



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0104057
(43) 공개일자 2024년07월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 51/0455 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0193603
(22) 출원일자 2023년12월27일
심사청구일자 2023년12월27일
(30) 우선권주장
1020220185805 2022년12월27일 대한민국(KR)

(71) 출원인
한국원자력의학원
서울특별시 노원구 노원로 75 (공릉동)
(주)퓨처캡
서울특별시 성동구 성수일로8길 59, 평화빌딩 비
동 3층(성수동2가)
인하대학교 산학협력단
인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대
학교)
(72) 발명자
이용진
서울특별시 노원구 덕릉로71길 30
이교철
서울특별시 송파구 송파대로 345 (가락동, 헬리오
시티)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

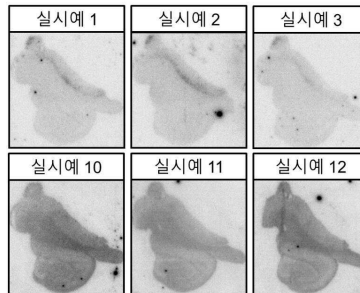
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **화합물 및 이의 치매 진단에의 사용**

(57) 요약

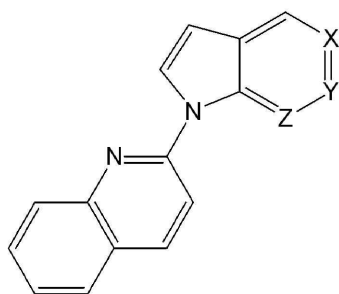
본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 치매 진단
(뒷면에 계속)

대표도 - 도3



에의 사용에 관한 것이다.

[화학식 1]



X, Y 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 CH 또는 C-R이며,

Z는 N 또는 CH이고,

다만, X, Y 및 Z 중의 하나만 N이고,

R은 C1-15알킬이되, C1-15알킬의 탄소원자 1 내지 4개가 산소 원자로 교체된 것이며, F가 1 이상 치환된 것이다.

(72) 발명자

최재용

인천광역시 남동구 예코중앙로 163 (논현동, 예코 메트로 7블록 한화 꿈에그린아파트)

안재훈

서울특별시 도봉구 도봉로106길 38-5 (창동, 신우 프라임시티)

김동욱

경기도 과천시 별양로 111 (별양동, 주공아파트)

박수진

강원특별자치도 원주시 나비허리길 188 (관설동, 원주단관8차청솔아파트)

지대윤

서울특별시 용산구 이촌로65가길 51 (이촌동, 한가람아파트)

길희섭

서울특별시 강남구 봉은사로61길 34 (삼성동, SM드림빌)

김민환

경기도 고양시 일산동구 경의로 333 (마두동, 백마마을5단지아파트)

이경규

서울특별시 마포구 독막로 227-7 (신수동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039751
과제번호	HU20C0492010023
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	치매극복연구개발사업(복지부)
연구과제명	타우기반 치매진단용 후보물질 유효성 및 안전성 평가기술 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한국원자력의학원
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

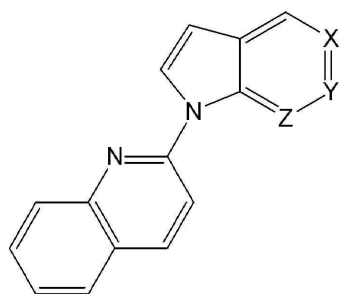
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



X, Y 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 CH 또는 C-R이며,

Z는 N 또는 CH이고,

다만, X, Y 및 Z 중의 하나만 N이고,

R은 C1-15알킬이되, C1-15알킬의 탄소원자 1 내지 4개가 산소 원자로 교체된 것이며, F가 1 이상 치환된 것이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R은 산소 원자를 통해서 고리의 탄소에 결합되는,

화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R은 $-(O(CH_2))_m-F$ 이며, m은 2 또는 3이고, n은 1 내지 4의 정수인,

화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

X, Y 및 Z는 다음 4 중의 어느 하나인,

i) X는 N, Y는 C-R, Z는 CH;

ii) X는 CH, Y는 C-R, Z는 N;

iii) X는 C-R, Y는 N, Z는 CH;

iv) X는 C-R, Y는 CH, Z는 N,

화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

F는 ¹⁸F인,

화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- <1> 2-(6-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <2> 2-(6-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <3> 2-(6-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <4> 2-(6-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <5> 2-(6-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <6> 2-(6-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <7> 2-(5-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <8> 2-(5-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <9> 2-(5-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <10> 2-(5-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <11> 2-(5-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- <12> 2-(5-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-pyrrolo[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린.

청구항 7

제1항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, PET 영상화제.

청구항 8

제1항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 타우 단백질 검출용 PET 영상화제.

청구항 9

제1항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는,

신경퇴행성 질환 진단용 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 치매인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 타우 단백질과 결합하여 치매를 진단할 수 있는 화합물, 또는 PET 영상화제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 치매는 뇌질환 중 가장 중요한 질병임. 치매 치료제 개발을 위해 많은 임상시험이 진행되고 있지만 아직 치매를 위한 치료제는 아직 나오지 않고 있으며, 아밀로이드 단백질의 침착으로 인해 생기는 질병이라는 것도 아직까지 가설로 여길 만큼 많은 연구가 진행됨에도 불구하고 아직 초기 단계에 있다고 판단된다.

[0003] 아밀로이드 단백질 침착에 이어 타우 단백질의 침착 또한 같은 질병의 과정인지 다른 독립된 과정인지 알 수 없을 정도로 치료제 개발 및 연구의 진행이 늦어지고 있으며, 치료제 개발의 가장 어려운 점은 치료제 사용시 치료제로 인해 질병이 호전되는지를 측정해야 하는데 정확한 진단이 되고 있지 않아 치료제 개발에 그 어려움이 있다.

[0004] 치매 초기에 증가하는 아밀로이드 베타 침착과 치매가 진행됨에 따른 타우 단백질의 발현 증가에 대해 지속적으로 확인하여 치매를 조기 진단하는 것이 중요하며, 치매 진단을 위해 그리고 치료제의 개발을 위해 아밀로이드 및 타우 단백질 영상용 방사성의약품의 개발은 무엇보다도 중요하다.

[0005] 현재, 타우 단백질과 선택적으로 결합하여 PET를 통해 영상화할 수 있는 방사성 의약품의 개발이 진행되고 있으며, 다국적 제약회사인 Merck사에서 개발한 타우 PET 방사성의약품인 ^{18}F -MK-6240을 이용한 알츠하이머 환자와 정상군 임상 시험 결과, 신경병리학적인으로 알려진 신경섬유농축체의 분포와 일치된 분포를 보였고, 기저핵이나 맥락충혈관 같은 off-target에 결합하지 않음이 보고되었다 (J. Nucl. Med. 2019;60:93-99).

[0006] 본 발명은 타우 단백질과 선택적으로 결합하여 PET를 통해 영상화할 수 있도록 불소, 그 중 방사성 동위원소인 ^{18}F 가 표지된 새로운 구조의 화합물을 제공하고자 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 타우 단백질과 선택적 결합이 가능한 ^{18}F 가 도입된 새로운 구조의 화합물을 제공하는 것을 발명의 일 목적으로 한다.

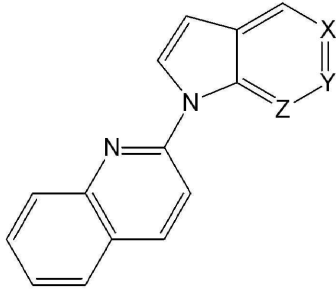
[0008] 본 발명은 추가적으로 신경퇴행성 질환, 구체적으로 치매를 진단할 수 있는 PET 영상화제를 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 일 측면에서,

[0010] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] X, Y 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 CH 또는 C-R이며,

[0014] Z는 N 또는 CH이고,

[0015] 다만, X, Y 및 Z 중의 하나만 N이고,

[0016] R은 C1-15알킬이되, C1-15알킬의 탄소원자 1-4개가 산소 원자로 교체된 것이며, F가 1 이상 치환되며, OH가 비치환 또는 1-2 치환된 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, PET 영상화제를 제공한다.

[0018] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 타우 단백질 검출용 PET 영상화제를 제공한다.

[0019] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 신경퇴행성 질환 진단제를 제공한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 화합물은 타우 단백질과 선택적으로 결합하여, PET를 통하여 신경퇴행성 질환, 특히 치매의 진행 정도를 진단할 수 있고, 추가적으로 치매 치료제의 유효성을 평가할 수 있도록 한다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 참조 제조예와 비교예 화합물의 해마에서의 면역화학염색 사진이다.

도 2는 참조 제조예와 비교예 화합물의 전두엽에서의 면역화학염색 사진이다.

도 3은 실시예 화합물이 해마에서 참조 제조예 화합물의 타우 단백질 결합을 억제하는 것을 보여준다.

도 4는 실시예 화합물이 전두엽에서 참조 제조예 화합물의 타우 단백질 결합을 억제하는 것을 보여준다.

도 5는 실시예 화합물이 해마에서 참조 제조예 화합물의 타우 단백질 결합을 억제하는 것을 보여주는 그래프이다.

도 6은 실시예 화합물이 전두엽에서 참조 제조예 화합물의 타우 단백질 결합을 억제하는 것을 보여주는 그래프이다.

도 7은 초기 단계(Early stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 실시예 2 화합물의 뇌섭취 영상이다.

도 8은 초기 단계(Early stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 비교예 화합물의 뇌섭취 영상이다.

도 9는 늦은 단계(Late stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 실시예 2 화합물의 뇌섭취 영상이다.

도 10은 늦은 단계(Late stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 비교예 화합물의 뇌섭취 영상이다.

도 11은 타우 질환모델과 대조군에서의 뇌 평균 섭취량(SUV_{mean})을 보여주는 그래프이다.

도 12는 타우 질환모델과 대조군에서의 뇌 섭취증(SUV_{max})을 보여주는 그래프이다.

도 13은 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 유효선량 분석 그래프이다.

도 14는 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 체내 방사능 체류시간 분석 그래프이다.

도 15는 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 흡수선량 분석 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0023] 한편, 본 발명의 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다.

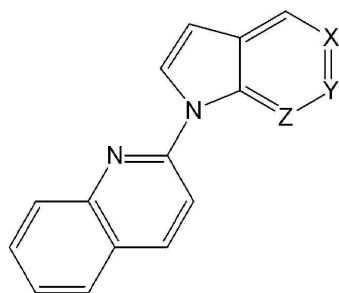
[0024] 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0025] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한 알킬은 직쇄 또는 분지쇄를 모두 포함하는 포화된 탄화수소를 의미한다. 한편, 별도의 정의에 의하여 상기 알킬의 CH₂는 정의대로 0로 대체될 수 있다.

[0026] F는 플루오린 원소를 의미하며, 달리 정의되지 않는 한 자연에 존재하는 모든 방사성 동위원소로서의 플루오린 원소를 포함한다. 비방사성의 ¹⁹F와 함께 ¹⁸F를 포함한다.

[0028] 본 발명의 일 구체예는 하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0030] [화학식 1]



[0032] X, Y 중의 하나는 N이고, 다른 하나는 CH 또는 C-R이며,

[0033] Z는 N 또는 CH이고,

[0034] 다만, X, Y 및 Z 중의 하나만 N이고,

[0035] R은 C1-15알킬이되, C1-15알킬의 탄소원자 1-4개가 산소 원자로 교체된 것이며, F가 1 이상 치환된 것이다.

[0037] 하기 정의에 있어서 R은 카이랄(chiral) 탄소를 1개 이상 포함할 수 있으며, 이 경우, 화합물은 라세미체 또는 광학이성질체, 또는 부분 입체이성질체로서 존재할 수 있으며, 본 발명은 이들 모든 입체이성질체를 포함한다.

[0039] 상기 화학식 1의 다른 구체예들은 상기 치환기 정의들의 조합을 포함하면서 다음 구체예들로 변경될 수 있다.

[0040] 다른 구체예에서, R은 산소 원자를 통해서 고리의 탄소에 결합되는 것이다.

[0041] 다른 구체예에서, R은 -(O(CH₂))_m-F이며, m은 2 또는 3이고, n은 1 내지 4의 정수이다.

[0042] 다른 구체예에서, X, Y 및 Z는 다음 4 중의 어느 하나이다.

[0043] i) X는 N, Y는 C-R, Z는 CH;

- [0044] ii) X는 CH, Y는 C-R, Z는 N;
- [0045] iii) X는 C-R, Y는 N, Z는 CH;
- [0046] iv) X는 C-R, Y는 CH, Z는 N.
- [0047] 다른 구체예에서 F는 ^{18}F 이다.
- [0049] 다른 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0050] <1> 2-(6-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0051] <2> 2-(6-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0052] <3> 2-(6-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0053] <4> 2-(6-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0054] <5> 2-(6-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0055] <6> 2-(6-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0056] <7> 2-(5-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0057] <8> 2-(5-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0058] <9> 2-(5-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0059] <10> 2-(5-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0060] <11> 2-(5-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린;
- [0061] <12> 2-(5-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-pyrrolo[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린.
- [0063] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 치환기 R에 있어서 카이랄 탄소를 가질 수 있다. 이에, 화합물은 라세미체, 광학이성질체, 부분입체이성질체로 존재할 수 있으며, 본 발명은 이들의 모든 입체이성질체를 포함한다.
- [0064] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제공될 수 있으며, “약학적으로 허용 가능한 염”은 화합물이 카르복실산 또는 아민 작용기를 포함할 때, 이와 이온결합하여 형성되는 염으로서 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.
- [0065] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 바람직하게 약학적으로 허용가능한 유기산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

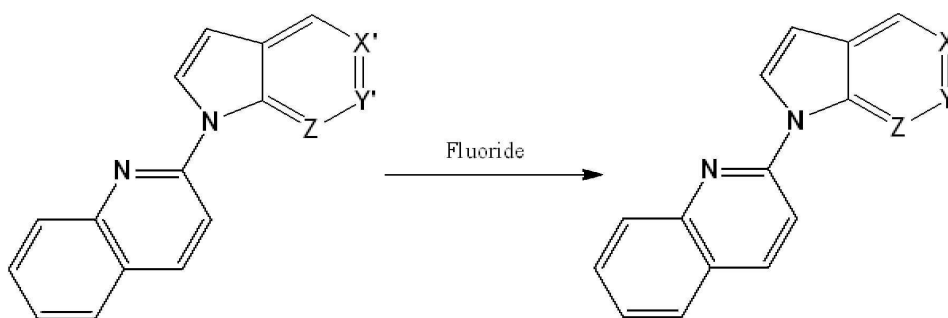
- [0066] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [0067] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산염)과 반응시켜 얻는다.
- [0069] 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도와 관련하여 설명한다.
- [0070] 본 발명은 일 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 PET 영상화제의 제조를 위한 것이다.
- [0071] 본 발명은 다른 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 신경퇴행성 질환의 진단에의 사용을 위한 것이다.
- [0072] 본 발명은 다른 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 타우 단백질과 선택적으로 결합한다.
- [0073] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 타우 단백질과 선택적으로 결합함으로써, 타우 단백질을 검출할 수 있다.
- [0074] 타우 단백질의 검출은 방사성 동위원소인 ^{18}F 를 이용하여 PET를 통하여 수행할 수 있다.
- [0075] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 검출을 통하여 개체의 뇌에 있어서 타우 단백질의 분포 영상을 얻을 수 있으며, 이를 통하여 개체의 신경퇴행성 질환, 구체적으로 치매 발병 여부, 치매의 진행 상태를 진단할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 분포 영상을 통하여 신경퇴행성 질환의 잠재적인 치료제의 치료 유효성을 판단할 수 있다.
- [0077] 본 발명의 다른 측면에서, PET 영상화제의 제조를 위한 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사용을 제공한다.
- [0078] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하여 타우 단백질의 검출, 타우 단백질의 분포 영상화 또는 신경퇴행성 질환의 진단하는 방법을 제공한다.
- [0079] 본 발명은 또 다른 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 나아가서 신경퇴행성 질환의 진단용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0080] 본 명세서에 있어서, 신경퇴행성 질환은 치매를 포함하며, 상기 치매는 알츠하이머 치매를 포함한다.
- [0082] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함하여 제제화될 수 있다.
- [0083] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0084] 바람직하게, 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [0085] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투

여형으로 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.

[0086] 본 발명에 있어서, 유효한 양이란 검출, 영상화 또는 진단의 효과를 가져오는 용량 범위로 함유하는 것을 의미하고, 중증도 및 제형에 따라 용량 범위는 변할 수 있으며, 적용 횟수도 적용 대상의 연령, 체중 및 체질에 따라 변할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물 내에서 화학식 1의 화합물은 예를 들어, 0.001 mg/kg 이상, 바람직하게는 0.1 mg/kg 이상, 1 mg/kg 이상, 10 mg/kg 이상, 100 mg/kg 이상, 또는 250 mg/kg 이상 포함되며, 치명적인 독성을 나타내지 않을 함량 이내로 포함될 수 있다. 예를 들면, 10 g/kg 이하, 또는 1 g/kg 이하의 범위에서 선택될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물 내에 포함되는 화학식 1의 화합물의 양적 상한은 당업자가 적절한 범위 내에서 선택하여 실시할 수 있다.

[0088] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 아래 반응식에 따라서 제조될 수 있다.

[0089] [반응식 1]



[0090]

[0091] X, Y, Z는 전술된 화학식 1의 정의에 따른다.

[0092] X' 및 Y'은 각각 X 및 Y와 동일하다.

[0093] 다만, X 또는 Y가 C-R인 경우, 대응되는 X' 또는 Y'은 C-R'이고,

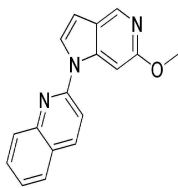
[0094] R'은 R과 동일하되, 다만, 치환된 F 대신 F로 치환될 수 있는 이탈기이고, 이탈기의 예로는 C1-15알킬설포네이트(-OSO₂-C1-15알킬)이다. 구체예에서 메틸설포네이트일 수 있다.

[0095] 상기 반응은 전형적인 치환반응으로 진행되며, 플루오라이드는 Rb, Cs, K, Na, Li과 같은 알칼리금속 1가 양이온과의 염 형태로 공급되어, 반응 용매내에서 해리되어 존재할 수 있다. 치환반응에 대해서는 공지된 기술들을 적절히 채용하여 수행할 수 있다. 용매의 예로는 t-아밀알코올과 같은 3차 알코올, DMSO, DMF와 같은 비양성자성 극성용매를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 예시되지는 않았으나, 공지된 다른 용매들을 사용하는 것도 가능하다.

[0097] 이하, 본 발명에 따른 화합물 및 이의 제조를 위한 구체적인 예들을 제시한다. 다음의 예들은 발명의 이해를 위한 것일뿐, 본 발명이 이에 제한되어서 해석되어서는 안된다.

[0099] <제조예: 중간체 화합물의 제조>

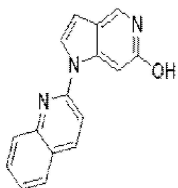
[0101] <제조예 1> 2-(6-메톡시-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린의 제조



[0102]

[0103] 6-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine(500 mg, 3.37 mmol), 2-클로로 퀴놀린(718 mg, 4.39 mmol), 세슘 카보네이트(2.2 g, 6.75 mmol)를 디메틸포름아마이드 10 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 100 °C에서 24 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후, 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피(10% EA/HEX)를 수행하여 2-(6-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)quinoline(733 mg, 80%)을 얻었다.

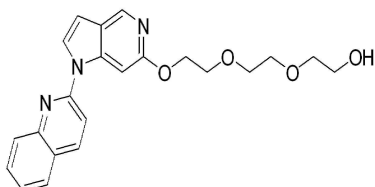
[0104] <제조예 2> 1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-올의 제조



[0105]

[0106] 2-(6-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)quinoline(400 mg, 1.45 mmol)과 에탄티올산나트륨(367 mg, 4.36 mmol)을 질소기체 하에서 무수 디메틸포름아마이드 8 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 150 °C에서 17 시간동안 교반한 후 상온으로 식혀주었다. 상온으로 냉각 후 생성물의 석출을 위해 상기 반응액에 탄산수소 나트륨 수용액을 10 ml 첨가한 후 5분간 빠른 속도로 교반하였다. 생성물을 감압여과로 여과한 후 여과된 생성물에 남아있는 소량의 불순물을 제거하기 위해 짧은 컬럼크로마토그래피를 수행하여 1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-ol (293 mg, 77%)을 얻었다.

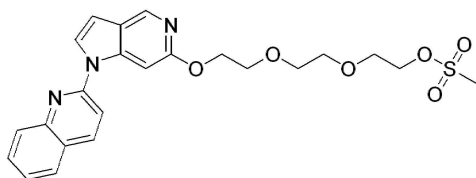
[0108] <제조예 3> 2-(2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-올의 제조



[0109]

[0110] 1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-ol(127 mg, 0.486 mmol), 2-(2-(2-bromoethoxy)ethoxy)ethan-1-ol(192 mg, 0.632 mmol), 포타슘 카보네이트(134 mg, 0.972 mmol)를 디메틸포름아마이드 5 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 120 °C에서 24 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후, 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 2-(2-(2-((1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)oxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol(93 mg, 50%)을 얻었다.

[0112] <제조예 4> 2-(2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸 메탄설포네이트의 제조



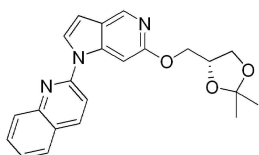
[0113]

[0114]

2-(2-(2-((1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)oxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol(90 mg, 0.228 mmol)과 트리에틸아민(80 μ l, 0.458 mmol)을 메틸렌클로라이드 3 ml의 단일용매에 넣어 용해시킨 뒤 0 $^{\circ}$ C에서 메탄설폰일 클로라이드(35 μ l, 0.455 mmol)를 dropwise 해준다. 상기 반응액을 반응온도 25 $^{\circ}$ C에서 20 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피를 수행하여 2-(2-(2-((1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)oxy)ethoxy)ethoxy)ethyl methanesulfonate(80 mg, 74%)를 얻었다.

[0116]

<제조예 5> (R)-2-(6-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린의 제조



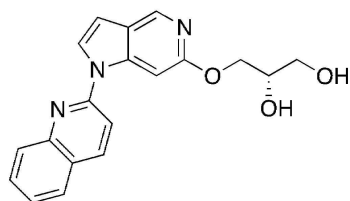
[0117]

[0118]

1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-ol(100 mg, 0.383 mmol), (R)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl methanesulfonate(95 mg, 0.459 mmol), 세슘 카보네이트(250 mg, 0.765 mmol)를 디메틸포름아마이드 5 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 100 $^{\circ}$ C에서 2 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후, 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 (R)-2-(6-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)quinoline(94 mg, 65%)을 얻었다.

[0120]

<제조예 6> (R)-3-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)옥시)프로판-1,2-디올의 제조



[0121]

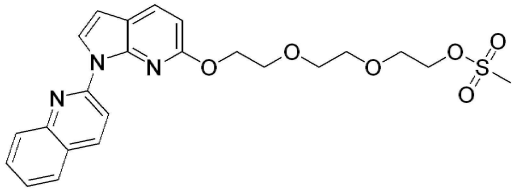
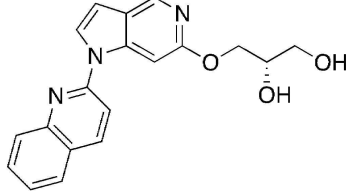
[0122]

(R)-2-(6-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)quinoline(94 mg, 0.250 mmol), 10% 황산 수용액(267 μ l)을 90% 메탄올 수용액 5 ml의 용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 40 $^{\circ}$ C에서 6 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 노란색이 사라질 때까지 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드:2-프로판올=7:3 용액 10 ml로 5회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후, 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 (R)-3-((1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)oxy)propane-1,2-diol(64 mg, 76%)을 얻었다.

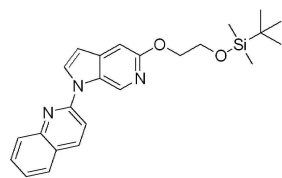
[0124]

제조예 1 내지 6과 유사하게 하여, 하기의 제조예 화합물들을 제조하였다.

표 1

[0125] 제조예 7	 2-(2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸 메탄설포네이트
[0126] 제조예 8	 (R)-3-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)옥시)프로판-1,2-디올의 제조

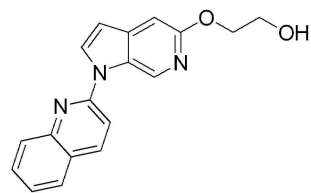
[0127] <제조예 9> 2-(5-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)quinoline의 제조



[0128]

[0129] 1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-ol(100 mg, 0.383 mmol), 1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-ol(146 mg, 0.574 mmol), 세슘 카보네이트(249 mg, 0.765 mmol)를 디메틸포름아마이드 5 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 100 ℃에서 24 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후, 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 2-(5-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)quinoline(81 mg, 50%)을 얻었다.

[0131] <제조예 10> 2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)에탄-1-올의 제조



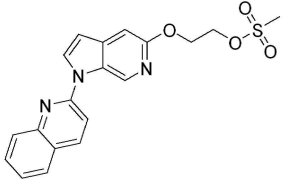
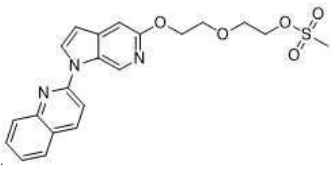
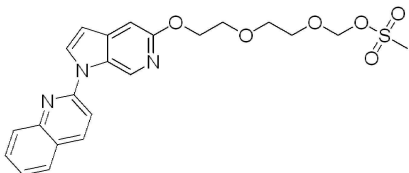
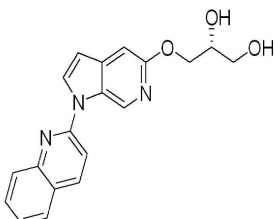
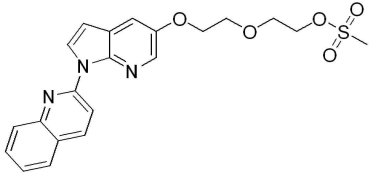
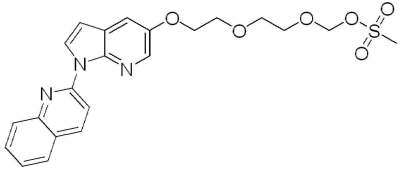
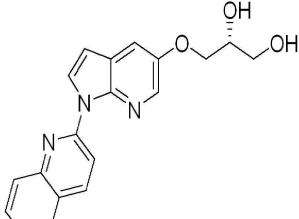
[0132]

[0133] 2-(5-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)quinoline(81 mg, 0.193 mmol) 와 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(139 μ l, 0.579 mmol)를 아세트 니트릴 2 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 100 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 2-((1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)oxy)ethan-1-ol(69 mg, 0.226 mmol)를 얻었다.

[0135] 제조예 1 내지 6, 제조예 9, 10과 유사하게 하여 하기의 제조예들을 제조하였다.

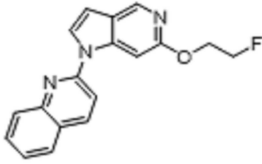
[0136] 말단에 메틸설포네이트가 치환된 제조예 화합물들은 제조예 4에 따라서 제조하되, 그 전구체인 말단에 하이드록시가 치환된 화합물은 제조예 9 내지 10을 참조하여 제조하였다. 다만, 제조예 14 및 17 화합물은 제조예 5 및 6을 참조하여 제조하였다.

표 2

[0138] 제조예 11	 2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)에틸 메탄설포네이트
제조예 12	 2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)에톡시)에틸 메탄설포네이트
제조예 13	 (2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)에톡시)에톡시)메틸 메탄설포네이트
제조예 14	 (R)-3-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)프로판-1,2-디올
제조예 15	 2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)에톡시)에틸 메탄설포네이트
제조예 16	 (2-(2-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)에톡시)에톡시)메틸 메탄설포네이트
제조예 17	 (R)-3-((1-(퀴놀린-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-1,2-디올

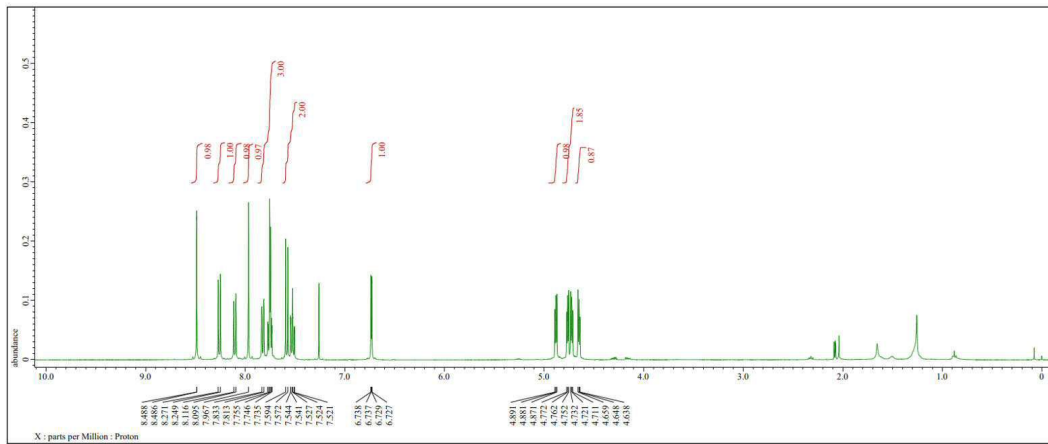
[0140] <실시예> F가 표지된 화합물의 제조

[0141] <1> 2-(6-(2-플루오로에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조



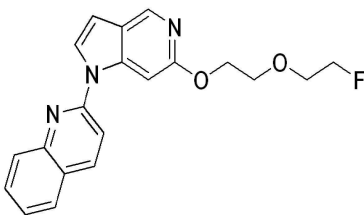
[0142]

[0143] 제조예 2의 화합물(100 mg, 0.383 mmol), 1-bromo-2-fluoroethane(63 mg, 0.498 mmol), 포타슘 카보네이트(106 mg, 0.765 mmol)를 디메틸포름아마이드 5 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 35 °C에서 22 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후, 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적 화합물 (40 mg, 34%)을 얻었다.



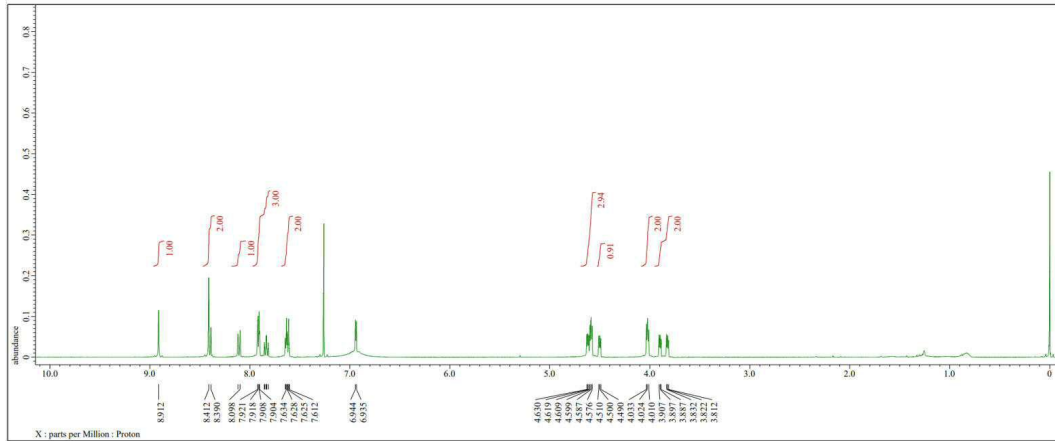
[0144]

[0146] <2> 2-(6-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조



[0147]

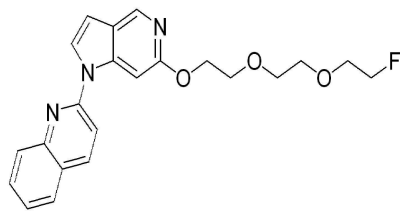
[0148] 1-bromo-2-(2-fluoroethoxy)ethane을 사용하여 실시예 1과 같이 하여 목적 화합물(19 mg, 14%)을 얻었다.



[0150]

[0152]

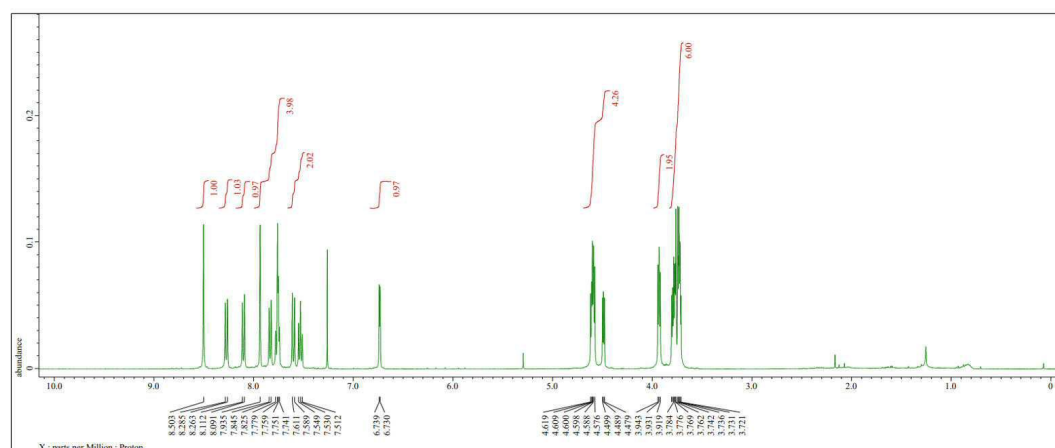
<3> 2-(6-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조



[0153]

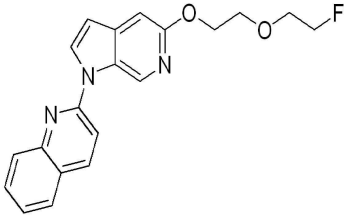
[0154]

제조예 4의 화합물 2-(2-(2-((1-(quinolin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6-yl)oxy)ethoxy)ethoxy)ethyl methanesulfonate(76 mg, 0.161 mmol), 18-크라운-6(21 mg, 0.081 mmol)와 세슘 플루오라이드(122 mg, 0.806 mmol)를 t-아밀 알코올 3 ml의 단일용매에 넣어 반응액을 제조하였다. 상기 반응액을 반응온도 100 ℃에서 6시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 첨가한 후 물 층을 메틸렌 클로라이드 10 ml로 3회 추출한 후 추출액에 남아있는 소량의 물을 제거하기 위해 무수 황산 나트륨을 첨가한 후 여과하고 감압증류기를 이용하여 농축시켰다. 상기 농축액을 고성능 액체 크로마토그래피를 수행하여 2-(6-(2-(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)quinoline(28 mg, 44%)를 얻었다.



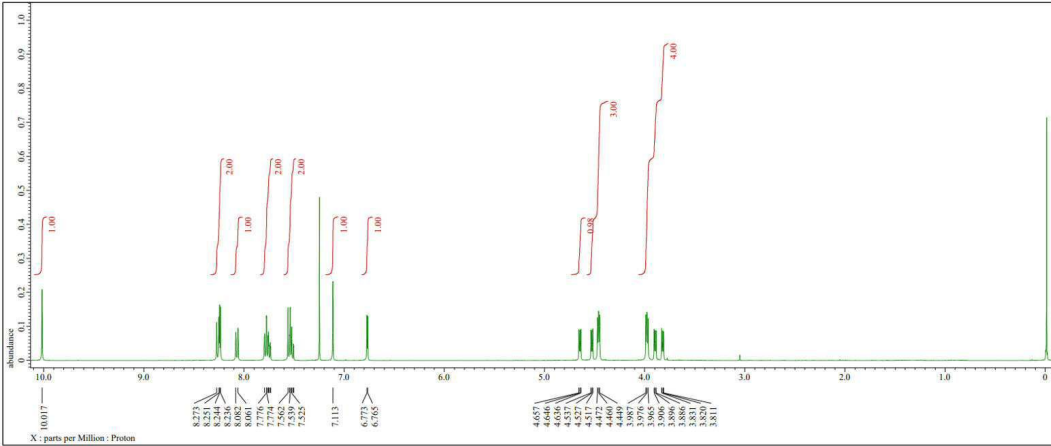
[0156]

[0178] <8> 2-(5-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조



[0179]

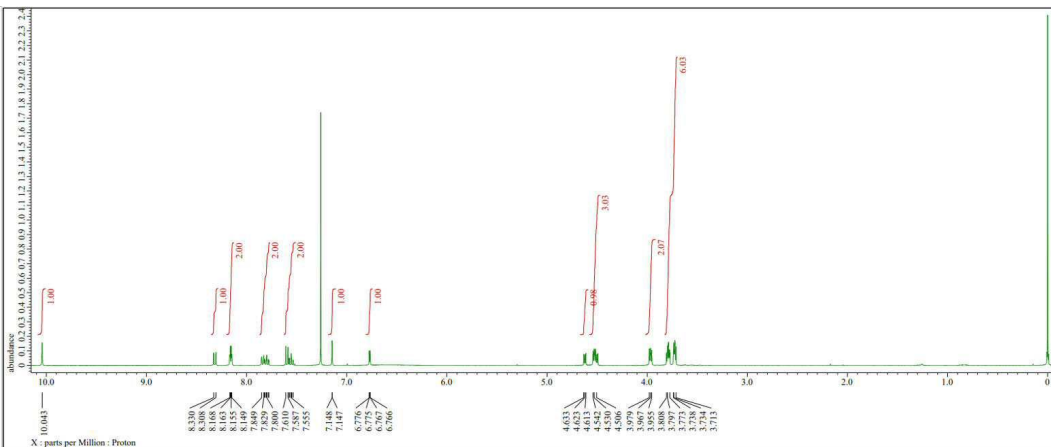
[0180] 실시예 3과 같이 하여 목적 화합물을 얻었다.



[0181]

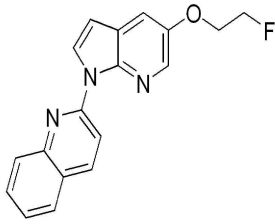
[0183] <9> 2-(5-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조

[0185] 실시예 3과 같이 하여 목적 화합물을 얻었다.



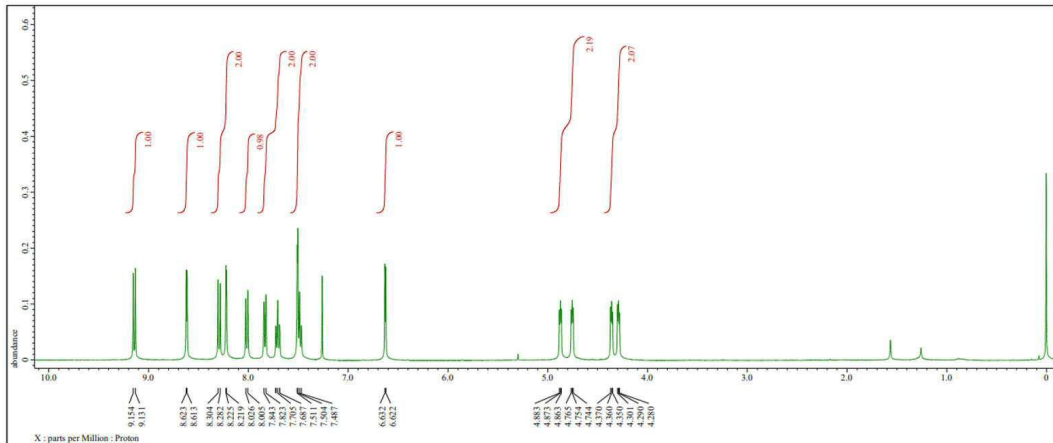
[0187]

[0189] <10> 2-(5-(2-플루오로에톡시)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조



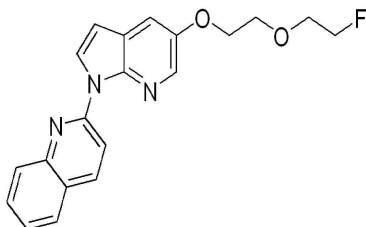
[0190]

[0191] 실시예 1과 같이 하여 목적 화합물을 얻었다.



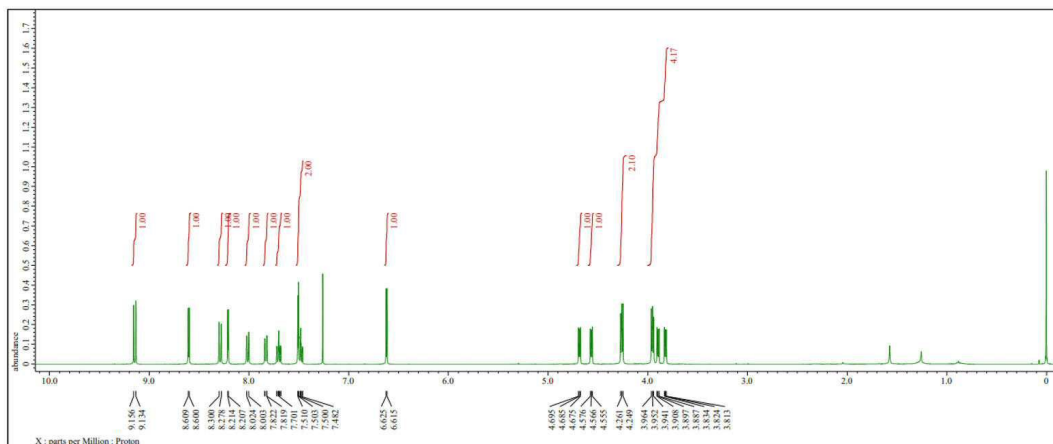
[0192]

[0194] <11> 2-(5-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-1-일)퀴놀린; 의 제조



[0195]

[0196] 실시예 3과 같이 하여 목적 화합물을 얻었다.

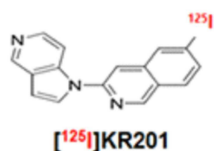


[0197]

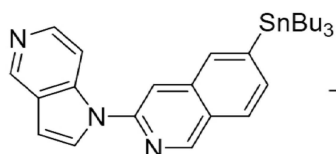
[0212] 제조예 4 화합물에 대해서 표지 반응을 수행하여 실시예 3의 ^{18}F 표지된 화합물을 수득하였다.

[0213] 나머지 실시예 화합물에 대해서도 동일한 방식으로 ^{18}F 표지된 화합물을 수득하였다.

[0215] <참조 제조예> 기준 화합물로서 [^{125}I]KR201 화합물을 제조하였다.



[0216]

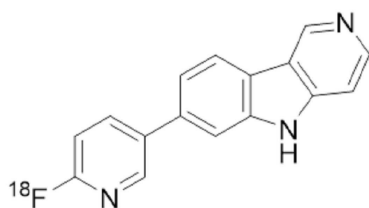


[0217]

[0218] 전구체로 상기 화학식으로 표시되는 화합물 100 μg 을 EtOH 250 μL 에 녹이고 Na ^{125}I 1.05 mCi를 넣은 후 교반하였다. 그 다음, 1 N HCl 100 μL 와 3% H $_{2}\text{O}_2$ 를 차례대로 넣은 후 상온에서 30분간 교반하였다. 그 다음, Radio TLC로 반응 모니터링을 하였다. 이때, Radio TLC 조건은 0.1 M NaOMs를 TLC에 먼저 spotting 하고 교반시켜 반응한 혼합물(reaction mixture)을 그 위에 spotting 한 뒤에 Ethyl acetate 100%로 전개하였다. 상기 교반하여 반응시킨 후 1 N NaOH 100 μL 를 넣어 중화하고 membrane filter로 여과 후 HPLC 정제하였다. 이때, HPLC 조건은 Xterra 10 μm , 0 - 100% MeCN / 0.1% TFA in water for 25 min, 4 mL / min, 254 nm, Rt = 19.4 min였다. 그 다음, HPLC 정제 후 물 15 mL로 희석하고 Light C-18 Sep-pak(EtOH 10 mL, 물 10 mL로 활성화하여 사용)에 통과시켜 캡처(capture)하고 N $_2$ gas로 1분간 건조시킨 후 EtOH 1 mL로 용리(elution)하였다. 상온에서 N $_2$ gas로 EtOH을 건조(RCY = 600 μCi (57.1%))하여, 목표 화합물인 [^{125}I]KR201을 제조하였다.

[0220] <비교예> 신규 피롤로피리딘 유도체 화합물의 대조군으로서 하기 화학식으로 표시된 Lily 사의 [^{18}F]AV-1451 (T807) 화합물을 이용하였다.

[0221] 비교예 화합물은 WO 2015047902 A1에 개시된대로 준비하였다.



[0222]

[0224] 실험예 1. BBB 투과도 측정

[0225] 실시예 화합물들의 in vitro BBB 투과도를 측정하고자 파이온사의 PAMPA 평행 인공막 투과 분석 키트 (PAMPA parallel artificial membrane permeability assay kit)를 이용하여 측정하였다.

[0226] 기준 화합물인 KR201과 F-18 표지용 실시예 화합물 13종을 25 μM 로 pH 7.4의 도너 버퍼(donor buffer)로 제조하였다. 도너 버퍼의 UV 흡광도 (250-500nm) 값을 블랭크 (blank) 값으로 설정하고 시료가 들어간 혼합물의 UV 흡광도값을 초기값으로 설정하였다.

[0227] PAMPA 샌드위치 플레이트의 도너 플레이트 (donor plate)에 혼합물을 200 μL 씩 분주 후 억셉터 플레이트 (acceptor plate)의 막 (membrane)에 지질 (BBB-1 lipid)을 코팅하였다.

[0228] 억셉터 플레이트에 BSB (brain sink buffer)를 200 μL 씩 분주후 억셉터 플레이트와 도너 플레이트를 합쳐 25 $^{\circ}\text{C}$ 에

서 4시간 반응 후 각각의 플레이트의 버퍼를 채취후 UV흡광도를 측정하였다. 유효 투과도(Effective permeability coefficients(Pe)) 값은 아래 표 와 같다.

표 3

[0230]

화합물 (25 uM)	Pe (10^{-6} cm/sec)	BCS code	
실시예 1	2.47 ± 0.32	High (CNS-)	
실시예 2	70.99 ± 1.84	High (CNS+)	
실시예 3	75.52 ± 1.16	High (CNS+)	
실시예 6	10.41 ± 1.28	High (CNS+)	
실시예 7	66.07 ± 3.99	High (CNS+)	
실시예 8	72.13 ± 3.54	High (CNS+)	
실시예 9	76.03 ± 3.59	High (CNS+)	
실시예 11	15.32 ± 1.06	High (CNS+)	
실시예 12	37.26 ± 2.27	High (CNS+)	
KR201(참조 제조예)	0.59 ± 0.05	High (CNS-)	
[18 F]AV-1451 (T807, 비교예)	38.30 ± 3.60	High (CNS+)	
Progesterone (50uM)	37.72 ± 2.08	High (CNS+)	양성대조군
Panitidine (50uM)	0	Low (CNS-)	음성대조군

[0232]

BBB의 투과도는 Pe 값이 0.4 이상시 높은 것으로 문헌이 보고되고 있어 실시예 화합물들은 BBB의 투과도가 높은 것으로 나타났다.

[0234]

실시예 2. 타우 단백질 결합능 평가

[0235]

자기방사분석법 (Autoradiography)을 이용하여 실시예 화합물의 타우 단백질에 대한 결합능을 평가하였다.

[0236]

알츠하이머 환자의 해마 (Hippocampus), 전두엽 (Frontal lobe) 조직 슬라이드 (Frozen, $10 \mu\text{m}$)를 얼음으로 냉각한 100% 아세톤으로 2분간 처리하여 방사성리간드 (Radioligand), [125 I]KR201 화합물 (참조 제조예)또는 [18 F]AV-1451 화합물 (비교예)을 처리할 때 조직이 떨어지지 않도록 고정하였다.

[0237]

슬라이드에 남아있는 아세톤을 제거하기 위하여 PBS (Phosphate Buffered Saline)를 5분씩 총 3회 처리하여 씻어냈다.

[0238]

고정된 조직 슬라이드 위에 100% 에탄올에 녹인 방사성리간드, [125 I]KR201 화합물 (참조 제조예, $20 \mu\text{Ci}/1\text{mL}$) 또는 [18 F]AV-1451 화합물 (비교예, $100 \mu\text{Ci}/1 \text{mL}$)을 60분간 실온에서 처리하였다.

[0239]

Blocking 군의 경우 5 mM의 농도로 실시예 화합물을 녹인 100% 에탄올에 방사성리간드인 [125 I]KR201 화합물 (참조 제조예)을 희석하여 동일한 양의 에너지를 처리하였다.

[0240]

처리 후, 섭취되지 않은 방사성리간드인 [125 I]KR201 화합물 (참조 제조예)또는 [18 F]AV-1451 화합물 (비교예)을 씻어내기 위해 PBS로 1분간 처리하였다.

[0241]

증류수로 희석한 70% 에탄올로 2분, 30% 에탄올로 1분간 가볍게 흔들어 남은 방사성리간드인 [125 I]KR201 화합물 (참조 제조예)또는 [18 F]AV-1451 화합물 (비교예)을 씻어내고, 마지막으로 증류수를 1분간 처리하였다.

[0242]

슬라이드는 실온에서 건조 후, 이미징 플레이트를 이용하여 조직슬라이드를 7일간 ([125 I]KR201 화합물, 참조 제조예) 또는 16시간 ([18 F]AV-1451 화합물, 비교예) 노출시켰고, 스캐닝 장비(GE Typhoon FLA 9000 Scanner) 이

용하여 이미지를 얻었다.

[0243] 과인산화된 타우 (Ser202, Thr205) 항체를 이용한 면역염색화학을 진행하여 알츠하이머 환자의 해마 및 전두엽 조직의 과인산화 타우 축적 영역을 기준으로 분석을 진행하였다. [¹²⁵I]KR201 화합물 (참조 제조예)에 경쟁적으로 타우 단백질에 결합하여 타우 결합능 억제정도를 평가한 결과 실시예 화합물 (실시예 1 - 3, 실시예 10 - 12)이 타우 특이적 결합을 보여, [¹²⁵I]KR201 화합물 (참조 제조예)의 결합이 억제되는 것을 확인하였다.

[0244] 얻은 이미지는 도 1 - 4에 제시되어 있다.

[0245] 이미지 분석을 통하여 정량적 평가를 시행한 결과 실시예 화합물로 경쟁반응을 시키지 않은 조직에서의 [¹²⁵I]KR201 (참조 제조예)에서의 결합능과 비교시 해마에서 실시예 1 화합물은 87.22%, 실시예 2 화합물은 82.33%, 실시예 3 화합물은 92.44%, 실시예 10 화합물은 62.61%, 실시예 11 화합물은 68.00%, 실시예 12 화합물은 48.76% 억제를 시켰으며, 전두엽에서는 실시예 1 화합물은 90.59%, 실시예 2 화합물은 89.89%, 실시예 3 화합물은 90.41%, 실시예 10 화합물은 16.36%, 실시예 11 화합물은 17.09%, 실시예 12 화합물은 25.73%의 억제 효과를 보여, 참조 제조예인 [¹²⁵I]KR201의 타우 결합을 경쟁적으로 저하시키는 결과를 보였다.

[0247] 실험예 3. 타우 형질전환 질환모델에서 PET 영상기반 유효성 평가

[0248] 실시예 2 화합물(이하의 실험예 3 및 실험예 4에서의 실시예 2 화합물은 F-18 표지된 화합물을 가리킨다.) 및 임상에서 사용중인 비교예 시료를 일정 투여용량으로 타우 형질전환 질환모델(mouse)의 꼬리정맥 투여했을 때 양전자단층촬영(PET) 후 뇌에 섭취 후 소실되는 이미지 결과를 도 7-10, 뇌에 섭취된 양을 표 1-6에 정량화 하였고, 도 11-12에 뇌 평균섭취량 및 뇌 섭취능을 그래프로 나타내었다.

[0249] 구체적으로, 각각 화합물의 생체 영상 촬영은 하기와 같이 확인하였다. 인간 타우 단백질이 과발현되는 형질전환 마우스 Tg(Prnp-MAPT*P301L)JNPL3H1mc 및 대조군 마우스 SW and B6D2F1의 초기 단계(Early stage) (10-11주) 및 늦은 단계(Late stage) (53-56주)에 각 실시예 2 및 비교예를 꼬리정맥을 통해 주사하였다. 이때, 실시예 2 및 비교예에 따른 화합물을 투여용량인 200 μ Ci와 1000 μ Ci를 각각 동물에 투여했을 때, 실험기간 동안 동물의 일반적인 특이 증상 또는 사망사례는 발생하지 않았으며, 영상촬영 후에도 어떠한 이상 증상을 보이지 않았다.

[0250] 주사는 주입 펌프(Injection pump)를 사용하여 영상 촬영 시작과 동시에 주사하여 총 1분간 동일한 속도로 주사하였다. 각 실시예 2 또는 비교예 화합물은 동적(Dynamic) PET/CT 촬영으로 90분간 진행하였다. 각 영상은 초기 10분간은 2분 간격으로 재구성(Reconstruction) 하였으며 (2, 4, 6, 8, 10 분), 10분 이후부터는 10분 간격으로 재구성(Reconstruction) 하였다.

[0251] 마우스에 주사된 약물의 양과 체중을 이용하여 각 영상의 SUV (Standardized uptake value)를 계산하였다. 실시예2와 비교예를 투여한 타우 형질전환 질환모델의 뇌에 대한 표적섭취량을 확인하기 위하여 각 타임별 영상의 전체 뇌 부위에 (Whole brain) VOI (Volume of Interest)를 수동으로 그렸고(manually drawn), 해당 값(SUV_{mean} 및 SUV_{max})를 그래프(Time Activity Curves)로 나타내었다.

[0253] 아래 표 4는 초기 단계(Early stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 실시예 2 화합물의 뇌 평균섭취량 및 섭취능 정량비교한 것이다.

표 4

Time [h]	실시예2 Early stage brain uptake (SUV_{mean})		Time [h]	실시예2 Early stage brain uptake (SUV_{max})	
	타우 질환모델	대조군		타우 질환모델	대조군
0.03	2.19 $\pm$ 0.58	1.64 $\pm$ 0.71	0.03	9.44 $\pm$ 1.39	6.38 $\pm$ 0.08
0.07	3.34 $\pm$ 0.61	2.73 $\pm$ 0.93	0.07	12.09 $\pm$ 2.93	8.82 $\pm$ 2.88
0.10	2.85 $\pm$ 0.34	2.42 $\pm$ 0.54	0.10	10.84 $\pm$ 2.58	8.33 $\pm$ 0.99
0.13	2.42 $\pm$ 0.24	2.17 $\pm$ 0.32	0.13	9.81 $\pm$ 2.14	7.30 $\pm$ 0.41
0.17	2.14 $\pm$ 0.15	1.96 $\pm$ 0.23	0.17	8.27 $\pm$ 0.79	7.01 $\pm$ 0.07
0.33	1.60 $\pm$ 0.04	1.53 $\pm$ 0.12	0.33	3.42 $\pm$ 0.35	3.18 $\pm$ 0.23

0.50	1.22 ± 0.10	1.19 ± 0.17	0.50	2.67 ± 0.27	2.78 ± 0.16
0.67	1.11 ± 0.11	1.06 ± 0.23	0.67	2.57 ± 0.13	2.23 ± 0.49
0.83	1.08 ± 0.14	1.00 ± 0.27	0.83	2.65 ± 0.42	2.63 ± 1.04
1.00	1.05 ± 0.16	0.97 ± 0.30	1.00	2.40 ± 0.33	2.50 ± 0.37
1.17	1.07 ± 0.16	0.97 ± 0.32	1.17	2.67 ± 0.43	2.33 ± 0.64
1.33	1.08 ± 0.16	0.98 ± 0.32	1.33	2.84 ± 0.36	2.54 ± 0.25
1.50	1.09 ± 0.16	0.99 ± 0.33	1.50	2.94 ± 0.52	2.53 ± 0.62

[0256] 아래 표 5는 초기 단계(Early stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 비교예 화합물의 뇌n 평균섭취량 및 섭취능을 정량 비교한 것이다.

표 5

[0258]

Time [h]	비교예 Early stage brain uptake (SUV_{mean})		Time [h]	비교예 Early stage brain uptake (SUV_{max})	
	타우 질환모델	대조군		타우 질환모델	대조군
0.03	1.42 ± 0.10	1.64 ± 0.06	0.03	6.03 ± 0.45	4.54 ± 0.20
0.07	2.31 ± 0.25	2.95 ± 0.55	0.07	7.22 ± 2.67	7.25 ± 1.08
0.10	1.92 ± 0.23	2.54 ± 0.53	0.10	5.51 ± 0.66	6.26 ± 0.52
0.13	1.54 ± 0.18	2.05 ± 0.37	0.13	5.11 ± 0.57	5.60 ± 1.10
0.17	1.28 ± 0.16	1.70 ± 0.27	0.17	4.75 ± 1.06	4.61 ± 0.47
0.33	0.82 ± 0.10	1.08 ± 0.11	0.33	1.86 ± 0.22	1.93 ± 0.33
0.50	0.51 ± 0.04	0.63 ± 0.02	0.50	1.48 ± 0.33	1.56 ± 0.01
0.67	0.41 ± 0.04	0.47 ± 0.03	0.67	1.55 ± 0.04	1.33 ± 0.08
0.83	0.36 ± 0.04	0.41 ± 0.05	0.83	1.46 ± 0.04	1.69 ± 0.13
1.00	0.25 ± 0.08	0.37 ± 0.04	1.00	1.43 ± 0.89	1.90 ± 0.31
1.17	0.25 ± 0.08	0.36 ± 0.05	1.17	1.32 ± 0.26	1.90 ± 0.06
1.33	0.25 ± 0.08	0.34 ± 0.05	1.33	1.41 ± 0.35	1.79 ± 0.11
1.50	0.25 ± 0.07	0.34 ± 0.04	1.50	1.56 ± 0.45	2.54 ± 0.68

[0260] 표 6은 늦은 단계(Late stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 실시예 2 화합물의 뇌 평균섭취량 및 섭취능을 정량비교한 것이다.

표 6

[0261]

Time [h]	실시예2 Late stage brain uptake (SUV_{mean})		Time [h]	실시예2 Late stage brain uptake (SUV_{max})	
	타우 질환모델	대조군		타우 질환모델	대조군
0.03	2.70 ± 0.90	2.12 ± 0.81	0.03	9.02 ± 2.01	6.96 ± 1.40
0.07	4.28 ± 1.44	3.18 ± 1.06	0.07	11.32 ± 2.19	8.87 ± 2.11
0.10	3.23 ± 0.95	2.53 ± 0.46	0.10	9.03 ± 2.27	7.48 ± 0.98
0.13	2.64 ± 0.58	2.20 ± 0.22	0.13	9.21 ± 1.93	6.65 ± 1.22
0.17	2.21 ± 0.37	1.98 ± 0.09	0.17	7.93 ± 1.33	6.24 ± 0.64
0.33	1.59 ± 0.14	1.64 ± 0.03	0.33	3.05 ± 0.41	2.92 ± 0.04
0.50	1.23 ± 0.05	1.41 ± 0.07	0.50	2.39 ± 0.06	2.68 ± 0.02
0.67	1.10 ± 0.10	1.35 ± 0.09	0.67	2.20 ± 0.15	2.83 ± 0.00
0.83	1.03 ± 0.15	1.28 ± 0.17	0.83	2.24 ± 0.34	2.62 ± 0.28
1.00	1.01 ± 0.14	1.29 ± 0.18	1.00	2.27 ± 0.27	2.94 ± 0.79
1.17	1.00 ± 0.17	1.29 ± 0.21	1.17	2.29 ± 0.32	2.67 ± 0.47
1.33	1.01 ± 0.18	1.29 ± 0.21	1.33	2.41 ± 0.50	3.24 ± 0.49
1.50	1.04 ± 0.17	1.32 ± 0.23	1.50	2.44 ± 0.10	3.31 ± 0.01

[0263] 표 7은 늦은 단계(Late stage)에서 타우 질환모델과 대조군에서의 비교예 화합물의 뇌 평균섭취량 및 섭취능을 정량비교한 것이다.

표 7

[0264]

Time [h]	비교예 Late stage brain uptake (SUV _{mean})		Time [h]	비교예 Late stage brain uptake (SUV _{max})	
	타우 질환모델	대조군		타우 질환모델	대조군
0.03	1.79±0.03	2.23±0.50	0.03	6.82±2.68	5.43±0.81
0.07	2.95±0.30	3.85±0.15	0.07	6.34±0.18	7.92±0.41
0.10	2.63±0.37	3.42±0.20	0.10	6.56±0.50	8.15±0.81
0.13	2.27±0.41	2.98±0.28	0.13	5.99±1.25	6.16±0.20
0.17	1.96±0.33	2.57±0.37	0.17	5.00±1.16	6.40±0.39
0.33	1.34±0.23	1.78±0.30	0.33	2.26±0.30	2.94±0.62
0.50	0.84±0.17	0.74±0.29	0.50	1.68±0.47	1.60±0.83
0.67	0.63±0.13	0.56±0.21	0.67	1.58±0.27	1.21±0.45
0.83	0.53±0.10	0.46±0.16	0.83	1.52±0.22	1.25±0.53
1.00	0.49±0.07	0.42±0.16	1.00	1.71±0.15	1.48±0.62
1.17	0.47±0.07	0.40±0.14	1.17	1.69±0.06	1.48±0.57
1.33	0.45±0.05	0.39±0.13	1.33	1.80±0.14	1.62±0.20
1.50	0.45±0.05	0.37±0.12	1.50	2.07±0.02	1.53±0.45

[0266]

표 8은 타우 질환모델에서 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 뇌 섭취능을 정량비교한 것이다.

표 8

[0267]

Time [h]	타우 질환모델 Brain uptake (SUV _{max})			
	실시예2		비교예	
	Early stage	Late stage	Early stage	Late stage
0.03	9.44±1.39	9.02±2.01	6.03±0.45	6.82±2.68
0.07	12.09±2.93	11.32±2.19	7.22±2.67	6.34±0.18
0.10	10.84±2.58	9.03±2.27	5.51±0.66	6.56±0.50
0.13	9.81±2.14	9.21±1.93	5.11±0.57	5.99±1.25
0.17	8.27±0.79	7.93±1.33	4.75±1.06	5.00±1.16
0.33	3.42±0.35	3.05±0.41	1.86±0.22	2.26±0.30
0.50	2.67±0.27	2.39±0.06	1.48±0.33	1.68±0.47
0.67	2.57±0.13	2.20±0.15	1.55±0.04	1.58±0.27
0.83	2.65±0.42	2.24±0.34	1.46±0.04	1.52±0.22
1.00	2.40±0.33	2.27±0.27	1.43±0.89	1.71±0.15
1.17	2.67±0.43	2.29±0.32	1.32±0.26	1.69±0.06
1.33	2.84±0.36	2.41±0.50	1.41±0.35	1.80±0.14
1.50	2.94±0.52	2.44±0.10	1.56±0.45	2.07±0.02

[0269]

표 9는 대조군에서 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 뇌 섭취능을 정량비교한 것이다.

표 9

[0270]

Time [h]	대조군 Brain uptake (SUV _{max})			
	실시예2		비교예	
	Early stage	Late stage	Early stage	Late stage

0.03	6.38±0.08	6.96±1.40	4.54±0.20	5.43±0.81
0.07	8.82±2.88	8.87±2.11	7.25±1.08	7.92±0.41
0.10	8.33±0.99	7.48±0.98	6.26±0.52	8.15±0.81
0.13	7.30±0.41	6.65±1.22	5.60±1.10	6.16±0.20
0.17	7.01±0.07	6.24±0.64	4.61±0.47	6.40±0.39
0.33	3.18±0.23	2.92±0.04	1.93±0.33	2.94±0.62
0.50	2.78±0.16	2.68±0.02	1.56±0.01	1.60±0.83
0.67	2.23±0.49	2.83±0.00	1.33±0.08	1.21±0.45
0.83	2.63±1.04	2.62±0.28	1.69±0.13	1.25±0.53
1.00	2.50±0.37	2.94±0.79	1.90±0.31	1.48±0.62
1.17	2.33±0.64	2.67±0.47	1.90±0.06	1.48±0.57
1.33	2.54±0.25	3.24±0.49	1.79±0.11	1.62±0.20
1.50	2.53±0.62	3.31±0.01	2.54±0.68	1.53±0.45

[0271] 상기 표 4-9의 정량화된 뇌 평균섭취량 (SUV_{mean})을 기준으로 도 11에서 타우 질환모델과 대조군에서 실시예 2를 비교해 보았을 때, 타우 질환모델에서 초기 단계 대비 늦은 단계의 평균섭취량의 증가하였고, 대조군에서는 평균섭취량의 차이가 크지 않음을 확인하였다.

[0272] 도 12의 뇌 섭취능 (SUV_{max})을 기준으로 타우 질환모델에서 초기 단계 및 늦은 단계에서 실시예 2에서 비교예 대비 약 5 SUV_{max} 높은 섭취능이 확인되었으며, 대조군에서는 쥐의 주령에 상관없이 실시예2 및 비교예의 섭취능 차이가 확인되지 않았다.

[0274] 실험예 4. 방사선 흡수선량 (Radiation dosimetry) 평가

[0275] 동물에서 측정된 방사성의약품의 MBq당 시간에 따른 방사능량을 Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) 팜플렛에서 제시하는 사람의 표준 장기 모델을 바탕으로 단위 질량당 에너지 흡수총량으로 계산한 영향계수(S-value, mGy/MBq-hr)를 아래의 식에서 계산하여 적용함으로써 사람에서의 선량평가가 가능하다. (H. Rezaeejam et al., J. Cancer Res. Ther. 2015, 11(3), 549-557; J. M. Marti-Climent, et al., EJNMMI Res. 2015, 5(70), DOI 10.1186/s13550-015-0148-5)

$$S(r_{target} \leftarrow r_{source}) = \frac{k \sum y_i E_i \phi_i(r_{target} \leftarrow r_{source})}{m r_{target}}$$

[0276]

[0277] 여기서, y_i : number of radiations with energy E_i per nuclear transition, E_i : energy per radiation for the i^{th} radiation, $\phi_i(r_{target} \leftarrow r_{source})$: fraction of energy absorbed in r_{target} from r_{source} , k : dose constant (unit: Gy·kg/MBq·s·MeV), m : mass $\emptyset$

[0278] 실시예 2 화합물 및 임상에서 사용중인 비교예 시료를 일정 투여용량으로 정상 마우스의 꼬리정맥에 투여했을 때 생체 내에서의 각 장기별 섭취량을 기반으로 유효선량을 계산하여 도 13과 표 10, 체내 방사능 체류시간을 계산하여 도 14와 표 11, 흡수선량을 계산하여 도 15과 표 12에 나타내었다.

[0279] 구체적으로, 각각 화합물의 생체 내에서의 각 장기별 섭취량은 하기와 같이 확인하였다. 정상 Balb/c 마우스에 각 실시예2 및 비교예를 꼬리정맥을 통해 주사하였다. 이때, 실시예 2 및 비교예에 따른 화합물을 20 μ Ci와 100 μ Ci를 각각 동물에 투여했을 때, 실험기간 동안 동물의 일반적인 특이 증상 또는 사망사례는 발생하지 않았다.

[0280] 주사 후 10분, 30분 및 60분에 동물을 희생하고 관심 장기 (blood, muscle, heart, lung, liver, spleen, stomach, intestine, kidney, bone, brain)를 적출하였다.

[0281] 내부 흡수선량 평가는 방사성의약품의 관심 장기 (blood, muscle, heart, lung, liver, spleen, stomach, intestine, kidney, bone, brain) 내 잔류시간과 표적 부위의 단위 질량 당 에너지 흡수 총량을 계산하여 마우스의 체내 흡수선량을 평가하고 이를 이용하여 사람에서의 선량으로 추정하여 평가하였다.

[0283] 각 장기별 시간-방사능 곡선을 이용하여 각 장기별 곡선의 곡선아래면적(AUC)을 평가하였고, 평가과정에서 실측 기반 데이터를 내삽기반 보간법으로 면적을 구하였으며, 마지막 측정 이후 결과는 마지막 실측데이터에서 물리적 반감기만을 고려하여 최종적인 AUC와 각 장기별 잔류시간(residence time, MBq-hr/MBq)을 구하였다.

[0284] 계산된 각 장기별 잔류시간들은 OLINDA/EXM 소프트웨어에 적용하여 실험군에 대한 사람의 내부흡수선량을 평가하였다. OLINDA/EXM의 인체팬텀은 성인남성 팬텀을 선택하여 흡수선량 (D, mGy/MBq)을 평가하였다.

[0286] 표 10은 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 유효선량 분석 결과이다.

표 10

[0287]

	Effective dose [mSv/MBq], Mean±SD	
Organs	실시예2	비교예
Brain	9.13E-05±7.01E-06	6.39E-05±4.94E-06
Small intestine	7.95E-05±7.32E-06	1.56E-04±2.00E-06
Stomach	5.08E-03±6.09E-04	1.06E-02±1.92E-03
Heart wall	0.00E00±0.00E00	0.00E00±0.00E00
Kidneys	1.89E-04±1.31E-05	1.15E-03±1.05E-04
Liver	9.10E-04±3.43E-05	2.39E-03±4.99E-04
Lungs	2.40E-03±7.00E-05	3.06E-03±4.06E-04
Muscle	6.58E-06±2.31E-07	1.28E-05±1.18E-06
Spleen	2.07E-03±3.51E-05	2.98E-03±7.99E-04
Effective dose [mSv/MBq]	1.29E-02±6.66E-04	2.46E-02±2.84E-03

[0289] 표 11은 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 체내 방사능 체류시간 분석 결과이다.

표 11

[0290]

	Residence time [MBq-h/MBq or μ Ci-h/ μ Ci], Mean±SD	
Organs	실시예2	비교예
Brain	2.18E-01±1.71E-02	1.36E-01±3.20E-02
Small intestine	1.51E-01±1.45E-02	2.62E-01±5.05E-02
Stomach	1.02E-01±1.36E-02	2.10E-01±3.51E-02
Heart wall	9.45E-02±1.04E-02	3.55E-02±1.22E-02
Kidneys	1.17E-01±8.33E-03	7.63E-01±6.55E-02
Liver	1.23E-01±6.66E-03	3.06E-01±6.97E-02
Lungs	1.02E-01±3.27E-03	1.21E-01±1.43E-02
Muscle	5.19E-02±1.47E-02	1.44E-02±2.23E-03
Cortical bone	4.89E-02±8.52E-03	8.34E-02±1.40E-02
Spleen	7.63E-02±1.50E-03	9.23E-02±2.82E-02

[0292] 표 12는 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 흡수선량 분석 결과이다.

표 12

[0293]

	Absorbed dose [mGy/MBq], Mean±SD	
Organs	실시예2	비교예
Brain	3.65E-02±2.81E-03	2.56E-02±1.96E-03
Small intestine	3.18E-02±2.95E-03	6.24E-02±9.50E-04
Stomach	4.24E-02±5.08E-03	8.83E-02±1.62E-02
Heart wall	5.58E-02±5.79E-03	2.51E-02±7.96E-03
Kidneys	7.55E-02±5.18E-03	4.60E-01±4.25E-02
Liver	1.82E-02±7.21E-04	4.78E-02±9.92E-03

Lungs	$2.00\text{E-}02 \pm 5.86\text{E-}04$	$2.55\text{E-}02 \pm 3.34\text{E-}03$
Muscle	$2.63\text{E-}03 \pm 9.24\text{E-}05$	$5.10\text{E-}03 \pm 4.72\text{E-}04$
Spleen	$8.30\text{E-}02 \pm 1.43\text{E-}03$	$1.19\text{E-}01 \pm 3.21\text{E-}02$
Absorbed dose [mGy/MBq]	$5.05\text{E-}03 \pm 7.64\text{E-}05$	$9.91\text{E-}03 \pm 9.42\text{E-}04$

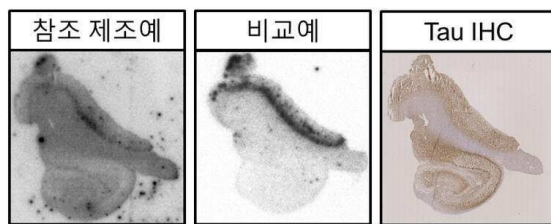
[0295] 실시예 2의 유효선량 분석결과 $1.29\text{E-}02 \pm 6.66\text{E-}04$ [mSv/MBq]로 비교예 유효선량 $2.46\text{E-}02 \pm 2.84\text{E-}03$ [mSv/MBq] 대비 약 52%의 낮은 유효선량이 확인되어, 상대적으로 우수한 안전성을 입증하였다.

[0296] 체내 방사능 체류시간 분석결과, brain에서 실시예 2는 $2.18\text{E-}01 \pm 1.71\text{E-}02$ [MBq-h/MBq or $\mu\text{Ci-h}/\mu\text{Ci}$], 비교예는 $1.36\text{E-}01 \pm 3.20\text{E-}02$ [MBq-h/MBq or $\mu\text{Ci-h}/\mu\text{Ci}$]로, 실시예 2에서 비교예 대비 약 1.6배 높은 뇌에서의 체류시간이 확인되었다. 하지만 다른 비 표적장기에서의 체류시간이 비교적 짧아, 낮은 피폭선량을 갖는 것으로 확인되었다.

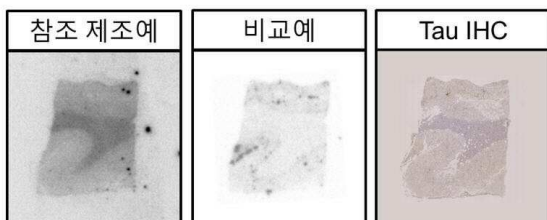
[0297] 실시예 2의 흡수선량 분석결과 $5.05\text{E-}03 \pm 7.64\text{E-}05$ [mGy/MBq]로 비교예 $9.91\text{E-}03 \pm 9.42\text{E-}04$ [mGy/MBq] 대비 약 51% 낮은 흡수선량이 확인되었다.

도면

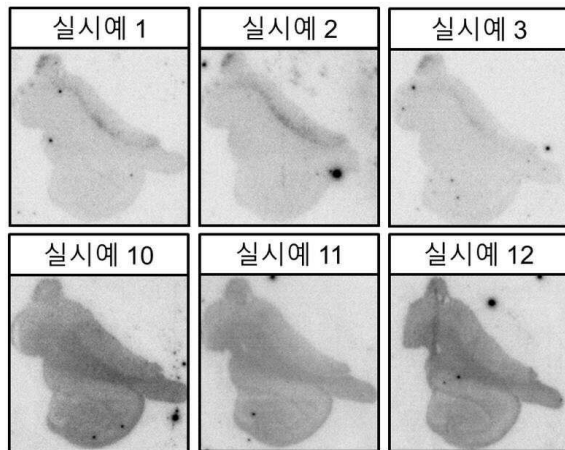
도면1



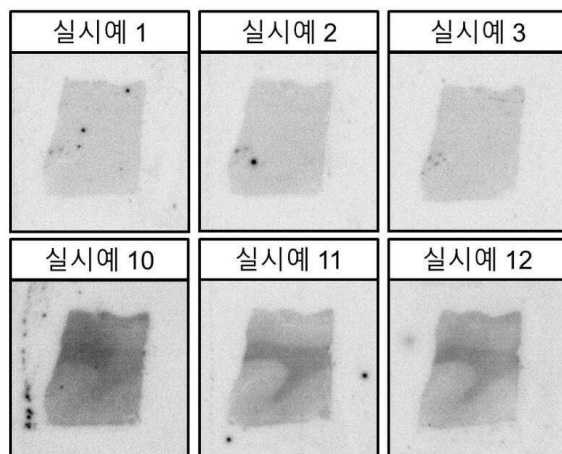
도면2



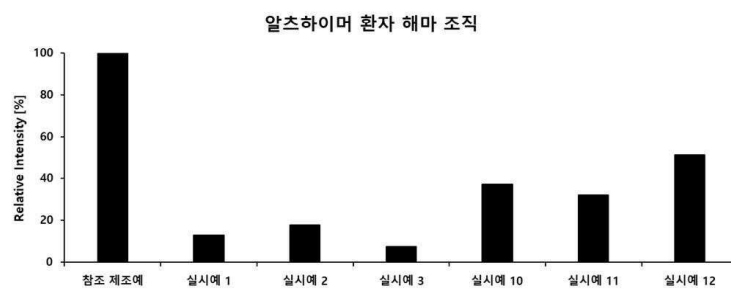
도면3



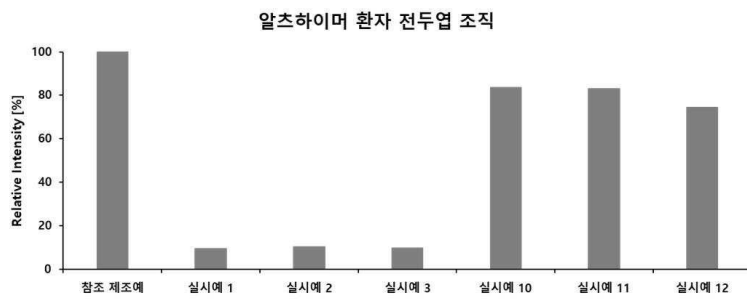
도면4



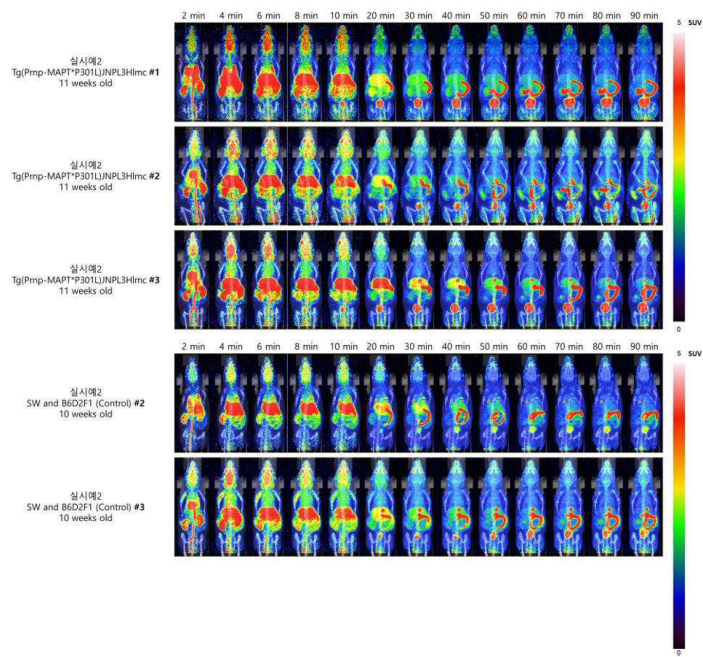
도면5



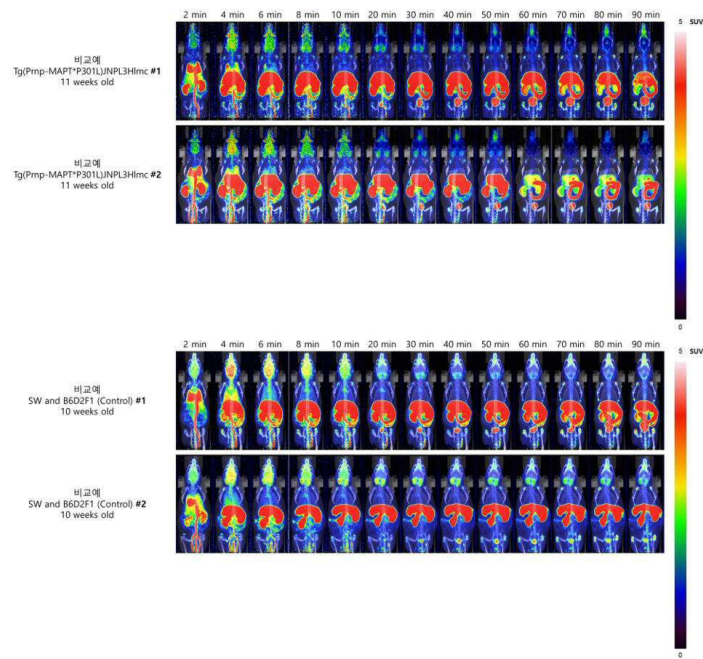
도면6



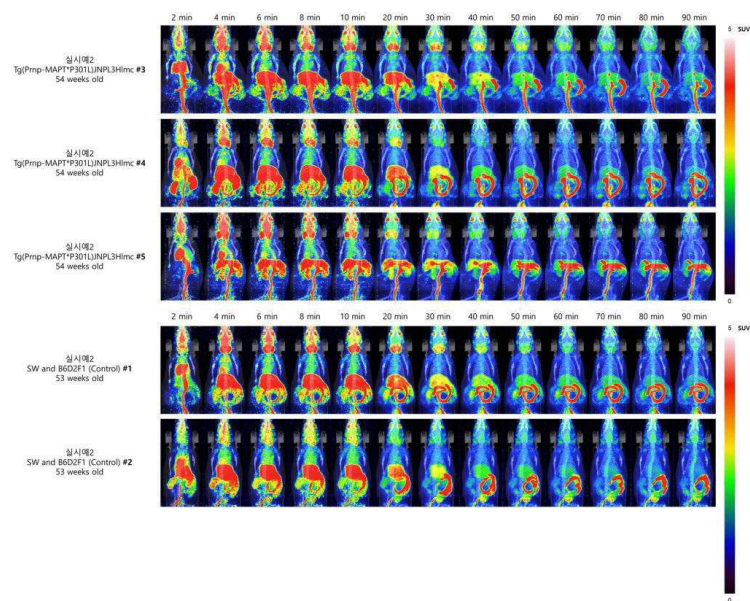
도면7



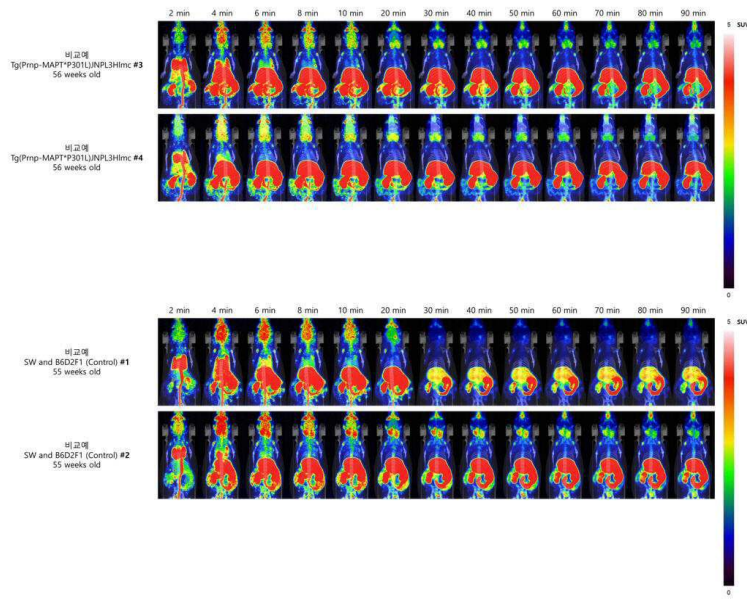
도면8



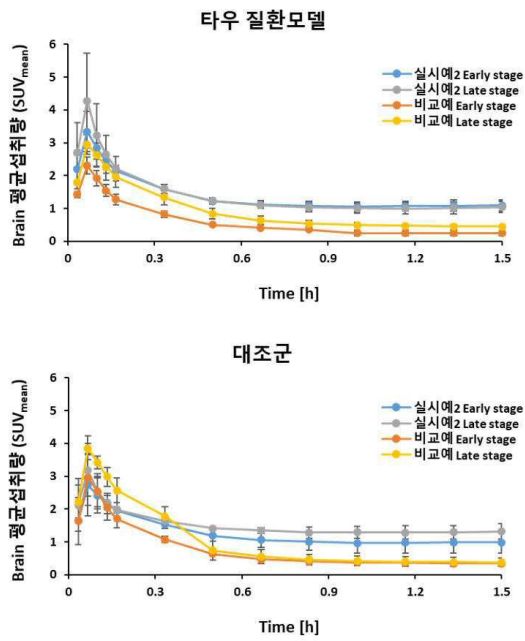
도면9



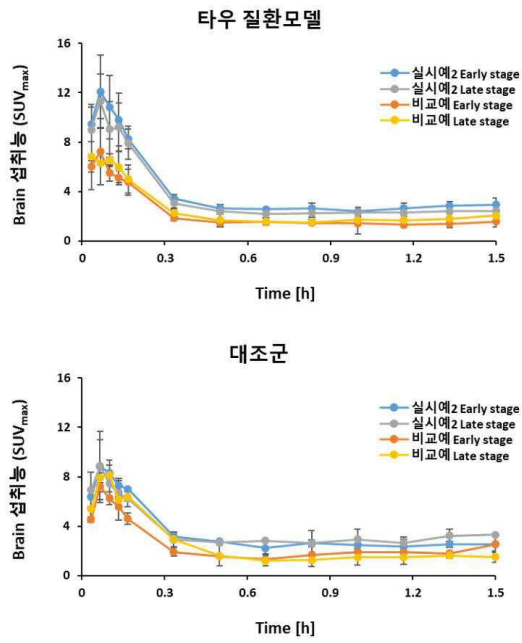
도면10



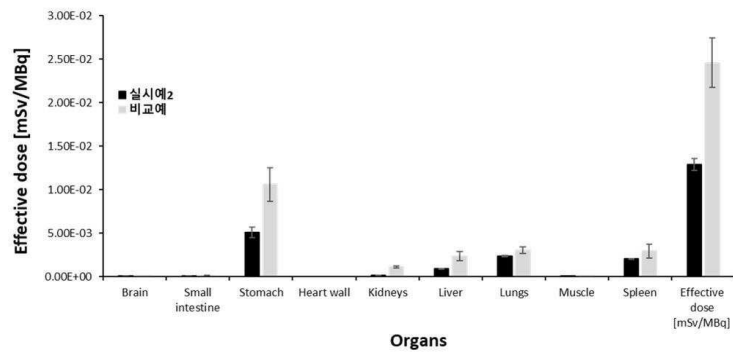
도면11



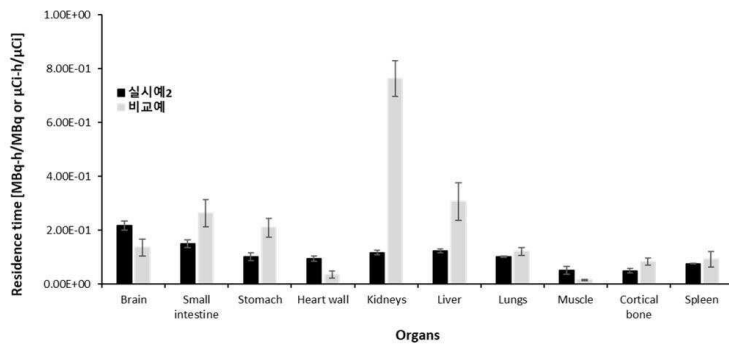
도면12



도면13



도면14



도면15

