

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0097946 (43) 공개일자 2009년09월16일
(51) Int. Cl. <i>C07C 279/08</i> (2006.01) <i>C07D 233/54</i> (2006.01) <i>C07D 241/04</i> (2006.01) <i>A61K 51/04</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-7015613 (22) 출원일자 2007년12월21일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2009년07월24일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/088500 (87) 국제공개번호 WO 2008/083056 국제공개일자 2008년07월10일 (30) 우선권주장 60/877,211 2006년12월26일 미국(US)	(71) 출원인 랜티우스 메디컬 이메징, 인크. 미국 매사추세츠 (우편번호 01862) 빌레리카 트레블 코브 로드 331 (72) 발명자 푸로히트, 아자이 미국 01862 매사추세츠주 빌레리카 트레블 코브 로드 331 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 해리스, 토마스, 디. 미국 03079 뉴햄프셔주 세일럼 자이온 힐 로드 56 (뒷면에 계속) (74) 대리인 김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 심장 신경 분포의 영상화를 위한 리간드

(57) 요약

본 발명은 심장 신경 분포를 영상화하기 위한 핵 의학 적용 (PET 영상화) 내에서 영상화제로서의 용도를 발견한 신규 화합물을 개시하고 있다. 이들 PET 기재 방사성 트레이서는 기존의 방사성 트레이서보다 증가된 안정성, 감소된 NE 방출 (이에 의한 부작용 감소), 개선된 정량적 데이터 및/또는 VMAT에 대한 높은 친화도를 나타낼 수 있다. 심장 신경 분포를 영상화하는데 상기 화합물을 사용하는 방법 또한 제공되어 있다. 몇몇 경우에, 상기 화합물은 특정 화합물을 다양한 위치: 아릴, 알킬, α 케토, 벤질산, 베타-알킬에테르, 감마-프로필알킬에테르 및 베타-프로필알킬에테르에서 ^{18}F 로 유도체화시켜 개발된다. 별법으로 또는 부가적으로, 메틸 기 α 를 아민에 첨가하고/거나, 카테콜 관능기를 제거하거나 또는 이들 화합물을 보다 안정하게 하는 방식으로 마스킹한다.

(72) 발명자

라데케, 하이케, 에스.

미국 01862 매사추세츠주 빌러리카 트레블 코브 로
드 331 브리스톨-마이어드 스립 컴퍼니

로빈슨, 사이먼, 피.

미국 01862 매사추세츠주 빌러리카 트레블 코브 로
드 331 브리스톨-마이어드 스립 컴퍼니

유, 밍

미국 01862 매사추세츠주 빌러리카 트레블 코브 로
드 331 브리스톨-마이어드 스립 컴퍼니

카세비어, 데이비드 에스.

미국 01862 매사추세츠주 빌러리카 트레블 코브 로
드 331 브리스톨-마이어드 스립 컴퍼니

아주르, 마이클 티.

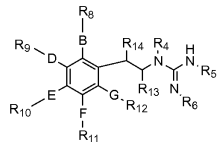
미국 03242 뉴햄프셔주 헤니커 플랜더스 로드 803

특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조식 델타를 갖는 화합물.

<구조식 델타>



상기 식에서,

연결기 B, D, E, F 및 G는 결합, 알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, 아릴옥시, 알콕시알킬, 티오알킬 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R₈ 내지 R₁₄는 H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₃, CO₂R₃ 및 영상 모이어티(moiety) Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 알킬아미노, 알킬옥시 및 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 연결기 B, D, E, F 또는 G 중 하나 이상에 부착된 하나 이상의 Im을 포함하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기 중 하나 이상이 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, Im, COOR, CONR₂, SR, OR, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)NR₂, C(=NH)NH₂, C(=NR)NR₂ 및 NR₂로 이루어진 군으로부터 선택된 관능기로 치환되고; 여기서 R 및 R₂는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₄, R₅, R₆, R₁₃ 또는 R₁₄ 중 임의의 2개가 결합, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH- 및 -X-CH=CH-로 이루어진 군으로부터 선택된 시클릭 구조를 형성할 수 있고, 여기서 X는 O, NH, N= 및 NR₇로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₇은 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₈ 내지 R₁₂ 중 하나 이상이 영상화 모이어티이고, 상기 영상화 모이어티를 페닐 고리에 부착시키는 상기 연결기 B, D, E, F 또는 G 중 하나가 하나 이상의 원자를 함유하는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 영상화 모이어티 Im이 ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd 및 ¹¹¹In으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 7

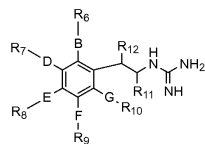
제1항에 있어서, R₃ 내지 R₆의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기 중 하나 이상이 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, Im, COOR₁₅, CON(R₁₅)₂, SR₁₅, OR₁₅, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₁₅)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₁₅)N(R₁₅)₂

및 $N(R_{15})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 다양한 관능기로 치환될 수 있고, 여기서 R_{15} 는 수소, 알킬, 아릴 및 알킬아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8

하기 구조식 II를 갖는 화합물.

<구조식 II>



상기 식에서,

연결기 B, D, E, F 및 G는 결합, 알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아릴옥시, 알콕시알킬 및 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 내지 R_{12} 는 H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, 알킬(C_1 - C_4), 아릴, 헤테로아릴, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NH)NHR_5$, $C(=O)NHR_5$, $NHC(=O)NR_5$, $NHNR_5$, SO_2OR_5 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R_4 및 R_5 는 H, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 9

제8항에 있어서, R_6 내지 R_{10} 중 하나 이상이 영상화 모이어티이고, 상기 영상화 모이어티를 페닐 고리에 부착시키는 상기 연결 요소 B, D, E, F 또는 G 중 하나가 하나 이상의 원자를 함유하는 것인 화합물.

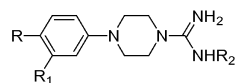
청구항 10

제8항에 있어서, 상기 영상화 모이어티가 ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , ^{111}In 및 ^{90}Y 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 11

하기 구조식 카이를 갖는 화합물.

<구조식 카이>



상기 식에서,

R , R_1 및 R_2 는 H, OR_3 , F, Cl, Br, I, CH_2F , OCH_2CH_2F , 알킬(C_1 - C_4), 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, $C(=O)R_3$, CO_2R_3 , Im 및 OCH_2CH_2Im 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R_3 은 H, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

제11항에 있어서, Im이 ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I 및 ^{131}I 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 13

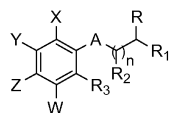
제11항에 있어서, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴 기 중 하나가 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , COOH, Im, $COOR_4$, $CON(R_4)_2$, SR_4 , OR_4 , $NHC(=NH)NH_2$, $NHC(=O)NH_2$, $NHC(=O)N(R_4)_2$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NR_4)N(R_4)_2$ 및 $N(R_4)_2$ 로

이루어진 군으로부터 선택된 관능기로 치환되고, 여기서 R_4 는 수소, 알킬, 아릴 및 알킬아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 14

하기 구조식 알파를 갖는 화합물.

<구조식 알파>



상기 식에서,

$n = 0, 1, 2$ 또는 3이고;

R, R_1, R_2 및 R_3 은 H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , 알킬(C_1-C_4), 아릴, 헤테로아릴, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NR_4)OR_5$, $NR_4(C=NR_5)NHR_6$, $C(=NR_4)NHR_5$, $C(=O)NHR_4$, $NR_4C(=O)NR_5$, NR_4NR_5 , SO_2OR_4 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R_4, R_5 및 R_6 은 H, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W, X, Y 및 Z는 H, OR_4 , $N(R_4)_2$, F, Cl, Br, I, CF_3 , Im, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

A는 0이거나 또는 존재하지 않는다.

청구항 15

제14항에 있어서, R_4, R_5 또는 R_6 중 임의의 2개가 $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-X-CH-$ 및 $-X-CH=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 시클릭 구조를 형성하고, 여기서 X는 O, NH, N= 및 NR_7 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_7 은 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R_4 내지 R_7 중 하나 이상이 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , COOH, Im, $COOR_8$, $CON(R_8)_2$, SR_8 , OR_8 , $NHC(=NH)NH_2$, $NHC(=O)NH_2$, $NHC(=O)N(R_8)_2$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NR_8)N(R_8)_2$ 및 $N(R_8)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 다양한 관능기로 치환될 수 있고, 여기서 R_8 은 수소, 알킬, 아릴 및 알킬아릴 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

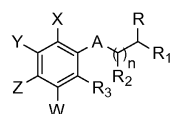
청구항 17

제14항에 있어서, Im이 ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd 및 ^{111}In 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 18

하기 구조식 알파를 갖는 화합물.

<구조식 알파>



상기 식에서,

X, W, R 및 R₃은 수소이고;

R₁은 NHC(=NH)NH₂이고;

연결기 A 및 R₁은 에틸렌 브릿지에 의해 직접 연결되고;

Y는 Br이고;

Z는 OCH₂CH₂Im이고;

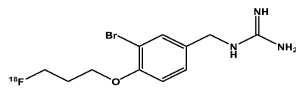
Im은 ¹⁸F이다.

청구항 19

제14항에 있어서, Y와 Z 사이에 연결기 Q를 더 포함하며, 여기서 Q는 CH, CH₂, N, NH 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

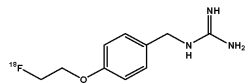
청구항 20

하기 구조식을 갖는 화합물.



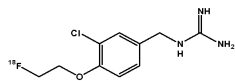
청구항 21

하기 구조식을 갖는 화합물.



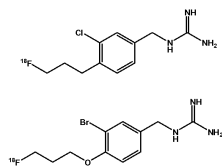
청구항 22

하기 구조식을 갖는 화합물.



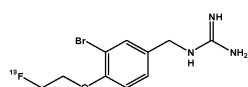
청구항 23

하기 구조식을 갖는 화합물.



청구항 24

하기 구조식을 갖는 화합물.



청구항 25

유효량의 제20항의 화합물을 환자에게 투여하는 단계; 상기 화합물에 의해 방출된 감마 방사선을 검출하는

단계; 및 이로부터 영상을 형성하는 단계를 포함하는, 심장 신경 분포의 영상화 방법.

명세서

기술 분야

- <1> 핵 의학 적용 (예를 들면, PET 영상화 및 SPECT 영상화) 내에서 영상화제로서의 용도를 발견한 신규 화합물이 개시되어 있다. 심장 신경 분포를 영상화하는데 상기 화합물을 사용하는 방법 또한 제공되어 있다.

배경 기술

- <2> 심부전증 (HF)은 이를 앓고 있는 사람들이 해마다 점점 증가하고 있는 증상이다. 이 증상은 다수의 흔한 심장 질환 (예를 들면, 심근 경색, 압력 과부하, 용적 과부하, 바이러스 심근염, 독성 심근증)의 공통적인 말기 증상으로 정의되며, 계속 진전되는 것이 특징이다. 신경호르몬 및 사이토킨 활성화와 관련된 이러한 사건으로부터 생성된 심근 손상은 HF의 초기 심장의 심방/심실 재건의 원인으로 의심된다. HF의 초기 진단은 재건 과정이 징후 발생 시기보다 몇 개월 또는 심지어 몇 년 먼저 진행되기 때문에 어렵다. 현행 진단 테스트 (예를 들면, 도플러 혈류 연구와 병행된 2차원 초음파 심장 진단)는 질환 후기에서 심장의 변화만을 나타낸다. 지금까지, HF에 대한 치유법은 존재하지 않았다. 이 질환의 양호한 예후 및 관리를 달성하는데 핵심적인 요인은 조기 진단이다.
- <3> 초기 HF에서 환자를 확인하는 영상화제는 즉각적인 치료를 가능하게 하며, 이 질환을 갖고 사는 사람들의 생활 습관을 개선시킬 수 있다. 과거에, 연구원들은 HF의 초기 검출을 위한 방법을 개발하기 위해 HF에서 발견되는 다양한 생물학적 마커를 조사하였다. 자율 신경계의 일부인 심장 교감 신경계 (CSNS)가 관심있는 생물학적 마커 중 하나인 것으로 나타났다.
- <4> 심장 기능 조절에 중요한 역할을 하는 자율 신경계는 CSNS 및 심장 부교감 신경계 (CPNS)로 이루어진다. 심장 자율 신경 분포의 2 가지 부류인 CSNS 및 CPNS에서, 후신경절 교감신경 뉴런은 신경전달물질 노르에피네프린 (NE)을 통해 서로 의사소통한다. 이들 부류는 심장에서 서로에 대해 정교하게 조정되어 반대로 작용한다. 이에 따라, 교감 신경계의 자극은 증가된 수축성, 심박수 및 심전도의 상승을 유발하며, 이는 시냅스 후부 β_1 아드레날린 수용체 상의 NE의 작용에 의해 매개된다. 반면, 부교감 신경의 자극은 심박수 및 심전도를 감소시킨다. 이는 시냅스 후부 M_2 무스카린성 아세틸콜린 수용체 상의 아세틸콜린의 작용에 의해 매개된다.
- <5> NE는 후신경절 교감신경 뉴런의 신경전달물질이다. NE는 뉴런 내의 소포에 저장되며, 신경 탈분극시 Ca^{+2} 매개된 엑소사이토시스(exocytosis)에 의해 시냅스 간극으로 방출된다. 방출된 대부분의 노르에피네프린은 노르에피네프린 수송물질 (NET; 또한 "업테이크-1(Uptake-1)" 메카니즘으로도 알려져 있음)에 의해 다시 뉴런으로 돌아오고, 소포성 모노아민 수송물질 (VMAT)에 의해 다시 저장 소포에 포함된다. 시냅스 간극에 남아있는 NE의 양은 시냅스 후부 β_1 아드레날린 수용체에 결합하여 심장 수축성, 심박수 및 심전도 상승을 제어한다. 정상적인 심장에서의 NE의 조직 농도는 일반적으로 지역적 교감 신경 밀도의 신뢰할 수 있는 마커로 여겨지며, 이들은 심장 전체에 균일하게 분포되어 있다.
- <6> 심장 신경 분포의 이상은 심장 돌연사, 울혈성 심부전증, 당뇨병 자율 신경병, 심근 허혈 및 심부정맥을 비롯한 다수의 심장 질환의 병리생리학과 관련된다. 심부전증은 NE의 증가된 전신 수준 및 카테콜아민의 증가된 국부적 과잉이 발생하는 아드레날린 과다 작용 상태를 특징으로 한다. 인간 환자 및 동물 모델 모두의 조직 샘플에서 심장 업테이크-1 밀도 또는 기능이 감소한다는 것이 입증되었으며, 이는 심근 조직에서 관찰되는 전신 NE의 증가된 양의 원인일 수 있다. 따라서, 심근에서 NE 업테이크-1의 생리학적 변화를 평가하는 방법을 개발하는 것이 매우 바람직할 수 있다.
- <7> 미국 특허 출원 공개공보 20060127309 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 바와 같이, 의학적 방사성 핵종 영상화 (예를 들면, 핵 의학)는 현대 의학적 실무의 핵심적인 요소이다. 이 방법론은 방사성 물질 (예를 들면, 방사성 트레이서 물질, 방사선요법제 및 방사성 약제)의 트레이서 양을 투여, 통상적으로는 주사하는 것을 포함하며, 이는 그 후에 연구하는 기관 또는 조직계의 생리학적 기능에 따른 방식으로 체내에 배치된다. 방사성 트레이서 방출 (가장 통상적으로 감마 광자)은 체외에서 검출물질로 영상화되어, 체내 방사성 트레이서 분포 지도를 작성한다. 적절하게 훈련된 전문가가 해석할 때, 이들 영상은 질환의 임상적 진단 및 치료에 우수한 가치가 있는 정보를 제공한다. 이 기술은 통상적으로 관상 동맥 질환의 검출 (예를 들면, 탈륨 스캐닝) 및 뼈

의 양성 관계의 검출 (예를 들면, 뼈 스캐닝)에 적용된다. 매우 큰 규모의 임상 방사성 핵종 영상화는 감마 방출 방사성 트레이서 및 "감마 카메라"로 알려진 검출물질을 이용하여 수행된다.

<8> 최근 진단 영상화, 예컨대 자기 공명 영상화 (MRI), 컴퓨터 단층촬영 (CT), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) 및 양전자 방출 단층촬영 (PET)에 있어서의 진보는 심장학, 신경학, 종양학 및 방사선학에 상당한 영향을 끼쳤다. 이들 진단 방법은 상이한 기술을 이용하여 상이한 유형의 해부학적 정보 및 기능적 정보를 제공하지만, 이 정보는 진단 과정에서 서로 보완되기도 한다. 일반적으로 말해서, PET는 양전자-방출물질, 예컨대 ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N 및 ^{15}O , ^{75}Br , ^{76}Br 및 ^{124}I 로 표지된 영상화제를 사용한다. SPECT는 단일-광자-방출물질, 예컨대 ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I 및 ^{131}I 로 표지된 영상화제를 사용한다.

<9> 글루코스-기재 및 아미노산-기재 화합물이 또한 영상화제로 사용된다. 아미노산-기재 화합물은 단백질 합성에 보다 빠르게 흡수 및 혼입되기 때문에 종양 세포 분석에 보다 유용하다. 아미노산-기재 화합물 중, ^{11}C - 및 ^{18}F -함유 화합물이 성공적으로 사용되었다. 영상화에 적합한 ^{11}C -함유 방사성 표지된 아미노산은, 예를 들면 L-[1- ^{11}C]류신, L-[1- ^{11}C]티로신, L-[메틸- ^{11}C]메티오닌 및 L-[1- ^{11}C]메티오닌을 포함한다.

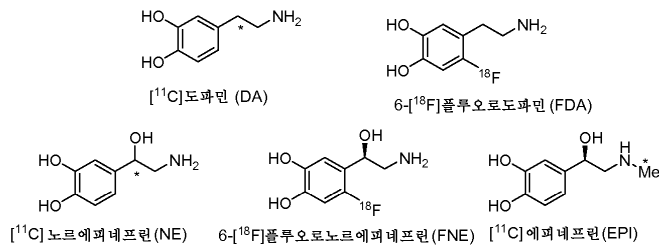
<10> PET 스캔은 동시 발생 방법을 이용하여, ^{18}F (반감기 대략 110 분), ^{11}C (반감기 대략 20 분), ^{13}N (반감기 대략 10 분) 및 ^{15}O (반감기 대략 2 분) 등을 비롯한 단기-생존 양전자 방출 방사성 동위원소로부터 소멸 광자의 형태로 감마선을 검출하는 것을 포함한다. 심장 교감 신경 분포의 PET 영상화 연구의 경우, 탄소-11 (^{11}C) 표지된 화합물, 예컨대 [^{11}C]메타-히드록시에페드린 (HED)은 실내 사이클로트론 및 방사 화학 설비를 갖춘 주요 PET 센터에서 주로 사용된다. 최근, 핵 의학 수요는 사이클로트론이 없는 독립형 PET 영상화 센터에서 실질적으로 증가하는 것으로 나타났다. 이들 위성형 설비는 통상적으로 양성 종양의 PET 영상화를 위해 2-[^{18}F]플루오로-2-데옥시-D-글루코스 (FDG)를 사용한다.

<11> 반면, SPECT는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (반감기 대략 6 시간) 및 ^{201}Tl (반감기 대략 74 시간) 등을 비롯한 장기-생존 동위원소를 사용한다. 그러나, 현재 SPECT 시스템의 해상도는 현재 PET 시스템에서 이용가능한 것보다 낮다.

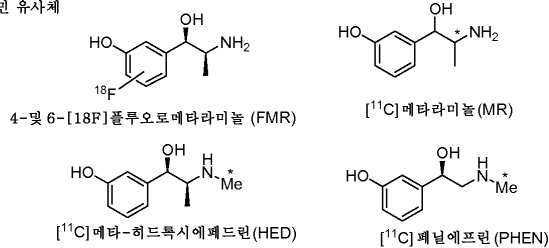
<12> 심장 자율 신경 분포의 각 부류를 표적화하는 방사성 트레이서가 개발되었다. 그러나, 교감신경 뉴런에 대해 개발된 트레이서의 수는 부교감신경 뉴런에 대해 개발된 것보다 훨씬 더 많다. 그 이유로는 2 가지가 있다. 첫째, NET는 비선택적이며, NE의 구조적 유사체를 교감 정맥류로 용이하게 수송할 것이다. 반면, 콜린 흡수 캐리어는 고도로 선택적이다. 둘째, 심방 및 전도 결절의 얇은 벽에서 발견되는 부교감신경 뉴런에 비해 좌심실 벽에 교감 신경의 밀집 집단이 존재한다. 따라서, 이는 교감신경 뉴런의 영상화를 보다 쉽게 만든다. 아래 구조식은 심장 교감신경 뉴런 연구에 사용되는 방사성 표지 유도 카테콜아민 및 카테콜아민 유사체, 및 구아나딘의 예이다.

<13> 심장 교감신경 뉴런 연구에 사용되는, 방사성 표지된 카테콜아민 및 카테콜아민 유사체, 및 구아니딘

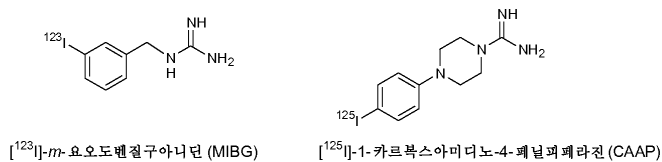
카테콜아민



카테콜아민 유사체



구아니딘



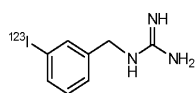
<14>

<15> $[^{11}\text{C}]$ 도파민 ($[^{11}\text{C}]$ DA) 및 6- $[^{18}\text{F}]$ 플루오로도파민 (6- $[^{18}\text{F}]$ FDA)은 각각 개 및 비비의 영상화에 사용되었다. 6- $[^{18}\text{F}]$ FDA는 신속한 흡수 및 제거를 나타내며, 양호한 심장 영상을 보여준다. $[^{11}\text{C}]$ 노르에피네프린 ($[^{11}\text{C}]$ NE)은 개과 동물 심장의 2차원 영상을 얻는데 사용되며, 시노몰로구스(cynomologous) 원숭이에서 좌심실 심근을 선명하게 보이게 하였다. 6- $[^{18}\text{F}]$ 플루오로노르에피네프린 (6- $[^{18}\text{F}]$ FNE)은 또한 비비 심장의 영상화에 사용되며, 높은 흡수 및 보유를 보여준다. $[^{11}\text{C}]$ 에피네프린 ($[^{11}\text{C}]$ EPI)은 심근 동역학이 널리 연구되었으며, NE와 유사한 방식으로 다루어 지고, 심장 이식 환자에서 뉴런 변화를 평가하는데 사용된다.

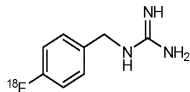
<16> 1R,2S-6- $[^{18}\text{F}]$ -플루오로메타라미놀 (6- $[^{18}\text{F}]$ FMR), $[^{11}\text{C}]$ 히드록시에페드린 ($[^{11}\text{C}]$ HED) 및 $[^{11}\text{C}]$ 페닐에프린 ($[^{11}\text{C}]$ PHEN)과 같은 카테콜아민 유사체는 또한 교감 신경계 연구에 매우 효과적으로 사용되어 왔다. $[^{123}\text{I}]$ -메타-요오도벤질구아니딘 (MIBG)은, 심장의 교감 신경 섬유 연구시, 뉴런 흡수 뿐만 아니라 심근 세포에 의한 흡수를 보여주는 널리 연구된 또다른 카테콜아민 유사체이다. MIBG로의 연구로 임상이가 모든 핵 의학 임상 분야에서 발견되는 영상화 장치를 이용하여 심장에서 신경 섬유의 지역적 분포 지도를 작성할 수 있게 되었다. MIBG는 또한 아드레날린 작용성 종양, 예컨대 신경아세포종 및 크롬친화도세포종의 진단 영상화 및 방사선요법에 사용된다. $[^{123}\text{I}]$ MIBG는 신경 손상을 설명하는데 사용되어 온 반면, $[^{11}\text{C}]$ HED는 이식된 심장, 심근증, 급성 심근 경색 및 심장 당뇨병성 신경병을 비롯한 다수의 심장 증상에서 뉴런 이상을 입증하는데 사용되어 왔다. MIBG는 SPECT 트레이서이지만, 그에 따라 정량적인 정보를 제공하지 못한다.

<17> 마지막으로, $[^{125}\text{I}]$ -CAAP는 최초의 ^{125}I -방사성 표지된 1-카르복스아미디노-4-페닐-피페라진이다. 래트의 조직 분포 연구에서 $[^{125}\text{I}]$ -CAAP와 $[^{125}\text{I}]$ -MIBG의 비교 연구는 심장 조직에서 방사성 트레이서의 동등한 흡수를 입증하였다. 심근 조직에서 화합물의 흡수 및 보유는 두 기질 모두에서 구아니딘 관능기를 인식하는 동일한 작용 메카니즘에 의한 것으로 생각된다. NET 억제제-1이 하나의 가능한 작용 방식이다. 이에 따라, 아래에 나타낸 바와 같이 여러 양전자 방출 방사성 트레이서가 개발되었다.

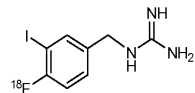
<18> MIBG 및 양전자 방출 유사체



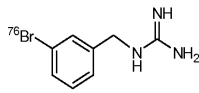
[¹²³I]-*m*-요오도벤질구아니딘 (MIBG)



[¹⁸F]-*p*-플루오로벤질구아니딘 (PFBG)



4-[¹⁸F]-플루오로-3-요오도벤질구아니딘 (FIBG)



[⁷⁶Br]-*m*-브로모벤질구아니딘 (MBBG)

<19>

<20> 개발된 3 가지 벤질구아니딘 PET 트레이서 중에서, 오직 하나, 4-[¹⁸F]플루오로-3-요오도벤질구아니딘 ([¹⁸F]FIBG)만이 생체내에서 MIBG와 유사한 흡수 및 거동을 나타내었다.

<21> 상기 언급된 모든 트레이서는 유용한 정보를 주지만 한계가 있다. 이들로는 대사적 불안정성 (NE, FNE, DA, FDA, PHEN, EPI 및 CAAP) 또는 약리학적 활성 노르에피네프린 방출 (FMR)이 있다. MIBG 또한 약점이 있다. 이는 수동적 확산 및 업테이크-2 (막 수송) 메커니즘에 의해 매개되는 상당한 뉴런외(extraneuronal) 흡수가 나타난다. 그리고, CAAP와 같은 SPECT 제제와 같이, MIBG는 정량적인 정보를 제공하지 못하며, 다른 관련 한계를 갖는다. 따라서, 다음과 같은 특성을 보여줄 트레이서가 요망되고 있다:

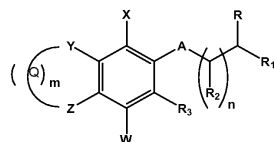
- <22> a) 안정성,
- <23> b) NE 방출 방지 (이에 의한 부작용 감소),
- <24> c) 정량적인 정보 제공, 및/또는
- <25> d) VMAT에 대한 높은 친화도.

<26> <발명의 개요>

<27> 본 발명은 핵 의학 적용 (예를 들면, PET 영상화 및 SPECT 영상화) 내에서 영상화제로서의 용도를 발견한 신규 화합물을 제공한다. 심장 신경 분포를 영상화하는데 상기 화합물을 사용하는 방법 또한 제공되어 있다. 본 발명의 몇몇 실시양태에서, PET 기재 방사성 트레이서는 증가된 안정성, 감소된 NE 방출 (이에 의한 부작용 감소), 개선된 정량적 정보 및/또는 VMAT에 대한 높은 친화도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 이들 트레이서는 아래 구조식에 나타낸 바와 같이, 다양한 위치: 아릴, 알킬, α 케토, 벤질산, 베타-알킬에테르, 감마-프로필알킬에테르 및 베타-프로필알킬에테르에서 ¹⁸F로 유도체화된 화합물을 기반으로 한다. 다른 실시양태에서, 메틸기 α는 아민에 첨가되고/거나, 카테콜 관능기는 제거되거나 또는 이들 분자를 보다 안정하게 하는 방식으로 마스킹된다.

<28> 본 발명의 한 실시양태는 일반 구조식 I에 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트레이서를 제공한다.

<29> <구조식 I>



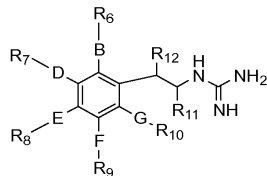
<30>

<31> 상기 식에서, m은 0, 1 또는 2이고; n은 0, 1, 2이고, A는 0이거나 또는 존재하지 않는다. R, R₁, R₂ 및 R₃은 H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHR₅, SO₂OR₅, 및 영상화 모이어티(moiety) Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. Q는 Y와 Z 사이에 존재할 수 있으며, R₂에 대해 존재할 수 있는 가교기로 이루어진다. Q 가교기는 이들의 조합이 화학적으로 안정한 구조식을 생성하도록 CH₂, CH, CR₅, N, NH, NR₅, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 치환기 W, X, Y 및 Z는 H, OR₄, NR₄, F, Cl, Br, I, Im, 아릴 및 헤테로아릴로 이

루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R_4 및 R_5 는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기일 수 있다. 다른 실시양태에서, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 아래 기재된 바와 같은 다양한 관능기로 치환될 수 있다.

<32> 특정 실시양태에서, 본 발명은 아래 구조식 II를 갖는 PET 기재 방사성 트레이서를 제공한다.

<33> <구조식 II>

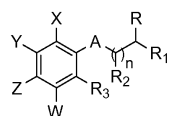


<34>

<35> 상기 식에서, 연결기 B, D, E, F 및 G는 결합, 알킬(C_1-C_5 ; 바람직하게는 C_2), 아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, 아릴옥시, 알콕시알킬, 티오알킬 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R_6 내지 R_{12} 는 H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, 알킬(C_1-C_4), 아릴, 헤테로아릴, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NH)NHR_5$, $C(=O)NHR_5$, $NHC(=O)NR_5$, $NHNR_5$, SO_2OR_5 , 및 영상화 모이어티 Im 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R_4 및 R_5 는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기일 수 있다. 그리고, Im 은 ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , ^{111}In 및 ^{90}Y 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<36> 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조식 알파를 갖는 PET 기재 방사성 트레이서 화합물을 제공한다.

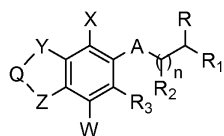
<37> <구조식 알파>



<38>

<39> 상기 식에서, n 은 0, 1, 2, 3이고, A는 0이거나 또는 존재하지 않는다. R, R_1 , R_2 및 R_3 은 H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , 알킬(C_1-C_4), 아릴, 헤테로아릴, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NR_4)OR_5$, $NR_4(C(=NR_5)NHR_6$, $C(=NR_4)NHR_5$, $C(=O)NHR_4$, $NR_4C(=O)NR_5$, NR_4NR_5 , SO_2OR_4 및 Im 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 치환기 W, X, Y 및 Z는 H, OR_4 , $N(R_4)_2$, F, Cl, Br, I, CF_3 , Im , 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R_4 , R_5 및 R_6 은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다. 그리고, 영상화 모이어티 Im 은 ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd 또는 ^{111}In 으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

<40> 또한, 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 구조식 베타를 갖는 PET 방사성 트레이서 화합물을 제공한다.

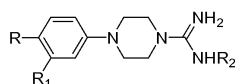


<41>

<42> 상기 식에서, n 은 0, 1, 2, 3이고, A는 0이거나 또는 존재하지 않는다. R, R_1 , R_2 및 R_3 은 H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , 알킬(C_1-C_4), 아릴, 헤테로아릴, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NR_4)OR_5$, $NR_4(C(=NR_5)NHR_6$, $C(=NR_4)NHR_5$, $C(=O)NHR_4$, $NR_4C(=O)NR_5$, NR_4NR_5 , SO_2OR_4 및 Im 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 치환기 W 및 X는 H, OR_4 , $N(R_4)_2$, F, Cl, Br, I, CF_3 , Im , 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. Y 및 Z는 CH, CH_2 , O, N, NR_7 및 $CH=CH$ 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 가교기 Q는 존재하지 않거나 또는 CH, CR_4 , CH_2 , N, NR_4 , NH, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된다. R_4 , R_5 및 R_6 은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다.

<43> 특정 실시양태에서, 본 발명은 아래 구조식 카이를 갖는 PET 기재 방사성 트래이서를 제공한다.

<44> <구조식 카이>

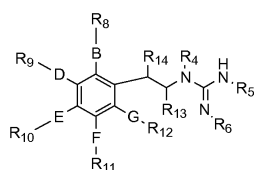


<45>

<46> 상기 식에서, R 내지 R2는 H, OR3, F, Cl, Br, I, CH2F, OCH2CH2F, 알킬(C1-C4), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R3, CO2R3 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. Im은 영상화 모이어티이고, ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I 및 ¹³¹I로 이루어진 군으로부터 선택된다. R3은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기일 수 있다.

<47> 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조식 델타를 갖는 PET 기재 방사성 트래이서를 제공한다.

<48> <구조식 델타>

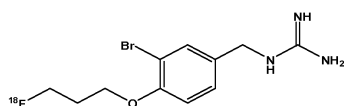


<49>

<50> 상기 식에서, 연결기 B, D, E, F 및 G는 결합, 알킬(C1-C5; 바람직하게는 C2), 아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아릴옥시 및 알콕시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R8 내지 R14는 H, OR3, F, Cl, Br, I, CH2F, OCH2CH2F, 알킬(C1-C4), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R3, CO2R3 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R3, R4, R5 및 R6은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 알킬아미노, 알킬옥시 및 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 영상화 모이어티 Im은 ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd 및 ¹¹¹In으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

<51> 바람직한 실시양태는 아래 구조식 입실론으로 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트래이서 화합물, N-[3-브로모-4-(3-[¹⁸F]플루오로프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드를 기재하고 있다.

<52> <구조식 입실론>



<53>

<54> 다른 실시양태는 유효량의 하나 이상의 상기 개시된 화합물을 환자에게 투여하는 단계; 상기 화합물에 의해 방출된 감마 방사선을 검출하는 단계; 및 이로부터 영상을 형성하는 단계를 포함하는, 심장 신경 분포의 영상화 방법을 기재하고 있다.

<55> 본 발명은 이들 뿐만 아니라, 아래 기재되는 다른 중요한 결과에 관한 것이다.

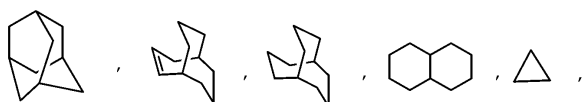
발명의 상세한 설명

<58> 정의

<59> 달리 지시되지 않는 한, 용어 "저급 알킬"은 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소를 모두 포함하고, 용어 "알킬" 및 "alk"는 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 정상 체에 1 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소를 모두 포함하고, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 이들의 다양한 분지쇄 이성질체 등 뿐만 아니라, 할로, 예를 들면 F, Br, Cl 또는 I 또는 CF3, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴(아릴) 또는 디아릴, 아릴알킬, 아릴알킬옥시,

알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 아실, 알카노일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 시클로헤테로알킬, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 알킬아미도, 알킬아미노, 알카노일아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 할로알킬, 트리할로알킬 및/또는 알킬티오와 같은 1 내지 4개의 치환기를 포함하는 기가 있다.

<60> 달리 지시되지 않는 한, 용어 "시클로알킬"은 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 1 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분적으로 불포화 (1 또는 2개의 이중 결합 함유) 시클릭 탄화수소 기를 포함하고, 이들 중 어느 하나는 임의로는 고리를 형성하는 총 3 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 고리를 형성하는 3 내지 10개의 탄소를 함유하는 스피로 치환된 시클로알킬 (모노시클릭알킬, 바이시클릭알킬 및 트리시클릭알킬 포함)일 수 있으며, 아릴에 대해 기재된 바와 같이 1 또는 2개의 방향족 고리에 융합될 수 있고, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐,



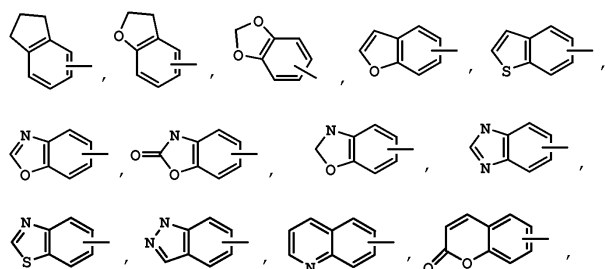
<61> 을 포함하고, 이들 기 중 어느 하나는 임의로는 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미도, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오 및/또는 임의의 알킬 치환기와 같은 1 내지 4개의 치환기로 치환될 수 있다.

<62> 본원에 사용될 수 있는 용어 "헤테로시클로", "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리"는 포화되거나 불포화될 수 있는 비치환 또는 치환된 안정한 4-원 내지 7-원 모노시클릭 고리계를 나타내며, 이는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자와 함께 탄소 원자로 이루어지고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로는 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로는 4급화될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하도록 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 이러한 헤테로시클릭 기의 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라히드로피라닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포이드, 티아모르폴리닐 술포, 옥사디아졸릴, 및 문헌 [Katritzky, A. R. and Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, New York, NY]; [Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY] 및 이들의 참조 문헌에 기재된 다른 헤테로사이클이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<63> 용어 "알카노일"은 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 카르보닐기에 연결된 알킬을 나타낸다.

<64> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 나타내고, 염소 또는 불소 또는 브롬이 때로 바람직하다.

<65> 달리 지시되지 않는 한, 용어 "아릴"은 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 바이시클릭 방향족 기 (예컨대, 페닐 또는 나프틸, 예를 들어 1-나프틸 및 2-나프틸)를 나타내며, 이는 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리 (예컨대, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리)에 융합된 1 내지 3개의 추가의 고리를 임의로 포함할 수 있다. 예를 들어,

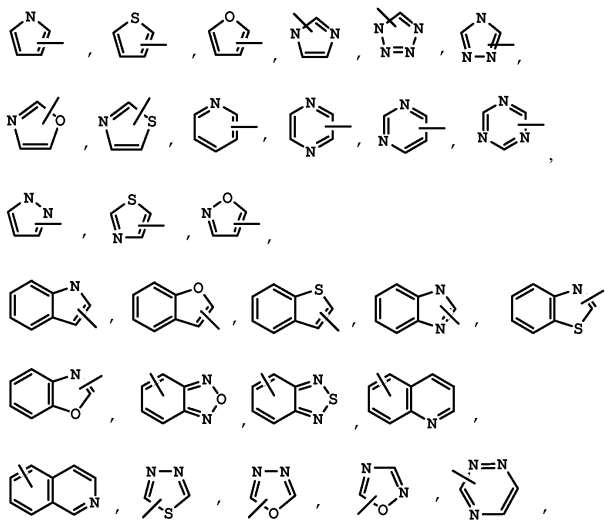


<66>

이 있으며, 이용가능한 탄소 원자를 통해, 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬닐, 시클로알킬-알킬, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술피닐아미노 및 아릴술피닐아미노카르보닐 및/또는 본원에 열거된 임의의 알킬 치환기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

<67>

달리 지시되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 질소, 산소 또는 황과 같은 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 방향족 고리를 나타낸다. 이러한 고리는 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴에 융합될 수 있고, 문헌 [Katritzky, A. R. and Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, New York, NY]; [Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY] 및 이들의 참조 문헌에 기재된 바와 같은 가능한 N-옥시드를 포함한다. 또한, 본원에 정의된 "헤테로아릴"은 "치환된 알킬" 및 "치환된 아릴"의 정의에 상기 포함시킨 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 다음과 같다.



<68>

등.

<69>

달리 지시되지 않는 한, 용어 "저급 알콕시", "알콕시", "아릴옥시" 또는 "아르알콕시"는 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 산소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴 기를 포함한다.

<70>

달리 지시되지 않는 한, 용어 "저급 알킬티오", "알킬티오", "아릴티오" 또는 "아르알킬티오"는 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로 사용될 수 있으며, 황 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴 기를 포함한다.

<71>

본원에 사용될 수 있는 용어 "폴리할로알킬"은 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 기를 나타내며, 예컨대 CF_3CH_2 , CF_3 또는

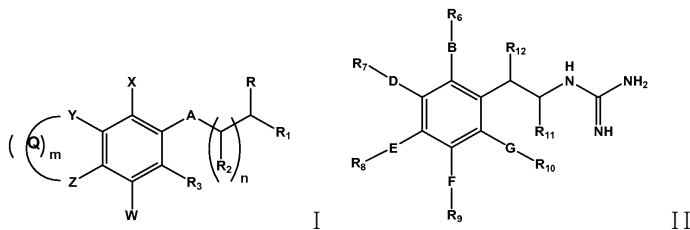
CF₃CF₂CH가 있다.

<72> 본원에 사용될 수 있는 용어 "폴리할로알킬옥시"는 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 "알콕시" 또는 "알킬옥시" 기를 나타내며, 예컨대 CF₃H₂O, CF₃O 또는 CF₃CF₂CH₂O가 있다.

<73> 본원에 사용된 용어 "R_n"은 이것이 사용되고 기재된 특정 구조식과 관련하여 파악되어야 하며, 1회 이상 사용될 수 있다.

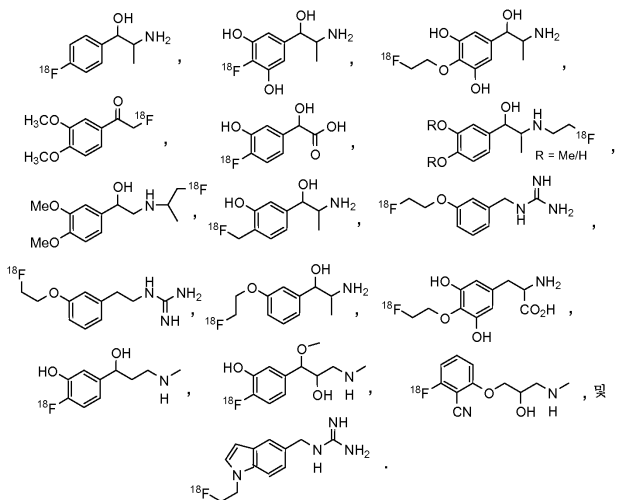
<74> 신경계 지도 작성에 사용되는 PET 기재 방사성 트래이서는 기존의 방사성 트래이서의 한계에 극복하려는 시도로 개발되었다. 본 발명의 다른 실시양태에서, PET 기재 방사성 트래이서는 증가된 안정성, 감소된 NE 방출 (이에 의한 부작용 감소), 개선된 정량적인 정보 및/또는 VMAT에 대한 높은 친화도를 나타내도록 개발되었다. 특정 실시양태에서, 이들 트래이서는 아래 구조식에 나타난 바와 같이, 다양한 위치: 아릴, 알킬, α 케토, 벤질산, 베타-알킬에테르, 감마-프로필알킬에테르 및 베타-프로필알킬에테르에서 ¹⁸F로 유도체화된 화합물을 기반으로 한다. 다른 실시양태에서, 메틸 기 α는 아민에 첨가되고/거나, 카테콜 관능기는 제거되거나 또는 이들 분자를 보다 안정하게 하는 방식으로 마스킹된다.

<75> 심장 교감 신경계 지도 작성에 사용되는 PET 기재 방사성 트래이서는 일반 구조식 I 및 II를 포함한다:



<76>

<77> 일반 구조식 I & II로 나타난 화합물의 예는 다음과 같다:



<78>

<79> 본 발명의 한 실시양태는 m은 0, 1 또는 2이고; n은 0, 1, 2이고, A는 0이거나 또는 존재하지 않는 것인 상기 일반 구조식 I에 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트래이서를 제공한다. R, R₁, R₂ 및 R₃은 H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHR₅, SO₂OR₅, 및 영상화 모이어티 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. Q는 Y와 Z 사이에 존재할 수 있으며, R₂에 대해 존재할 수 있는 가교기로 이루어진다. Q 가교기는 이들의 조합이 화학적으로 안정한 구조식을 생성하도록 CH₂, CH, CR₅, N, NH, NR₅, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 치환기 W, X, Y 및 Z는 H, OR₄, NR₄, F, Cl, Br, I, Im, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R₄ 및 R₅는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기일 수 있다. 다른 실시양태에서, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 할로젠 (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₁₃, CON(R₁₃)₂, SR₁₃, OR₁₃,

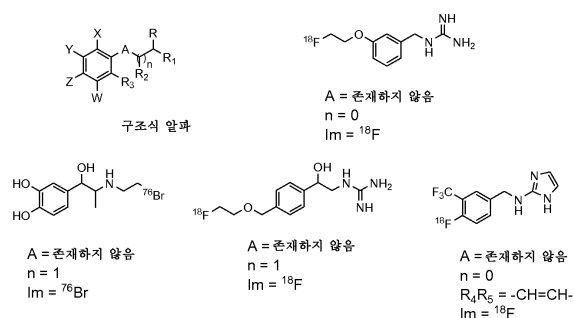
NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₁₃)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₁₃)N(R₁₃)₂ 및 N(R₁₃)₂ 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 다양한 관능기로 치환될 수 있으며, 여기서 R₁₃은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴일 수 있다.

<80>

다른 실시양태는 연결기 B, D, E, F 및 G가 결합, 알킬(C₁-C₅; 바람직하게는 C₂), 아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아릴옥시, 알콕시알킬 및 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인 상기 일반 구조식 II에 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트래이서를 제공한다. R₆ 내지 R₁₂는 H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHR₅, SO₂OR₅ 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R₄ 및 R₅는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기일 수 있고, Im은 영상화 모이어티로, ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, ¹¹¹In 및 ⁹⁰Y로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 그리고, 단 R₆ 내지 R₁₀ 중 어느 하나가 Im과 동일한 경우, 영상화 모이어티를 페닐 고리에 부착시키는 연결기 B, D, E, F 또는 G는 하나 이상의 원자를 함유한다.

<81>

구조식 알파 및 예:



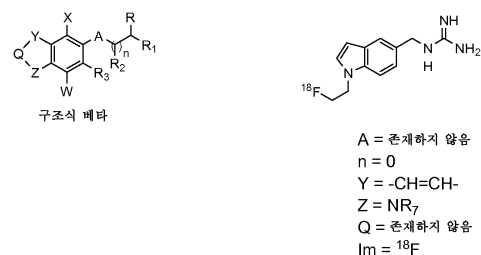
<82>

<83>

다른 실시양태는 상기 구조식 알파 및 비-제한적 예 (여기서 그의 가장 간단한 형태는 구조식 I 및 II의 하이드리드로 여겨질 수 있음)로 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트래이서를 제공한다. 구조식 알파에서, n은 0, 1, 2, 3이고, A는 0이거나 또는 존재하지 않는다. R, R₁, R₂ 및 R₃은 H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄ 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 치환기 W, X, Y 및 Z는 H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R₄, R₅ 및 R₆은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다. 다른 실시양태에서, R₄, R₅ 또는 R₆ 중 임의로 2개가 -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH- 및 -X-CH=CH-로 이루어진 군으로부터 선택된 시클릭 구조를 형성할 수 있고, 여기서 X는 O, NH, N= 또는 NR₇이고, R₇은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다. 또 다른 실시양태에서, R₄ 내지 R₇의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 할로젠 (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₈, CON(R₈)₂, SR₈, OR₈, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₈)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₈)N(R₈)₂ 및 N(R₈)₂ 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 다양한 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 R₈은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴일 수 있다. 영상화 모이어티 Im은 ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd 또는 ¹¹¹In으로 이루어진 군으로부터 선택되고, W-Z 또는 R-R₇에 존재할 수 있다.

<84>

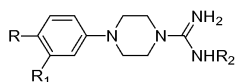
구조식 베타 및 예:



<85>

<86> 또 다른 실시양태에서, PET 기재 방사성 트레이서는 상기 구조식 베타 및 비-제한적 예로 도시한 바와 같이 기재되어 있다. 구조식 베타에서, n은 0, 1, 2, 3이고, A는 0이거나 또는 존재하지 않는다. R, R₁, R₂ 및 R₃은 H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄ 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 치환기 W 및 X는 H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. Y 및 Z는 CH, CH₂, O, N, NR₇ 및 CH=CH로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 가교기 Q는 존재하지 않거나 또는 CH, CR₄, CH₂, N, NR₄, NH, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된다. R₄, R₅ 및 R₆은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다. 다른 실시양태에서, R₄, R₅ 또는 R₆ 중 임의의 2개가 -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH- 및 -X-CH=CH-로 이루어진 군으로부터 선택된 시클릭 구조를 형성할 수 있으며, 여기서 X는 O, NH, N= 또는 NR₇이고, R₇은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다. 또 다른 실시양태에서, R₄ 내지 R₇의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 할로젠 (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₈, CON(R₈)₂, SR₈, OR₈, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₈)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₈)N(R₈)₂ 및 N(R₈)₂ 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 다양한 관능기로 치환될 수 있고, 여기서 R₈은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴일 수 있다. 영상화 모이어티 Im은 ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd 또는 ¹¹¹In으로 이루어진 군으로부터 선택되고, W-Z 또는 R-R'⁷에 존재할 수 있다.

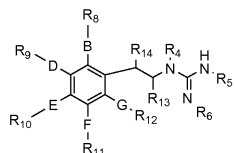
<87> <구조식 카이>



<88>

<89> 또 다른 바람직한 실시양태에서, PET 기재 방사성 트레이서는 상기 구조식 카이에 도시한 바와 같이 기재되어 있다. 구조식 카이의 R 내지 R₂는 H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₃, CO₂R₃ 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. Im은 영상화 모이어티이며, ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I 및 ¹³¹I로 이루어진 군으로부터 선택된다. R₃은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기일 수 있다. 다른 실시양태에서, R 내지 R₃의 알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 할로젠 (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₄, CON(R₄)₂, SR₄, OR₄, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₄)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₄)N(R₄)₂ 및 N(R₄)₂ 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 관능기로 치환될 수 있고, 여기서 R₄는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴일 수 있다.

<90> <구조식 델타>

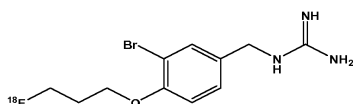


<91>

<92> 다른 실시양태는 연결기 B, D, E, F 및 G가 결합, 알킬(C₁-C₅; 바람직하게는 C₂), 아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 아릴옥시 및 알콕시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인 상기 구조식 델타에 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트레이서를 기재하고 있다. R₈ 내지 R₁₄는 H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, C(=O)R₃, CO₂R₃ 및 Im으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 알킬아미노, 알킬옥시 및 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 다른 실시양태에서, R₄, R₅, R₆, R₁₃ 또는 R₁₄ 중 임의의 2개는 결합, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH- 및 -X-CH=CH-로 이루어진 군으로부터 선택된 시

클릭 구조를 형성할 수 있고, 여기서 X는 O, NH, N= 또는 NR_7 이고, R_7 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기이다. 다른 추가의 실시양태에서, R_3 내지 R_7 의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 할로겐 (F, Cl, Br, I), OH, NH_2 , COOH, Im, COOR_{15} , $\text{CON}(\text{R}_{15})_2$, SR_{15} , OR_{15} , $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{15})_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NR}_{15})\text{N}(\text{R}_{15})_2$ 및 $\text{N}(\text{R}_{15})_2$ 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 다양한 관능기로 치환될 수 있고, 여기서 R_{15} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴일 수 있다. 영상화 모이어티 Im은 ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , $^{90\text{m}}\text{Tc}$, ^{153}Gd 및 ^{111}In 으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, W-Z 또는 R_4 - R_7 에 존재할 수 있다. 그리고, 단 R_8 내지 R_{12} 중 어느 하나가 Im과 동일한 경우, 영상화 모이어티를 페닐 고리에 부착시키는 연결기 B, D, E, F 또는 G는 하나 이상의 원자를 함유한다.

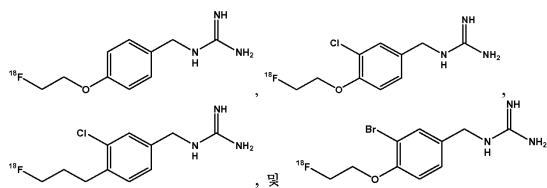
<93> <구조식 입실론>



<94>

<95> 바람직한 실시양태는 상기 구조식 입실론으로 도시한 바와 같은 PET 기재 방사성 트레이서 N-[3-브로모-4-(3-[^{18}F]플루오로프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드를 기재하고 있다. 구조식 입실론은 구조식 알파로부터 유래될 수 있으며, 여기서 R_1 , R_3 , X 및 W는 수소이고, n은 0이고, R은 구아니딘 ($\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$)이고, Y는 브롬이고, Z는 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^{18}\text{F}$ 이다.

<96> 본 발명의 일부로서 추가의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:



<97>

<98> 다른 실시양태는 유효량의 하나 이상의 상기 본원에 열거된 신규 화합물을 환자에게 투여하는 단계; 상기 화합물에 의해 방출된 감마 방사선을 검출하는 단계; 및 이로부터 영상을 형성하는 단계를 포함하는, 심장 신경 분포의 영상화 방법을 포함한다. 이 방법은 당업자에게 이용가능한 PET 관류 스캐닝 또는 SPECT 영상화 기술 또는 이용할 수 있는 다른 방법을 이용한다.

<99> 또한, 하나 이상의 상기 본원에 열거된 화합물과 하나 이상의 부형제를 포함하는, 의학적 영상화에 유용한 조성물이 제공된다.

<100> 상기 기재된 화합물은 당업자에게 이용가능한 방법에 의해 합성될 수 있으며, 이들 방법은 부분적으로 아래 비제한적 실시예로 추가 예시하였다.

실시예

<101> 하기 실시예는 본 발명의 특정 바람직한 실시양태를 입증하고 추가로 설명하기 위해 제공된 것으로, 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.

<102> **일반적 실험.** ^1H NMR 스펙트럼을 브루커 어반스(Bruker Avance) DRX 600 MHz 분광계 또는 브루커 어반스 300 MHz 분광계 상에서 기록하였다. 화학적 이동은 내부 표준으로서의 불완전한 중수소화로부터 생성된 잔류 용매 공명으로 테트라메틸실란으로부터 ppm으로 기록하였다 (CDCl_3 : δ 7.25 ppm, CD_3CN : δ 1.94 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 2.50 ppm). 데이터는 다음과 같이 보고하였다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일피크, d = 이중피크, t = 삼중피크, q = 사중피크, quin = 5중피크, b 또는 br = 넓은피크, m은 다중피크), 커플링 상수, 및 적분값. ^{13}C NMR 스펙트럼은 완전한 양자 탈커플링으로 브루커 어반스 DRX 150 MHz 또는 브루커 어반스 75 MHz 분광계에서 기록하였다. 화학적 이동은 내부 기준으로서의 용매로 테트라메틸실란으로부터 ppm으로 보고하였다 (CDCl_3 : δ

77.0 ppm, CD₃CN: δ 118.1 ppm, DMSO-d₆: δ 39.5 ppm). ¹⁹F NMR 스펙트럼은 브루커 어반스 DRX 565 MHz 분광계에서 기록하였다. 화학적 이동은 외부 표준에 대한 ppm으로 보고하였다 (CCl₃F; δ = 0.00 ppm). 저-해상도 질량 분광법을 아질런트 테크놀로지스 1100 시리즈 (Agilent Technologies 1100 Series) LC/MS ESI-MS (양성 모드) 상에서 수행하였다. 고-해상도 질량 분광법은 이온스펙 울티마(Ionspec Ultima) FTMS; ESI-MS (양성 모드) 또는 아질런트 MSD-TOF; ESI-MS (양성 모드)에서 수행하였다. 용점을 토마스-후버(Thomas-Hoover) 용점 장치를 이용하여 결정하고, 보정하지 않았다.

<103>

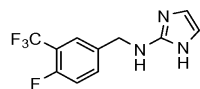
달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 무수 질소의 비활성 대기하에 수행된다. 지시된 온도는 반응 용조의 온도를 나타내는 한편, 주변 실험실 온도는 22 °C로 언급된다. 무수 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸설폭시드 (DMSO), 아세토니트릴 (MeCN), 피리딘, 트리에틸아민 (TEA) 및 디이소프로필에틸아민 (DIEA)은 슈어실 (SureSeal)® 병으로 알드리치(Aldrich)로부터 입수하였다. 순수 에탄올은 퀀텀 케미칼 코퍼레이션(Quantum Chemical Corp)으로부터 입수하였다. 머크(Merck) 실리카 겔 (등급 9385, 230-400 메쉬, 60 Å)을 플래쉬 크로마토그래피에 사용하였다. 에틸 아세테이트 (EtOAc), 클로로포름 (CHCl₃), 메탄올 (MeOH), HPLC 등급 아세토니트릴 (MeCN), 디클로로메탄 (DCM), 에틸 에테르, 아세톤, 수산화나트륨 (NaOH) 및 염산 (HCl)을 베이커 (Baker)로부터 입수하였다. 1-트리틸-1H-이미다졸-2-아민을 공개된 절차에 따라 제조하였다 (미국 특허 제 6,130,231호, 그의 전문이 참조로 포함됨). 1-브로모-2-플루오로에탄을 알파 애사르(Alfa Aesar)로부터 구입하였다. 3-메톡시-4-플루오로벤조니트릴을 TCI로부터 구입하였다. 인간 노르에피네프린 수송물질을 발현하는 MDCK 세포막, 및 [³H]데시프라민은 퍼킨-엘머로부터 구입하였다. [¹⁸F]NaF를 MP1 음이온 교환 수지 (바이오라드; BioRad) 카트리지 상에 PETNET 과마슈티칼 서비스(Pharmaceutical Services) (Cummings Park, Woburn, MA)로부터 입수하였다. 다른 시약은 란캐스터 신테시스, 인크.(Lancaster Synthesis, Inc.), 시그마-알드리치 케미칼 컴퍼니(Sigma-Aldrich Chemical Co) 또는 플루카 케미칼 코퍼레이션(Fluka Chemical Corp)으로부터 입수하였다.

<104>

실시예 1

<105>

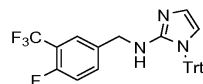
N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-이미다졸-2-아민의 합성



<106>

<107>

파트 A - N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1-트리틸-1H-이미다졸-2-아민의 제조



<108>

<109>

톨루엔 (40 mL) 중 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤조알데히드 (227 mg, 1.18 mmol) 및 1-트리틸-1H-이미다졸-2-아민 (462.3 mg, 1.42 mmol)의 용액을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치를 이용하여 물을 제거하면서 환류 온도에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.00 g, 4.70 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (150 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축하고, 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40:60 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (266 mg, 45%)로 수득하였다.

<110>

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.38–7.30 (m, 9H), 7.24–7.14 (m, 6H), 7.14–6.93 (m, 3H), 6.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 158.69 (d, J = 253.5), 149.54, 141.52, 135.56, 132.82 (d, J = 8.2 Hz), 129.93, 128.16, 128.07, 125.86, 122.44, 118.19–117.60 (m), 117.30, 116.48 (d, J = 20.25 Hz), 73.91, 46.54. MS (ESI): 243.2 (Trt carbocation, 100).

<111>

파트 B - N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-이미다졸-2-아민의 제조

<112>

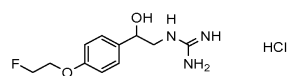
5:95 트리아이소프로필실란/TFA (2.0 mL) 중 파트 A의 생성물 (150 mg, 0.30 mmol)의 용액을 60 °C에서 2 시간

동안 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 DCM (20 mL)에 용해시키고, 5% Na₂CO₃ (10 mL)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하였다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH/DCM, 10/90 → 15/85)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 회색 오일 (49.7 mg, 64%)로 수득하였다.

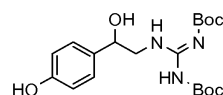
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.31 (bs, 3H), 4.41 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 159.21 (d, *J* = 254.4), 149.86, 135.27, 132.82 (d, *J* = 8.2 Hz), 126.04 (d, *J* = 3.9 Hz), 122.69 (q, *J* = 270.8 Hz), 119.02–118.36 (m), 117.55, 117.35 (d, *J* = 20.7 Hz), 46.99; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 565 MHz): δ -61.39 (d, *J* = 12.4 Hz), -116.39 (t, *J* = 6.2 Hz). MS (ESI): 260.2 (M + H, 100); HRMS: C₁₁H₁₀F₄N₃에 대한 계산치 (M + H): 260.0805; 실측치: 260.0807.

실시예 2

1-(2-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)-2-히드록시에틸)구아니딘염 클로라이드의 합성



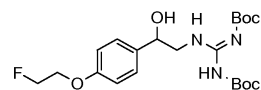
파트 A - 1-(2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)에틸)-2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니딘의 제조



DMF (10 mL) 중 (+/-)-옥토팜 히드로클로라이드 (500 mg, 2.89 mmol) 및 N,N'-비스(Boc)-1H-피라졸-1-카르복스아미드 (1.13 g, 3.60 mmol)의 용액을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc (60 mL)에 용해시켰다. 용액을 1N KHSO₄ (2×30 mL) 및 5% Na₂CO₃ (30 mL)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 30/70 → 50/50)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (836 mg, 73%)로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 11.45 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (bs, 1H), 4.81–4.78 (m, 1H), 3.66–3.50 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.49 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 162.86, 157.52, 156.04, 153.19, 133.52, 127.34, 115.65, 83.83, 80.07, 73.95, 49.49, 28.41, 28.26. MS (ESI): 396.4 (M + H, 100), 340.3 (M + H - *t*Bu, 15).

파트 B - 1-(2-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)-2-히드록시에틸)-2,3-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니딘의 제조



DMSO (2.0 mL) 중 파트 A의 생성물 (311 mg, 0.79 mmol), K₂CO₃ (163 mg, 1.18 mmol), KI (1.2 mg, 0.0070 mmol) 및 2-브로모플루오로에탄 (59 μl, 0.79 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 교반한 후에, 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2×15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하였다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (177 mg, 51%)로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.47 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.35–7.31 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 2H), 4.85–4.82 (m, 2H), 4.69–4.66 (m, 1H), 4.28–4.25 (m, 1H), 4.19–4.16 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 2H), 1.51 (s, 18H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 162.91, 158.21, 157.73, 153.21, 135.18, 127.42, 114.85, 83.81, 82.13 (d, *J* = 169.5 Hz), 79.96, 74.26, 67.42 (d, *J* = 20.2 Hz), 49.82, 28.44, 28.25. MS (ESI): 464.1 (M + Na, 6), 442.1 (M + H, 100), 386.1 (M + H - *t*Bu, 8).

<125> **파트 C - 1-(2-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)-2-히드록시에틸)구아니디늄 클로라이드의 제조**

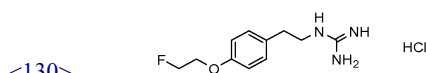
<126> 파트 B의 생성물 (15.0 mg, 0.034 mmol)을 디옥산 (1.0 mL) 및 37% 수성 HCl (4.0 mL)의 용액에 용해시키고, 상온에서 40 분 동안 정치시켰다. 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 0-18% ACN (0.1% 포름산 함유)의 0.72%/분 구배를 20 mL/분의 유속에서 사용하여 페노메넥스 루나 C18(2) 컬럼 (250×21.2 mm, 10 μ, 100 Å)으로 HPLC에 의해 정제하였다. 순수 분획을 동결건조시켜 흡습성 포르메이트 염을 수득하였다. 이 물질을 다시 0.5 N HCl로부터 동결건조시켜 표제 화합물을 건조 무색 고체 (4.5 mg, 48%)로 수득하였다.

¹H NMR (1:1 CD₃CN/D₂O, 600 MHz): δ 7.31–7.27 (m, 2H), 6.95–6.92(m, 2H), 4.74–4.73 (m, 2H), 4.69–4.66 (m, 1H), 4.25–4.17 (m, 2H), 3.34–3.28 (m, 2H); ¹³C NMR (1:1 CD₃CN/D₂O, 150 MHz): δ 159.01, 158.42, 134.89, 128.56, 115.70, 83.62 (d, *J* = 164.4 Hz), 72.24, 68.44 (d, *J* = 18.9 Hz), 49.31. MS (ESI): 224.3 (M + H - H₂O, 100); HRMS : C₁₁H₁₇FN₃O₂에 대한 계산치 (M + H): 242.1299; 실측치: 242.1297.

<127>

<128> **실시예 3**

<129> **1-(4-(2-플루오로에톡시)페네틸)구아니디늄 클로라이드의 합성**



<131> 실시예 2, 파트 B의 생성물 (88.4 mg, 0.20 mmol)을 TFA (1.9 mL), 트리이소프로필실란 (0.05 mL) 및 물 (0.05 mL)의 용액에 용해시켰다. 반응 용액을 55 °C에서 10 분 동안 가열하고, 농축하였다. 조 혼합물을 실시예 2, 파트 B의 절차를 이용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 동결건조시켜 흡습성 고체를 수득하였다.

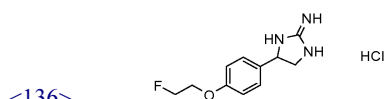
<132> 0.5 N HCl로부터 다시 동결건조시켜 표제 화합물을 건조 무색 고체 (12.4 mg, 24%)로 수득하였다.

¹H NMR (1:1 CD₃CN/D₂O, 600 MHz): δ 7.18–7.14 (m, 2H), 6.90–6.87 (m, 2H), 4.75–4.65 (m, 2H), 4.22–4.15 (m, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (1:1 CD₃CN/D₂O, 150 MHz): δ 158.08, 157.75, 132.00, 131.09, 115.82, 83.65 (d, *J* = 164.6 Hz), 68.44 (d, *J* = 18.8 Hz), 43.57, 34.36. HRMS : C₁₁H₁₇FN₃O에 대한 계산치(M + H): 226.1350; 실측치: 226.1352.

<133>

<134> **실시예 4**

<135> **4-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다졸리딘-2-이미늄 클로라이드의 합성**



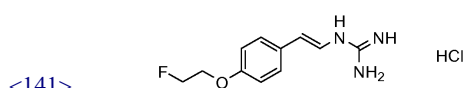
<137> 실시예 3의 생성물의 합성에서 또한 표제 화합물을 무색 고체 (14.2 mg, 27%)로 수득하였다.

¹H NMR (1:1 CD₃CN/D₂O, 600 MHz): δ 7.29–7.26 (m, 2H), 6.98–6.94 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 4.78–4.66 (m, 2H), 4.26–4.18 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (1:1 CD₃CN/D₂O, 150 MHz): δ 160.52, 159.38, 133.73, 128.78, 116.04, 83.59 (d, *J* = 164.7 Hz), 68.47 (d, *J* = 18.8 Hz), 58.84, 52.07. HRMS: C₁₁H₁₅FN₃O에 대한 계산치 (M + H): 224.1194; 실측치: 224.1197.

<138>

<139> **실시예 5**

<140> **(E)-1-(4-(2-플루오로에톡시)스티릴)구아니디늄 클로라이드의 합성**



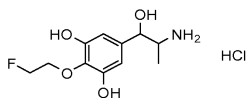
<142> 실시예 3의 생성물의 합성에서 또한 표제 화합물을 무색 고체 (1.2 mg, 2.5%)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 600 MHz): δ 7.34–7.28 (m, 2H), 6.93–6.87 (m, 3H), 6.23 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.76–4.65 (m, 2H), 4.24–4.15 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 150 MHz): δ 158.70, 155.21, 129.52, 128.20, 120.92, 117.08, 116.04, 83.58 (d, $J = 164.4$ Hz), 68.46 (d, $J = 18.9$ Hz). MS (ESI): 224.3 (M + H, 100).

<143>

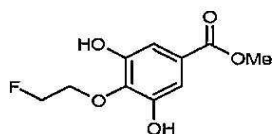
<144> 실시예 6

<145> 5-(2-아미노-1-히드록시프로필)-2-(2-플루오로에톡시)벤젠-1,3-디올 히드로클로라이드의 합성



<146>

<147> 파트 A - 메틸 4-(2-플루오로에톡시)3,5-디히드록시벤조에이트의 제조



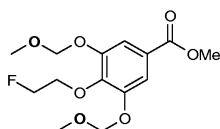
<148>

<149> 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 3,4,5-트리히드록시벤조에이트 (7.00 g, 88.0 mmol)에 이어 디메틸 술폭시드 25 mL를 첨가하였다. 탄산칼륨 (7.88 g, 57.0 mmol), 요오드화칼륨 (31.6 mg, 0.19 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (5.79 g, 45.6 mmol)을 연속적으로 첨가한 후에 디메틸 술폭시드를 25 mL 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반한 후에, 물 (100 mL)을 첨가하여 희석하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 붓고, DCM (3×40 mL)으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물 (4×120 mL) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 이어서, 유기층을 농축하여 오일을 수득하였다. 조 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/에테르 39:1)로 정제하여 표제 화합물 (19:1 DCM/에테르 중 $R_f \sim 0.17$) 1.9 g (22%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.7 (t of d, 2H, $J = 48$, 1.2 Hz), 4.37 (t of d, 2H, $J = 24$, 1.2 Hz), 3.87 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 149, 136.8, 126.4, 109.8, 82.16 (d, $J = 334$ Hz), 72.6 (d, $J = 37.5$), 52.3. MS (ESI): 231.4 (M + H, 100); HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}_5$ 에 대한 계산치 (M + H): 231.06633; 실험치: 231.0664.

<150>

<151> 파트 B - 메틸 4-(2-플루오로에톡시) 3,5-비스(메톡시메틸옥시)벤조에이트의 제조



<152>

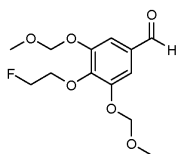
<153> 환류 응축기가 장착된 불꽃 건조된 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 요오드화나트륨 (3.00 g, 20 mmol)으로 충전시키고, 여기에 1,2-디메톡시 에탄 (20 mL)을 첨가하였다. 이어서, 메톡시메틸 클로라이드 (2.09 g, 1.97 mL, 26.0 mmol)를 상기 혼합물에 적가하였다. 무색 침전물이 형성되었다. 이 혼합물을 5 분 동안 교반한 후에, 여기에 디메톡시에탄 (20 mL)에 용해시킨 파트 A의 생성물 (1.5 g, 6.51 mmol)을 첨가하였다.

<154> 디이소프로필에틸아민 (3.36 g, 4.53 mL, 26.04 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 플라스크를 80 °C에서 오일조에 침지시켰다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 15 시간 동안 교반한 후에, 이를 실온으로 냉각시켰다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2×40 mL)으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축하여 연한 적색 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/에테르 4:1 → 7:3)로 정제하여 생성물 0.9 g (44%)을 점성 오일로 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ7.5 (s, 2H), 5.25 (s, 4H), 4.7 (t of d, 2H, *J* = 49, 1.2 Hz), 4.3 (d of t, 2H, *J* = 24, 1.2Hz), 3.88 (s, 3H), 3.5 (s, 6H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 166.3, 150.6, 142.9,125.8, 112.1, 95.4, 82.61 (d, *J* = 339 Hz), 72.3 (d, *J* = 40.5 Hz), 56.4, 52.2. HRMS:C₁₄H₁₉FO₇에 대한 계산치(*M* + *H*): 319.1187; 실측치: 319.1185.

<155>

<156>

파트 C - 4-(2-플루오로에톡시)-3,5-비스(메톡시메틸옥시)-벤즈알데히드의 제조

<157>

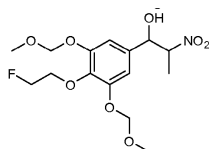
<158>

불꽃 건조된 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 Red-Al (3.29 mL; 톨루엔 중 65 중량% 용액)의 용액을 첨가하였다. 톨루엔 (10 mL)을 플라스크에 첨가하고, 용액을 빙조에서 0 °C로 냉각시켰다. 모르폴린 (1.01 g, 1.01 mL, 11.6 mmol)을 적가하여 가스 방출이 제어되도록 하였다. 첨가 완료된 후에, 가스 방출이 멈출 때까지 혼합물을 교반하였다 (약 15 내지 20 분). 이 용액을 캐놀라를 통해 톨루엔 (20 mL) 중 파트 B의 생성물 (0.6 g, 1.88 mmol)의 용액에 -50 °C에서 첨가하였다. 플라스크에 침전물이 형성되었다. 혼합물을 -30 °C로 가온하고, 이 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL)을 플라스크에 적가하여 반응물을 킨칭하고, 용액을 에테르 (2×30 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축하여 조 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/에테르 3:2 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 420 mg (77%)을 오일로 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ9.8 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.24 (s, 4H), 4.7 (t of d, 2H, *J* = 49, 1.2 Hz), 4.3 (d of t, 2H,*J* = 24, 1.2 Hz), 3.51 (s, 6H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 190.7, 151.4, 144.2,132.3, 111.9, 104.2, 95.5, 82.61 (d, *J* = 169 Hz), 72.3 (d, *J* = 20.1 Hz), 56.4. HRMS:C₁₃H₁₇FO₆에 대한 계산치(*M* + *H*): 218.1081; 실측치: 289.1082.

<159>

<160>

파트 D - 1-(4-(2-플루오로에톡시)-3,5-비스(메톡시메톡시)-페닐)-2-니트로프로판-1-올의 제조

<161>

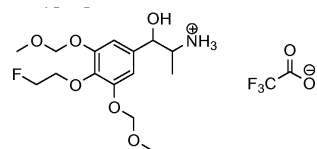
<162>

불꽃 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크를 파트 C의 생성물 (270 mg, 0.93 mmol)로 채우고, 여기에 니트로에탄 (5 mL)을 첨가하고, 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 테트라메틸구아니딘 (파스퇴르 피펫으로 측정시 4 방울)을 상기 혼합물에 첨가하고, 내용물을 90 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (5 mL)을 함유하는 분별 깔때기에 붓고, 에틸 아세테이트 (2×15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축하여 조 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/에테르 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 130 mg (18%)을 부분임체이성질체의 3:1 (A:B) 혼합물로 오일로서 수득하였다. 페어 B의 OH 양자 및 페어 A의 2개의 CHNO₂ 양자는 다른 신호와 많이 중복되어 모호해지기 때문에 보고되지 않았다.

페어 A: ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 2H), 5.2 (s, 4H), 4.92 (d of d, 1H, *J* = 4.2, 9 Hz), 4.7(d of t, 2H, *J* = 49, 1.2 Hz), 4.25 (d of t, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz), 3.5 (s, 6H), 2.5 (d, 1H, *J*= 4.2 Hz), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 151.4, 139.4,134.3, 109.6, 95.6, 88.2, 82.64 (d, *J* = 169 Hz), 76, 73.5, 72.3 (d, *J* = 21 Hz), 56.3,15.3. 페어 B: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 4H), 5.2 (s, 8H), 4.7 (d of t, 2H,*J* = 49, 1.2 Hz), 4.25 (d of t, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz), 3.5 (s, 6H), 2.6 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz),1.5 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 151.2, 138.9, 134.6, 108.8,95.6, 87.2, 82.64 (d, *J* = 169 Hz), 76, 73.5, 72.3 (d, *J* = 21 Hz), 56.3, 12.2. HRMS:C₁₅H₂₂FNO₈에 대한 계산치(*M* + *Na*): 386.1221; 실측치: 386.1220.

<163>

파트 E - 1-(4-(2-플루오로에톡시)-3,5-비스(메톡시메톡시)페닐)-1-히드록시프로판-2-아미늄 트리플루오로아세트레이트의 제조



파트 D의 생성물 (53 mg, 0.145 mmol)을 불꽃 건조된 10 mL 플라스크에 채운 후에 메탄올 (1 mL)을 채웠다. 플라스크를 2회 비운 후에 질소로 퍼징하였다. Pd-C (10 mg, 10 중량%)를 한 번에 첨가하고, 플라스크에 수소 풍선을 장착하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 암모늄 포르메이트 (91 mg, 1.45 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 메탄올 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도로 1 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 무색 고체를 수득하였다. 이 조질의 고체를 물에 용해시키고, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ , 21.2 $\times$ 250 mm; 구배: 0-90% B (30 분), 20 mL/분; 이동상 A = 물 중 0.1% TFA 및 B = 90% 물 중 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 10 mg (20%)을 부분 입체이성질체 혼합물 (NMR로 구별되지 않음)로 및 농후한 오일로 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz,

CD_3OD): δ 6.9 (s, 2H), 5.2 (s, 4H), 4.7 (d of t, 2H, $J = 49, 1.2$ Hz), 4.25 (d of t, 2H, $J = 24, 1.2$ Hz), 3.5 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 1.0 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ 152.5, 140.6, 138.2, 110.8, 96.9, 84.1 (d, $J = 167$ Hz), 76, 73.8 (d, $J = 21$ Hz), 56.8, 54.6, 15.8. HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FNO}_6$ 에 대한 계산치 (M + H): 334.1660; 실측치: 336.1662.

파트 F - 5-(2-아미노-1-히드록시프로필)-2-(2-플루오로에톡시)-벤젠-1,3-디올 히드로클로라이드의 제조

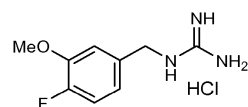
불꽃 건조된 5 mL 플라스크에 파트 E의 생성물 (6 mg, 0.018 mmol)을 첨가한 후에 메탄올 (1 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 진한 HCl 2 내지 3 방울을 첨가하고, 용액을 환류 온도로 30 분 동안 가열하였다. 모든 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 3 mg (68%)을 농후한 오일로 및 부분입체이성질체의 혼합물 (NMR로 구별되지 않음)로 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ

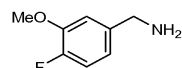
6.49 (s, 2H), 4.7 (d of t, 2H, $J = 49, 1.2$ Hz), 4.31 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.25 (d of t, 2H, $J = 24, 1.2$ Hz), 3.45 (m, 1H), 1.5 (m, 3H). HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ 에 대한 계산치 (M + H): 246.1136; 실측치: 246.1134.

실시예 7

3-메톡시-4-플루오로벤질구아니디늄 클로라이드의 합성



파트 A - 3-메톡시-4-플루오로벤질아민의 제조



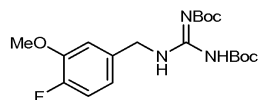
불꽃 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.63 g, 16.6 mmol)로 충전시키고, 여기에 테트라히드로푸란 (25 mL)을 첨가하였다. 용액을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 3-메톡시-4-플루오로벤조니트릴 (1.0 g, 6.62 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 1 시간 후에 빙조를 제거하고, 생성된 혼합물을 16 시간 동안 교반한 다음 이를 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 0.63 mL 물, 0.63 mL 15% NaOH 및 1.89 mL 물을 연속적으로 적가하여 켄칭하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물 890 mg (86%)을 오일로 수득하였다. NMR 결과 추가의 정제가 필요하지 않은 것으로 나타났다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6):

δ 7.1 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6):

δ 150.0 (d, J = 240 Hz), 146.6 (d, J = 10.5 Hz), 141.1 (d, J = 3.75 Hz), 118.75 (d, J = 6.75 Hz), 115.1 (d, J = 18 Hz), 112.5, 55.75, 45.2. HRMS: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FNO}$ 에 대한 계산치 (M + H): 156.0819; 실측치: 156.0818.

파트 B - 3-메톡시-4-플루오로벤질-비스(tert-부톡시카르보닐)-구아니딘의 제조



10 mL 불꽃 건조된 플라스크에 파트 A의 생성물 (0.1 g, 0.644 mmol)을 첨가하고, 이를 MeCN에 용해시켰다. N,N-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복시아미드 (0.2 g, 0.64 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 이를 30 분 동안 교반한 다음 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.22 g (86%)을 무색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-

d_6): δ 11.46 (s, 1H), 8.65 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.22 (d of d, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.15 (d of t, 1H, J = 8.4, 3 Hz), 6.85 (m, 1H), 4.45 (d, 2H, J = 6 Hz), 3.82 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 162.8, 155.1, 151.8, 149.8, 146.7 (d, J = 10.6 Hz), 134.9, 119.5, 115.4 (d, J = 18 Hz), 113.7, 82.8, 78.1, 55.7, 43.1, 27.8, 27.5. HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치(M + H): 398.2085; 실측치: 398.2084.

파트 C - 3-메톡시-4-플루오로벤질구아니딘염 클로라이드의 제조

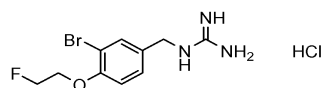
파트 B의 생성물 (0.06 g, 0.151 mmol)을 5 mL 불꽃 건조된 플라스크에 채우고, 여기에 디옥산 (2 mL)을 첨가하였다. 진한 염산 (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 다시 MeCN/물 (1:1) 혼합물 2 mL에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물 35 mg (100%)을 히드로클로라이드 염으로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (t, 1H, J = 6 Hz), 7.2

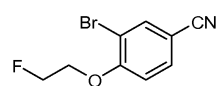
(m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.34 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 157, 152.4, 149.1, 147 (d, J = 10.5 Hz), 133.9, 119.4 (d, J = 6.75 Hz), 115.7 (d, J = 18 Hz), 113.2, 55.9, 43.5. HRMS: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$ 에 대한 계산치 (M + H): 198.1037; 실측치: 198.1037.

실시예 8

3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)벤질구아니딘염 클로라이드의 합성



파트 A - 3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)벤조니트릴의 제조



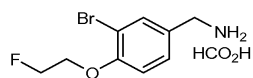
불꽃 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-4-히드록시벤조니트릴 (1.0 g, 5.05 mmol)을 첨가한 후에 디메틸 술폰 5 mL를 첨가하였다. 요오드화칼륨 (4.2 mg, 0.025 mmol) 및 탄산칼륨 (1.05 g, 7.58 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 85 °C에서 오일조에 침지시키고, 1-브로모-2-플루오로에탄 (0.769 g, 0.45 mL, 6.06 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1 시간 동안 교반한 후에, 이를 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 (2×20 mL)으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물 (3×20 mL) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 진공에서 농축하여 오일을

수득하였으며, 이를 디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 (1.13 g, 92%)을 무색 고체로 수득하였다.

¹H NMR

(600 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (d of d, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.8 (t of d, 2H, *J* = 49, 1.2 Hz), 4.35 (t of d, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 136.9, 132.9, 117.5, 113, 106, 81.5 (d, *J* = 171 Hz), 68.5 (d, *J* = 21 Hz). HRMS: C₉H₇BrFNO에 대한 계산치(*M* + *H*): 243.9767; 실측치: 243.9767.

파트 B - 3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)벤질암모늄 포르메이트의 제조

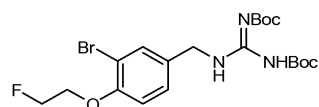


NiCl₂ · 6H₂O (180 mg, 0.758 mmol)를 진공 오븐에서 16 시간 동안 150 °C에서 건조시켜 무수 NiCl₂를 만들었다. 이어서, 이 건조된 NiCl₂로 환류 응축기가 장착된 불꽃 건조 15 mL 2-목 둥근 바닥 플라스크를 채웠다. 무수 에탄올 (2 mL)을 플라스크에 첨가한 후에 파트 A의 생성물 (184 mg, 0.758 mmol) 다음 나트륨 보로히드라이드 (86 mg, 2.27 mmol)를 첨가하였다. 나트륨 보로히드라이드를 첨가하였을 때 가스 방출이 관찰되었다. 90 분 후에 나트륨 보로히드라이드 (43 mg, 1.14 mmol)를 더 첨가하고, 반응 혼합물을 10 분 더 교반하였다. 반응 혼합물을 0.2 μ 주사 여과기를 통해 여과하고, 물 (2.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×8 mL)로 추출하였다.

합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공에서 농축한 후에 수득한 조 생성물을 정제용 HPLC ((페노메넥스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ, 21.2×250 mm; 이동상 A = 물 중 0.1% 포름산 및 B = 90% 물 중 0.1% 포름산; 20 mL/분)을 통해 정제하여 생성물 38 mg (20%)을 포르메이트 염으로 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.4 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 4.8 (d of t, 2H, *J* = 48, 1.2 Hz), 4.3 (d of t, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz), 3.7 (m, 2H). HRMS: C₉H₉BrFO에 대한 계산치 (*M* + *H* - NH₃): 230.9820; 실측치: 230.9821.

파트 C - 3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)벤질-비스(tert-부톡시카르보닐)구아니딘의 제조



불꽃 건조된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 파트 B의 생성물 (30 mg, 0.102 mmol)을 채우고, 이를 MeCN (1.5 mL)에 용해시켰다. 이어서, 여기에 디이소프로필에틸아민 (26.4 mg, 0.204 mmol)을 첨가한 후에 N,N-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복스아미딘 (31.7 mg, 0.102 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후에, 이를 농축하고, 용리액으로 디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 (29 mg, 58%)을 점성 고체로 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.4 (s, 1H), 8.65 (t, 1H, *J* = 6, 5.4 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.28 (d of d, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.1 (d, 1H), 4.75 (d of t, 2H, *J* = 48, 5.4, 1.2 Hz), 4.45 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4.3 (d of t, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 155.1, 153.5, 151.1, 132.3, 128.1, 113.9, 110.7, 82.8, 81.88 (d, *J* = 166 Hz), 78.1, 68.25 (d, *J* = 3.9 Hz), 42.3, 27.8, 27.5. HRMS: C₂₀H₂₉BrFN₃O₅에 대한 계산치(*M* + *H*): 490.1347; 실측치: 490.1349.

파트 D - 3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)벤질구아니딘 클로라이드의 제조

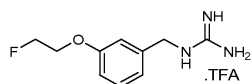
파트 C의 생성물 (23 mg, 0.046 mmol)을 불꽃 건조된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 채우고, 디옥산 (1.0 mL)에 용해시켰다. 진한 염산 (1.0 mL)을 첨가하고, 반응물을 16 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진

공에서 농축하고, 다시 MeCN/물 (1:1) 2 mL에 용해시키고, 동결건조시켜 생성물 15 mg (88%)을 히드로클로라이드 염으로 수득하였다.

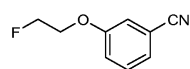
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.12 (t, 1H, J = 6 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.29 (d of d, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.75 (t of d, 2H, J = 47.4, 4.2 Hz), 4.32 (t of d, J = 30, 3.6 Hz), 4.31 (d, 2H, J = 6.6 Hz).
 ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 153.7, 131.9, 131.3, 127.9, 113.9, 110.9, 81.8 (d, J = 166 Hz), 68.3 (d, J = 18.9 Hz), 42.6. HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{O}$ 에 대한 계산치(M + H): 290.0298; 실측치: 290.0298.

실시예 9

3-(2-플루오로에톡시)벤질구아니딘염 트리플루오로아세테이트의 합성



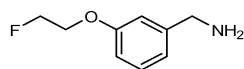
파트 A - 3-(2-플루오로에톡시)벤조니트릴의 제조



불꽃 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-시아노페놀 (1.0 g, 8.39 mmol)에 이어 10 mL 디메틸 술폰을 첨가하였다. 요오드화칼륨 (7.0 mg, 0.042 mmol) 및 탄산칼륨 (1.74 g, 12.6 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 85 °C에서 오일조에 침지시키고, 1-브로모-2-플루오로에탄 (1.17 g, 0.686 mL, 9.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 물 (100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 (3×30 mL)으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물 (5×20 mL) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 진공에서 농축하여 생성물로서 오일 1.31 g (94%)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.75 (t of d, 2H, J = 4.2, 46.8 Hz), 4.22 (t of d, 2H, J = 4.2, 27.6 Hz).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 158.4, 130.4, 125, 119.8, 117.9, 117.5, 113.3, 81 (d, J = 171 Hz), 67.4 (d, J = 10.1 Hz).

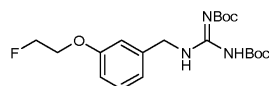
파트 B - 3-(2-플루오로에톡시)벤질아민의 제조



리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.67 g, 17.9 mmol)를 불꽃 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 채우고, 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 (14 mL)을 플라스크에 첨가한 후에, 파트 A의 생성물 (1.18 g, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고, 0 °C로 냉각시키고, 물 (0.68 mL) 및 15% NaOH (0.68 mL)를 첨가한 후에 물 (2.04 mL)을 첨가하여 토크하였다. 이 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 농축하여 생성물 1.22 g (100%)을 오일로 수득하였다. 이 오일은 NMR 결과 순수한 것이었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 4.75 (t of d, 2H, J = 4.2, 47 Hz), 4.25 (t of d, 2H, J = 4.2, 28 Hz), 3.8 (s, 2H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 158.6, 145.1, 129.5, 119.9, 113.3, 112.8, 81.9 (d, J = 169 Hz), 67 (d, J = 21 Hz), 46.3.

파트 C - 3-(2-플루오로에톡시)벤질 비스(tert-부톡시카르보닐)구아니딘의 제조



15 mL 둥근 바닥 플라스크를 불꽃 건조시키고, 파트 B의 생성물 (0.1 g, 0.59 mmol)로 채우고, 이를 MeCN (3.5 mL)에 용해시켰다. N,N-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘 (0.183 g, 0.591 mmol)을 첨가하고, 용액을 90 분 동안 교반하고, 진공에서 오일로 농축하였다. 이 조 오일을 용리액으로 디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 199 mg (92%)을 오일로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.5 (br t, 1H), 8.4 (br t, 1H), 7.24 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4.73 (t of d, 2H, $J = 6, 48$ Hz), 4.54 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4.2 (t of d, 2H, $J = 3, 27$ Hz), 1.5 (s, 9H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.6, 157.9, 155.9, 153.1, 130, 129.2, 114.9, 83.1, 81.1 (d, $J = 169$ Hz), 79.3, 67.1 (d, $J = 20$ Hz), 44.4, 28.3, 28.

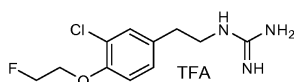
파트 D - 3-(2-플루오로에톡시)벤질구아니딘 트리플루오로아세테이트의 제조

파트 C의 생성물 (95 mg, 0.231 mmol)을 불꽃 건조된 15 mL 플라스크에 채우고, 디옥산 (0.5 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl의 용액 (2.5 mL)을 첨가한 후에 진한 염산 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 이 오일을 정제용 HPLC (페노메덱스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ , 21.2 $\times$ 250 mm; 구배: 0% B (5 분), 이어서 0-30% B (20 분); 20 mL/분; 이동상 A = 물 중 0.1% TFA 및 B = 90% 물 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 34 mg (52%)을 수득하였다.

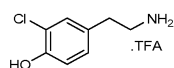
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 +3 drops $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.0 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7.1 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.85 (m, 2H), 6.76 (1H, d of d, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 4.67 (t of d, 2H, $J = 4.2, 47.4$ Hz), 4.31 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4.16 (t of d, 2H, $J = 4.2, 28.8$ Hz). HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ 에 대한 계산치 (M + H): 212.1193; 실측치: 212.1191.

실시예 10

3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페네틸구아니딘 트리플루오로아세테이트의 합성



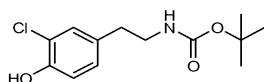
파트 A - 3-클로로-4-히드록시페네틸암모늄 트리플루오로아세테이트의 제조



25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-클로로-4-메톡시 페네틸아민 히드로클로라이드를 첨가하고, 이를 브롬화수소산 (6.8 mL)에 용해시켰다. 용액을 110 $^{\circ}\text{C}$ 로 5 시간 동안 가열한 후에, 이를 농축하고, 물 (5 mL)에 용해시켰다. 수용액을 정제용 HPLC (페노메덱스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ , 21.2 $\times$ 250 mm; 구배: 0% B (10 분), 이어서 0-30% B (30 분); 20 mL/분; 이동상 A = 물 중 0.1% TFA 및 B = 90% 물 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 289 mg (51%)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.1 (s, 1H), 7.8 (br, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

파트 B - N-(tert-부톡시카르보닐)-3-클로로-4-히드록시페네틸아민의 제조

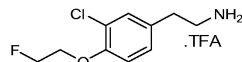


불꽃 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크에 파트 A의 생성물 (97 mg, 0.34 mmol)을 첨가한 후에, 디메틸포름아미드 및 디클로로메탄 (4 mL; 1:1)의 혼합물을 첨가하여 이를 용해시켰다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 (87.9 mg, 0.118 mL, 0.68 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (89 mg, 0.408 mmol)를 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조 오일을 디클로로메탄에서 실리카 겔 플래

쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 72 mg (78%)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.85 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (m, 1H), 6.79 (br t, 1H), 3.075 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (s, 9H).

파트 C - 3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페네틸암모늄 트리플루오로아세테이트의 제조



분말 수산화나트륨 (14.2 mg, 0.356 mmol)을 15 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 파트 B의 생성물 (69 mg, 0.254 mmol)을 첨가한 후에 디메틸술포시드 (2.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 분 동안 교반한 후에, 1-p-토실옥시-2-플루오로에탄 (참조 문헌 [J. Med. Chem. 1980, 23, 985-990]에 따라 제조됨)을 첨가하고, 플라스크를 75 °C에서 예열된 오일조에 침지시켰다. 반응물을 60 분 동안 교반한 후에, 이를 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하였다. 유기층을 물 (5×6 mL) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 오일 120 mg을 수득하였다. 이 오일을 디클로로메탄 (3.0 mL, 1:1) 중 트리플루오로아세트산의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 60 분 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ , 21.2×250 mm; 구배: 10-40% B (20 분); 20 mL/분; 이동상 A = 물 중 0.1% TFA 및 B = 90% 물 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 52 mg (2 단계에서 62%)을 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.8 (br, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.19 (d of d, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.75 (t of d, 2H, $J = 4.2, 41.4$ Hz), 4.32 (t of d, 2H, $J = 3.6, 32$ Hz), 3.0 (br t, 2H), 2.8 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 152.3, 130.9, 130.1, 128.5, 121.4, 114.2, 81.9 (d, $J = 166$ Hz), 68.2 (d, $J = 18.9$ Hz). HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FCINO}$ 에 대한 계산치 ($M + \text{H}$): 218.0742; 실측치: 218.0743.

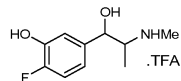
파트 D - 3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페네틸구아니딘륨 트리플루오로아세테이트의 제조

불꽃 건조된 5 mL 플라스크에 파트 C의 생성물 (47 mg, 0.142 mmol)을 첨가하였다. 여기에 MeCN (1.4 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (37 mg, 50 μ l, 0.248 mmol)을 첨가한 후에 N,N-비스(tert-부톡시카르보닐)-I H-피라졸-1-카르복사미딘 (44 mg, 0.142 mmol)을 첨가하였다. 용액을 90 분 동안 교반한 후에, 이를 진공에서 오일로 농축하였다. 이 오일을 실리카 겔 플러그를 통과시키고, 헥산/DCM (1:1 → 1:2)으로 용리하였다. 용출액을 농축하여 오일 64 mg (98%)을 수득하였다. 이 오일을 다시 트리플루오로아세트산 (1 mL)에 용해시키고, 55 °C로 5 분 동안 가열한 후에, 이를 농축하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ , 21.2×250 mm; 구배: 10-40% B (20 분); 20 mL/분; 이동상 A = 물 중 0.1% TFA 및 B = 90% 물 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 37 mg (마지막 단계에서 54%)을 수득하였다.

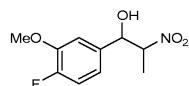
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.56 (br t, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.185 (d of d, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.75 (t of d, 2H, $J = 4.2, 48$ Hz), 4.3 (t of d, 2H, $J = 3.6, 30$ Hz), 3.6 (br, 2H), 3.33 (AB q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.72 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 156.6, 152.1, 132., 130.2, 128.5, 121.2, 117.9, 114, 81.9 (d, $J = 165.9$ Hz), 68.21 (d, $J = 18.75$ Hz), 41.8, 33.1. HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}$ 에 대한 계산치 ($M + \text{H}$): 260.0960; 실측치: 260.0962.

실시예 11

1-(4-플루오로-3-히드록시페닐)-1-히드록시-N-메틸프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트의 합성



<243> **파트 A - 1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-니트로프로판-1-올의 제조**



<244>

<245> 불꽃 건조된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-메톡시-4-플루오로벤즈알데히드 (367 mg, 2.38 mmol)를 첨가하고, 이를 메탄올 (23 mL)에 용해시켰다. 반응 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 니트로에탄 (357 mg, 4.76 mmol)을 첨가한 후에 5M NaOH (0.476 mL, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 용액을 80 분 동안 0 °C에서 교반한 후에, 아세트산 (2% 용액, 32 mL)을 첨가하고, 30 분 더 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 용액을 디클로로메탄 (4×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 오일을 수득하였으며, 이를 용리액으로 디클로로메탄을 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 (391 mg, 72%)을 1.88:1 비 (A:B)의 부분입체이성질체로 무색 오일로서 수득하였다.

페어 A: ¹H

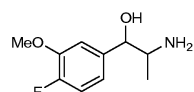
NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 5.34 (t, 1H, *J* = 3 Hz), 4.65 (d of q, 1H, *J* = 3.6, 6.6 Hz), 3.9 (s, 3H), 2.697 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 1.5 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 150.1, 147.44 (d, *J* = 10.8 Hz), 134.1, 117.7 (d, *J* = 7 Hz), 115.7 (d, *J* = 18.6 Hz), 110.6, 86.8, 72.8, 55.8, 11.7.

페어 B: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.9 (d of d, 1H, *J* = 3.6, 9 Hz), 4.72 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.57 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 1.33 (d, 3H, *J* = 5.4 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.8, 150.5, 147.76 (d, *J* = 10.8 Hz), 134.1, 119 (d, *J* = 7 Hz), 115.8 (d, *J* = 18.6 Hz), 111, 87.7, 75.3, 55.8, 15.9. HRMS:

C₁₀H₁₂FNO₄에 대한 계산치 (M + Na): 252.0642; 실측치: 252.0643.

<246>

<247> **파트 B - 1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-아미노프로판-1-올의 제조**



<248>

<249> 파트 A의 생성물 (301 mg, 1.31 mmol)을 50 mL 불꽃 건조된 둥근 바닥 플라스크에서 테트라히드로푸란 및 메탄올 (13 mL, 1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액에 Pd-C (10중량%, 69.7 mg, 0.065 mmol)를 첨가한 후에 암모늄 포르메이트 (413 mg, 6.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 상온에서 20 시간 동안 교반한 후에, 추가의 413 mg 암모늄 포르메이트 및 70 mg Pd-C 촉매를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 더 교반한 후에, 이를 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 오일을 수득하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH/수성 암모니아 8.9: 1:0.1)에 의해 정제하여 생성물 115 mg (44%)을 부분입체이성질체의 2:1 (A:B) 혼합물로 오일로서 수득하였다.

페어 A: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-

*d*₆): δ 7.0 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.1 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.79 (dddd, 1H, *J* = 6.6 Hz), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 151.2, 149.6,

146.4, 140.7, 118.65, 114.75, 112, 77.8, 55.8, 52.6, 19.3. 페어 B: ¹H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 7.0 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.28 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.87

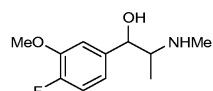
(dddd, 1H, *J* = 6.6 Hz), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ

151.2, 149.6, 146.4, 140.3, 118.65, 114.75, 112, 77.0, 55.8, 52.1, 18.1. HRMS:

C₁₀H₁₄FNO₂에 대한 계산치 (M + H): 200.1081; 실측치: 200.1078.

<250>

<251> **파트 C - 1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(메틸아미노)프로판-1-올의 제조**



<252>

<253> 파트 B의 생성물 (101 mg, 0.507 mmol)을 환류 응축기가 장착된 불꽃 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서 에틸 포르메이트 (10 mL)에 용해시켰다. 용액을 60 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 진공에서 농축하고, 수득한

조 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올/암모니아 8.9:1:0.1)에 의해 정제하여 중간 알데히드 101 mg을 수득하였다. 이 알데히드 (50 mg, 0.22 mmol)를 테트라히드로푸란 (5.0 mL)에 용해시키고, 0 °C에서 테트라히드로푸란 중 리튬 알루미늄 히드라이드의 용액 (1.0 M 용액 1.27 mL)에 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후에, 육조를 제거하고, 용액을 상온에서 30 분 동안 및 환류 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 59 μ l 물, 59 μ l 15% NaOH 및 마지막으로 0.2 mL 물을 첨가하여 켄칭하였다. 현탁액을 20 분 동안 교반하고, 여과하고, 오일로 농축하였다. 이 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올/암모니아 8.9:1:0.1)를 사용하여 정제함으로써 생성물 38 mg (81%)을 부분입체이성질체의 2.5:1 (A:B) 혼합물로 수득하였다.

페어 A: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ

7.11 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.21 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.71 (d, 3H, J = 6 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 152.1, 148.8, 146.47, 140.37 (d, J = 3 Hz), 119.17 (d, J = 6.75 Hz), 114.87, 112.2, 75.6, 60.5, 55.8, 33.3, 15.1. 페어 B: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.11 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.57 (d, 1H, J = 6 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, J = 6 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 151.7, 148.5, 146.47, 140.6 (d, J = 3 Hz), 118.29 (d, J = 6.75 Hz), 114.87, 111.68, 72.7, 60.0, 55.8, 33.3, 13.95. HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ 에 대한 계산치 (M + H): 214.1237; 실측치: 214.1239.

<254>

<255>

파트 D - 1-(4-플루오로-3-히드록시페닐)-1-히드록시-N-메틸프로판-2-아미늄 트리플루오로아세테이트의 제조

<256>

불꽃 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크에 파트 C의 생성물 (30 mg, 0.141 mmol)을 첨가하고, 이를 디클로로메탄 (2.0 mL)에 용해시켰다. 내용물을 -78 °C로 냉각시키고, 보론 트리브로마이드의 용액 (0.353 mL, DCM 중 1.0 M)을 적가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반한 후에, 이를 냉수 (2 mL)를 함유하는 비이커에 붓고, 1 시간 더 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 분별 깔때기에 붓고, 층을 분리하였다. 유기층을 포화 중산탄나트륨으로 세척하고, 2M NaOH (3 $\times$ 5 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 NaOH 용액을 5N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 디클로로메탄 (3 $\times$ 10 mL)으로 추출하였다. 수성층을 동결건조시켜 고체를 수득하였으며, 이를 MeCN/물 혼합물 (10 mL, 1:1)로 분쇄하였다. 이 혼합물을 정제용 HPLC ((페노메넥스 루나 C18(2) 컬럼 10 μ , 21.2 $\times$ 250 mm; 구배: 10% B (10 분), 10-30% B (20 분); 20 mL/분; 이동상 A = 물 중 0.1% TFA 및 B = 90% 물 중 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 20 mg (45%)을 부분입체이성질체의 2:1 (A:B) 혼합물로 수득하였다.

페어 A: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.99 (s, 1H), 8.52 (br, 1H),

7.13 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.3 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.4 (d, 1H, J = 6 Hz), 3.3 (br, 1H), 2.5 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, J = 6.6 Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 149.9, 144.75 (d, J = 12.3 Hz), 137.5, 117.8, 116.2, 115.5, 72.6, 58, 48, 29, 11.9. 페어 B: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.1 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.9 (br t, 1H), 3.21 (br t, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.6 Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 149.3, 144.5 (d, J = 12.3 Hz), 137.3, 116.4, 116.2, 115.5, 69, 58, 48, 30.4, 9.1. HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ 에 대한 계산치 (M + H): 200.1081; 실측치: 200.1081.

<257>

<258>

실시예 12

<259>

노르에피네프린 수송물질 결합 분석

<260>

시험될 억제제를 인큐베이션 버퍼 (50 mM 트리스-HCl, 10% 수크로스, pH 7.4)에 적절하게 희석하여 용해시켰다. 억제제 용액을 마이크로타이터 플레이트 (40 μ l/웰)의 웰에 3벌 첨가하였다. 시험 제제의 각각의 웰 (및 적절한 대조군 웰)을 인간 노르에피네프린 수송물질 (B max = 3.7 pmol 노르에피네프린 수송물질/mg 단백질)을 발현시키는 MDCK 세포막 제제 (막의 22.4 μ g), 및 [^3H]데시프라민 (2 nM, 64.8 Ci/mmol)의 혼합물 (총 부피 0.2 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 얼음 상에서 2 시간 동안 인큐베이션하였다. 96 웰 GF/C 여과 플레이트를 코팅 버퍼 (0.5% 폴리비닐피롤리딘 및 0.1% Tween 20)에 2 시간 동안 실온에서 미리 담가두었다. 미리 담가둔 여과 플레이트를 인큐베이션 버퍼 (6 $\times$ 0.2 mL)로 세척하였다. NET 반응물을 코팅된 여과 플레이트로 옮기고 여과하였다. 여과 플레이트를 빙냉 세척 버퍼 (50 mM 트리스-HCl, 0.9% NaCl, pH 7.4)로 세척하였다 (6 $\times$ 0.2 mL). 플레이트를 밤새 건조시키고, 25 μ l 섬광물질과 잠시 인큐베이션하고, 마이크로 베타 플레이트 판독기에

서 판독하였다.

표 1

실시예 1 내지 11의 NET 친화도

실시예 #	NET 친화도, μM
1	17.94
2	<20
3	1.45
4	7.27
5	4.10
6	102.8
7	20.71
8	5.65
9	4.36
10	1.80
11	54.85

<261>

<262>

실시예 13-15

<263>

[^{18}F] 2-플루오로에틸 토실레이트를 통한 [^{18}F] 플루오르화에 대한 일반적 절차

<264>

파트 A - [^{18}F] 2-플루오로에틸 토실레이트의 제조

<265>

1,000 mCi의 [^{18}F]NaF를 함유하는 MP1 음이온 교환 카트리지를 자동 액체 취급 시스템을 이용하여 25 mL 원추형-바닥 실란화 플라스크로 0.20% 수성 K_2CO_3 (1.0 mL)을 이용하여 용출하였다. 용액을 가열된 $\text{He}(\text{g})$ 의 부드러운 흐름을 적용하여 증발시키고, 진공을 적용하였다. 플라스크의 내용물을 MeCN 0.5 mL로 재구성하고, MeCN을 가열된 $\text{He}(\text{g})$ 로 제거하고, 진공을 적용하여 잔류 H_2O 를 제거하였다 (공비 증류). 별도의 5 mL 원추형-바닥 비튼 (Wheaton)TM 바이알을 이용하여 MeCN (1.0 mL) 중 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자바이시클로[8.8.8]헥사코산 (22.5 mg) (크립토폭스(Kryptofix)TM로 지칭되며, K_{222} 로 약칭함) 및 에틸렌 디-(p-톨루엔 술포네이트) (3.0 mg)의 용액을 제조하였다. 바이알의 성분을 [^{18}F]KF를 함유하는 25 mL 플라스크로 옮기고, 플라스크를 마이크로파 공동 내에 넣고 (모델 520 레조넌스 인스트루먼트(Resonance instruments), Skokie, Illinois), 100 와트의 전압 세팅에서 3 분 동안 마이크로파를 조사하였다. 마이크로파 반응 바이알의 내용물을 음이온 교환 수지를 통해 여과하여 잔류 플루오라이드 이온을 제거하고, 원추형-바닥 5 mL 비튼TM 반응 바이알에 수집하였다.

<266>

파트 B - [^{18}F] 2-플루오로에틸 토실레이트를 통한 [^{18}F] 플루오르화

<267>

파트 A의 생성물을 무수 DMSO (300 μL)에 용해시킨 실시예 8, 실시예 9 또는 실시예 10의 생성물 (4.0 mg)을 함유하는 원추형-바닥 5 mL 비튼TM 반응 용기로 옮겼다. 바이알의 내용물을 85 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분 동안 가열하고, 상온으로 냉각시켰다. 용액을 TFA (1.5 mL)로 처리하고, 30 분 동안 상온에서 교반하였다. 용액을 투명한 25 mL 배-성형 플라스크로 옮기고, H_2O (18.5 mL)로 희석하였다. 배 성형 플라스크의 내용물을 Sep PakTM C18 카트리지를 통해 통과시키고, 카트리지를 H_2O (5.0 mL)로 세정하였다. 원하는 생성물을 카트리지에서부터 MeCN (3.0 mL)와 원추형-바닥 5 mL 비튼TM 바이알로 용출하였다. 생성물 용액을 0.1% 포름산을 함유하는 0-100% ACN의 5.0%/분 구배를 이용하여 2.0 mL/분의 유속에서 페노메닉스 루나 C18(2) 컬럼 (250 $\times$ 10 mm, 5 μ 입자 크기, 100 $\text{\AA}$ 포어 크기)으로 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 13-14 분에 컬럼으로부터 용출하고, 배 성형 플라스크에 수집하였다. 진공하에 부드럽게 가열하여 용매를 증발시켰다. 플라스크의 내용물을 생물학적 실험을 위해 10% 수성 에탄올 용액으로 재구성하였다. 최종 생성물 수율은 약 50 mCi (붕괴 보정되지 않음)였다. 방사 화학 순도 및 붕괴 보정된 방사 화학 수율 데이터를 표 2에 나타내었다. 방사 합성 및 정제 시간을 약 150 분이었다.

표 2

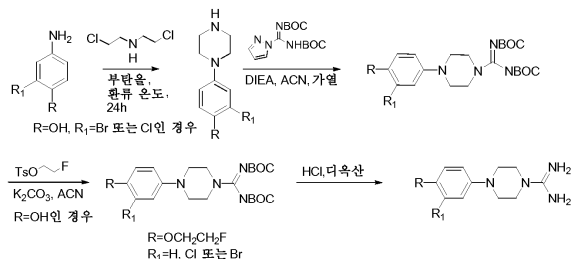
방사화학 수율 및 순도

실시예 #	냉각 실시예 #	방사화학 수율, %	방사화학 순도, %
13	8	7.4	100
14	9	10.0	100
15	10	5.0	100

실시예 16 - 22

플루오로화된 피페라진의 합성

플루오로화된 CAAP 유사체의 일반적 합성

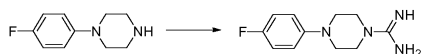


치환된 아닐린을 승온에서 비스(2-클로로에틸)아민으로 알킬화시켜, 페닐 고리 상에 원하는 치환 패턴을 갖는 페닐 피페라진을 수득할 수 있다. 이러한 전환의 수율은 보통 중간 정도에서 낮은 정도이지만 (< 50% 수율), 다양한 페닐 피페라진이 상업적으로 입수가능하다. 구아니딘 모이어티의 도입은 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐-1H-피라졸) 1-카르복사미딘을 사용하여 피페라진 모이어티의 알킬화를 통해 수행하였다. 구아니딘 관능기를 HCl로 탈보호시켜 최종 화합물을 수득하였으며, 이는 플루오로에톡시 모이어티를 함유하지 않는다. R이 플루오로에톡시 모이어티로 정의된 바와 같은 화합물의 경우, 히드록실 전구물질을 플루오로에틸 토실레이트로 알킬화시켜 원하는 치환을 패턴을 수득하였다. 통상적으로, ¹⁸F 화합물은 적절한 이탈기, 예를 들어 토실레이트, 메실레이트, 트리플루오로메탄 술포네이트, 니트로, 트리메틸 암모늄 또는 할라이드의 친핵성 치환으로 만들 수 있다. 별법으로, 시클릭 술포네이트 또는 에폭시드가 또한 이탈기로 사용될 수 있다. 통상적으로, 이들 화합물은 고도로 활성화된, 건조 K18F로 제조되는데, 이는 크리토폭스[2.2.2]와 같은 크립탄드를 첨가하여 "보다 고온"으로 제조된다. 정제는 일반적으로 역상 크로마토그래피 (Sep-Pak)에 의해 염 제거를 통해 이루어진다.

R, R₁ 및 R₂는 H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, 알킬(C₁-C₄), 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, C(O)R₃, CO₂R₃, Im, OCH₂CH₂Im, 및 XIm의 목록로부터 독립적으로 선택된다. Im은 영상화 모이어티이며, ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I 및 ¹³¹I로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. R₃은 R 내지 R₂와 동일한 목록로부터 선택될 수 있다. 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 다시 알킬(C₁-C₄), Im, -(CH₂)_nIm, CO₂H, 할로젠 (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR, CONR₂, SR 또는 NR₂로 치환될 수 있으며, 여기서 R은 수소, 알킬, 아릴 또는 알킬아릴일 수 있다. 생리 조건하에, 본 발명의 구아니딘/아미딘 관능기는 양자화될 수 있으며; 화합물의 상응하는 염이 또한 포함된다 (히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술포네이트, 니트레이트, 알킬/아릴 술포네이트).

실시예 16

4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복시이미다미드의 합성

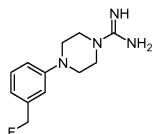


ACN (2 mL) 중 4-(플루오로페닐)피페라진 (100 mg, 0.56 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (106 μ l, 0.61 mmol)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복시이미다미드 히드로클로라이드 (89 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물이 형성되었으며, 이를 여과를 통해 수집하고, ACN으로 세척하여 4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-카르복시이미다미드를 백색 고체 (119 mg, 97% 수율)로 수득하였다.

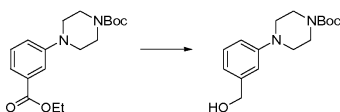
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (br s, 3H), 7.10-6.97 (m, 4H), 3.60 (dd, 4H, $J=5.3, 4.7$ Hz), 3.14 (dd, 4H, $J=5.4, 4.7$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 157.9 (154.8), 156.3, 147.2, 118.0, 115.5 (115.2), 48.3, 44.7; ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -124.70-124.78 (m, 1F); HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_4$ 에 대한 계산치: 223.13535 실측치 223.1353.

실시예 17

4-(3-(플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르복시미다미드의 합성



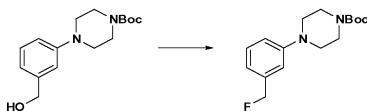
4-(3-히드록시메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



THF (14 mL) 중 4-(3-포르밀-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 5.98 mmol)의 용액에 0 °C에서 LAH (6.0 mL, THF 중 1M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후에, H_2O (239 μl), 15% NaOH (aq., 239 μl) 및 H_2O (718 μl)로 켄칭하였다. 첨가가 완료된 후에, 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 이어서 셀라이트 패드 상에서 여과하였다. 여액의 용매를 진공에서 제거하여 4-(3-히드록시메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 갈색 고체 (1.47 g, 84% 수율)로 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.17 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.91 (br s, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 5.06 (t, 1H, $J=5.80$ Hz), 4.44 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.45 (dd, 4H, $J=5.5, 4.9$ Hz), 3.08 (dd, 4H, $J=5.3, 5.1$ Hz), 1.42 (s, 9H).

tert-부틸 4-(3-(플루오로메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성

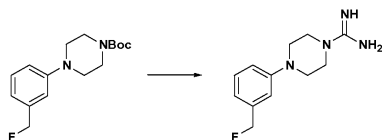


톨루엔 (2 mL) 중 4-(3-히드록시메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.68 mmol), 트리에틸아민 (143 μl , 1.03 mmol), 및 테트라메틸에틸렌디아민 (10 μl , 0.07 mmol)의 용액에 0 °C에서 메탄술포닐 클로라이드 (79 μl , 1.03 mmol)를 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 0 °C에서 40 분 동안 교반하였다. EtOAc (5 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 4-(3-(메탄술포닐옥시메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 갈색 오일로 수득하였다.

비튼 바이알에서, TBAF (268 mg, 1.03 mmol)를 ACN (2.3 mL) 중 조 4-(3-(메탄술포닐옥시메틸-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 용액에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 130 °C로 10 분 동안 가열한 다음, 물 (1.0 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3×5.0 mL)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 tert-부틸 4-(3-(플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 소량의 불순물 (201.3 mg, 100% 조질 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.29-7.24 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.34 (d, $J=48$ Hz, 2H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

<292> 4-(3-(플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드의 합성



<293>

<294> Tert-부틸 4-(3-(플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (201.3 mg, mmol)를 HCl 및 디옥산 (2 mL)의 4.0 M 용액에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 45 분 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 다시 ACN (2 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (22 μ l, 1.51 mmol) 및 1H-피라졸-1-카르복스이미다미드 (110 mg, 0.75 mmol)를 교반 중인 반응 혼합물에 첨가하였다. 다음날, 반응 혼합물을 농축하여 조 오일을 수득하였으며, 이를 페노메넥스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μ , 250 $\times$ 21.2 mm, 구배 방법 0-100% B (14 분), B = 물 중 90% ACN인 경우 개질제로 0.1% TFA를 사용하고, A = 물인 경우 개질제로 0.1% TFA를 사용함)을 사용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC에 의해 정제하여 4-(3-(플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드를 백색 고체 (42.7 mg, 4 단계에 걸쳐 23% 단리 수율)로 단리하였다.

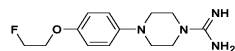
¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.58 (br s, 3H), 7.28 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.01 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 5.35 (d, 2H, J = 47.9 Hz), 3.58 (dd, 4H, J = 5.4, 4.9 Hz), 3.26 (dd, 4H, J = 5.4, 4.8 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 156.1, 150.3, 137.1 (136.8), 129.2, 118.8 (118.7), 115.9, 114.9 (114.8), 84.6 (83.4), 47.2, 44.7; HRMS C₁₂H₁₇FN₄에 대한 계산치: 237.15100 실측치 237.1514.

<295>

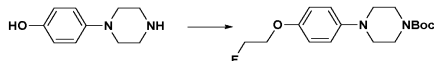
<296> 실시예 18

<297> 4-[4-(2-플루오로-에톡시)-페닐]-피페라진-1-카르복스아미드의 합성



<298>

<299> tert-부틸 4-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성



<300>

<301> 물 (56 mL) 중 4-히드록시페닐피페라진 (2.0 g, 11.22 mmol)의 용액에 NaOH (673 mg, 16.83 mmol)를 첨가한 후에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.7 g, 12.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 여과하여 tert-부틸 4-(4-히드록시페닐)-피페라진-1-카르복실레이트를 황갈색 고체 (3.1 g, 99% 수율)로 수득하고, 이를 물 (50 mL)로 세척하여 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

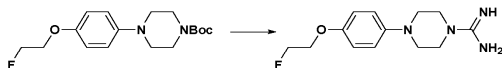
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.79 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 9.1 Hz, $J_{AA'}$ = 2.4 Hz), 6.66 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 9.1 Hz, $J_{BB'}$ = 2.4 Hz), 3.43 (dd, 4H, J = 5.3, 4.9 Hz), 2.88 (dd, 4H, J = 5.2, 5.1 Hz), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 153.8, 151.4, 144.0, 118.5, 115.4, 78.8, 50.3, 28.0.

<302>

<303> DMSO (12 mL) 중 tert-부틸 4-(4-히드록시페닐)-피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.59 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (745 mg, 5.39 mmol), 요오드화칼륨 (18 mg, 0.11 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (294 μ l, 3.95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 다음날, 추가량의 탄산칼륨 (745 mg, 5.39 mmol), 1-브로모-2-플루오로에탄 (134 μ l, 1.79 mmol) 및 요오드화칼륨 (18 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 계속 교반하였다. 5 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 $\times$ 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (100 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:4 헥산:EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 백색 고체 (440 mg, 38% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.92-6.84 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.45 (dd, 4H, *J* = 5.2, 5.0 Hz), 2.96 (dd, 4H, *J* = 5.3, 5.0 Hz), 1.42 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -222.04 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 153.8, 152.1, 145.5, 117.9, 115.1, 83.2 (81.1), 78.9, 67.4 (67.2), 49.7, 43.2, 28.0; HRMS C₁₇H₂₅FN₂O₃에 대한 계산치 : 325.19220 실측치 325.19230.

4-[4-(2-플루오로-에톡시)-페닐]-피페라진-1-카르복사미드의 합성



디옥산 중 4.0M HCl (7 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (440 mg, 1.36 mmol)의 용액을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 침전물이 형성되었으며, 이를 여과에 의해 수집하고, 디옥산으로 세척하여 원하는 생성물을 백색 분말로 수득하였다. 조 물질을 0-100%B (4 분) 방법 (%B = 90% ACN 중 0.1% TFA)을 이용하여 정제용 HPLC에서 정제하였다. 순수 분획을 수집하고, 밤새 동결건조시켜 1-(4-(2-플루오로에틸)페닐)-피페라진을 백색 케이크 TFA 염 (362 mg, 79% 수율)으로 수득하였다.

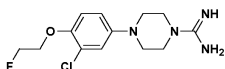
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (br s, 1H), 6.97-6.87 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 1H); 3.22 (s, 8H) ¹⁹F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -222.07 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): 152.5, 144.5, 118.0, 115.2, 83.3 (81.1), 67.4 (67.2), 46.7, 42.8; HRMS C₁₂H₁₇FN₂O에 대한 계산치 : 225.13977 실측치: 225.13961.

ACN (1 mL) 중 1-(4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진 (50 mg, 0.15 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (59 μl, 0.34 mmol)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복사이미다미드 (25 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, LC-MS로 모니터링하였다. 이어서, 침전물을 여과하고, ACN으로 세척하여 원하는 생성물을 백색 고체 (33.8 mg, 58% 수율)로 수득하였다.

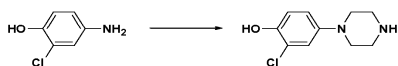
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55 (br s, 3H), 6.95-6.86 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.57 (dd, 4H, *J* = 5.2, 4.9 Hz), 3.09 (dd, 4H, *J* = 5.1, 5.0 Hz); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -222.037 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 156.0, 152.2, 144.9, 119.2, 115.1, 82.2 (81.1), 67.4 (67.2), 48.9, 44.9; HRMS C₁₂H₁₇FN₂O에 대한 계산치 : 267.16157 실측치 267.16146.

실시예 19

4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복사이미다미드의 합성



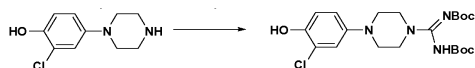
4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복사이미다미드의 합성



n-부탄올 (2 mL) 중 4-아미노-2-클로로페놀 (1.0 g, 6.97 mmol)의 용액에 비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드 (1.2 g, 6.97 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 환류 온도에서 60 시간 동안 가열하였다. 고체 Na₂CO₃ (740 mg, 6.97 mmol)을 고온 반응 혼합물에 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 계속 교반하였다. 7 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2-클로로-4-(피페라진-1-일)페놀을 여과를 통해 수집하였다. 보라색 고체를 헵탄으로 세척한 후에, 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 진행시켰다 (554 mg, 37% 수율).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.95 (dd, 1H, *J* = 2.8, 1.9 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 3.16 (m, 4H).

tert-부틸 (4-(3-클로로-4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트의 합성

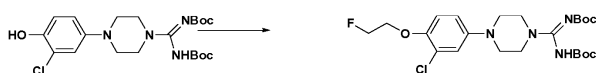


DMF (3 mL) 중 2-클로로-4-(피페라진-1-일)페놀 (200 mg, 0.94 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (180 μ l, 1.03 mmol)의 용액에 tert-부틸 (1H-피라졸-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (321 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3 $\times$ 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 20 $\rightarrow$ 100% EtOAc의 구배)로 정제하여 tert-부틸 (4-(3-클로로-4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트를 오일로 수득하였으며, 이를 정치시켜 결정화시켰다 (186 mg, 43% 수율).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ

9.61 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.86 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 3.50 (dd, 4H, J = 5.2, 4.3 Hz), 2.99 (dd, 4H, J = 5.0, 4.8 Hz), 1.42 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 159.7, 151.2, 150.8, 146.6, 144.5, 119.8, 117.9, 116.9, 116.7, 80.1, 77.1, 49.2, 45.3, 27.9 (2C); HRMS C₂₁H₃₁ClN₄O₅에 대한 계산치 : 455.20557 실측치 455.20573.

tert-부틸 (4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트의 합성



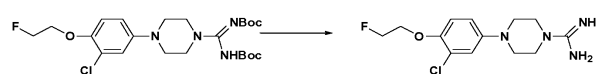
DMSO (4 mL) 중 Tert-부틸 (4-(3-클로로-4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (182 mg, 0.40 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (83 mg, 0.60 mmol), 요오드화칼륨 (3 mg, 0.02 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (33 μ l, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 4.5 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc (4 $\times$ 20 mL)로 추출하고, 모든 합한 유기층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다.

조 물질을 페노메닉스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μ , 250 $\times$ 21.2 mm, 구배 방법 40-80% B (20 분), B = 물 중 90% ACN인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용하고, A = 물인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용함)을 이용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC를 통해 정제하여 tert-부틸 (4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트를 백색 고체 (28.8 mg, 회수된 출발 물질을 기준으로 12% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.62 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.51 (dd, 4H, J = 6.1, 4.1 Hz), 3.08 (dd, 4H, J = 5.1, 4.8 Hz), 1.42 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -222.03 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 159.7, 151.2, 150.7, 147.1, 145.9, 122.3, 117.9, 115.7, 115.6, 82.1 (81.6), 80.1, 77.1, 68.8 (68.7), 48.6, 45.1, 27.9 (2C) 소수의 회전 이성질체 집단이 또한 관찰가능함; HRMS C₂₃H₃₄ClFNO₅에 대한 계산치 : 501.22745 실측치 501.2272.

4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복시이미다미드의 합성



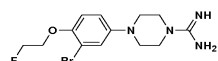
Tert-부틸 (4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (26 mg, 0.05 mmol)를 디옥산 중 4.0 M HCl 용액 (0.5 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 농축하여 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 페노메닉스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μ , 250 $\times$ 21.2 mm, 구배 방법 0-100% B (14 분), B = 물 중 90% ACN인 경우 개질제로 0.1% TFA를 사용하고, A = 물인 경우 개질제로 0.1%

TFA를 사용함)을 이용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC를 통해 정제하여 4-(3-클로로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복시이미다미드를 백색 고체 (22 mg)로 수득하였다.

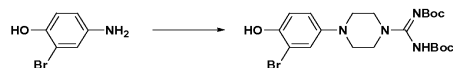
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.53 (br s, 3H), 7.09 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J=9.1, 2.9$ Hz), 4.80 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.55 (dd, 4H, $J=5.1, 4.9$ Hz), 3.14 (dd, 4H, $J=5.6, 4.4$ Hz); ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -222.03 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 155.9, 147.2, 145.5, 122.3, 117.9, 115.8, 115.5, 82.7 (81.6), 68.8 (68.7), 48.1, 44.7; HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$ 에 대한 계산치 : 301.12259
실측치 301.1225.

실시예 20

4-(3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복시이미다미드의 합성



tert-부틸 (4-(3-브로모-4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트의 합성



n-부탄올 (5 mL) 중 4-아미노-2-브로모페놀 (1.0 g, 5.32 mmol)의 용액에 비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드 (949 mg, 5.32 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 환류 온도에서 60 시간 동안 가열하였다. 고체 Na_2CO_3 (564 mg, 5.32 mmol)을 고온 반응 혼합물에 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 계속 교반하였다. 7 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2-브로모-4-(피페라진-1-일)페놀을 여과를 통해 수집하였다. 보라색 고체를 헵탄으로 세척한 후에, 추가로 정제하지 다음 단계로 진행시켰다.

DMF (6 mL) 중 2-브로모-4-(피페라진-1-일)페놀 (500 mg, 1.95 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (373 μL , 2.14 mmol)의 용액에 tert-부틸 (1H-피라졸-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (664 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 45 분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 $\times$ 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% $\rightarrow$ 100% EtOAc의 구배)로 정제하여 tert-부틸 (4-(3-브로모-4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트를 백색 발포체 (171 mg, 40% 수율)로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.64, (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.84 (br s, 2H), 3.49 (dd, 4H, $J=5.0, 4.4$ Hz), 2.99 (dd, 4H, $J=4.5, 4.3$ Hz), 1.44 – 1.37 (m, 18H); ^{13}C (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 159.5, 151.2, 150.8, 147.7, 144.7, 120.8, 117.5, 116.6, 109.5, 80.1, 77.1, 49.3, 45.3, 27.9 (2C); 소수의 회전 이성질체 집단이 또한 관찰가능함; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_5$ 에 대한 계산치 : 499.15506 실측치 499.15446.

tert-부틸 (4-(3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트의 합성



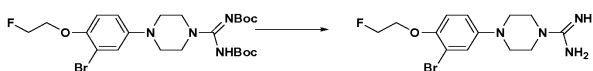
DMSO (2.2 mL) 중 tert-부틸 (4-(3-브로모-4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (110 mg, 0.22 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (46 mg, 0.33 mmol), 요오드화칼륨 (2 mg, 0.01 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (18 μL , 0.24 mmol)을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 50 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 6 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc (4 $\times$ 20 mL)로 추출하고, 모든 합한 유기층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다.

조 물질을 페노메닉스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μ , 250 $\times$ 21.2 mm, 구배 방법 40-80% B (20 분), B = 물 중 90%

ACN인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용하고, A = 물인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용함)을 사용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 (4-(3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트를 백색 고체 (19 mg, 15% 수율)로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.91-6.82 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.79 (dd, 4H, J = 4.7, 4.6 Hz), 3.08 (dd, 4H, J = 4.5, 4.6 Hz), 1.49 (s, 18H); ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -222.03 (m, 1F); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 152.6, 150.9, 150.2, 145.6, 122.9, 117.6, 115.8, 113.8, 85.0, 82.5 (81.3), 69.6 (69.4), 50.3, 49.3, 27.8; HRMS C₂₃H₃₄BrFN₄O₅에 대한 계산치 : 501.22745 실측치 501.2272.

4-(3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드의 합성

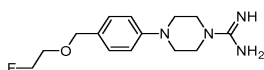


Tert-부틸 (4-(3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (26 mg, 0.044 mmol)를 디옥산 중 HCl의 4.0 M 용액 (0.6 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 농축하고, 페노메넥스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μ , 250 $\times$ 21.2 mm, 구배 방법 40-80% B (20 분), B = 물 중 90% ACN인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용하고 A = 물인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용함)을 사용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC에 의해 정제하여 4-(3-브로모-4-(2-플루오로에톡시)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드를 백색 고체 (7.4 mg, 44% 수율)로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (br s, 3H), 7.22 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.00 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.52 (dd, 4H, J = 5.4, 4.6 Hz), 3.12 (dd, 4H, J = 5.3, 4.9 Hz); ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -222.03 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 156.7, 148.2, 145.9, 120.8, 116.5, 115.2, 111.9, 82.7 (81.6), 68.9 (68.8), 48.3, 44.4; HRMS C₁₃H₁₈BrFN₄O에 대한 계산치 : 301.12259 실측치 301.1225.

실시예 21

4-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드의 합성



tert-부틸 4-(4-(히드록시메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

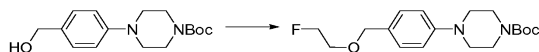


에테르 (17 mL) 및 THF (3 mL) 중 tert-부틸 4-(4-포르밀페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.44 mmol)의 냉각된 (0 $^{\circ}\text{C}$) 용액에 고체 리튬 보로하이드라이드 (38 mg, 1.72 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반한 후에 1 N HCl로 켄칭하여 pH = 7에 도달하도록 하였다. 생성된 유기층을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하여 tert-부틸 4-(4-(히드록시메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 오렌지색 고체 (1 g)로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.61 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 3.59 (dd, 4H, J = 5.3, 5.1 Hz), 3.14 (dd, 4H, J = 5.2, 5.0 Hz), 1.49 (m, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 154.94, 151.11, 132.92, 128.59, 116.84, 80.14, 65.24, 49.66, 43.48, 28.64; 소수의 회전 이성질체 집단이 또한 관찰가능함; HRMS C₁₆H₂₄N₂O₃에 대한 계산치 : 293.185969 실측치 293.18590.

<355> tert-부틸 4-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

<356>



<357>

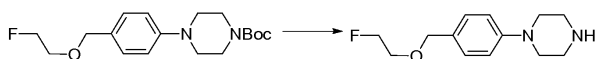
THF (1 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(히드록시메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.34 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (135 mg, 0.51 mmol), 2-플루오로에탄올 (24 μ l, 0.41 mmol) 및 디이소프로필아조디카르복실레이트 (99 μ l, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc (2 $\times$ 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0% 내지 100% EtOAc의 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 오일 (26 mg, 22% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.65 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.58 (dd, 4H, J = 6.0, 3.0 Hz), 3.13 (dd, 4H, J = 6.0, 3.0 Hz), 1.49 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -223.01 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 154.7, 150.9, 129.4, 129.2, 116.5, 84.3 (82.0), 79.9, 73.0, 68.8 (68.7), 49.3, 44.0, 28.4; HRMS C₁₈H₂₇FN₂O₅에 대한 계산치 : 339.20785 실측치 339.20790.

<358>

<359> 1-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)-페닐)피페라진 히드로클로라이드의 합성

<360>



<361>

Tert-부틸 4-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.29 mmol)를 디옥산 중 HCl의 4.0M 용액 (1 mL)에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 1 시간 후에, 1-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)-페닐)피페라진 히드로클로라이드를 여과에 의해 백색 고체 (74 mg, 91% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.45 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.61 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (dd, 4H, J = 5.5, 4.9 Hz), 3.22 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -221.40 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO): δ 148.5, 130.7, 128.9, 116.4, 84.0 (82.0), 71.7, 68.7 (68.6), 46.0, 42.2; HRMS C₁₃H₁₉FN₂O에 대한 계산치 : 239.15542 실측치 239.15540.

<362>

<363> 4-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드의 합성

<364>



<365>

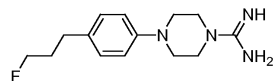
DMF (1 mL) 중 1-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)-페닐)피페라진 히드로클로라이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (67 μ l, 0.38 mmol)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복스이미다미드 히드로클로라이드 (29 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 농축하여 조 오일을 수득하였으며, 이를 페노메넥스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μ , 250 $\times$ 21.2 mm, 구배 방법 15-55% B (20 분), B = 물 중 90% ACN인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용하고 A = 물인 경우 개질제로 0.1% 포름산을 사용함)을 사용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC에 의해 정제하여 4-(4-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드를 백색 고체 (20 mg, 회수된 출발 물질을 기준으로 41% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.58 (br s, 4H), 7.211 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.61 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.58 (dd, 4H, J = 4.2, 3.9 Hz), 3.22 (m, 5H); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -221.39 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 156.1, 149.8, 128.9, 115.4, 84.1 (81.9), 71.8, 68.6 (68.4), 47.5, 44.7; HRMS C₁₄H₂₁FN₄O에 대한 계산치 : 281.177216 실측치 281.17720.

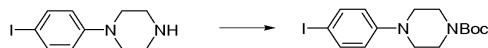
<366>

실시예 22

4-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진-1-카르복시이미다미드의 합성



tert-부틸 4-(4-요오도페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성



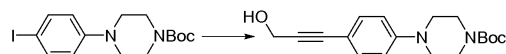
물 (15 mL) 중 4-요오도페닐피페라진 히드로클로라이드 (1.0 g, 3.08 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (246 mg, 6.16 mmol)을 첨가한 후에, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (740 mg, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 여과하여 tert-부틸 4-(4-요오도페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 황갈색 고체 (1.1 g, 92% 수율)로 수득하였으며, 이를 물 (50 mL)로 세척하고, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.68 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 3.57 (dd, 4H, $J=5.2, 5.0$ Hz), 3.11 (dd, 4H, $J=4.9, 4.9$ Hz), 1.49 (s, 9H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 151.1, 138.1, 118.8, 82.3, 80.2, 67.3, 49.2,

28.7; HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_5$ 에 대한 계산치 : 389.07205 실측치 389.07165.

tert-부틸 4-(4-(3-히드록시프로프-1-이닐)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성



DEA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(4-요오도페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.515 mmol), 트리페닐포스핀 (1.4 mg, 0.005 mmol) 및 팔라듐 클로라이드 (0.5 mg, 0.003 mmol)의 슬러리에 DMF (400 μl) 및 요오드화구리 (1 mg, 0.005 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 다음날, 반응 혼합물을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 방법 헥산 중 0%-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(4-(3-히드록시프로프-1-이닐)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 황색 고체 (92 mg, 회수된 출발 물질을 기준으로 75% 수율)로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 4.48 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.57 (dd, 4H, $J=5.5, 4.9$ Hz), 3.18 (dd, 4H, $J=5.4, 5.0$ Hz), 1.87 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 154.7, 150.9, 132.8, 115.5, 113.1, 85.9, 80.0, 51.7, 48.4, 44.8, 28.4; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 계산치 : 317.18597 실측치 317.1861.

tert-부틸 4-(4-(3-히드록시프로필)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성



EtOH (253 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(3-히드록시프로프-1-이닐)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (3.2 g, 10.11 mmol)의 용액에 EtOAc (200) 및 Pd/C (탄소상 10% mol, 3.2 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 psi의 H_2 atm.에서 밤새 진탕시켰다. 다음날, 촉매를 셀라이트 패드 상에서의 여과를 통해 반응 혼합물로부터 제거하고, 여액을 농축하여 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 방법 헥산 중 0%-100% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(4-(3-히드록시프로필)페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 회백색 고체 (2.3 g, 71% 수율)로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.67 (br t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.58 (dd, 4H, $J = 5.2, 5.1$ Hz), 3.09 (dd, 4H, $J = 5.2, 5.0$ Hz), 2.65 (dd, 2H, $J = 8.0, 7.4$ Hz), 1.87 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 149.7, 133.9, 129.3, 117.1, 80.1, 62.4, 49.9, 44.1, 34.5, 31.3, 28.6; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 계산치 : 321.21727 실측치 321.2174.

tert-부틸 4-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성



DCM (1.0 mL) 중 테옥소플루오르 (152 μl , 0.69 mmol)의 용액에 -78°C 에서 DCM (1.0 mL)에 용해된 tert-부틸 4-(4-(3-히드록시프로필)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.625 mmol)를 첨가하였다. 0°C 에서 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하고, DCM (2×5 mL)으로 추출하였다. 모든 합한 유기층을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc의 0%-100% 구배)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (78 mg, 회수된 출발 물질을 기준으로 46%)를 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.53 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.38 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.59 (dd, 4H, $J = 5.3, 5.1$ Hz), 3.10 (dd, 4H, $J = 5.2, 5.0$ Hz), 2.68 (dd, 2H, $J = 8.1, 7.2$ Hz), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -220.02 (m, 1F); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 149.8, 133.2, 129.4, 117.1, 84.5 (82.3), 80.1, 49.9, 43.9, 32.5 (32.2), 30.6 (30.5), 28.65; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치 : 323.212933 실측치 323.21320.

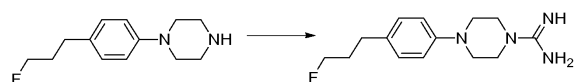
1-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진의 합성



Tert-부틸 4-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (78 mg, 0.24 mmol)를 디옥산 중 HCl의 4.0M 용액 (3 mL)에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 1 시간 후에, 1-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진 히드로클로라이드를 여과를 통해 백색 고체 (63 mg)로 수집하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.58 (br s, 2H), 9.38 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.49 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.34 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.40 (dd, 4H, $J = 5.5, 4.7$ Hz), 3.22 (br s, 4H), 2.59 (dd, 2H, $J = 8.1, 6.3$ Hz), 1.98-1.80 (m, 2H); ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -217.98 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 147.3, 133.6, 128.9, 116.71, 83.6 (82.5), 46.2, 42.2, 31.5 (31.4), 29.7 (29.6); HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2$ 에 대한 계산치 : 223.160503 실측치 223.16060.

4-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드의 합성



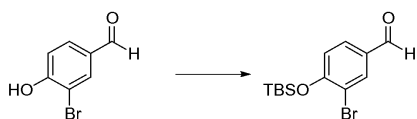
DMF (1 mL) 중 1-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진 히드로클로라이드 (50 mg, 0.22 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (82 μl , 0.47 mmol)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복스이미다미드 히드로클로라이드 (36 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 9 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 페노메넥스 루나 C-18(2) 컬럼 (10 μm , 250×21.2 mm, 구배 방법 15-55% B (40 분), B = 물 중 90% ACN인 경우 개질제로 0.1% TFA를 사용하고, A = 물인 경우에 개질제로 0.1% TFA를 사용함)을 사용하여 20 mL/분의 유속으로 HPLC에 의해 정제하여 4-(4-(3-플루오로프로필)페닐)피페라진-1-카르복스이미다미드를 백색 고체 (36 mg, 42% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.53 (br s, 3H), 7.09 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 6.92 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 4.50 (t, 1H, *J*=6.0 Hz), 4.34 (t, 1H, *J*=6.0 Hz), 3.57 (dd, 4H, *J*=5.3, 4.8 Hz), 3.17 (dd, 4H, *J*=5.2, 4.9 Hz), 2.58 (dd, 2H, *J*=8.1, 6.4 Hz), 1.98-1.80 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, DMSO-d₆): δ -217.97 (m, 1F); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ 156.1, 148.5, 132.1, 128.8, 116.2, 83.6 (82.5), 47.8, 44.8, 31.7 (31.6), 29.7 (29.6); HRMS C₁₄H₂₁FN₄에 대한 계산치: 265.18230
실측치 265.18240.

실시예 23 및 24

N-[3-브로모-4-(3-플루오로-프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드 및 N-[3-브로모-4-(3-[¹⁸F]플루오로프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드의 합성

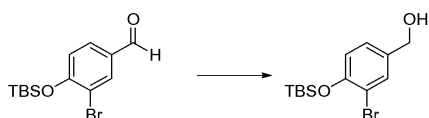
파트 A - 3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-벤즈알데히드의 합성



DMF (35.5 mL)에 용해된 3-브로모-4-히드록시-벤즈알데히드 (7.14 g, 35.52 mmol)의 용액에 이미다졸 (5.80 g, 85.24 mmol) 및 TBDMS-Cl (6.42 g, 42.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반한 후에, 물 (50 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-벤즈알데히드를 황색 오일 (5.13 g, 46 % 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.83 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H), 0.28 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 189.8, 158.3, 135.5, 131.5, 130.5, 120.2, 116.6, 25.8, 18.6, -4.0.

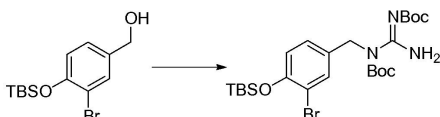
파트 B - [3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-메탄올의 합성



MeOH (16.5 mL)에 용해된 3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-벤즈알데히드 (5.13 g, 16.33 mmol)의 냉각된 (0 °C) 용액에 Na₂BH₄ (0.309 g, 8.17 mmol)를 나누어 첨가하였다. 모든 환원제가 첨가되면, 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후에 물 (15 mL)로 킨칭하였다. MeOH를 진공에서 제거하고, DCM (20 mL)을 나머지 조 반응 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 DCM (3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 조 오일을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 [3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-메탄올을 무색 오일 (4.22 g, 82 % 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.55 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*=3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.26 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 152.4, 135.3, 132.5, 127.3, 120.5, 115.6, 64.6, 26.0, 18.6, -4.0.

파트 C - 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)-[3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-벤질]-구아니딘의 합성

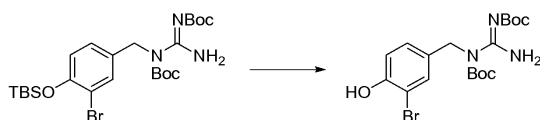


<406> THF (98.4 mL)에 용해된 [3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-메탄올 (3.11 g, 9.84 mmol)의 용액에 PPh₃ (3.87 g, 14.76 mmol), 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)구아니딘 (3.83 g, 11.81) 및 DIAD (2.86 mL, 14.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후에 진공에서 농축하였다. 생성된 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (4:1 헥산:EtOAc)로 정제하여 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)-[3-브로모-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-벤질]-구아니딘 (5.14 g, 94% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.48 (br s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.12 (dd, J= 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.55 (s, 9H) ¹.34 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.24 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 155.0, 151.8, 133.3, 133.0, 127.7, 120.2, 115.0, 84.6, 46.8, 28.5, 28.1, 26.0, 18.6, -4.0.

<407>

<408> **파트 D - 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)-[3-브로모-4-히드록시-벤질]-의 합성**



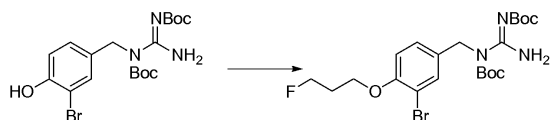
<409>

<410> THF (92.2 mL)에 용해된 AA (5.14 g, 9.22 mmol)의 용액에 TBAF (1M THF 용액의 18.56 mL, 18.46 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 실온에서 20 분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (4:1 헥산:EtOAc)로 정제하여 백색 고체 (3.52 g, 88% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.48 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (dd, J= 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 1.52 (s, 9H) 1.42 (s, 9H).

<411>

<412> **파트 E - 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)-[3-브로모-4-(3-플루오로-프로폭시)-벤질]-구아니딘**



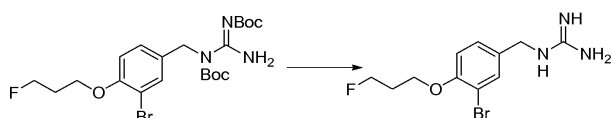
<413>

<414> DMF (7 mL)에 용해된 페놀 (300 mg, 0.677 mmol)의 용액에 1-브로모-3-플루오로 프로판 (123.16 mg, 0.880 mmol) 및 K₂CO₃ (140.3 mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 2.5 시간 동안 가열한 후에, 물 (10 mL)로 쉐킷하였다. 수성층을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)-[3-브로모-4-(3-플루오로-프로폭시)-벤질]-구아니딘 (208.5 mg, 61% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.43 (br s, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.54 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) 1.42 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 155.0, 154.4, 133.2, 128.1, 113.2, 111.9, 81.4 (80.3), 65.0 (64.9), 46.8, 30.7 (30.5), 28.5, 28.0; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ -222.68 (m, 1F).

<415>

<416> **파트 F - 실시예 23 - N-[3-브로모-4-(3-플루오로-프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드의 합성**



<417>

<418> 디옥산 중 4N HCl (6 mL) 중 1,3-비스(tert-부톡시-카르보닐)-[3-브로모-4-(3-플루오로-프로폭시)-벤질]-구아니딘 (250.6 mg, 50 mmol)의 용액을 50 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (4 mL) 및 ACN (1 mL)로 희석하고, 동결건조시켜 N-[3-브로모-4-(3-플루오로-프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드를 백색 고체

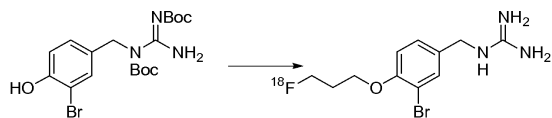
(169.1 mg, 99% 수율)로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 600

MHz): δ 8.03 (br t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.15 (d, J= 9 Hz, 1H), 4.72 (t, J= 6 Hz, 1H), 4.56 (t, J= 6Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.15 (t, J= 6Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H).

<419>

<420> **파트 G - 실시예 24 - N-[3-브로모-4-(3-[¹⁸F]플루오로프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드의 합성**



<421>

<422> 아세트니트릴 (0.7 mL)에 용해된 페놀 (3 mg, 6.77 μmol)의 용액에 3-[¹⁸F]플루오로프로필 톨루엔술포네이트 (350μCi) 및 K₂CO₃ (1.40mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 45 분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 부분적 진공하에 따뜻한 질소 흐름에서 증발시켰다. 디옥산 중 4N HCl (1.0 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C로 15 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 (C-18) 카트리지에 놓인 물 (15 mL)로 희석하였다. 증류수로 컬럼을 세척하여 염을 제거하고, 화합물을 순수한 아세트니트릴 (2.0 mL)로 용출하였다. 분취액을 역상 HPLC에 의해 정제하여 순수 N- [3 -브로모-4-(3-[¹⁸F] 플루오로프로폭시)-벤질]-구아니딘 히드로클로라이드의 약 10 mCi 샘플을 수득하였다.

<423>

실시예 25 - 동물 제제

<424>

수컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트 (300-500 g, 타코닉(Taconic)), 수컷 뉴질랜드 토끼 (3-4 kg, 코반스(Covance)) 및 수컷 비-인간 영장류 (NHP, 시노몰로구스 원숭이 2-4 kg)를 동물 관리 기관 및 사용 위원회에 따라 본 연구에 사용하였다. 조직 생물학적 분포 및 영상화 연구에서, 래트를 나트륨 펜토바르비탈 (50 mg/kg, i.p.)로 마취시키고, 약물 주사를 위해 좌 대퇴 정맥에 PE50 관으로 캐놀라를 주입하였다. 토끼를 아세프로마진 (0.75 mg/kg i.m.)으로 미리 진정시킨 후에, 케타민 (40 mg/kg, i.m.) 및 자일라진 (8 mg/kg, i.m.)으로 마취시켰다. 약물 주사를 위해 귀 변연 정맥에 캐놀라를 주입하였다. NHP를 아세프로마진 (0.3 mg/kg, i.m.) 및 케타민 (10 mg/kg, i.m.)으로 마취시키고, 경구 관을 삽입하고, 이소플루란 (0.4-1.5%)으로 유지시켰다. 약물 주사를 위해 다리의 복재 정맥에 캐놀라를 주입하였다. 필요시 추가의 마취제를 투여하였다.

<425>

래트 및 토끼에서의 조직 생물학적 분포

<426>

마취 및 정맥 캐놀라 주입 후에, 각각의 동물에서 ¹⁸F 표지된 제제를 정맥 카테터를 통해 볼루스 주사하였다. 주사 후에 래트 및 토끼를 안락사시키고, 혈액, 심장, 폐, 간, 비장, 신장, 대퇴부 및 근육 샘플을 수집하였다. 모든 샘플을 칭량하고, 방사성에 대해 계수하였다 (발락 비자드(Wallac Wizard) 1480, 퍼킨엘머 라이프(PerkinElmer Life) 및 어날리티컬 사이언시즈(Analytical Sciences), Shelton, CT). 각각의 동물에 투여된 활성의 순수한 양은 주사기 및 정맥 카테터에 남아있는 활성을 빼고 계산하였다. 각각의 제제의 조직 흡수는 조직 1 g 당 주사된 투여량% (%ID/g)로 결정하였다.

<427>

동물에서의 심장 PET 영상화

<428>

마취된 래트, 토끼 및 NHP에서 심장 PET 영상화를 수행하였다. 각각의 동물 을 마취시키고, 영상화제 주입을 위한 정맥 카테터를 설치하였다. 이어서, 동물을 심장 영상화에 사용되는 마이크PET 카메라 (Focus220, CTI 몰레큘라 이미징, 인크.(Molecular Imaging, Inc.), Knoxville, TN)에 놓았다. 표지된 제제를 정맥내 주사하고, 동물을 120 분까지 영상화하였다.

<429>

영상 재구성 및 분석

<430>

영상을 포착한 후에, 여과후 역 투사 알고리즘을 이용하는 95 횡단 슬라이스로 256×256 화소의 매트릭스에서 재구성하고, 붐과 보정하였다 (마이크로PET 매니저 및 ASIPro, CTI 몰레큘라 이미징, 인크. Knoxville, TN). 화소 크기는 0.47 mm였으며, 슬라이스 두께는 0.80 mm였다. 영상을 심장 축에 대해 다시 배향시킨 후에, 일련의 단층 촬영 심장 영상 프레임들 5 내지 125 분 동안 10분 마다 생성시켰다.

<431>

도 1 및 2는 본 발명에 따른 심장 스캐닝으로부터 유래된 영상을 나타낸다.

<432> 상기 명세서에 언급된 모든 공개공보 및 특허는 본원에 참고로 포함된다. 본 발명은 특정 바람직한 실시양태와 관련하여 기재되어 있으나, 청구되는 본 발명이 이러한 특정 실시양태로 부당하게 제한되어서는 안 되는 것으로 이해되어야 한다. 실제로, 본 발명을 수행하기 위해 기재된 방식의 다양한 변형이 관련 분야의 숙련자에게 명백하며, 하기 청구 범위 내에 포함된다.

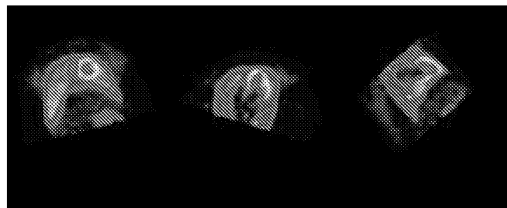
도면의 간단한 설명

<56> 도 1은 본 발명의 실시양태에 따른 비-인간 영장류에서의 대표적인 심장 단축 및 장축 영상의 제1 시리즈이다.

<57> 도 21은 발명의 다른 실시양태에 따른 비-인간 영장류에서의 대표적인 심장 단축 및 장축 영상의 제2 시리즈이다.

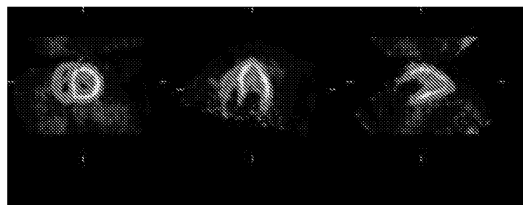
도면

도면1



비-인간 영장류에서 RP 1190-18을 사용한 대표적인 심장 단축 및 장축 영상
이들 영상은 주사후 40 내지 60분 동안 획득하였으며, 붕괴 보정되었다.
삼근은 폐에서 상대적으로 높은 활성을 갖는 것으로 정의된다

도면2



비-인간 영장류에서 RP 1195-18을 사용한 대표적인 심장 단축 및 장축 영상
이들 영상은 주사후 40 내지 60분 동안 획득하였으며, 붕괴 보정되었다.
삼근은 최소의 백그라운드 폐 및 간 간섭을 갖는 것으로 명확히 정의된다.