



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0136125
(43) 공개일자 2019년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 277/64 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 277/64 (2013.01)
A61K 49/0021 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7035497(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년12월21일
심사청구일자 2019년11월29일
(62) 원출원 특허 10-2015-7007665
원출원일자(국제) 2012년12월21일
심사청구일자 2017년12월18일
(85) 번역문제출일자 2019년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2012/083286
(87) 국제공개번호 WO 2014/097474
국제공개일자 2014년06월26일

(71) 출원인
국립연구개발법인 양자과학기술연구개발기구
일본국 시바켄 시바시 이나게쿠 아나가와 4-9-1
(72) 발명자
히구치 마코토
일본국, 2638555, 시바켄, 시바시, 이나게쿠, 아
나가와, 4-9-1, 독립행정법인 방사선 의학 종합연
구소 내
수하라 테츠야
일본국, 2638555, 시바켄, 시바시, 이나게쿠, 아
나가와, 4-9-1, 독립행정법인 방사선 의학 종합연
구소 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

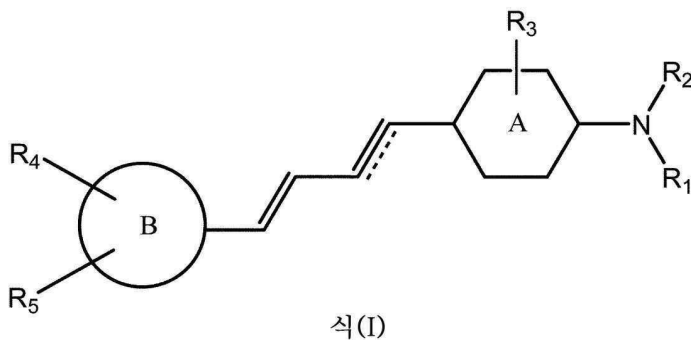
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 뇌 안에 축적된 타우 단백질을 이미징하기 위한 신규한 화합물

(57) 요약

본 발명은, 하기식(I)로 나타내는 화합물, 이의 의약으로서 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[화학식 1]



(식 중,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아실, 및 히드록시알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

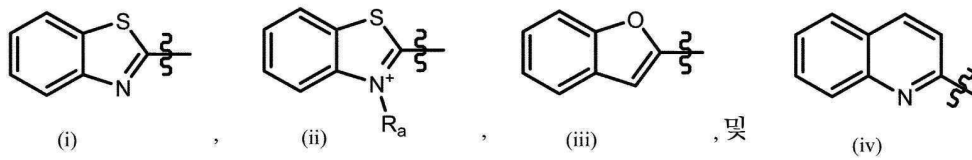
R₃은 수소 또는 할로겐이고;

고리 A는 벤젠고리 또는 피리딘고리이고;

고리 B는 하기식(i), (ii), (iii), 및 (iv)로 이루어진 군에서 선택되고:

[화학식 2]

(뒷면에 계속)



식(ii)에 있어서, R_a 는 알킬이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 할로히드록시알콕시, 및 아미노알킬로 이루어진 군에서 선택되고; 또한

[화학식 3]

=====

은 이중결합 또는 삼중결합을 나타낸다. 상기 화합물은 뇌 내에 축적된 타우 단백질을 이미징하기 위한 분자 프로브로서 사용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 405/06 (2013.01)

C07D 417/06 (2013.01)

C07F 7/1804 (2018.08)

(72) 발명자

마루야마 마사히로

일본국, 2638555, 시바켄, 시바시, 이나게쿠, 아나가와, 4-9-1, 독립행정법인 방사선 의학 종합연구소 내

조 메이에이

일본국, 2638555, 시바켄, 시바시, 이나게쿠, 아나가와, 4-9-1, 독립행정법인 방사선 의학 종합연구소 내

시마다 히토시

일본국, 2638555, 시바켄, 시바시, 이나게쿠, 아나가와, 4-9-1, 독립행정법인 방사선 의학 종합연구소 내

명세서

청구범위

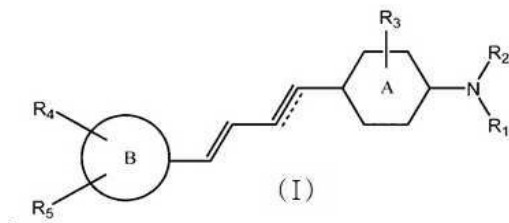
청구항 1

뇌 안에 축적된 타우 단백질을 이미징하는 방법으로서,

(a) 포유동물에 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 공정, 및

(b) 포유동물의 뇌를 이미징하는 공정을 포함하며,

화학식(I)의 화합물은 하기인 방법:



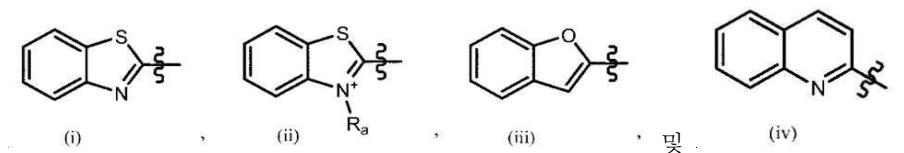
상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아실, 및 히드록시알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

R₃은 수소 또는 할로젠이고;

고리 A는 벤젠고리 또는 피리딘 고리이고;

고리 B는 하기 화학식(i), (ii), (iii), 및 (iv)로 이루어진 군에서 선택되고:

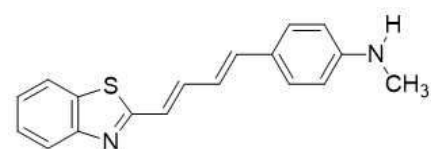


화학식(ii)에 있어서, R_a는 알킬이고;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 할로히드록시알콕시, 및 아미노알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

은 이중결합 또는 삼중결합을 나타내며;

단, 화학식(I)의 화합물은 하기 화합물이 아니다:



청구항 2

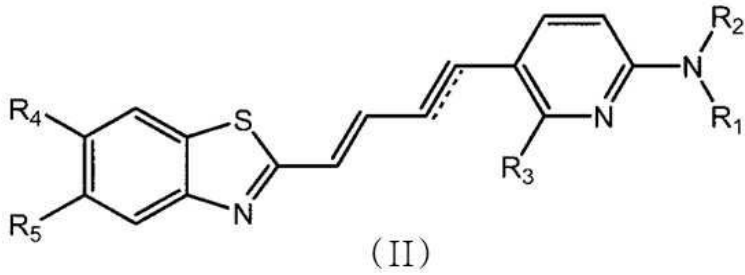
제1항에 있어서, 화합물 중, 1개 이상의 원자가 해당 원자의 방사성 동위체인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 B가 화학식(i) 또는 (ii)인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 화합물이 화학식(II)인 방법:



상기 식에서, R₁ 내지 R₅, 및 $\equiv$ 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5

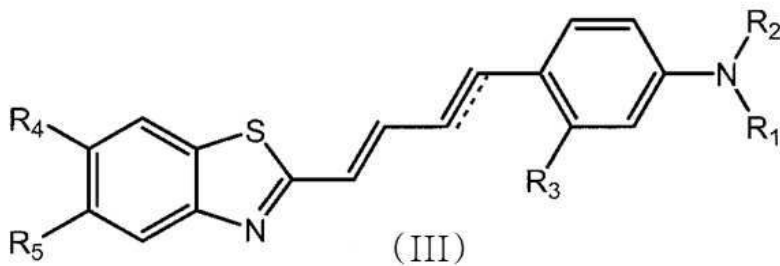
제4항에 있어서, 화합물 중, $\equiv$ 이 이중결합을 나타내는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 화합물 중, $\equiv$ 이 삼중결합을 나타내는 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 화합물이 화학식(III)인 방법:



상기 식에서, R₁ 내지 R₅, 및 $\equiv$ 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 8

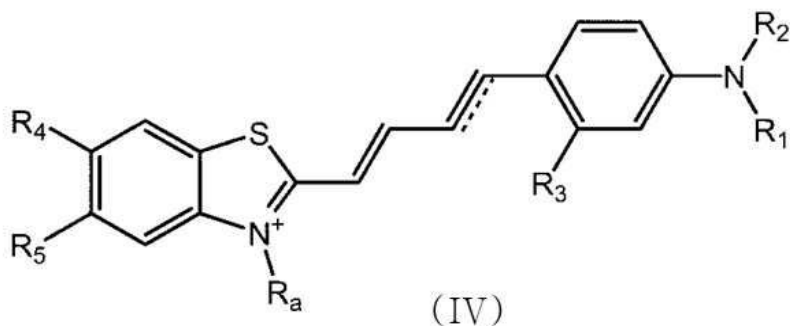
제7항에 있어서, 화합물 중, $\equiv$ 이 이중결합을 나타내는 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 화합물 중, $\equiv$ 이 삼중결합을 나타내는 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 화합물이 화학식(IV)인 방법:



상기 식에서, R₁ 내지 R₅, R_a, 및  는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물 중,  이 이중결합을 나타내는 방법.

청구항 12

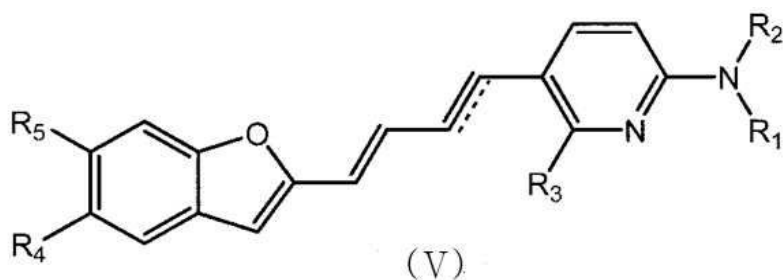
제10항에 있어서, 화합물 중,  이 삼중결합을 나타내는 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 B가 화학식(iii)인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 화합물이 화학식(V)인 방법:



상기 식에서, R₁ 내지 R₅, 및  은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 15

제14항에 있어서, 화합물 중,  이 이중결합을 나타내는 방법.

청구항 16

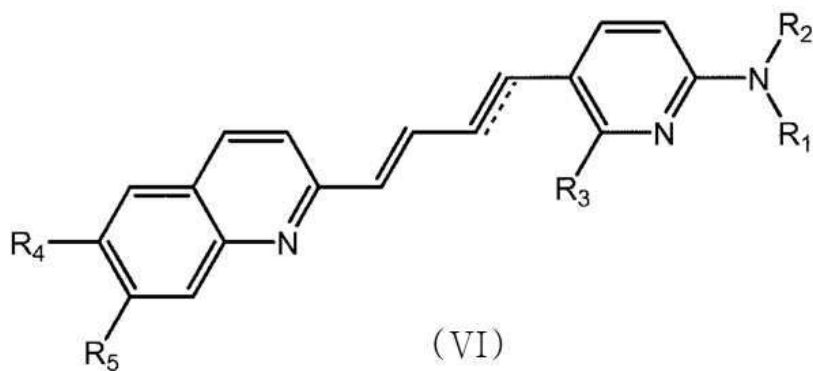
제14항에 있어서, 화합물 중,  이 삼중결합을 나타내는 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 B가 화학식(iv)인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 화합물이 화학식(VI)인 방법:



상기 식에서, R₁ 내지 R₅, 및  은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 19

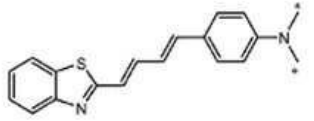
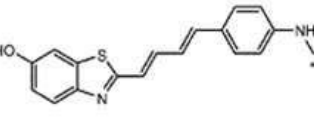
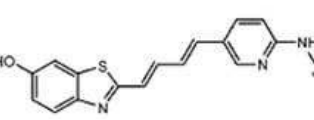
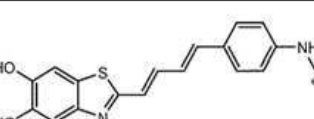
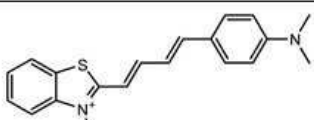
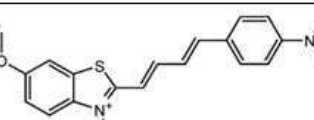
제18항에 있어서, 화합물 중,  이 이중결합을 나타내는 방법.

청구항 20

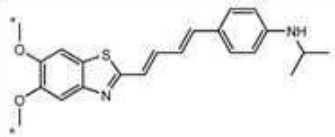
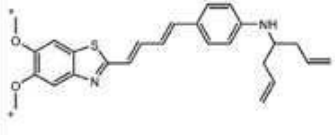
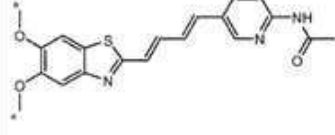
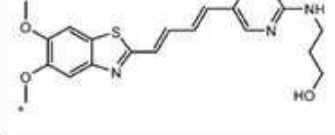
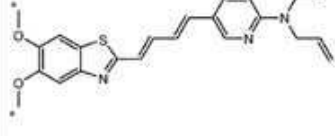
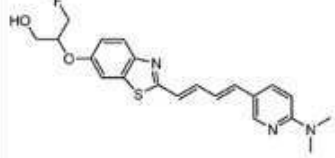
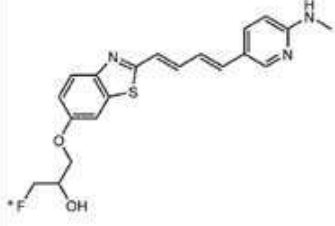
제18항에 있어서, 화합물 중,  이 삼중결합을 나타내는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 화합물이 하기 구조식으로부터 선택되는 것인 방법:

명칭	구조식
PBB1	
PBB2	
PBB3	
PBB4	
PBB5	
mPBB5	

명칭	구조식
PBB2.1	
PBB2.2	
PBB2.3	
PBB3.1	
PBB3.2	
PBB3.2N	
Core1-4	
Core1-5	
Core1-11	

명칭	구조식
Core1-15	
Core1-20	
Core2-9	
Core2-10	
Core2-14	
F0-PBB3 유사체	
F0-PBB3	

명 칭	구조식
F0-PBB3.2	
F1-PBB3	
F1-PBB3.2	
F1-PBBf3	
F1-PBBf3.2	
PBQ3.0	
PBQ3	

명 칭	구조식
PBQ3.1	
PBQ3.2	

청구항 22

제21항에 있어서, 화합물 중, 1개 이상의 원자가 해당 원자의 방사성 동위체인 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 화합물 중, 벤젠고리 또는 피리딘 고리에 결합한 질소 상의 탄소 원자가 방사성 동위체 ^{11}C 인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 화합물 중, 화합물 내 F가 방사성 동위체 ^{18}F 인 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 화합물 중, 벤조티아졸고리에 결합한 메톡시기의 탄소 원자가 방사성 동위체 ^{11}C 인 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 화합물 중, 화합물의 구조식 중의 "*" 표시의 원자(구조식 중에 "*" 표시가 2개 있는 경우는, 그 중의 어느 1개 또는 2개)가 그 원자의 방사성 동위체인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 뇌 안에 축적된 타우 단백질을 이미징하기 위한 신규 화합물, 이 화합물의 제조방법, 이의 중간체 및 이의 사용방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 알츠하이머병(AD)을 비롯한 수많은 신경변성 질환에서는, 뇌의 세포내에 타 단백질 응집체가 축적되어 타우병증(tauopathy)이라고 총칭된다. 이 중, 가족형 전두측두엽 변성증(FTLD)(제 17번 염색체에 연쇄하는 전두측두엽 인지증 및 파킨슨 증후군(FTDP-17)으로 알려져 있다.)에 있어서, 타우 유전자에 유전자 변이가 발견되었다. 그 후, 사람 야생형(WT) 또는 FTDP-17변이체의 타우 단백질을 과증발현하고 있는 Tg마우스 연구에 의해, 알츠하이머병(AD) 및 비알츠하이머형(비AD)타우병증의 신경변성 발병기전에서 타우 아밀로이드 생성의 관여가 밝혀졌다(Ballatore, C et al., Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders., Nat. Rev. Neurosci, 8, 663-72 (2007)). 또한, AD의 신경원섬유 변화(NFT)라고 불리는 타우 단백질 응집체는 아밀로이드 β 펩타이드($\text{A}\beta$)로 이루어진 노인성 반점(senile plaques)보다도 질환 중증도에 밀접하게 관련되어 있는 것이 나타났다(Arriagada, P.V. et al., Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease., Neurology 42, 631-639 (1992)). 뉴런의 감소없이 $\text{A}\beta$ 응집체의 축적이 발생하는 아밀로이드 전구체 단백질(APP) Tg마우스와는 대조적으로, 타우 Tg마우스는 뉴런의 심각한 감소를 나타낸다(Yoshiya, Y. et al., Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model., Neuron 53, 337-351 (2007)).

[0003] 향후의 연구에 있어서, 살아 있는 사람의 뇌와 마우스의 뇌를 비교 평가함으로써, 타우병증의 섬유성 타우 단백질의 신경 독성을 병리학적으로 밝힐 필요가 있다.

[0004] 인비보 이미징법(in vivo imaging), 예를 들어, 양전자 방출 단층촬영법(positron emission tomography, PET), 광학 이미징(optical imaging) 및 핵자기공명영상법(nuclear magnetic resonance imaging)은 AD환자 및 AD마우스모델의 $\text{A}\beta$ 침착물을 생체 내(in vivo)에서 가시화할 수 있다. 이때 사용되는 분자 프로브로서 [^{18}F]FDDNP, [^{11}C]6-OH-BTA-1(PIB), [^{11}C]AZD2184, [^{11}C]BF-227, [^{18}F]-BAY94-9172 및 [^{18}F]AV-45 등의 화합물이 알려져 있다(일본특허 특표 2009-519239호 공보, 일본특허 특개 2012-102106호 공보, 일본특허 특표 2011-516866호 공보, 일본특허 특표 2011-512354호 공보). 이 중, [^{18}F]FDDNP는, 노인반점에도 NFT에도 결합하는 것이 시사되었다. 그러나, 동 화합물은 $\text{A}\beta$ 응집체의 고밀도 코어에 대한 결합성을 가지고 있기 때문에, AD환자에 있어서, 타우 병변과의 상호작용을 명확하게 나타낼 수 없었다. 게다가, 동 화합물은 노인반점이 없는 비AD 타우병증의 뇌에 있어서, 타우 응집체와 결합하지 않기 때문에, 생체 내에서의 타우병변으로의 결합을 직접적으로 나타낼 수 없다는 문제가 있었다. 따라서, AD 및 비AD 타우병증에서 뇌 내에 축적된 타우 단백질과 특이적으로 결합하여 타우 응집체를 이미징할 수 있는 새로운 화합물의 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

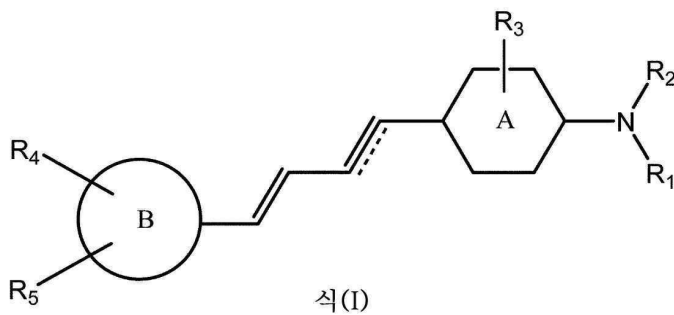
[0005] 본 발명은, 뇌 내에 축적된 타우 단백질과 특이적으로 결합할 수 있는 신규한 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자들은, 다양한 크기를 갖는 화합물에 대해서, 타우 응집체로의 결합 시험을 수행하였다. 그 결과, 13 내지 19Å의 특정 길이의 기본 골격을 갖는 화합물이, AD 및 비AD 타우병증 환자를 포함하는 생체 내의 타우 응집체에 대해서 친화성을 나타내는 것을 밝혔다. 이 관점에 의거하여, 본 발명자들은, 타우 응집체에 특이적으로 결합할 수 있는 신규한 화합물을 개발하였다.

[0007] 본 발명은, 하기식(I)에서 나타내는 화합물, 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0008] [화학식 1]



[0009]

[0010] (식 중,

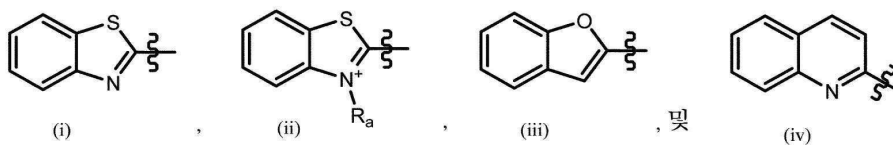
[0011] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아실 및 히드록시알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0012] R_3 는 수소 또는 할로젠이고;

[0013] 고리 A는 벤젠고리 또는 피리딘고리이고;

[0014] 고리 B는 하기식(i), (ii), (iii) 및 (iv)로 이루어진 군에서 선택되고;

[0015] [화학식 2]



[0016]

[0017] ;

[0018] 식(ii)에 있어서, R_a 는 알킬이고;

[0019] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 할로히드록시알콕시 및 아미노알킬로 이루어진 군에서 선택되고; 또한

[0020] [화학식 3]



[0021]

[0022] 은 이중결합 또는 삼중결합을 나타낸다.

[0023] 하나의 실시 양태에 있어서, 식(I)의 화합물 중, 1개 또는 그 이상의 원자가 해당 원자의 방사성 동위체이다.

발명의 효과

- [0024] 본 발명의 화합물은, 타우 응집체에 특이적으로 결합할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물을 이용하여, 뇌 내에 축적된 타우 단백질을 이미징할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 화합물은, 포유동물에 투여 후, 빠르게 혈액 뇌관문을 통과할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 뇌 내에 존재하는 반감기가 약 10분이며, 인체에 대한 영향이 적다는 효과를 갖는다. 또한, 본 발명의 화합물은, 형광 특성을 갖기 때문에 방사성 동위원소를 표식한 본 발명의 화합물은, 이 화합물 자체의 형광특성 및 방사활성에 따라 이중 이미징을 수행할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0026] [도 1] AD환자의 전두피질절편의 공조침 형광 이미지를 나타낸다. 도 1a는, PIB 및 FSB, 및 항A β N3(pE)항체로 염색한 이미지이다. 도 1b는, PBB1 내지 5 및 항A β N3(pE)항체로 염색한 이미지이다.
- [도 2] FSB, PIB, THK523, FDDNP, BF-227 및 PBB1 내지 5, 및 AT8에 의한 AD NFT 및 피크병(Pick's disease)의 이중 형광염색 이미지를 나타낸다.
- [도 3A] PBB1 내지 5를 이용한 PS19마우스의 NFT 유사 타우 봉입체의 인비트로 및 엑소비보 레벨링(ex vivo labeling)의 결과를 나타낸다.
- [도 3B] PBB1 내지 5 이외의 화합물을 이용한 AD NFT 및 PS19마우스의 NFT 유사 타우 봉입체의 인비트로 레벨링의 결과를 나타낸다.
- [도 4] PBB5를 이용한 비침습적 근적외 이미징의 결과를 나타낸다.
- [도 5] PBB3을 이용한 실시간 이광자 레이저 스캔 이미지를 나타낸다.
- [도 6A] 도 6A는 [^{11}C]PBB2 및 [^{11}C]PBB3을 이용한 PS19마우스의 타우병변의 PET 및 방사선사진 촬영 검출(autoradiographic detection)의 결과를 나타낸다.
- [도 6B] 도 6B는 [^{11}C]PBB2를 이용한 PS19마우스 및 비Tg WT마우스의 PET 및 방사선사진 촬영 검출의 결과를 나타낸다.
- [도 7] 도 7은 [^{11}C]mPBB5를 주사한 WT마우스(왼쪽 패널) 및 PS19 Tg마우스(오른쪽 패널)의 뇌 내의 관상면(coronal-plane) PET 이미지를 나타낸다.
- [도 8] [^{11}C]PBB3 및 [^{11}C]PIB를 이용한 AD환자의 뇌 절편의 방사선사진 촬영(도 8a) 및 PET(도 8b) 이미지를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] (1. 정의)
- [0028] 용어 「알킬(alkyl)」이란, 지방족 포화탄화수소의 수소 원자 1개를 잃고 생성되는 1가의 기를 의미한다. 알킬은, 예를 들어, 1 내지 15개의 탄소 원자, 전형적으로는 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬은 직쇄 또는 분기상(branched)일 수 있다. 알킬의 예를 들면, 한정되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실 등이 있다. 알킬은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0029] 본원 명세서에 있어서, 1 내지 15개, 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 4개, 3 내지 8개, 3 내지 6개, 4 내지 8개 및 4 내지 6개 등의 탄소 원자를 각각 C₁₋₁₅, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₄, C₃₋₈, C₃₋₆, C₄₋₈ 및 C₄₋₆으로 나타낸다.

- [0030] 용어 「시클로알킬(cycloalkyl)」이란, 탄소고리를 형성하는 지방족 포화탄화수소의 수소 원자 1개를 잃고 생성되는 1가의 기를 의미한다. 시클로알킬은, 예를 들어, 3 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로는 3 내지 8개, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 3 내지 4개, 4 내지 5개, 4 내지 6개 또는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 시클로알킬의 예를 들면, 한정되지 않지만, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 및 시클로옥탄 등이 있다. 시클로알킬은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0031] 용어 「알케닐(alkenyl)」이란, 적어도 1개의 이중결합을 갖는 지방족 불포화탄화수소를 의미한다. 알케닐은, 예를 들어, 2 내지 15개의 탄소 원자, 전형적으로는 2 내지 10개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 2 내지 3개, 3 내지 6개, 3 내지 8개, 4 내지 6개, 4 내지 7개 또는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 알케닐은 직쇄 또는 분기상일 수 있다. 알케닐의 예를 들면, 한정되지 않지만, 구체적으로는 비닐($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 1,3-부타디에닐(butadienyl) ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$) 및 헵타-1,6-디엔-4-일($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$) 등이 있다. 알케닐은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0032] 용어 「알키닐(alkynyl)」이란, 적어도 1개의 삼중결합을 갖는 지방족 불포화탄화수소를 의미한다. 알키닐은, 예를 들어, 2 내지 15개의 탄소 원자, 전형적으로는 2 내지 10개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 2 내지 3개, 3 내지 6개, 4 내지 6개, 4 내지 7개 또는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 알키닐은 직쇄 또는 분기상일 수 있다. 알키닐의 예를 들면, 한정되지 않지만, 에틴일($-\text{C}\equiv\text{CH}$), $-\text{C}\equiv\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 등이 있다. 알키닐은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0033] 용어 「아실(acyl)」이란, $-\text{CO}-\text{R}$ 로 나타내는 기를 의미한다. 여기서, R은 예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 등이 있다. 아실의 예를 들면, 한정되지 않지만, 아세틸($-\text{COCH}_3$), 에틸카르보닐, 프로필카르보닐, 펜틸카르보닐, 시크로헥실카르보닐, 옥틸카르보닐, 2-에틸헥실카르보닐, 도데실카르보닐, 페닐카르보닐, 벤질카르보닐, 나프틸카르보닐 및 피리딜카르보닐 등이 있다. 아실은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0034] 용어 「히드록시(hydroxy)」 또는 「히드록실(hydroxyl)」이란, $-\text{OH}$ 를 의미한다.
- [0035] 용어 「히드록시알킬(hydroxyalkyl)」은, 히드록시기($-\text{OH}$)로 치환된 알킬기를 의미한다. 히드록시알킬의 예를 들면, 한정되지 않지만, 히드록시메틸($-\text{CH}_2\text{OH}$), 2-히드록시에틸($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1-히드록시에틸($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 3-히드록시프로필($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2-히드록시프로필($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) 및 1-히드록시프로필($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$) 등이 있다. 히드록시알킬은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0036] 용어 「할로젠(halogen)」 또는 「할로(halo)」는, 플루오로($-\text{F}$), 클로로($-\text{Cl}$), 브로모($-\text{Br}$) 및 요오드($-\text{I}$)를 의미한다.
- [0037] 용어 「알콕시(alkoxy)」란, 탄소 원자를 통해 다른 기에 결합해 있는 알킬(즉, $-\text{O}$ -알킬)을 의미한다. 알콕시의 예를 들면, 한정되지 않지만, 메톡시($-\text{O}$ -메틸), 에톡시($-\text{O}$ -에틸), 프로폭시($-\text{O}$ -프로필), $-\text{O}$ -이소프로필, $-\text{O}$ -2-메틸-1-프로필, $-\text{O}$ -2-메틸-2-프로필, $-\text{O}$ -2-메틸-1-부틸, $-\text{O}$ -3-메틸-1-부틸, $-\text{O}$ -2-메틸-3-부틸, $-\text{O}$ -2,2-디메틸-1-프로필, $-\text{O}$ -2-메틸-1-펜틸, 3- $-\text{O}$ -메틸-1-펜틸, $-\text{O}$ -4-메틸-1-펜틸, $-\text{O}$ -2-메틸-2-펜틸, $-\text{O}$ -3-메틸-2-펜틸, $-\text{O}$ -4-메틸-2-펜틸, $-\text{O}$ -2,2-디메틸-1-부틸, $-\text{O}$ -3,3-디메틸-1-부틸, $-\text{O}$ -2-에틸-1-부틸, $-\text{O}$ -부틸, $-\text{O}$ -이소부틸, $-\text{O}$ -t-부틸, $-\text{O}$ -펜틸, $-\text{O}$ -이소펜틸, $-\text{O}$ -네오펜틸 및 $-\text{O}$ -헥실이 있다. 알콕시는 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0038] 용어 「할로알킬(haloalkyl)」이란, 적어도 1개의 할로젠으로 치환된 알킬을 의미한다. 할로알킬에는 플루오로알킬, 클로로알킬, 브로모알킬 및 요오드알킬이 있다. 할로알킬의 예를 들면, 한정되지 않지만, 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오드메틸, 플루오로에틸, 클로로에틸, 브로모에틸, 요오드에틸, 플루오로프로필, 클로로프로필, 브로모프로필, 요오드프로필, 플루오로부틸, 클로로부틸, 브로모부틸, 요오드부틸, 플루오로펜틸, 클로로펜틸, 브로모펜틸, 요오드펜틸, 플루오로헥실, 클로로헥실, 브로모헥실, 요오드헥실, 플루오로헵틸, 클로로헵틸, 브로모헵틸, 요오드헵틸, 플루오로옥틸, 클로로옥틸, 브로모옥틸 및 요오드옥틸 등이 있다. 할로알킬은 보다 적당한 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0039] 용어 「할로알콕시(haloalkoxy)」란, 적어도 1개의 할로젠으로 치환된 알콕시(즉, $-\text{O}$ -할로알킬)를 의미한다. 할로알콕시에는 플루오로알콕시, 클로로알콕시, 브로모알콕시 및 요오드알콕시가 있다.

- [0040] 용어 「할로히드록시알킬(halohydroxyalkyl)」이란, 할로겐으로 치환된 히드록시알킬을 의미한다. 할로히드록시알킬에는 플루오로히드록시알킬, 클로로히드록시알킬, 브로모히드록시알킬 및 요오드히드록시알킬이 있다. 할로히드록시알킬의 예를 들면, 1-브로모-3-프로판올, 1-요오드-3-프로판올, 1-브로모-2-에탄올, 1-요오드-2-에탄올, 1-브로모-1-메탄올 또는 1-요오드-1-메탄올 등이 있다.
- [0041] 용어 「할로히드록시알콕시(halohydroxyalkoxy)」란, 히드록시기로 치환된 할로알콕시를 의미한다. 할로히드록시알콕시에는 플루오로히드록시알콕시, 클로로히드록시알콕시, 브로모히드록시알콕시 및 요오드히드록시알콕시가 있다. 할로히드록시알콕시의 예를 들면, $-O-CH(F)(OH)$, $-O-CH_2CH(F)(OH)$, $-O-CH(OH)-CH_2(F)$, $-O-CH_2-CH(F)(OH)$, $-O-CH(OH)-CH_2-CH_2(F)$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2(F)$, $-O-CH(CH_2-F)(CH_2OH)$ 및 $-O-CH_2-CH_2-CH(F)(OH)$ 등이 있다.
- [0042] 용어 「니트로(nitro)」란, $-NO_2$ 를 의미한다.
- [0043] 용어 「아미노(amino)」란, $-NH_2$ 를 의미한다.
- [0044] 용어 「아미노알킬(aminoalkyl)」이란, 아미노기로 치환된 알킬기를 의미한다. 아미노알킬의 예를 들면, 한정되지 않지만, 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노이소프로필, 아미노부틸, 아미노펜틸, 아미노헥실 및 아미노옥틸 등이 있다.
- [0045] 용어 「치환기」란, 어느 화학구조식에 있어서, 도입되는 1개 이상의 원자 또는 원자단을 의미한다. 치환기의 예를 들면, 예를 들어, C_{1-8} 알킬(메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸, tert-부틸 또는 n-헥실, 또는 이의 이성체 등), C_{2-8} 알케닐(비닐, 알릴, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 및 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 등), C_{2-8} 알키닐(에틴일, $-C\equiv CH(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 등), 알콕시, 히드록시, 할로젠, 할로알킬, 시클로알킬(시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 등), 아미노, 니트로, 아실(아세틸 등)($-COCH_3$), 카르복실($-COOH$), 에스테르($-COOR^x$, 여기서 R^x 는 C_{1-6} 알킬 등이다), 아마이드($-CONR^yR^z$, 여기서 R^y 및 R^z 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬 등이다), 티올($-SH$), 술폰산($-SO_3H$), 니트릴($-CN$), 방향족고리(아릴, 페닐, 벤조일 또는 나프탈레닐(naphthalenyl) 등), 헤테로고리(피롤리딘일, 테트라히드로푸라닐, 피롤일, 푸라닐, 티오펜일, 피페리디닐, 옥사닐 또는 피리디닐 등)등이 있다.
- [0046] 용어 「의약으로서 허용가능한 염」이란, 포유동물, 특히 사람에게 대해서 유해하지 않은 염을 가리킨다. 의약으로서 허용가능한 염은, 무기산 또는 무기염기, 또는 유기산 또는 유기염기를 포함하는 무독성의 산 또는 염기를 이용하여 형성시킬 수 있다. 의약으로서 허용가능한 염의 예를 들면, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등으로부터 형성되는 금속염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인 등으로부터 형성되는 유기염 등이 있다. 또한, 의약으로서 허용가능한 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다.
- [0047] 용어 「의약으로서 허용가능한 담체」란, 생리식염수용액, 액체 또는 고체의 충전제, 희석제, 용매 또는 봉입재료 등의 의약으로서 허용가능한 재료, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 의약으로서 허용가능한 담체의 예를 들면, 물, 식염수, 생리식염수 또는 인산완충식염수(PBS), 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로오스 주사액, 무균수 주사액, 텍스트로오스 및 젖산 링거 주사액 등이 있다.
- [0048] 용어 「유효량」이란, 목적인 효과를 얻을 수 있는 화합물 또는 조성물의 양을 말한다. 예를 들어, 일부의 실시양태에 있어서, 유효량은 타우 이미징이 가능한 화합물 또는 조성물의 양을 말한다.
- [0049] 용어 「용매화물」이란, 본 발명 화합물에 대한 1개 또는 복수의 용매 분자의 회합에 의해 형성되는 함용매화합물(a solvent-containing compound)을 의미한다. 용매화물은, 예를 들어, 단일용매화물(monosolvate), 이용매화물(disolvate), 삼용매화물(trisolvate) 및 사용매화물(tetrasolvate)을 포함한다. 또한, 용매화물은 수화물을 포함한다.
- [0050] 용어 「수화물」이란, 비공유결합성 분자간의 힘에 의해 구속된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 더 포함하는 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 수화물은, 예를 들어, 1수화물, 2수화물, 3수화물 및 4수화물 등을 포함한다.
- [0051] 용어 「치료」란, 질환 및 상태의 진행, 중증도 및/또는 지속기간을 저감시키는 것 또는 경감시키는 것을 의미한다.

다.

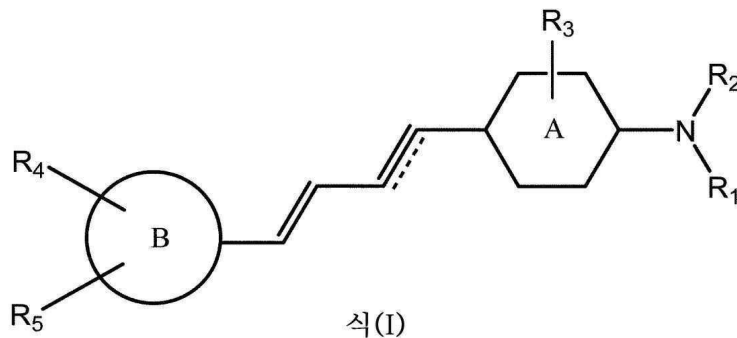
[0052] 용어 「예방」이란, 소정의 질환 또는 상태를 획득하는, 또는 진행시키는 위험의 저감, 또는 소정의 질환 또는 조건의 1개 또는 복수의 증상의 재발, 개시, 또는 진행의 저감 또는 억제를 의미한다.

[0053] 용어 「타우 이미징」이란, 뇌 내에 축적된 타우 단백질을 이미징하는 것을 의미한다. 해당 이미징은, 양전자방출 단층촬영법(positron emission tomography, PET), 형광현미경 측정법, 다 광자 이미징법(multi-photon imaging), 이광자 이미징법(two-photon imaging), 근적외 형광 이미징법(near-infrared fluorescence imaging), 방사선자동촬영(autoradiography) 및 단일광자방출단층촬영법(single-photon emission computed tomography, SPECT) 등에 의해 수행할 수 있다.

[0054] (2. 본 발명의 화합물)

[0055] 본 발명은, 하기식(I)에서 나타내는 화합물, 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0056] [화학식 4]



[0057]

[0058] (식 중,

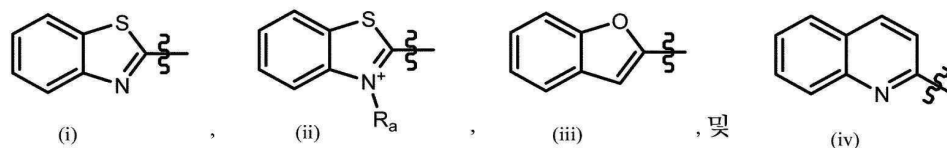
[0059] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아실 및 히드록시알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0060] R_3 은 수소 또는 할로겐이고;

[0061] 고리 A는 벤젠고리 또는 피리딘고리이고;

[0062] 고리 B는 하기식(i), (ii), (iii) 및 (iv)로 이루어진 군에서 선택되고;

[0063] [화학식 5]



[0064]

[0065] ;

[0066] 식(ii)에 있어서, R_a 는 알킬이고;

[0067] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 할로히드록시알콕시 및 아미노알킬로 이루어진 군에서 선택되고; 또한

[0068] [화학식 6]



[0069]

[0070] 은 이중결합 또는 삼중결합을 나타낸다.

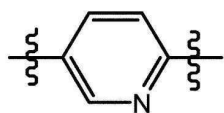
[0071] 하나의 실시양태에 있어서, 고리 B는 식(i) 또는 식(ii)이다. 다른 실시양태에 있어서, 고리 B는 식(i)이다. 또 다른 실시양태에 있어서, 고리 B는 식(ii)이다. 고리 B가 식(ii)인 경우, 음이온(Counter anion)의 종류는

특별히 제한되지 않지만, p-톨루엔설포네이트 또는 I^- 등이 있다. 하나의 실시양태에 있어서, 고리 B는 식(iii)이다. 다른 실시양태에 있어서, 고리 B는 식(iv)이다.

[0072] 고리 B가 식(i)인 경우, R_4 및 R_5 는, 식(i)의 벤조티아졸고리의 치환가능한 위치에 존재할 수 있다. 바람직하게는, R_4 및 R_5 는, 각각 식(i)의 벤조티아졸고리의 6번 위치 및 5번 위치에 존재한다. 고리 B가 식(ii)인 경우, R_4 및 R_5 는, 식(ii)의 벤조티아졸고리의 치환가능한 위치에 존재할 수 있다. 바람직하게는, R_4 및 R_5 는, 각각 식(ii)의 벤조티아졸고리의 6번 위치 및 5번 위치에 존재한다. 고리 B가 식(iii)인 경우, R_4 및 R_5 는, 식(iii)의 벤조푸란고리의 치환가능한 위치에 존재할 수 있다. 바람직하게는, R_4 및 R_5 는, 각각 식(iii)의 벤조푸란고리의 5번 위치 및 6번 위치에 존재한다. 고리 B가 식(iv)인 경우, R_4 및 R_5 는, 식(iv)의 퀴놀린고리의 치환가능한 위치에 존재할 수 있다. 바람직하게는, R_4 및 R_5 는, 각각 식(iv)의 퀴놀린고리의 6번 위치 및 7번 위치에 존재한다.

[0073] 하나의 실시양태에 있어서, 고리 A는 피리딘고리이다. 다른 실시양태에 있어서, 고리 A는 벤젠고리이다. 바람직하게는, 고리 A는, 식(I)의 구조식의 방향에 있어서, 하기 구조식에서 나타내는 피리딘고리이다.

[0074] [화학식 7]



[0075]

[0076] 하나의 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 수소이다.

[0077] 하나의 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬, 특히 C_{1-8} 알킬, 바람직하게는 메틸이다. 다른 실시양태에 있어서, R_1 은 수소이고, R_2 는 알킬, 특히 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 메틸이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 알킬, 특히 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

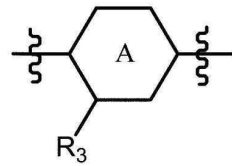
[0078] 하나의 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는, 각각 독립적으로 수소 또는 알케닐, 특히 C_{2-8} 알케닐, 바람직하게는 알릴($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 또는 헵타-1,6-디엔-4-일($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$)이다. 다른 실시양태에 있어서, R_1 은 수소이고, R_2 는 알케닐, 특히 C_{1-8} 알케닐, 바람직하게는 알릴($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 또는 헵타-1,6-디엔-4-일($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$)이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 알케닐, 특히 C_{1-8} 알케닐, 바람직하게는 알릴($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 또는 헵타-1,6-디엔-4-일($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$)이다.

[0079] 하나의 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 아실, 특히 C_{1-8} 아실, 바람직하게는 아세틸($-\text{COCH}_3$)이다. 다른 실시양태에 있어서, R_1 은 수소이고, R_2 는 아실, 특히 C_{1-8} 아실, 바람직하게는 아세틸($-\text{COCH}_3$)이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 아실, 특히 C_{1-8} 아실, 바람직하게는 아세틸($-\text{COCH}_3$)이다.

[0080] 하나의 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는, 각각 독립적으로 수소 또는 히드록시알킬, 특히 히드록시 C_{1-8} 알킬, 바람직하게는 히드록시프로필, 더 바람직하게는 3-히드록시프로필($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)이다. 다른 실시양태에 있어서, R_1 은 수소이고, R_2 는 히드록시알킬, 특히 히드록시 C_{1-8} 알킬, 바람직하게는 히드록시프로필, 더 바람직하게는 3-히드록시프로필($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R_1 및 R_2 는 모두 히드록시알킬, 특히 히드록시 C_{1-8} 알킬, 바람직하게는 히드록시프로필, 더 바람직하게는 3-히드록시프로필($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)이다.

[0081] 하나의 실시양태에 있어서, R_3 는 수소이다. 다른 실시양태에 있어서, R_3 은 할로젠, 즉, F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는 R_3 는 F이다. 바람직하게는 R_3 는 ^{18}F 이다. R_3 는 식(I)의 구조식의 방향에 있어서, 하기에 나타내는 위치에 존재하는 것이 바람직하다.

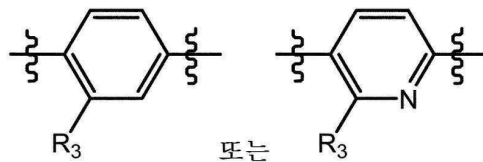
[0082] [화학식 8]



[0083]

[0084] 바람직하게는, 고리 A와 R₃과의 관계는, 식(I)의 구조식의 방향에 있어서, 이하이다.

[0085] [화학식 9]



[0086]

[0087] 하나의 실시양태에 있어서, R_a는 알킬, 바람직하게는 C₁₋₈알킬, 더 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0088] 하나의 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는, 모두 수소이다.

[0089] 하나의 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는, 각각 독립적으로 수소 또는 히드록시이다. 다른 실시양태에 있어서, R₄는 히드록시이고, R₅는 수소이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄는 수소이고, R₅는 히드록시이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는 모두 히드록시이다.

[0091] *하나의 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는, 각각 독립적으로 수소 또는 알콕시, 특히 메톡시이다. 다른 실시양태에 있어서, R₄는 알콕시, 특히 메톡시이고, R₅는 수소이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄는 수소이고, R₅는 알콕시, 특히 메톡시이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는, 모두 알콕시, 특히 메톡시이다.

[0092] 하나의 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는, 각각 독립적으로 수소 또는 할로히드록시알콕시, 특히 플루오로히드록시알콕시, 바람직하게는 플루오로히드록시C₁₋₃알콕시, 더 바람직하게는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂(F) 또는 -O-CH(CH₂-F)(CH₂OH)이다. 다른 실시양태에 있어서, R₄는 할로히드록시알콕시, 특히 플루오로히드록시알콕시, 바람직하게는 플루오로히드록시C₁₋₃알콕시, 더 바람직하게는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂(F) 또는 -O-CH(CH₂-F)(CH₂OH)이고, R₅는 수소이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄는 수소이고, R₅는 할로히드록시알콕시, 특히 플루오로히드록시알콕시, 바람직하게는 플루오로히드록시C₁₋₃알콕시, 더 바람직하게는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂(F) 또는 -O-CH(CH₂-F)(CH₂OH)이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는 모두 할로히드록시알콕시, 특히 플루오로히드록시알콕시, 바람직하게는 플루오로히드록시C₁₋₃알콕시, 더 바람직하게는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂(F) 또는 -O-CH(CH₂-F)(CH₂OH)이다. 하나의 실시양태에 있어서, 플루오로히드록시알콕시는 방사성 동위체를 포함한다. 바람직하게는 해당 플루오로히드록시알콕시는 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂(¹⁸F) 또는 -O-CH(CH₂-¹⁸F)(CH₂OH)이다.

[0093] 하나의 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는, 각각 독립적으로 수소 또는 아미노알킬, 특히 아미노메틸 또는 아미노에틸이다. 다른 실시양태에 있어서, R₄는 아미노알킬, 특히 아미노메틸 또는 아미노에틸이고, R₅는 수소이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄는 수소이고, R₅는 아미노알킬, 특히 아미노메틸 또는 아미노에틸이다. 또 다른 실시양태에 있어서, R₄ 및 R₅는 모두 아미노알킬, 특히 아미노메틸 또는 아미노에틸이다.

[0094] 하나의 실시양태에 있어서,

[0095] [화학식 10]



[0096]

[0097] 은 이중결합이다.

[0098] 다른 실시양태에 있어서,

[0099] [화학식 11]

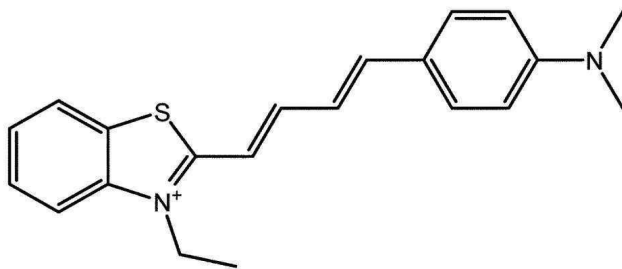


[0100]

[0101] 은 삼중결합이다.

[0102] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I)의 화합물로부터 하기 화합물은 제외된다.

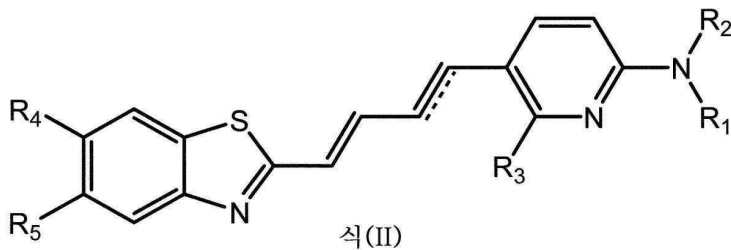
[0103] [화학식 12]



[0104]

[0105] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I)의 화합물은, 하기식(II)에 의해 나타내는 화합물이다.

[0106] [화학식 13]



[0107]

[0108] (식 중, R₁ 내지 R₅, 및

[0109] [화학식 14]

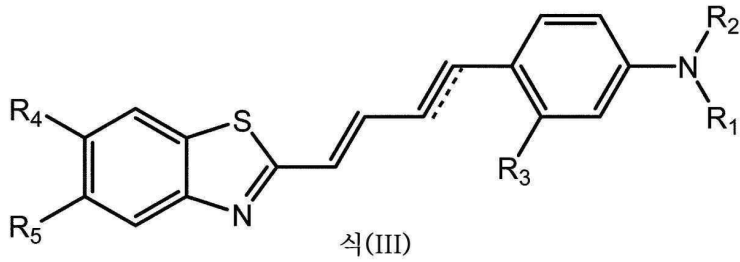


[0110]

[0111] 는 상기식(I)의 화합물로 정의한 바와 같다.).

[0112] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I)의 화합물은, 하기식(III)에 의해 나타내는 화합물이다.

[0113] [화학식 15]



[0114]
[0115] (식 중, R₁ 내지 R₅, 및

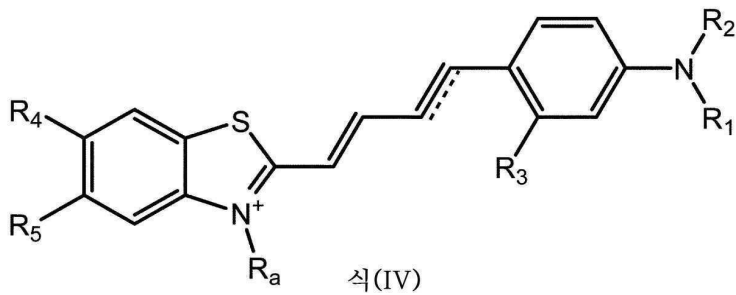
[0116] [화학식 16]



[0117]
[0118] 은 식(I)의 화합물로 정의한 바와 같다.).

[0119] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I)의 화합물은, 하기식(IV)에 의해 나타내는 화합물이다.

[0120] [화학식 17]



[0121]
[0122] (식 중, R₁ 내지 R₅, R_a 및

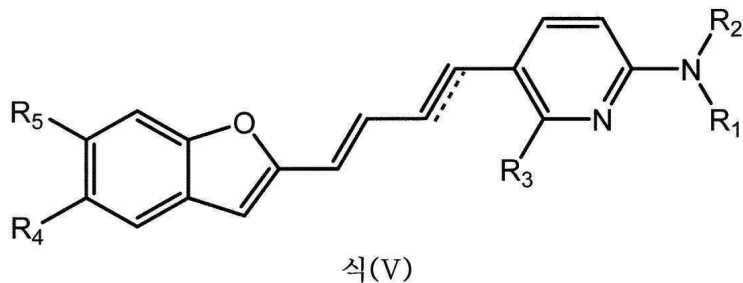
[0123] [화학식 18]



[0124]
[0125] 은 식(I)의 화합물로 정의한 바와 같다.).

[0126] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I)의 화합물은, 하기식(V)에 의해 나타내는 화합물이다.

[0127] [화학식 19]



[0128]
[0129] (식 중, R₁ 내지 R₅, 및

[0130] [화학식 20]

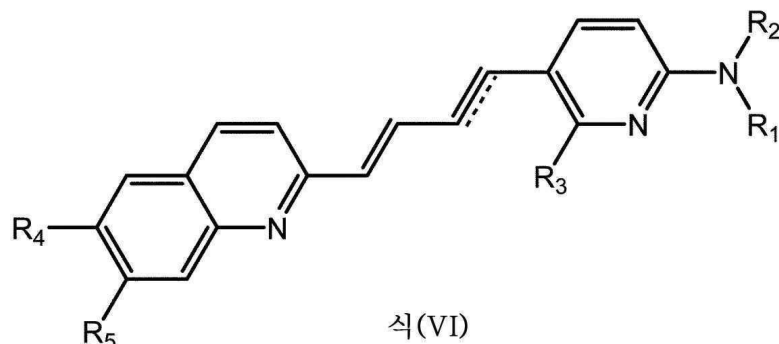


[0131]

[0132] 은 식(I)의 화합물로 정의한 바와 같다.).

[0133] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I)의 화합물은, 하기식(VI)에 의해 나타내는 화합물이다.

[0134] [화학식 21]



[0135]

[0136] (식 중, R₁ 내지 R₅, 및

[0137] [화학식 22]



[0138]

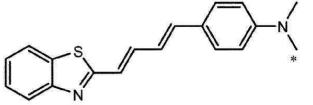
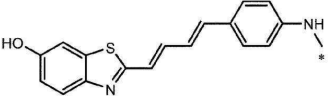
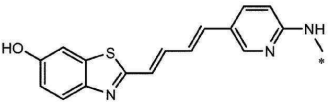
[0139] 는 식(I)의 화합물로 정의한 바와 같다.).

[0140] 하나의 실시양태에 있어서, 식(I) 내지 식(VI)의 화합물 중, 1개 또는 그 이상의 원자가, 해당 원자의 방사성 동위체이다. 방사성 동위체는 ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C 및 ¹⁸F 등으로 이루어진 군에서 선택되지만, 특별히 한정되지 않는다. 바람직하게는 방사성 동위체는 ¹¹C 또는 ¹⁸F이다. 그 중, ¹¹C의 반감기가 약 20분이고, ¹⁸F의 반감기가 약 110분이라는 것을 고려하면, ¹⁸F로 표식한 화합물 쪽이 상업적 이용가치가 높다고 여겨진다. 따라서, 가장 바람직하게는 방사성 동위체는 ¹⁸F이다.

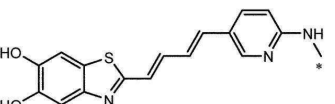
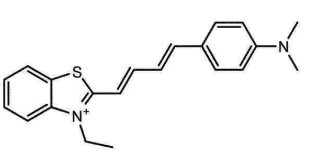
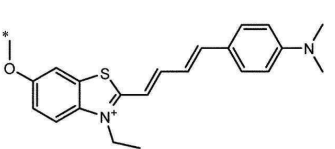
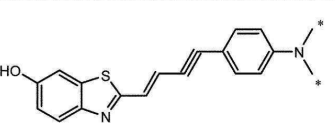
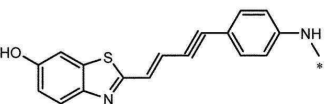
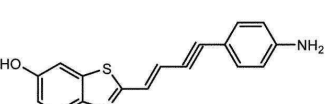
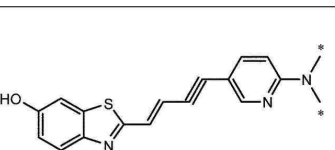
[0141] 바람직하게는, R₁ 내지 R₅ 중 어느 하나 이상이 방사성 동위체를 포함하는 기이다. 더 바람직하게는, R₁ 및/또는 R₅가 방사성 동위체를 포함하는 기, 예를 들어, ¹¹C을 포함하는 기(¹¹CH₃을 포함한 [¹¹C] 알킬 등)이다. 더 바람직하게는, R₃이 방사성 동위체를 포함하는 기, 예를 들어, -¹⁸F이다. 더 바람직하게는, R₄ 및/또는 R₅가 방사성 동위체를 포함하는 기, 예를 들어, ¹¹C을 포함하는 기(-O¹¹CH₃를 포함한 [¹¹C] 알콕시 등), 또는 ¹⁸F을 포함하는 기(-O-CH₂-CH(OH)-CH₂(¹⁸F) 및 -O-CH(CH₂-¹⁸F)(CH₂OH)를 포함한 [¹⁸F] 플루오로히드록시알콕시 등)이다. 여기서, [¹¹C] 알킬은 알킬을 구성하는 탄소 원자 중의 1개 이상의 탄소 원자가 ¹¹C인 것을 의미한다. [¹¹C] 알킬은 알콕시를 구성하는 탄소 원자 중의 1개 이상의 탄소 원자가 ¹¹C인 것을 의미한다. [¹⁸F] 플루오로히드록시알콕시는 히드록시알콕시에 ¹⁸F가 결합한 기를 의미한다.

[0142] 본 발명의 화합물의 구체적인 예를 들면, 이하의 화합물이 있다:

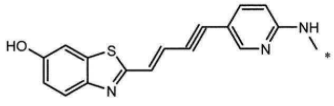
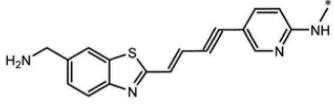
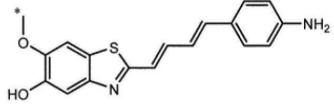
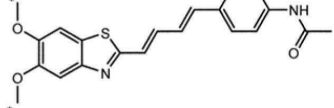
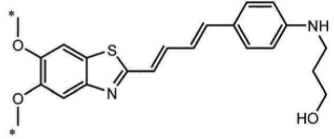
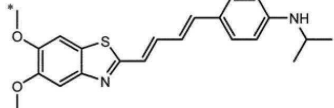
[0143] [표 1]

명칭	화합물명	구조식	합성 실시예	형광특성 결합능
(1) PBB1	4-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-벤조 [<i>d</i>] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)- <i>N,N</i> -디메틸아닐린		1	
(2) PBB2	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-(메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-올		2	
(3) PBB3	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-올		3	

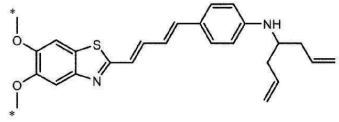
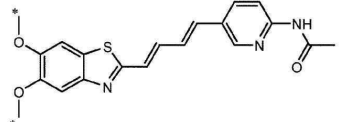
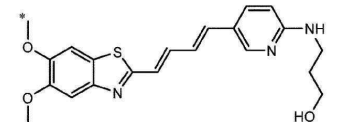
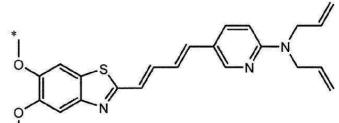
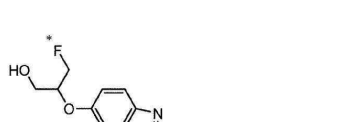
[0144]

(4) PBB4	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-5,6-디올		4	
(5) PBB5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에틸벤조 [<i>d</i>] 티아졸-3-이움		-	
(6) mPBB5	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에틸-6-메톡시벤조 [<i>d</i>] 티아졸-3-이움		5	
(7) PBB2.1	(<i>E</i>)-2-(4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-올		6	
(8) PBB2.2	(<i>E</i>)-2-(4-(4-(메틸아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-올		7	
(9) PBB2.3	(<i>E</i>)-2-(4-(4-(아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-올		8	
(10) PBB3.1	(<i>E</i>)-2-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-올		9	

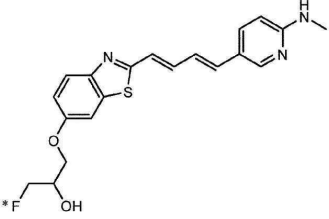
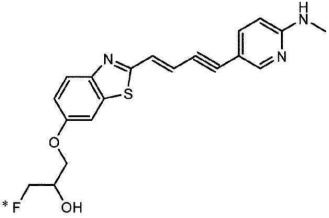
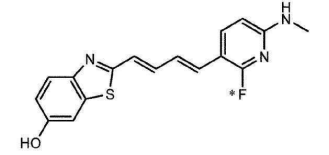
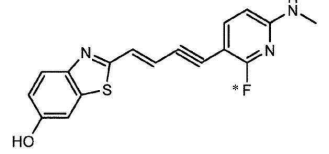
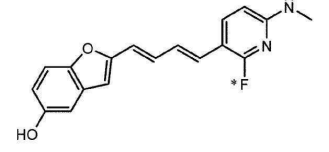
[0145]

(11) PBB3.2	(E)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [d] 티아졸-6-올		10	
(12) PBB3.2N	(E)-5-(4-(6-(아미노메틸)벤조 [d] 티아졸-2-일)부타-3-엔-1-이닐)-N-메틸피리딘-2-아민		11	
(13) 코어1-4	2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)-6-메톡시벤조 [d] 티아졸-5-올		12	
(14) 코어1-5	N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조 [d] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐)아세트아미드		13	
(15) 코어1-11	3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조 [d] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐아미노)프로판-1-올		14	
(16) 코어1-15	4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조 [d] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-N-이소프로필아닐린		15	

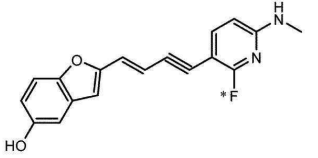
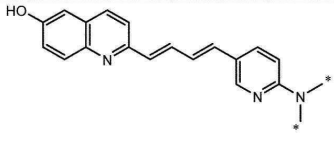
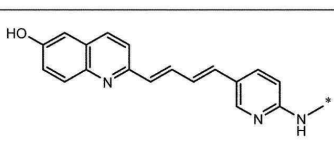
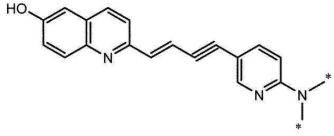
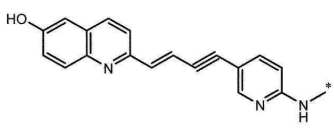
[0146]

(17) 코어 1-20	4-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(5,6-디메톡시벤조 [<i>d</i>] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)- <i>N</i> -(헵타-1,6-디에닐-4-일)아닐린		16	
(18) 코어 2-9	<i>N</i> -(5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(5,6-디메톡시벤조 [<i>d</i>] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일)아세트아미드		17	
(19) 코어 2-10	(3-(5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(5,6-디메톡시벤조 [<i>d</i>] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일아미노)프로판-1-올		18	
(20) 코어 2-14	<i>N,N</i> -디알릴-5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(5,6-디메톡시벤조 [<i>d</i>] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민		19	
F0-PBB3 유사체	1-플루오로-2-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조 [<i>d</i>] 티아졸-6-일옥시)-2-히드록시메틸에탄		20-1	

[0147]

(21) F0-PBB3	1-플루오로-3-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)프로판-2-올		20-2	
(22) F0-PBB3.2	(<i>E</i>)-1-플루오로-3-(2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)프로판-2-올		21	
(23) F1-PBB3	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올		22	
(24) F1-PBB3.2	(<i>E</i>)-2-(4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올		23	
(25) F1-PBB3	2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조푸란-5-올		24	

[0148]

(26) F1-PBB3.2	(E)-2-(4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조푸란-5-올		25	
(27) PBQ3.0	2-((1E,3E)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)퀴놀린-6-올		26	
(28) PBQ3	2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)퀴놀린-6-올		27	
(29) PBQ3.1	(E)-2-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)퀴놀린-6-올		28	
(30) PBQ3.2	(E)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)퀴놀린-6-올		29	

[0150]

[0151]

하나의 실시양태에 있어서, 상기 구체적 화합물 중, 1개 또는 그 이상의 원자가 해당 원자의 방사성 동위체이다. 바람직하게는 벤젠고리 또는 피리딘고리에 결합한 질소 상의 탄소 원자가 방사성 동위체 ^{11}C 이다. 바람직하게는 상기 구체적인 화합물 중의 F가 방사성 동위체 ^{18}F 이다. 바람직하게는 벤조티아졸고리에 결합한 메톡시기의 탄소 원자가 방사성 동위체 ^{11}C 이다. 더 바람직하게는 상기 구체적인 화합물의 구조식 중에 나타내는 * 표시의 원자(구조식 중에 *표시가 2개 있는 경우는, 그 중의 어느 1개 또는 2개)가 그 원자의 방사성 동위체, 예를 들어, ^{11}C 또는 ^{18}F 이다. 본 명세서 중에 있어서, [^{11}C] PBB3 등의 명칭은, PBB3 등의 구조식 중의 *표시의 원자 상이 ^{11}C 인 것을 의미한다.

[0152]

(3. 본 발명의 화합물의 제조방법)

[0153]

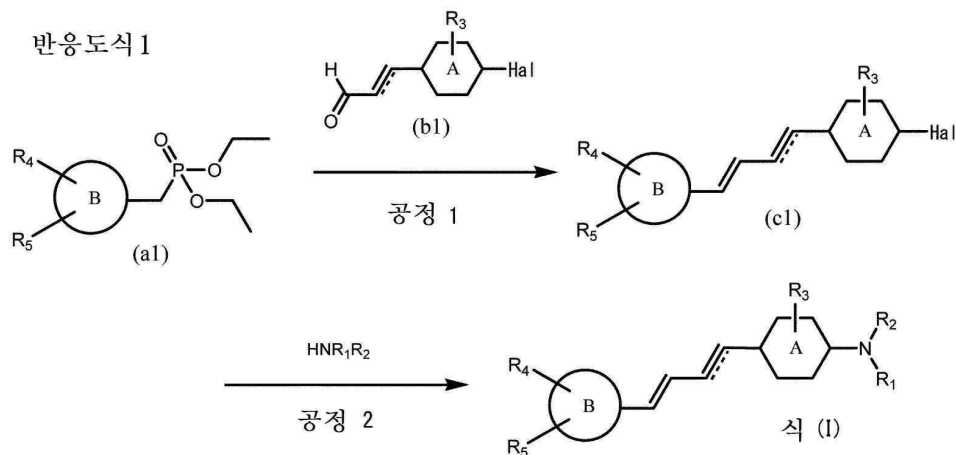
(합성예 1)

[0154]

본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 1에 따라 제조할 수 있다.

[0155]

[화학식 23]



[0156]

[0157] 상기 식 중, A, B, R₁ 내지 R₅, 및

[0158] [화학식 24]



[0160] 는 상기식(I)의 화합물에서 정의한 바와 같고, Hal은 할로젠, 특히 브로모이다.

[0161] 본 발명의 화합물의 제조방법은, 화합물(c1)을 NHR₁R₂와 반응시켜, 식(I)의 화합물을 얻는 공정 2를 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 화합물의 제조방법은, 화합물(a1)을 화합물(b1)과 커플링시켜 화합물(c1)을 얻는 공정 1, 및 화합물(c1)을 NHR₁R₂와 반응시켜, 식(I)의 화합물을 얻는 공정 2를 포함한다.

[0162] 상기 공정 1의 반응은, 비티히 반응(Wittig reaction)의 조건하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, 아르곤 또는 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, 수소화나트륨, 나트륨메톡사이드 또는 나트륨 에톡사이드 등의 염기를 사용하는 것이 바람직하다. 해당 반응은, 바람직하게는 테트라히드로푸란(THF) 또는 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등의 불활성 용매 중에서 수행한다. 해당 반응의 온도는 제한되지 않지만, 0℃(얼음물하에서) 내지 실온의 범위 내로 할 수 있다.

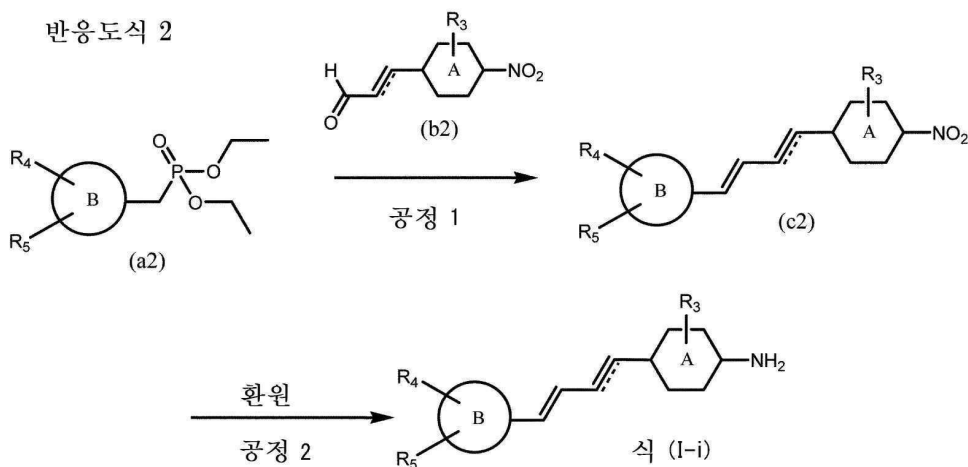
[0163] 상기 공정 2의 반응은, 친전자성 방향족 치환반응(electrophilic aromatic substitution)의 조건하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, 트리에틸아민 등의 염기를 이용하여 수행할 수 있다. 해당 반응은, 바람직하게는 DMF 등의 불활성 용매 중, 또는 메탄올 또는 에탄올 등의 알콜용매 중에서 수행된다. 해당 반응의 온도는 제한되지 않지만, 0℃(얼음물하에서) 내지 환류온도, 예를 들어, 0℃ 내지 160℃, 30℃ 내지 150℃, 60℃ 내지 140℃, 90℃ 내지 130℃ 또는 120℃이다.

[0164] 상기 공정 1 및/또는 공정 2의 반응전에 있어서, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R₁ 내지 R₅ 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기(-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉)), tert-부톡시카르보닐기(Boc: -COO-(t-C₄H₉)), 메톡시메틸기(-CH₂OCH₃) 및 에톡시메틸기(-CH₂OCH₂CH₃) 등이 있다. 탈보호는 적절한 공정에 있어서, 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0165] (합성예 2)

[0166] R₁ 및 R₂가 수소인 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 2에 따라 제조할 수 있다.

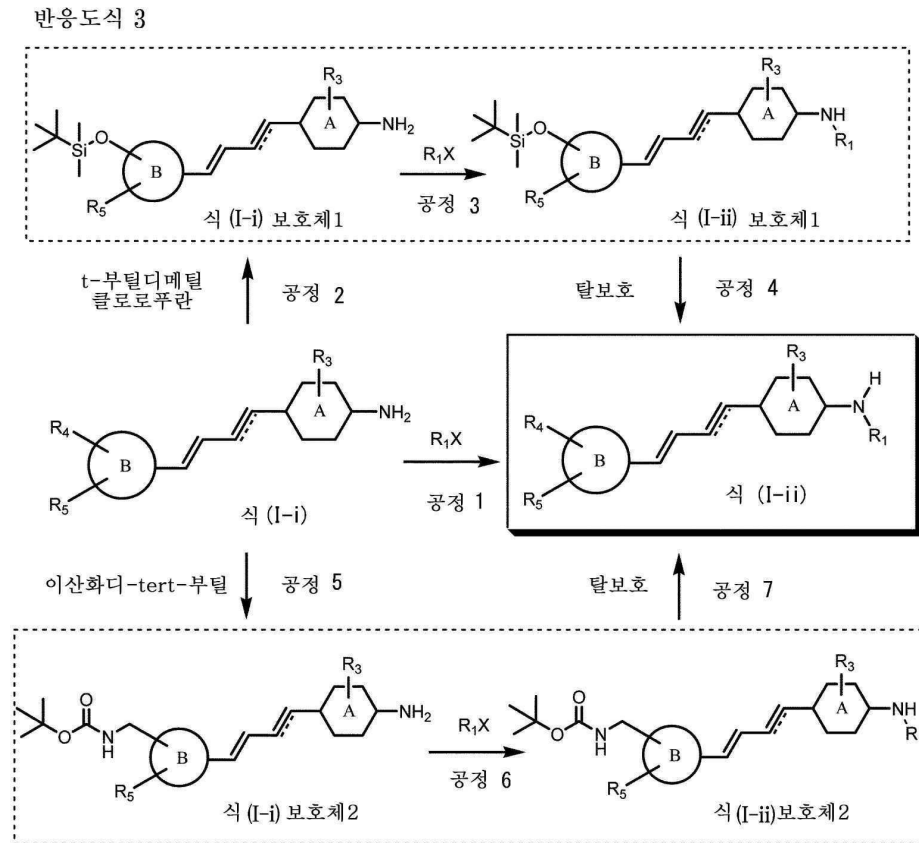
[0167] [화학식 25]



[0168]

[0169] 상기 식 중, A, B, R₃ 내지 R₅, 및

[0180] [화학식 27]



[0181]

[0182] 상기 식 중, A, B, R₁, R₃ 내지 R₅, 및

[0183] [화학식 28]

[0184] $\text{R}_1 = \text{H}$

[0185] 은 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같고, 단, R₁은 수소가 아니고, X는 이탈기, 예를 들어, Cl, Br 또는 I 등의 할로젠, 메톡시 또는 에톡시 등의 알콕시, 트리플레이트(-OSO₂-CF₃), 카르복실레이트(-OCO-R) 또는 아지드기(-N₃)이다.

[0186] 반응도식 3에 있어서, 출발물질인 식(I-i)의 화합물은, 상기 반응도식 2에 따라 합성할 수 있다.

[0187] 상기 반응도식 3을 참조하여, 본 발명의 화합물의 제조방법은, 식(I-i)의 화합물을 R₁X와 반응시킴으로서, 식(I-ii)의 화합물(식(I)중, R₁ ≠ H 및 R₂ = H인 화합물)을 얻는 공정 1을 포함할 수 있다.

[0188] 상기 공정 1의 반응은, 아미노기의 알킬화, 알케닐화, 아실화 또는 히드록시알킬화이다. R₁이 알킬, 알케닐 또는 히드록시알킬 등인 경우, 친핵성 치환반응의 조건하에서 수행할 수 있다. 이 경우, X는 할로젠, 특히 Cl, Br 또는 I, 또는 트리플레이트(-OSO₂-CF₃)인 것이 바람직하다. 해당 반응은, K₂CO₃ 또는 트리에틸아민 등의 염기, 또는 수소화나트륨 또는 수소화붕소나트륨 등의 환원제를 이용할 수 있다. 해당 반응은, 질소 또는 아르곤 등의 불활성 분위기하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 용매중, 또는 메탄올 또는 에탄올 등의 알콜 용매중에서 수행할 수 있다. 해당 반응은 제한되지 않지만, 0℃(얼음물하에서) 내지 실온 또는 실온 내지 환류온도, 예를 들어, 0℃ 내지 160℃, 30℃ 내지 150℃, 60℃ 내지 140℃, 90℃ 내지 130℃ 또는 120℃로 수행할 수 있다.

[0189] 상기 공정 1의 반응에 있어서, 식(I-ii)중, R₁이 메틸인 경우, 다른 방법으로서, 식(I-i)의 화합물을 포름알데히드 또는 파라포름알데히드와 반응시켜, 그 후에, 해당 생성물을 수소화나트륨 또는 수소화붕소나트륨 등의

환원제를 이용하여 환원시킬 수 있다.

[0190] 상기 공정 1의 반응은, R_1 이 아실 등인 경우, 친핵성 아실 치환반응의 조건하에서 수행할 수 있다. 이 경우, X 는 Cl, Br 또는 I 등의 할로젠, 메톡시 또는 에톡시 등의 알콕시, 카르복실레이트($-\text{OCO}-R$), 또는 아지드기($-\text{N}_3$)인 것이 바람직하다. 해당 반응은, K_2CO_3 또는 트리에틸아민 등의 염기의 존재하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, HCl 등의 산성 조건하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은 디클로로메탄, 클로로포름, 또는 N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 용매중에서 수행할 수 있다. 해당 반응은 제한되지 않지만, 0°C (얼음물하에서) 내지 환류 온도에서 수행할 수 있다.

[0191] 상기 공정 1의 반응전에 있어서, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R_1 , R_3 내지 R_5 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$), tert-부톡시카르보닐기(Boc: $-\text{COO}-(\text{t}-\text{C}_4\text{H}_9)$), 메톡시메틸기($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 및 에톡시메틸기($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 등이 있다. 탈보호는 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0192] 예를 들어, R_4 및 R_5 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 OH인 경우, 반응도식 3의 공정 2 내지 4에 나타내는 바와 같이, 식(I-i)의 화합물로부터 식(I-i) 보호체 1을 합성하여 R_1X 와 반응시키고, 그 후에, 탈보호에 의해 식(I-ii)의 화합물을 합성할 수 있다. 반응도식 3에 나타내는 공정 2는, R_4 만이 OH인 경우의 공정이다. R_5 만이 OH인 경우, 또는 R_4 및 R_5 의 양쪽이 OH인 경우도 동일하게 보호체를 합성할 수 있다는 것은, 당업자라면 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 해당 보호체는, 식(I-i)의 화합물을 t-부틸디메틸클로로실란과 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 해당 반응은, 이미다졸 등의 염기를 이용할 수 있다. 해당 반응은, 질소 또는 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 수행하는 것이 바람직하다. 또한, 해당 반응은, 통상의 디메틸술폰 등 불활성 용매하에서 수행된다. 해당 반응의 온도는 실온인 것이 바람직하다.

[0193] 식(I-i)보호체 1을 제조 후, R_1X 와 반응시킴으로써, 식(I-ii)보호체를 제조할 수 있다(공정 3). 해당 반응은, 상기 공정 1과 동일한 반응조건일 수 있다. 그 후, 식(I-ii)보호체를 탈보호함으로써, R_4 및 R_5 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 OH인 식(I-ii)의 화합물을 얻을 수 있다. 해당 탈보호는, 염산 등의 산, 또는 테트라-n-부틸암모늄불소수화물 등의 불소이온을 이용하여 수행할 수 있다.

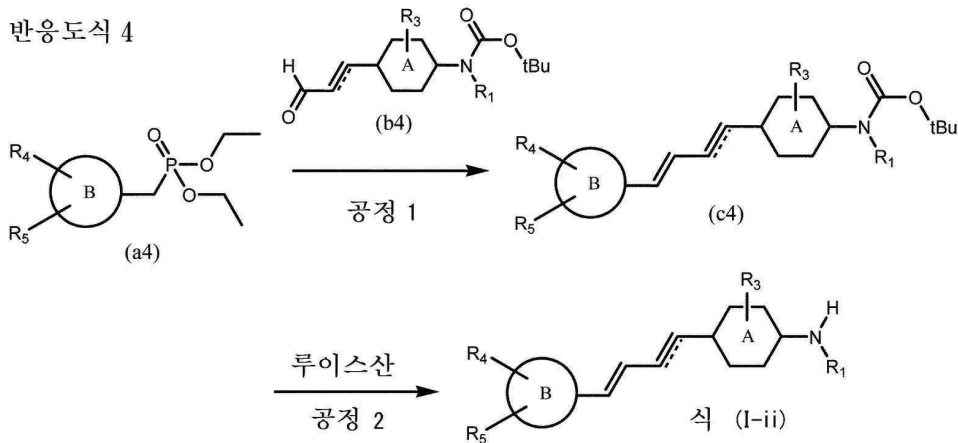
[0194] 또한, 예를 들어, R_4 및 R_5 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 아미노알킬인 경우, 반응도식 3의 공정 5 내지 7에 나타내는 바와 같이, 식(I-i)의 화합물로부터 식(I-i)보호체 2를 합성하여, R_1X 와 반응시키고, 그 후, 탈보호에 의해 식(I-ii)의 화합물을 합성할 수 있다. 반응도식 3에 나타내는 공정 5는, R_4 만이 아미노알킬인 경우의 공정이다. R_5 만이 아미노알킬인 경우, 또는 R_4 및 R_5 가 아미노알킬인 경우도 동일하게 보호체를 합성할 수 있다는 것은, 당업자라면 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 해당 보호체는, 식(I-i)의 화합물을, 이탄산-tert-부틸과 반응시킴으로써 얻을 수 있다.

[0195] 반응도식 3에 있어서, R_1X 가 $^{11}\text{CH}_3-X$ 등의 $[^{11}\text{C}]$ 알킬-X인 경우, $^{11}\text{CH}_3$ 등의 $[^{11}\text{C}]$ 알킬을 도입할 수 있다.

[0196] (합성예 4)

[0197] R_1 가 수소가 아니고, R_2 가 수소인 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 4에 따라 제조할 수 있다.

[0198] [화학식 29]



[0199]

[0200] 상기 식 중, A, B, R_1 , R_3 내지 R_5 , 및

[0202] *[화학식 30]

[0203] $\equiv$

[0204] 은 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같고, 단, R_1 은 수소가 아니다.

[0205] 본 발명의 화합물의 제조방법은, 화합물(c4)을 루이스산(lewis acid)과 반응시켜, 식(I-ii)의 화합물(식(I) 중, $R_1 \neq H$ 및 $R_2=H$ 인 화합물)을 얻는 공정 2를 포함한다. 또한, 환원 후, R_1X 와 반응시킴으로서, 식(I-iii)의 화합물(식(I) 중, $R_1 \neq H$ 및 $R_2=H$ 인 화합물)을 얻는 공정 3을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 제조 방법은, 공정 2의 이전에, 더욱 화합물(a4)을 화합물(b4)과 거플링시켜, 화합물(c4)을 얻는 공정 1을 포함할 수 있다.

[0206] 상기 공정 1의 반응은, 비티히 반응의 조건하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, 아르곤 또는 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은 수소화나트륨, 나트륨메톡시 또는 나트륨에톡시 등의 염기를 사용하는 것이 바람직하다. 해당 반응은, 바람직하게는 테트라히드로푸란(THF) 또는 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등의 불활성 용매중에서 수행된다. 해당 반응의 온도는 제한되지 않지만, 0℃(얼음물하에서) 내지 실온의 범위 내로 할 수 있다.

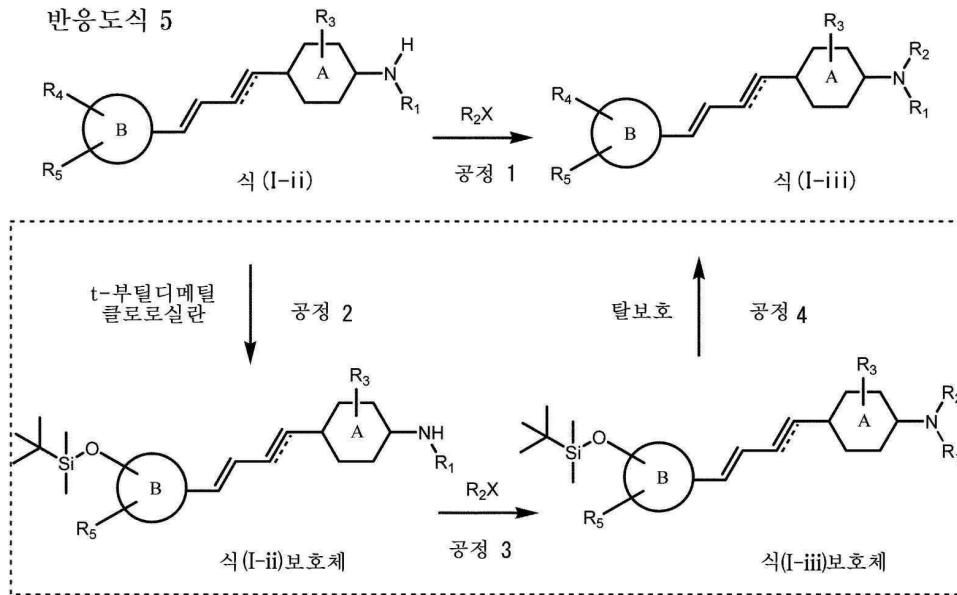
[0207] 상기 공정 2의 반응은, Boc(tert-부톡시카르보닐기)의 탈보호 조건하에서 수행된다. 루이스산은, 바람직하게는 BBr_3 이다. 해당반응은, 아르곤 또는 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은, 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 불활성 용매중에서 수행할 수 있다. 해당 반응의 온도는 실온으로 할 수 있다.

[0208] 상기 공정 1 및/또는 공정 2의 반응 전, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R_1 , R_3 내지 R_5 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-C}_4\text{H}_9)$), tert-부톡시카르보닐기(Boc: $-\text{COO}-(\text{t-C}_4\text{H}_9)$), 메톡시메틸기($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 및 에톡시메틸기($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 등이 있다. 탈보호는 적절한 공정에 있어서, 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0209] (합성예 5)

[0210] R_1 및 R_3 이 수소가 아닌, 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 5에 따라 제조할 수 있다.

[0211] [화학식 31]



[0212]

[0213] 상기 식 중, A, B, R₁ 내지 R₅, 및

[0215] *[화학식 32]

[0216] $\equiv$

[0217] 는 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같고, 단, R₁ 및 R₂는 수소가 아니고, X는 이탈기, 예를 들어, Cl, Br 또는 I 등의 할로겐, 메톡시 또는 에톡시 등의 알콕시, 트리플레이트(-OSO₂-CF₃), 카르복실레이트(-OCO-R) 또는 아지드기(-N₃)이다.

[0218] 출발물질인 식(I-ii)의 화합물은, 상기 반응도식 3 또는 4에 따라 합성할 수 있다. 상기 반응도식 5를 참조하여, 본 발명의 화합물의 제조방법은, 식(I-ii)의 화합물을 R₁X와 반응시킴으로서, 식(I-iii)의 화합물(식(I) 중, R₁ 및 R₂ ≠ H 인 화합물)을 얻는 공정 1을 포함할 수 있다. R₁과 R₂가 같은 기인 경우, 상기 반응도식 3 또는 4에 있어서, 식(I-i)의 화합물로부터 직접 식(I-iii)의 화합물을 합성할 수 있다.

[0219] 반응도식 5의 공정 1의 반응은, 상기 반응도식 3의 공정 1의 반응과 동일하게 아미노기의 알킬화, 알케닐화, 아실화 또는 히드록시알킬화이다. 반응도식 5의 공정 1은, 상기 반응도식 3의 공정 1과 같은 조건하에서 수행할 수 있다.

[0220] 상기 공정 1의 반응전에 있어서, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R₁ 내지 R₅ 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기(-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉)), tert-부톡시카르보닐기(Boc:-COO-(t-C₄H₉)), 메톡시메틸기(-CH₂OCH₃) 및 에톡시메틸기(-CH₂OCH₂CH₃) 등이 있다. 탈보호는 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0221] 예를 들어, R₄ 및 R₅ 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 OH인 경우, 반응도식 5의 공정 2에 나타내는 바와 같이, 식(I-ii)보호체를 제조할 수 있다. 반응도식 5에 나타내는 공정 2는, R₄만이 OH인 경우의 공정이다. 해당 보호체는, 식(I-ii)의 화합물을 t-부틸디메틸클로로실란과 반응시킴으로서 얻을 수 있다. 해당 반응은, 이미다졸 등의 염기를 사용할 수 있다. 해당 반응은, 질소 또는 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 수행할 수 있다. 해당 반응은 질소 또는 아르곤 등의 불활성 가스 분위기하에서 수행하는 것이 바람직하다. 또한, 해당 반응은, 통상, 디메틸설폭사이드 등의 불활성 용매하에서 수행된다. 해당 반응의 온도는 실온인 것이 바람직하다. R₄가 OH가 아니

고, R₅가 OH인 경우, 또는 R₄ 및 R₅가 OH인 경우도 동일하게 보호체를 합성할 수 있다는 것은, 당업자라면 용이하게 이해할 수 있을 것이다.

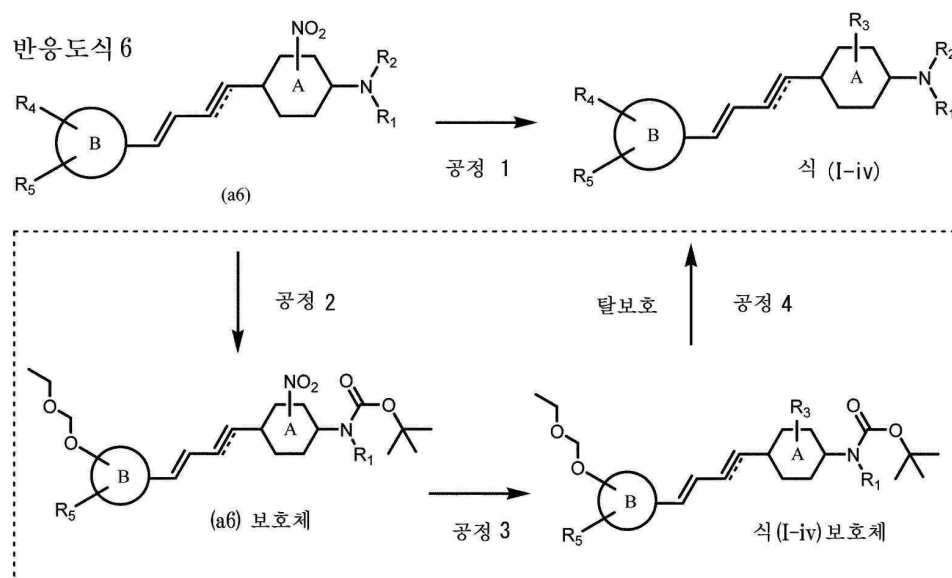
[0222] 식(I-ii)보호체를 제조 후, R₂X와 반응시킴으로서, 식(I-iii)보호체를 제조할 수 있다(공정 3). 해당 반응은, 상기 공정 1과 동일한 반응조건일 수 있다. 그 후, 식(I-iii)보호체를 탈보호함으로서, R₄ 및 R₅ 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 OH인 식(I-iii)의 화합물을 얻을 수 있다. 해당 탈보호는, 염산 등의 산 또는 플루오르화 이온을 이용하여 수행할 수 있다.

[0223] 상기 공정 1에 있어서, R₂X가 ¹¹CH₃-X 등의 [¹¹C]알킬-X인 경우, -¹¹CH₃ 등의 [¹¹C]알킬의 방사성 동위체를 도입할 수 있다.

[0224] (합성예 6)

[0225] R₃이 할로인, 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 6에 따라 제조할 수 있다.

[0227] *[화학식 33]



[0228]

[0229] 상기 식 중, A, B, R₁ 내지 R₅, 및

[0230] [화학식 34]

[0231] $\equiv$

[0232] 는 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같고, 단, R₃은 할로젠, 특히 F이다. 반응도식 6의 방법에 따라, ¹⁸F의 방사성 도체를 도입할 수 있다.

[0233] 상기 공정 1의 반응전에 있어서, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R₁ 내지 R₅ 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기(-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉)), tert-부톡시카르보닐기(Boc:-COO-(t-C₄H₉)), 메톡시메틸기(-CH₂OCH₃) 및 에톡시메틸기(-CH₂OCH₂CH₃) 등이 있다. 탈보호는 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0234] 예를 들어, 공정 2에서 나타내는 바와 같이, R₁ 및 R₂ 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 수소인 경우, 공정 1의 반응전에, tert-부톡시카르보닐기(Boc:-COO-(t-C₄H₉)) 등의 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 또한, R₄ 및 R₅ 중 어

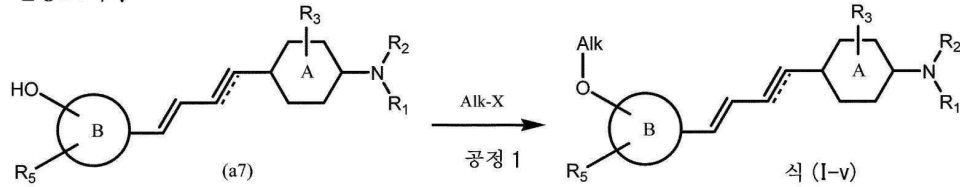
는 한쪽 또는 양쪽이 OH인 경우, 공정 1의 반응전에, 에톡시메틸기(-CH₂OCH₂CH₃)로 보호하는 것이 바람직하다.

[0235] (합성예 7)

[0236] R₄가 알콕시인, 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 7에 따라 제조할 수 있다.

[0238] *[화학식 35]

반응도식 7



[0239]

[0240] 상기 식 중, A, B, R₁ 내지 R₃, R₅, 및

[0241] [화학식 36]



[0243] 은 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같고, Alk는 알킬을 의미하고, 또한 X는 이탈기를 의미한다.

[0244] 상기 반응도식 7을 참조하여, 본 발명의 화합물의 제조방법은, 화합물(a7)을 Alk-X와 반응시킴으로서, 식(I-v)의 화합물(식(I)) 중, R₄가 메톡시인 화합물)을 얻는 공정 1을 포함할 수 있다.

[0245] 상기 공정 1의 반응전에 있어서, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R₁ 내지 R₃ 및 R₅ 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기(-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉)), tert-부톡시카르보닐기(Boc:-COO-(t-C₄H₉)), 메톡시메틸기(-CH₂OCH₃) 및 에톡시메틸기(-CH₂OCH₂CH₃) 등이 있다. 탈보호는 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

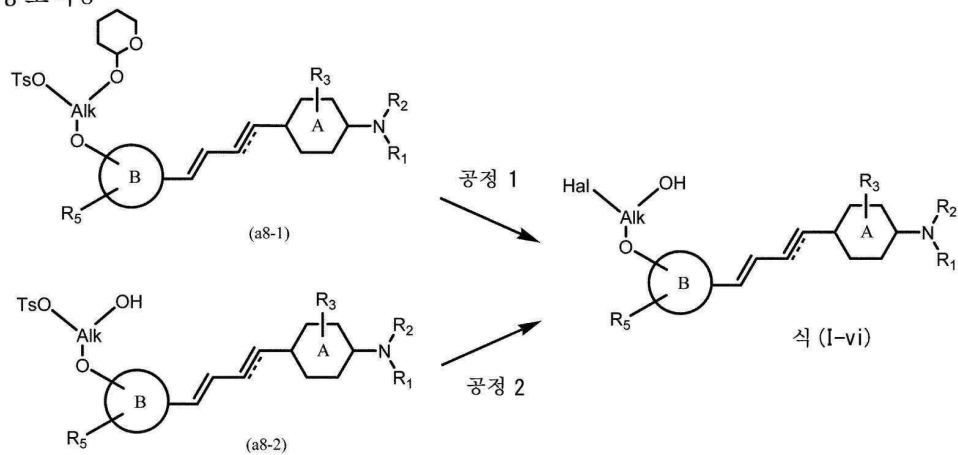
[0246] Alk-X가 ¹¹CH₃-X 등의 [¹¹C]알킬-X인 경우, -¹¹CH₃ 등의 [¹¹C]알킬의 방사성 동위체를 도입할 수 있다.

[0247] (합성예 8)

[0248] R₄가 할로히드록시알콕시인, 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 8에 따라 제조할 수 있다.

[0249] [화학식 37]

반응도식 8



[0250]

[0251] 상기 식 중, A, B, R₁ 내지 R₅, 및

[0252] [화학식 38]

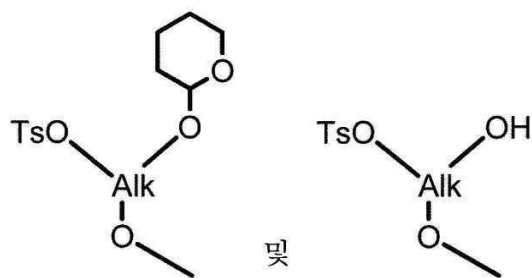
[0253] ≡

[0254] 은 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같고, Alk는 알킬기를 의미하고, TsO는 토실레이트(p-H₃C-C₆H₄-SO₂-O-)를 의미하고, Hal은 할로젠, 특히 F를 의미한다.

[0255] 상기 반응도식 8을 참고하여, 본 발명의 화합물의 제조방법은, 화합물(a8-1) 또는 (a8-2)를 반응시킴으로서, 식 (I-v)의 화합물(식(I) 중, R₄가 메톡시인 화합물)을 얻는 공정 1을 포함할 수 있다.

[0256] 상기 화합물(a8-1) 또는 (a8-2) 중,

[0257] [화학식 39]

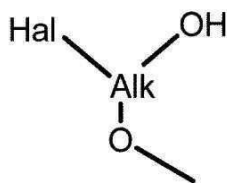


[0258]

[0259] 는 각각 -O-알킬(알콕시)의 탄소 원자 중 어느 위치에, Ts-O-와-O-2-테트라히드로피란일이 결합한 기 및 -O-알킬(알콕시)의 탄소 원자 중 어느 위치에, TsO-와 OH가 결합한 기인 것을 의미한다. 예를 들어, -O-CH₂CH(-O-2-테트라히드로피란일) (-CH₂-OTs) 또는 -O-CH₂CH(-OH)(-CH₂-OTs), 및 -O-CH(-O-2-테트라히드로피란일) (-CH₂-OTs) 또는 -O-CH(-CH₂-OH)(-CH₂-OTs) 등을 의미한다.

[0260] 동일하게, 상기식 중,

[0261] [화학식 40]



[0262]

[0263] 은 -O-알킬(알콕시)의 탄소 원자 중 어느 위치에, Hal 및 OH가 결합한 기, 즉, 할로히드록시알콕시인 것을 의미한다.

[0264] (합성예 9)

[0265] [화학식 41]

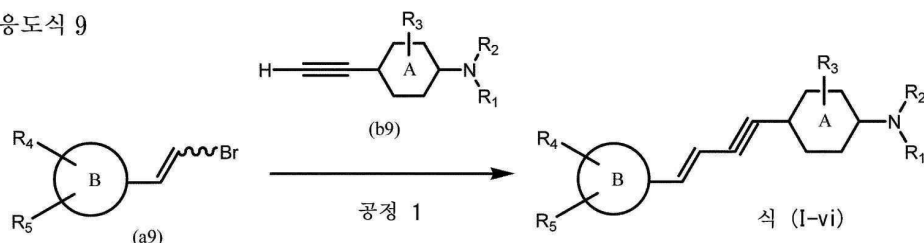


[0266]

[0267] 이 삼중결합인, 본 발명의 식(I)의 화합물은, 하기 반응도식 9에 따라 제조할 수 있다.

[0268] [화학식 42]

반응도식 9



[0269]

[0270] 상기식 중, A, B 및 R₁ 내지 R₅는, 상기식(I)의 화합물에 있어서 정의한 바와 같다.

[0271] 상기 반응도식 9을 참조하여, 본 발명의 화합물의 제조방법은, 화합물(a9)를 화합물(b9)와 커플링시킴으로서, 식(I-vi)의 화합물(식(I) 중,

[0272] [화학식 43]



[0273]

[0274] 이 삼중결합인 화합물)을 얻는 공정 1을 포함할 수 있다.

[0275] 상기 공정 1의 반응은, 소노가시라 반응(Sonogashira reaction)의 조건하에서 수행된다. 해당 반응은 요오드화제 1구리 등의 구리 촉매, 디클로로비스(트리페닐포스핀)파라디움 등의 파라디움 촉매 및 트리에틸아민 등의 염기를 이용하여 수행할 수 있다. 해당 반응의 온도는 25 내지 120℃, 바람직하게는 50 내지 100℃, 가장 바람직하게는 70℃이다.

[0276] 상기 공정 1의 반응전에 있어서, 필요에 따라 각 화합물을 적절한 보호기에 의해 보호한 후에 수행할 수 있다. R₁ 내지 R₅ 중 어느 1개 이상이 히드록시 또는 아미노기를 갖는 경우, 해당 히드록시 또는 아미노기를 적절한 보호기로 보호하는 것이 바람직하다. 히드록시 또는 아미노기의 보호기의 예를 들면, 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기, 벤질기, t-부틸디메틸실릴기(-Si(CH₃)₂(t-C₄H₉)), tert-부톡시카르보닐기(Boc:-COO-(t-C₄H₉)), 메톡시메틸기(-CH₂OCH₃) 및 에톡시메틸기(-CH₂OCH₂CH₃) 등이 있다. 탈보호는 당업자에 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0277] (4. 중간체)

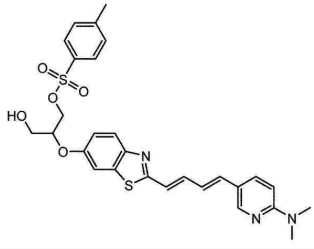
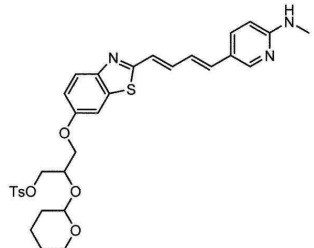
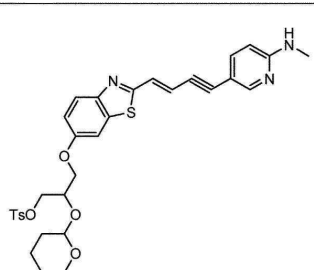
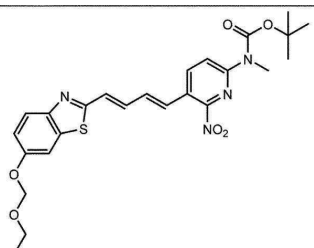
[0278] 본 발명은, 본 발명의 식(I)의 화합물을 합성하기 위한 중간체를 제공한다. 바람직하게는, 해당 중간체는 하기로 이루어진 군에서 선택된다.

[0279] 상기 반응도식 2의 식(I-i) (식 중, R₄는 히드록시이다.);

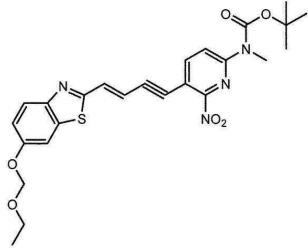
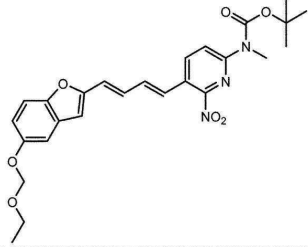
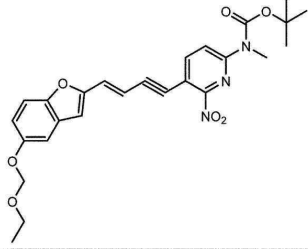
- [0280] 상기 반응도식 3의 식(I-ii), 식(I-i)보호체 1, 식(I-i)보호체 2;
- [0281] 상기 반응도식 5의 식(I-ii)보호체;
- [0282] 상기 반응도식 6의 (a6) 및 (a6)보호체;
- [0283] 상기 반응도식 7의 (a7)보호체;
- [0284] 상기 반응도식 8의 (a8-1) 및 (a8-2).
- [0285] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명은, 하기로 이루어진 군에서 선택되는 본 발명의 식(I)의 화합물을 합성하기 위한 중간체를 제공한다.
- [0286] [표 2]

명칭		화합물명	구조식	합성 실시에
(pre2)	PBB2의 합성 중간체	2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐) 부타-1,3-디에닐)벤조 [d] 티아졸-6-올		30
(pre3)	PBB3의 합성 중간체	5-((1E,3E)-4-(6-(tert-부틸 디메틸실릴옥시)벤조 [d] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민		31
(pre6)	mPBB5의 합성 중간체	2-((1E,3E)-4-(4-(디메틸아미 노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에 틸-6-히드록시벤조 [d] 티아졸-3-이움		32
(pre7)	PBB2.1의 합성 중간체	(E)-2-(4-(4-(메틸아미노)페 닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [d] 티아졸-6-올		7
(pre8)	PBB2.2의 합성 중간체	(E)-2-(4-(4-(아미노페닐)부 타-1-엔-3-이닐)벤조 [d] 티아졸-6-올		8
(pre11)	PBB3.2의 합성 중간체	(E)-5-(4-(6-(tert-부틸디메 틸실릴옥시)벤조 [d] 티아졸- 2-일)부타-3-엔-1-이닐)피리 딘-2-아민		34
(pre12)	PBB3.2N의 합성 중간체	(E)-tert-부틸(2-(4-(6-아미노 피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이 닐)벤조 [d] 티아졸		34

[0287]

		-6-일)메틸카르바메이트		
	F0-PBB3 유사체의 합성 중간체	2-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조 [d] 티아졸-6-일옥시)-2-히드록시메틸-에틸 4-메틸벤젠설포네이트		35-1
(pre21)	F0-PBB3의 합성 중간체	3-(2-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조 [d] 티아졸-6-일옥시)-2-(테트라하드로-2 <i>H</i> -피란-2-일옥시)프로필 4-메틸벤젠설포네이트		35-2
(pre22)	F0-PBB3.2의 합성 중간체	(<i>E</i>)-3-(2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조 [d] 티아졸-6-일옥시)-2-(테트라하드로-2 <i>H</i> -피란-2-일옥시)프로필 4-메틸벤젠설포네이트		36
(pre23)	F1-PBB3의 합성 중간체	<i>tert</i> -부틸 5-((1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(6-(에톡시메톡시)벤조 [d] 티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-6-니트로피리딘-2-일(메틸)카르바메이트		37

[0288]

(pre24)	F1-PBB3.2 의 합성 중간체	(E)-tert-부틸 5-(4-(6-에톡시 메톡시)벤조 [d] 티아졸-2-일) 부타-3-엔-1-이닐)-6-니트로 피리딘-2-일(메틸)카르바메이트		38
(pre25)	F1-PBBf3의 합성 중간체	tert-부틸 5-((1E,3E)-4-(5-에 톡시메톡시)벤조푸란-2-일)부타 -1,3-디에닐)-6-니트로피리딘 -2-일(메틸)카르바메이트		39
(pre26)	F1-PBBf3.2 의 합성 중간체	(E)-tert-부틸 5-(4-(5-(에톡시메톡시)벤조푸 란-2-일)부타-3-엔-1-이닐)-6 -니트로피리딘-2-일(메틸)카르 바메이트		40

[0289]

[0290]

[0291]

[0292]

바람직하게는, 본 발명의 중간체는, 방사성 동위체가 표시된 본 발명의 식(I)의 화합물의 합성에 이용된다.

(5. 조성물)

본 발명은, 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 타우 이미징용 조성물을 제공한다. 또한, 해당 이미징은, 인비트로, 엑소비보 및 인비보 이미징을 포함한다. 해당 조성물은, 의약으로서 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 해당 의약으로서 허용가능한 담체의 예를들면, 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산완충식염수(PBS), 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로오스 주사액, 무균수 주사액, 텍스트로오스 및 젖산 링거 주사액 등이 있다.

[0293]

식(I)의 화합물 및 의약으로서 허용가능한 담체의 함유량은 특별히 제한되지 않고, 사용되는 화합물의 종류; 투여하는 포유동물의 연령, 체중, 건강상태, 성별 및 식사내용; 투여횟수, 및 투여경로; 치료시간; 동시에 사용되는 다른 약제 등, 다양한 요인에 의해 결정된다. 의약으로서 허용가능한 담체의 함유량은, 본 발명의 조성물의 1 내지 99중량%의 양으로 할 수 있다. 본 발명의 조성물은, 식(I)의 화합물을 0.01 mg/kg 내지 5 mg/kg, 또는 0.05 mg/kg 내지 3 mg/kg, 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 1 mg/kg의 양으로 투여할 수 있도록 조제하는 것이 바람직하다.

[0294]

(6. 본 발명의 화합물의 사용방법)

[0295]

본 발명의 화합물은, 타우 이미징을 위한 분자 프로브, 즉, 포유동물의 뇌 내에 축적된 타우 단백질을 이미징하기 위한 분자 프로브로서 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은, 포유동물에 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 타우 이미징 방법을 제공한다. 다른 실시양태에 있어서, 본 발명은, (a)포유동물에 유효량의 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 공정, 및 (b)해당 포유동물의 뇌를 이미징하는 공정을 포함하는 타우 이미징 방법을 제공한다.

[0296]

포유동물은, 예를 들어, 사람, 래트, 마우스, 토끼, 기니피그, 햄스터, 원숭이, 개, 족제비 또는 미니돼지 등을 포함한다. 바람직하게는 포유동물은 사람이다. 투여 방법은 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어, 비경구투여, 정맥내투여 또는 복강내투여 등이 있다. 바람직하게는 정맥내투여 또는 복강내투여이다. 가장 바람직하게는 정맥내투여이다. 투여량은, 0.01 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.05 mg/kg 내지 3 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg 내지 1mg/kg인 것이 바람직하고, 가장 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 1 mg/kg이다.

[0297]

해당 이미징은, 양전자 방출 단층촬영법(positron emission tomography, PET), 형광현미경 측정법, 다 광자 이미징법, 이광자 이미징법, 근적외 형광 이미징법, 방사선자동촬영(autoradiography) 및 단일광자방출단층촬영법

(single-photon emission computed tomography, SPECT) 등의 분자 이미징방법에 의해 수행할 수 있다. 또한, 해당 이미징은, 인비트로, 엑소비보 및 인비보 이미징을 포함한다.

[0298] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명은, 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 뇌 내의 타우 단백질의 축적으로 인해 발생하는 질환의 진단용 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에 있어서, 본 발명은, 포유동물에 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환의 진단방법을 제공한다.

[0299] 타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환은, 예를 들어, 알츠하이머병, 비알츠하이머형 타우병증(전두측두엽 변성을 포함함), 또는 다른 타우병변 양성신경변성질환 등이 있다. 구체적으로는, 타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환은, 알츠하이머병 이외에, 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP), 피크병, 피질기저퇴화증(corticobasal degeneration, CBD), 전두측두엽 변성증(frontotemporal lobar degeneration, FTLD), 17번 염색체에 연쇄하는 파킨슨증을 동반하는 전측두엽 치매(FTDP-17), 호은성의 입자 질병(argyrophilic grain disease, AGD), 권투 선수 치매(dementia pugilistica), 광형의 파킨슨 인지증 복합증(parkinson-dementia complex of Guam), 또는 신경원섬유변화우위인 인지증(neurofibrillary tangle-predominant dementia) 등이 있다.

[0300] 다른 실시양태에 있어서, 본 발명은, 타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환의 진단방법으로, (a)포유동물에 유효량의 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 공정, 및 (b)해당 포유동물의 뇌를 이미징하는 공정을 포함하는 상기 진단방법을 제공한다. 다른 실시양태에 있어서, 상기 방법은, 추가적으로 (c)해당 포유동물의 뇌의 이미지를 정상 포유동물과 비교하는 공정을 포함한다. 본 발명의 화합물의 형광강도 및/또는 방사선강도가 정상 포유동물과 비교해 증가한 경우, 타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환이 발병하고 있다는 것, 또는 이의 발병의 위험도가 있다는 것을 나타낸다.

[0301] 또한, 다른 실시양태에 있어서, 본 발명은, 타우 이미징용 조성물의 제조를 위한 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물의 사용을 제공한다. 또 다른 실시양태에 있어서, 본 발명은, 알츠하이머병, 전두측두엽 변성증, 인지증(치매) 또는 다른 신경변성 타우병증 등의 질환의 진단용 조성물의 제조를 위한 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염 또는 용매화물의 사용을 제공한다.

[0302] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명은, 뇌 내의 타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환 또는 증상의 치료 또는 예방용 화합물의 스크링 방법으로, (a)타우 단백질의 축적에 의해 발생하는 질환 또는 증상을 갖는 포유동물에, 해당 질환 또는 증상의 치료 또는 예방용 후보 화합물을 투여하는 공정, (b)해당 포유동물에, 유효량의 식(I)의 화합물 또는 이의 의약으로서 허용가능한 염을 투여하는 공정, 및 (c)포유동물의 뇌를 이미징하는 공정을 포함하는 상기 스크링 방법을 제공한다.

[0303] 상기 스크링 방법은, 또한 (d-1)해당 포유동물의 뇌의 이미지를 해당 후보 화합물을 투여하기 전과 비교하는 공정을 포함할 수 있다. 해당 후보 화합물의 투여 후, 본 발명의 화합물의 형광강도 및/또는 방사선강도가 해당 후보 화합물을 투여하기 전과 비교해서 감소해 있는 경우, 해당 후보 화합물이 해당 질환 또는 증상의 치료용 화합물로서 유용하다는 것을 나타낸다. 또는, 상기 방법은, (d-2)해당 포유동물의 뇌의 이미지를 다른 정상 포유동물과 비교하는 공정을 포함할 수 있다. 해당 후보 화합물의 투여 후, 본 발명의 화합물의 형광강도 및/또는 방사선강도가 정상 포유동물과 비교해 동등할 경우, 해당 후보 화합물이 해당 질환 또는 증상의 치료용 화합물로서 유용하다는 것을 나타낸다.

[0304] **실시예**

[0305] (7. 실시예)

[0306] 이하에 본 발명의 실시예를 기재한다. 해당 실시예는, 본 발명의 특허청구의 범위에 관한 이해를 넓히기 위해 기재하고 있는 것으로, 본 발명의 특허청구의 범위를 한정하는 것을 의도하는 것은 아니다.

[0307] (본 발명의 화합물의 합성)

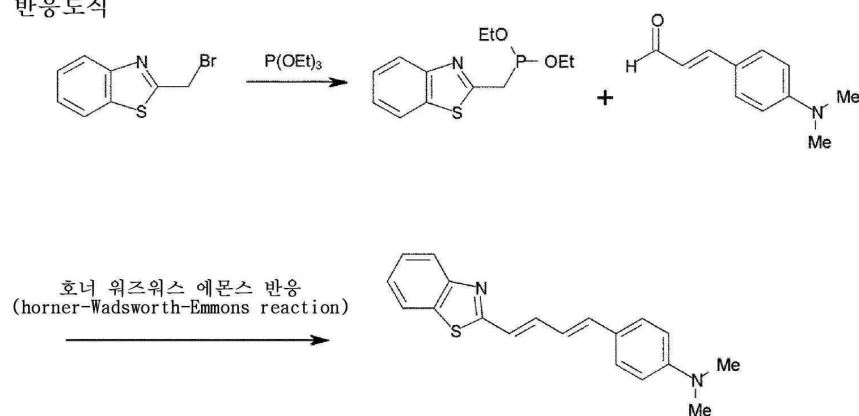
[0308] (합성 실시예 1)

[0309] (4-((1E,3E)-4-(벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-N,N-디메틸아닐린 (PBB1)의 합성)

[0310] PBB1을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0311] [화학식 44]

합성 반응도식



[0312]

[0313] 2-(브로모메틸)벤조티아졸(WAKO 코드; Alfa Aesar, H26120)을 트리메틸포스파이트(trimethyl phosphite)(Wako 코드; 200-09082, 204-09085)와 반응시켜 얻어진 생성물을, p-(디메틸아미노)신남알데히드(Wako 코드: 045-16441, 041-16443, 043-16442)와 반응시켜 목적 화합물을 얻었다.

[0314] PBB1: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.04 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.80$ Hz, 7.80 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 6.89-6.98 (m, 3H), 6.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H)

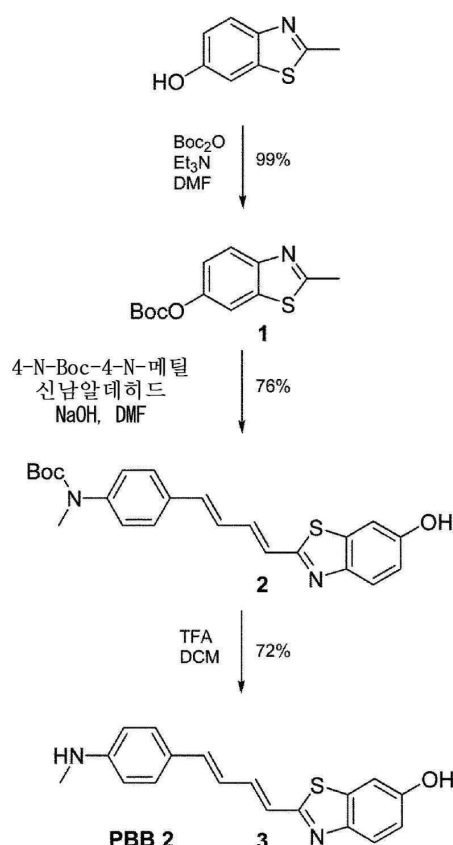
[0315] (합성 실시예 2)

[0316] (2-((1E,3E)-4-(4-(메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 (PBB2)의 합성)

[0317] PBB2를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0318] [화학식 45]

합성 반응도식



[0319]

[0320] (공정 1: 카르복실산 tert-부틸에스테르2-메틸-벤조티아졸-6-일에스테르(1)의 합성)

[0321] 2-메틸-벤조티아졸-6-올(3.27 g, 19.8 mmol)의 무수디메틸포름아미드(150 ml)용액에 트리에틸아민(6.58 ml, 47.5 mmol), 및 이탄산디-tert-부틸(10.8 g, 49.5 mmol)의 무수디메틸포름아미드(48 ml)용액을 첨가하였다. 반응혼합물을 16시간 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고, 잔사를 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하였다(아세트산 에틸/헥산 = 1:3). 원하는 생성물을 담갈색 고체로서 99%(5.23 g)의 수율로 얻었다.

[0322] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

[0323] (공정 2: 카르복실산2-{4-[4-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-페닐]-부타-1,3-디에닐}-벤조티아졸-6-일에스테르tert-부틸에스테르(2)의 합성)

[0324] 카르복실산tert-부틸에스테르2-메틸-벤조티아졸-6-일에스테르(1)(947 mg, 3.57 mmol)의 디메틸포름아미드(15 ml)용액에, 세말(fine powder)의 수산화나트륨(892 mg, 22.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 10분간 교반하고, 그 후, 4-N-Boc-4-N-메틸-신남알데히드(933 mg, 3.57 mmol)의 디메틸포름아미드(6.2 ml)용액을 적하시켜 첨가하였다. 반응혼합물을 3.5시간 교반하였다. 반응혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 물로 세척하였다. 수상을 아세트산에틸로 5회 추출하였다. 모든 아세트산에틸상을 황산나트륨으로 건조하고 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하였다(아세트산에틸/헥산 = 1:3 $\rightarrow$ 1:2). 원하는 생성물을 선명한 노란색 고체로서 76%(1.12 g)의 수율로 얻었다.

[0325] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.33 (bs, 1H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.5$, Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J=15.4$, 10.5 Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.84 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=15.2$, 10.5 Hz, 1H), 6.61 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

[0326] (또한, 4-N-Boc-4-N-메틸-신남알데히드는, 일본국 공개특허공보 제 2007-106755호에 기재된 방법에 따라 합성하

였다.)

[0327] (공정 3: 2-[4-(4-메틸아미노-페닐)-부타-1,3-디에닐]-벤조티아졸-6-올(3)의 합성)

[0328] 카르복실산2-(4-[4-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)페닐]-부타-1,3-디에닐)-벤조티아졸-6-일에스테르tert-부틸에스테르(2)(1.07 g, 26.3 mmol)를 디클로로메탄(15.8 ml)중에 현탁화하였다. 트리플루오로아세트산(15.8 ml)을 첨가하고, 적색용액을 2시간 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 잔사를 물에 용해하였다. 용액을 포화탄산수소나트륨 용액의 첨가로 중화하였다. 생성물이 침전하여, 이를 물로 3회, 디에틸에테르로 3회 세척하였다. 원하는 생성물을 적차색 고체로서 72%(587 mg)의 수율로 얻었다.

[0329] PBB2: ^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) δ ppm 9.56 (bs, 1H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6, Hz, 2H), 7.28 (dd, J= 15.5, 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J= 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.95-6.81 (m, 2H), 6.85 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.65 (bs, 1H), 2.83 (s, 3H)

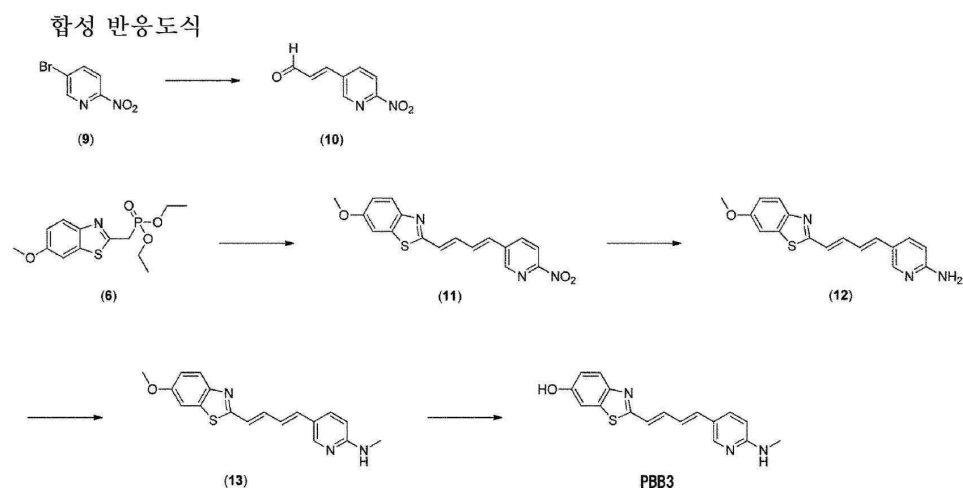
[0330] ESI-MS: m/z 309 [M+H] $^+$

[0331] (합성 실시예 3)

[0332] (2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올(PBB3)의 합성

[0333] PBB3을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0334] [화학식 46]



[0335]

[0336] (공정 1: 화합물 (10)의 합성)

[0337] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (9)(30.45 g, 150.0 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(450 ml)에, 3,3-디에톡시-1-프로펜(58.58 g, 450.0 mmol), 염화칼륨(11.18 g, 150.0 mmol), 아세트산테트라부틸암모늄(13.57 g, 45.0 mmol), 탄산칼륨(31.10 g, 225.0 mmol) 및 아세트산팔라듐(1.68 g, 7.5 mmol)을 첨가하여 100℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액을 여과하고, 아세트산에틸 및 1N 염산을 첨가하고 교반하였다. 반응액에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 중화하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출하였다. 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름)로 정제함으로서 표제 화합물 (10)을 3.31 g 얻었다.

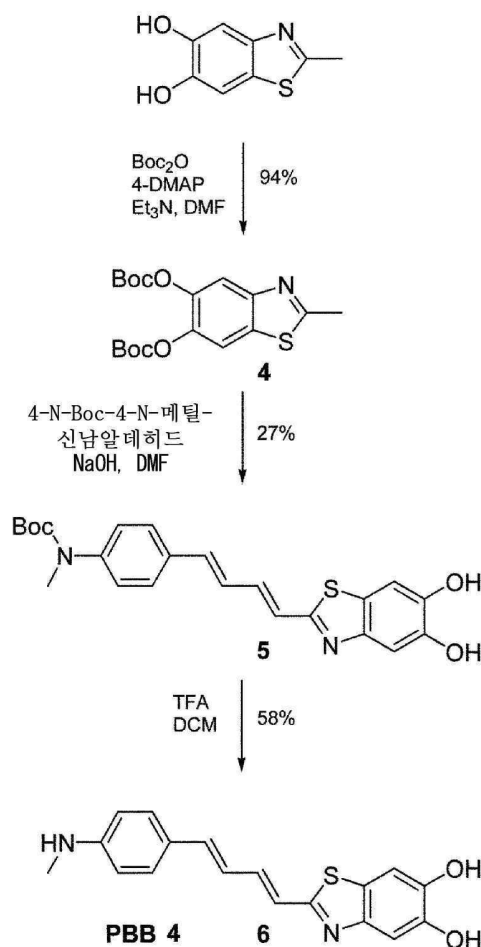
[0338] (공정 2: 화합물 (11)의 합성)

[0339] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (6)(5.98 g, 18.96 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(166 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화나트륨(60% 오일, 758 mg, 18.96 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시켜, 30분간 교반한 후, 화합물(10)(2.94 g, 16.50 mmol)을 첨가하였다. 원료의 소실 후, 반응액을 물에 첨가하여 교반하고, 침전물을 여과하였다. 여과물에 톨루엔을 첨가하고 용액을 감압하에 증류하여 제거하고, 톨루엔으로 현탁 세척하였다. 침전물을 여과하여 감압하에서 건조함으로서 표준 화합물 (11)을 4.06 g 얻었다.

- [0340] (공정 3: 화합물 (12)의 합성)
- [0341] 화합물 (11)(3.96 g, 11.67 mmol)의 에탄올 용액(76 ml)에, 아세트산(76 ml), 철(3.06 g, 54.79 mmol) 및 12N 염산(16 ml)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 반응액을 수산화나트륨 수용액에 얼음냉각하여 적하하고, 침전물을 여과하였다. 여과물에 메탄올을 첨가하여 교반하고 여과하였다. 여과액을 감압하에서 증류하여 제거하고, 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름→클로로포름/메탄올 = 20/1)로 정제함으로서 표제 화합물 (12)를 1.29 g 얻었다.
- [0342] (공정 4: 화합물 (13)의 합성)
- [0343] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (12)(1284 mg, 4.15 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(21 ml)를 얼음으로 식힌 후, 수산화나트륨(60% 오일, 183 mg, 4.57 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반한 후, 요오드화메틸(556 mg, 3.92 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 물에 첨가하여 교반하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고, 무기황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 메탄올 = 97/3)으로 정제함으로서 표제 화합물 (13)을 188 mg 얻었다.
- [0344] (공정 5: (2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올(PBB3)의 합성))
- [0345] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (13)(184 mg, 0.57 mmol)의 디클로로메탄 용액(2.9 ml)를 -78℃까지 냉각한 후, 삼브롬화붕소(1.0 M 디클로로메탄 용액, 2.85 ml, 2.85 mmol)을 적하하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에, 1N 수산화나트륨 수용액 및 탄산수소나트륨을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화한 후, 침전물을 여과하였다. 여과물을 물 및 디에틸에테르로 세척하고, 메탄올을 첨가하여 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 감압하에서 증류하에서 제거한 후, 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 97/3 → 19/1)로 정제함으로서 표제 화합물을 120 mg 얻었다.
- [0346] PBB3: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.83 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.29 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.70 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=9.16 Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=15.57 Hz, 10.53 Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, J=15.57 Hz, 1H), 6.83 (d, J=15.11 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.70 Hz, 1H), 2.80 (d, J=5.04 Hz, 3H)
- [0347] (합성 실시예 4)
- [0348] (2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-5,6-디올(PBB4)의 합성)
- [0349] PBB4를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0350] [화학식 47]

합성 반응도식



[0351]

[0352] (공정 1: 6-tert-부톡시카르보닐옥시-2-메틸-벤조티아졸-5-일 에스테르 tert-부틸 에스테르 (4)의 합성)

[0353] 2-메틸-벤조티아졸-5,6-디올(6.22 g, 34.3 mmol)의 무수디메틸포름아미드(260 ml)용액에, 트리에틸아민(23.2 ml, 172 mmol), 이탄산디-tert-부틸(37.4 g, 172 mmol)의 무수디메틸포름아미드(48 ml)용액, 및 4-디메틸아미노피리딘(838 mg, 6.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 4시간 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 잔사를 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하였다(아세트산에틸/헥산 = 1:4). 원하는 생성물을 담갈색 고체로서 93%(12.26 g)의 수율로 얻었다.

[0354] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.564 (s, 9H), 1.558 (s, 9H)

[0355] (공정 2: {4-[4-(5,6-디히드록시-벤조티아졸-2-일)-부타-1,3-디엔일]-페닐}-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (5)의 합성)

[0356] 6-tert-부톡시카르보닐옥시-2-메틸-벤조티아졸-5-일 에스테르 tert-부틸 에스테르 (4)(2.17 g, 5.7 mmol)의 디메틸포름아미드(30 ml)용액에, 세말의 수산화나트륨(1.42 g, 35.6 mmol)을 첨가하였다. 용액을 10분간 교반하고, 그 다음, 4-N-Boc-4-N-메틸-신남알데히드(1.5 g, 5.74 mmol)의 디메틸포름아미드(4.2 ml)용액을 적하시켜 첨가하였다. 반응혼합물을 4.5시간 교반하였다. 반응혼합물을 아세트산에틸로 희석하고 물로 세척하였다. 수상을 아세트산에틸로 5회 추출하였다. 모든 아세트산에틸상을 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하였다(아세트산에틸/헥산 = 1:1). 원하는 생성물을 등-황색 고체로서 27%(667 mg)의 수율로 얻었다.

[0357] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.51 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$, Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.3$, Hz, 2H), 7.285 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.95 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=15.1$ Hz,

1H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[0358] (공정 3: 2-[4-(4-메틸아미노-페닐)-부타-1,3-디에닐]-벤조티아졸-5,6-디올 (6)의 합성)

[0359] {4-[4-(5,6-디히드록시-벤조티아졸-2-일)-부타-1,3-디에닐]-페닐}-메틸-카르복산tert-부틸에스테르 (5)(614 mg, 1.45 mmol)를 디클로로메탄(8 ml)에 현탁화하였다. 트리플루오로아세트산(8 ml)을 첨가하고 적색용액을 2시간 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 잔사를 물에 용해하였다. 용액을 포화탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중화하였다. 생성물이 침전하고, 이를 물로 3회, 디에틸에테르로 3회 세척하였다. 원하는 생성물을 차색 고체로서 58% 수율(276 mg)로 얻었다.

[0360] PBB4: ^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) δ ppm 9.60 (bs, 2H), 7.52-7.29 (m, 4H), 7.27 (dd, J=15.2, 10.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=15.2, 10.3 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.06 (d, J=4.1 Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.3 Hz, 3H).

[0361] ESI-MS: m/z 325 [M+H] $^+$

[0362] (합성 실시예 5)

[0363] (2-((1E,3E)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에틸-6-메톡시벤조[d]티아졸-3-이움 (mPBB5)의 합성)

[0364] PBB5의 합성방법과 유사한 방법으로 합성하였다.

[0365] (합성 실시예 6)

[0366] ((E)-2-(4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 (PBB2.1)의 합성)

[0367] 하기 합성 실시예 10과 유사한 방법으로 합성하였다.

[0368] (합성 실시예 7)

[0369] ((E)-2-(4-(4-(메틸아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 (PBB2.2)의 합성)

[0370] 하기 합성 실시예 10과 유사한 방법으로 합성하였다.

[0371] (합성 실시예 8)

[0372] ((E)-2-(4-(4-아미노페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 (PBB2.3)의 합성)

[0373] 하기 합성 실시예 10과 유사한 방법으로 합성하였다.

[0374] (합성 실시예 9)

[0375] ((E)-2-(4-(6-디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)-벤조[d]티아졸-6-올 (PBB3.1)의 합성)

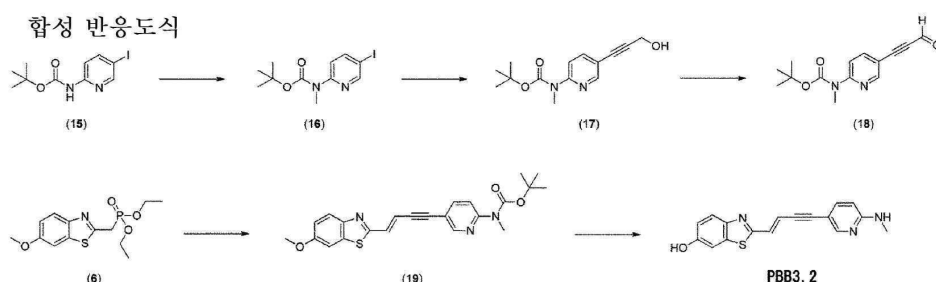
[0376] 하기 합성 실시예 10과 유사한 방법으로 합성하였다.

[0377] (합성 실시예 10)

[0378] ((E)-2-(4-(6-디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)-벤조[d]티아졸-6-올 (PBB3.2)의 합성)

[0379] PBB3.2를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

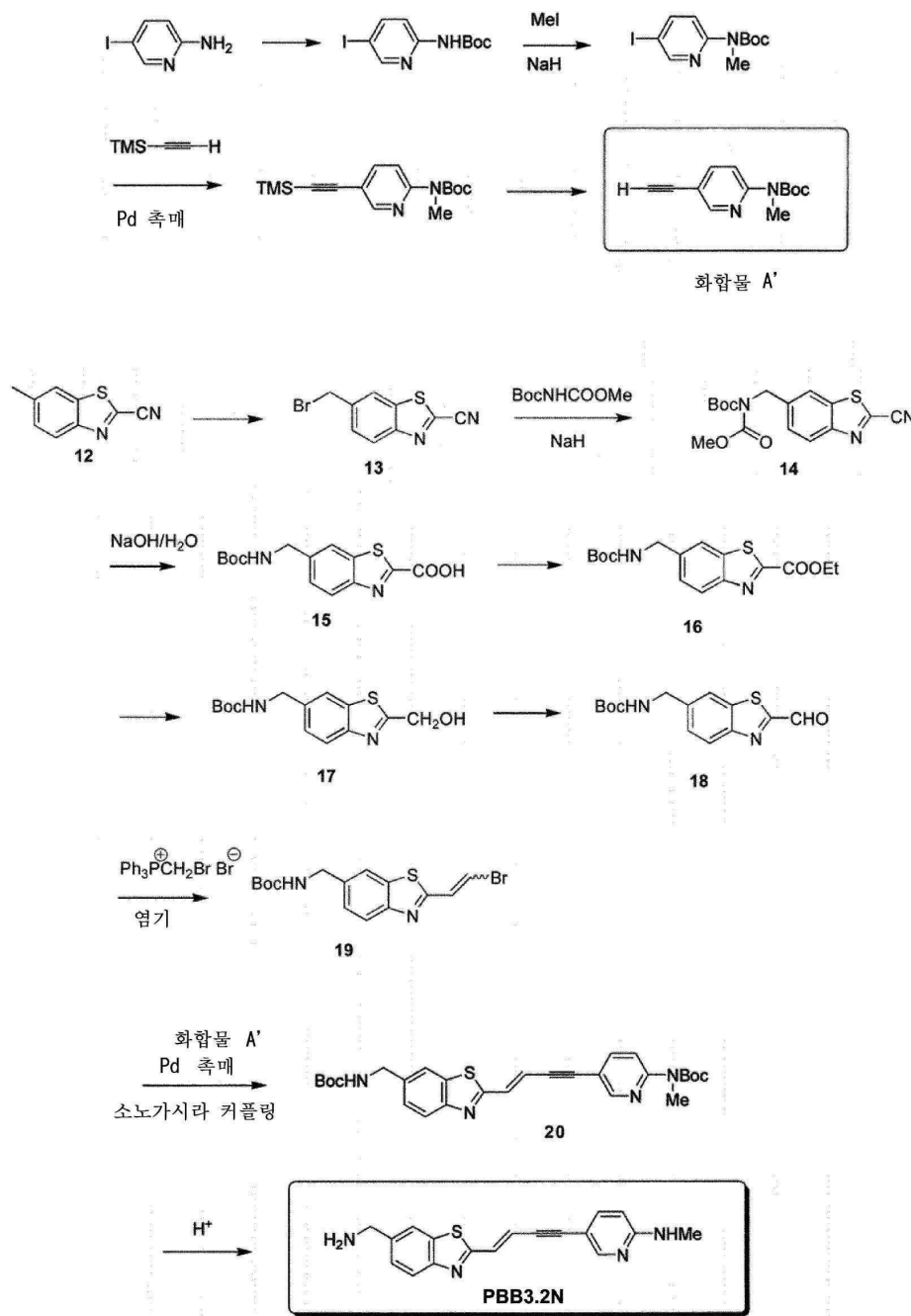
[0380] [화학식 48]



[0381]

- [0382] (공정 1: 화합물 (16)의 합성)
- [0383] 아르곤 분위기하에서, 2-(*t*-부톡시카르보닐아미노)-5-요오드피리딘(15)(640 mg, 2.00 mmol)의 *N,N*-디메틸포름아미드 용액(2.9 ml)을 열음으로 식힌 후, 탄산세슘(1088 mg, 3.34 mmol) 및 요오드화메틸(497 mg, 3.50 mmol)을 첨가하고 교반하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 50/1 → 헵탄/아세트산에틸 = 10/1)로 정제함으로서 표제 화합물 (16)을 575 mg 얻었다.
- [0384] (공정 2: 화합물 (17)의 합성)
- [0385] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (16)(568 mg, 1.70 mmol)의 트리에틸아민 용액(1.66 ml, 11.90 mmol)에 요오드화구리(39 mg, 0.20 mmol), 2-프로핀-1-올(191 mg, 3.41 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(24 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고 교반하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 4/1 → 헵탄/아세트산에틸 = 3/2)로 정제함으로서 표제 화합물 (17)을 400 mg 얻었다.
- [0386] (공정 3: 화합물 (18)의 합성)
- [0387] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (17)(393 mg, 1.50 mmol)의 디메틸술폭시드 용액(7.50 ml)에, 트리에틸아민(501 mg, 4.95 mmol) 및 삼산화황피리딘착체(716 mg, 4.50 mmol)를 첨가하고 교반하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물과 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 20/1 → 헵탄/아세트산에틸 = 10/1)로 정제함으로서 표제 화합물 (18)을 315 mg 얻었다.
- [0388] (공정 4: 화합물 (19)의 합성)
- [0389] 아르곤 존재하에서, 화합물 (6)(315 mg, 1.00 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(10 ml)를 얼음냉각 후, 수소화나트륨(60% 오일, 48 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고, 30분간 교반한 후, 화합물 (18)(312 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 원료의 소실 후, 반응액에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 10/1 → 헵탄/아세트산에틸 = 5/1)로 정제함으로서 표제 화합물 (18)을 340 mg 얻었다.
- [0390] (공정 5: (E)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 (PBB3.2)의 합성)
- [0391] 아르곤 존재하에서, 화합물 (18)(336 mg, 0.80 mmol)의 디클로로메탄 용액(4.0 ml)을 -50℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0 M 디클로로메탄 용액, 6.38 ml, 6.38 mmol)를 적하하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에 1N 수산화나트륨 수용액 및 탄산수소나트륨을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화한 후, 침전물을 여과하였다. 여과물을 물 및 디이소프로필에테르로 세척하였다. 여과물에 메탄올을 첨가하여 교반한 후, 침전물을 여과하여 감압하에서 건조함으로서 표제 화합물 (4)를 130 mg 얻었다.
- [0392] PBB3.2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 8.19 (d, J =2.29 Hz, 1H), 7.78 (d, J =8.07 Hz, 1H), 7.48 (dd, J =8.70 Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.36 (d, J =2.29 Hz, 1H), 7.18 (d, J =16.03 Hz, 1H), 7.13 (q, J =4.58 Hz, 1H), 6.97 (dd, J =8.70 Hz, 2.29 Hz, 1H), 6.85 (d, J =15.57 Hz, 1H), 6.48 (d, J =8.07 Hz, 1H), 2.81 (d, J =4.58 Hz, 3H)
- [0393] (합성 실시예 11)
- [0394] ((E-5-(4-(6-(아미노메틸)벤조[d]티아졸-2-일)부타-3-엔-1-이닐)-N-메틸피리딘-2-아민 (PBB3.2N)의 합성)
- [0395] PBB3.2N을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0396] [화학식 49]



[0397]

[0398] (공정 1:2-(N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노)-5-에티닐피리딘(화합물 A')의 합성)

[0399] 5-요오드피리딘-2-아민을 출발물질로하고, 유사물질의 합성법을 기재한 문헌을 참고로 합성하였다(N-Boc화 및 메틸화: W02010/024769, 에티닐화: C.B.Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627).

[0400] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)

[0401] 또한, 출발물질인 2-아미노-5-에티닐피리딘은, 문헌(C.B.Aarkeroy et al., Dalton Trans., 2006, 1627)을 참조하여 합성하였다.

[0402] (공정 2:6-(브로모메틸)벤조티아졸-2-카르보니트릴 (13)의 합성)

[0403] 사업화탄소(34 ml) 중, 6-메틸벤조티아졸-2-카르보니트릴(CAS No. 39785-48-3)(1.18 g, 6.77 mmol), N-브로모 석시이미드(1.22 g, 6.85 mmol) 및 아조비스이소부티로니트릴(0.14 g, 0.85 mmol)을 환류하에서 1시간 반응시킨

후에 감압농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고체로서 얻었다(1.17 g, 4.62 mmol).

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.68(dd, $J=8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H)

[0405] (공정 3: N-(2-시아노벤조티아졸-6-일메틸)이미노디카복실산tert-부틸메틸 (14)의 합성)

[0406] 이미노디카복실산tert-부틸메틸(0.48 g, 2.8 mmol)의 DMF(6 ml)용액을 얼음냉각하고, 60% 수소화나트륨(0.11 g, 2.8 mmol)을 첨가하여 30분간 교반하였다. 이어, 6-(브로모메틸)벤조티아졸-2-카르보닐트릴(0.58 g, 2.3 mmol)의 DMF(6 ml)용액을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 거의 무색의 액체로서 얻었다(0.71 g, 2.0 mmol).

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.60(dd, $J=8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

[0408] (공정 4: 6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-카르복실산메틸 (16)의 합성)

[0409] N-(2-시아노벤조티아졸-6-일메틸)이미노디카복실산tert-부틸메틸(0.71 g, 2.0 mmol)의 메탄올(19 ml)용액에, 5M 수산화나트륨 수용액(2.05 ml, 10.25 mmol)을 첨가하여 실온에서 4일간 교반하였다. 희염산으로 중화 후, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 포화식염수로 세척, 무수황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압증류하여 제거하고, 잔사를 메탄올(25 ml)에 용해하고, 1M 염산(1.04 ml, 1.04 mmol)을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 추가로 1M 염산(1.04 ml, 1.04 mmol)을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하고, 아세트산에틸로 희석한 후, 물로 세척, 건조, 감압농축하여 표제 화합물을 거의 흰색의 고체로서 얻었다(0.62 g, 2.0 mmol).

[0410] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.0 (br, 1H), 4.49 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

[0411] (공정 5: 6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-일)메탄올 (17)의 합성)

[0412] 6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-카르복실산메틸(1.02 g, 3.16 mmol)의 메탄올(52 ml)용액에, 수소화붕소나트륨(359 mg, 9.49 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합물에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 무수황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압증류하여 제거함으로써 표제 화합물을 담황백색의 고체로서 얻었다(0.93 g, 3.16 mmol).

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.44 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.97 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

[0414] (공정 6: 6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-카르보알데히드 (18)의 합성)

[0415] 6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-일)메탄올(1.65 g, 5.61 mmol)의 디클로로메탄(80 ml)용액에 데스마틴(Dess-Martin)시약(2.52 g, 5.94 mmol)을 첨가하여 실온에서 16시간 교반하였다. 반응혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(1.43 g, 4.89 mmol).

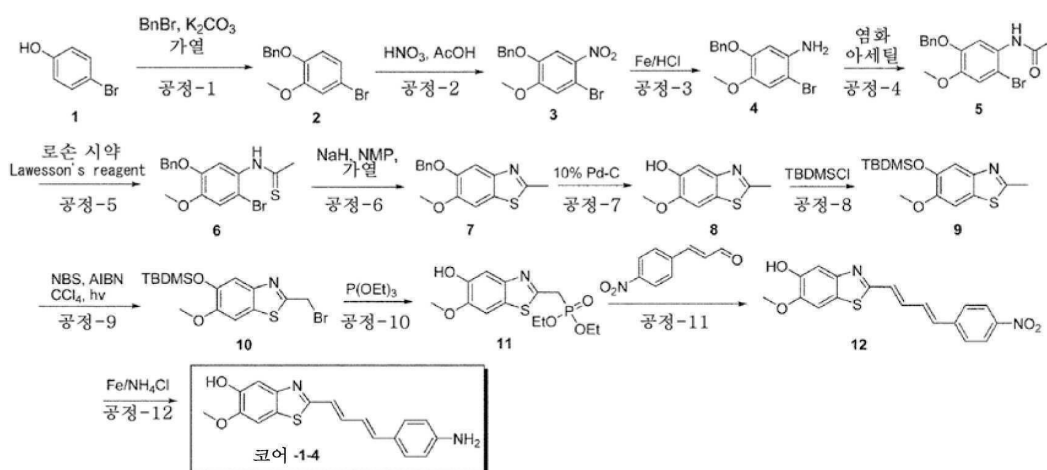
[0416] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.16 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.0 (br, 1H), 4.50 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0417] (공정7: 2-((E)-2-브로모에테닐)-6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸 (19)의 합성)

[0418] 브롬화(브로모메틸)트리페닐포스포늄(2.70 g, 6.19 mmol)을 THF(27.5 ml)에 현탁하고, -79°C 로 냉각하여 칼륨 tert-부톡시트(703.5 mg, 6.27 mmol)의 THF(21 ml)용액을 -55°C 이하에서 첨가하여 1시간 교반하였다. 이어, 6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조트리아졸-2-카르보알데히드(1.43 g, 4.89 mmol)의 THF(24.5 ml)용액을 첨가하고, -78°C 에서 약 3.5시간 교반하였다. 반응액을 0°C 부근으로 한 후에, 포화탄산수소나트륨 수용액(30 ml)을 첨가하고, 이어, 물, 아세트산에틸을 첨가하여 분액하였다. 유기층을 건조시키고, 감압하에서 농축한 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(0.64 g, 1.73 mmol).

- [0419] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.40 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.395 (d, $J=14$ Hz, 1H), 7.388 (d, $J=14$ Hz, 1H), 4.9 (br, 1H), 4.43 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)
- [0420] (공정 8: (E)-5-(4-(6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-일)-3-부텐-1-이닐)-2-(N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸)아미노피리딘 (20)의 합성)
- [0421] 2-(N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노)-5-에티닐피리딘(0.83 g, 3.57 mmol)과 2-((E)-2-브로모에테닐)-6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸(0.64 g, 1.73 mmol)로부터, 하기 합성 실시예 33의 공정 5와 동일한 순서로 표제 화합물을 얻었다(0.68 g, 1.31 mmol).
- [0422] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.49 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.45 (br d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.48 (s, 9H)
- [0423] (공정 9: (E)-5-(4-(6-((아미노메틸)벤조티아졸-2-일)-3-부텐-1-이닐)-2-(메틸아미노)피리딘 (PBB3.2N)의 합성)
- [0424] (E)-5-(4-(6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸-2-일)-3-부텐-1-이닐)-2-(N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸)아미노피리딘(0.28 g, 0.54 mmol)을 디클로로메탄(4.4 ml)과 트리플루오로아세트산(4.4 ml)의 혼합액에 첨가하고, 실온에서 3.5시간 교반 후, 감압농축하였다. 잔사에 탄산수소나트륨 포화수용액을 첨가하고, 일정시간 교반 후의 고체를 여과하고, 수차례 세척 후, 25℃에서 감압건조하여 표제 화합물을 등색분말 고체로서 얻었다(168.5 mg, 0.527 mmol).
- [0425] PBB3.2N: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.13 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.16 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=8.8$ Hz, 0.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.89 (s, 3H)
- [0426] (합성 실시예 12)
- [0427] (2((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)-6-메톡시벤조[d]티아졸-5-올 (코어 1 내지 4)의 합성)
- [0428] [화합식 50]

합성 반응도식



- [0433] 2 (6.73 g, 24 mmol)를, -10℃에서 농HNO₃(20 ml, 418 mmol)의 빙초산(96 ml)용액에 첨가하여 2시간 교반하였다. 현탁화 고체를 여과하고 건조하여 3(7.6 g, 97%)을 얻었다.
- [0434] (공정 3: 5-(벤질옥시)-2-브로모-4-메톡시아닐린 (4)의 합성)
- [0435] 3 (8 g, 23.7 mmol)의 에탄올(200 ml) 및 물(20 ml)용액에, 0℃에서 농HCl(5 ml)를 적하첨가하였다. 여기에, 철 분말(7.95 g, 142 mmol)을 0℃에서 첨가하여 2시간 실온에서 교반하였다. 반응괴를 셀라이트베드(celite bed)에 통과시켜 여과하고, 여과액을 10N NaOH로 염기성화 하여 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하였다. 조생성물을 정제하여 4(5.1 g, 70%)를 얻었다.
- [0436] (공정 4: N-(5-(벤질옥시)-2-브로모-4-메톡시페닐)아세트아미드 (5)의 합성)
- [0437] 4 (5.1 g, 16.56 mmol)의 피리딘(30 ml)용액에, 0℃에서 무수아세트산(1.56 ml, 16.56 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응괴를 감압하에서 농축하고 얻어진 잔사를 물로 희석하여 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하였다. 조생성물을 정제하여 5(5.0 g, 86%)를 얻었다.
- [0438] (공정 5: N-(5-(벤질옥시)-2-브로모-4-메톡시페닐)에탄티오아미드 (6)의 합성)
- [0439] 5 (5.0 g, 14.3 mmol)의 톨루엔(50 ml)용액에, 피리딘(2.5 ml, 28.5 mmol), 로손 시약(Lawesson's reagent)(7.5 g, 18.6 mmol)을 첨가하고, 반응혼합물을 120℃에서 2시간 교반하였다. 반응혼합물을 실온에서 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 그 다음에, 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하였다. 조생성물을 정제하여 6 (3.2 g, 61%)을 얻었다.
- [0440] (공정 6: 5-(벤질옥시)-6-메톡시-2-메틸벤조[d]티아졸 (7)의 합성)
- [0441] 6 (2.9 g, 7.9 mmol)의 NMP(200 ml)용액에, 실온에서 NaH(0.286 g, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 150℃에서 2시간 교반하였다. 그 다음, 반응을 실온으로 냉각하고, 얼음물로 정지시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 7(1.5 g, 66%)을 얻었다.
- [0442] (공정 7: 6-메톡시-2-메틸벤조[d]티아졸-5-올 (8)의 합성)
- [0443] 7 (0.92 g, 3.22 mmol) 및 디메틸아닐린(2.49 g, 20.9 mmol)의 디클로로메탄(35 ml)용액에, -5℃에서 AlCl₃(2.36 g, 17.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -5℃에서 10분간 교반하고, 그 다음에, 얼음물을 첨가하여 정지시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 8(0.52 g, 82%)을 얻었다.
- [0444] (공정 8: 5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-6-메톡시-2-메틸벤조[d]티아졸 (9)의 합성)
- [0445] 8 (0.52 g, 2.66 mmol)의 DMF(5 ml)용액에, 0℃에서 이미다졸(0.583 g, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 0℃에서 10분간 교반하고, 그 다음에, TBDMSCl(0.95 g, 6.3 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 2.5시간 실온에서 교반하였다. 물을 첨가함으로써 반응을 종료시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 9(0.55 g, 66%)를 얻었다.
- [0446] (공정 9: 2-(브로모메틸)-5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-6-메톡시벤조[d]티아졸 (10)의 합성)
- [0447] 9 (1 g, 3.23 mmol)의 CCl₄(10 ml)용액에, 실온에서 NBS(0.690 g, 3.88 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하여 농축하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 10(0.55 g, 44%)을 얻었다.
- [0448] (공정 10: 디에틸(5-히드록시-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일(메틸포스포네이트 (11)의 합성)
- [0449] 10 (0.55 g, 1.4 mmol) 및 트리에틸포스파이트(0.23 g, 1.4 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 11(0.31 g, 65%)을 얻었다.
- [0450] (공정 11: 6-메톡시-2-((1E,3E)-4-(4-니트로페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-5-올 (12)의 합성)
- [0451] 11 (0.33 g, 0.99 mmol)의 DMF(3 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡시(0.1 g, 1.86 mmol)를 첨가하고, 30분간 같은 온도에서 교반하였다. 여기에, (4-니트로페닐)아크릴알데히드(0.11 g, 0.62 mmol)를 첨가하여 30분간 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 혼합한

유기상을 농축건고하여 12(210 mg)를 얻었다. 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다.

[0452] (공정 12: 2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)-6-메톡시벤조[d]티아졸-5-올 (코어 1 내지 4)의 합성)

[0453] 12 (0.55 g, 1.6 mmol), 철 가루(0.73 g, 12.8 mmol) 및 포화NH₄Cl 용액(2 ml)의 EtOH(10 ml)혼합액을 80℃에서 1시간 가열하였다. 그 다음에, 반응괴를 냉각하고 셀라이트베드에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 농축건고하고 450 mg의 코어 1 내지 4를 얻었다. 그 중, 180 mg을 분취 HPLC에 돌려, 코어 1 내지 4(73 mg)를 얻었다.

[0454] 코어 1 내지 4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 6.77 (m, 5H), 4.8 (bs, 1H) 3.94 (s, 3H).

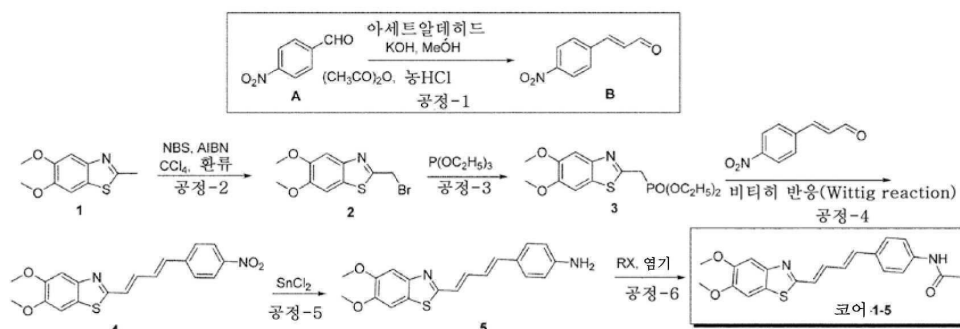
[0455] (합성 실시예 13)

[0456] (N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐)아세트아미드(코어 1 내지 5)의 합성)

[0457] 코어 1 내지 5를 하기 반응도식에 따라 합성하였다.

[0458] [화학식 51]

합성 반응도식



[0459] (공정 1: (E)-3-(4-니트로페닐)아크릴알데히드 (B)의 합성)

[0461] 4-니트로벤즈알데히드(25 g, 165 mmol) 및 아세트알데히드(50 ml, 900 mmol)의 혼합액에, 0℃ 내지 -5℃에서 20% 수산화칼륨 MeOH용액(6 ml)을 알칼리성 반응이 일어날 때까지 적하하여 첨가하였다. 반응액을 반응혼합물이 고체화될 때까지 같은 온도에서 교반하였다. 여기에, 무수아세트산(80 ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 100℃에서 가열하였다. 그 다음, 용액을 온수(500 ml)에 붓고, 농HCl(32 ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 20분간 가열하였다. 하룻밤 방치시키고, 여과하여 결정을 수집하고 물로 세척하여 B(20 g, 68%)를 얻었다.

[0462] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)

[0463] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl₄용액(50 ml)에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음에, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 2(3.0 g, 43%)를 얻었다.

[0464] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)

[0465] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스파이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을 100℃에서 20분간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 3(3.3 g, 92%)을 얻었다.

[0466] (공정 4: (5,6-디메톡시-2-((1E,3E)-4-(4-니트로페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸 (4)의 합성)

[0467] 3 (0.30 g, 0.85 mmol)의 DMF(3 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡사이드(0.085 g, 1.6 mmol)를 첨가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, (4-니트로페닐)아크릴알데히드(0.14 g, 0.79 mmol)를 첨가하고, 30분간 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고, 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합액을 EtOAc로 추출하고, 혼

합한 유기상을 농축하고 컬럼으로 정제하여 4(0.21 g, 65%)를 얻었다.

[0468] (공정 5: 4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)아닐린 (5)의 합성)

[0469] 4 (0.05 g, 0.13 mmol)의 EtOH(1 ml)용액에, 철 가루(0.06 g, 1.1 mmol) 및 포화염화암모늄 수용액(1 ml)을 첨가하였다. 반응혼합물을 30분간 환류하였다. 그 다음, 반응괴를 냉각하고, 셀라이트베드에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 농축건고하여 5(40 mg, 88%)를 얻었다.

[0470] (공정 6: N-(4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐)아세트아미드 (코어 1 내지 5)의 합성)

[0471] 5 (0.05 g, 0.15 mmol)의 디클로로메탄(2 ml)용액에, 트리에틸아민(0.037 g, 0.37 mmol) 및 무수아세트산(0.029 g, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC 컬럼으로 정제하여 코어 1 내지 5(0.02 g, 36%)를 얻었다.

[0472] 코어 1 내지 5: ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.60-6.74 (m, 10H), 3.98 (s, 6H), 2.21 (s, 3H).

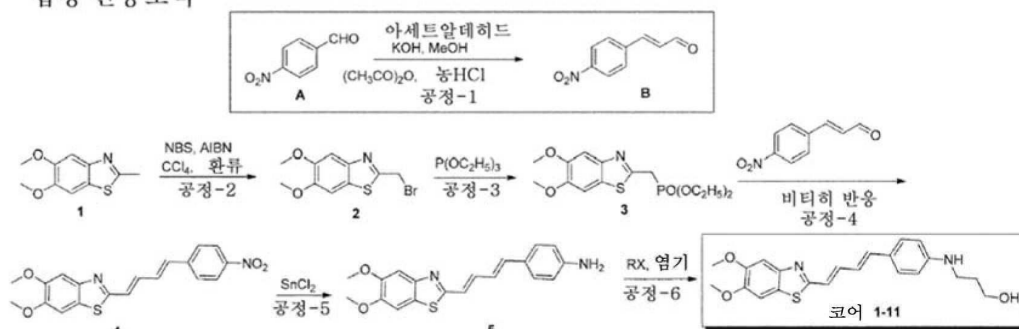
[0473] (합성 실시예 14)

[0474] (3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐아미노)프로판-1-올 (코어 1 내지 11)의 합성)

[0475] 코어 1 내지 11을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0476] [화학식 52]

합성 반응도식



[0477] (공정 1: (E)-3-(4-니트로페닐)아크릴알데히드 (B)의 합성)

[0479] 4-니트로벤즈알데히드(25 g, 165 mmol) 및 아세트알데히드(50 ml, 900 mmol)의 혼합액에, 0℃ 내지 -5℃에서, 20% 수산화칼륨MeOH용액(6 ml)을 알칼리성 반응이 일어날 때까지 적하하여 첨가하였다. 반응액을 반응혼합물이 고체화될 때까지 같은 온도에서 교반하였다. 여기에, 무수아세트산(80 ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 100℃에서 가열하였다. 그 다음에, 용액을 온수(500 ml)에 붓고, 농HCl(32 ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 20분간 가열하였다.

[0480] 하룻밤 방치시키고, 여과하여 결정을 회집하고 물로 세척하여 B(20 g, 68%)를 얻었다.

[0481] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)

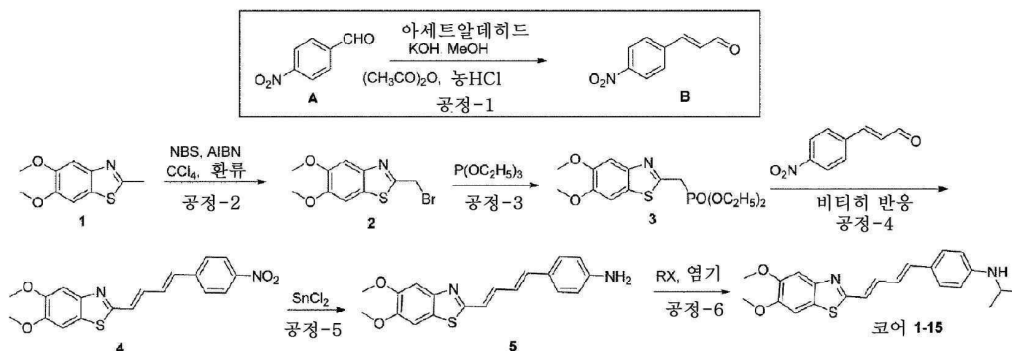
[0482] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl₄(50 ml)용액에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를, 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 2(3.0 g, 43%)를 얻었다.

[0483] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)

[0484] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스파이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 3(3.3 g, 92%)을 얻었다.

- [0485] (공정 4: 5,6-디메톡시-2-((1E,3E)-4-(4-니트로페닐)부타-1,3-디엔일)벤조[d]티아졸 (4)의 합성)
- [0486] 3 (0.30 g, 0.85 mmol)의 DMF(3 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡사이드(0.085g, 1.6 mmol)를 첨가하고, 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, (4-니트로페닐)아크릴알데히드(0.14 g, 0.79 mmol)를 첨가하고 30분간 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고 구연산으로 산성화하였다. 그 다음에, 반응혼합물을 EtOAc로 추출하고 혼합한 유기상을 농축하고 컬럼으로 정제하여 4(0.21 g, 65%)를 얻었다.
- [0487] (공정 5: 4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔일)아닐린 (5)의 합성)
- [0488] 4 (0.05 g, 0.13 mmol)의 EtOH(1 ml)용액에, 철 가루(0.06 g, 1.1 mmol) 및 포화염화암모늄 수용액(1 ml)을 첨가하였다. 반응혼합물을 30분간 환류하였다. 그 다음에, 반응괴를 냉각하고, 셀라이트베드에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 농축건고하여 5(40 mg, 88 %)를 얻었다.
- [0489] (공정 6: 3-(4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)페닐아미노)프로판-1-올(코어 1 내지 11)의 합성)
- [0490] 5 (0.3 g, 0.88 mmol)의 디클로로메탄(10 ml)용액에, 트리에틸아민(0.22g, 2.21 mmol) 및 3-브로모-1-프로판올(0.3 g, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 코어 1 내지 11(0.06 g, 17%)을 얻었다.
- [0491] 코어 1-11: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 6.91 - 6.79 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 3.50 (t, J = 6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H)
- [0492] (합성 실시예 15)
- [0493] (4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔일)-N-이소프로필아닐린 (코어 1 내지 5의 합성)
- [0494] 코어 1 내지 5를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.
- [0495] [화학적식 53]

합성 반응도식



- [0496]
- [0497] (공정 1: (E)-3-(4-니트로페닐)아크릴알데히드 (B)의 합성)
- [0498] 4-니트로벤즈알데히드(25 g, 165 mmol) 및 아세트알데히드(50 ml, 900 mmol)의 혼합액에, 0℃ 내지 -5℃에서 20% 수산화칼륨MeOH용액(6 ml)을 알칼리성 반응이 일어날 때까지 적하하여 첨가하였다. 반응액을 반응혼합물이 고체화될 때까지 같은 온도에서 교반하였다. 여기에, 무수아세트산(80 ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 100℃에서 가열하였다. 그 다음, 용액을 운수(500 ml)에 붓고, 농HCl(32 ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 20분간 가열하였다. 하룻밤 방치시키고 여과하여 결정을 수집하고 물로 세척하여 B(20 g, 68%)를 얻었다.
- [0499] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)
- [0500] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl_4 용액(50 ml)에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을

정제하여 2(3.0 g, 43 %)를 얻었다.

[0501] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)

[0502] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스파이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을, 100℃에서 2시간 가열하였다. 조성물을 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 3(3.3 g, 92 %)을 얻었다.

[0503] (공정 4: 5,6-디메톡시-2-((1E,3E)-4-(4-니트로페닐)부타-1,3,디에닐)벤조[d]티아졸 (4)의 합성)

[0504] 3 (0.30 g, 0.85 mmol)의 DMF(3 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡시드(0.085g, 1.6 mmol)를 첨가하고, 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, (4-니트로페닐)아크릴알데히드(0.14 g, 0.79 mmol)를 첨가하고 30분간 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고, 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합액을 EtOAc로 추출하고 혼합한 유기상을 농축하여 컬럼으로 정제하여 4(0.21 g, 65%)를 얻었다.

[0505] (공정 5: 4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)아닐린 (5)의 합성)

[0506] 4 (0.05 g, 0.13 mmol)의 EtOH(1 ml)용액에, 철 가루 (0.06 g, 1.1 mmol) 및 포화염화암모늄 수용액(1 ml)을 첨가하였다. 반응혼합물을 30분간 환류하였다. 그 다음, 반응괴를 냉각하고, 셀라이트베드에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 농축건고하여 5(40 mg, 88 %)를 얻었다.

[0507] (공정 6: 4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)-N-이소프로필아닐린 (코어 1 내지 15)의 합성)

[0508] 5 (0.05 g, 0.15 mmol)의 디클로로메탄(2 ml)용액에, 트리에틸아민(0.037g, 0.37 mmol) 및 2-브로모프로판 (0.045 g, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합액을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 코어 1 내지 15(0.023 g, 41%)를 얻었다.

[0509] 코어 1-15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.17 (m, 7H), 7.10 - 6.55 (m, 6H), 5.76 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 1.23 (m, 1H) 1.16 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 6H)

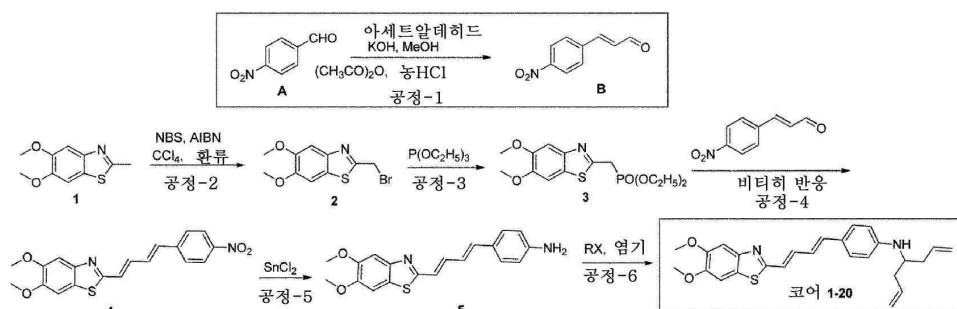
[0510] (합성 실시예 16)

[0511] (4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐-N-(헵타-1,6-디엔-4-일)아닐린 (코어 1 내지 20)의 합성)

[0512] 코어 1 내지 20을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0513] [화학식 54]

반응 합성도식



[0514]

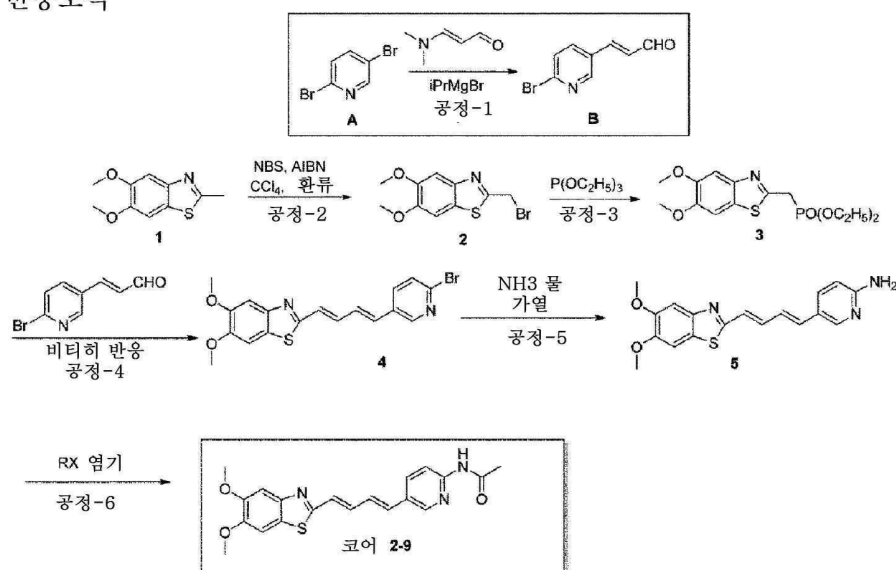
[0515] (공정 1: (E)-3-(4-니트로페닐)아크릴알데히드 (B)의 합성)

[0516] 4-니트로벤즈알데히드(25 g, 165 mmol) 및 아세트알데히드(50 ml, 900 mmol)의 혼합액에, 0℃ 내지 -5℃에서 20% 수산화칼륨MeOH용액(6 ml)을 알칼리성 반응이 일어날 때까지 적화하여 첨가하였다. 반응액을 반응혼합물이 고체화될 때까지 같은 온도에서 교반하였다. 여기에, 무수아세트산(80 ml)을 첨가하여 혼합물을 30분간 100℃에서 가열하였다. 그 다음, 용액을 온수(500 ml)에 붓고, 농HCl(32 ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 20분간 가열하였다. 하룻밤 방치시키고 여과하여 결정을 수집하고 물로 세척하여 B(20 g, 68%)를 얻었다.

- [0517] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)
- [0518] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl₄용액(50 ml)에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류시키고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 2(3.0 g, 43 %)를 얻었다.
- [0519] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)
- [0520] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스파이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 3(3.3 g, 92 %)을 얻었다.
- [0521] (공정 4: 5,6-디메톡시-2-((1E,3E)-4-(4-니트로페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸 (4)의 합성)
- [0522] 3 (0.30 g, 0.85 mmol)의 DMF(3 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡사이드(0.085g, 1.6 mmol)를 첨가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, (4-니트로페닐)아크릴알데히드(0.14 g, 0.79 mmol)를 첨가하여 30분간 교반하였다. 반응을 물로 정지시키고 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합액을 EtOAc로 추출하고, 혼합한 유기상을 농축하고 컬럼으로 정제하여 4(0.21 g, 65%)를 얻었다.
- [0523] (공정 5: 4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)아닐린 (5)의 합성)
- [0524] 4 (0.05 g, 0.13 mmol)의 EtOH(1 ml)용액에, 철 가루(0.06 g, 1.1 mmol) 및 포화염화암모늄 수용액(1 ml)을 첨가하였다. 반응혼합물을 30분간 환류하였다. 그 다음, 반응괴를 냉각하고, 셀라이트베드에 통과시켜 여과하였다. 여과액을 농축건고하여 5(40 mg, 88 %)를 얻었다.
- [0525] (공정 6: 4-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)-N-(헵타-1,6-디엔-4-일)아닐린 (코어 1 내지 20)의 합성)
- [0526] 5 (0.05 g, 0.15 mmol)의 디클로로메탄(2 ml)용액에, 트리에틸아민(0.037g, 0.37 mmol) 및 브롬화알릴(0.044 g, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합액을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 코어 1 내지 20(0.026 g, 41.2%)을 얻었다.
- [0527] 코어 1 내지 20: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 7.18 (m, 5H), 6.93 - 6.81 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.86 (m, 2H), 5.24 - 5.06 (m, 4H), 3.97 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 2.1 Hz, 6H).
- [0528] (합성 실시예 17)
- [0529] (N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일)아세트아미드 (코어 2 내지 9의 합성)
- [0530] 코어 2 내지 9를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0531] [화학식 55]

합성 반응도식



[0532]

[0533] (공정 1: (E)-3-(6-브로모피리딘-3-일)아크릴알데히드 (B)의 합성)

[0534] 2,5-디브로모피리딘(2.37 g, 10 mmol)의 THF(5 ml)용액에, 실온에서 2-프로필염화마그네슘(THF 중, 2.0M, 5 ml, 10 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 1시간 교반하고, 그 다음, 0℃로 냉각하였다. 3-디메틸아미노아크로레인(3-dimethylaminoacrolein)(1.3 ml, 12.36 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 교반하였다. 반응을 0℃에서 얼음을 첨가함으로써 종료시키고, 2N HCl로 산성화하였다. 그 다음, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 B(0.45 g, 21 %)를 얻었다.

[0535] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)

[0536] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl₄(50 ml)용액에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 2(3.0 g, 43 %)를 얻었다.

[0537] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)

[0538] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스파이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 3(3.3 g, 92 %)을 얻었다.

[0539] (공정 4: 2-((1E,3E)-4-(6-브로모피리딘-3-일)부타-1,3-디엔일)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (4)의 합성)

[0540] 3 (0.50 g, 1.44 mmol)의 DMF(5 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡사이드(0.10g, 1.96 mmol)를 첨가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, B(0.27g, 1.3 mmol)를 첨가하고 30분간 교반하여 반응을 물로 정지시키고 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합물을 EtOAc로 추출하고, 혼합한 유기상을 농축하고, 컬럼에 의해 정제하여 4(0.512 g, 85%)를 얻었다.

[0541] (공정 5: 5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)피리딘-2-아민 (5)의 합성)

[0542] 밀봉관내에, 4(0.5 g, 1.24 mmol) 및 암모니아수(10 ml)의 혼합물을 첨가하고 반응혼합물을 4시간 환류하였다. 반응혼합물을 농축하고 컬럼에 의해 정제하여 5(0.2 g, 47.6%)를 얻었다.

[0543] (공정 6: N-(5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (코어 2 내지 9의 합성)

[0544] 5 (0.2 g, 0.589 mmol)의 디클로로메탄(10 ml)용액에, 트리에틸아민(0.148g, 1.47 mmol) 및 무수아세트산(0.15 g, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합액을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 코어 2 내지 9(0.04 g, 18%)를 얻었다.

[0545] 코어 2 내지 9: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.16 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 2.10 (s, 3H).

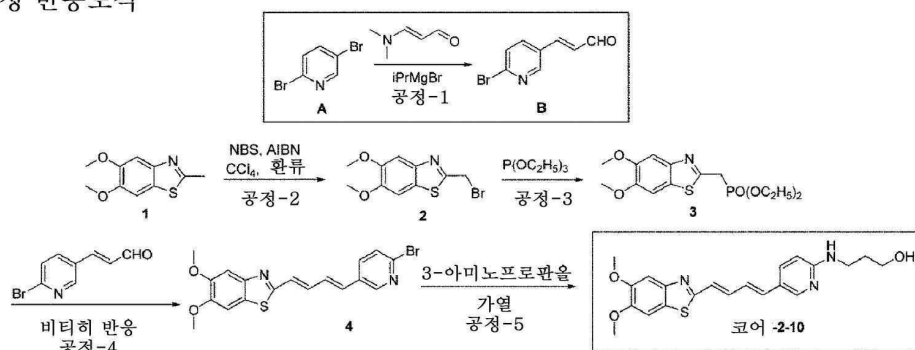
[0546] (합성 실시예 18)

[0547] (3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일아미노)프로판-1-올 (코어 2 내지 10)의 합성)

[0548] 코어 2 내지 10을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0549] [화합식 56]

합성 반응도식



[0550] (공정 1: (E)-3-(6-브로모피리딘-3-일)아크릴알데히드 (B)의 합성)

[0552] 2,5-디브로모피리딘(2.37 g, 10 mmol)의 THF(5 ml)용액에, 실온에서 2-프로필염화마그네슘(THF 중, 2.0 M, 5 ml, 10 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 1시간 교반하고, 그 다음, 0℃로 냉각하였다. 3-디메틸아미노아크로레인(1.3 ml, 12.36 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 교반하였다. 반응을 0℃에서 얼음을 첨가함으로써 종료시키고 2N HCl로 산성화하였다. 그 다음, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 B(0.45 g, 21 %)를 얻었다.

[0553] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)

[0554] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl_4 (50 ml)용액에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 거리에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 2(3.0 g, 43%)를 얻었다.

[0555] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)

[0556] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스파이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 3(3.3 g, 92 %)을 얻었다.

[0557] (공정 4: 2-((1E,3E)-4-(6-브로모피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (4)의 합성)

[0558] 3 (0.50 g, 1.44 mmol)의 DMF(5 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡사이드(0.10g, 1.96 mmol)를 첨가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, B(0.27g, 1.3 mmol)를 첨가하고 3시간 교반하여 반응을 물로 정지시키고 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합물을 EtOAc로 추출하고, 혼합한 유기상을 농축하고 컬럼에 의해 정제하여 4(0.512 g, 85%)를 얻었다.

[0559] (공정 5: 3-(5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일아미노)프로판-1-올 (코어 2 내지 10)의 합성)

[0560] 밀봉관 내에서, 4(0.2 g, 0.49 mmol), 3-아미노프로판올(0.3 g, 4.96 mmol), 트리에틸아민(0.25 g, 2.48 mmol)의 DMF(5 ml)혼합액을 120℃에서 16시간 교반하였다. 반응혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 코어 2 내지 10(0.04 g, 20%)을 얻었다.

[0561] 코어 2 내지 10: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 3.82 (t, J = 5.8, 5.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H).

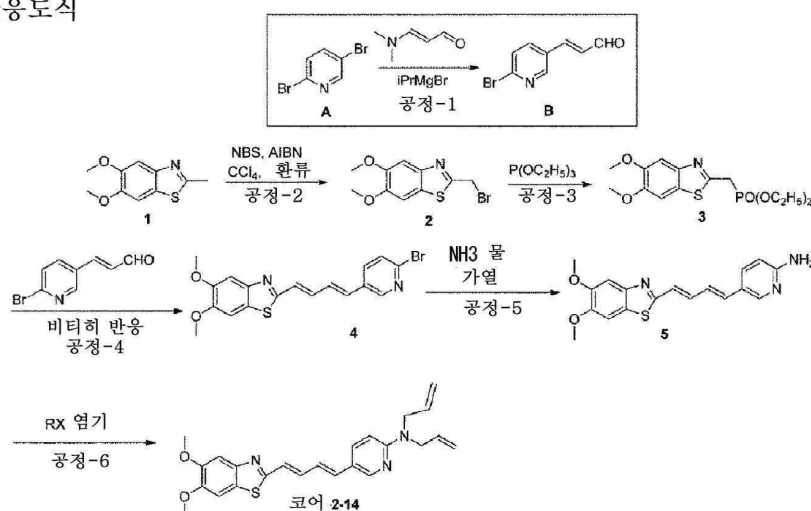
[0562] (합성 실시예 19)

[0563] (N,N-디알릴-5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민 (코어 2 내지 14)의 합성)

[0564] 코어 2 내지 14를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0565] [화학식 57]

합성 반응도식



[0566]

[0567] (공정 1: (E)-3-(6-브로모피리딘-3-일)아크릴알데히드 (B)의 합성)

[0568] 2,5-디브로모피리딘(2.37 g, 10 mmol)의 THF(5 ml)용액에, 실온에서 2-프로필염화마그네슘(THF 중, 2.0M, 5 ml, 10 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 1시간 교반하고, 그 다음, 0℃로 냉각하였다. 3-디메틸아미노아크로레인(1.3 ml, 12.36 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 교반하였다. 반응을 0℃에서 얼음을 첨가함으로써 종료시키고, 2N HCl로 산성화하였다. 그 다음, EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 B(0.45 g, 21%)를 얻었다.

[0569] (공정 2: 2-(브로모메틸)-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (2)의 합성)

[0570] 1 (5 g, 23.9 mmol)의 CCl_4 (50 ml)용액에, 실온에서 NBS(5.11 g, 28.7 mmol) 및 촉매량의 AIBN을 첨가하였다. Philips *IR 250 W* 램프를 환류를 유지하도록 반응플라스크로부터 일정한 위치에 놓았다. 반응혼합물을 2시간 환류하고, 그 다음, 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 농축하였다. 조생성물을 정제하여 2(3.0 g, 43%)를 얻었다.

[0571] (공정 3: 디에틸(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)메틸포스포네이트 (3)의 합성)

[0572] 2 (3 g, 10.46 mmol) 및 트리에틸포스포이트(2 g, 11.45 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 가열하였다. 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 3(3.3 g, 92 %)을 얻었다

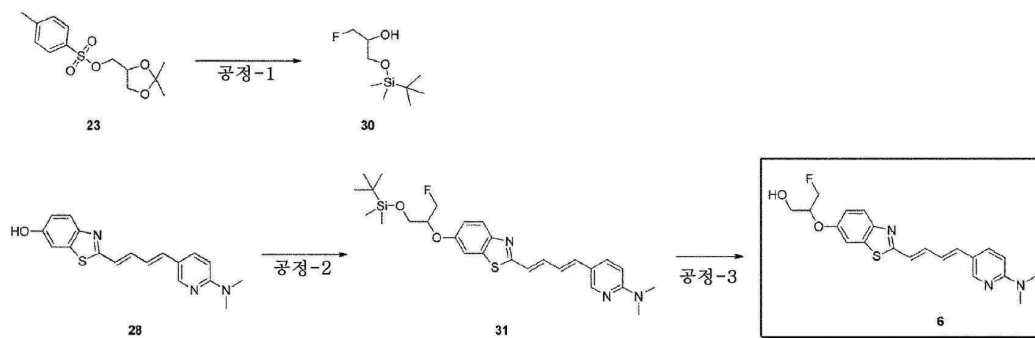
[0573] (공정 4: 2-((1E,3E)-4-(6-브로모피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (4)의 합성)

[0574] 3 (0.50 g, 1.44 mmol)의 DMF(5 ml)교반용액에, 0℃에서 나트륨메톡사이드(0.10g, 1.96 mmol)를 첨가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 여기에, B(0.27g, 1.3 mmol)를 첨가하고 30분간 교반하여 반응을 물로 정지시키고 구연산으로 산성화하였다. 그 다음, 반응혼합물을 EtOAc로 추출하고, 혼합한 유기상을 농축하고, 컬럼에 의해 정제하여 4(0.512 g, 85%)를 얻었다.

[0575] (공정 5: 5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)피리딘-2-아민 (5)의 합성)

- [0576] 밀봉관 내에, 4(0.5 g, 1.24 mmol) 및 암모니아수(10 ml)의 혼합물을 첨가하고, 반응혼합물을 4시간 환류하였다. 반응혼합물을 농축하고, 컬럼에 의해 정제하여 5(0.2 g, 47.6%)를 얻었다.
- [0577] (공정 6: N,N-디알릴-5-((1E,3E)-4-(5,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디엔-1-일)피리딘-2-아민 (코어 2 내지 14)의 합성)
- [0578] 5 (0.2 g, 0.589 mmol)의 디클로로메탄(10 ml)용액에, 트리에틸아민(0.148g, 1.47 mmol) 및 브롬화알릴(0.18 g, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합액을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응혼합액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축하고 분취 HPLC로 정제하여 코어 2 내지 14(0.03 g, 12%)를 얻었다.
- [0579] 코어 2 내지 14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 15.3, 10.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 15.5, 10.6 Hz, 1H), 6.95-6.69 (m, 3H), 5.86 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 4H), 4.16 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 1.8 Hz, 6H).
- [0580] (합성 실시예 20-1)
- [0581] (1-플루오로-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디엔-1-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)-2-히드록시메틸-에탄 (F0-PBB3 유사체)의 합성)
- [0582] F0-PBB3 유사체를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.
- [0583] [화합식 58]

합성 반응도식

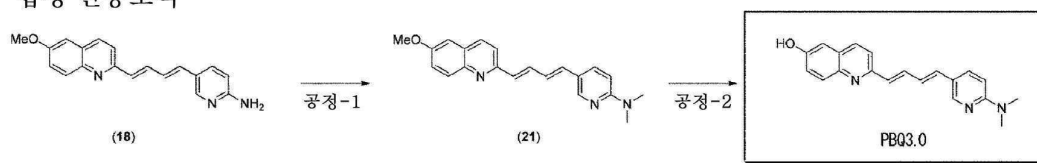


- [0584]
- [0585] (공정 1: 화합물 (30)의 합성)
- [0586] 아르곤 분위기하에서, 화합물(23)(819 mg, 2.86 mmol)에, 테트라부틸플루오르화암모늄(0.1M 테트라히드로푸란 용액, 3.15 ml, 3.15 mmol)을 첨가하고 가열환류하였다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 물을 첨가하여 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 디에틸에테르를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사에 메탄올(4.3 ml)을 첨가하여 얼음냉각하고, 4N 염산/디옥산(1.4 ml)을 첨가하여 실온까지 승온시킨 후, 밤새 교반하였다. 반응액을 감압하에서 증류하여 제거하고, 반응액에 테트라히드로푸란(4.0 ml) 및 이미다졸(131 mg, 1.92 mmol)을 첨가하여 얼음냉각하였다. 반응액에 t-부틸디메틸클로로실란(247 mg, 1.64 mmol)을 첨가하여 반응액을 실온까지 승온시킨 후, 밤새 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 20/1 → 10/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (30)을 199 mg 얻었다.
- [0587] (공정 2: 화합물 (31)의 합성)
- [0588] 아르곤 분위기하에서, 화합물(28)(140 mg, 0.43 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(4.3ml)에 화합물(30)(180 mg, 0.86 mmol) 및 트리페닐포스핀(226 mg, 0.86 mmol)을 첨가하여 얼음냉각하였다. 반응액에 아조디카르복실산다이소프로필(174 mg, 0.86 mmol)을 적하하였다. 반응액을 실온으로 승온시키고, 밤새 교반한 후, 반응액을 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 5/1 → 1/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (31)을 200 mg 얻었다.

- [0589] (공정 3: 화합물 (6)의 합성)
- [0590] 화합물 (31)(196 mg, 0.38 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(5.7 ml)에, 4N 염산/디옥산(1.9 ml)을 첨가하고 교반하였다. 원료의 소실 후, 반응액을 얼음냉각하고, 탄산수소나트륨 수용액으로 중화한 후, 반응액을 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 2/1 → 1/4)로 정제함으로써 표제 화합물 (6)을 117 mg 얻었다.
- [0591] 화합물 (6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.20 (d, $J=2.29$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=9.16$ Hz, 1.83 Hz, 2H), 7.72 (d, $J=2.29$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=15.57$ Hz, 10.08 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.70$ Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=15.11$ Hz, 10.53 Hz, 1H), 6.91 (d, $J=15.57$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=15.57$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=9.16$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J=5.50$ Hz, 1H), 4.55-4.85 (m, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.07 (s, 6H).
- [0592] (합성 실시예 20-2)
- [0593] (1-플루오로-3-(2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)프로판-2-올 (F0-PBB3)의 합성)
- [0594] 상기 합성 실시예 20-1과 동일한 방법으로 합성할 수 있다.
- [0595] (합성 실시예 21)
- [0596] ((E)-1-플루오로-3-(2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)프로판-2-올 (F0-PBB3.2)의 합성)
- [0597] 상기 합성 실시예 20-1과 동일한 방법으로 합성할 수 있다.
- [0598] (합성 실시예 22)
- [0599] (2-((1E,3E)-4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 (F1-PBB3)의 합성)
- [0600] 상기 합성 실시예 20-1과 유사한 방법으로 합성할 수 있다.
- [0601] (합성 실시예 23)
- [0602] ((E)-2-(4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 (F1-PBB3.2)의 합성)
- [0603] 상기 합성 실시예 20-1과 유사한 방법으로 합성할 수 있다.
- [0604] (합성 실시예 24)
- [0605] (2-((1E,3E)-4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조푸란-5-올 (F1-PBBf3)의 합성)
- [0606] 상기 합성 실시예 20-1과 유사한 방법으로 합성할 수 있다.
- [0607] (합성 실시예 25)
- [0608] ((E)-2-(4-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조푸란-5-올 (F1-PBBf3.2)의 합성)
- [0609] 상기 합성 실시예 20-1과 유사한 방법으로 합성할 수 있다.
- [0610] (합성 실시예 26)
- [0611] (2-((1E,3E)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)퀴놀린-6-올 (PBQ3.0)의 합성)
- [0612] PBQ3.0을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0613] [화학식 59]

합성 반응도식



[0614]

[0615] (공정 1: 화합물 (21)의 합성)

[0616] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (18)(1213 mg, 4.00 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(80 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화나트륨(60% 오일, 960 mg, 24.00 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분 교반한 후, 요오드화메틸(3407 mg, 24.00 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 물에 첨가하여 교반하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 97/3)로 정제함으로써 표제 화합물 (21)을 804 mg 얻었다.

[0617] (공정 2: PBQ3.0의 합성)

[0618] 아르곤 존재하에서, 화합물 (21)(800 mg, 2.41 mmol)의 디클로로메탄 용액(80 ml)을 -40℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0M 디클로로메탄 용액, 12.1 ml, 12.10 mmol)를 적하하였다. 반응액을 5℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에 수산화나트륨 수용액을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화한 후, 유기층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 19/1)로 정제하였다. 정제물에 메탄올을 첨가하여 현탁세척하여 침전물을 여과하였다. 여과물을 감압하에서 건조함으로써 PBQ3.0를 110 mg 얻었다.

[0619] PBQ3.0: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.96 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.29$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=9.15$ Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.15$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=15.10$ Hz, 10.52 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.15$ Hz, 2.75 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.29$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=15.10$ Hz, 10.52 Hz, 1H), 6.78 (d, $J=15.55$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=15.10$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 3.06 (s, 6H).

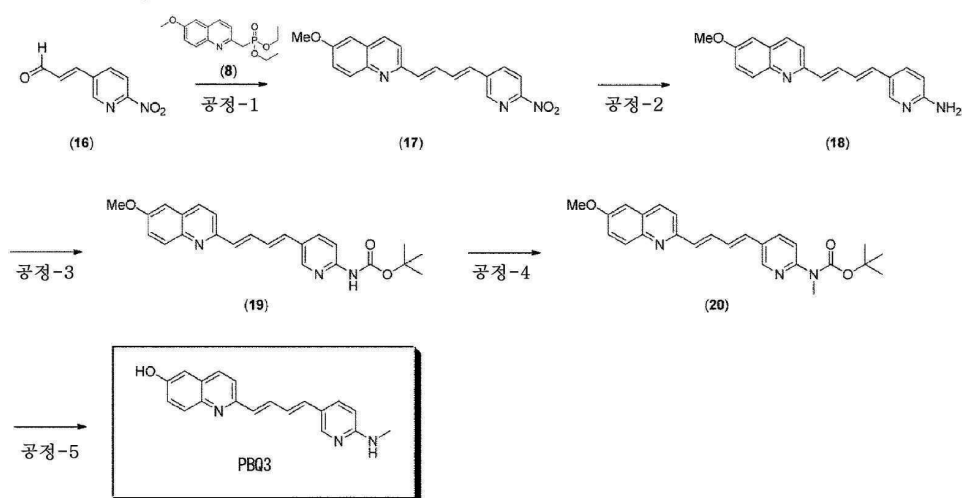
[0620] (합성 실시예 27)

[0621] (2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)퀴놀린-6-올 (PBQ3)의 합성)

[0622] PBQ3을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0623] [화학식 60]

합성 반응도식



[0624]

[0625] (공정 1: 화합물 (17)의 합성)

[0626] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (8)(17.60 g, 56.9 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(200 ml)를 얼음냉각한 후, tert-부틸리튬(1.61M 헥산 용액, 38.9 mL, 62.6 mmol)을 적하하였다. 반응액을 60분간 교반한 후, 화합물 (16)(10.14 g, 56.9 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(100 ml)을 적하하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 원료의 소실 후, 반응액에 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/아세트산에틸 = 19/1)로 정제함으로써 표제 화합물(17)을 5.60g 얻었다.

[0627] (공정 2: 화합물 (18)의 합성)

[0628] 화합물 (17)(5.00 g, 15.00 mmol)의 에탄올 용액(500 ml)에, 아세트산(250 ml), 철(3.94 g, 70.5 mmol) 및 12N 염산(21 ml)을 첨가하였다. 반응액을 70℃까지 승온시키고 원료의 소실을 확인한 후, 얼음냉각하였다. 반응액에 수산화나트륨 수용액을 적하하고, 클로로포름을 첨가한 후, 반응액을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 클로로포름으로 추출하고 유기층을 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제함으로써 표제 화합물 (18)을 3.01g 얻었다.

[0629] (공정 3: 화합물 (19)의 합성)

[0630] 화합물 (18)(1402 mg, 4.62 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(40 ml)에, t-부틸알콜(200 ml) 및 이탄산디-t-부틸(1109 mg, 5.08 mmol)를 첨가하고 35℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액을 감압하에서 증류하여 제거하고 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 24/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (19)를 1078 mg 얻었다.

[0631] (공정 4: 화합물 (20)의 합성)

[0632] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (19)(1074 mg, 2.66 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(133 ml)을 얼음냉각한 후, 수산화나트륨(60% 오일, 319 mg, 7.99 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반한 후, 요오드화메틸(1133 mg, 7.99 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 물에 첨가하여 교반하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 냉각하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 97/3)로 정제함으로써 표제 화합물(20)을 701 mg 얻었다.

[0633] (공정 5: PBQ3의 합성)

[0634] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (20)(670 mg, 1.60 mmol)의 디클로로메탄 용액(60 ml)을 -40℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0M 디클로로메탄 용액, 8.02 ml, 8.02 mmol)를 적하하였다. 반응액을 0℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액을 10℃까지 승온시키고 60분간 교반하였다. 반응액에 메탄올 및 탄산수소나트륨을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화한 다음, 유기층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고

무수황산나트륨으로 건조한 다음, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름/메탄올 = 99/1 → 9/1)로 정제하였다. 정제물에 메탄올을 첨가하여 현탁세척하고, 침전물을 여과하였다. 여과물을 감압하에서 건조함으로써 PBQ3을 120 mg 얻었다.

[0635] PBQ3: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.29$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.15$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.69$ Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=15.56$ Hz, 10.98 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.15$ Hz, 2.75 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=15.56$ Hz, 10.98 Hz, 1H), 6.81(q, $J=5.03$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=15.55$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=15.10$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=9.15$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=5.03$ Hz, 3H).

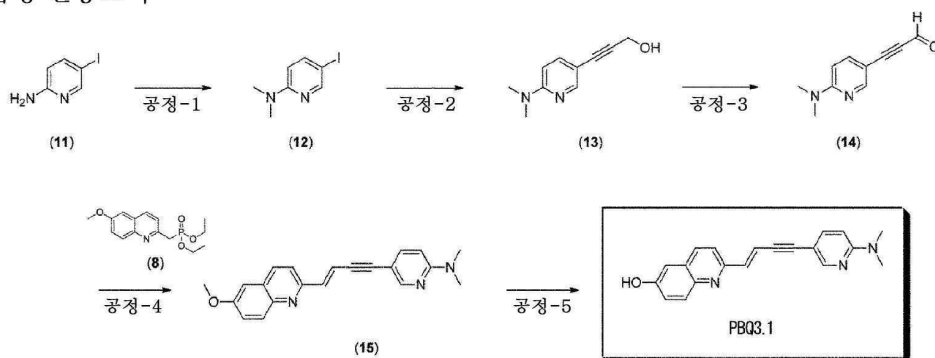
[0636] (합성 실시예 28)

[0637] ((E)-2-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)퀴놀린-6-올 (PBQ3.1)의 합성)

[0638] PBQ3.1을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0639] [화학식 61]

합성 반응도식



[0640]

[0641] (공정 1: 화합물 (12)의 합성)

[0642] 아르곤 분위기하에서, 5-요오드-2-아미노피리딘 (11)(2200 mg, 10.0 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(20 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화나트륨(60% 오일, 1200 mg, 30.0 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반하였다. 반응액을 얼음냉각하고, 요오드화메틸(4258 mg, 30.0 mmol)을 첨가한 후, 반응액을 실온까지 승온시켰다. 원료의 소실 후, 반응액을 물에 첨가하여 교반하고 아세트산에틸로 유기층을 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 99/1 → 24/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (12)를 2086 mg 얻었다.

[0643] (공정 2: 화합물 (13)의 합성)

[0644] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (12)(2077 mg, 8.37 mmol)의 트리에틸아민 용액(8.17 ml, 58.61 mmol)에, 요오드 화구리(191 mg, 1.00 mmol), 2-프로판-1-올(939 mg, 16.75 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II)(118 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고 교반하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 반응액을 여과하고, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 19/1 → 1/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (13)을 1340 mg 얻었다.

[0645] (공정 3: 화합물 (14)의 합성)

[0646] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (13)(1337 mg, 7.59 mmol)의 디메틸술폭시드 용액(37.9 ml)에, 트리에틸아민 (2534 mg, 25.04 mmol) 및 삼산화유황피리딘 착체(3623 mg, 22.76 mmol)를 첨가하고 교반하였다. 원료의 소실을 확인한 후, 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 24/1 → 5/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (14)를 849 mg 얻었다.

[0647] (공정 4: 화합물 (15)의 합성)

[0648] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (8)(928 mg, 3.00 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(30 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화나트륨(60% 오일, 144 mg, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반한 후, 화합물(14)(784 mg, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 40℃까지 승온시키고 원료의 소실 후, 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 50/1)로 정제하였다. 정제물에 메탄올을 첨가하여 현탁세척하고 침전물을 여과하여 수득하였다. 여과물을 감압하에서 건조함으로써 표제 화합물 (15)를 583 mg 얻었다.

[0649] (공정 5: PBQ3.1의 합성)

[0650] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (15)(329 mg, 1.00 mmol)의 디클로로메탄 용액(5.0 ml)을 -40℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(0.1M 디클로로메탄 용액, 5.00 ml, 5.00 mmol)를 적하하였다. 반응액을 5℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에 1N 수산화나트륨 수용액 및 탄산수소나트륨을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화한 후, 유기층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름/메탄올 = 99/1 → 17/1)로 정제하였다. 정제물에 메탄올을 첨가하여 현탁세척하고 침전물을 여과하였다. 여과물을 감압하에서 건조함으로써 PBQ3.1을 147 mg 얻었다.

[0651] PBQ3.1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.70 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.16 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.70 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.16 Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.16 Hz, 2.75 Hz, 1H), 7.13 (d, J=16.03 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.05 (d, J=16.03 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.70 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H).

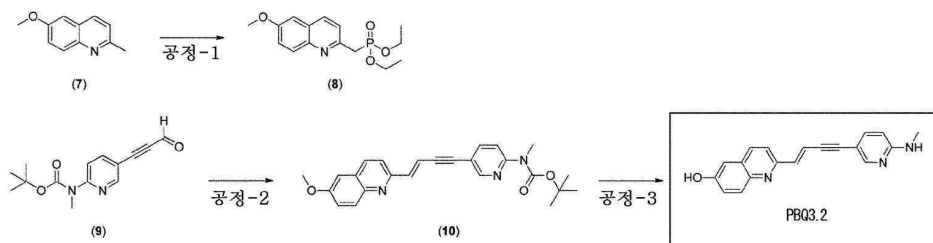
[0652] (합성 실시예 29)

[0653] ((E)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)퀴놀린-6-올 (PBQ3.2)의 합성)

[0654] PBQ3.2를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0655] [화학식 62]

합성 반응도식



[0656]

[0657] (공정 1: 화합물 (8)의 합성)

[0658] 아르곤 분위기하에서, 6-메톡시-2-메틸퀴놀린(7)(43.0 g, 248 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(600 ml)을 -70℃까지 냉각시킨 후, tert-부틸리튬(1.61M 헥산 용액, 200 ml, 322 mmol)을 적하하였다. 반응액을 1시간 교반하고 클로로인산디에틸(59.9 g, 347 mmol)을 적하하였다. 반응액을 1시간 교반하고 물을 첨가하여 밤새 교반한 후, 반응액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 다음, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 아세트산에틸 → 아세트산에틸/메탄올 = 19/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (8)을 27.2 g 얻었다.

[0659] (공정 2: 화합물 (10)의 합성)

[0661] *아르곤 분위기하에서, 화합물 (8)(928 mg, 3.00 mmol)의 테트라히드로푸란(30 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화나트륨(60% 오일, 144 mg, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반한 후, 화합물 (9)(937 mg, 3.60 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 40℃까지 승온시키고, 원료의 소실 후, 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를

감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 7/1 → 3/1)로 정제함으로서 표제 화합물 (10)을 580mg 얻었다.

[0662] (공정 3: PBQ3.2의 합성)

[0663] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (10)(575 mg, 1.38 mmol)의 디클로로메탄 용액(7.0 ml)을 -40℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0M 디클로로메탄 용액, 11.1 ml, 11.1 mmol)를 적하하였다. 반응액을 5℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에 1N 수산화나트륨 수용액 및 탄산수소나트륨 수용액을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화한 후, 침전물을 여과하였다. 여과물을 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름/메탄올 = 99/1 → 19/1)로 정제하였다. 정제물에 메탄올을 첨가하여 현탁세척하고, 침전물을 여과하여 수득하였다. 여과물을 감압하에서 건조함으로서 PBQ3.2를 110 mg 얻었다.

[0664] PBQ3.2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.29 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.70 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.16 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.70 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.70 Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.16 Hz, 2.75 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.11 (d, J=16.03 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.04 (d, J=16.03 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.70 Hz, 1H), 2.80 (d, J=4.58 Hz, 3H).

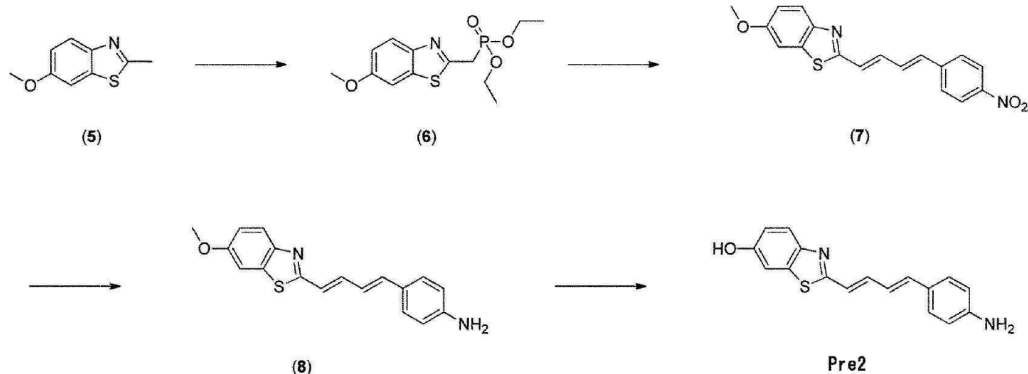
[0665] (합성 실시예 30)

[0666] (2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 (pre2)의 합성)

[0667] pre2를 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0668] [화학식 63]

합성 반응도식



[0669]

[0670] (공정 1: 화합물 (6)의 합성)

[0671] 아르곤 분위기하에서, 디이소프로필아민(5.06 g, 50.0 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(75 ml)을 -50℃까지 냉각시킨 후, n-부틸리튬(1.6M 헥산 용액, 31.2 ml, 50.0 mmol)을 적하하였다. 반응액을 -65℃까지 냉각시키고, 6-메톡시-2-메틸벤조티아졸(5)(4.48 g, 25.0 mmol)의 테트라히드로푸란(25 ml)용액을 적하하였다. 원료의 소실 후, 반응액을 100 ml의 1M 염화수소 용액에 첨가하고 유기층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수황산 나트륨으로 건조하고 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름)로 정제함으로서 표제 화합물 (6)을 6.30 g 얻었다.

[0672] (공정 2: 화합물 (7)의 합성)

[0673] 아르곤 분위기하에서, 화합물(6)(380 mg, 1.21 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(10 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화 나트륨(60% 오일, 48 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반한 후, 4-니트로 신남알데히드(180 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 원료의 소실 후, 반응액을 물에 첨가하여 교반하고 침전물을 여과하였다. 여과물에 톨루엔을 첨가하여 용매를 감압하에서 증류하여 제거하고 클로로포름으로 현탁세척하였다. 침전물을 여과하여 감압하에서 건조함으로서 표제 화합물 (7)을 275 mg 얻었다.

[0674] (공정 3: 화합물 (8)의 합성)

[0675] 화합물 (7)(271 mg, 0.80 mmol)의 에탄올 용액(5.1 ml)에, 아세트산(5.1 ml), 철(212 mg, 3.80 mmol) 및 12N

염산(1.1 ml)을 부가하여 밤새 교반하였다. 반응액을 수산화나트륨 수용액에 얼음냉각하에서 적하하고 클로로포름을 첨가한 후, 반응액을 여과하였다. 여과액을 클로로포름으로 추출하고 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름)로 정제함으로써 표제 화합물 (8)을 165 mg 얻었다.

[0676] (공정 4: 2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 (pre2)의 합성)

[0677] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (8)(160 mg, 0.52 mmol)의 디클로로메탄 용액(2.6 ml)을 -78℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0M 디클로로메탄 용액, 2.60 mL, 2.60 mmol)를 적하하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에 1N 수산화나트륨 수용액을 얼음냉각하에서 첨가하여 알칼리성으로 한 후, 여과하였다. 여과액에 1N 염산 및 탄산수소나트륨을 첨가하여 중화하고 침전물을 여과하였다. 여과물에 클로로포름을 첨가하여 현탁세척하고, 침전물을 여과하였다. 여과물에 메탄올을 첨가하여 현탁세척하고 침전물을 여과하였다. 여과물을 감압하에서 건조함으로써 표제 화합물을 120 mg 얻었다.

[0678] pre2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 2.29 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.70 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=16.03 Hz, 9.16 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.70 Hz, 2.29 Hz, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 6.81 (d, J=16.03 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.70 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H)

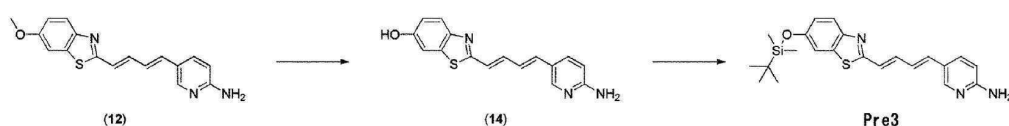
[0679] (합성 실시예 31)

[0680] (5-((1E,3E)-4-(6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민 (pre3)의 합성)

[0681] pre3을 하기 합성 반응도식을 따라 합성하였다.

[0682] [화합식 64]

합성 반응도식



[0683]

[0684] (공정 1: 화합물 (14)의 합성)

[0685] 아르곤 분위기하에서, 화합물(12)(184 mg, 0.57 mmol)의 디클로로메탄 용액(2.9 ml)을 -78℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0M 디클로로메탄 용액, 2.85 ml, 2.85 mmol)를 적하하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액에 1N 수산화나트륨 수용액 및 탄산수소나트륨을 얼음냉각하에서 첨가하여 중화하고 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 물로 현탁세척하였다. 침전물을 여과하고 감압하에서 건조함으로써 표제 화합물 (14)를 154 mg 얻었다.

[0686] (공정 2: 5-((1E,3E)-4-(6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민 (pre3)의 합성)

[0687] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (14)(90.0 mg, 0.305 mmol)의 디메틸설폭시드 용액(2.58 ml)에, 이미다졸(72.6 mg, 1.066 mmol) 및 t-부타디메틸클로로실란(73.5 mg, 0.489 mmol)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 100/7)로 정제함으로써 표제 화합물을 52 mg 얻었다.

[0688] pre3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.04 (d, J=2.29 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.70 Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.29 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=15.57 Hz, 10.08 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.70 Hz, 2.75 Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 6.86 (d, J=15.57 Hz, 1H), 6.85 (d, J=15.57 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.70 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)

[0689] (합성 실시예 32)

[0690] (2-((1E,3E)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에틸-6-히드록시벤조[d]티아졸-3-이움 (pre6)의 합성)

성)

[0691] 상기 합성 실시예 5 및 PBB5의 합성방법과 유사한 방법으로 합성하였다.

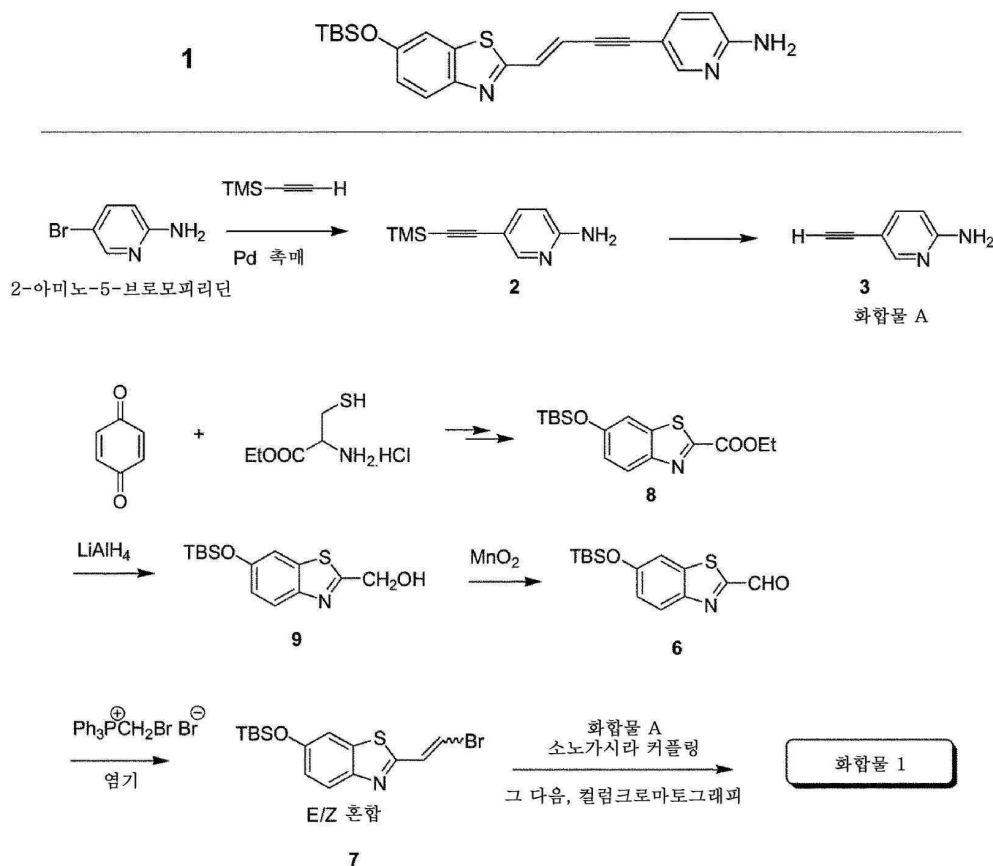
[0692] (합성 실시예 33)

[0693] ((E)-5-(4-(6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조[d]티아졸-2-일)부타-3-엔-1-이닐)피리딘-2-아민 (pre11)의 합성)

[0694] pre11을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0695] [화학식 65]

합성 반응도식



[0696]

[0697] (공정 1: 6-(t-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-카르복실산에틸 (8)의 합성)

[0698] 6-히드록시벤조티아졸-2-카르복실산에틸(1.27 g, 5.69 mmol) 및 이미다졸(0.5 g, 7.34 mmol)의 DMF(10 ml)용액에, t-부틸디메틸클로로실란(0.94 g, 6.2 mmol)의 DMF(3 ml)용액을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반한 후, 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 물로 세척 후, 무수황산나트륨으로 건조하고, 용액을 감압증류하여 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 6-(t-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-카르복실산에틸을 갈색의 액체로서 얻었다(0.97 g, 2.9 mmol).

[0699] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 4.54 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)

[0700] (공정2: [6-(t-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-일]메탄올 (9)의 합성)

[0701] 수소화암모늄리튬(87 mg, 2.3 mmol)의 THF(20 ml)용액을 -15℃로 냉각시키고, 6-(t-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-카르복실산에틸(0.77 g, 2.3 mmol)의 THF(10 ml)용액을 적하하였다. 같은 온도에서 약 1시간 교반한 후, 수소화암모늄리튬(72.5 mg, 1.91 mmol)을 첨가하고, 추가로 30분간 더 교반하였다. 물(0.16 ml)을 첨가하고 일정시간 교반한 후, 5M 수산화나트륨 수용액(0.16 ml), 이어, 물(0.48 ml)을 첨가하고 교반 후 셀라이트를 이용하여 불용물을 여과하여 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정

제하여 [6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-일]메탄올을 갈색의 액체로서 얻었다(0.22 g, 0.74 mmol).

[0702] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 5.05 (br s, 2H) 2.78 (br s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)

[0703] (공정 3: 6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-카르보알데히드 (6)의 합성)

[0704] [6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-일]메탄올(0.22 g, 0.74 mmol)의 디클로로메탄(30 ml)용액에, 이산화망간 분말(1.2 g)을 첨가하고 40℃에서 2.5시간, 실온에서 16시간 교반하였다. 셀라이트를 이용하여 불용물을 여과하여 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-카르보알데히드를 갈색의 액체로서 얻었다(71.0 mg, 0.242 mmol).

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.11 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 1.01 (s, 9H), 0.27 (s, 6H)

[0706] (공정 4: 2-[(*E*)-2-브로모에테닐]-6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸 (7)의 합성)

[0707] 브롬화(브로모메틸)트리페닐포스포늄(48.2 mg, 0.11 mmol)을 THF(안정제로서 BHT를 포함한다. 3 ml)에 현탁하고, -78℃로 냉각시켜 *n*-부틸리튬(1.6M 헥산 용액, 0.15 ml)를 첨가하고 1시간 교반하였다. 이어, 6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-카르보알데히드(20.2 mg, 0.0688 mmol)의 THF(2 ml)용액에 첨가하고 -78℃에서 약 30분, 0℃에서 약 1.5시간 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액(3 ml)을 첨가하여 10분간 교반하고, 물, 아세트산에틸을 첨가하여 분액하였다. 유기층을 포화식염수로 세척 후, 무수황산나트륨으로 건조하여 감압하에서 농축한 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 2-[(*E*)-2-브로모에테닐]-6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸과 BHT의 혼합물을 황색의 액체로서 얻었다(7.0 mg). $^1\text{H-NMR}$ 의 시그널 강도비율로부터 BHT와 표제 화합물의 함유량을 산출하면, 표제 화합물은 약 5.5 mg(0.015 mmol)포함되어 있다고 추측된다.

[0708] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.00(dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)

[0709] (공정 5: (*E*)-5-(4-(6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸-2-일)-3-부텐-1-이닐)피리딘-2-아민 (1)의 합성)

[0710] 2-[(*E*)-2-브로모에테닐]-6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸과 BHT의 혼합물(18.1 mg, 2-[(*E*)-2-브로모에테닐]-6-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)벤조티아졸 13.5 mg 을 포함한다), 2-아미노-5-에틸닐피리딘(8.7 mg, 0.074 mmol), 요오드화제1구리(0.7 mg) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(2 mg)을 THF(1 ml)와 트리에틸아민(1 ml)의 혼합액에 첨가하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 아세트산에틸을 첨가한 후, 불용물을 여과하여 제거하고 여과액을 감압하에서 농축한 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물과 이의 (*Z*)-이성체의 혼합물을 황갈색 어모퍼스 고체로서 얻었다(9.4 mg). E/Z = 약 85/15($^1\text{H-NMR}$).

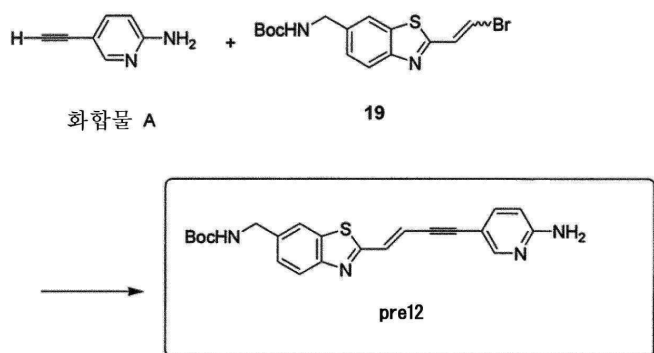
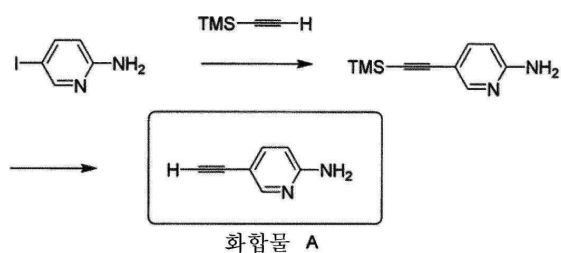
[0711] pre11: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.24 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.73 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=8.4$ Hz, 0.4 Hz), 4.70 (s, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)

[0712] (합성 실시예 34)

[0713] ((*E*)-*tert*-부틸(2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-일)메틸카르바메이트 (pre12)의 합성)

[0714] pre12을 하기 합성 반응도식에 따라 합성하였다.

[0715] [화학식 66]



[0716]

[0717] 2-아미노-5-에티닐피리딘(화합물 A)을, 2-아미노-5-요오드피리딘으로부터 상기 반응도식에 나타내는 바와 같이 합성하였다.

[0718] 2-아미노-5-에티닐피리딘(화합물 A)(0.14 g, 1.2 mmol)와 2-((E)-2-브로모에테닐)-6-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조티아졸(0.22 g, 0.60 mmol)로부터, 상기 합성 실시예 33의 공정 5와 동일한 순서로 표제 화합물을 얻었다(181.7 mg, 0.447 mmol).

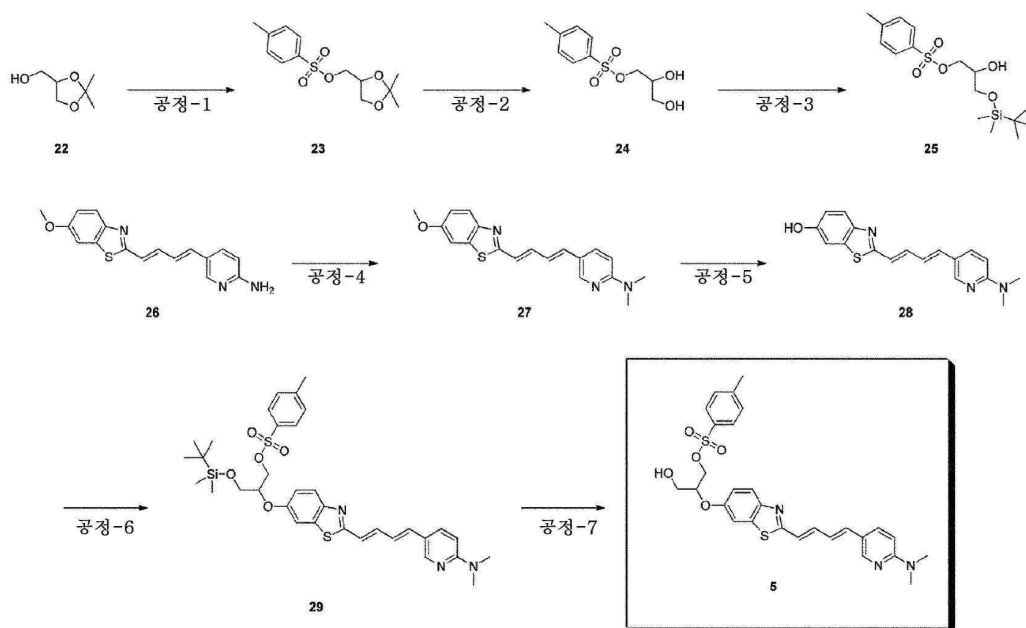
[0719] Pre12: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=8.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.9 (br, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0720] (합성 실시예 35-1)

[0721] (2-(2-((1E,3E)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)-2-히드록시메틸-에틸 4-메틸벤젠설포네이트의 합성)

[0722] [화학식 67]

합성 반응도식



[0723]

[0724] (공정 1: 화합물(23)의 합성)

[0725] 아르곤 분위기하에서, 2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-메탄올 (22)(1322 mg, 10.0 mmol)의 디클로로메탄 용액(10 ml)에, 피리딘(7910 mg, 100.0 mmol)을 첨가하여 얼음냉각한 후, p-염화톨루엔설폰닐(p-toluenesulfonylchloride)(2860 mg, 15.0 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(12 mg, 0.10 mmol)을 첨가하여 교반하였다. 원료의 소실 후, 반응액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염산수용액, 탄산수소나트륨수용액 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거함으로써 표제 화합물 (23)을 2560 mg 얻었다.

[0726] (공정 2: 화합물 (24)의 합성)

[0727] 화합물 (23)(1432 mg, 5.00 mmol)의 메탄올 용액(7.5 ml)에, 4N 염산/디옥산(2.5 ml)을 첨가하여 교반하였다. 원료의 소실 후, 반응액을 감압하에서 증류하여 제거하고, 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 1/4 → 아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물 (24)을 1027 mg 얻었다.

[0728] (공정 3: 화합물 (25)의 합성)

[0729] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (24)(985 mg, 4.00 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(4.0 ml)에, 이미다졸(272 mg, 4.00 mmol)을 첨가하여 얼음냉각하였다. 반응액에, t-부틸디메틸클로로실란(603 mg, 4.00 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(4.0 ml)을 적하하였다. 원료의 소실 후, 반응액에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 유기층을 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 7/1 → 4/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (25)을 1182 mg 얻었다.

[0730] (공정 4: 화합물 (27)의 합성)

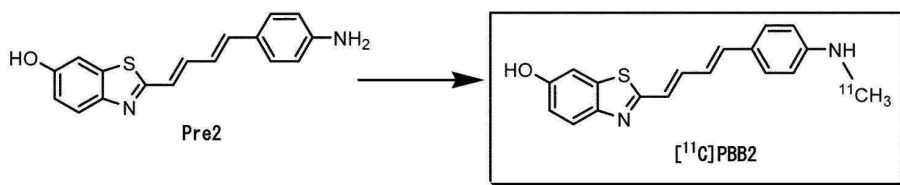
[0731] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (26)(이전에 시제 보고서에서 합성)(696 mg, 2.25 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(11 ml)을 얼음냉각한 후, 수소화나트륨(60% 오일, 360 mg, 9.00 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온까지 승온시키고 30분간 교반하였다. 반응액을 얼음냉각하고 요오드화메틸(1277 mg, 9.00 mmol)을 첨가한 후, 반응액을 실온까지 승온시켰다. 원료의 소실 후, 반응액을 물에 첨가하여 교반하고 침전물을 여과하였다. 여과물을 컬럼크로마토그래피(전개용매: 클로로포름 → 클로로포름/메탄올 = 99/1)로 정제함으로써 표제 화합물 (27)을 554 mg 얻었다.

- [0732] (공정 5: 화합물 (28)의 합성)
- [0733] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (27)(550 mg, 1.63 mmol)의 디클로로메탄 용액(13 ml)을 -70℃까지 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(1.0M 디클로로메탄 용액, 16.3 mL, 16.30 mmol)를 적하하였다. 반응액을 9℃까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응액을 얼음냉각하고 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 중화한 후, 유기층을 감압하에서 증류하여 제거하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척한 후 감압하에서 건조함으로서 표제 화합물 (28)을 484 mg 얻었다.
- [0734] (공정 6: 화합물 (29)의 합성)
- [0735] 아르곤 분위기하에서, 화합물 (28)(323 mg, 1.00 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(10.0 ml)에, 화합물 (25)(721 mg, 2.00 mmol) 및 트리페닐포스핀(525 mg, 2.00mmol)을 첨가하여 얼음냉각하였다. 반응액에 아조디카르복실산 디이소프로필(404 mg, 2.00 mmol)을 적하하였다. 반응액을 실온으로 승온시키고 밤새 교반한 후, 반응액을 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸 = 3/1 → 1/2)로 정제함으로서 표제 화합물 (29)를 270 mg 얻었다.
- [0736] (공정 7: 화합물 (5)의 합성)
- [0737] 화합물 (29)(200 mg, 0.30 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(4.5 ml)에, 4N 염산/디옥산(1.5 ml)을 첨가하여 교반하였다. 원료의 소실 후, 반응액을 얼음냉각하고 탄산수소나트륨 수용액으로 중화한 후, 반응액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류하여 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(전개용매: 헵탄/아세트산에틸 = 1/1 → 1/4)로 정제함으로서 표제 화합물 (5)를 134 mg 얻었다.
- [0738] 화합물 (5): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.21 (d, J=2.29 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9.16 Hz, 2.29 Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.16 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.52 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=14.78 Hz, 10.08 Hz, 1H), 6.85-7.06 (m, 4H), 6.70 (d, J=9.16 Hz, 1H), 5.07 (t, J=5.50 Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).
- [0739] (합성 실시예 35-2)
- [0740] 3-(2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)-2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (pre21)의 합성
- [0741] 상기 합성 실시예 35-1과 동일한 방법에 따라 pre21을 합성할 수 있다.
- [0742] (합성 실시예 36)
- [0743] (E)-3-(2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)-2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (pre22)의 합성
- [0744] 상기 합성 실시예 22 내지 25와 유사한 방법에 따라 합성할 수 있다.
- [0745] (합성 실시예 37)
- [0746] tert-부틸 5-((1E,3E)-4-(6-(에톡시메톡시)벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-6-니트로피리딘-2-(메틸)카르바메이트 (pre23)의 합성
- [0747] 상기 합성 실시예 22 내지 25와 유사한 방법에 따라 합성할 수 있다.
- [0748] (합성 실시예 38)
- [0749] (E)-tert-부틸 5-(4-(6-(에톡시메톡시)벤조[d]티아졸-2-일)부타-3-엔-1-이닐)-6-니트로피리딘-2-일(메틸)카르바메이트 (pre24)의 합성
- [0750] 상기 합성 실시예 22 내지 25와 유사한 방법에 따라 합성할 수 있다.
- [0751] (합성 실시예 39)
- [0752] tert-부틸 5-((1E,3E)-4-(5-(에톡시메톡시)벤조푸란-2-일)부타-1,3-디에닐)-6-니트로피리딘-2-일(메틸)카르바메이트 (pre25)의 합성
- [0753] 상기 합성 실시예 22 내지 25와 유사한 방법에 따라 합성할 수 있다.

- [0754] (합성 실시예 40)
- [0755] (E)-tert-부틸 5-(4-(5-(에톡시메톡시)벤조푸란-2-일)부타-3-엔-1-이닐)-6-니트로피리딘-2-일(메틸)카르바메이트 (pre26)의 합성
- [0756] 상기 합성 실시예 22 내지 25와 유사한 방법에 따라 합성할 수 있다.
- [0757] (방사성 동위체 표식화 화합물의 합성)

- [0759] *(합성 실시예 41)
- [0760] (4-((1E,3E)-4-(벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-N-[¹¹C]메틸-N-메틸아닐린 ([¹¹C]PBB1)의 합성)
- [0761] 하기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로 [¹¹C]PBB1을 합성하였다.
- [0762] (합성 실시예 42)
- [0763] (2-((1E,3E)-4-(4-([¹¹C]메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([¹¹C]PBB2)의 합성
- [0764] [화학식 68]

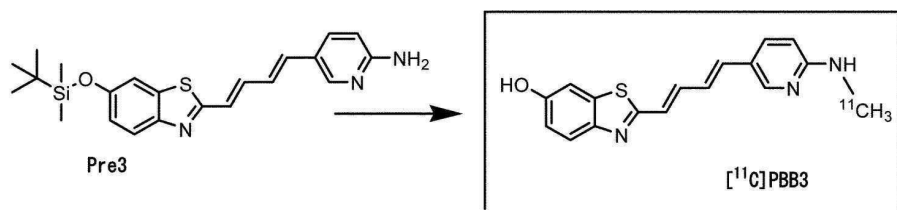
합성 반응도식



- [0765]
- [0766] [¹¹C]메틸트리플레이트(methyltriflate)를, 실온에서 2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 (pre2)(0.5 내지 0.8 mg)을 포함하는 아세톤 (500 ml)용액에 첨가하였다. 질소 분위기하에서, 80℃에서 아세톤을 제거하고, 70% 아세토니트릴 수용액(800 μl)을 첨가하였다. 혼합액을 HPLC 정제용 용기에 옮겼다 (HPLC: CAPCELL PAK C18컬럼, 10 mm×50 mm, SHISEIDO; 이동상, 아세토니트릴/물/트리에틸아민 = 700/300/1.6 ml/분). [¹¹C]PBB2에 해당하는 분획을 에탄올(300 μl) 중, 25% 아스코르브산(100 μl) 및 트윈 80(75 μl)을 포함하는 플라스크에 회수하고, 감압하에서 용매를 증류하여 제거하였다. 잔사를 생리식염수(3 ml, pH 7.4)에 용해하고, 주사용액으로서 [¹¹C]PBB2 (640 내지 1340 GBq)를 얻었다.

- [0767] (합성 실시예 43)
- [0768] (2-((1E,3E)-4-(6-([¹¹C]메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([¹¹C]PBB3)의 합성)
- [0769] [화학식 69]

합성 반응도식



- [0770]
- [0771] 요오드[¹¹C]메탄을, 실온에서 5-((1E,3E)-4-(6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민 (pre3)(1.5 내지 2 mg) 및 수산화칼륨(10 mg)을 포함하는 DMSO(300 μl)용액에 첨가하였다.

반응혼합액을, 125℃로 가열하고 5분간 유지하였다. 반응용기를 냉각 후, 테트라-n-부틸플루오르화암모늄 수화물(5 mg)의 수용액(600 μ l)을 첨가하고 보호기를 제거하였다. 그 다음, HPLC 용액(500 μ l)을 첨가하였다. 혼합액을 HPLC 정제용 용기에 옮겼다(HPLC: CAPCELL PAK C18컬럼, 10 mm×250 mm, 아세토니트릴/50 mM 포름산암모늄 = 4/6, 6 ml/분). [^{11} C]PBB3에 해당하는 분획을 에탄올(300 μ l) 중, 25% 아스코르브산(100 μ l) 및 트윈 80(75 μ l)을 포함하는 플라스크에 회수하고, 감압하에서 용매를 증류하여 제거하였다. 잔사를 생리식염수(3 ml, pH 7.4)에 용해하고 주사용액으로서 [^{11} C]PBB3 (970 내지 1990 GBq)을 얻었다.

[0772] (합성 실시예 44)

[0773] (2-((1E,3E)-4-(6-([^{11} C] 메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-5,6-디올 ([^{11} C]PBB4의 합성)

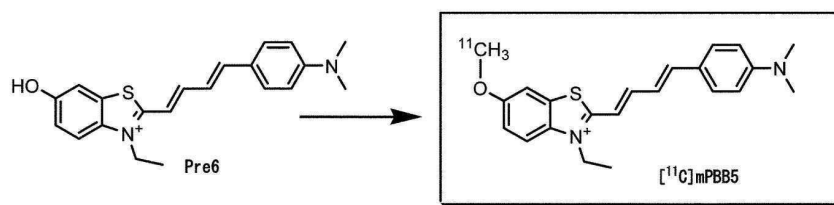
[0774] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로 [^{11} C]PBB4를 합성하였다.

[0775] (합성 실시예 45)

[0776] (2-((1E,3E)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에틸-6-[^{11} C]메톡시벤조[d]티아졸-3-이움 ([^{11} C]mPBB5)의 합성)

[0777] [화합식 70]

합성 반응도식



[0778]

[0779] 요오드[^{11} C]메탄올, -15℃에서 2-((1E,3E)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)부타-1,3-디에닐)-3-에틸-6-히드록시벤조[d]티아졸-3-이움 (pre6)(0.8 내지 0.9 mg) 및 수소화나트륨(0.3 mg)을 포함하는 DMF(300 μ l)용액에 첨가하였다. 반응혼합액을 80℃로 가열하고, 5분간 유지하였다. 60% 메탄올 수용액(800 μ l)을 첨가하고, HPLC 정제용 용기에 옮겼다. (HPLC: CAPCELL PAK C18컬럼, 10 mm×250 mm, 이동상, 메탄올/물/트리플루오로아세트산 = 600/400/0.1, 4 ml/분). [^{11} C]mPBB5에 해당하는 분획을, 에탄올(300 μ l) 중, 25% 아스코르브산(100 μ l) 및 트윈 80(75 μ l)을 포함하는 플라스크에 회수하고, 감압하에서 용매를 증류하여 제거하였다. 잔사를 생리식염수(3 ml, pH 7.4)에 용해하고, 주사용액으로서 [^{11} C]mPBB5 (300 내지 560 GBq)를 얻었다.

[0780] (합성 실시예 46)

[0781] ((E)-2-(4-(4-(N-[^{11} C] 메틸-N-메틸아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([^{11} C]PBB2.1)의 합성)

[0782] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법에 따라, Pre7로부터 [^{11} C]PBB2.1을 합성하였다.

[0783] (합성 실시예 47)

[0784] ((E)-2-(4-(4-([^{11} C] 메틸아미노)페닐)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([^{11} C]PBB2.2)의 합성)

[0785] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, Pre8로부터 [^{11} C]PBB2.2를 합성하였다.

[0786] (합성 실시예 48)

[0787] ((E)-2-(4-(6-(N-[^{11} C] 메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([^{11} C]PBB3.1)의 합성)

[0788] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법에 따라, [^{11} C]PBB3.1을 합성하였다.

[0789] (합성 실시예 49)

- [0790] ((E)-2-(4-(6-([¹¹C]메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([¹¹C]PBB3.2)의 합성)
- [0791] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, Pre11로부터 [¹¹C]PBB3.2를 합성하였다.
- [0792] (합성 실시예 50)
- [0793] ((E)-5-(4-(6-(아미노메틸)벤조[d]티아졸-2-일)부타-3-엔-1-이닐)-N-[¹¹C]메틸피리딘-2-아민 ([¹¹C]PBB3.2N)의 합성)
- [0794] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, Pre12로부터 [¹¹C]PBB3.2N을 합성하였다.
- [0795] (합성 실시예 51)
- [0796] (2-((1E,3E)-4-(4-아미노페닐)부타-1,3-디에닐)-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-5-올 ([¹¹C]코어 1 내지 4)의 합성)
- [0797] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]코어 1 내지 4를 합성하였다.
- [0798] (합성 실시예 52)
- [0799] (N-(4-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐)아세트아미드 ([¹¹C]코어 1 내지 5)의 합성)
- [0800] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]코어 1 내지 5를 합성하였다.
- [0801] (합성 실시예 53)
- [0802] (3-(4-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)페닐아미노)프로판-1-올 ([¹¹C]코어 1 내지 11)의 합성)
- [0803] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]코어 1 내지 11을 합성하였다.
- [0804] (합성 실시예 54)
- [0805] (4-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-N-이소프로필아닐린 ([¹¹C]코어 1 내지 15)의 합성)
- [0806] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]코어 1 내지 15를 합성하였다.
- [0807] (합성 실시예 55)
- [0808] (4-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)-N-(헵타-1,6-디엔-4-일)아닐린 ([¹¹C]코어 1 내지 20)의 합성)
- [0809] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]코어 1 내지 20를 합성하였다.
- [0810] (합성 실시예 56)
- [0811] (N-(5-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일)아세트아미드 ([¹¹C]코어 2 내지 9)의 합성)
- [0812] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]코어 2 내지 9를 합성하였다.
- [0813] (합성 실시예 57)
- [0814] (3-(5-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[¹¹C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-일아미노)프로판-1-올 ([¹¹C]코어 2 내지 10)의 합성)

- [0815] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [^{11}C]코어 2 내지 10을 합성하였다.
- [0816] (합성 실시예 58)
- [0817] (N,N-디알킬-5-((1E,3E)-4-(5-메톡시-6-[^{11}C]메톡시벤조[d]티아졸-2-일)부타-1,3-디에닐)피리딘-2-아민 ([^{11}C]코어 2 내지 14)의 합성)
- [0818] 상기 합성 실시예 45에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [^{11}C]코어 2 내지 14를 합성하였다.
- [0819] (합성 실시예 59-1)
- [0820] (1-[^{18}F]플루오로-2-(2-((1E,3E)-4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)-히드록시메틸-에탄 ([^{18}F]F0-PBB3 유사체)의 합성)
- [0821] F0-PBB3 유사체의 합성중간체 (표 2 참조)로부터 [^{18}F]F0-PBB3 유사체를 합성할 수 있다.
- [0822] (합성 실시예 59-2)
- [0823] (1-[^{18}F]플루오로-3-(2-((1E,3E)-4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)프로판-2-올 ([^{18}F]F0-PBB3)의 합성)
- [0824] Pre21로부터 [^{18}F]F0-PBB3을 합성할 수 있다.
- [0825] (합성 실시예 60)
- [0826] ((E)-1-[^{18}F]플루오로-3-(2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-일옥시)프로판-2-올 ([^{18}F]F0-PBB3.2)의 합성)
- [0827] (합성 실시예 61)
- [0828] (2-((1E,3E)-4-(2-[^{18}F]플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([^{18}F]F1-PBB3)의 합성)
- [0829] Pre23로부터 [^{18}F]F0-PBB3.2를 합성할 수 있다.
- [0830] (합성 실시예 62)
- [0831] ((E)-2-(4-(2-[^{18}F]플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조[d]티아졸-6-올 ([^{18}F]F1-PBB3.2)의 합성)
- [0832] Pre24로부터 [^{18}F]F1-PBB3.2를 합성할 수 있다.
- [0833] (합성 실시예 63)
- [0834] (2-((1E,3E)-4-(2-[^{18}F]플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)벤조푸란-5-올 ([^{18}F]F1-PBBf3)의 합성)
- [0835] Pre25로부터 [^{18}F]F1-PBBf3을 합성할 수 있다.
- [0836] (합성 실시예 64)
- [0837] ((E)-2-(4-(2-[^{18}F]플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)벤조푸란-5-올 ([^{18}F]F1-PBBf3.2)의 합성)
- [0838] Pre26로부터 [^{18}F]F1-PBBf3.2를 합성할 수 있다.
- [0839] (합성 실시예 65)

- [0840] (2-((1E,3E)-4-(6-(N-[¹¹C]메틸-N-메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)퀴놀린-6-올 ([¹¹C]PBQ3.0)의 합성)
- [0841] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]PBQ3.0을 합성하였다.
- [0842] (합성 실시예 66)
- [0843] (2-((1E,3E)-4-(6-(N-[¹¹C]메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1,3-디에닐)퀴놀린-6-올 ([¹¹C]PBQ3)의 합성)
- [0844] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]PBQ3을 합성하였다.
- [0845] (합성 실시예 67)
- [0846] (E)-2-(4-(6-(N-[¹¹C]메틸-N-메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)퀴놀린-6-올 ([¹¹C]PBQ3.1)의 합성)
- [0847] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]PBQ3.1을 합성하였다.
- [0848] (합성 실시예 68)
- [0849] ((E)-2-(4-(6-(N-[¹¹C]메틸아미노)피리딘-3-일)부타-1-엔-3-이닐)퀴놀린-6-올 ([¹¹C]PBQ3.2)의 합성)
- [0850] 상기 합성 실시예 42 및 43에 나타내는 방법과 동일한 방법으로, [¹¹C]PBQ3.2를 합성하였다.
- [0851] (생물학적 실시예)
- [0852] (화합물 및 시약)
- [0853] BSB 및 FSB를, Doujindo사로부터 구입하였다. PIB 및 FDDNP를, ABX사로부터 구입하였다. 디메틸아미노-스티릴-벤조티아졸 및 티오플라빈-T를, Sigma-Aldrich사로부터 구입하였다. 티오플라빈-S를, Waldeck사로부터 구입하였다. BF-227, BF-158, THK523, 및 BF-189(N-메틸-4-[6-(퀴놀린-2-일)헥사-1,3,5-트리에닐]아닐린)는 동북대학(TOHOKU UNIVERSITY)으로부터 제공받았다. PBB5, BTA-1, BF-170, 및 커큐민을 포함하는 다른 β-병풍구조(β-sheet) 결합 화합물을, Sigma-Aldrich사로부터 구입하였다. 시아닌, 피리딘, 피리디늄, 벤조티아졸, 옥사진, 티오닌 및 폴리페놀을 포함하는 잠재적인 아밀로이드 리간드를 상업적으로 구입하였다. 디메틸설폭시드(DMSO)를 Sigma-Aldrich사로부터 구매하였다. 다른 화학시약을 상업적으로 구매하였다.
- [0854] (동물 모델)
- [0855] 마우스 프리온단백질 프로모터(PrP)에 의해 구동되는 FTDP-17 P301S 변이를 갖는 사람 T34(N-말단삽입 1개를 갖는 4개의 반복 타우 동형단백질)헤테로 Tg마우스(PS19마우스라고도 함)를 펜실바니아 대학으로부터 제공받았다. PS19마우스를 C57BL/6 백그라운드에 역교배(backcross)하였다. PS19마우스는, Yoshiyama, Y. et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. Neuron 53, 337-351 (2007).를 참고하기 바란다. 모든 마우스를 「National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」 및 본 발명자들의 시설 가이드라인에 따라 관리 및 취급을 수행하였다. 본 동물실험의 프로토콜은, 방사선의약품융합연구소의 동물실험 위원회(Animal Ethics Committees)에 의해 인증되어 있다.
- [0856] (해부 뇌조직)
- [0857] 사후의 사람 뇌를, 알츠하이머병(AD)환자, 파킨슨병 환자, 진행성핵상성마비 환자, 대뇌피질기저핵변성증 환자, 및 유비퀴틴 양성 타우 음성 봉입체를 갖는 전두측두엽 변성 환자에 대해 수행된 부검으로부터 얻었다. 조직을 10% 중성완충포르말린으로 고정하고, 파라핀 블록에 넣었다. 또한, 마우스로부터 뇌를 채취하고, 4% 파라포름알데히드를 포함하는 인산완충액으로 고정하였다. 상기 조직샘플을 30% 수크로오스를 포함하는 인산완충액으로 동결보호하고, 크라이오스탯(cryostat) (HM560; Carl Zeiss)내에서 슬라이스하였다.
- [0858] (생물학적 실시예 1)
- [0859] (인비트로에서의 형광정량적 결합 분석법)
- [0860] Aβ 40섬유를, 합성펩타이드(Peptide Institute)를 37℃에서 72시간 배양하여 얻었다. 제조합 T40단백질을, 0.1 mg/ml의 헤파린과 함께, 37℃에서 72시간 배양하여 섬유화하였다. 합성 Aβ 펩타이드(Peptide Institute)를, 인산완충생리식염수(PBS; pH 7.4)에, 최종농도가 100 μM이 되도록 용해하고, 37℃에서 72시간 배양하였다. 얻어

진 용액을, 50 μ M에 희석하고, 동량의 화합물(0 내지 0.5mM, 1% DMSO를 포함하는 PBS)을 첨가하였다. 37°C에서 1시간 반응시킨 후, 샘플을, 마이크로플레이트 분광기(Safire; Tecan)로 평가하였다. 사람 T40을, 대장균DE3균주에서 발현시키고, 정제하여 30 mM Tris-HCl 완충액(pH 7.5)에 대해서 투석하였다. 역상 HPLC로 분리한 제조합 타우 단백질(1 mg/ml)을, 헤파린(0.1 mg/ml)을 포함하는 30 mM Tris-HCl 완충액 중, 37°C에서 72시간 자기중합시켰다. 그 다음, 타우 섬유(1 μ M)를, 동량의 본원 발명의 화합물과 반응시켜 A β 40으로의 결합분석과 동일하게 평가하였다. 형광정량적 데이터에 대한 결합 포화곡선 및 패러미터 측정법을, Prism 소프트웨어(GraphPad)를 이용하여 수행하였다.

(결과)

타우병변에 대한 PBB1 및 PBB5의 높은 친화성은, 시험 튜브내에 구축한 A β 및 타우 필라멘트를 이용한 형광분석에 의해 밝혀냈다.

(표 3)

표: 합성A β 펩타이드 및 제조합 타우 단백질 회합체에 대한 형광 및 결합특성

화합물	λ_{ex} & λ_{em} (nm)		EC ₅₀ (nM)		EC ₅₀ (A β) / EC ₅₀ (타우)
	A β 40	T40	A β 40	T40	
티오플라빈 -T	445 & 495	445 & 485	1,463 $\pm$ 459	818 $\pm$ 231	1.8
PBB5	635 & 685	630 & 685	1,217 $\pm$ 850	126 $\pm$ 67	9.7
PBB1	440 & 565	515 & 565	4,109 $\pm$ 764	402 $\pm$ 352	10.2

표 중, λ_{ex} 및 λ_{em} 은, A β 40 및 T40(441 아미노산 잔기로 이루어진 가장 긴 타우 동형단백질)중합체에 결합한 화합물의 형광현미경 측정에 있어서, 각각 최적 여기 및 검출파장이다. EC₅₀(평균 $\pm$ SE)은, 포화점에서의 최대 형광강도가 반감을 나타내는 화합물의 유효농도이다. T40원섬유의 EC₅₀에 대한 A β 40 원섬유의 EC₅₀의 비를, 표 중의 가장 오른쪽란에 나타내었다.

(생물학적 실시예 2)

(인비트로 및 엑소비보 형광현미경 측정, 및 엑소비보 다광자 이미징)

환자의 뇌로부터의 6 μ m의 파라핀 절편, 및 마우스 뇌의 20 μ m의 동결 절편을 실온에서 1시간, 50% 에탄올에 용해한 10⁻³%의 화합물(PIB, BF-158, FDDNP, BF-227, PBB1, PBB2, PBB3, PBB4, PBB5, 커큐민, FSB, 티오플라빈-S, 또는 BF-189)로 염색하였다. 이들 화합물로부터의 형광 시그널의 이미지 화상을 비레이저(BZ-9000; Keyence Japan) 및 공초점 레이저(FV-1000; Olympus)현미경을 이용하여 넣었다. 공초점 이미징에 있어서, 여기/발광파장(nm)을, 각 화합물에 대해서, 다음과 같이 최적화하였다: 405/420-520(PBB3, FSB, PIB, BF-227, BF-158, FDDNP, 티오플라빈-S), 488/520 내지 580(PBB2, PBB4), 515/530 내지 630 (PBB1, 커큐민), 및 635/645 내지 720(PBB5, BF-189, DM-POTEB). 계속해서, 시험샘플 및 인접하는 절편을, 항원부활화를 위해 오토클레이브로 처리하고, AT8(Endogen) 및 항A β N3(pE)(파이로글루타메이트화 A β 3-x)다중클론항체로 면역염색하고, 상기 현미경을 이용하여 분석하였다. 엑소비보이미징을 위해, 10 내지 12개월령의 PS19 및 비Tg WT마우스를, 1.5%(v/v)이소플루레인으로 마취하고, 1 mg/kg PBB1 내지 4, 0.1 mg/kg PBB5, 또는 10 mg/kg FSB를 미정맥에 투여하였다. 투여 60분 후에, 상기 마우스를 참수하였다. 뇌 및 척수 조직을 샘플링하고, 크라이오스탯(HM560)내에서 두께 10 μ m의 박편으로 잘랐다. 상기 절편을 현미경을 이용하여 이미지화하고, FSB 또는 AT8로 표식하여 재차 현미경으로 화상을 얻었다.

엑소비보 다광자 이미징을 이하와 같이 수행하였다. PS19마우스에, 20% DMSO를 포함하는 100 μ l 생리식염수에 용해한 1 mg/kg PBB2 및 PBB4를 정맥내 주사하고, 투여 60분 후에 뇌 및 척수를 적출하였다. 그 다음, 척수샘플을, 다광자 레이저 수광 이미징 시스템을 이용하여, 펄스 레이저(Mai Tai; Spectra-Physics)로부터 800 nm 여기로 발생하는 이광자 형광으로 시험하였다. 검출파장을 540 내지 590 nm로 하였다.

(결과)

- [0871] 도 1 및 도 2에, 노인반점 및 타우병변을 포함하는 AD뇌, 및 타우 응집을 특징으로 하지만, 노인반점이 없는 비AD 타우병증 뇌 절편의 형광화상을 나타낸다. PBB1 내지 5는, AD뇌에 있어서, NFT, neuropil threads, 및 노인반점 주위의 신경돌기(plaque neurite)를 강하게 표식하고(도 1), 또한 피크체(Pick bodies) 및 진행성핵상성마비(PSF) 및 대뇌피질기저핵변성증(CBD)에서의 신경 및 신경교섬유성 병변(glial fibrous lesions)등의 비AD 타우병증의 타우 응집체도 강하게 표식하였다(도 2). 반면에, PBB1 내지 5이외의 화합물에서는, 이들의 표식은 불충분하였다(도 1 및 도 2). 또한, 종래의 아밀로이드 색소 티오플라빈-S 및 FSB는, 혈액뇌관문을 통과하는 것이 곤란하다고 알려져 있다(Zhuang, Z.P.Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. J. Med. Chem. 44, 1905-1914 (2001).).
- [0872] 도 3A에, PBB1 내지 5를 이용한 PS19마우스에서의 NFT유사 타우 봉입체의 인비트로 및 엑소비보 표식의 결과를 나타낸다. 비AD 타우병증뇌의 타우병변의 형광표식의 결과와 동일하게, PS19마우스의 뇌간(brainstem) 및 척수 중의 NFT유사 봉입체는, PBB1 내지 5에 의해 명확하게 인식되었지만, 지금까지 PET이미징에 사용되었던 다른 화합물로는 인식되지 않았다(도 3A의 a). 엑소비보의 표식에 있어서, FSB는, PS19마우스의 타우 축적물로의 결합을 나타냈지만(도 3A의 b), 이를 위해서는 많은 투여량이 필요했다. 이들의 관찰 결과와 일치하고, 엑소비보 샘플의 이광자 레이저 스캐닝 형광현미경 검사결과는, PS19마우스 척수블럭이 PBB2 및 PBB4로 표식된 것을 나타내었다(도 3A의 b의 하단). 상기에서 나타내는 이들의 결과는, PBB 화합물이 혈액뇌관문 및 세포막을 충분히 투과할 수 있다는 것을 나타내고 있다.
- [0873] 다른 화합물에 대해서도, 상기에서 설명한 PBB1 내지 5에 대해서 수행한 실험과 동일한 인비트로 실험을 수행하여 같은 결과를 얻었다. 상기 결과를 도 3B에 나타낸다.
- [0874] (생물학적 실험에 3)
- [0875] (마우스 생체에서의 타우 축적의 비침습적 근적외선 형광 이미징)
- [0876] (인비보 및 엑소비보 펄스 레이저 스캔 이미징)
- [0877] 이소플루레인으로 마취한 12개월령 비Tg WT 및 타우 Tg마우스의 비침습적 스캔을, 소동물용 형광 이미징장치(small animal-dedicated optical imager(eXplore Optix;ART)를 이용하여 수행하였다. 형광을 635-nm펄스 레이저 다이오드(레이저 출력, 25 내지 125 mW, 각 실험에 의한 조절; 레이저 반복 비율, 80 MHz;펄스폭 ~ 100 p s)로 생성시키고, 650-nm 롱 패스필터 및 고속응답 광전자 증배관으로 검출하였다. 각 실험마다, 두부 윗면과 검출기 사이의 거리를, 토대의 정밀 수직이동 및 측면 카메라로 일정하게 유지하였다. 마우스에 20% DMSO를 포함하는 100 μ l 생리식염수에 용해한 0.1 mg/kg PBB5를 정맥내 주사하고, 마우스의 두부를 1.0 mm의 보폭 및 스캔 위치당 0.1 내지 0.3초의 TPSF 적분시간(각 스캔마다 최적화)로 스캔하였다. 다이내믹 이미지는, 240분에 걸쳐 실시하고, 베이스라인(투여 전), 및 주사 후, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 360분에서의 복수의 스캔으로 구성된다. 형광강도는 레이저 출력 및 적분 시간에 따라, 각 스캔 간으로 표준화하였다. 각 스캔 위치에 대해, TPSF곡선을 얻어 지수곡선에 적합한 시간정수를 산출하였다. 또한, ROI-베이스 분석을, 전두엽, 뇌간 및 경수에 해당하는 두부에 대해 수행하였다. 이들 동물의 뇌를, 인비보 분석 후에 적출하고, 4% 파라포름알데하이드로 고정하여 두께 20 μ m의 동결 절편을 FSB 및 AT8로 염색하였다.
- [0878] (결과)
- [0879] 도 4a는, 인비보 레이저 근적외선 형광화상을 나타낸다. 기준 자기 형광시그널(중앙 패널)을, 면도한 비Tg WT마우스 두부의 가시광(왼쪽 패널)화상상에 겹쳤다. 전두피질(FC), 뇌간(BS) 및 경수(SC)의 위치에, 타원형 관심영역(ROI)을 설정하였다(오른쪽 패널). 도 4b는, 12개월령 WT마우스(상단) 및 PS19마우스(하단)에서의 PBB5(0.1 mg/kg)정맥내 투여 전, 30분 후, 및 240분 후의 형광강도의 맵을 나타낸다. 강도 맵은, PBB5주사 30분 후의 FC ROI값에 의해 표준화하였다. 근적외형광은, PBB5의 투여 직후에 현저히 증가하고, 30분에서 PS19마우스의 뇌간 및 척수 ROI에서의 형광강도는, WT마우스의 강도를 넘어섰다. 또한, 240분 이상에서도, PS19마우스에서의 뇌간 및 척수에, PBB5시그널이 관찰되었다.
- [0880] 도 4c 내지 e는, WT마우스(흰색: n = 7) 및 PS19마우스(검정: n = 7)의, FC에 대한 BS(c) 및 SC(d)ROI의 형광강도의 비를 나타낸다. 이 비율은, WT마우스보다도 PS19마우스에서 유의하게 컸다(도 4c 및 d: 2-way, repeated-measures ANOVA(시간, $F(11, 132) = 17.6$, $p < 0.001$; 영역, $F(1, 12) = 29.9$, $p < 0.001$; 유전자형, $F(1, 12) = 23.6$, $p < 0.001$; 도 4e: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; Bonferroni's post hoc analysis). 도 4f는, 타우 Tg마우스의 20- μ m 조직 절편의 단위 면적당의 FSB양성 NFT유사 병변의 수에 대한, 240분에서의 SC 및 BS 대 FC비의 분포도를 나타낸다. 240분에서의 PS19마우스의 FC에 대한 SC의 비율은 뇌의 FSB염색에 의해

평가된 NFT유사 타우병변과 유의하게 상관관계가 있었다(도 4f). 이는, 이 비율이 타우축적에 대한 인비보의 지표로서, 광학적 측정에 사용할 수 있다는 근거가 된다.

[0881] 도 4g는, 11개월령 WT마우스(상단) 및 PS19마우스(하단)에서의 PPB5의 정맥내 주사 120분 후의 형광강도(왼쪽) 및 형광수명(오른쪽)에 대한 맵을 나타낸다. 타우 Tg마우스 BS 및 SC ROI가, WT마우스와 비교해, 형광 수명연장을 나타냈다(화살표). WT 및 Tg마우스의 FC ROI에 있어서, 형광강도는 현저하게 증대하였지만, 이 형광수명은, 크게 변화하지 않았다. 도 4h는, 11개월령 WT마우스 및 Tg마우스의 주사 120분 후의 SC 및 FC스팟의 TPSF곡선을 나타낸다. WT데이터와 비교해, 형광감쇠의 명확한 지연이 Tg SC에서 관찰되었다.

[0882] 도 4i는, WT마우스(흰색; n = 7) 및 Tg마우스(검은 색; n = 7)의 주사 120분 후의 FC, BS 및 SC ROI에서의 평균 형광수명을 나타낸다(*:p<0.05;2-way repeated-measures ANOVA with Bonferroni's post hoc analysis). 도 4j는, Tg마우스의 두께 20 μ m의 조직 절편의 단위 면적당의 FSB양성 NFT유사 병변의 수에 대한, 주사 120분 후의 BS 및 SC ROI에서의 형광 수명시간의 분포도를 나타낸다. PS19마우스의 뇌간 및 척수에서의 평균 형광수명은, 비Tg WT마우스와 비교해, 유의하게 증가하고, BS 및 SC ROI에 있어서, NFT병변의 수와 유의하게 상관관계가 있었다. TPSF곡선은, 미결합 및 비특이적으로 결합한 짧은 형광수명을 갖는 화합물, 및 원섬유의 성장에 의존하여 연장된 형광수명을 갖는 타우병변 결합화합물의 시그널로부터 구성된다고 여겨지기 때문에, 이 곡선의 지수 함수 적용에 의해 얻어진 시간상수는, 타우 응집체의 축적량에 대한 타당한 지표로서 유용하다.

[0883] (생물학적 실시예 4)

[0884] (인비보 이광자 레이저 스캐닝 형광현미경 검사)

[0885] 12개월령 WT 및 PS19마우스를, 1.5%(v/v)이소플루레인으로 마취하고, 흉추를 추궁절제하였다. 커버글라스를 척수 조직위에 놓고, 등골뼈를 Narishige STS-A 척수 클램프 및 MA-6N 두부 고정어댑터로 고정하였다. 12 mg/kg의 술포로다민101(MP Biomedicals)을 복강내 투여하고, 15분 후에 1 mg/kg PBB3을 정맥내 투여하여 생체 이광자 형광 이미징을 수행하였다. PBB3 및 술포로다민101에 대한 검출파장을 각각 500 내지 550 nm 및 573 내지 648 nm로 하였다.

[0886] (결과)

[0887] 도 5에, 실시간 이광자 레이저 스캐닝 화상을 나타낸다. PBB3주사로부터 3초 이내에, PBB3의 시그널이 술포로다민101로 미리 표식한 혈관내에서 나타나고, 다음 5분에서, 상기 시그널은 혈관으로부터 척수 조직에 확산되었다(도 5a 내지 f). 그 다음, 확산된 PBB3은, 미결합한 것은 척수 조직으로부터 배출되었지만, 동시에 타우 병입체에 대한 명확한 결합을 나타내고 있었다(도 5g 및 h, 쉘기형 표시). 반면에, WT마우스에 있어서는, 이와 같은 결합화합물 유래의 시그널은 관찰되지 않았다. 이 결과는, PBB3이 혈액뇌관문을 통과하여, 뇌 안의 타우 침착물을 신속하게 표식하는 것을 나타내고 있다.

[0888] (생물학적 실험예 5)

[0889] (방사성 표식 화합물에 의한 PS19마우스의 타우병변의 방사능 사진촬영 및 PET이미징)

[0890] (인비트로 방사능 사진촬영)

[0891] 12 내지 15개월령 비Tg WT 및 PS19마우스를 참수하고, 뇌를 동결시켜 크라이오스탯(HM560)내에서 두께 20 μ m의 절편으로 슬라이스하였다. 상기 절편을 슬라이드 글라스(Matsunami Glass)위에 올리고, 분석할 때까지-80℃에서 보존하였다. 마찬가지로, 대뇌피질 절편을 AD환자의 뇌로부터 얻었다. 조직 절편을 20% 에탄올 및 [^{11} C]PBB2, 또는 10% 에탄올 및 [^{11} C]PBB3(37 MBq/L, ~ 1 nM)을 포함하는 250 mM Tris-HCl완충액(pH 7.4) 중, 실온에서 60분간 배양하였다. 비특이적인 결합을, 10 μ M의 지방산성 리간드의 존재하에서 검출하였다. 샘플을 [^{11} C]PBB2 또는 [^{11} C]PBB3과 반응시키고, 각각, 20% 또는 10% 에탄올을 포함하는 얼음냉각시킨 Tris-HCl완충액으로 2분간 2회 세척하고, 10초간 얼음물에 담갔다. 그 다음, 절편을 온풍하에서 건조시키고, 이미징 플레이트에 놓았다(Fuji Film). 이미징 플레이트를 BAS500시스템(Fuji Film)으로 스캔하고 자가방사 기록사진(autoradiogram)을 얻었다(도 6A의 a).

[0892] (엑소비보 방사능 사진촬영)

[0893] 1 내지 1.5%(v/v)이소플루레인 혼합기(fuel-air mixture)에 의한 마취 하에서(유량 2 ml/분), 12 내지 15개월령의 비Tg WT및 PS19마우스의 미정맥에, [^{11} C]PBB2 또는 [^{11} C]PBB3(~ 37 MBq)을 주사하였다. 주사 45분 후에,

마우스를 참수하고, 바로 뇌를 적출하여 분말 드라이아이스로 동결시켰다. 동결시킨 뇌 조직을, 크라이오토크에 의해 두께 20 μm 의 절편으로 잘랐다. 그 다음, 자가 방사 기록사진을 얻었다(도 6A의 b). 또한, 방사능 사진촬영 후의 PS19마우스의 뇌 절편을 FBS로 염색하였다.

[0894] (마우스 인비보 PET(양전자 단층 촬영법)이미징)

[0895] PET스캔은, 0.851 mm 두께로(중심 사이)95장의 슬라이스, 19.0cm 동체 기준축 방향 시야(FOV) 및 7.6cm 단면내 FOV를 제공하는 microPET Focus 220 동물 스캐너(Siemens Medical Solutions)를 사용하여 수행하였다. 스캔전에 9 내지 15개월령 PS19 및 비Tg WT마우스를 1.5%(v/v)이소플루레인으로 마취하였다. 방사스캔은, [^{11}C]PBB2(28.3 ± 10.3 MBq), [^{11}C]PBB3(29.7 ± 9.3 MBq), 또는 [^{11}C]mPBB5(32.8 ± 5.9 MBq)의 정맥내 주사 직후에, 90분간 3D리스트모드, 에너지 윈도우 350 내지 750 keV로 수행하였다. 방사성 화합물의 주사 및 스캔은, 상기 화합물의 광라세미화를 피하도록 어둡게 하여 수행하였다. 모든 목록 모드 데이터를 3D부비강조영상(sinogram)으로 분류하고, 그 다음, Fourier-rebinning에 의해 2D부비강조영상으로 변환하였다(프레임: 10×1 , 6×5 , 및 5×10 분). 방사성 화합물의 주사 후, 30 내지 60분, 및 60 내지 90분에서의 가산 평균이미지를, 최대사후 확률추정법에 의한 재구성(maximum a posteriori reconstruction)에 의해 얻었다. 또한, 다이내믹 이미지를, 0.5-mm 하닝 필터(Hanning filter)를 사용하여 필터 보정 역투영법에 의해 재구성하였다. 관심체적(Volume of interest(VOI))을 MRI템플릿을 참조하여, 뇌간 및 선조체를 포함하는 복수의 해부학적 구조에, PMOD 이미지분석 소프트웨어(PMOD Technologies)를 사용하여 설정했다. [^{11}C]PBB3-PET스캔을 실시한 12개월령 PS19 Tg마우스의 서브 그룹에 대해, [^{11}C]Ac5216 (34.6 ± 8.8 MBq)정맥내 주사 후 90분에 걸쳐 TSP0의 다이내믹 PET이미징을 수행하였다. [^{11}C]Ac5216-PET스캔은, [^{11}C]PBB3-PET스캔의 1주일 이내에 수행하였다(도 6A의 c).

[0896] (결과)

[0897] 도 6A의 a는, PS19 및 비Tg WT마우스의 소뇌 뇌간부 및 AD전두피질의 인비 토르 자가 방사 기록사진을 나타낸다. [^{11}C]PBB2 및 [^{11}C]PBB3에 의해, 마우스 뇌간 및 AD회백질의 섬유응집체 병변이, 강하게 방사선 표식되었다. 또한, [^{11}C]PBB3의 결합은, 비방사성 PPB3의 첨가($10 \mu\text{M}$)에 의해 저해되었다. 도 6A의 b는, PS19 및 비Tg WT마우스 엑소비보 자가 방사 기록사진 및 PS19 뇌절편의 FBS염색 이미지 도면을 나타낸다. 화살표는 많은 타우 봉입체를 포함하는 뇌간을 나타낸다. [^{11}C]PBB2 및 [^{11}C]PBB3에 의해, PS19마우스의 뇌간 및 척수에 포함되는 타우 봉입체가 방사선 표식되었다. [^{11}C]PBB3은, 보다 선택적으로 상기 타우 봉입체를 방사선 표식하였다.

[0898] 도 6A의 c는, [^{11}C]PBB3의 정맥내 투여 60 내지 90분 후의 다이내믹 스캔 데이터를 평균하여 얻은, 시상면(sagittal-plane) 및 관상면(coronal-plane)PET화상, 및 MRI화상을 나타낸다. 화살표 및 별표는, 각각 뇌간 및 선조체를 나타내며 쉼표형 표시는, PS19마우스의 안쪽 뇌간내의 강한 방사선 표식을 나타낸다. 도 6B의 a 및 b는, [^{11}C]PBB2투여 60 내지 90분 후의 다이내믹 스캔 데이터를 평균하여 얻은 시상단면 PET화상을 나타낸다. PS19마우스의 타우병변을 인비보에서 가시화하는데 성공하였다.

[0899] 도 6A의 d는, PET스캔 후에 PS19마우스로부터 적출한 뇌의 절편의 FSB염색 화상(시상면(왼쪽 패널) 및 관상면(중앙 패널)의 화상, 및 섬유성 타우 봉입체의 고 배율상(오른쪽 패널)을 나타낸다. PET시그널과 PS19마우스 NFT유사 타우 봉입체의 위치(localization)가 일치하고 있음을 나타낸다.

[0900] 도 6A의 e는, PS19마우스 및 WT마우스의 선조체(ST) 및 뇌간(BS)에서의 시간-방사능 곡선(왼쪽 패널), 및 방사능의 BS 대 ST비(오른쪽 패널)를 나타낸다(각각 $n = 5$). 정맥내 주사 후, [^{11}C]PBB3은 신속하게 혈액뇌관문을 통과하고, 미결합 및 비특이적으로 결합한 [^{11}C]PBB3은, 반감기가 약 10분으로, 바로 뇌로부터 배제되었다. 또한, 12개월령 PS19마우스의 뇌간에서의 [^{11}C]PBB3의 시그널은, 촬영시간(90분)에 걸쳐 유지되고, 이는 같은 연령의 비Tg WT마우스의 결과와 현저하게 달랐다(도 6A의 e, 왼쪽 패널). 타우병변이 없는 선조체(ST)를 참조영역으로서, 상기 참조영역에 대한 표적뇌간(BS)의 비율은, 약 70분에서 최대치가 되었다(도 6A의 e, 오른쪽 패널). 반면에, WT마우스에서는, 60분에 걸쳐 계속해서 감소하였다. 45 내지 90분의 평균 비율은, 12개월령 WT마우스와 비교해, 같은 연령의 PS19마우스에서 40%증가하였다.

[0901] 도 6B의 c 및 d는, 도 6B의 a 및 b에 나타난 마우스 엑소비보 방사능 사진촬영 화상을 나타낸다. 도면 안의 화살표는, PS19마우스에서의 방사성 표식의 증대를 나타낸다. 도 6B의 e 및 f는, 방사능 사진촬영 화상을 얻은 샘플

과 같은 샘플을 이용한 FSB염색 화상을 나타낸다. 도 6B의 g는, WT마우스의 복수의 뇌 조직의 시간-방사능 곡선을 나타낸다. 도 6B의 h는, PS19마우스(도면 중 1) 및 WT마우스(도면 중 2)(n = 5)의 촬영시간에 걸친 방사능의 뇌간 대 선조체의 비를 나타낸다.

[0902] 도 7은, [^{11}C]mPBB5를 주사한 WT마우스(왼쪽 패널) 및 PS19 Tg마우스(오른쪽 패널)의 뇌 안의 관상면 PET화상을 나타낸다. 상기 화상은, 주사 30 내지 90분 후에서의 다이내믹 데이터를 평균화시켜 얻었고, MRI 템플릿 위에 겹쳤다. 상기 PET화상은, WT마우스와 비교해, PS마우스의 뇌간에 [^{11}C]mPBB5가 많이 유지되고 있음을 나타내고 있다.

[0903] (생물학적 실시예 6)

[0904] (사람 해마체를 포함하는 AD뇌의 인비트로 자가 방사 기록사진)

[0905] [^{11}C]PBB3 및 [^{11}C]PIB의 사람 뇌 안의 타우병변이 풍부한 영역으로의 결합을 비교하기 위해, 인비트로 자가 방사 기록사진을 해마체를 포함한 AD뇌 절편을 이용하여 얻었다.

[0906] (사람의 인비보 PET이미징)

[0907] 인지기능이 정상적인 2명의 피험자(72세 및 75세; 평균 73.5세) 및 3명의 AD환자(64세, 75세 및 77세; 평균 72세)를, 본 연구를 위해 채용하였다. 모든 피험자는 남성이며, 모든 AD환자는 국립신경질환·진단장애 및 뇌졸중/알츠하이머 질환·관련질환 협회(National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)(NINCDS-ADRDA)의 기준에 따라 진단되었다. 임상적인 인지증의 척도(Clinical Dementia Rating scale)를 정상적인 피실험자의 쌍방에 대해서 0으로하고, AD환자에 대해서 1 내지 2의 범위로 하였다. 이들의 인지 기능을 미니멘탈 스테이트 검사(Mini-Mental State Examination)(MMSE)로 평가하였다. MRI에 근거한 뇌의 이상을 갖는 피실험자는 없었다. 반면에, AD환자에서는, 심피질 및 해마의 위축이 보였다. 본 임상연구는 방사선 의학 종합연구소의 윤리 및 방사선 안전 위원회에 의해 허가되었다. 사전동의는 상기 피실험자 또는 그의 가족으로부터 얻었다. PET분석은, 동체 기준축 방향 FOV155 mm, 63장의 연속적인, 두께 2.46 mm의 슬라이스, 및 단면내 분해능 5.6 mm로, 동체 기준 축 방향 해상도 5.4 mm를 갖는 Siemens ECAT EXACT HR+스캐너(CTI PET Systems)로 수행하였다. 조직감쇠를 측정하기 위해, 10분의 투과스캔을 실시하고, 다이내믹 방사(dynamic emission)스캔 데이터를 [^{11}C]PIB(350±50 MBq)정맥내 주사 직후에, 70분에 걸쳐 3D모드로 수집하였다. 복수의 이미지프레임(3×20 및 3×40초, 1×1, 2×3, 5×6 및 3×10분)을 상기 다이내믹 스캔으로부터 얻었다. 마찬가지로, 같은 개인에 대해서, [^{11}C]PBB3을 이용한 제2의 PET세션을, [^{11}C]PIB-PET의 종료 약 2.5시간 후에 개시하였다. [^{11}C]PBB3(370±50 MBq)을, 60초에 걸쳐 정맥내에 주사하고, 방사 데이터를 70분 동안에 얻었다(프레임: 3×20 및 3×40초, 1×1, 2×3, 5×6, 및 3×10분). [^{11}C]PBB-PET스캔 동안, 동맥 혈액 샘플을, 주사 후 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 및 110초, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 및 70분에 얻고, 혈장 중의 방사활성량을 측정하였다. 대사되지 않은 혈장 중 [^{11}C]PBB3에 해당하는 방사활성을, 3, 10, 20, 30 및 60분의 샘플에서 HPLC에 의해 측정했다(Waters mBondapak C18칼럼, 7.8 mm × 300 mm; 아세토니트릴/포름산암모늄 이동상, 기울기 용리 = 40/60(0분), 52/48(6분), 80/20(7분), 80/20(8분) 40/60(9분) 및 40/60(15분). 유속, 6 ml/분). 방사성 화합물의 주사 및 계속되는 스캔, 및 혈장 분석은, 그 화합물의 광라세미화를 피하도록 어둡게 하여 수행하였다.

[0908] 각각의 MRI 데이터를 PMOD소프트웨어 패키지(PMOD Technologies)를 이용하여 PET화상과 동시에 기록하였다. VOI를, 동시기록한 MR화상으로 설정하고, PET화상으로 옮겼다. 소뇌 피질, 해마방회 및 해마를 포함하는 내측 측두부, 전두피질의 기부측, 두정엽 피질의 설전부, 및 반란원중심의 VOI를 정의하였다. 각 VOI는, 3개의 인접 조각들을 포함하고, 데이터를 결합하여 모든 VOI에 대해 평균 방사활성 농도를 얻었다. 표준화 작업치(standardized uptake value(SUV))를 주사 용량/체중으로 표준화한 시간 적분 국소 방사능농도(time-integrated regional radioactivity concentration)로부터 계산했다. 적분간격은 30 내지 70분의 데이터에 대해서 수행하였다. 소뇌는 참조 뇌 영역으로서 이용 가능하기 때문에, 소뇌의 SUV보다(SUVR)를 각 표적 VOI에 대해 노인성 반점, 또는 타우 침착의 지표로 측정하였다.

[0909] (결과)

[0910] 도 8a는 10 nM의 [^{11}C]PBB3(왼쪽) 및 [^{11}C]PIB(중앙)을 이용한 AD환자의 뇌 절편의 방사는 사진촬영을 나타낸다.

상기 절편은 해마(Hi), 해마방회(parahippocampal gyrus, PH), 방추상회(fusiform gyrus, FF) 및 백질(별표)을 포함한다. [^{11}C]PBB3 및 [^{11}C]PIB의 모든 결합(Total)은, 각각 비방사성 PBB5(100 μM) 및 티오플라빈-S(10 μM)의 첨가로, [^{11}C]PIB로 표식화된 백질을 제외하고 현저하게 파괴되었다(NS). 해마CA1영역 및 해마족(pes hippocampi)에 있어서, 강한 [^{11}C]PBB3 시그널을 나타냈지만, [^{11}C]PIB 시그널은 나타내지 않았다. 또한, 측부구측면 피질영역(검은 원)의 [^{11}C]PBB3의 결합은, [^{11}C]PIB의 결합과 비교해 많았다. 상기 절편에서의 아밀로이드 원섬유의 FSB염색은, CAI 및 해마체(Sub)에서는 NFT가 병변의 생체에서, 방추상회(FF)에서는 노인성 반점이 많은 것을 나타내었다(오른쪽 패널). 이는, [^{11}C]PBB3의 AD뇌 안에서의 NFT와의 강한 반응성을 시사하고 있다.

[0911] 도 8b는 같은 AD(상단) 및 정상 대조군(NC;하단) 피실험자에 대해 실시한 MRI(왼쪽) 및 [^{11}C]PBB3(중양) 및 [^{11}C]PIB(오른쪽)를 이용한 PET이미지를 나타낸다. 관상단면 화상은, 해마체를 포함한다(썩기형 표시). NC와 비교해, AD환자의 해마 체에 있어서, [^{11}C]PBB3 시그널이 증가했지만, [^{11}C]PIB 시그널에는 거의 변화가 없었다. 이 결과로부터, [^{11}C]PBB3은 [^{11}C]PIB와 달리 AD환자 해마의 NFT와 강하게 결합하는 것이 나타났다.

[0912] (약칭)

[0913] AD: 알츠하이머 병

[0914] AIBN: 아조비스이소부티로니트릴

[0915] AT8: 항-형광체-타우 항체(anti-phospho-tau antibody)

[0916] BF-158: 2[(4-메틸아미노)페닐]퀴놀린

[0917] BF-170: 2-(4-아미노페닐)퀴놀린

[0918] BF-189: N-메틸-4-[6-(퀴놀린-2-일)헥사-1,3,5-트리에닐]아닐린

[0919] BF-227: 2-(2[2-디메틸아미노티아졸-5-일]에테닐)-6-(2[플루오로]에톡시)벤조옥사졸

[0920] BSB: (E,E)-1-브로모-2,5-비스(3-히드록시카르보닐-4-히드록시)스티릴벤젠

[0921] BTA-1: 2-(4-메틸아미노페닐)벤조티아졸

[0922] DM-POTEB: 2[8-(4-디메틸아미노페닐)옥타-1,3,5,7-테트라에닐]-3-에틸벤조티아졸-3-이움

[0923] FDDNP: 2-(1-{6-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-2-나프틸}에틸리딘)말론니트릴

[0924] FSB: (E, E)-1-플루오로-2,5-비스(3-히드록시카르보닐-4-히드록시)스티릴벤젠

[0925] FTDP-17: 17번 염색체에 연쇄하고, 파킨슨증에 따른 전두측두형 인지증

[0926] MRI: 핵자기공명 이미징

[0927] NFT: 신경 원섬유 변화(neurofibrillary tangle)

[0928] NBS: N-브로모숙신이미드

[0929] PET: 양전자 단층 촬영법

[0930] PIB: 피츠버그 화합물 B

[0931] T40: 441 아미노산 잔기로 이루어진 가장 긴 타우 동형단백질

[0932] TBDMSCl: tert-부틸디메틸클로로실란

[0933] Tg: 형질전환

[0934] THK523: 2-(4-아미노페닐)-6-(2-플루오로에톡시)퀴놀린

[0935] TSP0: 전이체 단백질

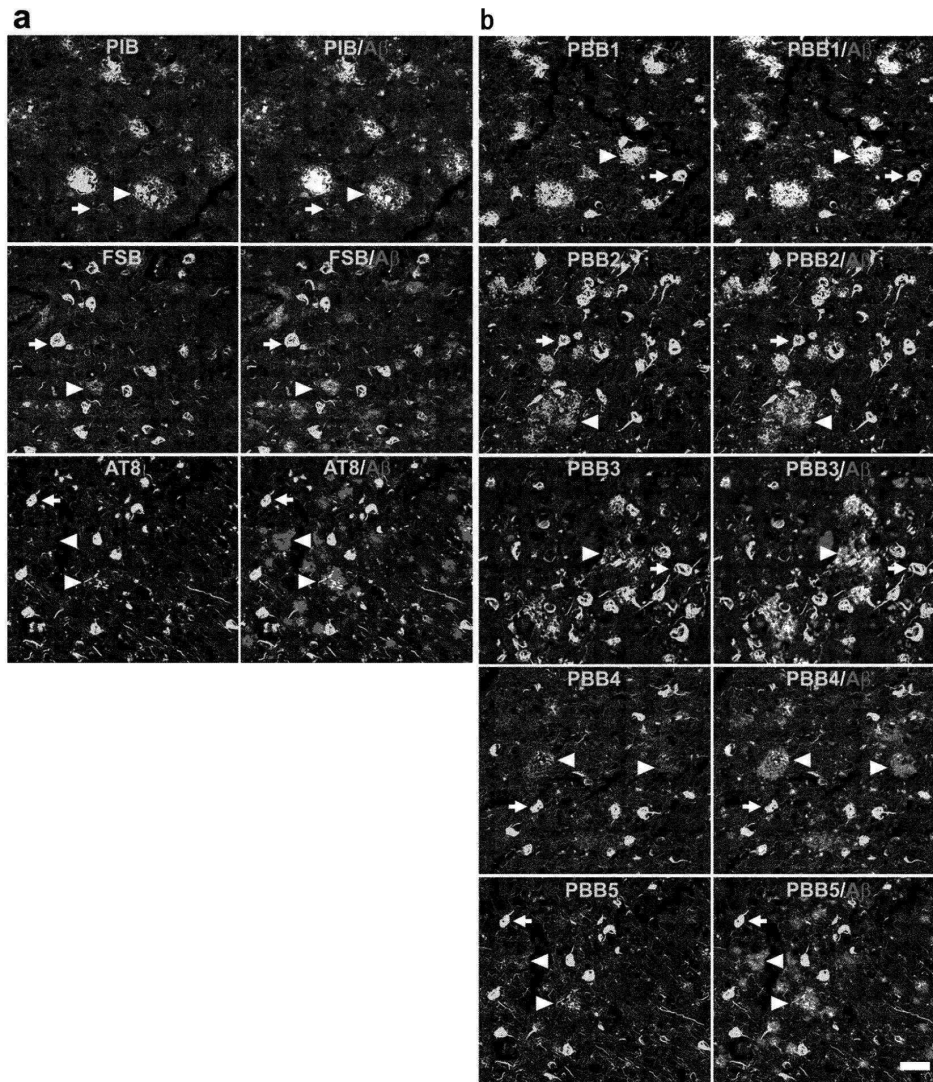
[0936] WT: 야생형

[0937] (산업상의 이용가능성)

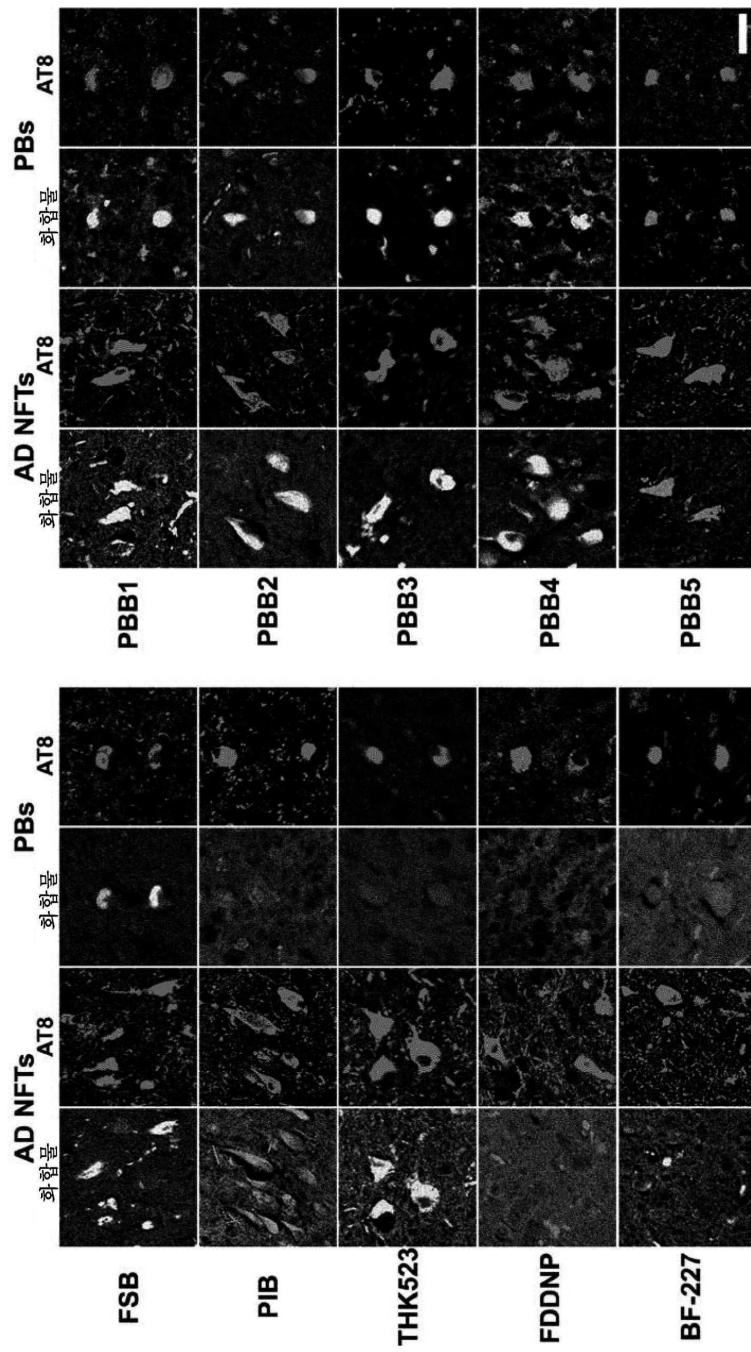
[0938] 본 발명의 화합물은, 알츠하이머병, 전두측두엽 변성증, 인지증(치매), 및 다른 신경 변성 타우병증 등의 질환 환자의 뇌 안에 축적된 타우 단백질의 생성 메커니즘의 규명에 이용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 이용함으로써 상기 질환의 진단, 발병 예측 및 상기 질환의 치료용 후보 화합물 스크리닝을 수행할 수 있다. 나아가, 본 발명의 화합물을 이용함으로써 상기 질환 치료 전략을 세울 수 있다.

도면

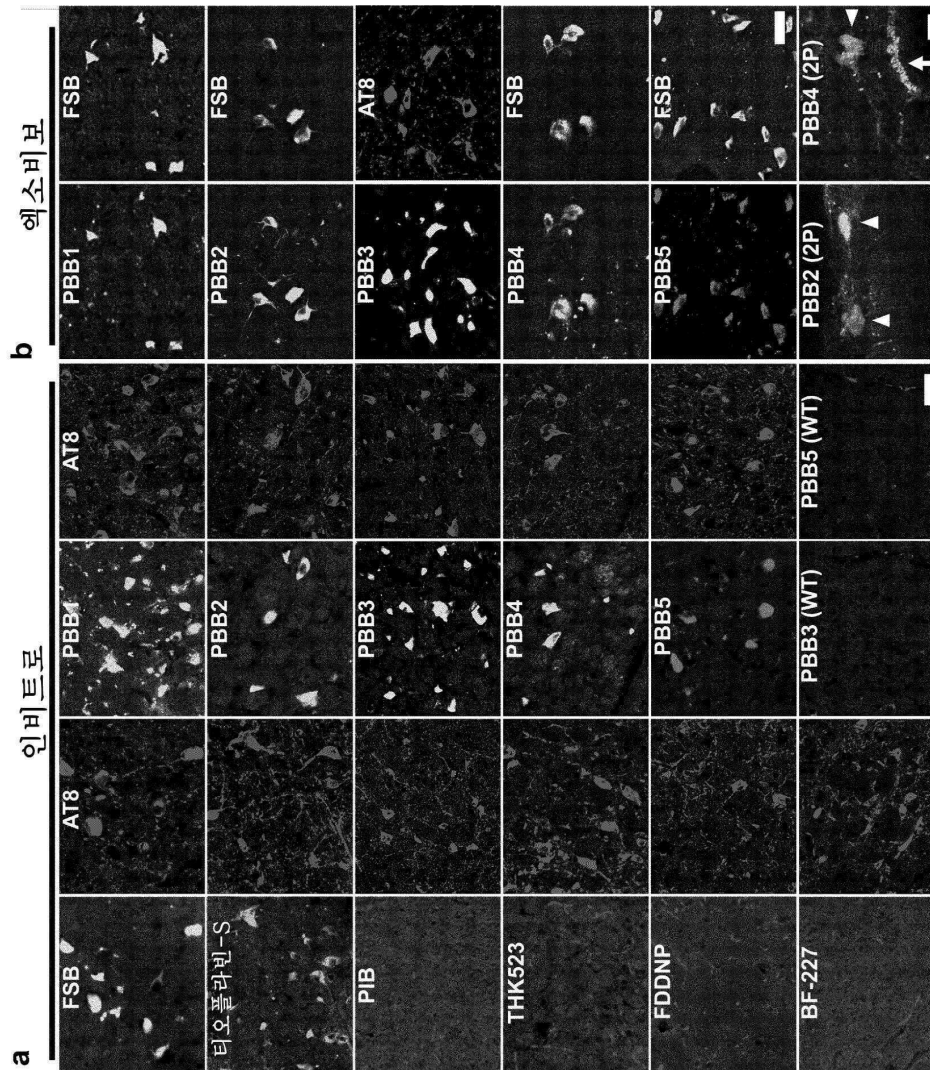
도면1



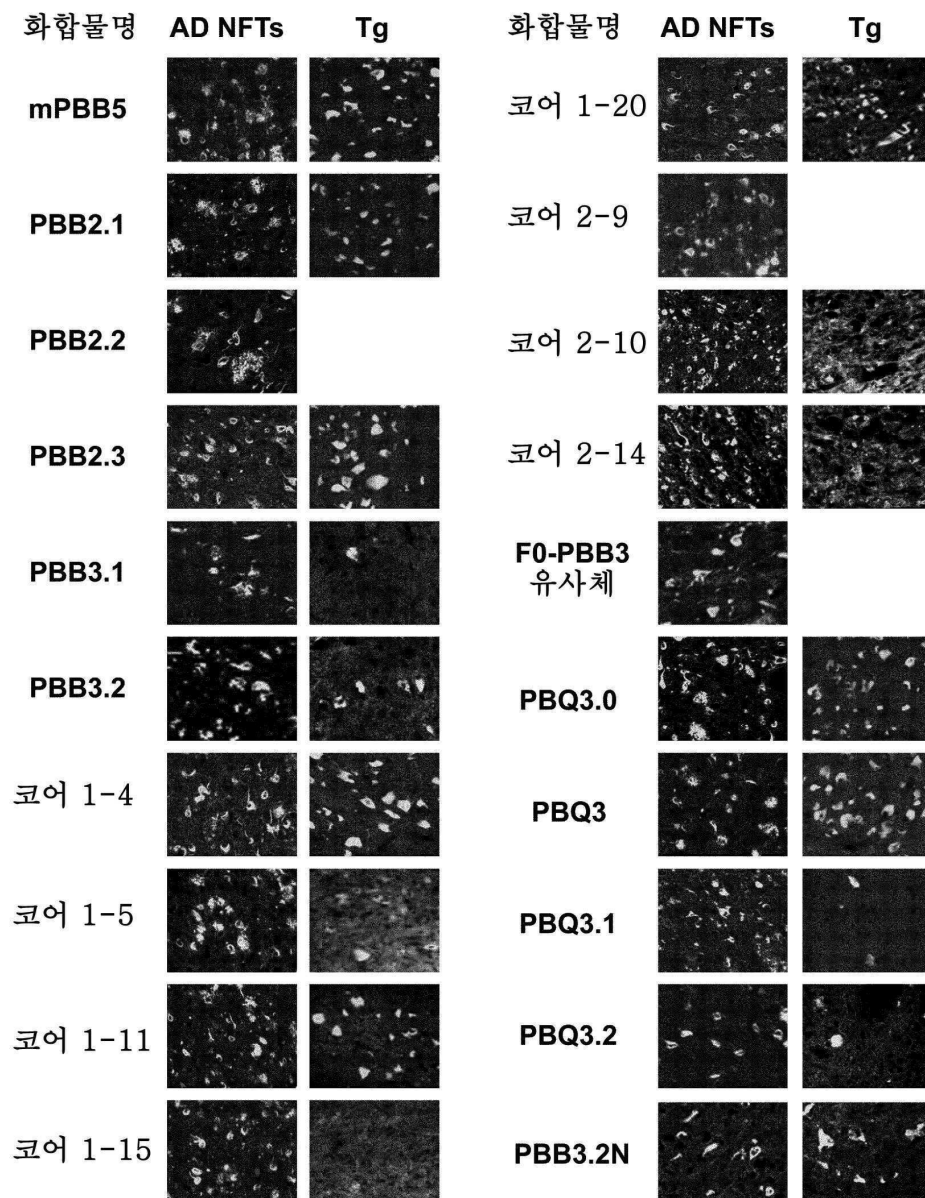
도면2



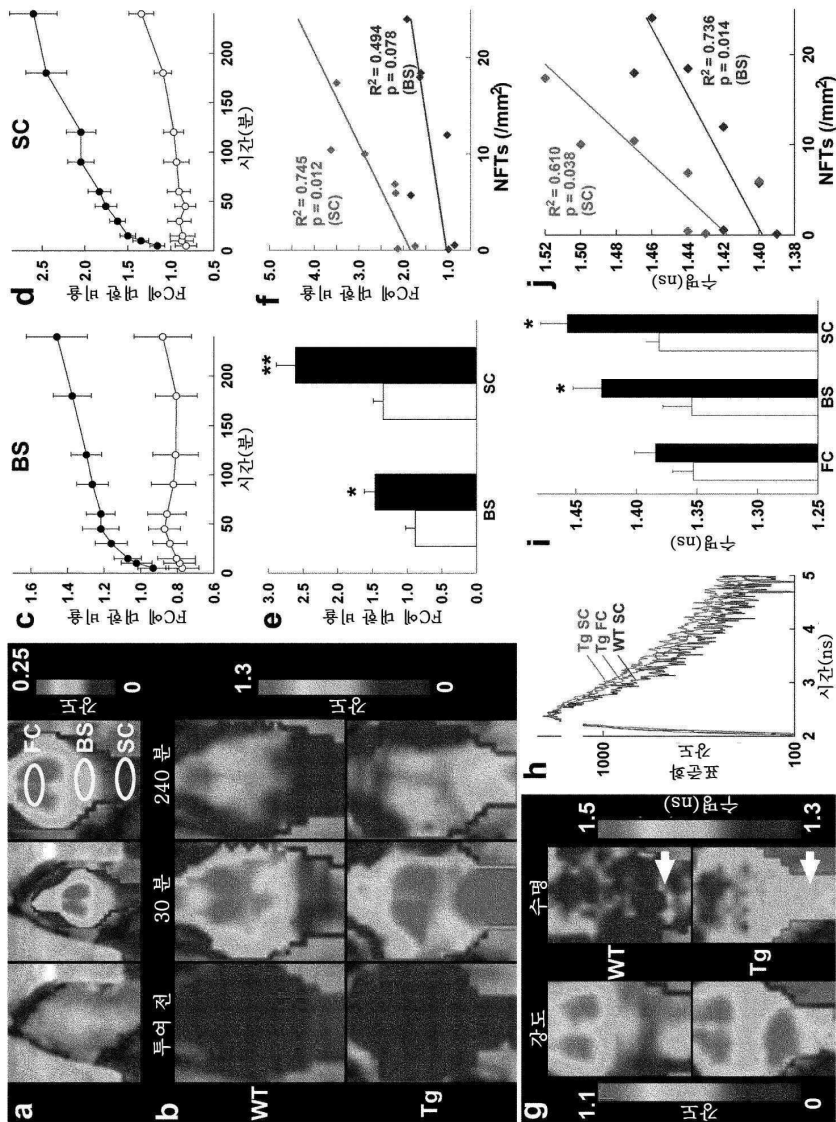
도면3a



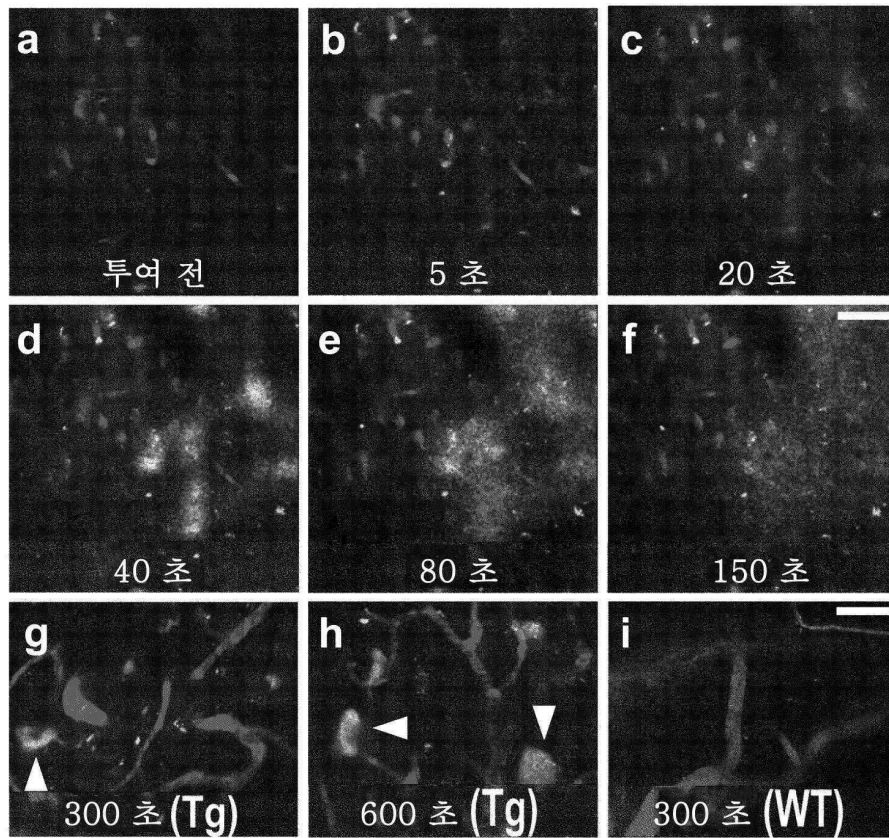
도면3b



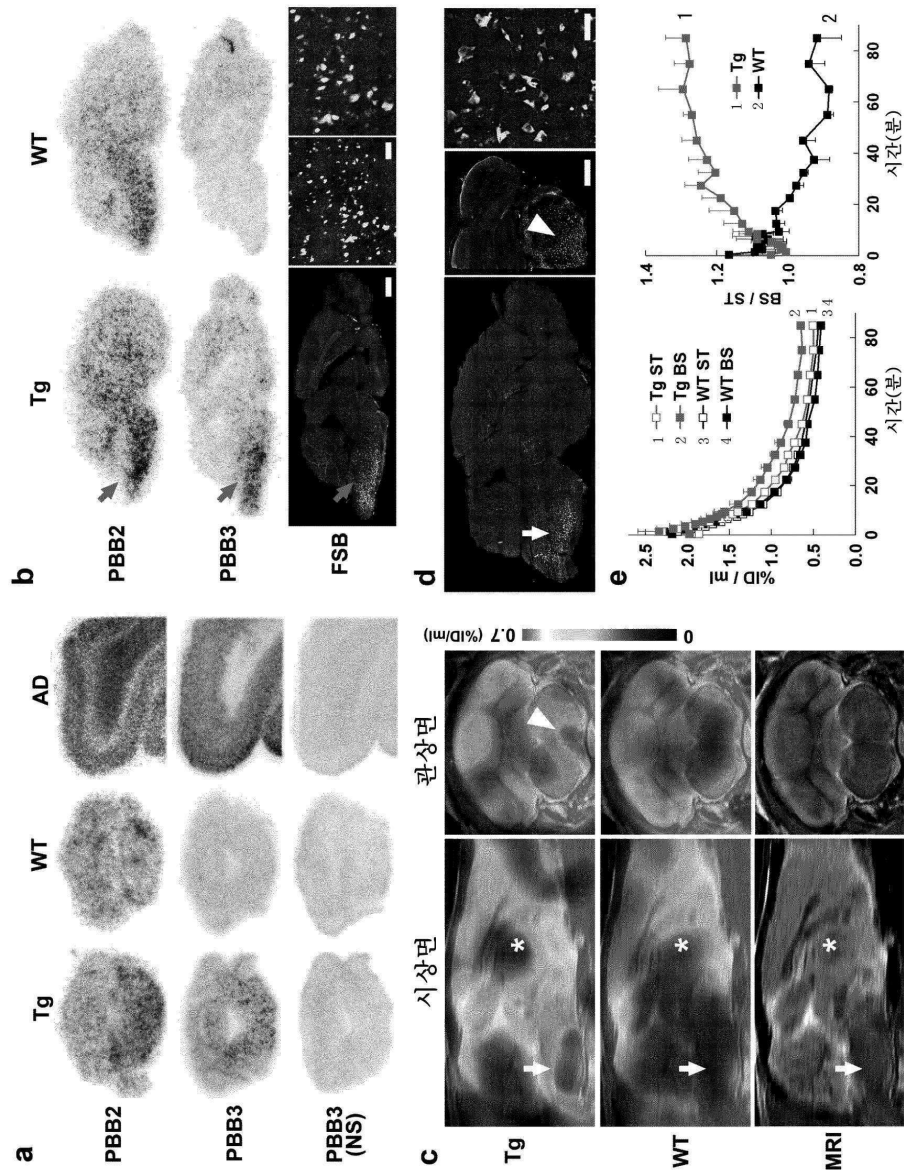
도면4



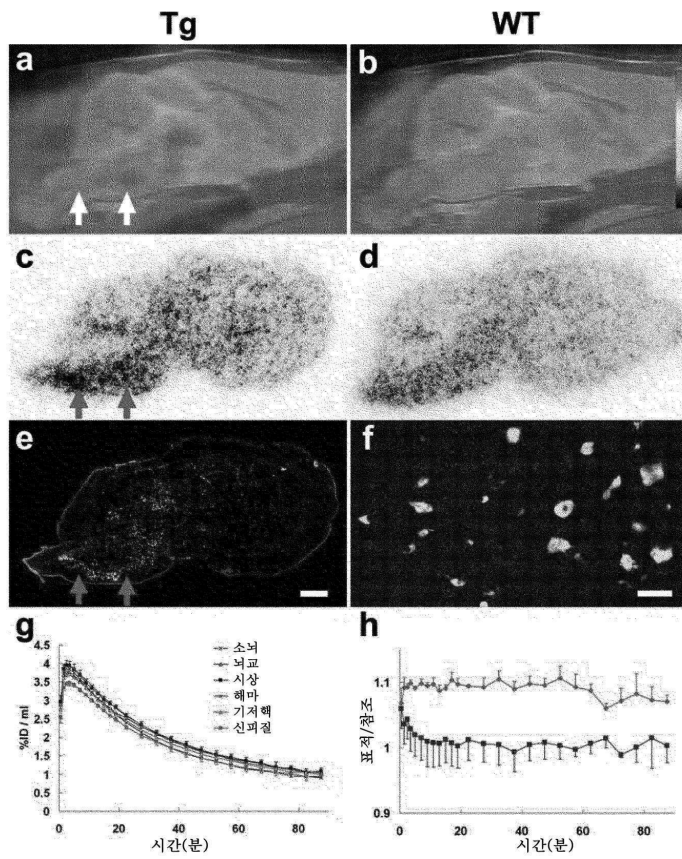
도면5



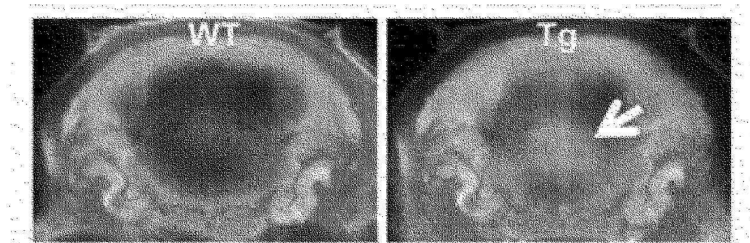
도면6a



도면6b



도면7



도면8

