



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0028076
 (43) 공개일자 2014년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) *A61K 49/10* (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7033449
 (22) 출원일자(국제) 2012년05월24일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2013년12월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/059649
 (87) 국제공개번호 WO 2012/163773
 국제공개일자 2012년12월06일
 (30) 우선권주장
 61/490,654 2011년05월27일 미국(US)

(71) 출원인
프로비오드록 아게
 독일 데-06120 할레 바인베르그백 22
 (72) 발명자
헤이서, 올리히
 독일, 06108 할레 / 잘레, 프란츠-슈베르트-스트라쎄 5
람스벡, 다니엘
 독일, 06108 할레 / 잘레, 로렌티우스스트라쎄 17
데무스, 한스-올리히
 독일, 06120 할레 / 잘레, 암 발드란트 13에이
 (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제

(57) 요약

본 발명은 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제의 조영제, 특히, 그러나 배타적이지는 않게, 신경학적 장애 검출용 의료 조영제로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 방사능표지된 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 신경학적 장애 검출을 위한 방법 및 키트에 관한 것이다.

특허청구의 범위

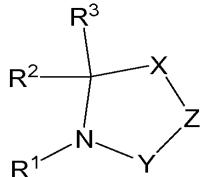
청구항 1

조영제로서 사용하기 위한 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체인 억제제:



(I)

상기 식에서

R^1 은 헤테로아릴, -카보사이클릴-헤테로아릴, $-C_{2-6}$ 알케닐헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 또는 $(CH_2)_aCR^5R^6(CH_2)_b$ 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 a 및 b 는 독립적으로 0-5의 정수를 나타내며, 단, $a + b = 0-5$ 이고 R^5 및 R^6 가 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 사이클로알킬기를 형성하는 알킬렌이고;

여기서, 임의의 상기 헤테로아릴기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}$ 티오알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

여기서, 임의의 상기 카보사이클릴기는 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^2 는 H, C_{1-8} 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬아릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬카보사이클릴 또는 $-C_{1-4}$ 알킬헤테로사이클릴을 나타내며;

여기서, 임의의 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}$ 티오알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시-, 니트로, 할로겐, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알콕시, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬)- $N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C_{1-4}$ 알킬- $N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C_{1-4}$ 알콕시- $N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-N(C_{3-8}$ 사이클로알킬)(C_{3-8} 사이클로알킬), $-N(-C_{1-6}$ 알킬- C_{1-6} 알콕시)($-C_{1-6}$ 알킬- C_{1-6} 알콕시), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴기는 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

또는 R^2 는 페닐로 치환된 페닐, 모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 페닐, 페녹시로 치환된 페닐, 헤테로사이클로 치환된 페닐, 헤�테로사이클릴로 치환된 페닐(여기서 상기 헤�테로사이클릴은 페닐로 치환됨), $-O-C_{1-4}알킬-헤테로사이클릴$ 로 치환된 페닐, 벤질옥시로 치환된 페닐, 카보사이클릴로 치환된 페닐, 카보사이클릴로 치환된 페닐(여기서 상기 카보사이클릴은 헤�테로사이클릴로 치환됨), $-O-$ 카보사이클릴로 치환된 페닐, 페닐로 치환된 헤�테로사이클릴, 페닐로 치환된 카보사이클릴, 카보사이클릴에 융합된 페닐, 헤�테로사이클릴에 융합된 페닐, $-C_{1-4}알킬$ (페닐로 치환된 페닐), $-C_{1-4}알킬$ (모노사이클릭 헤�테로아릴기로 치환된 페닐), $-C_{1-4}알킬$ (모노사이클릭 헤�테로사이클릴기로 치환된 페닐), $-C_{1-4}알킬$ ($-O-$ 카보사이클릴기로 치환된 페닐), $-C_{1-4}알킬$ (벤질옥시로 치환된 페닐), $-C_{1-4}알킬$ (임의로 치환된 카보사이클릴에 융합된 임의로 치환된 페닐) 또는 $-C_{1-4}알킬$ (임의로 치환된 헤테로사이클릴에 융합된 임의로 치환된 페닐)을 나타내며;

여기서, 임의의 상기 페닐, 벤질옥시 및 헤�테로아릴기는 $C_{1-4}알킬$, 할로겐 및 $C_{1-4}알콕시$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고,

여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤�테로사이클릴기는 메틸, 페닐, 옥소, 할로겐, 하이드록실 및 $C_{1-4}알콕시$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R^3 는 H, $-C_{1-4}알킬$ 또는 아릴을 나타내고;

여기서, 상기 아릴은 $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{1-6}할로알킬$, $-C_{1-6}티오알킬$, $-SO_2C_{1-4}알킬$, $-SO_2C_{1-4}알콕시$, $C_{1-6}알콕시-$, $-O-C_{3-8}사이클로알킬$, $C_{3-8}사이클로알킬$, $-SO_2C_{3-8}사이클로알킬$, $-SOC_{3-6}사이클로알킬$, $C_{3-6}알케닐$ 옥시-, $C_{3-6}알키닐$ 옥시-, $-C(O)C_{1-6}알킬$, $-C(O)OC_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬-$, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}알킬$, $-N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}알킬)$ 및, $-C(O)NH(C_{3-10}사이클로알킬)$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 하나 이상의 $C_{1-2}알킬$ 기에 의해 임의로 치환된 카보사이클릴 환을 형성하거나;

또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 페닐에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하며, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 페닐은 $C_{1-4}알킬$, 할로겐 및 $C_{1-4}알콕시$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 모노사이클릭 헤�테로아릴에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 헤�테로아릴은 $C_{1-4}알킬$, 할로겐 및 $C_{1-4}알콕시$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

X는 $C=O$, O, S, CR^7R^8 , $-O-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$ 를 나타내고;

Y는 CHR^9 , $C=O$ 또는 $C=S$ 를 나타내며;

Z는 $-N-R^4$, O 또는 CHR^{10} 를 나타내고, 단, X가 O 또는 S를 나타내면, Z는 CHR^{10} 를 나타내어야 하거나;

또는 X 및 Z는 그 위치에서 융합되고 하나 이상의 할로겐 또는 $C_{1-2}알킬$ 기에 의해 임의로 치환된 페닐환의 2개 인접한 탄소 원자를 나타내며;

R^4 는 H, $-C_{1-8}알킬$, $-C(O)C_{1-6}알킬$ 또는 $-NH_2$ 를 나타내고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, $-C_{1-4}알킬$ 또는 아릴을 나타내며;

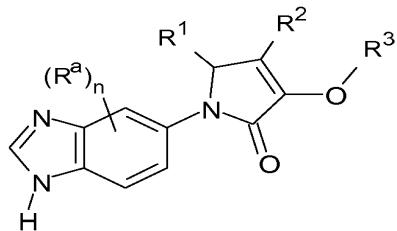
여기서, 상기 아릴은 $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{1-6}알키닐$, $C_{1-6}할로알킬$, $-C_{1-6}티오알킬$, $-SO_2C_{1-4}알킬$, $-SO_2C_{1-4}알콕시$, $C_{1-6}알콕시-$, $-O-C_{3-8}사이클로알킬$, $C_{3-8}사이클로알킬$, $-SO_2C_{3-8}사이클로알킬$, $-SOC_{3-6}사이클로알킬$, $C_{3-6}알케닐$ 옥시-, $C_{3-6}알키닐$ 옥시-, $-C(O)C_{1-6}알킬$, $-C(O)OC_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬-$, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}알킬$, $-N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}알킬)$ 및, $-C(O)NH(C_{3-10}사이클로알킬)$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬)에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H 또는 메틸을 나타내며;

단, $-Y-Z-X-$ 부위는 $-C(=O)-N(-R^4)-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-N(-R^4)-C(=O)-$ 가 아닌 부위를 나타내고,

또는 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체인 억제제:



(II)

상기 식에서

R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬, -아릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, -사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬사이클로알킬, -헵테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헵테로아릴, -헵테로사이클로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헵테로사이클릴, -페닐로 치환된 사이클로알킬, 페녹시로 치환된 -사이클로알킬, 사이클로알킬로 치환된 -페닐, 페녹시로 치환된 -페닐, 페닐로 치환된 헵테로사이클릴, 페닐로 치환된 헵테로아릴, 헵테로사이클로아릴로 치환된 페닐, 헵테로아릴로 치환된 페닐, -0-사이클로알킬로 치환된 페닐 또는 -사이클로알킬-헵테로사이클릴로 치환된 페닐을 나타내고;

여기서 임의의 상기 아릴, 사이클로알킬, 헵테로사이클릴, 헵테로아릴, 페닐 또는 페녹시기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}TiO$ 알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, -아릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, -사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬사이클로알킬, -헵테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헵테로아릴, -헵테로사이클릴 또는 $-C_{1-6}$ 알킬헵테로사이클릴을 나타내고;

여기서 임의의 상기 아릴, 헵테로아릴 또는 헵테로사이클릴기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}TiO$ 알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R^3 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬을 나타내고;

n은 0 내지 3 중에서 선택된 정수를 나타내며;

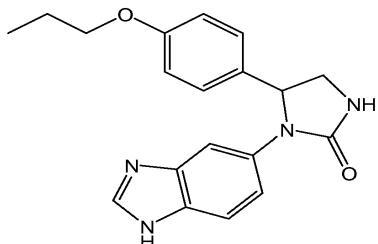
R^a 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}TiO$ 알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$

C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-\text{SO}_2\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬, $-\text{SOC}_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알카닐옥시-, $-\text{C(O)C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C(O)OC}_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{C(O)N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})$ 및 $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{3-10}\text{사이클로알킬})$ 을 나타낸다.

청구항 3

제2항에 있어서,

화학식 (I)^a의 화합물인 억제제:

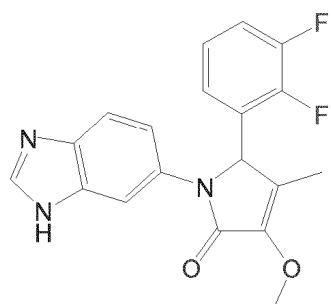


(I)^a

청구항 4

제2항에 있어서,

화학식 (II)^a의 화합물인 억제제:

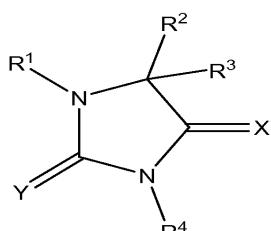


(II)^a

청구항 5

제1항에 있어서,

모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체인 억제제:



(III)

상기 식에서

R^1 은 $-\text{C}_{3-8}$ 카보사이클릴-헵테로아릴, $-\text{C}_{2-6}$ 알케닐헵테로아릴, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬헵테로아릴, 또는 $(\text{CH}_2)_a\text{CR}^5\text{R}^6(\text{CH}_2)_b$ 헵테로아-

릴을 나타내고, 여기서 a 및 b는 독립적으로 0-5의 정수를 나타내며, 단, $a + b = 0-5$ 이고 R^5 및 R^6 가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 사이클로알킬기 또는 비사이클릭 헤테로아릴기를 형성하는 알킬렌이고;

여기서, 임의의 상기 헤테로아릴기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}TIO$ 알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

여기서, 임의의 상기 카보사이클릴기는 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^2 는 C_{1-8} 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬아릴, $-C_{1-4}$ 알킬 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬 카보사이클릴 또는 $-C_{1-4}$ 알킬 헤테로사이클릴을 나타내며;

여기서, 임의의 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}TIO$ 알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴기는 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

또는 R^2 는 폐닐로 치환된 폐닐, 모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 폐닐, 벤질옥시로 치환된 폐닐, 카보사이클릴에 용합된 폐닐, 헤테로사이클릴에 용합된 폐닐, $-C_{1-4}$ 알킬(폐닐로 치환된 폐닐), $-C_{1-4}$ 알킬(모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 폐닐), $-C_{1-4}$ 알킬(벤질옥시로 치환된 폐닐), $-C_{1-4}$ 알킬(임의로 치환된 카보사이클릴에 용합된 임의로 치환된 폐닐) 또는 $-C_{1-4}$ 알킬(임의로 치환된 헤테로사이클릴에 용합된 임의로 치환된 폐닐)을 나타내며;

여기서, 임의의 상기 폐닐, 벤질옥시 및 헤테로아릴기는 C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고,

여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴기는 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R^3 는 H, $-C_{1-4}$ 알킬 또는 아릴을 나타내고;

여기서, 상기 아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}TIO$ 알킬, $-SOC_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 하나 이상의 C_{1-2} 알킬기에 의해 임의로 치환된 카보사이클릴 환을 형성하거나;

또는 R² 및 R³는 결합하여 페닐에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하며, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 페닐은 C₁₋₄알킬, 할로겐 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

또는 R² 및 R³는 결합하여 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 헤�테로아릴은 C₁₋₄알킬, 할로겐 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R⁴는 H, -C₁₋₈알킬, -C(O)C₁₋₆알킬 또는 -NH₂를 나타내고;

X는 O 또는 S를 나타내며;

Y는 O 또는 S를 나타낸다.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

단일 방사능표지를 포함하는 억제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방사능표지가 ²H(D 또는 중수소), ³H(T 또는 삼중수소), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I로 구성된 그룹 중에서 선택되는 억제제.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방사능표지가 ¹¹C, ¹³C, ¹⁸F, ¹⁹F, ¹²⁰I, ¹²³I, ¹³¹I, ⁷⁵Br 및 ⁷⁶Br로 구성된 그룹 중에서 선택되는 억제제.

청구항 9

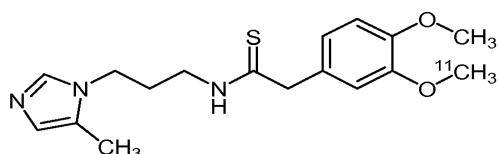
제8항에 있어서,

상기 방사능표지가 ¹¹C인 억제제.

청구항 10

제9항에 있어서,

방사능표지된 화합물이 화학식 (IV)의 화합물인 억제제:

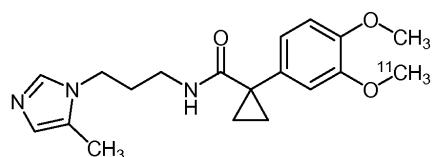


(IV)

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (V)의 화합물인 억제제:

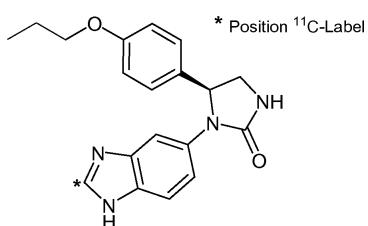


(V)

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (I)^d의 화합물인 억제제:



(I)^d

청구항 13

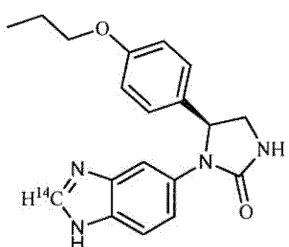
제7항에 있어서,

상기 방사능표지가 ¹⁴C인 억제제.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (I)^c의 화합물인 억제제:

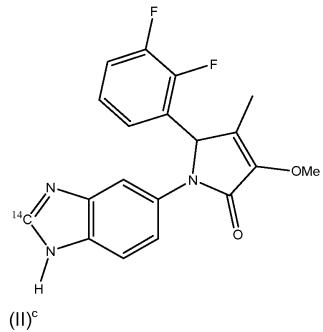


(I)^c

청구항 15

제13항에 있어서,

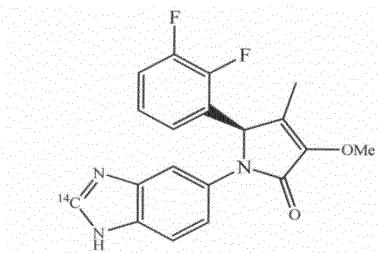
상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (II)^c의 화합물인 억제제:



청구항 16

제15항에 있어서,

상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (II)^d의 화합물인 억제제:



(II)^d

청구항 17

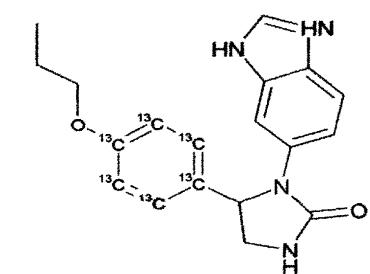
제7항에 있어서,

상기 방사능표지가 ¹³C인 억제제.

청구항 18

제17항에 있어서,

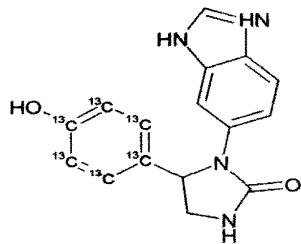
상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (I)^e의 화합물인 억제제:



청구항 19

제17항에 있어서,

상기 방사능표지된 화합물이 화학식 (I)^f의 화합물인 억제제:



(I)^f

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
신경학적 장애의 검출에 조영제로서 사용되는 억제제.

청구항 21

하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 모든 호변 이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 방사능표지된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,
신경학적 장애의 검출에 조영제로서 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 23

제20항 또는 제22항에 있어서,
신경학적 장애가 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 파밀리얼 브리티쉬 치매(Familial British Dementia), 파밀리얼 대니쉬 치매, 다운증후군에서의 신경퇴화 및 혼팅تون병, 예를 들어, 알츠하이머병인 억제제 또는 조성물.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,
아밀로이드 웨티드의 검출에 사용하기 위한 억제제 또는 조성물.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,
신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)의 타우(tau) 단백질의 검출에 사용하기 위한 억제제 또는 조성물.

청구항 26

신경학적 장애의 검출을 위해 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제로 조직을 처리하는 단계를 포함하는, 뇌 조직에서 노인성 반점(senile plaque) 및/또는 신경섬유매듭을 영상화하고 검출하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,
신경학적 장애가 노인성 반점에 대한 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제의 친화도를 측정함에 의해 검출되는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서,

신경학적 장애가 타우 응집체(tau aggregate)에 대한 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제의 친화도를 측정함에 의해 검출되는 방법.

청구항 29

아밀로이드 침착물의 검출을 위해 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제로 조직을 처리하는 단계를 포함하는, 뇌 조직에서 아밀로이드 침착물을 생체외 또는 시험관내 검출하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제의 유효량을 환자에게 투여하는 단계 및 환자의 아밀로이드 침착물에 대한 화합물의 결합 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 환자의 아밀로이드 침착물을 생체내 검출하는 방법.

청구항 31

신경섬유매듭의 검출을 위해 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제로 조직을 처리하는 단계를 포함하는, 뇌 조직에서 타우 단백질을 생체외 또는 시험관내 검출하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 억제제의 유효량을 환자에게 투여하는 단계 및 타우 단백질에 대한 화합물의 결합 수준을 검출하는 단계를 포함하는, 환자의 신경섬유매듭을 생체내 검출하는 방법.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

검출이 감마영상, 자기공명영상, 자기공명 분광학 또는 형광 분광학을 사용하여 실행되는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서,

감마영상에 의한 검출이 PET 또는 SPECT인 방법.

청구항 35

제21항에 정의된 약제학적 조성물 및 제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 따른 키트의 사용 지침서를 포함하는, 신경학적 장애를 진단하기 위한 키트.

청구항 36

제35항에 있어서,

신경학적 장애가 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 파밀리알 브리티쉬 치매, 파밀리알 대니쉬 치매, 다운증후군에서의 신경퇴화 및 혼팅تون병, 예를 들어, 알츠하이머병인 키트.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제의 조영제, 특히, 배타적이지 않지만, 신경학적 장애 검출용 의료 조영제로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 방사능표지된 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 신경학적 장애 검출을 위한 방법 및 키트에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 글루타미닐 사이클라제(QC, EC 2.3.2.5)는 N-말단 글루타민 잔기의 분자내 고리화를 통해 피로글루탐산(pGlu^{*})으로 변환되고 암모니아를 유리시키는 과정을 촉매한다. QC는 1963년에 메서(Messer)에 의해서 열대식물 카리카 파파야(*Carica papaya*)의 라텍스로부터 최초로 분리되었다(Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). 24년 후, 상응하는 효소 활성이 동물의 뇌하수체에서 발견되었다(Busby, W.H.J. et al. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W.H. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632). 포유류의 QC에 있어서, QC에 의한 pGlu로의 Gln의 변환은 TRH 및 GnRH의 전구체의 경우 보여질 수 있었다(Busby, W.H.J. et al. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W.H. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632). 또한, QC의 초기 국소화 실험은 소 뇌하수체 내 촉매작용의 잠정적인 생성물과의 동시-국소화를 나타내며, 이는 웨이드 호르몬 합성에서 제안된 기능을 더욱 향상시킨다(Bockers, T.M. et al. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). 반면에, 식물성 QC의 생리학적 기능은 더 분명하지 않다. 씨. 파파야(*C. papaya*) 유래의 효소의 경우, 병원성 미생물에 대한 식물 방어(plant defense)에서의 역할이 제안되었다(EI Moussaoui, A. et al. 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). 다른 식물들로부터의 잠정적인 QC가 최근에 서열 비교를 통해 동정되었다(Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). 그러나, 이들 효소의 생리학적 기능은 여전히 모호하다.
- [0003] 식물 및 동물로부터 알려진 QC는 기질의 N-말단 위치에서 L-글루타민에 대한 엄밀한 특이성을 보여주며 그들의 동력학적 거동은 마이클리스-멘滕 방정식(Michaelis-Menten equation)에 따르는 것으로 밝혀졌다(Pohl, T. et al. 1991 Proc Natl Acad Sci USA 88, 10059-10063; Consalvo, A.P. et al. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M.Y. et al. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). 그러나, C. 파파야로부터의 QC와 포유동물로부터의 고도로 보존된 QC의 일차 구조 비교는 어떠한 서열 상동성도 나타내지 않았다(Dahl, S.W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). 식물 QC는 새로운 효소 패밀리에 속하는 것으로 밝혀진데 반해(Dahl, S.W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), 포유류 QC는 세균 아미노펩티다제에 대해 현저한 서열 상동성을 가지는 것으로 밝혀졌으며(Bateman, R.C. et al. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), 이것은 식물 및 동물로부터의 QC가 상이한 진화적 기원을 가진다는 결론을 도출한다.
- [0004] 최근, 뇌 추출물로부터의 QC-활성 뿐만 아니라 재조합 인간 QC도 N-말단 글루타미닐 및 글루타메이트 고리화 양자 모두를 촉매하는 것으로 밝혀졌다. 가장 눈에 띄는 것은 사이클라제-촉매된 Glu_i-변환이 pH 6.0 부근에서 선호되는 반면, pGlu-유도체로의 Gln_i-변환은 약 8.0의 pH-최적조건에서 일어난다는 발견이다. pGlu-Aβ-관련 웨이드의 형성이 재조합 인간 QC 및 돼지 뇌하수체 추출물로부터의 QC-활성의 저해에 의해 억제될 수 있으므로, 효소 QC는 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 치료를 위한 약물 개발의 표적이 된다.
- [0005] 알츠하이머병(AD)은 치매의 가장 일반적인 형태이며, 불치의 퇴행성이며 말기 질환이다. 2006년에, 전세계적으로 26.6 백만명의 환자가 있었다. 알츠하이머는 2050년까지 전세계에서 85명의 사람 중 한 명에 영향을 줄 것으로 예측된다. 알츠하이머병은 보통 특징적인 신경학적 및 신경심리학적 특징의 존재 및 대안적인 병태의 부재를 기초로 하여 환자의 병력, 부수적인 가족력, 및 임상적 관찰로부터 임상적으로 진단된다. 기억력 검사를 포함하는 지적 기능의 평가가 질환의 상태를 추가로 특징지을 수 있다.
- [0006] 더욱 최근에, 영상화가 알츠하이머병의 진단에 가치있는 도구가 되었다. 예를 들어, 진단적 도구로 이용가능한 경우, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT; single photon emission computed tomography) 및 양전자 방출 단층 촬영(PET; positron emission tomography) 신경 촬영법을 사용하여 알츠하이머의 진단과 함께 정신 상태 조사와 포함한 평가를 수행할 수 있다. 이미 치매를 나타내는 사람에 있어서, SPECT는 지능 검사 및 병력 분석을 사용하는 통상의 시도와 비교하여 다른 가능한 원인으로부터 알츠하이머병을 식별하는데 우수한 것으로 보인다.
- [0007] PiB PET로 알려진 새로운 기술이 Aβ 침착물에 선택적으로 결합하는 추적자(tracer)를 사용하여 생체내 β-아밀로이드 침착물을 직접적으로 명확하게 영상화하는 용도로 개발되었다. PiB-PET 검파운드는 ¹¹C PET 스캐닝을 사용한다. 최근 연구는 PiB PET가 경도 인지 장애를 가진 사람이 2년 내에 알츠하이머병으로 진행되는 것을 86%의 정확성으로 예측하고, 알츠하이머병으로 진행될 가능성은 92% 정확성으로 배제함을 제시한다.
- [0008] (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-([¹⁸F]-플루오로에톡시)에톡시)에톡시)페리딘-3-일)비닐)-N-메틸 벤젠아민(¹⁸F AV-45, 플로르베타피르-플루오린-18 또는 플로르베타피르로도 공지됨)로 불리는 유사 PET 스캐닝 방사성의약품(radiopharmaceutical) 화합물은 더 오래 지속되는 방사성 핵종 불소-18을 함유하며, 최근 만들어졌고, 알츠하이머 환자의 가능한 진단적 도구로서 시험되었다. 플로르베타피르는 PiB와 같이 β-아밀로이드에 결합하지만,

PiB가 20분의 방사능 반감기를 나타내는 것과 대조적으로 불소-18의 사용으로 인하여 110분의 반감기를 나타낸다. 더 긴 반감기 때문에 추적자는 AD 환자의 뇌, 특히 베타-아밀로이드 침착물과 연관된 것으로 공지된 영역에 유의적으로 더욱 축적되는 것으로도 밝혀졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 알쯔하이머병과 같은 신경학적 장애를 진단할 수 있는 추가의 조영제에 대한 필요가 있다.

과제의 해결 수단

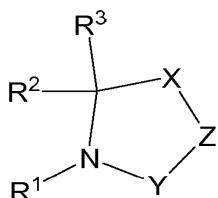
[0010] 본 발명의 첫 번째 측면에 따라, 조영제로서 사용하기 위한 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제가 제공된다.

[0011] 본 명세서에서 지칭되는 "방사능표지된"은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는(즉, 자연적으로 발생하는) 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 나타내는 원자에 의해 대체되거나 치환되어 있는 화합물을 포함한다. 하나의 비제한적 예외가 ¹⁹F이며, 이는 자연적으로 발생하는 것보다 더 높은 정도로 농축됨이 없이 이 원소를 함유하는 분자의 검출을 허용한다. 따라서 치환체 ¹⁹F를 수반하는 화합물은 또한 "표지된" 등과 같이 지칭될 수 있다. 용어 "방사능표지된"은 "동위원소-표지된", "표지된", "동위원소 추적자 그룹", "동위원소 마커", "동위원소 표지", "검출가능한 동위원소" 또는 "방사능리간드"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0012] 한 실시양태에서, 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 단일의 방사능표지된 기를 포함한다.

[0013] 적합한, 비제한적 방사능표지 기의 예로는 다음을 들 수 있다: ²H(D 또는 중수소), ³H(T 또는 삼중수소), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I. 동위원소로 표지된 화합물은 특별한 적용에 적합한 기술을 사용하여 검출될 수 있는 정도로 또는 그 이상으로만 검출가능한 동위원소로 농축될 필요가 있음을 이해하여야 하며, 예를 들어, ¹¹C로 표지된 검출가능한 화합물에서 표지된 화합물의 표지된 기의 탄소-원자는 분자의 일정 분율에서 ¹²C 또는 기타 탄소-동위원소로 구성될 수 있다. 방사능표지된 화합물에 혼입된 방사성 핵종은 그 방사능표지된 화합물의 특이적 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 플라크 또는 수용체 표지의 경우 및 경쟁적 어세이에서 ³H, ¹⁴C 또는 ¹²⁵I가 혼입된 화합물은 일반적으로 가장 유용할 것이다. 생체내 영상화 적용의 경우, ¹¹C, ¹³C, ¹⁸F, ¹⁹F, ¹²⁰I, ¹²³I, ¹³¹I, ⁷⁵Br 또는 ⁷⁶Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 한 실시양태에서, 방사능 표지는 ¹¹C이다. 대안적인 실시양태에서, 방사능 표지는 ¹⁴C이다. 추가의 대안적인 실시양태에서, 방사능 표지는 ¹³C이다.

[0014] 한 실시양태에서, 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체이다:



(I)

[0015] 상기 식에서

[0017] R¹은 헤테로아릴, -카보사이클릴-헤테로아릴, -C₂₋₆알케닐헤테로아릴, -C₁₋₆알킬헤테로아릴, 또는 (CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_b 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 a 및 b는 독립적으로 0-5의 정수를 나타내며, 단, a + b = 0-5이고 R⁵ 및 R⁶가

이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C₃-C₅ 사이클로알킬기를 형성하는 알킬렌이고;

[0018] 여기서, 임의의 상기 헤테로아릴기는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0019] 여기서, 임의의 상기 카보사이클릴기는 C₁₋₄알킬, 옥소, 할로겐 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0020] R²는 H, C₁₋₈알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, -C₁₋₄알킬아릴, -C₁₋₄알킬헤테로아릴, -C₁₋₄알킬카보사이클릴 또는 -C₁₋₄알킬헤테로사이클릴을 나타내며;

[0021] 여기서, 임의의 상기 아릴 및 헤�테로아릴기는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알콕시-, 니트로, 할로겐, 할로C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알콕시, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬)-N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C₁₋₄알킬-N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C₁₋₄알콕시-N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -N(C₃₋₈사이클로알킬)(C₃₋₈사이클로알킬), -N(-C₁₋₆알킬-C₁₋₆알콕시)(-C₁₋₆알킬-C₁₋₆알콕시), -C(O)N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0022] 여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤�테로사이클릴기는 C₁₋₄알킬, 옥소, 할로겐, -C(O)C₁₋₆알킬 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

[0023] 또는 R²는 폐닐로 치환된 폐닐, 모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 폐닐, 폐녹시로 치환된 폐닐, 헤테로사이클릴로 치환된 폐닐, 헤테로사이클릴로 치환된 폐닐(여기서 상기 헤�테로사이클릴은 폐닐로 치환됨), -O-C₁₋₄알킬-헤테로사이클릴로 치환된 폐닐, 벤질옥시로 치환된 폐닐, 카보사이클릴로 치환된 폐닐, 카보사이클릴로 치환된 폐닐(여기서 상기 카보사이클릴은 헤�테로사이클릴로 치환됨), -O-카보사이클릴로 치환된 폐닐, 폐닐로 치환된 헤�테로사이클릴, 폐닐로 치환된 카보사이클릴, 카보사이클릴에 융합된 폐닐, 헤�테로사이클릴에 융합된 폐닐, -C₁₋₄알킬(폐닐로 치환된 폐닐), -C₁₋₄알킬(모노사이클릭 헤�테로아릴기로 치환된 폐닐), -C₁₋₄알킬(모노사이클릭 헤�테로사이클릴기로 치환된 폐닐), -C₁₋₄알킬(-O-카보사이클릴기로 치환된 폐닐), -C₁₋₄알킬(벤질옥시로 치환된 폐닐), -C₁₋₄알킬(임의로 치환된 카보사이클릴에 융합된 임의로 치환된 폐닐) 또는 -C₁₋₄알킬(임의로 치환된 헤테로사이클릴에 융합된 임의로 치환된 폐닐)을 나타내며;

[0024] 여기서, 임의의 상기 폐닐, 벤질옥시 및 헤�테로아릴기는 C₁₋₄알킬, 할로겐 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고,

[0025] 여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤�테로사이클릴기는 메틸, 폐닐, 옥소, 할로겐, 하이드록실 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0026] R³는 H, -C₁₋₄알킬 또는 아릴을 나타내고;

[0027] 여기서, 상기 아릴은 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록

실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}알킬$, $-N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}알킬)$ 및 $-C(O)NH(C_{3-10}사이클로알킬)$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

[0028] 또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 하나 이상의 $C_{1-2}알킬$ 기에 의해 임의로 치환된 카보사이클릴 환을 형성하거나;

[0029] 또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 페닐에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하며, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 페닐은 $C_{1-4}알킬$, 할로겐 및 $C_{1-4}알콕시$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

[0030] 또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 헤�테로아릴은 $C_{1-4}알킬$, 할로겐 및 $C_{1-4}알콕시$ 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0031] X는 $C=O$, O , S , CR^7R^8 , $-O-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$ 를 나타내고;

[0032] Y는 CHR^9 , $C=O$ 또는 $C=S$ 를 나타내며;

[0033] Z는 $-N-R^4$, O 또는 CHR^{10} 를 나타내고, 단, X가 O 또는 S 를 나타내면, Z는 CHR^{10} 를 나타내어야 하거나;

[0034] 또는 X 및 Z는 그 위치에서 융합되고 하나 이상의 할로겐 또는 $C_{1-2}알킬$ 기에 의해 임의로 치환된 페닐환의 2개 인접한 탄소 원자를 나타내며;

[0035] R^4 는 H , $-C_{1-8}알킬$, $-C(O)C_{1-6}알킬$ 또는 $-NH_2$ 를 나타내고;

[0036] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H , $-C_{1-4} 알킬$ 또는 아릴을 나타내며;

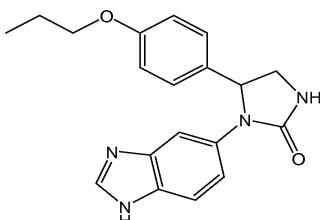
[0037] 여기서, 상기 아릴은 $C_{1-6}알킬$, $C_{2-6}알케닐$, $C_{2-6}알키닐$, $C_{1-6}할로알킬$, $-C_{1-6}티오알킬$, $-SOC_{1-4}알킬$, $-SO_2C_{1-4}알킬$, $C_{1-6}알콕시-$, $-O-C_{3-8}사이클로알킬$, $C_{3-8}사이클로알킬$, $-SO_2C_{3-8}사이클로알킬$, $-SOC_{3-6}사이클로알킬$, $C_{3-6}알케닐옥시-$, $C_{3-6}알키닐옥시-$, $-C(O)C_{1-6}알킬$, $-C(O)OC_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬-$, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}알킬$, $-N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}알킬)$ 및 $-C(O)NH(C_{3-10}사이클로알킬)$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0038] R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H 또는 메틸을 나타내며;

[0039] 단, $-Y-Z-X-$ 부위는 $-C(=O)-N(-R^4)-C(=O)-$ 또는 $-C(=S)-N(-R^4)-C(=O)-$ 가 아닌 부위를 나타낸다.

[0040] 화학식 (I)의 화합물은 WO 2010/026212A1호(Probiodrug AG)에 기재되어 있다.

[0041] 추가의 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸리딘-2-온이다:

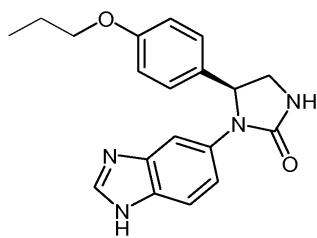


[0042] (I)^a

[0043] 화학식 (I)^a의 화합물은 WO 2010/026212A1호(Probiodrug AG)에서 실시예 12로 기재되어 있다.

[0044] 추가의 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸리

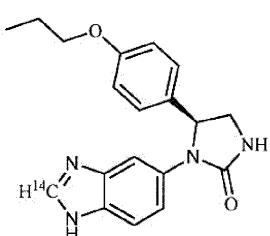
딘-2-온이다:



(I)^b

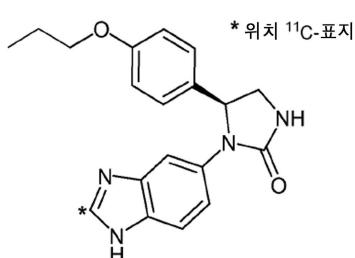
[0045] [0046] 화학식 (I)^b의 화합물은 WO 2010/026212A1호(Probiodrug AG)에서 실시예 14로 기재되어 있다.

[0047] 한 실시양태에서, 방사능표지된 화합물은 화학식 (I)^c의 화합물이다:



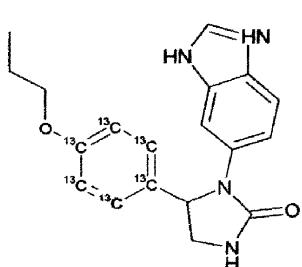
(I)^c

[0048] [0049] 한 실시양태에서, 방사능표지된 화합물은 화학식 (I)^d의 화합물이다:



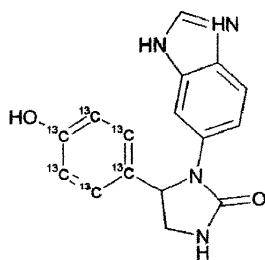
(I)^d

[0050] [0051] 한 실시양태에서, 방사능표지된 화합물은 화학식 (I)^e의 화합물이다:



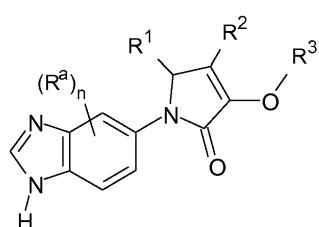
(I)^e

[0053] 한 실시양태에서, 방사능표지된 화합물은 화학식 (I)^f의 화합물이다:



[0054] (I)^f

[0055] 한 실시양태에서, 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체이다:



[0056] (II)

[0057] 상기 식에서

[0058] R¹은 -C₁₋₆알킬, -아릴, -C₁₋₆알킬아릴, -사이클로알킬, -C₁₋₆알킬사이클로알킬, -헤테로아릴, -C₁₋₆알킬헤테로아릴, -헤테로사이클릴, -C₁₋₆알킬헤테로사이클릴, 페닐로 치환된 -사이클로알킬, 페녹시로 치환된 -사이클로알킬, 사이클로알킬로 치환된 -페닐, 페녹시로 치환된 -페닐, 페닐로 치환된 헤테로사이클릴, 페닐로 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릴로 치환된 페닐, 헤테로아릴로 치환된 페닐, -O-사이클로알킬로 치환된 페닐 또는 -사이클로알킬-헤테로사이클릴로 치환된 페닐을 나타내고;

[0059] 여기서 임의의 상기 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 페닐 또는 페녹시기는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0060] R²는 -C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -아릴, -C₁₋₆알킬아릴, -사이클로알킬, -C₁₋₆알킬사이클로알킬, -헤테로아릴, -C₁₋₆알킬헤테로아릴, -헤테로사이클릴 또는 -C₁₋₆알킬헤테로사이클릴을 나타내고;

[0061] 여기서 임의의 상기 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0062] R³는 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬을 나타내고;

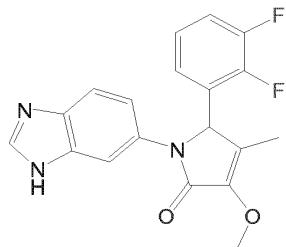
[0063] n은 0 내지 3 중에서 선택된 정수를 나타내며;

[0064] R^a는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알카닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬)을 나타낸다.

[0065] 화학식 (II)의 화합물은 WO 2011/110613A1호(Probiodrug AG)에 기재되어 있다.

[0066] 추가의 실시양태에서, 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 앞에서 정의한 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이다.

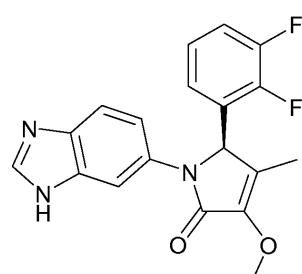
[0067] 추가의 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 1-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-5-(2,3-디플루오로페닐)-3-메톡시-4-메틸-1H-페롤-2(5H)-온이다:



(II)^a

[0069] 화학식 (II)^a의 화합물은 WO 2011/110613A1호(Probiodrug AG)에서 실시예 8로 기재되어 있다.

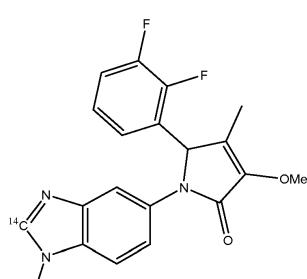
[0070] 추가의 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 (R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-5-(2,3-디플루오로페닐)-3-메톡시-4-메틸-1H-페롤-2(5H)-온이다:



(II)^b

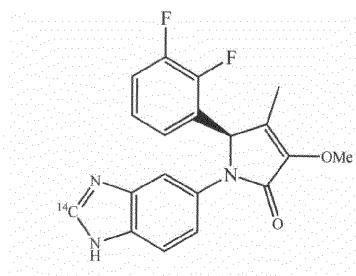
[0072] 화학식 (II)^b의 화합물은 WO 2011/110613A1호(Probiodrug AG)에서 실시예 9로 기재되어 있다.

[0073] 한 실시양태에서, 방사능표지된 화합물은 화학식 (II)^c의 화합물이다:



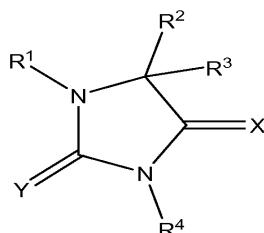
(II)^c

[0075] 추가의 실시양태에서, 방사능표지된 화합물은 화학식 (II)^d의 화합물이다:



(II)^d

[0077] 한 실시양태에서, 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체이다:



(III)

[0079] 상기 식에서

[0080] R¹은 -C₃₋₈카보사이클릴-헵테로아릴, -C₂₋₆알케닐헵테로아릴, -C₁₋₆알킬헵테로아릴을 나타내고, 여기서 a 및 b는 독립적으로 0-5의 정수를 나타내며, 단, a + b = 0-5이고 R⁵ 및 R⁶가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-C₅} 사이클로알킬기 또는 비사이클릭 헵테로아릴기를 형성하는 알킬렌이고;

[0081] 여기서, 임의의 상기 헵테로아릴기는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0082] 여기서, 임의의 상기 카보사이클릴기는 C₁₋₄알킬, 옥소, 할로겐 및 C₁₋₄알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0083] R²는 C₁₋₈알킬, 아릴, 헵테로아릴, 카보사이클릴, 헵테로사이클릴, -C₁₋₄알킬아릴, -C₁₋₄알킬헵테로아릴, -C₁₋₄알킬카보사이클릴 또는 -C₁₋₄알킬헵테로사이클릴을 나타내며;

[0084] 여기서, 임의의 상기 아릴 및 헵테로아릴기는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆할로알킬, -C₁₋₆티오알킬, -SOC₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, C₁₋₆알콕시-, -O-C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬, -SO₂C₃₋₈사이클로알킬, -SOC₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆알케닐옥시-, C₃₋₆알키닐옥시-, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -C(O)OH, -NH₂, -NHC₁₋₄알킬, -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄알킬) 및 -C(O)NH(C₃₋₁₀사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0085] 여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헵테로사이클릴기는 C₁₋₄알킬, 옥소, 할로겐 및 C₁₋₄알콕시 중에서

선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

[0086] 또는 R^2 는 페닐로 치환된 페닐, 모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 페닐, 벤질옥시로 치환된 페닐, 카보사이클릴에 융합된 페닐, 헤테로사이클릴에 융합된 페닐, $-C_{1-4}$ 알킬(페닐로 치환된 페닐), $-C_{1-4}$ 알킬(모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 페닐), $-C_{1-4}$ 알킬(벤질옥시로 치환된 페닐), $-C_{1-4}$ 알킬(임의로 치환된 카보사이클릴에 융합된 임의로 치환된 페닐) 또는 $-C_{1-4}$ 알킬(임의로 치환된 헤�테로사이클릴에 융합된 임의로 치환된 페닐)을 나타내며;

[0087] 여기서, 임의의 상기 페닐, 벤질옥시 및 헤�테로아릴기는 C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고,

[0088] 여기서, 임의의 상기 카보사이클릴 및 헤�테로사이클릴기는 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0089] R^3 는 H, $-C_{1-4}$ 알킬 또는 아릴을 나타내고;

[0090] 여기서, 상기 아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-6}EtiO$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시-, $-O-C_{3-8}$ 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-8}$ 사이클로알킬, $-SOC_{3-6}$ 사이클로알킬, C_{3-6} 알케닐옥시-, C_{3-6} 알키닐옥시-, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-4} 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 사이클로알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

[0091] 또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 하나 이상의 C_{1-2} 알킬기에 의해 임의로 치환된 카보사이클릴 환을 형성하거나;

[0092] 또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 페닐에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하며, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있거나;

[0093] 또는 R^2 및 R^3 는 결합하여 모노사이클릭 헤�테로아릴에 융합된 카보사이클릴 환을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클릴 및/또는 헤�테로아릴은 C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0094] R^4 는 H, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NH_2$ 를 나타내고;

[0095] X는 O 또는 S를 나타내며;

[0096] Y는 O 또는 S를 나타낸다.

[0097] 화학식 (III)의 화합물은 영국 특허 출원 제1003936.0호(Probiodrug AG)에 기재되어 있다.

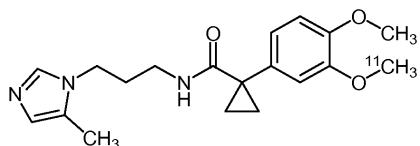
[0098] 한 실시양태에서, 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 화학식 (IV)의 화합물이다:



[0099] (IV)

[0100]

한 실시양태에서, 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제는 화학식 (V)의 화합물이다:



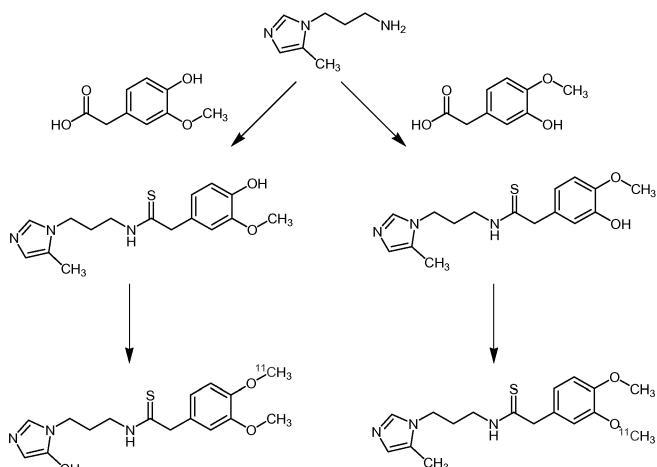
[0101] (V)

글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제로 방사능 표지를 혼입하는 공정은 공지의 표지화 방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, WO 2010/111303호는 18-불소 동위 원소로 화합물을 표지화하는 공정을 기재한다.

[0103]

예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물은 반응식 A에 나타낸 공정에 따라 제조될 수 있다:

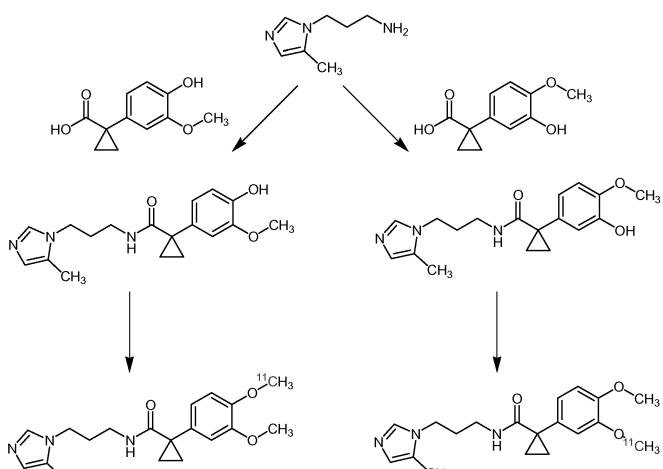
[0104] [반응식 A]



[0105]

또한, 화학식 (V)의 화합물은 반응식 B에 나타낸 공정에 따라 제조될 수 있다:

[0107] [반응식 B]



[0108]

한 실시양태에서, 본 명세서에 정의된 억제제가 의료 조영제로 사용된다. 추가의 실시양태에서, 본 명세서에 정의된 억제제가 신경학적 장애의 검출에 있어서 의료 조영제로 사용된다.

[0110]

본 발명의 추가 측면에 따라, 본 명세서에 정의된 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 방사능표지된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0111]

약제학적으로 허용되는 염:

[0112]

유리 화합물과 그의 염 또는 용매화물 형태의 화합물 사이의 밀접한 관계에 비추어 볼 때, 이러한 맥락에서 화

합물이 언급될 때마다, 그 상황하에 가능하거나 적절하다면 상응하는 염, 용매화물 또는 다형체도 또한 의도된다.

[0113] 의약으로 사용하기에 적합한, 글루타미닐 사이클라제(QC) 억제제의 염 및 용매화물 및 그의 생리학적 작용성 유도체는 카운터-이온 또는 연합된 용매가 약제학적으로 허용되는 것들이다. 그러나, 약제학적으로 허용될 수 없는 카운터-이온 또는 연합된 용매를 갖는 염 및 용매화물은, 예를 들어, 다른 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물의 제조에서 중간체로서 사용되는 경우에 본 발명의 범위에 속한다.

[0114] 본 발명에 따른 적합한 염은 유기 및 무기산 또는 염기 양자 모두로 형성된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리페닐아세트산, 설판산, 설판산, 석신산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 말산, 만델산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살로아세트산, 메탄설퐻산, 에탄설퐻산, 아릴설퐻산(예: p-톨루엔설퐻산, 벤젠설퐻산, 나프탈렌설퐻산 또는 나프탈렌디설퐻산), 살리실산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카발릴산, 신남산, 치환된 신남산(예: 4-메틸 및 4-메톡시신남산을 포함한 페닐, 메틸, 메톡시 또는 할로 치환된 신남산), 아스코르브산, 올레산, 나프토산, 하이드록시나프토산(예: 1- 또는 3-하이드록시-2-나프토산), 나프탈렌아크릴산(예: 나프탈렌-2-아크릴산), 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2- 또는 4-하이드록시벤조산, 4-클로로벤조산, 4-페닐벤조산, 벤젠아크릴산(예: 1,4-벤젠디아크릴산), 이세티온산, 과염소산, 프로피온산, 글리콜산, 하이드록시에탄설퐻산, 파모산, 사이클로헥산설퐻산, 살리실산, 사카린산 및 트리플루오로아세트산으로부터 형성된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기 염은 암모늄염, 알칼리금속 염, 예를 들어, 나트륨 및 칼륨의 염, 알칼리토금속 염, 예를 들어, 칼슘 및 마그네슘의 염 및 유기 염기, 예를 들어, 디사이클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과의 염을 포함한다.

[0115] 본 발명의 화합물의 모든 약제학적으로 허용되는 산 부가염 형태는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0116] 다형체 결정형:

[0117] 또한, 화합물의 결정형 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있고, 그 자체로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 추가로, 화합물의 일부는 물과 용매화물(즉, 수화물)을 형성하거나 또는 통상의 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있으며, 이러한 용매화물도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 염을 포함한 화합물은 또한 그들의 수화물 형태로 얻어질 수 있거나 그들의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함한다.

[0118] 약제학적으로 허용되는 부형제:

[0119] 따라서, 예를 들어 혼탁액, 엘럭시르 및 용액과 같은 액체 경구 제제에 있어서, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제(flavoring agent), 보존제, 착색제 등을 유리하게 포함할 수 있으며; 예를 들어 분말제, 캡슐제, 젤캡제(gelcap) 및 정제와 같은 고체 경구 제제에 있어서, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 유휠제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다.

[0120] 혼합물에 첨가될 수 있는 담체는 적합한 결합제, 혼탁제, 유휠제, 향료, 감미제, 보존제, 코팅제, 봉해제, 염료 및 착색제를 비제한적으로 포함하는 필요한 불활성 약제학적 부형제를 포함한다.

[0121] 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 폴리악트산(polyactic acid), 폴리엡실론 카프로락톤(polyepsilon caprolactone), 폴리하이드록시 부티에르산(polyhydroxy butyric acid), 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교되거나 양친매성인 블록 공중합체와 같이 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 범주의 생분해성 중합체와 커플링될 수 있다.

[0122] 적합한 결합제는 비제한적으로 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트라카칸트 또는 나트륨 올레아이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다.

[0123] 봉해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천(agar), 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

[0124] 본 발명의 추가 측면에 따라, 신경학적 장애의 검출에 조영제로서 사용하기 위한, 본 명세서에 정의된 약제학적 조성물이 제공된다.

- [0125] 적합한 비-제한적 신경학적 장애의 예는 하기를 포함한다: 경도 인지 장애, 알쓰하이머병, 파밀리알 브리티쉬 치매(Familial British Dementia), 파밀리알 대니쉬 치매, 다운증후군에서의 신경퇴화 및 혼팅تون병. 하나의 특별한 실시양태에서, 신경학적 장애는 알쓰하이머병이다.
- [0126] 한 실시양태에서, 본 발명의 억제제 또는 조성물은 아밀로이드 웨티드의 검출에 사용된다.
- [0127] 한 실시양태에서, 본 발명의 억제제 또는 조성물은 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)의 타우(tau) 단백질의 검출에 사용된다.
- [0128] 이러한 아밀로이드 웨티드의 검출은 비체한적으로 지중해열, 머클웰스 증후군, 특발성 골수종, 아밀로이드 다발신경병증, 아밀로이드 심근병증, 전신 노인성 아밀로이드증, 아밀로이드 다발신경병증, 아밀로이드증을 수반하는 유전적 뇌일혈, 다운증후군, 스크래피, 크로이츠펠트-야콥병, 쿠루병, 게르스트만-슈투로이슬러-샤잉커 증후군, 갑상선 수질암, 분리 심방 아밀로이드, 투석 환자의 [베타]2-마이크로글로불린 아밀로이드, 봉입체 근염, 근육 소모성 질환의 β 2-아밀로이드침착물, 만성 외상성 뇌병증(CTE) 및 랑게르ハン스섬 2형 당뇨병 인슐린종을 포함하는 질환에서 아밀로이드 침착물 및/또는 신경섬유매듭의 검출 및 정량화에서 이용성을 나타낸다.
- [0129] 본 발명의 방사능표지된 화합물은 당업자에게 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 국소 또는 전신일 수 있으며, 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 흡입, 비강, 구강, 질내, 또는 이식된 저장소를 통해 달성될 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 척추강내, 심실내, 흉골내, 두개강내 및 골내 주사 및 주입 기술을 포함한다.
- [0130] 용량 수준은 약 $0.001 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $10,000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 범위일 수 있다. 한 실시양태에서, 용량 수준은 약 $0.001 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $10 \text{ g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 다른 실시양태에서, 용량 수준은 약 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $1.0 \text{ g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 다른 실시양태에서, 용량 수준은 약 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 이다.
- [0131] 정확한 투여 프로토콜 및 용량 수준은 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이를 포함하는 다양한 요인에 따라 변화하며; 특히 투여 방법의 결정은 당업자에게 일상적인 것이다. 치료법은, 예를 들어, 치료제(들)와 같은 부가적인 화합물에 의한 전-치료 및/또는 병행-투여를 포함할 수 있다.
- [0132] 본 발명의 추가 측면에 따라, 뇌 조직에서 노인성 반점 및/또는 신경섬유매듭을 영상화하고 검출하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 신경학적 장애의 검출을 위해 본 명세서에 정의된 억제제로 조직을 처리하는 단계를 포함한다.
- [0133] 한 실시양태에서, 신경학적 장애는 노인성 반점에 대한 본 명세서에 정의된 억제제의 친화도를 측정함에 의해 검출된다.
- [0134] 한 실시양태에서, 신경학적 장애는 타우 응집체에 대한 본 명세서에 정의된 억제제의 친화도를 측정함에 의해 검출된다.
- [0135] 본 발명의 추가 측면에 따라, 뇌 조직에서 아밀로이드 침착물을 생체외 또는 시험관내 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 아밀로이드 침착물의 검출을 위해 본 명세서에 정의된 억제제로 조직을 처리하는 단계를 포함한다.
- [0136] 본 발명의 추가 측면에 따라, 환자의 아밀로이드 침착물을 생체내 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 명세서에 정의된 억제제의 유효량을 환자에게 투여하는 단계 및 환자의 아밀로이드 침착물에 대한 화합물의 결합 수준을 검출하는 단계를 포함한다.
- [0137] 본 발명의 추가 측면에 따라, 뇌 조직에서 타우 단백질을 생체외 또는 시험관내 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 신경섬유매듭의 검출을 위해 본 명세서에 정의된 억제제로 조직을 처리하는 단계를 포함한다.
- [0138] 본 발명의 추가 측면에 따라, 환자의 신경섬유매듭을 생체내 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 명세서에 정의된 억제제의 유효량을 환자에게 투여하는 단계 및 타우 단백질에 대한 화합물의 결합 수준을 검출하는 단계를 포함한다.
- [0139] 한 실시양태에서, 방법은 신경학적 장애에 특징적인 노인성 반점 및 신경섬유매듭의 검출에 관한 것이다.
- [0140] 한 실시양태에서, 검출은 감마영상, 자기공명영상, 자기공명 분광학 또는 형광 분광학을 사용하여 실행된다.
- [0141] 한 실시양태에서, 감마영상에 의한 검출은 PET 또는 SPECT이다. 양전자 방출 단층 촬영(PET)은 사이클로트론에서 생성된 동위 원소를 사용하는 정확하고 정교한 기술이다. 양전자를 방출하는 방사성 핵종이 보통 주입에 의

해 도입되고 표적 조직에 축적된다. 그것이 붕괴됨에 따라 양전자를 방출하며, 이는 신속하게 근처의 전자와 결합하여 2개의 확인가능한 감마선을 반대 방향으로 동시에 방출한다. 이들이 PET 카메라에 의해 검출되어 이들의 기원에 대한 매우 정확한 징후를 제공한다. PET는 대부분의 암을 검출하고 평가하는 가장 정확한 비침습적 방법인 것으로 입증되었으므로 불소-18을 추적자로 사용하는 그의 가장 중요한 임상적 역할은 종양학에 있다. 이는 또한 심장 및 뇌 영상에서도 잘 이용된다.

[0142] PET 및 SPECT를 포함하는 다수의 의학적 진단 방법은 방사능표지된 화합물을 이용하여, 당업계에 주지되어 있다. PET 및 SPECT는 매우 민감한 기술이며 추적자로 불리는 소량의 방사능표지된 화합물을 필요로 한다. 표지된 화합물은 상응하는 비-방사능 화합물과 정확히 동일한 방식으로 운반되고, 축적되고, 생체내 변환된다. 추적자 또는 탐침은 PET 영상에 유용한 방사성 핵종, 예를 들어, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu 및 ^{124}I 에 의해 방사능 표지되거나, SPECT 영상에 유용한 방사성 핵종, 예를 들어, ^{99}Tc , ^{77}Br , ^{61}Cu , ^{153}Gd , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I 및 ^{32}P 에 의해 방사능표지될 수 있다.

[0143] PET는 환자의 조직에서 양전자-방출성 동위 원소를 수반하는 분자 영상 추적자의 분포를 기초로 하여 영상을 만 들어낸다. PET 방법은 조사된 조직 또는 기관에서 세포 수준의 기능 부전을 검출하는 잠재력을 나타낸다. PET는 임상적 종양학, 예를 들어, 종양 및 전이의 영상화에 사용되어 있으며, 특정 뇌 질환의 진단뿐아니라 뇌 및 심장 기능의 매핑(mapping)에도 사용되어 왔다. 유사하게, SPECT를 임의의 감마 영상 연구를 보완하는데 사용할 수 있으며, 여기서, 정확한 3D로 나타내는 것이 예를 들어 종양, 감염(백혈구), 갑상선 또는 뼈를 영상화하는데 도움이 될 수 있다.

[0144] 당업자는 영상화 목적으로 표지된 화합물을 검출하는 다양한 방법에 대해 숙지하고 있다. 예를 들어, 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)을 사용하여 방사능표지된 화합물을 검출할 수 있다. 화합물 내로 도입되는 표지는 목적하는 검출 방법에 좌우될 수 있다.

[0145] 당업자는 양전자-방출성 원자, 예를 들어, F의 PET 검출에 대해 숙지하고 있다. 본 발명은 또한 F 원자가 비-방사능표지된 불소 원자에 의해 대체된, 본 명세서에 기재된 특이적 화합물에 관한 것이다. 당업자는 광자-방출성 원자, 예를 들어, ^{123}I 또는 ^{99}Tc 의 SPECT 검출에 대해 숙지하고 있다.

[0146] 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제는 전형적으로 신뢰할만한 진단을 보장하기에 충분한 방사능 및 방사능 농도를 나타내어야 한다. 아밀로이드 침착물 및 신경섬유매듭의 양을 측정할 수 있도록 아밀로이드 침착물 및 신경섬유매듭의 영상화를 정량적으로 수행할 수도 있다.

[0147] 뇌의 생체내 조영제에 대한 중요한 전제 조건 중의 하나는 볼리스 정맥내 주사 후 온전한 혈액 뇌관문을 통과하는 능력이다. 본 발명의 영상화 방법의 첫 번째 단계에서, 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제는 검출가능한 양으로 환자의 조직 내로 도입된다. 화합물은 전형적으로 약제학적 조성물의 일부이며 당업자에게 주지된 방법에 의해 환자의 조직 내로 투여된다.

[0148] 대안적인 실시양태에서, 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제를 검출가능한 양으로 환자에게 도입하고, 화합물이 아밀로이드 침착물 및/또는 타우 단백질과 연합하기에 충분한 시간이 지난 후 표지된 화합물을 비-침습적으로 검출한다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제를 환자에게 도입하고, 화합물이 아밀로이드 침착물과 연합하기에 충분한 시간을 허용한 다음 환자로부터 조직 시료를 제거하고, 조직 내의 방사능표지된 화합물을 환자로부터 분리하여 검출한다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 조직 시료를 환자로부터 제거하고, 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제를 조직 시료 내로 도입한다. 화합물이 아밀로이드 침착물 및/또는 타우 단백질에 결합하기에 충분한 시간이 지난 후, 화합물을 검출한다.

[0149] 검출가능한 양은 선택된 검출 방법에 의해 검출되기에 필요한 표지된 화합물의 양이다. 검출을 제공하기 위해 환자 내로 도입되는 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제의 양은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 선택된 검출 방법에 의해 화합물이 검출될 때까지 방사능표지된 화합물의 양을 증가시키면서 환자에게 주입할 수 있다. 화합물의 검출을 제공하도록 화합물에 표지를 도입한다.

[0150] 검출가능한 양의 본 발명의 방사능표지된 글루타미닐 사이클라제 억제제를 환자에게 도입한 다음 투여 후 다양한 시점에 방사능표지된 화합물을 검출함으로써 필요한 시간을 쉽게 결정할 수 있다.

[0151] 본 발명의 추가 측면에 따라, 본 명세서에 정의된 약제학적 조성물 및 본 명세서에 기재된 방법에 따른 키트의

사용 지침서를 포함하는, 신경학적 장애를 진단하기 위한 키트가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0152] 도 1은 2마리의 랫트에 화합물 (I)^d를 투여한 후의 PET 서메이션 이미지(PET summation image)(0~60분)를 보여준다.

도 2는 화합물 (I)^d를 투여한 후 2마리 랫트의 뇌에서 시간-활성 그래프를 보여준다(뇌 그램 당 % 투여 용량).

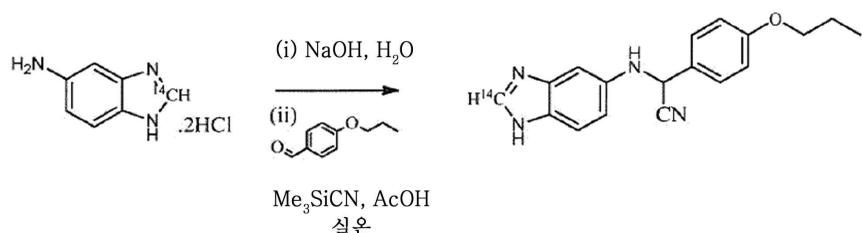
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

실시예 1

화학식 (I)^b의 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물((I)^c의 화합물)의 제조

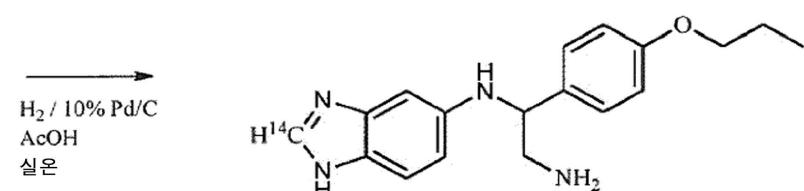
중간체 1



[0157] 5-아미노[2-¹⁴C]벤즈이미다졸 디하이드로클로라이드(1.30 g, 6.27 mmol, 375 mCi)에 물(10 ml)를 가한 다음 2 M 수산화나트륨 용액(6.3 ml, 12.60 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 5분간 교반한 다음 감압하에 용매를 제거하였다. 아세트산(6.2 ml)을 잔류물에 가하고 실온에서 슬러리를 교반하였다. 다음에, 4-프로폭시벤즈알데히드(935 mg, 5.69 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 또한, 트리메틸실릴 시아나이드(846 mg, 8.52 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하고 반응 혼합물을 질소 기체 대기하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

[0159] 반응 혼합물을 냉장고에 28% 수산화암모늄 용액(15 ml)에 교반하면서 적가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하고 추출물을 합하였다. 황산나트륨에서 건조시키고, 슬러리를 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고 필요한 분획을 합하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류 고체를 진공하에 일정한 무게까지 펌핑하여 표제 화합물을 얻었다(1.67 g, 5.22 mmol, 312 mCi).

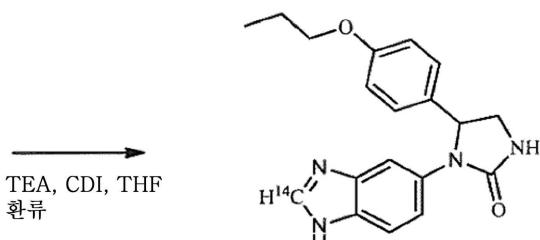
중간체 2



[0161]

[0162] 중간체 1(267 mg, 0.84 mmol, 50.0 mCi)에 10% 탄소 상의 팔라듐 슬러리를 가하고, 질소 기체 대기하에 아세트산(3 ml) 중의 데구사(Degussa) 유형 E101 R/W (51 mg)을 가하였다. 수소 기체 하에 실온에서 18시간 동안 혼합물을 교반하였다.

[0163] 셀라이트 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거한 다음 아세트산(10 ml)으로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발 건조시키고 톨루엔(20 ml)을 잔류물에 가하였다. 감압하에 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다(0.75 mmol, 45 mCi에 상응함).

[0164] 화학식 (I)^a의 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물

[0165]

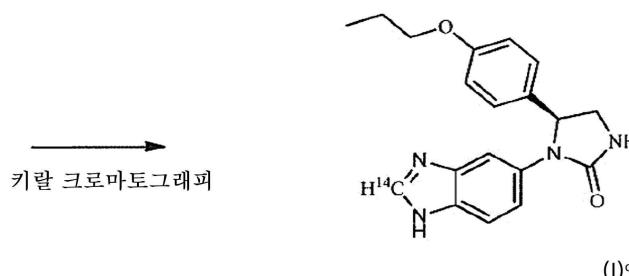
[0166] 중간체 2(0.75 mmol, 45 mCi)에 테트라하이드로푸란(2.8 ml), 트리에틸아민(227 mg, 2.25 mmol) 및 1,1-카보닐디이미다졸(146 mg, 0.90 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 2시간 동안 교반하였다.

[0167]

[0167] 실온으로 냉각시킨 후, 물(15 ml)을 가하고 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 20 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 포화 염화나트륨 용액(10 ml)으로 세척한 다음 황산나트륨에서 건조시켰다. 슬러리를 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다.

[0168]

[0168] 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 생성물을 정제하였다. 필요한 분획을 합하고 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 남은 수상에 포화 염화나트륨 용액(15 ml)을 가하고 생성물을 에틸 아세테이트(2 x 15 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고 용매를 감압하에 제거하였다. 표제 화합물(0.098 mmol, 5.9 mCi에 상응함)을 얻었다.

[0169] 화학식 (I)^b의 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물

[0170]

[0171] 화학식 (I)^a의 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물(0.098 mmol, 5.9 mCi에 상응함)을 n-헵탄:에탄올:메탄올:디에틸아민(500:250:250:5; 5 ml)에 용해시키고 퍼클 웨크(Pirkle Whelk) 컬럼을 사용하는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피로 이성체를 분할하였다.

[0172]

[0172] 필요한 분획을 합하고 용매를 감압하에 제거하였다. 남은 잔류물을 아세토니트릴:물(33:66; 5 ml)에 용해시킨 다음 동결건조시켜 고체를 얻고, 이를 경진공(hard vacuum) 및 일정한 무게까지 펌핑하였다. 표제 화합물(14.0 mg, 0.0415 mmol, 2.49 mCi)을 얻었다.

[0173] 기술자료:

[0174] 비활성

[0175] 질량 분석 측정 61 mCi/mmol 2.26 GBq/mmol

[0176] 중량 분석 측정 178 μCi/mg 6.59 MBq/mg

[0177]

60 mCi/mmol 2.22 GBq/mmol에 상응함

[0178] 분자량(상기 비활성에서): 338.3

HPLC에서 방사 화학적 순도: 99.9%

컬럼: Phenomenex Luna C18(2) 150 x 4.6 mm

온도: 주변

용매 A: 물 중의 0.05% 트리플루오로아세트산

용매 B: 아세토니트릴 중의 0.05% 트리플루오로아세트산

구매: 시간(분) 0 15 20 21 30

%B 0 100 100 0 0

유속: 1.0 ml/분

UV 검출: 254 nm

HPLC에 의한 화학적 순도: 99.0%

컬럼: Phenomenex Luna C18(2) 150 x 4.6 mm

온도: 주변

용매 A: 물 중의 0.05% 트리플루오로아세트산

용매 B: 아세토니트릴 중의 0.05% 트리플루오로아세트산

구매: 시간 (min) 0 15 20 21 30

%B 0 100 100 0 0

유속: 1.0 ml/분

UV 검출: 254 nm

HPLC에 의한 키랄 순도: > 99.9%

컬럼: Regis Pirkle Whelk 02 (R,R) 250 x 4.6 mm 10 μm

온도: 주변

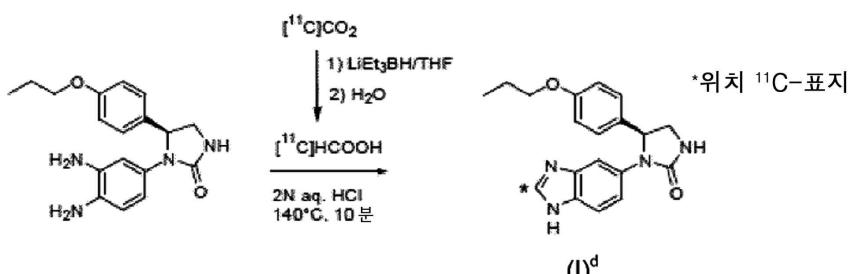
용매: n-헵탄:에탄올:메탄올:디에틸아민(50:25:25:0.5)

구배: 30분간 등용매(isocratic)

유속: 1.0 ml/분

실시예 2

화학식 $(I)^b$ 의 [벤즈이미다졸-2- ^{11}C] 화합물($(I)^d$ 의 화합물)의 제조



- [0206] 반응 용기 내에서 -20 °C에서 [¹¹C]CO₂를 100 μl THF 및 50 μl LiEt₃BH에 도입하였다. 40초의 반응 시간 후, 500 μl의 H₂O를 가하여 가수분해를 실행하였다. 반응 생성물로서, [11^c]HCOOH를 얻었다.
- [0207] 그 후, (S)-1-(3,4-디아미노페닐)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸리딘-2-온(300 μl의 2N HCl 수용액 중의 1 mg)을 가하였다. 140 °C에서 10분의 반응 시간 후 반응 혼합물을 냉각시키고 생성물을 HPLC로 정제하였다:
- [0208] 컬럼: 크로모리스 퍼포먼스(Chromolith Performance) RP-18 말단캡화된(endcapped) 100-4,6 mm 모놀리식(monolithic) HPLC-컬럼(MERCK)
- [0209] 용매: H₂O 중의 16% 아세토니트릴(0,1 % TFA)
- [0210] 유속: 6 ml/분
- [0211] RT: (S)-1-(3,4-디아미노페닐)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸리딘-2-온: 3-7 분; 화합물 (I)^d: 8-9.5 분
- [0212] 화합물 (I)^d를 함유하는 생성물 피크를 100 ml의 H₂O 중에 회수하고 추가로 정제하기 위하여 SepPak tc18 컬럼에 로딩하였다. SepPak tc18 컬럼을 10 ml의 H₂O로 세척하였다. 그 후, 화합물 (I)^d를 3 ml의 에탄올로 용출하였다. 그 후, 생성물을 아르곤 대기하에 96 °C에서 건조시켰다.
- [0213] NaCl을 첨가하면서 화합물 (I)^d를 100 μl의 에탄올 중에 용해시켜 최종 추적자 용액을 얻었다(에탄올 최종 농도는 최대 10%임).
- [0214] 비활성: 35,7 GBq/μmol
- [0215] 실온에서 1.5시간 후 최종 추적자 용액의 안정성: >98% (n=6)
- [0216] 기술자료:
- [0217] 분석 HPLC
- [0218] HPLC: Autosampler 및 Raytest RA 검출기를 포함하는 Agilent HP1200 DAD (BGO 세포)
- [0219] 컬럼: 크로모리스 퍼포먼스 RP-18 말단캡화된 100-4,6 mm 모놀리식(monolithic) HPLC-컬럼(MERCK)
- [0220] 용매: A: H₂O 중의 0.1 % TFA
- [0221] B: 아세토니트릴
- [0222] 유속: 1 ml/분
- [0223] 구배: 0-10분: 15-20% B
- [0224] 10-24분: 20-50% B
- [0225] 24-26분: 50-95% B
- [0226] 26-27분: 95% B
- [0227] 27-28분: 15% B
- [0228] 28-30분: 15% B
- [0229] 평형: 8분: 15% B(주입전)

[0230] UV 검출: 225 nm

[0231] 분석 HPLC - 키랄법

[0232] HPLC: Raytest RA 검출기(PET)를 포함하는 Agilent HP1100 DAD

[0233] 컬럼: Chiralcel OD-H (ODHOCE-PA130) 4,6x250 mm + 4,5x10 mm incl 예비컬럼

[0234] 용매: n-헥산/에탄올 80/20

[0235] 유속: 1 ml/분

[0236] UV 검출: 225 nm

[0237] 실시예 3

[0238] 1-(1H-벤즈이미다졸-5-일)-5-(4-프로폭시페닐-[¹³C₆]-이미다졸리딘-2-온(화학식 (I)^e의 화합물)의 제조

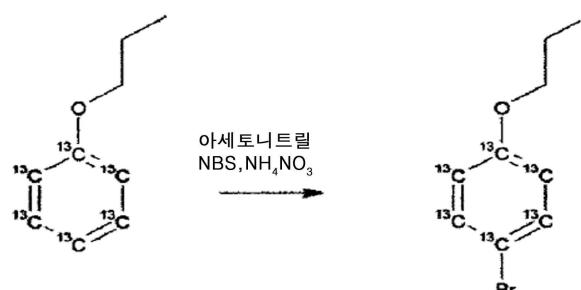
[0239] 중간체 1: 프로폭시벤젠-[¹³C₆]



[0240]

[0241] 폐놀-[¹³C₆](1.20 g, 12.0 mmol)을 DMSO(12 ml)에 용해시켰다. 미세분말 수산화나트륨(1.9 g, 48 mmol)을 가하고, 실온에서 15분간 힘차게 교반하였다. 그 후 요오도프로판(4.08 g, 24.0 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 30분간 교반하였다. 소량의 후처리(mini workup)를 위해 반응을 샘플링하고, GC-MS로 분석하였다. 6.3분에서의 단일 피크(m/z 142)는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 냉각된 물(100 ml)을 가하여 후처리하였다. 퀸칭된 반응액을 헥산으로 추출하고(4 x 25 ml), 모으고, 맑은 수산화나트륨 용액과 염수(brine)로 연속하여 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 시럽같은 생성물을 얻었다(1.4 g, 9.9 mmol, 82%). 유사한 방식으로 1.6 g 폐놀-[¹³C₆](16 mmol)을 사용하여 반응을 반복하여 1.50 g(10.6 mmol, 66%)을 제공하고 이를 상기 제조물과 합하였다. 합해진 표제 화합물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0242] 중간체 2: 1-브로모-4-프로폭시벤젠-[¹³C₆]

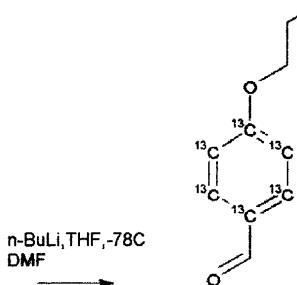


[0243]

[0244] 아세토니트릴(15 ml)에 용해된 중간체 1(2.76 g, 19.4 mmol)에 질산암모늄(0.15 g, 1.9 mmol, 0.1 eq, ACS 등

급)을 가하고 10분간 교반하였다. N-브로모석신이미드(3.42 g, 19.2 mmol, 0.99 eq, 물에서 재결정됨)를 가하고 실온에서 30분간 교반하였다. GC-MS에 의한 분석 결과 출발 물질이 소모되었음을 확인하였고, 10.8분에 브롬을 함유하는 새로운 생성물 피크(m/z 220+222)가 나타났다. 50 ml 및 50 ml 헥산에서 반응을 퀸칭시켰다. 추가의 에틸 아세테이트-헥산(1:1, 4 x 25 ml)으로 수상을 추출한 후, 유기층을 합하여 물로 세척하고 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 여과 및 증발시켜 표제 화합물(4.2 g, 19 mmol, 98%)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

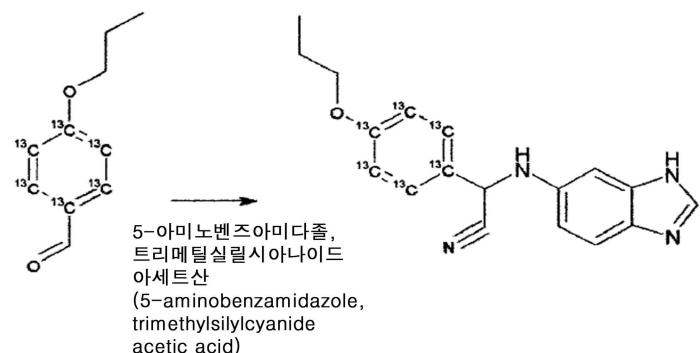
[0245] 중간체 3: 4-프로포시벤즈알테하드-[$^{13}C_6$]



[0246]

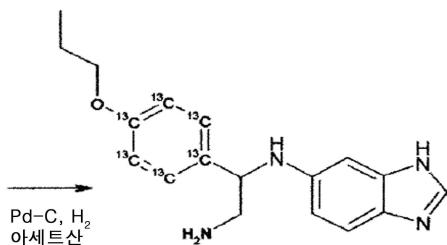
무수 THF(16 ml) 중의 중간체 2(4.0 g, 18 mmol)에 -78 °C에서 불활성 대기하에 n-부틸리튬 용액(헥산 중의 2.5 M, 10.9 ml, 27.1 mmol, 1.5 eq)을 5분에 걸쳐 가하였다. 이 차가운 혼합물을 추가의 75분간 교반하였다. 그 후, 무수 THF(16 ml) 중의 무수 DMF(2.6 g, 36 mmol, 2 eq) 용액을 천천히 가하고, 냉각조를 0 °C로 가온하면서 2.5시간 동안 반응액을 교반하였다. 그 후, GC-MS 분석 결과, 반응이 완료됨을 확인하였고 생성물이 11.5 분(m/z 170)에서 발견되었다. 냉각된 묽은 시트르산에서 반응을 퀸칭하고 메틸 tert-부틸에테르-헥산(1:1, 4 x 25 ml)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 물(2 x 25 ml)로 세척한 다음 염수(25 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 여과 및 증발시켜 3.5 g의 조생성물을 얻었다. 이 조생성물을 에틸 아세테이트-헥산(7.5:92.5)을 사용하여 실리카에서 정제하여 2.83 g의 표제 화합물(16.6 mmol, 92%)을 얻었다.

[0248] 중간체 4: [(1H-벤즈이미다졸-5-일아미노)]-(4-프로포시페닐-[$^{13}C_6$])아세토니트릴



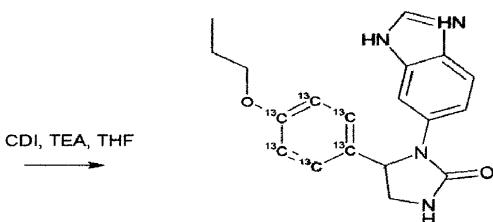
[0249]

[0250] 중간체 3(2.0 g, 11.8 mmol)을 아세트산(14 ml) 중의 5-아미노벤즈이미다졸(1.73 g, 13.0 mmol, 1.1 eq) 용액에 가하고 15분간 교반하였다. 트리메틸실릴시아나이드(2.3 ml, 1.8 g, 18 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하고, 생성된 어두운 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC(메탄올-클로로포름, 10:90) 및 MS로 감시하였다. 반응 혼합물에 차가운 25% 수산화암모늄(35 ml)을 가하여 퀸칭시켰다. 생성된 고체 생성물을 에틸 아세테이트에 보유시키고 용해시키며, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 25 ml)를 사용하여 추가로 추출하였다. 유기 용액을 합하여 물(2 x 25 ml)로 세척한 다음, 염수(25 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조생성물을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0251] 중간체 5: $N^1-(1H\text{-벤즈이미다졸-5-일})-1-(4\text{-프로포시페닐-}[^{13}C_6])\text{에탄-1,2-디아민}$ 

[0252]

[0253] 중간체 4의 조생성물을 아세트산(40 ml)에 용해시키고 Pd-탄소(10%, 0.8 g) 및 40 psi 수소를 사용하여 24시간 동안 수소화하였다. 셀라이트로 여과하고 용매를 증발시켜 10 g의 시럽같은 생성물을 얻었다. TLC(메탄올-클로로포름 10:90, $R_f=0$) 및 MS(+)(m/z 317)에 의해 반응 완결을 확인하였다. 조생성물을 메탄올-디클로로메탄-트리에틸아민(2 L, 10:90:0.1) 다음에 메탄올-디클로로메탄-트리에틸아민(1.2 L, 20:80:0.1)을 사용하는 실리카 컬럼에서 정제하여 2.9 g의 표제 화합물(9.2 mmol, 78%)을 2 단계로 얻었다.

[0254] I^e -(1H-벤즈이미다졸-5-일)-5-(4-프로포시페닐- $[^{13}C_6]$ -이미다졸리딘-2-온(화학식 (I)^e의 화합물)(I)^e

[0255]

[0256] 무수 THF(15 ml) 중의 트리에틸아민(1.28 g, 12.6 mmol, 4 eq) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI, 0.77 g, 4.7 mmol, 1.5 eq, 무수 THF에서 미리 재결정됨) 용액에 순수 중간체 5(1.00 g, 3.16 mmol)를 5분에 걸쳐 가하였다. 생성된 혼합물을 불활성 대기하에 밤새 73 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(50 ml)에 가하고, 에틸 아세테이트(4 x 25 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(2 x 25 ml) 및 염수(25 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 시럽(0.7 g)을 얻고 이를 메탄올-디클로로메탄(20:80)을 사용하는 실리카에서 정제하였다. 이 정제로 0.245 g의 표제 화합물(TLC: 메탄올-클로로포름(20:80), $R_f=0.55$, 참조 표준과 함께 이동; MS(+)(m/z 344/345)을 얻고, 표제 화합물을 함유하는 0.070 g의 다른 혼합물을 얻었다.

[0257]

다른 1.7 g의 중간체 5(5.4 mmol)를 사용하여 1.2 eq CDI(6.5 mmol) 만을 사용하는 점을 제외하고는 반응을 반복하였다. 이 두 번째 제조물을 메탄올-디클로로메탄 구배(7:93에서 20:80)를 사용하는 실리카에서 정제하여 0.376 g의 황갈색 고체 표제 화합물을 얻었다. 앞에서와 같이, 목적하는 생성물을 함유하는 혼합물(0.301 g)을 얻었다. 각각의 정제 단계에서, HPLC(Eclipse XDB-C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, A=물-아세토니트릴-트리플루오로아세트산 (90:10:0.1), B=물-아세토니트릴-트리플루오로아세트산 (10:90:0.1), 20분에 걸쳐 0% B-100% B, rt=9.2분)를 사용하여 더욱 고도로 순수한 목적하는 표제 화합물을 함유하는 분획을 결정하였다. 이 정제 단계에서 합해진 생성물의 순도는 약 90%였다. 표제 화합물의 최종 정제는 물-아세토니트릴의 단계적 구배 용출(85:15, 75:25, 67:33)을 사용하는 Amberchrom CG161m(4 x 30 cm) 컬럼에서 달성되었다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 RP-HPLC를 사용하여 다시 결정하였다. 분획을 합하여 밤새 동결건조시켰다. 그 후, 고체 생성물을 메탄올-디클로로메탄(5:95)에 재용해시키고, 반-포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 모든 수성 세척물을 철저히 역세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 햅탄 공비혼합물을 사용하여 용매를 증발시켜 0.317 g의 표제 화합물(0.93 mmol)을 얻었다.

[0258] 기술자료:

HPLC에 의한 순도

방법: ELS 검출기가 달린 Waters Acuity

Phenomenex Polar RP 4.6 x 150 x 4 μm

A: H₂O

B: MeOH

시간(min) %A %B

0 95 5

5 5 95

9 5

결과: > 99%

MSB-1100

주제: EC API 솔루션 비즈

양성·극성

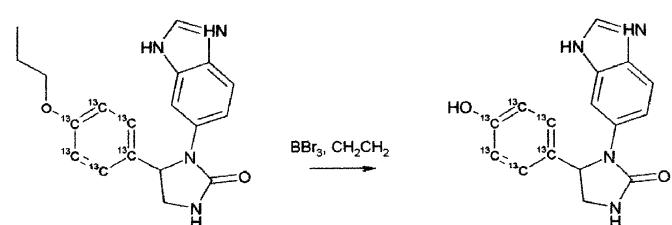
메탄오·글 7:3 중의 6 mM 암모늄 포로메이트

결과: 343의 부자 이오 퍼크는 예상된 표지화 및 진료 부서 이오화 반복과 일치하였다.

크메트: $(I)^e$ 의 학하률은 $> 90\%$. M+6이 총 도의 의스 호이을 나타내었다.

실습예 4

1-(1H-페르[d]이미다졸-5-오)-5-(4-하이드록시페닐-[¹³C]-이미다졸리디-2-온(화학식 (1)^f의 화합물)의 제조



무수 디클로로메탄 중의 실시예 3(0.200 g, 0.58 mmol)의 용액에 -20 °C에서 불활성 대기하에 보론 트리브로마이드(0.17 ml, 0.44 g, 1.8 mmol)를 적가하였다. 그 후, 빙수 냉각조(0 °C)를 사용하여 반응액을 1시간 동안 동안 차갑게 교반하였다. 실온의 수조를 사용하여, 또 다른 1시간 동안 반응액을 교반하였다. 물(18 ml)을 천천히 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 유기층을 따로 두고, 추가의 물로 다시 추출하였다. 맑은 무색의 수층(pH ~ 3)을 모두 합하고, 5 °C로 냉각시키고, 1 N 수산화나트륨을 가하여 염기성으로 만들었다. 수상을 1시간 동안 빙냉각시키고 원심분리하여 백색 침전물을 얻고, 이를 냉각수로 세척하고, 드리에라이트(Drierite) 상에서 밤새 건조하여 추가의 정제를 필요로 하는 0.138 g을 얻었다. 물-아세토니트릴 구배(10:90에서 50:50)를 사용하는 Amberchrom CG161m(2 x 30 cm) 컬럼을 사용하였다. 분획을 RP-HPLC로 분석하고, 합하여 2개 로트의 표제 화합

물(0.038 g 및 0.063 g)을 얻었다.

[0282] 기술자료:

[0283] HPLC에 의한 순도

[0284] 방법: Zorbax Bonus RP 4.6 x 150 x 5 μm

[0285] A: H₂O

[0286] B: MeOH

시간(분)	%A	%B
-------	----	----

0	90	10
---	----	----

5	90	10
---	----	----

10	5	95
----	---	----

20	5	95
----	---	----

[0292] 유속: 1.0 ml/분; UV: 254 nm

[0293] 결과: 97.4 %

[0294] RT: 2개 로트에 대해 9.88분 및 9.5분

[0295] 질량 분석에 의한 동위 원소 혼입

[0296] 방법: Agilent MSD 1100

[0297] 조건: ES-API 이온화 방식

[0298] 양성 극성

[0299] 메탄올:물 7:3 중의 6 mM 암모늄 포르메이트

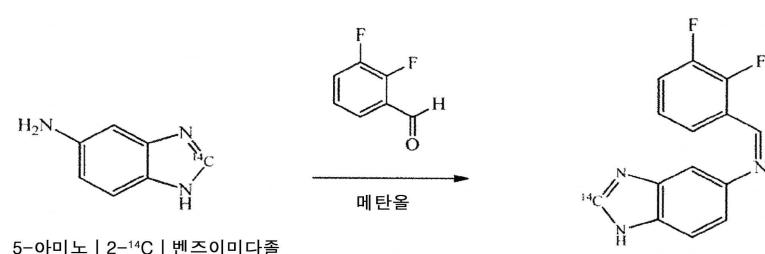
[0300] 결과: 301의 분자 이온 피크는 예상된 표지화 및 질량 분석 이온화 방법과 일치하였다.

[0301] 코멘트: (I)^f의 화합물은 > 99% M+6의 총 동위 원소 혼입을 나타내었다.

[0302] 실시예 5

[0303] 화학식 (II)^a 및 (II)^b의 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물(화학식 (II)^c 및 (II)^d의 화합물)의 제조

[0304] 중간체 1

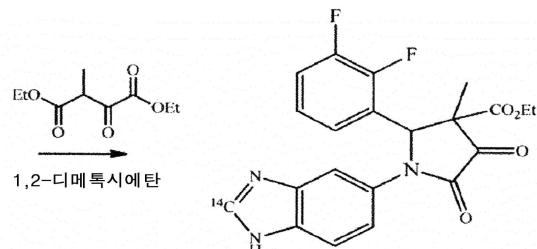


[0305]

[0306] 메탄올(2 ml) 중의 5-아미노[2-¹⁴C]벤즈이미다졸·2HCl(공급체 101; 카탈로그 번호 CC-544)(52.2 mCi, 60 mCi/mmol, 0.87 mmol) 혼탁액에 탄산칼륨(468 mg, 3.388 mmol) 및 트리에틸아민(236 μl , 1.694 mmol)을 가하였

다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고 회전증발시켜 갈색 고체를 얻었다. 이 갈색 고체를 메탄올(1 ml)에 용해시키고 0 °C에서 교반하였다. 여기에 2,3-디플루오로벤즈알데히드(119 mg, 0.837 mmol)를 가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 회전증발에 의해 용매를 제거하여 오일(52 mCi, 60 mCi/mmol, 0.867 mmol)을 얻었다.

[0307] 중간체 2

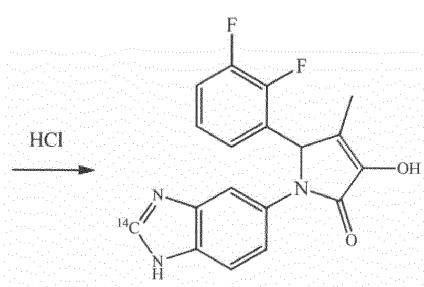


중간체 2

[0308] 중간체 1(52 mCi, 60 mCi/mmol, 0.867 mmol)을 1,2-디메톡시에탄(5 ml)에 용해시켰다. 여기에 디에틸 옥살프로피오네이트(183 μl , 0.969 mmol)를 가하고 용액을 95 °C에서 72시간 동안 환류시켰다.

[0310] 20 mM 수산화암모늄:메탄올 구배 시스템으로 용출하는 Gemini C18 컬럼 상에서 HPLC로 생성물을 정제한 다음 회전증발시켜 고체(21.2 mCi, 60 mCi/mmol, 0.353 mmol)를 얻었다.

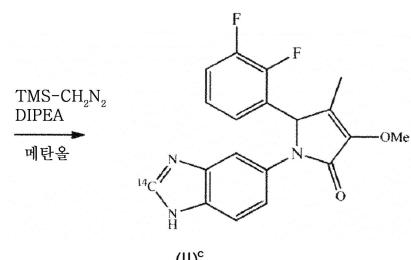
[0311] 중간체 3



[0312]

[0313] 중간체 2(21.2 mCi, 60 mCi/mmol, 0.353 mmol)를 진한 염산(6 ml)에 용해시키고 110 °C에서 16시간 동안 환류시켰다.

[0314] 고체를 여과하고, 물(10 ml)에 혼탁시키고 포화 중탄산나트륨을 사용하여 pH 8.1로 염기화하였다. 30분간 계속하여 교반한 다음, 혼합물을 여과하고 회전증발시켜 고체(16.2 mCi, 60 mCi/mmol, 0.27 mmol)를 얻었다.

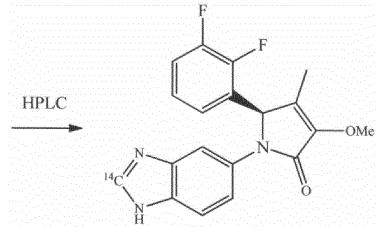
[0315] 화학식 (II)^a의 라세믹 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물(화학식 (II)^c의 화합물)

[0316]

[0317] 메탄올(4 ml) 중의 중간체 3(16.2 mCi, 60 mCi/mmol, 0.27 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸아민(53 μl , 0.303 mmol)을 가한 다음 (트리메틸실릴)디아조메탄(에테르 중의 2M, 275 μl , 0.55 mmol)을 가하였다. 15

분 후 추가 알리코트의 (트리메틸실릴)디아조메탄(275 μl , 0.55 mmol)을 가하고 계속하여 1시간 동안 교반하였다. 회전증발로 용매를 제거하여 고체를 얻었다. 그 후, 20 mM 수산화암모늄:메탄올 구배 시스템을 사용하여 용출하는 Gemini C18 컬럼 상에서 HPLC로 고체를 정제한 다음 회전증발시켜 고체를 얻었다.

[0318] **화학식 (II)^b의 순수 이성체 [벤즈이미다졸-2-¹⁴C] 화합물(화학식 (II)^d의 화합물)**



[0319] (II)^d

[0320] 40 mM 암모늄 아세테이트:메탄올(4:6)로 용출하는 Chirobiotic TAG 컬럼 상에서 HPLC로 라세미체 화합물 (II)^c를 정제하였다. (II)^c의 순수 이성체를 밤새 냉동-건조시켜 백색 고체(1.94 mCi, 60 mCi/mmol, 0.032 mol)를 얻었다.

[0321] **기술자료:**

비활성

[0323] 질량 분석으로 측정: 60 mCi/mmol 2.22 GBq/mmol

[0324] 분자량(상기 비활성에서): 357.3

[0325] **HPLC에 의한 방사화학적 순도**

[0326] 컬럼: Zorbax Bonus RP 3.5 μm (150 x 4.6 mm)

[0327] 용매 A: 인산 완충액 pH 6.0

[0328] 용매 B: 아세토니트릴

[0329] 구배: 시간(분) %A %B

[0330] 0 100 0

[0331] 2 100 0

[0332] 20 10 90

[0333] 21 100 0

[0334] 30 100 0

[0335] 온도: 25 °C

[0336] 유속: 1.0 ml/분

[0337] 검출: 균질한 방사화학적 검출기, 225 nm에서의 DAD

[0338] 결과: 98.1 %

[0339] **HPLC에 의한 키랄 순도**

- [0340] 컬럼: Chirobiotic Tag 5 μm (250 x 4.6 mm)
- [0341] 용매 A: 40 mM 암모늄 아세테이트 완충액 pH 4.0
- [0342] 용매 B: 메탄올
- [0343] 구배: 20분간 60 % B 등용매
- [0344] 온도: 20 °C
- [0345] 유속: 1 ml/분
- [0346] 검출: 균질한 방사화학적 검출기, 220 nm에서의 DAD
- [0347] 결과: 98.8 %

생물학적 실시예

랫트에서의 작은-동물 PET 파일럿 연구

2마리의 암컷 스프라그-다우리 랫트를 화합물 (I)^d로 처리하였다.

랫트 1: 500 μl 의 0.9% NaCl/EtOH(9/1, v/v)에 용해시킨 109.5 MBq의 화합물 (I)^d를 꼬리 정맥에 정맥내 주사하였다. 표지된 화합물 (I)^d의 비활성은 23.7 GBq/ μmol 이었다. 랫트 1에 투여된 화합물 (I)^d의 최종 용량은 0.009 mg/kg^c]였다.

랫트 2: 29.5 MBq의 화합물 (I)^d와 0.57 mg의 표지되지 않은 형태의 화합물 (I)^d를 꼬리 정맥에 정맥내 투여하였다. 랫트 2에 투여된 화합물 (I)^d의 최종 용량은 3.8 mg/kg^c]였다.

PET 스캔

랫트 1 및 랫트 2의 머리 영역의 60분 다이나믹 PET 스캔을 실행하였다. PET 스캔의 말미에 안구 뒤 영역으로부터 혈장 시료를 취하였다. PET 서메이션 이미지를 도 1에 나타내었다.

1.5 ml의 혈장 시료를 3.0 ml의 아세토니트릴과 철저히 혼합하였다. 원심분리 후, 상등액을 아르곤 대기하에 100 °C에서 증발시켰다. 건조된 잔류물을 2 ml의 CH₃CN/0.1 % TFA 수용액(9/1)에 용해시키고, 20 μl 의 표지되지 않은 화합물 (I)^d(2.3 mg/kg)과 섞고 방사능을 HPLC로 측정하였다:

컬럼: 크로모리스 퍼포먼스 RP-18 말단캡화된 100-4,6 mm 모놀리식(monolithic) HPLC-컬럼(MERCK)

용매: H₂O 중의 13% 아세토니트릴(0.1 % TFA)

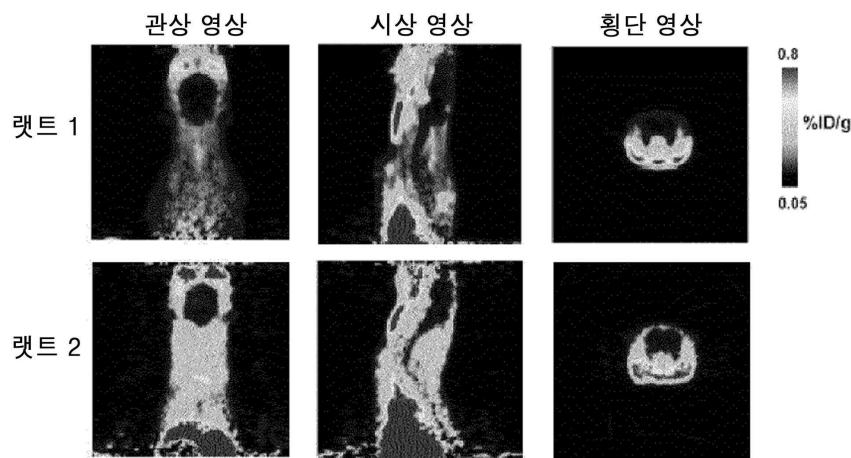
유속: 5 ml/분

UV 검출: 225 nm

시간-활성 그래프를 도 2에 나타내었다. PET 스캔 후 혈장에서 랫트 뇌의 활성 농도(총 방사능)는 랫트 1의 경우 0.27 %ID/g이었고 랫트 2의 경우 0.19 %ID/g이었다.

도면

도면1



도면2

