



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월03일

(11) 등록번호 10-2428569

(24) 등록일자 2022년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07B 59/00 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07B 59/002 (2013.01)

A61K 51/0453 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7023105

(22) 출원일자(국제) 2019년01월11일

심사청구일자 2020년08월13일

(85) 번역문제출일자 2020년08월11일

(65) 공개번호 10-2020-0109335

(43) 공개일자 2020년09월22일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/000060

(87) 국제공개번호 WO 2019/138296

국제공개일자 2019년07월18일

(30) 우선권주장

JP-P-2018-003564 2018년01월12일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2009007348 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

상하이 차트웰 메디컬 사이언스 앤 테크놀로지 컴퍼니 리미티드

중국, 상하이 200333, 푸퉁 디스트릭트, 중지양로드, 라인 879, 넘버 1, 포스 플로어, 룸 4025

(72) 발명자

지, 빈

일본, 치바 263-8555, 치바-시, 이나게-구, 아나가와, 4-9-1, 국립연구개발법인 양자과학기술연구개발기구내

히구치, 마코토

일본, 치바 263-8555, 치바-시, 이나게-구, 아나가와, 4-9-1, 국립연구개발법인 양자과학기술연구개발기구내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 11 항

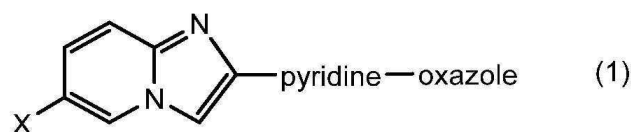
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 방사성 핵종 표지 화합물 및 이것을 함유하는 이미징제

(57) 요약

[과제] 타우친화성과 아밀로이드친화성을 겸비하는, 방사성 핵종 표지 화합물; 방사성 핵종 표지 화합물을 포함하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용되는, 이미징제; 방사성 핵종 표지 화합물을 포함하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는, 방사성 의약의 제공.

[해결수단] 하기 일반식(1)로 표시되는 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.



(식 중, X는 방사성 요오드원자, ^{18}F 또는 $^{11}\text{CH}_3$ 을 나타내고,

Pyridine과 oxazole은 탄소원자로 결합하고 있고,

Pyridine은 탄소원자로 이미다조피리딘과 결합하고 있다)

(52) CPC특허분류

A61K 51/0455 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

A61K 2123/00 (2013.01)

(72) 발명자

스하라, 테츠야

일본, 치바 263-8555, 치바-시, 이나게-구, 아나가와, 4-9-1, 국립연구개발법인 양자과학기술연구개발기구내

첸, 춘-젠

일본, 치바 289-1592, 산무-시, 마츠오-마치, 시모-오쿠라, 453-1, 후지필름RI파마주식회사내

후지모토, 오스케

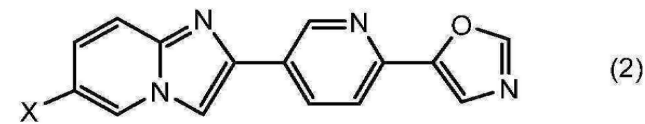
일본, 치바 289-1592, 산무-시, 마츠오-마치, 시모-오쿠라, 453-1, 후지필름RI파마주식회사내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식(2)로 표시되는 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.



(식 중, X는 방사성 요오드원자, ^{18}F 또는 $^{11}\text{CH}_3$ 을 나타낸다)

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

X가, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 또는 ^{131}I 인, 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 타우 및 아밀로이드 중 적어도 하나의 화상화에 이용되는, 이미징제.

청구항 5

제4항에 있어서,

타우의 화상화에 이용되는, 이미징제.

청구항 6

제1항 또는 제3항에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 타우 및 아밀로이드 중 적어도 하나의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는, 방사성 의약 조성물.

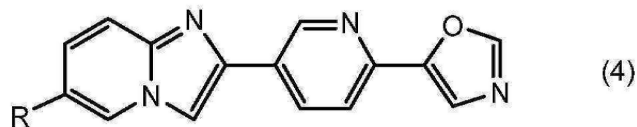
청구항 7

제6항에 있어서,

타우의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는, 방사성 의약 조성물.

청구항 8

하기 일반식(4)로 표시되는 화합물 또는 그의 염.



(식 중, R은 트리알킬스타닐기를 나타낸다)

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항 또는 제3항에 있어서,

타우 및 아밀로이드 중 적어도 하나의 화상화에 이용하기 위한, 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항 또는 제3항에 있어서,

타우의 화상화에 이용하기 위한, 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항 또는 제3항에 있어서,

타우 및 아밀로이드 중 적어도 하나의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용하기 위한, 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서,

타우의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용하기 위한, 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 방사성 핵종 표지(標識) 화합물 및 이것을 함유하는 이미징제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고령화가 진행되는 일본에서는, 인지증 환자수가 증가 일로를 걷고 있으며, 큰 사회문제가 되고 있다. 후생노동성 연구반이 2013년에 발표한 통계에 따르면, 65세 이상의 15%가 인지증이며, 인지증 환자는 462만명, 그 예 비군인 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment; MCI) 환자는 400만명으로 추정되고 있다. 이 통계에 있어서의 인지증 환자의 내역은, 알츠하이머형 인지증(Alzheimer's Disease; AD)이 67.6%, 혈관성 인지증이 19.5%, 루이소체형 인지증(Dementia with Lewy body; DLB)이 4.3%의 순으로 많았던 것으로 보고되어 있다(비특허문헌 1). 또한, 다른 통계에 있어서는, 초로기 인지증 환자 중 약 20%를 전두측두형 변성증(Frontotemporal Lobar Degeneration; FTL)환자가 차지하여, AD에 이어서 많은 것으로 보고되어 있다(비특허문헌 2, 3). 이러한 인지증 환자수의 추이는, 일본 이외의 나라에서도 마찬가지이다.

[0003] 이처럼 인지증은 다양한 병형으로 분류되는데, AD 환자, DLB 환자의 일부, 그리고 FTL 환자의 일부 등에서는, 뇌 내에 아밀로이드 혹은 타우단백이라 불리는 단백질이, 발증의 수십년 전부터 응집하여 축적되고, 인지기능의 저하나 신경세포사를 일으킨다(비특허문헌 4, 5, 6). AD 환자의 뇌 내에는 아밀로이드가 축적되어 있으며, 또한, 동시에 타우단백이 축적되어 있다(비특허문헌 5). DLB 환자의 40% 이상에서는, 뇌 내에 아밀로이드 혹은 타우단백이 축적되어 있다(비특허문헌 7, 8). 한편, FTL 환자의 약 반수에서는, 뇌 내에 타우단백만이 축적되고, 아밀로이드의 축적이 없다(대뇌피질 기저핵 변성증(Corticobasal Degeneration; CBD), 진행성 핵상성 마비(Progressive Supranuclear Palsy; PSP), Pick 병(Pick's disease; PiD), 기은성 과립성 인지증(Argiophilic grain dementia; AGD) 등; FTL-tau)(비특허문헌 2, 3, 6). 나아가, 신경원선유변화(NFT)형 노년기 인지증(Senile dementia of the NFT type; SD-NFT)은, 해마영역을 중심으로 타우단백이 축적되는데, 아밀로이드 축적이 없는 인지증이며, 인지증 고령자 부검례의 1.7~5.6%를 차지하는 것으로 보고되어 있다(비특허문헌 9).

[0004] 과거, 아밀로이드나 타우단백을 화상화하는 방사성 약제가 다수 개발되어 왔는데, 이들 방사성 약제는 아밀로이드 또는 타우단백 중 어느 일방에만 친화성이 높기 때문에(특허문헌 1-4), 뇌 내에 축적된 아밀로이드 및 타우단백의 쌍방을 동시에 화상화할 수는 없다. 한편, 아밀로이드 및 타우단백의 쌍방에 높은 친화성을 갖는 방사성약제는, 뇌 내에 축적된 아밀로이드 및 타우단백의 쌍방을 동시에 화상화하는 것이 가능하다. 따라서 이러한 방사성약물은, AD나 FTL-tau를 비롯한, 뇌 내에 아밀로이드나 타우단백 또는 그 양방이 축적되는 다양한 인지증 관련질환을, 발증 전의 초기에 넓게 동시에 검출할 수 있고, 조기진단·조기치료에 기여할 수 있다(비특허문헌 10, 11).

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제공개 제2005/016888호 명세서

(특허문헌 0002) 국제공개 제2008/078424호 명세서

(특허문헌 0003) 국제공개 제2007/063946호 명세서

(특허문헌 0004) 국제공개 제2014/097474호 명세서

비특허문헌

[0006]

(비특허문헌 0001) 아사다 리쿠. 후생노동과학 연구비 보조금 인지증 대책 종합연구 사업도시부에 있어서의 인지증 유병률과 인지증의 생활기능장애에 대한 대응. 평성 23~24년도 종합연구보고서

(비특허문헌 0002) Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology. 2002; 58: 1615-21.

(비특허문헌 0003) Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. Ann Neurol. 2004; 56: 399-406.

(비특허문헌 0004) Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. Annu Rev Neurosci. 2001; 24: 1121-59.

(비특허문헌 0005) 토쿠다 타카히코. 알츠하이머병의 병태 발현 가설: 그의 Paradigm Shift. 교토부립의대지. 2016; 125: 797-804.

(비특허문헌 0006) 요시무라 노리아키. 전두 측두엽 변성증(Frontotemporal Lobar Degeneration)-특히 MND와 운동계의 붕괴를 수반하는 전두 측두성 인지증에 관하여. 히로사키의료복지대학. 2009; 1: 1-22.

(비특허문헌 0007) Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushima K, Irie T, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. β -Amyloid in Lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy. Mov Disord. 2013; 28: 169-75.

(비특허문헌 0008) Gomperts SN, Locascio JJ, Makarets SJ, Schultz A, Caso C, Vasdev N, Sperling R, Growdon JH, Dickerson BC, Johnson K. Tau PET imaging in the Lewy body diseases. JAMA Neurol. 2016; 73: 1334-41.

(비특허문헌 0009) 야마다 마사히토. 신경원선유변화형 노년기 인지증. 인지신경과학. 2015; 17: 32-9.

(비특허문헌 0010) Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. Lancet Neurol. 2015; 14: 114-24.

(비특허문헌 0011) Rowe CC and Villemagne VL. Brain amyloid imaging. J Nucl Med. 2011; 52: 1733-40.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

본 발명은, 타우 친화성과 아밀로이드 친화성을 검비하는, 방사성핵종 표지 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다.

[0008]

또한, 본 발명은, 방사성핵종 표지 화합물을 포함하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용되는, 이미징제를 제공하는 것을 과제로 한다.

[0009]

또한, 본 발명은, 방사성핵종 표지 화합물을 포함하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는, 방사성의약을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0010]

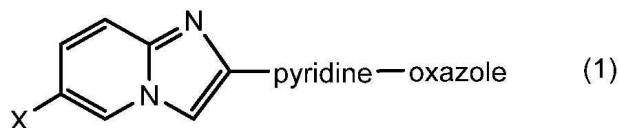
이에 본 발명자는, 타우 친화성과 아밀로이드 친화성을 검비하는 화합물을 탐색한 바, 아밀로이드 친화성을 갖는 화합물을 개시하는 국제공개 제2007/63946호에 기재된 화합물 중, 후기 일반식(1)로 표시되는 화합물이 타우 친화성도 구비하고, 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용되는 이미징제, 또한, 타우 및/또는 아밀로이드의

응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는 방사성 의약으로서 유용한 것을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은, 다음의 [1] ~ [21] 을 제공하는 것이다.

[1] 하기 일반식(1)로 표시되는 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[화학식 1]



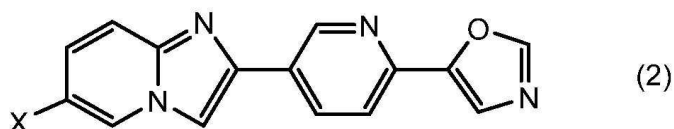
(식 중, X는 방사성 요오드원자, ^{18}F 또는 $^{11}\text{CH}_3$ 을 나타내고,

Pyridine과 oxazole은 탄소원자로 결합하고 있고,

Pyridine은 탄소원자로 이미다조피리딘과 결합하고 있다)

[2] 하기 일반식(2)로 표시되는 [1] 에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[화학식 2]



(식 중, X는 방사성 요오드원자, ^{18}F 또는 $^{11}\text{CH}_3$ 을 나타낸다)

[3] X가, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 또는 ^{131}I 인, [1] 또는 [2] 에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[4] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용되는, 이미징제.

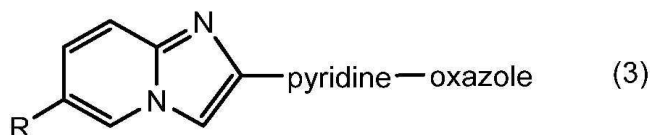
[5] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 타우의 화상화에 이용되는, 이미징제.

[6] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는, 방사성의약.

[7] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 타우의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는, 방사성의약.

[8] 하기 일반식(3)으로 표시되는 화합물 또는 그의 염.

[화학식 3]



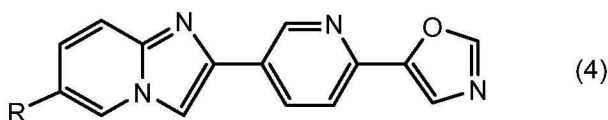
(식 중, R은 트리알킬스타닐기를 나타내고,

Pyridine과 oxazole은 탄소원자로 결합하고 있고,

Pyridine은 탄소원자로 이미다조피리딘과 결합하고 있다)

[9] 하기 일반식(4)로 표시되는 [8] 에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0034] [화학식 4]



[0035]

[0036] (식 중, R은 트리알킬스타닐기를 나타낸다)

[0037] [10] 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용되는 이미징제 제조를 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염의 사용.

[0038] [11] 타우의 화상화에 이용되는 이미징제 제조를 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염의 사용.

[0039] [12] 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는 방사성 의약 제조를 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염의 사용.

[0040] [13] 타우의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는 방사성 의약 제조를 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염의 사용.

[0041] [14] 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용하기 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[0042] [15] 타우의 화상화에 이용하기 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[0043] [16] 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용하기 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[0044] [17] 타우의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용하기 위한, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염.

[0045] [18] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화방법.

[0046] [19] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 타우의 화상화방법.

[0047] [20] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단방법.

[0048] [21] [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 타우의 응집에 기인하는 질환의 화상진단방법.

발명의 효과

[0049] 일반식(1)로 표시되는 방사성 핵종 표지 화합물 또는 그의 염(본 발명 화합물(1))은, 타우 및 아밀로이드에 대한 친화성을 갖는다. 따라서, 본 발명 화합물(1)은, 타우 및/또는 아밀로이드의 화상화에 이용되는 이미징제로서 유용하다. 또한, 본 발명 화합물(1)은, 타우 및/또는 아밀로이드의 응집에 기인하는 질환의 화상진단에 이용되는 방사성 의약으로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 진행성 핵상성 마비(PSP) 환자부검 뇌조직 절편을 이용한, ¹²⁵I-DRK092N과 ¹¹C-PiB의 시험관 내 결합시험 및 해당 환자뇌 내의 인산화타우와 아밀로이드의 축적을 나타내는 면역염색상을 나타낸다.

도 2는 건강자(健康者)(HC), 알츠하이머형 인지증(AD) 환자 및 아밀로이드 전구단백 강제 발현(APP-Tg)마우스의 부검 뇌조직 절편을 이용한, ¹²⁵I-DRK092N과 ¹¹C-PiB의 시험관 내 결합시험결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051]

이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0052]

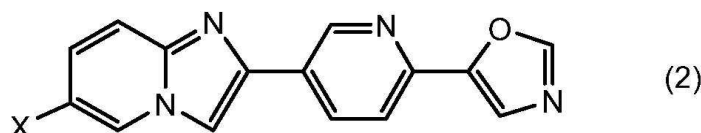
일반식(1) 중, X는 방사성 요오드원자, ^{18}F 또는 $^{11}\text{CH}_3$ 을 나타낸다. 즉, 본 발명 화합물(1)은, X가 방사성 핵종인 방사성 핵종 표지 화합물이다. 방사성 요오드원자란, 요오드의 방사성 동위체를 나타내고, 바람직하게는, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 또는 ^{131}I 이고, ^{123}I 가 보다 바람직하다.

[0053]

일반식(1) 중, pyridine과 oxazole은, 탄소원자로 결합하고 있고, pyridine은 탄소원자로 이미다조피리딘과 결합하고 있다. pyridine 상의 이미다조피리딘과 oxazole은, 오르토, 메타 또는 파라위(位)의 어느 것이어도 되는데, 파라위가 바람직하다. pyridine과 이미다조피리딘의 결합은, pyridine의 2, 3, 5 또는 6위의 어느 것이어도 되는데, 5위가 바람직하다. 또한, pyridine과 oxazole의 결합은, pyridine의 2, 3, 5 또는 6위의 어느 것이어도 되고, oxazole의 2, 4 또는 5위의 어느 것이어도 되는데, pyridine의 2위와 oxazole의 5위가 바람직하다. 따라서, 다음의 일반식(2)의 구조인 것이 특히 바람직하다.

[0054]

[화학식 5]



[0055]

[0056]

(식 중, X는 방사성 요오드원자, ^{18}F 또는 $^{11}\text{CH}_3$ 을 나타낸다)

[0057]

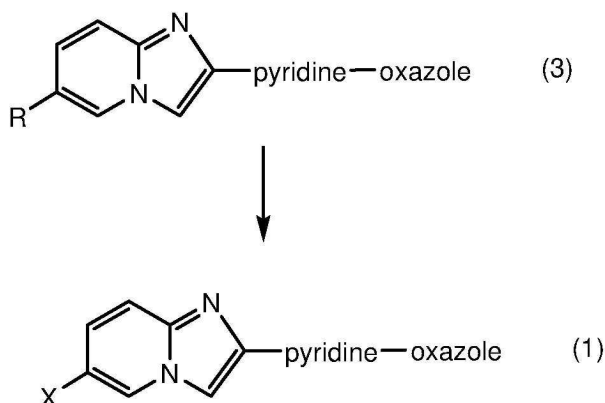
본 발명 화합물(1)은, 염을 형성하고 있어도 되며, 그러한 염으로는, 통상 알려져 있는 아미노산 등의 염기성기에 있어서의 염을 들 수 있다. 염기성기에 있어서의 염으로는, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 질산 및 황산 등의 무기산과의 염; 포름산, 아세트산, 구연산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 사과산, 주석산, 아스파라긴산, 트리클로로아세트산 및 트리플루오로아세트산 등의 유기카르본산과의 염; 그리고 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 메시틸렌설폰산 및 나프탈렌설폰산 등의 설폰산과의 염을 들 수 있다.

[0058]

본 발명의 방사성 핵종 표지 화합물(1)은, 국제공개 제2007/063946호에 기재된 방법에 따라서 합성할 수 있다. 일반식(1)로 표시되는 방사성 핵종 표지 화합물은, 일반식(3)으로 표시되는 화합물을 표지 전구체로서 이용하여 방사성 핵종 표지반응을 실행함으로써 얻을 수 있다.

[0059]

[화학식 6]



[0060]

[0061]

(식 중, R은 트리알킬스타닐기를 나타내고, X, pyridine 및 oxazole은 상기와 동일)

[0062]

일반식(3) 중, R로 표시되는 트리알킬스타닐기로는, 트리(C_{1-4} 알킬)스타닐기를 들 수 있고, 트리부틸스타닐기 또는 트리메틸스타닐기가 보다 바람직하고, 트리부틸스타닐기가 특히 바람직하다. 여기서, C_{1-4} 알킬기로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필, n-부틸기를 들 수 있다.

[0063] 방사성 핵종 표지반응은, 예를 들어 p-톨루엔설포닐로로아미드나트륨 등의 산화제의 존재하, 일반식(3)으로 표시되는 화합물에, 방사성 요오드화나트륨을 반응시킴으로써 행할 수 있다.

[0064] 본 발명의 이미징제 또는 방사성 의약품, 일반식(1)의 방사성 핵종 표지 화합물을 적당한 pH가 되도록 완충제를 함유시킨 제제로 해도 되고, 물, 생리식염수에 용해시킨 제제로서 조제할 수 있다. 제제에는 방사선에 기인하는 방사성 핵종 표지 화합물의 분해를 억제하기 위해 안정화제를 적당히 배합시켜도 된다.

[0065] 본 발명의 방사성 핵종 표지 화합물은, 타우 및 아밀로이드에 친화성을 갖는 점에서, 뇌 내의 타우 및/또는 아밀로이드를 화상화하는 화합물로서 유용하다. 즉, 본 발명의 방사성 핵종 표지 화합물은, 타우 및/또는 아밀로이드의 이미징제로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 방사성 핵종 표지 화합물을 이용하면 타우 및/또는 아밀로이드의 응집이 뇌에 축적되는 질환의 화상진단이 가능해진다. 타우 및/또는 아밀로이드의 응집이 뇌에 축적되는 질환으로는, 예를 들어, AD, MCI, DLB, CBD, PSP, PiD, AGD를 포함하는 FTLD-tau나 SD-NFT를 들 수 있고, 타우의 응집이 뇌에 축적되는 질환으로는, 예를 들어, CBD, PSP, PiD, AGD를 포함하는 FTLD-tau나 SD-NFT를 들 수 있다.

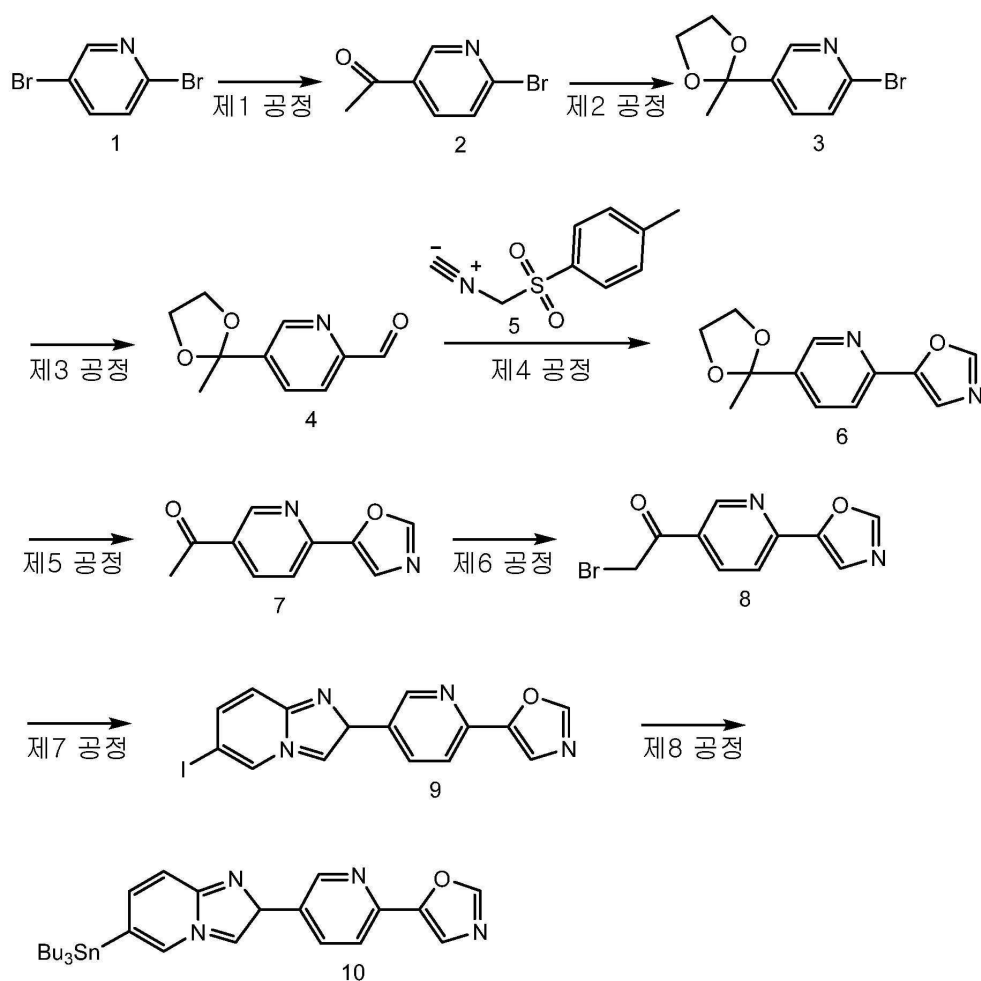
[0066] 실시예

[0067] 다음에, 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하나, 본 발명은, 이것들로 한정되는 것은 아니다.

[0068] 실시예 1: DRK092N 표지 전구체(화합물10)의 합성

[0069] 화합물10은, 하기에 나타내는 스킴을 따라 합성하였다.

[0070] [화학식 7]



[0071]

[0072] 실시예 1-1: 화합물2의 합성

[0073] 아르곤 분위기하, 50.9g의 화합물1의 디에틸에테르용액 848mL를 냉각하고, -62℃ 이하에서, 1.64mol/L의 n-BuLi 헥산용액 131mL를 30분간 적하하였다. 같은 온도에서, 30분 교반 후, 21.5g의 탈수N,N-디메틸아세트아미드를

10분간 적하하였다. 염화암모늄수용액을 첨가하여 2일간 실온에서 교반하였다. 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조 후, 감압하 농축하였다. 이 이상의 정제는 하지 않고, 화합물2는 그대로, 다음 반응에 사용하였다.

[0074] 실시예 1-2: 화합물3의 합성

[0075] 화합물2의 톨루엔용액 830mL에, 40.0g의 1,2-에탄디올과 12.3g의 p-톨루엔설폰산일수화물을 첨가하고, 생성되는 물을 제거하면서 20시간 환류하였다. 냉각 후, 탄산나트륨수용액을 첨가하여, 아세트산에틸을 소량 첨가하고, 추출하였다. 얻어진 유기층을 수세하고, 무수황산마그네슘으로 건조 후, 감압하 농축하였다.

[0076] 농축잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(이동상: 헵탄/아세트산에틸=9/1~7/3)로 정제함으로써, 24.3g의 화합물3을 얻었다(수율 46%).

[0077] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.48(1H, s), 7.63(1H, dd, J=8.2, 4.1Hz), 7.45(1H, dd, J=8.2, 4.1Hz), 4.08-4.05(2H, m), 3.81-3.75(2H, m), 1.67(3H, s).

[0078] 실시예 1-3: 화합물4의 합성

[0079] 아르곤 분위기하, 24.2g의 화합물3의 디에틸에테르용액 519mL를 냉각하고, -68°C 이하에서, 1.64mol/L의 n-BuLi 헥산용액 60.5mL를 30분간 적하하였다. 같은 온도에서, 30분 교반 후, 탈수 DMF 18.8g을 15분간 적하하였다. 탄산수소나트륨수용액을 첨가하여 실온이 될 때까지 교반하였다. 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조 후, 감압하 농축하였다. 농축잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(이동상: 헵탄/아세트산에틸=90/10~85/15)로 정제함으로써, 8.71g의 화합물4를 얻었다(수율 45%).

[0080] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.09(1H, s), 8.91-8.90(1H, m), 7.99-7.94(2H, m), 4.11-4.09(2H, m), 3.82-3.78(2H, m), 1.69(3H, s).

[0081] 실시예 1-4: 화합물6의 합성

[0082] 아르곤 분위기하, 8.50g의 화합물4의 디에틸에테르용액 315mL에, 21.6g의 화합물5와 15.2g의 탄산칼륨을 첨가하고, 2.5시간 교반하였다. 반응혼합물을 감압하 농축 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조 후, 감압하 농축하였다. 농축잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(1회제, 이동상: 아세트산에틸만, 2회제, 이동상: 톨루엔~아세트산에틸)로 정제함으로써, 9.35g의 화합물6을 얻었다(수율 91%).

[0083] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.76(1H, d, J=2.3Hz), 7.98(1H, s), 7.86(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 7.71(2H, s), 7.65(2H, d, J=8.2Hz), 4.10-4.08(2H, m), 3.81-3.80(2H, m), 1.69(3H, s).

[0084] 실시예 1-5: 화합물7의 합성

[0085] 9.25g의 화합물6의 THF용액 50mL에, 1mol/L 염산 50mL를 첨가하고 50°C 에서 1시간 교반하였다. 냉각 후, 포화탄산수소나트륨수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조 후, 감압하 농축하였다. 농축잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(이동상: 아세트산에틸)로 정제함으로써, 3.20g의 화합물7을 얻었다(수율 42%).

[0086] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.17(1H, d, J=2.3Hz), 8.32(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 8.04(1H, s), 7.85(1H, s), 7.78(1H, d, J=8.2Hz), 2.66(3H, s).

[0087] 실시예 1-6: 화합물8의 합성

[0088] 3.10g의 화합물7의 염화메틸렌용액 65mL에, 9.50g의 트리에틸아민을 첨가하고, 다음에, 0°C 에서, 5.04g의 브로모트리메틸실란을 첨가하였다. 0°C 에서 30분간 교반 후, 실온에서 18시간 교반하였다. 2.20g의 브로모트리메틸실란을 추가하여, 30분간 교반하고, 다시, 2.04g의 트리메틸실란을 추가하여, 30분간 교반하였다. 반응용액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 후, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조 후, 감압하 농축하였다. 농축잔사에 45mL의 THF를 첨가하고, 병행하, 2.93g의 N-브로모석신이미드를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응용액을 감압하 농축하고, 농축잔사를 실리카겔크로마토그래피(이동상: 헵탄/아세트산에틸=2/1~4/3)로 정제함으로써, 1.92g의 화합물8을 얻었다(수율 43%).

- [0089] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.22-9.21(1H, m), 8.36(1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 7.88(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.43(2H, s).
- [0090] 실시예 1-7: 화합물9의 합성
- [0091] 1.88g의 화합물8의 아세트니트릴용액 15mL에, 1.55g의 2-아미노-5-요오드피리딘을 첨가하고, 2시간 환류하였다. 냉각 후, 여과하고, 고체를 아세트니트릴로 세정하였다. 조정제물을 혼합용액(물 15mL, 메탄올 15mL, 포화탄산수소나트륨수용액 7.5mL)으로 현탁교반하고, 여과하였다. 조정제물을 물과 메탄올, 아세트산에틸로 세정하여, 1.89g의 화합물9를 얻었다(수율 69%).
- [0092] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.22-9.21(1H, m), 8.96-8.97(1H, m), 8.57(1H, s), 8.50(1H, s), 8.43(1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 7.49(2H, s).
- [0093] 실시예 1-8: 화합물10의 합성
- [0094] 아르곤 분위기하, 0.33g의 화합물9의 1,4-디옥산용액 16.5mL에, 트리에틸아민 1.65mL와 0.99g의 비스(트리부틸주석), 49.1mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하고, 100°C에서 16시간 교반하였다. 반응용액을 감압하 농축하고, 농축잔사를 실리카겔 크로마토그래피(이동상: 헵탄/아세트산에틸=4/1~3/2)로 정제함으로써, 0.14g의 화합물10을 얻었다(수율 30%).
- [0095] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.15(1H, m), 8.40(1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 7.99(1H, s), 7.95(1H, s), 7.76(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 7.62(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 1.63-1.49(6H, m), 1.41-1.31(6H, m), 1.22-1.05(6H, m), 0.91(9H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
- [0096] (실시예 2) ^{125}I 표지 화합물9($^{125}\text{I-DRK092N}$)의 합성
- [0097] ^{125}I 표지 화합물9는, 화합물10을 표지 전구체로서 이용하여 조제하였다.
- [0098] 1.0mg/mL의 화합물10의 메탄올용액 60 μL , 0.3M 인산완충액(pH5.5) 210 μL , [^{125}I]요오드화나트륨용액(333MBq) 25 μL 의 혼합용액에, 0.1mg/mL의 p-톨루엔설포클로로아미드나트륨수용액 60 μL 를 첨가하였다. 실온에서 2분간 방치한 후, 2.0mg/mL의 이아황산나트륨수용액 300 μL 를 첨가하여, 반응을 종료시켰다. 반응혼합물을 역상컬럼(SHISEIDO CAPCELLPAK C18 UG120, 6.0×150mm)을 이용하여, 50%메탄올수용액의 이동상으로 분리정제하였다. 얻어진 HPLC 분취액을 고상추출컬럼(Sep-Pak LightC18)에 통액하고, 유지한 표지 화합물을 에탄올로 추출하였다. 최종적으로 37MBq/mL의 5.0mmol/L 아스코르브산/90%에탄올수용액의 조성이 되도록 에탄올과 50mmol/L 아스코르브산수용액을 적량 첨가하여 목적물의 용액을 조제하였다. TLC(전개용매: 95%메탄올수용액, 역상실리카겔 플레이트: Whatman, KC18F)를 이용하여 방사화학적 순도를 분석한 바, 96%였다.
- [0099] (실시예 3) 정상 마우스 체내분포시험
- [0100] 실시예 2에서 얻어진 $^{125}\text{I-DRK092N}$ 을 생리식염수로 희석하여, 1군 4-5마리의 8주령 FVB 마우스(수컷 25-30g)에 미정맥으로부터 1마리당 200 μL (108.4kBq) 투여하고, 2, 10, 30, 60분 후에 단두, 채혈 후, 장기를 취출하고, 습중량 계측하여, γ 카운터(PerkinElmer Wallac Wizard 3" 1480)로 방사활성을 측정하였다. 결과를 표 1에 나타낸다. 표 1 중, 혈액, 각 장기의 방사활성(중량당 투여량의 퍼센테이지(% of injection dose/g tissue, 1mL혈액은 1g으로 간주한다); 갑상선만 투여량의 퍼센테이지(% of injection dose))의 Mean \pm SD를 나타낸다.

[0101] [표 1]

정상 마우스에서 ¹²⁵ I-DRK092N의 체내분포(biodistribution)				
% ID/g 조직 (평균 ± SD)				
기관	2분	10분	30분	60분
혈액	3.24 ± 1.23	2.52 ± 1.55	1.67 ± 0.71	1.53 ± 0.94
뇌	6.73 ± 3.28	1.17 ± 0.45	0.29 ± 0.09	0.15 ± 0.03
심장	4.56 ± 1.55	1.51 ± 0.45	0.79 ± 0.17	0.62 ± 0.14
폐	9.34 ± 3.02	4.12 ± 1.04	2.41 ± 0.54	2.01 ± 0.32
간	13.2 ± 3.85	18.1 ± 3.34	10.4 ± 4.04	5.66 ± 0.69
비장	6.62 ± 2.73	2.54 ± 0.33	1.50 ± 0.23	1.24 ± 0.43
신장	29.2 ± 13.8	14.3 ± 8.20	7.16 ± 3.95	5.05 ± 3.38
체장	3.79 ± 1.32	2.31 ± 0.49	1.18 ± 0.27	0.87 ± 0.23
% ID (평균 ± SD)				
기관	2분	10분	30분	60분
갑상선	0.23 ± 0.05	0.11 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.22 ± 0.04

[0102]

[0103] ¹²⁵I-DRK092N은 높은 뇌이행성을 나타내고, 그 후는 뇌로부터의 신속한 배출이 확인되었다.

[0104] (실시예 4) 진행성 핵상성 마비(PSP) 환자부검 뇌조직 절편을 이용한 시험관 내 결합시험

[0105] 4-1: 시험관 내 방사선 촬영(In vitro autoradiography)

[0106] 미고정 동결한 PSP 환자 사후 뇌로부터 20 μm 두께의 뇌절편을 제작하였다. 실시예 2에서 얻어진 ¹²⁵I-DRK092N을 PBS로 0.5nM으로 희석하여, 인큐베이션용액으로 하였다. 뇌절편을 인큐베이션용액에 담그고, 1시간 정치하였다. 그 후, PBS로 2분×2회 세정하였다. 이미징플레이트(후지필름제 MS2025E)에 2시간 밀착하여, 바 이오이미징애널라이저(후지필름제 BAS5000)로 화상의 관독 그리고 정량분석을 행하였다. 또한, ¹¹C-PiB(아밀로이드 이미징약제의 골드스탠다드, 인큐베이션용액농도 1nM)를 이용하여, 동일한 실험을 행하였다.

[0107] 4-2: 면역염색

[0108] 아밀로이드 및 인산화타우의 염색은 항Aβ(6E10, Signet Laboratories사)항체와 항인산화타우(AT8, Thermo Scientific사)항체로 행하였다. 시험관 내 방사선 촬영에 사용한 뇌절편을 4% 파라포름알데히드액(PFA)으로 하룻밤 고정하고, PBS로 잔류 4%PFA를 세정하였다. 아밀로이드염색용 절편은 포름산(2분), 인산화타우염색용 절편은 오토클레이브(구연산버퍼(0.01M구연산나트륨:0.01M 구연산=5:1), 121℃, 5분) 처리한 후, 5분 유수로 세정하고, 뇌절편 전체에 TSA blocking 버퍼(퍼킨엘머사 TSA Fluorescein System, NEL70000)를 적하하고, 1시간 정치한 후, 1차항체(6E10, 1:1000; AT8, 1:1000)를 포함하는 블로킹 버퍼를 적하하여, 하룻밤 정치하였다. 1차항체를 버리고, PBS로 5분 세정을 반복하여 3회 행하였다. 2차항체(Alexa-488 형광색소를 갖는다)를 포함하는 TSA 블로킹 용액을 적하하고, 추가로 1시간 정치하였다. 그 후 TSA 증감(増感)키트(퍼킨엘머사 TSA Fluorescein System, NEL70000)로 형광시그널을 증폭하여, VECTASHIELD 봉입제(H-1000, Vector Laboratories Inc.)로 봉입하고, 현미경 관찰을 행하였다.

[0109] 4-3: 결과

[0110] 결과를 도 1에 나타낸다. 도 1-a, 1-b는 각각 ¹²⁵I-DRK092N과 ¹¹C-PiB를 이용한 PSP 환자 뇌의 방사능 사진이다. 도 1-c, 1-d는 각각 동일 PSP 환자 뇌의 인산화타우(AT8)와 아밀로이드(6E10)의 염색상이다. 피질

부에 있어서의 ^{125}I -DRK092N결합은 명백하게 백질부(WM)보다 풍부하며, 인산화타우의 분포와 잘 일치하였다. 해당 PSP 환자 뇌절편에 있어서, 아밀로이드 축적은 확인되지 않았고, ^{11}C -PiB결합도 그 결과와 일치하며, 도 1-a에 나타낸 ^{125}I -DRK092N 특이적 결합은 모두 타우응집체에서 유래하는 것으로 시사되었다.

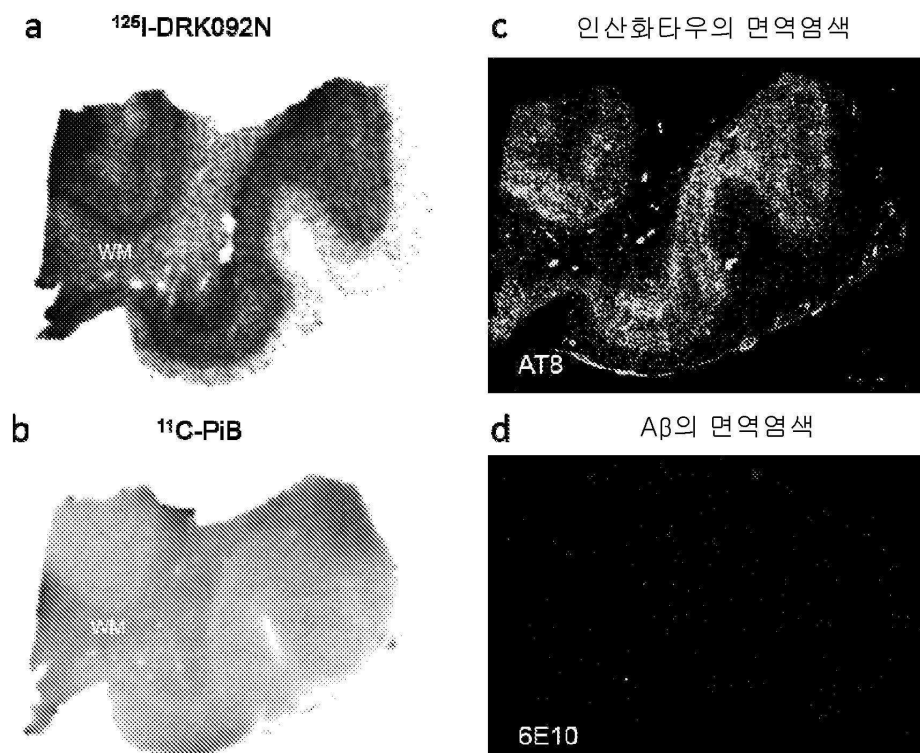
[0111] (실시예 5) AD 환자부검 뇌조직 절편을 이용한 시험관 내 결합시험

[0112] 미고정동결한 AD가 아닌 사람(HC, healthy control), AD 환자 및 아밀로이드 축적을 갖는 아밀로이드 전구단백(APP) 강제발현 마우스(APP-Tg; Tg2576, 24개월령)의 사후뇌로부터 20 μm 의 두께로 절편을 제작하고, 실시예 4와 동일하도록, ^{125}I -DRK092N과 ^{11}C -PiB의 시험관 내 방사선 촬영을 행하였다.

[0113] 결과를 도 2에 나타낸다. 상단은 동일 HC의 뇌에 있어서의 ^{125}I -DRK092N(좌, 중)과 ^{11}C -PiB(우), 중단은 동일 AD 환자 뇌에 있어서의 ^{125}I -DRK092N(좌, 중)과 ^{11}C -PiB(우), 하단은 APP-Tg뇌에 있어서의 ^{125}I -DRK092N의 방사능 사진이다. 사람뇌(HC 및 AD)에서는, 일반적으로 AD 환자의 뇌에 있어서 AD 병리가 풍부한 피질(백실선), APP-Tg마우스에서는, 아밀로이드의 축적이 풍부한 피질(백실선) 및 아밀로이드의 축적이 없는 시상(흑실선)으로, 각각 관심영역을 설정하고, 이들 영역에 있어서의 단위면적당 방사활성을 구하였다(해석소프트웨어: Multi Gauge V2.2). 그 결과, AD 환자와 HC의 피질에 있어서의 단위면적당 방사활성의 비는 약 2.1로 높고, 방사표지한 DRK092N으로 AD병리를 검출할 수 있는 것으로 시사되었다. 한편, APP-Tg에서는, 측두엽피질과 시상의 단위면적당 방사활성의 비는 약 2.1로 높았다. 이 점으로부터, DRK092N은 아밀로이드에도 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다.

도면

도면1



도면2

시험관 내 방사선 촬영

