

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 (43) 공개일자	10-2011-0131022 2011년12월06일
(51)	Int. Cl.	(71)	출원인
	C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/02 (2006.01) G01N 33/58 (2006.01)		서강대학교산학협력단 서울 마포구 신수동 1-1 서강대학교
(21)	출원번호 10-2010-0050628	(72)	발명자
(22)	출원일자 2010년05월28일		지대윤
	심사청구일자 2010년05월28일		서울특별시 용산구 이촌1동 한가람아파트 215-804
			이병세
		(74)	대리인
			이원희

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 1,2,3-트리아졸기를 갖는 새로운 말레이미드 화합물, 이의 제조방법 및 이를 보결그룹으로 하는 생체화합물의 F - 18 표지방법

(57) 요약

본 발명은 플루오린-18(^{18}F)로 표지된 말레이미드 화합물과 그의 제조방법 및 이를 보결그룹으로 이용한 생체화합물의 방사성 동위원소 ^{18}F 표지에 관한 것으로, 본 발명의 화합물은 ^{18}F 로 표지된 아자이드 화합물과 말레이미드 아세틸렌 화합물 간의 구리-촉매하에서의 [3+2]고리화 반응에 의해 손쉽게 제조하여, 기존의 세 단계 이상의 복잡한 제조공정을 단축시키고 제조시간을 감소시킨다. 또한 양전자방출 방사성 동위원소인 ^{18}F (반감기 110분)이 표지된 보결그룹의 효과적인 합성에 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이보람

경기도 화성시 향남읍 행정리 13블럭 살구꽃마을
한일베라체 1303-504

주소영

서울특별시 마포구 신수동 89-29, 201호

이상주

서울특별시 성동구 금호동1가 벽산아파트 303동
103호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 201032019, 200932013

부처명 교육과학기술부, 교육과학기술부

연구관리전문기관

연구사업명 실시간 분자 영상 기술 개발 사업, PET 영상용 방사성 의약품 원천기술개발사업

연구과제명 인체내 단백질 및 약물의 실시간 농도 측정을 위한 방사성 동위원소 표지법, 방사성의약품 표지 원천 요소 기술 개발

기여율

주관기관 (재)한국연구재단, (재)한국연구재단

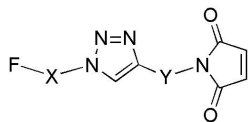
연구기간 2010년 04월 01일 ~ 2011년 03월 31일, 2009년 07월 10일 ~ 2010년 06월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

X는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬기; 또는 -[CH₂CH₂O]_nCH₂CH₂-(n은 1-3이다)이고,

Y는 단일화합물, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬기; 또는 -[CH₂CH₂O]_nCH₂CH₂-(n은 1-4이다)이며,

n은 1 내지 5의 정수이며,

이때 상기 F는 ¹⁸F 또는 ¹⁹F이다)

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 X는 에틸; n-프로필; 또는 -[CH₂CH₂O]_nCH₂CH₂-(n은 1-3의 정수이다)이고,

Y는 단일결합; 메틸; 에틸; n-프로필; 또는 -[CH₂CH₂O]_nCH₂CH₂-(n은 1-4의 정수이다)이고,

F는 ¹⁸F 또는 ¹⁹F 인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물은

(1) 1-{2-{2-[2-(플루오로에톡시)에톡시]에톡시}-4-(N-말레이미딜메틸)}-1,2,3-트리아졸;

(2) 1-{2-{2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에톡시}에틸}-4-(3-(N-말레이미딜) 프로필)-1,2,3-트리아졸;

(3)

1-{2-{2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에톡시}에틸}-4-{{2-{2-[2-(N-말레이미딜)에톡시]에톡시}에톡시}메틸}-1,2,3-트리아졸;

(4) 1-{2-{2-[2-((플루오로-18)에톡시)에톡시]에톡시}-4-(N-말레이미딜메틸)}-1,2,3-트리아졸;

(5) 1-{2-{2-[2-(2-(플루오로-18)에톡시)에톡시]에톡시}에틸}-4-(3-(N-말레이미딜) 프로필)-1,2,3-트리아졸; 및

(6) 1-{2-{2-[2-(2-(플루오로-18)에톡시)에톡시]에톡시}에틸}-4-{{2-{2-[2-(N-말레이미딜)에톡시]에톡시}에톡시}메틸}-1,2,3-트리아졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물.

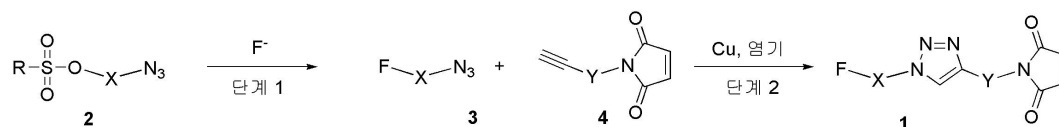
청구항 4

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표기되는 화학식 2로 표기되는 설포네이트 전구체를 유기용매 하에서 친핵성 플루오르화 반응시켜 통해 화학식 3으로 표기되는 플루오로알킬 아자이드 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

단계 1에서 얻은 화학식 3의 플루오로알킬 아자이드 화합물을 유기용매, 구리촉매 하에서 화학식 4로 표기되는 말단 알킨기를 갖는 말레이미드와 반응시켜 통해 화학식 1로 표기되는 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 제 1항의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

X와 Y는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R은 메틸, 트리플루오로메틸, *p*-톨루에닐, *p*-니트로페닐, 용해성 폴리에틸렌글리콜, 폴리스티렌 또는 비용해성 폴리스틸렌이다)

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 R은 메틸, *p*-톨루에닐 또는 *p*-니트로페닐인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 단계 1의 용매는 아세트니트릴, 디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF), 디메틸 설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO) 및 3차 알코올 또는 이들의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 3차 알코올은 *t*-아밀알코올인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 8

제 4항에 있어서, 상기 단계 1의 플루오라이드는 테트라부틸암모늄 플루오라이드(tetrabutylammonium fluoride, TBAF) 또는 세슘 플루오라이드(CsF)인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조 방법.

청구항 9

제 4항에 있어서, 상기 단계 2의 용매는 아세트니트릴, 디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF), 디메틸 설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO), 증류수, 3차 알코올 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 유기용매는 아세트나이트릴인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 11

제 4항에 있어서, 상기 단계 2의 구리촉매는 요오드화구리(CuI), 브롬화구리(CuBr) 및 염화구리(CuCl)로 이루어지는 어느 1종의 산화수 1가의 구리화합물 또는 황산구리(CuSO_4), 초산구리($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 질산구리($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$), 트리플루오르메타설포네이트화구리($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) 및 산화구리(CuO)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종의 산화수 2가의 구리화합물인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 12

제 11항에 있어서, 산화수가 2인 구리 촉매를 사용할 경우 Na-아스코르베이트, 소듐 설페이트(Na_2SO_3), 디티오프레이톨(dithiothreitol)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 환원제를 추가로 사용하는 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 구리촉매는 CuI 또는 CuSO_4/Na -아스코르베이트인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 14

제 4항에 있어서, 산화수가 1인 구리 촉매를 사용할 경우, 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 트리에틸아민, 다이이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘 및 콜리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종의 염기를 함께 사용하는 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

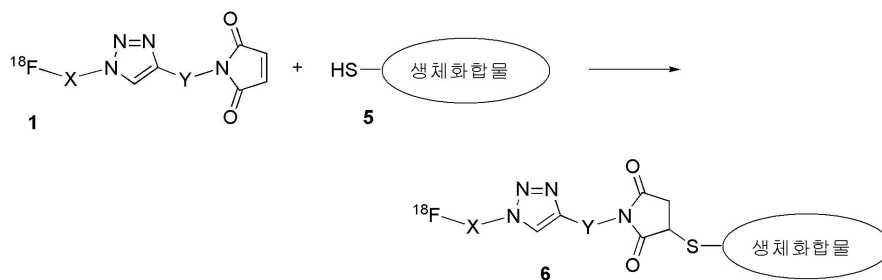
청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법.

청구항 16

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 ^{18}F 로 표지된 화합물을 PBS 완충용액 하에서 SH작용기가 있는 생체화합물과 교반시켜 화학식 6의 ^{18}F 가 표지된 생체화합물을 얻는 단계를 포함하는 생체화합물에 ^{18}F 를 표지하는 방법:

[반응식 2]



명세서

기술분야

[0001]

1,2,3-트리아졸기를 갖는 새로운 말레이미드 화합물, 이의 제조방법 및 이를 보결그룹으로 하는 생체화합물의 F-18 표지방법에 관한 것이다.

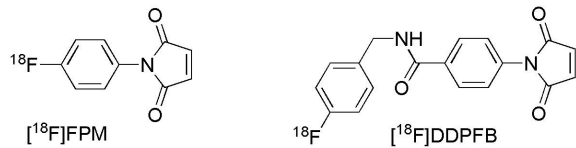
배경기술

[0002]

양전자방출 단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET)은 양전자를 방출하는 방사성 동위원소가 표지된 분자 탐침을 이용하여 실시간으로 인체를 3-D 영상화시켜 질병의 유무와 진행 정도에 대한 정보를 제공하고, 실질적으로 인체적용 가능한 진단용 분자 영상기술로서 진단 영상분야에서도 가장 큰 증가추세를 나타내고 있다. 양전자를 방출하는 여러 가지 핵종 중에서 플루오린-18(^{18}F)은 의료용 입자가속기에서 쉽게 고순도로 생산되며 표지반응을 포함한 전체 제조 공정/시간, 환자의 방사성 피폭 등을 고려할 때 양전자방출 단층촬영술에 매우 적합한 특성이 있기 때문에 가장 많이 연구가 되고 있는 방사성 핵종이다. 일반적으로, 저 분자 유기합성 화합물에 대한 ^{18}F 의 표지는 설포네이트 화합물의 이탈기와 친핵성 치환반응을 통해 이루어지며, 상기 표지반응은 비양성자성의 극성 용매에서 100 에서 10-30분간 격렬하게 진행되고 또한, 반응 특성상 포타슘 카보네이트(K_2CO_3), 테트라-*n*-부틸암모늄 바이카보네이트(tetra-*n*-butylammonium bicarbonate, TBAHCO₃) 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 히드록사이드(tetra-*n*-butylammonium hydroxide, TBAOH)와 같은 염기를 다량 사용하게 된다. 이러한 염기성의 격렬한 표지 반응은 매우 안정한 저분자 유기합성 화합물조차도 분해시킬 수 있으므로 특히 화학결합이 약한 펩티드-기반의 단백질, 뉴클레오타이드 등의 분해 및 에피머화(epimerization)를 초래한다. 따라서 생체화합물에 ^{18}F 을 표지하는 것은 매우 온화한 반응 조건을 필요로 한다. 이러한 목적으로 온화한 조건에서 생체화합물과 결합할 수 있는 반응성 있는 작용기를 갖는 ^{18}F 표지 화합물을 만들어 사용한다(Okarvi, s. M. *European Journal of Nuclear Medicine*, 2001, 28, 929-938).

[0003]

말레이미드 작용기는 SH-작용기가 있는 화합물과 1,4-Michael 첨가반응을 일으키는 것으로 잘 알려져 있으며, 이를 이용한 펩티드로 이루어져 있는 생체화합물의 단백질에 특정 목적의 화합물을 결합시키는 방법으로 사용되고 있다. Shiu, C.Y. 그룹은 하기 화학식에 나타낸 바와 같이 ^{18}F 으로 표지된 N-(4-[^{18}F]플루오로페닐)말레이미드([^{18}F]FPM)와 N-[3-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로페놀-1-일)-페닐]-4-[^{18}F]플루오로벤즈아미드([^{18}F]DDPFB)를 펩티드 생체화합물에 표지할 수 있는 보결그룹으로 보고했다(Shiu et al, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 26, 287-289, 1989). 그러나, 이 방법은 다단계의 합성이 요구되어 제조시간이 길고 최종 방사화학적 수율이 낮은 단점이 있다.

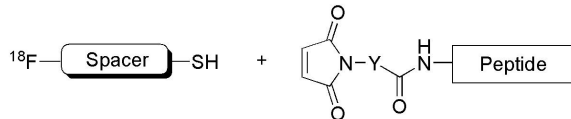


[0004]

[0005]

WO 2003/080544에서는 ¹⁸F이 표지된 말단에 SH가 있는 화합물을 합성한 다음 말레이미드가 처리된 펩티드에 결합시켜 결과적으로 ¹⁸F을 펩티드에 표지하는 방법이 개시되어있는데, 이 방법은 단백질과 같은 펩티드 화합물에 말레이미드를 결합시키는 번거로운 전처리 과정이 요구되는 단점이 있다.

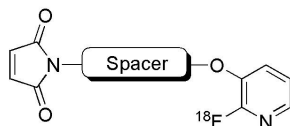
[0006]



[0007]

WO 2004/002984에서는 하기 화학식으로 표시되는 2-[¹⁸F]플루오로피리딘-기반의 말레이미드 보결그룹(¹⁸F]FPyME)이 개발되어 현재에도 사용되고 있지만(de Bruin, B. et al, *Bioconjugate Chemistry*, 16, 406-420, 2005), 이 역시 3-4단계의 긴 합성과정을 필요로 하기 때문에 제조시간이 길고, 방사화학적 수율이 낮은 단점이 있다.

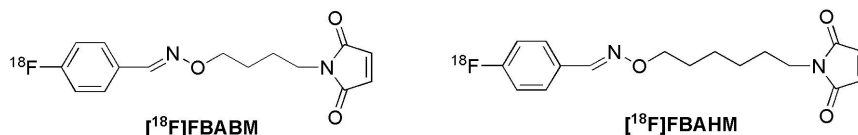
[0008]



[0009]

Tatsushi Toyokuni 그룹은 새로운 말레이미드 보결그룹으로 하기 화학식으로 표시되는 N-{4-[(4-[¹⁸F]플루오로벤질이미데인)아미녹시]부틸}말레이미드(¹⁸F]FBABM) 화합물을 개발하였고, SH 작용기를 갖는 글루타치온(Glutathione, (GSH)) 화합물에 적용했다(Toyokuni, T. et al, *Bioconjugate Chemistry*, 14, 1253-1259, 2003). 상기 [¹⁸F]FBABM 화합물은 ¹⁸F이 표지된 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데하이드(¹⁸F]FBA)와 N-[4-(아미녹시)부틸]말레이미드와의 반응을 통해 두 단계로 합성되어, 기존의 방법에 비해 짧은 합성단계를 갖는 장점이 있으나 전체 제조시간이 여전히 길고 낮은 방사화학적 수율을 나타내는 단점이 있다. 이에 더 개선된 합성방법으로 핵실기가 도입된 보결그룹(¹⁸F]FBAHM)이 보고된 바 있으며, 현재까지 응용되고 있다(Berndt, M. et al, *Nuclear Medicine and Biology*, 34, 5-15, 2007; Hultsch C., *Applied Radiation and Isotopes*, 65, 818-826, 2007; Wuest, F., *Bioconjugate Chemistry*, 19, 1202-1210, 2008; Li, X., *Bioconjugate Chemistry*, 19, 1684-1688, 2008).

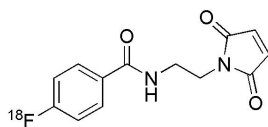
[0010]



[0011]

또한, Cai 그룹은 N-[2-(4-¹⁸F-플루오로벤자이드)에틸]말레이미드(¹⁸F]FBEM)를 새로운 보결그룹으로 소개하였고 티올(Thiol)그룹이 치환된 cRGDyK 화합물에 적용했다(Cai, W., *The Journal of Nuclear Medicine*, 47, 1172-1180, 2006). 상기 [¹⁸F]FBEM 화합물의 제조 방법은 세 단계 이상의 합성과정을 거치며 제조시간이 150±20분이고, 최종 방사화학적 수율이 5%±2%(nondecay-corrected) 밖에 되지 않는 단점이 있다. [¹⁸F]FBEM은 HER2-특정

인공결합단백질에 ^{18}F 을 표지하는데에도 응용된다(Kiesewetter, D. O., *Journal of Fluorine Chemistry*, 129, 799-806, 2008; Kramer-Marek, G., *The Journal of Nuclear Medicine*, 50, 1131-1139, 2009).



[^{18}F]FBEM

[0012]

[0013]

구리(I) 촉매하의 아자이드와 아세틸렌간의 [3+2]고리화반응은 클릭화학 (Click Chemistry)의 가장 대표적인 반응으로 매우 높은 반응선택성을 갖고, 상온에서 빠르게 진행되고, 수용액에서도 반응이 잘 일어난다는 장점이 있다(Kolb, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2004-2021, 2001; Kolb H. C., *Drug Discovery Today*, 24, 1128-1137, 2003; Bock, V. D., *European Journal of Organic Chemistry*, 51-68, 2006; Kurpiers, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 1729-1731, 2009; Best, M. D., *Biochemistry*, 48, 6571-6584, 2009). 이러한 반응상의 장점은 여러 방면에서 이용되고 있으며, 최근에는 ^{18}F 을 생체화합물에 표지하는 방법으로 연구되고 있다(Marik, J., *Tetrahedron Letters*, 47, 6681-6684, 2006; Sirion, U., *Tetrahedron Letters*, 48, 3953-3957, 2007; Glaser, M., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 52, 407-414, 2009).

[0014]

이에 본 발명자들은 ^{18}F 을 생체 화합물에 용이하게 표지할 수 있는 화합물을 개발하기 위하여 연구하던 중 신규 말레이미드 보결그룹을 제조하고, 상기 말레이미드 보결그룹이 표면에 시스테인(cystein) 아미노산 잔기가 나와 있는 단백질과 Michael-첨가반응으로 결합할 수 있어 방사성 동위원소가 표지 된 생체 화합물을 간편하게 합성할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015]

본 발명의 목적은 1,2,3-트리아졸기를 갖는 새로운 말레이미드 화합물, 이의 제조방법 및 이를 보결그룹으로 하는 생체화합물의 F-18 표지방법을 제공하는 데 있다.

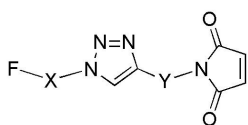
과제의 해결 수단

[0016]

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물을 제공한다.

[0017]

[화학식 1]



[0018]

(상기 식에서, X, Y 및 F는 본 명세서에서 정의한 바와 같다)

[0019]

[0020]

또한, 본 발명은 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0021]

나아가, 본 발명은 방사성 동위원소 ^{18}F 로 표지된 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0022] 또한, 본 발명은 생체화합물에 방사성 동위원소 ^{18}F 를 표지하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명은 구리 촉매하의 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 이용하여 ^{18}F 이 표지된 말레이미드 보결그룹을 높은 방사화학적 수율로 제조하는 방법을 제공하여 합성 단계 및 제조시간을 단축시키고, 클릭화학을 통한 정량적인 화합물 합성을 가능케 하여 방사화학적 수율을 크게 높일 수 있다. 또한, 본 발명의 말레이미드 보결그룹은 생체화합물 표지에 이용될 수 있으며, 특히 표면에 시스테인(cystein) 아미노산 잔기가 나와 있는 단백질과 Michael-첨가반응으로 결합할 수 있어 방사성 동위원소가 표지된 생체 화합물을 간편하게 합성할 수 있다. 나아가, 본 발명의 간소화된 보결그룹 제조방법은 자동합성 장치에 의한 고 방사선량의 합성에 매우 적합하다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 도식적인 개념도이다.

도 2는 본 발명에 따른 실시예 4의 단계 1에서 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

도 3은 본 발명에 따른 실시예 4의 단계 1에서 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

도 4는 본 발명에 따른 실시예 4의 단계 2에서 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

도 5는 본 발명에 따른 실시예 5에서 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

도 6은 본 발명에 따른 실시예 6에서 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

도 7은 본 발명에 따른 실시예 6에서 제조된 화합물의 HPLC 분석을 나타낸 그래프이다.

도 8은 본 발명에 따른 실험예 1의 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

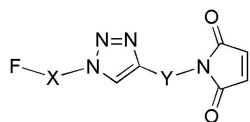
도 9는 본 발명에 따른 실험예 2의 ^{18}F 로 표지된 화합물의 Radio-TLC 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0026] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물을 제공한다.

화학식 1



[0027]

[0028] 상기 화학식 1에서,

[0029] X는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬기; 또는 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고,

[0030] Y는 단일결합, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬기; 또는 $-\text{CH}_2\text{[OCH}_2\text{CH}_2\text{]}_n-$ 이고,

[0031] n은 1 내지 5의 정수이며,

[0032] F는 ^{18}F 또는 ^{19}F 이다.

[0033] 바람직하게는,

[0034] X는 에틸; *m*-프로필; 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{nCH}_2\text{CH}_2-$ (n은 1-3의 정수이다)이고,

[0035] Y는 단일결합; 메틸; 에틸; *m*-프로필; 또는 $-\text{CH}_2[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_{\text{n}}-$ (n은 1-4의 정수이다)이고,

[0036] F는 ^{18}F 또는 ^{19}F 이다.

[0037] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 새로운 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 바람직한 예는 하기와 같다.

[0038] (1) 1-{2-[2-(2-(플루오로에톡시)에톡시)에톡시]-4-(N-말레이미딜메틸) -1,2,3-트리아졸};

[0039] (2) 1-{2-[2-(2-(2-(플루오로에톡시)에톡시)에톡시)에틸]-4-(3-(N-말레이미딜) 프로필)-1,2,3-트리아졸; 및

[0040] (3)
1-{2-[2-(2-(2-(플루오로에톡시)에톡시)에톡시)에틸]-4-{{2-[2-(2-(N-말레이미딜)에톡시)에톡시]에톡시}메틸}-1,2,3-트리아졸.

[0041] 본 발명에 따른 상기 화합물의 구조식을 하기 표 1에 정리하여 나타내었다.

표 1

화합물	구조식
1	
2	
3	

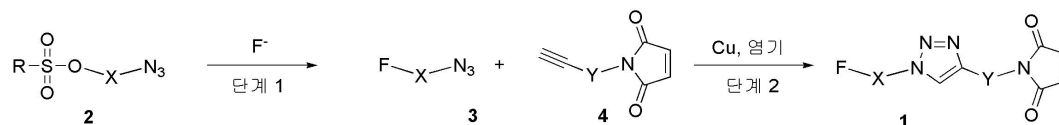
[0043] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물에 포함되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0044] 구체적으로, 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법은 하기 반응식 1에서 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표기되는 설포네이트 전구체를 유기용매 하에서 친핵성 플루오르화 반응을 시켜 화학식 3으로 표기되는 플루오로알킬 아자이드 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0045] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3의 플루오로알킬 아자이드 화합물을 유기용매, 구리촉매 하에서 화학식 4로 표기되는 말단 알킨기를 갖는 말레이미드와 반응 시켜 화학식 1로 표기되는 화합물을 얻는 단계(단계 2)를

포함한다.

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, 상기 X 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R은 메틸, 트리플루오로메틸, *p*-톨루에닐, *p*-니트로페닐, 용해성 폴리에틸렌글리콜, 폴리스티렌 또는 비용해성 폴리스티렌이고, 바람직하게는 메틸, *p*-톨루에닐 또는 *p*-니트로페닐이다)

본 발명의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 말레이미드 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 단계 1은 화학식 2로 표기되는 설포네이트 전구체를 친핵성 플루오르화 반응을 통해 화학식 3으로 표기되는 플루오로알킬 아자이드 화합물을 합성하는 단계이다. 상기 유기용매는 아세트니트릴, 디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF), 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO), 3차 알코올 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종을 사용할 수 있다. 플루오라이드는 테트라부틸암모늄 플루오라이드(tetrabutylammonium fluoride, TBAF)나 세슘 플루오라이드(CsF)를 사용할 수 있다.

구체적으로 상기 화학식 2로 표기되는 설포네이트 전구체와 세슘 플루오라이드를 반응 용기에 넣고, *t*-아밀알코올을 가한 후 100 °C에서 3-6시간 가량 교반시킨 후 컬럼크로마토그래피를 수행하여 화학식 3으로 표기되는 플루오로알킬 아자이드 화합물을 얻을 수 있다.

본 발명에 따른 제조방법에 있어서, F가 ^{18}F 인 경우, 폴리머 카트리지를 사용하여 ^{18}F 로 표지할 수 있다.

본 발명의 ^{18}F 표지방법은 폴리머 카트리지 사용 여부에 따라 다양하게 수행될 수 있다.

먼저, 폴리머 카트리지를 사용하는 경우, 사이클로트론에서 생산된 [^{18}F]플루오라이드/[^{18}O]H₂O 수용액을 크로마픽스(Chromafix)[®]

또는 QMA[®]

카트리지에 통과시켜 [^{18}F]플루오라이드를 카트리지에 잡아두고 메탄올을 이용하여 카트리지 안의 물을 제거한다. TBAHCO₃나 TBAOMs를 포함하는 메탄올 용액을 카트리지에 흘려 카트리지에 잡혀있는 [^{18}F]플루오라이드를 용출해 낸다. 이 용액에 질소 가스를 불어주며 100 ~ 120 °C로 가열하면서 1 ~ 3분 동안 완벽하게 수분과 메탄올 용매를 제거한다. 상기 제조된 화학식 2의 ^{18}F 로 표지하기 위한 전구체 화합물을 반응 용기에 첨가하고 반응용매를 넣어 용해시킨다. 용해된 반응혼합물을 100 ~ 130 °C에서 3 ~ 30분 동안 가열한 다음, 상온으로 식히고 에틸 아세테이트를 넣어 희석시킨 후 실리카 SepPak 카트리지를 통과시킨다. 실리카 SepPak 카트리지를 에틸 아세테이트를 이용하여 추가로 세척한 후 모인 용액을 질소 가스를 불어주며 50 -100°C에서 가열하면서 용매를 제거한다. 용매가 제거된 잔류물은 분리과정 없이 반응식 1의 단계 2를 수행한다. 상기 반응용매로는 아세트니트릴, *t*-부탄올, *t*-아밀알코올, 또는 이의 혼합용매를 사용할 수 있다.

폴리머 카트리지를 사용하지 않는 경우, 사이클로트론에서 생산된 [^{18}F]플루오라이드/[^{18}O]H₂O 수용액을 반응용기에 첨가하고, TBAHCO₃ 또는 TBAOH를 첨가한 다음, 수분을 제거하기 위해 아세트니트릴을 가하고 질소 가스를 불어주며 100 ~ 120°C로 가열한다. 수분이 완전히 제거될 때까지 아세트니트릴을 첨가하고 제거하는 과정을 3 ~ 4회 반복한다. 상기 제조된 화학식 2의 ^{18}F 로 표지하기 위한 전구체 화합물을 반응 용기에 첨가하고 반응용매를 넣어 용해시킨다. 용해된 반응혼합물을 100 ~ 130°C에서 3 ~ 30분 동안 가열한 다음, 상온으로 식히고 에틸 아세테이트를 넣어 희석시킨 후 실리카 SepPak 카트리지를 통과시킨다. 실리카 SepPak 카트리지를 에틸 아세테이트를 이용하여 추가로 세척한 후 모인 용액을 질소 가스를 불어주며 50 ~ 100°C에서 가열하면서 용매를 제거한다. 용매가 제거된 잔류물은 분리과정 없이 반응식 1의 단계 2를 수행한다. 상기 반응용매로는 아세트니트릴,

t-부탄올, *t*-아밀알코올, 또는 이의 혼합용매를 사용할 수 있다.

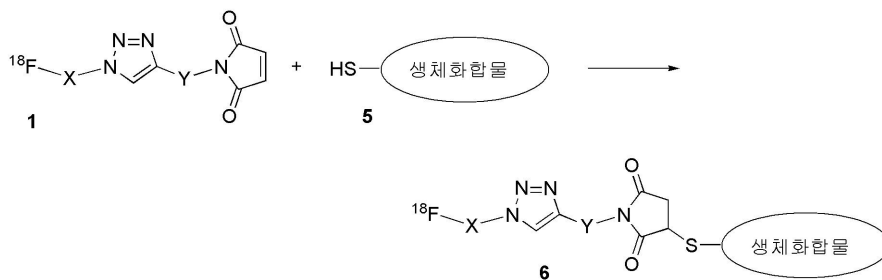
[0056] 다음으로, 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 플루오로알킬 아자이드 화합물과 말단 알킨기를 갖는 말레이미드간의 구리 촉매하의 [3+2]고리화반응을 통해 화학식 1로 표기되는 목적화합물을 합성하는 단계로, 상기 유기용매는 아세토니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 물, 3차 알코올 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종을 사용할 수 있다. 구리촉매는 요오드화구리, 브롬화구리, 염화구리로 이루어진 산화수가 1인 구리 촉매를 사용할 수 있고, 황산구리(CuSO_4), 초산구리($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 질산구리($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$), 트리플루오르메탄설포네이트화구리($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), 산화구리(CuO)로 이루어진 산화수가 2인 구리 촉매를 사용할 수 있다. 상기 산화수가 2인 구리 촉매를 사용할 경우 소듐 아스코르베이트, 소듐 설파이트(Na_2SO_3) 및 디티오프레itol(dithiothreitol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종의 환원제를 추가로 사용할 수 있다. 바람직하게, 상기 구리 촉매는 CuI 또는 CuSO_4 /소듐 아스코르베이트를 사용할 수 있다. 염기는 산화수가 1인 구리 촉매를 사용할 때 함께 첨가할 수 있으며, 중탄산 이온의 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘 및 콜리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종을 이용할 수 있고, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민을 사용할 수 있다.

[0057] 구체적으로 상기 단계 1에서 생성된 화학식 3의 중간체와 상기 화학식 4로 표기되는 말단 알킨기를 갖는 말레이미드 화합물을 반응용기에 넣고 아세토니트릴을 가하여 녹인 뒤 요오드화구리와 트리에틸아민을 가한 다음 상온에서 반응이 종결될 때까지 교반시킨 후 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 1의 목적화합물을 얻을 수 있다.

[0058] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 2에서 F가 ^{18}F 인 경우에는 상기 단계 1에서 생성된 ^{18}F 이 표지된 화학식 3의 중간체에 상기 화학식 4의 말단 알킨기를 갖는 말레이미드 화합물을 넣고 반응용매를 가하여 녹인 뒤 요오드화구리와 트리에틸아민을 가한 다음 상온에서 5-20분간 교반시키고, 반응 혼합물을 이미드 화합pPak 카트리지에 통과시켜 구리 촉매를 제거한 다음 고효율 컬럼 크로마토그래피(HPLC)를 수행함으로써 화학식 1의 목적화합물을 분리할 수 있다.

[0059] 또한, 본 발명은, ^{18}F 로 표지 된 화학식 1의 [^{18}F]화합물을 이용하여, 하기 반응식 2와 같이 SH-작용기가 있는 생체화합물에 ^{18}F 을 표지하는 방법을 제공한다.

[0060] [반응식 2]



[0061]

[0062] (상기 반응식의 X 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다)

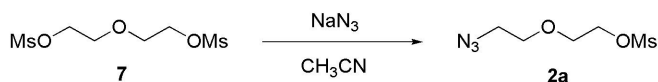
[0063] 상기 반응식 1에서 얻은 ^{18}F 로 표지 된 화합물을 유기용매 하에서 PBS 완충용액에 녹아있는 SH-생체화합물을 첨가하고, 교반 시켜 상기 반응식 2의 화합물 6을 얻을 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 ^{18}F 이 표지 된 말레이미드 화합물의 제조방법은 높은 방사화학적 수율로 제조할 수 있고, 합성 단계 및 제조시간을 단축시키며, 제조된 말레이미드 화합물은 표면에 시스테인(cystein) 아미노산 잔기가 나와

있는 단백질과 Michael-첨가반응으로 결합할 수 있으므로 방사성 동위원소가 표지된 생체 화합물을 간편하게 합성할 수 있다.

[0065] 이하, 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다. 단, 본 발명의 내용이 하기의 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0066] <제조예 1> 디에틸렌글리콜 모노-메탄설포네이트 모노-아자이드(2a)의 제조

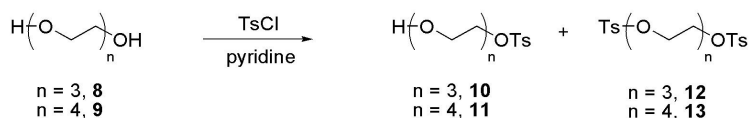


[0067]

[0068] 디에틸렌글리콜 디메탄설포네이트(7, 3.00 g, 11.44 mmol)와 소듐 아자이드(817 mg, 12.58 mmol)를 반응용기에 넣고 아세토니트릴(50 mL)을 가한 뒤 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반 시켰다. 침전물을 여과하여 제거한 다음 여과액을 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적화합물 2a(838 mg, 35%)를 얻었다.

[0069] ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.07(s, 3H), 3.41(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.76-3.81(m, 2H), 4.35-4.40(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 50 MHz) δ 37.3, 50.5, 68.7, 68.8, 69.9.

[0070] <제조예 2> 트리에틸렌 글리콜 모노-톨루엔설포네이트(10) 및 디-톨루엔설포네이트(12)의 제조



[0071]

[0072] 트리에틸렌 글리콜(8, 13.3 mL, 99.9 mmol)과 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(19.04 g, 99.9 mol)를 피리딘(150 mL)에 녹인 후, 반응혼합물을 0 °C에서 7시간 동안 교반 시킨 뒤, 물과 4 M 황산을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 10(14.8 g, 47%)와 12(8.15 g, 17%)를 얻었다.

[0073] 화합물 10: ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 2.45(s, 3H), 3.55-3.61(m, 6H), 3.68-3.73(m, 4H), 4.15-4.20(m, 2H), 7.35(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 61.7, 68.6, 69.1, 70.2, 70.7, 72.4, 127.9(2C), 129.8(2C), 132.9, 144.8.

[0074] 화합물 12: ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 2.45(s, 6H), 3.53(s, 4H), 3.66(t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.14(t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.34(d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.79(d, J = 8.4 Hz, 4H); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 68.7, 69.2, 70.7, 127.9, 129.8, 133.0, 144.8.

[0075] <제조예 3> 테트라에틸렌 글리콜 모노-톨루엔설포네이트(11) 및 다이톨루엔설포네이트(13)의 제조

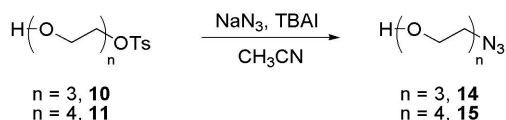
[0076] 테트라에틸렌 글리콜(9, 18.0 mL, 0.104 mol)과 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(19.9 g, 0.105 mol)를 피리딘(200 mL)에 녹인 후, 반응혼합물을 0 °C에서 7시간 동안 교반 시킨 뒤, 물과 4 M 황산을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 11(16 g, 45%)과 13(31 g, 20%)를 얻었다.

[0077] 화합물 11: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.45(s, 3H), 3.59-3.73(m, 14H), 4.17(t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.35(d, J

= 8.4 Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 61.9, 68.9, 69.5, 70.5, 70.6, 70.8, 70.9, 72.7, 128.2, 130.1, 133.1, 145.1.

[0078] **화합물 13:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.45(s, 6H), 3.57(s, 8H), 3.68(t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.15(t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.34(d, J = 6.0 Hz, 4H), 7.79(d, J = 6.0 Hz, 4H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 68.9, 69.5, 70.8, 71.0, 128.2, 130.1, 133.2, 145.0.

[0079] **<제조예 4> 트리에틸렌 글리콜 모노-아자이드(14)의 제조**



[0080]

[0081] 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 **10**(14.4 g, 45.1 mmol)을 아세트니트릴(140 mL)에 녹인 후, 소듐 아자이드(4.40 g, 67.7 mmol)와 요오드화 테트라부틸암모늄(3.33 g, 9.03 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 20시간 동안 교반시킨 뒤, 여과하고 여과된 침전물을 아세트니트릴로 씻어주었다. 여과액에 물과 포화 염화 나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(60% 에틸 아세테이트/ n -헥산)를 수행하여 목적 화합물 **14**(5.60 g, 84%)을 얻었다.

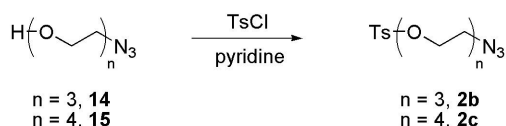
[0082] ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 2.39(br s, 1H), 3.41(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60-3.74(m, 10H); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 50.6, 61.7, 70.0, 70.4, 70.6, 72.5.

[0083] **<제조예 5> 테트라에틸렌 글리콜 모노-아자이드(15)의 제조**

[0084] 상기 제조예 3에서 얻은 화합물 **11**(3.00 g, 8.61 mmol)을 아세트니트릴(60 mL)에 녹인 후, 소듐 아자이드(1.05 mg, 17.2 mmol)와 요오드화 테트라부틸암모늄(TBAI, 636 mg, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 20시간 동안 교반시킨 뒤, 여과하고 여과된 침전물을 아세트니트릴로 씻어주었다. 여과액에 물과 포화 염화 나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/ n -헥산)를 수행하여 목적 화합물 **15**(1.70 g, 92%)을 얻었다.

[0085] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.70(br s, 1H), 3.36(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.57(t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.61-3.66(m, 10H), 3.69(t, J = 4.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 50.9, 61.9, 70.24, 70.52, 70.77, 70.85, 70.89, 72.7.

[0086] **<제조예 6> 트리에틸렌 글리콜 모노-톨루엔설포네이트 모노-아자이드(2b)의 제조**



[0087]

[0088] 상기 제조예 4에서 얻은 화합물 **14**(7.97 g 54.2 mmol)와 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(10.3 g, 54.2 mmol)를 피리딘(80 mL)에 녹인 후, 반응혼합물을 0 °C에서 9시간 동안 교반시킨 뒤, 물과 4 M 황산을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/ n -헥산)를 수행하여 목적 화합물 **2b**(14.50 g, 89%)을 얻었다.

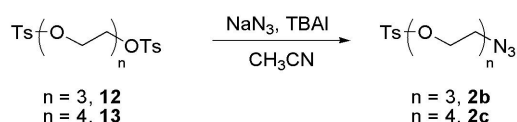
[0089] ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 2.45(s, 3H), 3.3(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61(s, 4H), 3.62-3.73(m, 4H), 4.1(t, J = 4.7 Hz, 2H), 7.35(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 50.6, 68.7, 69.2, 70.0, 70.6, 70.7, 127.9, 129.8, 133.0, 144.8.

[0090] <제조예 7> 테트라에틸렌 글리콜 모노-톨루엔설포네이트 모노-아자이드(2c)의 제조

[0091] 상기 제조예 5에서 얻은 화합물 **15**(1.50 g 6.84 mmol)와 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(1.3 g, 6.84 mmol)를 피리딘(150 mL)에 녹인 후, 반응 혼합물을 0 °C에서 9시간 동안 교반 시킨 뒤, 물과 4 M 황산을 가한 다음 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/ *n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **2c** (1.60 g, 63%)을 얻었다.

[0092] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.43(s, 3H), 3.36(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.58(s, 4H), 3.62-3.68(m, 8H), 4.14(t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78(d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 50.9, 68.9, 69.5, 70.3, 70.8, 70.9, 70.9, 71.0, 128.2, 130.0, 133.2, 145.0.

[0093] <제조예 8> 트리에틸렌 글리콜 모노-톨루엔설포네이트 모노-아자이드(2b)의 제조



[0094]

[0095] 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 **12**(8.04 g, 17.02 mmol)을 아세토니트릴(80 mL)에 녹인 후, 소듐 아자이드(1.11 g, 17.02 mmol)와 요오드화 테트라부틸암모늄(1.26 g, 3.40 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 20시간 동안 교반시킨 뒤, 반응 혼합물을 거르고 아세토니트릴로 씻어주었다. 여과액에 물과 포화 염화 나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **2b**(570 mg, 11%)을 얻었다.

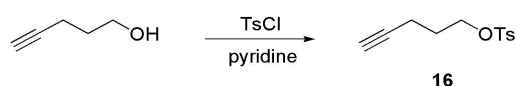
[0096] ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 은 제조예 6과 동일하다.

[0097] <제조예 9> 테트라에틸렌 글리콜 모노-톨루엔설포네이트 모노-아자이드(2c)의 제조

[0098] 상기 제조예 3에서 얻은 화합물 **13**(3.58 g, 7.12 mmol)을 아세토니트릴(55 mL)에 녹인 후, 소듐 아자이드(400 mg, 6.55 mmol)와 요오드화 테트라부틸암모늄(483.9 mg, 1.31 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 20시간 동안 교반 시킨 뒤, 반응 혼합물을 여과시키고 여과된 침전물을 아세토니트릴로 씻어주었다. 여과액에 물과 포화 염화 나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(60% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **2c**(479 mg, 18%)을 얻었다.

[0099] ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 은 제조예 7과 동일하다.

[0100] <제조예 10> 4-펜틴-1-톨루엔설포네이트(16)의 제조



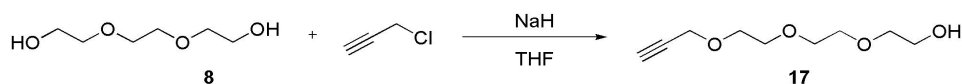
[0101]

[0102] 4-펜틴-1-올(0.7 mL, 7.56 mmol)과 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(1.44 g, 7.56 mmol)를 피리딘(13 mL)에 녹인

후, 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반시킨 뒤, 물과 4 M 황산을 가하고 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **16**(1.30 g, 72%)을 얻었다.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.89-1.84(m, 3H), 2.26(dt, *J* = 7.0, 3.0 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 4.15(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.35(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.80(d, *J* = 9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 14.7, 21.6, 27.7, 68.9, 69.4, 82.1, 127.9, 129.8, 133.0, 144.8.

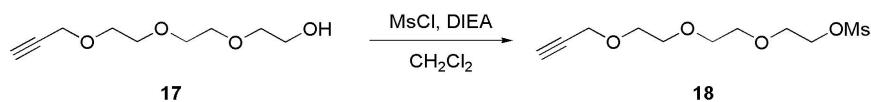
<제조예 11> 트리에틸렌 글리콜 모노-프로파질(17)의 제조



수소화나트륨(266 mg, 6.66 mmol)을 무수 테트라히드로퓨란(40 mL)에 녹인 후, -10 °C에서 트리에틸렌글리콜 **8**(1.78 mL, 13.3 mmol)을 천천히 첨가하였다. 30분간 상온에서 잘 교반시킨 다음 프로파질 클로라이드(0.482 mL, 6.66 mmol)를 서서히 가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반시킨 뒤, 천천히 물을 가하여 반응을 종결하고 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출한 다음 추출된 에틸 아세테이트 용액을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(100% 에틸아세테이트)를 수행하여 목적 화합물 **17**(1.80 g, 72%)을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.44(t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.60-3.63(m, 3H), 3.66-3.75(m, 10H), 4.21(d, *J* = 2.4 Hz, 2H); ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 58.5, 61.8, 63.7, 68.9, 70.4, 70.7, 72.6, 74.8, 79.7.

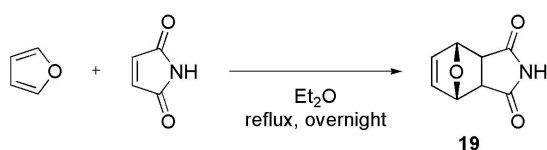
<제조예 12> 트리에틸렌 글리콜 모노-프로파질 모노-메탄설포네이트(18)의 제조



상기 제조예 11에서 얻은 화합물 **17**(22.0 g, 0.117 mol)과 디아이소프로필에틸아민(18.13 g, 0.14 mol)을 디클로로메탄(70 mL)에 녹인 후, 0 °C에서 메탄설포닐 클로라이드(9.95 mL, 0.13 mol)을 천천히 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 상온으로 올리고 1시간 동안 교반시킨 뒤, 물을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **18**(25.8 g, 83%)를 얻었다.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 2.44(t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.09(s, 3H), 3.65-3.70(m, 8H), 3.77(t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.20(d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.39(t, *J* = 4.5 Hz, 2H); ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 37.9, 58.6, 69.2, 69.3, 69.5, 70.6, 70.7, 70.8, 74.8, 79.7.

<제조예 13> 바이싸이클로 말레이미드(19)의 제조



퓨란(22.48 mL, 0.309 mmol)과 말레이미드(10.0 g, 0.103 mol)를 디에틸에테르(100 mL)에 넣고, 밤새 가열 환류시켰다. 반응혼합물을 상온으로 식힌 후, 생성된 침전물을 여과시키고 *n*-헥산으로 여러 번 세척한 뒤 감압하

여 목적 화합물 **19**(15.0 g, 88%)를 얻었다.

[0115] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.89(s, 2H), 3.56-3.57(m, 2H), 5.31(s, 2H), 5.33-5.34(m, 2H), 6.51(s, 2H), 6.52(s, 2H), 8.04(br s, 1H), 8.45(br s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 47.6, 48.9, 79.6, 81.1, 134.8, 136.8, 175.1, 176.4.

[0116] <제조예 14> N-프로파질 바이사이클로 말레이미드(**20a**)의 제조



[0117]

[0118] 상기 제조예 13에서 얻은 화합물 **19**(300 mg, 1.82 mmol)과 포타슘 카보네이트(376.7 mg, 2.73 mmol)에 디메틸 포름아마이드(4 mL)를 넣고, 프로파질 클로라이드(0.130 mL, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반시킨 뒤, 물과 암모늄 클로라이드를 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **20a**(199 mg, 54%)을 얻었다.

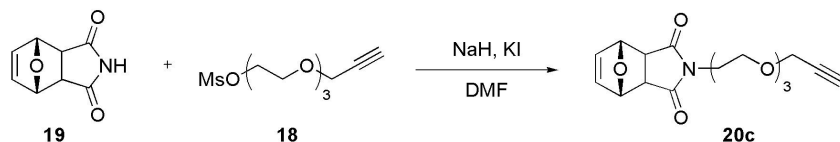
[0119] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.21(t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.91(s, 2H), 4.24(d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.31(d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 6.53(t, $J = 0.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 27.9, 47.6, 71.5, 76.4, 80.9, 136.6, 174.8.

[0120] <제조예 15> N-(4-펜틴) 바이사이클로 말레이미드(**20b**)의 제조

[0121] 상기 제조예 13에서 얻은 화합물 **19**(291 mg, 1.76 mmol)와 포타슘 카보네이트(365.3 mg, 2.64 mmol)에 디메틸 포름아마이드(4 mL)를 넣고, 상기 제조예 10에서 얻은 화합물 **16**(420 mg, 1.76 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반시킨 뒤, 물과 암모늄 클로라이드를 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **20b**(261 mg, 64%)을 얻었다.

[0122] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.81(quintet, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.98(t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.20(dt, $J = 7.2$, 2.8 Hz, 2H), 2.84(s, 2H), 3.59(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.27(d, $J = 0.4$ Hz, 2H), 6.49(d, $J = 0.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 16.0, 26.3, 38.0, 47.4, 69.0, 80.9, 82.9, 136.5, 176.2.

[0123] <제조예 16> N-{2-[2-(2-프로파질옥시)에톡시]에톡시}에틸 바이사이클로 말레이미드(**20c**)의 제조



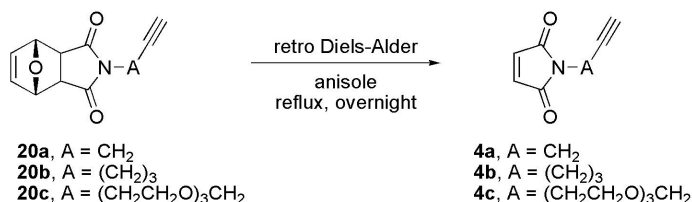
[0124]

[0125] 소듐 하이드라이드(394 mg, 9.86 mmol)를 디메틸포름아마이드(15 mL)에 녹인 후, 디메틸포름아마이드에 녹인 상기 제조예 13에서 얻은 화합물 **19**(1.09 g, 6.57 mmol)을 천천히 넣은 후, 디메틸포름아마이드에 녹인 포타슘 아이오다이드(1.09 g, 6.57 mmol)와 상기 제조예 12에서 얻은 화합물 **18**(1.75 g, 6.57 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 7일 동안 교반시킨 뒤, 천천히 물을 넣고 암모늄 클로라이드를 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무

수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(70% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **20c**(485 mg, 22%)을 얻었다.

[0126] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.43(t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.86(s, 2H), 3.61-3.66(m, 8H), 3.68-3.69(m, 4H), 4.20(d, J = 2.5 Hz, 2H), 5.26(s, 2H), 6.51(s, 2H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 30.4, 47.7, 58.6, 67.3, 69.3, 70.3, 70.6, 70.8, 74.7, 79.9, 81.1, 136.7, 176.3.

[0127] <제조예 17> N-프로파질 말레이미드(4a)의 제조



[0128]

[0129] 상기 제조예 14에서 얻은 화합물 **20a**(4.00 g, 19.68 mmol)을 아니솔(30 mL)에 녹인 후, 반응혼합물을 밤새 가열 환류 시킨 뒤, 환류 장치 제거 후 150 °C에서 가열하여 대부분의 아니솔을 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **4a**(1.73 g, 65%)을 얻었다.

[0130] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.22(t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30(d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.77(s, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 26.8, 71.5, 76.9, 134.5, 169.3.

[0131] <제조예 18> N-(4-펜틴) 말레이미드(4b)의 제조

[0132] 상기 제조예 15에서 얻은 화합물 **20b**(330 mg, 1.43 mmol)을 아니솔(1 mL)에 녹인 후, 반응 혼합물을 밤새 가열 환류 시킨 뒤, 환류장치 제거 후 150 °C에서 가열하여 대부분의 아니솔을 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **4b**(179 mg, 77%)을 얻었다.

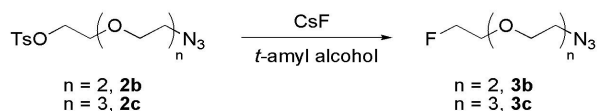
[0133] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.84(quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97(t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.23(dt, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 3.64(t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.71(s, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 16.1, 27.2, 37.0, 69.0, 82.9, 134.1, 170.7.

[0134] <제조예 19> N-{2-[2-(2-프로파질옥시)에톡시]에톡시}에틸 말레이미드(4c)의 제조

[0135] 상기 제조예 16에서 얻은 화합물 **20c**(462 mg, 1.38 mmol)을 아니솔(1 mL)에 녹인 후, 반응 혼합물을 밤새 가열 환류 시킨 뒤, 환류장치 제거 후 150 °C에서 가열하여 대부분의 아니솔을 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(70% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **4c**(346 mg, 94%)을 얻었다.

[0136] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.43(t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.86(s, 2H), 3.66~3.60(m, 8H), 3.67-3.69(m, 2H), 3.73(t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20(d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.70(s, 2H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 37.1, 58.4, 67.8, 69.1, 70.0, 70.4, 70.5, 74.4, 79.7, 134.1, 170.8.

[0137] <실시예 1>



[0138]

[0139] 단계 1-A: 트리에틸렌 글리콜 모노-플루오로 모노-아자이드(3b)의 제조

[0140]

상기 제조예 6 또는 제조예 8에서 얻은 화합물 **2b**(3.00 g 10.0 mmol)와 세슘 플루오라이드(3.0 g, 20.0 mmol)를 넣은 반응용기에 *t*-아밀 알코올(50 mL)을 가한 다음 반응혼합물을 110 °C에서 3시간 동안 교반 시킨 뒤, 물과 포화 염화 나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(15% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **3b**(1.10 g, 74%)을 얻었다.

[0141]

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.40(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.67-3.72(m, 7H), 3.84(t, J = 4.0, 1H), 4.58(dt, J = 47.8, 4.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 50.6, 70.0, 70.4(d, J = 19.7 Hz), 70.7, 70.8, 83.1(d, J = 168.3 Hz).

[0142]

단계 1-B: 테트라에틸렌 글리콜 모노-플루오로 모노-아자이드(3c)의 제조

[0143]

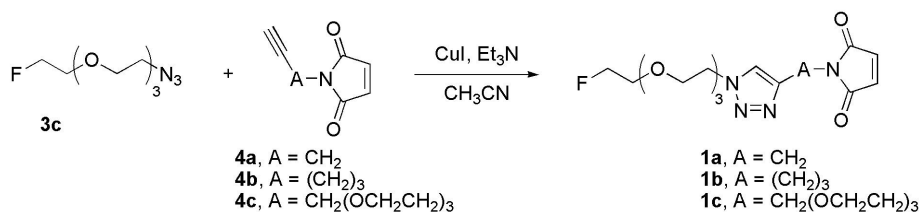
상기 제조예 7 또는 제조예 9에서 얻은 화합물 **2c**(2.40 g 6.34 mmol)와 세슘 플루오라이드(1.75 g, 11.5 mmol)를 넣은 반응용기에 *t*-아밀 알코올(50 mL)을 가한 다음 반응혼합물을 110 °C에서 3시간 동안 교반 시킨 뒤, 물과 포화염화나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **3c**(1.11 g, 78%)을 얻었다.

[0144]

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.37(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.67(m, 10H), 3.70(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.77(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.55(dt, J = 48.0, 4.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 50.9, 70.3, 70.6(d, J = 20.1 Hz), 70.9, 71.0, 83.4(d, J = 168.2 Hz).

[0145]

단계 2: 1-{2-[2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에톡시]에틸}-4-(*N*-말레이미딜메틸)-1,2,3-트리아졸(1a)의 제조



[0146]

[0147]

상기 단계 1-B에서 얻은 화합물 **3c**(57 mg, 0.26 mmol)와 상기 제조예 17에서 얻은 화합물 **4a**(35 mg, 0.26 mmol)을 아세트니트릴(0.8 mL)에 녹인 후, CuI(10 mg, 0.05 mmol)와 트리에틸아민(54 μL , 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반 시킨 뒤, 물을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 **1a**(45 mg, 49%)을 얻었다.

[0148]

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 3.60-3.66(m, 6H), 3.68-3.73(m, 3H), 3.78(t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.85(t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.50-4.53(m, 3H), 4.61(t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 6.73(s, 2H), 7.72(s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 32.8, 50.2, 69.3, 70.3 (d, J = 19.8 Hz), 70.5, 70.7, 83.1 (d, J = 168 Hz), 123.7, 134.2, 142.4, 170.0.

[0149] <실시예 2> 1-{2-[2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에틸]-4-(3-(N-말레이미딜)프로필)-1,2,3-트리아졸 (1b)의 제조

[0150] 상기 실시예 1의 단계 1-B에서 얻은 화합물 **3c**(203 mg, 0.92 mmol)과 상기 제조예 18에서 얻은 화합물 **4b**(150 mg, 0.92 mmol)을 아세트니트릴(2 mL)에 녹인 후, CuI(35 mg, 0.18 mmol)와 트리에틸아민(0.192 mL, 1.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반시킨 뒤, 물을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 **1b**(177 mg, 50%)을 얻었다.

[0151] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.96(quintet, J = 7.3 Hz, 2H), 2.69(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.53-3.57(m, 2H), 3.58-3.62(m, 6H), 3.63-3.65(m, 2H), 3.68(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.84(t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.47-4.50(m, 3H), 4.58(t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68(s, 2H), 7.54(s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 23.0, 28.2, 37.2, 50.2, 69.6, 70.4(d, J = 19.6 Hz), 70.6, 70.8, 83.2(d, J = 168 Hz), 122.3, 134.1, 147.6, 170.8.

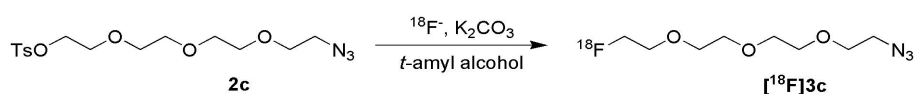
[0152] <실시예 3> 1-{2-[2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에틸]-4-{{2-[2-[2-(N-말레이미딜)에톡시]에톡시]에톡시}메틸}-1,2,3-트리아졸(1c)의 제조

[0153] 상기 실시예 1의 단계 1-B에서 얻은 화합물 **3c**(41 mg, 0.19 mmol)과 상기 제조예 19에서 얻은 화합물 **4c**(50 mg, 0.19 mmol)을 아세트니트릴(1 mL)에 녹인 후, CuI(7 mg, 0.037 mmol)와 트리에틸아민(39 μL , 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반시킨 뒤, 물을 가한 후 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 **1c**(45 mg, 54%)를 얻었다.

[0154] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 3.59-3.62(m, 3H), 3.62-3.65(m, 11H), 3.67-3.69(m, 4H), 3.71-3.74(m, 3H), 3.77(t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.89(t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.52(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.55(t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.68(s, 2H), 6.70(s, 2H), 7.76(s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 37.1, 50.2, 64.6, 67.8, 69.4, 69.6, 70.0, 70.4 (d, J = 19.6 Hz), 70.5, 70.6, 70.8, 83.1(d, J = 168 Hz), 123.8, 134.1, 145.0, 170.6.

[0155] <실시예 4>

[0156] 단계 1: 테트라에틸렌 글리콜 모노- ^{18}F 플루오로 모노-아자이드(^{18}F 3c)의 제조



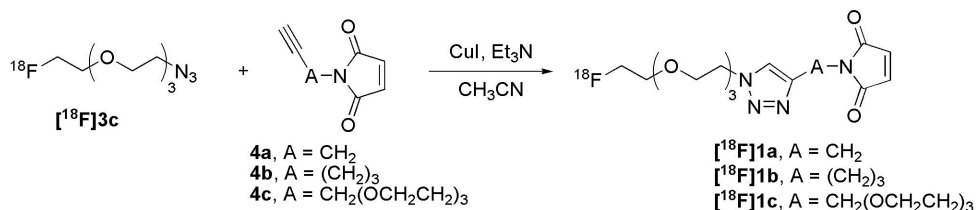
[0157]

[0158] Chromafix[®]

PS-HCO₃) 카트리지에 [^{18}F]플루오라이드(12.47 mCi)를 잡은 다음 0.2 M TBAOMs메탄올 용액(0.5 mL)과 0.2 M K₂CO₃ 수용액(0.2 mL)의 혼합용액으로 용리하여 [^{18}F]플루오라이드를 반응용기로 용출하였다. 이때 카트리지에 남은 [^{18}F]플루오라이드의 양은 0.33 mCi이었다. 용출된 용액을 질소를 불어주며 120 °로 가열하여 용매를 제거해 주었고, 아세트니트릴(0.5 mL)씩을 추가로 넣어주며 물이 완전히 제거될 때까지 반복하였다. 실시예 1의 단계 1-B에서 얻은 화합물 **2c**(3 mg)와 *t*-아밀 알코올(0.5 mL)을 반응용기에 첨가하고, 반응혼합물을 120 °에서 10분 간 교반시킨 후 상온으로 냉각하였다. 라디오 얇은막크로마토그래피(Radio-TLC)를 이용한 ^{18}F 표지 수율은 80% 였다. 반응 용기에 에틸 아세테이트(1 mL)를 가하여 희석시키고 silica SepPak을 통과시켰다. 반응 용기와 silica SepPak을 에틸 아세테이트(0.5 mL)로 각각 1번, 2번 씻어주었다. 용출된 용액을 120 °로 가열해 주면서 질소를 주입하여 용매를 제거해 주었다.

[0159] 반응 결과 얻어진 [^{18}F]로 표지된 화합물 **3c**의 양은 7.70 mCi이었고 반응 용기와 silica SepPak에 남아있는 방사선량은 각각 0.64, 2.08 mCi였다(도 1 및 2 참조).

[0160] 단계 2: 1-{2-[2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에톡시]에틸}-4-(N-말레이미딜메틸)-1,2,3-트리아졸([^{18}F]1a)의 제조



[0161]

[0162] 상기 실시예 4의 단계 1에서 만든 [^{18}F]로 표지가 되어있는 화합물 **3c**(7.70 mCi)를 에세토니트릴(1.0 mL)에 녹인 후 0.2 mL을 취해서 상기 제조예 17에서 만든 화합물 **4a**(2 mg)가 들어있는 반응용기에 넣었다. CuI와 트리에틸아민을 녹인 아세토니트릴 용액(5 mg(CuI)와 10 μL (Et₃N)이 녹아있는 용액) 0.2 mL을 가한 다음 50 °C에서 10분간 교반 시킨 후 상온으로 냉각하였다.

[0163] 라디오 얇은막 크로마토그래피를 이용한 표지반응 수율은 92.3% 였다(도 3 참조).

[0164] <실시예 5> 1-{2-[2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에톡시]에틸}-4-(3-(N-말레이미딜)프로필)-1,2,3-트리아졸([^{18}F]1b)의 제조

[0165] 상기 실시예 4의 단계 1에서 만든 [^{18}F]3c(7.70 mCi)를 에세토니트릴(1.0 mL)에 녹인 후 0.2 mL을 취해서 상기 제조예 18에서 만든 화합물 **4b**(2 mg)가 들어있는 반응용기에 넣었다. CuI와 트리에틸아민을 녹인 아세토니트릴 용액(5 mg(CuI)와 10 μL (Et₃N)이 녹아있는 용액) 0.2 mL을 가한 다음 50 °C에서 10분간 교반 시킨 후 상온으로 냉각하였다.

[0166] 라디오 얇은막 크로마토그래피를 이용한 표지반응 수율은 50.0% 였다(도 4 참조).

[0167] <실시예 6> 1-{2-[2-[2-(2-플루오로에톡시)에톡시]에톡시]에틸}-4-{{2-[2-[2-(N-말레이미딜)에톡시]에톡시]에톡시}메틸}-1,2,3-트리아졸([^{18}F]1c)의 제조

[0168] 상기 실시예 4의 단계 1에서 만든 [^{18}F]3c(7.70 mCi)를 아세토니트릴(1.0 mL)에 녹인 후 0.2 mL을 취해서 상기 제조예 19에서 만든 화합물 **4c**(2 mg)가 들어있는 반응용기에 넣었다. CuI와 트리에틸아민을 녹인 아세토니트릴 용액(5 mg(CuI)와 10 μL (Et₃N)이 녹아있는 용액) 0.2 mL을 가한 다음 50 °C에서 10분간 교반 시킨 후 상온으로 냉각하였다.

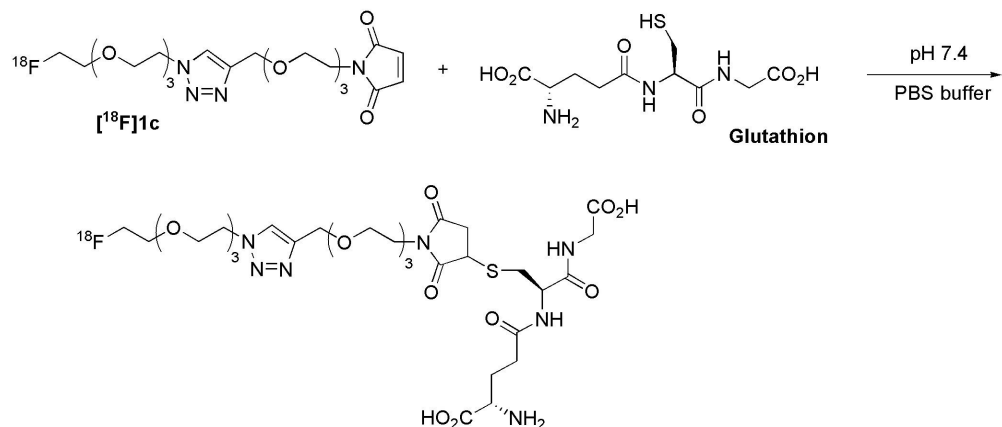
[0169] 라디오 얇은막 크로마토그래피를 이용한 표지반응 수율은 91.4% 였다(도 5 참조).

[0170] <실험예 1> ^{18}F 로 표지된 본 발명의 말레이미드 화합물의 안정성 실험

[0171] 상기 실시예 6에서 만든 [^{18}F]로 표지되어있는 화합물 **1c**을 HPLC를 통해 분리하고 상기 얻은 용액을 C-18 SepPak에 통과시켜 잡은 뒤 아세토니트릴 용액(2.0 mL)로 용출한 다음 80 °C에서 질소를 불어주며 용매를 제거하였다. PBS buffer(7.4 pH)용액(0.5 mL)을 넣고 1시간 가량 서서히 교반 시키며, 10분, 30분, 60분에서 라디오 얇은막 크로마토그래피를 이용하여 [^{18}F]로 표지된 화합물 **1c**의 분해되는 양을 측정하였고, 측정 결과를 도 7에 나타내었다.

[0172] 측정 결과 10분에서 94.5%, 30분에서 90.6%, 60분에서 85.5%가 분해되지 않고 남아있음을 확인하였다(도 7 참조).

[0173] <실험예 2> ¹⁸F로 표지된 본 발명이 화합물을 이용한 글루타치온의 ¹⁸F 표지 실험



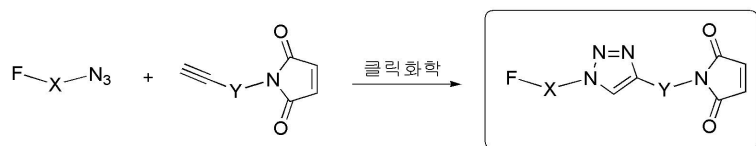
[0174]

[0175] 상기 실시예 6에서 얻은 [^{18}F] 표지 화합물(0.32 mCi) 아세토니트릴 용액(0.1 mL)에 글루타치온(1 mg)이 녹아있는 PBS 완충용액(0.4 mL)을 가하고, 상온에서 20분간 교반 시켰다. 라디오 얇은막 크로마토그래피 분석 결과 97%의 표지 수율을 얻었다(도 6 참조).

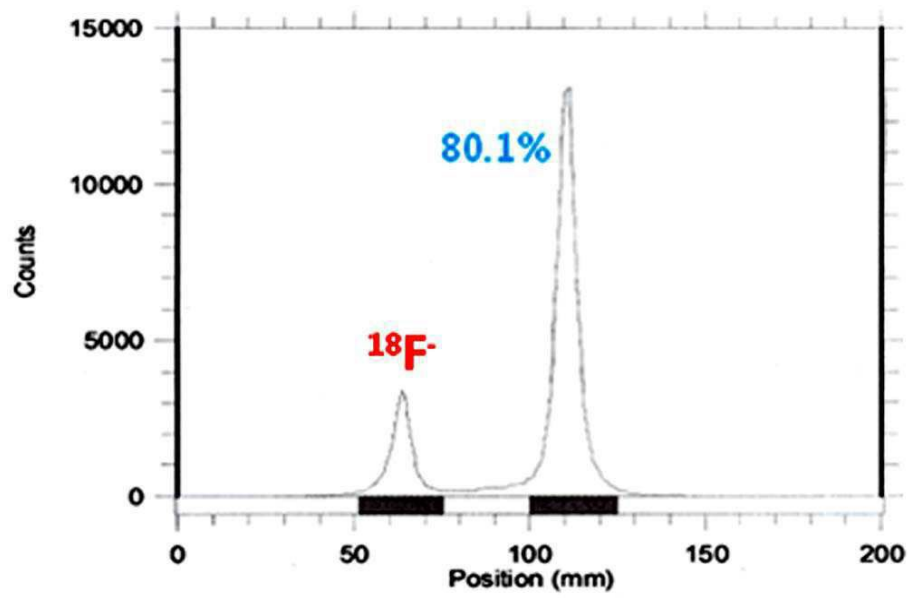
[0176] 이로부터 본 발명에 따른 말레이미드 화합물을 이용하면 생체 화합물에 ¹⁸F과 같은 방사성 동위원소를 간편하게 고수율로 표지할 수 있음을 알 수 있다.

도면

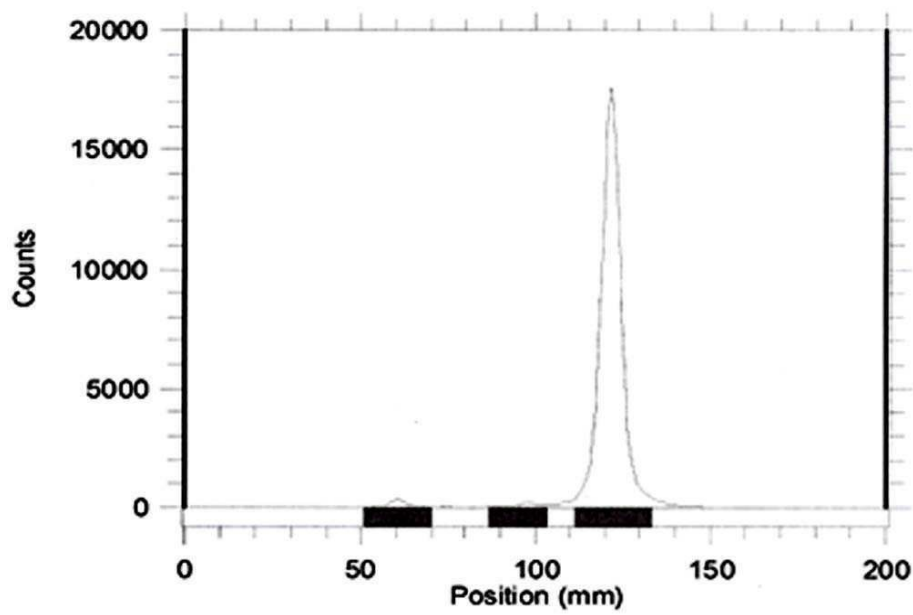
도면1



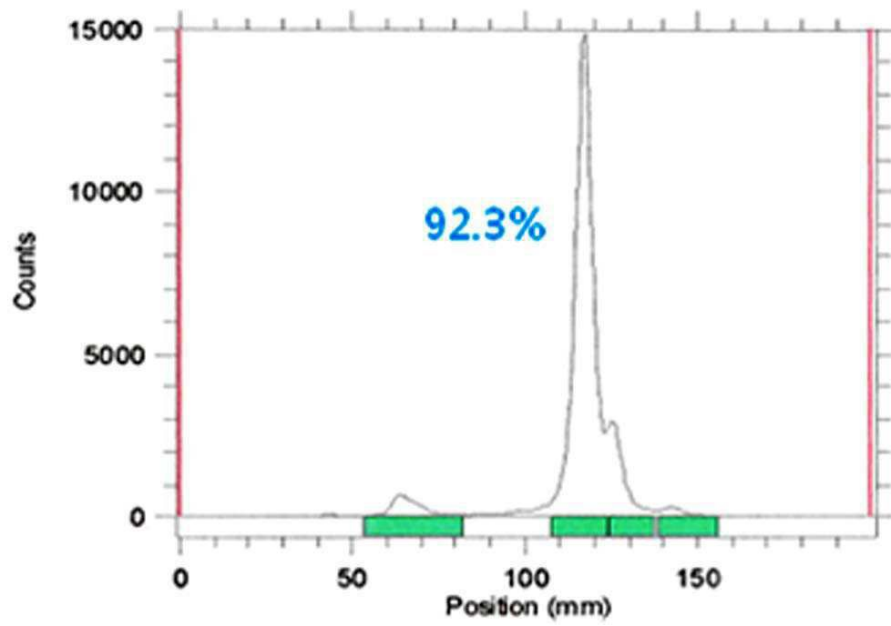
도면2



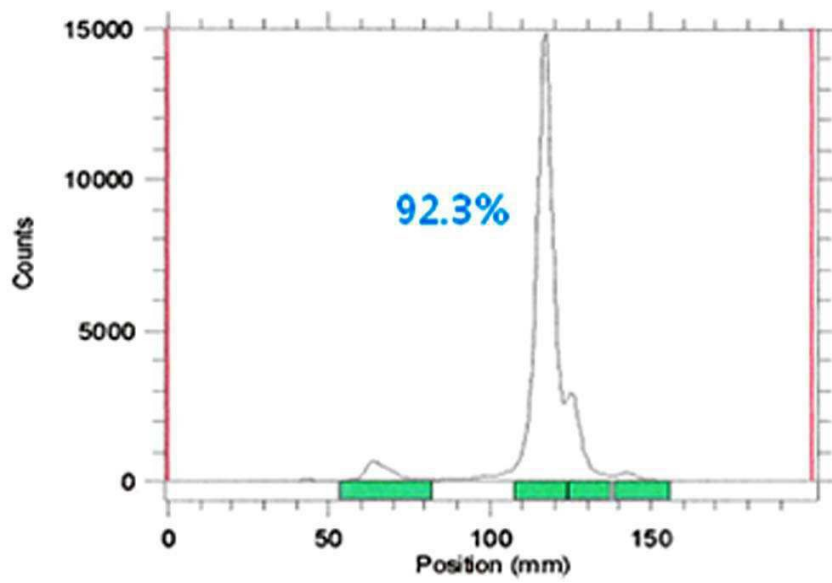
도면3



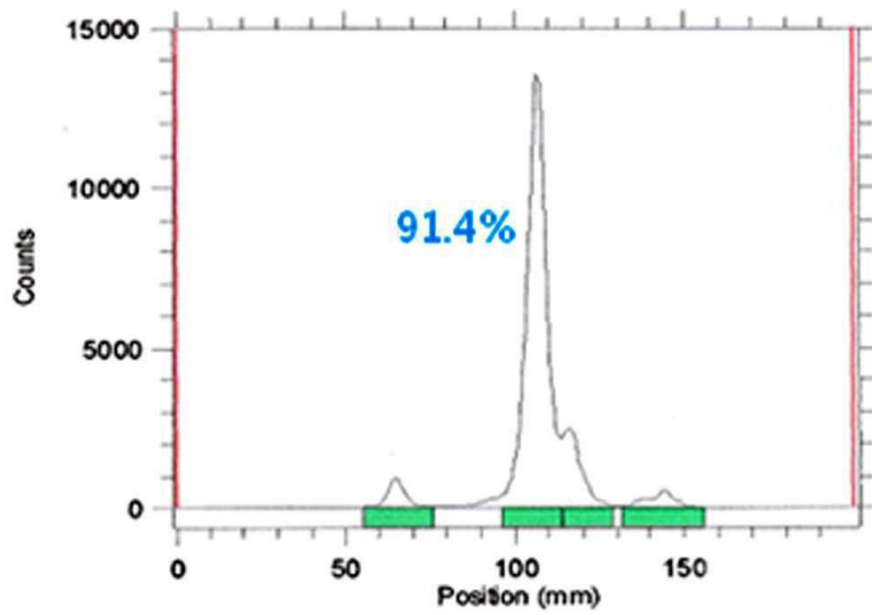
도면4



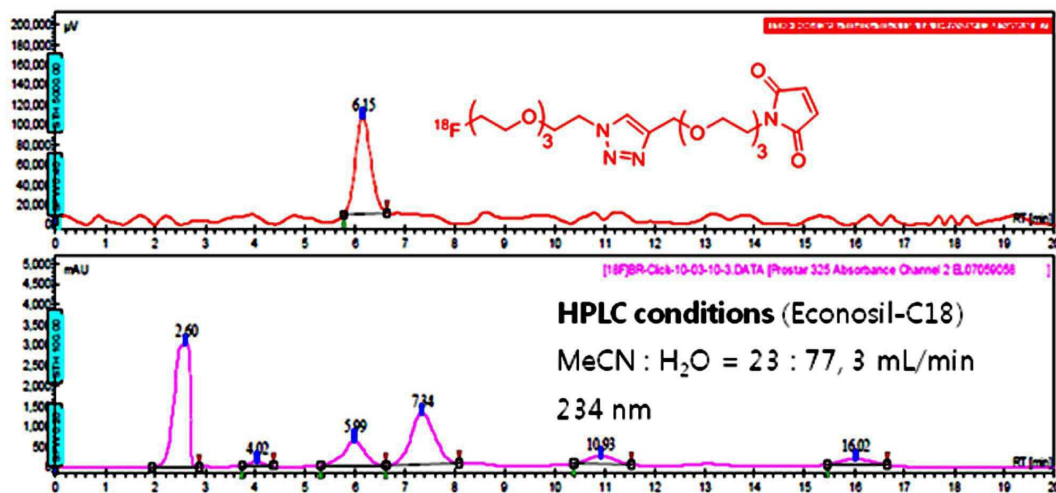
도면5



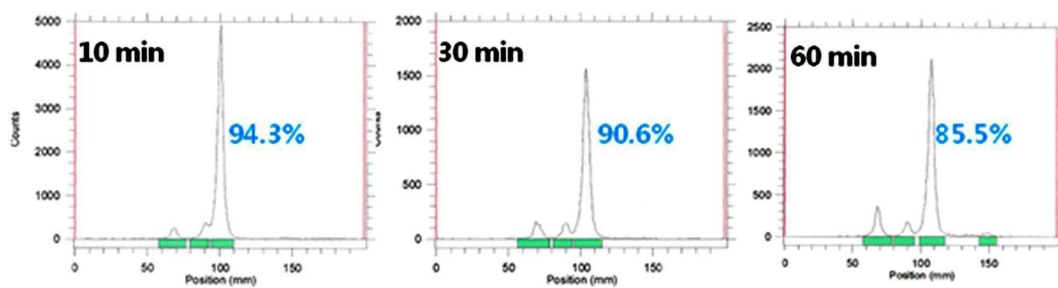
도면6



도면7



도면8



도면9

