



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월11일
(11) 등록번호 10-1519006
(24) 등록일자 2015년05월04일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 255/02 (2006.01) A61B 8/13 (2006.01) A61K 49/06 (2006.01) C07D 257/02 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-0032338 (22) 출원일자 2013년03월26일 심사청구일자 2013년03월26일 (65) 공개번호 10-2014-0117199 (43) 공개일자 2014년10월07일 (56) 선행기술조사문헌 동국대학교 대학원 화학과, 김희정, 박사학위 논문, 2013.02. Master of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, SIMONE JEGGER, for the degree of Doctor of Sciences, 2009.</p>	<p>(73) 특허권자 한국원자력연구원 대전광역시 유성구 대덕대로989번길 111(덕진동)</p> <p>(72) 발명자 박정훈 광주 북구 양산로71번길 10, 106동 203호 (양산동, GS그린자이1차아파트) 김희정 서울 강서구 강서로56나길 110, 104동 308호 (등촌동, 부영아파트) (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 이원희</p>
--	---

전체 청구항 수 : 총 8 항

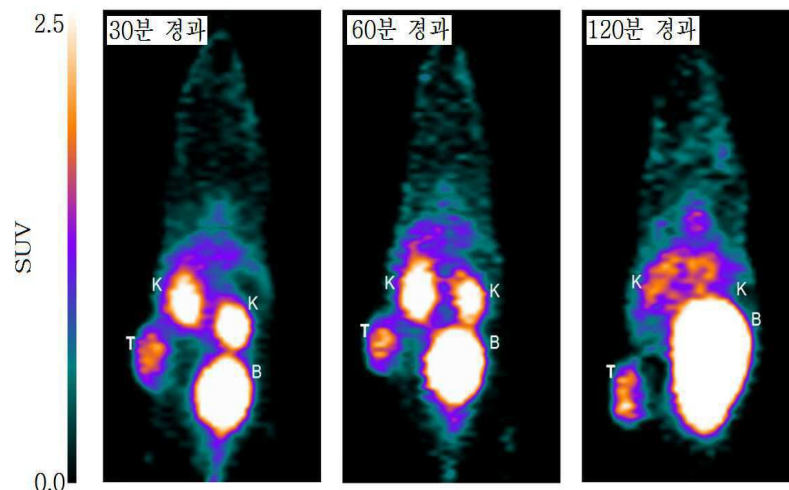
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 피부암 진단용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 거대고리를 포함하는 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 PET 진단용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 갈륨(⁶⁸Ga)과 안정적으로 착화합물을 형성하며, 제조된 착화합물은 피부암 세포에 대한 선택적 축적률이 우수하고, 신장을 통하여 모두 배출되므로 인체에 안전하다. 또한, 영상의 백그라운드가 되는 근육 대비 피부암 세포의 축적률 및 시간의 경과에 따른 피부암 세포에 대한 축적률이 우수하여 핵의학적 영상진단 효율이 우수하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등의 피부암 진단용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

양승대

전북 정읍시 성황산길 45, 502호 (수성동, 현창명
인골드빌라)

허민구

경기 광명시 오리로 801, 306동 2702호 (하안동,
e편한세상센트레빌아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 57812-12
부처명 교육과학기술부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 방사선 기술개발사업
연구과제명 30MeV 사이클로트론 활용 68Ge/68Ga 발생장치 개발
기여율 60/100
주관기관 한국원자력연구원
연구기간 2012.07.01 ~ 2013.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 57220-12
부처명 교육과학기술부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 방사선 기술개발사업
연구과제명 44Ti/Sc 제조기 및 응용기술 개발
기여율 40/100
주관기관 한국원자력연구원
연구기간 2012.07.16 ~ 2013.06.30

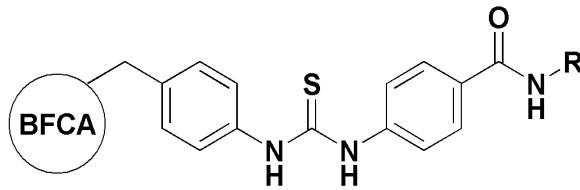
명세서

청구범위

청구항 1

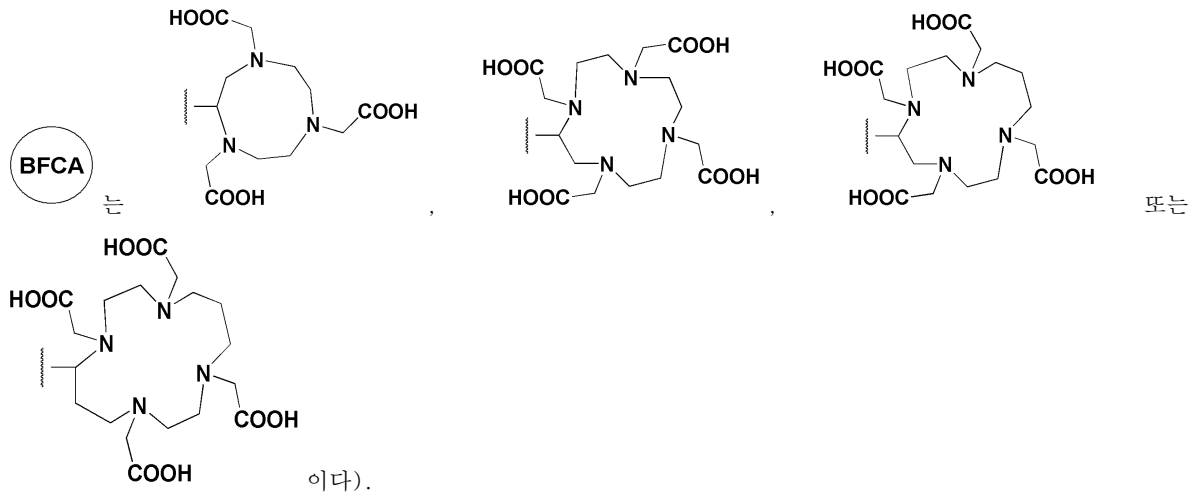
하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트체가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

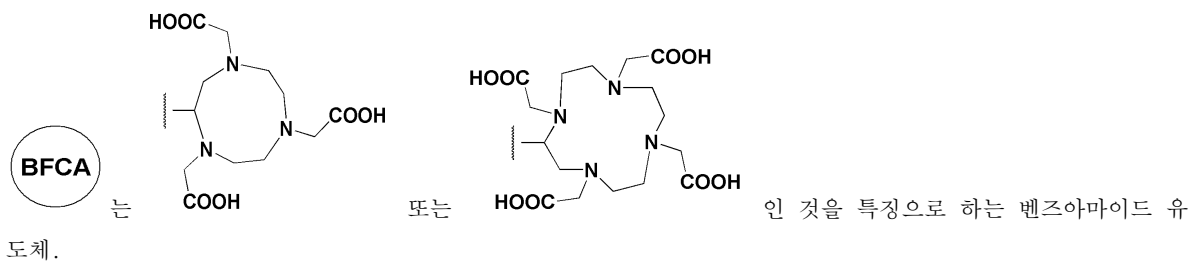
R은 $-(CH_2)_n-NR_1R_2$ 이고, R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, n은 1 내지 4의 정수이고; 및



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 메틸 또는 에틸이고, n은 1 내지 2의 정수이고; 및



청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 벤즈아마이드 유도체는:

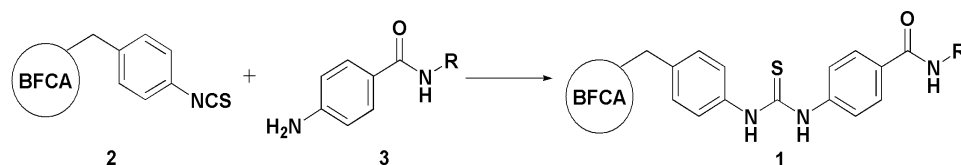
- (1) 2,2',2''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트릴)트리아아세트산; 또는
- (2) 2,2',2'',2'''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질)-1,4,7,10-테트라아자 사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라일)테트라아세트산인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체.

청구항 4

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제1항의 벤즈아마이드 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에 있어서, R 및 은 제1항에서 정의한 바와 같다).

청구항 5

제1항의 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 방사선 동위원소인 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물이되, 상기 방사선 동위원소인 갈륨이 양기능성 킬레이트제에 표지되는 것을 특징으로 하는 착화합물.

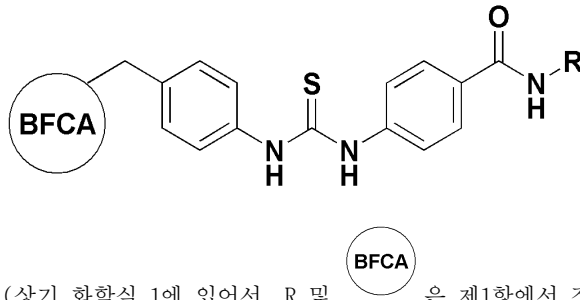
청구항 6

삭제

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 방사선 동위원소인 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물을 유효성분으로 함유하는 흑색종 진단용 약학적 조성물이되, 상기 방사선 동위원소인 갈륨이 양기능성 킬레이트제에 표지되는 것을 특징으로 하는 흑색종 진단용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서, R 및  은 제1항에서 정의한 바와 같다).

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

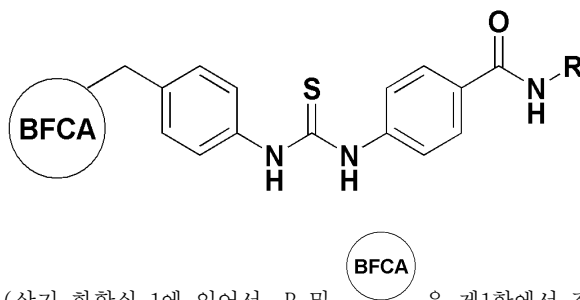
제7항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 정맥 주사에 의해 투여한 다음, 양전자방출단층촬영(PET)에 의해 흑색종을 진단하는 것을 특징으로 하는 흑색종 진단용 약학적 조성물.

청구항 11

하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 방사선 동위원소인 갈륨(⁶⁸Ga)이 표시된 착화합물을 이용하여 흑색종 세포를 검출하는 흑색종 진단용 키트이되, 상기 방사선 동위원소인 갈륨이 양기능성 킬레이트제에 표시되는 것을 특징으로 하는 흑색종 진단용 키트:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서, R 및  은 제1항에서 정의한 바와 같다).

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 피부암 진단 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 갈륨(⁶⁸Ga)과 표지하는 양기능성 킬레이트제 및 벤즈아마이드 유도체를 링커인 티오우레아((NH₂)₂C=S)에 연결한 구조의 신규한 벤즈아마이드 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 피부암 진단용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부암은 피부에서 발생하는 모든 피부암을 말하며, 비교적 흔하지만 생명의 위험이 적기 때문에 위암, 간암, 폐암 등과 같이 중요하게 생각하지 않고 있다. 다른 부위의 암에 비해 복잡한 검사나 고가의 의료장비 등이 필요치 않고, 쉽게 육안으로 발견할 수 있으며 간단한 조직검사를 통해 진단할 수 있다. 그러나, 많은 피부암 환자들은 처음 피부에 암이 발생했을 경우, 단순히 피부염 또는 점이나 종기로 간과하여 조기 발견이 어려우므로 병의 완치가 어려우며, 때로는 이로 인하여 생명을 잃는 경우가 발생하기도 한다.

[0003] 상기 피부암은 어떤 종류의 피부 세포에서 발생했는가에 따라 매우 많은 종류가 있다. 이런 많은 피부암 중 좀처럼 전이되지 않고 완치가 쉬운 피부암이 있는가 하면, 초기라도 예후가 좋지 않은 피부암이 있다. 따라서, 어떤 종류의 피부암인가를 진단하는 것은 피부암의 예후에 매우 중요하다.

[0004] 일반적으로 피부암 중에서 많은 비중을 차지하는 것은 기저세포암, 편평상피암 및 흑색종인 것으로 알려져 있다. 이들 중 흑색종은 멜라닌 색소를 만들어내는 피부세포인 흑화세포(melanocyte)나 모반세포가 악성화된 종양으로, 멜라닌 세포가 존재하는 어느 장기에나 생기지만, 특히 피부에 가장 많이 나타난다. 일반적으로 백인에게서 흔히 발생하고 동양인이나 흑인에게서는 드물게 발병되나, 야외에서 일을 많이 하는 경우에는 발병의 위험성이 높다.

[0005] 이러한 흑색종의 병인은 정확하게 밝혀지지 않았지만, 유전적 요인과 자외선 노출이 관여할 것으로 추정하고 있다. 부모나 자식에게 흑색종이 있는 경우에는 그렇지 않은 경우보다 8배의 높은 발생률을 보이는 것으로 보고되고 있다. 또한, 20%-50%의 흑색종은 기존의 점에서 발생되는데, 특히 태어날 때부터 있었던 점이나 전형적이지 않은 점에서의 발생빈도가 높다.

[0006] 대개 흑색종은 초기 발견 시 피부암 부위의 절제수술을 통하여 완치될 수 있으나 가려움증이나 통증과 같은 자각 증상이 없고, 황갈색이나 검은색을 띠는 반점이나 결절로 나타나 자가 진단이 어려우므로, 전이가 시작되는 3기(3 stage)로 진행되면 생존율은 50% 미만으로 줄어들게 된다(비특허문헌 1 내지 비특허문헌 3). 따라서, 흑색종은 발병 이후의 치료도 중요하지만 무엇보다 빠르고 정확한 진단을 통하여 악성 흑색종 환자의 생존율을 높일 수 있으므로, 흑색종 특이적인 마커의 개발은 흑색종 연구의 주요 과제 중 하나로 남아있다.

[0007] 한편, 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, PET) 영상화는 양전자를 방출하는 방사활성 추적자 분자를 사용하는 단층촬영 핵영상화 기술로서, 방사활성 추적자 분자의 국소적 농도의 측정을 가능하게 하는 정량적 영상화 방법이다. 양전자가 전자를 만나면 둘은 모두 소멸되며, 그 결과로 감마선의 형태로 에너지가 방출되고, 이것은 양전자방출단층촬영(PET) 스캐너에 의해서 검출된다. 양전자방출단층촬영(PET)은 추적자 분자로서 신체에 의해서 사용되는 천연물질을 사용함으로써, 신체에서의 구조에 대한 정보를 제공할 뿐만 아니라 신체 또는 신체 내의 특정한 영역의 생리학적 기능에 대한 정보를 제공한다. 통상적인 추적자 분자는 예를 들어, ¹⁸플루오린(¹⁸F)가 첨가된, 천연적으로 존재하는 글루코즈와 유사한 2-플루오로-2-데옥시-D-글루코즈(FDG) 등이 있다.

추적자 분자의 선택은 무엇을 스캐닝할 것인지에 따라 좌우된다. 일반적으로는, 관심이 있는 영역에서 축적할 수 있거나, 특정한 유형의 조직, 예를 들어, 피부암 세포에 의해서 선택적으로 흡수되는 추적자가 선택된다. 스캐닝은 방사활성 추적자 분자가 관심이 있는 생화학적 과정에 들어가는 기간 후에 수득되는 정적 영상 또는 동적 시리즈(dynamic series)로 구성되며, 스캐너는 추적자 분자의 공간적 및 시간적 분포를 검출한다.

[0008] 일반적으로 양전자방출단층촬영(PET) 추적자로 사용되는 방사핵종은 탄소(^{11}C), 플루오린(^{18}F), 산소(^{15}O), 질소(^{13}N) 또는 브로민(^{76}Br) 등이 있으며, 최근에는 양기능성 킬레이트제 및 방사성 금속을 포함하는 방사성 동위원소가 표지된 금속 복합체를 기본으로 하는 새로운 양전자방출단층촬영(PET) 추적자가 생산되었다. 양기능성 킬레이트제는 금속 이온에 배위결합하며, 환자의 신체에서 표적부위에 결합할 수 있는 표적화 벡터에 연결된 킬레이트터이다. 이러한 표적화 벡터는 신체에서 특정한 영역과 또는 특정의 질병과 연관되는, 특정의 수용체에 결합하는 펩타이드일 수 있다. 또한, 표적화 벡터는 예를 들어, 활성화된 종양유전자에 대해서 특이적인 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 이러한 복합체의 이점은 양기능성 킬레이트제가 예를 들어, 갈륨(^{68}Ga), 비스뮷(^{213}Bi) 또는 이리듐(^{86}Y)과 같은 다양한 방사성 금속으로 표지될 수 있다는 것이다. 이러한 방식으로, 특별한 특성을 갖는 방사성 동위원소가 표지된 복합체는 특정한 적용을 위해서 "맞춤식(tailored)"으로 될 수 있다.

[0009] 이에 따라, 현재 양기능성 킬레이트제를 포함하는 진단 마커에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 결과는 다음과 같다.

[0010] 먼저, 인체에 안전한 펩티드 화합물에 양기능성 킬레이트제를 결합시킨 다음, 게르마늄/갈륨($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)로 방사선 동위원소를 표지한 양전자방출단층촬영(PET) 검출용 약학적 조성물이 공지된 바 있다(특허문헌 1).

[0011] 또한, 나노파티클을 양기능성 킬레이트제에 결합시켜 마커의 형광 강도를 향상시킨 진단 마커가 공지된 바 있으며, 면역세포 영상화를 위하여 인혈청알부민에 양기능성 킬레이트제 또는 만노실을 결합시켜 갈륨(^{68}Ga)이 표지된 진단 마커 및 키트가 공지된 바 있다(특허문헌 2 및 특허문헌 3).

[0012] 나아가, 피부암의 진단 및 치료를 목적으로 개발된 갈륨(^{68}Ga)-양기능성 킬레이트제-표피성장인자 수용체(hEFR) 치료 또는 진단용 약학적 조성물이 공지된 바 있다(특허문헌 4).

[0013] 이에, 본 발명자들은 양기능성 킬레이트제를 포함하는 피부암 진단용 마커를 연구하던 중, 양기능성 킬레이트제를 포함하는 신규한 벤즈아마이드 유도체가 갈륨(^{68}Ga)의 표지가 용이하고 표지된 착화합물의 안정성이 우수하며, 피부암 세포에 대한 축적율이 높음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0014] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제2004-0068363호;
- (특허문헌 0002) 대한민국 공개특허 제2010-0030195호;
- (특허문헌 0003) 대한민국 공개특허 제2010-0087511호;
- (특허문헌 0004) 대한민국 공개특허 제2007-0106731호.

비특허문헌

- [0015] (비특허문헌 0001) Carlson, J. A. 외, J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 52, 743;

(비특허문헌 0002) Atallah, E. 외, Curr. Treat. Options Oncol. 2005, 6, 185;

(비특허문헌 0003) Gogas, H. J. 외, Cancer. 2007, 109, 455.

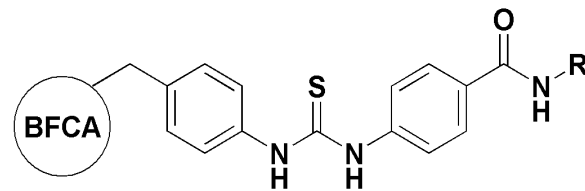
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는데 있다.
- [0017] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 벤즈아마이드 유도체의 제조방법을 제공하는데 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 벤즈아마이드 유도체에 방사선 동위원소가 표지된 착화합물을 제공하는데 있다.
- [0019] 본 발명의 다른 목적은 상기 착화합물을 유효성분으로 함유하는 피부암 진단용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 착화합물을 유효성분으로 포함하는 피부암 진단용 키트를 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

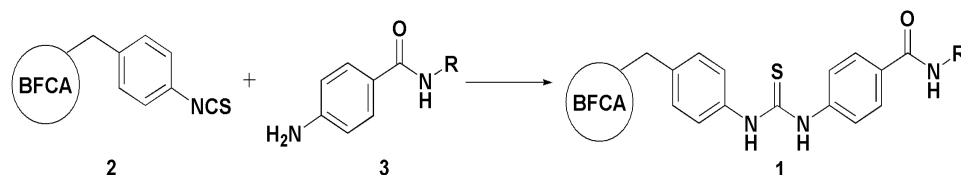
- [0021] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0022] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:
- [0023] [화학식 1]




- [0024]
- [0025] (상기 화학식 1에 있어서, R 및 은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

- [0026] 또한, 본 발명은 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,
- [0027] 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체의 제조방법을 제공한다:

- [0028] [반응식 1]

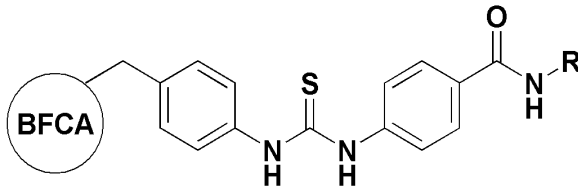


- [0029]


[0030] (상기 반응식 1에 있어서, R 및  은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0031] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체에 방사성 동위원소가 표지된 착화합물을 제공한다:

[0032] [화학식 1]



[0033]

[0034] (상기 화학식 1에 있어서, R 및  은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0035] 또한, 본 발명은 상기 착화합물을 유효성분으로 함유하는 피부암 진단용 약학적 조성물을 제공한다.

[0036] 나아가, 본 발명은 상기 착화합물을 유효성분으로 포함하는 피부암 진단용 키트를 제공한다.

발명의 효과

[0037] 본 발명에 따른 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 갈륨(⁶⁸Ga)과 안정적으로 착화합물을 형성하며, 제조된 착화합물은 피부암 세포에 대한 선택적 축적률이 우수하고, 신장을 통하여 모두 배출되므로 인체에 안전하다. 또한, 영상의 백그라운드가 되는 근육 대비 피부암 세포의 축적을 및 시간의 경과에 따른 피부암 세포에 대한 축적률이 우수하여 핵의학적 영상진단 효율이 우수하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등의 피부암 진단용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 3에서 제조된 착화합물의 시간에 따른 인혈청 내에서의 표지효율을 도시한 그래프이다.

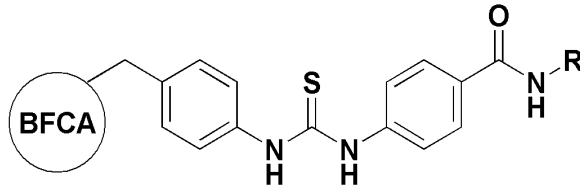
도 2는 본 발명에 따른 실시예 3에서 제조된 착화합물을 꼬리 정맥 투여한 마우스의 양성자방출단층촬영(PET) 영상을 나타낸 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0040] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 1



[0041]

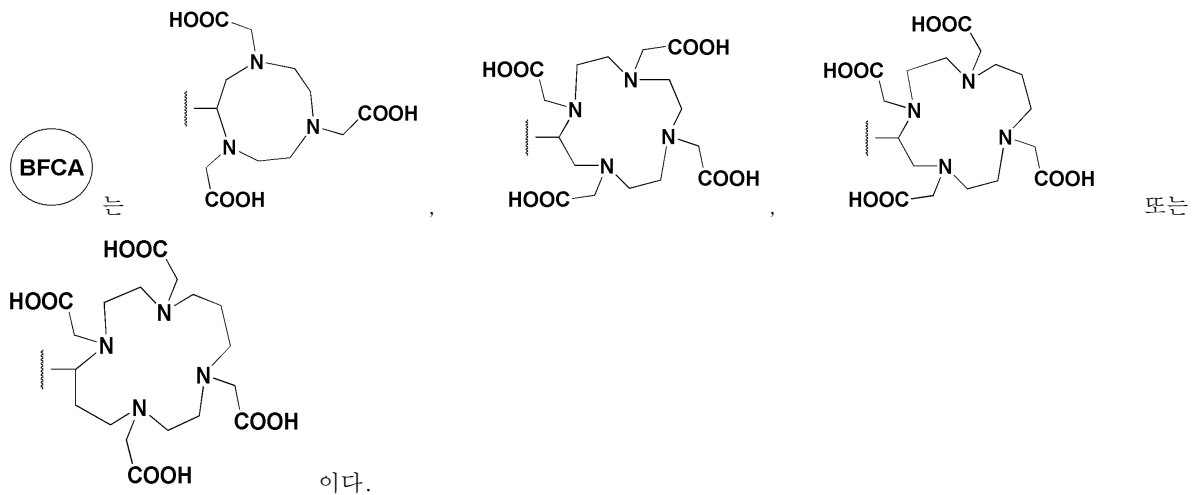
[0042]

상기 화학식 1에서,

[0043]

R은 $-(CH_2)_n-NR_1R_2$ 이고, R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, n은 1 내지 4의 정수이고; 및

[0044]



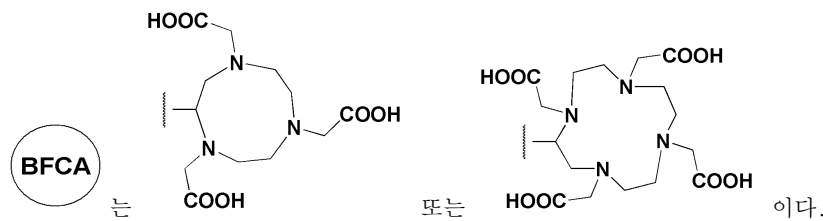
[0045]

더욱 바람직하게는,

[0046]

상기 R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 메틸 또는 에틸이고, n은 1 내지 2의 정수이고; 및

[0047]



[0048]

가장 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 벤즈아마이드 유도체는:

[0049]

(1) 2,2',2''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질)-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트릴)트리아세트산; 또는

[0050]

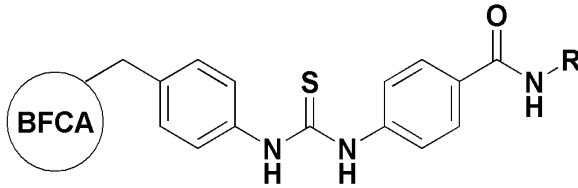
(2) 2,2',2'',2''''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질)-1,4,7,10-테트라아자 사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라일)테트라아세트산이다.

[0051]

본 발명에 따른 화학식 1의 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황

[0062] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체에 방사선 동위원소가 표시된 착화합물을 제공한다:

[0063] [화학식 1]



[0064]

[0065] (상기 화학식 1에 있어서, R 및  은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0066] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 벤즈아마이드 유도체에 방사선 동위원소가 표시된 착화합물에 있어서, 상기 방사성 동위원소는 생체 내에 존재시 MRI, CT, 감마카메라 등으로 검출될 수 있는 성질을 갖는 전이금속을 포함하는 금속 및 방사선을 방출하는 방사성 동위원소를 포함한다. 예를 들면, 스칸듐(⁴⁷Sc), 구리(⁶⁴Cu), 갈륨(⁶⁸Ga), 갈륨(⁷¹Ga), 이트륨(⁸⁶Y), 이트륨(⁹⁰Y), 테크네튬(^{99m}Tc), 인듐(¹¹¹In), 프로메튬(¹⁴⁹Pm), 사마리움(¹⁵³Sm), 디스프로슘(¹⁶⁵Dy), 홀뮴(¹⁶⁶Ho), 어븀(¹⁶⁹Er), 루테튬(¹⁷⁷Lu), 레늄(¹⁸⁶Re), 레늄(¹⁸⁸Re) 및 비스무트(²¹²Bi)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종을 포함할 수 있다. 바람직하게는 갈륨(⁶⁸Ga)을 포함할 수 있다.

[0067] 아울러, 상기 화학식 1의 양기능성 킬레이트제가 결합된 벤즈아마이드 유도체에 방사선 동위원소가 표시된 착화합물은 방사성 동위원소 발생기에서 용출되어 제조되는 예를 들면, 갈륨클로라이드(⁶⁸GaCl₃)와 같은 방사성 동위원소 소스 및 화학식 1의 벤즈아마이드 유도체를 혼합한 후 90℃-110℃의 온도에 반응시켜 방사성 동위원소가 표시된 착화합물을 제조하는 방법에 의해서 80% 이상의 높은 수율로 제조될 수 있다.

[0068] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 벤즈아마이드 유도체에 방사선 동위원소가 표시된 착화합물을 유효성분으로 함유하는 피부암 진단용 약학적 조성물을 제공한다.

[0069] 이때, 상기 방사성 동위원소는 생체 내에 존재시 MRI, CT, 감마카메라 등으로 검출될 수 있는 성질을 갖는 전이금속을 포함하는 금속 및 방사선을 방출하는 방사성 동위원소를 포함한다. 예를 들면, 스칸듐(⁴⁷Sc), 구리(⁶⁴Cu), 갈륨(⁶⁸Ga), 갈륨(⁷¹Ga), 이트륨(⁸⁶Y), 이트륨(⁹⁰Y), 테크네튬(^{99m}Tc), 인듐(¹¹¹In), 프로메튬(¹⁴⁹Pm), 사마리움(¹⁵³Sm), 디스프로슘(¹⁶⁵Dy), 홀뮴(¹⁶⁶Ho), 어븀(¹⁶⁹Er), 루테튬(¹⁷⁷Lu), 레늄(¹⁸⁶Re), 레늄(¹⁸⁸Re) 및 비스무트(²¹²Bi)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종을 포함할 수 있다. 바람직하게는 갈륨(⁶⁸Ga)을 포함할 수 있다.

[0070] 또한, 본 발명에 따른 피부암 진단용 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등의 피부암의 진단에 사용될 수 있으며, 바람직하게는 특히, 악성 흑색종의 진단에 사용될 수 있다. 아울러, 상기 피부암 진단용 약학적 조성물은 정맥 주사에 의하여 투여된 다음, 양전자방출단층촬영(PET)에 의해 피부암을 진단할 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 양기능성 킬레이트제를 포함하고 있으므로 방사선 동위원소의 표지가 용이하고(실시예 3 및 실시예 4 참조), 멜라닌과 친화력이 높은 벤즈아마이드기를 포함하고 있으므로 멜라닌을 생성하는 피부암 세포에 대하여 선택적으로 검출할 수 있다(실험예 2 및 실험예 3 참조).

[0072] 또한, 본 발명에 따른 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 갈륨(⁶⁸Ga)과 안정적으로 착화합물을 형성

하며, 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물은 방사선 동위원소 표지가 된 이후 장시간 동안 95% 이상의 방사화학적 순도를 가지므로, 실제 핵의학적 영상 촬영에 용이하게 사용될 수 있다(실험예 1 참조).

[0073] 나아가, 본 발명의 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물은 물에 대한 용해도가 높아 피부암에 대한 핵의학적 영상 촬영 이후 신장을 통하여 모두 배출되므로 인체에 안전하고, 피부암 세포에 대하여 선택성이 높을 뿐만 아니라, 시간 경과에 따른 축적률이 우수하며, 진단검사로 얻어진 영상의 백그라운드가 되는 근육에 대한 피부암 세포의 축적률이 현저히 우수하여 피부암의 핵의학적 영상 촬영 효율이 상당히 뛰어나다(실험예 2 및 실험예 3 참조).

[0074] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 벤즈아마이드 유도체에 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등의 피부암 진단용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0075] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 본 발명의 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 약학적 조성물은 비경구 투여될 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0076] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0077] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 한 일반적인 진단의 경우, 1 내지 20 mCi/dose이며, 바람직하게는 3 내지 7 mCi/dose이다. 또한, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다. 더불어 치료의 경우 1 내지 1000 mCi/dose이며, 바람직하게는 1 내지 500 mCi/dose이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0078] 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 양기능성 킬레이트제가 결합된 신규한 벤즈아마이드 유도체에 방사선 동위원소가 표지된 착화합물을 이용하여 피부암 세포를 검출하는 피부암 진단용 키트를 제공한다.

[0079] 이때, 이때, 상기 방사성 동위원소는 생체 내에 존재시 MRI, CT, 감마카메라 등으로 검출될 수 있는 성질을 갖는 전이금속을 포함하는 금속 및 방사선을 방출하는 방사성 동위원소를 포함한다. 예를 들면, 스칸듐(⁴⁷Sc), 구리(⁶⁴Cu), 갈륨(⁶⁸Ga), 갈륨(⁷¹Ga), 이트륨(⁸⁶Y), 이트륨(⁹⁰Y), 테크네튬(^{99m}Tc), 인듐(¹¹¹In), 프로메튬(¹⁴⁹Pm), 사마리움(¹⁵³Sm), 디스프로슘(¹⁶⁵Dy), 홀름(¹⁶⁶Ho), 어븀(¹⁶⁹Er), 루테튬(¹⁷⁷Lu), 레늄(¹⁸⁶Re), 레늄(¹⁸⁸Re) 및 비스무트(²¹²Bi)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종을 포함할 수 있다. 바람직하게는 갈륨(⁶⁸Ga)을 포함할 수 있다.

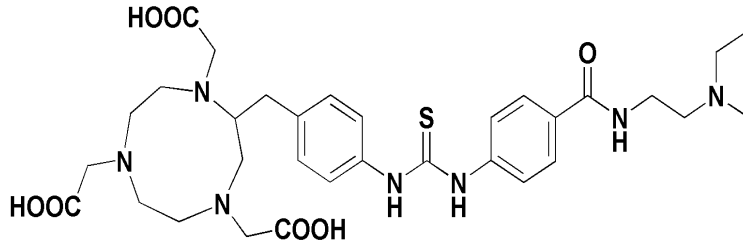
[0080] 또한, 본 발명에 따른 진단용 키트가 적용가능한 상기 피부암으로는 악성 흑색종, 기저세포피부암, 편평세포피부암 등의 피부암을 들 수 있다. 바람직하게는 악성 흑색종의 진단에 사용할 수 있다.

[0081] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0082] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0083] <실시예 1> 2,2',2''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질-1,4,7-트리아자노란

-1,4,7-트릴)트리아세트산의 제조



[0084]

[0085]

2-(4-이소티오시아나토벤질)-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트리아카복실산(0.05 g, 0.09 mmol) 및 4-아미노-N-(2-다이알킬아미노에틸)벤즈아마이드(0.030 g, 0.11 mmol)을 클로로포름(1 ml)에 용해시킨 다음, 트리아에틸아민(45 μ l, 0.27 mmol)을 첨가하여 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 그 후, 감압증류하여 용매를 제거하고, Phenomenex Luna 컬럼을 이용한 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 정제하여 목적화합물(50 mg, 85%)을 얻었다.

[0086]

mp: 180-184 $^{\circ}$ C;

[0087]

MS (FAB) m/z 686, (M+H) $^{+}$;

[0088]

HRMS [C₃₃H₄₈N₇O₇S]: 686.3336 (계산값) 및 686.3340 (측정값);

[0089]

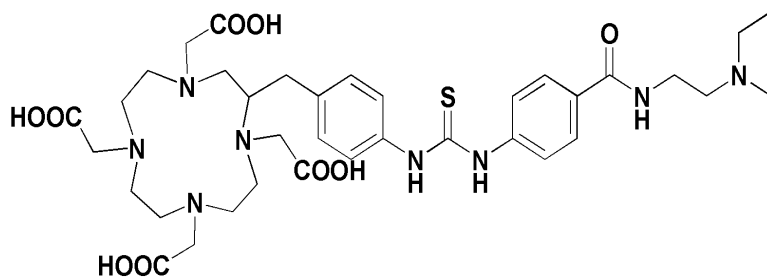
1 H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.68 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.20 (m, 4H), 3.67-3.65 (br, 2H), 3.54-3.50 (br, 2H), 3.39-3.29 (br, 4H), 3.20-3.12 (br, 6H), 3.09-2.99 (br, 8H), 2.92-2.52 (br, 3H), 1.20-1.14 (br, 8H);

[0090]

13 C NMR (125 MHz, D₂O): δ 179.3, 178.5, 176.3, 174.4, 169.8, 142.0, 136.8, 136.1, 130.3, 130.0, 129.8, 128.8, 128.2, 126.0, 125.6, 124.5, 60.6, 57.8, 57.6, 57.2, 57.1, 52.4, 52.1, 51.6, 50.6, 47.6, 46.6, 46.0, 43.5, 34.9, 33.7, 33.6, 8.2, 8.1.

[0091]

<실시예 2> 2,2',2'',2'''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라일)테트라아세트산의 제조



[0092]

[0093]

2,2',2'',2'''-(2-(4-이소티오시아나토벤질)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라일)테트라아세트산(0.05 g, 0.09 mmol) 및 4-아미노-N-(2-다이알킬아미노에틸)벤즈아마이드(0.030 g, 0.21 mmol)을 클로로포름(1 ml)에 용해시킨 다음, 트리아에틸아민(30 μ l, 0.21 mmol)을 첨가하여 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 그 후, 감압증류하여 용매를 제거하고, Phenomenex Luna 컬럼을 이용한 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 정제하여 목적화합물(42 mg, 75%)을 얻었다.

[0094]

mp: 185-187 $^{\circ}$ C;

[0095]

MS (FAB) m/z 787, (M+H) $^{+}$;

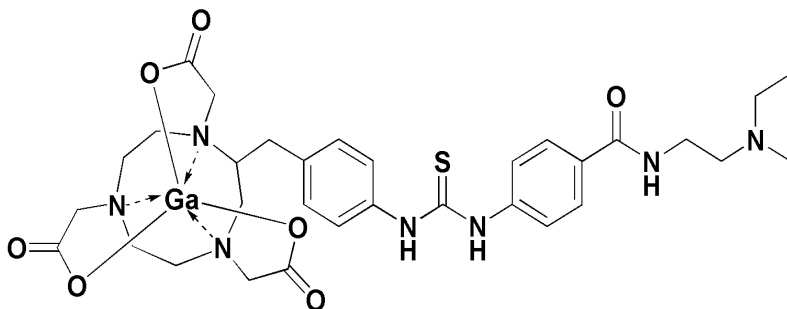
[0096]

HRMS [C₃₇H₅₅N₈O₉S]: 787.3813 (계산값) 및 787.3828 (측정값);

[0097] ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 7.60 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (br, 4H), 3.58 (br, 2H), 3.52-3.27 (br, 6H), 3.26-3.21 (br, 4H), 3.13 (br, 6H), 3.06-3.02 (br, 6H), 3.0-2.9 (br, 6H), 1.14-1.11 (m, 9H);

[0098] ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ 179.4, 179.3, 170.0, 141.9, 136.5, 130.4, 130.1, 128.3, 126.2, 126.0, 124.6, 58.8, 58.6, 57.1, 56.3, 55.6, 55.4, 54.8, 50.7, 49.8, 47.6, 46.6, 34.9, 32.4, 8.2, 8.1.

[0099] <실시예 3> 갈륨(^{68}Ga) 2,2',2''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질)-1,4,7-트리아자노란-1,4,7-트릴)트리아아세트산의 제조



[0100]

[0101] 먼저, 0.1 M 염산을 게르마늄/갈륨($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) 발생기에 흘려주어 용출되는 갈륨클로라이드($^{68}\text{GaCl}_3$)를 따로 받아 낸 다음, 얻은 갈륨클로라이드($^{68}\text{GaCl}_3$)를 1 M 소듐아세트레이트 완충용액(pH 5)을 이용하여 pH 3으로 조절한다. 그 후, pH가 조절된 갈륨클로라이드($^{68}\text{GaCl}_3$)에 상기 실시예 1에서 제조된 화합물(30 μg)을 혼합하고, 100 $^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 반응시켰다. 반응이 종결되면, 상온으로 냉각시키고, Phenomenex Luna 컬럼을 이용한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 정제하여 목적화합물(1.8 mg, 60%)을 얻었다.

[0102] mp 210-215 $^\circ\text{C}$;

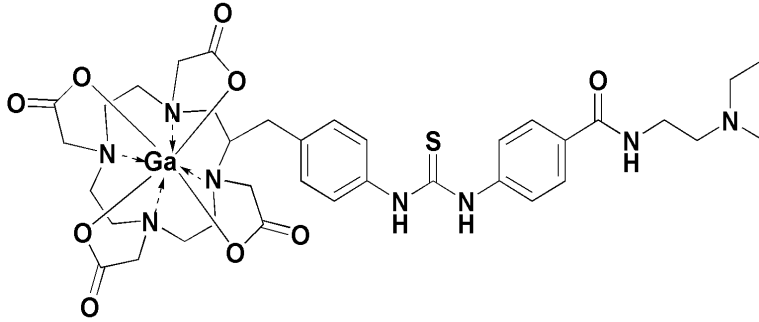
[0103] MS (FAB) m/z 753, (M+H) $^+$;

[0104] HRMS [$\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{GaN}_7\text{O}_7\text{S}$]: 752.2357 (계산값) 및 752.2350 (측정값);

[0105] ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (m, 4H), 3.70-3.55 (br, 6H), 3.43 (br, 1H), 3.34-3.13 (br, 8H), 3.12-2.99 (br, 6H), 2.96-2.71 (br, 4H), 1.12-1.08 (m, 8H);

[0106] ^{13}C NMR (125 MHz, D_2O): δ 181.1, 147.8, 174.5, 174.2, 169.7, 130.0, 129.9, 129.8, 129.2, 128.4, 128.3, 124.6, 115.0, 65.3, 62.3, 61.9, 52.6, 51.1, 50.7, 47.9, 47.8, 47.7, 46.7, 34.9, 33.0, 23.1, 8.3, 8.2.

[0107] <실시예 4> 갈륨(^{68}Ga) 2,2',2'',2'''-(2-(4-(3-(4-(2-(다이에틸아미노)에틸카바모일)페닐)티오우레이도)벤질)-1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라일)테트라아세트산의 제조



[0108]

[0109]

상기 실시예 3에서 실시예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 2에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(1.5 mg, 45 %)을 얻었다.

[0110]

mp 200-203 °C;

[0111]

MS (FAB) m/z 853, (M+H)⁺;

[0112]

HRMS [C₃₇H₅₂GaN₈O₉S]: 853.2834 (계산값) 및 853.2842 (측정값);

[0113]

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.66-3.51 (br, 6H), 3.48-3.37 (br, 4H), 3.34-3.05 (br, 16H), 2.94-2.60 (br, 4H), 1.17-1.12 (m, 9H);

[0114]

¹³C NMR (125 MHz, D₂O): δ 181.1, 181.0, 179.4, 174.4, 174.2, 174.0, 173.2, 169.8, 141.9, 141.8, 130.4, 130.2, 130.1, 130.0, 129.2, 128.3, 126.3, 126.2, 124.8, 124.3, 115.0, 57.7, 56.0, 55.0, 53.5, 51.1, 50.7, 47.9, 47.7, 47.4, 46.7, 34.9, 23.1, 8.3, 8.2, 8.1, 8.0.

[0115]

<실험예 1> 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물의 안정성 평가

[0116]

본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물의 안정성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0117]

상기 실시예 3에서 제조된 착화합물을 인혈청과 혼합하여 37°C에서 배양하였을 경우의 방사화학적 순도를 통한 안정성을 측정하였다. 이때, 방사화학적 순도는 실제로 핵의학적 영상을 얻는데 사용되는 착화합물들은 표지되고 1시간 이내에 사용되는 것을 감안하여, 인혈청의 배양이 시작된 시점으로부터 30분 간격으로 2시간 동안 ITLC-SG (Merck, Germany)로 확인하였다. ITLC 플레이트 상의 방사능분포는 TLC-스캐너 (Bioscan Co. USA)를 이용하여 측정하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0118]

도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물은 안정한 형태를 유지하는 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로 본 발명의 착화합물은 인혈청과 혼합되어 37°C에서 2시간 동안 배양한 후, 약 95% 이상의 높은 순도를 나타내었다. 이로부터, 본 발명의 착화합물은 갈륨(⁶⁸Ga)가 표지된 이후, 실제 핵의학적 영상을 얻는데 요구되는 시간보다 오랜 시간 동안 안정적으로 그 표지 순도를 유지하는 것을 알 수 있다.

[0119]

따라서, 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 갈륨(⁶⁸Ga)과 안정적으로 착화합물을 형성하여 인체 내에서 진단에 필요한 시간 동안 안정적으로 그 순도를 유지하여 피부암 진단이 용이하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등의 피부암 진단용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0120] <실험예 2> 생체 내 분포시험을 통한 흑색종 축적률 평가

[0121] 본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물의 흑색종 축적률을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0122] C57BL/6 마우스의 우측 대퇴부에 흑색종 세포주인 B16F10 세포주(1×10^6 세포)를 투여하고, 약 14일 후 종양의 크기가 1 cm 정도로 자란 종양이식 C57BL/6 마우스를 대상으로 실험하였다. 상시 실시예 3에서 얻은 착화합물 (100 mCi)을 종양이식 C57BL/6 마우스의 꼬리정맥에 정맥투여하고, 60분 및 120분이 경과하였을 때 마우스의 혈액, 종양 및 장기들을 적출하여 이들의 무게와 방사능을 측정하였다. 이때, 측정결과는 조직 그램당 주사량의 백분율 (percentage of the injected dose per gram, %ID/g)로 표시하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0123]

	60분 경과 후 축적률(% ID/g)	120분 경과 후 축적률(% ID/g)
혈액	0.46±0.16	0.21±0.07
심장	0.22±0.03	0.09±0.01
폐	0.41±0.08	0.21±0.02
간	0.62±0.02	0.50±0.07
비장	0.18±0.14	0.19±0.03
위	0.20±0.16	0.40±0.05
대장	0.93±0.11	0.62±0.23
신장	5.09±2.16	3.21±0.32
이자	0.24±0.12	0.07±0.00
근육	0.20±0.13	0.15±0.03
뼈	0.27±0.05	0.24±0.13
뇌	0.03±0.00	0.02±0.00
안구	0.20±0.03	0.06±0.02
종양	1.57±0.66	0.69±0.14
피부	0.60±0.08	0.25±0.01
종양/혈액 비율	3.37±0.30	3.49±1.07
종양/근육 비율	8.28±1.41	4.73±2.00

[0124]

상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물은 종양에 대한 친화력이 높아 흑색종에 고농도로 축적되는 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 착화합물은 마우스에 투여되고 60분이 경과한 후, 다른 장기 및 혈액에 대하여 1 %ID/g 이하의 낮은 축적률을 나타내는 반면, 종양 및 신장에 대하여 각각 1.57±0.66 %ID/g 및 5.09±2.16 %ID/g의 높은 축적률을 나타내는 것을 알 수 있다. 또한, 120분이 경과한 후, 신장에 대하여 3.21±0.32 %의 축적률을 나타낼 뿐, 나머지 장기에서는 약 0.7 %ID/g의 낮은 축적률을 나타내는 것을 알 수 있다. 나아가, 핵의학적 영상의 백그라운드가 되는 근육에 대한 종양의 축적률은 8.28±1.41 %ID/g의 높은 축적비를 나타내었다. 이로부터, 본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물이 종양에 대한 높은 친화력을 가져 신체에 투여된 이후 종양에 고농도로 축적되는 것을 알 수 있으며, 또한 물에 대한 용해도가 우수하여 시간이 경과함에 따라 종양에 축적되어 있던 착화합물 및 신체에 소량 잔류되어 있던 착화합물이 모두 신장을 통해 배출되는 것을 알 수 있다.

[0125]

따라서, 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 갈륨(⁶⁸Ga)과 안정적으로 착화합물을 형성하며, 제조된 착화합물은 피부암 세포에 대한 선택적 축적률이 우수하고, 물에 대한 용해도가 뛰어나 신체에 투여 후 모두 신장을 통해 배출되므로 인체에 안전하다. 또한, 근육에 대한 피부암 세포의 축적률이 우수하여 핵의학적 영상 진단 효율이 뛰어나므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등

의 피부암 진단용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0126]

<실험예 3> 양전자방출단층촬영(PET) 평가

[0127]

본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물의 양전자방출단층촬영(PET)을 통한 핵의학적 영상진단 효율 및 안전성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0128]

우측 대퇴부에 B16F10 세포주를 이식한 종양이식 C57BL/6 마우스 모델의 꼬리정맥에 상시 실시예 3에서 얻은 착화합물(100 mCi)을 정맥투여한 후, 30 분, 60 분 및 120 분에 양전자방출단층촬영(PET) 영상을 획득하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0129]

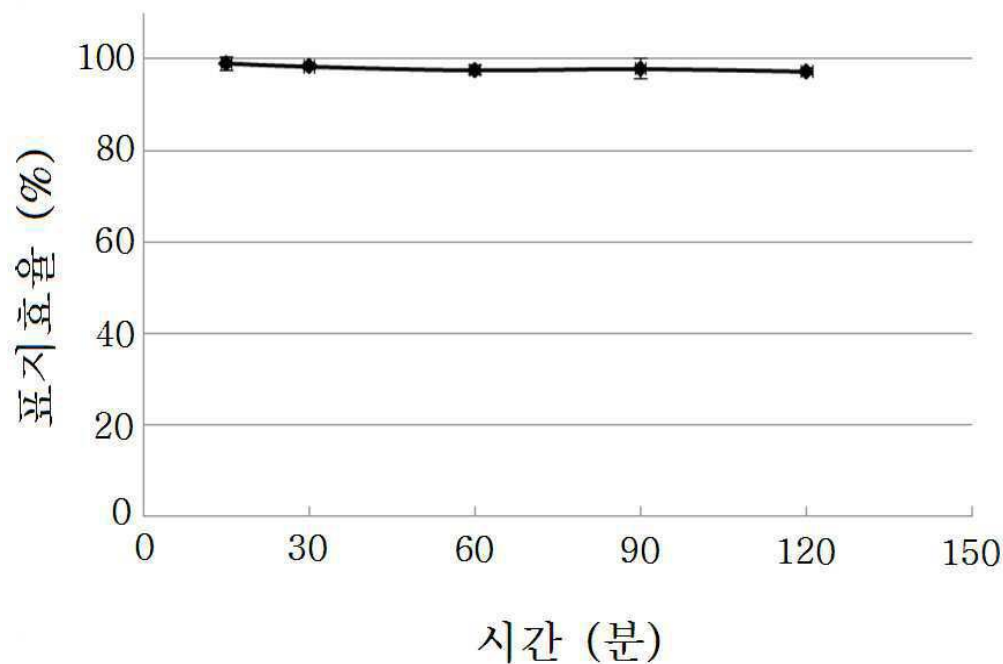
도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 갈륨(⁶⁸Ga)이 표지된 착화합물은 피부암에 진단을 위한 양전자방출단층촬영(PET)에 유용하게 사용될 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 착화합물은 꼬리 정맥투여 30분 경과 이후, 시간이 지남에 따라 피부 종양세포에 축적되어 피부암의 위치 및 크기가 보다 정확하게 촬영되었다. 이로부터, 본 발명에 따른 착화합물은 피부암 진단 시, 정확한 핵의학적 진단 영상을 얻을 수 있는 것을 알 수 있다.

[0130]

따라서, 본 발명에 따른 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 갈륨(⁶⁸Ga)과 안정적으로 착화합물을 형성하며, 제조된 착화합물은 피부암 세포에 대한 선택적 축적률이 우수할 뿐만 아니라, 신장을 통해 모두 배출되므로 인체에 안전하다. 또한, 근육에 대한 피부암 세포의 축적률 및 투여 경과시간에 따른 축적률이 우수하여 피부암 세포의 위치 및 크기를 보다 정확하게 진단할 수 있으므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 악성 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등의 피부암 진단용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면

도면1



도면2

