

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2016년 7월 14일 (14.07.2016)



(10) 국제공개번호  
WO 2016/111602 A2

- (51) 국제특허분류:  
C07D 403/06 (2006.01) A61K 49/04 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)  
C07D 209/56 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/000236
- (22) 국제출원일: 2016년 1월 11일 (11.01.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2015-0003415 2015년 1월 9일 (09.01.2015) KR
- (71) 출원인: 차의과학대학교 산학협력단 (COLLEGE OF MEDICINE POCHON CHA UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 11160 경기도 포천시 해룡로 120, 차의과학대학교내 (동교동), Gyeonggi-do (KR). 주식회사 차메디텍 (CHAMEDITECH CO., LTD) [KR/KR]; 34025 대전시 유성구 테크노 2로 199, 102호, 103호 (용산동,미건테크노월드), Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 윤태종 (YOON, Tae Jong); 16500 경기도 수원시 영통구 광고중앙로 37번길 41, 302호 (원천동),

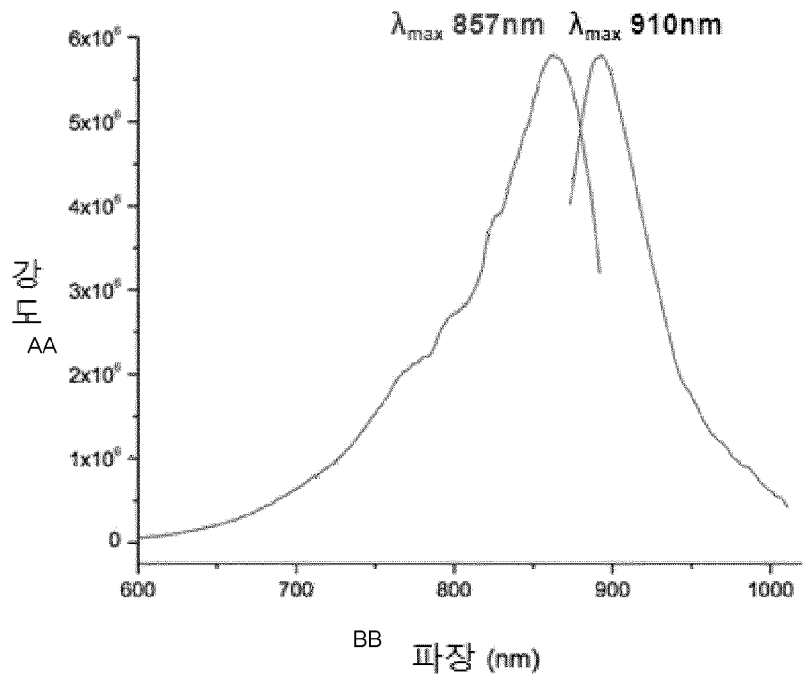
Gyeonggi-do (KR). 정광희 (CHUNG, Kwang Hoe); 13587 경기도 성남시 분당구 불정로 362, 626동 1204호 (서현동, 효자촌럭키아파트), Gyeonggi-do (KR). 서정범 (SEO, Jeongbeob); 13216 경기도 성남시 중원구 둔촌대로 541번길 29 (상대원동), Gyeonggi-do (KR). 강신욱 (KANG, Sin Wook); 13532 경기도 성남시 분당구 판교역로 100, 602동 902호 (백현동, 백현마을 6단지 아파트), Gyeonggi-do (KR). 이광형 (LEE, Kwang Hy-uong); 03709 서울시 서대문구 수색로 100, 302동 904호 (북가좌동, DMC 래미안 e편한세상), Seoul (KR). 권용수 (KWON, Yong Su); 12771 경기도 광주시 오포읍 문형산길 83-1, B동 204호, Gyeonggi-do (KR). 전해선 (JEON, Hye Sun); 16975 경기도 용인시 기흥구 기흥로 38번길 54, 103동 103호 (구갈동, 안골마을롯데캐슬 아파트), Gyeonggi-do (KR). 이채운 (LEE, Chae Woon); 08307 서울시 구로구 도림로 22길 8 (구로동, 이화우성 아파트), Seoul (KR). 김진성 (KIM, Jin Sung); 13216 경기도 성남시 중원구 둔촌대로 541번길 29, 3층 (상대원동), Gyeonggi-do (KR).

- (74) 대리인: 특허법인 남앤드남 (NAM & NAM WORLD PATENT & LAW FIRM); 04515 서울시 중구 서소문로 117 (서소문동, 대한항공빌딩 3층), Seoul (KR).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL ORGANIC COMPOUND, NEAR-INFRARED FLUORESCENT CONSTANT MEDIUM CONTAINING SAME, AND METHOD FOR NANO-GRANULATING CONSTANT MEDIUM

(54) 발명의 명칭: 신규 유기 화합물 및 이를 포함하는 근적외선 형광 조영제, 그리고 조영제의 나노입자화 방법



(57) Abstract: The present invention relates to a novel organic compound, a near-infrared fluorescent constant medium containing the same, and a method for nano-granulating the constant medium.

(57) 요약서: 본 발명은 신규 유기 화합물 및 이를 포함하는 근적외선 형광 조영제, 그리고 이들의 나노입자화 방법에 관한 것이다.

AA ... Intensity  
BB ... Wavelength (nm)

WO 2016/111602 A2



(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,

KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

## 명세서

### 발명의 명칭: 신규 유기 화합물 및 이를 포함하는 근적외선 형광 조영제, 그리고 조영제의 나노입자화 방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 신규 유기 화합물 및 이를 포함하는 근적외선 형광 조영제, 그리고 조영제의 나노입자화 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 질병을 치료하는 데 있어서, 질병의 초기 단계에 생체내의 질병으로 인해 야기되는 형태학적이고 기능적인 변화를 탐지하는 것이 중요하다. 특히 암을 치료할 때, 종양의 부위와 크기는 효과적인 치료 설계의 상당히 중요한 결정 요인이다. 이러한 목적으로 공지된 방법은 천공 등에 의한 생체검사 및 X-선 영상, MRI, 초음파 영상 등과 같은 영상화 진단법이 있다. 생체검사는 최종 진단에는 효과적이거나, 동시에 시험 피검자를 큰 부담에 놓이게 하며, 병소 내의 시간-경과 변화를 추적하는 데 적합하지 않다. X-선 영상 및 MRI는 방사선 및 전자기파에 시험 피검자를 부득이하게 노출시킨다. 또한, 상기 언급된 바와 같이 종래의 영상화 진단법은 복잡한 조작과 측정 및 진단에 장시간을 필요로 한다. 또한, 상기 목적으로 사용되는 대부분의 장비는 조작하는 동안에 이러한 방법을 적용하는 데 어려움이 있다.
- [3] 영상 진단법 중 하나는 형광 영상화이다(Lipsn R. L. et al., J. Natl. Cancer Inst., 26, 1-11 (1961)). 이 방법은 조영제로서, 특정 파장을 가지는 여기 광에 노출시켜 형광을 방출하는 물질을 사용하였다. 이에, 신체는 체외에서 여기 광에 노출되며, 체내의 형광 조영제로부터 방출되는 형광이 감지된다.
- [4] 상기 형광 조영제는 예를 들어, 종양에 축적되는 헤마토포르피린과 같은 포르피린 화합물일 수 있으며, 이는 광역학적 치료법 (PDT)에 사용된다. 다른 예로는 포토프린과 벤조포르피린이 있다(Lipsn R.L. et al., 상기 문헌, Meng T.S. et al., SPIE, 1641, 90-98 (1992), WO84/04665 등 참조). 상기 화합물들은 PDT에 요구되는 것이기 때문에 원래 PDT에 사용되며, 광독성을 가진다. 결국, 이들은 바람직한 진단 제제가 아니다.
- [5] 반면, 플루오레스세인, 플루오레스카민 및 리보플라빈과 같은 공지된 형광 염료를 사용한 망막 순환 미세혈관조영법이 공지되어 있다(미국등록특허 제4,945,239호). 상기 형광 염료는 400 내지 600 nm의 가시 광선 영역에서 형광을 방출한다. 이 영역에서, 생체 조직을 통한 광 투과도는 매우 낮으며, 신체의 깊숙한 부분의 병소의 탐색은 거의 불가능하다.
- [6] 또한, 형광 조영제로서, 시아닌 화합물의 사용은 인도시아닌 그린(이하, 약어 ICG로 나타냄)을 포함하고, 이는 간 기능 및 심장의 박동을 측정하는 데 사용되며, 이는 문헌 [Haglund M.M. et al, Neurosurgery, 35, 930 (1994), Li, X. et al.,

SPIE, 2389, 789-797 (1995)]에 기재되어 있다. 시아닌 화합물은 근적외광 영역 (700 내지 1300 nm)에서 흡수를 나타낸다.

- [7] 근적외광은 생체 조직을 통한 고투과도를 나타내며, 이는 약 10 mm 크기의 두개골을 통과할 수 있다. 이로 인해, 임상 의약에 있어서의 관심이 점차 증대되어 왔다.
- [8] 예를 들어, 매질의 광학 투과성을 이용한 광학 CT 기술은 신규 기술로서 임상 분야에서 꾸준히 관심이 있어 왔다. 이는 근적외광이 생체를 통과할 수 있고, 체내의 산소 농도 및 순환을 모니터링하는 데 사용될 수 있기 때문이다.
- [9] 시아닌 화합물은 근적외선 영역에서 형광을 방출한다. 이 영역에서의 형광은 생체 조직을 통과할 수 있으며, 형광 조영제로서의 잠재력을 제공한다. 다양한 시아닌 화합물이 최근 발달되어 왔으며, 형광 조영제로서 시도되어 왔다(국제특허공보 제1996-17628호).
- [10] 그러나, 물에서 충분한 용해도를 가지고, 생체에서 안전할 뿐 아니라 병든 조직과 정상 조직을 구별해 내는 능력 (표적 부위를 영상화하여 선별)을 가지는 제제는 존재하지 않는다.

**발명의 상세한 설명**

**기술적 과제**

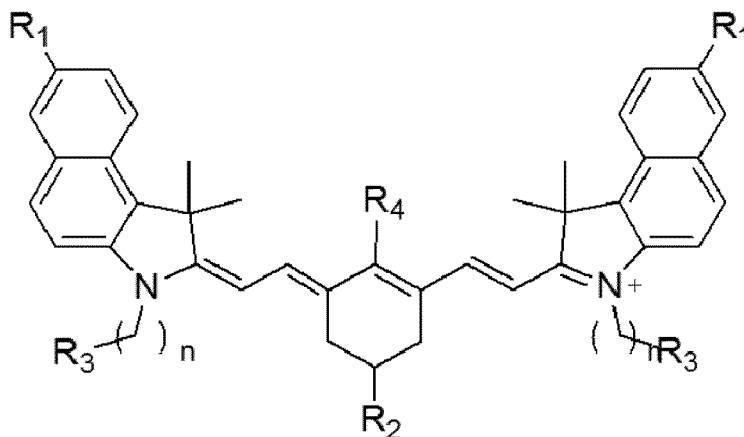
- [11] 본 발명의 목적은 근적외선 영역대의 흡수파장과 발광파장을 갖는 신규 화합물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 물에서 충분한 용해도를 가지면서, 생체 내에서 안전할 뿐만 아니라, 표적 부위를 영상화하여 선별하는 능력을 가지는 조영제를 제공하는 것이다.

**과제 해결 수단**

- [13] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.

[14]

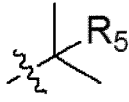
[15] [화학식1]



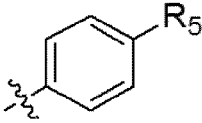
- [16] 상기 식 중,

[17] R<sub>1</sub>은 각각 독립적으로 -Br, -SO<sub>3</sub>H 또는 -OMe로부터 선택되고;

[18] R<sub>2</sub>는 -R<sub>5</sub>,



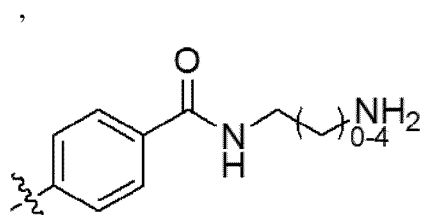
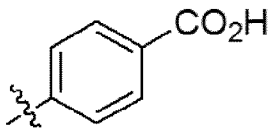
또는



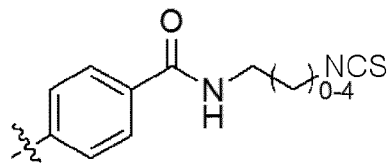
이며(이 때, R<sub>5</sub>는 -H, -CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 알킬기, 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬에스테르기임);

[19] R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 -SO<sub>3</sub>H, -CO<sub>2</sub>H, 또는 -Me로부터 선택되고;

[20] R<sub>4</sub>는 -Cl 또는 -S-R<sub>6</sub>이고(이 때, R<sub>6</sub>는



또는



임);

[21] n은 0 내지 4이다.

[22]

[23] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근적외선 형광 조영제에 관한 것이다.

### 발명의 효과

[24] 본 발명에 따른 신규 화합물은 기존의 인도시아닌 그린(ICG) 화합물 보다 장파장의 흡수파장과 발광파장을 가지는 장점이 있다. 따라서 본 발명에 따른 신규 화합물을 포함하는 조영제는 생물학적 조직을 통과하는 투과성이 우수하고, 조영제로 이용시 우수한 영상 심도를 가져 생체의 깊은 부분의 병소의 검출이 가능하다는 장점이 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [25] 도 1 내지 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 합성식을 나타낸 것이다.
- [26] 도 7은 본 발명의 일 구현예에 따른 근적외선 형광 조영제 제조 방법의 모식도이다.
- [27] 도 8은 제조예 1에 따라 제조된 나노 코어-셸 입자의 TEM 사진이다.
- [28] 도 9는 제조예 1에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제의 흡수파장 및 발광파장을 나타낸 것이다.
- [29] 도 10은 제조예 1 내지 4에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제의 노말라이즈 인텐시티(normalized intensity)를 나타낸 것이다.
- [30] 도 11은 제조예 1 및 4에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제의 물에 대한 분산성 평가 결과를 나타낸 것이다.
- [31] 도 12는 제조예 1에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제를 닭 가슴살에 틱으로 꽂아 놓은 사진이다.
- [32] 도 13은 제조예 1에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제를 닭 가슴살에 틱으로 꽂아 놓고, 광음향(photo-acoustic) 분광장치를 활용하여 형광 분석한 결과이다.

**발명의 실시를 위한 형태**

[33] 이하, 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 본 발명은 다양한 형태로 변경되어 구현될 수 있으며, 여기에서 설명하는 구현예에 한정되는 것은 아니다.

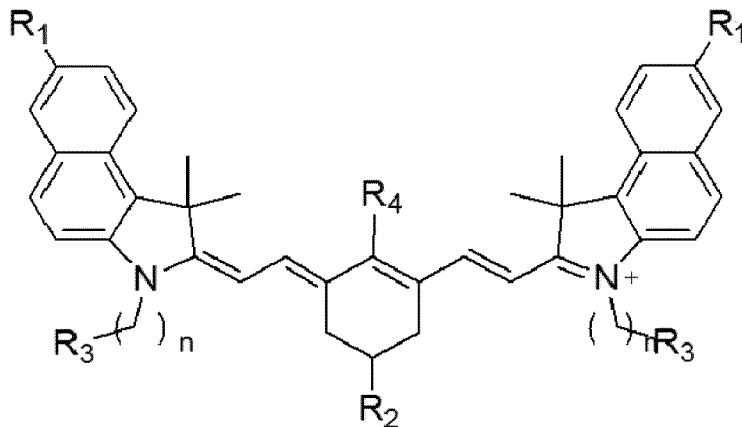
[34]

[35] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.

[36]

[37] [화학식 1]

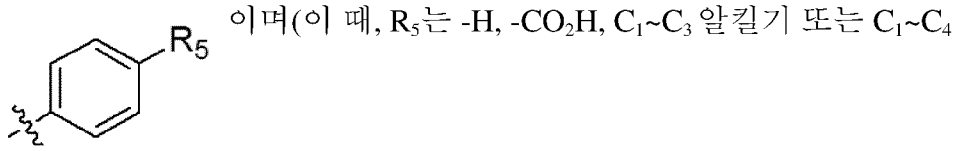
[38]



[39] 상기 식 중,

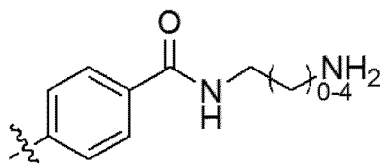
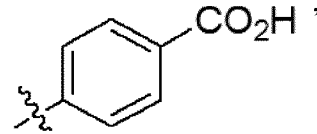
[40] R<sub>1</sub>은 각각 독립적으로 -Br, -SO<sub>3</sub>H 또는 -OMe로부터 선택되고;

[41]

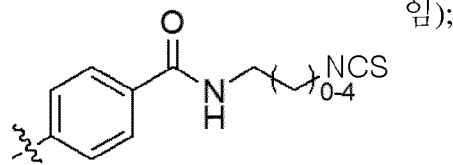


[42] R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 -SO<sub>3</sub>H, -CO<sub>2</sub>H 또는 -Me로부터 선택되고;

[43] R<sub>4</sub>는 -Cl 또는 -S-R<sub>6</sub>이고(이 때, R<sub>6</sub>는



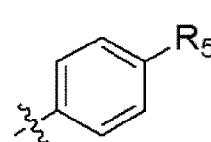
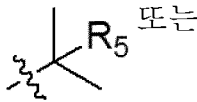
또는



[44] n은 0 내지 4이다.

[45]

[46] 상기 R<sub>4</sub>가 -S-R<sub>6</sub>일 때, R<sub>2</sub>는

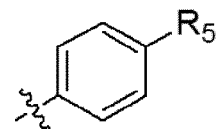
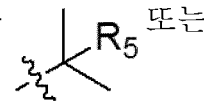


-Me일 수 있다.

[47]

[48]

[49] 상기 R<sub>4</sub>가 -Cl일 때, R<sub>1</sub>는 -OMe일 수 있고, R<sub>2</sub>는



일 수 있다.

[50]

[51] 바람직하게, 상기 화학식 1은

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-설포-1H-벤조[e]인도-1-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트;

[52] 7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;

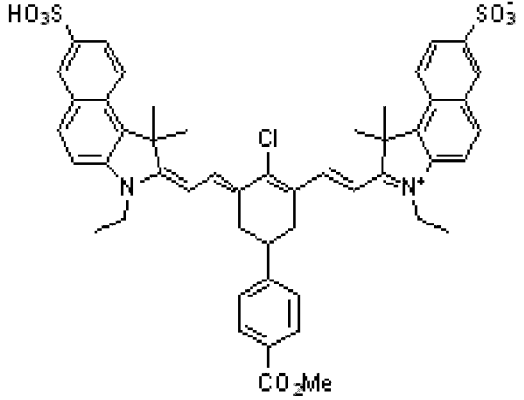
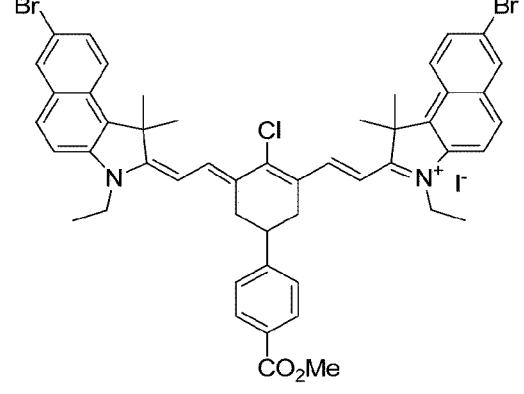
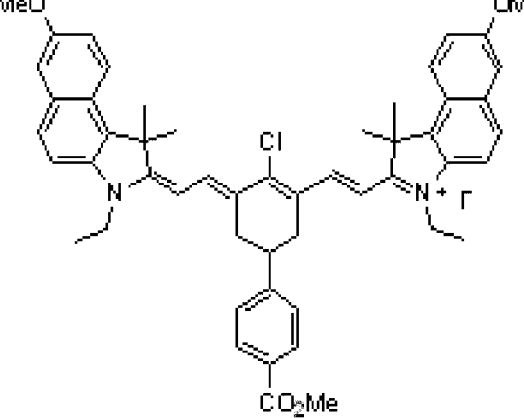
[53] 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;

- [54] 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트;
- [55] 7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;
- [56] 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;
- [57] 2-((E)-2-((E)-2-(4-카르복시페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트;
- [58]
- [59] 4-((E)-6-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-2-일)비닐)-4-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐티오)벤조에이트;
- [60] 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;
- [61] 3-에틸-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-(4-(2-이소티오시안토에틸카바모일)페닐티오)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;
- [62] 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;
- [63] 3-에틸-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-(4-(2-이소티오시안토에틸카바모일)페닐티오)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;
- [64] 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드; 및
- [65] 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-5-tert-부틸-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[66]

[67] [표 1]

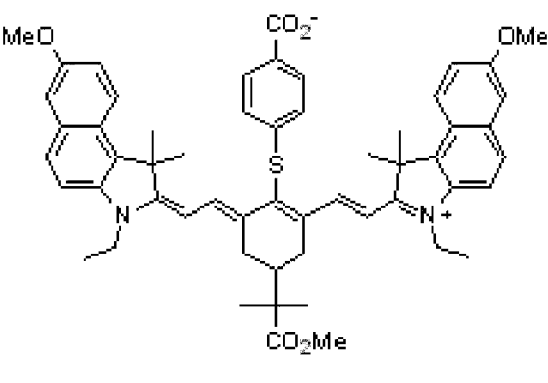
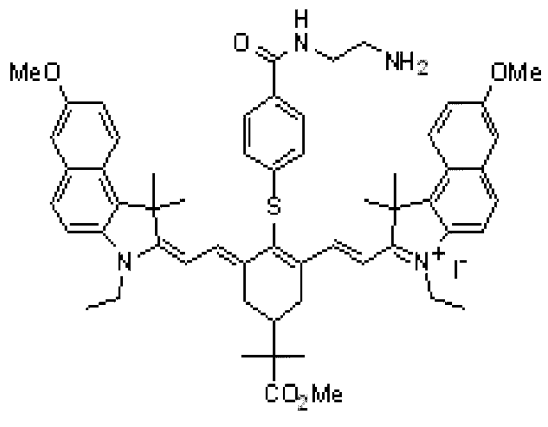
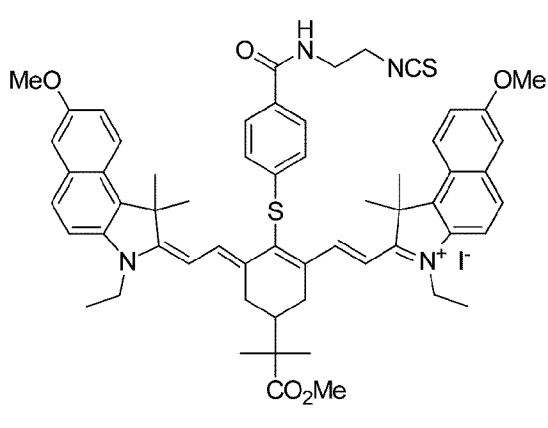
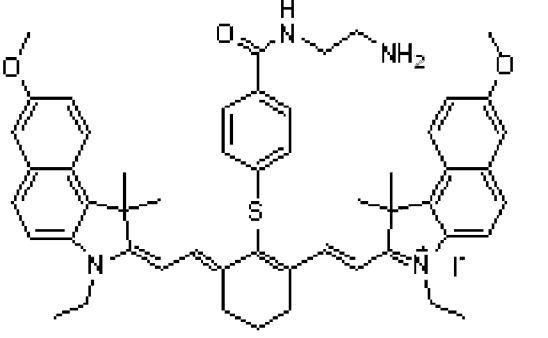
[68]

화합물	구조식	이름	흡수/ 발광파장 (측정시 용매)
화합물 A (실시 예 1)		2-((E)-2-((E)-2-클로로-3- -((E)-2-(3-에틸-1,1-디메 틸-7-설폰-1H-벤조[e]인도 -1-2(3H)-일리덴)에틸리덴 )-5-(4-(메톡시카보닐)페 닐)시클로헥스 -1-에닐)비닐)-3-에틸 -1,1-디메틸 -1H-벤조[e]인돌륨-7-술포 네이트	833nm/ 865nm (DMSO)
화합물 B (실시 예 2)		7-브로모-2-((E)-2-((E)-3- -((E)-2-(7-브로모-3-에틸 -1,1-디메틸-1H-벤조[e]인 돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴 )-2-클로로-5-(4-(메톡시 카보닐)페닐)시클로헥스-1 -에닐)비닐)-3-에틸-1,1- 디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드	831nm/ 863nm (DMSO)
화합물 C (실시 예 3)		2-((E)-2-((E)-2-클로로-3- -((E)-2-(3-에틸-7-메톡시 -1,1-디메틸-1H-벤조[e]인 돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴 )-5-(4-(메톡시카보닐)페 닐)시클로헥스-1-에닐)비 닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1- 디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드	843nm/ 876nm (DMSO)

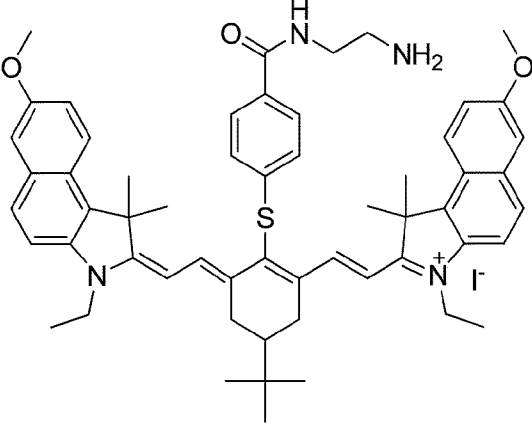
[69]

<p>화합물 D (실시 예 4)</p>		<p>2-((E)-2-((E)-2-클로로-3- -((E)-2-(3-에틸-1,1-디메 틸-7-술폰-1H-벤조[e]인돌 -2(3H)-일리덴)에틸리덴)- 5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥 소프로판-2-일)시클로헥스 -1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1 -디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 -7-술포네이트</p>	<p>833nm/ 861nm (DMSO)</p>
<p>화합물 E (실시 예 5)</p>		<p>7-브로모-2-((E)-2-((E)-3- -((E)-2-(7-브로모-3-에틸 -1,1-디메틸-1H-벤조[e]인 돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴 )-2-클로로-5-(1-메톡시-2 -메틸-1-옥소프로판-2-일) 시클로헥스-1-에닐)비닐)- 3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤 조[e]인돌륨 아이오다이드</p>	<p>833nm/ 865nm (DMSO)</p>
<p>화합물 F (실시 예 6)</p>		<p>2-((E)-2-((E)-2-클로로-3- -((E)-2-(3-에틸-7-메톡시 -1,1-디메틸-1H-벤조[e]인 돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴 )-5-(1-메톡시-2-메틸-1- 옥소프로판-2-일)시클로헥 스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7 -메톡시-1,1-디메틸-1H-벤 조[e]인돌륨 아이오다이드</p>	<p>843nm/ 881nm (DMSO)</p>
<p>화합물 G (실시 예 7)</p>		<p>2-((E)-2-((E)-2-(4-카르 복시페닐티오)-3-((E)-2-( 3-에틸-1,1-디메틸-7-술폰 -1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일 리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡 시-2-메틸-1-옥소프로판-2 -일)시클로헥스-1-에닐)비 닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H -벤조[e]인돌륨-7-술포네 이트</p>	<p>849nm/ 883nm (DMSO)</p>

[70]

<p>화합물 H (실시 예 8)</p>		<p>4-((E)-6-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2-일)비닐)-4-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐티오)벤조에이트</p>	<p>857nm/ 900nm (DMSO)</p>
<p>화합물 I (실시 예 9)</p>		<p>2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드</p>	<p>857/ 889nm (DMSO)</p>
<p>화합물 J (실시 예 10)</p>		<p>3-에틸-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-(4-(2-이소티오시안토에틸카바모일)페닐티오)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드</p>	<p>856/ 905nm (DMSO)</p>
<p>화합물 K (실시 예 11)</p>		<p>2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[c]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드</p>	<p>857nm/ 901nm (DMSO)</p>

[71]

<p>화합물 L (실시 예 12)</p>		<p>2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-5-tert-부틸-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드</p>	<p>857nm/ 896nm (DMSO)</p>
------------------------------------	---	--	------------------------------------

[72]

[73]

[74]

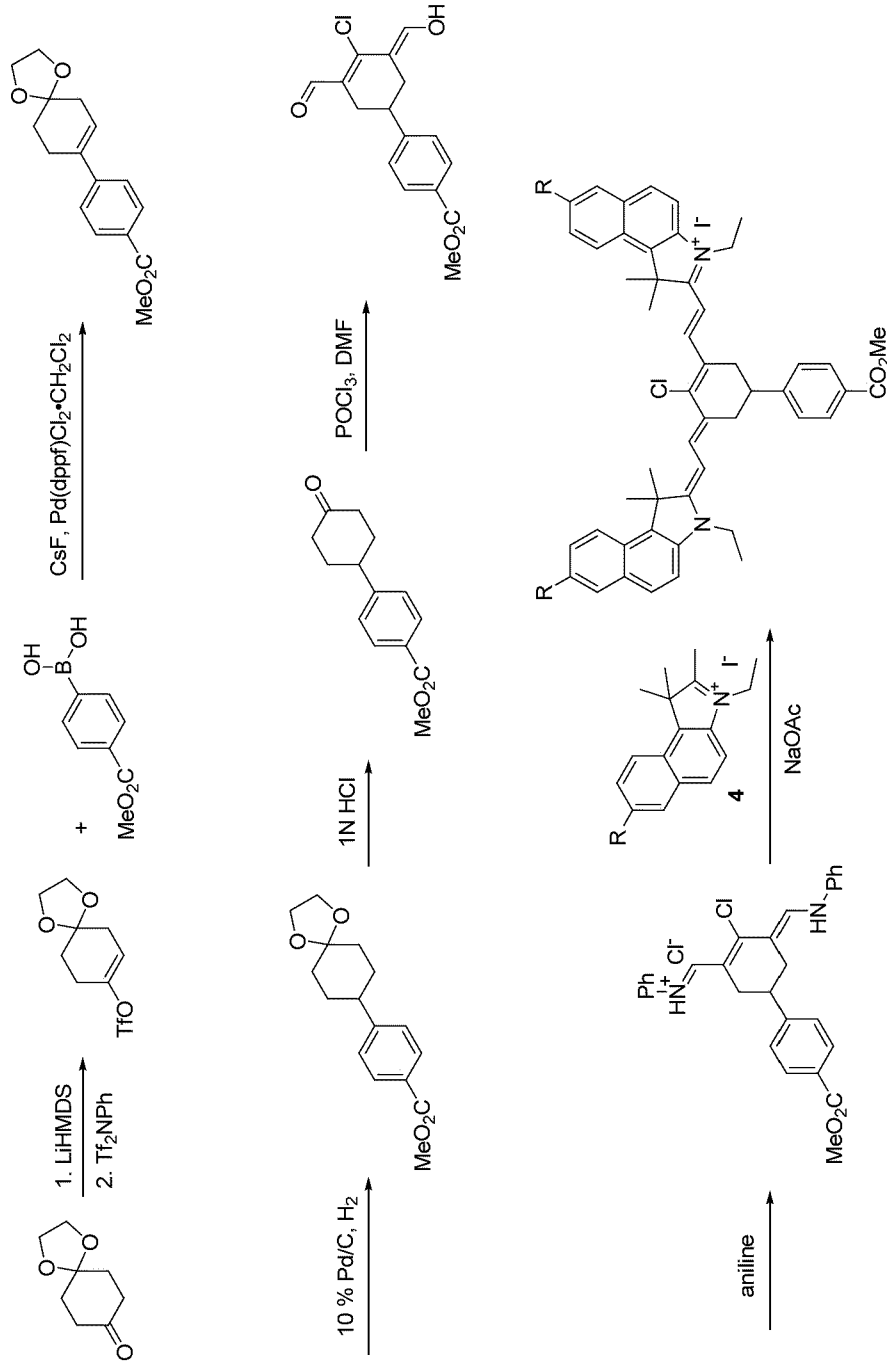
[75] 상기 표에서 확인하실 수 있는 바와 같이, 본 발명의 상기 언급된 화합물은 흡수파장이 830nm 이상, 바람직하게는 855nm 이상이고, 발광파장은 860nm, 바람직하게는 890nm 이상을 갖는다.

[76]

[77] 한편, 상기 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 다양한 방법으로 제조될 수 있는데, 예를 들어, 하기 합성식 1 내지 6에 따라 제조될 수 있다.

[78] [합성식 1]

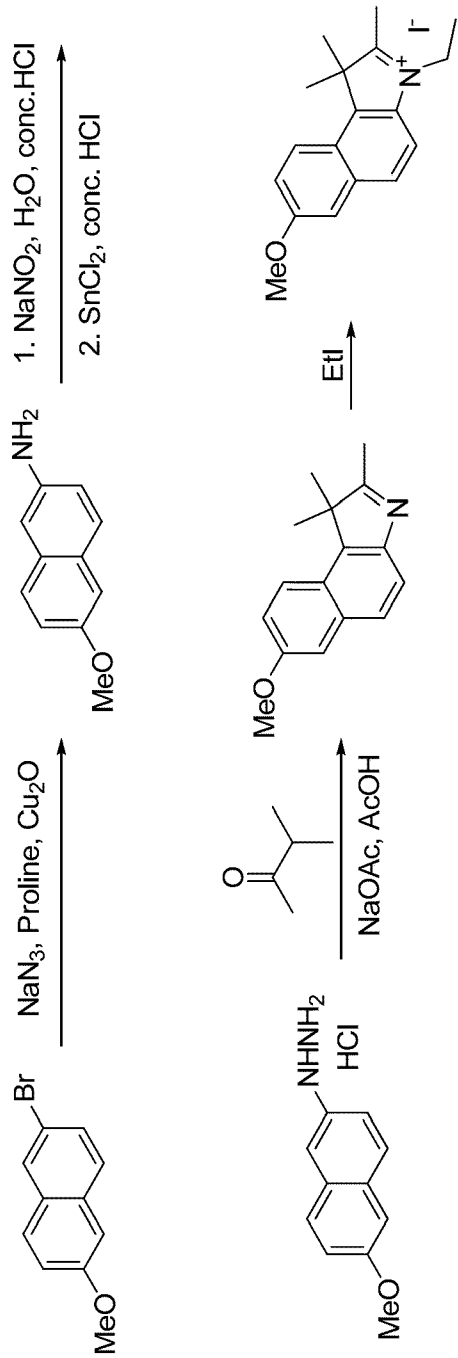
[79]



[80]

[81] [합성식 2]

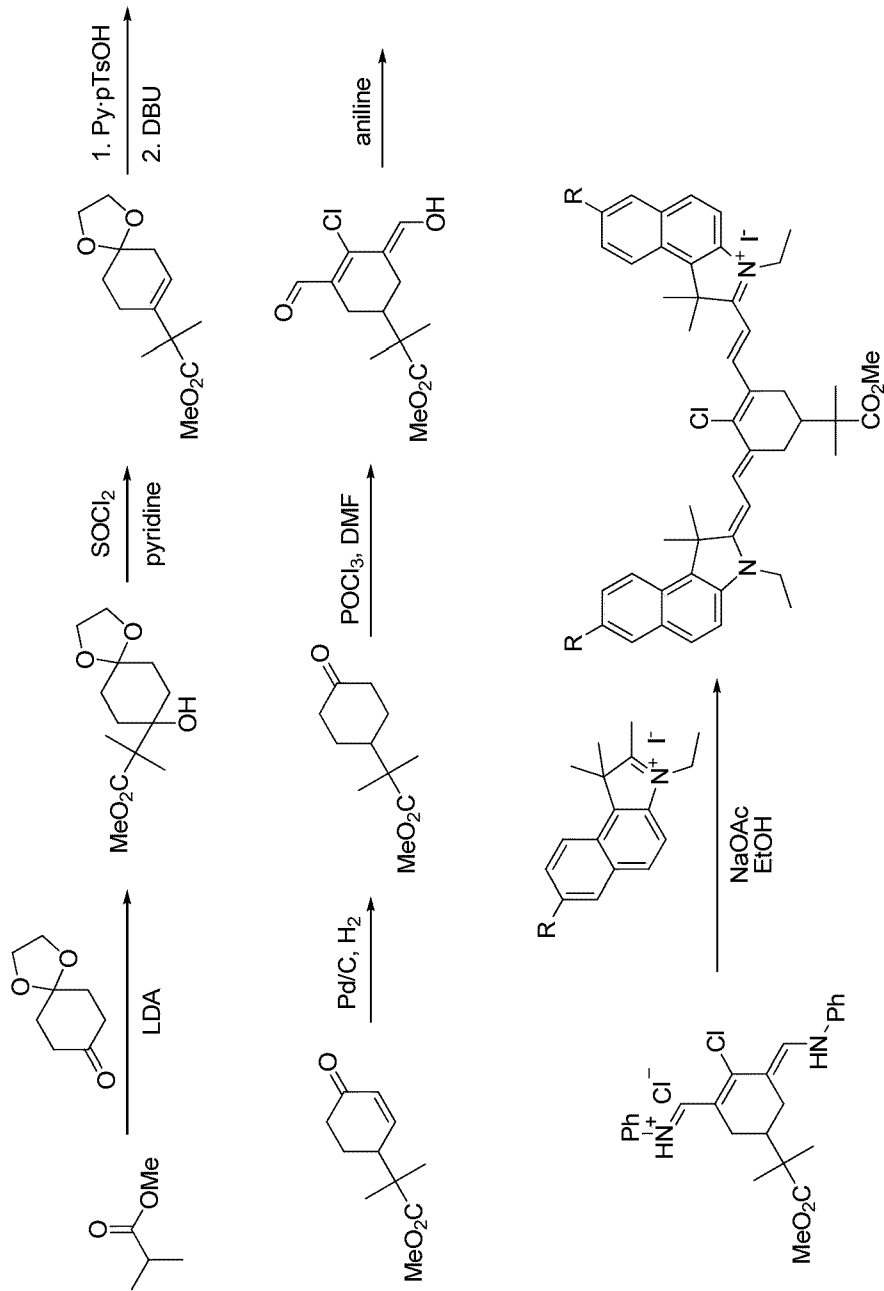
[82]



[83]

[84] [합성식 3]

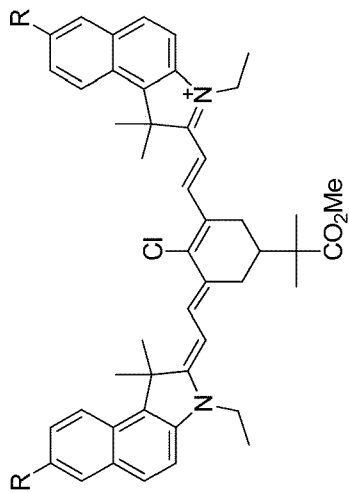
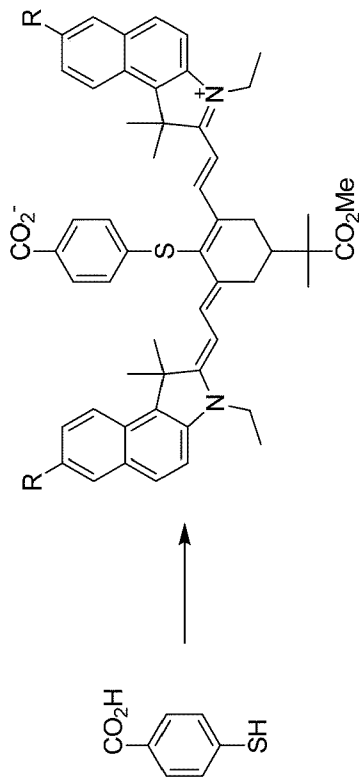
[85]



[86]

[87] [합성식 4]

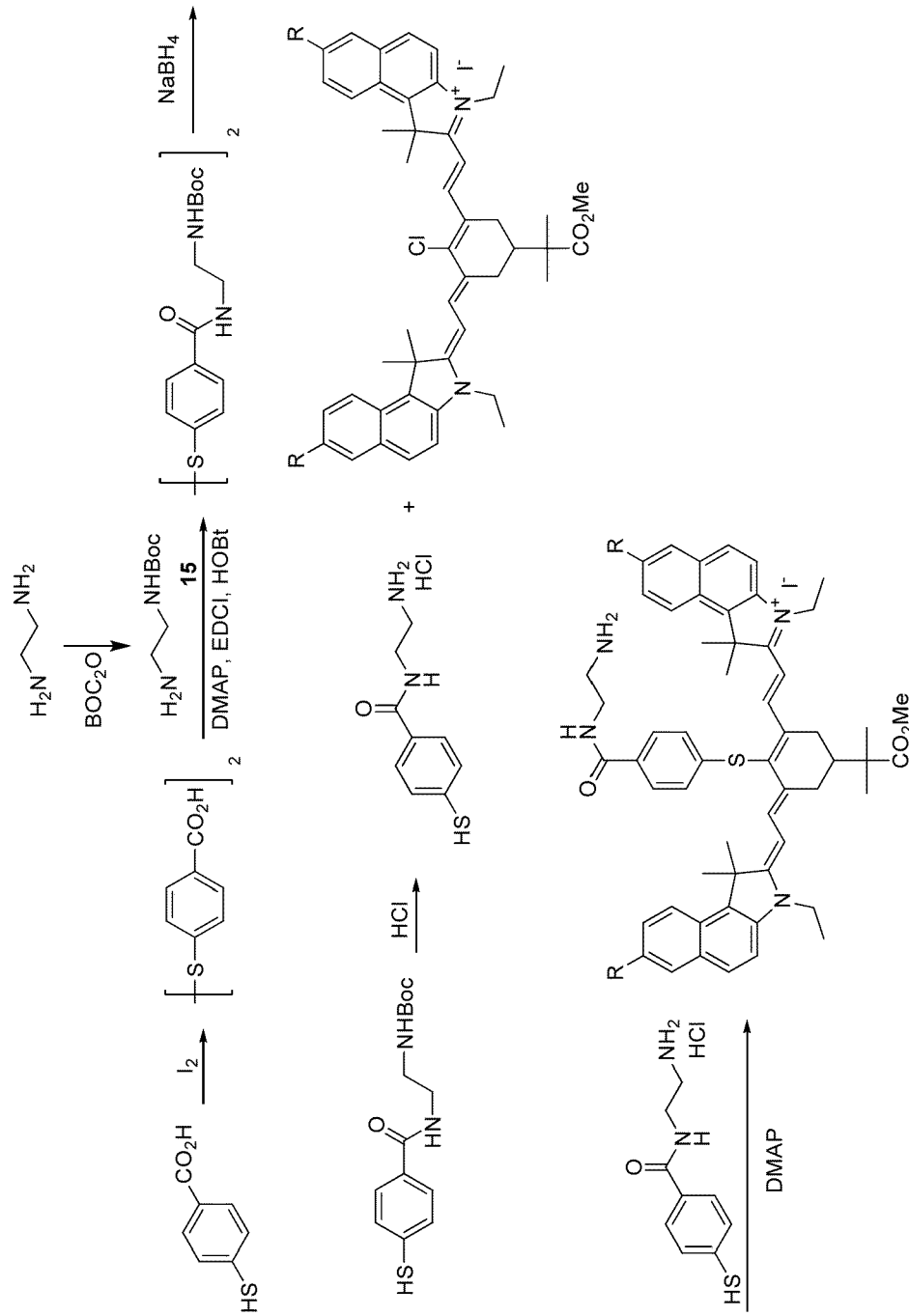
[88]



[89]

[90] [합성식 5]

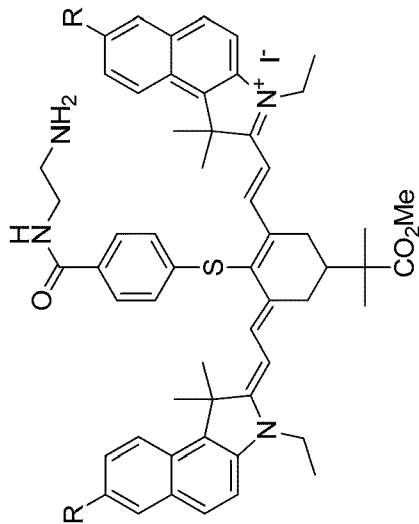
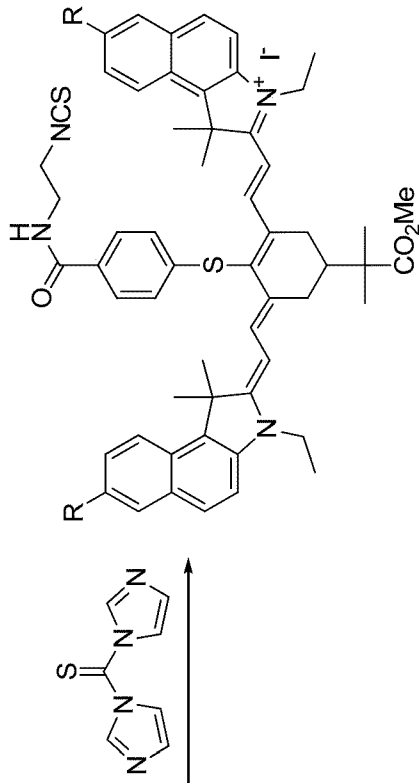
[91]



[92]

[93] [합성식 6]

[94]



[95]

[96] 다른 구현예에서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적 허용 가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 근적외선 형광 조영제에 관한 것이다.

[97] 본 발명의 근적외선 형광 조영제는 근적외선 영역에서 형광을 방출하는 조영제를 의미한다.

[98] 본 발명의 근적외선 형광 조영제는 화학식 1의 화합물 또는 약제학적 허용 가능한 그의 염을 단독으로 또는 조합하여 함유될 수 있다. 약제학적 허용 가능한 그의 염에는 암모늄 염, 칼륨 염, 요오드 염 등이 있으나, 이것으로 본

발명이 제한되는 것은 아니다.

[99] 본 발명의 근적외선 형광 조영제는 종양 영상화용이거나 혈관 조영법용인 근적외선 형광 조영제일 수 있다.

[100] 본 발명의 근적외선 형광 조영제는 용액 상에서 상기 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 코어; 및 지질을 포함하는 셸을 포함하는 코어-셸 구조의 입자를 포함하는 것이 바람직하다.

[101] 이 때, 나노 코어-셸 입자의 크기는 10nm 내지 500nm, 보다 바람직하게는 10nm 내지 100nm일 수 있는데, 이렇게 입자를 나노미터화 한 경우, 암세포에 타게팅 되었을 때 형광 인텐시티가 증가하고(EPR, enhanced permeability and retention)이 있고, 광분해 현상(photo-beaching)이 줄어들어, 우수한 광학적 성질을 나타내는 장점이 있다.

[102] 상기 코어-셸 입자의 크기가 10nm 내지 500nm일 수 있다.

[103]

[104] 본 발명의 근적외선 형광 조영제에 포함되는 화학식 1의 화합물은 종래 공지된 물질보다 긴 흡수파장 및 발광파장을 갖기 때문에, 조영제로 사용시 영상 심도를 보다 높일 수 있고, 깊이 있는 암세포나 조직을 진단 및 수술할 수 있는 장점이 있다.

[105]

[106] 한편, 상기 조영제는 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 주사용 증류수, 약리 식염수, 링거 용액 등과 같이 용매 중에 현탁되거나 용해하여 포함 할 수 있다. 필요한 경우, 담체, 부형제 등과 같은 제약상 허용가능한 첨가제가 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 약리학적으로 허용가능한 전해질, 완충액, 세정제 및 삼투압 조절용 물질 및 안정성과 용해도를 개선시키는 물질 (예를 들어, 시클로덱스트린, 리포솜 등)을 포함한다. 또한 관련 분야에서 일반적으로 사용되는 다양한 첨가제가 사용될 수 있다. 본 발명의 근적외선 형광 조영제는 바람직하게는 제약학적 용도로 의도될 때 살균 과정을 통하여 제조된다.

[107]

[108] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표현되는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 유기 용매에 용해시키는 단계; 얻어진 용해물을 1차 아민기를 갖는 지질이 분산된 수용액에 적가하여 에멀전을 제조하고, 에멀전으로부터 유기 용매를 제거하여 나노 코어-셸 입자를 제조하는 단계; 및 제조된 나노 코어-셸 입자를 술포-석시니미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로hex산-1-카복실레이트 (Sulfo-SMCC)로 처리하는 단계를 포함하는 근적외선 형광 조영제의 제조방법에 관한 것이다.

[109]

[110] 상기 제조방법을 단계별로 상세히 설명하면 다음과 같다.

[111] 우선, 화학식 1로 표현되는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을

유기 용매에 용해시킨다. 이는 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물이 물에 잘 녹지 않기 때문이다.

- [112] 상기 유기 용매는 휘발성 유기 용매를 사용하는 것이 바람직하며, 그 이유는 추후에 용매를 제거하기 용이하기 때문이다. 휘발성 유기 용매는 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄올, 프로판올, 사염화탄소, 클로로메틸, DMSO, DMF, THF 또는 이들의 혼합물일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [113]
- [114] 그 다음, 얻어진 용해물을 1차 아민기를 갖는 지질이 분산된 수용액에 적가하여 에멀전을 제조하고, 에멀전으로부터 유기 용매를 제거하여 나노 코어-셀 입자를 제조한다.
- [115] 상기 1차 아민기를 갖는 지질은 예를 들어, 인지질일 수 있고, 보다 구체적으로 DPPC (1,2-Didecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), DEPE (1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DLPE (1,2-Dilauroyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DMPE (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DOPE (1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DSPE (1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), POPE (1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다. 지질이 1차 아민기를 갖어야 하는 이유는 암세포에 특이적 인지 가능한 항체, 펩타이드 등을 화학적 결합을 통해 도입하기 위함이다.
- [116] 상기 나노 코어-셀 입자의 크기는 10nm 내지 500nm인 것이 바람직하고, 10nm 내지 100nm인 것이 보다 바람직하다. 이렇게 입자를 나노미터화 한 경우, 암세포에 타게팅 되었을 때 형광 인텐시티가 증가하고(EPR, enhanced permeability and retention)이 있고, 광분해 현상(photo-beaching)이 줄어들어, 우수한 광학적 성질을 나타내는 장점이 있다.
- [117]
- [118] 그 다음, 제조된 나노 코어-셀 입자의 표면을 말레이미드기, 카르복실기 또는 아자이드기 중 하나 이상으로 개질시킨다. 이 때, 표면 개질은 술포-석시니미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(sulfo-SMCC), 3,6,9-트리옥사도데크-11-아인-1-올 메실레이트 및 11-아지도-3,6,9-트리옥사-1-운데카놀 메실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 개질제로 처리되는 것일 수 있다.
- [119]
- [120] 한편, 상기 조영제는 주사, 분무 또는 도포, 정맥내 (정맥, 동맥), 경구, 복강내, 경피, 피하내, 낭내 또는 기관지내로 생체에 투여될 수 있다. 바람직하게는 제제는 혈관내에 수성 제제, 유제 또는 현탁제의 형태로 투여된다.

- [121] 본 발명의 근적외선 형광 조영제의 투여는 투여가 최후 진단되는 부위의 검사를 가능케 하는 것에 특히 제한되지 않는다. 사용되는 근적외선 형광을 방출하는 화합물의 종류, 피검자의 나이, 체중 및 표적 기관 등에 따라 적절하게 조절된다. 전형적으로, 투여량은 상기 화합물의 양으로 0.1-100 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.5-20 mg/kg 체중이다.
- [122] 본 발명의 조영제는 인간을 제외한 다양한 동물에 적절하게 사용될 수 있다. 투여 형태, 경로 및 투여량은 표적 동물의 체중 및 질환 상태에 따라 적합하게 결정된다.
- [123] 본 발명의 근적외선 형광 조영제는 일반적으로 검출 표적에 투여되고, 검출 표적은 여기 광원으로부터의 여기 광에 노출된다. 이후, 상기 여기 광에 의해 여기되는 근적외선 형광 조영제로부터의 형광은 형광 검출기로 검출된다. 여기용 파장은 사용되는 근적외선 형광 조영제에 따라 다양한데, 본원발명의 상기 화합물은 근적외선 영역에서 형광을 효과적으로 방출하는 바, 우수한 생체투과능을 갖는다.

[124]

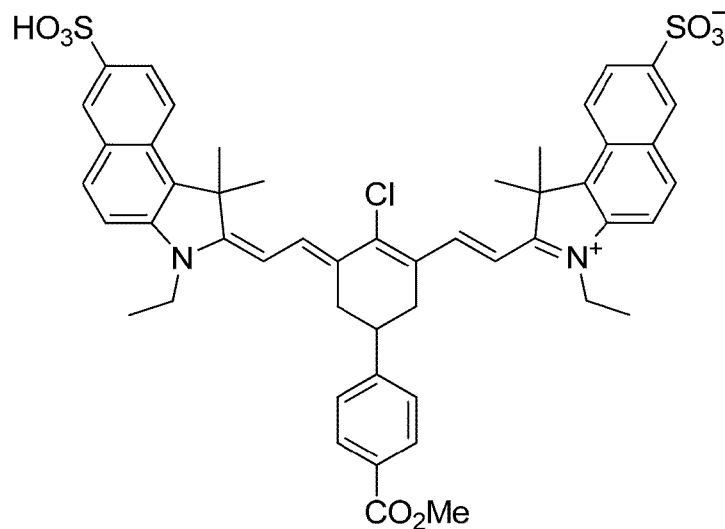
[125] <실시예 1>

[126] 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-설포-1H-벤조[e]인도-1-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트

[127]

[128] [화합물 A]

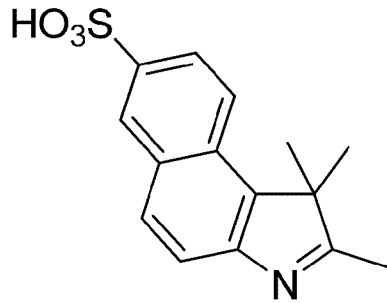
[129]



[130]

[131] 1-1: 1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌-7-술포산의 합성

[132]



[133]

[134] 1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌(1.00 g, 4.78 mmol) 및 황산 (3.69 ml, 69.3 mmol)의 혼합액을 140 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 교반액을 상온으로 냉각한 후, 얼음-물 혼합액에 붓고, 6 N NaOH 수용액을 이용하여 pH 3으로 조절하였다. 생성된 고체를 여과한 후, 물과 Et<sub>2</sub>O로 세척하였다. 얻어진 고체를 진공 건조하여 흰색고상의 1,1,2-트리메틸-1H-벤조 [e]인돌-7-술폰산 (682 mg, 2.36 mmol, 49.3%)을 수득하였다.

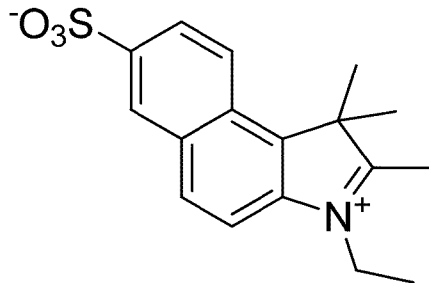
[135]

[136] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.63 (6H, s), 2.62 (3H, d, J=6.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14-8.18 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[137]

[138] 1-2 : 3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트의 합성

[139]



[140]

[141] 디메틸포름아미드(1 ml)에 1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌-7-술폰산(100 mg, 0.346 mmol), 아이오도에탄 (0.279 ml, 3.46 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(48 mg, 0.346 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 100 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 교반액을 실온으로 냉각한 다음, 진공 농축하고, 농축된 액을 에탄올로 재결정하여 3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트(190 mg, 0.429 mmol)를 수득하였다. 수득한 화합물은 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

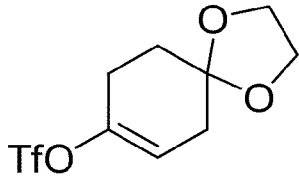
[142]

[143] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.50 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.75 (6H, s), 2.92 (3H, s), 4.61 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), , 8.32-8.37 (2H, m), 8.41 (1H, s).

[144]

[145] 1-3: 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성

[146]



[147]

[148] 테트라히드로퓨란 (20 ml)에 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온 (2.00 g, 12.8 mmol)을 용해한 후 -78 °C로 냉각하고, 1.06 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드/테트라히드로퓨란 용액 (14.5 ml, 15.4 mmol)을 적가하였다. 상기 반응액을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반한 후, 테트라히드로퓨란 (10 ml)에 용해한

1,1,1-트리플루오로-N페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포나마이드 (4.80 g, 13.5 mmol) 용액을 -78 °C에서 적가하였다. 반응액을 0 °C까지 서서히 승온한 후, 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응액에 물을 투입한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 진공 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (헥산:에틸아세테이트=9:1), 황색 오일 상의 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일 트리플루오로메탄술포네이트 (3.55 g, 12.3 mmol, 96%)를 수득하였다.

[149]

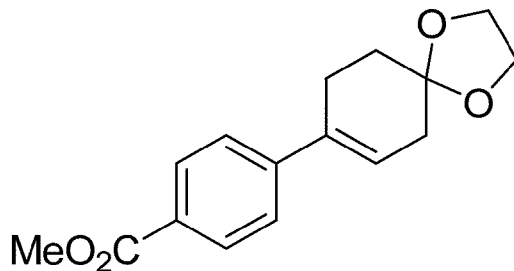
[150] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.40-2.42 (2H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 3.99 (4H, s), 5.65-5.67 (1H, m).

[151]

[152] 1-4: 메틸 4-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)벤조에이트의 합성

[153]

[154]



[155]

[156] 1,4-다이옥세인 (17 ml)에 용해한 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.00 g, 3.47 mmol)에 CsF (1.58 g, 10.4 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 첨가물 (142 mg, 0.173 mmol)을 투입한 후, 90 °C에서 3 시간

동안 가열하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축액을 에틸아세테이트에 용해하고, 용해한 액을 세라이트(Celite)를 통해 여과하였다. 여과된 액을 다시 진공 농축한 후, 농축된 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제(헥산:에틸아세테이트=4:1)하여, 흰색 고상의 메틸 4-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)벤조에이트(697 mg, 2.54 mmol, 73.2%)를 수득하였다..

[157]

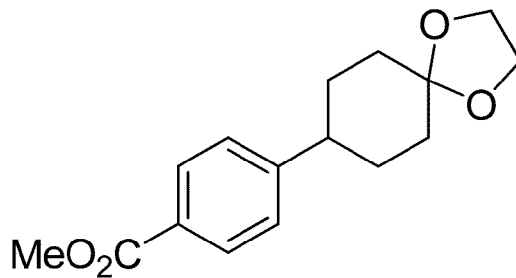
[158]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$ 1.94 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.48-2.52 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (4H, s), 6.00-6.13 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J=6.0$  Hz).

[159]

[160] 1-5: 메틸 4-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트의 합성

[161]

[162]



[163]

[164] 에틸아세테이트와 메탄올의 혼합액 (25.5 mL, 1:2)에 메틸 4-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)벤조에이트 (697 mg, 2.54 mmol) 및 10%의 Pd/C (174 mg)을 투입한 후, 45 psi 압력의 수소 대기 하에서 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 통해 용해한 후, 여과액을 진공 농축하여 회색 고상의 메틸 4-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트 (675 mg, 2.44 mmol, 96%)를 수득하였다. 수득한 화합물은 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[165]

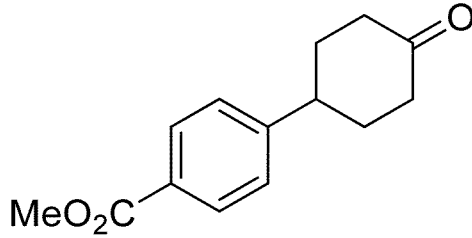
[166]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$ 1.66-1.88 (8H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.99 (4H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=8.0$  Hz).

[167]

[168] 1-6: 메틸 4-(4-옥소시클로헥실)벤조에이트의 합성

[169]

[170]



[171]

[172]

테트라히드로퓨란 (12 mL)에 용해한 메틸 4-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)벤조에이트 (675 mg, 2.44 mmol)에 1 M 염산 (6.11 ml, 6.11 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응액을 실온에서 39시간 동안 교반한 후, 진공 농축하였다. 농축액에 에틸아세테이트로 용해한 뒤, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 진공 농축하였다. 농축된 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제 (헥산:에틸아세테이트=4:1)하여 흰색 고상의 메틸 4-(4-옥소시클로헥실)벤조에이트 (352 mg, 1.52 mmol, 62.1%)를 수득하였다.

[173]

[174]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ1.91-2.02 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 2.50-2.56 (4H, m), 3.09 (1H, t, J=12.2 Hz), 3.91 (3H, s), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.0 Hz).

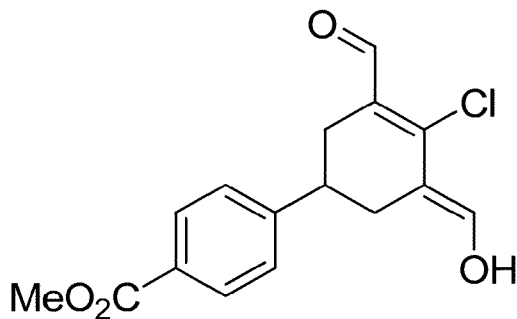
[175]

[176]

1-7: (E)-메틸 4-(4-클로로-3-포밀-5-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-3-에닐)벤조에이트의 합성

[177]

[178]



[179]

[180]

0 °C로 냉각된 무수 디메틸포름아미드 (0.167 ml, 2.15 mmol)에 포스포릴 트리클로라이드 (0.161 ml, 1.72 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응액을 실온에서 30분간 교반한 후 디메틸포름아미드 (2.15 ml)에 희석한 메틸 4-(4-옥소시클로헥실)벤조에이트 (100 mg, 0.431 mmol) 용액을 상기 반응액에 적가하였다. 이 반응액을 55 °C에서 2시간 동안 교반한 후 얼음-물 혼합액에 붓는다. 혼합액을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 생성된 침전물을 여과하고, 물과 디이소프로필에테르로 세척하였다. 얻어진 고체를 진공 건조하여 노란색

고체의 (E)-메틸

4-(4-클로로-3-포밀-5-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-3-에닐)벤조에이트 (50 mg, 0.163 mmol, 37.9%)를 수득하였다.

[181]

[182] <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ2.35-2.42 (2H, m), 2.73-2.94 (3H, m), 3.85 (3H, s), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.0 Hz), 11.05 (1H, s).

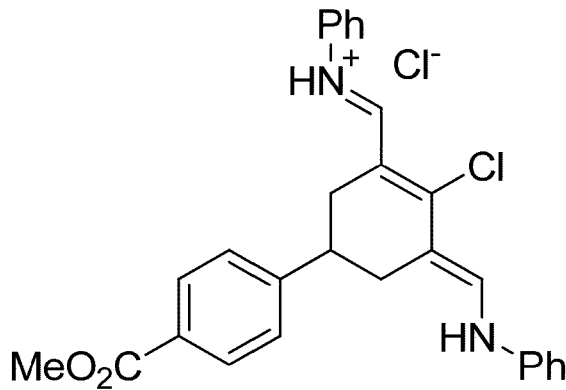
[183]

[184] 1-8:

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드의 합성

[185]

[186]



[187]

[188] 에탄올 (0.3 ml)과 디메틸포름아미드 (0.2 ml)에 용해한 (E)-메틸 4-(4-클로로-3-포밀-5-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-3-에닐)벤조에이트 (50 mg, 0.163 mmol) 용액을 0 °C로 냉각한 후, 진한 염산 (0.120 ml, 1.39 mmol)을 적가하였다. 상기 반응액에 아닐린 (0.033 ml, 0.359 mmol)을 0 °C에서 적가한 후, 0 °C에서 30분간 교반하였다. 상기 반응액을 얼음-물 혼합물에 부은 후 생성된 고체를 여과하고, 물과 디이소프로필에테르로 세척하였다. 여과한 고체를 진공 건조하여 보라색 고체인

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (69.8 mg, 0.141 mmol, 87%)를 수득하였다.

[189]

[190] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ2.73 (2H, t, J=13.2 Hz), 3.16 (1H, t, J=11.6 Hz), 3.25 (2H, d, J=14.8 Hz), 3.66 (1H, brs), 3.87 (3H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.44-7.48 (4H, m), 7.54-7.59 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.01 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.62 (2H, s), 11.29(1H, brs).

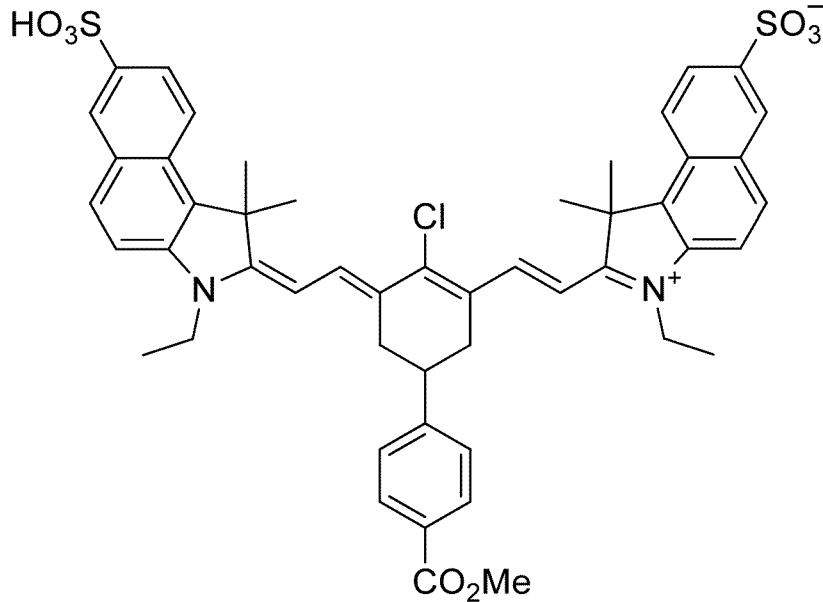
[191]

[192] 1-9:

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트의 합성

[193]

[194]



[195]

[196]

에탄올 (0.8 ml)에 용해한

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (20 mg, 0.041 mmol) 및

3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 (54 mg, 0.122 mmol)의 용액에 초산나트륨 (13 mg, 0.162 mmol)을 첨가한 후, 이 용액을 90 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올:초산=4:1:0.05) 짙은 청색 고체인

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 (21.9 g, 0.024 mmol, 59.7%)를 수득하였다.

[197]

[198]

<실시예 2>

[199]

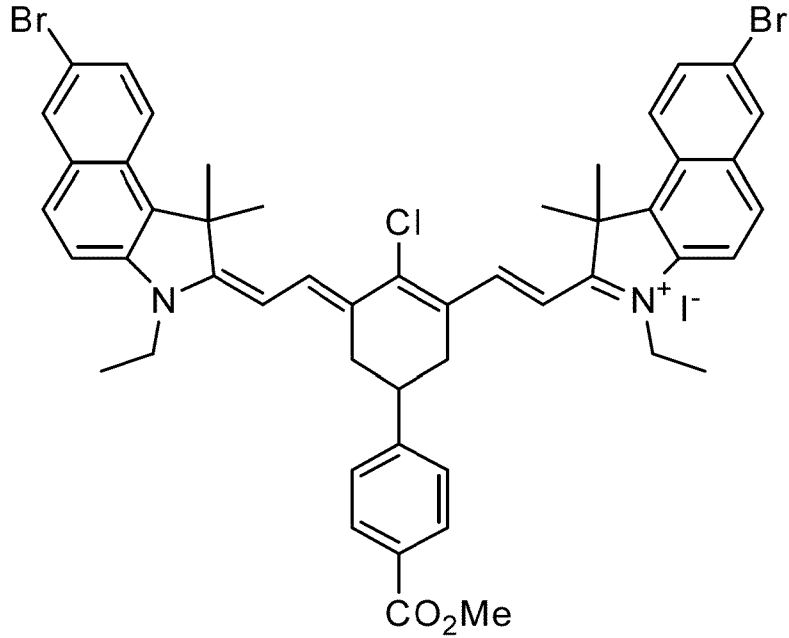
7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드

[200]

[201]

[화합물 B]

[202]

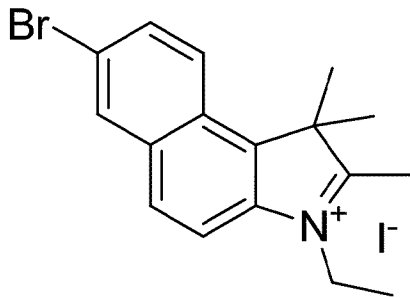


[203]

[204] 2-1: 7-브로모-3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[205]

[206]



[207]

[208] 아세트니트릴 (1 ml)에 용해한 7-브로모-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌 (300 mg, 1.04 mmol) 과 아이오도에탄 (0.252 ml, 3.12 mmol) 혼합액을 11시간 동안 90 °C로 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각 후 생성된 고체를 여과하고, 아세트니트릴과 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 회색 고상의 7-브로모-3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (343 mg, 0.772 mmol, 74.2%)를 수득하였다.

[209]

[210] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.50 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.75 (6H, s), 2.93 (3H, s), 4.61 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.55 (1H, s).

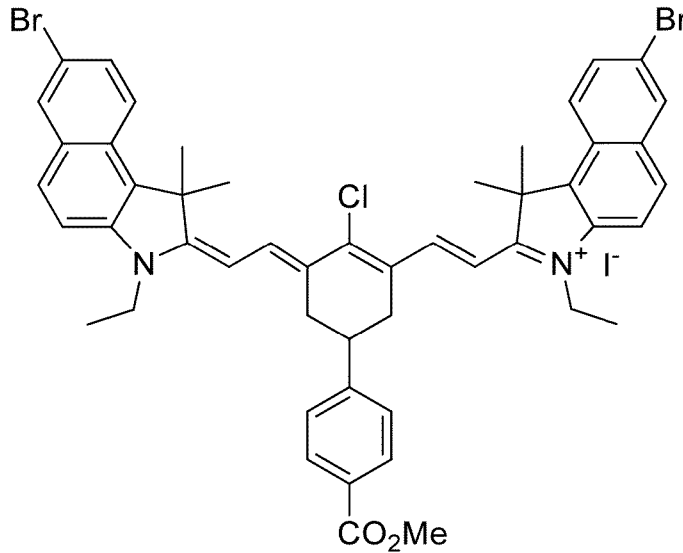
[211]

[212] 2-2,7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌

-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[213]

[214]



[215]

[216]

에탄올 (0.811 ml)에 용해한

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (0.02 g, 0.041 mmol) 및

7-브로모-3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨, (40 mg, 0.089 mmol)의 용액에 초산나트륨 (9.98 mg, 0.122 mmol)을 첨가한 후 이 용액을 90 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축액을 실리카겔

컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올:초산=95:5) 짙은 청색 고체인

7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (32.5 mg, 0.032 mmol, 78%)를 수득하였다.

[217]

[218]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.26 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.91 (12H, s), 2.73 (2H, t, J=13.6 Hz), 3.15-3.20 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.28-4.34 (4H, m), 6.37 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.34, (2H, s), 8.41 (2H, d, J=14.0 Hz).

[219]

[220]

<실시예 3>

[221]

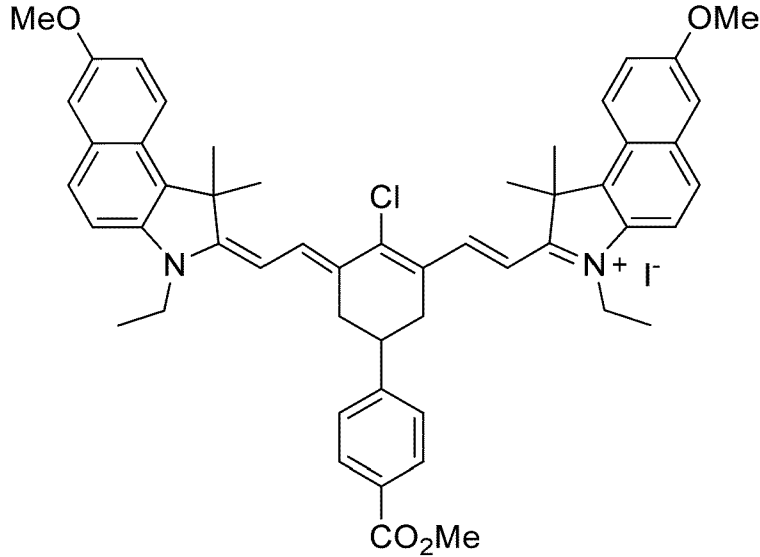
2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드

H)-일리덴)에틸리덴)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 - 합성식 1, 2 참조

[222]

[223] [화합물 C]

[224]

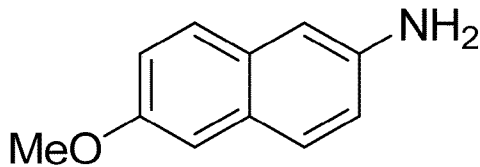


[225]

[226] 3-1: 6-메톡시나프탈렌-2-아민의 합성

[227]

[228]



[229]

[230] 탈기된 DMSO (1.7 ml)에 2-브로모-6-메톡시나프탈렌 (200 mg, 0.844 mmol), 소듐 아자이드 (110 mg, 1.69 mmol), 프롤린 (126 mg, 1.10 mmol), 구리(I) 산화물 (121 mg, 0.844 mmol)를 투입하고 이 혼합액을 100 °C에서 11 시간 동안 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각 후 에틸아세테이트와 물을 투입하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거한 후 여과된 액을 층 분리하였다. 분리된 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액과 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 진공 농축하였다. 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (헥산:에틸아세테이트=2:1) 주황색 고체의 6-메톡시나프탈렌-2-아민 (77.9 g, 0.450 mmol, 53.3%)을 수득하였다.

[231]

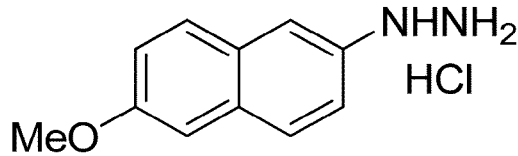
[232] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ3.73 (2H, brs), 3.88 (3H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz)

[233]

[234] 3-2: (6-메톡시나프탈렌-2-일)하이드라진하이드로클로라이드의 합성

[235]

[236]



[237]

[238] 6-메톡시나프탈렌-2-아민 (300 mg, 1.732 mmol)과 물 (5.6 ml) 진한 염산 (2.17 ml, 26.0 mmol)의 혼합액을 -6 °C로 냉각하고 물 (1.3 ml)에 용해한 소듐 나이트라이트(137 mg, 1.99 mmol)를 투입하였다. 이 반응액을 0 °C에서 45분간 교반한 후 진한 염산에 용해한 주석(II) 클로라이드 (657 mg, 3.46 mmol) 용액을 서서히 적가하였다. 반응액을 서서히 실온으로 온도를 상승시킨 후 생성된 고체를 여과하고, 물과 터트-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 얻어진 고체를 진공 건조하여 회색 고상의 (6-메톡시나프탈렌-2-일)하이드라진하이드로클로라이드 (32 mg, 1.42 mmol, 82%)를 수득하였다.

[239]

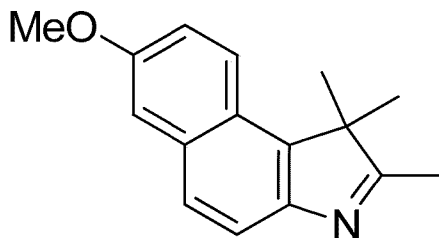
[240] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ3.84 (3H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.26 (2H, s), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, brs), 10.31 (3H, brs).

[241]

[242] 3-3: 7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌의 합성

[243]

[244]



[245]

[246] 초산 (1 ml)에 용해한 (6-메톡시나프탈렌-2-일)하이드라진하이드로클로라이드 (100 mg, 0.445 mmol) 용액에 3-메틸부탄-2-온 (58 mg, 0.668 mmol)과 초산나트륨 (73 mg, 0.89 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 110 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응액을 톨루엔으로 희석하고 다시 재농축하여 잔여 초산을 제거하였다. 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (헥산:에틸아세테이트=2:1), 갈색 고상의 7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌 (67 mg, 0.280 mmol, 62.9%)를 수득하였다.

[247]

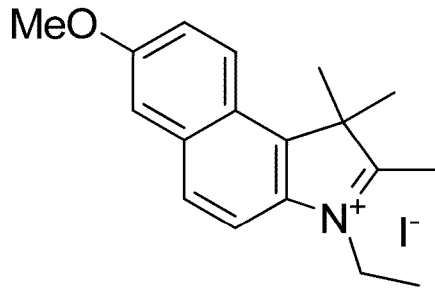
[248] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ1.52 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=9.2 Hz).

[249]

[250] 3-4: 3-에틸-7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[251]

[252]



[253]

[254] 아세트니트릴 (2.1 ml)과 에틸 아이오다이드 (0.507 ml, 6.27 mmol), 7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌 (500 mg, 2.09 mmol)의 혼합액을 12 시간 동안 환류한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응액에 아세트니트릴 (2 ml)과 에틸에테르 (약 10 ml)을 투입한 후, 생성된 고체를 여과하고, 에틸아세테이트로 세척하여, 백색 고상의 3-에틸-7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (733 mg, 1.85 mmol, 89%)를 수득하였다.

[255]

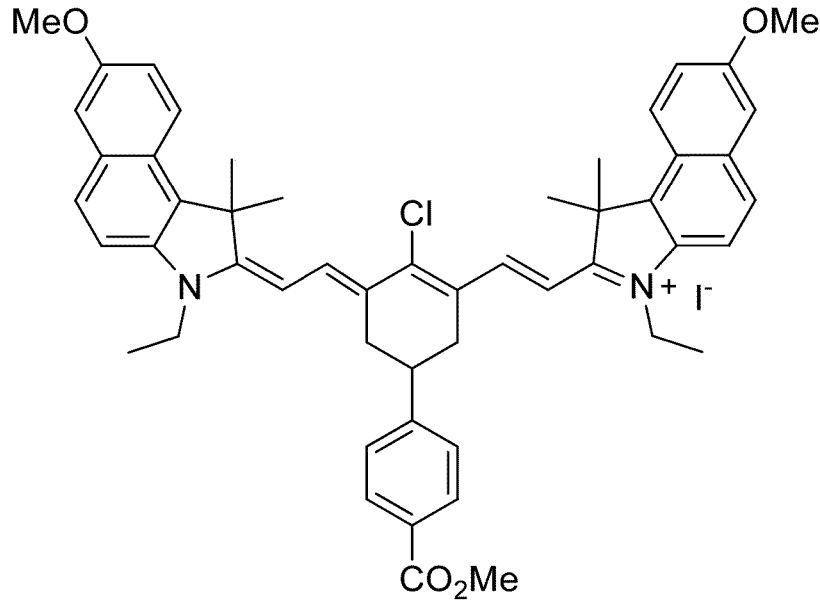
[256] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.49 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.73 (6H, s), 2.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.59 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 1.2 Hz), 7.65 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=9.2 Hz).

[257]

[258] 3-5: 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[259]

[260]



[261]

[262]

에탄올 (4 ml)에 용해한

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (100 mg, 0.203 mmol) 및 3-에틸-7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (176 mg, 0.446 mmol) 용액에 초산나트륨 (50 mg, 0.608 mmol)을 첨가한 후 이 용액을 90 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올:초산=95:5) 짙은 청색 고체인

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (162 mg, 0.174 mmol, 86%)를 수득하였다.

[263]

[264]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.90 (12H, s), 2.68-2.74 (2H, m), 3.10-3.17 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.26-4.33 (4H, m), 6.31 (2H, d, J=14.0 Hz), 7.29 (2H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (4H, dd, J=17.6, 8.4 Hz), 7.96 and 7.98 (2H, ABq, J<sub>AB</sub>=6.2 Hz), 8.20 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.37 (2H, d, J=14.4 Hz).

[265]

[266]

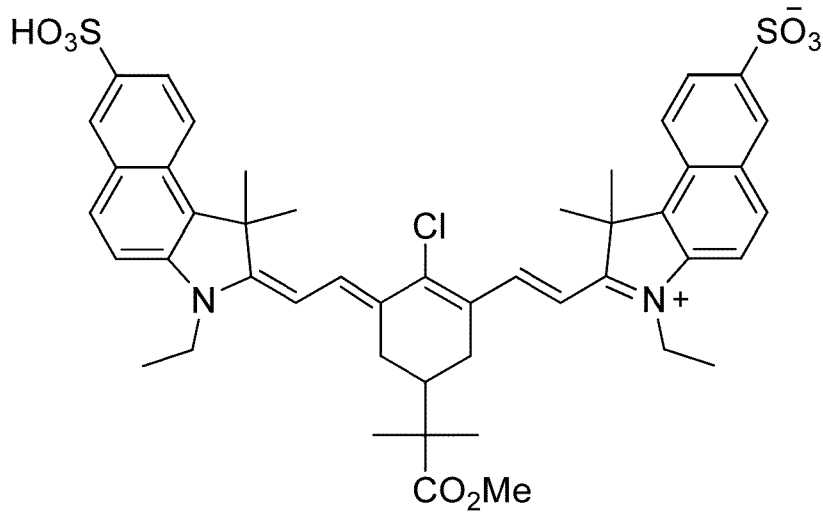
<실시예 4>

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 - 합성식 3 참조

[267]

[268] [화합물 D]

[269]



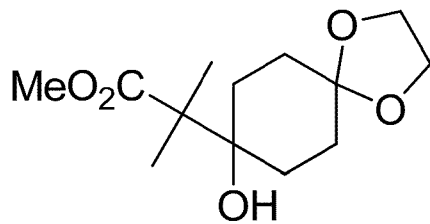
[270]

[271]

4-1: 메틸  
2-(8-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-2-메틸프로파네이트의 합성

[272]

[273]



[274]

[275]

테트라히드로푸란 (40 mL)로 희석한 디소프로필아민 (6.98 ml, 49.0 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각한 후, 2.5 M n-BuLi (19.6 ml, 49.0 mmol)을 천천히 적가하였다. 이 반응액에 메틸 이소부티레이트 (1.12 ml, 9.79 mmol)를 첨가한 후 -78 °C에서 20분간 교반하였다. 테트라히드로푸란 (9 ml)에 희석한 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온 (1.53 g, 9.79 mmol) 용액을 -78 °C에서 반응액에 첨가한 후, 다시 3시간 동안 -78 °C에서 교반하였다. 반응액에 포화 암모늄클로라이드 수용액을 첨가한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 다음, 진공 농축하였다. 농축한 액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (헥산:에틸아세테이트=3:2) 황색 오일 상의 메틸 2-(8-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-2-메틸프로파네이트 (1.53 g, 5.91 mmol, 60.4%)를 수득하였다.

[276]

[277]

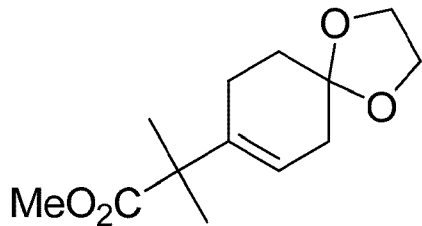
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.25 (6H, s), 1.50-1.59 (4H, m), 1.72-1.79 (1H, m), 1.88-2.05 (3H, m), 2.52 (1H, t, J=6.8 Hz), 3.72 (3H, s), 3.91-3.97 (4H, m).

[278]

[279] 4-2: 메틸 2-메틸-2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)프로파네이트의 합성

[280]

[281]



[282]

[283] 메틸 2-(8-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-2-메틸프로파네이트 (1.53 g, 5.91 mmol)과 피리딘 (59 ml)의 혼합액을 0 °C로 냉각한 후, 티오닐 클로라이드 (2.46 ml, 33.7 mmol)을 천천히 적가하였다. 이 반응액을 실온에서 14시간 교반한 후, 물-얼음 혼합액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공 농축하였다. 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여, (헥산:에틸아세테이트=7:3) 주황색 오일 상의 메틸 2-메틸-2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)프로파네이트 (1.15 g, 4.79 mmol, 81%)를 수득하였다.

[284]

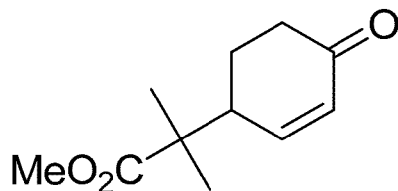
[285] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.32 (6H, s), 1.75 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.14-2.18 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 5.50 (1H, s).

[286]

[287] 4-3: 메틸 2-메틸-2-(4-옥소시클로헥스-2-엔일)프로파네이트의 합성

[288]

[289]



[290]

[291] 아세톤 (12.5 ml)과 물 (1.4 ml)에 용해한 메틸 2-메틸-2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)프로파네이트 (1.00 g, 4.16 mmol) 용액에 피리딘p-톨루엔술포네이트 (1.46 g, 5.83 mmol)을 투입한 후, 이 반응액을 100 °C에서 3일간 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축액을 에틸아세테이트로 희석한 후, 물과 염수로 세척하였다. 분리된 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 진공 농축하였다. 농축된 액을 디클로로메탄 (13.9

ml)로 희석한 후, 희석액에 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]언데크-7-엔 (1.694 ml, 11.24 mmol)을 투입하였다. 이 반응액을 50 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 상온으로 냉각하고, 2 M 제1인산나트륨 수용액으로 3회 추출하였다. 합친 수용액 층을 다시 디클로로메탄으로 2회 추출한 후, 유기층을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공 농축하였다. 농축된 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (헥산:에틸아세테이트=4:1) 황색 오일상의 메틸 2-메틸-2-(4-옥소시클로헥스-2-에닐)프로파네이트 (290 mg, 1.48 mmol, 35.5%)를 수득하였다.

[292]

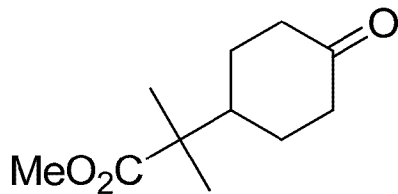
[293] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.21 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.72-1.83 (1H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.38 (1H, td, J=15.4, 4.8 Hz), 2.50-2.58 (1H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.05 (1H, dd, J=10.4, 1.6 Hz), 6.82 (1H, d, J=10.4 Hz).

[294]

[295] 4-4: 메틸 2-메틸-2-(4-옥소시클로헥실)프로파네이트의 합성

[296]

[297]



[298]

[299] 메틸 2-메틸-2-(4-옥소시클로헥스-2-에닐)프로파네이트 (290 mg, 1.48 mmol), 10% Pd/C (30 mg) 및 테트라히드로퓨란 (15 ml) 혼합액을 수소 대기하 (1 atm) 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸아세테이트로 세척하였다. 여과된 액을 진공 농축하고, 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (헥산:에틸아세테이트=4:1), 백색 고상의 메틸 2-메틸-2-(4-옥소시클로헥실)프로파네이트 (269 mg, 1.36 mmol, 92%)를 수득하였다.

[300]

[301] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.15 (6H, s), 1.42-1.56 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.28-2.42 (4H, m), 3.67 (3H, s).

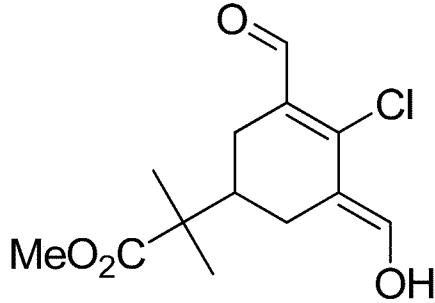
[302]

[303] 4-5: (E)-메틸

2-(4-클로로-3-포밀-5-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-3-에닐)-2-메틸프로파네이트의 합성

[304]

[305]



[306]

[307] 0 °C로 냉각된 무수 디메틸포름아미드 (0.525 ml, 6.78 mmol)에 포스포릴 트리클로라이드 (0.506 ml, 5.43 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응액을 실온에서 30분간 교반한 후, 디메틸포름아미드 (6.8 ml)에 희석한 메틸 2-메틸-2-(4-옥소시클로헥실)프로파네이트 (269 mg, 1.36 mmol) 용액을 상기 반응액에 적가하였다. 이 반응액을 55 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 얼음-물 혼합액에 붓는다. 혼합액을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 얻어진 고체를 진공 건조하여, 노란색 고체의 (E)-메틸 2-(4-클로로-3-포밀-5-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-3-에닐)-2-메틸프로파네이트 (292 mg, 1.07 mmol, 79%)를 수득하였다.

[308]

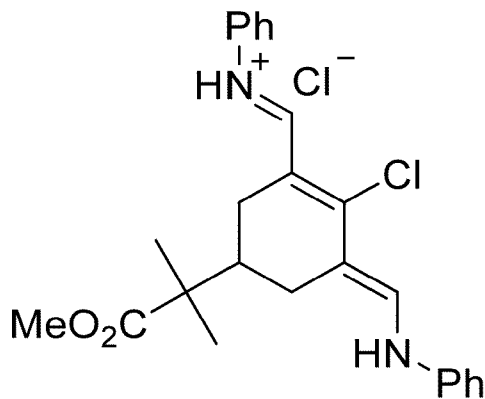
[309] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.14 (6H, s), 1.67-1.86 (3H, m), 2.61 (2H, d, J=15.2 Hz), 3.61 (3H, s), 11.01 (1H, d, J=12.4 Hz).

[310]

[311] 4-6:  
(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드의 합성

[312]

[313]



[314]

[315] 에탄올 (2 ml)과 디메틸포름아미드 (1.3 ml)에 용해한 (E)-메틸 2-(4-클로로-3-포밀-5-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-3-에닐)-2-메틸프로파네이트

트 (292 mg, 1.07 mmol) 용액에 0 °C로 냉각한 후, 진한 염산 (0.791 ml, 9.11 mmol)을 적가하였다. 상기 반응액에 아닐린 (0.215 ml, 2.36 mmol)을 0 °C에서 적가한 후, 이 반응액을 0 °C에서 30분간 교반하였다. 상기 반응액을 얼음-물 혼합물에 부은 후 생성된 고체를 여과하고, 물과 디이소프로필에테르로 세척하였다. 여과한 고체를 진공 건조하여, 보라색 고체인 (E)-N-(((E)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (483 mg, 1.05 mmol, 98%)를 수득하였다.

[316]

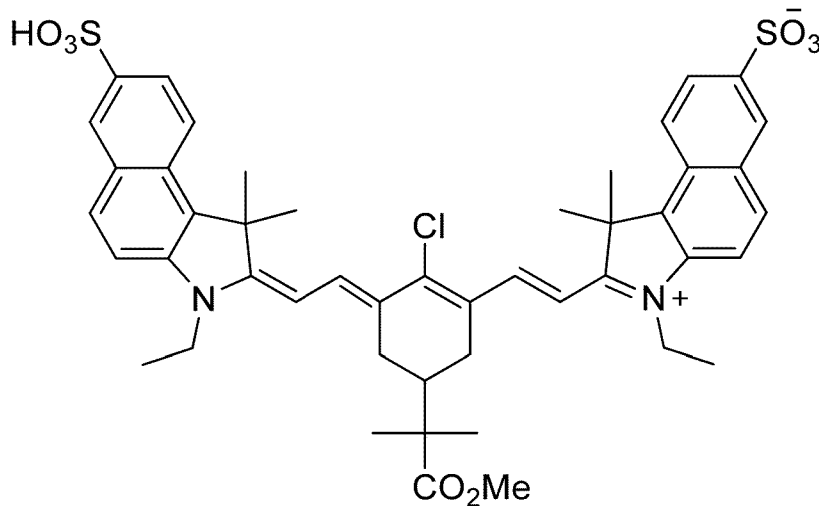
[317] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.31 (6H, s), 2.00-2.05 (1H, m), 2.24 (2H, t, J=13.8 Hz), 2.97 (2H, d, J=14.4 Hz), 3.69 (3H, s), 7.27-7.35 (2H, m), 7.46-7.50 (4H, m), 7.57-7.59 (4H, m), 8.53 (2H, brs).

[318]

[319] 4-7:  
2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트의 합성

[320]

[321]



[322]

[323] 에탄올 (4.4 ml)에 용해한 (E)-N-(((E)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (100 mg, 0.218 mmol)과 3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 (276 mg, 0.871 mmol) 용액에 초산나트륨 (54 mg, 0.653 mmol)을 투입하고 3시간 동안 환류하였다. 반응액을 진공 농축하고 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올:초산=95:5:0.05) 짙은 청색 고체인

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 (43.8 mg, 0.044 mmol, 20.2%)를 수득하였다.

[324]

[325] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.33 (6H, s), 1.39 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.95 (12H, s), 2.05-2.09 (1H, m), 2.32 (2H, t, J=14.0 Hz), 2.83 (2H, d, J=13.2 Hz), 3.70 (3H, s), 4.35-4.42 (4H, m), 6.32 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.27-8.29 (4H, m), 8.38 (2H, d, J=14.0 Hz).

[326]

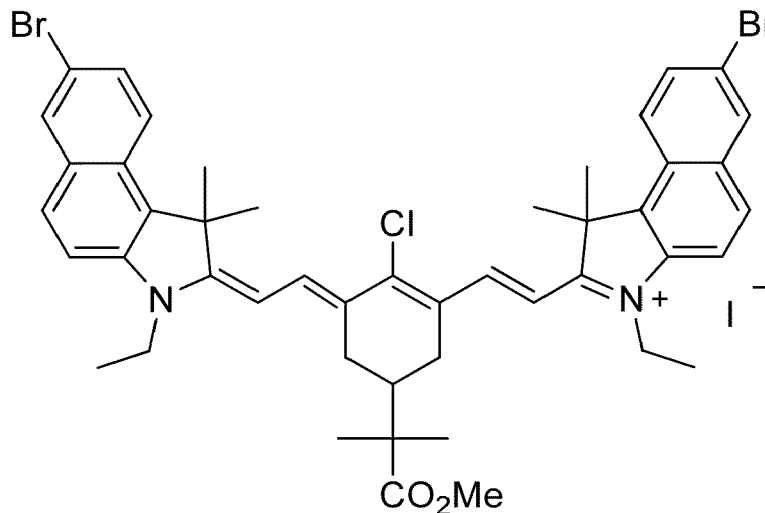
[327] <실시예 5>

[328] 7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 - 합성식 3 참조

[329]

[330] [화합물 E]

[331]



[332]

[333] 에탄올 (4.35 ml)에 용해한

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (100 mg, 0.218 mmol) 및 7-브로모-3-에틸-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (213 mg, 0.479 mmol) 용액에 초산나트륨 (54 mg, 0.653 mmol)을 투입하고 3시간 동안 환류하였다. 반응액을 진공 농축하고 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올=95:5) 짙은 청색 고체인 7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)

)-일리덴)에틸리덴)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (102 mg, 0.102 mmol, 46.9%)를 수득하였다.

[334]

[335] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.33 (6H, s), 1.37 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.94 (12H, s), 2.04 (1H, t, J=12.2 Hz), 2.32 (2H, t, J=14.0 Hz), 2.83 (2H, d, J=13.2 Hz), 3.70 (3H, s), 4.35-4.48 (4H, m), 6.34 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.12 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.28 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.36-8.39 (4H, m).

[336]

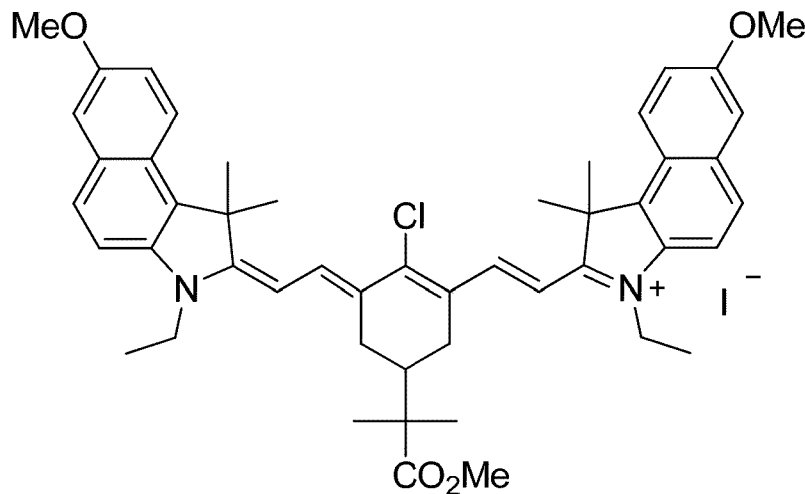
[337] <실시예 6>

[338] 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 - 합성식 3 참조

[339]

[340] [화합물 F]

[341]



[342]

[343] 에탄올 (22 ml)에 용해한

(E)-N-(((E)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (0.1 g, 0.218 mmol)과 3-에틸-7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (946 mg, 2.394 mmol) 용액에 초산나트륨 (268 mg, 3.27 mmol)을 투입하고, 3시간 동안 환류하였다. 반응액을 진공 농축하고 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올=95:5) 짙은 청색 고체인 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (859 mg,

0.956 mmol, 88%)를 수득하였다.

[344]

[345] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.33 (6H, s), 1.37 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.93 (12H, s), 2.00-2.07 (1H, m), 2.30 (2H, t, J=13.8 Hz), 2.81 (2H, d, J=13.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.91 (6H, s), 4.35-4.40 (4H, m), 6.28 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.33 (2H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.52 (2H, s), 7.75 (2H, d, J=11.2 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (2H, d, J=9.6 Hz), 8.33 (2H, d, J=10.4 Hz).

[346]

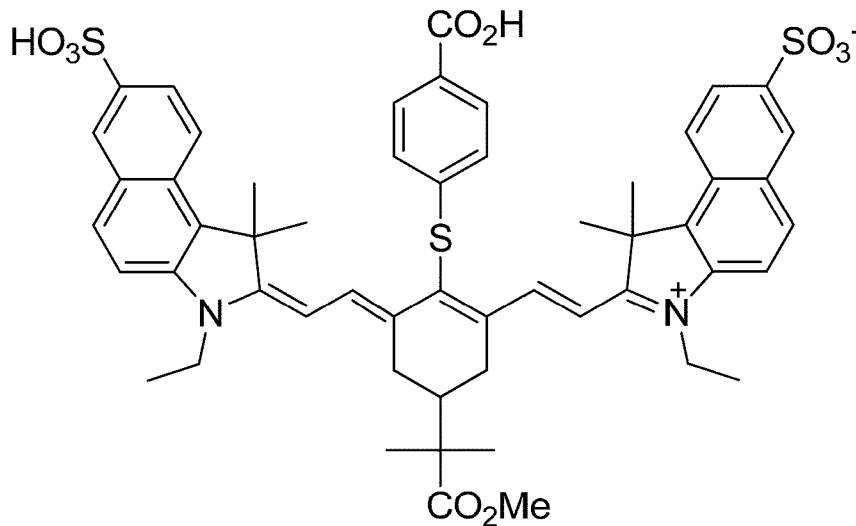
[347] <실시예 7>

[348] 2-((E)-2-((E)-2-(4-카르복시페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 - 합성식 4 참조

[349]

[350] [화합물 G]

[351]



[352]

[353] 디메틸포름아미드 (1.2 ml)에 용해한

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 (100 mg, 0.115 mmol) 용액에 4-메르캅토벤조산 (28.3 mg, 0.184 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 얻어진 고체에 에탄올을 투입한 후, 상온에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 에탄올로 세척하여 짙은 청색 고체인

2-((E)-2-((E)-2-(4-카르복시페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-술포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로

헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트 (92 mg, 0.093 mmol, 81%)를 수득하였다.

[354]

[355] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, Varian 400 MHz): δ1.34-1.38 (12H, m), 1.66, 1.75 (12H, s, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.38 (2H, t, J=13.6 Hz), 2.90 (2H, d, J=13.2 Hz), 3.73 (3H, s), 4.30-4.40 (4H, m), 6.34 (2H, d, J=14.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (2H, s), 8.68 (2H, d, J=14.0 Hz).

[356]

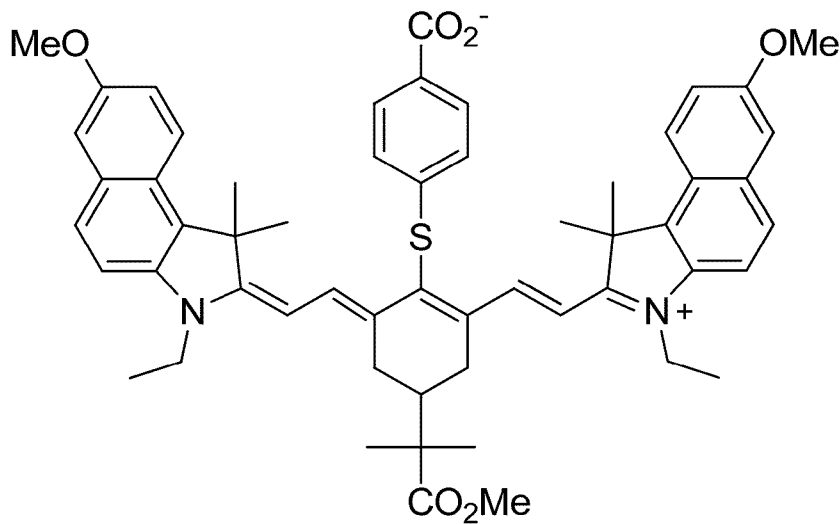
[357] <실시예 8>

[358] 4-((E)-6-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-2-일)비닐)-4-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐티오)벤조에이트 - 합성식 4 참조

[359]

[360] [화합물 H]

[361]



[362]

[363] 디메틸포름아미드 (0.6 ml)에 용해한 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (100 mg, 0.111 mmol) 용액에 4-메르캅토벤조산 (51.4 mg, 0.334 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올=97:3) 짙은 청색 고체인 4-((E)-6-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸

리텐)-2-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-2-일)비닐)-4-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐티오)벤조에이트 (85.3 mg, 0.096 mmol, 86%)를 수득하였다.

[364]

[365] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.30 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.33 (6H, s), 1.59, 1.68 (12H, s, s), 2.05-2.11 (1H, m), 2.32 (2H, t, J=13.8 Hz), 2.84 (2H, d, J=13.6 Hz), 3.69 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.25-4.35 (4H, m), 6.26 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.23 (2H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J=2.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.12 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.60 (2H, d, J=14.8 Hz).

[366]

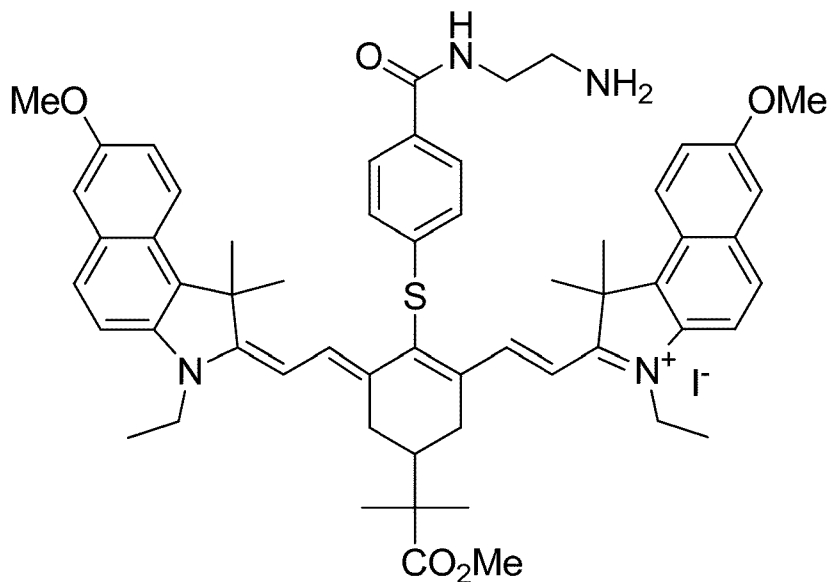
[367] <실시예 9>

[368] 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 - 합성식 5 참조

[369]

[370] [화합물 I]

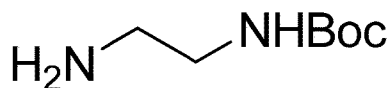
[371]



[372]

[373] 9-1: tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트의 합성

[374]



[375]

[376] 디클로로메탄 (50 ml)에 희석한 에틸렌디아민 (11.32 ml, 168 mmol) 용액에

디클로로메탄 (400 ml)에 용해한 BOC2O (6.49 ml, 27.9 mmol) 용액을 6 시간 동안 실온에서 적가하였다. 상기 반응액을 24시간 동안 실온에서 교반한 후 진공 농축하였다. 농축된 액을 2 M 탄산나트륨 수용액 (300 ml)에 희석한 후, 디클로로메탄 (300 ml)으로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 진공 농축하여 무색 오일 상의 tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트 (4.28 g, 26.7 mmol, 96%)를 수득하였다.

[377]

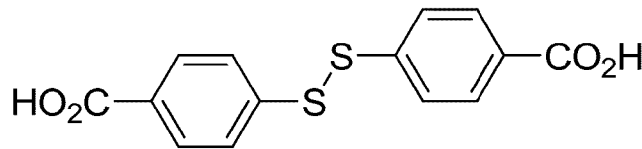
[378] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.16 (2H, brs), 1.45 (9H, s), 2.80 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.15-3.23 (2H, m), 4.88 (1H, brs).

[379]

[380] 9-2: 4,4'-디숄판디닐 디벤조산의 합성

[381]

[382]



[383]

[384] 95% 에탄올에 요오드를 포화되도록 용해한 후 에탄올 (32 ml)에 용해한 4-메르캅토벤조산 (500 mg, 3.24 mmol) 용액에 천천히 실온에서 적가하였다. 반응이 진행됨에 따라 요오드의 적갈색이 사라지면서 결정이 생성되며, 반응액의 노란색이 더 이상 사라지지 않을 때까지 요오드를 계속 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과한 결정을 50 °C에서 진공 건조하여 희색 고체의 4,4'-디숄판디닐디벤조산 (413 mg, 1.348 mmol, 41.6%)를 수득하였다.

[385]

[386] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 7.64 (4H, d, J=7.6 Hz), 7.93 (4H, d, J=8.0 Hz), 13.06 (2H, s).

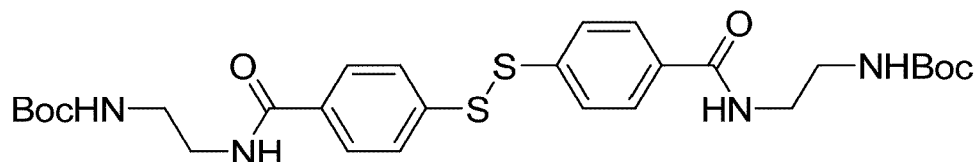
[387]

[388] 9-3: tert-부틸

N-[2-[[4-[[4-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸카바모일]페닐]디숄판디닐]벤조일]아미노]에틸]카바메이트의 합성

[389]

[390]



[391]

[392] 4,4'-디술폰디일디벤조산 (200 mg, 0.653 mmol)을 디메틸포름아미드 (6.5 ml)에 용해한 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디imide 하이드로클로라이드 (375 mg, 1.96 mmol), 하이드록시벤조트리아졸 (300 mg, 1.96 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (7.98 mg, 0.065 mmol)을 투입하였다. 이 반응액을 0 °C에서 30분간 교반한 후 터트부틸-2-아미노에틸카바메이트 (314 mg, 1.96 mmol)을 투입하고 실온에서 3일간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트로 희석한 후, 10% 시트르산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 차례로 세척한 후 진공 농축하였다. 얻어진 고체를 에틸아세테이트로 씻어 백색 고체인 터트-부틸 N-[2-[[4-[[4-2-(터트-부톡시카보닐아미노)에틸카바모일]페닐]디술폰닐]벤조일]아미노]에틸]카바메이트 (349 mg, 0.591 mmol, 90%)를 수득하였다.

[393]

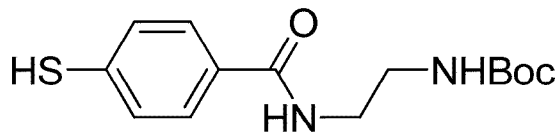
[394] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.35 (18H, s), 3.04-3.10 (4H, m), 3.07 (4H, q, J=6.0 Hz), 3.26 (4H, q, J=5.9 Hz), 6.89 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.60 (4H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (4H, d, J=8.0 Hz), 8.44-8.53 (2H, m).

[395]

[396] 9-4: 2-(4-메르캅토벤자아미도)에틸카바메이트의 합성

[397]

[398]



[399] 터트-부틸

N-[2-[[4-[[4-2-(터트-부톡시카보닐아미노)에틸카바모일]페닐]디술폰닐]벤조일]아미노]에틸]카바메이트 (200 mg, 0.339 mmol)을 에탄올 (3.4 ml)과 테트라히드로퓨란 (3.4 ml)에 용해한 후 0 °C에서 NaBH<sub>4</sub> (51.2 mg, 1.354 mmol)을 소분하여 투입하였다. 반응액을 실온으로 상승한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축액에 물과 에틸아세테이트를 투입한 후, 2 N 염산을 이용하여 pH 4로 산성화하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조한 후, 진공 농축하여 백색 고체인 2-(4-메르캅토벤자아미도)에틸카바메이트 (218 mg, 0.736 mmol)를 수득하였다. 얻어진 화합물은 별도의 정제 과정 없이 다음 단계에 사용하였다.

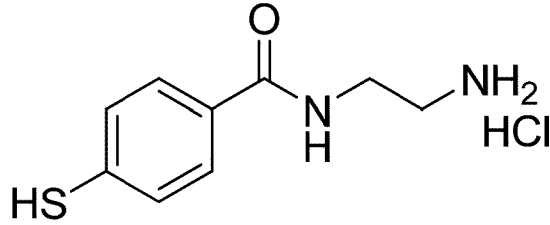
[400]

[401] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.37 (9H, s), 3.08 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.26 (2H, q, J=6.3 Hz), , 5.76 (1H, d, J=13.2 Hz), 6.91-6.93 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.34-8.40 (1H, m).

[402]

[403] 9-5: N-(2-아미노에틸)-4-메르캅토벤즈아마이드 하이드로클로라이드의 합성

[404]



[405]

[406]

다클로로메탄 (6.8 ml)에 용해한 터트-부틸 2-(4-메르캅토벤자아미도)에틸카바메이트 (200 mg, 0.675 mmol) 용액에 4 M HCl/1,4-디옥산 용액(시그마-알드리치, 0.843 ml, 3.37 mmol)을 0 °C에서 적가하였다. 이 반응액을 실온에서 5시간 동안 교반한 후 진공 농축하였다. 잔류 고체에 에틸에테르 (5 ml) 투입한 후, 고체를 여과하고, 에틸에테르로 세척하여 희색 고체인 N-(2-아미노에틸)-4-메르캅토벤즈아마이드 하이드로클로라이드 (138 mg, 0.593 mmol, 88%)를 수득하였다.

[407]

[408]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ2.87 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.49 (2H, q, J=6.0 Hz), 5.85 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.95 (3H, brs), 8.65 (1H, s).

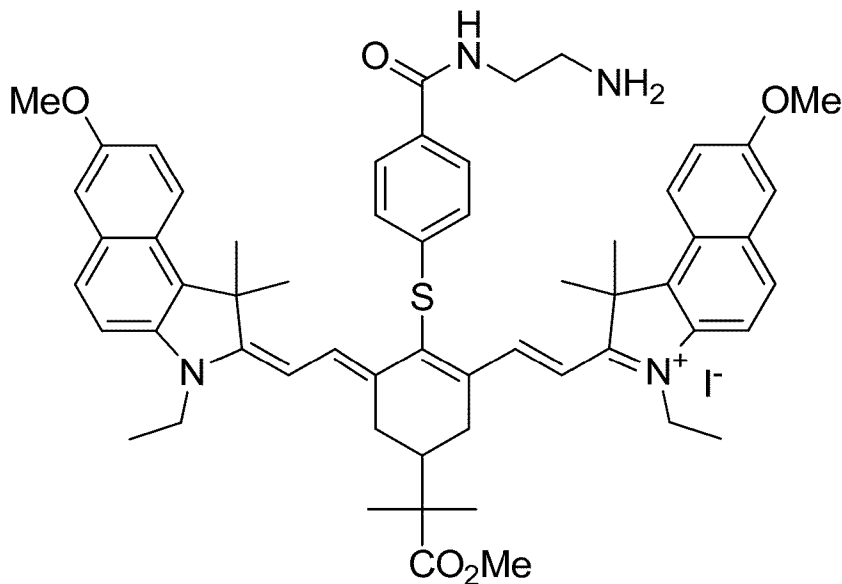
[409]

[410]

9-6:  
2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[411]

[412]



[413]

[414] 디메틸포름아미드 (1.3 ml)에 용해한

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (240 mg, 0.267 mmol) 용액에 N-(2-아미노에틸)-4-메르캅토벤즈아마이드 하이드로클로라이드 (62.1 mg, 0.267 mmol)와 4-디메틸아미노피리딘 (32.6 mg, 0.267 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축한 액을 아미노 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올=98:2 to 95:5) 짙은 청색 고체인 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (247 mg, 0.233 mmol, 87%)를 수득하였다.

[415]

[416] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.32-1.37 (12H, m), 1.65, 1.72 (12H, s, s), 2.01-2.13 (2H, m), 2.35 (3H, t, J=13.6 Hz), 2.61 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.86 (2H, d, J=13.6 Hz), 3.17-2.21 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.89 (6H, s), 4.30-4.40 (4H, m), 6.29 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.27 (2H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=2.4 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.16 (2H, d, J=9.6 Hz), 8.33 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.66 (2H, d, J=14.4 Hz).

[417]

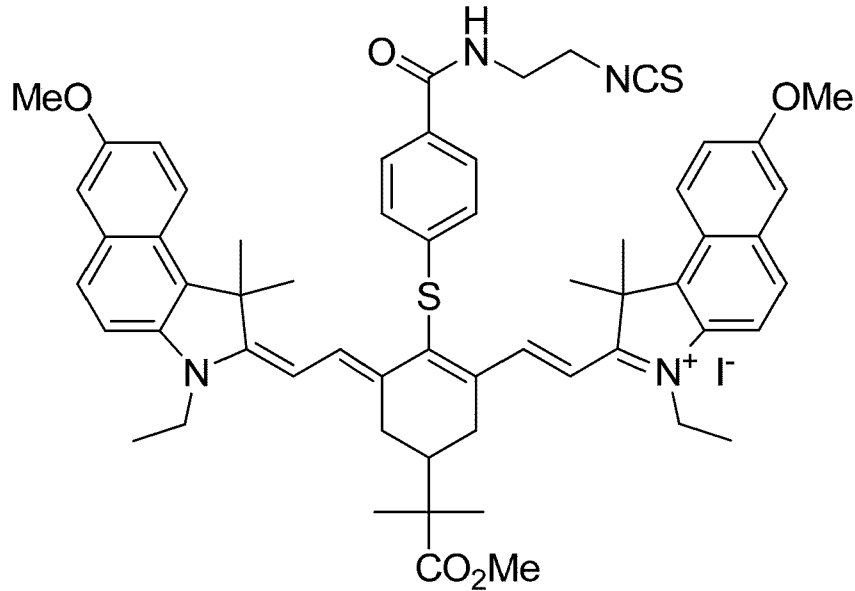
[418] &lt;실시예 10&gt;

[419] 3-에틸-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-(4-(2-이소티오시안토에틸카바모일)페닐티오)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 - 합성식 6 참조

[420]

[421] [화합물 J]

[422]



[423]

[424]

디메틸포름아미드 (1 mL)에 용해한 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (46 mg, 0.049 mmol) 용액에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (18 mg, 0.099 mmol)을 실온에서 투입하고 반응액을 30분간 실온에서 교반하였다. 반응액을 진공 농축하고 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올=97:3 to 95:5) 짙은 청색 고체인 3-에틸-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-(4-(2-이소티오시안토에틸카바모일)페닐티오)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (24.6 mg, 0.022 mmol, 45.3%)를 수득하였다.

[425]

[426]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.34 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (6H, s), 1.64, 1.72 (12H, s, s), 2.08-2.16 (1H, m), 2.36 (2H, t, J=14.4 Hz), 2.92 (2H, d, J=18.8 Hz), 3.43-3.48 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.70-3.77 (2H, m), 3.89 (6H, s), 4.28-4.38 (4H, m), 6.29 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.27 (2H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J=2.4 Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (2H, d, J=9.6 Hz), 8.63-8.68 (3H, m).

[427]

[428]

<실시예 11>

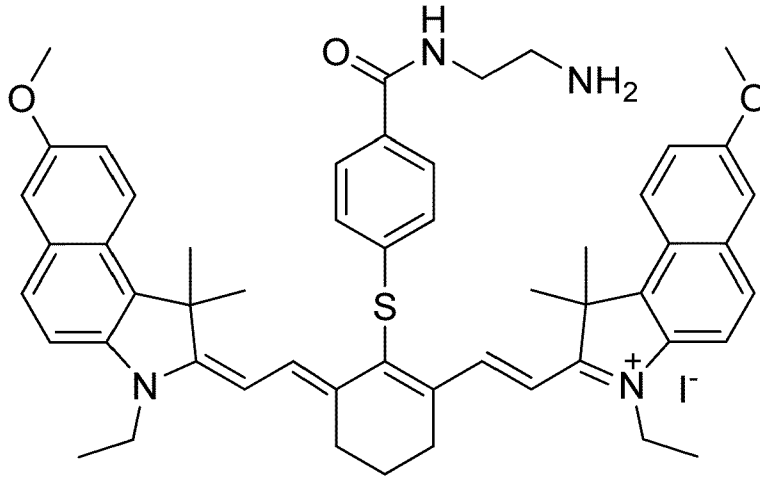
[429]

2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드

[430]

[431] [화합물 K]

[432]

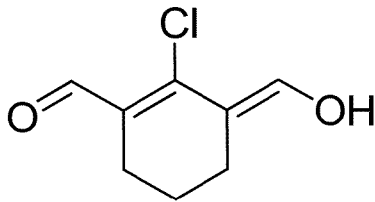


[433]

[434] 11-1: (E)-2-클로로-3-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-1-엔카브알데하이드의 합성

[435]

[436]



[437]

[438] 0 °C로 냉각된 포스포릴 트리클로라이드 (11.4 ml, 122 mmol)에 디메틸포름아미드 (11.8 ml, 153 mmol) 천천히 적가한 후, 반응액을 실온에서 30분간 교반하였다. 상기 반응액에 디메틸포름아미드 (61 ml)에 희석한 시클로헥사논 (3 g, 30.6 mmol)을 적가한 후, 55 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후, 얼음-물 혼합액에 붓고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후, 물과 디이소프로필에테르로 세척하여 황색 고체인 (E)-2-클로로-3-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-1-엔카브알데하이드 (3.07 g, 17.8 mmol, 58.2%)를 수득하였다.

[439]

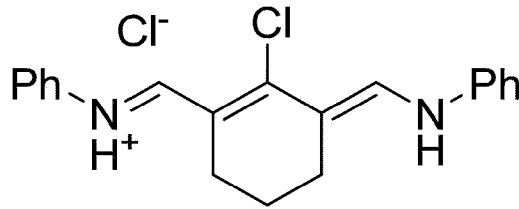
[440] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ1.55-1.62 (2H, m), 2.20-2.50 (4H, m), 3.35 (1H, s), 7.53 (1H, s), 10.09 (1H, s), 10.85 (1H, s).

[441]

[442] 11-2: (E)-N-(((E)-2-클로로-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드의 합성

[443]

[444]



[445]

[446]

에탄올 (35.6 ml)과 디메틸포름아미드 (23.7 ml)에 (E)-2-클로로-3-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-1-엔카르보알데하이드 (3.07 g, 17.8 mmol) 용액에 0 °C로 냉각한 후, 진한 염산 (13.1 ml, 151 mmol)을 적가하였다. 상기 반응액에 아닐린 (4.87 ml, 53.4 mmol)을 0 °C에서 적가한 후, 이 반응액을 0 °C에서 30분간 교반하였다. 상기 반응액을 얼음-물 혼합물에 부은 후 생성된 고체를 여과하고, 물과 디이소프로필에테르로 세척하였다. 여과한 고체를 진공 건조하여 보라색 고체인 (E)-N-(((E)-2-클로로-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (6.69 g, 18.6 mmol)를 수득하였다. 얻어진 고체를 별도의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[447]

[448]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.82-1.90 (2H, m), 2.72-2.78 (4H, m), 7.25-7.92 (3H, m), 7.47 (4H, t, J=8.0 Hz), 7.60 (4H, d, J=8.0 Hz), 8.56 (2H, s).

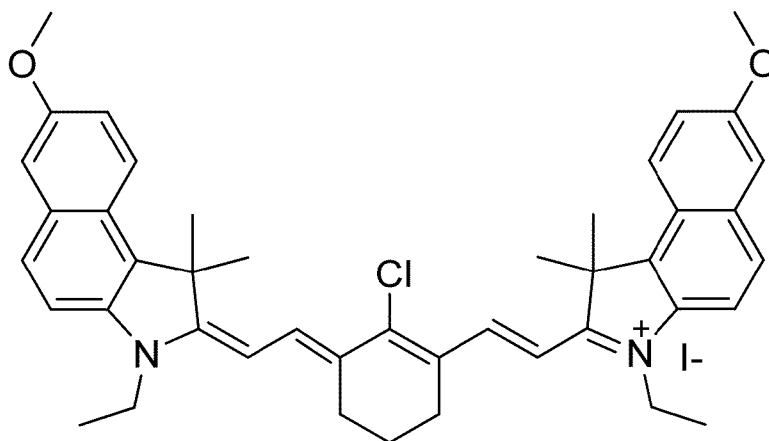
[449]

[450]

11-3:  
2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[451]

[452]



[453]

[454] 에탄올 (5.6 ml)에 용해한 (E)-N-(((E)-2-클로로-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (100 mg, 0.278 mmol)과 3-에틸-7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (242 mg, 0.612 mmol) 용액에 초산나트륨 (68.5 mg, 0.835 mmol)을 투입하고 3시간 동안 환류하였다. 반응액을 진공 농축하고 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄 100%에서 디클로로메탄:메탄올=20:1) 짙은 청색 고체인 2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (240 mg, 0.300 mmol)를 수득하였다. 얻어진 화합물은 별도의 추가 정제 과정 없이 다음 단계에 사용하였다.

[455]

[456] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ1.36 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.85-1.93 (2H, m), 1.93 (12H, s), 2.72-2.78 (4H, m), 3.91 (6H, s), 4.32-4.40 (4H, m), 6.33 (2H, d, J=14.0 Hz), 7.32 (2H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=2.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (2H, d, J=14.8 Hz)

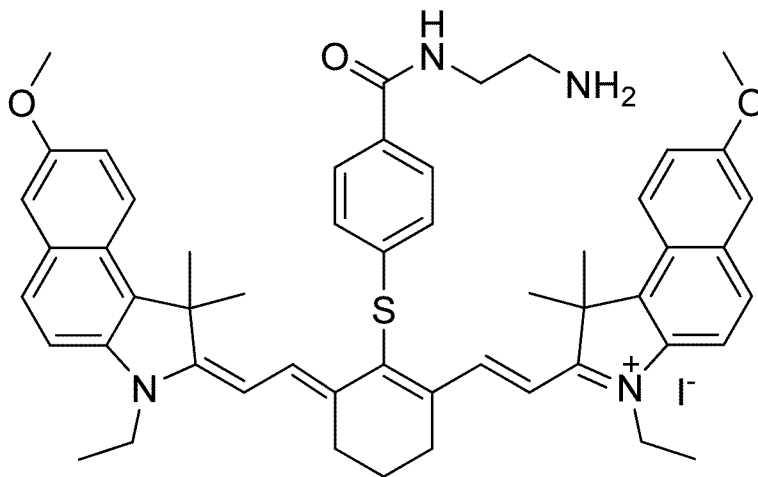
[457]

[458] 11-4:

2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[459]

[460]



[461]

[462] 디메틸포름아미드 (6 ml)에 용해한

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤

조[e]인돌류 아이오다이드 (240 mg, 0.300 mmol)용액에 N-(2-아미노에틸)-4-메르캅토벤즈아마이드 하이드로클로라이드 (69.9 mg, 0.300 mmol)와 4-디메틸아미노피리딘 (32.7 mg, 0.3 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축한 액을 아미노 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄 100%에서 디클로로메탄:메탄올=20:1) 짙은 청색 고체인 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌류 아이오다이드 (122 mg, 0.147 mmol, 48.8%)를 수득하였다.

[463]

[464] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.33 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.69 (12H, s), 1.93-2.00 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.68-2.75 (4H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.89 (6H, s), 4.27-4.35 (4H, m), 6.34 (2H, d, J=14.8 Hz), 7.27 (2H, d, J=11.6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2H, s), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.15 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.30-8.36 (1H, m), 8.67 (2H, d, J=14.4 Hz).

[465]

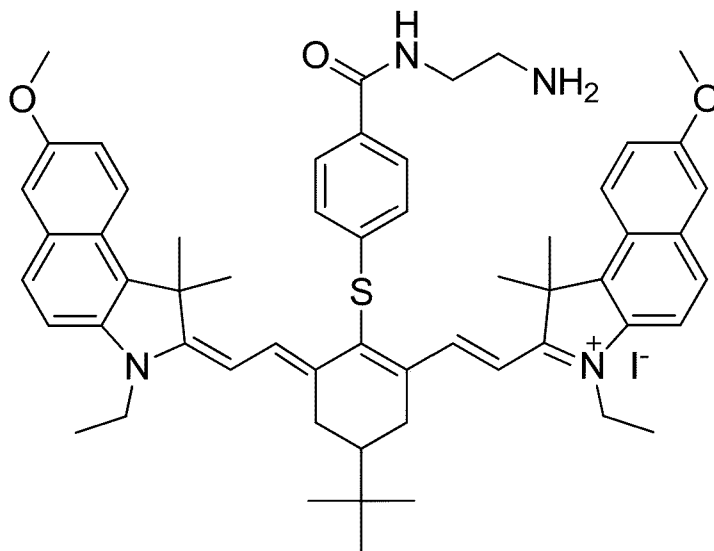
[466] <실시예 12>

[467] 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-5-tert-부틸-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌류 아이오다이드

[468]

[469] [화합물 L]

[470]



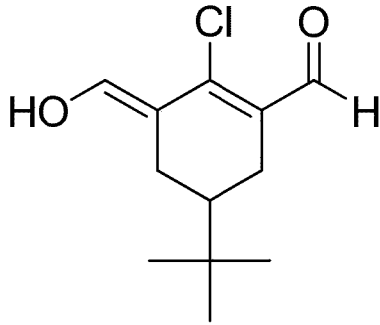
[471]

[472] 12-1:

(E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-1-엔카브알데하이드의 합성

[473]

[474]



[475]

[476]

0 °C로 냉각된 포스포릴 트리클로라이드 (4.83 ml, 51.9 mmol)에 디메틸포름아미드 (5.02 ml, 64.8 mmol)를 천천히 적가한 후, 반응액을 실온에서 30분간 교반하였다. 상기 반응액에 디메틸포름아미드 (30 ml)에 희석한 4-tert-부틸시클로헥사논 (2 g, 12.97 mmol)을 적가한 후, 55 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후, 얼음-물 혼합액에 붓고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후, 물과 디이소프로필에테르로 세척하여 황색 고체인 (E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-1-엔카브알데하이드 (2.71 g, 11.85 mmol, 91%)를 수득하였다.

[477]

[478]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ0.90 (9H, s), 1.21 (1H, tt, J=12.2, 3.8 Hz), 1.76 (2H, dd, J=15.6, 12.4 Hz), 2.75 (2H, d, J=14.8 Hz), 10.86 (1H, s)

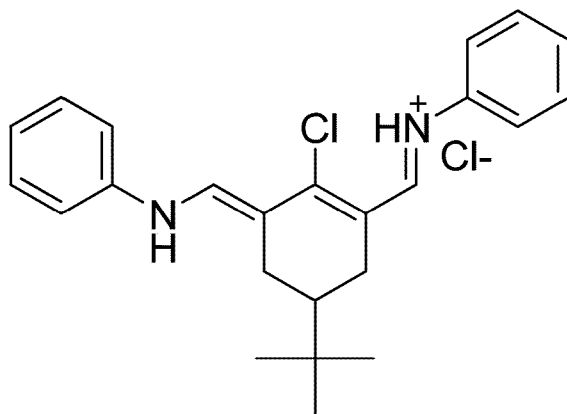
[479]

[480]

12-2:  
(E)-N-(((E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드의 합성

[481]

[482]



[483]

[484] 에탄올 (23.6 ml)과 디메틸포름아미드 (15.7 ml)에 (E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-(하이드록시메틸렌)시클로헥스-1-엔카브알데하이드 (2.7 g, 11.8 mmol) 용액에 0 °C로 냉각한 후, 진한 염산 (13.1 ml, 151 mmol)을 적가하였다. 상기 반응액에 아닐린 (3.23 ml, 35.4 mmol)을 0°C에서 적가한 후, 이 반응액을 0°C에서 30분간 교반하였다. 상기 반응액을 얼음-물 혼합물에 부은 후, 생성된 고체를 여과하고, 물과 디이소프로필에테르로 세척하였다. 여과한 고체를 진공 건조하여 보라색 고체인 (E)-N-(((E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (3.0 g, 7.22 mmol, 61.2%)를 수득하였다.

[485]

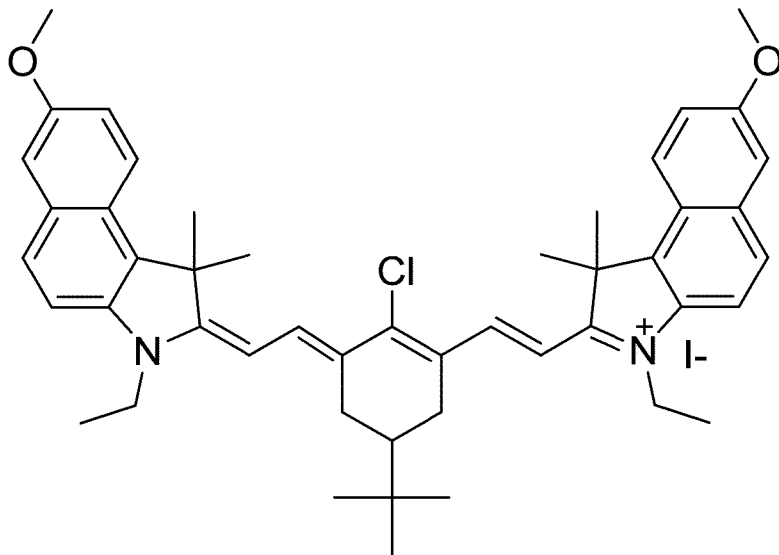
[486] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, Varian 400 MHz): δ1.07 (9H, s), 1.49 (2H, t, J=12.8 Hz), 2.16 (2H, t, J=14.0 Hz), 3.05 (2H, d, J=15.2 Hz), 7.28 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.48 (4H, t, J=7.8 Hz), 7.52-7.60 (4H, m), 8.52 (2H, brs), 11.23 (1H, brs).

[487]

[488] 12-3:  
2-((E)-2-((E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[489]

[490]



[491]

[492] 에탄올 (4.8 ml)에 용해한 (E)-N-(((E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-((페닐아미노)메틸렌)시클로헥스-1-에닐)메틸렌)벤젠아미늄 클로라이드 (100 mg, 0.241 mmol) 과 3-에틸-7-메톡시-1,1,2-트리메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (209 mg, 0.530

mmol) 용액에 초산나트륨 (59.2 mg, 0.722 mmol)을 투입하고 3시간 동안 환류하였다. 반응액을 진공 농축하고 농축한 액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄 100%에서 디클로로메탄:메탄올=20:1) 짙은 청색 고체인 2-((E)-2-((E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (254 mg, 0.297 mmol)를 수득하였다. 얻어진 화합물은 별도의 추가 정제 과정 없이 다음 단계에 사용하였다.

[493]

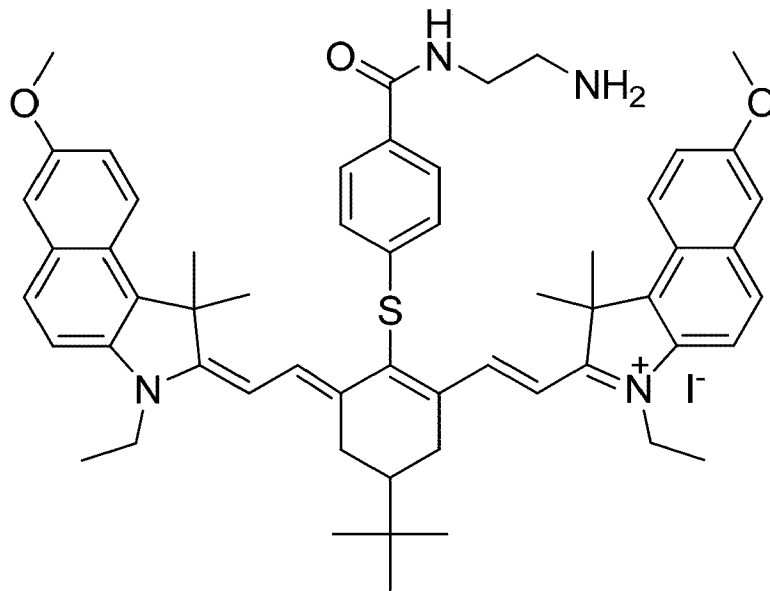
[494] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.09 (9H, s), 1.37 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.93 (12H, s), 2.21 (2H, t, J=14.0 Hz), 2.97 (3H, d, J=12.8 Hz), 3.91 (6H, s), 4.35-4.42 (4H, m), 6.34 (2H, d, J=14.0 Hz), 7.32 (2H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=2.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (2H, d, J=9.6 Hz), 8.34 (2H, d, J=14.8 Hz)

[495]

[496] 12-4:  
2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-5-tert-부틸-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드의 합성

[497]

[498]



[499]

[500] 디메틸포름아미드 (6 ml)에 용해한 2-((E)-2-((E)-5-tert-부틸-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (254 mg, 0.297 mmol) 용액에

N-(2-아미노에틸)-4-메르캅토벤즈아마이드 하이드로클로라이드 (69.1 mg, 0.297 mmol)와 4-디메틸아미노피리딘 (36.3 mg, 0.297 mmol)을 투입한 후, 이 혼합액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 진공 농축한 후, 농축한 액을 아미노 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄 100%에서, 디클로로메탄:메탄올=20:1) 짙은 청색 고체인 2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-5-tert-부틸-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드 (74 mg, 0.083 mmol, 28.1%)를 수득하였다.

[501]

[502] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1.13 (9H, s), 1.33 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.69, 1.72 (12H, s, s), 2.23-2.32 (2H, m), 3.02 (2H, d, J=13.6 Hz), 3.15-3.20 (2H, m), 3.89 (6H, s), 4.30-4.40 (4H, m), 6.35 (2H, d, J=14.0 Hz), 7.27 (2H, dd, J=9.0, 2.2 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=2.4 Hz), 7.68 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.67 (2H, d, J=14.8 Hz).

[503]

[504] 제조예 1 - 나노 근적외선 조영제로의 제조

[505] 실시예 8에 따른 화합물 H 2mg을 유기용매 THF 5mL에 분산시키고, 이를 지질 10mg이 용해되어 있는 용액 100mL에 서서히 적가 (0.1mg/sec)하는 방식으로 혼성화를 일으킨 다음, 30분 이상 균일한 혼합을 유도하였다. 그 후, 음파처리(sonication) 10분 후, 증발기(evaporator)를 이용하여 유기 용매를 급작스럽게 제거 하여 나노 코어-셸 입자를 제조하였다.

[506] 제조된 코어-셸 입자는 실시예 6에 따른 화합물 F가 코어에, 지질이 셸에 위치하고, 지질의 소수성기는 코어쪽을 향하고, 친수성기는 바깥쪽을 향해 있으며, (도 7의 가운데 그림 참조), 약 50nm의 입자 지름을 갖는다(도 8 참조).

[507] 제조된 나노 코어-셸 입자 표면에 말레이미드 화학 반응기를 도입하기 위하여, 술포-석시니미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트 (Sulfo-SMCC)를 6.874 mM 정도 처리하였다. 말레이미드 화학 반응기는 티올기 (-SH)와 공유결합을 쉽게 형성할 수 있어, 표면에 원하는 항체, 펩타이드 등을 쉽게 도입할 수 있게 된다.

[508] 그 다음, 암세포 특이적 인지 및 결합을 유도하기 위하여, 말레이미드 화학 반응기에 암세포 특이 항체를 도입하여, 나노 근적외선 조영제를 제조한다. 본 제조예에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제의 흡수파장 및 발광파장은 도 9에 나타내었다.

[509]

[510] 제조예 2

[511] 나노 코어-셸 입자로 제조하지 않고, 실시예 8에 따른 화합물 H의 자체를

다양한 유기 용매에 녹인 조영제를 제조하였다.

[512]

[513] 제조예 3

[514] 실시예 8에 따른 화합물 H를 텍스트란 고분자에 도입시켜 조영제를 제조하였다(DEX-dye).

[515]

[516] 제조예 4

[517] 실시예 8에 따른 화합물 H를 SiO<sub>2</sub>에 도입시켜 조영제를 제조하였다(SiO<sub>2</sub> NP-dye).

[518]

[519] 실험예 1 - 제조예 2에 따른 조영제의 광학적 성질 평가

[520] 제조예 2에서 제조된 조영제의 흡수강도, 흡수파장, 발광파장 및 양자 효율( $\Phi_f$ , quantum yield)을 표 2에 나타내었다.

[521]

[522] [표 2]

[523]

용매	흡수강도 (a.u)	흡수파장 (nm)	발광파장 (nm)	$\Phi_f$
아세톤	0.5	856	891	2.7
CHCl <sub>3</sub>	0.5	857	891	3.0
DMF	0.5	857	897	2.9
EtOH	0.5	857	890	3.1
THF	0.5	857	889	2.7
DMSO	0.51	857	877	3.2

[524]

[525] 상기 표 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 장파장 영역대 흡광 및 발광 파장을 가져, 조영제로 이용시 영상 심도를 보다 높일 수 있으며, 깊이 있는 조직의 진단(deep tissue imaging)이 가능함을 확인할 수 있었다.

[526]

또한, 현재 임상에 적용되고 있는 종래 인도시아닌 그린계 형광 조영제의 경우 2.58의 양자효율( $\Phi_f$ )을 가짐에 비해, 본 발명에 따른 화합물은 이보다 높은 양자효율을 나타내, 보다 우수한 광학적 성질을 가지는 것으로 분석되었다.

[527]

[528] 실험예 2 - 제조예 1에 따른 조영제의 광학적 성질 평가

[529] 제조예 1의 나노 근적외선 조영제의 흡수강도, 흡수파장, 발광파장 및 양자 효율( $\Phi_f$ , quantum yield)을 측정하여, 표 3에 나타내었다. 하기 표 3에서 확인할 수 있는 바와 같이 나노 코어-셸 입자를 포함하는 조영제의 경우, 나노 입자로 제조하지 않은 제조예 2에 비해 양자 효율은 증가함을 확인할 수 있었다.

[530]

[531] [표 3]

[532]

용매	흡수강도 (a.u)	흡수파장 (nm)	발광파장 (nm)	$\Phi_f$
탈이온수	0.49	850	900	3.5

[533]

[534] 실험예 3 - 나노 근적외선 조영제의 광 안전성 평가

[535] 제조예 1 내지 4에서 제조된 조영제의 노말라이즈 인텐시티(nomalized intensity)를 측정하였다. 노말라이즈 인텐시티는 지속적인 빛 조사 하에서 최초 발광되는 형광물질의 세기 대비 시간이 지난 후 발광되는 형광물질의 세기를 의미하므로 발광세기가 약해지는 정도에 대한 척도이다. 실험 결과, 제조예 1에 따라 제조된 조영제의 경우 제조예 2 내지 4의 경우 보다 더 광분해 현상이 감소(photo-bleaching 억제)됨을 확인할 수 있었다(도 10 참조),

[536]

[537] 실험예 4 - 나노 근적외선 조영제의 용매 안전성 평가

[538] 제조예 1 및 4에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제의 분산성을 UV-VIS 스펙트럼 분석을 통해 평가한 결과, 나노 근적외선 조영제의 경우, 물에 오랫동안 잘 분산됨을 확인할 수 있었다(도 11 참조).

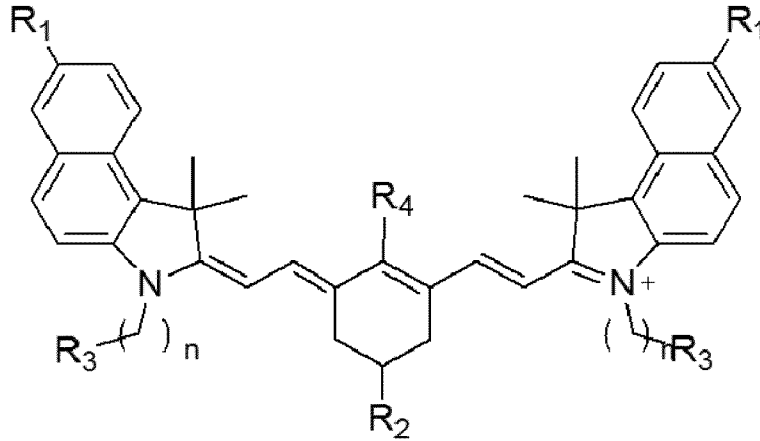
[539]

[540] 실험예 5 - 나노 근적외선 조영제의 영상심도 평가

[541] 제조예 1에 따라 제조된 나노 근적외선 조영제를 닭가슴살에 팁으로 꽂아 놓고(도 12 참조), 광음향(photo-acoustic) 분광장치(Visualsonics사, Vevo 3100 제품)를 이용한 형광 분석을 실시한 결과 본원발명에 따른 조영제의 조영능(10mm 이상에서 조영)를 확인할 수 있었다(도 13 참조).

### 청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 염:  
[화학식 1]



상기 식 중,

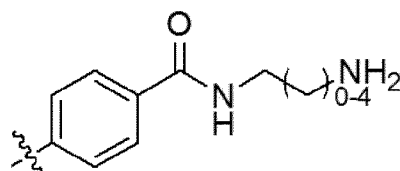
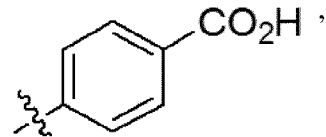
R<sub>1</sub>은 각각 독립적으로 -Br, -SO<sub>3</sub>H 또는 -OMe로부터 선택되고;

R<sub>2</sub>는 -R<sub>5</sub>,  또는  이며(이 때, R<sub>5</sub>는 -H, -CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>

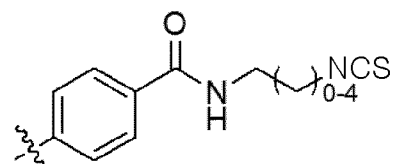
~C<sub>3</sub> 알킬기, 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬에스테르기임);

R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 -SO<sub>3</sub>H, -CO<sub>2</sub>H, 또는 -Me로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 -Cl 또는 -S-R<sub>6</sub>이고(이 때, R<sub>6</sub>는



또는



임);

n은 0 내지 4이다.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,

상기 R<sub>4</sub>가 -S-R<sub>6</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염.

[청구항 3] 제 2항에 있어서,

상기 R<sub>2</sub>가  또는  인 것을 특징으로 하는

화합물 또는 그의 염.

[청구항 4]

제 3항에 있어서,  
상기 R<sub>3</sub>가 -Me인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염.

[청구항 5]

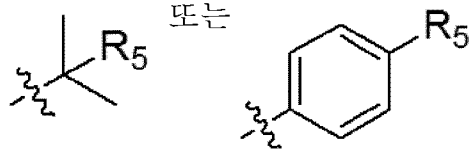
제 1항에 있어서,  
상기 R<sub>4</sub>가 -Cl인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염.

[청구항 6]

제 5항에 있어서,  
상기 R<sub>1</sub>이 -OMe인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염.

[청구항 7]

제 5항에 있어서,  
상기 R<sub>2</sub>가



화합물 또는 그의 염.

[청구항 8]

제 1항에 있어서,  
상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 염이

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-설포-1H-벤조[e]인도-1-2(3H)-일리텐에틸리텐)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트;

7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-2-클로로-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(4-(메톡시카보닐)페닐)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-설포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포네이트;

7-브로모-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(7-브로모-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-2-클로로-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;

2-((E)-2-((E)-2-클로로-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨 아이오다이드;

2-((E)-2-((E)-2-(4-카르복시페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-1,1-디메틸-7-설포-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리텐)에틸리텐)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌륨-7-술포-

포네이트;

4-((E)-6-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2-일)비닐)-4-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐티오)벤조에이트;

2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2-일)아이오다이드;

3-에틸-2-((E)-2-((E)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)-2-(4-(2-이소티오시안토에틸카바모일)페닐티오)-5-(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)시클로헥스-1-에닐)비닐)-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2-일)아이오다이드;

2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2-일)아이오다이드; 및

2-((E)-2-((E)-2-(4-(2-아미노에틸카바모일)페닐티오)-5-tert-부틸-3-((E)-2-(3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2(3H)-일리덴)에틸리덴)시클로헥스-1-에닐)비닐)-3-에틸-7-메톡시-1,1-디메틸-1H-벤조[e]인돌-2-일)아이오다이드로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 9] 제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 근적외선 형광 조영제.

[청구항 10] 제 9항에 있어서, 조영제가 중앙 영상화용인 근적외선 형광 조영제.

[청구항 11] 제 9항에 있어서, 조영제가 혈관조영법용인 근적외선 형광 조영제.

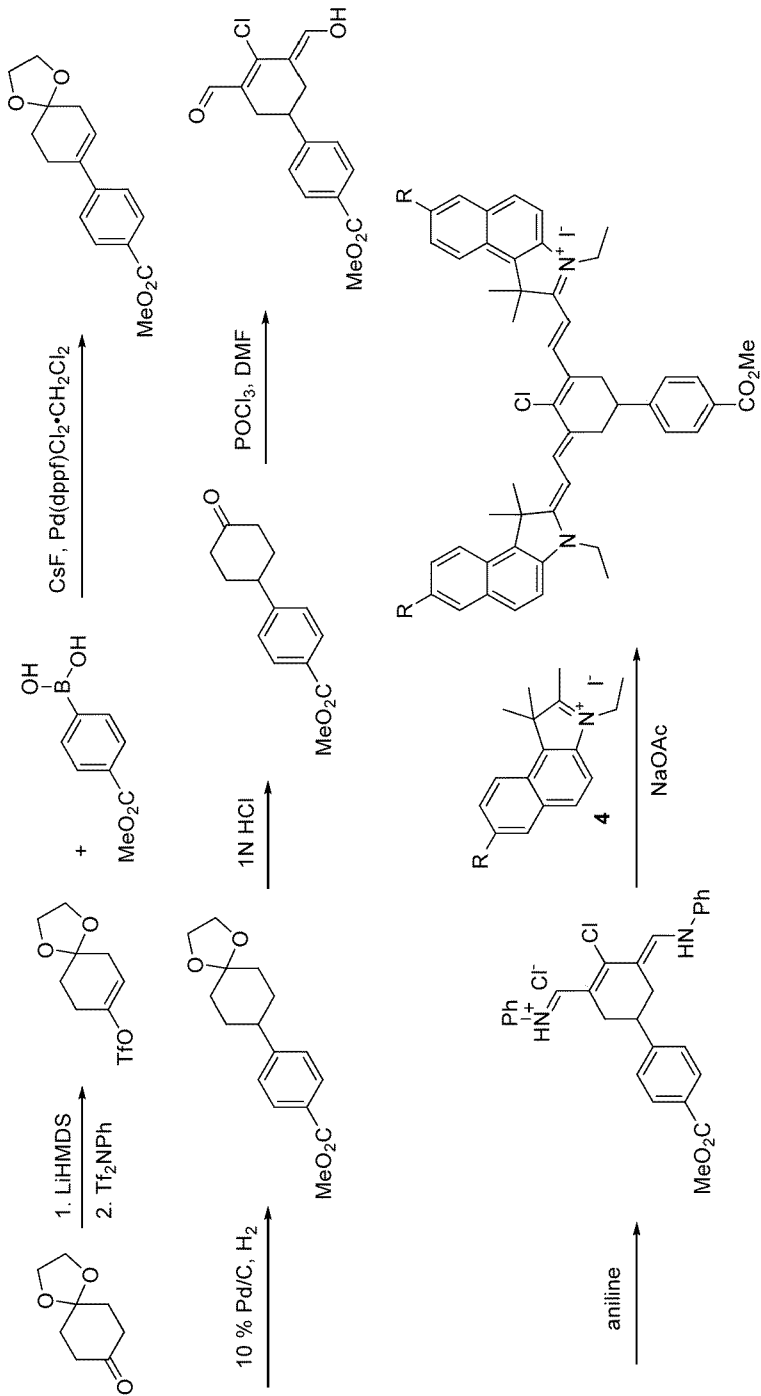
[청구항 12] 제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 코어; 및 지질을 포함하는 셸을 포함하는 코어-셸 구조의 입자를 포함하고, 상기 코어-셸 입자의 크기가 10nm 내지 500nm인 것을 특징으로 하는 근적외선 형광 조영제의 제조방법.

[청구항 13] 제 1항 내지 제 8항 중 어느 하나의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 유기 용매에 용해시키는 단계; 얻어진 용해물을 1차 아민기를 갖는 지질이 분산된 수용액에 적가하여 에멀전을 제조하고, 에멀전으로부터 유기 용매를 제거하여 나노 코어-셸 입자를 제조하는 단계; 및 제조된 나노 코어-셸 입자의 표면을 말레이미드기, 카르복실기 또는 아자이드기 중 하나 이상으로 개질시키는 단계를 포함하는 근적외선

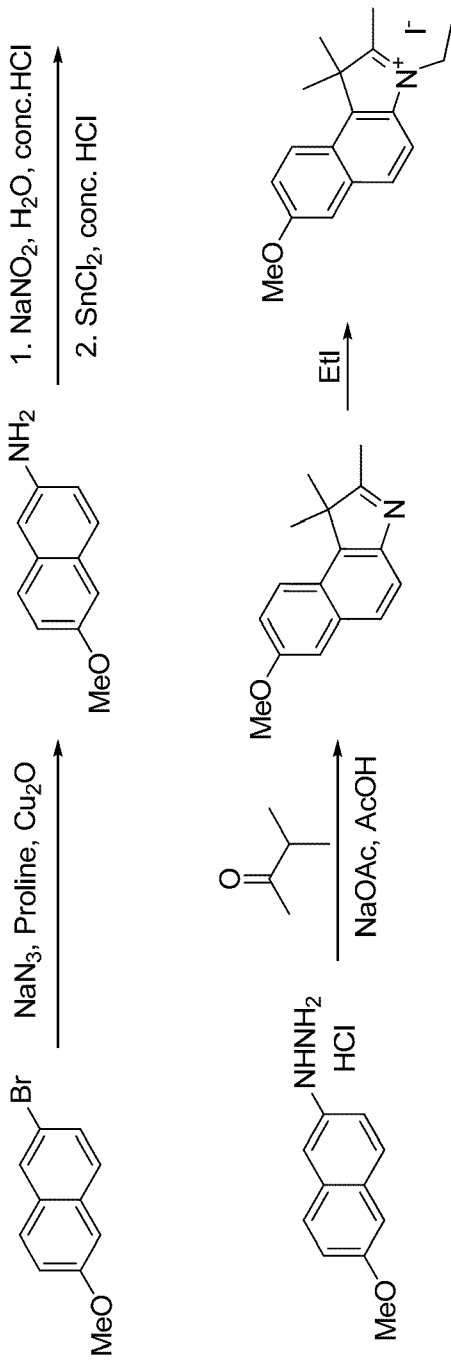
형광 조영제의 제조방법.

- [청구항 14] 제 13항에 있어서,  
상기 나노 코어-셸 입자의 크기가 10nm 내지 500nm인 것을 특징으로 하는  
근적외선 형광 조영제의 제조방법.
- [청구항 15] 제 13항에 있어서,  
상기 지질이 DPPC(1,2-didecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine),  
DEPE(1,2-dierucoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
DLPE(1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
DMPE(1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
DOPE(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
POPE(1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine)로 이루어진  
군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 근적외선 형광  
조영제의 제조방법.
- [청구항 16] 제 13항에 있어서,  
상기 표면 개질 단계가 술포-석시니미딜  
4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(sulfo-SMCC),  
3,6,9-트리옥사도데크-11-아인-1-올 메실레이트, 및  
11-아지도-3,6,9-트리옥사-1-운데카놀 메실레이트로 이루어진  
군으로부터 선택된 하나 이상의 개질제로 처리되는 것을 특징으로 하는  
근적외선 형광 조영제의 제조방법.

[도 1]

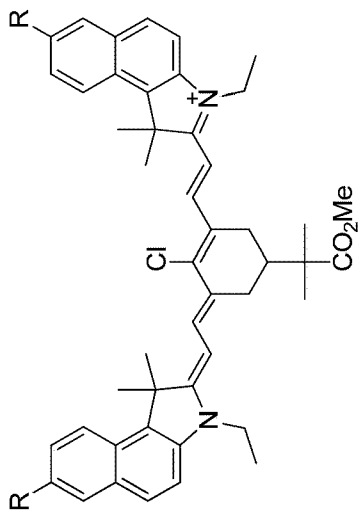
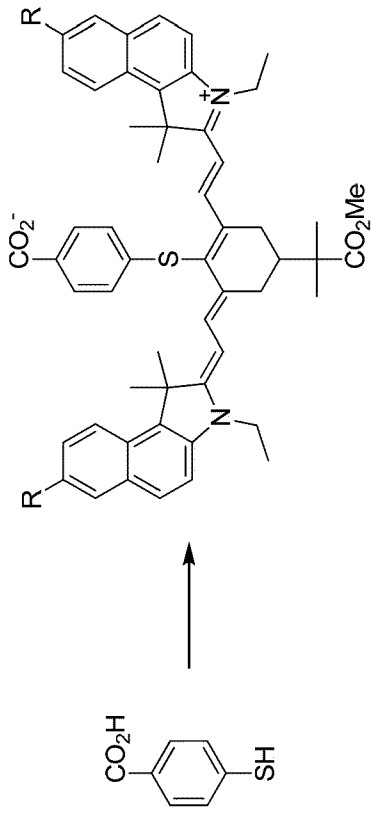


[도2]

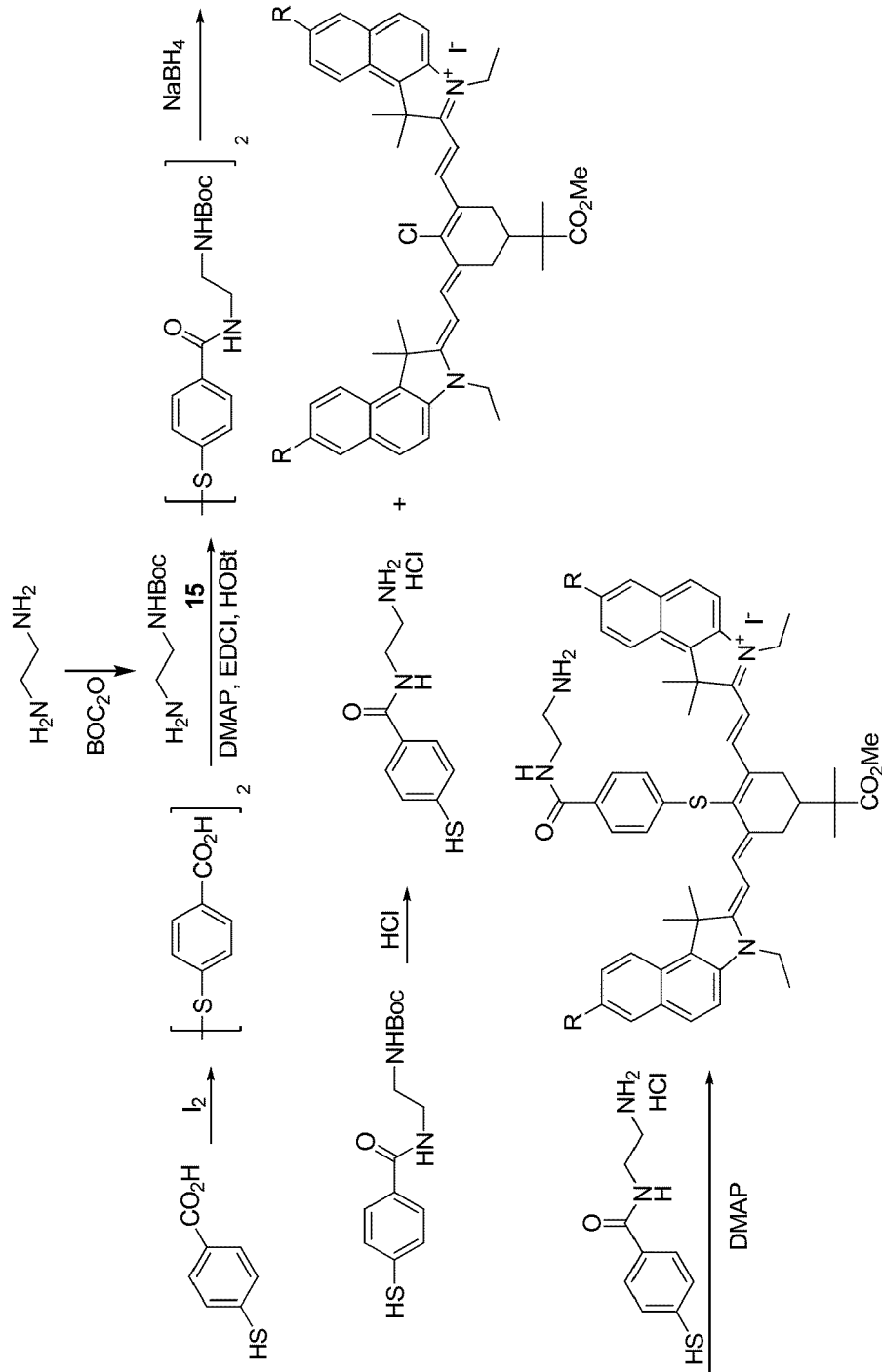




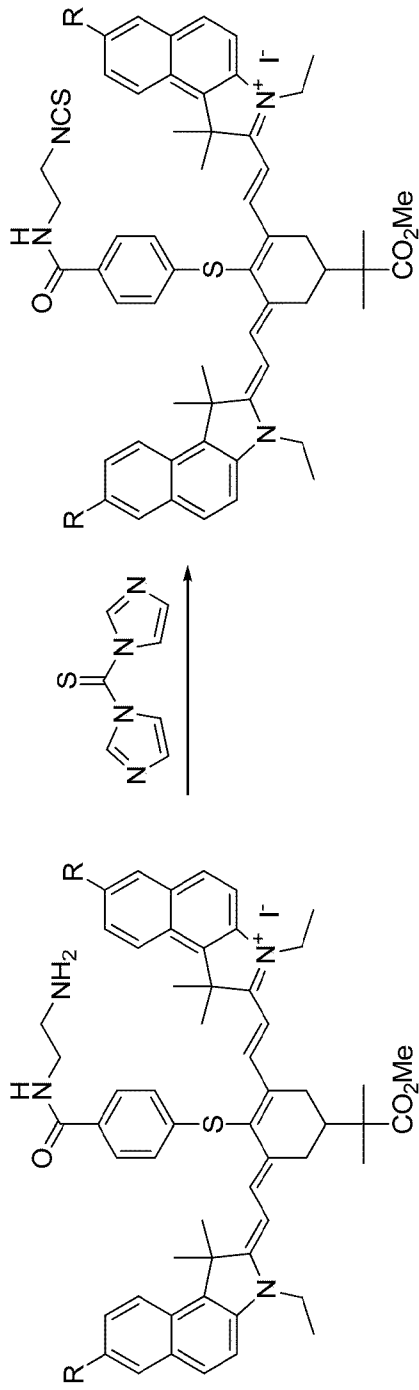
[도4]



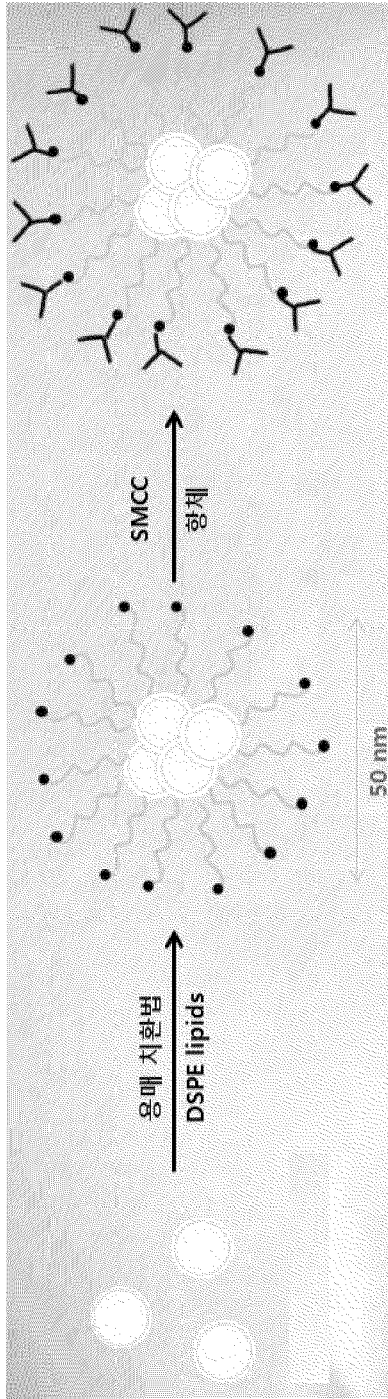
[도5]



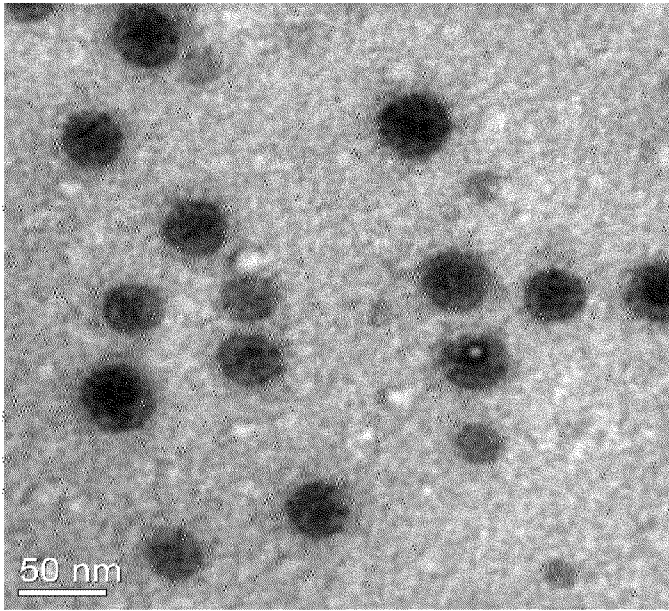
[도6]



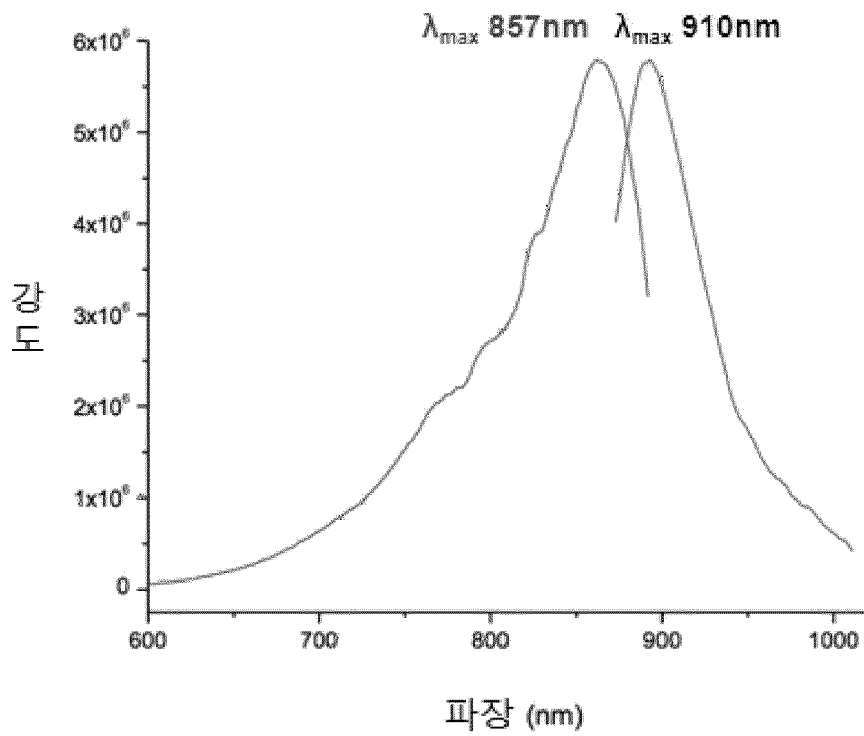
[도7]



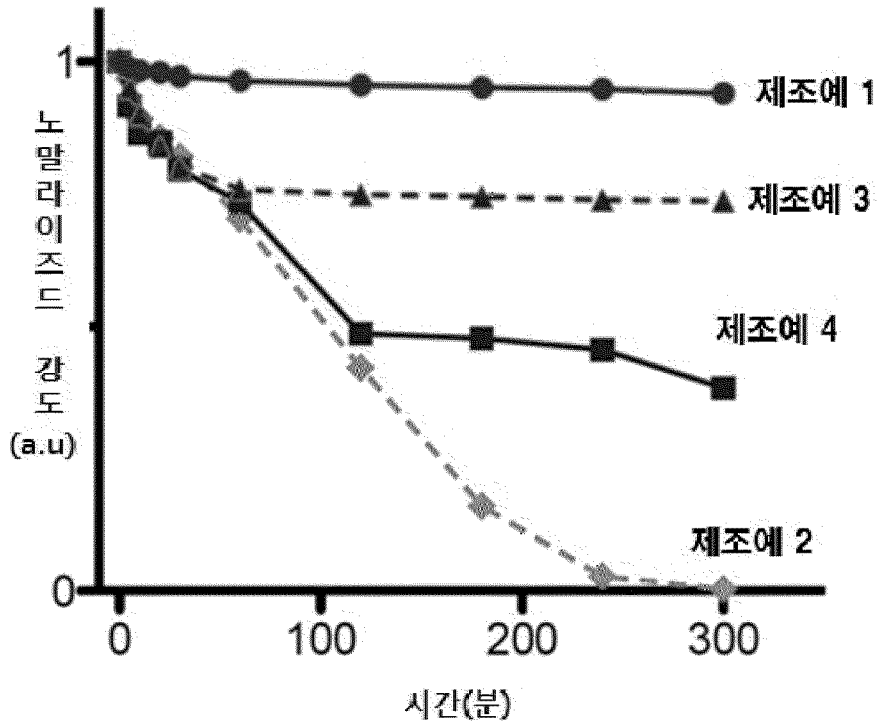
[도8]



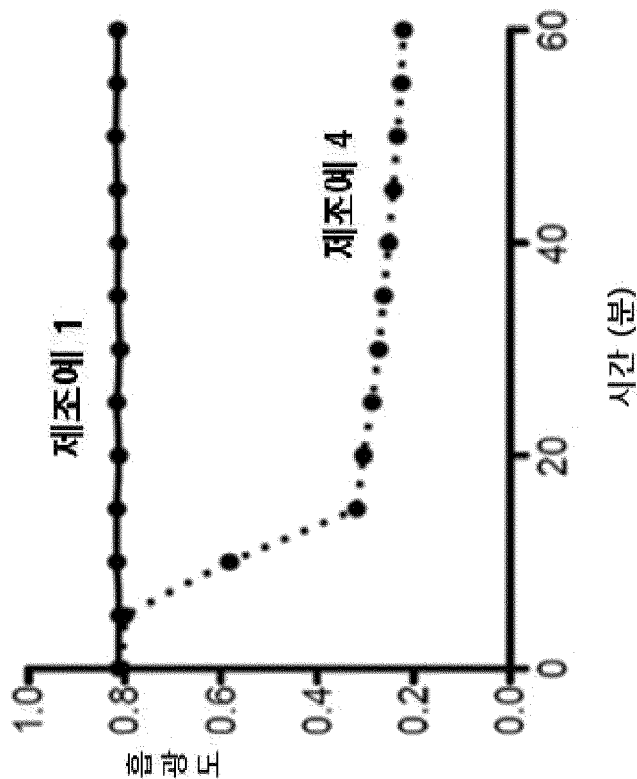
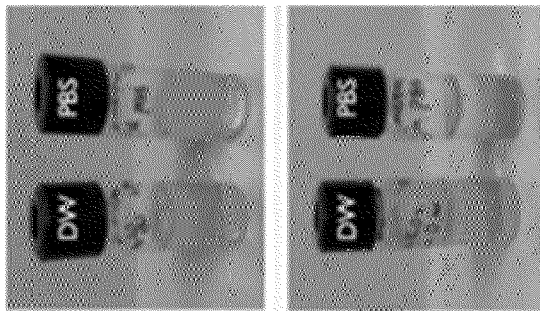
[도9]



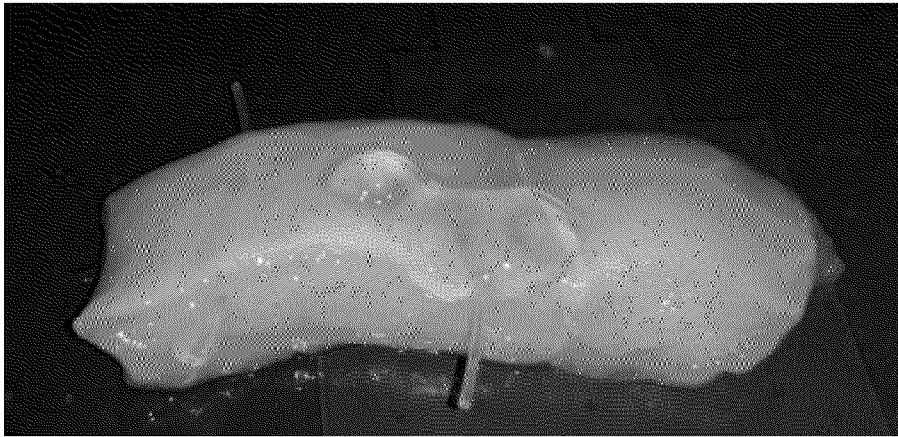
[도10]



[도11]



[도12]



[도13]

