



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2015년05월13일  
 (11) 등록번호 10-1519354  
 (24) 등록일자 2015년05월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 307/40 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2013-0075492  
 (22) 출원일자 2013년06월28일  
 심사청구일자 2013년06월28일  
 (65) 공개번호 10-2015-0002110  
 (43) 공개일자 2015년01월07일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020090048400 A\*  
 Journal of Pharmacy Research, 2011, 4,  
 2354-2356.\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
 한국원자력연구원  
 대전광역시 유성구 대덕대로989번길 111(덕진동)  
 (72) 발명자  
 박용대  
 전라북도 정읍시 입석남길 12-10 스마트 빌 402호  
 민정준  
 광주광역시 동구 증심천로 88 학동 금호베스트빌  
 104-703  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 3 항

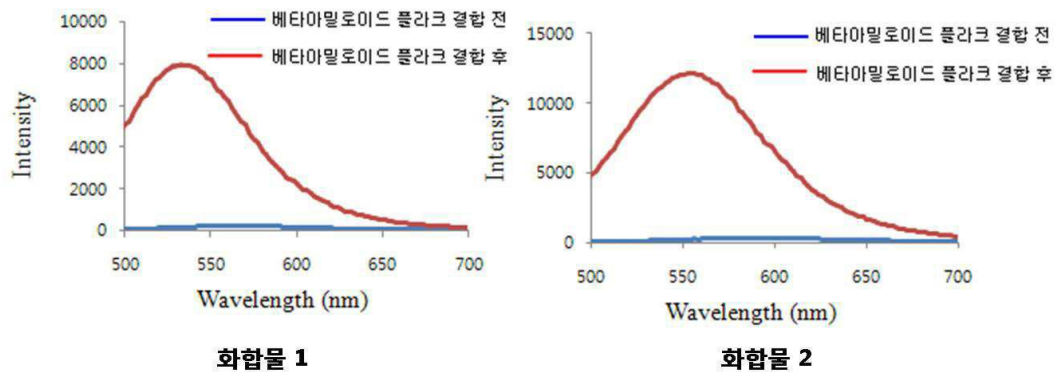
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **아밀로이드 플라크의 검출을 위한 신규 화합물 및 이의 이용**

**(57) 요약**

본 발명은 아밀로이드 플라크의 검출을 위한 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 아밀로이드 플라크 검출용 조성물, 아밀로이드 플라크 관련 질환 진단용 조성물 및 아밀로이드 플라크 검출방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 아밀로이드 플라크와의 결합 친화도가 높고 형광특성이 뛰어나, 아밀로이드 플라크를 특이적으로 결합할 수 있으며, 또한 방사성 시약을 사용하지 않는 장점이 있어, 향후, 아밀로이드 플라크 관련 질환의 진단에 있어서 유용하게 활용될 수 있다.

**대표도** - 도2



(72) 발명자

**양승대**

전라북도 정읍시 성황산길 45 명인골드빌라 502호

**허민구**

경기도 광명시 오리로 801 e편한세상센트레빌아파트 306-2702

**박승환**

광주광역시 동구 남문로693번길 11 학2마을아파트 207-202

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 57220-12

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원자력연구개발사업

연구과제명 44Ti/Sc 제조기 및 응용기술 개발

기여율 1/1

주관기관 한국원자력연구원

연구기간 2012.07.16 ~ 2016.06.30

---

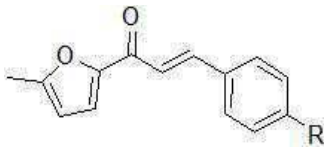
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고 베타 아밀로이드 응집물과 결합하여 결합 전 보다 형광특성이 증가하는 베타 아밀로이드 응집물 검출용 조성물로서, 상기 베타 아밀로이드 응집물은 치매, 알츠하이머병, 다운증후군, 아밀로이드 맥관병증, 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 전신성 아밀로이드증, 더위(Dutch)형 아밀로이드증, 붕입체 근염, 지중해 열, 머클-웰스 증후군, 특발성 골수종, 아밀로이드 다발신경병증, 아밀로이드 심근병증, 전신성 노인성 아밀로이드증, 아밀로이드증성 유전성 뇌출혈, 스크라피, 크로이츠 펠트-야콥병, 쿠루병, 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군, 갑상선 수질 암종, 근육쇠약병, 랑게르한스섬 II형 당뇨병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환에서 생성되는 베타 아밀로이드 응집물 검출용 조성물.

<화학식 1>



<화학식 1>에서, R은 아미노 또는 디메틸아미노이다.

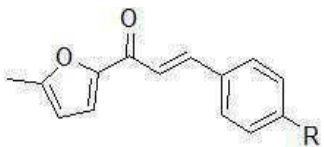
**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고 베타 아밀로이드 응집물과 결합하여 결합 전 보다 형광특성이 증가하는 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단용 조성물로서, 상기 질환은 치매, 알츠하이머병, 다운증후군, 아밀로이드 맥관병증, 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 전신성 아밀로이드증, 더위(Dutch)형 아밀로이드증, 붕입체 근염, 지중해 열, 머클-웰스 증후군, 특발성 골수종, 아밀로이드 다발신경병증, 아밀로이드 심근병증, 전신성 노인성 아밀로이드증, 아밀로이드증성 유전성 뇌출혈, 스크라피, 크로이츠 펠트-야콥병, 쿠루병, 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군, 갑상선 수질 암종, 근육쇠약병, 랑게르한스섬 II형 당뇨병으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환인 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단용 조성물.

<화학식 1>



<화학식 1>에서, R은 아미노 또는 디메틸아미노이다.

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

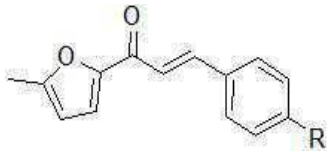
삭제

**청구항 9**

베타 아밀로이드 응집물을 포함하는 시료에 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계; 및 상기 베타 아밀로이드 응집물에 대하여 형광 반응성을 측정하는 단계;

를 포함하는 베타 아밀로이드 응집물 검출 방법.

<화학식 1>



<화학식 1>에서, R은 아미노 또는 디메틸아미노이다.

**청구항 10**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

본 발명은 신규 아밀로이드 플라크 검출 시약에 관한 것으로, 보다 상세하게는 아밀로이드 응집물에 우수한 결합 친화도 및 형광 특성을 보여주는 신규 아밀로이드 응집물 친화성 화합물, 이를 포함하는 아밀로이드 응집물 검출용 조성물, 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단용 조성물, 및 이를 이용한 아밀로이드 응집물 검출 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002]

현대 의학의 발전으로 전 세계 노인인구가 증가하고 있으며, 이에 따라 노인성 질병인 치매환자의 수도 급격히 증가하고 있다. 알츠하이머병은 치매의 가장 흔한 형태로서, 기억 상실, 인식 및 거동 안정성에 의해 표시되는 진행성 신경변성 장애이다. 그 발병 원인은 아직 명확히 알려지지 않았으나, 환자들의 사후 뇌조직을 분석한 결과, 신경세포 사이에 베타-아밀로이드 펩티드(Aβ)로 구성된 아밀로이드 플라크(amyloid plaques)와 신경세포 내의 과인산화된 타우 단백질 필라멘트에 의하여 형성된 신경섬유덩어리(neurofibrillary tangles)의 축적이 보고되었다(Ginsberg SD et al., Kluwer Academic/Plenum: New York, 1999: pp 603-654; Lee VM et al., Neuron 1999;24:507-510; Selkoe DJ. JAMA 2000;283:1615-1617). Aβ 펩티드를 포함하는 39 내지 43개의 아미노산은 더 큰 아밀로이드 전구체 단백질(APP)에서 유래된다. 아밀로이드 생성 경로에서, Aβ 펩티드는 β- 및 γ-세크레타제의 순차적 단백질분해에 의해 APP로부터 절단된다. Aβ 펩티드는 가용성 단백질로서 유리되고, 정상 뇌에서는 뇌척수액(CSF) 중 낮은 수준으로 검출될 수 있다. 알츠하이머의 진행 동안, Aβ 펩티드가 응집하여, 뇌 또는 혈관에서 아밀로이드 침착물을 형성하는 것이 알려졌다[Blennow et al., Lancet. 2006 Jul 29;368(9533):387-403]. 또한 아밀로이드 침착물은 아밀로이드 단백질이 상이한 기관 및/또는 조직에서 비정상적으로 침착되어 질환을 일으키는 아밀로이드증에서 소정의 역할을 하는 것으로도 알려져 있다(Chiti et al., Annu Rev Biochem. 2006;75:333-66).

[0003]

이에 따라 알츠하이머병을 포함하여 아밀로이드 응집물을 정량적 검출하는 것에 의해 진단할 수 있는 질병들의

진단을 위하여, 베타 아밀로이드 응집물에 잘 결합하여 그 존재를 쉽게 나타내는 형광을 가진 화합물들이 많이 연구되어 왔다. 이러한 화합물 중 대표적인 것이 콩고 레드 (Congo red, CR)이며, 알츠하이머병의 확실한 진단은 부검을 하여 뇌를 콩고레드로 염색함으로써 가능하다. 그러나, 콩고 레드는 수용성이 강하여 뇌혈관장벽 (brain blood barrier, BBB)을 통과할 수 없어서 살아 있는 사람에게 투여하여도 뇌 속으로 들어갈 수 없기 때문에 살아 있는 사람에게는 이러한 방법을 사용할 수가 없다는 단점을 가지고 있다. 콩고 레드 외에, 가장 먼저 개발된 화합물 중 하나로 크리사민 G(Chrysamine-G)의 유도체들을 들 수 있으나 이 역시 뇌혈관장벽을 통과하는 수준이 너무 낮아 실제로 사용할 수는 없었다 (Klunk WE, et al., Neurobiol Aging 1994; 15:691-8. Klunk WE, et al., Neurobiol Aging 1995; 16:541-8.). 이후 6-다이알킬아미노-2-나프틸에틸리덴 (FDDNP) 유도체와 티오플라빈-T(Thioflavin T, ThT) 계통의 유도체들이 개발되었으며 (Agdeppa ED, et al., J Neuroscience 2001; 21:1-5; Mathis CA, et al., Bioorg Med Chem Lett 2002; 12:295-298.), 또한 각종 벤조티아졸 유도체와 스틸벤 유도체가 베타 아밀로이드를 영상화할 수 있는 방사성 동위원소 표지 화합물로서 특허 출원된 바 있다 (US 2002/0133019 A1, US 2003/0149250 A1).

[0004] 그러나 기존 개발된 베타 아밀로이드 검출 형광 리간드는 제조 과정이 복잡하고 분자량이 크며, 베타 아밀로이드 응집물과 결합 후 형광 특성의 큰 변화를 보여 주지 못하였다. 또한, 선택적으로 베타 아밀로이드와만 특이적으로 결합하는 것이 아니라 인산화된 타우(tau) 단백질 섬유에도 결합하여 검출 선택성이 높지 않았고, 뿐만 아니라 동물 실험에서 흡수율이 낮으며, 리간드를 뇌에서 제거하는 것이 용이하지 못하다는 단점이 있어 실제 사용에는 어려움이 있었다. 이에 따라 상기 종래 개발된 베타 아밀로이드 검출용 리간드들의 문제점을 극복하고, 아밀로이드 응집물만을 특이적으로 검출하여 영상화하기 유용한 시약의 개발에 대한 요구가 계속되고 있는 실정이다.

[0005] 이에, 본 발명자들은 상술한 종래 문제점을 해결하는 아밀로이드 응집물 검출용 시약을 개발하기 위해서 예의 노력한 결과, 본 발명에 따른 화합물들이 아밀로이드 플라크에 대한 높은 결합 친화력, 및 형광 특성에서의 큰 변화 등의 아밀로이드 플라크 검출하기 위한 프로브 화합물로서 매우 우수한 성질을 갖는 것을 발견하고서, 본 발명을 완성하게 되었다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 국제공개공보 2007/131148 A1 (공개일 2008년 10월 30일)

#### 비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Masahiro Ono et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 15(2007) 68026809

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 일 목적은 베타 아밀로이드에 특이적으로 결합하며 결합 후 형광 특성이 큰 아밀로이드 응집물 검출용 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 아밀로이드 응집물 관련 질환의 진단용 조성물을 제공하는 것이다.

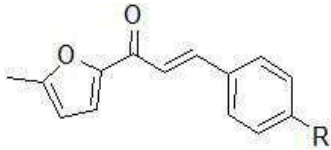
[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 아밀로이드 응집물을 검출하기 위한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 아밀로이드 응집물 검출방법을 제공하는 것이다.

#### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 목적을 해결하기 위해, 본 발명은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 베타 아밀로이드 응집물 검출용 조성물을 제공한다.

[0013] <화학식 1>



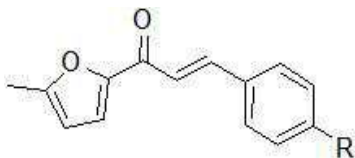
[0014]

[0015] <화학식 1>에서, 상기 R은 수소, 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 할로알킬옥시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 알킬카보닐옥시이다.

[0016] 바람직하게는 상기 R은 아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노, 또는 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노일 수 있다.

[0017] 본 발명의 다른 목적을 해결하기 위해, 본 발명은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단용 조성물을 제공한다.

[0018] <화학식 1>

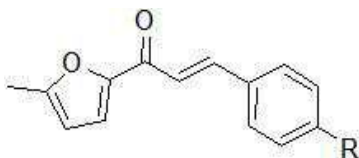


[0019]

[0020] <화학식 1>에 대한 설명은 상기한 바와 같다.

[0021] 본 발명의 또 다른 목적을 해결하기 위해, 본 발명은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0022] <화학식 1>



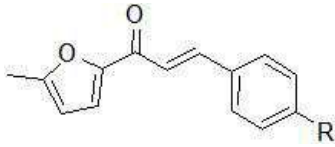
[0023]

[0024] <화학식 1>에서, R은 수소, 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 할로알킬옥시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 알킬카보닐옥시이다.

[0025] 상기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 염은 아밀로이드 플라크에 높은 친화성을 가지며, 또한 형광 특성이 우수하여, 아밀로이드 응집물 검출 또는 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단에 이용할 수 있다. 상기 R은 바람직하게는 아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노, 또는 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 아미노, 모노메틸아미노, 디메틸아미노일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0026] 본 발명의 또 다른 목적을 해결하기 위해, 본 발명은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 아밀로이드 응집물 검출 방법을 제공한다.

[0027] <화학식 1>



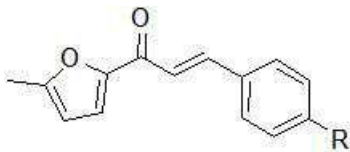
[0028]

[0029] <화학식 1>에 대한 설명은 상기 아밀로이드 응집물 검출용 조성물에서 설명한 바와 같다.

[0030] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0031] 본 발명의 일 양상은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 베타 아밀로이드 응집물 검출용 조성물에 관한 것이다.

[0032] <화학식 1>



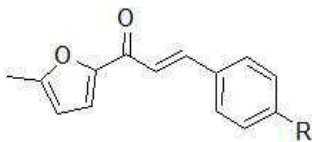
[0033]

[0034] <화학식 1>에서, R은 수소, 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 할로알킬 옥시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 알킬카보닐옥시이다.

[0035] 상기 R은 바람직하게는 아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노, 또는 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노일 수 있다.

[0036] 본 발명의 다른 양상은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단용 조성물을 제공한다.

[0037] <화학식 1>



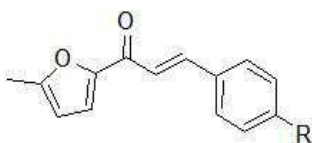
[0038]

[0039] <화학식 1>에서, R은 수소, 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 할로알킬 옥시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 알킬카보닐옥시이다.

[0040] 상기 R은 바람직하게는 아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노, 또는 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노일 수 있다.

[0041] 본 발명의 또 다른 양상은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0042] <화학식 1>



[0043]

- [0044] <화학식 1>에서, R은 수소, 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 할로알킬 옥시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 알킬카보닐옥시이다.
- [0045] 상기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 염은 아밀로이드 플라크에 높은 친화성을 가지며, 또한 형광 특성이 우수하여, 아밀로이드 응집물 검출 또는 아밀로이드 응집물 관련 질환 진단에 이용할 수 있다.
- [0046] 상기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 염에서, 상기 R은 바람직하게는 아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노, 또는 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 아미노, 모노메틸아미노, 디메틸아미노일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 '치환 또는 비치환'이라는 기재에서 '치환'은 비치환된 치환기에 더 치환되는 경우를 뜻하며, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub>에 더 치환되는 치환기는 서로 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub> 또는 -OH를 포함한다. 본 발명의 치환체인 R의 크기가 작을수록 너조직으로 투과성이 높고 또한 제거가 용이하다.
- [0047] 본 발명에서 사용된 용어 "아밀로이드 응집물"은 다양한 불용성 섬유상 단백질이 환자의 조직에 침착된 응집 상태를 일컫는 것이다. 아밀로이드 응집물은 아밀로이드 단백질이 응집하여 형성된 응집체 (aggregate) 및/또는 아밀로이드 단백질의 추가적인 조합에 의하여 형성되는 아밀로이드 침착물 (deposit)을 포함한다.
- [0048] "아밀로이드 응집물의 검출"은 본 발명에 따른 화합물들과 아밀로이드 응집물 간의 "결합"에 의하여 이루어지며, "결합"은 화학적 상호작용을 의미한다. 따라서, 결합의 예로는 공유 결합, 이온 결합, 친수성-친수성 상호작용, 소수성-소수성 상호작용 및 착화합물 결합을 들 수 있다.
- [0049] 본 발명에서 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 대상체의 조직과 접촉하여 사용되기에 적합하고, 부적절한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없고, 합리적인 이익/위험비를 가지고, 의도하는 용도에 효과적인 본 발명의 2-스티릴피리다진-3(2H)-온 유도체의 카르복실산 염 또는 산 부가염뿐만 아니라, 가능한 경우, 그의 쯔비터이온 형태를 의미한다. 용어 "염"은 본 발명의 화합물의 상대적으로 비독성인 무기 및 유기산 부가염을 의미한다. 또한 지방족 모노 및 디카르복실산, 예를 들어, 아세트산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산 및 알칸디산, 방향족 산, 및 지방족 및 방향족 술폰산과 같은 비독성 유기산으로부터 유래하는 염이 포함된다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 바로 (in situ) 제조되거나, 정제된 화합물의 유리 염기 형태를 적절한 유기 또는 무기산과 별도로 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 추가 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락티오비오네이트 및 라우릴술포네이트 염, 프로피오네이트, 피발레이트, 시클라메이트, 이세티오네이트 등을 포함한다. 이들은 알칼리 및 알칼리 토금속, 예컨대, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 기재로 하는 양이온, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함할 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따른 <화학식 1>로 표시되는 화합물들은 아밀로이드 응집물과의 특이적 결합 특성 및 형광특성을 가지고 있어, 아밀로이드 응집물을 검출하고, 이에 따라 아밀로이드 응집물 관련 질환을 진단할 수 있는 것이다. 따라서 본 발명에 따른 화합물들은 아밀로이드 응집물 검출용 또는 아밀로이드 응집물 관련 질환의 진단용 조성물에 포함될 수 있다.
- [0051] 본 발명에 있어서, 상기 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환은 베타 아밀로이드의 응집물을 병리학적 특징으로 하는 질환을 통칭한다.
- [0052] 상기 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환은 치매, 알츠하이머병, 다운증후군, 아밀로이드 맥관병증, 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 전신성 아밀로이드증, 더취 (Dutch)형 아밀로이드증, 봉입체 근염 (inclusion-body myositis), 지중해 열, 머클-웰스 (Muckle-Wells) 증후군, 특발성 골수종, 아밀로이드 다발신경병증, 아밀로이드 심근병증, 전신성 노인성 아밀로이드증, 아밀로이드증성 유전성 뇌출혈, 다운 증후군, 스크라피(Scrapie), 크로이즈펠트-야콥병, 쿠루병, 게르스트만-스트라우슬러-샤인커 증후군, 갑상선 수질 암종, 근육쇠약병, 랑게르한스섬 II형 당뇨병으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 베타 아밀로이드 응집증이 알츠하이머병인 경우, 그

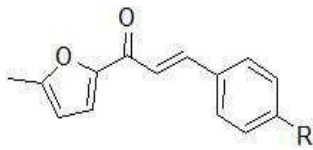


진단 조성물은 뇌 혈관장벽을 통과하기 위해, 세포막에 확산될 수 있는 충분한 지방 친화성을 가져야 한다. 또한 이상적인 알츠하이머병 진단 조성물은 정상인의 뇌에서 빠르게 섭취 후, 어떠한 대사 반응에도 관여함이 없이 빠른 시간 내에 체외로 배출되어야 한다. 또한 최근 치매 환자의 증가로 인해, 베타 아밀로이드 관련 질환의 진단에 대한 중요성이 높아져, 베타 아밀로이드 플라크에 결합하는 리간드들을 이용하여 환자의 뇌에서 베타 아밀로이드 플라크를 진단하는 방법들이 연구되고 있는데, 특히 혈뇌장벽을 잘 통과하고, 아밀로이드 플라크에만 특이적으로 결합하는 화합물을 요구하고 있다. 본 발명의 일실시예에서, 본 발명의 커큐민 유도체들이 베타 아밀로이드 응집물에 대한 친화성이 높고(표 1), 또한 알츠하이머를 가진 마우스의 뇌 조직을 본 발명에 따른 커큐민 유도체를 염색한 결과, 아밀로이드 응집물만을 선택적으로 염색하였다(도 3 참조). 이는 본 발명에 따른 커큐민 유도체들이 아밀로이드 응집물과의 특이적 결합특성을 가지고 있어, 아밀로이드 응집물 관련 질환의 진단용 조성물에 있어서 높은 응용가능성이 있음을 보여준다. 또한 그 분자량 또한 약 300~400 Da 정도로 종래 아밀로이드 응집물 검출 프로브의 분자량이 600 Da 이상인 것에 비해 그 분자량이 작아 흡수율이 높고 제거가 용이할 수 있어, 더욱 아밀로이드 응집물 검출용 또는 아밀로이드 응집물 관련 질환을 진단하기 위한 시약으로서 적합하다. 본 발명의 화합물들은 분자량이 200Da 내외로 종래 아밀로이드 검출 시약보다 분자량이 현저히 작아, 빠른 흡수 및 제거가 용이하여, 아밀로이드 검출 시약으로서 더욱 바람직하다.

[0053] 상기 조성물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 제제화할 경우, 일반적으로 사용하는 충전제, 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제 등을 사용하여 조제될 수 있다.

[0054] 본 발명의 또 다른 양상은 하기 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 아밀로이드 응집물 검출 방법에 관한 것이다.

[0055] <화학식 1>



[0056] <화학식 1>에서, R은 수소, 하이드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 할로알킬옥시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 할로알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 알킬카보닐옥시이다.

[0058] 상기 <화학식 1>에서, R은 바람직하게는 아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노, 또는 다이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬아미노일 수 있다.

[0059] 상기 방법은 대상체에 본 발명에 따른 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계; 아밀로이드 응집물에 특이적으로 결합된 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 나오는 신호를 검출하는 단계를 포함한다. 이때 특이적 결합은 아밀로이드 응집물에 대한 본 발명의 화합물의 높은 결합 친화성의 결과이다.

[0060] 상기 조성물을 대상체에 투여하는 단계는 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 검출가능한 양을 조직 또는 대상체 내에 도입함으로써 이루어질 수 있다. 상기 조직 또는 대상체 내로의 도입은 당업자에게 공지된 방법으로 조직 또는 대상체에 투여된다.

[0061] 용어 "조직"은 대상체 신체의 일부를 의미한다. 조직의 예로는 뇌, 심장, 간, 혈관 및 동맥을 들 수 있다. "검출 가능한 양"은 선택된 검출 방법에 의해 검출되는데 필요한 조성물의 양이다. 검출되기 위해 환자 내로 도입되는 조성물의 양은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 조성물 중의 유효 성분이 선택된 검출 방법에 의해 검출될 때까지 조성물의 양을 증가시키며 대상체에 투여할 수 있다. 용어 "대상체"는 인간 또는 기타 동물을 의미한다. 당업자는 본 발명에 따른 화합물이 아밀로이드 응집물과 결합하기 위한 필요한 시간은 상기 조성물을 검출가능한 양으로 대상체에 도입한 뒤, 투여 후 다양한 시점에 표지물을 검출함으로써 쉽게 결정할 수 있다.

- [0062] 본 발명의 조성물의 대상체 내의 투여는 전신 또는 국소 투여 경로에 의해 이루어 질 수 있다. 예를 들어, 조성물은 경구적, 직장내, 비경구적 (정맥내, 근육내 또는 피하), 수조내, 질내, 복막내, 방광내, 국소 (분말, 연고 또는 점적) 또는 불내 또는 비내 스프레이로 투여될 수 있다. 조성물은 신체를 통해 이동할 수 있도록 대상체에 투여될 수 있다. 또한, 조성물은 관심있는 특정 장기 또는 조직에 투여될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 베타 아밀로이드 응집물의 검출 방법에서, 본 발명에 따른 <화학식 1>로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 검출 가능한 양으로 대상체 내에 도입하고, 화합물이 아밀로이드 응집물과 결합되기에 충분한 시간이 흐른 후, 형광 표지물을 대상체 내에서 비침습적으로 검출할 수 있다. 다르게는, 조직 샘플을 대상체로부터 분리하여 상기 조성물을 조직 샘플 내에 도입하고 조성물 중의 본 발명에 따른 화합물이 아밀로이드 응집물과 결합되기에 충분한 시간이 흐른 뒤, 형광 표지물을 검출할 수 있다. 상기 형광 표지물을 검출하는 단계는 살아있는 핵의학적 분석방법인 단일 광자 방출 전산화 단층 촬영 (single photon emission computed tomography, SPECT)이나 양전자 방출 단층 촬영 (positron emission tomography, PET)을 이용하여 이루어질 수 있으며, 특히 양전자 방출 단층 촬영술을 이용하여 실시간으로 영상화하는 방법으로 이루어질 수 있다.
- [0064] 뇌에서 A $\beta$  응집물을 영상화하는 것은 몇몇 잠재적인 이점이 있다. 영상화 기술은 뇌에 과량의 A $\beta$  응집물이 축적된, 따라서 알츠하이머병이 발병할 가능성이 높은 잠재적인 환자를 확인함으로써 진단 방법을 개선할 수 있다. 또한, 상기 기술은 알츠하이머병의 진행을 모니터링하는데 유용할 것이다. 항-베타 아밀로이드 약물치료가 가능해지면, 뇌의 A $\beta$  응집물의 영상화는 치료를 모니터링하기 위한 중요한 수단을 제공할 수 있다.
- [0065] 아밀로이드 응집물을 생체 내에서 직접 영상화하는 것이 어려운 이유는 응집물이 정상 조직과 동일한 많은 물리적 특성, 예컨대 밀도 및 수분 함량 등을 가지기 때문이다. 이와 같은 이유로 자기 공명 영상 (MRI) 및 전산화 단층촬영 (CAT)을 이용하여 아밀로이드 응집물을 영상화하기 위한 시도는 실망스러운 결과를 보여주었고, 아밀로이드 응집물을 항체, 혈청 아밀로이드 P 단백질 또는 다른 탐침 분자로 표지하려는 노력은 조직 주변부에 대한 얼마간의 선택성을 제공하였으나, 조직내부에 대해서는 불량한 영상만을 제공하였다.
- [0066] 그러나 본 발명의 <화학식 1>로 표시되는 화합물들은 방사성 동위원소를 사용하지 않더라도 형광 특성을 이용하여 영상화할 수 있고, 또한 아밀로이드 응집물 결합 전후 형광특성이 큰 차이가 있는 점을 이용하여, 아밀로이드 응집물을 고감도로 검출이 가능하다.
- [0067] 본 발명의 추가적인 실시양태로 아밀로이드 응집물 관련 질환을 가진 환자를 진단하는 방법을 제공할 수 있다. 상기 진단 방법은 또한 사후 진단 방법으로서 이용될 수도 있다. 아밀로이드 응집물 관련 질환을 가진 환자를 진단하는 방법은 상기 아밀로이드 검출 방법에 있어서, 아밀로이드 검출 방법을 통해 검출된 아밀로이드를 정량화 또는 영상화하여 진단 기준을 설정하여, 진단하는 단계를 더욱 포함할 수 있다.

**발명의 효과**

- [0068] 본 발명에 따른 조성물에 포함되는 화합물들은 기존에 개발된 아밀로이드 플라크를 검출하는 화합물에 비해 아밀로이드 응집물에 특이적으로 결합하며 높은 형광특성을 가지고 있어, 아밀로이드 응집물을 검출하고 그 결과 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환을 진단할 수 있도록 한다. 또한 상기 형광특성을 이용하여 이러한 아밀로이드 응집물의 검출은 부검물 뿐만 아니라 생검물의 조직학적 분석을 통해서도 가능하며, 생검물의 아밀로이드 응집물을 비침습적인 간단한 방법으로 검출을 가능하게 하여, 따라서 본 발명의 조성물은 생체 내 진단용 도구로서 및 생존 환자의 아밀로이드 연구에서 A $\beta$ 의 진행성 침착의 가시화를 위한 프로브로서 사용될 수 있다.
- [0069] 따라서 본 발명의 화합물은 베타아밀로이드 응집물의 측정을 위한 진단 키트 및 영상화 제품 등 베타 아밀로이드 응집물 관련 질환의 조기 진단, 예방에 유용하게 사용될 수 있다. 나아가 본 발명의 화합물들이 가지는 베타 아밀로이드 응집물과의 우수한 결합 특성을 이용하여, 아밀로이드 응집물 관련 질환의 치료에도 활용할 수 있을 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0070] 도 1은 화합물 1 및 화합물 2의 형광 스펙트럼 측정 결과를 보여주는 그래프이다 (청색선 : 흡수선 (Absorbance), 적색선: 방사선(emission))
- 도 2는 화합물 1 및 화합물 2의 아밀로이드 응집물과 결합에 따른 형광 방사선(Fluorescent emission)(청색선: 아밀로이드 응집물과 결합 전, 적색선: 아밀로이드 응집물과 결합 후)의 차이를 나타내는 그래프이다.

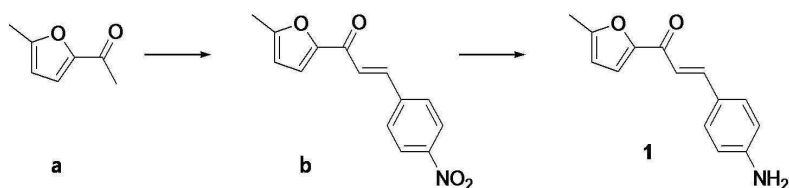
도 3은 화합물 2를 사용한 마우스의 뇌 섹션의 조직에서 베타아밀로이드 플라크를 선택적으로 염색하는 결과를 보여주는 사진이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0071] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 여기에서 설명하는 실시예들에 의해 한정되지 않는다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어, 기술 등은 특별한 한정 없이, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 의미로 사용된다.

[0072] <실시예 1> 3-(4-아미노페닐)-1-(5-메틸퓨란-2-일)프로프-2엔-1온(화합물 1)의 합성

[0073] (1) 합성 방법



[0074] (2) 3-(4-니트로-페닐)-1-(5-메틸-퓨란-2-일)프로펜온(화합물 b)의 합성

[0075] 2-아세틸-5-메틸 퓨란(화합물 a)(5 g, 40.0 mmol), 및 4-니트로벤즈알데하이드 (7.3 g, 40.8 mmol)가 용해된 DMF/MeOH (50 mL, 1 : 1) 용액에 0 °C에서 5 N NaOH (50 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 출발 물질들이 사라질 때까지 8시간동안 실온에서 스테어링(stirring)하였다. 이후, 반응 혼합물을 차가운 얼음물에 넣은 다음, 1N HCl으로 pH 6이 되도록 조절하였다. 생성된 침전물은 여과하였고, 잔류물을 chromatographed하여(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/ *n*-hexane, 1/4, v/v), 화합물 b를 수득하였다(5.5 g, 21.4 mmol, 54%).

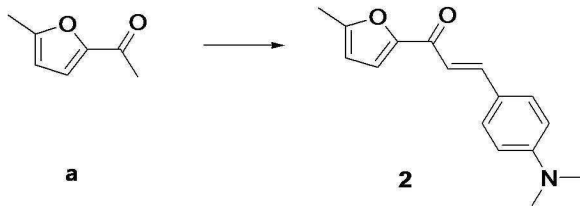
[0076] 3-(4-니트로-페닐)-1-(5-메틸-퓨란-2-일)프로펜온(화합물 b) : IR (max, KBr): 1636 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 2.42 (3H, s), 7.31 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 15.7 Hz), 8.05 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 3.7 Hz) <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 14.2, 124.4, 126.3, 129.6, 130.4, 135.0, 136.9, 140.8, 141.5, 145.6, 148.6, 181.9.

[0077] (3) 3-(4-아미노페닐)-1-(5-메틸퓨란-2-일)프로프-2엔-1온(화합물 1)의 합성

[0078] 화합물 b를 녹인(2 g, 7.7 mmol) 에탄올 용액(50ml)에 틴 (II) 클로라이드 디하이드레이트(8.7 g, 38.5 mmol)를 첨가한 다음, 상기 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 질소하에서 환류시켰다. 에탄올을 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(50ml)에서 용해시켰으며, 수산화나트륨(50 mL) 및 물(100ml)로 워싱한 다음, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에서 증발시켰으며, 잔류물은 chromatographed하여 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/ *n*-hexane, 1/1, v/v), 화합물 1을 수득하였다(1.1 g, 4.8 mmol, 63%).

[0079] 3-(4-아미노페닐)-1-(5-메틸퓨란-2-일)프로프-2엔-1온(화합물 1): IR (max, KBr): 1636 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 2.44 (3H, s), 6.19 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 15.7 Hz) <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, , ppm): 14.1, 109.4, 114.8, 117.0, 118.6, 125.0, 130.4, 143.7, 149.0, 152.7, 157.5, 177.6.

[0081] <실시예 2> 3-(4-디메틸아미노-페닐)-1-(5-메틸피란-2-일)프로펜온(화합물 2)의 합성



[0082]

[0083] 2-아세틸-5-메틸피란(화합물 a)(5 g, 40.0 mmol) 및 4-(디메틸아미노)벤즈알데히드(5.9g, 40.0 mmol)가 용해된 DMF/MeOH(50 mL, 1:1)용액에 5N NaOH(50 mL)을 0 °C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 출발 물질들이 사라질 때까지 8시간 동안 실온에서 교반(stirring)하였다. 이후, 반응 혼합물을 차가운 얼음물에 넣은 다음, 1 N HCl로 pH 6이 되도록 조절하였다. 침전물을 여과하였고, 잔류물을 chromatographed 하여 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/ *n*-hexane, 1/4, v/v), 화합물 2를 수득하였다 (7.9 g, 31.2 mmol, 77%).

[0084] **3-(4-디메틸아미노-페닐)-1-(5-메틸피란-2-일)프로펜온(화합물 2):** IR (max, KBr): 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 2.42 (3H, s), 3.03 (6H, s), 6.18 (1H, m), 6.68 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.17 (2H, m), 7.55 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 15.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 14.2, 40.2, 109.1, 111.8, 116.1, 118.4, 122.7, 130.4, 144.2, 152.0, 153.0, 157.4, 177.7.

[0085] <실험예 1.> 세포내에서의 본 발명의 화합물들의 아밀로이드 플라크에 대한 검출능 확인

[0086] 1. Aβ42 피브릴(fibril)의 제조

[0087] Aβ 펩타이드는 pH7.4 PBS 버퍼 용액에 최종농도 100 μM로 Aβ42를 녹인 다음, 실온에서 3일동안 1200rpm으로 마그네틱바를 사용하여 교반하였다. Ab피브릴의 형성은 ThT assay에 의해 확인하였다.

[0088] 2. in vitro 내에서 본 발명의 화합물들의 형광 스펙트라 측정

[0089] 본 발명에 따른 화합물 2종(화합물 1 및 2)의 최대 여기(Excitation) 및 방출(emission) 파장 λ<sub>max</sub> 를 SpectraMax M2 (Molecular Devices)로 측정하였다. PBS 버퍼용액에 10 mM의 Ab42 피브릴, 5 mM 의 각 화합물 (화합물 1 및 화합물 2)을 최종농도로 사용하였다. 일반적으로 여기 λ<sub>max</sub> 는 고정된 첫 방출을 스캐닝하는 것에 의해 결정되고, 방출 λ<sub>max</sub>는 고정된 λ<sub>em</sub>로 여기 스펙트럼을 스캐닝하는 것에 의해 결정된다.

[0090] 그 결과 응집 Aβ 펩티드에 대하여 형광 반응성과 관련하여, 화합물 1 및 화합물 2의 FAβ/F0 수치가 각각 49.9 및 58.9로 높은 형광특성을 가지는 것으로 나타났다(표 1). 또한 도 2에서는, 본 발명에 따른 화합물이 아밀로이드 플라크와 결합 전 후의 방출 파장이 확연한 차이가 있음을 시사한다.

[0091] 3. 결합 친화력 측정(ement of binding affinity (Kd)).

[0092] 10 μM의 응집 Aβ42 펩티드를 이용하여 본 발명에 따른 화합물 2종(화합물 1 내지 2)에 대한 해리상수(Kd)를 측정하였다. 응집된 Aβ42 (10 μM 최종 농도)는 PBS 버퍼에서 다양한 농도의 각 화합물들과 혼합하였다(10, 5, 2.5, 1.25, 0.5 μM). GraphPad Prism을 이용하여 비선형 회귀 분석 (nonlinear regression analysis)을 실시하였다. 해리 상수(Kd)는 가장 잘 적합화된 곡선으로부터 얻었다.

[0093] 하기 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 1, 및 화합물 2 는 Kd 값이 모두 2.5 이하로 Aβ42에 대하여 높은 결합 친화도를 가지는 것으로 나타났다. 바람직한 아밀로이드 응집물 검출용 화합물이 되기 위해서는 우선적으로 베타 아밀로이드에 대해서 결합 친화도가 높아야 하는데, 본 발명에 따른 화합물들이 높은 결합 친화도를 가지는 것을 볼 때, 우수한 아밀로이드 검출용 프로브로서 가능성이 있음을 알 수 있다.

표 1

화합물 1 및 2의 베타아밀로이드 플라크 결합 형광특성 및 해리상수( $K_d$ )

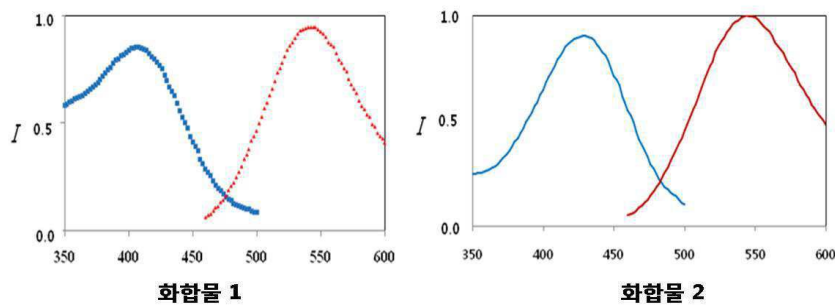
Fluorescent properties	화합물 1	화합물 2
$\lambda_{ex}$ (nm)	400	438
$\lambda_{em}$ (nm)	570	582
$\lambda_{ex} / \lambda_{em}$ with A $\beta$ (nm)	400/532	440/554
Fold increase with A $\beta$	49.9	58.9
$K_d$ (mean $\pm$ SD) ( $\mu$ M) <sup>b</sup>	1.5 $\pm$ 0.12	2.3 $\pm$ 0.25

[0095] <실험예 2> AD 마우스 뇌에서 아밀로이드 응집물의 형광 영상화

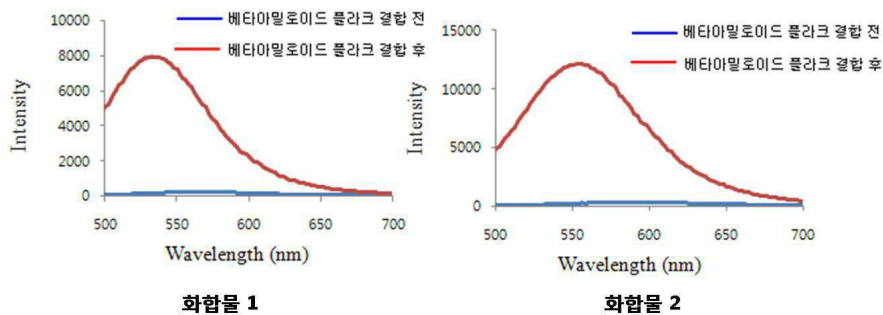
[0096] AD 마우스의 뇌 조직의 베타 아밀로이드 응집물을 염색 여부를 평가하기 위하여, 15 월령 트랜스제닉 AD 마우스 (APP/PS1) 모델의 뇌 섹션에서 화합물 2(5 mM, in PBS 버퍼)로 염색하였다. 10분의 인큐베이션 후에, 뇌 섹션을 PBS 버퍼로 워싱한 다음 형광 현미경(Leica, NY, USA)으로 영상화 하였다. 도 3은 이들 조직 시료의 대표적인 형광 현미경 사진을 보여주는 것으로, 뇌 조직의 A $\beta$  응집물이 화합물 2에 의하여 선명하게 염색될 수 있음을 보여준다. 이는 A $\beta$  응집물에 대한 화합물 2의 고친화도와 부합하는 것이다. 이에 따라 본 발명의 화합물이 아밀로이드 응집물을 검출하기 위한 형광 프로브로서 우수하게 활용될 수 있음을 보여준다.

도면

도면1



도면2



도면3

