



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0077667  
(43) 공개일자 2023년06월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 51/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 29/00 (2023.01) C07B 59/00 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 51/0459 (2013.01)  
A61P 25/28 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-0155376

(22) 출원일자 2022년11월18일

심사청구일자 2022년11월18일

(30) 우선권주장

1020210161062 2021년11월22일 대한민국(KR)

(71) 출원인

가천대학교 산학협력단

경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)

(의료)길의료재단

인천광역시 남동구 남동대로774번길 21 (구월동)

재단법인 한국파스퇴르연구소

경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16 (삼평동)

(72) 발명자

이상윤

인천광역시 남동구

모하메드 막수드 알람

인천광역시 남동구 남동대로774번길 39-20 2동 303호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이은철, 이수찬

전체 청구항 수 : 총 10 항

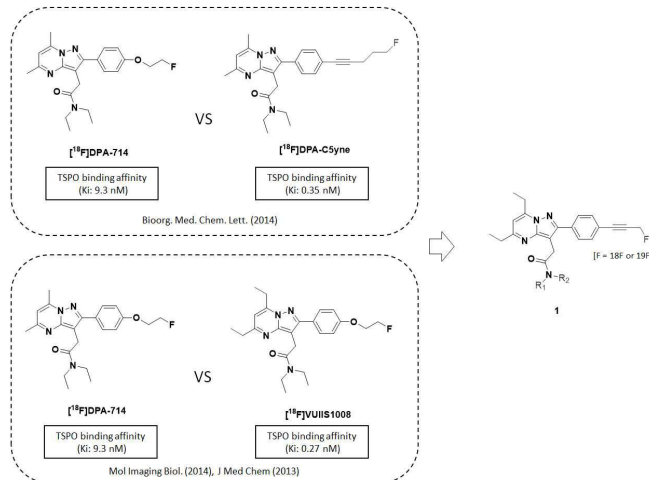
(54) 발명의 명칭 신규 양성자방출단층촬영 방사성 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 전이 단백질(translocator protein; TSPO)와의 결합친화도가 높은 것으로 알려진 피라졸로-피리미딘 모핵에 플루오르프로핀 페닐 및 최적화된 아민기가 도입된 방사성 화합물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 방사성 화합물들은 피라졸로-피리미딘 모핵구조에  $^{18}\text{F}$  플루오르프로핀 페닐 및 최적화된 아민기가 도입되어 TSPO 친화도 및 결합력을 증가시킴으로써, 뇌신경염증 표적용 양성자방출단층촬영(PET)에 방사성추적자, 염증 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1

높은 구조적 결합력을 가지는 TSPO 유도체의 개발



(52) CPC특허분류

**A61P 29/00** (2023.02)

**C07B 59/002** (2013.01)

**C07D 487/04** (2022.08)

(72) 발명자

**김광해**

경기도 성남시 분당구 미금일로74번길 9-3, 102

**수타르 샤라드 쿠마**

인천광역시 연수구 인천타워대로132번길 9, B동  
1622호 (송도동, 롯데몰 송도 캐슬파크)

**타츠오 이도**

인천광역시 연수구 송도미래로 30 스마트밸리C동  
2601호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345317841

과제번호 2017R1D1A1B03033429

부처명 교육부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(교육부)(R&D)

연구과제명 뇌질환 진단용 뇌염증 PET 방사성 추적자 개발을 위한 신규 전이체 단백질(TSPO) 리

간드 합성 및 평가 연구

기 여 율 1/2

과제수행기관명 재단법인한국파스퇴르연구소

연구기간 2020.03.01 ~ 2020.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465033067

과제번호 HR14C0002030021

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 연구중심병원육성(R&D)

연구과제명 제 2유닛(3세부) 노인성 뇌질환 진단-치료를 위한 특화 방사성의약품과 분자영상시

스템 개발

기 여 율 1/2

과제수행기관명 가천대학교 산학협력단

연구기간 2021.01.01 ~ 2021.12.31

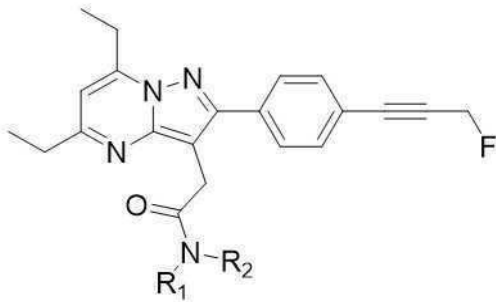
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

PET용 방사성 화합물로서, 하기 화학식 1로 표시되는 방사성 화합물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{20}$ 의 아릴기; 치환 또는 비치환된  $C_3-C_{20}$ 의 헤테로아릴기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기이거나,

$R_1$  및  $R_2$ 는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는  $C_5-C_{20}$ 의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 비치환, 또는  $C_1-C_4$ 의 알킬기 또는  $C_1-C_4$ 의 카르복실알킬기로 치환된다.)

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

$R_1$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기이고,

$R_2$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{20}$ 의 아릴기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_{20}$ 의 헤테로아릴기인 것을 특징으로 하는, 방사성 화합물.

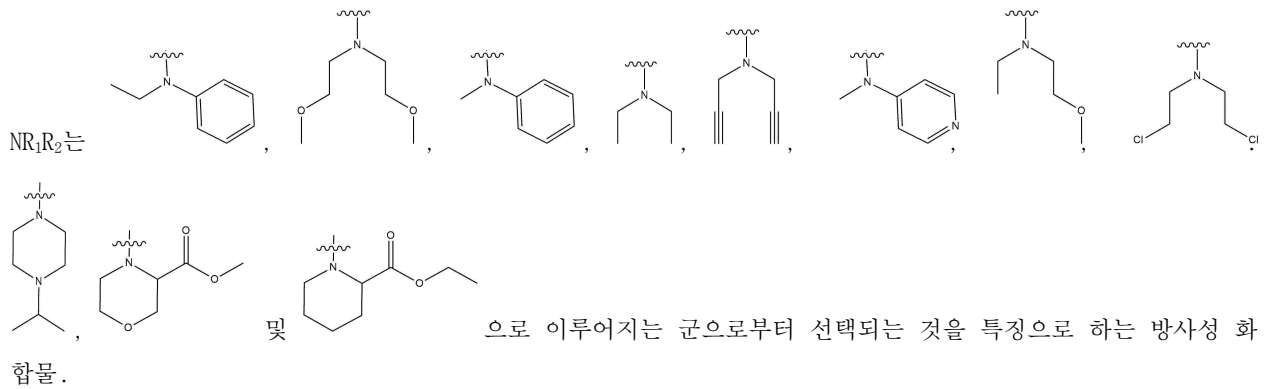
#### 청구항 3

제1항에 있어서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는  $C_5-C_{10}$ 의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은  $C_1-C_4$ 의 알킬기 또는  $C_1-C_4$ 의 카르복실알킬기로 치환되는 것을 특징으로 하는, 방사성 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,



#### 청구항 5

제1항의 방사성 화합물을 포함하는 염증 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 알콕시알킬렌기; 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 할로알킬렌기이고,

R<sub>2</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 할로알킬렌기; 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>의 아릴기; 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>의 헤테로아릴기인 것을 특징으로 하는 염증 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 카르복실알킬기로 치환되는 것을 특징으로 하는 염증 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

#### 청구항 8

제1항의 방사성 화합물을 포함하는 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 알콕시알킬렌기; 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 할로알킬렌기이고,

R<sub>2</sub>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 할로알킬렌기; 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>의 아릴기; 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>의 헤테로아릴기인 것을 특징으로 하는 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용 조성물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 카르복실알킬기로 치환되는 것을 특징으로 하는 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본 발명은 신규 양성자방출단층촬영(PET, Positron Emission Tomography) 방사성 화합물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 전이 단백질(translocator protein; TSPO)와의 결합친화도가 높은 것으로 알려진 피라졸로-피리미딘 모핵에 플루오르프로핀 페닐 및 최적화된 아민기가 도입된 PET용 방사성 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

- [0002] 중추신경계의 소교세포(microglial cell)는 신경계의 활성화, 항상성 유지에 기여하며, 신경계 친화성 물질(neurotrophin)이나 산화 질소나 염증을 유발하는 사이토카인 등을 분비하여 신경세포의 유지 또는 자멸(apoptosis) 등을 일으키는 기능을 가지고 있다. 실제로 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 등 다양한 퇴행성 신경계 질환, 뇌 경색 또는 뇌손상, 그리고 뇌 감염 등의 질환에서 소교세포의 활성화가 보고되었다. 또한 알츠하이머병의 발병 및 진행요인인 베타아밀로이드의 침착은 소교세포의 활성화를 유발한다고 알려져 있다.
- [0003] 현재 소교세포의 활성화는 미토콘드리아의 막에 존재하는 18 kDa의 전이 단백질(TSPO)의 발현 증가로 일어나며, 질병이 발생한 지 수 시간 내에 시작되어 수 일간 지속된다고 보고되었다. 그러므로 다양한 중추 신경계 질환에서 소교세포의 TSPO 발현 정도의 측정은 신경 염증 과정 중에 소교세포 활성화를 평가하는 생체 내 바이오 마커로 활용될 수 있다.
- [0004] 실제로 1984년에 TSPO 평가를 위한 양전자방출단층촬영(PET, Positron Emission Tomography)용 방사성추적자로 탄소-11(반감기 20.4분)를 표지한 [11C]-(R)-PK11195 ((R)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-1-(2-chlorophenyl)isoquinoline-3-carboxamide)가 최초로 개발되었으며, 이는 이소퀴놀린 결합 단백질(isoquinoline binding protein, IBP)에 결합하는 것으로 알려져 있다.
- [0005] 그러나 [11C]-(R)-PK11195는 사용된 방사성동위원소 탄소-11의 짧은 반감기와 리간드 PK11195의 비특이적 결합 및 낮은 신호 대 잡음비(signal to noise ratio)의 문제로 인하여 널리 사용하기에는 제한적이었다. 이에 뇌신경염증 영상을 위한 다양한 새로운 방사성추적자가 개발되어 왔으며, 그 중의 한가지로서 [11C]-(R)-PK11195에 비하여 4배 이상 섭취가 되고 신체 내 대사물이 뇌혈관장벽(blood brain barrier)을 통과하지 않은 [11C]DAA1106 (N-5-fluoro-2-phenoxy phenyl)-N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide 등이 개발되었다. 하지만 [11C]DAA1106 또한 TSPO에 낮은 특정 신호(specific signal)를 보이는 문제점이 있음이 발표되었다. [11C]DAA1106가 갖는 약동학적 단점을 극복하기 위해 개발된 [11C]PBR28 (N-acetyl-N-(2-[11C]methoxybenzyl)-2-phenoxy-5-pyridinamine)은 [11C]DAA1106가 갖는 기본 화학적 구조를 유지하면서 높은 신호 대 잡음비(Signal-to-noise)의 특성을 가져 뇌신경염증 영상 방사성추적자로서 다양한 유효성이 검증되어 임상 연구가 진행되고 있다. 하지만 [11C]PBR28 또한 반감기가 짧은 탄소-11로 표지된 화합물이기 때문에 생산 후에 단시간 사용이 가능한 방사성추적자이며, 동반되는 방사선 피폭 가능성이 높을 뿐만 아니라, 한 번 생산 시 보유 PET 장비 수에 따라 최대 2명의 환자에게만 적용할 수 있다는 단점이 있다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-1905250호

## 발명의 내용

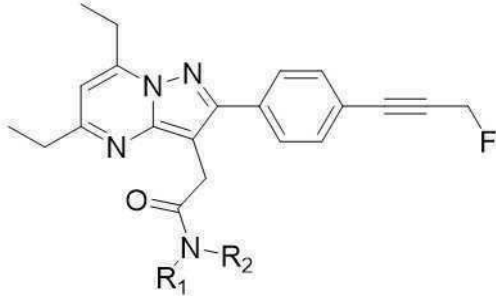
### 해결하려는 과제

- [0007] 본 발명은 피라졸로-피리미딘 모핵구조에 높은 TSPO 친화도를 나타내는 신규 치환기를 도입하여 뇌염증 진단을 위한 PET 영상에서 적은 양의 방사능으로도 진단에 유용한 PET 영상을 획득할 수 있는 신규 PET 방사성 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

## 과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성을 위하여 본 발명의 일 측면은 PET용 방사성 화합물로서, 하기 화학식 1로 표시되는 방사성 화합물을 제공한다.

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] (상기 화학식 1에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{20}$ 의 아릴기; 치환 또는 비치환된  $C_3-C_{20}$ 의 헤테로아릴기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기이거나,  $R_1$  및  $R_2$ 는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는  $C_5-C_{20}$ 의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 비치환, 또는  $C_1-C_4$ 의 알킬기 또는  $C_1-C_4$ 의 카르복실알킬기로 치환된다.)

[0012]

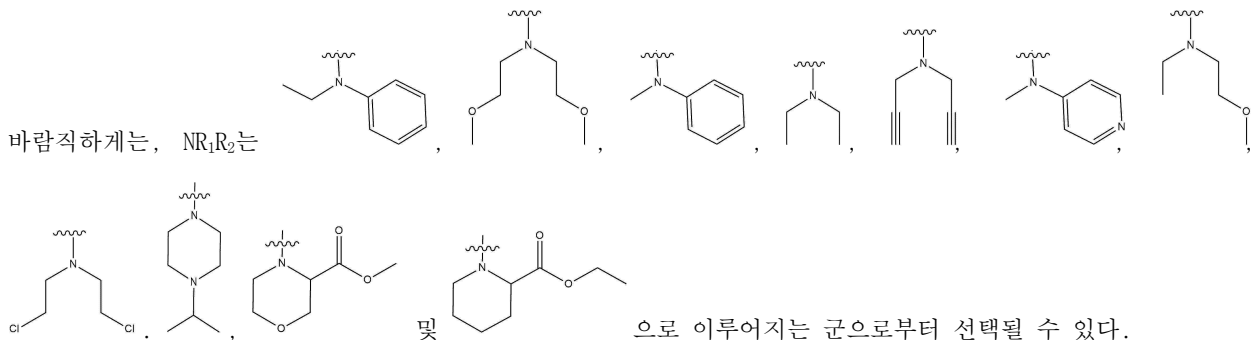
바람직하게는,  $R_1$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기이고,  $R_2$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{20}$ 의 아릴기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_{20}$ 의 헤테로아릴기일 수 있다.

[0013]

바람직하게는,  $R_1$  및  $R_2$ 는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는  $C_5-C_{10}$ 의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은  $C_1-C_4$ 의 알킬기 또는  $C_1-C_4$ 의 카르복실알킬기로 치환될 수 있다.

[0014]

바람직하게는,  $NR_1R_2$ 는



으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0015]

또한, 본 발명의 다른 측면은 상기 방사성 화합물을 포함하는 염증 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0016]

또한, 본 발명의 또 다른 측면은 상기 방사성 화합물을 포함하는 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

## 발명의 효과

[0017]

본 발명에 따르면, 피라졸로-피리미딘 모핵구조에 플루오르프로핀 페닐 및 최적화된 아민기가 도입된 신규 뇌신경염증 표적용 PET 방사성 화합물을 개발하여 뇌신경염증 진단에 사용함으로써, 종래 알려진 피라졸로-피리미딘계 방사성 화합물보다 높은 TSPO 친화도를 나타내어 뇌신경염증 영상을 위한 이상적인 약동학적 정보를 제공할 수 있으며, 더 나아가 염증 과정의 억제 효과를 통하여 염증 관련 질환의 예방 또는 치료, 및 퇴행성 뇌신경질환

환의 예방 또는 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 종래 피라졸로-피리미딘 모핵을 가지는 유도체들을 분석하여, 보다 높은 결합친화도를 가지는 PET 방사성 화합물을 개발하는 원리를 나타내는 도면이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위하여 본 발명에 따른 바람직한 실시예를 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다.

[0020] 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "알킬기"는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 어떠한 이중결합이나 삼중결합을 포함하고 있지 않은 "포화 알킬(saturated alkyl)기"일 수 있다. 또는 알킬기는 적어도 하나의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하고 있는 "불포화 알킬(unsaturated alkyl)기"일 수도 있다. 포화이든 불포화이든 간에 알킬기는 분지형, 직쇄형 또는 환형일 수 있다. 알킬기는  $C_1 \sim C_{30}$  알킬기일 수 있다. 보다 구체적으로 알킬기는  $C_1 \sim C_{10}$  알킬기 또는  $C_1 \sim C_6$  알킬기일 수도 있다. 예를 들어,  $C_1 \sim C_4$  알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0021] 또, 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "사이클로알킬기"는 탄소수 3 내지 20의 환형 포화 탄화수소기를 의미한다. 구체적으로 상기 사이클로알킬기는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬기를 포함한다. 상기 사이클로알킬기의 구체적인 예로는, 사이클로프로필기, 사이클로부틸기 또는 사이클로헥실기 등을 들 수 있다.

[0022] 또, 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "아릴기(Ar)"는 하나 이상의 고리를 포함하는 탄소수 6 내지 20의 카르보사이클 방향족 리디칼을 의미하며, 상기 고리들은 펜던트 방법으로 함께 부착되거나 또는 융합될 수 있다. 구체적으로 상기 아릴기는 탄소수 6 내지 20, 보다 구체적으로는 탄소수 6 내지 12의 아릴기를 포함한다. 상기 아릴기의 구체적인 예로는 페닐기, 나프틸기 또는 비페닐기 등을 들 수 있다.

[0023] 또, 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "헤테로아릴기"는 적어도 하나의 고리 내에 N, O, S, Se 및 P로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 1개 이상 함유하고, 나머지 멤버는 탄소인, 모노사이클릭 방향족 화합물 또는 융합된 방향족 고리들로 이루어진 폴리사이클릭 방향족 화합물을 의미한다.

[0024] 또, 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "헤테로사이클"은 적어도 하나의 고리 내에 N, O, S, Se 및 P로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 1개 이상 함유하고, 나머지 멤버는 탄소인, 환형 포화 탄화수소기를 의미한다.

[0025] 또, 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "알콕시알킬렌"은  $-R-O-R'$ 의 화학식을 가지며, 이때, R은  $-(CH_2)_n-$ 이고, n은 1 내지 10의 정수이며, R'은  $C_1 \sim C_4$ 의 알킬기일 수 있다.

[0026] 또, 본 명세서에 있어서 특별히 정의되지 않는 한, "할로알킬렌"은  $-R-X$ 의 화학식을 가지며, 이때, R은  $-(CH_2)_n-$ 이고, n은 1 내지 10의 정수이며, X는 F, Cl, Br 또는 I의 할로겐원소일 수 있다.

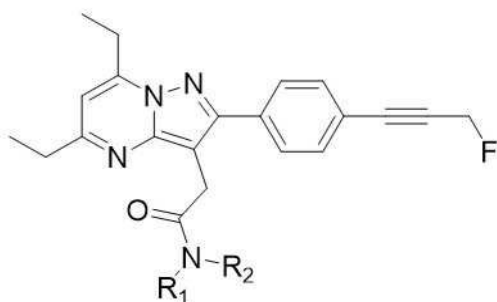
[0027] 또한, 본 명세서에서 " $C_x \sim C_y$ "라고 기재한 경우에는, 탄소수 x와 탄소수 y사이의 모든 정수에 해당하는 수의 탄소수를 갖는 경우도 함께 기재된 것으로 해석되어야 한다.

### [0029] 신규 양성자방출단층촬영(PET) 방사성 화합물

[0030] 본 발명은 뇌염증 진단을 위하여 뇌염증에 관여하는 활성화된 소교세포 내의 미토콘드라이 외벽의 전이 단백질(TSPO)에 결합하는 PET 리간드로 사용되는 신규 방사성 화합물에 관한 것으로, 피라졸로-피리미딘 모핵구조에 높은 TSPO 친화도를 나타내는 신규 치환기를 도입한 신규 PET 방사성 화합물을 제공한다.

[0031] 본 발명의 일 형태에 따른 PET용 방사성 화합물은 하기 화학식 1로 표시된다.

[0032] [화학식 1]



[0033]

[0034] (상기 화학식 1에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 이하에서 정의된 바와 같다.)

[0035] 상기 화학식 1 화합물인 PET 방사성 화합물은 피라졸로-피리미딘 모핵을 가지는 유도체들로부터 디자인될 수 있다. 보다 상세하게는 PET 영상에서 방사성 리간드의 가장 중요한 특성은 결합친화도로서, 현재까지 알려진 가장 결합친화도가 높은 TSPO PET 리간드 중 하나는 [<sup>18</sup>F]DPA-714이다. 따라서 [<sup>18</sup>F]DPA-714와 그의 유도체들을 분석하여 보다 높은 결합친화도를 가지는 상기 화학식 1 화합물인 PET 리간드를 개발할 수 있다.

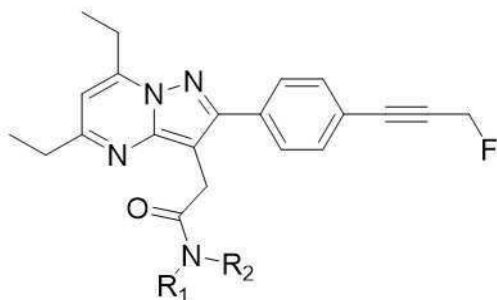
[0036] 도 1을 참조하면, 피라졸로-피리미딘 모핵 구조를 갖는 대표적인 PET 리간드인 [<sup>18</sup>F]DPA-714는 다소 온건한 결합친화도 (K<sub>i</sub> = 9.3 nM)를 가지고 있다. 보다 높은 결합친화도를 가지는 동일 모핵의 유도체들은 PET 영상 연구에서 [<sup>18</sup>F]DPA-714보다 유용한 특성을 지니는 PET 리간드로 증명되었다. [<sup>18</sup>F]DPA-C5yne의 경우, [<sup>18</sup>F]DPA-714보다 약 26.6배의 결합친화도를 나타내었다. 또한 [<sup>18</sup>F]VUIIS1008의 경우, [<sup>18</sup>F]DPA-714보다 약 34.4배의 결합친화도를 나타내었다.

[0037] 한편, [<sup>18</sup>F]FDPA의 경우, [<sup>18</sup>F]DPA-714보다 약 3배의 결합친화도를 가지고 있으며, 염증 모델에서의 정상조직 대비도는 [<sup>18</sup>F]DPA-714보다 약 2배가량 높은 것으로 알려져 있다. [<sup>18</sup>F]DPA-714의 염증/정상조직 PET 섭취도비는 약 3으로 알려져 있으며, [<sup>18</sup>F]FDPA의 경우, 염증/정상조직 PET 섭취도비는 약 5.4의 값을 가지는 것으로 알려져 있다. 그러나, 전혀 다른 모핵 구조를 가지고 있는 PK11195의 경우, [<sup>18</sup>F]FDPA와 비교하여 느린 약동학에 의해서 혈액 내에서 배출이 느리고, 따라서 비특이적 섭취도가 다소 높아 염증/정상조직의 비가 더 낮다. 따라서, 피라졸로-피리미딘 모핵을 가진 높은 결합친화도의 PET 리간드는 체내 염증을 영상화하는 데에 매우 유용할 것으로 기대하고 있다.

[0038] 본 발명에서는 유도체들의 구조활성관계(SAR)를 토대로 DPA-714보다 높은 결합친화도를 보이는 플루오르프로핀 페닐 및 아민기를 가지는 유도체들을 제조하였다.

[0039] 구체적으로, 본 발명의 PET용 방사성 화합물은, 이하의 화학식 1로 나타내는 화합물이다:

[0040] [화학식 1]



[0041]

[0042] (상기 화학식 1에서,

[0043] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>의

알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{20}$ 의 아릴기; 치환 또는 비치환된  $C_3-C_{20}$ 의 헤테로아릴기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기이거나,

[0044]  $R_1$  및  $R_2$ 는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는  $C_5-C_{20}$ 의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 비치환, 또는  $C_1-C_4$ 의 알킬기 또는  $C_1-C_4$ 의 카르복실알킬기로 치환된다.)

[0045] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서

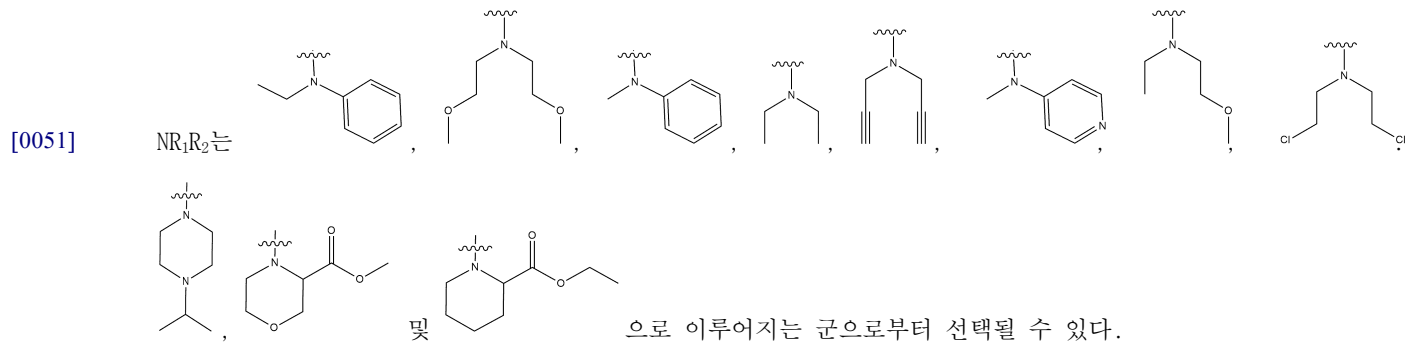
[0046]  $R_1$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기이고,

[0047]  $R_2$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 포화 또는 불포화 알킬기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 알콕시알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$ 의 할로알킬렌기; 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{20}$ 의 아릴기; 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_{20}$ 의 헤테로아릴기이다.

[0048] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서

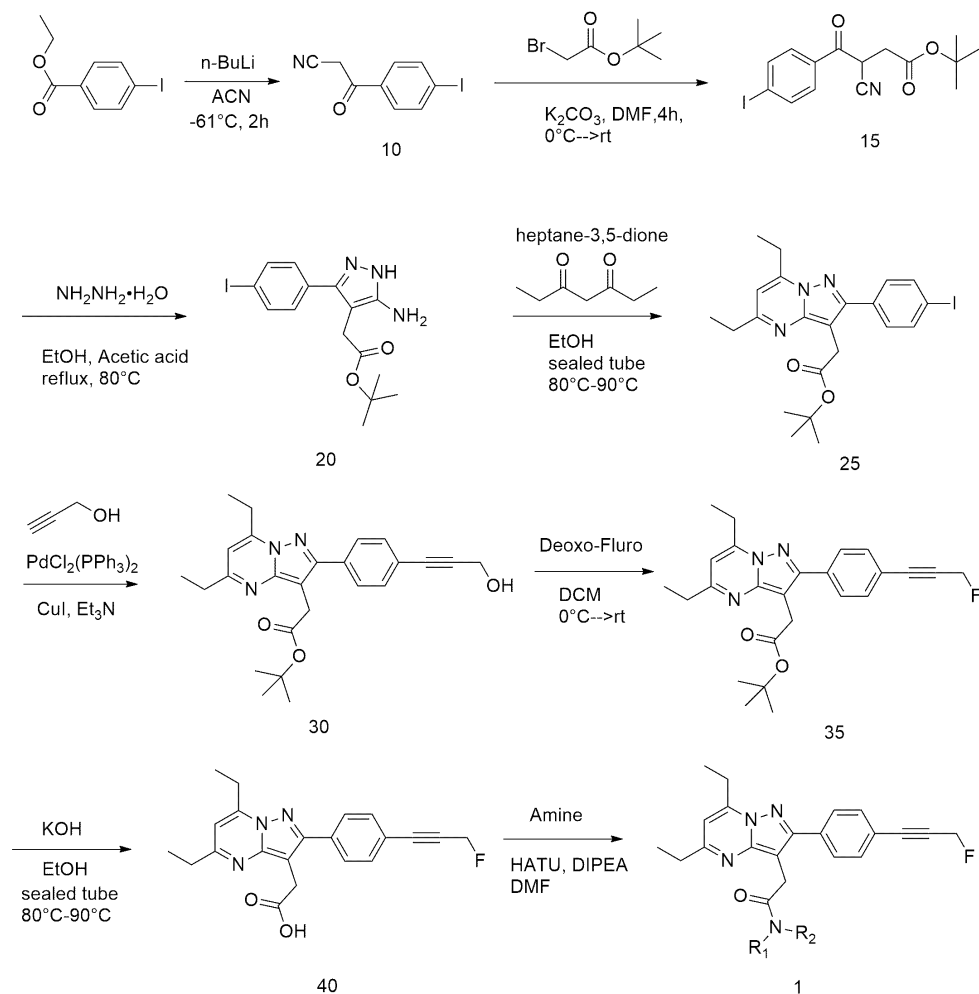
[0049]  $R_1$  및  $R_2$ 는 함께 융합하여 고리 내 적어도 하나의 N을 갖는  $C_5-C_{10}$ 의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은  $C_1-C_4$ 의 알킬기 또는  $C_1-C_4$ 의 카르복실알킬기로 치환된다.

[0050] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서



[0053] 합성 과정

[0054] 상기 화학식 1의 화합물은 다음과 같이 제조될 수 있다.



[0055]

[0057] 실시예

[0058] 이하에서는, 상기 화합물들의 구체적인 합성 방법 및 NMR 데이터를 기재한다.

[0059] (1) 3-(4-Iodophenyl)-3-oxopropanenitrile(화합물 10)의 합성:

[0060] -61 °C에서 아세토니트릴 및 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran, THF)의 용액에 N-부틸 리튬(2.2 eq)을 천천히 첨가하여 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음, THF 중 에틸 4-요오도벤조에이트(1.0 eq)를 -61 °C에서 천천히 첨가하였다. 반응은 -61 °C에서 2시간 동안 유지된 후 박막크로마토그래피(TLC)를 수행하였으며, 이때, 출발물질(Start material)은 거의 존재하지 않으므로써 성공적으로 반응이 진행되었음을 확인하였다. 다음으로, 포화 염화나트륨 용액을 첨가하여 반응을 종료시키고, 온도를 실온으로 올린 후, 에틸아세테이트(EtOAc)로 추출하여 유기층을 분리하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하여 조 물질을 얻었다. 조 물질을 EtOAc에 의해 재결정화하고, 황색 분말을 침전시키고, 이를 여과한 다음, 여과를 EtOAc에 의해 2회 재결정화하여 순수한 목적 화합물을 얻었다(수율 28%).

[0061] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.86(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.73(d, 2H, J = 18.6Hz), 4.02(s, 2H).

[0063] (2) Tert-butyl 2-(5-amino-3-(4-iodophenyl)-1H-pyrazol-4-yl) acetate (화합물 20) 합성:

[0064] 디메틸포름아미드(DMF) 중 3-(4-요오도페닐)-3-옥소프로판니트릴(10)(1.0 eq) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(1.3 eq)의 용액에 탄산칼륨(1.3 eq)을 20 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 산성수(pH 2~3)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>

로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 정제하여 조 생성물 tert-부틸 3-시아노-4-(4-요오도페닐)-4-옥소부타노에이트(**15**)를 수득하였다.

[0065] 추가로, 에탄올(5 vol) 중 화합물 **15**(1.0 eq)의 용액에 주위 온도에서 일수화된 히드라진(6.0 eq) 및 아세트산(2.0 eq)을 적가하였다. 반응 혼합물을 8-10시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 감압 하에서 용매를 증발시켜 잔류물을 얻고 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 물로 세척하고, 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 98/2)로 정제하여 원하는 화합물을 시럽 덩어리(**20**)로서 수득하였다(수율 16%).

[0066]  $^1H$ -NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.90(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.72(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.86(s, 2H), 13.98-3.91(m, 2H). 1.38(s, 9H).

[0068] (3) Tert-butyl 2-(5,7-diethyl-2-(4-iodophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetate (화합물 **25**) 합성:

[0069] 에탄올(10 vol) 중 tert-부틸 2-(5-아미노-3-(4-요오도페닐)-1H-피라졸-4-일) 아세테이트(**20**)(1.0 eq)의 용액에 헵탄-3,5- 디불된 튜브에 디온(1.1 eq)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 8-10시간 동안 80-90 °C로 가열하였다. 냉각 후, 감압 하에 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1/9)로 정제하여 목적 생성물(**25**)를 수득하였다(수율 48%).

[0070]  $^1H$ -NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.90(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.72(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.84(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.21(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.87(q, J = 7.7Hz, 2H), 1.47(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.38(s, 9H), 1.35(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0072] (4) Tert-butyl 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetate (화합물 **30**) 합성:

[0073]  $Et_3N$  중 tert-부틸 2-(5,7-디에틸-2-(4-요오도페닐)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 일) 아세테이트 (**25**) 및 프로파길 알코올의 용액을 버블링을 통해 질소 기체로 탈기시켰다. 15분 동안 요오드화구리를 첨가한 후  $PdCl_2(PPh_3)_2$ 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 14시간 후, 반응물을 종이를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 회전 증발을 통해 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/헥산, 3/7)로 정제하여 원하는 생성물(**30**)을 수득하였다(수율 32%).

[0074]  $^1H$ -NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.90(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.72(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.84(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.93(s, 2H), 3.21(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.87(q, J = 7.7Hz, 2H), 1.47(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.38(s, 9H), 1.35(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0076] (5) Tert-butyl 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetate (화합물 **35**) 합성:

[0077] 0 °C로 냉각된 디클로로메탄 중 tert-부틸 2-(5,7-디에틸-2-(4-(3-히드록시프로프-1-인-1-일)페닐)피라졸로 [1,5-a] 피리미딘-3-일)아세테이트(**30**)의 용액에 디클로로메탄 중 Deoxo-Fluor<sup>®</sup> 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 밤새 교반하였다. 그 후, 0 °C로 냉각하고 물을 천천히 조심스럽게 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1/9)로 정제하여 목적 생성물(**35**)을 수득하였다(수율 52%).

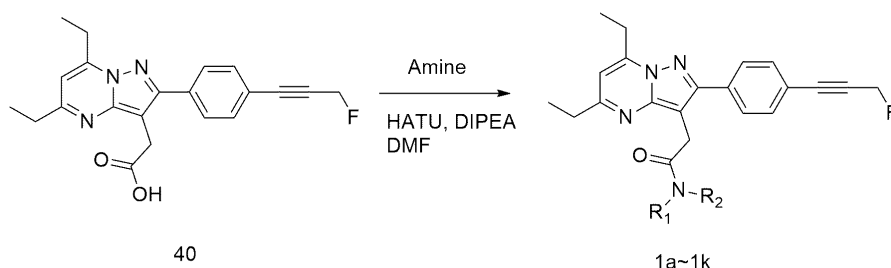
[0078]  $^1H$ -NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.90(d, 2H, J = 18.0Hz), 7.72(d, 2H, J = 8.0Hz), 6.72(s, 1H), 5.19(s, 1H), 5.07(s, 1H), 3.81(s, 2H), 3.11(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.77(q, J = 7.7Hz, 2H), 1.37(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.28(s, 9H), 1.25(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0080] (6) 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetic acid (화합물 **40**) 합성:

[0081] 에탄올(10 vol) 중 tert-부틸 2-(5,7-디에틸-2-(4-(3-플루오로프로프-1-인-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3일)아세테이트(35)(1.0 eq)의 용액을 밀봉된 튜브에 넣고 1.0N 수성 KOH(2.0 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 8-10 시간 동안 80-90 °C로 가열하였다. 냉각 후, 감압 하에 용매를 증발시켜 잔류물을 1.0N 수성 HCl로 산성화된 물에 용해시키고 침전물을 여과하였다. 그리고 유기 잔류물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 이어서, 유기 용액을 수집하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시키고, 이전 침전 생성물(**40**)과 합하여 황색 고체 덩어리를 수득하였다(수율 64%).

[0082] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.90(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.72(d, 2H, J = 18.0Hz), 6.80(s, 1H), 5.30(s, 1H), 5.19(s, 1H), 3.96(s, 2H), 3.22(q, J = 17.5Hz, 2H), 2.90(q, J = 7.7Hz, 2H), 1.48(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.40(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0084] (7) 일반적인 합성법 A: 아마이드 결합을 통한 최종 화합물의 합성



[0085]

[0086] 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetic acid (**40**, 1 eq)를 DMF에 녹인 뒤, 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate (HATU, 1.2 eq)와 N,N-Diisopropylethylamine (DIEPA, 2.5 eq)를 N-alkyl/aryl amine (1.1 eq)와 함께 첨가하고, 10-12시간 동안 교반하였다. 박막크로마토그래피를 이용하여 반응 종결 시점을 점검하고, 반응이 종료되었을 때, 에틸아세테이트와 석유에테르(2:4 내지 3:1, v/v)를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 정제함으로써 오일상을 얻었다. 석유에테르를 이용하여 재결정하여 33-81%의 수율로 고체상의 목적화합물을 얻었다.

[0088] [실시예 1: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-ethyl-N-phenylacetamide (**1a**)의 합성]

[0089] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), N-ethylaniline (14 mg, 0.10 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1a** (17 mg, 수율 44%)를 얻었다.

[0090] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.71 - 7.73 (m, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.69 - 3.75 (m, 4H), 3.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 469 [M + H]<sup>+</sup>.

[0092] [실시예 2: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-bis(2-methoxyethyl)acetamide (**1b**)의 합성]

[0093] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), bis(2-methoxyethyl)amine (14 mg, 0.10 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1b** (18 mg, 수

을 46%)를 얻었다.

- [0094]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.78 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 12H), 3.58 - 3.65 (m, 4H), 3.49 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>.
- [0096] [실시예 3: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-methyl-N-phenylacetamide (**1c**)의 합성]
- [0097] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), N-methyl aniline (14 mg, 0.10 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1c** (33 mg, 수율 81%)를 얻었다.
- [0098]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 2.85 - 2.91 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
- [0100] [실시예 4: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-diethylacetamide (**1d**)의 합성]
- [0101] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), N-dimethyl amine (14 mg, 0.10 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1d** (28 mg, 수율 82%)를 얻었다.
- [0102]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.67 - 7.82 (m, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.63 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (electrospray) m/z 421 [M + H]<sup>+</sup>.
- [0104] [실시예 5: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-di(prop-2-yn-1-yl)acetamide (**1e**)의 합성]
- [0105] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), N-dipropyl amine (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1e** (27 mg, 수율 75%)를 얻었다.
- [0106]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.24 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.49 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 441 [M + H]<sup>+</sup>.
- [0108] [실시예 6: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-di(prop-2-yn-1-yl)acetamide (**1f**)의 합성]
- [0109] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), N-methylpyridin-4-amine (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1f** (28 mg, 수율 72%)를 얻었다.
- [0110]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  8.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d,

J = 5.2 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 456 [M + H]<sup>+</sup>.

[0112] [실시예 7: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-di(prop-2-yn-1-yl)acetamide (**1g**)의 합성]

[0113] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), N-ethyl-2-methoxyethanamine (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1g** (28 mg, 수율 73%)를 얻었다.

[0114] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.26 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.10 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.77 (m, 9H), 3.23 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 451 [M + H]<sup>+</sup>.

[0116] [실시예 8: N,N-bis(2-chloroethyl)-2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetamide (**1h**)의 합성]

[0117] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), bis(2-chloroethyl)amine (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1h** (28 mg, 수율 72%)를 얻었다.

[0118] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.26 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.10 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.77 (m, 9H), 3.13 - 3.15 (m, 1H), 2.86 - 2.94 (m, 6H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 458 [M + H]<sup>+</sup>.

[0120] [실시예 9: 2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethan-1-one (**1i**)의 합성]

[0121] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), 1-isopropylpiperazine (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1i** (27 mg, 수율 69%)를 얻었다.

[0122] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.73 - 3.89 (m, 4H), 3.24 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.15 (m, 1H), 2.86 - 2.94 (m, 6H), 1.49 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS (electrospray) m/z 475 [M + H]<sup>+</sup>.

[0124] [실시예 10: Methyl 4-(2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetyl) morpholine-3-carboxylate (**1j**)의 합성]

[0125] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), methyl morpholine-3-carboxylate (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1j** (16 mg, 수율 40%)를 얻었다.

[0126] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.81 - 7.88 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.18 (m, 1H), 4.05 (d, J =

10.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.69 - 3.74 (m, 2H), 3.49 - 3.65 (m, 2H), 3.24 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (electrospray) m/z 493 (M + H)<sup>+</sup>.

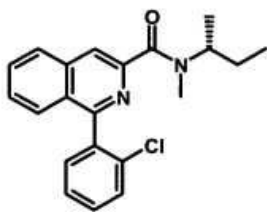
[0128] [실시예 11: Ethyl 1-(2-(5,7-diethyl-2-(4-(3-fluoroprop-1-yn-1-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetyl)piperidine-2-carboxylate (**1k**)의 합성]

[0129] 화합물 **40** (30 mg, 0.08 mmol)에 반응 시약으로서 HATU (36 mg, 0.09 mmol), DIEPA (32 mg, 0.25 mmol), ethyl morpholine-3-carboxylate (10 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 일반적인 합성법 A를 통해서 화합물 **1k** (19 mg, 수율 47%)를 얻었다.

[0130] <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.76 - 7.88 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.13 - 4.26 (m, 4H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.86 - 2.92 (m, 3H), 1.69 - 1.78 (m, 3H), 1.49 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.28 (m, 3H); LCMS (electrospray) m/z 505 (M + H)<sup>+</sup>.

[0132] [비교예 1]

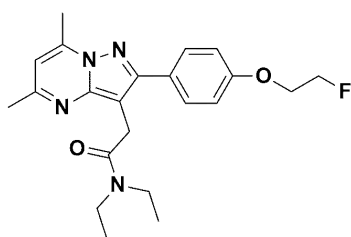
[0133] 종래 PET용 리간드로 사용되었던 하기 화학식의 PK11195를 사용하였다.



[0134]

[0136] [비교예 2]

[0137] 종래 PET용 리간드로 사용되었던 하기 화학식의 DPA714를 사용하였다.



[0138]

[0140] [실험예 1: 독성 실험]

[0141] 본 발명에 따른 신규 양성자방출단층촬영 방사성 화합물들에 대한 체내 독성 가능성을 알아보기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

[0142] 구체적으로, 실시예 1 내지 11에서 합성된 방사성 화합물들 및 종래 양성자방출단층촬영 리간드로 사용되는 방사성 화합물들에 대하여 프로그램 기반 독성 가능성을 예측하는 실험을 수행하여 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

| 구분              | hERG Blockers | 인간 간독성 (H-HT) | 약인성 간손상 (DILI) | 피부 민감도 | 발암성 | 취 경구 급성 독성 (ROA) | 호흡 독성 | AMES 독성 돌연변이 유발 물질 |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|--------|-----|------------------|-------|--------------------|
| 실시예 1           | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 비독성              | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 2           | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 3           | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 4           | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 5           | 비독성           | 비독성           | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 비독성                |
| 실시예 6           | 낮음            | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 비독성 | 낮음               | 낮음    | 비독성                |
| 실시예 7           | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 8           | 낮음            | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 9           | 낮음            | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 낮음               | 낮음    | 낮음                 |
| 실시예 10          | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 비독성              | 낮음    | 비독성                |
| 실시예 11          | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 비독성              | 낮음    | 비독성                |
| 비교예 1 (PK11195) | 비독성           | 비독성           | 낮음             | 비독성    | 비독성 | 비독성              | 낮음    | 비독성                |
| 비교예 2 (DPA714)  | 비독성           | 낮음            | 낮음             | 비독성    | 낮음  | 비독성              | 낮음    | 낮음                 |

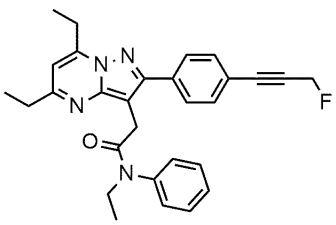
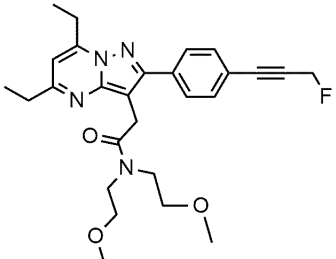
표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 방사성 화합물들은 종래 PET용 리간드로 사용되던 비교예의 화합물과 같이 낮은 간독성과 낮은 발암성 등 유해성 인자들 모두 낮은 것으로 예상되었다.

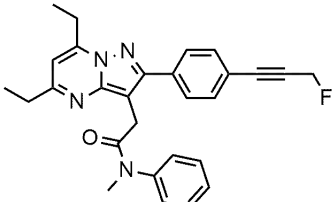
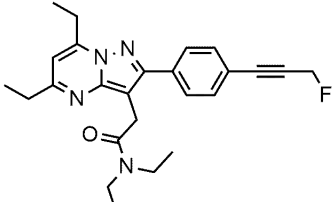
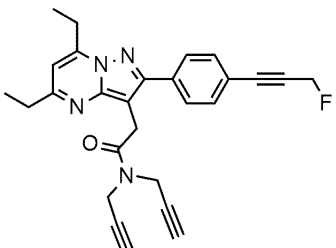
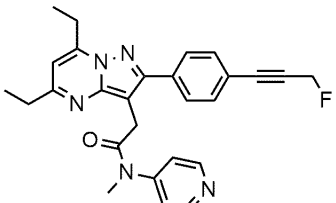
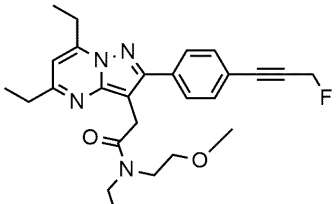
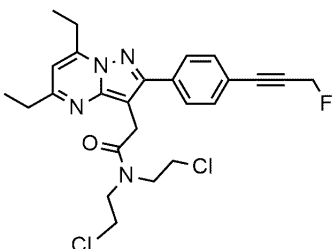
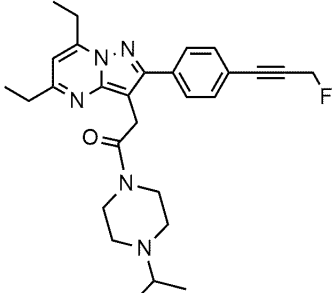
[실험예 1: TSPO와의 결합력 측정]

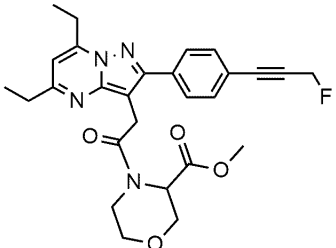
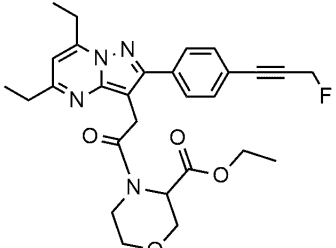
본 발명에 따른 신규 양성자방출단층촬영 방사성 화합물들에 대한 TSPO 단백질과의 결합력을 측정하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

구체적으로, 실시예 1 내지 11에서 합성된 방사성 화합물들에 대하여 AutoDock Vina를 사용하여 TSPO 단백질의 활성 사이트에 도킹 실험을 수행하였다. 도킹 파라미터는 center\_x = 32.78, center\_y = -17.09, center\_z = 69.10, size\_x = 42.03, size\_y = 29.52, size\_z = 54.14였다. 화합물의 활성은 추정된 자유 결합 에너지 (kcal/mol)로 예측되었다. 도킹 실험 결과, 각 화합물에 대한 추정된 자유 결합 에너지를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

| 구분    | 화합물                                                                                 | 추정된 자유 결합 에너지 (kcal/mol) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 실시예 1 |  | -6.8                     |
| 실시예 2 |  | -7.5                     |

|       |                                                                                     |      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 실시예 3 |    | -7.3 |
| 실시예 4 |    | -7.4 |
| 실시예 5 |    | -7.8 |
| 실시예 6 |   | -8.0 |
| 실시예 7 |  | -6.5 |
| 실시예 8 |  | -7.2 |
| 실시예 9 |  | -7.5 |

|        |                                                                                   |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| 실시예 10 |  | -7.5 |
| 실시예 11 |  | -7.9 |

[0150] 표 2에 나타난 바와 같이, 도킹 계산의 결과에서 본 발명에 따른 방사성 화합물들은 TSPO의 결합 부위에 강하게 결합하여 강력한 TSPO 억제제일 가능성이 높음을 확인하였다.

[0152] 따라서, 본 발명에 따른 방사성 화합물들은 피라졸로-피리미딘 모핵구조에 [ $^{18}$ F]플루오르프로핀 페닐 및 최적화된 아민기가 도입되어 TSPO 친화도를 증가시킴과 더불어 뇌신경염증 질환 진단에 실용적인 적용 가능성이 높은 양전자방출 핵종인 플루오린-18 방사성 동위원소를 적용함으로써, 뇌신경염증 표적용 양성자방출단층촬영(PET)에 방사성추적자로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0153] 한편, 선행 특허(KR 10-2013-0132439)에서는 TSPO 단백질에 결합하는 리간드들이 염증의 진행을 억제하는 효과에 대해 언급하고 있으며, 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용으로서 1세대 TSPO 리간드인 PK11195를 언급하고 있다.

[0154] 본 발명에 따른 방사성 화합물들은 종래 PK11195보다 TSPO 단백질에 대한 결합력을 증가시킴으로써, 본 발명에 따른 방사성 화합물들 또한 염증의 진행 억제를 통하여 염증 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 활용될 수 있으며, 퇴행성 뇌신경질환의 예방 또는 치료용으로도 유용하게 활용될 수 있다.

[0156] 이상 본 발명을 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 본 발명은 상기 실시예에 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명은 후술하는 특허청구범위 내에서 상기 실시예를 다양하게 변형 및 수정할 수 있으며, 이들은 모두 본 발명의 범위 내에 속하는 것이다. 따라서, 본 발명은 특허청구범위 및 그 균등물에 의해서만 제한된다.

도면

도면1

# 높은 구조적 결합력을 가지는 TSPO 유도체의 개발

