



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0074683  
(43) 공개일자 2016년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 475/04 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)  
C07B 59/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 475/04 (2013.01)  
A61K 51/0459 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7016354(분할)

(22) 출원일자(국제) 2008년04월11일  
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2009-7023299  
원출원일자(국제) 2008년04월11일  
심사청구일자 2013년04월09일

(85) 번역문제출일자 2016년06월17일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/054404

(87) 국제공개번호 WO 2008/125613  
국제공개일자 2008년10월23일

(30) 우선권주장  
07105976.0 2007년04월11일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인  
메르크 앤드 씨에  
스위스연방 체하-8200 샤프하우젠 임 라터르네나  
커 5

(72) 발명자  
아메타메이, 지몬 멘사  
스위스 체하-8045 취리히 위틀리베르크슈트라세  
308  
모세르, 루돌프  
스위스 체하-8200 샤프하우젠 란할데 11  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
특허법인(유)화우

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 18F-표지된 폴레이트

**(57) 요약**

본원 발명은 <sup>18</sup>F-폴레이트 방사성의약품 합성의 새로운 방법, 여기서 플루오린-18은, 프테로에이트 (또는 폴레이트) 또는 이들의 유도체와 <sup>18</sup>[F]플루오라이드와의 직접적 방사성표지를 통하여 결합됨, 또한 이러한 합성의 방법으로 얻은 <sup>18</sup>F-폴레이트 방사성의약품 그리고 암치료와 염증과 자가면역 질환 치료의 진단 및 모니터링에 있어 그들의 용도에 관한 것이다.

[색인어]

플루오린-18, 프테로에이트, 폴레이트, 18F-폴레이트 방사성의약품

(52) CPC특허분류

*A61K 51/0497* (2013.01)

*C07B 59/002* (2013.01)

(72) 발명자

**로스, 토비아스 루드비히**

스위스 체하-8049 취리히 임 빈게르트

**람, 포에베**

스위스 체하-8006 취리히 볼레이슈트라세 41/303

**그로엔, 비올라**

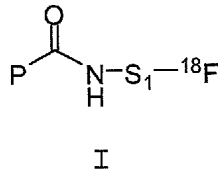
스위스 체하-8447 다흐센 반호프슈트라세 2

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

일반식 I의 <sup>18</sup>F-표지된 화합물 합성의 방법에 있어서:



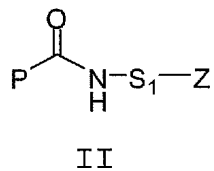
여기서

P는 프테로에이트이고, 그리고

S<sub>1</sub>는 스페이서이며,

상기 방법은

(a) 식 II의 전구체를 제공하는 단계



(여기서 Z는 이탈기이며, P와 S<sub>1</sub>는 위에서 언급된대로 정의됨), 및

(b) 상기 전구체를 식 I의 화합물을 얻기 위해 <sup>18</sup>F와의 직접적 방사성표지에 도입하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 2**

제1 항에 있어서,

S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 3**

제1 항에 있어서,

단계 (b)에서 <sup>18</sup>F는 포타슘 카보네이트 또는 옥살레이트와 조합하여, 상 이동 촉매, 이를테면 테트라부틸암모늄 카보네이트 또는 아미노폴리에테르 (예컨대, 크립토폭스<sup>®</sup> 2.2.2)에 의해 활성화됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 4**

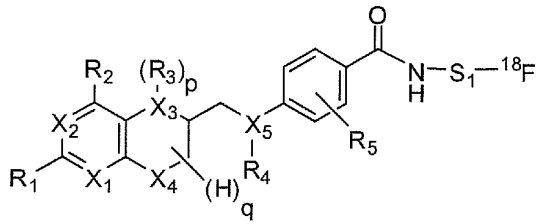
제1 항에 있어서,

Z는 메실레이트, 토실레이트, 펜타플루오로벤조에이트, 트리플레이트, 아이오도늄 염, 다이알킬/-아릴 실레인, 및 실라놀을 포함하는, Hal, NO<sub>2</sub>, 다이아조늄 염, 실폰에이트 에스터에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 5**

제1 항에 있어서,

일반식 I의 얻어진 화합물은 식 III를 지니고 있다는 것을 특징으로 하는 방법:



III

여기서

X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 또는 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬이며,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 서로 독립적으로 H, 포밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

R<sub>5</sub>는 H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,

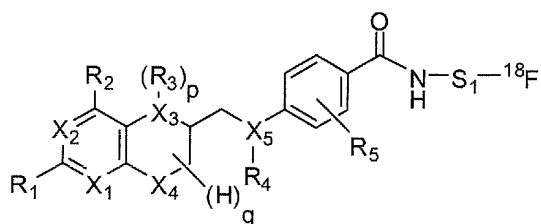
p는 0, 1 또는 2이며,

q는 1 내지 7의 값을 가짐.

**청구항 6**

제1 항에 있어서,

다음의 단계를 포함하는 일반식 III의 <sup>18</sup>F-표지된 화합물의 합성 방법:



III

여기서

X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C1- C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 또는 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬이며,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 서로 독립적으로 H, 포밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

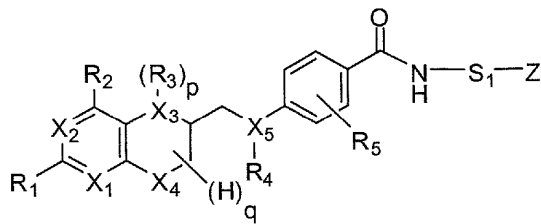
R<sub>5</sub>는 H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>2</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,

p는 0, 1 또는 2이며,

q는 1 내지 7의 값을 가짐,

(a) 식 IV의 전구체를 생산하는 단계



IV

(여기서 Z는 이탈기이며, 그리고 X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>, S<sub>1</sub>, p, 및 q는 위에서 언급된대로 정의됨), 및

(b) 상기 전구체를 <sup>18</sup>F와의 직접적 방사성표지에 도입하는 단계.

### 청구항 7

제7 항에 있어서,

S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환됨), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)임을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 8

제7 항에 있어서,

단계 (b)에서의 <sup>18</sup>F는 포타슘 카보네이트 또는 옥살레이트와 조합하여, 상 이동 촉매, 이를테면 테트라부틸암모늄 카보네이트 또는 아미노폴리에테르(예컨대, 크립토픽스<sup>®</sup> 2.2.2)에 의해 활성화됨을 특징으로 하는 방법.

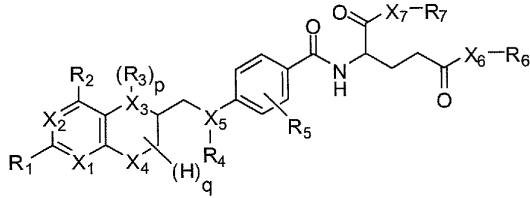
### 청구항 9

제6 항에 있어서,

Z는 메실레이트, 토실레이트, 펜타플루오로벤조에이트, 트리플레이트, 아이오도늄 염, 다이알킬/-아릴 실레인, 및 실라놀을 포함하는 Hal, NO<sub>2</sub>, 다이아조늄 염, 설포네이트 에스터에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제1 항 내지 제9 항 중 어느 한 항에 있어서,  
 얻어진 화합물은 식 V를 가짐을 특징으로 하는 방법:



V

여기서

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 N 또는 O이고,

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환됨)이거나, 또는 기 -S<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F이고, 여기서 S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>2</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이며,

R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>의 하나 이상이 기 -S<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F인 것을 조건으로 하고,

X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>, p 및 q는 제7 항에서 정의된대로임.

**청구항 11**

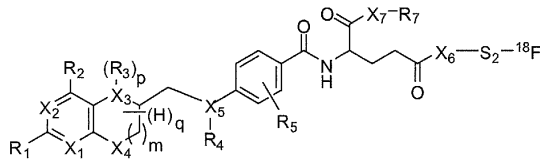
제10 항에 있어서,

여기서 S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환됨), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)임을 특징으로 하는 방법.

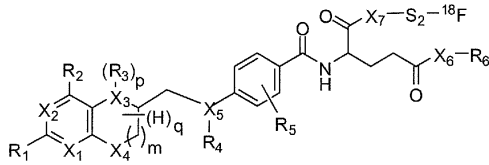
**청구항 12**

제1 항 내지 제11 항 중 어느 한 항에 있어서,

얻어진 화합물은 식 VI 또는 VIa를 가짐을 특징으로 하는 방법:



VI



VIa

여기서

X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이며,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알카노일, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알키닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콕시)카르보닐, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 서로 독립적으로 H, 포밀, 이미노메틸, 니트로소, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알카노일, 할로치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알카노일이고,

R<sub>5</sub>는 H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알카노일, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알키닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콕시)카르보닐, 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬아미노)카르보닐이고,

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 H 또는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬이고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되며,

S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,

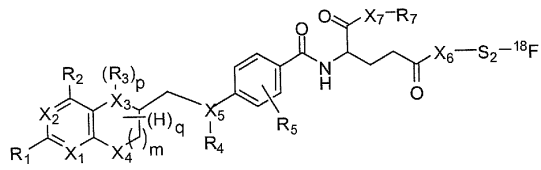
p는 0, 1 또는 2이며, 그리고

q는 1 내지 7의 값을 가짐.

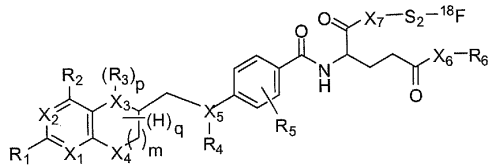
### 청구항 13

제1 항에 있어서,

다음의 단계들을 포함하는 일반식 VI 또는 VIa의  $^{18}\text{F}$ -표지된 화합물의 합성 방법:



VI



VIa

여기서

$X_1$  내지  $X_5$ 는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

$X_6$ ,  $X_7$ 는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이며,

$R_1$ ,  $R_2$ 는 서로 독립적으로 H, Hal,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NHR}'$ , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 또는 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬이며,

$R_3$ ,  $R_4$ 는 서로 독립적으로 H, 포밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,

$R_5$ 는 H, CN, Hal,  $\text{NO}_2$ , C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

$R_6$ ,  $R_7$ 는 서로 독립적으로 H 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는  $\text{NO}_2$ 로 치환되며,

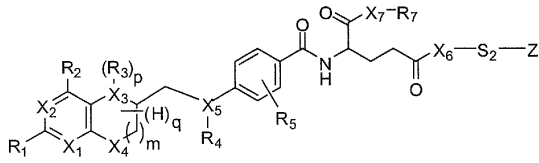
$S_2$ 는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는  $\text{NO}_2$ 로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의  $\text{CH}_2$  기는 독립적으로  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}'-$ ,  $-\text{N}=\text{C}-$ ,  $-\text{NR}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}'-$ ,  $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}'-$ ,  $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{NR}'-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}'-$ ,  $-\text{PR}'-$ 로 대체될 수 있음), 또는 O, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal,  $\text{NO}_2$ , COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'은 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,

p는 0, 1 또는 2이며, 그리고

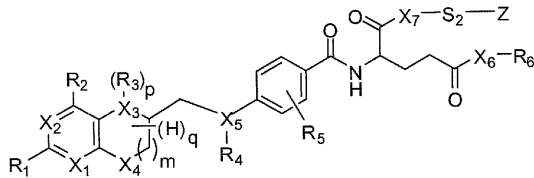
q는 1 내지 7의 값을 가짐,



(a) 식 VII 또는 VIIa의 전구체를 제공하는 단계



VII



VIIa

(여기서 Z는 이탈기이고, 그리고 X<sub>1</sub> 내지 X<sub>7</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>7</sub>, S<sub>2</sub>, p, 및 q는 위에서 언급된대로 정의됨), 및

(b) 상기 전구체를 <sup>18</sup>F와의 직접적 방사성표지에 도입하는 단계.

**청구항 14**

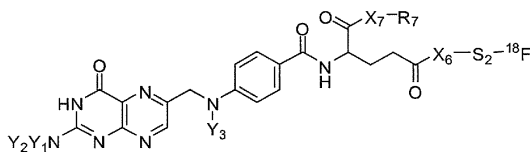
제12 항 또는 제13항에 있어서,

여기서 S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환됨), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)임을 특징으로 하는 방법.

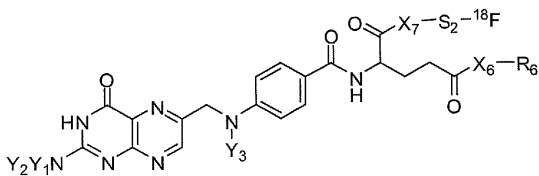
**청구항 15**

제1 항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 얻어진 화합물은 식 VIII 또는 VIIIa를 가짐을 특징으로 하는 방법:



VIII



VIIIa

여기서,

X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 C, N 또는 O이고,

$Y_1, Y_2$ 는 서로 독립적으로 H, 포밀, 니트로소, 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_{12}$  알킬에서 선택되고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환되며,

$Y_3$ 는 H, 포밀, 니트로소, 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_{12}$  알킬에서 선택되고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환되며,

$R_6, R_7$ 는 서로 독립적으로 H 또는 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_{12}$  알킬이고, 이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환되며,

$S_2$ 는 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_{12}$  알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의  $CH_2$  기는 독립적으로  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-NR'-$ ,  $-N=$ ,  $-NR'-CO-$ ,  $-CO-NR'-$ ,  $-NR'-CO-O-$ ,  $-O-CO-NR'-$ ,  $-NR'-CO-NR'-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_3R'-$ ,  $-PR'-$ 로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal,  $NO_2$ ,  $COR'$ , 또는  $COO R'$ 로 치환되고, 여기서  $R'$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)임.

**청구항 16**

제15 항에 있어서,

$S_2$ 는 직쇄 또는 분지된  $C_1-C_8$  알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환됨), 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal,  $NO_2$ ,  $COR'$ , 또는  $COOR'$ 로 치환되고, 여기서  $R'$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 17**

제1 항 내지 제16 항에 따른 방법으로 얻을 수 있는 식 I의 화합물.

**청구항 18**

식 III를 가지는 제17 항에 따른 화합물.

**청구항 19**

$S_1$ 는  $^{18}F$ 로 파라-치환된 벤질을 나타내지 않음을 조건으로 하는 제16 항 또는 제17 항에 따른 화합물.

**청구항 20**

시험관 내 또는 생체 내에서 플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포의 집단의 진단 이미징을 위한 제17 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 21**

진단 이미징을 필요로 하는 대상에게 편리하고 효과적인 투여를 위한 제17 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 22**

진단 이미징 양으로 제17 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계, 그리고 세포 또는 세포 집단의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함하는 플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단의 진단 이미징을 위한 방법.

**청구항 23**

제22 항에 있어서,

상기 진단 이미징은 시험관 내 또는 생체 내에서 플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포 집단에 대해 수행

됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 24**

다음을 포함하는 조직 샘플 내 플레이트 수용체를 발현하는 세포의 시험관 내 검출을 위한 방법 :

상기 조직 샘플을 제17 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 결합이 발생하게 하는 효과적인 양으로 그리고 충분한 시간과 조건 동안 접촉시키는 단계, 그리고 PET 이미징으로 그 결합을 검출하는 단계.

**청구항 25**

다음의 단계들을 포함하는 대상을 진단 이미징 또는 모니터링하는 방법:

(i) 제17 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 진단 이미징 용량으로 투여하는 단계, 그리고 (ii) 상기 하나 이상의 화합물로부터 신호를 검출함으로써 PET를 사용하여 진단 이미징을 수행하는 단계.

**청구항 26**

다음의 단계들을 포함하는 대상 내 암 또는 염증 및 자가면역 질환의 치료를 모니터링하는 방법:

(i) 제17 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 치료적 활성물과 조합하여 진단 이미징 용량으로 이들을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계, 그리고 (ii) 암 또는 감염 및 자가면역 질환의 치료의 과정에 따라 상기 하나 이상의 화합물에서 신호를 검출함으로써 PET를 사용하여 진단 이미징을 수행하는 단계.

**청구항 27**

제25 항 또는 제26 항에 있어서,

암 또는 염증 및 자가면역 질환의 진단 또는 치료의 여하한 다른 방법과 조합하여 사용된 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본원 발명은 <sup>18</sup>F-표지된 프테로에이트(pteroate) 또는 플레이트 방사성의약품 합성의 새로운 방법(여기서 플루오린-18은 프테로에이트 (또는 플레이트) 또는 이들의 유도체에 <sup>18</sup>[F]플루오라이드와의 직접적 방사성표지를 통하여 결합됨), 또한 이러한 합성의 방법으로 얻은 <sup>18</sup>F-플레이트 방사성의약품 그리고 암치료 및 염증과 자가면역질환 치료의 진단 및 모니터링에 있어 그것들의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 진단 또는 치료제와 같은 효과기(effector) 잔기(moieties)의 전달을 위한 세포-특이적 표적화(cell-specific targeting)는 널리 연구된 분야이고 비-침습성(non-invasive)의 진단 및/또는 치료 의학적 적용의 개발을 주도하였다. 특히, γ-선 또는 광자(photons)와 같이 전자기 방사선을 방출하는 방사성 물질 또는 방사선을 방출하는 입자를 사용하는, 핵의학의 절차 및 치료의 분야에 있어서, 표적화된 세포 또는 조직 내에 이런 방사성 물질의 선택적 국부화(localization)가, 다른, 예컨대 건강한 조직에서 방사선 상해의 위험 없이, 특이적 조직의 가시화, 질환의 평가 및/또는 치료 요법의 효과의 모니터링을 위한 높은 신호 강도를 얻기 위하여, 또는 특이화된 질환 지점에 이온화 방사선의 적절한 선량(dose)을 전달하기 위한 높은 방사선 선량을 달성하기 위하여 요구된다. 따라서 세포-특이적 구조와 특히 종양 (즉, 암) 또는 염증 및 자가면역질환의 경우에 존재하는 구조, 이를테면 각각의 생물학적 비히클(vehicles)에 의해 특이적으로 표적화될 수 있는 수용체, 항원, 합텐(haptens) 등등을 결정하고 평가하는 것이 중요한 관심대상이다.

[0003] 플레이트 수용체(FR)는 이러한 구조의 하나로서 인지되어 왔다. 정상 조직 및 기관에서 FR-발현은 단지 소수의 기관[예컨대, 신장, 폐, 맥락총(choroids plexus), 및 태반]으로 고도로 제한된다. 그러나, FR-알파는 다양한 특이성 세포 타입, 이를테면 상피 종양 [예컨대, 난소, 자궁 경부, 자궁 내막, 유방, 결장(colorectal), 신장, 폐, 비인두(nasopharyngeal)]에서 종종 과발현되고, FR-베타는 백혈병 세포{급성 골수성 백혈병[acute myelogenous leukaemia (AML)]의 대략 70 %는 FR-베타 양성임}에서 종종 과발현된다. 양자는 그러므로 선택적

중양-표적화를 위한 유용한 중양 마커(marker)로서 사용될 수 있다(Elnakat and Ratnam, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1067-84). 게다가, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 진단받은 환자의 활성화된 [그러나 휴지기가 아닌 (not resting)] 활막 대식세포(synovial macrophages)가 기능적으로 활성화된 FR-베타를 가진 것으로 최근에 밝혀졌다(Nakashima-Matsushita et al, Arthritis & Rheumatism, 1999, 42(8): 1609-16). 그러므로 활성화된 대식세포는 관절염성 관절에 플레이트 컨주게이트(conjugates)로 선택적으로 표적화될 수 있고, 류마티스 관절염의 진단 및 치료를 위한 가능성을 여는 역량일 수 있다 (Paulos et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2004; 56:1205-17).

[0004] 다양한 폴산(folic acid) 유도체 및 컨주게이트가 알려져 있고 (전)임상적으로[(pre)clinically] 평가되어 왔다. 특히, 플레이트 방사성의약품은 핵의학의 분야에서 더욱더 중요성을 얻어왔고 암과 염증 및 자가면역질환의 치료 효과성에 대한 개선된 진단 및 평가, 이를테면 치료 반응의 평가 및/또는 예견, 그리고 결과적으로 방사선량측정법(dosimetry)의 개선에 매우 유용할 수 있다. 방사선이미징(radioimaging)에 적절한 전형적인 가시화 기술은 PET이다. PET는 짧은 반감기를 가진 동위원소를 사용하는데, 이는 그것의 운반체(carrier)에 공유결합으로 혹은 킬레이트(chelating) 잔기를 매개로 결합된다. 적절한 동위원소는 예컨대, 공유결합 핵종(nuclides)으로  $^{11}\text{C}$  (약 20분),  $^{13}\text{N}$  (약 10분),  $^{15}\text{O}$  (약 2분), 및  $^{18}\text{F}$  (약 110분) 그리고 예컨대, 킬레이트 체계에 의하여 보통 결합되는  $^{68}\text{Ga}$  (약 68분)을 포함한다.

[0005] 확실히, 공유결합된 동위원소를 가진 플레이트 방사성의약품은 중요한 관심대상일 것이다. 특히  $^{18}\text{F}$ -표지된 플레이트 방사성의약품은, 상기의 모든 고려사항을 만족시키는 그의 탁월한 이미징 특성 때문에, PET 이미징에 가장 적절할 것이다. 다른 적절한 방사성핵종( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ )과 비교했을 때,  $^{18}\text{F}$ 는 대략 110분의 긴 반감기 때문에 그리고 가장 낮은 위치 에너지를 가지는 양전자를 방출하면서 붕괴하기 때문에, 이는 고-해상도 PET로 가장 뚜렷한 이미지를 허용하며, 굉장히 유용하다. 더욱이,  $^{18}\text{F}$ 의 보다 긴 반감기는 또한 방사화학적 장비 없이 PET 센터로 위성의 분포와 보다 복잡한 합성을 허용한다.

[0006] 그러나, 폴산의 구조는  $^{18}\text{F}$ 로 직접적 방사성표지에 적합하지 않다. 그러므로, 지금까지, 주로 킬레이트-계(chelate-based) 플레이트 방사성의약품이 플레이트 수용체-양성 중양 이미징을 위한 진단제로서 합성되고 성공적으로 평가되어왔다. 가장 널리 연구된 유도체는 SPECT용으로  $^{111}\text{In}$  및  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 로(Siegel et al., J.Nucl.Med.2003,44:700; Mueller et al., J.Organomet.Chem. 2004, 689:4712) 또는 PET용으로  $^{68}\text{Ga}$ 로(Mathias et al., Nucl.Med.Biol. 2003, 30(7):725) 표지되었다. 대조적으로, 단지 극소수의 폴산 유도체가  $^{18}\text{F}$ 로 표지된다고 문헌에 보고되어왔다(Bettio et al., J.Nucl.Med., 2006, 47(7), 1153; WO 2006/071754). 전형적으로, 선택된 중간체는  $^{18}\text{F}$ -표지 중간체를 얻기 위해 방사성플루오르화되는데, 이는 폴산 내의 작용기, 이를테면 폴산의 글루탐이트 부분 내의 카복실산기에의 커플링에 도입되기 위해 순차적으로 활성화되고 정제된다. 명백하게, 그러한 다-단계 방사성합성은 시간-소모적이며 사실 전형적으로 5% 미만의 낮은 방사화학적 수율을 내었다(Bettio et al., J.Nucl.Med., 2006, 47(7), 1153).

[0007] 그러므로, 직접적으로 방사성표지된  $^{18}\text{F}$ -플레이트 또는 이들의 유도체를 조제하기 위한 효율적이고 다양성 있는 접근에 대한 필요성이 여전히 크고, 이는 위에서 논한 하나 또는 이상의 단점을 겨냥한다.

[0008] 출원인은 현재 종래의 표지 방법의 단점을 극복하는 새로운  $^{18}\text{F}$ -표지된 플레이트 방사성의약품의 효율적이고 다양성 있는 합성방법을 발견하였고, 여기서 플루오린-18은  $^{18}\text{F}$ -플루오라이드와 직접적 방사성표지를 통하여 폴산 또는 이들의 유도체에 결합된다.

[0009] 그러므로 본원 방법은 시간-절약적이고 편리한 직접적  $^{18}\text{F}$ -표지 방법이고, 여기서 보결원자단(prosthetic groups)은 필요하지 않으며, 직접적  $^{18}\text{F}$ -표지를 위한 잔기로서 오직 아마이드 결합된 활성화된 기를 갖는 적절한 전구체는 쉽게 얻을 수 있다.

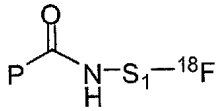
[0010] 게다가 본원 방법은, 어렵고 시간-소모적으로 알려진 분리의 필요 없이  $\alpha$ - 또는  $\gamma$ - 이성질체의 위치선택적 제조(regioselective preparation) 및 표지를 허용한다.

**발명의 내용**

[0011] [발명의 개요]

[0012] 그러므로, 본원 발명은 제 1 측면에서 <sup>18</sup>F-표지된 프테로에이트 또는 폴레이트 방사선의약품 합성의 새로운 방법 (이하 본 발명의 방법이라고도 불림)에 관한 것이고, 여기서 플루오린-18은 프테로에이트 (또는 폴레이트) 또는 이들의 유도체에 <sup>18</sup>[F]플루오라이드와의 직접적 동위원소표지를 통하여 결합된다.

[0013] 하나의 구체적 실시형태에서, 다음의 단계들을 포함하는 일반식 I의 <sup>18</sup>F-표지된 화합물의 합성 방법이 제공된다:

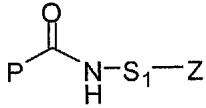


I

[0014]

[0015] 여기서 P는 프테로에이트이며 S<sub>1</sub>는 스페이서(spacer)임,

[0016] (a) 식 II의 전구체를 제공하는 단계,



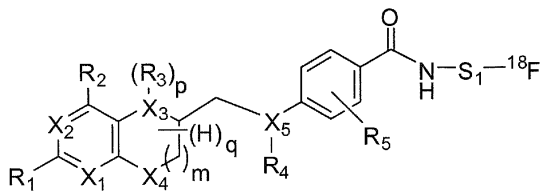
II

[0017]

[0018] 여기서 Z는 이탈기(leaving group)이며, P 및 S<sub>1</sub>는 위에서 언급된대로 정의됨,

[0019] 그리고 (b) 상기 전구체를 식 I의 화합물을 얻기 위해 <sup>18</sup>[F]플루오라이드와의 직접적 방사성표지에 도입하는 단계.

[0020] 보다 구체적으로 본원 발명은 다음의 단계들을 포함하는 식 III을 가지는 일반식 I의 <sup>18</sup>F-표지된 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



III

[0021]

[0022] 여기서

[0023] X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,

[0024] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 또는 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬이며,

[0025] R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 서로 독립적으로 H, 포밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된(halosubstituted) C1-C12 알카노일이고,

[0026] R<sub>5</sub>는 H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12

알콕시)카르보닐, (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,

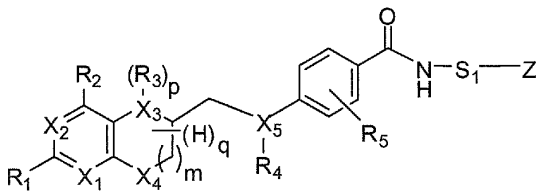
[0027] S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기가 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,

[0028] m는 0 또는 1이고,

[0029] p는 0, 1 또는 2이고, 그리고

[0030] q는 1 내지 7의 값을 가짐,

[0031] (a) 식 IV의 전구체를 제공하는 단계,



IV

[0032]

[0033] 여기서 Z는 이탈기이며, X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>, S<sub>1</sub>, p, 및 q는 위에서 언급된대로 정의됨,

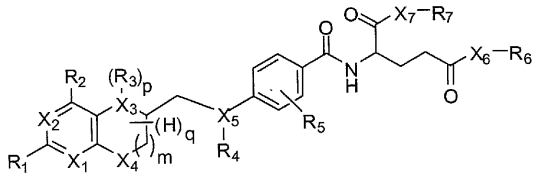
[0034] 그리고 (b) 상기 전구체를 <sup>18</sup>[F]플루오라이드와의 직접적인 방사성표지에 도입하는 단계.

[0035] 바람직한 실시형태에서, 단계 (b)에서 <sup>18</sup>[F]플루오라이드는 포타슘 카보네이트 또는 옥살레이트와 조합하여, 상전이 촉매(phase transfer catalysts), 이를테면, 테트라부틸암모늄 카보네이트 또는 아미노폴리에테르(예컨데, 크립토폭스<sup>®</sup> 2.2.2)에 의해 활성화된다.

[0036] 바람직하게, Z는 이탈기, 이를테면 Hal, NO<sub>2</sub>, 다이아조늄 염, 설포네이트 에스테르이고, 메실레이트 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, 토실레이트 CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>O-, 펜타플루오로벤조에이트(pentafluorobenzoate), 트리플레이트CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, 아이오도늄 염 -I<sup>+</sup>R''<sub>2</sub>, 다이알킬/-아릴 실레인 -SiOHR''<sub>2</sub>, 및 실라놀 -SiHR''<sub>2</sub>을 포함하며, 여기서 R''은 독립적으로 직쇄 혹은 분지된 C<sub>(1-24)</sub> 알킬기 또는 5-, 6- 또는 10-원 고리 체계 등등을 포함하는 선택적으로 치환된 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭기이다.

[0037] 바람직하게는, S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이다.

[0038] 보다 추가적인 구체적 실시형태에서 본원 발명은 일반식 I의 얻어진 화합물이 식 V를 가지는 합성 방법을 의도한다:



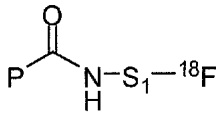
V

- [0039]
- [0040] 여기서
- [0041] X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 N 또는 O이고,
- [0042] R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>는, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub> 중의 하나가 -S<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F 기라는 것을 조건으로,
- [0043] 서로 독립적으로 기 R<sub>5</sub> 또는 기 -S<sub>2</sub>-<sup>18</sup>F이고, 여기서 S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,
- [0044] X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>, m, p 및 q는, 위에 언급된대로 정의됨.
- [0045] 추가적인 측면에서 본원 발명은 새로운 <sup>18</sup>F-플레이트 방사성의약품(이하 본 발명의 화합물로도 불림) 이라면, 본 발명의 직접적 방사성플루오르화합물의 새로운 방법에 의해 얻어진 식 I 내지 V의 화합물, 뿐만 아니라 그들의 약학적 조성물 및 용도, 특히 시험관 내(in vitro) 또는 생체 내에서(in vivo) 암 치료 및 염증과 자가면역질환의 치료를 진단하고 모니터링하는 용도에 관한 것이다.
- [0046] 구체적인 실시형태에서, 본원 발명은 플레이트-수용체를 발현하는 세포 혹은 세포의 집단의 진단 이미징을 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0047] 보다 구체적으로 본원 발명은 플레이트-수용체를 발현하는 세포 혹은 세포의 집단의 진단 이미징을 위한 방법을 포함하고, 이는 예컨대 조직 샘플에서, 플레이트 수용체를 발현하는 세포 예컨대 종양 세포의 시험관 내 검출을 위한 방법을 포함한다. 그러한 방법은 또한 생체 내에서도 수행될 수 있다.
- [0048] 그러므로, 추가적인 실시형태에서 본원 발명은 암 치료 및 염증과 자가면역 질환 치료의 진단 이미징 및/또는 모니터링을 필요로 하는 대상에 편리하고 효과적인 투여를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본원 발명의 방법의 대상은 바람직하게는 포유동물, 이라면 동물 또는 인간, 바람직하게는 인간이다.
- [0049] 그러한 방법은, 다른 이미 개발된 진단제 및/또는 치료제를 사용하는 방법과 x-선 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기 공명 이미징(MRI), 기능적 자기 공명 이미징(fMRI), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 광학 이미징(optical imaging) 및 초음파를 이용하는 방법을 포함하는, 암 및 염증과 자가면역질환의 진단 혹은 치료의 다른 모든 방법과 조합하여 수행될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 이하의 이들의 상세한 설명과 청구항으로부터 명백해질 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0051] [발명의 상세한 설명]
- [0052] 본원 발명은 제 1 측면에서 <sup>18</sup>F-표지된 프테로에이트 또는 플레이트 방사성의약품의 합성의 새로운 방법(이하 본 발명의 방법이라고도 불림)에 관한 것이고, 여기서 플루오린-18은 <sup>18</sup>[F]플루오라이드(이하 "<sup>18</sup>F"로 축약됨)와의 직접적 방사성표지를 통하여 부착된다.

[0053] 하나의 구체적인 실시형태에서, 다음의 단계들을 포함하는 일반식 I의 <sup>18</sup>F-표지된 화합물의 합성 방법이 제공된다:



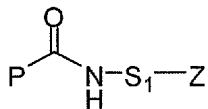
I

[0054]

여기서 P는 프테로에이트이며 S<sub>1</sub>는 스페이서임,

[0055]

(a) 식 II의 전구체를 제공하는 단계,



II

[0057]

(여기서 Z는 이탈기이며, P와 S<sub>1</sub>는 위에서 언급된대로 정의됨), 및

[0058]

(b) 상기 전구체를 식 I의 화합물을 얻기 위해 <sup>18</sup>F와의 직접적 방사성표지에 도입하는 단계.

[0059]

여기서 사용된 "프테로에이트"라는 용어는, 축합된 피리미딘 헤테로사이클에 기반을 둔 화합물을 포함하고, 이는 아미노-벤조일 잔기에 연결되고, 이는 그 다음 이하에 정의된대로 공유결합으로 연결된 S<sub>1</sub>-기와 파라(para)-포지션에서 더 유도화 된다.

[0060]

여기서 사용된 "축합된 피리미딘 헤테로사이클"은 5- 또는 6-원 헤테로사이클과의 더 융합된 피리미딘, 이를테면 프테리딘 또는 피롤로피리미딘 바이사이클(pyrrolopyrimidine bicycle)을 포함한다.

[0061]

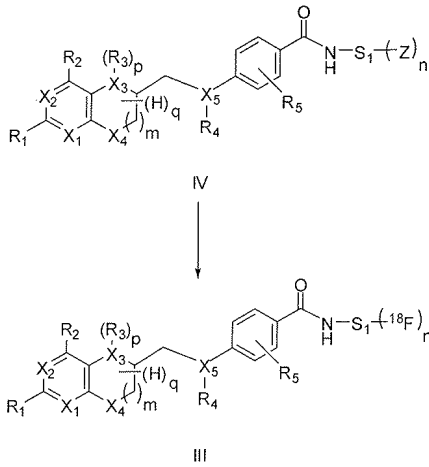
구체적인 실시형태에서 "프테로에이트"라는 용어는 또한 폴레이트(이는 여기서 사용된 바와 같이 폴레이트 골격에 기반한(즉, 프테로일-글루탐산 또는 N-[4(프테리딘-6-일메틸아미노)벤조일]-글루탐산에 기반한) 화합물임), 및 이들의 유도체를 포함한다. 이들은 선택적으로 치환된 폴산, 폴린산, 프테로폴리글루탐산, 그리고 폴레이트 수용체-바인딩(binding) 프테리딘, 이를테면 테트라하이드로프테린, 다이하이드로폴레이트, 테트라하이드로폴레이트, 및 그들의 데아자(deaza) 및 다이데아자(dideaza) 유사체(analog)를 포함한다. "데아자" 및 "다이데아자" 유사체라는 용어는 자연적으로 발생하는 폴산 구조에서 하나 또는 두개의 질소 원자에 대해 치환된 탄소 원자를 갖는, 기술분야에서 인식되는 유사체를 뜻한다. 예컨대, 데아자 유사체는 1-데아자, 3-데아자, 5-데아자, 8-데아자, 및 10-데아자 유사체를 포함한다. 다이데아자 유사체는, 예컨대, 1,5-다이데아자, 5,10-다이데아자, 8,10-다이데아자, 및 5,8-다이데아자 유사체를 포함한다.

[0062]

보다 구체적으로 본원 발명은 도식 1에 설명된 합성 방법에 대한 것이고, 여기서 이탈기 Z를 가지는 전구체 IV는, 식III을 가지는 일반식 I의 화합물을 얻기 위해 <sup>18</sup>F와 직접적으로 방사성표지된다.

[0063]





도식 1. 합성 도식

[0064]

[0065] 일반식 I 또는 IV의 프테로산 (또는 폴산) 잔기는, 각기, 직접적인 방법 및 그러므로 중간체인 <sup>18</sup>F-표지 작용제의 합성 및 정제의 필요 없이 쉽고 효율적으로 <sup>18</sup>F-방사성표지될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0066]

[0066] 바람직하게는, 전구체 IV의 직접적 방사성표지가 포타슘 카보네이트 또는 옥살레이트와 조합하여, 상 전이 촉매 이틀테면 테트라부틸암모늄 카보네이트 또는 아미노폴리에테르 (예컨대, 크립토폭스<sup>®</sup> 2.2.2)에 의해 활성화된 <sup>18</sup>F와 수행된다.

[0067]

[0067] 구체적인 실시형태에서, <sup>18</sup>F는 아세토니트릴, 아세톤, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란(THF), N-메틸피롤리디논(NMP), 다이메톡시에탄(DME), 다이메틸아세트아마이드(DMA), N,N-다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸설폭사이드(DMSO) 및 헥사메틸포스포르아마이드(HMPA) 및 이들의 혼합물에서 선택된 극성 비양자성(aprotic) 용매에서 크립토폭스로 활성화 된다.

[0068]

[0068] 이탈기 Z는 기술분야에서 알려진 어떤 일반적인 이탈기이고 예컨대 메실레이트 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, 토실레이트 CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, 펜타플루오로벤조에이트, 트리플레이트 CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, 아이오도늄 염 -I<sup>+</sup>R''<sub>2</sub>, 다이알킬/-아릴 실레인 -SiOHR''<sub>2</sub>, 및 실라놀 -SiHR''<sub>2</sub>을 포함하는 Hal, NO<sub>2</sub>, 다이아조늄 염, 설포네이트 에스터를 포함하고, 여기서 R''는 독립적으로 직쇄 혹은 분지된 C<sub>(1-24)</sub> 알킬기 혹은 5-, 6- 혹은 10-원 고리 시스템 등등을 포함하는 임의적으로 치환된 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭 그룹이다.

[0069]

[0069] S<sub>1</sub>는 바람직하게는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이다.

[0070]

[0070] 더욱 바람직하게는, S<sub>1</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환됨), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬 또는 이들의 조합을 나타냄)이다.

[0071]

[0071] 위에 지적되었듯이, S<sub>1</sub>는 구체적으로 아미노산을 포함할 수 있고, 이는 여기서 사용된 바와 같이 아미노 기(예컨대, NH<sub>2</sub> 또는 NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)와 카르복실산 기(예컨대, COOH 또는 COO<sup>-</sup>) 양자를 가진 화합물이다. 구체적인 실시형태에서 아미노산은 α-아미노산, β-아미노산, D-아미노산 또는 L-아미노산일 수 있다. 아미노산은 자연적으로 발생하는 아미노산 (예컨대, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌, 글라이신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르지닌, 또는

히스티딘 등)이거나 또는 이들의 유도체일 수 있다. 유도체의 예로는 임의로 치환된, 예컨대, CN, Hal, 및/또는 NO<sub>2</sub> 에서 선택된 하나 또는 이상의 치환기를 가진, 아미노산을 포함한다. 아미노산은 또한 다른 비-자연적으로 발생하는 아미노산, 이를테면 예컨대, 노르류신(norleucine), 노르발린, L- 또는 D- 나프탈라닌, 오르니틴, 호모아르지닌 및 펩타이드 기술분야에서 잘 알려진 다른 것들도 포함한다 (예컨대, M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis, " 1st and 2nd revised ed., Springer-Verlag, New York, NY, 1984 and 1993, 그리고 Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984, 를 참조하라, 이들 양자는 참조로 여기에 병합됨). 아미노산과 아미노산 유사체/유도체는 상업적으로 구매하거나 (Sigma Chemical Co. ; Advanced Chemtech) 기술분야에서 알려진 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 다른 구체적인 실시형태에서, 아미노산은 또한 폴리아미노산(또한 폴리펩타이드라고 불림)의 부분이 될 수 있고, 여기서 다수의 동일한 또는 다른 아미노산은 위에서 언급된 정의로대로 공유결합으로 연결, 즉, 종래의 펩타이드 또는 다른 결합(bond)을 통하여 연결된다. 바람직한 아미노산은 예컨대, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 아스파틴, 라이신, 아르지닌, 시스테인 및 이들의 유도체를 포함하고 바람직한 폴리아미노산은 동중중합체(homopolymer), 이들 동중중합체 각각의 동중중합체 (즉, 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산 등)을 포함한다. 가장 바람직한 것은 임의적으로 치환된 아스파르트산 및 글루탐산이다.

[0072] 기 X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>, p 및 q는 기 P의 특성을 보다 상세한 방법으로 정의하고 있다. 그러나 기술분야의 숙련자는 프테로익 및/또는 폴산 골격 내의 이들 기의 범위를 알고 있다.

[0073] 그러므로, 여기서 사용된 X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 C 또는 N이다.

[0074] 바람직한 실시형태에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, 알킬, -OR', -NHR'이고, 더욱 바람직하게는 -OR', -NHR'이다.

[0075] 바람직한 실시형태에서, R<sub>3</sub>는 H, C1-C12 알킬 또는 C1-C12 알카노일이다.

[0076] 다른 바람직한 실시형태에서, R<sub>4</sub>는 H, 니트로소, C1-C12 알콕시, 또는 C1-C12 알카노일이다.

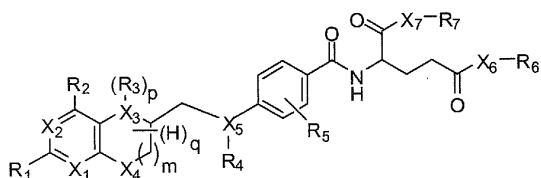
[0077] 다른 바람직한 실시형태에서, R<sub>5</sub>는 H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이다. 보다 바람직하게는, R<sub>5</sub>는 H, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이다.

[0078] (H)<sub>q</sub>는 지칭되는 고리에서 (즉, X<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> 및 X<sub>4</sub>에서) 모든 H 치환기를 나타내고, 그러므로 q 는 1 내지 7의 값을 가진다고 이해된다. 예컨대 q = 7은 완전히 포화된 5,8-다이에아자 유사체(X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = C)를 그리고 q = 1은 완전히 불포화된 X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = N인 유사체를 의미한다.

[0079] p는 X의 특성과 고리의 방향쪽에 따라 다르고, 그래서 0, 1 또는 2라고 또한 이해된다.

[0080] 또한 약어 "N" 및 "C"는 모든 가능한 포화도를 대표, 즉, N은 -NH- 및 -N= 결합을 포함하고 C는 -CH<sub>2</sub>- 및 -CH= 결합을 포함한다고 이해된다.

[0081] 다른 바람직한 실시형태에서, 본원 발명은 도식 1에 따르는 합성 방법에 대한 것이고, 여기서 폴산 또는 이들의 유도체의 글루타메이트 잔기는 <sup>18</sup>F로 직접적으로 방사성표지되며, 얻어진 화합물은 그러므로 식 V를 가짐

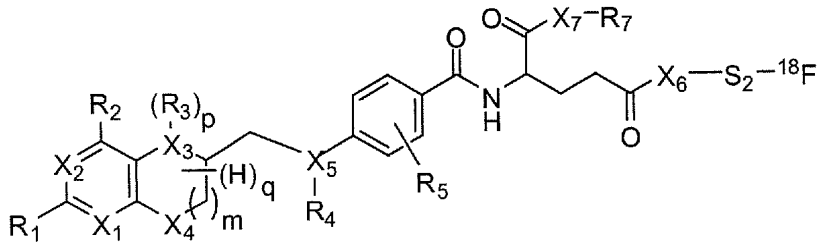


V

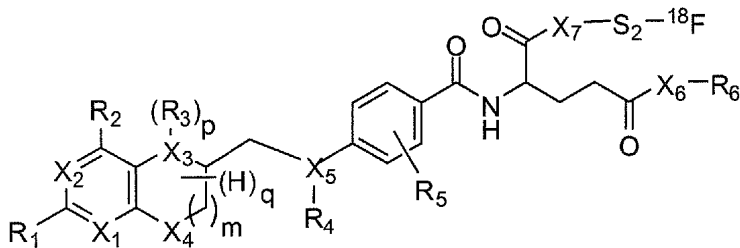
[0082]

[0083] 여기서

- [0084]  $X_6, X_7$ 는 서로 독립적으로 C, N 또는 O이고,
- [0085]  $R_6, R_7$ 는 서로 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환됨), 또는 기  $-S_2-^{18}F$ 이고, 여기서  $S_2$ 는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는  $NO_2$ 로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의  $CH_2$  기는 독립적으로  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-NR'-$ ,  $-N=$ ,  $-NR'-CO-$ ,  $-CO-NR'-$ ,  $-NR'-CO-O-$ ,  $-O-CO-NR'-$ ,  $-NR'-CO-NR'-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_3R'-$ ,  $-PR'-$ 로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal,  $NO_2$ ,  $COR'$ , 또는  $COOR'$ 로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이며,
- [0086]  $R_6$  및  $R_7$ 의 하나 이상이 기  $-S_2-^{18}F$ 인 것을 조건으로 하고,
- [0087]  $X_1$  내지  $X_5$ ,  $R_1$  내지  $R_5$ , m, p 및 q, 그리고 이들의 바람직한 실시형태는 위에서 언급된 정의대로임.
- [0088] 그러므로 보다 구체적으로, 식 V의 얻어진 화합물은 식 VI 또는 VIa를 가지는 화합물에 의해 나타내어 질 수 있고,

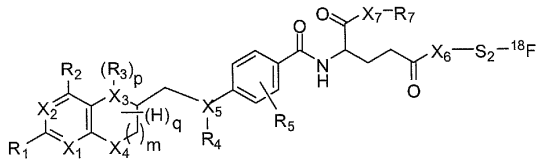


VI

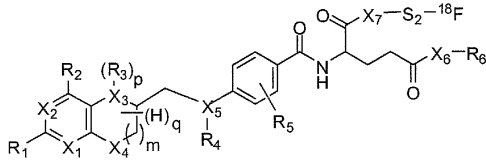


VIa

- [0089] 여기서  $X_1$  내지  $X_5$ ,  $R_1$  내지  $R_7$ , m, p 및 q, 그리고 이들의 바람직한 실시형태는 위에서 언급된 정의대로이다.
- [0090] 그러므로, 본원 발명은 구체적인 실시형태에서 다음의 단계들을 포함하는, 도식 1에 따른 일반식 VI 또는 VIa의  $^{18}F$ -표지된 화합물의 합성 방법을 의도한다:



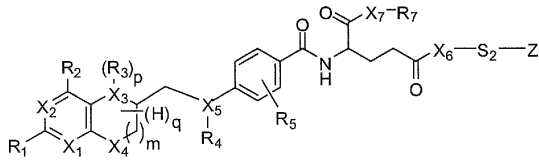
VI



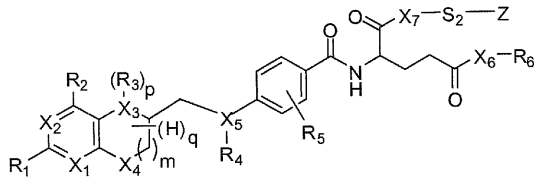
VIa

- [0092]
- [0093] 여기서
- [0094] X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 C 또는 N이고,
- [0095] X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 C, O 또는 N이며,
- [0096] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, Hal, -OR', -NHR', C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 또는 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬이며,
- [0097] R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 서로 독립적으로 H, 포밀, 이미노메틸, 니트로소, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, 할로치환된 C1-C12 알카노일이고,
- [0098] R<sub>5</sub>는 H, CN, Hal, NO<sub>2</sub>, C1-C12 알킬, C1-C12 알콕시, C1-C12 알카노일, C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, (C1-C12 알콕시)카르보닐, 및 (C1-C12 알킬아미노)카르보닐이고,
- [0099] R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 H 또는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬이고, 이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되며,
- [0100] S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C1-C12 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이고,
- [0101] m은 0 또는 1이고,
- [0102] p는 0, 1 또는 2이며, 그리고
- [0103] q는 1 내지 7의 값을 가짐,

[0104] (a) 식 VII 또는 VIIa의 전구체를 제공하는 단계,



VII



VIIa

[0106]

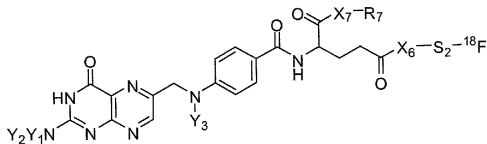
[0107] 여기서 Z 는 이탈기이고, 그리고 X<sub>1</sub> 내지 X<sub>7</sub>, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>7</sub>, S<sub>2</sub>, m, p, 및 q는 위에서 언급된대로 정의됨,

[0108] 그리고 (b) 상기 전구체를 <sup>18</sup>F와의 직접적 방사성표지에 도입하는 단계.

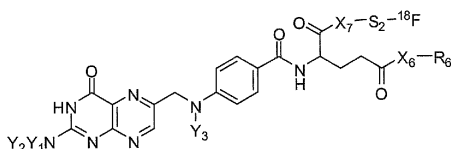
[0109] S<sub>2</sub>는 바람직하게는 직쇄 또는 분지된 C1-C8 알킬(이는 비치환 또는 적어도 하나의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환됨), 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COOR'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C1-C6 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이며, 더욱 바람직하게는 직쇄 또는 분지된 C1-C6 알킬이고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환된다.

[0110] 본 발명의 화합물의 보다 구체적인 실시형태는 예컨대, X<sub>1</sub> 내지 X<sub>5</sub>는 N이고, R<sub>1</sub>는 NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>이며, R<sub>2</sub>는 O, R<sub>4</sub>는 Y<sub>3</sub>, p 는 0 그리고 q는 1인 화합물을 포함한다.

[0111] 그러므로, 더욱 구체적인 실시형태에서 본원 발명은 식 VIII 또는 VIIIa에 대한 것이고,



VIII



VIIIa

[0112]

[0113] X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 C, N 또는 O이고,

[0114] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 H, 포밀, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬이고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되며,

- [0115] Y<sub>3</sub>는 H, 포밀, 니트로소, 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬에서 선택되고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되며,
- [0116] R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>는 서로 독립적으로 H 또는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬이고, 이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되며, 그리고
- [0117] S<sub>2</sub>는 직쇄 또는 분지된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬(이는 비치환 또는 하나 이상의 CN, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>로 치환되고, 여기서 하나 또는 이상의 비-인접의 CH<sub>2</sub> 기는 독립적으로 -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -N=, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -SO<sub>3</sub>R'-, -PR'-로 대체될 수 있음), 또는 0, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 방향족 고리(이는 비치환 또는 CN, Hal, NO<sub>2</sub>, COR', 또는 COO R'로 치환되고, 여기서 R'는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이들의 조합을 나타냄)이다.
- [0118] "알킬"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합하여 사용될 때, 1 내지 12 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지된 알킬기, 이를테면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등등을 뜻한다. 바람직한 알킬기는 1 내지 8, 보다 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0119] 여기서 "알케닐"이라는 용어는, 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 사용될 때, 2 내지 12 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지된 알킬기, 이를테면 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, t-부틸렌, sec-부틸렌, 이소부틸렌, 아밀렌, 이소아밀렌, 펜틸렌, 이소펜틸렌, 헥실렌 등등을 뜻한다. 바람직한 알케닐기는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0120] 여기서 사용된 "알킬닐"이라는 용어는, 하나 또는 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 선형(linear) 또는 분지된 체인의 탄소 원자를 뜻한다. 바람직한 알킬닐기는 2 내지 12, 보다 바람직하게는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0121] 여기서 사용된 "알콕시"라는 용어는, 상기 정의된대로, 산소로 치환된 알킬, 이를테면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시 등등을 뜻한다.
- [0122] 여기서 사용된 "알카노일"이라는 용어는, 상기 정의된대로, 포밀, 또는 카르보닐로 말단-치환된 알킬, 이를테면 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 등등을 뜻한다.
- [0123] 여기서 사용된 "알킬아미노"라는 용어는, 상기 정의된대로, 모노알킬아미노 이를테면 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, tert-부틸아미노 등등과 다이알킬아미노 이를테면 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 메틸프로필아미노 등등의 양자를 포함하는, 질소로 치환된 알킬을 뜻한다.
- [0124] 여기서 사용된 "할로"라는 용어는, 7족 원소를 뜻하고 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도 및 아스타틴(오)를 포함한다.
- [0125] 추가적인 측면에서 본원 발명은 본 발명의 방법으로 얻어온 화합물, 이를테면 식 I 내지 VIII의 화합물에 관한 것이다.
- [0126] 보다 추가적인 측면에서 본원 발명은 진단 이미징을 필요로 하는 대상에의 편리하고 효과적인 투여를 위한 본 발명의 방법으로 얻은 새로운 플레이트 방사성의약품의 용도를 제공한다.
- [0127] 그러므로 본원 발명은 플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포의 집단의 진단 이미징을 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 진단 이미징 양으로 본 발명의 하나 이상의 플레이트 방사성의약품을 투여하는 단계, 그리고 상기 세포 또는 세포의 집단의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함한다.
- [0128] 그러한 이미징은 시험관 내 또는 생체 내에서 플레이트-수용체를 발현하는 세포 또는 세포의 집합에서 수행될 것이다.
- [0129] 그러므로, 본원 발명은 조직 샘플 내 플레이트 수용체를 발현하는 세포의 시험관 검출을 위한 방법을 제공하고, 이는 상기 조직 샘플을 본 발명의 하나 이상의 플레이트 방사성의약품과 결합이 일어나게 하는 효과적인 양으로 그리고 충분한 시간 및 조건 동안 접촉시키고 PET 이미징으로 그러한 결합을 검출하는 것을 포함한다.
- [0130] 추가적인 측면에서 본원 발명은 암 치료 및 염증과 자가면역질환의 치료의 진단 이미징 또는 모니터링을 필요로

하는 대상에의 편리하고 효과적인 투여를 위한 본원 발명의 폴레이트 방사성의약품의 용도를 제공한다.

- [0131] 다른 측면에서 본원 발명은 본원 발명의 하나 이상의 폴레이트 방사성의약품을 필요로 하는 대상에 치료적으로 활성이고 진단에 효과적인 양으로 투여하는 단계, 그리고 치료 과정을 따르는 상기 조직의 진단 이미지를 얻는 단계를 포함하는, 동시적인 진단 및 치료를 위한 방법을 제공한다.
- [0132] 본원 발명의 방법의 대상은 바람직하게는 포유동물, 이를테면 동물 또는 인간, 바람직하게는 인간이다.
- [0133] 투여량은 기대되는 효과의 성질, 이를테면 진단 또는 치료의 형태, 치료의 종류와 빈도, 진단 기계, 조제의 적용의 형태, 그리고 수용자의 나이, 몸무게, 영양 및 상태, 만약 있다면, 병행 치료(cocurrent treatment)의 종류에 따라 결정된다.
- [0134] 그러나, 가장 바람직한 투여량은 과도한 실험 없이, 기술분야에서 당업자에 의해 이해되거나 결정되는 것처럼, 개인 대상에 맞춰질 수 있다. 이는 전형적으로, 예컨대, 환자가 체중 미달일 때, 분량의 감소처럼 기준 분량의 조절을 포함한다.
- [0135] 치료는 최적량 이하에서 보다 작은 양으로 시작하고, 이는 최적 효과를 얻기 위하여 증가될 수 있다. PET 스캐너에서 이미징 절차는 방사성트레이서(radiotracers)의 투여 후 몇 분 이내 내지 2-4시간까지 일어난다. 스캐줄은 방사성트레이서의 이미징 표적 및 반응과정(kinetics) 뿐만아니라 원하는 정보에 따라 달라진다.
- [0136] 본원 발명의 폴레이트 방사성의약품의 바람직한 투여 경로는 정맥 주사에 의한 것이다.
- [0137] 주입용으로 적절한 형태는 상기 언급된 본원 발명의 폴레이트 방사성의약품의 살균 수용액 또는 분산제를 포함한다. 전형적으로 방사성의약품은 생리 완충 용액에서 제제화될 것이다.
- [0138] 폴레이트 방사성의약품은 항균제의 항박테리아 치료제, 예컨대, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등등의 첨가를 포함하나 이것에 국한되지 않는, 기술 분야의 인정된 기술에 의해 살균된다. 바람직하게 그들은 투여 전에 살균 여과되어, 추가적인 소독제의 필요성을 제거한다.
- [0139] 주사되는 용액에 대하여, 바람직한 단위 투여량은 약 0.01 mL 내지 약 10 mL이다. 정맥 투여 후 생체 내 기관 또는 종양의 이미징은 만약 필요하다면, 방사성표지된 시약이 대상에게 투여되어, 투여된 분량의 충분한 양이 선택된 표적화된 영역에 축적되게 한 후, 몇 분 이내에서 2 내지 4시간 후에 일어날 수 있다.
- [0140] 본 발명의 폴레이트 방사성의약품은 또한 대상으로부터 취한 조직 샘플에서 폴레이트 수용체를 발현하는 세포의 시험관 검출용으로 사용될 수 있다. 그러므로 추가적인 실시형태에서, 본원 발명은 조직 샘플에서 폴레이트 수용체를 발현하는 세포, 예컨대, 종양 세포의 시험관 내 검출을 위한 방법을 제공하는데 이는 상기 조직 샘플을 본원 발명의 폴레이트 방사성의약품과 결합이 발생하게 하는 효과적인 양으로, 그리고 충분한 시간과 조건 동안 접촉시키고, 그리고 이미징 기술로 그런 결합을 검출하는 것을 포함한다.
- [0141] 샘플은 숙련자에게 알려진 절차에 의해, 예컨대, 조직 샘플 또는 체액을 수집함으로써, 기관(tracheal) 또는 폐(pulmonary) 샘플 등등을 흡인함으로써 수집될 수 있다.
- [0142] 실험되는 조직 샘플은 폴레이트 수용체를 발현하는 세포, 이를테면 종양 세포를 포함한다고 의심되는 모든 조직, 상피 세포, 신장, 위장 또는 간담계(gastrointestinal or the hepatobiliary system) 및 다른 것들을 포함한다. 샘플은, 예컨대, 현미경 검사 및 관찰을 용이하게 하기 위해 마이크로톰(microtome)으로 절편될 수 있다. 샘플은 또한, 샘플 조직의 조직학적(histological) 질을 개선하기 위하여, 본원 발명의 하나의 폴레이트 방사성의약품과 배양하기 전 또는 후에 적절한 고정제로 고정될 수 있다.
- [0143] 본원 발명의 폴레이트 방사성의약품을 세포 상의 폴레이트 수용체에 결합하기 위한 충분한 시간 및 조건은 표준 조직 배양 조건을 포함하고, 즉 샘플은 시험관 내 배양될 수 있고 생리학적 배지(physiological media)에서 본원 발명의 하나의 착물 또는 조성물과 배양될 수 있다. 이런 조건은 당업자에게 잘 알려져 있다. 대안적으로, 샘플은 고정되어 그다음 등장완충액(isotonic buffer) 또는 생리 완충액에서 본원 발명의 폴레이트 방사성의약품과 배양될 수 있다.
- [0144] 모든 적용에 대하여, 본원 발명의 화합물을, 그들이 사용되는 부위에 또는 근처에 준비하는 것이 편리하다.
- [0145] 여기서 공개되고 청구된 모든 화합물 및/또는 방법은, 본원 공개에 비추어, 과도한 실험 없이 만들어지고 실행될 수 있다. 본 발명의 범위로부터 벗어남 없이, 변형이 본원 발명에 적용될 수 있다는 것이 기술분야의 당업자에겐 명백할 것이다. 여기서 제공되는 실시예는 설명적인 것으로 의도되고, 철저한 것은 아니다; 그러므로 설명

된 실시예는 조금도 본 발명을 제한하는 것으로 보아서는 안 된다.

- [0147] [실시예]
- [0148] 재료 및 방법
- [0149] 적외선 스펙트럼은 Jasco FT/IR-6200 ATR-IR 상에서 기록되었다. 핵자기공명 스펙트럼은 내부 표준으로서 대응 용매 신호를 사용하여 Bruker 400 MHz 또는 500 MHz 분광계로 기록되었다. 화학적 이동(Chemical shift)은 테트라메틸실란(0.00 ppm)에 대한 백만 당 부(parts per million)(ppm)로 보고된다. 커플링 상수, *J*의 값은 헤르츠(Hz)로 주어진다; 이하의 약자가 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼의 설명에 대한 실험 섹션에서 사용된다: 싱글렛(singlet) (s), 더블렛(doublet) (d), 트리플렛(triplet) (t), 멀티플렛(multiplet) (m), 더블렛의 더블렛(doublet of doublets) (dd). 복잡한 멀티플렛의 화학적 이동은 이들의 발생 범위로서 주어진다. 저 분해능 질량 스펙트럼 (Low resolution mass spectra)(LR-MS)은 Micromass Quattro micro™ API LC-ESI을 사용하여 기록되었다.
- [0150] 물 민감성 반응(water sensitive reaction)은 플레임-건조된 글라스웨어(flame-dried glass ware) 내에 아르곤 하에서 수행되었다. 반응은 박층 크로마토그래피 (TLC, EM Science 0.25 mm 두께, 예비코팅된(precoated) 실리카겔 60 F-254 유리 지지 플레이트 상에서 수행됨) 또는 HPLC로 모니터링되었다. HPLC는 L-7400 조정가능 흡수 검출기(tunable absorption detector)가 장착된 Merck-Hitachi L-7000 시스템 상에서 수행되었다. 분석 HPLC는 XBridge® 컬럼(C18, 5 μm, 4.6 x 150 mm, 물)과 이하의 용매 시스템(1 mL/min)을 사용하여 수행되었다: 0.1 % TFA<sub>aq</sub> (용매 A), 아세토니트릴 (용매 B), 1 mL/min; 0-1 분, 95 % A; 1-15 분, 95→5 % A; 15-20 분, 5 % A; 20→22 분, 5→95 % A; 22→25 분, 95 % A. 세미-프렙(Semi-prep) HPLC는 XBridge® 세미프렙 컬럼 (C18, 5 μm, 10 x 150 mm, 물), 3 mL/min, 등용매(isochratic) NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 mM, 88 %) / CH<sub>3</sub>CN (12 %)로 수행되었다. 모든 화학물은 달리 명시되지 않는한 공급된대로 사용되었다.
- [0151] 실시예 1: N-(2-플루오로에틸)-폴산 γ-아미드 (비-방사성 참고 화합물)의 합성
- [0152] (a) BOC-Glu-γ-(N-(2-플루오로에틸)아미도) α-메틸 에스터의 합성
- [0153] 플레임 건조된 플라스크에 BOC-Glu-OMe (556mg, 2.13mmol), 건조 DMF (10ml) 및 Et<sub>3</sub>N (0.9ml, 1.9 e.q.)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0°C로 냉각되어, HBTU (808mg, 1 e.q.)가 첨가되고 반응 혼합물은 10분간 교반되었다. Et<sub>3</sub>N (0.9ml, 1.9 e.q.) 및 건조 DMF (10ml)의 2-플루오로에틸아민 (212ml, 1 e.q.)용액이 0°C에서 반응 혼합물에 방울방울 첨가되었다. 반응은 2시간동안 교반되고 실온으로 가온되어, 밤새 교반되었다. 물 (10ml)이 반응 혼합물에 첨가되고, EtOAc로 추출되었다. 결합한 유기 층은 브린으로 세척되고, MgSO<sub>4</sub>로 건조되어, 진공에서 축합되어 옅은 노란 오일을 산출하였다.
- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)
- [ppm]: 7.78 (bs, NH); 6.60 (bs, NH); 4.77 (bs, OH); 4.62 (t, CH); 3.47 (m, CH<sub>3</sub>); 3.37 (t, CH<sub>2</sub>); 3.11 (t, CH<sub>2</sub>); 2.89 (t, CH<sub>2</sub>); 2.73 (t, CH<sub>2</sub>); 1.39 (s, CH<sub>3</sub>)
- [0154]
- [0155] (b) N-(2-플루오로에틸)-폴산 γ-아미드의 합성
- [0156] BOC-Glu-γ-(N-(2-플루오로에틸)아미도)-α-메틸 에스터 (450mg, 1.48mmol)가 TLC/HPLC에 의해 모니터링되는 완전한 BOC 탈보호가 일어날 때까지 과량의 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1)에 용해되었다. 과량의 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>는 진공하에서 제거되어 옅은 노란 오일의 Glu-γ-(N-(2-플루오로에틸)아미도) α-메틸 에스터의 TFA 염을 산출하고, 이는 EP A 07 105 987 및 EP A 07 105 984에 개괄된 바와 같은 절차에 따라 N<sub>2</sub>-디아미노-N<sub>2</sub>-N,N-디메틸아미노메틸렌-10-포밀-프테로산과 커플링 반응에 직접적으로 사용되었다. 보호기들의 제거후에 표제의 화합물이 얻어졌다.
- [0157] 실시예 2: N<sub>2</sub>-디아미노-N<sub>2</sub>-N,N-디메틸아미노메틸렌-N(2-(톨루엔-4-설포닐옥시)에틸) 폴산 γ-아미드 α-메틸 에스터의 합성
- [0158] (a) BOC-Glu-γ-(N-(2-하이드록시에틸)아미도) α-메틸 에스터의 합성
- [0159] 플레임 건조된 플라스크에 BOC-Glu-OMe (556mg, 2.13mmol), 건조 DMF (10ml) 및 Et<sub>3</sub>N (0.9ml, 1.9 e.q.)이 첨



가되었다. 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고, HBTU (808mg, 1 e.q.)가 첨가되고 반응 혼합물은 10분 동안 교반되었다. 건조 DMF (10ml) 및 Et<sub>3</sub>N (0.9ml, 1.9 e.q.)의 2-아미노에탄올 (0.13ml, 1 e.q.) 용액은 0°C에서 반응 혼합물에 한방울씩 첨가되었다. 반응은 2시간 동안 교반되고, 실온까지 가온되게 하여 밤새 교반되었다. 물 (10ml)이 반응 혼합물에 첨가되고, EtOAc로 추출되었다. 결합된 유기 층은 브린(brine)으로 씻겨지고, MgSO<sub>4</sub>로 건조되고, 진공에서 축합되어 옅은 노란 오일을 산출하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]: 9.40

(bs, NH); 7.72 (bs, NH); 4.52 (t, CH); 3.54 (m, CH<sub>3</sub>); 3.44 (t, CH<sub>2</sub>); 3.14 (t, CH<sub>2</sub>); 2.56 (t, CH<sub>2</sub>); 2.20 (t, CH<sub>2</sub>); 1.24 (s, CH<sub>3</sub>)

[0160]

(b) N2-디아미노-N2-N,N,디메틸아미노메틸렌-N-(2-(톨루엔-4-설폰닐옥시)에틸)폴산 γ-아마이드 α-메틸 에스터의 합성

[0161]

BOC-Glu-γ-(N-(2-하이드록시에틸)아미도) α-메틸 에스터 (450mg, 1.48mmol)는 TLC/HPLC에 의해 모니터링되는 완전한 BOC 탈보호가 일어날 때까지 과량의 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:1)에 용해되었다. 과량의 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>는 진공하에서 제거되어 옅은 노란 오일로서 Glu-γ-(N-(2-하이드록시에틸)아미도)-α-메틸 에스터의 TFA염을 얻었는데, 이는 EP A 07 105 987 및 EP A 07 105 984에 개괄된 바와 같은 절차에 따라 N2-디아미노-N2-N,N,다이메틸아미노메틸렌-10-포밀-프테로산과의 커플링 반응에 직접적으로 사용되었다. N2-디아미노-N2-N,N,디메틸아미노메틸렌-N-(2-하이드록시에틸) 폴산 γ-아마이드 α-메틸에스터 (26 μmol)는 다이클로로메탄 (10 ml)에 용해되어 0°C로 냉각되었다. Et<sub>3</sub>N (10 μl, 1.5 eq.) 및 TsCl (7 mg, 1.4 eq.)가 첨가되어 반응 혼합물은 0°C에서 2시간동안 교반되었다. 그 다음 혼합물은 실온으로 가온되게 하여 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 물 (15 ml)에 부어져, 층이 분리되었다. 수용액 상(aqueous phase)은 다이클로로메탄으로 추출되고 결합된 유기용매 상(organic phase)은 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조되었다. 용매는 진공하에서 제거되었다. 생성물은 실리카겔 및 펜탄과 에틸 아세테이트의 용리액을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 노란 오일을 산출하였다.

[0162]

### 산업상 이용가능성

[0163]

이 화합물 (N2-디아미노-N2-N,N,디메틸아미노메틸렌-N-(2-(톨루엔-4-설폰닐옥시)에틸) 폴산 γ-아마이드 α-메틸 에스터)은 그래서 문헌 절차 (Coenen, H. H. PET Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging, Schubiger, P.A.; Lehmann, L.; Friebe, M., Eds.; Springer: Berlin, 2007, pp. 15-50)에 따른 직접적 지방족 친핵성(aliphatic nucleophilic) <sup>18</sup>F-표지를 위한 전구체로 알맞다.