



- (51) 국제특허분류:
C08F 28/02 (2006.01) A61K 51/00 (2006.01)
C08F 8/34 (2006.01) C08F 2/38 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/009571
- (22) 국제출원일: 2011년 12월 13일 (13.12.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0127934 2010년 12월 14일 (14.12.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **서강대학교산업협력단 (INDUSTRY-UNIVERSITY CO-OPERATION FOUNDATION SOGANG UNIVERSITY)** [KR/KR]; 서울 마포구 신수동 1 서강대학교, 121-742 Seoul (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **지대윤 (CHI, Dae-Yoon)** [KR/KR]; 서울 용산구 이촌동 407 한가람아파트 215-804, 140-030 Seoul (KR). **이병세 (LEE, Byoung-Se)** [KR/KR]; 서울 용산구 원효로 4 가 산호아파트 C 동 409 호, 140-767 Seoul (KR). **이재학 (LEE, Jae-Hak)** [KR/KR]; 인천 부평구 부개동 497-1 상우보람아파트 102-1203, 403-726 Incheon (KR). **추소영 (CHU, So-Young)** [KR/KR]; 서울 마포구 신수동 89-29, 201 호,

121-110 Seoul (KR). **정운정 (JUNG, Woon-Jung)** [KR/KR]; 서울 광진구 구의 2 동 33-78 102 호, 143-817 Seoul (KR). **권혜림 (KWON, Hye-Rim)** [KR/KR]; 인천 서구 마전동 685-4 영진아파트 102 동 1302 호, 404-821 Incheon (KR).

(74) 대리인: **특허법인다울 (DAWOOL PATENT AND LAW FIRM)**; 서울 강남구 봉은사로 224 혜전빌딩 5 층, 135-913 Seoul (KR).

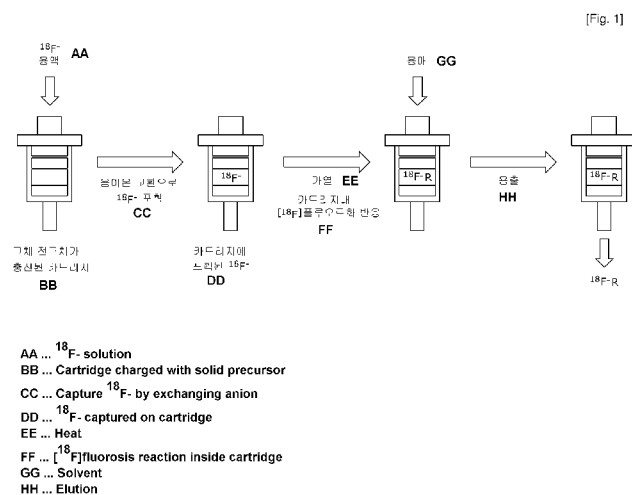
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PRECURSOR COMPOUND CONNECTED TO SOLID SUPPORT FOR MANUFACTURING 18F RADIOPHARMACEUTICAL, METHOD FOR MANUFACTURING SAME, AND APPLICATION THEREOF

(54) 발명의 명칭 : 18F 방사성의약품 제조를 위한 고체 지지체에 연결된 전구체 화합물, 이의 제조방법 및 응용



(57) Abstract: The present invention relates to a solid precursor in the form of an organic salt, the solid precursor having a solid support, a method for manufacturing same, and an application thereof. The solid precursor of the present invention enables omission of the [^{18}F]fluoride refining process using additional cartridge, and the use of excessive phase-transfer catalyst, and can easily remove remaining substance after reaction through the solid support inside the precursor. The solid precursor of the present invention is very appropriate for an automated synthesis device as an all-in-one system that can carry out overall process of [^{18}F]fluorosis reaction, when used by charging in a cartridge.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를
별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 고체 지지체를 포함하는 유기염 형태의 고체 전구체 및 이의 제조방법과 응용에 관한 것이다. 본 발명의 고체 전구체는 별도의 카트리지를 이용한 $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드 정제 과정과 과량의 상전이 촉매 사용을 생략할 수 있고, 전구체 내 고체 지지체에 의해 반응 후 남은 물질의 제거가 용이하다. 본 발명의 고체 전구체를 카트리지에 충전하여 사용할 경우, $[^{18}\text{F}]$ 플루오르화 반응의 전반적인 과정을 수행할 수 있는 올인원(all-in-one) 시스템으로 자동화 합성 장치에 매우 적합하다.

명세서

발명의 명칭: ^{18}F 방사성의약품 제조를 위한 고체 지지체에 연결된 전구체 화합물, 이의 제조방법 및 응용

기술분야

- [1] 본 발명은 양전자방출 단층촬영술에 사용하는 F-18이 표지된 ^{18}F 방사성의약품의 제조를 위한 새로운 전구체 및 제조방법과 응용에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 양전자방출 단층촬영술 (Positron Emission Tomography, PET)은 양전자를 방출하는 동위원소가 표지된 방사선추적자를 이용하여 인체를 실시간 영상화하는 핵의학 분자영상 기법이다. 양전자방출 단층촬영술은 질병 초기에 일어나는 인체내 생화학적, 생리학적 변화를 효과적으로 검출할 수 있어 의료영상 시장에서 가장 가파른 성장세를 보이고 있다. 싸이클로트론이나 체너레이터로부터 얻을 수 있는 여러가지 양전자방출 핵종 중 F-18(반감기 = 110분)이 가장 많이 연구 및 응용되고 있다.
- [3] F-18을 유기화합물에 표지하는 방법은 크게 친전자성 치환반응과 친핵성 치환반응으로 나눌 수 있으며, 비방사능(specific activity)이 높은 ^{18}F 플루오라이드 음이온을 사용하는 친핵성 치환반응이 선호되고 있다. 다른 친핵체들에 비해 ^{18}F 플루오라이드 친핵체는 반응성이 낮기 때문에 비교적 높은 온도에서 표지반응이 수행되고, 상대적으로 많은 양의 전구체 화합물을 필요로 한다. 여기서 전구체란 ^{18}F 플루오라이드가 친핵성 공격을 할 수 있는 이탈기를 갖는 화합물 즉, F-18 표지 화합물에서 F-18 대신 이탈기를 갖는 화합물을 말한다. 싸이클로트론에서 생산되는 ^{18}F 플루오라이드는 금속염 형태로 $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 녹여 있는 상태로 제공되며 ^{18}F 플루오라이드를 정제하고 과량의 수분을 제거하기 위해 음이온 교환수지가 들어있는 카트리지를 사용한다. ^{18}F 플루오라이드 수용액을 카트리지에 흘려주면 ^{18}F 플루오라이드만 포획되고 나머지 금속염과 수분은 제거된다. ^{18}F 플루오라이드가 포획된 카트리지로부터 적당한 전해질 용액을 사용하여 ^{18}F 플루오라이드 용액을 용출한다. 용출된 ^{18}F 플루오라이드 용액은 많은 수분이 남아있기 때문에 수분을 제거해주는 과정이 요구되며 보통 15-20분의 시간이 소요된다. F-18의 반감기가 110분임을 감안하면, 이러한 수분 제거 과정은 약 10% 정도의 방사선량의 감소를 가져온다.
- [4] ^{18}F 플루오라이드의 반응성을 높여주기 위해 다양한 상전이 촉매 (phase transfer catalyst)가 사용되어 왔다. 현재 가장 많이 사용되는 것은 크립토픽스[2.2.2] (Kryptofix[2.2.2])이다. 크립토픽스는 상업적으로 이용가능하나 매우 고가이며 높은 독성을 갖는 단점이 있다. 또한, F-18의 반감기가 짧은다는 특징 때문에 표지반응이 빠르게 수행되어야 고수율의 ^{18}F

F]방사성의약품 제조가 가능하다. 빠른 표지반응을 위해 일반적으로 과량의 전구체를 사용하게 되지만, 사용된 과량의 전구체는 표지반응 후 부생성물들과 함께 불순물로 남게 된다. 따라서 [^{18}F]방사성의약품의 정제과정을 복잡하게 하거나 정제 후 [^{18}F]방사성의약품의 순도를 낮추는 결과를 야기시킬 수 있다.

- [5] 반응 후 부생성물과 남아있는 전구체를 효과적으로 제거하기 위해, 전구체의 설포네이트 이탈기의 구조를 변형시킨 몇 가지 방법들이 개발되었다.
- [6] 먼저, 설포닐 클로라이드 작용기가 있는 비용해성 고분자를 이용하여 고분자에 지지된 퍼플루오로알킬 설포네이트 전구체를 합성하고, 반응 후 여과를 통해 쉽게 제거한 내용의 연구가 보고되었다(WO 2005/012319 A1; L. J. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 941-944, 2007). 그러나, 퍼플루오로알칸 설포닐 클로라이드 작용기가 있는 비용해성 고분자는 제조가 매우 복잡하고, 각 단계별 고분자의 분석자료가 미미하여 재현이 어려운 단점이 있다. 또한, 반응 후 대부분의 화합물이 부반응에 의해 용액상으로 떨어져 나가므로 원래 목적과는 달리 화합물 분리에 대한 효과가 없다.
- [7] 현재까지 F-18 표지반응을 위한 고분자는 1) [^{18}F]플루오라이드를 금속염 수용액으로부터 정제할 때 사용하는 음이온 교환수지와 2) 고분자 형태의 전구체로 개발되어 사용되었다. 각각의 경우, 고분자의 구조 및 사용 목적은 서로 독립적이다.
- [8] 본 연구자들은 분자내 친핵성 치환반응을 유도하는 유기염을 갖는 전구체 연구에서 착안하여 고체 지지체에 연결된 유기염을 갖는 고체 전구체를 개발하고 이것이 [^{18}F]플루오라이드 수용액에서 [^{18}F]플루오라이드를 정제할 수 있을 뿐만 아니라 유기염이 분자내 상전이 촉매로 작용하여 on-resin 혹은 on-cartridge [^{18}F]플루오르화 반응을 수행할 수 있음을 확인한 후 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

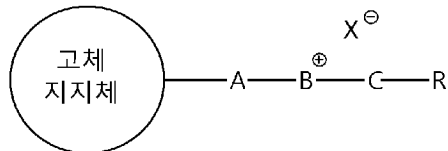
기술적 과제

- [9] 본 발명의 목적은 [^{18}F]방사성의약품 제조에 사용되는 고체 전구체 화합물을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 다른 목적은 상기 고체 전구체의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 고체 전구체가 충전된 [^{18}F]플루오르화 반응용 카트리지를 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 고체 전구체가 충전된 카트리지를 이용하여 [^{18}F]방사성의약품을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 고체 전구체 화합물을 제공한다.
- [14] [화학식 1]

[15]



[16]

상기 화학식 1에서, 고체 지지체, A, B, C, R 및 X는 명세서에서 정의한 바와 같다.

[17]

[18]

또한, 본 발명에 따른 고체 전구체의 제조방법은 광범위하게는 하기 제법 1 내지 5로 정의할 수 있다.

[19]

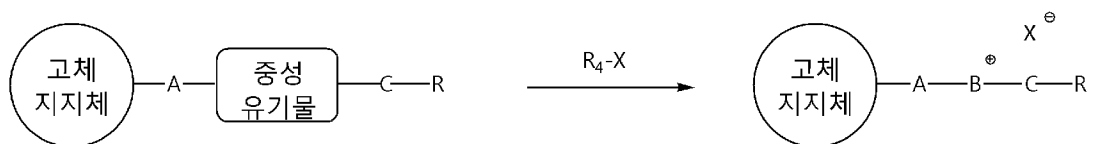
[20]

(1) 제법 1은 전구체를 포함하는 고체 화합물을 알킬화 시약과 반응시켜 화학식 1의 고체 전구체를 제조하는 방법이다.

[21]

제법 1:

[22]



1

[23]

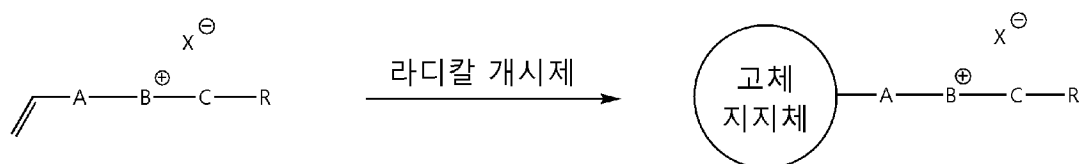
[24]

(2) 제법 2는 유기염을 포함하는 전구체 단량체로부터 라디칼 개시제를 이용하여 화학식 1의 고체 전구체를 제조하는 방법이다.

[25]

제법 2:

[26]



1

[27]

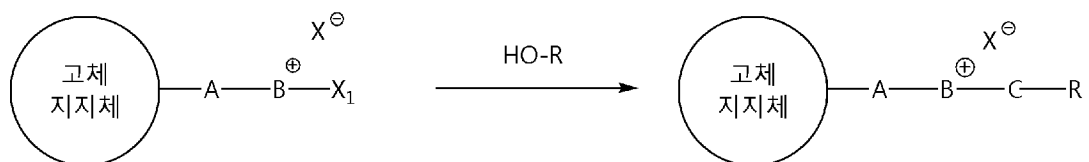
[28]

(3) 제법 3은 이탈기를 갖는 고체 화합물과 전구체를 포함하는 알코올 화합물 (HO-R)과 반응시켜 화학식 1의 고체 전구체를 제조하는 방법이다.

[29]

제법 3:

[30]



1

[31]

상기 제법 3에서 화학식 1의 C는 산소이다.

[32]

[33]

(4) 제법 4는 이탈기를 갖는 고체 화합물과 전구체를 포함하는 중성 유기물을 반응시켜 화학식 1의 고체 전구체를 제조하는 방법이다.

[34]

제법 4:

[35]

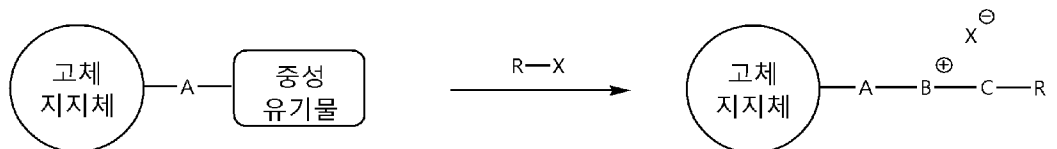


[36]

[37] (5) 제법 5는 중성 유기물을 포함하는 고체 화합물과 이탈기를 포함하는 전구체를 반응시켜 화학식 1의 고체 전구체를 제조하는 방법이다.

[38] 제법 5:

[39]



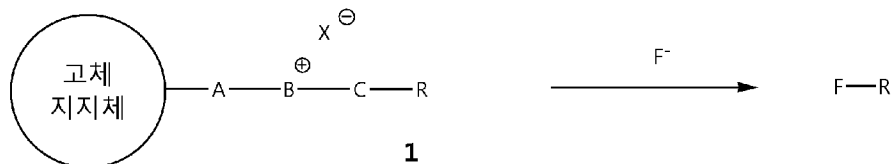
[40]

[41] 나아가, 본 발명은 하기 제법 6으로 표시되는 바와 같이,

[42] 상기 화학식 1의 고체 전구체를 이용하여 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응시키는 단계를 포함하는 [^{18}F]방사성의약품의 제조방법을 제공한다.

[43] 제법 6:

[44]



[45] 상기 제법 6에서 고체 지지체, A, B, C, R 및 X는 명세서에서 정의한 바와 같고, F는 ^{18}F 이다.

[46]

[47] 더 나아가, 본 발명은 화학식 1의 고체 전구체가 충전된 카트리지를 제공한다.

[48]

[49] 더 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 고체 전구체가 충전된 카트리지를 이용하여 [^{18}F]플루오라이드 용액으로부터 [^{18}F]플루오라이드 이온을 포획하는 단계(단계 1); [^{18}F]플루오라이드 이온이 포획된 카트리지를 가열하여 카트리지내에서 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응시키는 단계(단계 2); 및 생성된 [^{18}F]방사성의약품을 용매를 이용하여 용출 및 여과하는 단계를 포함하는 [^{18}F]방사성의약품의 제조방법을 제공한다. 이때, 본 발명은 화학식 1의 고체 전구체가 충전된 카트리지내 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응 이후 산 또는 염기 조건하에서 탈보호기화하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[50] 본 발명에 따르면, 고체 전구체 내 유기염이 음이온 교환수지의 역할을 하여 [^{18}F]플루오라이드 이온을 이온 교환 방법으로 포획할 수 있어 별도의 카트리지를 이용한 [^{18}F]플루오라이드 정제 과정이 필요없다. 또한 본 발명의 고체 전구체 내

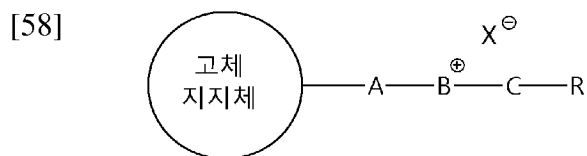
유기염이 상전이 촉매 역할을 하기 때문에 추가적인 과량의 상전이 촉매가 필요 없으며 상전이 촉매 역할을 하는 유기염에 의해 포획되고 활성화된 $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드 이온이 분자내 친핵성 치환반응을 유도하기 때문에 반응속도가 일반적인 분자간 친핵성 치환반응보다 빠르다. 또한, 반응 후 나머지 전구체들은 고분자에 결합되어 있는 상태이기 때문에 쉽게 제거가 가능하다. 본 발명에 따르면, $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드 음이온 포획, 친핵성 $[^{18}\text{F}]$ 플루오르화 반응, 및 정제와 같은 $[^{18}\text{F}]$ 방사성의약품 합성에 관한 전반적인 과정을 동일한 카트리지에서 수행할 수 있기 때문에 $[^{18}\text{F}]$ 방사성의약품의 자동화 합성 과정을 크게 단순화시키는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

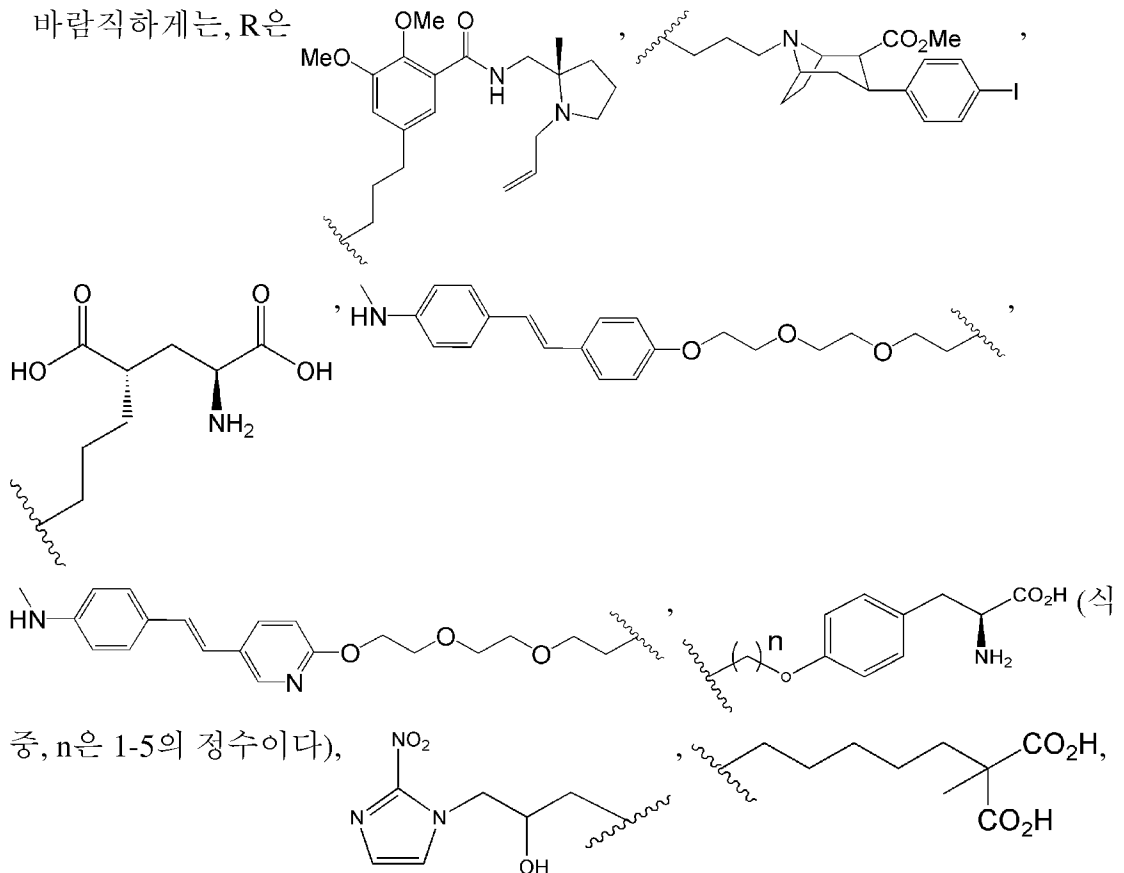
- [51] 도 1은 본 발명에 따른 화학식 1의 고체 전구체가 들어있는 카트리지를 이용한 $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드 음이온 포획 및 카트리지내 $[^{18}\text{F}]$ 플루오르화 반응에 대한 개념도이다.
- [52] 도 2는 본 발명에 따른 화학식 1의 고체 전구체가 $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드 음이온을 포획하고 분자내 $[^{18}\text{F}]$ 플루오르화 반응을 수행하는 개념도이다.
- [53] 도 3은 본 발명에 따른 화학식 1의 고체 전구체가 들어있는 카트리지 및 이의 제조방법에 대한 개념도이다.

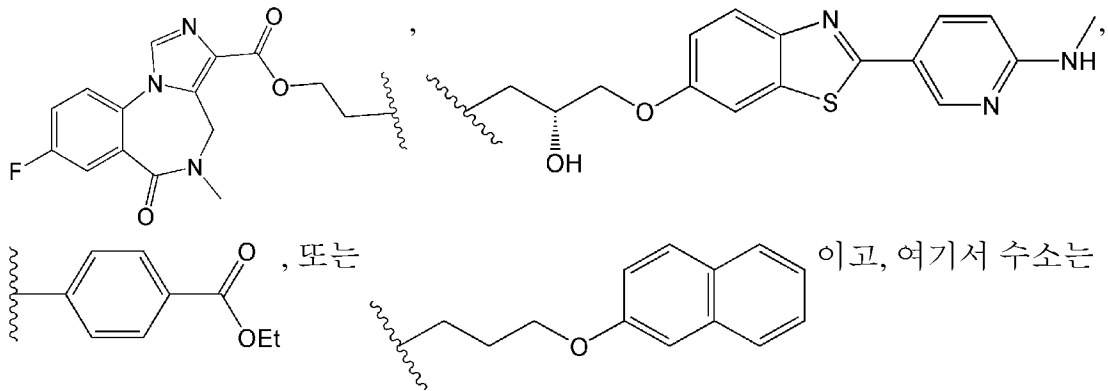
발명의 실시를 위한 형태

- [54] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [55]
- [56] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 고체 전구체를 제공한다.
- [57] [화학식 1]



- [59]
- [60] 상기 화학식 1에서,
- [61] 고체 지지체는 비용해성 유기 고분자 또는 비용해성 무기 산화물이고,
- [62] A는 링커이고,
- [63] B는 유기 양이온이고,
- [64] C는 단일결합, -O-, -D-SO₂-O-이고, 상기 D는 단일결합 또는 C₁₋₃₀의 탄화수소기이고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,
- [65] R은 $[^{18}\text{F}]$ 표지 방사성의약품에서 F-18을 제외한 유기기이고, 상기 유기기 내 수소는 보호기로 치환 또는 비치환되고,
- [66] X는 음이온이다.



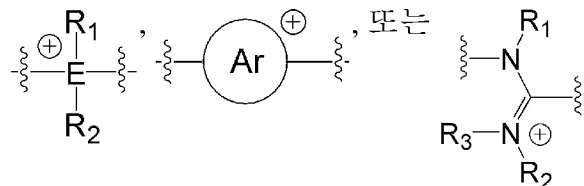


[72]

[73] 바람직하게는, 고체 지지체는 폴리스티렌, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌이민, 폴리메틸렌옥사이드, 셀룰로오스 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비용해성 유기 고분자이거나, 또는 실리카, 산화알루미늄, 산화티타늄 및 제올라이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비용해성 무기산화물이고,

[74] A는 C₁₋₃₀의 탄화수소기이고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,

[75] B는 산소, 질소, 황, 인 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유하고 할로젠으로 치환 또는 비치환되는 C₁-C₁₀₀의 유기 양이온이고, 더 바람직하게는, B는



이고, 여기서 E는 질소 또는 인이고, R₁, R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 상이하며 C₁-C₂₀의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고, Ar은 1 이상의 질소, 질소와 산소, 또는 질소와 황을 함유하는 C₂-C₂₀의 헤테로방향족 양이온(heteroaromatic cation)으로서 하나의 질소 위치에서 링커와 연결되거나 또는 C₁-C₂₀의 탄화수소기로 치환되고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,

[76] R은 C₁-C₁₀₀₀의 탄화수소기이고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,

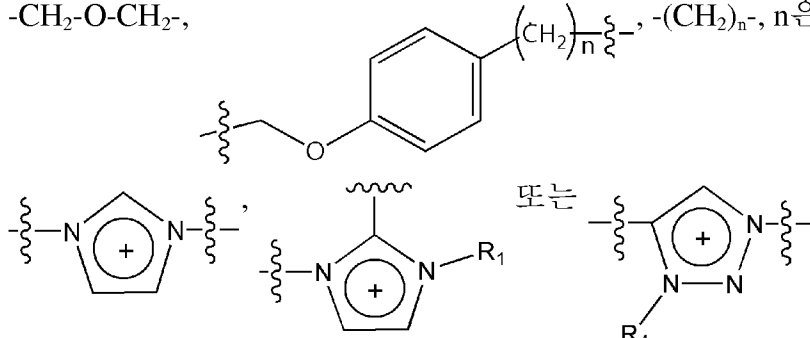
[77] X는 테트라플루오로보레이트(BF₄), 헥사플루오로포스페이트(PF₆),

헥사플루오로안티몬(SbF_6), 비스(트리플루오로메탄)설폰이미드($\text{N}(\text{Tf})_2$),
 니트레이트(NO_3), 소듐 설페이트(NaSO_4), 탄산나트륨(KCO_3),
 중탄산나트륨(HCO_3), 포타슘 포스페이트(KHPO_4 또는 K_2PO_4),
 알칸카르복실레이트($\text{R}'\text{CO}_2$) 또는 알칸설포네이트($\text{R}'\text{SO}_3$)이고, 여기서 R' 는 C_{1-50}
 의 탄화수소기로서, 상기 C_{1-50} 의 탄화수소기는 질소, 산소, 황, 인 및 이들의
 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며,
 할로젠으로 치환 또는 비치환된다.

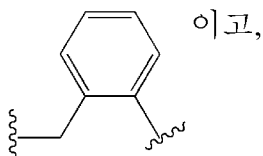
[78]

[79] 더 바람직하게는, 고체 지지체는 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트,
 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌글리콜 및 이들의 혼합물로
 이루어지는 군으로부터 선택되는 비용해성 유기 고분자이고,

[80] A는 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, n 은 1 내지 12이고,

[81] B는 이고, 여기서 R_4
 는 C_1-C_{10} 의 알킬기이고,

[82] C는 단일결합, -O-, $-\text{D}-\text{SO}_2-\text{O}-$ 이고, 상기 D는 $-(\text{CH}_2)_n$ (n 은 1 내지 3임) 또는



[83] X는 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, 또는
 p-니트로벤젠설포네이트이다.

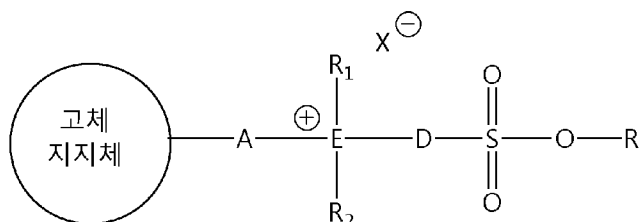
[84]

[85] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 화학식 1로 표시되는 전구체는 하기 화학식으로
 표시되는 전구체일 수 있다.

[86]

[87] [화학식 1-1]

[88]

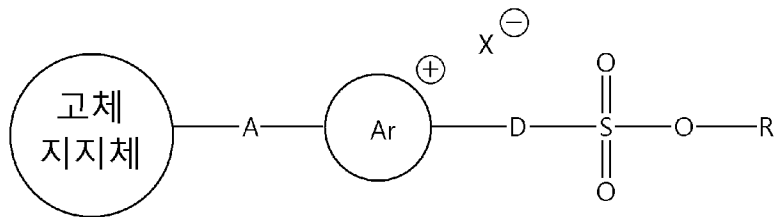


[89] 여기서 고체 지지체, A, D, R, Ar 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

[90]

[91] [화학식 1-2]

[92]

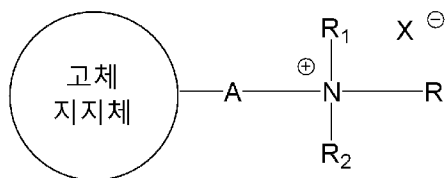


[93] 여기서 고체 지지체, A, D, R, Ar 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

[94]

[95] [화학식 1-3]

[96]

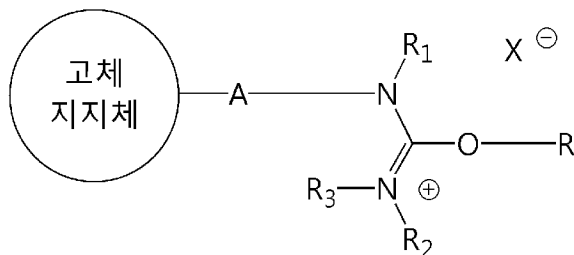


[97] 여기서 고체 지지체, A, R, R₁, R₂ 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

[98]

[99] [화학식 1-4]

[100]



[101] 여기서 고체 지지체, A, R, R₁, R₂, R₃ 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

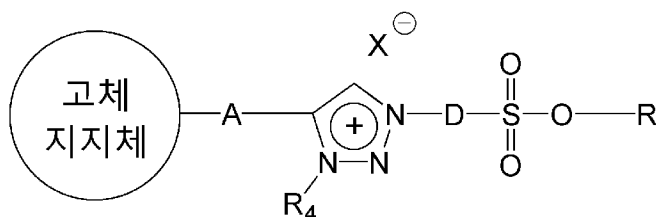
[102]

[103] 특히, 화학식 1-2로 표시되는 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 전구체일 수 있다.

[104]

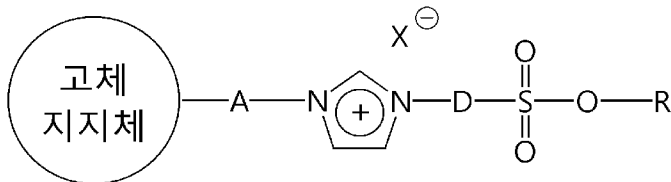
[105] [화학식 1-2a]

[106]



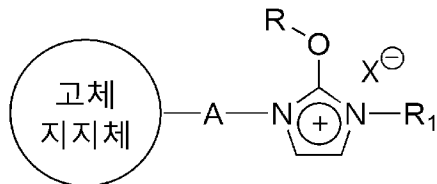
[107] [화학식 1-2b]

[108]



[109] [화학식 1-2c]

[110]



[111]

[112] 화학식 1-2a, 1-2b, 1-2c에서, 고체 지지체, A, D, R, R₁ 및 X는 상기 정의한 바와 같고, R₄는 C₁₋₁₀의 알킬기이다.

[113]

[114] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1 내지 3에 나타난 바와 같이 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체의 제조방법을 제공한다.

[115]

[116] 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

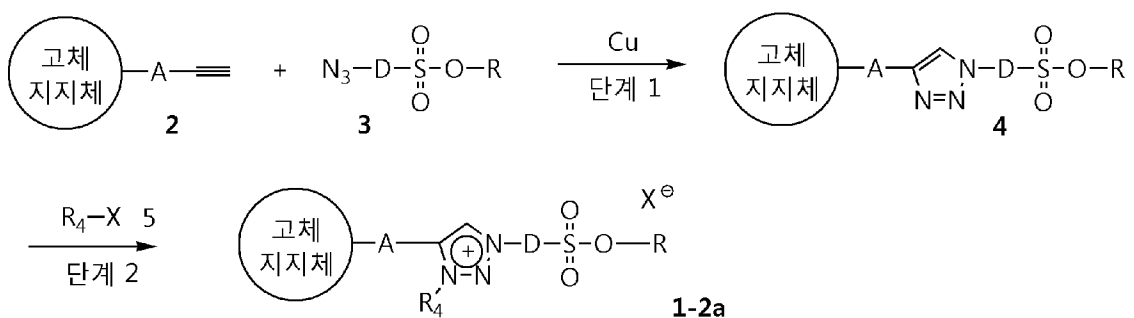
[117] 화학식 2로 표시되는 말단 알킨기를 갖는 고체 지지체와 화학식 3로 표시되는 아지도알칸 설포네이트 화합물의 구리(I)촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 첨가반응을 통해 화학식 4로 표시되는 1,2,3-트리아졸 그룹을 갖는 고체 지지체에 연결된 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[118] 단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 고체 지지체에 연결된 화합물의 1,2,3-트리아졸에 알킬화 반응을 통해 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체의 제조방법을 제공한다.

[119]

[120] [반응식 1]

[121]



[122] 상기 반응식 1에서, 고체 지지체, A, D, X, R 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다.

[123]

[124] 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이,

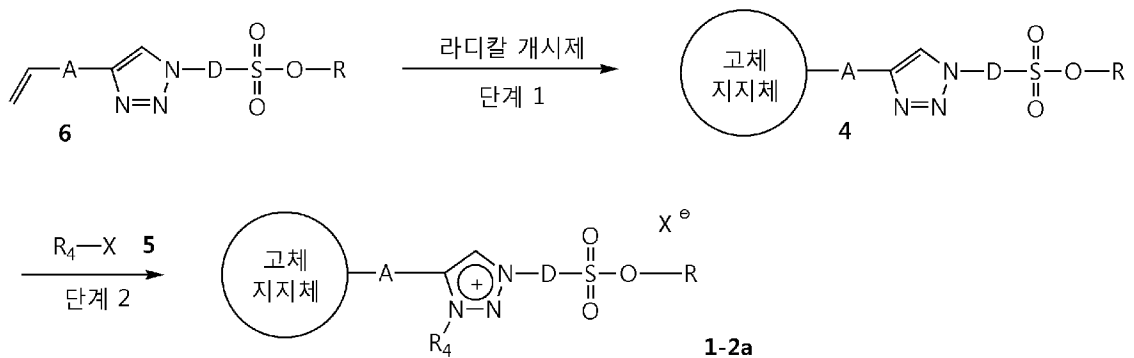
[125] 화학식 6으로 표시되는 1,2,3-트리아졸 설포네이트 화합물을 크로스링커 (cross-linker)와 라디칼 개시제의 존재하에서 라디칼 고분자반응을 시켜 화학식 4로 표시되는 1,2,3-트리아졸 그룹을 갖는 고체 지지체에 연결된 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[126] 단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 고체 지지체에 연결된 화합물의 1,2,3-트리아졸에 알킬화 반응을 통해 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체의 제조방법을 제공한다.

[127]

[128] [반응식 2]

[129]



[130] 상기 반응식 2에서, 고체 지지체, A, D, X, R 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다.

[131]

[132] 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이,

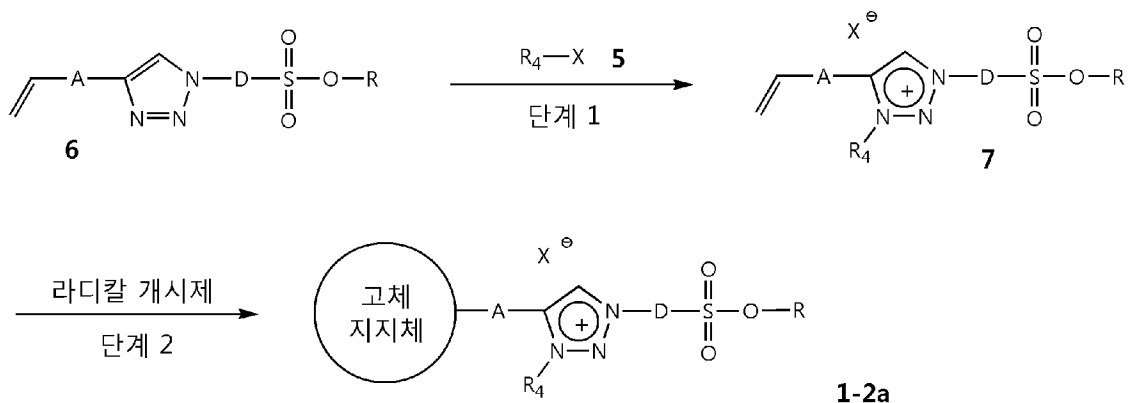
[133] 화학식 6으로 표시되는 1,2,3-트리아졸 설포네이트 화합물에 알킬화 반응을 통해 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 화학식 7로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 1); 및

[134] 단계 1에서 얻은 화학식 7로 표시되는 1,2,3-트리아졸륨 설포네이트 화합물을 크로스링커와 라디칼 개시제의 존재하에서 라디칼 고분자반응을 시켜 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체 화합물의 제조방법을 제공한다.

[135]

[136] [반응식 3]

[137]



[138] 상기 반응식 3에서, 고체 지지체, A, D, X, R 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다.

[139]

[140] 또한, 본 발명은 하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이,

[141] 화학식 8로 표시되는 이미다졸륨 설포네이트 고체 화합물을 산과 반응시켜

화학식 9로 표시되는 이미다졸륨 설포산 고체 화합물을 합성하는 단계(단계 1);

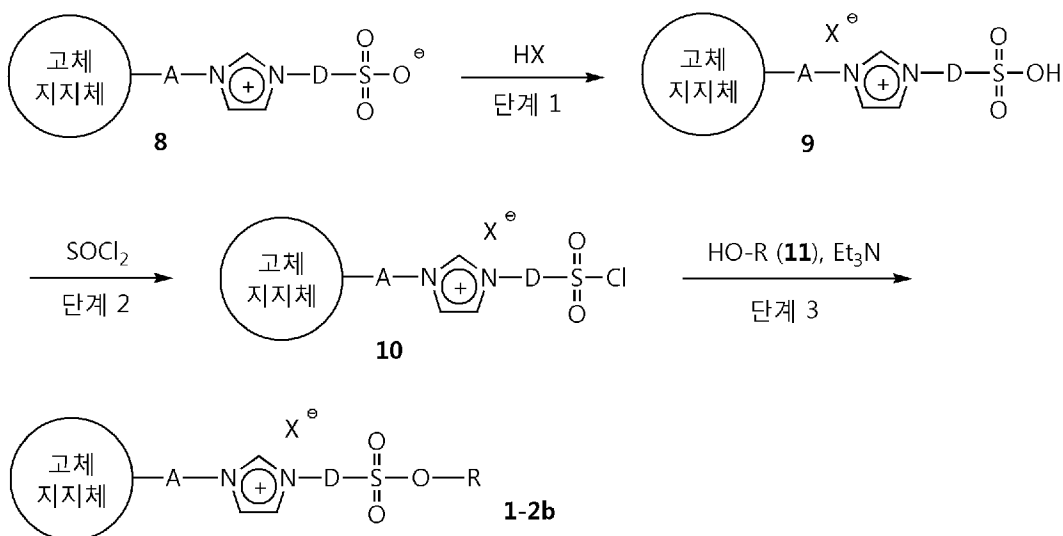
[142] 단계 1에서 얻은 화학식 9로 표시되는 고체 화합물에 티오닐 클로라이드 (SOCl₂)를 처리하여 화학식 10으로 표시되는 이미다졸륨 설포닐 클로라이드 고체 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 및

[143] 단계 2에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 고체 화합물을 화학식 11로 표시되는 알코올 화합물과 반응시켜 이미다졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-2b로 표시되는 고체 전구체 화합물의 제조방법을 제공한다.

[144]

[145] [반응식 4]

[146]



[147] 상기 반응식 4에서, 고체 지지체, A, D, X 및 R은 상기 정의한 바와 같다.

[148]

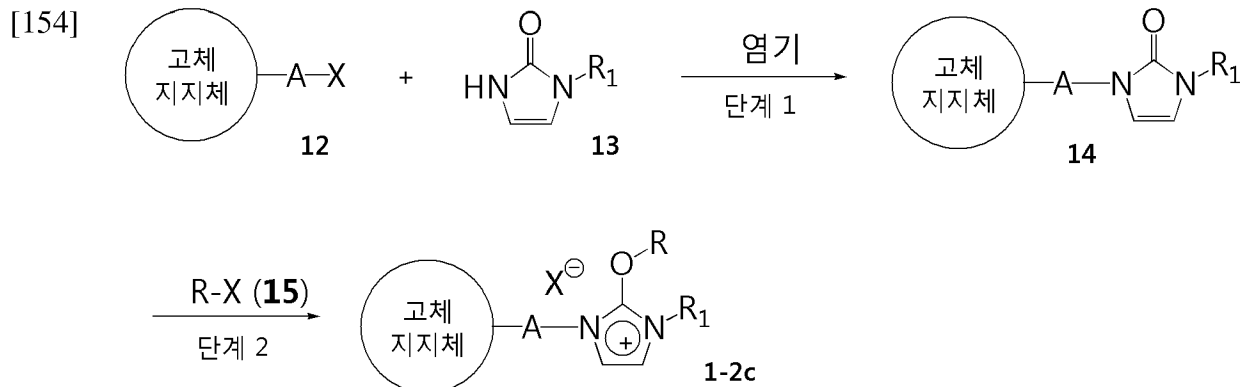
[149] 또한, 본 발명은 하기 반응식 5로 표시되는 바와 같이,

[150] 화학식 12로 표시되는 고체 화합물에 화학식 13으로 표시되는 2-이미다졸론 화합물을 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 14로 표시되는 고체 화합물을 합성하는 단계(단계 1);

[151] 단계 1에서 얻은 화학식 14로 표시되는 고체 화합물에 화학식 15로 표시되는 화합물을 첨가하여 이미다졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2c로 표시되는 고체 전구체 화합물의 제조방법을 제공한다.

[152]

[153] [반응식 5]

[155] 상기 반응식 5에서, 고체 지지체, A, R, R₁ 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

[156]

[157] 또한, 본 발명은 하기 반응식 6으로 나타낸 바와 같이 화학식 1-3으로 표시되는 고체 전구체의 제조방법을 제공한다.

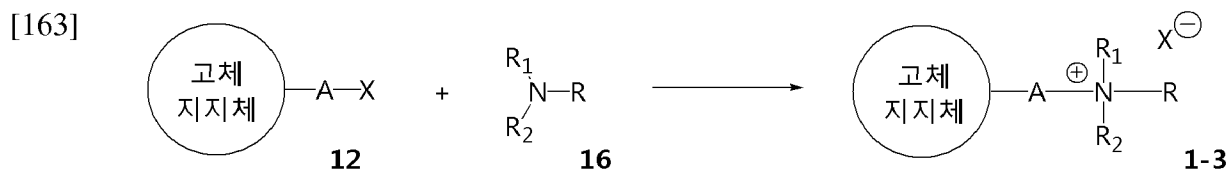
[158]

[159] 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 6으로 표시되는 바와 같이,

[160] 화학식 12로 표시되는 고체 화합물에 화학식 16으로 표시되는 3차 아민을 첨가하여 화학식 1-3의 고체 전구체를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1-3으로 표시되는 고체 전구체 화합물의 제조방법을 제공한다.

[161]

[162] [반응식 6]

[164] 상기 반응식 6에서, 고체 지지체, A, R, R₁, R₂ 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

[165]

[166] 반응식 1 내지 6의 출발물질은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 직접합성한 물질을 사용할 수 있다. 또한, 각 반응에 참여하는 용매는 통상의 기술자가 적절히 선택하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane), 벤젠, 톨루엔, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide), 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *t*-부탄올, 물 및 이들의 혼합용매로부터 선택되는 것을 사용할 수 있다.[167] 또한, 구리 촉매는 CuI, CuBr, CuCl 등의 산화수가 1인 구리 촉매 또는 CuSO₄, Cu(OAc)₂, Cu(NO₃)₂, Cu(OTf)₂, CuO 등의 산화수가 2인 구리 촉매를 사용할 수 있으며, 구리 촉매의 산화수가 1인 경우 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산

이온의 알칼리 금속염, 또는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘, 콜리딘 등과 같은 염기를 추가로 사용할 수 있고, 구리 촉매의 산화수가 2인 경우 소듐 아스코르베이트(sodium ascorbate), 소듐 설파이트(Na_2SO_3), 디티오프레이톨(dithiothreitol) 등과 같은 환원제를 추가로 사용할 수 있다.

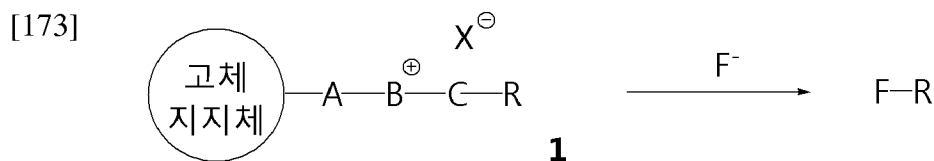
[168] 또한, 라디칼 개시제는 라디칼 고분자합성시 통상적으로 사용하는 것으로 고분자 합성 분야의 통상의 기술자에 널리 알려진 라디칼 개시제를 사용할 수 있다.

[169]

[170] 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 7로 표시되는 바와 같이,

[171] 상기 화학식 1의 고체 전구체를 이용하여 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응시키는 단계를 포함하는 [^{18}F]방사성의약품의 제조방법을 제공한다.

[172] [반응식 7]



[174] 상기 반응식 7에서 고체 지지체, A, B, C, R 및 X는 상기 정의한 바와 같고, F는 ^{18}F 이다.

[175]

[176] 본 발명에 따른 화학식 1의 고체 전구체를 이용한 F-18 표지 방법(반응식 7)은 F-18 표지 분야의 통상의 연구자에게 널리 알려진 반응용기 내에서의 표지방법을 이용하여 수행할 수 있다. 또한, 본 발명에 따는 방법은 카트리지 내에서의 표지방법으로 효과적으로 수행할 수 있다. 구체적으로는, 본 발명에 따른 [^{18}F]방사성의약품 제조방법은 화학식 1로 표시되는 고체 전구체가 충전된 카트리지를 이용하여 [^{18}F]플루오라이드 이온이 녹아있는 용액으로부터 [^{18}F]플루오라이드 이온을 포획하는 단계; [^{18}F]플루오라이드 이온이 포획된 카트리지를 가열하여 카트리지내에서 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응시키는 단계; 및 생성된 [^{18}F]방사성의약품을 용매를 이용하여 용출 및 여과하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 고체 전구체가 충전된 카트리지를 이용하는 [^{18}F]방사성의약품 제조방법 중 하나의 구체예를 도 1에 나타낸다. 이와 같이, 본 발명의 고체 전구체를 사용하는 방법은 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응의 전반적인 과정을 카트리지 내에서 수행할 수 있는 시스템인 바, 자동화 합성 장치에 매우 적합하다.

[177]

[178] 나아가, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 고체 전구체가 충전된 것을 특징으로 하는 [^{18}F]플루오르화 반응용 카트리지를 제공한다. [^{18}F]방사성의약품 제조용 카트리지의 제조방법은 통상의 기술자에게 널리 알려진 사실이므로, 자세한 논의를 생략한다. 참고를 위해, 본 발명에 따른 카트리지에

대한 하나의 구체예를 도 3에 나타낸다.

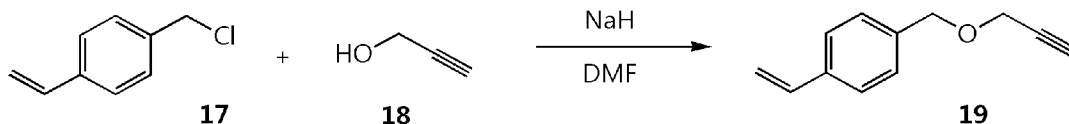
[179]

[180] 이하, 본 발명을 제조예와 실시예에 의해 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[181]

[182] <제조예 1> 4-비닐벤질 프로파질 에테르(**19**)의 제조

[183]



[184]

[185] 질소 하에서 60% 수소화나트륨 (NaH, 2.13 g, 53.22 mmol)이 들어있는 반응용기에 무수 디메틸포름아미드 (150.0 mL)를 넣고 0°C에서 프로파질 알코올 (**18**, 2.48 mL, 42.58 mmol)을 가한 후 30분간 0°C에서 교반시켰다. 4-비닐벤질 클로라이드 (**17**, 5.00 mL, 35.48 mmol)를 서서히 가한 후 0°C부터 상온으로 3 시간 동안 교반한 뒤, 2 N 염산을 가해 반응을 종결시켰다. 에틸아세테이트로 유기화합물을 추출한 후, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 수분을 제거한 다음 컬럼 크로마토그래피 (5% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 4-비닐벤질 프로파질 에테르 (**19**, 4.34 g, 71%)를 얻었다.

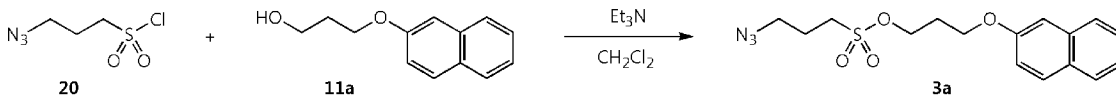
[186] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.49 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 5.78 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 17.8, 10.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)

[187] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 57.3, 71.5, 74.9, 79.9, 114.3, 126.6, 128.6, 136.7, 137.1, 137.5

[188]

[189] <제조예 2> 3-(2-나프톡시)프로필 3-아지도프로판설포네이트(**3a**)의 제조

[190]



[191]

[192] 2-(3-히드록시프로폭시)나프탈렌 (**11a**, 1.00 mg, 4.944 mmol)과 3-아지도프로판설포닐클로라이드 (**20**, 999 mg, 5.439 mmol)를 디클로로메탄 (40 mL)에 녹인 후 트리에틸아민 (0.91 mL, 6.427 mmol)을 0°C에서 서서히 첨가한 다음, 0°C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결시키고, 디클로로메탄으로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 디클로로메탄 용액을 무수

황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피 (40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 3-(2-나프톡시)프로필 3-아지도프로판설포네이트 (**3a**, 1.676 g, 97%)를 얻었다.

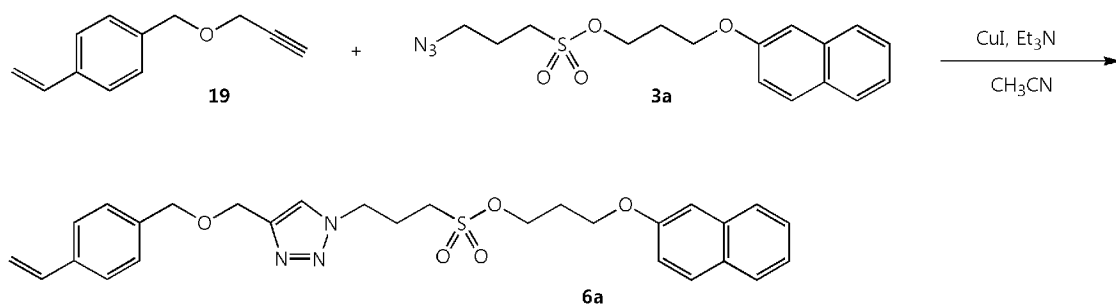
[193] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 (quintet, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H)

[194] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 23.6, 29.3, 47.4, 49.3, 63.3, 67.0, 106.8, 118.8, 124.0, 126.7, 126.9, 127.8, 129.2, 129.7, 134.6, 156.5

[195]

[196] <제조예 3> 화합물 **6a**의 제조

[197]



[198]

[199] 상기 제조예 1에서 얻은 4-비닐벤질 프로파질 에테르 (**19**, 3.00 g, 15.62 mmol)와 상기 제조예 2에서 얻은 아지도 화합물 (**3a**, 6.09 g, 15.62 mmol)을 아세토니트릴 (300 mL)에 잘 용해시키고, 요오드화 구리 (149 mg, 0.781 mmol)과 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.781 mmol)을 차례대로 가한 다음 상온에서 6시간 동안 반응시켰다. 감압하에 아세토니트릴을 제거한 다음 반응 혼합물을 에틸아세테이트에 녹이고 물을 가한 후 유기층을 분리하였다. 물 층을 에틸아세테이트를 이용하여 추출한 후 분리된 유기층을 무수 황산 나트륨으로 처리하고 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적화합물 **6a** (8.36 g, 92%)를 얻었다.

[200] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.27 (quintet, $J = 5.88$ Hz, 2H), 2.43 (quintet, $J = 6.88$ Hz, 5H), 3.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.24 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 17.5, 0.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 7.10-7.13 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 3H)

[201] ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 24.6, 29.3, 47.0, 47.9, 63.3, 63.7, 67.3, 72.6, 106.9, 114.1, 118.8, 123.2, 124.0, 126.5, 126.7, 126.9, 127.8, 128.3, 129.8, 134.6, 136.6, 137.3, 137.5, 145.7, 156.5

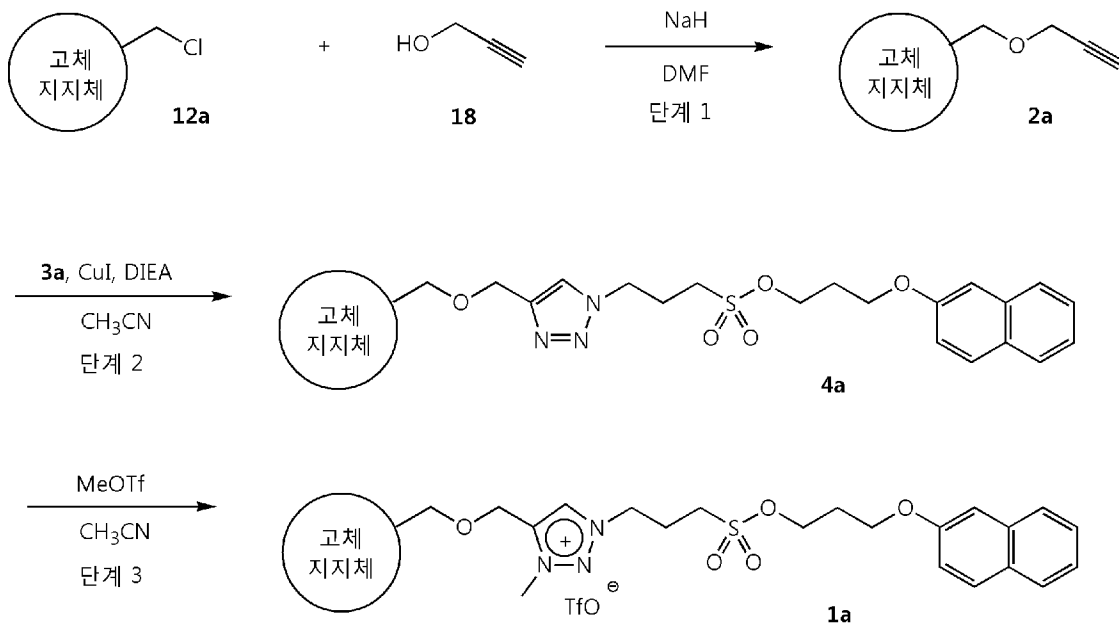
[202]

[203] 이하, 실시예 1 내지 5에서는 본 발명의 범주에 속하는 동일한 화합물을 서로 다른 제조방법으로 제조한다.

[204]

[205] <실시예 1> 고체 전구체 **1a**의 제조

[206]



[207]

[208] 단계 1: 고체 화합물 **2a**의 제조

[209]

질소 하에서 60% 수소화나트륨 (NaH, 5.04 g, 126 mmol)이 들어있는 무수 디메틸포름아미드 (100 mL)에 프로파질 알코올 (**18**, 7.335 mL, 126 mmol)을 조심스럽게 0°C에서 조심스럽게 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반시킨 다음 잘 건조된 4-(클로로메틸)폴리스티렌 (**12a**, 100-200 mesh; Cl 함유량: 4.2 mmol/g, 10.0 g, 42 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 6시간 동안 교반시킨 후 뷰흐너 깔대기를 이용하여 조심스럽게 여과하고 깔대기에 모아진 고분자를 디메틸포름아미드를 이용하여 여러 번 세척하였다. 물, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 아세톤을 이용하여 차례대로 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적 화합물인 프로파질옥시메틸 폴리스티렌 (**2a**, 10.78 g)을 얻었다. 적외선분광기 분석을 통해 3287 cm⁻¹에서 아세틸렌의 피크를 확인하였다.

[210]

[211] 단계 2: 고체 화합물 **4a**의 제조

[212]

상기 단계 1에서 얻은 고분자 **2a** (1.00 g)를 넣은 반응 용기에 아세토니트릴 (10 mL)을 넣고 상기 제조에 2에서 얻은 아지도 화합물 **3a** (2.03 g, 5.82 mmol), 요오드화 구리 (148 mg, 0.78 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.203 mL, 1.17 mmol)을 차례대로 넣은 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고분자를 여과기를 통해 분리하고 아세톤, 메탄올, 10% 트리에틸아민/디클로로메탄, 디클로로메탄, *n*-헥산을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적 화합물인 고분자 **4a** (2.26 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 1.45 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고,

[224] 상기 단계 1에서 얻은 고분자 **2b** (1.70 g)를 넣은 반응 용기에 아세토니트릴 (10 mL)을 넣고 상기 제조예 2에서 얻은 아지도 화합물 **3a** (1.7 g, 4.87 mmol),

요오드화 구리 (124 mg, 0.65 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.17 mL, 0.98 mmol)을 차례대로 넣은 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고분자를 여과기를 통해 분리하고 아세톤, 메탄올, 10% 트리에틸아민/디클로로메탄, 디클로로메탄, *n*-헥산을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적 화합물인 고분자 **4b** (1.82 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.90 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm⁻¹의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[225]

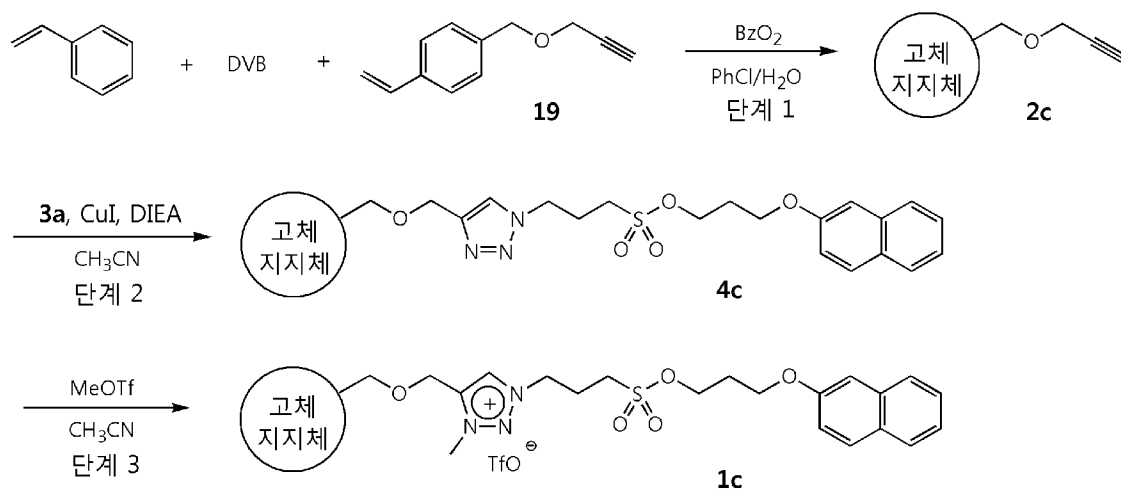
[226] 단계 3: 고체 전구체 **1b**의 제조

[227] 상기 단계 2에서 얻은 고분자 **4b** (1.70 g, 1.53 mmol)가 들어있는 반응용기에 아세토니트릴 (8.0 mL)을 넣은 후 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.495 mL, 4.22 mmol)를 가한 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고분자를 여과기를 통해 여과한 후 아세토니트릴, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 다음 감압하에 건조시켜 목적화합물인 고분자 **1b** (2.06 g)를 얻었다. 적외선분광기 분석 결과 1257, 1164, 1030 cm⁻¹에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[228]

[229] <실시예 3> 고체 전구체 **1c**의 제조

[230]

[231] 단계 1: 고체 화합물 **2c**의 제조

[232] 아카시아 검 (acacia gum, 40 g)과 염화나트륨 (10 g)을 증류수 (1 L)에 잘 녹인 후 셀라이트 (celite)가 잘 다져진 여과기를 이용하여 여과시켰다. 여과액을 메카니컬 교반기가 설치된 용기에 넣고 500-600 r.p.m.의 속도로 빠르게 교반시키며, 상기 제조예 1에서 얻은 4-비닐벤질 프로파질 에테르 (**19**, 13.0 g, 75.5 mmol)과 스티렌 (8.2 g, 78.6 mmol), 디비닐벤젠 (DVB, 12.4 g, 95.5 mmol), 벤조일퍼옥사이드 {(BzO)₂, 3.08 g, 9.55 mmol}가 잘 녹아있는 모노클로로벤젠 (PhCl, 120 mL) 용액을 재빨리 넣어주었다. 약 5분간 500-600 r.p.m.으로 돌려준

뒤 온도를 90°C로 맞춰 서서히 올려주고 교반 속도도 250-300 r.p.m.으로 줄여주었다. 밤새 반응시킨 후 식힌 다음 400 mesh 체를 이용하여 생성된 고분자 레진을 여과시키고, 더운 물을 이용하여 여러 번 세척한 뒤 아세톤을 이용하여 다시 여러 번 세척해 주었다. 고분자 레진을 sohxlet 장치로 옮긴 다음 테트라히드로퓨란 용매로 밤새 가열환류시켜 세척해주었다. 고분자 레진을 sohxlet에서 꺼낸 뒤 *n*-헥산으로 세척하고 감압하에서 건조시켰다. 32.0 g (95%)의 건조된 고분자 레진 **2c**를 50, 100, 200, 400 mesh 체를 이용하여 크기별로 분류하였다. 적외선분광기 분석을 통해 3285 cm⁻¹에서 아세틸렌의 피크를 확인하였다.

[233]

[234] 단계 2: 고체 화합물 **4c**의 제조

[235] 상기 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2c** (1.00 g)를 넣은 반응 용기에 아세토니트릴 (10 mL)을 넣고 상기 제조예 2에서 얻은 아지도 화합물 **3a** (1.57 g, 4.50 mmol), 요오드화 구리 (43 mg, 0.21 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.68 mmol)을 차례대로 넣은 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고분자를 여과기를 통해 분리하고 아세톤, 메탄올, 10% 트리에틸아민/디클로로메탄, 디클로로메탄, *n*-헥산을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적 화합물인 고분자 **4c** (1.82 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 1.23 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3285 cm⁻¹의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[236]

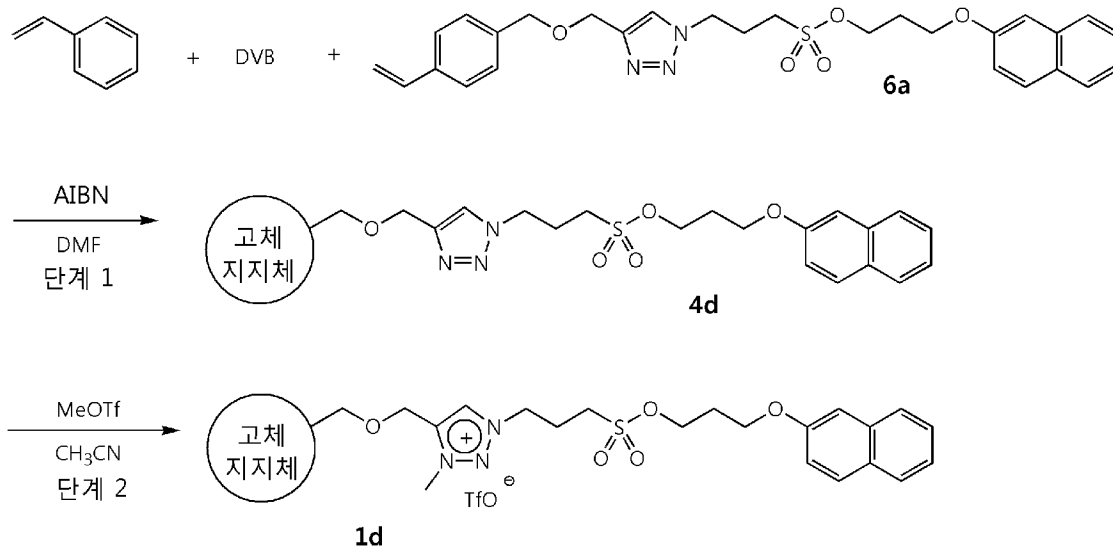
[237] 단계 3: 고체 전구체 **1c**의 제조

[238] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4c** (300 mg, 0.372 mmol)가 들어있는 반응용기에 아세토니트릴 (2.0 mL)을 넣은 후 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.085 mL, 0.756 mmol)를 가한 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고체 화합물을 여과기를 통해 여과한 후 아세토니트릴, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 다음 감압하에 건조시켜 목적화합물인 고체 전구체 **1c** (336 mg, 93%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 1.06 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1256, 1158, 1029 cm⁻¹에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[239]

[240] <실시예 4> 고체 전구체 **1d**의 제조

[241]



[242]

[243] 단계 1: 고체 화합물 **4d**의 제조

[244] 상기 제조예 3에서 얻은 화합물 **6a** (1.0 g, 1.917 mmol), 스티렌 (292 mg, 1.917 mmol), 디비닐벤젠 (DVB, 0.546 mL, 3.834 mmol), AIBN (63 mg, 0.3834 mmol)을 디메틸포름아미드 (6 mL)에 녹인 다음 80°C에서 6시간 반응시켰다. 생성된 고체를 막자사발에 모래알 크기로 부순다음 아세톤으로 잘 세척하였다. 대기 중에 건조시킨 다음 막자사발을 이용하여 다시 곱게 부수고 체를 이용하여 크기별로 나누어 목적화합물인 **4d** (0.948 g, 53%: 100-200 mesh, 0.470 mg; 200-400 mesh, 0.302 mg; 400 mesh 이상, 176 mg)를 얻었다.

[245]

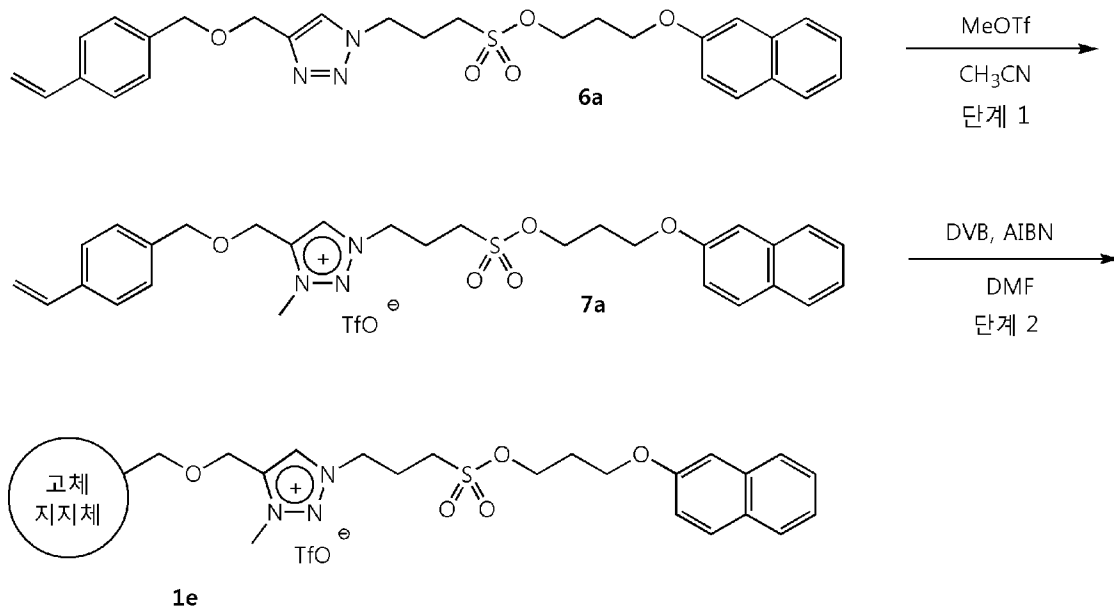
[246] 단계 2: 고체 전구체 **1d**의 제조

[247] 상기 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **4d** (470 mg, 0.503 mmol)가 들어있는 반응용기에 아세토니트릴 (5.0 mL)을 넣은 후 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.114 mL, 1.01 mmol)를 가한 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고체 화합물을 여과기를 통해 여과한 후 아세토니트릴, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 다음 감압하에 건조시켜 목적화합물인 고체 전구체 **1d** (628 mg, 95%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.57 mmol/g의 1,2,3-트리아졸륨 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1257, 1158, 1028 cm^{-1} 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[248]

[249] <실시예 5> 고체 전구체 **1e**의 제조

[250]



[251]

[252] 단계 1: 고체 화합물 **7a**의 제조

[253] 상기 제조예 3에서 얻은 화합물 **6a** (800 mg, 1.53 mmol)를 아세토니트릴 (20 mL)에 녹인 후 상온에서 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.225 mL, 1.99 mmol)를 가한 다음 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 목적 화합물 **7a** (1.05 g, 100%)를 얻었다.

[254] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 2.25 (quintet, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.35-2.45 (m, 2 H), 3.28-3.34 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.55-4.61 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 5.27 (dd, $J = 11.0, 1.2$, Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.72-7.83 (m, 3H), 8.25 (s, 1H)

[255] ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ 24.7, 30.0, 39.5, 47.0, 52.8, 60.5, 64.8, 69.3, 73.9, 108.1, 115.3, 120.0, 122.1 (q, $J = 318$ Hz, 1C), 125.1, 127.6, 127.8, 128.1, 128.9, 129.8, 130.2, 130.7, 130.8, 135.9, 137.6, 138.0, 138.8, 142.1, 157.9.

[256]

[257] 단계 2: 고체 전구체 **1e**의 제조

[258] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **7a** (1.00 g, 1.458 mmol), 스티렌 (222 mg, 1.458 mmol), 디비닐벤젠 (DVB, 0.415 mL, 2.916 mmol), AIBN (48 mg, 0.292 mmol)을 디메틸포름아미드 (6 mL)에 녹인 다음 80°C에서 6시간 반응시켰다. 생성된 고체를 막자사발에 모래알 크기로 부순다음 아세톤으로 잘 세척하였다. 대기 중에 건조시킨 다음 막자사발을 이용하여 다시 곱게 부수고 체를 이용하여 크기별로 나누어 목적화합물인 고체 전구체인 **1e** (1.40 g, 87%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.89 mmol/g의 1,2,3-트리아졸류 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1257, 1160,

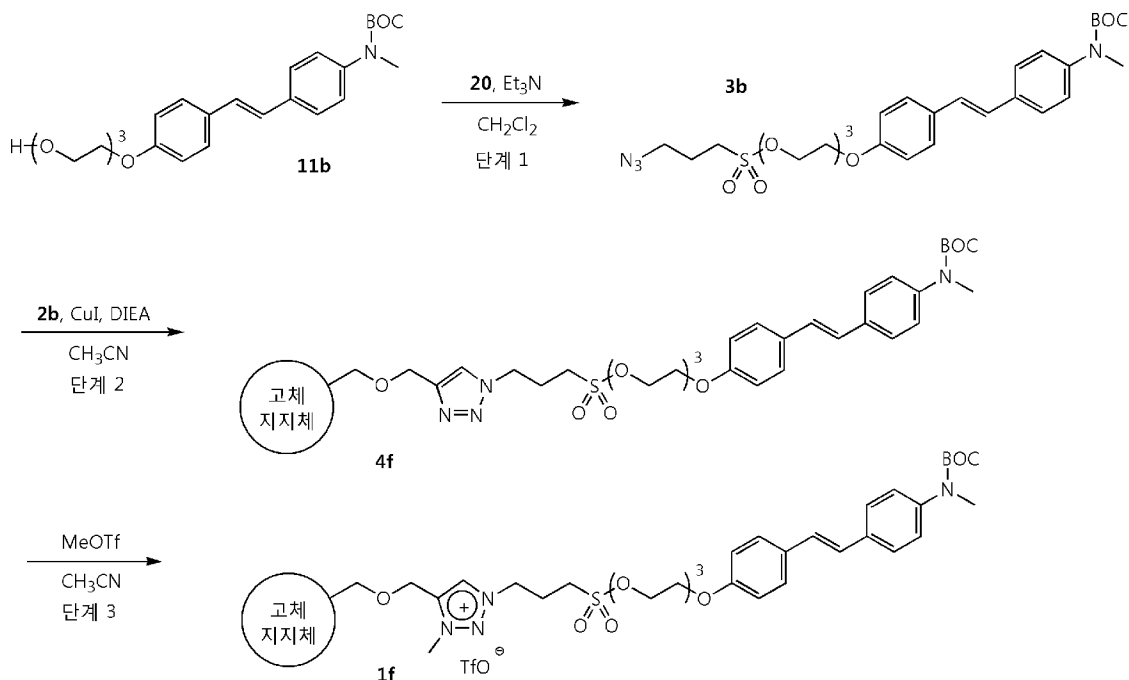
1030 cm^{-1} 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[259]

[260]

<실시예 6> 고체 전구체 **1f**의 제조

[261]



[262]

[263]

단계 1: 화합물 **3b**의 제조

[264]

화합물 **11b** (500 mg, 1.09 mmol)를 디클로로메탄 (15 mL)에 녹인 다음 0°C 에서 3-아지도프로판설포네이트 (**20**, 221 mg, 1.20 mmol)와 트리에틸아민 (0.228 mL, 1.64 mmol)을 차례대로 가하고 0°C 에서 30분간 교반시켰다. 반응 혼합물에 물을 가하여 반응을 종결시키고 디클로로메탄을 이용하여 유기 화합물을 추출한 다음 유기층을 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피 (3% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 목적화합물 **3b** (600 mg, 91%)를 얻었다.

[265]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.10 (quintet, $J = 6.88$ Hz, 2H), 3.24-3.27 (m, 5H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.37-4.39 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H)

[266]

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 28.5, 37.4, 47.7, 49.5, 67.7, 69.2, 69.4, 70.0, 70.8, 70.9, 71.0, 80.5, 115.0, 125.7, 126.3, 126.5, 127.9, 128.1, 130.6, 134.8, 143.0, 154.9, 158.6

[267]

[268]

단계 2: 고체 화합물 **4f**의 제조

[269]

상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (200 mg)가 들어있는

반응용기에 아세토니트릴 (2 mL)을 넣고 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **3b** (345 mg, 0.570 mmol), 요오드화 구리 (5 mg, 0.027 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.014 mL, 0.08 mmol)을 차례대로 가한 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고체 화합물을 여과기를 통해 분리하고 아세톤, 메탄올, 10% 트리에틸아민/디클로로메탄, 디클로로메탄, *n*-헥산을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적 화합물인 고체 화합물 **4f** (423 mg)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.94 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm⁻¹의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[270]

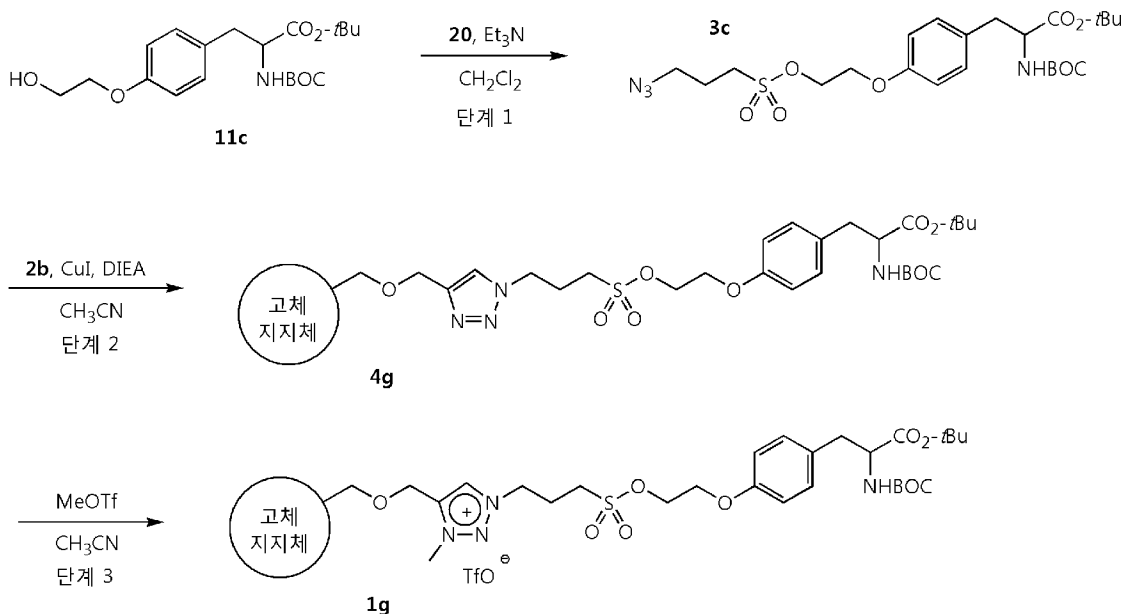
[271] 단계 3: 고체 전구체 **1f**의 제조

[272] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4f** (230 mg, 0.219 mmol)가 들어있는 반응용기에 아세토니트릴 (2.0 mL)을 넣은 후 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.050 mL, 0.439 mmol)를 가한 다음 상온에서 밤새 반응시켰다. 고분자를 여과기를 통해 여과한 후 아세토니트릴, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 다음 감압하에 건조시켜 목적화합물인 고체 전구체 **1f** (252 mg, 95%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.84 mmol/g의 1,2,3-트리아졸류 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1249, 1151, 1029 cm⁻¹에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[273]

[274] <실시예 7> 고체 전구체 **1g**의 제조

[275]



[276]

[277] 단계 1: 화합물 **3c**의 제조

[278] 화합물 **11c** (100 mg, 0.26 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 제조에 2와 동일한 방법으로 화합물 **3c** (127 mg, 92%)를 얻었다.

[279] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9H), 2.10 (quintet, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.5, 5.6$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.47-3.49 (m, 1H), 4.21 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13-7.17 (m, 5H), 7.20-7.25 (m, 6H), 7.43-7.45 (m, 6H)

[280] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.5, 27.9, 41.1, 47.7, 49.2, 57.9, 65.8, 68.2, 71.2, 80.5, 114.8, 126.3, 127.8, 128.8, 131.0, 131.3, 146.3, 156.7, 173.5.

[281]

[282] 단계 2: 고체 화합물 **4g**의 제조

[283] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (83 mg)와 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **3c** (100 mg, 0.189 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4g** (160 mg, 96%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.95 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm^{-1} 의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[284]

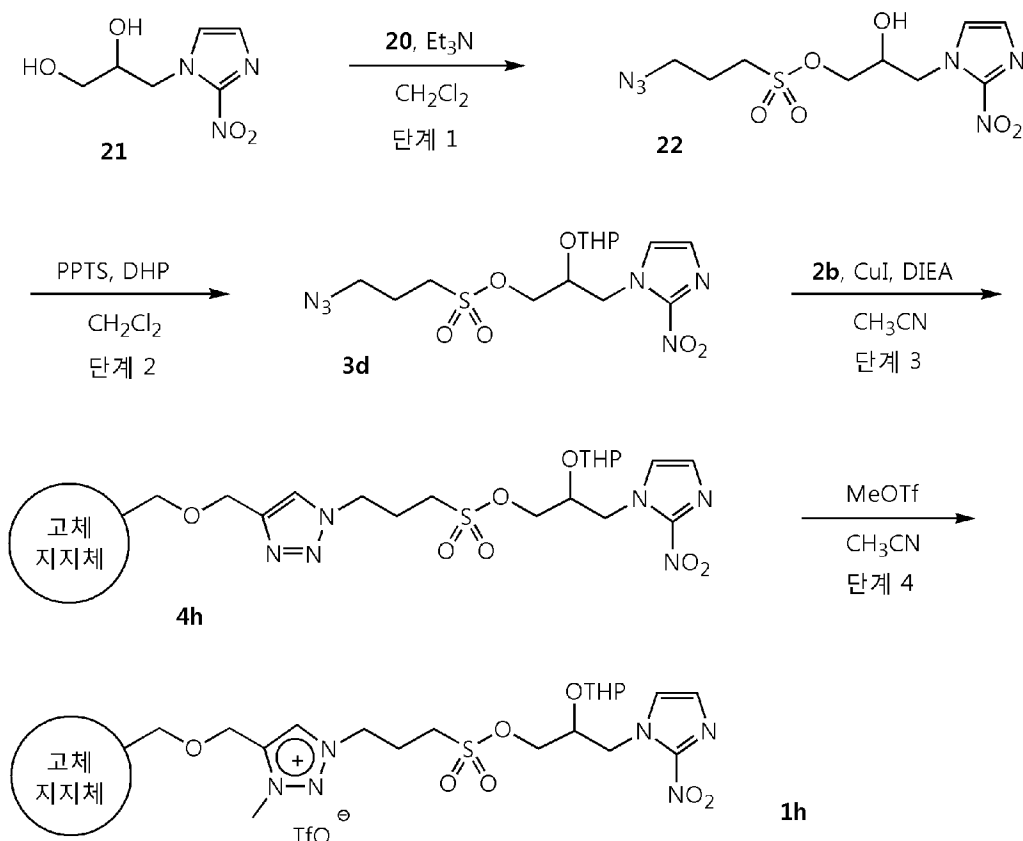
[285] 단계 3: 고체 전구체 **1g**의 제조

[286] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4g** (150 mg, 0.14 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1g** (180 mg, 98%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.86 mmol/g의 1,2,3-트리아졸류 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 $1249, 1151, 1029\text{ cm}^{-1}$ 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[287]

[288] <실시예 8> 고체 전구체 **1h**의 제조

[289]



[290]

[291] 단계 1: 화합물 **22**의 제조[292] 화합물 **21** (1.00 g, 5.34 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2와 동일한 방법으로 화합물 **22** (1.285 g, 72%)를 얻었다.[293] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.07 (quintet, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.19-4.28 (m, 3H), 4.43 (dd, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)[294] ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 23.1, 46.7, 49.0, 51.5, 67.5, 70.5, 105.0, 126.8, 127.8

[295]

[296] 단계 2: 화합물 **3d**의 제조[297] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **22** (1.00 g, 2.99 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL)에 녹인 후 피리디늄 파라톨루엔설포네이트 (PPTS, 150 mg, 0.60 mmol)와 3,4-디히드로피란 (DHP, 0.465 mL, 4.485 mmol)을 넣어 준 뒤 상온에서 밤새 교반시켰다. 반응 용액을 감압하에 농축시킨 뒤 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **3d** (diastereomeric mixture, 1.00 g, 80%)를 얻었다.[298] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.76 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 0.5H), 3.28-3.35 (m, 2.5H), 3.43-3.49 (m, 0.5H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 0.5H), 4.16-4.21 (m, 0.5H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 0.5H), 4.41-4.43 (m, 1.5H), 4.44-4.48 (m, 0.5H), 4.56 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 0.5H), 4.69-4.70 (m, 0.5H), 4.77 (dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.84 (dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz, 0.5H), 7.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 0.5H),

7.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 0.5H), 7.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 0.5H), 7.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 0.5H)

[299] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 19.4, 19.9, 21.0, 23.3, 23.4, 24.8, 24.9, 30.1, 30.7, 47.4, 47.7, 49.1, 49.2, 50.6, 50.9, 60.4, 62.8, 63.9, 67.0, 69.0, 70.8, 74.9, 97.1, 101.6, 127.3, 127.8, 127.9, 128.2, 144.9, 171.1

[300]

[301] 단계 3: 고체 화합물 **4h**의 제조

[302] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (0.50 g, 0.76 mmol)와 상기 단계 2에서 얻은 화합물 **3d** (0.50 g, 1.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4h** (752 mg, 95%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.99 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm^{-1} 의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[303]

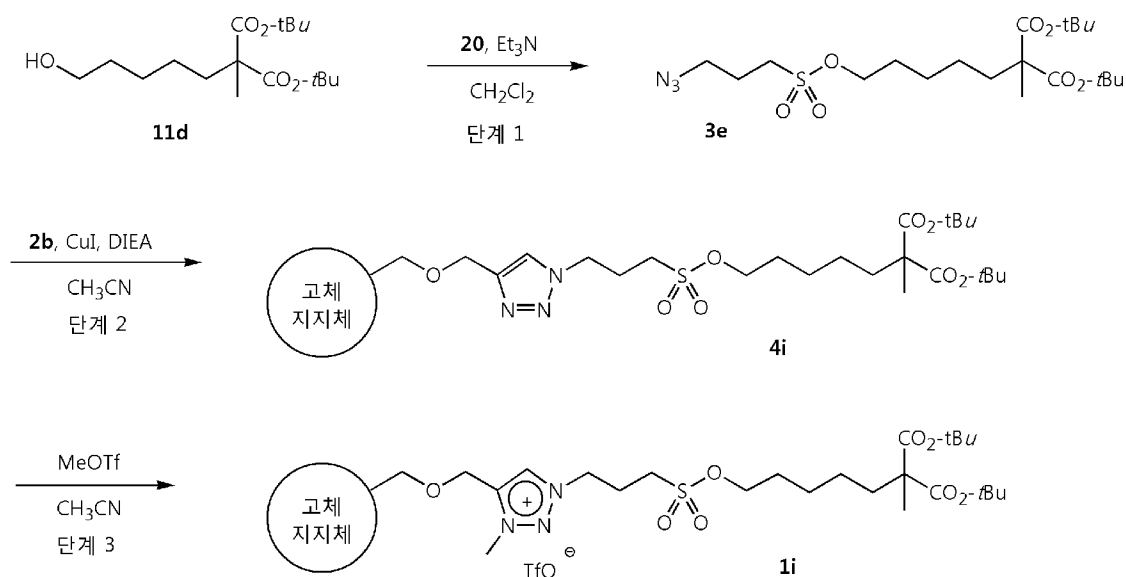
[304] 단계 4: 고체 전구체 **1h**의 제조

[305] 상기 단계 3에서 얻은 고체 화합물 **4h** (600 mg, 0.59 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1h** (698 mg, 100%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.84 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 $1248, 1150, 1027\text{ cm}^{-1}$ 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[306]

[307] <실시예 9> 고체 전구체 **1i**의 제조

[308]



[309]

[310] 단계 1: 화합물 **3e**의 제조

[311] 화합물 **11d** (320 mg, 1.01 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고

3-아지도프로판설폰일 클로라이드 (**20**, 223 mg, 1.21 mmol)을 가한 다음 0°C에서 트리에틸아민 (0.211 mL, 1.52 mmol)을 서서히 넣어주었다. 반응 혼합물을 상온에서 한 시간 동안 교반시킨 뒤 감압하에 농축시키고 생성된 침전물을 여과하고 에틸 아세테이트로 세척한 다음 컬럼 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/n-헥산)를 수행하여 목적화합물인 **3e** (460 mg, 98%)를 얻었다.

[312] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.30 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.75-1.79 (m, 4H), 2.11 (quintet, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)

[313] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.7, 23.5, 23.6, 25.8, 27.9, 29.0, 35.1, 47.3, 49.3, 54.4, 69.9, 81.0, 171.7

[314]

[315] 단계 2: 고체 화합물 **4i**의 제조

[316] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (0.52 g, 0.57 mmol)와 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **3e** (400 mg, 0.86 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4i** (750 mg, 89%)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.73 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설폰네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm^{-1} 의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[317]

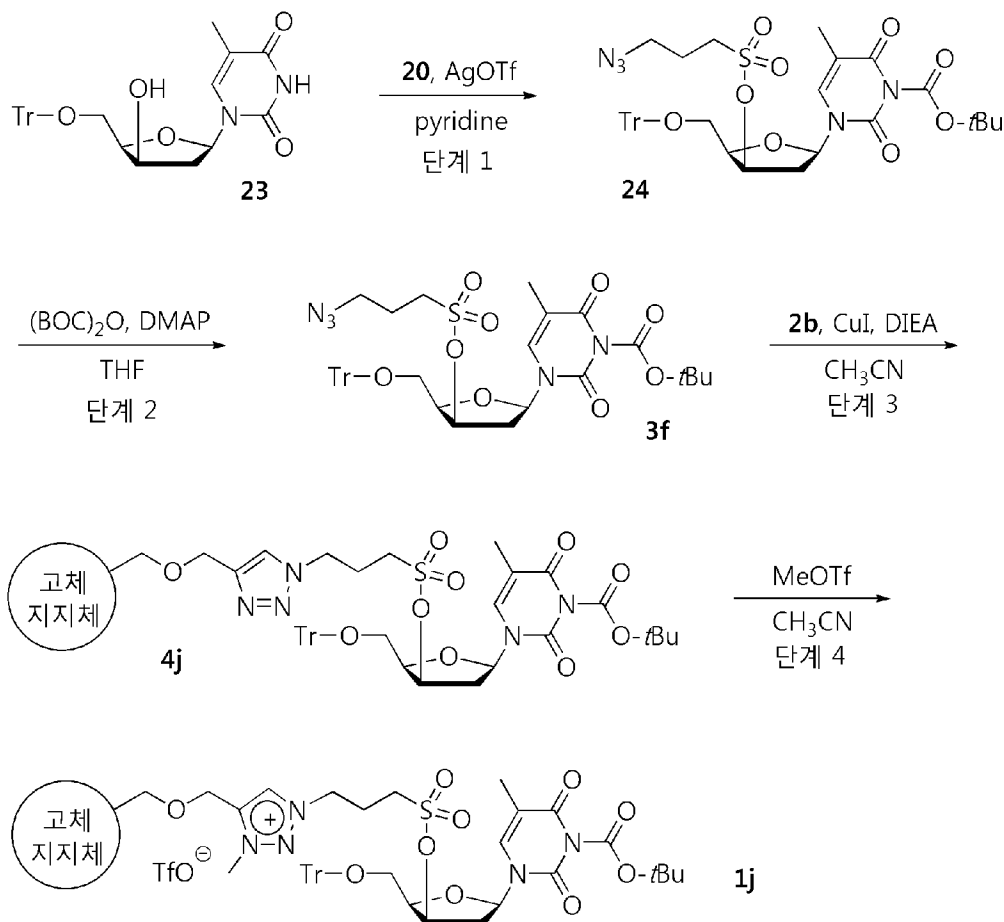
[318] 단계 3: 고체 전구체 **1i**의 제조

[319] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4i** (700 mg, 0.53 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1i** (792 mg)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.64 mmol/g의 1,2,3-트리아졸륨 설폰네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1249, 1152, 1028 cm^{-1} 에서 트리플루오로메탄설폰네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[320]

[321] <실시예 10> 고체 전구체 **1j**의 제조

[322]



[323]

[324] 단계 1: 화합물 **24**의 제조

[325] 화합물 **23** (1.00 g, 1.95 mmol)과 실버 트리플루오로메탄설포네이트 (AgOTf, 530 mg, 2.06 mmol)를 피리딘 (20 mL)에 녹인 후 3-아지도프로판설포닐 클로라이드 (**20**, 393mg, 2.14 mmol)를 0°C에서 서서히 가한 다음 상온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 2 N 염산 수용액으로 세척한 뒤 무수 황산 나트륨으로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피 (80% 에틸 아세테이트/*m*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **24** (770 mg, 71%)를 얻었다.

[326] ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.92-1.71 (m, 5H), 2.53-2.43 (m, 1H), 3.10-2.73 (m, 3H), 3.39-3.28 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 5.28 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 10H), 7.46-7.40 (m, 6H), 9.19 (s, 1H)

[327] ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 12.5, 23.1, 39.6, 48.6, 48.9, 61.3, 78.6, 81.2, 83.8, 87.5, 111.2, 127.5, 128.0, 128.6, 135.1, 143.2, 150.5, 163.7

[328]

[329] 단계 2: 화합물 **3f**의 제조

[330] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **24** (700 mg, 1.108 mmol)를 테트라히드로푸란 (15 mL)용액에 녹인 다음 N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 177 mg, 1.44 mmol)과

Di-tert-butyl dicarbonate ((BOC)₂O, 289 mg, 1.33 mmol)를 차례대로 가한 다음 상온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가한 뒤 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 무수 황산 나트륨으로 처리하고 컬럼 크로마토그래피 (40% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **3f** (803 mg, 99%)를 얻었다.

[331] ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (s, 9H), 1.90-1.68 (m, 5H), 2.53-2.43 (m, 1H), 3.06-2.71 (m, 3H), 3.39-3.28 (m, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 5.28-5.42 (m, 1H), 6.23 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2.9 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 10H), 7.45-7.42 (m, 6H)

[332] ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 12.5, 23.1, 27.4, 39.6, 48.5, 48.9, 61.4, 78.6, 81.4, 84.2, 86.9, 87.5, 110.8, 127.5, 128.0, 128.6, 134.5, 143.2, 147.8, 148.5, 161.1.

[333]

[334] 단계 3: 고체 화합물 **4j**의 제조

[335] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (0.50 g, 0.55 mmol)와 상기 단계 2에서 얻은 화합물 **3f** (600 mg, 0.82 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4j** (850 mg)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.58 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm⁻¹의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[336]

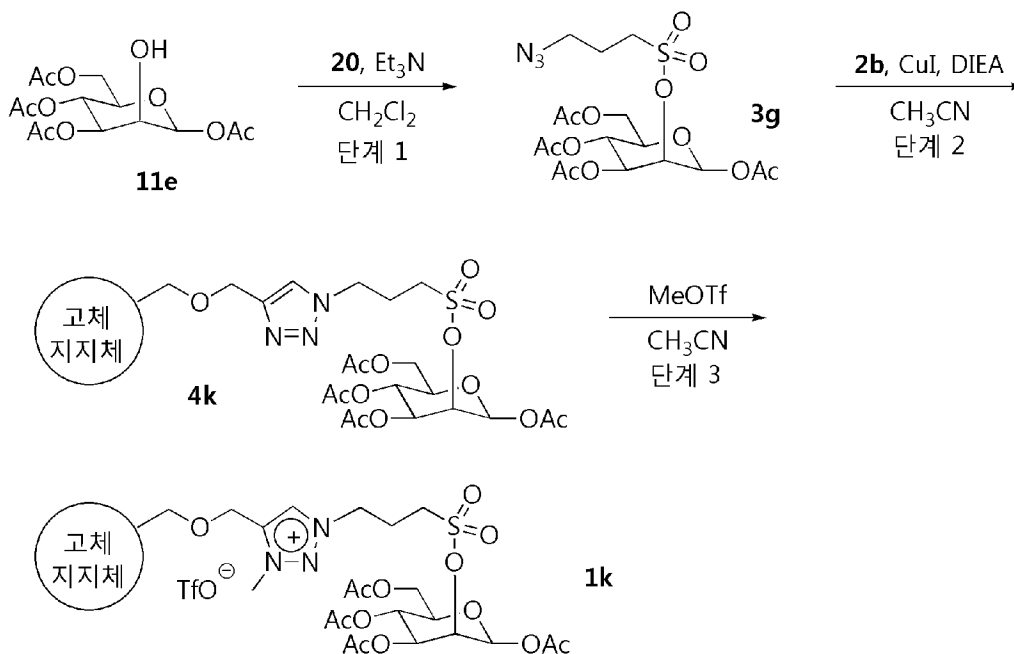
[337] 단계 4: 고체 전구체 **1j**의 제조

[338] 상기 단계 3에서 얻은 고체 화합물 **4j** (800 mg, 0.46 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1j** (880 mg)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.49 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1248, 1151, 1026 cm⁻¹에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[339]

[340] <실시예 11> 고체 전구체 **1k**의 제조

[341]



[342]

[343] 단계 1: 화합물 **3g**의 제조[344] 화합물 **11e** (500 mg, 1.44 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2와 동일한 방법으로 화합물 **3g** (640 mg, 90%)를 얻었다.[345] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.22-2.03 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 4.13 (dd, $J = 2.4, 12.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.2, 12.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.24 (t, $J = 9.6$, 1H), 5.86 (s, 1H)[346] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.73, 20.75, 20.80, 20.84, 23.6, 49.0, 49.4, 62.0, 64.9, 70.4, 73.5, 75.0, 76.8, 77.2, 77.5, 90.1.

[347]

[348] 단계 2: 고체 화합물 **4k**의 제조[349] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (0.74 g, 0.81 mmol)와 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **3g** (600 mg, 1.21 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4k** (1.10 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.71 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm^{-1} 의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[350]

[351] 단계 3: 고체 전구체 **1k**의 제조[352] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4k** (1.00 g, 0.71 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1k** (1.12 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.61 mmol/g의 1,2,3-트리아졸륨 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석

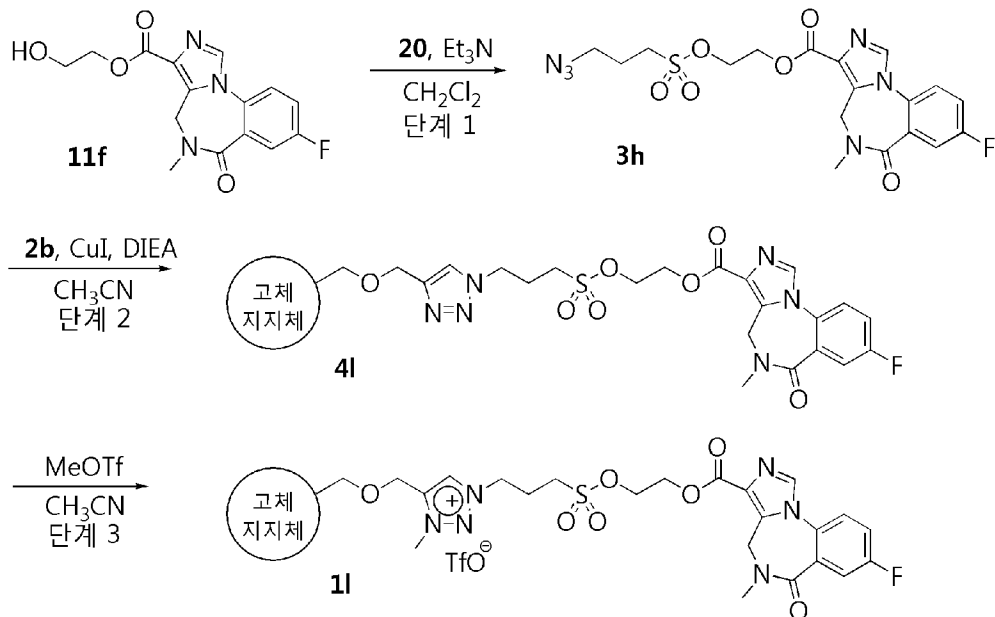
결과 1255, 1158, 1029 cm^{-1} 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[353]

[354]

[355]

<실시예 12> 고체 전구체 **11**의 제조



[356]

[357]

[358]

단계 1: 화합물 **3h**의 제조

화합물 **11f** (500 mg, 1.57 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 제조에 2와 동일한 방법으로 화합물 **3h** (620 mg, 85%)를 얻었다.

[359]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17-2.10 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.38 (br, 1H), 4.59-4.66 (m, 4H), 5.29 (br, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)

[360]

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23.4, 35.9, 42.3, 47.8, 49.2, 62.2, 67.5, 119.2, 119.4, 119.9, 120.2, 123.9, 124.0, 127.8, 128.1, 128.2, 131.16, 131.23, 135.2, 136.1, 160.5, 162.3, 163.0, 165.1.

[361]

[362]

[363]

단계 2: 고체 화합물 **4l**의 제조

상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (0.79 g, 0.86 mmol)와 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **3h** (600 mg, 1.29 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4l** (1.10 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.75 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm^{-1} 의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[364]

[365]

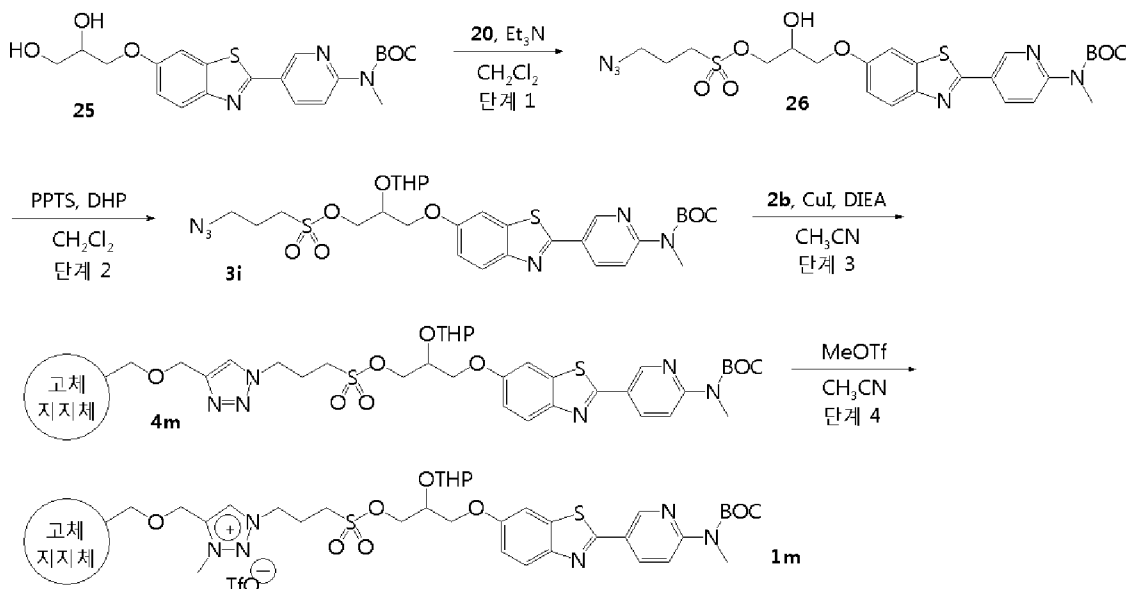
단계 3: 고체 전구체 **11**의 제조

- [366] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4i** (1.00 g, 0.75 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1i** (1.15 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.64 mmol/g의 1,2,3-트리아졸류 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1257, 1156, 1027 cm^{-1} 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[367]

[368] <실시예 13> 고체 전구체 **1m**의 제조

[369]



[370]

[371] 단계 1: 화합물 **26**의 제조

[372] 화합물 **25** (700 mg, 1.62 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2와 동일한 방법으로 화합물 **26** (675 mg, 72%)를 얻었다.

[373] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 9H), 2.14 (quintet, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.0 (br s, 1H), 3.31 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.35-4.37 (m, 1H), 4.48 (ddd, $J = 22.4, 8.8, 3.2$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

[374] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 28.5, 34.4, 47.8, 49.4, 68.5, 68.9, 70.5, 82.1, 105.6, 116.2, 118.5, 124.1, 125.1, 135.4, 136.4, 146.3, 149.3, 154.4, 156.5, 156.8, 163.1.

[375]

[376] 단계 2: 화합물 **3i**의 제조

[377] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **26** (600 mg, 1.04 mmol)을 이용하는 것을 제외하고 실시예 8의 단계 2와 동일한 방법으로 화합물 **3i** (diastereomeric mixture, 577 mg, 84%)를 얻었다.

[378] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.61 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.76-1.88 (m, 3H), 2.10-2.14 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.18-4.34 (m, 3H), 4.41-4.59 (m, 2H), 4.83-4.86 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)

[379] ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.6, 19.7, 23.6, 25.3, 25.4, 28.4, 30.7, 30.8, 34.2, 47.5, 47.6, 49.35, 49.43, 63.1, 63.3, 67.2, 67.6, 68.9, 69.7, 72.8, 73.1, 81.9, 99.4, 99.5, 105.4, 105.5, 116.2, 118.4, 123.87, 123.88, 125.01, 125.03, 135.3, 136.3, 146.2, 149.0, 149.1, 154.2, 156.58, 156.59, 156.61, 156.68, 162.68, 162.74.

[380]

[381] 단계 3: 고체 화합물 **4m**의 제조

[382] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (0.46 g, 0.50 mmol)와 상기 단계 2에서 얻은 화합물 **3i** (500 mg, 0.75 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4m** (0.78 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.63 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm^{-1} 의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[383]

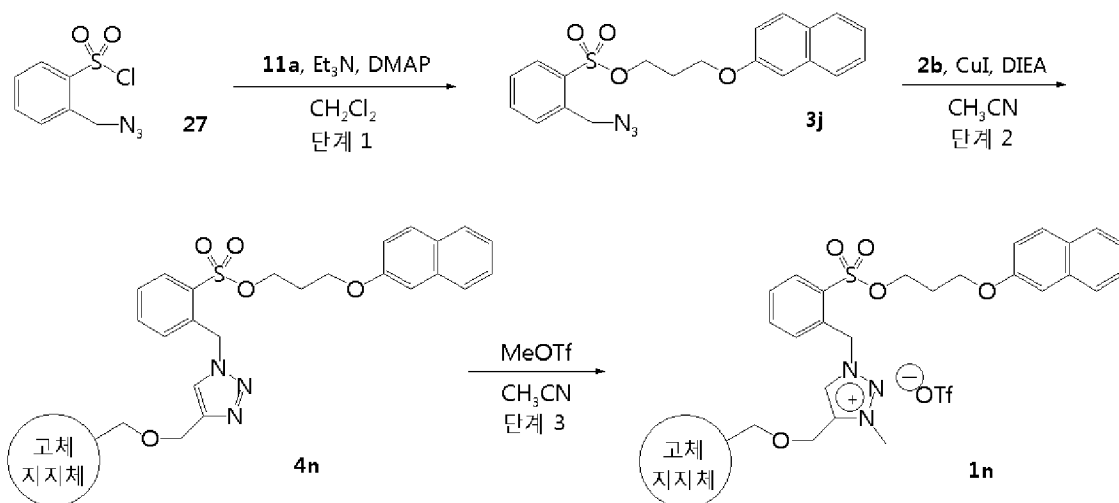
[384] 단계 4: 고체 전구체 **1m**의 제조

[385] 상기 단계 3에서 얻은 고체 화합물 **4m** (0.75 g, 0.47 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1m** (0.83 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.55 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 $1259, 1157, 1029\text{ cm}^{-1}$ 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[386]

[387] <실시예 14> 고체 전구체 **1n**의 제조

[388]



[389]

[390] 단계 1: 화합물 **3j**의 제조

[391] 화합물 **27** (500 mg, 2.16 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL)에 녹인 후 0°C에서 2-(3-히드록시프로폭시)나프탈렌 (**11a**, 470 mg, 2.37 mmol), 트리에틸아민 (0.39 mL, 2.81 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 53 mg, 0.432 mmol)을 차례로 넣어 준 뒤 3 시간 동안 0°C에서 교반시켰다. 반응 용액에 물을 가하고 유기층을 분리한 다음, 디클로로메탄을 이용하여 물층에서 유기화합물을 추출하였다. 모아진 유기층을 감압하에 농축시킨 뒤 컬럼 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/*n*-헥산)로 분리하여 액체 상태의 목적화합물 **3j** (472 mg, 55%)를 얻었다.

[392] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.22 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)

[393] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 28.8, 51.2, 63.1, 67.8, 106.7, 118.5, 123.8, 126.4, 126.7, 127.6, 128.3, 129.1, 129.4, 130.1, 130.4, 133.7, 134.2, 134.4, 135.4, 156.3.

[394]

[395] 단계 2: 고체 화합물 **4n**의 제조

[396] 상기 실시예 2의 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **2b** (616 mg, 0.67 mmol)와 상기 단계 1에서 얻은 화합물 **3j** (400 mg, 1.01 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 2와 동일한 방법으로 고체 화합물 **4n** (853 mg)을 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.74 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 결과로 3301 cm⁻¹의 말단 아세틸렌 피크가 사라졌음을 확인하였다.

[397]

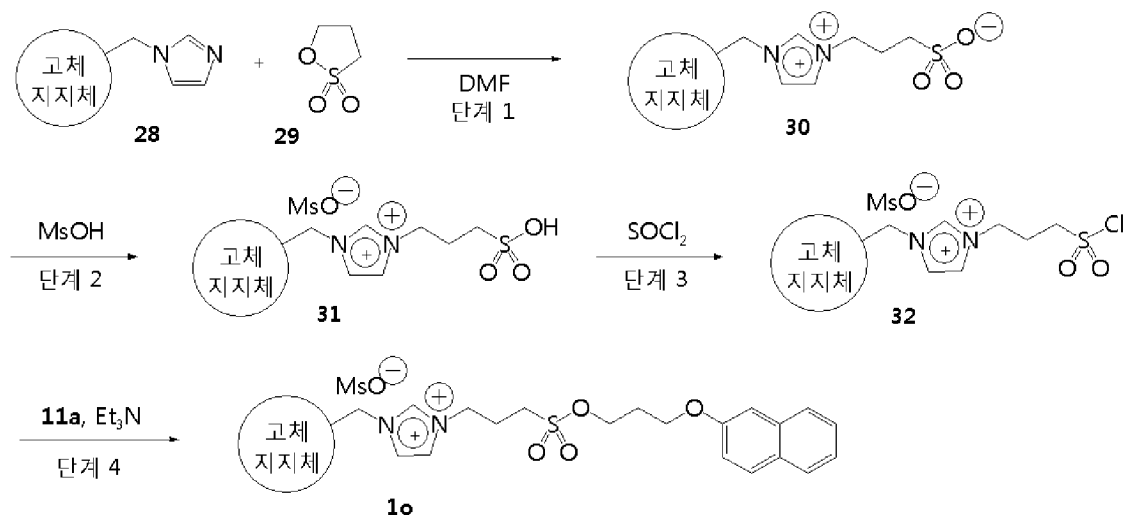
[398] 단계 3: 고체 전구체 **1n**의 제조

[399] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **4n** (850 mg, 0.63 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 6의 단계 3과 동일한 방법으로 고체 전구체 **1n** (955 mg)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.63 mmol/g의 1,2,3-트리아졸 설포네이트기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선분광기 분석 결과 1258, 1157, 1025 cm⁻¹에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 나타나는 것을 확인하였다.

[400]

[401] <실시예 15> 고체 전구체 **1o**의 제조

[402]



[403]

[404] 단계 1: 고체 화합물 **30**의 제조

[405] 이미다졸기가 있는 폴리스티렌 레진 **28** (1.00 g, 1.65 mmol)이 들어있는 반응용기에 디메틸포름아미드 (10 mL)을 가하여 적신후 1,3-프로판술포 (29, 0.434 mL, 4.95 mmol)을 첨가한 뒤 상온에서 30 시간 동안 vortex를 이용하여 교반시켰다. 레진을 여과하고 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적하는 고체 화합물 **30** (1.23 g)을 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 1.36 mmol/g의 이미다졸기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선 분광법을 통해 1168과 1037 cm^{-1} 에서 강한 설포네이트 피크를 확인하였다.

[406]

[407] 단계 2: 고체 화합물 **31**의 제조

[408] 상기 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **30** (1.00 g, 1.36 mmol)이 들어있는 반응용기에 에세토니트릴 (15 mL)를 가한 뒤 메탄설포산 (MsOH, 0.268 mL, 4.08 mmol)을 넣고 상온에서 24 시간 동안 vortex를 이용하여 교반시켰다. 고체 화합물을 여과하고 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에서 건조시켜 목적하는 고체 화합물 **31** (1.29 g)를 얻었다. 적외선 분광법을 통해 1338, 1222, 1166, 1040 cm^{-1} 에서 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[409]

[410] 단계 3: 고체 화합물 **32**의 제조

[411] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **31** (1.00 g)이 들어있는 반응용기에 클로로포름 (10 mL)을 넣고 티오닐 클로라이드 (SOCl_2 , 0.50 mL, 6.85 mmol)를 가한 다음 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3일간 교반시켰다. 고체 화합물을 여과하고 디클로로메탄, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적하는 고체 화합물 **32** (0.99 g)을 얻었다. 적외선 분광법을 통해 1374, 1167, 1037 cm^{-1} 에서 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[412]

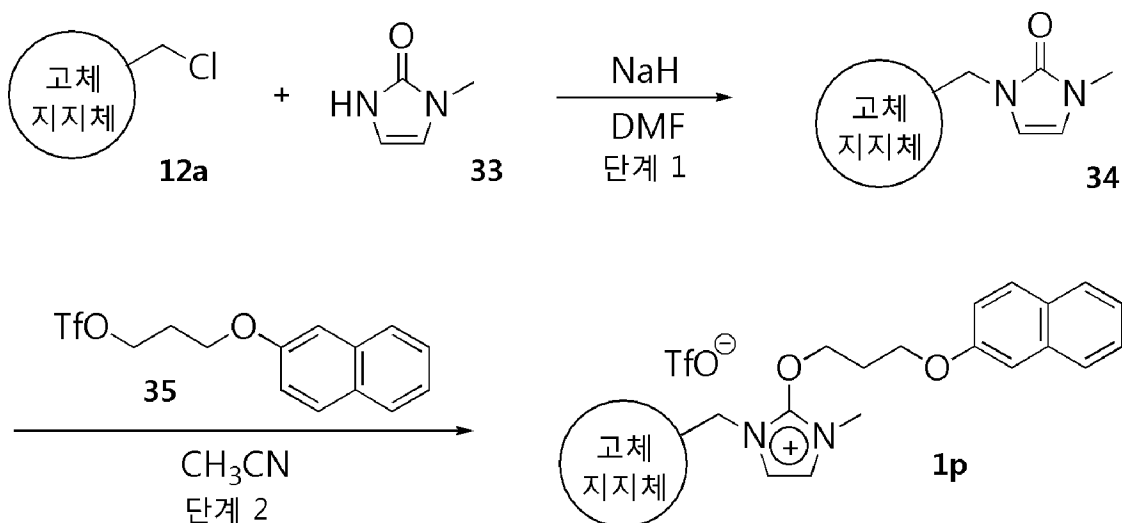
[413] 단계 4: 고체 전구체 **1o**의 제조

[414] 상기 단계 3에서 얻은 고체 화합물 **32** (0.80 g)가 들어있는 반응용기에 디클로로메탄 (4 mL)과 아세토니트릴 (4 mL)을 넣고 화합물 **11a** (303 mg, 1.50 mmol)와 트리에틸아민 (0.28 mL, 2.00 mmol), 실버 메탄설포네이트 (AgOMs, 305 mg, 1.50 mmol)을 차례대로 첨가한 후 상온에서 2일간 교반시켰다. 고체 화합물을 여과하고 디클로로메탄, 아세톤, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에 건조시켜 목적하는 고체 전구체 **1o** (950 mg)을 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 0.87 mmol/g의 이미다졸륨기가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선 분광법을 통해 1342, 1166, 1038 cm⁻¹에서 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[415]

[416] <실시예 16> 고체 전구체 **1p**의 제조

[417]



[418]

[419] 단계 1: 고체 화합물 **34**의 제조

[420] 클로로메틸 폴리스티렌 레진 **12a** (1.00 g, 4.2 mmol)와 화합물 **33** (824 mg, 8.4 mmol)를 반응용기에 넣고 무수 디메틸포름아미드 (20 mL)을 넣은 뒤 소듐 하이드라이드 (NaH, 60% in mineral oil, 504 mg, 12.6 mmol)을 조심스럽게 가하였다. 기포 발생이 멈춘 다음 반응 혼합물을 vortex를 이용하여 밤새 교반시켰다. 고체 화합물을 여과하고 디메틸포름아미드, 0.2 M 염화암모늄 수용액, 증류수, 메탄올, 테트라히드로퓨란을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에서 건조시켜 목적하는 고체 화합물 **34** (1.133 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 2.03 mmol/g의 2-이미다졸론 화합물이 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선 분광법을 통해 1673 cm⁻¹에서 강한 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[421]

[422] 단계 2: 고체 전구체 **1p**의 제조

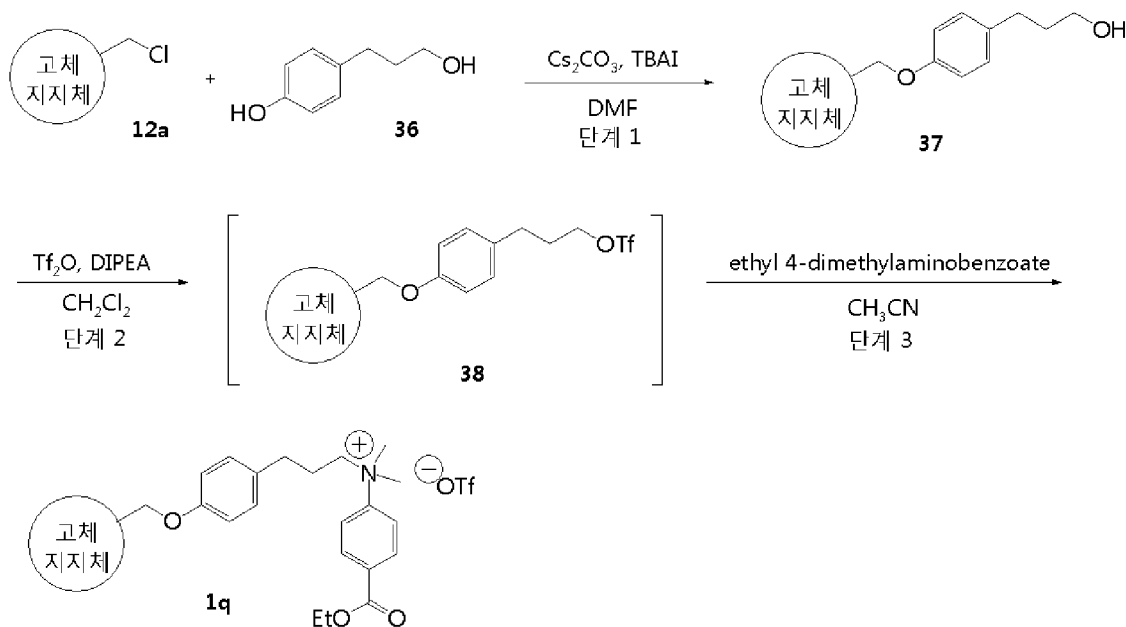
[423] 상기 단계 1에서 얻은 고체 화합물 **34** (1.00 g, 2.03 mmol)을 반응용기에 넣고

화합물 **35** (1.003 g, 6.09 mmol)가 녹아있는 무수 아세토니트릴 (15 mL)에 넣고 60 °C에서 밤새 교반시켰다. 고체 화합물을 여과한 후 아세토니트릴, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 뒤 감압하에서 건조하여 목적하는 고체 전구체 **1p** (1.290 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을 기준으로 계산하여 1.37 mmol/g의 전구체 화합물이 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선 분광법을 통해 1599 cm^{-1} 및 1261, 1157, 1030 cm^{-1} 에서 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[424]

[425] <실시예 17> 고체 전구체 **1q**의 제조

[426]



[427]

[428] 단계 1: 고체 화합물 **37**의 제조

[429] 클로로메틸 폴리스티렌 레진 **12a** (1.00 g, 4.2 mmol)와 화합물 **36** (1.28 g, 8.40 mmol), 세슘 카보네이트 (4.10 g, 12.6 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (TBAI, 0.77 g, 2.1 mmol)를 반응용기에 넣고 디메틸포름아미드 (20 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반시킨 다음 상온으로 식히고 고체 화합물을 여과한 뒤 따뜻한 물, 아세톤, 메탄올을 차례대로 이용하여 세척한 후 감압하에서 건조시켜 목적하는 고체 화합물 **37** (1.26 g)를 얻었다. 적외선 분광법을 통해 3375, 1508, 1233, 1013 cm^{-1} 에서 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[430]

[431] 단계 2: 고체 화합물 **38**의 제조

[432] 상기 단계 1에서 얻은 고분자 **37** (0.5 g)을 반응용기에 넣고 아르곤 기체를 채워주었다. 무수 디클로로메탄 (13 mL)을 넣어주고 고체 화합물을 잘 적신 다음

무수 트리플루오로메탄설포산 (TiF_3O , 0.6 mL, 6.3 mmol)과
 디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 1.46 mL, 8.4 mmol)을 차례대로 조심스럽게 가한
 뒤 상온에서 30분간 교반시켰다. 고체 화합물을 아르곤 기체하에서 여과시키고
 무수 디클로로메탄 용매로 여러번 세척한 후 아르곤 기체를 5분간 흘려주어
 건조시켰다. 얻어진 고체 화합물 **38**는 추가적인 분리와 분석없이 다음 단계에
 사용되었다.

[433]

[434] 단계 3: 고체 전구체 **1q**의 제조

[435] 상기 단계 2에서 얻은 고체 화합물 **38**가 들어있는 반응용기에
 에틸-4-디메틸아미노벤조에이트 (ethyl-4-dimethylaminobenzoate, 2.02 g, 10.5
 mmol)가 녹아있는 무수 아세토니트릴 (10 mL)을 넣어 주었다. 반응 혼합물을
 vortex를 이용하여 상온에서 밤새 교반시킨 다음 고체 화합물을 여과하고
 아세토니트릴, 디클로로메탄을 차례대로 이용하여 세척한 뒤 감압하에
 건조시켜 목적 고체 전구체 **1q** (0.715 g)를 얻었다. 원소분석 결과 질소함유량을
 기준으로 계산하여 1.60 mmol/g의 전구체가 함유된 것을 알 수 있었고, 적외선
 분광법을 통해 3375 cm^{-1} 의 피크가 사라지고, 1717 , 1254 , 1154 , 1028 cm^{-1} 에서
 피크가 나오는 것을 확인하였다.

[436]

[437] <실시예 18> 플루오라이드가 치환된 고체 전구체의 제조

[438] 상기 실시예 1-5에서 얻은 화학식 **1a-1e**의 고체 전구체 (각각 200 mg)를 프릿이
 장착된 주사기에 넣고 아세톤을 첨가하여 적셔주었다. 이 후
 디메틸포름아미드/물 (2:1) 혼합용액으로 여러 번 세척해 준 다음 0.5 M KF 용액
 (디메틸포름아미드/물 (2:1))을 이용하여 여러 번 세척하고 증류수와 아세톤을
 차례대로 사용하여 세척하였다. 얻어진 고체 화합물을 감압하에서 건조시켜
 플루오라이드가 치환된 고체 전구체를 얻었다. 적외선분광기 분석 결과
 트리플루오로메탄설포네이트 음이온에 의한 강한 밴드가 사라짐을 확인하였다.

[439]

[440] <실시예 19> 고체 전구체의 플루오르화 반응

[441] 상기 실시예 18에서 얻은 플루오라이드로 치환된 고체 전구체 (100 mg)를
 반응용기에 넣고 아세토니트릴 (1.0 mL)을 가한 뒤 100°C 로 가열하였다.
 반응용액을 10분, 20분, 40분, 60분, 90분에 각각 0.02 mL씩 취하고 아세토니트릴
 (0.5 mL)로 희석시킨 다음 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC)를 이용하여
 2-(3-플루오로프로폭시)나프탈렌의 생성량을 측정하였다. 측정된 결과는 하기
 표 1에 나타내었다. 표 1은 각 고체 전구체에 대해 90분에서의 생성량을 100으로
 환산하여 계산하였다.

[442]

[443] 표 1

[Table 1]

시간(분)	1a	1b	1c	1d	1e
0	0	0	0	0	0
10	60	75	43	72	66
20	87	95	69	92	90
40	99	100	92	99	99
60	100	100	97	100	100
90	100	100	100	100	100

[444]

[445] <실시예 20> 고체 전구체가 충전된 카트리지의 제조

[446] 상기 실시예 1-17에서 얻은 고체 전구체 각각 50, 100, 200, 300 mg을 프린팅이 장착된 빈 카트리지에 넣고 뚜껑을 씌워 본 발명의 고체 전구체가 충전된 카트리지를 제조하였다. 이를 도 3에 도식화하였다.

[447]

[448] <실시예 21> 18F 플루오라이드 포획(Capture) 실험

[449] 상기 실시예 20에서 얻은 고체 전구체가 충전된 카트리지에 아세톤 (2.0 mL)과 증류수 (2.0 mL)를 차례대로 흘려주었다. 0.2 M 중탄산칼륨 수용액 (3.0 mL)을 흘려주고 증류수 (2.0 mL)를 이용하여 세척하였다. 싸이클로트론에서 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 [¹⁸O]H₂O 용액 (1-10 mCi)을 서서히 흘려준 뒤 증류수 (1.0 mL)를 이용하여 세 번에 걸쳐 세척하였다. 카트리지를 통과한 용액들의 방사선량과 카트리지에 남아있는 방사선량을 각각 측정하였다. 측정된 결과는 하기 표 2[(카트리지에 잡힌 [¹⁸F]플루오라이드의 방사선량 (%))에 나타내었다.

[450]

[451] 표 2

[Table 2]

전구체(mg)	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	1o	1p	1q
50	85	90	82	78	91	89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	94	97	95	89	98	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	95	99	97	93	99	99	99	97	97	94	98	99	99	94	99	97	95
300	95	99	97	94	99	99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[452]

[453] <실시예 22> 반응 용기내에서 고체 전구체의 18F 플루오르화 실험

[454] 상기 실시예 21에서 실시한 [^{18}F]플루오라이드가 잡힌 카트리지에서 고체 전구체 **1a-1f**가 100 mg 씩 충전된 카트리지를 열고 안에 충전된 고체 전구체를 반응용기에 조심스럽게 넣은 뒤 아세트니트릴 (0.5 mL)을 넣고 100°C에서 20분간 교반시킨 후 용액의 radio-TLC를 측정 한 뒤 고체 전구체를 여과하고 고체 전구체와 여과액에 남은 방사선량을 각각 측정하였다. 측정 한 값은 하기 표 3[여과액의 Radio-TLC (%)와 방사선량 (%)]에 나타내었다.

[455]

[456] 표 3

[Table 3]

구분	1a	1b	1c	1d	1e	1f
Radio-TLC	92	94	93	90	94	96
여과액	79	82	78	62	80	81
고체 전구체	21	18	22	38	20	19

[457]

[458] <실시예 23> 고체 전구체가 충전된 카트리지에서 18F 플루오르화 실험

[459] 상기 실시예 21에서 실시한 [^{18}F]플루오라이드가 잡힌 카트리지에서 고체 전구체 **1a-1q**가 200 mg인 카트리지에 메탄올 (2.0 mL)을 흘려주어 수분을 제거하고 아세트니트릴 (3.0 mL)과 t-아밀 알코올 (3 mL)을 흘려준 뒤, (**1q**의 경우 t-아밀 알코올 대신 디메틸포름아미드 (3.0 mL)을 사용하였다) 카트리지를 뚜껑을 이용하여 잘 막고, 100°C의 기름 항온조에 담근 다음 20분간 반응시켰다. 카트리지를 항온조에서 꺼내어 식힌 후 카트리지 뚜껑을 조심스럽게 제거하고 아세트니트릴 (2.0 mL)을 흘려주었다. 용출된 아세트니트릴 용액의 radio-TLC를 측정 한 뒤 방사선량을 측정하고 카트리지에 남아있는 방사선량을 각각 측정하였다. 최종 방사화학적 수율은 Radio-TLC와 용출액의 방사선량의 곱으로 구하였다. 측정 한 값은 하기 표 4에 나타내었다.

[460]

[461] 표 4

[Table 4]

방사선 량(%)	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	1o	1p	1q
Radio-T LC	95	98	99	92	98	99	97	95	99	83	63	93	97	97	99	91	99
용출액	68	77	70	59	75	73	78	68	81	1	1	67	65	66	43	45	77
카트리 지	32	23	30	41	25	27	22	32	19	99	99	23	25	34	57	55	23
방사화 학적수 율	65	75	69	54	74	72	76	65	80	1	1	62	63	64	42	41	76

[462]

[463]

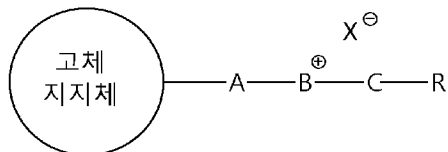
실시에 18 내지 23으로부터, 본 발명에 따른 고체 전구체가 친핵성 플루오르화 반응을 반응용기내 액상 반응과 카트리지 내 고상 반응의 형태로 모두 수행할 수 있음을 확인할 수 있었을 뿐만 아니라, [^{18}F]플루오라이드 용액을 흘려주었을 때 [^{18}F]플루오라이드가 카트리지내에 잘 포획됨을 확인하였고(실시에 21), 단순히 가열함으로써 카트리지내에서 [^{18}F]플루오르화 반응이 일어남을 확인하였으며(실시에 23), 반응 후 용액을 흘려주어 생성된 F-18 표지화합물을 손쉽게 용출해 낼 수 있었다(실시에 23).

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 1로 표시되는 고체 전구체.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

고체 지지체는 비용해성 유기 고분자 또는 비용해성 무기 산화물이고,

A는 링커이고,

B는 유기 양이온이고,

C는 단일결합, -O-, -D-SO₂-O-이고, 상기 D는 단일결합 또는 C₁₋₃₀의 탄화수소기이고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,

R은 [¹⁸F]표지 방사성의약품에서 F-18을 제외한 유기기이고, 상기 유기기 내 수소는 보호기로 치환 또는 비치환되고,

X는 음이온이다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,

고체 지지체는 폴리스티렌, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌이민, 폴리메틸렌옥사이드, 셀룰로오스 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비용해성 유기 고분자이거나, 또는 실리카, 산화알루미늄, 산화티타늄 및 제올라이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비용해성 무기산화물이고,

A는 C₁₋₃₀의 탄화수소기이고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,

B는 산소, 질소, 황, 인 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유하고 할로젠으로 치환 또는 비치환되는 C₁-C₁₀₀의 유기 양이온이고,

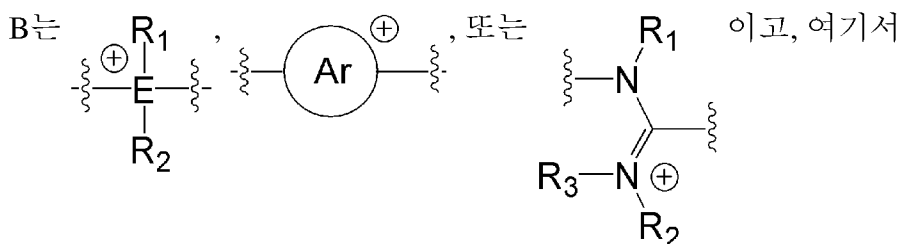
R은 C₁-C₁₀₀₀의 탄화수소기이고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고,

X는 테트라플루오로보레이트(BF₄), 헥사플루오로포스페이트(PF₆),

), 헥사플루오로안티몬(SbF_6),
비스(트리플루오로메탄)설포이미드($\text{N}(\text{Tf})_2$), 니트레이트(NO_3),
소듐 설페이트(NaSO_4), 탄산나트륨(KCO_3), 중탄산나트륨(HCO_3),
포타슘 포스페이트(KHPO_4 또는 K_2PO_4), 알칸카르복실레이트
($\text{R}'\text{CO}_2$) 또는 알칸설포네이트($\text{R}'\text{SO}_3$)이고, 여기서 R' 는 C_{1-50} 의
탄화수소기로서, 상기 C_{1-50} 의 탄화수소기는 질소, 산소, 황, 인 및
이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이
개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되는 것을
특징으로 하는 고체 전구체.

[청구항 3]

제1항에 있어서,

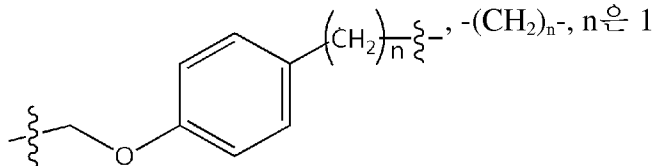


E는 질소 또는 인이고, R_1 , R_2 및 R_3 는 서로 동일하거나 상이하며 C_1 - C_{20} 의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고, Ar은 1 이상의 질소, 질소와 산소, 또는 질소와 황을 함유하는 C_2 - C_{20} 의 헤테로방향족 양이온(heteroaromatic cation)으로서 하나의 질소 위치에서 링커와 연결되거나 또는 C_1 - C_{20} 의 탄화수소기로 치환되고, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환된 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

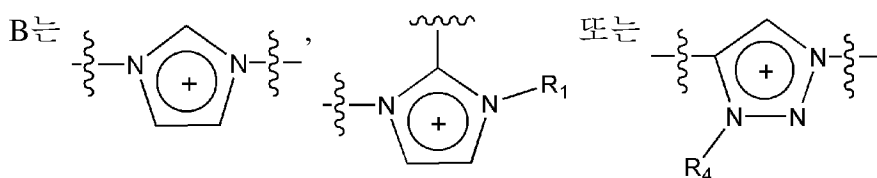
[청구항 4]

제1항에 있어서,

고체 지지체는 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비용해성 유기 고분자이고, A는 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

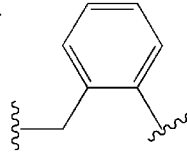


내지 12이고,



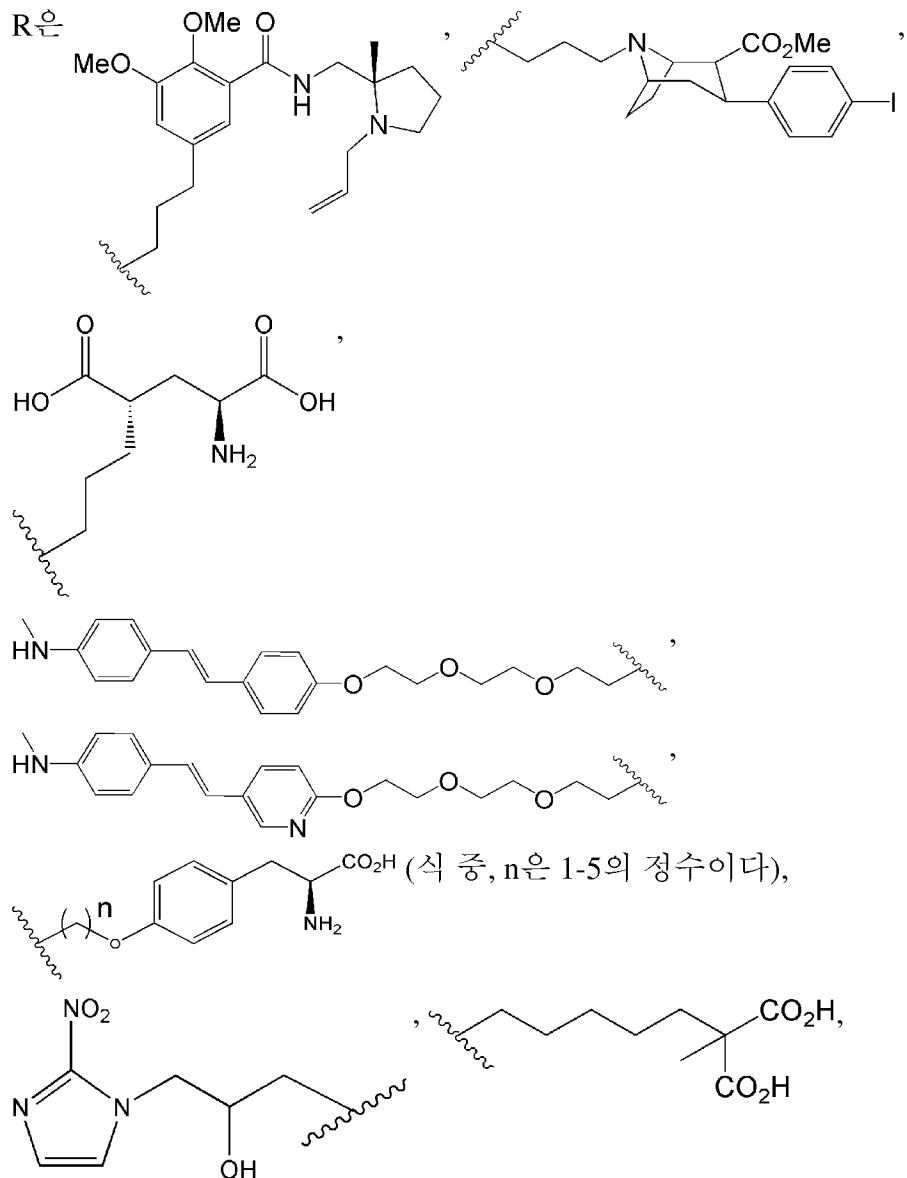
이고, 여기서 R_1 은 C_1 - C_{20} 의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환되고, R_4 는 C_1 - C_{10} 의 알킬기이고,

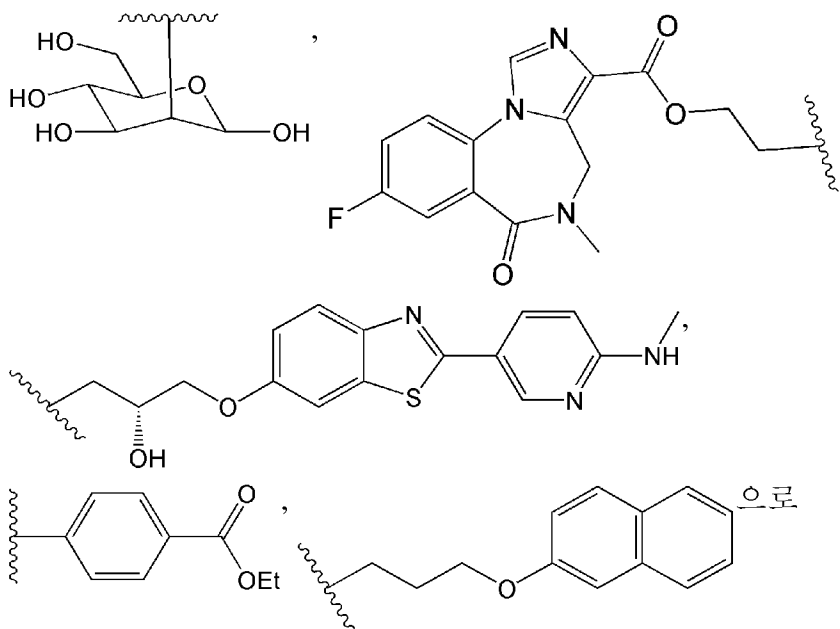
C는 단일결합, -O-, -D-SO₂-O-이고, 상기 D는 -(CH₂)_n-(n은 1 내지 3임) 또는



X는 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, 또는 p-니트로벤젠설포네이트인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.
제1항에 있어서,

[청구항 5]





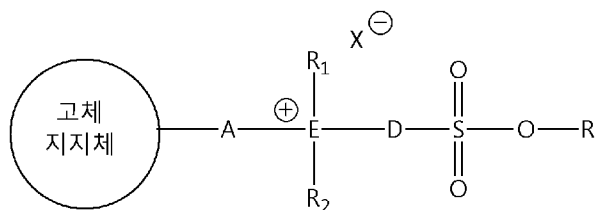
이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 수소가 보호기로 치환 또는 비치환되는 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 고체 전구체는 하기 화학식 1-1로 표시되는 전구체인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

[화학식 1-1]



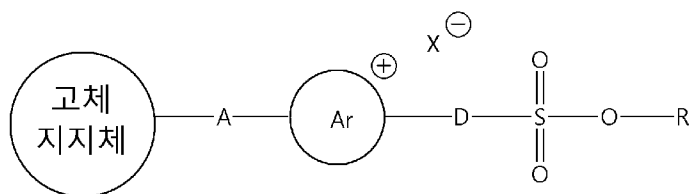
여기서 고체 지지체, A, D, R 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, E, R₁ 및 R₂는 제3항에서 정의한 바와 같다.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 고체 전구체는 하기 화학식 1-2로 표시되는 전구체인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

[화학식 1-2]



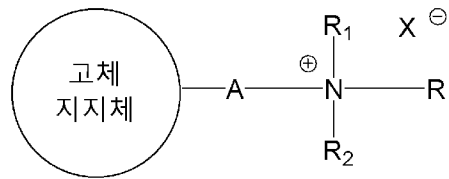
여기서 고체 지지체, A, D, R 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, Ar은 제3항에서 정의한 바와 같다.

[청구항 8]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 고체 전구체는 하기 화학식 1-3로 표시되는 전구체인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

[화학식 1-3]



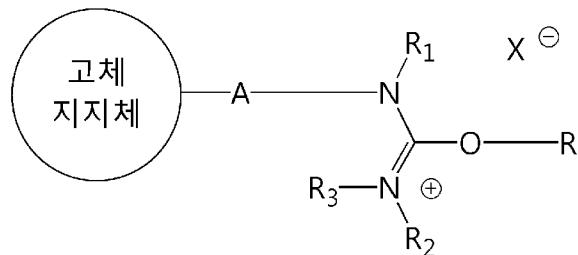
여기서 고체 지지체, A, R 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁ 및 R₂는 제3항에서 정의한 바와 같다.

[청구항 9]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 고체 전구체는 하기 화학식 1-4로 표시되는 전구체인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

[화학식 1-4]



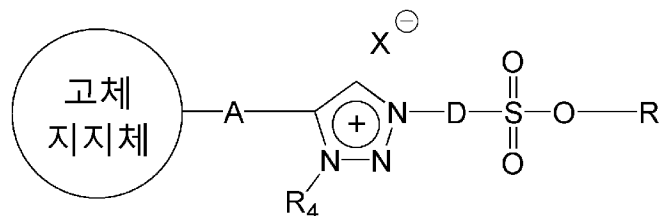
여기서 고체 지지체, A, R 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁, R₂ 및 R₃은 제3항에서 정의한 바와 같다.

[청구항 10]

제7항에 있어서,

상기 화학식 1-2의 고체 전구체는 하기 화학식 1-2a로 표시되는 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

[화학식 1-2a]



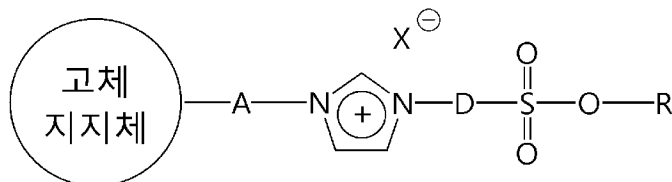
여기서 고체 지지체, A, D, X 및 R은 제1항에서 정의된 바와 같고, R₄는 C₁₋₁₀의 알킬기이다.

[청구항 11]

제7항에 있어서,

상기 화학식 1-2의 고체 전구체는 하기 화학식 1-2b로 표시되는 전구체인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

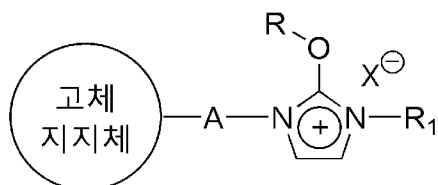
[화학식 1-2b]



[청구항 12]

여기서 고체 지지체, A, D, R 및 X는 제1항에서 정의된 바와 같다.
제7항에 있어서,
상기 화학식 1-2의 고체 전구체는 하기 화학식 1-2c로 표시되는
전구체인 것을 특징으로 하는 고체 전구체.

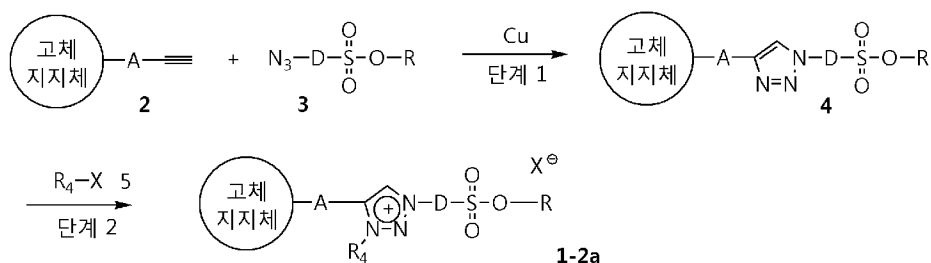
[화학식 1-2c]



[청구항 13]

여기서 고체 지지체, A, R 및 X는 제1항에서 정의된 바와 같고, R₁은 제3항에서 정의한 바와 같다.
하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,
화학식 2로 표시되는 말단 알킨기를 갖는 고체 지지체와 화학식 3로 표시되는 아지도알칸 설포네이트 화합물의 구리(I)촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 첨가반응을 통해 화학식 4로 표시되는 1,2,3-트리아졸 그룹을 갖는 고체 지지체에 연결된 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및
단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 고체 지지체에 연결된 화합물의 1,2,3-트리아졸에 알킬화 반응을 통해 1,2,3-트리아졸류 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체의 제조방법.

[반응식 1]

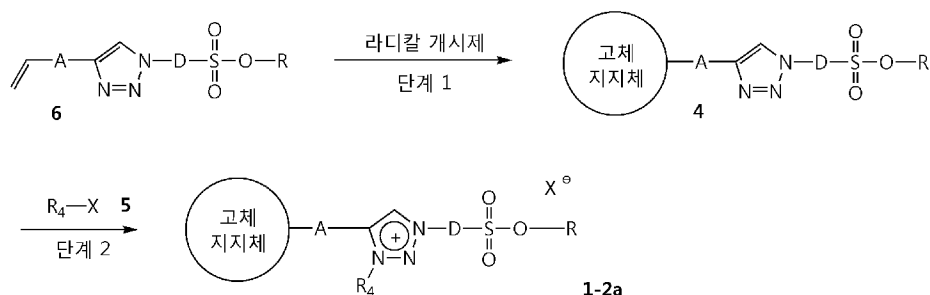


[청구항 14]

(상기 반응식 1에서 고체 지지체, A, D, X 및 R은 제1항에서 정의한 바와 같고, R₄는 C₁-C₁₀의 알킬기이다)
하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이,
화학식 6으로 표시되는 1,2,3-트리아졸 설포네이트 화합물을 크로스링커(cross-linker)와 라디칼 개시제의 존재하에서 라디칼

고분자반응을 시켜 화학식 4로 표시되는 1,2,3-트리아졸 그룹을 갖는 고체 지지체에 연결된 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및 단계 1에서 얻은 화학식 4로 표시되는 고체 지지체에 연결된 화합물의 1,2,3-트리아졸에 알킬화 반응을 통해 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체의 제조방법.

[반응식 2]



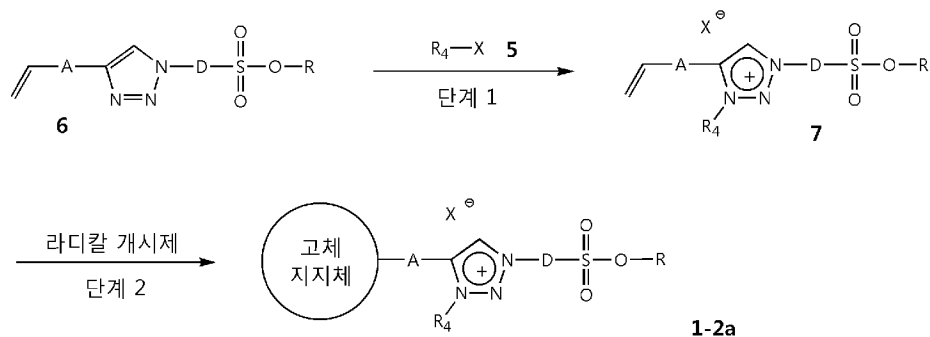
(상기 반응식 2에서 고체 지지체, A, D, X 및 R은 제1항에서 정의한 바와 같고, R₄는 C₁-C₁₀의 알킬기이다)

[청구항 15]

하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이,

화학식 6으로 표시되는 1,2,3-트리아졸 설포네이트 화합물에 알킬화 반응을 통해 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 화학식 7로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 1); 및 단계 1에서 얻은 화학식 7로 표시되는 1,2,3-트리아졸륨 설포네이트 화합물을 크로스링커와 라디칼 개시제의 존재하에서 라디칼 고분자 반응을 시켜 1,2,3-트리아졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2a로 표시되는 고체 전구체의 제조방법.

[반응식 3]



(상기 반응식 3에서 고체 지지체, A, D, X 및 R은 제1항에서 정의한 바와 같고, R₄는 C₁-C₁₀의 알킬기이다)

[청구항 16]

하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이,

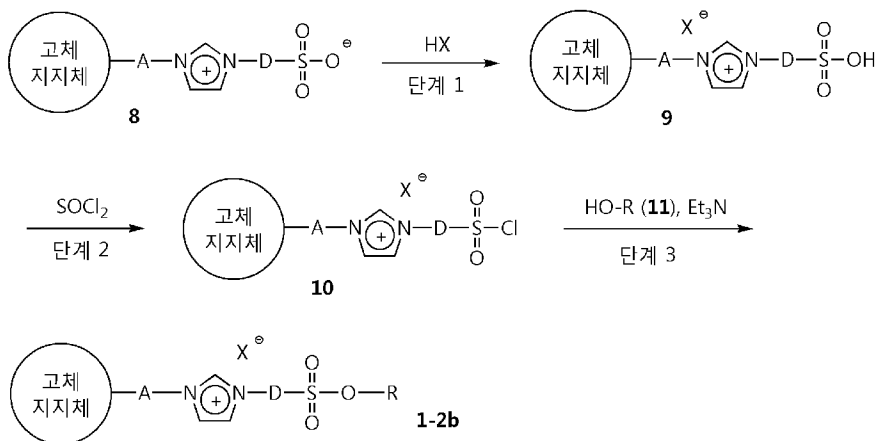
화학식 8로 표시되는 이미다졸륨 설포네이트 고체 화합물을 산과 반응시켜 화학식 9로 표시되는 이미다졸륨 설포산 고체 화합물을

합성하는 단계(단계 1);

단계 1에서 얻은 화학식 9로 표시되는 고체 화합물에 티오닐 클로라이드 (SOCl_2)를 처리하여 화학식 10으로 표시되는 이미다졸륨 설포닐 클로라이드 고체 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 및

단계 2에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 고체 화합물을 화학식 11로 표시되는 알코올 화합물과 반응시켜 이미다졸륨염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-2b로 표시되는 고체 전구체의 제조방법.

[반응식 4]



(상기 반응식 4에서, 고체 지지체, A, D, X 및 R은 제1항에서 정의한 바와 같다)

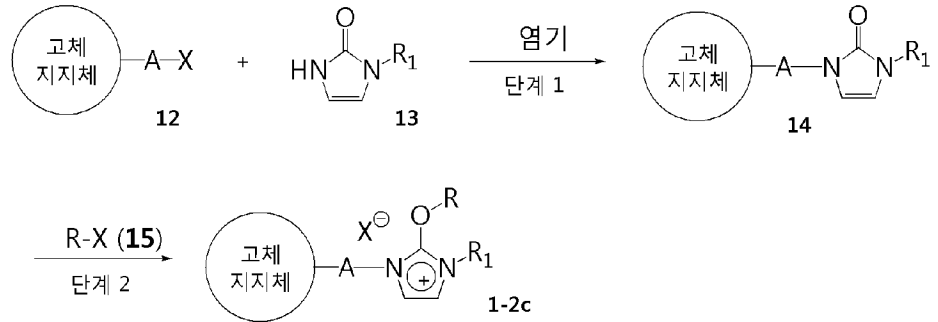
[청구항 17]

하기 반응식 5로 표시되는 바와 같이,

화학식 12로 표시되는 고체 화합물에 화학식 13로 표시되는 2-이미다졸론 화합물을 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 14로 표시되는 고체 화합물을 합성하는 단계(단계 1);

단계 1에서 얻은 화학식 14로 표시되는 고체 화합물에 화학식 15로 표시되는 화합물 15를 첨가하여 이미다졸륨 염을 갖는 고체 전구체를 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-2c로 표시되는 고체 전구체의 제조방법.

[반응식 5]

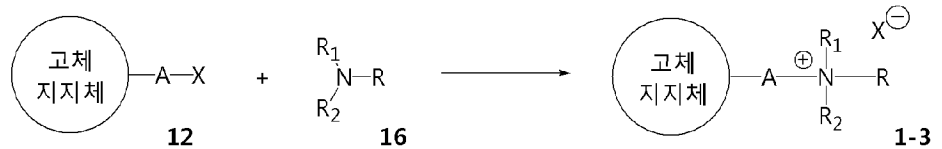


[청구항 18]

(상기 반응식 5에서, 고체 지지체, A, R 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁은 제3항에서 정의한 바와 같다)

하기 반응식 6으로 표시되는 바와 같이,
 화학식 12로 표시되는 고체 화합물에 화학식 16으로 표시되는 3차 아민을 첨가하여 화학식 1-3의 고체 전구체를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1-3으로 표시되는 고체 전구체의 제조방법.

[반응식 6]

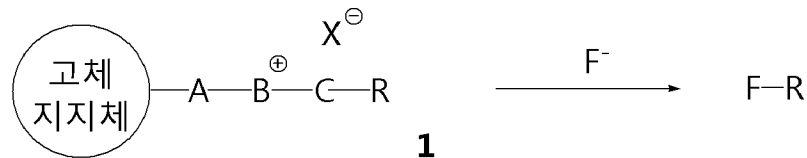


[청구항 19]

(상기 반응식 6에서, 고체 지지체, A, R, 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁ 및 R₂는 제3항에서 정의한 바와 같다)

하기 반응식 7로 표시되는 바와 같이,
 상기 화학식 1의 고체 전구체를 이용하여 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응시키는 단계를 포함하는 [¹⁸F]방사성의약품의 제조방법.

[반응식 7]



[청구항 20]

(상기 반응식 7에서 고체 지지체, A, B, C, R 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, F는 ¹⁸F이다)

제19항에 있어서, 상기 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응 이전에 음이온 교환 단계를 수행하는 것을 특징으로 하는 [¹⁸F]방사성의약품의 제조방법.

[청구항 21]

[청구항 22]

제1항의 화학식 1로 표시되는 고체 전구체가 충전된 카트리지.
 제21항의 카트리지를 이용하여 [¹⁸F]플루오라이드 용액으로부터 [¹⁸F]플루오라이드 이온을 포획하는 단계;
 [¹⁸F]플루오라이드 이온이 포획된 카트리지를 가열하여 카트리지내에서 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응시키는 단계; 및
 생성된 [¹⁸F]방사성의약품을 용매를 이용하여 용출 및 여과하는

[청구항 23] 단계
를 포함하는 [^{18}F]방사성의약품 제조방법.
제21항에 있어서,
친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응 이후 산 또는 염기 조건 하에서
탈보호기화하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 [^{18}F]
방사성의약품 제조방법.

[Fig. 1]

