4519-4527. (b) Marks, T. J.; Stojakovic, D. R. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1695-1705. (c) Cuellar, E. A.; Marks, T. J.

Inorg. Chem. 1981, 20, 3766-3700.

58. Sessler, J. L; Cyr, M.; Murai, T. Comm. Inorg. Chem., 1988, 7, 333.

59. 더욱 통상적인 시프 염기 마크로사이클에 의해 안정화된 란타나이드 양이온성 착물의 예의 참조예: (a) Backer-Dirks, J. D. J.; Gray, C. J.; Hart, F. A.; Hursthouse, M. B.; Schoop, B. C. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 774-775. (b) De Cola, L.; Smailes, D. L.; Vallarino, L. M. Inorg. Chem. 1986, 25, 1729-1732. (c) Sabbatini, N.; De Cola, L.; Vallarino, L. M.; Blasse, G. J. Phys. Chem. 1987, 91, 4681-4685. (d) Abid, K. K.; Fenton, D. E.; Casellato, U.; Vigato, P.; Graziani, R. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1984, 351. (e) Abid, K. K.; Fenton, D. E. Inorg. Chim. Acta 1984, 95, 119-125. (f) Sakamoto, M. Bull Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 1546-1548.

60. Confronting AIDS, National Academy of Sciences Press: Washington, D. C., 1988.

61. Dougherty, T. J.; Kaufman, J. E.; Goldfarg, A.; Weishaupt, K. R.; Boyle, D.; Mittleman, A. Cancer Res. 1978, 38, 2628.

62. Dahlman, A.; Wile, A. G.; Burns, R. G.; Mason, G. R.; Johnson, F. M.; Berns, M. W. Cancer Res. 1983, 43, 430.

63. Dougherty, T. J. in Methods in Porphyrin photosensitization, Kessel, D., Ed.; Plenum Press: New York, 1985; pp. 313-328.

64. Dougherty, T. J. Photochem. Photobiol. 1987, 45, 879.

65. See for instance: (a) Figge, F. H. J.; Weiland, G. S. Anat. Rec. 1948, 100,659; (b) Rasmussen-Taxdall, D. S.; Ward, G. E., Figge, F. H. Cancer (Phila.) 1955, 8, 78.

66. Berenbaum, M. C.; Bonnett, R.; Scourides, P. A. Br. J. Cancer 1982, 47, 571.

67. Berns, W.; Dahlman, A; Johnson, F. M.; et al. Cancer Res. 1982, 42, 2326.

68. Dougherty, T. J.; Gomer, C. J.; Weishaupt, K. R. Cancer Res. 1976, 36, 2330.

69. Dougherty, T. J. Photochem, Photobiol. 1983, 38, 377.

70. Evensen, J. F.; Sommer, S.; Moan, J.; Chistensen, T. Cancer Res. 1984, 44, 482.

71. Gibson, S. L. Hilf, R. Photochem. Photobiol. 1985, 42, 367.

72. Gomer, C. J.; Smith, D. M. photochem. Photobiol. 1980, 32, 341.

73. Herra-Ornelas, L.; Petrelli, N. J.; Mittleman, A.; Dougherty, T. J.; Boyle, D. G. Cancer, 1986, 57, 677.

74. Kessel, D. Photochem. Photobiol. 1984, 39, 851.

75. Kessel, D. Photochem. Photobiol. 1986, 44, 489.

76. Kessel. D. Int. J. Radiat. Biol. 1986, 49, 901.

77. Klaunig, J. E.; Selman, S. H.; Shulok, J. R.; Schaefer, P. J.; Britton, S. L.; Goldblatt, P. J. Am. J. Path. 1985, 119, 230.

78. Moan, J.; Somer, S. Cancer Lett. 1987, 21, 167.

79. Moan, J.; Peng, Q.; Evensen, J. F.; Berg, K.; Western, A.; Rimington, C. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 713.

80. Singh, G.; Jeeves, W. P.; Wilson, B. C.; Jang, D. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 645.

81. Bonnet, R.; Ridge, R. J.; Scourides, P. A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1981, 3135.

82. Chang, C. K.; Takamura, S.; Musselman, B. D.; Kessel, D. ACS Adv. Chem. Ser. 1986, 321, 347.

83. Dougherty, T. J. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 569.

84. Kessel, D. Photochem. Photobiol. 1986, 44, 193.

85. Moan, J.; Christensen, T.; Somer, S. Cancer Lett. 1982, 15, 161.

86. Scourides, P. A.; Bohmer, R. M.; Kaye, A. H.; Morstyn, G. Cancer Res. 1987, 47, 3439.

87. Blum, A.; Grossweiner, L. I. Photochem. Photbiol. 1985, 41, 27.

88. Henderson, B. W.; Miller, A. C. Radiat. Res. 1986, 108, 196.

89. Keene, J. P.; Kessel, D.; Land, E. J.; Redmond, R. W.; Truscott, T. G. Photochem. Photobiol. 1986, 43, 117.

90. Parker, J. G. Lasers Surg. Med. 1986, 6, 258.

91. Tanielian, C.; Heinrich, G.; Entezami, A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 1197.

92. Weishaupt, K. R.; Gomer, L. J.; Dougherty, T. J. Cancer Res. 1976, 36, 2326.

93. Gulliya, K. S.; Matthews, J. L.; Fay, J. W.; Dowben, R. M. Life Sciences 1988, 42, 2651.

94. Matthews, J. L.; Newman, J. T.; Sogandares-Bernal, F.; Judy, M. M.; Kiles, H.; Leveson, J. E.; Marengo-Rowe, A. J.; Chanh, T. C. Transfusion, 1988, 28, 81.

95. Skiles, H.; Sogandares-Bernal, F.; Judy, M. M.; Matthews, J. L.; Newman, J. T. Abstracts of 6th Southern Biomedical Engineering Conference, 1987, 83.

96. Skiles, H.; Judy, M. M. Newman, J. T. In Abstracts of the Annual Meeting of the American Society for Microbiology, 85th Annual Meeting, Mar. 3-7, 1985, p. 7, A 38.

97. Lewin, A. A.; Schnipper, L. E.; Crumpacker, C. S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1980, 163, 81.

98. Schnipper, L. E.; Lewin, A. A.; Swartz, M.; Crumpacker, C. S. J. Clin. Invest. 1980, 65, 432.

99. (a) 개관을 위한 참조문헌: C. J. Gomer, Photochem. Photobiol. 1987, 46, 561 (this special issue is entirely devoted to this topic). 참조: (b) T. J. Dougherty, Photochem. Photobiol. 1987, 45, 879; (c) A. R. Oseroff, D. Ohuoha, G. Ara, D. McAuliffe, J. Foley, and L. Cincotta, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1986, 83, 9729; (d) S. Wan, J. A. Parrish, R. R. Anderson, and M. Madden, Photochem. Photobiol., 1981, 34, 679; (e) A. Dahlman, A. G. Wile, R. B. Burns, G. R. Mason, F. M. Johnson, and M. W. Berns, Cancer Res., 1983, 43, 430.

100. J. L. Mattews, J. T. Newsam, F. Sogandares-Bernal, M. M. Judy, H. Skiles, J. E. Levenson, A. J. Marengo-Rowe, and T. C. Chanh, Transfusion, 1988, 28, 81.

101. (a) M.R. Detty, P. B. Merkel, and S. K. Powers, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5920; (b) R. Bonnett, D. J. McGarvery, A. Harriman, E. J. Land, T. G. Truscott, and U-J. Winfield Photochem. Photobiol., 1988, 48, 271; (c) R. Bonnett, S. loannou, R. D. White, U-J. Winfield, and M. C. Berenbaum, Photobiochem. Photobiophys. 1987, Suppl., 45; (d) P. A. Scourides, R. M. Bohmer, A. H. Kaye, and G. Morstyn, Cancer Res., 1987, 47, 3439; (e) M. C. Berenbaum, S. L. Akande, R. Bonnett, H. Kaur, S. loannou, R. D. White, and U-J. Winfield, Br. J. Cancer, 1986, 54, 717; (f) J. D. Spikes, Photochem. Photobilo., 1986, 43, 691; (g) D. Kessel and C. J. Dutton, Photochem. Photobiol., 1984, 40, 403.

102. P. A. Firey and M. A. J. Rodgers, Photochem. Photobiol.,1987, 45, 535.

103. (a) J. L. Sessler, T. Murai, V. Lynch, and M. Cyr, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5586. (b) J. L. Sessler, T. Murai, and G. Hemmi, Inorg. Chem. 1989, 28, 3390.

104. Curran, J. W.; Lawrence, D. N.; Jaffe, H.; et al. N. Engl. J. Med. 1984, 310.69.

105. Groopman, J. E.; Hartzband, P. I.; Shulman, L.; et al. Blood 1985, 66, 742.

106. Ward, J. W.; Deppe, D. A.; Samson, S.; et al. Ann. Intern. Med. 1987, 106, 61.

107. Ward, J. W.; Holmber, S. D.; Allen, J. R.; et al. N. Engl. J. Med. 1988, 318, 473.

108. Ho, D. D.; Pomerantz, R. J.; Kaplan, J. C. New Engl. J. Med. 1987, 317, 278.

109. Christensen, T.; Sandquist, T.; Feven, K.; Waksvik, H.; Moan, J. Br. J. Cancer 1983, 48, 35.

110. Profio, A. E.; Doiron, D. R. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 591.

111. Wan, S.; Parrish, J. A.; Anderson, R. R.; Madden, M. Photochem. Photobiol 1981, 34, 679.

112. Eichler, J.; Knop, J.; Lenz, H. Rad. Environ. Biophys. 1977, 14, 239.

113. Oseroff, A. R.; Ohuoha, D.; Ara, G.; McAuliffe, D.; Foley, Jr; Cincotta, L. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83, 9729; and references therein.

114. Gulliya, K. S.; Matthews, J. L. Cell Biol. Int. Rep. 1988, 12, 305; and references therein.

115. Detty, M. R.; Merkel, P. B., Powers, S. K. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5920.

116. Morgan, A. R.; Rampersaud. A.; Keck, R. W.; Selman, S. H. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 441.

117. Beems, E. M.; Dubbelman, T. M. A. R.; Lugtenburg, J.; Van Best, J. A.; Smeets, M. F. M. A.; Boeheim, J. P. J. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 639.

118. Cubeddu, R. Keir, W. F.; Ramponi, R.; Truscott, T. G. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 633.

119. (a) Kessel, D.; Dutton, C. J. Photochem. Photobiol. 1984, 40, 403; (b) Kessel, D. Cancer Res. 1986, 46, 2248.

120. (a) Dolphin, D. 196th American Chemical Society Meeting, Los Angeles, September 1988, Abstract no. 312; (b) Richter, A. M.; Kelly, B.; Chow, J.; Liu, D. J.; Towers, G. H. N.; Dolphin, D.; Levy, J. of Natl. Cancer Inst., 1987, 79, 1327.

121. (a) Ben-Hur, E.; Rosenthal, I. Inter. J. Radiat. Biol. 1985, 47, 145; (b) Ben-Hur, E.; Rosenthal, I. Photochem. Photobiol. 1985, 42, 129; (c) Ben-Hur, E.; Rosenthal, I. Rad. Res. 1985, 103, 403; (d) Selman, S. H.; Kreimer-Birnbaum, M.; Chaudhuri, K.; Garbo, G. M.; Seaman, D. A.; Keck, R. W.; Ben-Hur, E.; Rosenthal, I. J. Urol. 1986, 136, 141; (e) Ben-Hur, E.; Rosenthal,

I.Cancer Lett. 1986, 30, 312; (f) Ben-Hur, E.; Rosenthal, I. Photochem. Photobiol. 1986, 43, 615; (g) Ben-Hur, E.; Green, M.; Prager, A.; Kol. R.; Rosenthal, I. Phothcme. Photobiol. 1987, 46, 651.

122. (a) Firey, P. A.; Rodgers, M. A. J. Photochem. Photobiol. 1987, 45, 535; (b) Firey, P. A.; Ford, W. E.; Sounik, J. R.; Kenney, M. E.; Rodgers, M. A. J. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7626.

123. (a) Skikes, J. D. Photochem. Photobiol. 1986, 43, 691; (b) Spikes, J. D.; Bommer, J. C. Int. J. Rad. Res. 1986, 50, 41.

124. Brasseur, N.; Ali, H. Autenrieth, D.; Langlois, R.; van Lier, J. E. Photochem. Photobiol. 1985, 42, 515.

125. Bown, S. G.; Tralau, C. J.: Coleridge Smith, P. D.; Akdemir, D.; Wieman, T. V. Br. J. Cancer 1986, 54, 43.

126. Chan, W,-S; Svensen, R.; Phillips, D.; Hart, I. R. Br. J. Cancer 1986, 53, 255.

127. Sonoda, M.; Krishna, C. M.; Riesz, P. Photochem. Photobiol. 1987, 46, 625.

128. For a review see: Sessler, J. L.; Cyr, M.; Murai, T. Comm. Inorg. Chem. 1988, 7, 333.

129. (a) Sessler, J. L.; Murai, T.; Lynch, V.; Cyr, M. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5586; (b) Sessler, J. L.; Murai, T.; Lynch, Inorg. Chem. 1989, 28, 1333; (c) Harriman, T.; Maiya, B. G.; Murai, T,; Hemmi, G.; Sessler, J. L.; Mallouk, T. E. J. Chem. Soc., Chem. Commun., Issue. 5, 1989, 314; (d) Sessler, J. L.; Murai, T.; Hemmi, G. Inorg. Chem., 1989, 28, 3390.

130. (a) Gosmann, M.; Franck, B. Angew. Chem. 1986, 98, 1107; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1986, 25, 1100. (b) Knuble, G.; Franck, B. Angew. Chem. 1988, 100, 1203; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1988, 27, 1170.

131. (a) Vogel, A.; Jux, N.; Rodriquez-Val, E,; Lex, J.; Schmickler, H. Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1990, 29, 1387. (b) Vogel, E.; Kocher, M.; Schmickler, H.; Lex, J. Angew. Chem. 1986, 98, 262; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1986, 25, 257, (b) Voge., E.; Balci, M.; Pramod, K.; Koch, P.; Lex. J. Ermer, O. Angew. Chem. 1987, 26, 928; Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1987, 26, 928.

132. Aramendia, P. F.; Redmond, R. W.; Nonell, S.; Schuster, W.; Braslavsky, S. E.; Schaffner, K.; Vogel, E. Photochem. Photobiol. 1986, 44, 555.

133. Skiles, H. L., Judy, M. M. and Newman, J. T. Abstracts to the Annual Meeting of the ASM, A38, pg. 7, 1985.

134. Metthews, J. L., Newman, J. T., Songandares-Bernal, F., Judy, M. M., Skiles, H., Leveson, J. E., Marengo-Rowe, A. J., and Chanh, T. C. Transfusion, 28:81, 1988.

135. Skiles, H. F., Sogandares-Bernal, F., Judy, M. M., Matthews, J. L. and Newman, J. T. Biomedical Engineering VI: Recent developments. Sixth Southern Biomedical Engineering Conference, 1987.

136. 역사적 개관을 위한 참조문헌: Budinger, T. F.; Lauterbur, P. C. Science 1984, 226, 228.

137. Morris, P. G. Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology, Claredon Press: Oxford; 1986.

138. NMR의 생물학적 적용의 참조문헌: MacKenzie, N. E.; Gooley, P. R. Med. Res. Rev. 1988, 8, 57.

139. MRI 조영제의 도입 기술을 위한 참조문헌: Tweedle, M. F.; Brittain, H. G.; Eckelman, W. C.; Gaughan, G. T.; Hagan, J. J.; Wedeking, P. W.; Runge, V. M. in Magnetic Resonance Imaging, 2nd ed., Partain, C. L., et al. Eds.; W. B. Saunders: Philadelphia; 1988, Vol. I, pp. 793-809.

140. 상자성 MRI 조영제의 포괄적인 참조문헌: Lauffer, R. B. Chem. Rev. 1987, 87, 901.

141. Bloch, F. Phys. Rev. 1946, 70, 460.

142. (a) Bloembergen, N; Purcell, E. M.; Pound, E. V. Phys. Rev. 1948, 73, 679. (b) Solomon, I. Phys. Rev. 1955, 99, 559.

143. (a) Koenig, S. H.; Brown, R. D. III Magn. Res. Med. 1984, I, 437. (b) Koenig, S. H.; Brown, R. D. III Magn. Res. Med. 1984, 1, 478. (c) Koenig, S. H.; Brown, R. D. III Magn. Res. Med. 1985, 2, 159.

144. Tweedle, M. F.; Gaughan, G. T.; Hagan, J; Wedecking, P. W.; Sibley, P.; Wilson, L. J.; Lee, D. W. Nucl. Med. Biol. 1988, 15, 31.

145. Burton, D. R.; Forsen S.; Karlstrom, G; Dwek, R. A. Prog. NMR Sprectr. 1979, 13, 1.

146. Carr, F. H.; Brown, J; Bydder, G. M.; et al. Lancet 1984, 1, 484.

147. (a) Weinmann, H.-J.; Brasch, R. C.; Press, W. R.; Wesby, G. Am. J. Roentg. 1984, 142. 619. (b) Brasch, R. C.; Weinmann, H.-J.; Wesbey, G. E. Am J. Roentg. 1984, 142, 625.

148. (a) Runge, V. M.; Schoerner, W.; Niendorf, H. P.; et al. Mag. Res. Imaging 1985, 3, 27. (b) Runge, V. M.; Price, A. C.; Alleng, James, A. E. Radiology, 1985, 157(P), 37.

149. Koenig, S. H.; Spiller, M.; Brown, R. D. III; Wolf, G. L. Invest. Radiology 1986, 21, 697.

150. Johnston, D. L.; Lieu, P.; Lauffer, R. B.; Newell, J. B.; Wedeen, V. J.; Rosen, B. R.; Brady, T. J.; Okada, R. D. J. Nucl. Med. 1987, 28, 871.

151. Schmiedl, U.; Ogan, M.; Paajanen, H.; Marotti, M. Crooks, L. E.; Brito, A. C.; :Brasch, R. C. Radiology 1987, 162, 205.

152. Kornguth, S. E.; Turski, P. A.; Perman, W. H. ; Schultz, R.; Kalinke, T.; Reale, R.; Raybaud, F. J. Neurosug. 1987, 66, 898.

153. (a) Lauffer, R. B.; Brady, T. J. Magn. Reson. Imaging 1985, 3, 11. (b) Lauffer, R. B.; Brady, T. J.; Brown, R. D.; Baglin, C.; Koenig, S. H. Magn. Reson. Med. 1986, 3, 541.

154. Southwood-Jones, R. V.; Earl, W. L.; Newman, K. E.; Merbach, A. E. J. Chem. Phys. 1980, 73, 5909.

155. Martell, A. E.; Smith, R. M. Critical Stability Constants, Plenum: New York; 1974, Vol. 4.

156. Cacheris, W. P.; Nickle, S. K.; Sherry, A. D. Inorg. Chem. 1987, 26, 958.

157. Desreaux, J. F.; Loncin, M. F.; Spirlet, M. R. Inorg. Chim. Acta 1984, 94, 43.

158. Chu, S. C.; Pike, M. M., Fossel, E. T.; Smith, T. W.; Balschi, J. A.; Springer, C. S., Jr. J. Man. Reson. 1984, 56, 33.

159. (a) Spirlet, M.-R.; Rebizant, J.; Desreaux, J. F.; Loncin, M. F. Inorg. Chem. 1984, 23, 359. (b) Spirlet, M.-R.; Rebizant, J.; Loncin, M. F.; Desreux, J. F. Inorg. Chem. 1984, 23, 4278.

160. Loncin, M. F.; Desreaux, J. F.; Merciny, E.; Inorg. Chem. 1986, 25, 2646.

161. (a) Chang, C. A.; Rowland, M. E. Inorg. Chem. 1983, 22, 3866. (b) Chang, C. A.; Ochaya, V. O. Inorg. Chem. 1986, 25, 355. (c) Chang, C. A.; Sekhar, V.C. Inorg. Chem. 1987, 26, 1981.

162. Gerales, C. F. G. C.; Sherry, A. D.; Brown, R. D. III; Koenig, S. H.; Magn. Reson. Med. 1986, 3, 242.

163. Lauffer, R. B.; Greif, W. L.; Stark, D. D.; Vincent, A. C.; Saini, S.; Wedeen, V. J.; Brady, T. J. J. Comput. Assist. Tomogr. 1985, 9, 431.

164. Lauffer, R. B.; Vincent, A. C.; Padmanabhan, S.; Meade, T. J. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 2216.

165. (a) Chen, C.; Cohen, J. S.; Myers, C. E.; Sohn, M. FEBS Lett. 1984, 168, 70. (b) Patronas, N. J.; Cohen, J. S.; Knop, R. H.; Dwyer, A. J.; Colcher, D.; Lundy, J.; Mornex, F.; Hambright, P. Cancer Treat. Rep. 1986, 70, 391. (c) Lyon, R. C.; Faustino, P. J.; Cohen, J. S.; Katz, A.; Mornex, F.; Colcher, D.; Baglin, C.; Koenig, S. H.; Hambright, P. Magn. Reson. Med. 1987, 4, 24. (d) Megnin, F.; Faustino, P. J.; Lyon, R. C.; Lelkes, P. I.; Cohen, J. S. Biochim. Biophys. Acta 1987, 929, 173.

166. Jackson, L. S.; Nelson, J. A.; Case, T. A.; Burnham, B. F. Invest. Radiology 1985, 20, 226.

167. Fiel, R. J.; Button, T. M.; Gilani, S.; et al. Magn. Reson. Imaging 1987, 5, 149.

168. Koenig, S. H.; Brown, R. D. III; Spiller, M. Magn. Reson, Med. 1987, 4, 252.

169. Hambright, P.; Adams, C.; Vernon, K. Inorg. Chem. 1988, 27, 1660.

170. Smith, P. H.; Raymond, K. N. Inorg. Chem. 1985, 24, 3469.

171. 란타나이드 크립테이트의 예에 대한 참조 : (a) Gansow, O. A.; Kauser, A. R.; Triplett, K. M.; Weaver, M. J.; Yee, E. L. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7087. (b) Yee, E. L.; Gansow, O. A.; Weaver, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 2278. (c) Sabbatini, N.; Dellonte, S.; Ciano, M.; Bonazzi, A.; Balzani; V. Chem. Phys. Let. 1984, 107, 212. (d) Sabbatini, N.; Dellont, S.; Blasse, G. Chem. Phys. Lett. 1986, 129, 541. (e) Desreux, J. F.; Barthelemy, P. P. Nucl Med. Biol. 1988, 15, 9.

172. 통상적인 시프 염기 마크로사이클에 의해 안정화된 란타나이드 착물의 예에 대한 참조 : (a) Backer-Dirks, J. D. J.; Gray, C. J.; Hart, F. A.; Hursthouse, M. B.; Schoop, B. C. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 774. (b) De Cola, L.; Smailes, D. L; Vallarino, L. M. Inorg. Chem. 1986, 25, 1729. (c) Sabbatini, N.; De Cola, L.; Vallarino, L. M.; Blasse, G. J. Phys. Chem. 1987, 91, 4681. (d) Abid, K. K.,; Fenton, D. E.; Casellato, U.; Vigato, P.; Graziani, R. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1984, 351. (e) Abid, K. K.; Fenton, D. E. Inorg. Chim. Acta 1984, 95, 119-125. (f) Sakamoto, M. Bull Chem. Soc. Jpn, 1987, 60, 1546.

173. Ochai, E.-I Bioinorganic Chemistry, an Introduction, Allyn and Bacon: Boston; 1977, p. 168(Fe) and p 436(Mn).

174. 참조예: (a) Cytochrome P-450: Structure. Mechanism, and Biochemistry, Ortiz de Montellano, P. R., Ed.; Plenum: New York, 1986, (b) Groves, J. T. Adv. Inorg. Biochem. 1979, I. 119.

175. (a) Buchler, J. W. in The Porphyrins, Dolphin, D. Ed., Academic Press: New York; 1978, Vol. 1, Chapter 10. (b) Srivastava, T. S. Bioinorg. Chem. 1978, 8, 61. (c) Horrocks, W. DeW., Jr. J.

Am. Chem. Soc. 1978, 100, 4386.

176. (a) Forsberg, J. H. Coord. Chem. Rev. 1973, 10, 195. (b) Bunzli, J.-C.; Wesner, D. Coord. Chem. Rev. 1984, 60, 191.

177. Pressman, D.; Korngold, L. Cancer 1953, 6, 619.

178. Clinical Nuclear Medicine, Matin, P., Ed., Medical Examination: New York; 1981.

179. Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy, Burchiel, S. W. and Rhodes, B. A., Eds., Elsevier: New York; 1983.

180. Nuclear Imaging in Oncology, Kim, E. E.; Haynie, T. P., Eds., Appleton-Century-Crofts: Norwalk, Connecticut; 1984.

181. Chevru. L.R.; Nunn, A. D.; Loberg, M. D. Semin. Nucl. Med. 1984, 12, 5.

182. Order, S. E. Compr. Therapy 1984, 10, 9.

183. Spencer, R. P. Nuclear Medicine, Medical Examination: New York; 1984.

184. Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds 1984 (proceedings of a 1984 conference of the same name), International Atomic Energy Agency: Vienna, 1985.

185. DeLand, F. H.; Goldenberg, D. M. Semin. Nucl. Med. 1985, 15, 2.

186. Radiopharmaceuticals: Progress and Clinical Perspectives, Fritzberg, A. R., Ed., CRC Press: Boca Raton, Florida; 1986.

187. Goldenberg, D. M.; Goldenberg, H.; Primus, F. J. in Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer, Vogel, C.-W., Ed., Oxford University Press: Oxford; 1987, pp. 259-280.

188. Eckelman, W. C.; Paik, C. H.; Reba, R. C. Cancer Res. 1980, 40, 3036.

189. Cole, W. C.; DeNardo, S. J.; Meares, C. F.; McCall, M. J.; DeNardo, G. L.; Epstein, A. L.; O'brien. H. A.; Moi, M. K. J. Nucl. Med. 1987, 28. 83.

190. Deshpande, S. V.; DeNardo, S. J.; Meares, C. F.; McCall, M. J.; Adams, G. P.; Moi, M. K.; DeNardo, G. L. J. Nucl. Med. 1988, 29, 217.

191. Mercer-Smith, J. A.; Roberts, J. C.; Figard, S. D.; Lavallee, D. K. in Antibody-Mediated Delivery Systems, Rodwell, J. D. Ed., Marcel Dekker: New York; 1988, pp. 317-352.

192. (a) O'Brien, H. A., Jr. in reference 119, pp. 161-169. (b) Wessels, B.W.; Rogus, R. D. Med. Phys. 1984, 11, 638. (c) Jungerman, J. A.; Yu, K.-H. P.; Zanelli, C. I. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1984, 9, 883. (d) Humm, J. L. J. Nucl. Med. 1986, 27. 1490.

193. 예에 대한 참조: (a) Primus, F. J.; DeLand, F. H.; Goldenberg, D. M. in Monoclonal Antibodies and Cancer, "Wright, G. L. Ed., Marcel Dekker: New York; 1984, pp. 305-323. (b) Weinstein, J. N.; Black, C. D. V.; Keenan, A. M.; Holten, O. D., III; Larson, S. M.; Sieber, S. M.; Covell, D. G.; Carrasquillo, J.; Barbet, J.; Parker, R. J. in "Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy," Reisfeld, R. A. and Sell, S., Eds., Alan R. Liss: New York; 1985, pp. 473-488.

194. Burns, H. D.; Worley, P.; Wagner, H. N., Jr.; Marzilli, L.; Risch, V. in The Chemistry of Raidopharmaceuticals, Heindel, N. D.; Burns, H. D.; Honda, T.; Brady, L. W., Eds., Masson: New York; 1978.

195. Paik, C. H., Ebbert, M. A.; Murphy, P. R.; Lassman, C. R.; Reba, R. C.; Eckelman, W. C.; Pak, K. Y.; Powe, J.; Steplewski, Z.; Koprowski, H. J. Nucl. Med. 1983, 24, 1158.

196. 예에 대한 참조: Hnatowich, D. J.; Childs, R. L.; Lanteigne, D.; Najafi, A. J. Immunol. Meth. 1983, 65, 157.

197. 예에 대한 참조 : Hnatowich, D. J.; Virzi, F.; Doherty, P. W. J. Nucl. Med. 1985, 26, 503.

198. Katagi, T.; Yamamura, T.; Saito, T.; Sasaki, Y. Chem. Lett. 1981, 503.

199. Sessler, J. L; Johnson, M. R.; Lynch, V. J. Org. Chem. 1987, 52, 4394.

200. Niclas, H. J.; Bohle, M.; Rick, J.-D.; Zeuner, F.; Zolch, L. Z. Chem. 1985, 25, 137.

201. Beilstein 4th ed., Band 14, p. 785.

202. (a) Paul, R.; Anderson, G. W. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 4596. (b) Davis, M.-T. B.; Preston, J. F. Anal. Biochem. 1981, 116, 402. (c) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E; Callahan, F. M. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 1839.

203. Vollhardt, K. P. C. Synthesis 1985, 765.

204. Kati, H. A.; Siddappa, S. Indian J. Chem. 1983, 22B. 1205.

205. Hove, E.; Horrocks, W. D. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 4386.

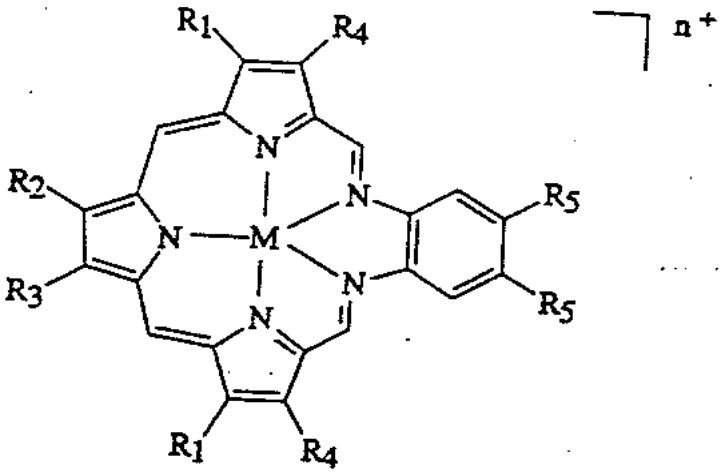
206. Furhop, J.-H.; Smith, K. M. in Porphyrins and Matalloporphyrins, Smith, K. M., Ed., Elsevier: Amsterdam; 1975.

207. Kyba et al., J. Am. Chem. Soc. 1981, 103: 3868-3875.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식의 지용성을 보유하는 수용성 화합물.



상기식에서,

M은 H, 이가 금속 양이온 또는 삼가 금속 양이온이고;

R_1 내지 R_5는 독립적으로 수소, 하이드록실, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 하이드록시알콕시, 사카라이드, 카복시알킬 또는 카복시아미드알킬로서, 상기 알킬의 탄소수는 10 이하이고; R_1 내지 R_5 중 하나 이상은, 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니는 하이드록시알킬, 알콕시, 하이드록시알콕시, 사카라이드, 카복시알킬 또는 카복시아미드알킬이며; R_1 내지 R_5의 분자량은 약 1000달톤 이하이고; n은 0, +1 또는 +2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 내지 R_5 중의 하나 이상이 하이드록시알킬인 수용성 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1 내지 R_5 중의 하나 이상이 하이드록시알콕시인 수용성 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1 내지 R_5 중의 하나 이상이 카복시알킬인 수용성 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_1 내지 R_5 중의 하나 이상이 카복시아미드알킬인 수용성 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R_1 내지 R_4가 알킬이고, R_5가 하나 이상의 하이드록시 치환체를 가지는 수용성 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R_1 내지 R_3이 CH_2CH_3이고, R_4가 CH_3이며, R_5가 $OCH_2CH_2CH_2OH$인 수용성 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R_1 내지 R_3이 CH_2CH_3이고, R_4가 CH_3이며, R_5가 $OCH_2CHOHCH_2OH$인 수용성 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R_1 내지 R_4 중의 하나 이상이 하나 이상의 하이드록시 치환체를 가지고, R_5가 H 또는 알킬인 수용성 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R_1이 $(CH_2)_2CH_2OH$이고, R_2 및 R_3이 CH_2CH_3이고, R_4 및 R_5가 CH_3인 수용성 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R_1 내지 R_4 중의 하나 이상이 하나 이상의 하이드록시 치환체를 가지고, R_5가 하나 이상의 하이드록시 치환체를 가지는 수용성 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R_1이 $(CH_2)_2CH_2OH$이고, R_2 및 R_3이 CH_2CH_3이고, R_4가 CH_3이고, R_5가 $OCH_2CH_2CH_2OH$인 수용성 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, R_1이 $(CH_2)_2CH_2OH$이고, R_2 및 R_3이 CH_2CH_3이고, R_4가 CH_3이고, R_5가 $OCH_2CHOHCH_2OH$인 수용성 화합물.

청구항 14

제11항에 있어서, R_1이 $(CH_2)_2CH_2OH$이고, R_2 및 CH_2CH_2OH이고, R_3가 CH_2CH_3이고, R_4가 CH_3이고, R_5가 $OCH_2CHOHCH_2OH$인 수용성 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R_1이 하이드록시알킬이고, R_2 내지 R_4가 알킬이며, R_5가 알콕시인 수용성 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R_1이 $CH_2CH_2CH_2OH$이고, R_2 및 R_3이 CH_2CH_3이며, R_4가 CH_3이고, R_5가 $O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2OR'$ 로서 R'는 H 또는 CH_3인 수용성 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R'이 CH_3인 수용성 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, M이 Ca^{+2}, Mn^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2}, Cd^{+2}, Hg^{+2}, Sm^{+2} 및 UO_2^{+2}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 이가 금속 양이온이고, n이 1인 수용성 화합물.

청구항 19

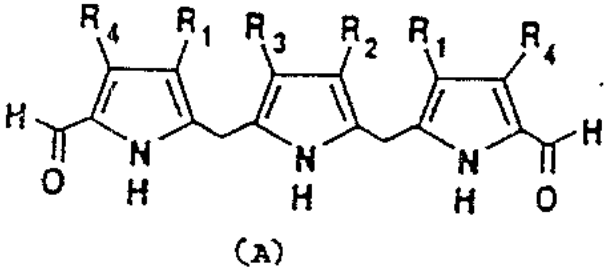
제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, M이 Mn^{+3}, Co^{+3}, Ni^{+3}, Fe^{+3}, Ho^{+3}, Ce^{+3}, Y^{+3}, In^{+3}, Pr^{+3}, Nd^{+3}, Sm^{+3}, Eu^{+3}, Gd^{+3}, Tb^{+3}, Dy^{+3}, Er^{+3}, Tm^{+3}, Yb^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3}, 및 U^{+3}으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 삼가 금속 양이온이고, n이 2인 수용성 화합물.

청구항 20

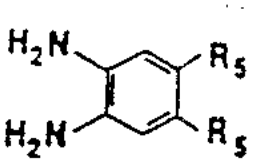
제1항 내지 제17항에 중의 어느 한 항에 있어서, M이 Gd^{+3}, La^{+3}, In^{+3}, Eu^{+3}, Dy^{+3} 또는 Lu^{+3}이고, n이 +2인 수용성 화합물.

청구항 21

하기 일반식 A의 디포르밀트리피롤과 하기 일반식 B의 오르토-페닐렌디아민을 축합시켜 제조한 하나 이상의 하이드록실 치환체를 갖는 비방향족 텍사파린, 금속 양이온, 브뢴스테드(Brnsted) 염기 및 산화제를 유기 용매중에서 혼합하는 단계, 및 이 혼합물을 2시간 이상 동안 주위 온도에서 교반하거나 환류하에 가열함으로써 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지닌 방향족 텍사피린 금속 착물을 형성하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 수용성 화합물의 제조 방법.



(A)



(B)

상기 식에서,

R_1 내지 R_5는 독립적으로 수소, 하이드록실, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 하이드록시알콕시, 사카라이드, 카복시알킬 또는 카복시아미드알킬로서 여기서, 알킬의 탄소수는 10 이하이고;

R_1 내지 R_5중 하나 이상은, 하나 이상의 하이드록시 치환체를 지니는 하이드록시알킬, 알콕시, 하이드록시알콕시, 사카라이드, 카복시알킬 또는 카복시아미드 알킬이며;

R_1 내지 R_5중 하나의 분자량은 약 1000달톤 이하이다.

청구항 22

제21항에 있어서, 디포르밀트리피롤이 2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시알킬-4-알킬피롤-2-일)메틸]-3,4-디알킬피롤; 2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시알킬-4-알킬피롤-2-일)메틸]-3,4-디알킬피롤; 2,5-비스[(5-포르밀-3-하이드록시프로필-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤; 또는 2,5-비스[(3-에틸-5-포르밀-4-메틸피롤-2-일)메틸]-3,4-디에틸피롤이고, 오르토-페닐렌디아민이 1,2-디아미노-4,5-비스-(옥시하이드록시알킬)벤젠; 1,2-디아미노-4,5-비스(옥시하이드록시알킬)벤젠; 1,2-디아미노-4,5-비스(3'-하이드록시프로필)옥시)벤젠; 또는 1,2-디아미노-4,5-비스((2,3-디하이드록시프로필)옥시)벤젠인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 브뢴스테드 염기가 트리에틸아민인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 산화제가 산소, 산화 백금, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 또는 유기 용매를 포화시키는 공기인 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 교반 또는 환류하에서의 가열 단계가 혼합물을 24시간 이상 동반 교반하거나 환류하에 가열시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, 유기 용매가 메탄올과 클로로포름 또는 메탄올과 벤젠을 포함하는 방법.

청구항 27

제22항에 있어서, 금속 양이온이 Ca^{+2}, Mn^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Zn^{+2}, Cd^{+2}, Hg^{+2}, Sm^{+2} 및 UO_2^{+2}로 이루어진 그룹중에서 선택된 이가 금속 양이온이고 n이 1이거나, Mn^{+3}, Co^{+3}, Ni^{+3}, Fe^{+3}, Ho^{+3}, Ce^{+3}, Y^{+3}, In^{+3}, Pr^{+3}, Nd^{+3}, Sm^{+3}, Eu^{+3}, Gd^{+3}, Tb^{+3}, Dy^{+3}, Er^{+3}, Tm^{+3}, Yb^{+3}, Lu^{+3}, La^{+3} 및 U^{+3}으로 이루어진 그룹중에서 선택된 삼가 금속 양이온이고 n이 2인 방법.

청구항 28

M이 Lu, La 또는 In인 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항의 화합물을 유효량 포함하는, 수성 유액중에서 레트로바이러스 및 엔벨로프 바이러스의 탈활성화에 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 29

M이 Lu, La 또는 In이 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항의 화합물을 유효량 포함하는, 광 유도된 단일상태 산소의 제조에 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 30

M이 Gd인 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항의 화합물을 유효량 포함하는, 영상화에 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항의 화합물을 유효량 포함하는, 죽종 또는 종양 세포의 영상화, 진단 또는 치료에 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, R_5가 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 하이드록시 알콕시인 수용성 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 하이드록시알콕시가, 에테르 또는 에스테르 결합, 하이드록시 그룹, 치환된 하이드록실 그룹, 카복실 그룹 또는 치환된 카복실 그룹을 갖는 알킬그룹인 수용성 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, R_1이 하이드록시알콕시인, 폴리에테르-결합된 폴리 하이드록실화 텍사피린 수용성 화합물.

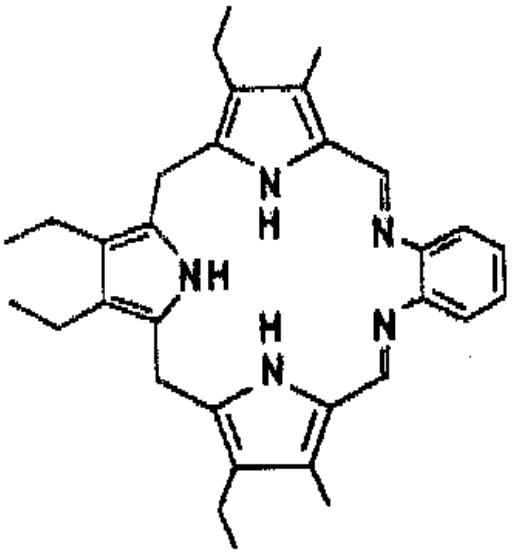
청구항 35

제34항에 있어서, R_5가, 에테르 또는 에스테르 결합, 하이드록실 그룹, 치환된 하이드록실 그룹, 카복실 그룹 또는 치환된 카복실 그룹을 갖는 알킬그룹으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 하이드록시알콕시인

수용성 화합물.

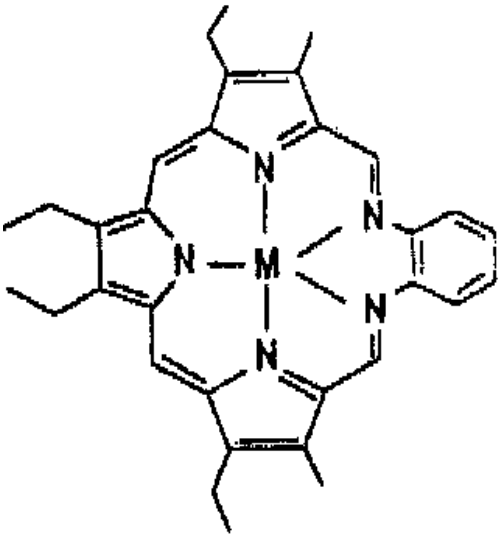
도면

도면1a



1A

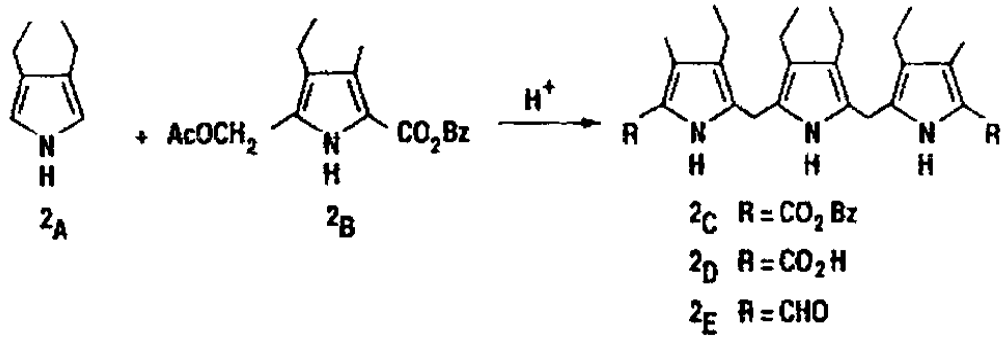
도면1b



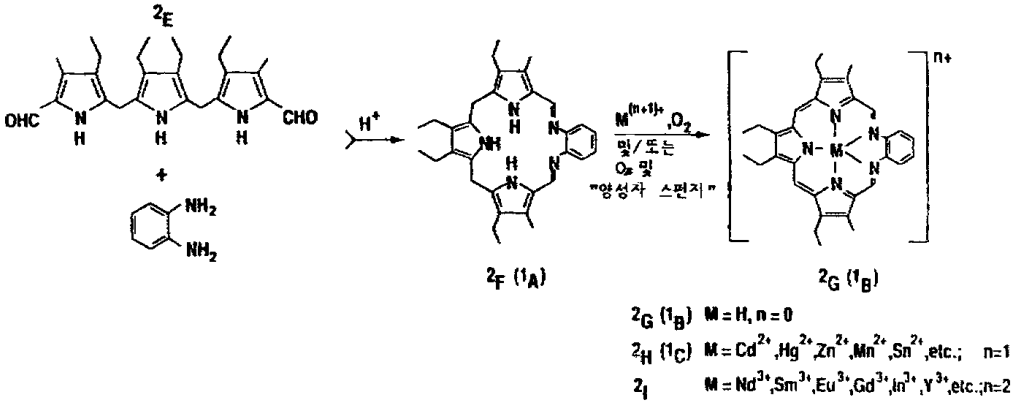
1B M = H, n = 0

1C M = Cd, n = 1

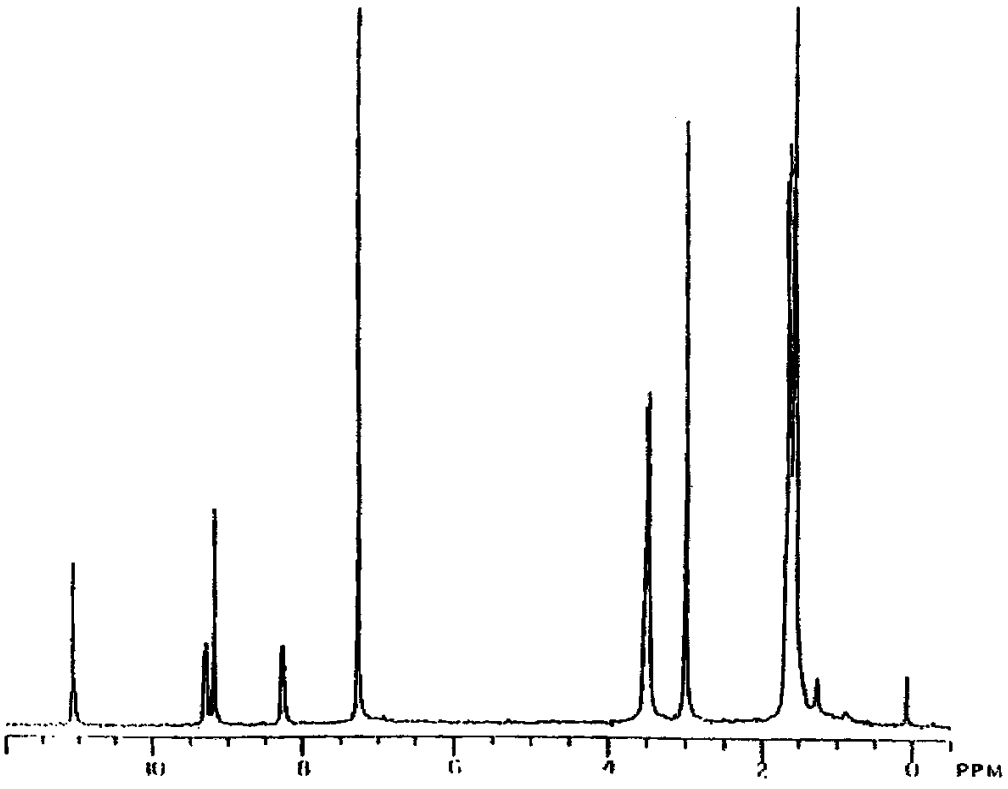
도면2a



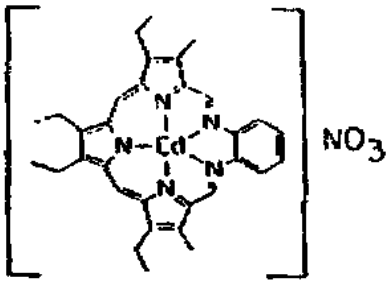
도면2b



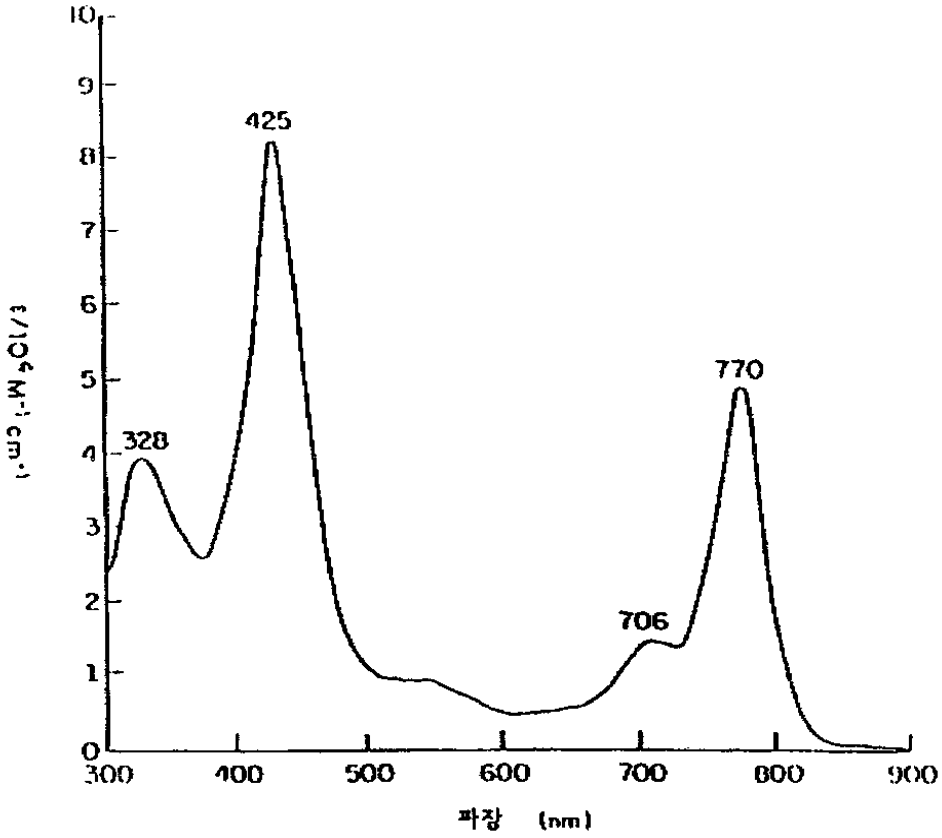
도면3a



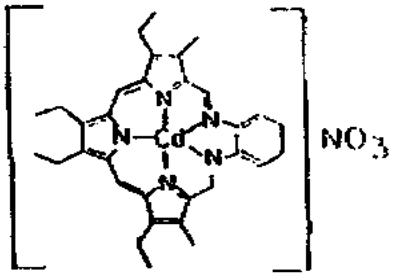
도면3b



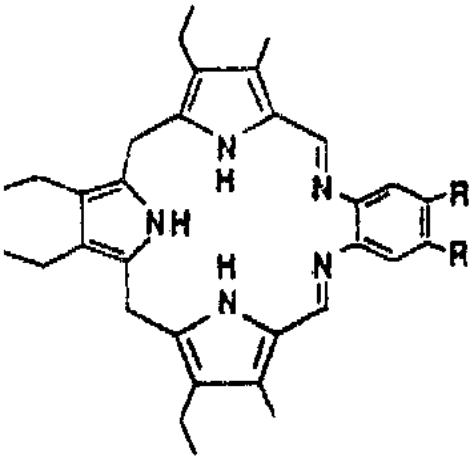
도면4a



도면4b

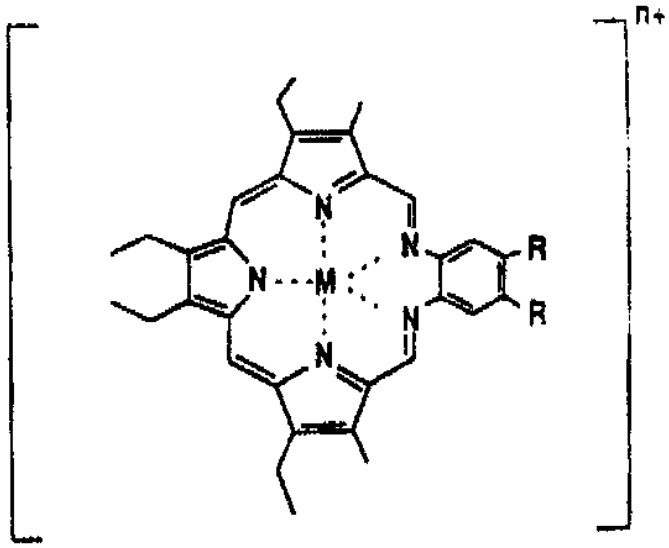


도면5a



5A R = CH_3

도면5b



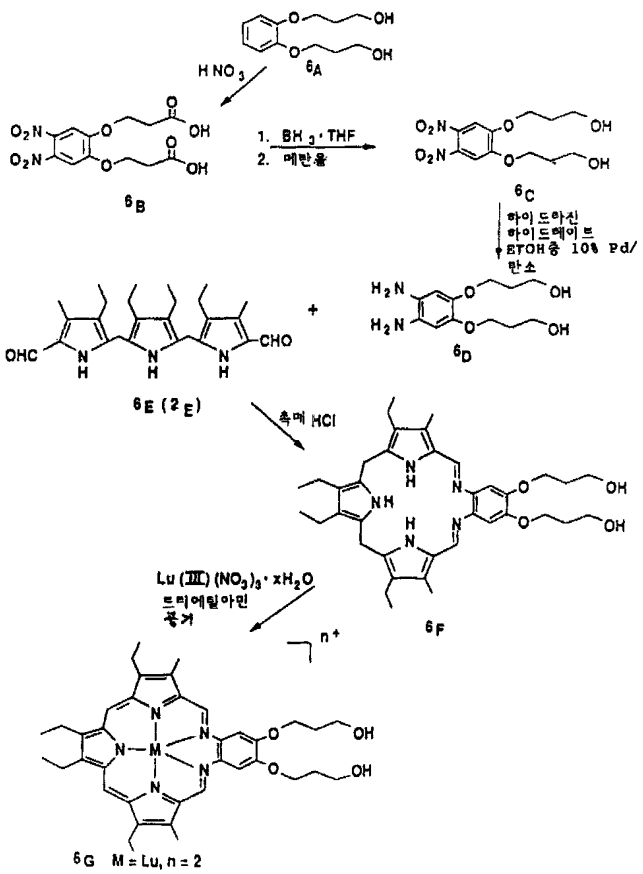
5B M = H, R = CH_3, n = 2

5C M = Gd, R = CH_3, n = 2

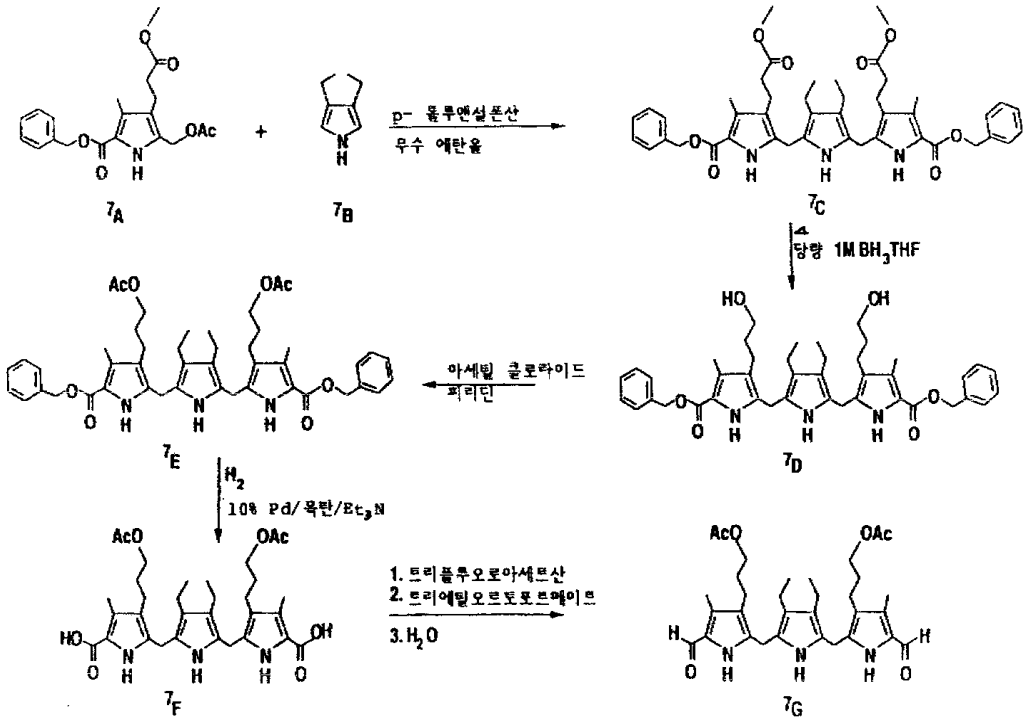
5D M = Eu, R = CH_3, n = 2

5E M = Sm, R = CH_3, n = 2

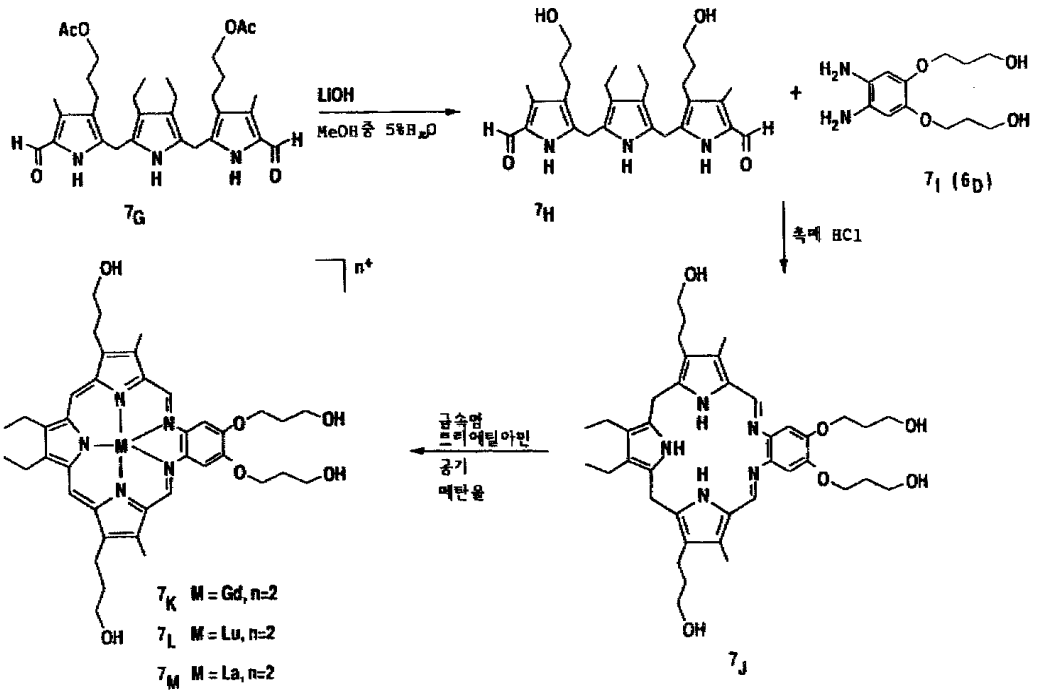
도면6


HNO3
6A
6B
1. BH3·THF
2. 메탄올
6C
하이드라진
하이드레이트
EtOH중 10% Pd/
탄소
6D
6E (2E)
촉매 HCl
6F
Lu (III) (NO3)3·xH2O
트리에틸아민
용거
6G M = Lu, n = 2

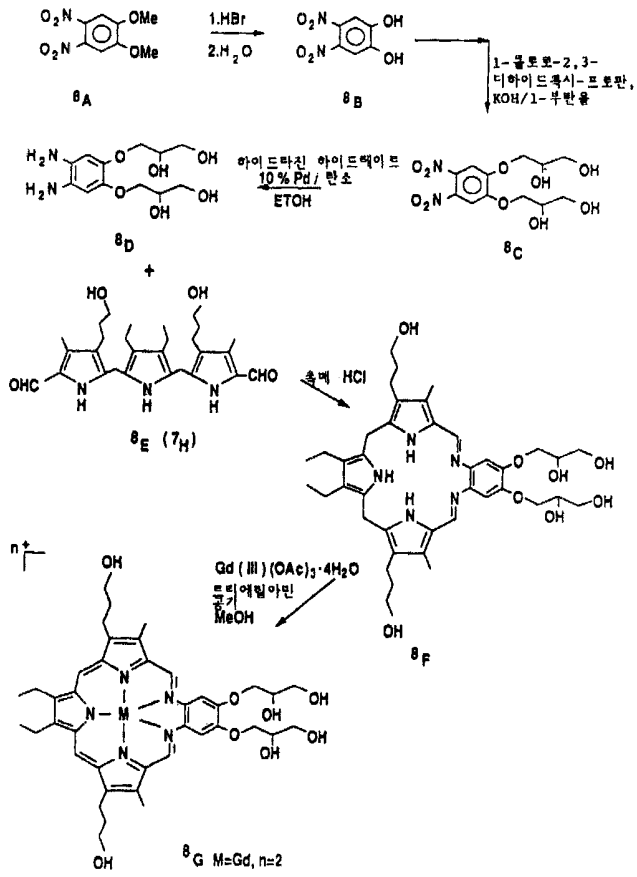
도면7a


7A
7B
p- 톨루엔설폰산
무수 에탄올
7C
과량 1M BH3THF
7D
아세틸 클로라이드
피리딘
7E
H2
10% Pd/목탄/Et3N
7F
1. 트리플루오로아세트산
2. 트리에틸오르토포르메이트
3. H2O
7G

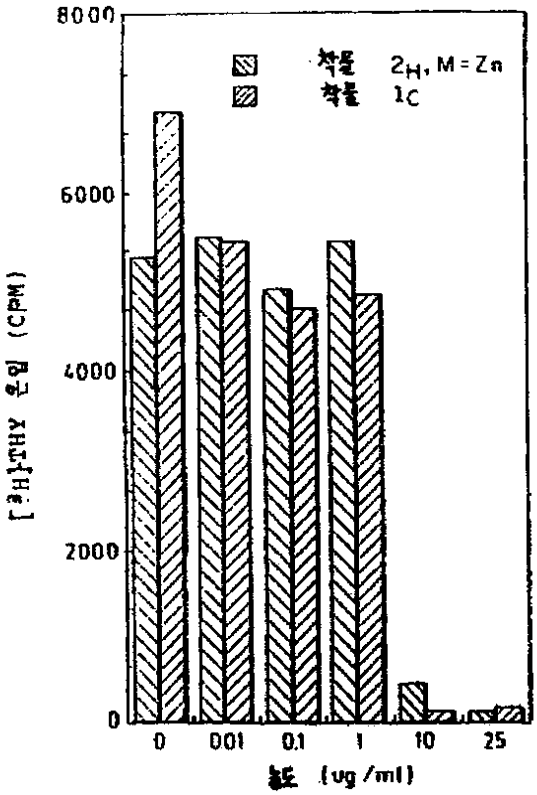
도면7b


LiOH
MeOH중 5%H2O
7G
7H
7I (6D)
촉매 HCl
7J
n+
금속염
트리에틸아민
공기
메탄올
7K M = Gd, n=2
7L M = Lu, n=2
7M M = La, n=2

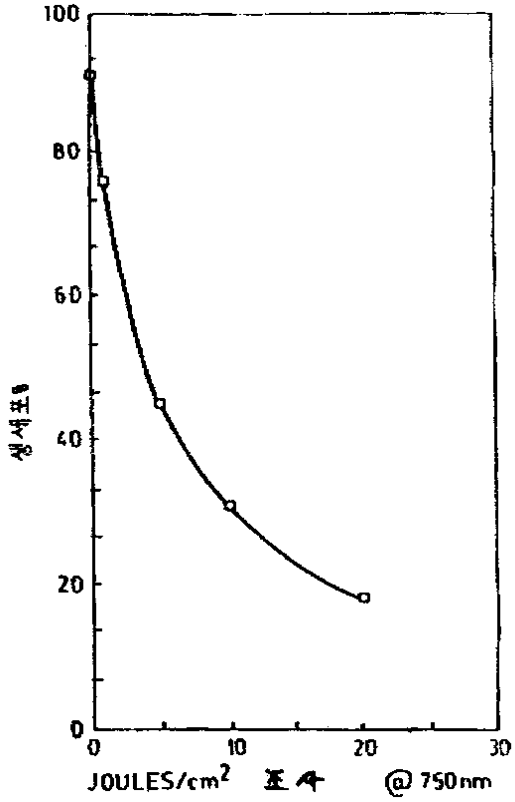
도면8


1.HBr
2.H2O
8A
8B
1-클로로-2,3-
디하이드록시-프로판,
KOH/1-부탄올
하이드라진 하이드레이트
10 % Pd / 탄소
ETOH
8D
8C
8E (7H)
촉매 HCl
8F
Gd (III) (OAc)3·4H2O
트리에틸아민
공기
MeOH
8G M=Gd, n=2

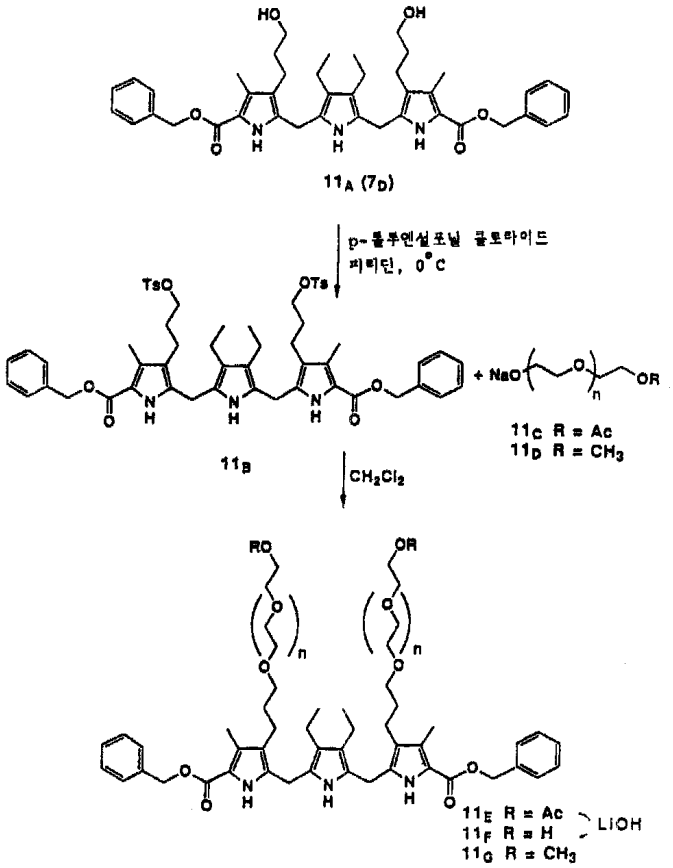
도면9


8000
6000
4000
2000
0
0
001
0.1
1
10
25
(ug/ml)
2H, M = Zn
1C

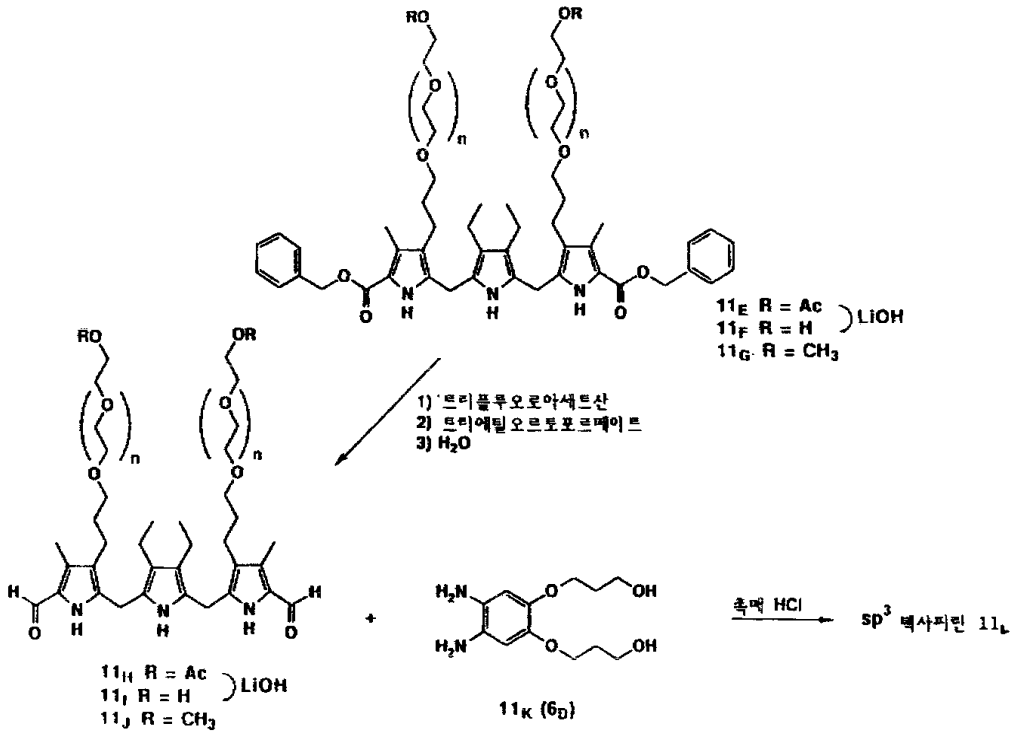
도면10


100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
JOULES/cm2
@ 750nm

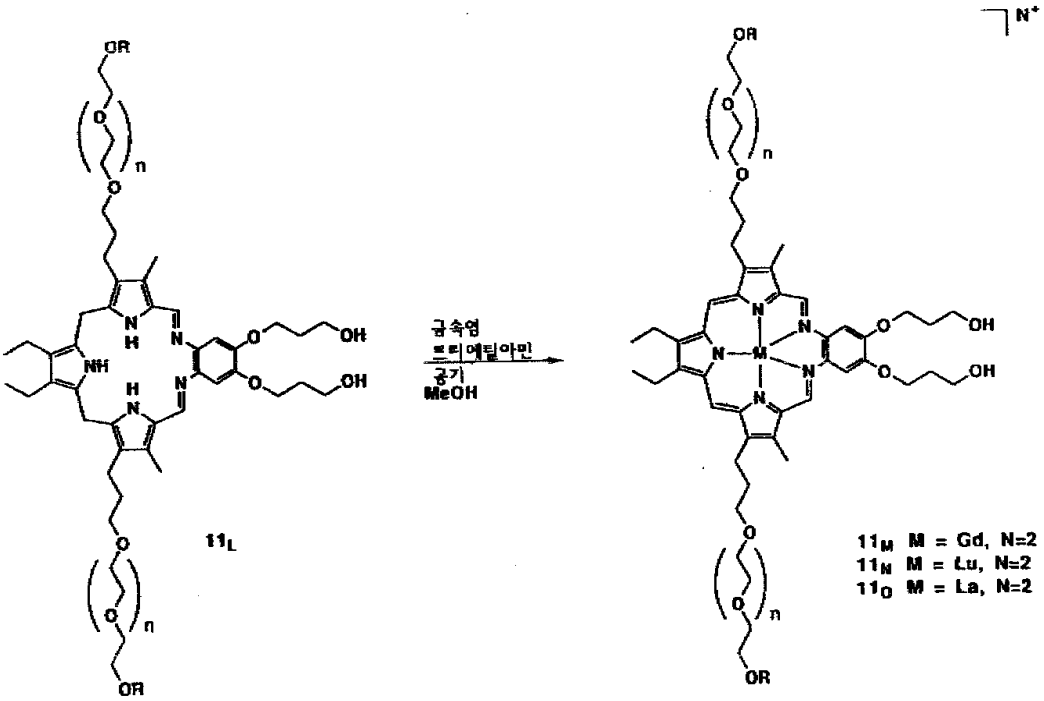
도면11a


HO
OH
11_A (7_D)
p-톨루엔설포닐 클로라이드
피리딘, 0°C
TsO
OTs
+ NaO
OR
11_C R = Ac
11_D R = CH_3
11_B
CH_2Cl_2
RO
OR
11_E R = Ac
11_F R = H
11_G R = CH_3
LiOH

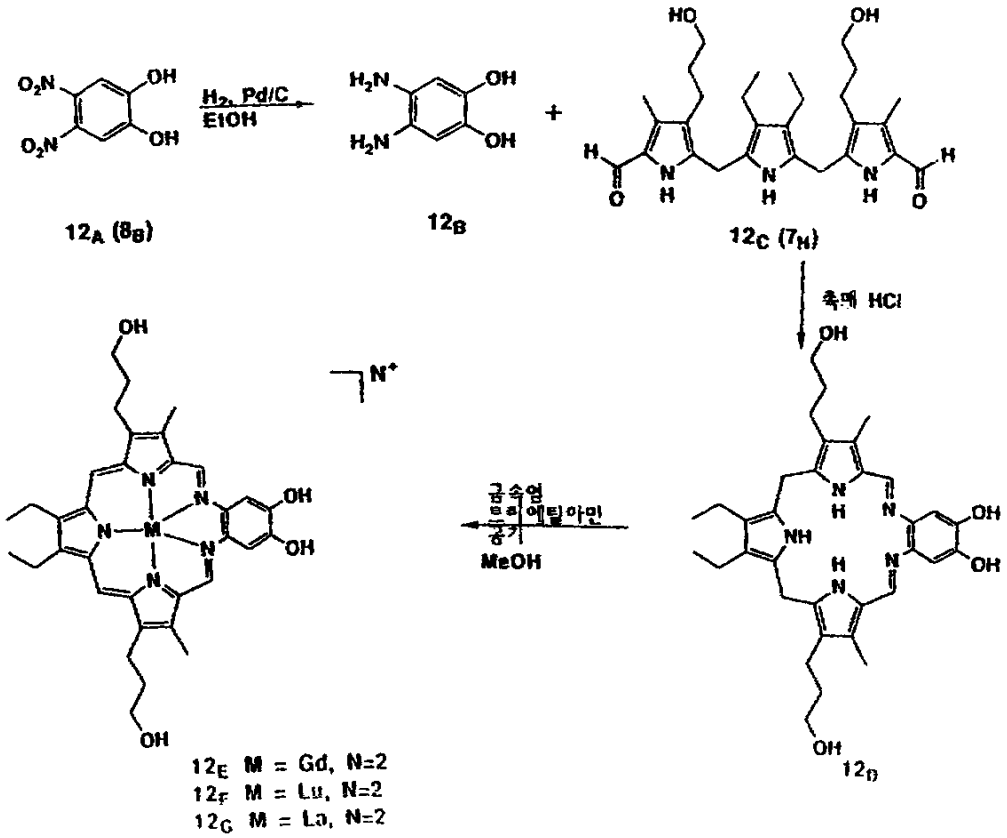
도면11b


RO
OR
11_E R = Ac
11_F R = H
11_G R = CH_3
LiOH
1) 트리플루오로아세트산
2) 트리에틸오르토포르메이트
3) H_2O
11_H R = Ac
11_I R = H
11_J R = CH_3
LiOH
H_2N
H_2N
OH
OH
11_K (6_D)
촉매 HCl
sp^3 헥사피린 11_L

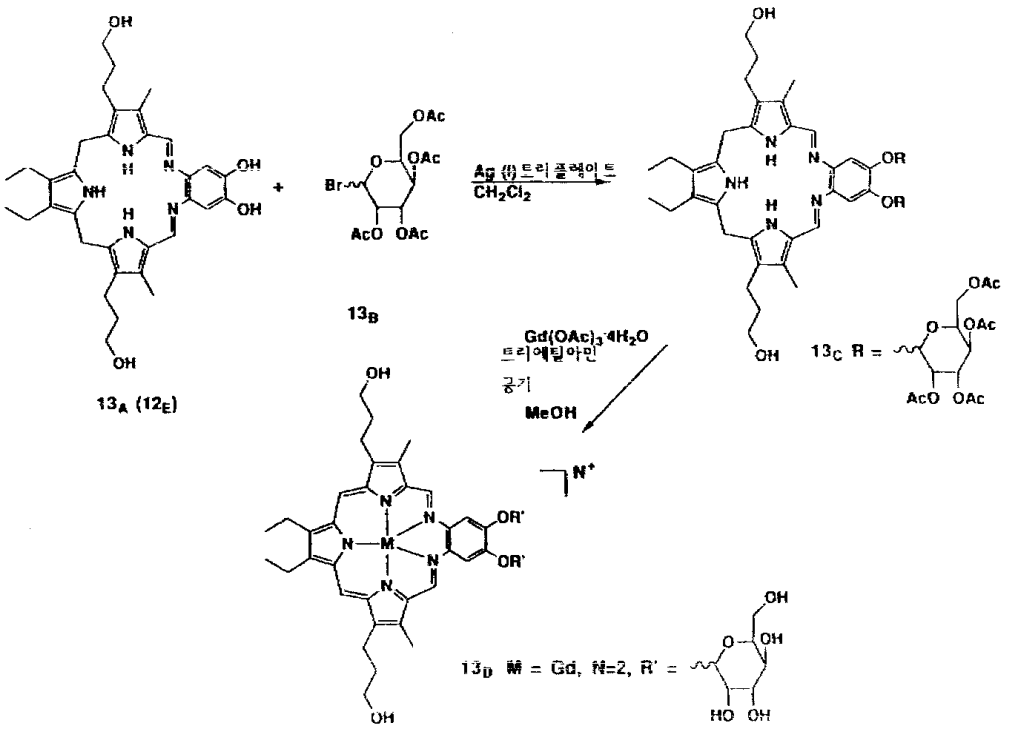
도면11c


금속염
트리에틸아민
공기
MeOH
11L
11M M = Gd, N=2
11N M = Lu, N=2
11O M = La, N=2

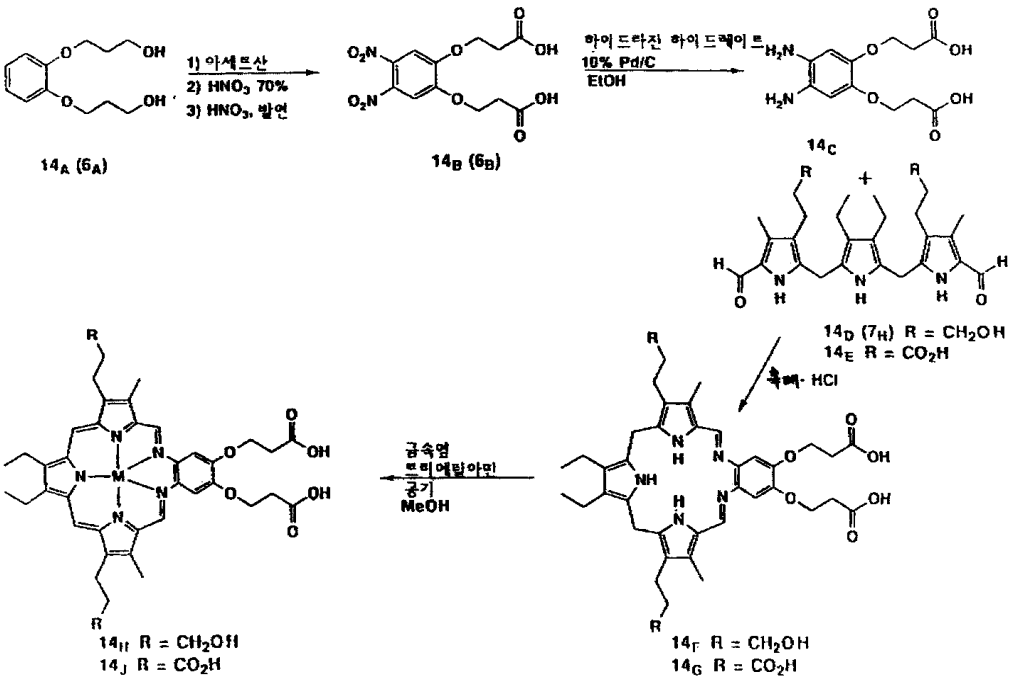
도면12


H2, Pd/C
EtOH
12A (8S)
12B
12C (7H)
촉매 HCl
금속염
트리에틸아민
공기
MeOH
12E M = Gd, N=2
12F M = Lu, N=2
12G M = La, N=2
12D

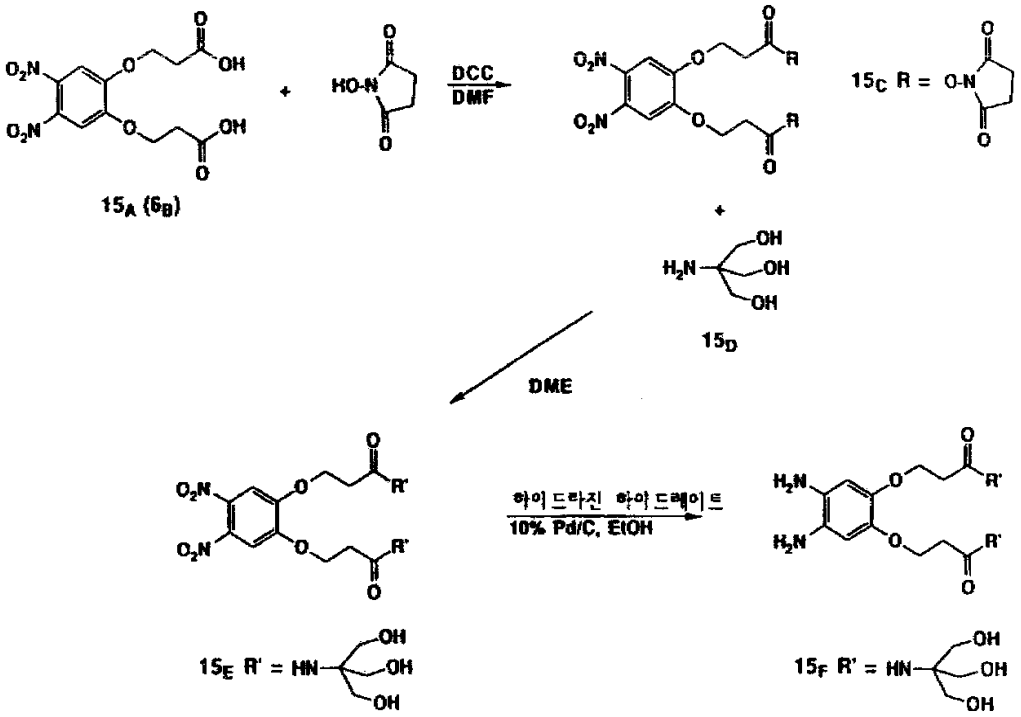
도면13


Ag (II) 트리플레이트
CH_2Cl_2
13_B
13_A (12_E)
13_C R =
$Gd(OAc)_3 \cdot 4H_2O$
트리에틸아민
공기
MeOH
13_D M = Gd, n=2, R' =

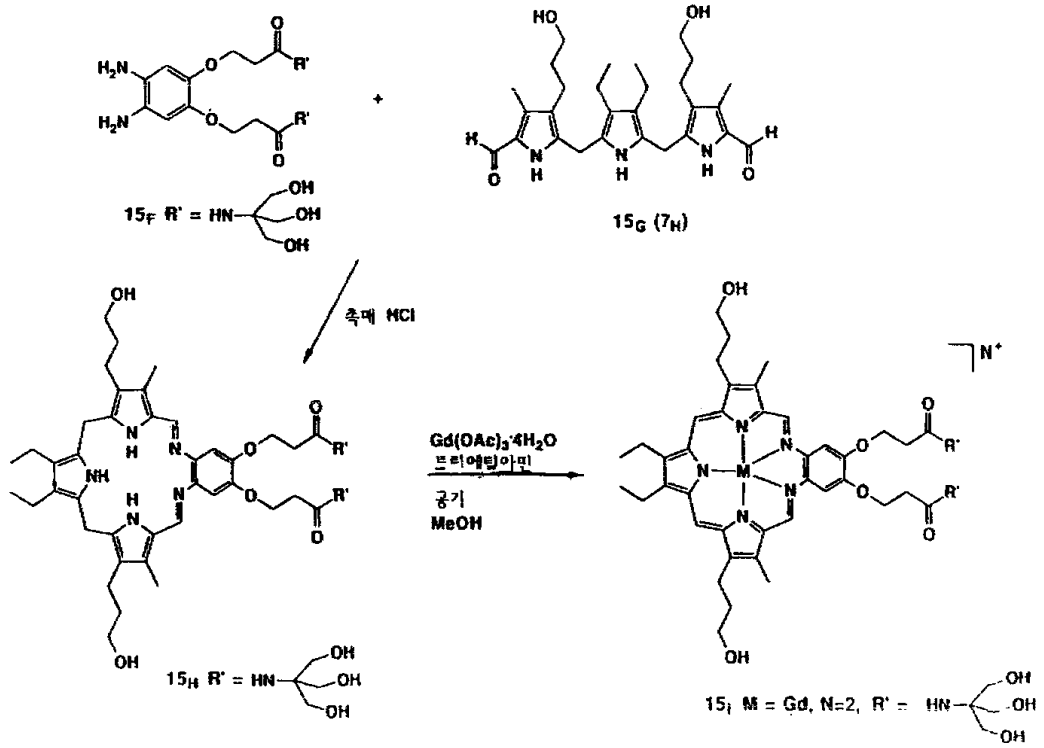
도면14


1) 아세트산
2) HNO_3 70%
3) HNO_3, 발연
14_A (6_A)
14_B (6_B)
하이드라진 하이드레이트
10% Pd/C
EtOH
14_C
14_D (7_H) R = CH_2OH
14_E R = CO_2H
촉매· HCl
14_F R = CH_2OH
14_G R = CO_2H
금속염
트리에틸아민
공기
MeOH
14_H R = CH_2OH
14_J R = CO_2H

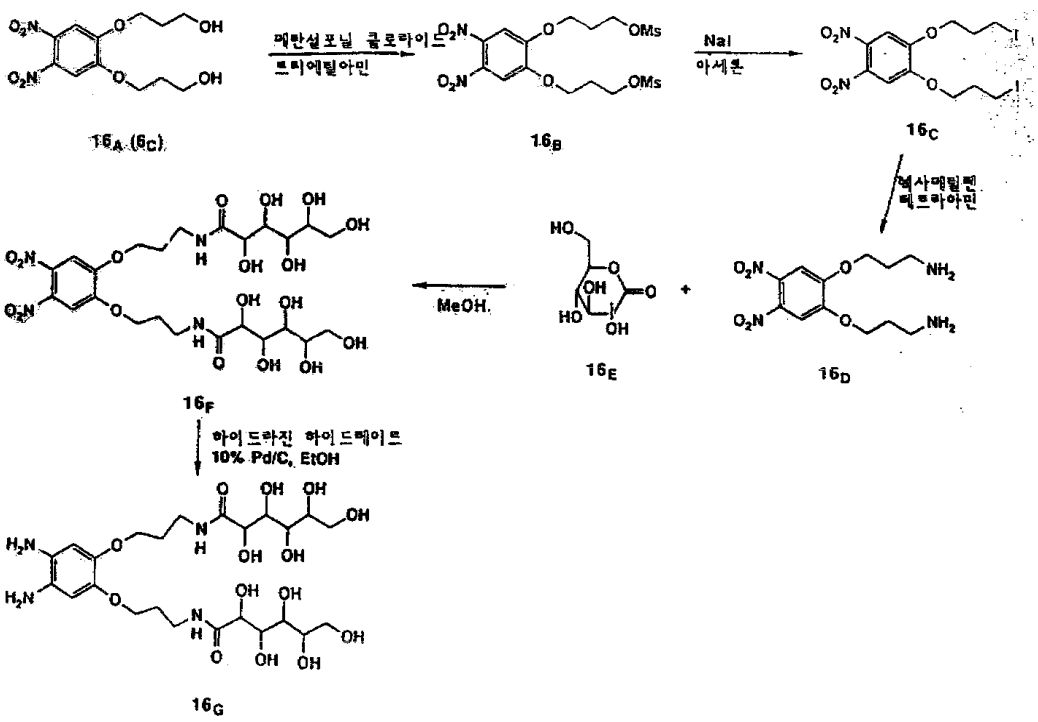
도면15a


DCC
DMF
15C R =
15A (6B)
15D
DME
하이드라진 하이드레이트
10% Pd/C, EtOH
15E R' =
15F R' =

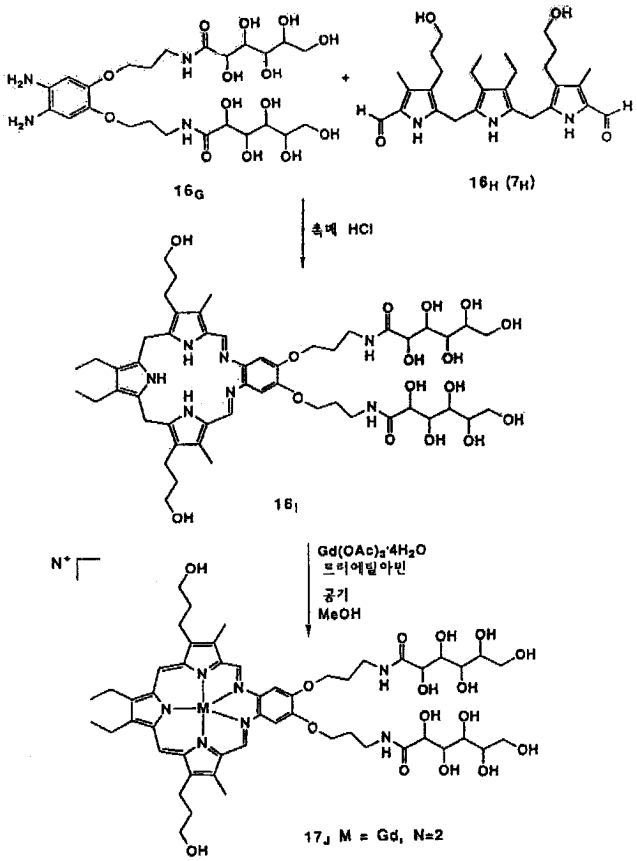
도면15b


15F R' =
15G (7H)
촉매 HCl
Gd(OAc)3·4H2O
트리에틸아민
공기
MeOH
15H R' =
15I M = Gd, N=2, R' =

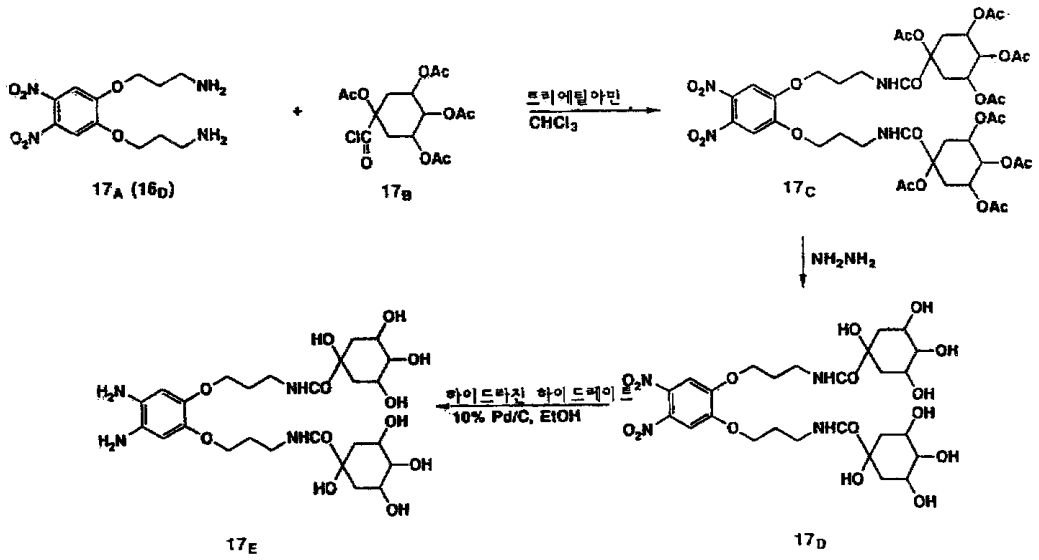
도면16a


메탄설포닐 클로라이드
트리에틸아민
NaI
아세톤
헥사메틸렌
테트라아민
MeOH
16A (6C)
16B
16C
16D
16E
16F
16G
하이드라진 하이드레이트
10% Pd/C, EtOH

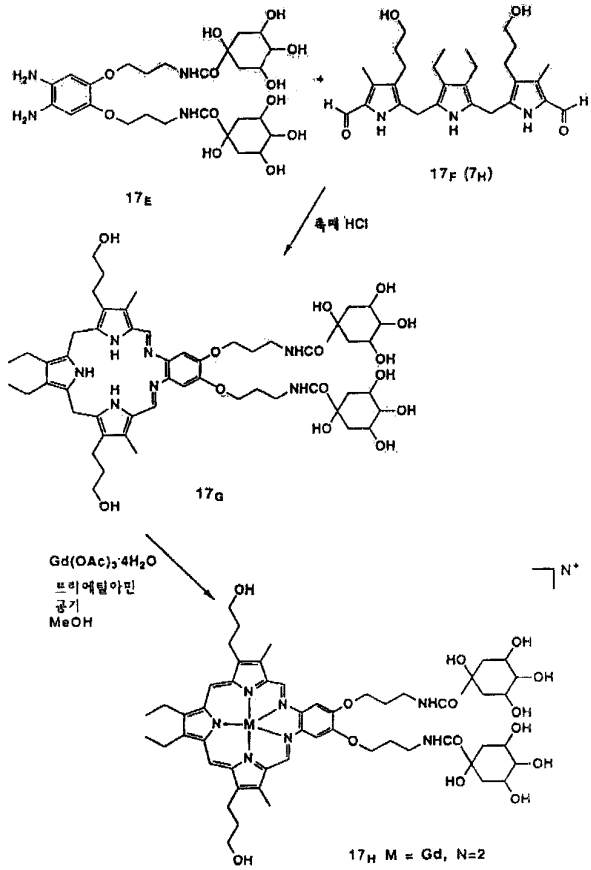
도면16b


16G
16H (7H)
촉매 HCl
16I
Gd(OAc)3·4H2O
트리에틸아민
공기
MeOH
17J M = Gd, N=2

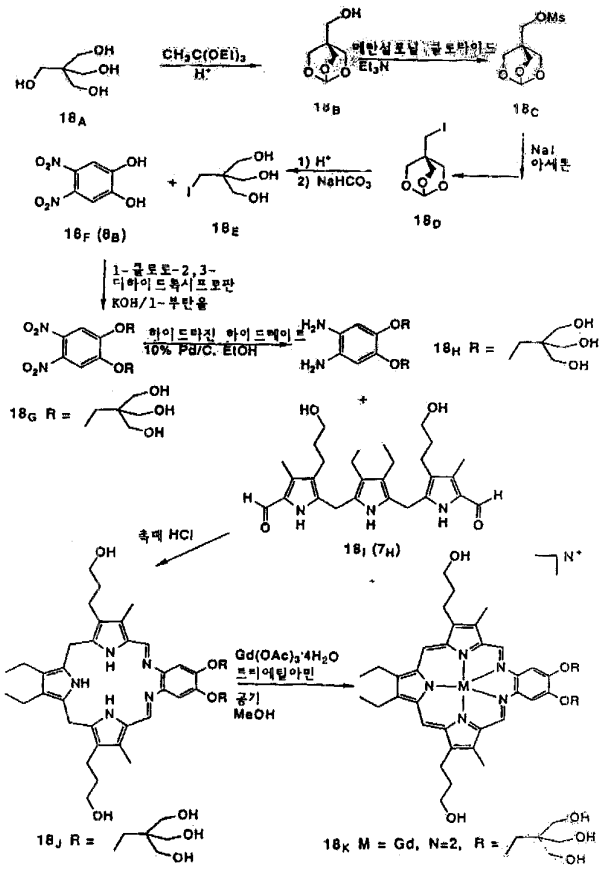
도면17a


17A (16D)
17B
트리에틸아민
CHCl3
17C
NH2NH2
하이드라진 하이드레이트
10% Pd/C, EtOH
17E
17D

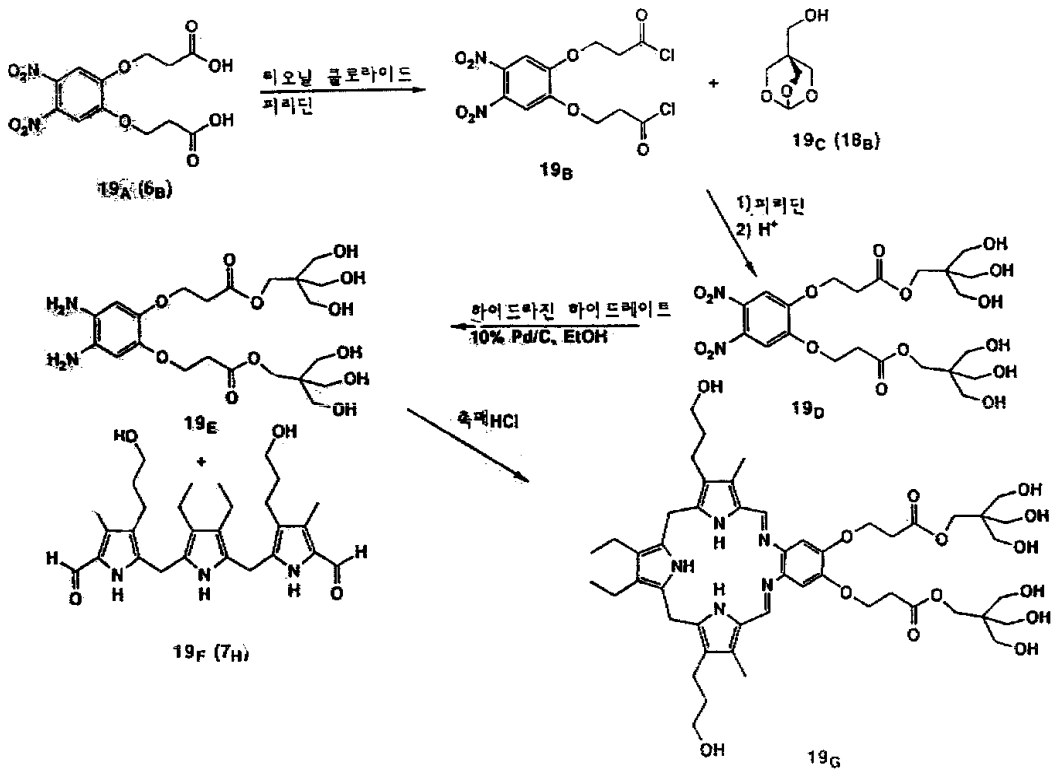
도면17b


17E
17F (7H)
흑색 HCl
17G
Gd(OAc)3·4H2O
트리에틸아민
공기
MeOH
17H M = Gd, N=2

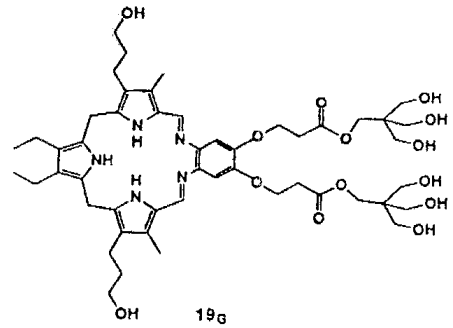
도면18



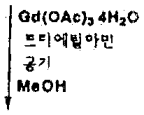
도면19a

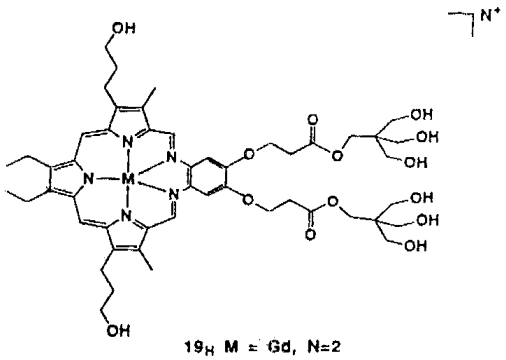


도면19b



19_G





19_H M = Gd, N=2