



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0141816  
(43) 공개일자 2015년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 249/04 (2006.01) C07D 225/08 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0070344

(22) 출원일자 2014년06월10일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자

지대운

서울특별시 용산구 이촌로65가길 51 215-804 (이촌동, 한가람아파트)

이병세

인천광역시 남구 인주대로197번길 6-1 (용현동, 수민빌리지) B-201

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다울

전체 청구항 수 : 총 16 항

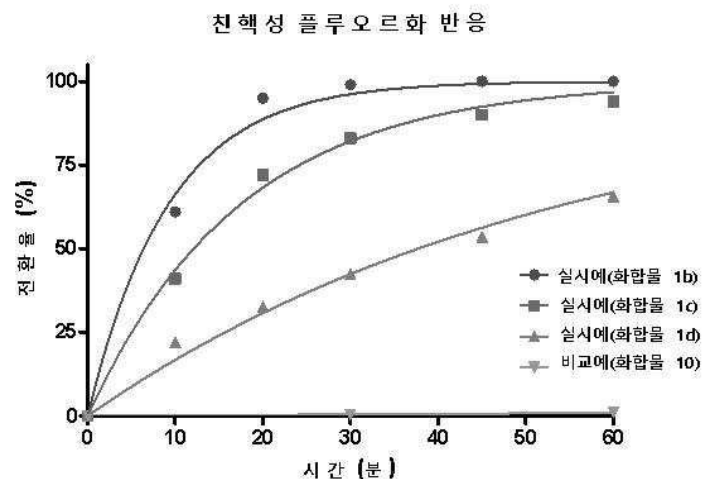
(54) 발명의 명칭 유기염을 갖는 설포네이트 화합물, 이를 이용한 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물 및 그 제조방법

### (57) 요약

유기염을 갖는 설포네이트 화합물, 이를 이용한 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물 및 그 제조방법에 관한 것으로 더욱 상세하게는 양전자방출 단층촬영술 (Positron Emission Tomography: PET)용  $^{18}\text{F}$ -표지 또는  $^{19}\text{F}$ -표지 방사성의약품의 제조에 이용되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물, 이를 이용한 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, 유기염을 갖는 설포네이트 화합물 및 유기플루오로 화합물은 화합물 내의 유기염으로 인해 수용액과 같은 극성 용매에서 잘 용해되는 특성이 있어서 펩타이드, 단백질, 당, 뉴클레오타이드 등의 생체화합물과 같은 극성 화합물과의 컨쥬게이션 반응을 용이하게 하는 효과가 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**안혜진**

경기도 성남시 수정구 수정로 289 신홍주공아파트  
116-501

**강병수**

경기도 성남시 분당구 장미로 55 장미마을코오롱  
아파트 102-1402

**우타이완 시리온**

태국, 17120, 차이넷, 암페 와드싱, 마캄타오, 147  
무 5

**주소영**

서울특별시 마포구 독막로29길 17-3 (신수동, H)  
201호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| 과제고유번호   | 201332009               |
| 부처명      | 미래창조과학부                 |
| 연구관리전문기관 | 한국연구재단                  |
| 연구사업명    | 신기술융합형 성장동력사업           |
| 연구과제명    | 방사성의약품 표지 원천 요소 기술 개발   |
| 기 여 율    | 1/1                     |
| 주관기관     | 서강대학교                   |
| 연구기간     | 2013.07.01 ~ 2014.06.30 |

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R은 보호기로 치환 또는 비치환된 유기화합물이고,

유기염은 4가 암모늄 양이온을 띠는 유기화합물이고,

F는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$ 이고,

X는 양이온의 유기염에 따른 음이온이고,

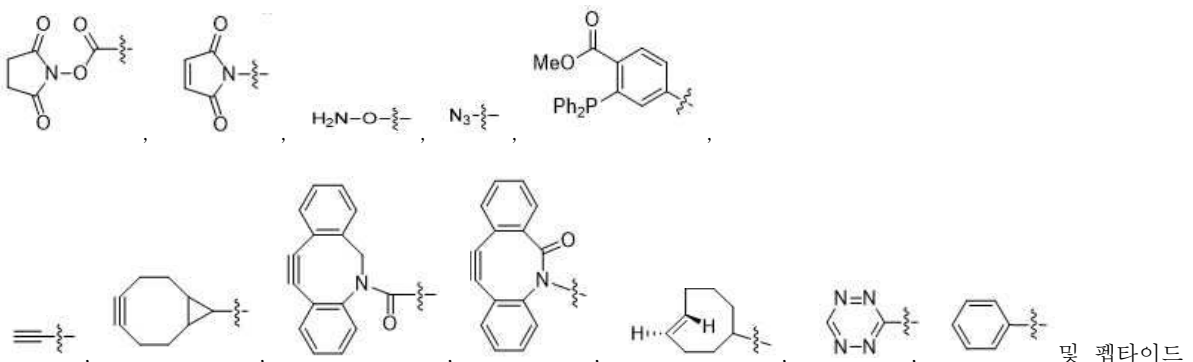
스페이스 1은 R과 유기염 간의 직접 공유결합이거나 R과 유기염을 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이고,

스페이스 2는 유기염과 F를 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이다.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 R은,

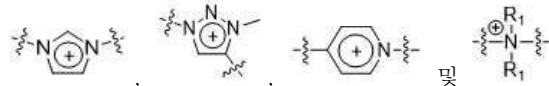


로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 유기염은,



로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서  $R_1$ 은  $C_1$ - $C_{10}$ 의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 ( $BF_4$ ), 헥사플루오로포스페이트 ( $PF_6$ ), 헥사플루오로안티모네이트 ( $SbF_6$ ) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 ( $NTf_2$ )로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물.

#### 청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 스페이서 1 및 스페이서 2는  $C_1$ - $C_{20}$ 의 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물.

#### 청구항 6

하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

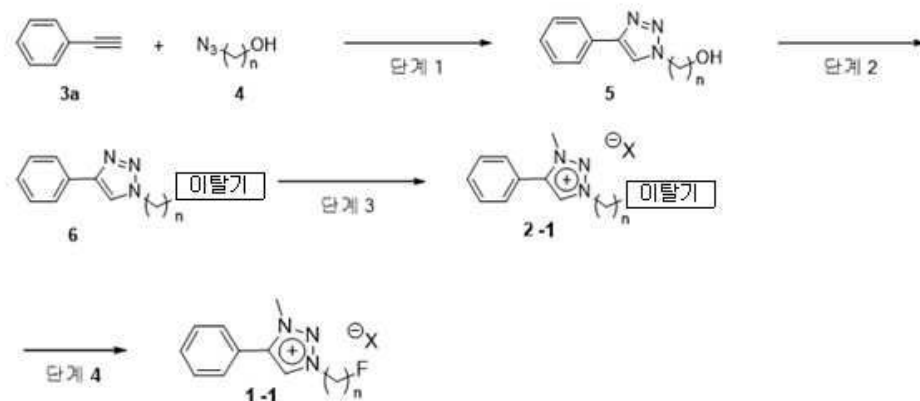
화학식 3a로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 교반하는 단계를 포함하여 화학식 5로 표시되는 화합물 5를 합성하는 단계(단계 1);

단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물에 설포닐 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2);

단계 2에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 3); 및

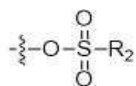
단계 3에서 얻은 화학식 2-1로 표시되는 화합물에 플루오라이드 화합물을 첨가하여 친핵성 플루오로화 반응을 수행하는 단계(단계 4)를 포함하는, 하기 화학식 1-1로 표시되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물의 제조방법.

[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

n은 1 ~ 20이고,



이탈기는  $\text{-O-SO}_2\text{-R}_2$  이고, 여기서  $\text{R}_2$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한  $\text{R}_2$ 는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 또는 이들이 혼합된 고분자일 수 있다.

X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 ( $\text{BF}_4$ ), 헥사플루오로포스페이트 ( $\text{PF}_6$ ), 헥사플루오로안티모네이트 ( $\text{SbF}_6$ ) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 ( $\text{NTf}_2$ )로 이루어진 군에서 선택될 수 있고,

F는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$ 이다.

## 청구항 7

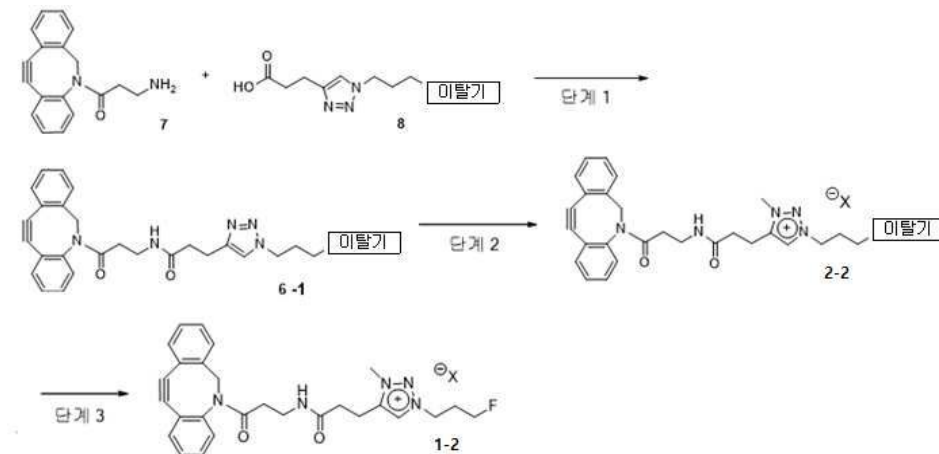
하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이,

화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을 교반하여 화학식 6-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 1);

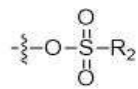
단계 1에서 합성된 화학식 6-1로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-2로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 및

단계 2에서 합성한 화학식 2-2로 표시되는 화합물에 플루오라이드 화합물을 첨가하여 친핵성 플루오로화 반응을 수행하는 단계(단계 3)를 포함하는, 하기 화학식 1-2로 표시되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물의 제조방법.

[반응식 2]



상기 반응식 2에서,



이탈기는  $\text{-O-SO}_2\text{-R}_2$  이고, 여기서  $\text{R}_2$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한  $\text{R}_2$ 는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 또는 이들이 혼합된 고분자일 수 있다.

X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 ( $\text{BF}_4$ ), 헥사플루오로포스페이트 ( $\text{PF}_6$ ), 헥사플루오로안티모네이트 ( $\text{SbF}_6$ ) 및 비스 트리플루오로메탄 설포아미드 ( $\text{NTf}_2$ )로 이루어진 군에서 선택될 수 있고,

F는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$ 이다.

## 청구항 8

하기 화학식 2로 표시되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R은 보호기로 치환 또는 비치환된 유기화합물이고,

유기염은 4가 암모늄 양이온을 띠는 유기화합물이고,

X는 양이온의 유기염에 따른 음이온이고,

스페이스 1은 R과 유기염 간의 직접 공유결합이거나 R과 유기염을 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이고,

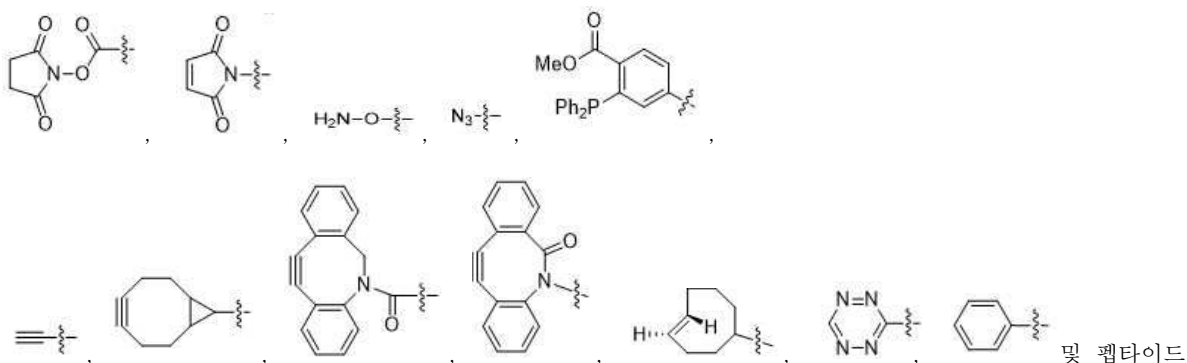
스페이스 2는 유기염과 이탈기를 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이고,

이탈기는 불소화반응을 통해 제거되는 작용기이다.

### 청구항 9

청구항 8에 있어서,

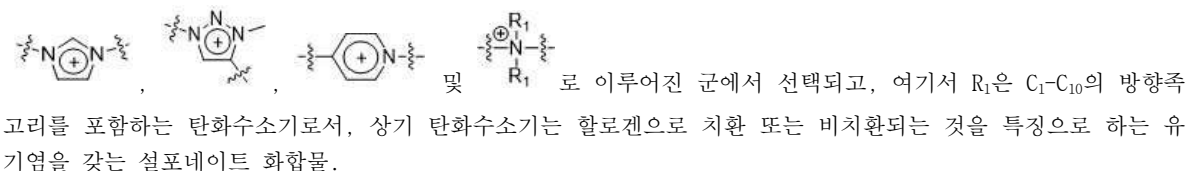
상기 R은



### 청구항 10

청구항 8에 있어서,

상기 유기염은,



### 청구항 11

청구항 8에 있어서,

상기 X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 (BF<sub>4</sub>), 헥사플루오로포스페이트 (PF<sub>6</sub>), 헥사플루오로안티모네이트 (SbF<sub>6</sub>) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 (NTf<sub>2</sub>)로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물.

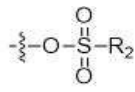
### 청구항 12

청구항 8에 있어서,

상기 스페이서 1 및 스페이서 2는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물.

### 청구항 13

청구항 8에 있어서,

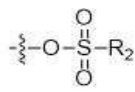


상기 이탈기는 이고,

여기서 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로젠으로 치환 또는 비치환되는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물.

### 청구항 14

청구항 8에 있어서,



상기 이탈기는 이고,

여기서 R<sub>2</sub>는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴 및 이들이 혼합된 고분자로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물.

### 청구항 15

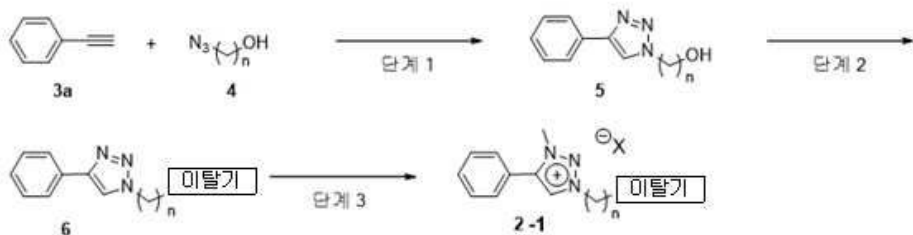
하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이,

화학식 3a로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 교반하는 단계를 포함하여 화학식 5로 표시되는 화합물 5를 합성하는 단계(단계 1);

단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물에 설포닐 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 및

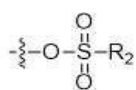
단계 2에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 3)를 포함하는, 하기 화학식 2-1로 표시되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법.

[반응식3]



상기 반응식 3에서,

n은 1 ~ 20이고,



이탈기는 이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한 R<sub>2</sub>는

폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 또는 이들이 혼합된 고분자일 수 있다.

X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 (BF<sub>4</sub>), 헥사플루오로포스페이트 (PF<sub>6</sub>), 헥사플루오로안티모네이트 (SbF<sub>6</sub>) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 (NTf<sub>2</sub>)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

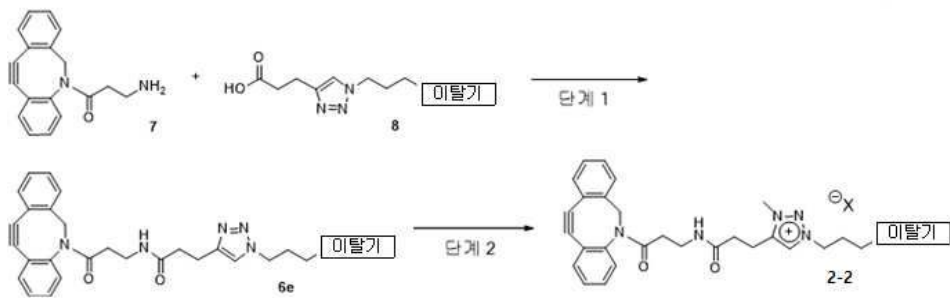
## 청구항 16

하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이,

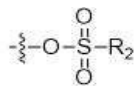
화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을 교반하여 화학식 6-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 1); 및

단계 1에서 합성된 화학식 6-1로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-2로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2)를 포함하는, 하기 화학식 2-2로 표시되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법.

[반응식 4]



상기 반응식 4에서,



이탈기는  $\text{-O-SO}_2\text{-R}_2$  이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소기로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로겐으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한 R<sub>2</sub>는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 또는 이들이 혼합된 고분자일 수 있다.

X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 (BF<sub>4</sub>), 헥사플루오로포스페이트 (PF<sub>6</sub>), 헥사플루오로안티모네이트 (SbF<sub>6</sub>) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 (NTf<sub>2</sub>)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

## 발명의 설명

### 기술 분야

유기염을 갖는 설포네이트 화합물, 이를 이용한 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물 및 그 제조방법에 관한 것으로 더욱 상세하게는 양전자방출 단층촬영술 (Positron Emission Tomography: PET)용 <sup>18</sup>F-표지 또는 <sup>19</sup>F-표지 방사성의약품의 제조에 이용되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물, 이를 이용한 유기염을 갖는 유기플루오로 화

[0001]

합물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

- [0002] 인체를 실시간 영상화하는 핵의학 분자 영상 기법인 양전자방출 단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET)은 질병 초기에 일어나는 인체 내 생화학적, 생리학적 변화를 검출할 수 있는 효과적인 인체 영상 기법으로 의료영상 시장에서 가장 가파른 성장세를 보이고 있다.
- [0003] F-18 방사성동위원소는 질병진단용 양전자방출 단층촬영술에 사용되는 핵종으로 반감기가 110분이며 의학용 입자가속기를 통해 손쉽게 생산할 수 있기 때문에 양전자방출 핵종 중에서 가장 큰 주목을 받고 있다. 하지만, F-18 이온을 표지하는 방법은 매우 제한적이며 경우에 따라 매우 복잡한 합성 절차를 거쳐야 하는 단점이 있다. 110분의 짧은 반감기로 인해 F-18이 표지된 방사성의약품의 제조는 매우 신속히 이루어져야 하며 F-18 표지 반응 역시 짧은 시간에 고수율로 진행되어야 한다. 일반적으로 이탈기를 포함하는 전구체 화합물과 다양한 상전이 촉매로 활성화된 F-18 음이온의 S<sub>N</sub>2메카니즘을 통한 이분자 치환반응 (intermolecular substitution, S<sub>N</sub>2)이 보편적으로 사용되고 있으나, 낮은 반응성과 낮은 수율로 인해 많은 양의 전구체 화합물을 사용하거나, 매우 가혹한 반응 조건을 사용하고 있어 제조상에 여러 가지 문제점을 갖고 있는 실정이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0004] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명은 <sup>18</sup>F-표지 또는 <sup>19</sup>F-표지 방사성의약품의 제조를 온화한 조건에서 고수율로 합성할 수 있는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물 및 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물을 제공한다. 또한 상기 유기염을 갖는 설포네이트 화합물 및 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물의 제조방법을 제공한다.

### 과제의 해결 수단

- [0005] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물을 제공한다.

- [0006] [화학식 1]

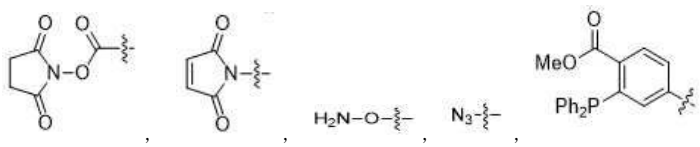


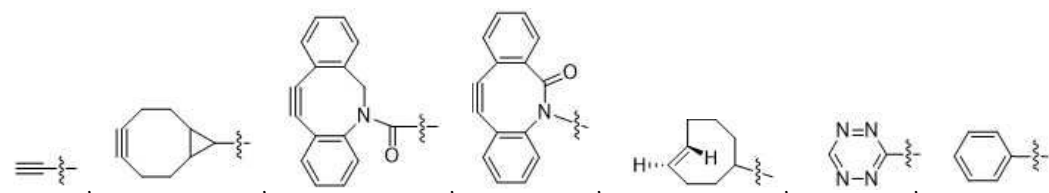
- [0007]
- [0008] 상기 화학식 1에서,
- [0009] R은 보호기로 치환 또는 비치환된 유기화합물이고,
- [0010] 유기염은 4가 암모늄 양이온을 띠는 유기화합물이고,
- [0011] X는 양이온의 유기염에 따른 음이온이고,
- [0012] 스페이스 1은 R과 유기염 간의 직접 공유결합이거나 R과 유기염을 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이고,
- [0013] 스페이스 2는 유기염과 F를 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이다.

[0014] 상기 화학식 1에서, F는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$ 일 수 있다.

[0015] 상기 화학식 1에서,

[0016] R은 보호기로 치환 또는 비치환된 유기화합물로서,

[0017] 

[0018]  및 펩타이드로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0019] 상기 화학식 1에서,

[0020] X는 상기 양이온의 유기염에 따른 음이온으로서,

[0021] Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 ( $\text{BF}_4$ ), 헥사플루오로포스페이트 ( $\text{PF}_6$ ), 헥사플루오로안티모네이트 ( $\text{SbF}_6$ ) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 ( $\text{NTf}_2$ )로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0022] 상기 화학식 1에서

[0023] 스페이서 1은,

[0024]  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 의 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

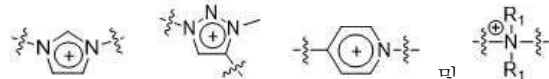
[0025] 상기 화학식 1에서,

[0026] 상기 스페이서 2는,

[0027]  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 의 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기에는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0028] 상기 화학식 1에서 스페이서 1은  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기일 수 있다. 또한 스페이서 2는  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기일 수 있다.

[0029] 상기 화학식 1에서, 유기염은,

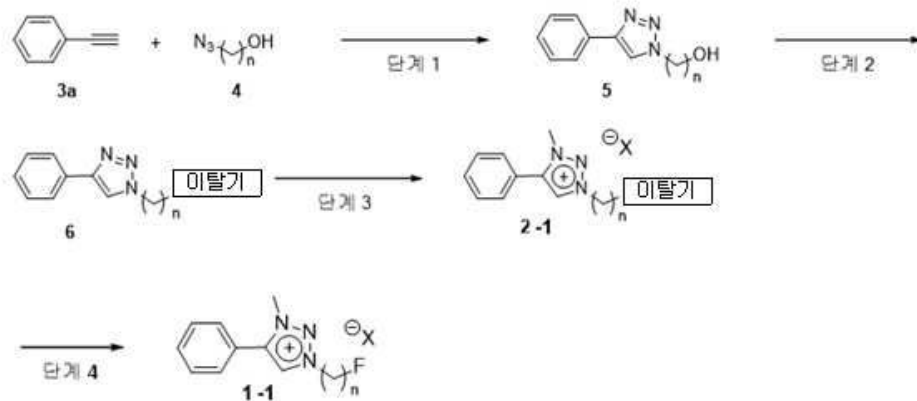


[0030] , , 및 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서  $R_1$ 은  $C_1$ - $C_{10}$ 의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 할로겐으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0031] 본 발명은, 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

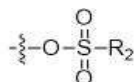
[0032] 화학식 3a로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 교반하는 단계를 포함하여 화학식 5로 표시되는 화합물 5를 합성하는 단계(단계 1); 단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물에 설포닐 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 단계 2에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 3); 및 단계 3에서 얻은 화학식 2-1로 표시되는 화합물에 플루오라이드 화합물을 첨가하여 친핵성 플루오로화 반응을 수행하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1-1로 표시되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물의 제조방법을 제공할 수 있다.

[0033] [반응식 1]



[0034] 상기 반응식 1에서,

[0035]  $n$ 은 1 ~ 20이고,



[0036] 이탈기는 이고, 여기서  $R_2$ 는  $C_1$ - $C_{20}$ 의 탄화수소로서 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로겐으로 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한  $R_2$ 는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴, 또는 이들이 혼합된 고분자일 수 있다.

[0037] X는 Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 ( $BF_4$ ), 헥사플루오로포스페이트 ( $PF_6$ ), 헥사플루오로안티모네이트 ( $SbF_6$ ) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 ( $N(Tf)_2$ )로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

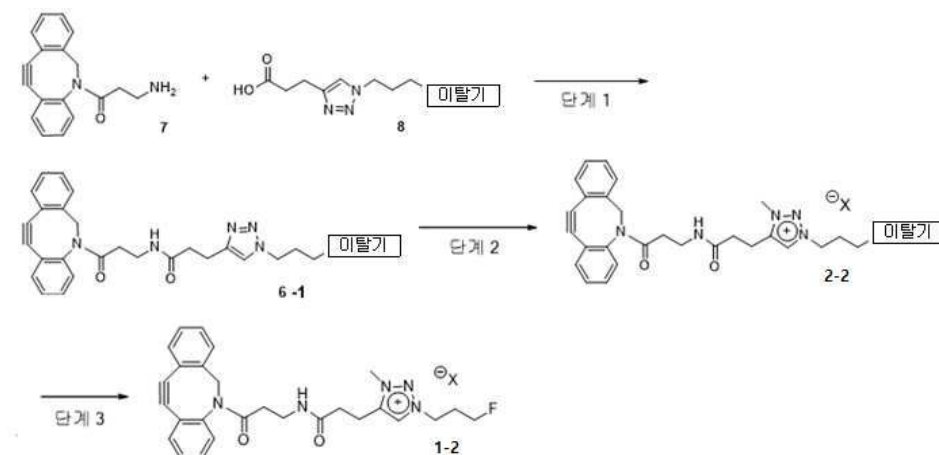
[0038] 상기 화학식 1-1에서 F는  $^{18}F$  또는  $^{19}F$ 일 수 있다.

[0039] 상기 반응식 1에서, 이탈기의  $R_2$ 는  $C_1$ - $C_{20}$ 의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기일 수 있다.

[0040] 본 발명은, 하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이, 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을

교반하여 화학식 6-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 1); 단계 1에서 합성된 화학식 6-1로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-2로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 및 단계 2에서 합성한 화학식 2-2로 표시되는 화합물에 플루오라이드 화합물을 첨가하여 친핵성 플루오로화 반응을 수행하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1-2로 표시되는 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물의 제조방법을 제공할 수 있다.

[반응식 2]



상기 반응식 2에서,

이탈기 및 X는 상기 반응식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 화학식 1-2에서 F는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$ 일 수 있다.

또한 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물을 제공할 수 있다.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R은 보호기로 치환 또는 비치환된 유기화합물이고,

유기염은 4가 암모늄 양이온을 띠는 유기화합물이고,

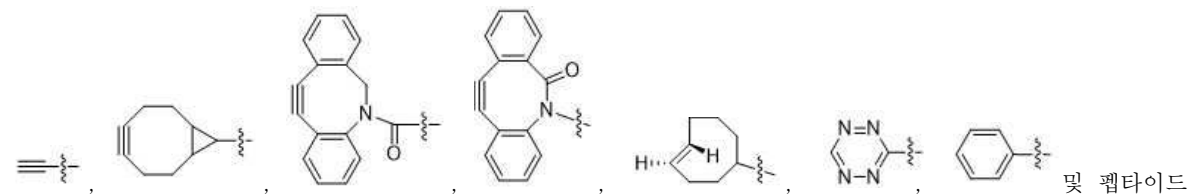
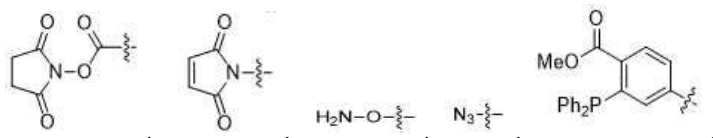
X는 양이온의 유기염에 따른 음이온이고,

스페이스 1은 R과 유기염 간의 직접 공유결합이거나 R과 유기염을 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이고,

스페이스 2는 유기염과 이탈기를 공유결합으로 연결하는 임의의 적합한 유기기이고 이탈기는 불소화반응을 통해 제거되는 작용기이다.

상기 화학식 2에서,

R은 보호기로 치환 또는 비치환된 유기화합물로서,



로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

상기 화학식 2에서,

X는 상기 양이온의 유기염에 따른 음이온으로서,

Cl, Br, I, 메탄 설포네이트 (OMs), 트리플루오로메탄 설포네이트 (TfO), 벤젠 설포네이트, 톨루엔 설포네이트 (OTs), 니트로벤젠 설포네이트 (ONs), 브로모벤젠 설포네이트, 테트라플루오로보레이트 (BF<sub>4</sub>), 헥사플루오로포스페이트 (PF<sub>6</sub>), 헥사플루오로안티모네이트 (SbF<sub>6</sub>) 및 비스 트리플루오로메탄 설포나미드 (NTf<sub>2</sub>)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

상기 화학식 2에서

스페이스 1은,

C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있고, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

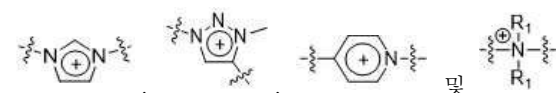
상기 화학식 2에서,

상기 스페이스 2는,

C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기에는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며, 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

상기 화학식 2에서 스페이스 1은 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기일 수 있다. 또한 스페이스 2는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기일 수 있다.

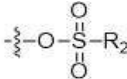
상기 화학식 2에서, 유기염은,



로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소기로서, 상기 탄화수소기는 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

상기 화학식 2에서,

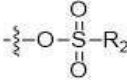
[0073]

이탈기는  이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 탄화수소로서 상기 탄화수소는 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 개재될 수 있으며 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0074]

또한 상기 화학식 2에서,

[0075]

이탈기는  이고,

[0076]

R<sub>2</sub>는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴로니트릴 및 이들이 혼합된 고분자로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0077]

상기 화학식 2에서, 이탈기의 R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소일 수 있다.

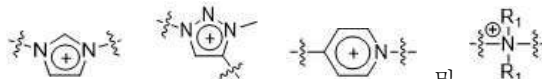
[0078]

상기 화학식 2에서,

[0079]

유기염은,

[0080]

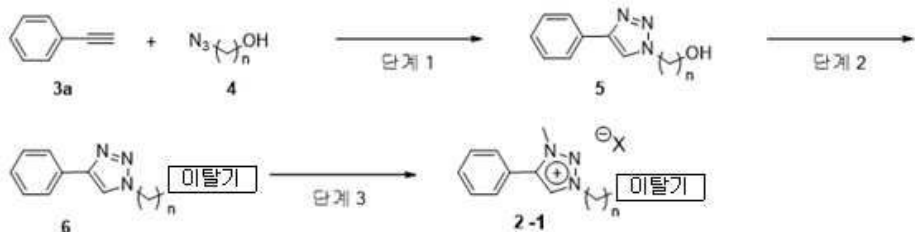
 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소로서, 상기 탄화수소는 할로젠으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0081]

본 발명은, 하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이, 화학식 3a로 표시되는 화합물과 화학식 4로 표시되는 화합물을 교반하는 단계를 포함하여 화학식 5로 표시되는 화합물 5를 합성하는 단계(단계 1); 단계 1에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물에 설포닐 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2); 및 단계 2에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 3)를 포함하는, 하기 화학식 2-1로 표시되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법을 제공할 수 있다.

[0082]

[반응식3]



[0083]

[0084]

상기 반응식 3에서,

[0085]

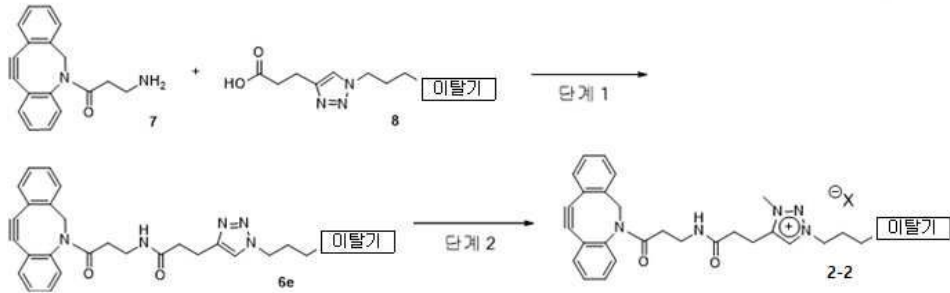
n, 이탈기, X는 상기 반응식 1에서 정의한 바와 같다.

[0086]

본 발명은, 하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이, 화학식 7로 표시되는 화합물과 화학식 8로 표시되는 화합물을

교반하여 화학식 6-1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 1); 및 단계 1에서 합성된 화학식 6-1로 표시되는 화합물에 화학식 X를 포함하는 화합물을 첨가하고 교반하여 화학식 2-2로 표시되는 화합물을 합성하는 단계(단계 2)를 포함하는, 하기 화학식 2-2로 표시되는 유기염을 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법을 제공할 수 있다.

[반응식 4]



상기 반응식 4에서,

이탈기, X는 상기 반응식 1에서 정의한 바와 같다.

### 발명의 효과

본 발명에 따르면, 유기염을 갖는 설포네이트 화합물 및 유기플루오로 화합물은 화합물 내의 유기염으로 인해 수용액과 같은 극성 용매에서 잘 용해되는 특성이 있어서 펩타이드, 단백질, 당, 뉴클레오타이드 등의 생체화합물과 같은 극성 화합물과의 컨쥬게이션 반응을 용이하게 하는 효과가 있다. 또한 유기염을 갖는 설포네이트 화합물은 전구체 내부의 유기염이 상전이 촉매 역할을 함에 따라  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$  음이온을 활성화시키고 가까운 거리에서 분자내 치환반응을 유도해  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$  표지 반응을 매우 빠르게 하는 효과가 있다. 따라서 본 발명에 따른 유기염을 갖는 설포네이트 화합물 및 유기플루오로 화합물을 이용하면  $^{18}\text{F}$ -표지 또는  $^{19}\text{F}$ -표지 방사성의약품의 제조를 온화한 조건에서 고수율로 합성할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 실시예에 따른 설포네이트 화합물과 비교예에 따른 설포네이트 화합물의 친핵성 플루오르화 반응에 의한 유기 플루오로 화합물의 전환율(%)을 분석한 그래프이다.

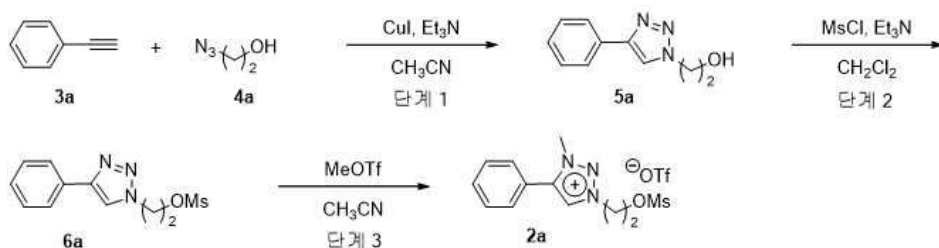
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 하기 실시예는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위하여 제공되는 것이다. 따라서 이하의 실시예에 의하여 본 발명이 제한되어서는 안 된다.

### 실시예 1: 유기염을 갖는 설포네이트 화합물(2a)의 제조

[0095]

**단계 1.**



[0096]

[0097]

화합물 4a (2.5 g, 28 mmol)이 녹아있는 아세토니트릴 (60 mL) 용액에 페틸아세틸렌 (3a, 31 mmol), CuI (1.06 g, 5.6 mmol), 트리에틸아민 (0.8 mL)을 넣고 상온에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 (Celite)를 이용하여 여과한 후 농축하였고 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 흰색 고체 생성물 5a (2.7 g, 74 %)를 얻었다.

[0098]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00(t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.5 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H),

[0099]

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  49.1, 67.2, 120.7, 125.4, 128.5, 128.8, 130.0, 147.8.

[0100]

**단계 2.**

[0101]

화합물 5a (1.0 g, 5.3 mmol)을 디클로메탄 (30 mL)에 녹이고 0°C로 냉각시킨 다음 트리에틸아민 (0.74 mL, 8.0 mmol)과 메탄설폰일 클로라이드 (0.45 mL, 5.3 mmol)을 차례대로 첨가하였다. 30분간 교반시킨 다음 반응 혼합물에 물을 가한 뒤 에틸아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨으로 물을 제거한 후 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 흰색 고체 생성물 6a (1.24 g, 88%)를 얻었다.

[0102]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95(s, 1H), 4.69(t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 4.77 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H),

[0103]

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.2, 61.1, 121.2, 125.5, 128.2, 128.7, 129.0, 130.1, 147.3

[0104]

**단계 3.**

[0105]

화합물 6a (650 mg, 2.4 mmol)이 녹아있는 아세토니트릴에 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.26 mL, 2.4 mmol)를 0°C 에서 서서히 가하였다. 30분간 교반시킨 다음 용매를 감압증류하여 제거한 뒤 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 무색의 액체인 생성물 2a (1.45 g, 90%)을 얻었다.

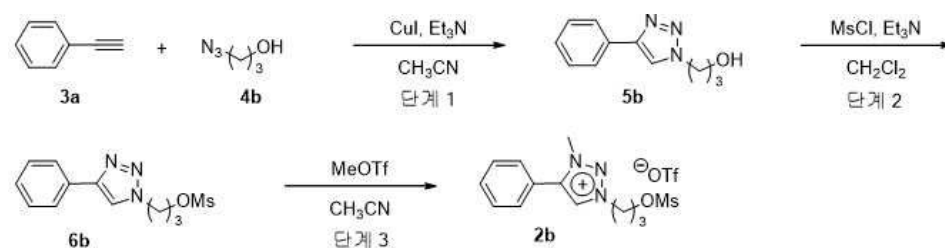
[0106]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.29(s, 1H), 4.36(s, 1H), 4.93(t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 5.16 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 7.73 (m, 5H), 8.86 (s, 1H),

[0107]

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.6, 38.7, 53.4, 66.6, 119.1, 121.9, 129.6, 132.2, 143.9.

**실시예 2: 유기염을 갖는 설포네이트 화합물(2b)의 제조**



**단계 1.**

화합물 3a (1.62 mL, 14.8 mmol), 화합물 4b (1.5 g, 14.8 mmol), CuI (564 mg, 3.0 mmol), 트리에틸아민 (0.4 mL)을 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 5b (2.16 g, 72%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83(t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 2.19 (m, 2H) 3.701 (q,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 4.58 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H),

$^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.6, 47.0, 58.8, 120.2, 125.7, 128.7, 29.0, 130.5, 147.7.

**단계 2.**

화합물 5b (1.0 g, 5.0 mmol), 트리에틸아민 (0.7 mL, 7.5 mmol), 메탄설포닐 클로라이드 (0.38 mL, 5.0 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 2과 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 6b (2.16 g, 72%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42(m, 2H), 3.07(s, 3H), 4.28(t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.59 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.0, 37.5, 46.3, 66.2, 120.4, 125.8, 128.9, 129.1, 130.5, 148.1

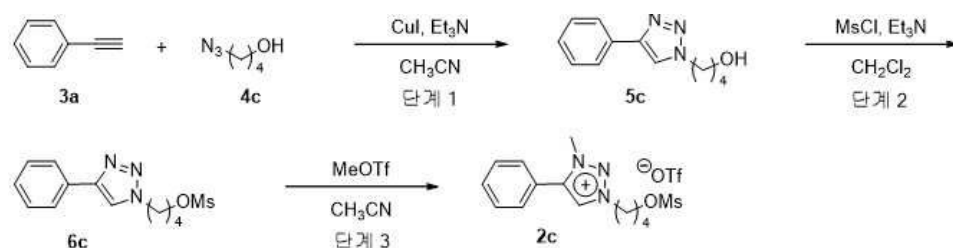
**단계 3.**

화합물 6b (1.0 g, 3.55 mmol)과 메틸 트리플루오로메탄설포네이트(MeOTf, 0.39 mL, 3.55 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법을 수행하여 무색의 액체인 생성물 2b (1.46 g, 92%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61(m,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.33 (s, 3H) 4.53 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.92 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.70-7.75 (m, 5H), 8.80 (s, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.9, 37.3, 38.7, 51.1, 67.4, 122.0, 128.8, 129.6, 129.8, 132.1, 143.7.

**실시예 3: 유기염을 갖는 설포네이트 화합물(2c)의 제조**



**단계 1.**

화합물 3a (0.72 mL, 6.6 mmol), 화합물 4c (467 g, 6.0 mmol), CuI (228 mg, 1.2 mmol), 트리에틸아민 (0.17 mL)을 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 5c (1.16 g, 89%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63(m, 2H), 2.08(m, 2H), 3.70(t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1, 29.4, 50.3, 62.1, 119.6, 119.7, 125.9, 128.9, 129.5, 130.7.

**단계 2.**

화합물 5c (0.6 g, 2.7 mmol), 트리에틸아민 (0.57 mL, 4.1 mmol), 메탄설포닐 클로라이드 (0.21 mL, 2.7 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 6c (663 mg, 82%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82(m, 2H), 2.10–2.12(m, 2H), 3.01(s, 3H), 4.27(t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.47 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.34(d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.1, 27.2, 37.5, 49.2, 70.4, 120.1, 122.3, 126.0, 129.1, 129.7, 131.1

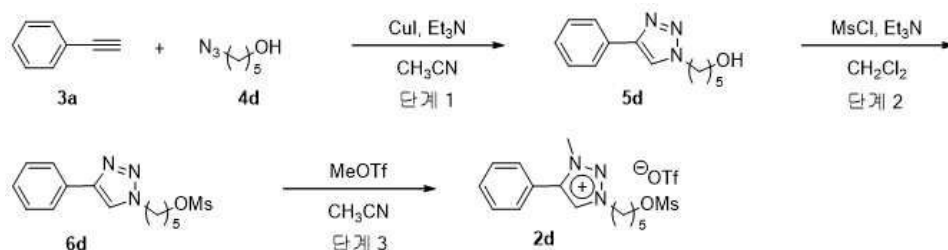
**단계 3.**

화합물 6c (670 g, 2.27 mmol)와 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.25 mL, 2.27 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법을 수행하여 무색의 액체인 생성물 2c (958 mg, 92%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84(m, 2H), 2.16(m, 2H), 2.97(s, 3H), 4.21(m, 5H), 4.65(t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.51–7.60 (m, 5H), 8.73 (s, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.6, 37.1, 38.6, 53.5, 69.6, 119.1, 122.2, 128.8, 129.5, 129.7, 132.0, 143.5.

[0136] 실시예 4: 유기염을 갖는 설포네이트 화합물(2d)의 제조



[0137]

[0138] 단계 1.

[0139] 화합물 3a (1.41 mL, 12.9 mmol), 화합물 4d (1.51 g, 12.0 mmol), CuI (445 mg, 2.3 mmol), 트리에틸아민 (0.32 mL)을 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 5d (2.70 g, 99%)를 얻었다.

[0140]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 3.65 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H),

[0141]  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.9, 30.2, 30.4, 50.5, 82.5, 119.6, 119.7, 125.8, 128.9, 130.7, 147.9.

[0142]

[0143] 단계 2.

[0144] 화합물 5d (2.70 g, 11.7 mmol), 트리에틸아민 (0.90 mL, 11.7 mmol), 메탄설포닐 클로라이드 (2.44 mL, 17.5 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 6d (2.52 mg, 70%)를 얻었다.

[0145]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46-1.53(m, 2H), 1.78-1.85(m, 2H), 1.98-2.05(m, 2H), 2.99(s, 3H), 4.22(t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83(d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H),

[0146]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.8, 28.9, 29.6, 37.8, 48.6, 119.5, 125.5, 128.5, 130.3, 147.7.

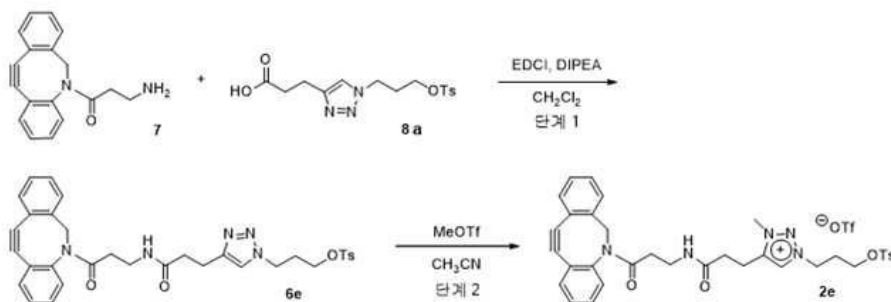
[0147] 단계 3.

[0148] 화합물 6d (2.52 g, 8.1 mmol)과 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.89 mL, 8.1 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법을 수행하여 무색의 액체인 생성물 2d (3.60 mg, 95%)를 얻었다.

[0149]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 4.20 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.63 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.52-7.63 (m, 5H), 8.78 (s, 1H),

[0150]  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.6, 27.8, 28.1, 36.9, 38.3, 53.7, 69.7, 118.8, 121.9, 128.6, 129.2, 129.5, 131.7, 148.2.

실시예 5: 유기염을 갖는 설포네이트 화합물(2e)의 제조



단계 1.

화합물 7 (370 mg, 1.23 mmol), 화합물 8a (434 mg, 1.23 mmol), 디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 0.322 mL, 1.85 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 다음 EDCI (259 mg, 1.35 mmol)을 넣고 상온에서 24시간 동안 교반시킨 후 물을 가하였다. 반응 혼합용액을 물과 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척한 뒤 무수 황산 나트륨으로 수분을 제거하였다. 용매를 감압 하에 제거한 뒤 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 흰색 고체인 생성물 **6e** (555 mg, 74%)를 얻었다.

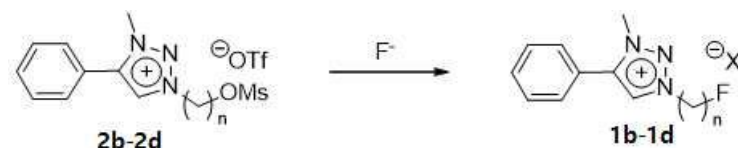
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 10H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 4.01 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.69 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J$  = 6.8, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 4H), 2.38 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.95 (ddd,  $J$  = 16.5, 7.3, 3.8 Hz, 1H).

단계 2.

화합물 **6e** (300 mg, 0.49 mmol)과 메틸 트리플루오로메탄설포네이트 (MeOTf, 0.055 mL, 0.49 mmol)를 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법을 수행하여 흰색 고체인 생성물 **2e** (335 mg, 88%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 9H), 6.74 (s, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 4.69 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.09 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.53 - 2.36 (m, 6H), 1.97 (dt,  $J$  = 11.7, 5.6 Hz, 1H).

실시예 6: 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물(1b-1d)의 제조

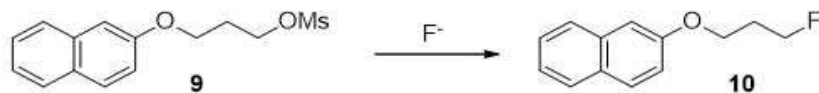


(여기서, n은 3내지 5이고, X는 OTf 내지 F이고, F는  $^{18}\text{F}$  내지  $^{19}\text{F}$ 이다.)

화합물 **2b-2d** (0.1 mmol)과 세슘플루오라이드 ( $\text{CsF}$ , 46 mg, 0.3 mmol)을 반응용 바이알에 넣고, *t*-부탄올 (1.0 mL)을 넣은 뒤 60  $^\circ\text{C}$ 에서 교반시키며, 10분, 20분, 30분, 45분, 60분에서 반응 혼합물 20  $\mu\text{L}$ 를 취한 다음 각각을 메탄올 0.5 mL에 희석시키고, 고효율 액체 크로마토그래피를 이용하여 각각의 반응을 표 1 및 그림 1과 같이

분석하였다. 60분간 반응 후 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 생성물 **1b-1d** 화합물을 얻었다.

#### 비교예 1.



화합물 **9** (28 mg, 0.1 mmol)와 세슘 플루오라이드 (CsF, 46 mg, 0.3 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법으로 수행하여 생성물 **10**을 얻었다.

상기 실시예 6과 비교예 1에 따른 결과를 분석하여 표 1 및 도 1에 나타내었다. 표 1 및 도 1에서 나타내는 바와 같이, 플루오르 화합물로의 전환율은 실시예에서 현저하게 우수한 결과를 보였다.

표 1

|     | 출발<br>물질  | 생성<br>물질  | 플루오르 화합물 (%) |     |     |     |     |      |
|-----|-----------|-----------|--------------|-----|-----|-----|-----|------|
|     |           |           | 0            | 10분 | 20분 | 30분 | 45분 | 60분  |
| 실시예 | <b>2b</b> | <b>1b</b> | 0            | 61  | 95  | 99  | 100 | 100  |
|     | <b>2c</b> | <b>1c</b> | 0            | 41  | 72  | 83  | 90  | 93.6 |
|     | <b>2d</b> | <b>1d</b> | 0            | 22  | 33  | 43  | 54  | 66   |
| 비교예 | <b>9</b>  | <b>10</b> | 0            | -   | -   | 0.5 | -   | 1    |

#### 화합물 **1b**.

무색의 액체.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35-2.48(m, 2H), 4.24(s, 3H), 4.49(t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.61 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.77 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 7.52-7.62 (m, 5H), 8.77 (s, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.2, 30.4, 39.0, 51.3, 81.9, 122.3, 129.8, 130.2, 132.3, 148.9.

#### 화합물 **1c**.

무색의 액체.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72-1.91 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H) 4.24 (s, 3H), 4.41(t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.51-7.63 (m, 5H), 8.74 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.7, 37.3, 38.9, 53.9, 69.8, 119.3, 122.3, 125.7, 129.5, 132.2, 143.6.

#### 화합물 **1d**.

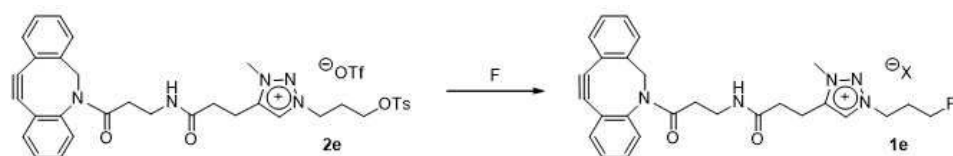
무색의 액체.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49-1.51(m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 2H), 4.25 (s, 3H),

4.37(t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 2H), 7.53-7.64 (m, 5H), 8.76 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 28.0, 36.8, 38.3, 53.5, 69.8, 118.7, 121.8, 121.7, 128.4, 131.6, 143.0.

#### 실시예 7: 유기염을 갖는 유기플루오로 화합물(1e)의 제조



화합물 **2e** (200 mg, 0.258 mmol)과 세슘 플루오라이드 ( $\text{CsF}$ , 117 mg, 0.773 mmol)이 들어있는 반응용기에  $t$ -부탄올 (2.0 mL)을 넣은 뒤 60  $^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 디클로로메탄에 다시 녹인 후 여과시킨 다음 감압 하에 농축시켜 생성물 **1e** (100 mg, 62%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91(s, 1H), 7.65(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 6H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.13 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.61 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.66 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J = 12.2, 5.8$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.68 (dd,  $J = 10.9, 5.9$  Hz, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 3H), 1.95 (dt,  $J = 16.3, 6.0$  Hz, 1H).

#### 도면

##### 도면1

