

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07C 159/00

(45) 공고일자 1986년09월 16일
(11) 공고번호 86-001360

(21) 출원번호	특1982-0005481	(65) 공개번호	특1984-0002775
(22) 출원일자	1982년12월07일	(43) 공개일자	1984년07월16일
(30) 우선권주장	155628 1982년09월07일 일본(JP) 157372 1982년09월08일 일본(JP)		
(71) 출원인	니훙 메지피직크스 가부시키 가이사 야마오까 세이자부로오 일본국 효오교켄 다카라즈까시 다까쓰까사 4쥬오메 2방 1고		
(72) 발명자	요꼬야마 아끼라 일본국 시가켄 오오쓰시 니시고오리 2쥬오메 1방 33고 아라노 야스시 일본국 교오도후 우지시 고까쇼오 교오다이쇼꾸잉 슈꾸샤 743고 호소다니 다께오 일본국 교오도후 교오도시 사교오구 이찌조오지 바바쥬오 16반지(오까모도 가다)		
(74) 대리인	최재철		

심사관 : 김영우 (책자공보 제1199호)

(54) 1-(p-치환 또는 비치환 아미노알킬) 페닐프로판-1, 2-디온 비스(티오세미카르바존) 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

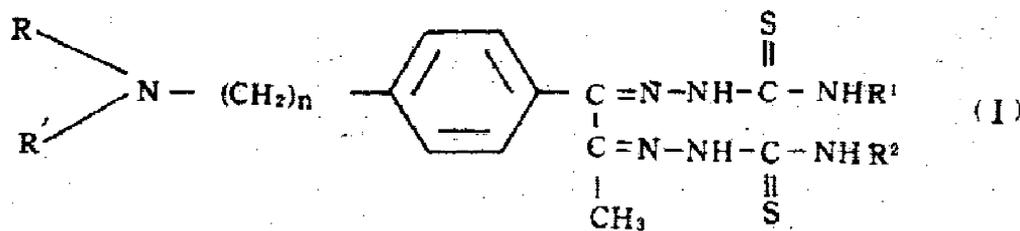
[발명의 명칭]

1-(p-치환 또는 비치환 아미노알킬) 페닐프로판-1, 2-디온 비스(티오세미카르바존) 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 1-(p-치환 또는 비치환 아미노알킬) 페닐프로판-1, 2-디온 비스(티오카르바존) 유도체(이하 "AAPT"라고 칭함)의 제조방법에 관한 것이다.

더 상세하게는 본 발명은 일반식 :



의 AAPT (위 식에서 R, R', R¹ 및 R²들은 각각 수소원자 또는 C₁-C₃ 알킬기이고 또 n은 0내지 3의 정수이다)의 제조방법과 이들물질의 생리활성물질용담체, 방사성금속원소용 담체로서의 사용에 관한 것이다.

혈액순환계통의 기록, 동적연구 및 양적측정과 같은 비침입핵의학진단, 상상에 의한 생리적 이상 또는 이상의 국소화 목적으로, ¹³¹I 표시 혈청알부민과 ¹³¹I 표시 피브리노겐과 같은 요오드 ¹³¹I)로 표시된 생리적 작용물질이 널리 사용되어 왔었다.

그러나, ¹³¹I는 약 8일의 긴 반감기를 가지며 또 베타선을 방출하므로 이것으로 투약된 환자는 대량의 방사선에 노출된다.

¹³¹I 표시 생리적 작용물질에 있어서의 전술한 결함을 극복하기 위하여, 생리적 작용물질과 화합되는

요오드-131보다 더욱 유리한 물리성이 있는 방사성 금속원소로 되어있는 방사성 진단제를 제공하고 저하는 계획이 시도되어 왔었다. 이같은 시도 중에서는 방사성 진단제로서 사용할 수 있는 생리적 작용물질을 킬레이트 화합물을 만들기 위해서 방사성 금속염으로 직접 처리를 하는 표시방법이 알려져 있다. 예컨대, 인간혈청알부민은, ^{99m}Tc 표시의 인간혈청 알부민을 얻을 수 있게 환원제의 존재하에 페르테크네이트(per technetate)형의 테크네튬 -99m(^{99m}Tc)를 함유하는 수용액으로 인간혈청 알부민을 처리한다, 더 나아가서는 블레오마이신을 ^{111}In 표시 블레오마이신을 얻을 수 있게 염화인듐형의 인듐-111(^{111}In)을 함유하는 수용액으로 처리한다. 그러나 이들의 생리적 작용물질의 킬레이트 생성특성은 충분한 것이 아니고 또 한번 생성된 킬레이트 결합은 용이하게 분리된다. 실제에 있어서 ^{99m}Tc 표시 혈청알부민과 ^{111}In 표시 블레오마이신들은 생체내에 투여한 후의 안정성이 낮다.

그래서, 이것들을 생체내에 투여하는 경우에는, ^{99m}Tc 와 ^{111}In 들은 급속하게 유리되므로 생체내에서의 방사성 반응이 생리적 작용물질인 혈청 알부민이나 블레오마이신과 일치하지 않는다. 이는 생리적 작용물질의 반응과 일치하는 방사성 반응의 정확한 흔적에 근거한 핵의학진단을 위한 치명적인 결점이다.

본 발명자들은 생리적 작용물질(일본 특허공고 (미심사) 1981년도 제34664호)에 결합될 수 있는 킬레이트제로서의 3-옥소부티랄카르복시산비스의

3-옥소부티랄카르복시산비스(4-메틸티오세미카르바존)의 사용을 이전에 제안하였다. 그러나, 전술한 화합물의 말단기는 다마 아미노 결합에 의해서 생리적 작용물질에 결합될 수 있고, 그러므로 해서 사용이 제한되는 카르복시기이다.

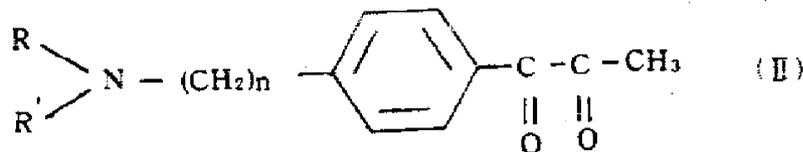
본 발명자들은 또한 3-아미노메틸렌-2, 4-펜탄디온비스(4-알킬티오세미카르바존) (일본 특허공고(미심사) 1982년도 제102860호)의 사용을 제안하였다. 그러나, 이 화합물의 말단기는 아미노 질소원자의 전자밀도를 저감시키는 비치환 탄소원자에 위치하고 있어서, 결과적으로 반응성을 손상시킨다.

광범위한 연구결과로, AAPT (I)가 강력한 킬레이트 생성특성을 가지고 있으며 또 온화한 상태에서는 생리적 작용물질의 아미노기 및/또는 카르복시기에 결합될 수 있다는 것이 알려져 있다.

또한 AAPT (I)에 결합되는 금속원소를 함유하는 화학생성물은 생체에 있어서 충분히 안정적이라는 것도 알려져 있다. 그밖에도 AAPT (I)의 매개로 결합되는 생리적 작용물질과 방사성 금속원소를 함유한 화학생성물이 생체에서 충분히 안정적이고 또 생체에서의 반응이나 방사성이 생리적 작용물질 그 자체의 그것과 일치한다는 것이 알려져 있다.

본 발명에 의하여 생리적 작용물질 및/또는 방사성 금속원소용 화학 캐리어로서 유용한 AAPT (I)가 제공된다. 또한 방사성 진단제로서 유용한 킬레이트화되는 AAPT (I)와 방사성 금속원소를 함유한 방사성 금속원소 결합화합물이 제공된다. 더 나아가서는 핵의학진단에 사용되는 비방사성 캐리어로서 유용한 결합보조의 매개로나 또는 매개없이 화학적으로 결합되는 AAPT (I) 및 생리적 작용물질을 함유하는 생리적 작용물질 결합 AAPT (I)가 제공된다. 또한 방사성 진단제로서 유용한 킬레이트화되는 생리적 작용물질 결합 AAPT (I)와 방사성 금속원소를 함유한 방사성 금속원소 표시 생리적 작용물질 결합 AAPT (I)가 제공된다.

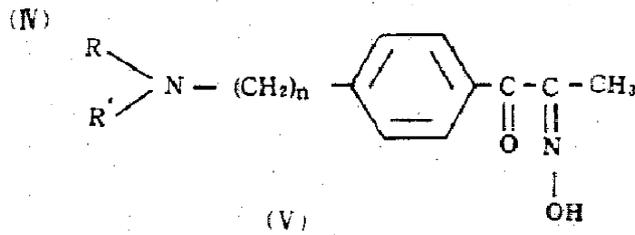
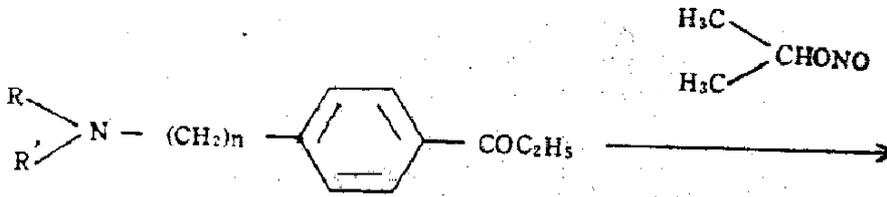
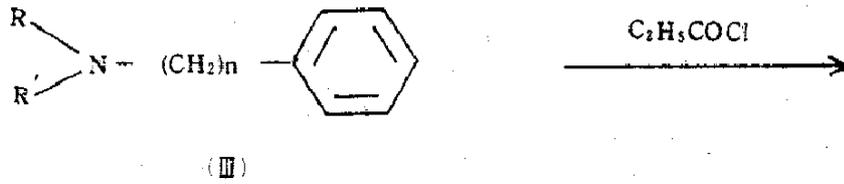
AAPT (I)는 신규하며, 또 일반식 :



의 화합물의 옥심을 R^3 가 R^1 또는 R^2 인 4- R^3 -티오세미카르바지드로 응축시켜서 제조될 수 있다.

위 식에서, R 및 R'들은 각각 위에서 정의한 바와 같다.

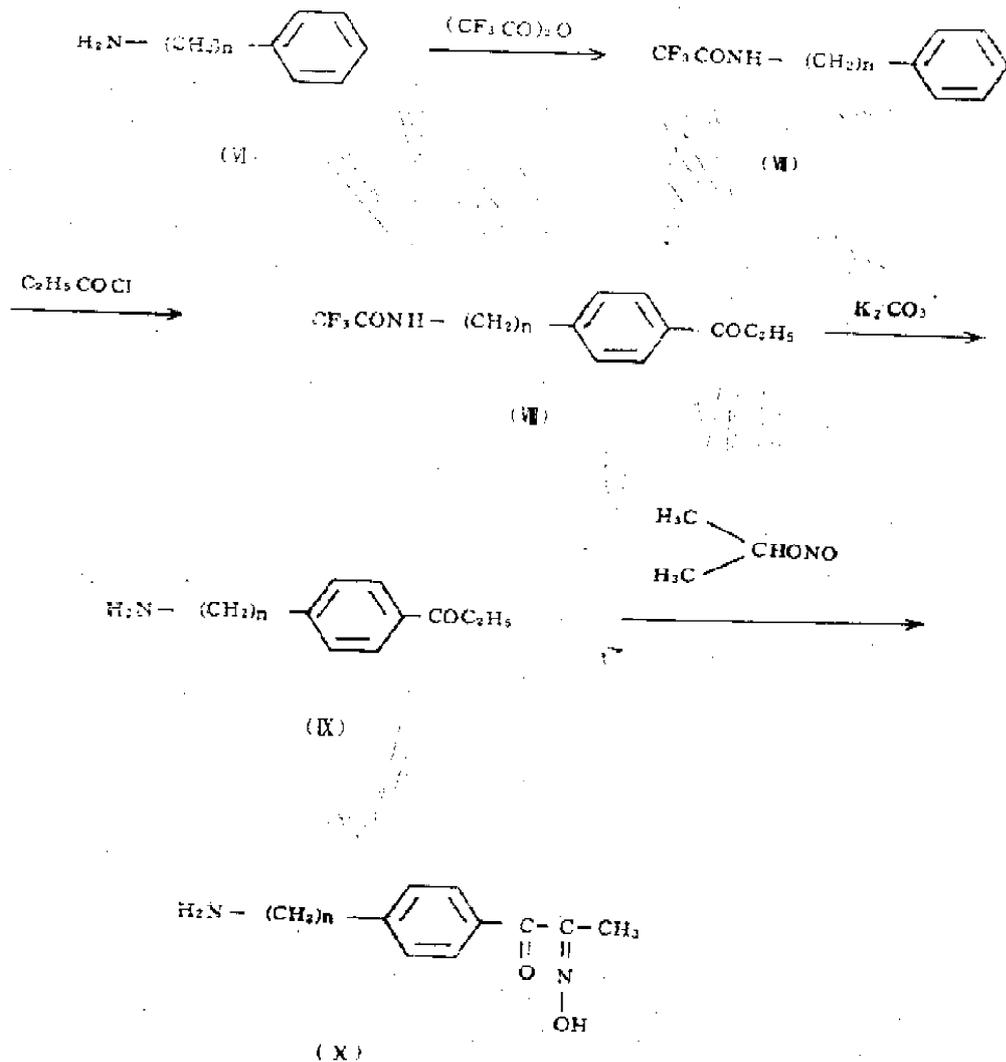
R 및 R'들이 각각 C₁-C₃ 알킬기인 옥심은 다음의 공정 :



로 얻어질 수 있다.

전술한 공정에서, 화합물 (III)은 공지의 방법(Yu V Markova : Chem. Abst., 63, 17951f (1965년))에 의거한 염화프로피온일로 C-아실화되어 화합물(IV)을 얻고 이는 본질적으로 종래의 방법(Nathan Levin 기타 수인저술, Org. Syn. Coll., 제3권 191면(1955년 발행))으로 이소프로필 또는 아질산 이소아밀로니트로소화 되어 옥심(V)을 얻는다.

R 및 R'들이 각각 수소원자인 옥심은 다음의 공정 :



으로 얻어질 수 있다.

위의 공정에서, 화합물(VI)은 트리플루오로아세틸화제 N-아실화되어 N-보호화합물 (VII)을 얻고, 이는 디알킬아미노 화합물(III)의 C-아실화에서의 방법과 동일한 방법으로 C-아실화된다. 얻어진 화합물(VIII)은 Haward Newman(J. Org. Chem., 제30권, 1289면 (1965년 발행))의 방법에 따라서 N-보호기를 제거하여 화합물(IX)을 얻으며, 이는 디알킬아미노 화합물(IV)의 니트로소화에서의 방법과 동일한 방법으로 니트로소화되어 옥심(X)을 얻는다.

4-R^3 -티오세미카르바지드에 의한 화합물(II)의 옥심응축은 단일공정 또는 2개의 공정으로 이루어질 수 있다.

R^1 및 R^2 들이 동일한 AAPT (I)를 생성할 때에는 응축은 통상적으로 화합물(II)의 옥심을 1 : 2 또는 그 이상의 몰비로 4-R^3 -티오세미카르바지드와 반응시켜서 단일공정으로 이루어진다. R^1 및 R^2 들이 상이한 AAPT (I)를 생성할 때에는 응축은 보통, 화합물(II)의 옥심을 대체로 등 몰비로 4-R^1 -또는 4-R^2 -티오세미카르바지드와 반응시키고 이어서 그 생성된 모노티오세미카르바존을 4-R^2 또는 4-R^1 -티오세미카르바지드와 대체로 등 몰비로 반응시키는 2개 공정으로 이루어진다.

일반적으로, 응축은 염산, 히드로브롬산 또는 황산과 같은 산성촉매의 존재하에, 호적하게는 메탄올이나 에탄올과 같은 비활성용매에서 이루어진다.

이같이 하여 생성된 AAPT (I)는 온화한 상태에서 모든 결합보조의 매개나 또는 매개없이 생리적 작용물질의 카르복시기 또는 아미노기에 결합될 수 있어서 이같은 생리적 작용물질을 변하지 않게 하는 킬레이트 및 아미노를 생성하게 방사성 금속원소를 잡을수 있는 두개의 티오세미카르바존기를 가지고 있다. 그러므로, 이는 방사성 금속원소와 생리적 작용물질용 캐리어로서 유용하다.

비방사성 캐리어로서의 생리적 작용물질 결합 AAPT (I)를 제조하기 위해서 AAPT (I)는 생리적 작용물질로 처리된다.

본 발명의 방사성 진단제로서의 방사성 금속원소 표시 생리적 작용물질 결합 AAPT (I)를 제조하기 위해서, AAPT (I)를 통상적으로 생리적 작용물질과 우선 결합시키고, 이어서 이같이 한 결합생성

물은 방사성 금속원소로 표시된다.

용어 "생리적 작용물질"은 특정기관이나 조직 또는 병에 걸린 특정위치에 특정한 축적을 보이거나 또는 특정한 생리적 상태에 대응하는 특정한 반응을 나타내는 모든 물질을 의미한다. 생체내에서 그 반응의 흔적은 진단을 위한 유용한 정보를 제공할 수 있는 것이다. 카르복시기나 또는 아미노기를 가진 그러한 생리적 작용물질은 본 발명에 있어서 유리하게 사용할 수 있다. 카르복시기나 아미노기가 존재하지 않는 경우에도 미리 카르복시기나 아미노기를 도입시켜서 사용할 수 있다. 생리적 작용물질의 특정한 예들로서는 혈액 단백질 (예컨대, 인간혈청 알부민, 피브리노겐), 효소(예컨대, 우로키나아제, 스트렙토키나아제), 호르몬(예컨대, 갑상선자극 호르몬, 부갑상선호르몬), 면역항체(예컨대, IgG), 항생물질(예컨대, 블레오마이신, 카나마이신), 당류, 지방산류, 아미노산류, 등이다.

AAPT (I)와 생리적 작용물질의 결합은 아미노기를 카르복시기나 아미노기와 결합하는데 종래에 채택된 모든 방법들에 의거해서 이루어질 수 있다. 이같은 방법의 예들은 카르보디이미드 방법, 글루타르알데히드 방법 등등이 포함된다.

카르보디이미드 방법에 의거해서, 일차 아미노기를 가진 AAPT (I)와 카르복시기를 가진 생리적 작용물질들은 1-시클로헥실-3-(2-모르폴린일-4-에틸) 카르보디이미드나 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드의 존재하에 응축되어 아미노기와 카르복시기 사이의 카바온아미드 결합을 생성한다. 글루타르알데히드 방법에 의거해서, 일차 아미노기를 가진 AAPT (I)와 일차 아미노기를 가진 생리적 작용물질들은 결합보조제로서의 글루타르알데히드의 존재하에 반응하고, 유리되기도 하고 또는 유리되지 않은 전술한 바와 같이 하여서 된 시프염기는 보로수소화나 트롬과 같은 환원제로 환원된다. 이같이 된 생성물에서는, 두개의 아미노기들이 펜타메틸렌 결합의 매개로 결합된다. 이들 결합방법은 온화한 상태에서의 결합 완수에 있어서 전적으로 유리하므로 생리적 작용물질의 어떠한 비활성화, 변성 또는 분해가 물질적으로 일어나지 않는다.

소망이라면, 이같이 해서 제조한 생리적 작용물질 결합(이하 "PAS-결합"이라고 칭함) AAPT (I)는 본질적으로 분리, 겹어과 또는 관 크로마토그래피와 같은 알려진 방법으로 비반응시제와 같은 불순물을 제거하게끔 정제될 수 있는 것이다. 이 결과로 결합생성물은 통상적으로 방사성 금속원소로 표시하는데 사용될 수 있는 수용액형으로 얻어진다.

달리는, 이 수용액을 저온의 감압하에서의 동결건조, 증발 또는 기타처리를 하여 건조생성물을 얻는데, 이것은 또한 건조나 표시용의 용액형으로 사용될 수 있다. 사용에 따라서, 수용액이나 건조생성물은 pH조절제(예컨대, 산, 염기, 완충제), 안정제(예컨대, 아스코르브산), 등장화제(예컨대, 염화나트륨) 또는 방부제(예컨대, 벤질알코올)들과 같은 첨가제와 결합시킨다. 이에 대하여, 전술한 수용액 또는 건조생성물은 어떤 환원제나 산화제를 함유할 수가 있으며, 이는 다음에 설명하는 바와 같은 안정된 킬레이트 생성물을 얻을 수 있게끔 표시될 방사성 금속원소에 작용할 것이다. 더 나아가서, PAS 결합 AAPT (I)는 본질적으로 극히 안정성이고 또 다음에 설명하는 간단한 방법으로 방사성 금속원소로 용이하게 표시될 수 있고, 또 그러므로 해서 저장될 수 있으며 또한 요구에 응해서 공급될 수 있으므로 AAPT (I)와 생리적 작용물질로부터의 제조는 개업의사가 절약할 수 있다.

방사성 금속원소로 비방사성 캐리어로서의 AAPT (I) 또는 PAS 결합 AAPT (I)를 표시함에 있어서는, AAPT (I) 또는 PAS 결합 AAPT (I)는 적당한 형의 방사성 금속원소로 처리할 수 있다.

용어 "방사성 금속원소"는 핵의학진단에 적합한 물리적 특성을 가진 방사성이 있는 모든 금속원소를 의미하는 것이다. 특정한 방사성 금속원소의 예로서는 갈륨-67(⁶⁷Ga), 갈륨-68(⁶⁸Ga), 탈륨-201(²⁰¹Tl), ¹¹¹In, ^{99m}Tc 등등이 있다.

이들은 통상적으로 염형으로, 특히 수용성 염형으로 사용된다.

방사성 금속원소의 종류나 상태에 따라서 이들은 두가지 상이한 표시방법을 채택한다. 방사성 금속원소가 안정성 킬레이트 화합물의 생성을 위해서 환원이나 산화를 요하지 않는 전자가 상태일 때에는, AAPT (I) 또는 PAS 결합 AAPT (I)는 수성매질에서 방사성 금속원소와 접촉하여 방사성 금속원소 표시 AAPT (I) 또는 방사성 금속원소 표시 PAS 결합 AAPT (I)를 얻는다. 이 표시방법은 ⁶⁷Ga, ¹¹¹In 등등에 응용된다.

안정성 킬레이트 화합물의 생성을 위해서 환원 또는 산화에 요구되는 원자가 상태의 방사성 금속원소인 경우에는, AAPT (I) 또는 PAS 결합 AAPT (I)는 환원제 또는 산화제의 존재하에 수성매질에서 방사성 금속원소와 접촉하여 방사성 금속원소 표시 AAPT (I) 또는 방사성 금속원소 표시 PAS 결합 AAPT (I)를 얻는다. 이 표시방법은 ^{99m}Tc 등에 적용될 수 있다.

환원제로서는, 통상적으로 염화제 1 주석염, 즉 이가주석이온이 사용된다. 특정한 예로는 할로겐화 제1주석(예컨대, 염화제1주석, 플로우르화제1주석), 황산제1주석, 질산제1주석, 아세트산제1주석, 시트르산 제1주석 등등이 있다. Sn⁺⁺ 이온으로 포화된 이온교환수지 같은 Sn⁺⁺ 이온을 가진 수지도 또한 사용할 수 있다.

예컨대, 방사성 금속원소가 ^{99m}Tc 일 때에는, AAPT (I) 또는 PAS 결합 AAPT (I)는 제1주석염과 같은 환원제의 존재하에 수성매질에서 페르테크네이트(per technetate)형의 ^{99m}Tc로 처리된다. 반응계의 전술한 시약의 도입순서는 어떤 특별한 제한이 존재하지 않는다. 그러나, 통상적으로는, 우선 제일 먼저 수성매질에서 제1주석염과 페르테크네이트와의 혼합을 피해야 된다. 제1주석염은 페르테크네이트를 충분히 환원시킬 수 있는 정도의 양으로 사용할 수 있다.

방사성 진단제는 신뢰할 수 있는 진단을 보증할 수 있는 충분한 방사능 및 방사능 농도를 가져야 한다.

예컨대, 방사성 금속원소가 ^{99m}Tc 인 경우에는, 통상적으로 투약시에 0.1 내지 50mCi의 량이 약 0.5 내지 5.0ml에 함유될 수 있다.

AAPT (I) 또는 PAS 결합 AAPT (I)의 량은 방사성 금속원소로 안정성 킬레이트 화합물을 생성하는데 충분한 정도이다.

이같이 해서 생성된 방사성 금속원소 표시 AAPT (I) 또는 방사성 금속원소 표시 PAS 결합 AAPT (I)는 방사성 진단제로서 충분한 안정한 것이며, 또 그로해서 저장되고 요구에 따라서 공급될 수 있다. 소망이라면, 방사성 진단제는 pH 조절제(예컨대, 산, 염기, 완충제), 안정제(예컨대, 아스코르브산) 또는 등장화제(예컨대, 염화나트륨)과 같은 첨가제를 함유할 수 있다.

본 발명의 방사성 금속원소 표시 AAPT (I)와 방사성 금속원소 표시 PAS 결합 AAPT (I)들은 핵의 학진단에 유용하다. 예컨대, ^{99m}Tc 표시 AAPT (I) 또는 ^{67}Ga 표시 AAPT (I)들은 마이오카르디움의 기록 및 기능측정에 사용될 수 있다. 또한 예컨대, ^{99m}Tc 표시의 인간혈청 알부민 결합 AAPT (I)는 인체의 정맥내에 투약하여서 혈액순환계의 기록, 기능연구 및 양적측정에 사용될 수 있다.

더 나아가서, 예컨대 ^{99m}Tc 표시 피브리노오겐 결합 AAPT (I) 또는 ^{99m}Tc 표시 유토키나아제 결합 AAPT (I)들은 혈전증 위치에서 퇴적되기 때문에 혈전증의 탐지와 기록과 동시에 혈전증의 극소화에 사용될 수 있다.

그뿐 아니라, 예컨대 ^{99m}Tc 표시의 스트렙토키나아제 결합 AAPT (I)는 심근경색증의 위치 측정에 유용하다. 그밖에도 ^{99m}Tc 표시 감상선 자극호르몬 결합 AAPT (I)는 감상선의 암탐지와 기록에 유용하다.

본 발명의 방사성 진단제는 통상적으로 정맥경로를 통한 적당한 경로로 기관 또는 조직의 진단에 필요한 방사능을 산출하는데 충분한 양을 환자에 투여할 수 있다. 예컨대, 환자에 약 1내지 20mCi의 방사능을 가진 약 1내지 3ml의 ^{99m}Tc 표시 방사성 진단제를 정맥내 투약하는 것이 진단목적으로는 전적으로 적합하다.

비방사성 캐리어로서의 PAS 결합 AAPT (I)의 장점들은 다음과 같이 요약된다.

(가) 제조후 장기간에 걸친 안정성.

(나) 온화한 상태에서 제조될 수 있으므로, 비활성화, 변성 또는 분해라는 바람직스럽지 못한 부반응이 생리적 작용물질에 물리적으로 일어나지 않는다.

(다) 카르복시기 또는 아미노기를 가진 생리적 작용물질이 출발물질로서 사용될 수 있다.

(라) 카르복시기 또는 아미노기가 존재하지 않는 경우라도, 생리적 작용물질에의 이같은 거의 도입은 출발물질로서 유용하게 만든다.

(마) 수성매질에서 방사성 금속원소와 접촉하는 그같은 단순한 방법으로 방사성 금속원소 표시의 PAS 결합 AAPT (I)를 제공할 수 있다.

방사성 진단제로서의 방사성 금속원소 표시 AAPT (I)의 장점들은 다음과 같이 요약된다 :

(가) 방사성 금속원소는 완전히 킬레이트화 된다.

(나) 간장, 콩팥 및 특히 심근층에서 급속히 고능도로 퇴적된다.

(다) 극히 간단한 공정으로 제조될 수 있다.

마찬가지로, 방사성 진단제로서의 방사성 금속원소 표시의 PAS 결합 AAPT (I)의 장점들은 다음과 같이 요약된다.

(가) 제조후 장기간 동안의 안정성.

(나) 방사성 금속원소에 의한 표시효율이 지극히 높다(거의 100%).

(다) 표시작업이 대단히 간단하고, 비활성화, 변성 또는 분해와 같은 바람직하지 못한 부반응이 AAPT (I)과 결합한 생리적 작용물질에 일어나지 않는다.

(라) 각종 방사성 금속원소들 중에서, 진단목적으로 제일 적합한 것을 선택해서 사용할 수 있으므로 진단을 위한 정보들이 피폭선량의 환원으로 양적으로만 강화되는 것이 아니고 질적으로도 강화된다.

본 발명의 실제적이기도 호적한 실시예들을 달리 정의하지 않는 한은 %가 중량에 기준한 것인 다음의 실시예들에서 상세히 설명한다.

[실시예 1]

1-(p-N, N-디메틸아미노에틸) 페닐프로판-1, 2,-디온비스(4-메틸티오세미카르바존)이하, "DEPM"이라고 칭함)의 제조 :

(가) 무수염화알루미늄(66g)을 건조 이황화탄소(225ml)에서의 N, N-디메틸펜에틸아민(22.35g) 용액에 첨가하였다. 이어서, 염화피온일(15.27g)을 약 1시간 이상 교반하면서 50내지 60°C에서 전술한 용액에 적가하였고, 이 용액을 4.5시간 동안 교반하면서 환류시켰다.

냉수를 이 용액에 첨가하여 염화알루미늄을 분해하였다. 이 용액을 수산화나트륨 용액으로 약알칼리성으로 조절하고 에틸에테르로 추출하였다. 이 에테르성 추출물을 무수황산나트륨으로 건조하고 농

축 및 감압하에 증류하여 115-117°C/1-2mmHg에서 비등하는 분류물로서의 p-N, N-디메틸아미노 에틸 프로피오펜온(25g, 81%)을 얻었다.

(나) 건조 염화수소를 순수한 에탄올(75ml)에서 (가)에서 얻은 p-N, N-디메틸아미노에틸프로피오펜온 용액(2.33g)에 버블시켰다.

질산 이소프로필(1.07g)을 이 용액에 첨가하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 에탄올을 용액으로 부터 증류에 의해서 제거하여 조생성물을 얻어, 이것을 에탄올로 재결정화해서 이론수율에 가까운 p-N, N-디메틸아미노에틸-2-히드록시이미노프로피오펜온을 얻었다.

융점 : 220-222°C (염산염) ;

186-188°C (유리염기).

분석 :

이론(%) : C, 57.93 ; H, 7.28; N, 10.56

실제 : C, 57.67; H, 7.07; N, 10.35

(다) 90% 에탄올(12ml)에서의 (나)에서 p-N, N-디메틸아미노에틸-2-히드록시이미노프로피오펜온 (2.34g)와 4-메틸티오세미카르바지드(2.31g)의 용액을 농축염산으로 pH 2로 조절하고 8시간 동안 교반하면서 환류시켰다.

냉각후, 생성된 결정을 회수하고 에탄올로 재결정화하여 DEPM(1.0g, 25%)을 얻었다.

융점 : 230-232°C (염산염).

분석 :

이론(%) : C, 47.36; H, 6.65; N, 22.64

실제 : C, 47.38; H, 6.56; N, 22.80

[실시에 2]

1-(p-아미노메틸) 페닐프로판-1, 2-디온 비스(4-메틸티오세미카르바존)(이하 "AMPM"이라고 칭함)의 제조 :

에탄올(10ml)에서의 p-아미노메틸-2-히드록시이미노프로피오펜온 (2.06g)과 4-메틸티오세미카르바지드(2.31g)의 용액을 농축염산으로 pH 2로 조절하고 7시간 동안 교반하면서 환류시켰다. 냉각후, 생성된 결정을 회수하고 에탄올로 재결정화하여 AMPM(1.1g, 31%)을 얻었다.

분석(염산염) :

이론(%) : C, 41.40; H, 5.88; N, 24.21

실제 : C, 41.45; H, 5.96; N 24.16

[실시에 3]

1-(p-아미노에틸) 페닐프로판-1, 2-디온 비스(4-메틸티오세미카르바존) (이하 "AEPM"이라고 칭함)의 제조 :

(가) 피리딘(30ml)에서의 펜에틸아민(12.2g)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(15ml)을 첨가하였다. 이 용액을 12시간 동안 실온에서 교반하고 이어서 감압하에 증류하여 103-104°C/4mmHg에서 증류하는 분류물로서의 N-트리플루오로아세틸펜에틸아민(16.5g, 75%)을 얻었다.

(나) 무수염화알루미늄(22g)을 건조 이산화탄소(75ml)에서의 (가)에서 얻은 N-트리플루오로아세틸펜에틸아민(11.0g)의 용액에 첨가하였다. 이어서 염화프로피온알(5.1g)을 교반하면서 위의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 4.5시간 동안 교반하면서 환류시켰고 하룻밤 동안 방치하였다. 냉수를 이 용액에 첨가하여 염화알루미늄을 분해시켰다. 이 용액을 수산화나트륨 용액으로 약알칼리성으로 조절하고 아세트산에틸로 추출하였다. 이 추출물을 무수황화나트륨으로 건조하고 농축시켜서 흑색 잔류물을 얻어, 이것을 온 메탄올에서 용해시켜 활성탄으로 처리하여 냉각시켜 p-N-트리플루오로아세트아미노에틸프로피오펜온(3.34g, 24.5%)을 얻었다.

(다) 탄산칼륨(2.9g)을 메탄올(30ml) 및 물(12ml)의 혼합물에서의 p-N-트리플루오로아세트아미노에틸프로피오펜온(2.73g)의 용액에 첨가하고, 이 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. 탄산칼륨을 5% 염산의 첨가로 분해하였다. 이어서, 이 용액을 10% 수산화나트륨으로 알칼리성으로 해서 에틸에테르로 추출하였다.

추출물을 무수황산나트륨으로 건조하였다. 가스상 염화수소를 추출물에 버블링시켜서 이론수율에 가까운 p-아미노에틸프로피오펜온 하이드로클로라이드를 얻었다.

분석 :

이론(%) : C, 74.36; H, 8.60; N, 7.84

실제 : C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90

(라) 건조 염화수소를 순수 에탄올(50ml) 중의 p-아미노에틸프로피오펜온 하이드로클로라이드(2.14g) 용액에 버블링시켰다.

질산 이소프로필(1.07g)을 이 용액에 첨가하고, 이것을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를

증류로 제거하고 조생성물을 얻어, 이것을 에탄올로 재결정화하여 이론 수율에 가까운 p-아미노에틸-2-히드록시이미노프로피오펜온을 얻었다.

(다) 90% 에탄올(10ml)에서의 (다)에서 얻은 p-아미노에틸-2-히드록시이미노프로피오펜온(1.22g)과 4-메틸세미카르바지드(1.6g)의 용액을 pH 2로 조절하고 7.5시간 동안 교반하면서 환류시켰다. 냉각 후, 생성된 결정을 회수하고 에탄올로 재결정화하여 (0.65g, 30%)을 얻었다.

분석 :

이론(%) : C, 49.46; H, 6.50; N, 26.30; S, 17.74

실제 : C, 49.29; H, 6.34; N, 26.83; S, 17.54

[실시예 4]

DEPM을 함유한 방사성 진단제용 캐리어 조성물의 제조 :

DEPM(3.9mg), 수산화나트륨 용액(1ml), 0.1M 아세트산 완충제(pH6.0)(3ml) 및 1N 염산(1ml)의 혼합물을 제조하여 맑은 용액을 얻을 때까지 방치하였다. 모든 공정은 무균상태에서 실시하였다.

[실시예 5]

염화제 1주석을 함유한 캐리어 조성물의 제조 :

실시예 4로 얻은 용액(1ml)은 염화제 1주석의 용액(0.1ml)과 혼합하여 이 혼합물을 단시간 진탕하여 맑은 용액을 얻었다. 이 용액을 마개로 막은 용기내에 저장하였고, 이 용기내의 공기를 질소가스로 바꾸었다.

[실시예 6]

이온교환수지로 포화된 제1주석 이온을 함유한 캐리어 조성물의 제조 :

실시예 4로 얻은 용액(1ml)을 제1주석 이온($5.5\mu\text{g}$, Sn^{42}/mg 수지)을 흡수하면서 이온교환수지(DowexOW \times 8, 3mg)와 혼합하였다. 이 혼합물을 잠시동안 진탕하고 마개를 한 용기내에 저장하였고, 용기내의 공기를 질소가스로 바꾸었다. 모든 공정은 무균상태에서 실시하였다.

[실시예 7]

DEPM 함유 Ga 표시 방사성 진단제의 제조 :

실시예 4로 얻은 용액(1ml)을 염화갈륨(^{67}Ga) 용액(10mCi/ml, 1mCi)과 혼합하고 이 혼합물을 잠시 동안 진탕하여 ^{67}Ga 표시방사성 진단제를 얻었다.

공정은 무균상태로 실시하였다. 이 진단제는 방사성 갈륨이 완전히 킬레이트화 되었음을 입증하고, 실리카겔 박층 크로마토그래피(용매, 10% 아세트산 암모늄 : 메탄올=1 : 1)에서 $R_f=0.55$ 의 단일 방사성 스폿(spot)을 표시하였다.

[실시예 8]

DEPM 함유 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표시 방사성 진단제의 제조

시판의 페르테크네이트나트륨($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 용액(1mCi/ml, 1mCi)을 실시예 6으로 얻은 캐리어 조성물에 첨가하고 이 혼합물을 약 3분 동안 서서히 이동하였다. 이어서, 이온교환수지를 여과하여 제거하고 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표시 방사성 진단제를 얻었다.

[실시예 9]

DEPM 함유 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표시 방사성 진단제의 물리적 특성 :

실시예 8로 얻은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표시 방사성 진단제의 물리적 특성을 평가하였다.

(1) pH=6.0

(2) 실리카겔 TLC

단일 방사성 피이크(peak)를, 10% 아세트산 암모늄과 메탄올의 등용 혼합물로 전개된 전술한 표시 진단제의 크로마토그램을 크로마토그램 주사기에 의한 주사로 $R_f=0.53-0.57$ 임이 탐지되었다. 페르테크네이트 이온($^{99\text{m}}\text{Tc}$)은 동일한 크로마토그래피 시스템에서 0.91의 R_f 치를 갖는 것이 알려지게 되므로, 테크네튬 -99m 원자가 완전히 킬레이트화 되었음을 입증하였다.

(3) 전기영동

전술한 표시 진단제를 전기이동막으로 한장의 여과지를 사용하여 1시간 동안 500V의 퍼텐셜차로 0.1M인산 완충제(pH 7.0)의 전기영동을 검사하였다. 단일방사성 피이크가 크로마토그램 주사기를 사용하여 공기건조막을 주사한 바음측(negative side)에서 0.9-1.0cm임이 탐지되었다. 페르테크네이트($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 이온이 양방향으로 5.7-6.0cm 이동함이 알려지게 되므로, 테크네튬 -99m 원자가 완전히 킬레이트화 되고 또 킬레이트화 된 이온이 양전하를 반송함을 전술한 전기영동으로 입증되었다.

[실시예 10]

쥐에서의 DEPM 함유 ^{99m}Tc 표시 방사성 진단제의 반응 :

실시에 8로 제조한 ^{99m}Tc 표시 방사성 진단제의 각 부분(0.1ml)을 쥐의 꼬리정맥에 투여하였는데, 정해진 시간에 해부되었고 또 각개 기관에서의 방사능을 평가하였다.

기관의 단위중량당 방사능의 배분에 요하는 시간경과에 의한 변화와 표준편차를 다음 표에 표시한다.

[제 1표]

쥐에서의 혈액레벨 변화(%/g)

기	관	투 여 시 간(시간)		
		0.5	1	3
혈	액	1.16±0.27	0.46±0.10	0.18±0.02
간		16.26±3.59	12.46±1.95	17.11±3.92
콩	팜	3.36±0.37	2.73±0.23	1.77±0.32
심	근	2.58±0.07	1.33±0.15	0.72±0.22
심근중/혈액		2.22	2.89	4.00

위의 결과에 의해서, 본 발명의 방사성 진단제가, 간, 콩팥 및 심근층에 고농도로 급속히 축적한다는 것을 명백하게 알 수 있다. 특히, 심근층에서의 축적은 보통 사용되는 염화 탈륨(^{201}Tl)과 대조적이다. 뿐만 아니라, 심근중/혈액비는 2 이상이고 또 심근중의 기록, 동적연구 및 기능시험 목적의 핵의학진단에 잘사 용될 수 있는 것임을 입증하였다.

[실시에 11]

쥐에서의 DEPM 함유 ^{67}Ga 표시 방사성 진단제의 반응 :

실시에 10에서의 결과와 대체로 동일한 결과를 실시에 7로 제조한 ^{67}Ga 표시 방사성 진단제를 사용한 실험으로 얻었다.

[실시에 12]

DEPM 함유 ^{99m}Tc 표시 방사성 진단제의 독성 :

실시에 7과 8로 제조한 방사성 진단제들을 적당한 정도로 방사능 감쇠를 하였다. 이같이 한 각개의 제품을 슛켓 및 암컷 쥐군에 정맥으로 체중 100g당 1ml의 투여량으로 (인간에 대한 추측투여량의 300배에 대응함) 투여하고 또한 ICR 혈통의 각각 5마리로 구성된 슛켓 및 암컷 쥐군에는 체중 10g당 0.5ml 투여량(인간에 대한 추측 투여량의 1500배에 대응함)을 투여하였다. 대조로는, 전술한 바와 같은 동량의 생리식염수를 전술한 바와 같은 별도의 동일 동물군에 정맥으로 투여하였다. 이 동물들을 10일간 사육하였다. 그리고 체중의 변화를 매일 기록하였다.

투약된 쥐군들과 대조 쥐들 사이에 현저한 차이를 인지할 수 없었다. 투약 10일 후에, 모든 동물들을 해부시켰고 각종 기관들의 이상을 검사하였다. 그러나 어떤 동물에서도 이상이 관찰되지 않았다.

위의 결과들로 보아 본 발명에 의한 방사성 진단제의 독성이 극히 낮다는 것을 서슴치 않고 말할 수 있다.

[실시에 13]

비반사성 캐리어로서의 인간혈청 알부민 결합 AEPM의 제조 :

인간혈청 알부민(동결건조한 것 ; 75mg)을 물(5ml)에서 용해하여 앞으로 "용액(A)"라고 칭하는 용액을 얻었다. 별도로 AEPM을 5mg/ml 농도로 디메틸포름아미드로 용해하였다. 이같이 한 용액(0.5ml)을 용액(A)에 첨가하였다. 이같이 생성한 혼합물을 앞으로는 "용액(B)"라고 칭한다.

용액(B)를 0.1N 염산으로 pH 4.6에 조절하였다. 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드의 수용액(10mg/ml; 1.3ml)을 용액(B)에 첨가하고 0.1N 염산으로 pH 4.6에 조절하여 약 10시간 동안 5°C 이하의 온도로 교반하였다. 이같이 한 혼합물을 투석관에 넣어 24시간 동안 종래방법으로 투석처리 하였고, 원심분리와 동결건조로 백색 결정의 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 얻었다. 이결정(67mg)을 0.2M 아세트산 완충제(pH 2.64; 5ml)로 용해하는데, 용해된 산소를 미리 질소와 바꾸어 놓는다. 그리고 수성 염화제 1주석용액(2.0ml)과 아스코르브산(1.2mg)을 첨가하였다. 이같이 하여서 된 용액을 0.22 μm 의 구멍크기로 된 필터를 통과시켰다. 그리고 각개 1.5ml 부분의 여과액을 바이알에 채웠고, 그 내부를 질소로 세척하여, 약간 담황색인 투명용액의 비방사성 캐리어를 얻었다.

전술한 작업은 무균상태에서 이루어졌다.

[실시에 14]

비방사성 캐리어로서의 인간혈청 알부민 결합 AMPM의 제조 :

: AMPM (5mg)을 디메틸포름아미드(2ml)로 용해하였다. 이것에 AMPM에 동몰량의 글루타르알데히드를 첨가하고, 이같이 하여서 된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하여 용액(A)를 만들었다. 별도로, 인간혈청 알부민(동결건조한 것 ; 100mg)을 0.01M 인산 완충제-0.15M 염화나트륨용액(pH 7.4; 10ml)으로 용해하여 용액(B)를 만들었다. 용액(A) (1.0ml)를 용액(B)에 얼음 냉각하면서 첨가하였고, 그리고 이같이 하여서 된 혼합물을 약 0.5시간 동안 전술한 동일온도로 교반하였다. 보로수소화나트륨(1mg)을 첨가한 후에 교반을 약 1시간 동안 0내지 4℃ 온도에서 계속하여서 환원이 진행되게 하였다. 이같이 하여서 된 혼합물을 투석관에 넣어 24시간 동안 종래방법으로 투석처리하였다. 이같이 하여 된 용액을 0.22 μ m의 구멍크기로 된 필터를 통과시켰고, 각개 1.0ml 부분의 여과액을 바이알에 넣어, 동결건조시켜서 비방사성 캐리어를 얻었다. 전술한 작업은 무균상태에서 이루어져 있다.

물로 용해할 때에는, 비방사성 캐리어는 약간 담황색의 투명용액이 된다.

[실시예 15]

비방사성 캐리어로서의 유로키나아제 결합 AMPM의 제조 :

얼음 중탕에서의 냉각으로, 정제된 유로키나아제(동결건조된 것 ; 50mg)을 물로 용해하여 용액(A)를 얻었다. 별도로 AMPM을 5mg/ml 농도가 되게 디메틸포름아미드로 용해하였다. 이같이 하여서 된 용액(0.5ml)을 용액(A)에 첨가하고, pH를 0.1N 염산으로 약 4.6이 되게 조절하여 용액(B)를 만들었다. 용액(B)에 1-시클로헥실-3-(2-모르폴린일-4-에틸) 카르보디이미드(50mg/ml; 1.5ml)의 수용액을 첨가하여서 된 혼합물을 0.1N 염산으로 pH 약 4.6에 조절하고, 약 2시간 동안 5℃ 이하 온도에서 교반하였다. 반응혼합물을 세파팩스 G-50(2 \times 30cm관)으로 크로마토그래피하여 0.01M 인산 완충제 -0.15M 염화나트륨 용액(pH 7.4)으로 용리하였다. 이 용리액을 0.01M 인산-0.15M 염화나트륨 용액으로 5.0mg/ml 유로키나아제의 농도가 되게 희석하였다.

이 희석액을 0.22 μ m의 구멍크기로 된 필터를 통과시키고, 여과액의 각개 1.5ml 부분을 바이알에 채워서 약간 담황색투명 용액인 비방사성 캐리어를 얻었다.

전술한 작업은 무균상태에서 이루어졌다.

[실시예 16]

방사성 진단제로서의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM의 제조 :

실시예 13으로 얻은 인간혈청 알부민 결합 AEPM(용액)(1.0ml)을 페르테크네이트 형의 ^{99m}Tc (3mCi)를 함유한 생리적 염류용액(0.5ml)과 혼합하였고, 충분히 교반하여 방사성 진단제로서 유용한 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 얻었다. 이 용액은 담황색 투명이었고 또 약 3.0의 pH를 가지고 있었다.

[실시예 17]

방사성 진단제로서의 ⁶⁷Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM의 제조 :

실시예 14로 얻은 인간혈청 알부민 결합 AMPM(동결건조한 것)을 0.2M 아세트산 완충제(pH 4.0; 1.0 ml)로 용해하고, 이에 염화칼륨 형의 ⁶⁷Ga (2mCi)를 함유한 0.01N 염산(0.5ml)을 첨가하여 방사성 진단제로서 유용한 ⁶⁷Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM을 함유한 수용액을 얻었다. 이 용액은 약간 담황색인 투명이었고 약 3.7의 pH이었다.

[실시예 18]

방사성 진단제로서의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM의 제조 :

실시예 16으로 얻은 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM의 표시 효율을 검사하기 위해서, 이것의 수용액을 보존물질로 실리카겔을 그리고 전개제로서 메틸에틸케톤을 사용하여 박층 크로마토그래피 분석을 하였고 주사(走査)를 라디 크로마토 주사기로 실시하였다. 방사능이 오리지날 포인트의 단일 피이크임이 기록되었다. 유리 페르테크네이트 이온(Rf=1.0)과 같은 방사성 불순물에 기인한 피이크는 관찰되지 않았다.

그리고 실시예 16으로 얻은 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 전개용매로 베로날 완충제(pH 8.6)를 그리고 전기영동막으로 아세트산 셀룰로오스막을 사용해서 전기영동(1.7mAcM ; 15분) 검사를 받게 하였다. 그리고 주사를 라디오 크로마토 주사기를 사용해서 실시하였다.

방사능은 기선으로 부터 양측(positive side)으로 1.8cm 거리의 위치에서 단일 피이크임이 기록되었다. 이 위치는 폰소우(ponceau) ³R에 의한 인간혈청 알부민의 컬러링 밴드(coloring band)와 동일한 위치이었다. 전술한 결과로 보아 본 발명에 의한 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM이 100%에 가까운 표시효율이 있으며 또 그 전하는 실제적으로 인간혈청 알부민과 동일하다고 말할 수 있다.

[실시예 19]

쥐에서의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM의 반응 :

실시예 16으로 얻은 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM (0.1ml)을 SD 혈통의 각개 암컷 쥐들의

꼬리정맥에 투약하였다. 그리고 시간경과에 따른 혈액레벨의 변화를 기록하였다. 대조에도, 전술한 바와 같은 동일검사를 종래의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민과 종래의 ^{131}I 표시 인간혈청 알부민을 사용해서 실시하였다.

결과는 각개 측정시간의 혈액레벨이 절대치(투여량/g의 % ; 평균)로 표시되어 있는 제2표에 표시한다.

[제2표]

위에서의 혈액레벨 변화 (%/g)

시 험 약 제	투여후의 시간(시간)			
	0.5	1	2	3
본 발명의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합	7.43	7.00	6.22	5.14
종래의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민(시판제품A)	3.95	3.68	—	2.51
종래의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민(시판제품B)	3.15	2.16	—	1.88
종래의 ^{131}I 표시 인간혈청 알부민	5.93	5.64	—	4.59

전술한 결과로 보아, 본 발명의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM이 종래의 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민과 종래의 ^{131}I 표시 인간혈청 알부민과 비교하면 장시간 동안 현저하게 높은 혈액레벨을 유지할 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM이 생체에서 지극히 안정성인 것임을 알 수 있다. 그래서 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM은 혈액순환계통의 기록, 동정연구 및 양적측정을 하는 핵의학진단 목적의 사용에 지극히 적합한 것이다.

[실시예 20]

방사성 진단제로서의 ^{67}Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM의 제조 :

실시예 17로 얻은 ^{67}Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM의 표시효율을 검사하기 위해서 전개막으로 베로날 완충제(pH 8.6)를 사용하여 전기영동(1.7mA/cm, 5분) 시험을 해보았고, 주사를 라디오 크로마토 주사기를 사용하여 실시하였다.

방사능은 기선에서 양측에 1.8cm 거리의 위치에서 단일 피크임이 인지되었다. 이 위치는 폰소우 3R 에 의한 인간 혈청 알부민 칼리링밴드와 동일하였다.

전술한 결과로 보아, 본 발명에 의한 ^{67}Ga 표시 인간혈청알부민 결합 AMPM이 100%에 가까운 표시효율이 있으며 또 그 전하는 실제적으로 인간혈청 알부민과 동일하다고 말할 수 있다.

[실시예 21]

비방사성 유로키나아제 결합 AMPM의 제조 :

실시예 15로 얻은 비방사성 유로키나아제 결합 AMPM의 효소작용을 N- α -아세틸-L-리신 메틸 에스테르를 사용하여 에스테르 분해방법으로 측정한다 실제로 출발물질로 사용한 정제 유로키나아제와 동일하였다.

전술한 결과로 보아, 비방사성 유로키나아제 결합 AMPM이 출발 정제 유로키나아제의 효소작용을 할 수 있다고 말할 수 있다.

뿐만 아니라, ^{111}In 표시 유로키나아제 결합 AMPM은 실제적으로 생체에서의 반응에 있어서 유로키나아제 자체와 물질 차이가 없음을 보여주는 효소작용을 보유하고 있었다.

[실시예 22]

인간혈청 알부민 결합 AEPM의 안정성 :

실시예 13으로 얻은 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 30일간 4내지 8°C의 냉장고에 저장하여서 실시예 16에서와 같은 방법에 의거해서 ^{99m}Tc 로 처리하여 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 함유한 수용액을 얻었다.

이 용액으로 박층 크로마토그래피와 전기영동을 실시예 18에서와 같은 방법에 의해서 실시하였고 또한 위에서의 반응을 실시예 19에서와 같은 방법으로 검사하였다. 결과는 실제적으로 실시예 18 및 19에서와 같은 동일한 것이었다.

그래서, 30인간의 저장으로 인간혈청 알부민 결합 AEPM에서는 물질변화가 발생되지 않았다.

[실시예 23]

인간혈청 알부민 결합 AMPM의 안정성 :

실시예 14로 얻은 인간혈청 결합 AMPM을 30일간 4내지 8°C의 냉장고에서 저장하여서, 실시예 17에서

와 같은 방법으로 ^{67}Ga 로 처리하여 ^{67}Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM을 함유한 수용액을 얻었다. 이 용액으로 실시예 20에서와 같은 방법으로 전기영동을 해보았다. 방사능이 단일 피이크임을 인지하였고, 또 그 위치는 폰소우 3R의 컬러링으로 인간혈청 알부민과 동일하다는 것이 확인되었다. 그래서, 30일간의 저장으로 인간혈청 알부민 결합 AMPM에서는 물질변화가 발생하지 않는다고 말할 수 있다.

[실시예 24]

^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM의 안정성 :

실시예 16으로 얻은 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 함유한 수용액을 36시간 동안 실온(24-27°C)에서 저장하였다. 이 용액으로 박층 크로마토그래피와 전기영동을 실시예 18에서와 같은 방법으로 실시하였고 또한 쥐에서의 반응을 실시예 19에서와 같은 방법으로 검사하였다.

그 결과는 실제적으로 실시예 18 및 19에서와 같은 동일한 것이었다. 그래서 36시간의 저장으로 ^{99m}Tc 표시 인간혈청알부민 결합 AEPM에서는 물질변화가 발생하지 않는다고 말할 수 있다.

[실시예 25]

^{67}Ga 표시 인간혈청 알부민 AMPM의 안정성 :

실시예 17로 얻은 ^{67}Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM을 함유한 수용액을 72시간 동안 실온(24-27°C)으로 저장하였다. 이 용액으로 전기영동을 실시예 20에서와 같은 방법으로 실시하였다. 방사능은 단일 피이크임이 인지되었고 그 위치는 폰소우 3R의 컬러링에 의하여 인간혈청 알부민과 실제적으로 동일한 것임이 확인되었다. 그래서 ^{67}Ga 표시 인간혈청 알부민 결합 AMPM에서는 72시간의 저장으로 물질변화가 발생하지 않는다고 말할 수 있다.

[실시예 26]

비방사성 캐리어의 독성 :

실시예 13내지 15로 얻은 비방사성 캐리어들(실시예 14로 얻은 비방사성 캐리어의 경우에는 0.2M 아세트산 완충제로 완전히 용해한다)을 각각의 군이 5마리의 S D 혈통의 숫컷 및 암컷 쥐군에게 정맥으로 체중 100g당 1ml의 투여량(인간에 대한 추측 투여량 600배에 대응함)으로 투약하고 또한 각각 군이 5마리인 ICR혈통의 숫컷 및 암컷 쥐군들에게 체중 10g당 0.5ml의 투여량(인간에 대한 추측 투여량이 3000배에 대응함)을 투약하였다. 대조로서는, 전술한 것과 같은 실제적으로 동일량의 생리식염수를 전술한 바와 같은 별도의 동일 동물군에 정맥으로 투약하였다.

이 동물들을 10일간 사육하였고, 또 이 기간동안 체중변화를 매일 기록하였다.

투약 10일 후에, 모든 동물들을 해부하여 각종 기관의 이상관찰을 하였다. 그러나, 어느 동물에서도 이상은 발견되지 않았다.

전술한 결과로 보아서, 본 발명의 비방사성 캐리어들의 독성이 지극히 낮음을 말할 수 있다.

[실시예 27]

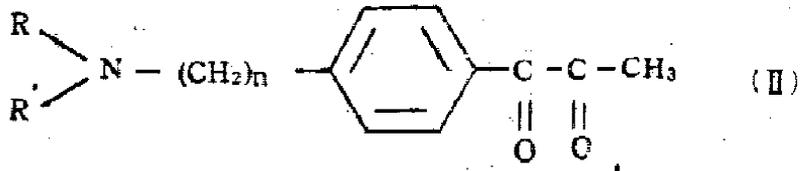
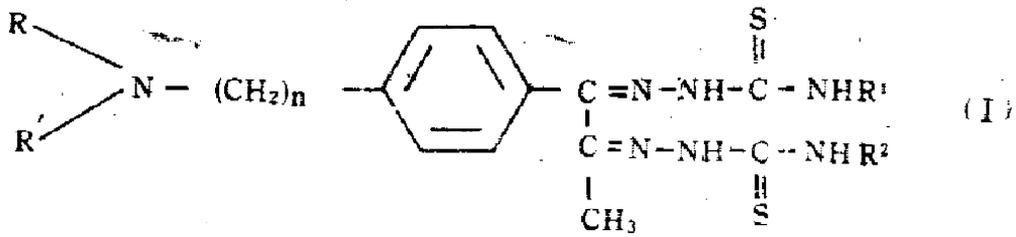
방사성 진단제의 독성 :

실시예 16으로 얻은 ^{99m}Tc 표시 인간혈청 알부민 결합 AEPM을 적당한 정도까지 방사능을 감소시키고, 또 이같이 한 제품을 실시예 26에서와 같은 동일방법으로 독성시험을 하였다. 투약군들과 대조군들 사이에 현저한 차이가 인지되지 않았다. 투약 10일 후에 해부한 모든 동물들에서 그들의 기관에서 이상이 관찰되지 않았다. 그래서, 본 발명의 방사성 진단제는 인간에 대한 추측 투여량의 400내지 2000배에 대응하는 많은 용량으로 투약한 경우라도 시험동물들에서 아무런 물질독성이 발생되지 않는다고 말할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(II)의 옥심을 R^3 가 R^1 또는 R^2 인 $4-R^3$ -티오세미카르바지드와 축합반응 시켜서 다음 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서 R, R¹, R² 및 R³는 각각 수소원자 또는 C₁-C₃ 알킬기이고 또 n은 0내지의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 축합반응을 1단계 공정으로 진행시키는 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 축합반응을 2단계 공정으로 진행시키는 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 옥심이 모노옥심인 제조방법.