



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0091645
(43) 공개일자 2013년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 319/14 (2006.01) C07C 319/20 (2006.01)
C07C 319/24 (2006.01) C07C 323/44 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7029714
(22) 출원일자(국제) 2011년05월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년11월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/057757
(87) 국제공개번호 WO 2011/141568
국제공개일자 2011년11월17일
(30) 우선권주장
1008047.1 2010년05월14일 영국(GB)
61/334,599 2010년05월14일 미국(US)

(71) 출원인
지이 헬스케어 리미티드
영국 버킹엄셔셔어주 에이취피이7 9엔에이 리틀 첼
폰트 아머삼 플레이스
(72) 발명자
브래데 안데르스
노르웨이 엔-3202 산데피오르드 피오. 박스 2109
프로노바 바이오파마 노르지 에이에스
울손 안드레아스
노르웨이 엔-0401 오슬로 니달렌 포스트박스 4220
니코비엔 1-2 지이 헬스케어 에이에스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 양영준

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **합성 방법**

(57) 요약

본 발명은 방사성표지된 구아니딘 유도체의 제조 방법, 특히, 여기서 방사성표지된 구아니딘 유도체가 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 트레이서(tracer)인 방법을 제공한다. 상기 방법에 유용한 특정 중간체를 또한 제공하며, 뿐만 아니라, 상기 방법을 자동화 방식으로 수행하기 위한 수단을 제공한다. 본 발명의 방법은 방사성표지된 구아니딘 유도체의 제조를 위한 공지된 방법에 비해서 이점을 제공한다.

(72) 발명자

타닝 미켈

노르웨이 엔-0401 오슬로 니달렌 포스트박스 4220

니코비엔 1-2 지이 헬스케어 에이에스

부계 슈테판

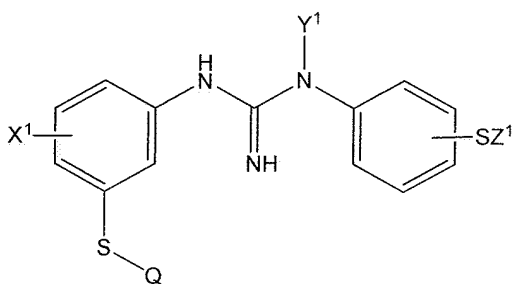
노르웨이 엔-1385 에스커 브렌트스루토펜 167

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계;
 (b) 상기 화학식 II의 화합물을 환원제로 환원시켜 하기 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계; 및
 (c) 단계 (b)에서 수득한 화학식 III의 화합물을 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}\text{알킬-LG}^1$ 또는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}\text{플루오로알킬-LG}^2$ 와 반응시키는 단계이고, 여기서, LG^1 및 LG^2 가 독립적으로 할로, 또는 기 $-\text{O-SO}_2\text{-R}^1$ 이고, R^1 이 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 플루오로알킬을 나타내고, 상기 반응이 적합한 용매 중에서 수행되는 것인 단계
- 를 포함하는, 하기 화학식 I의 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 트래이서(tracer)를 수득하는 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

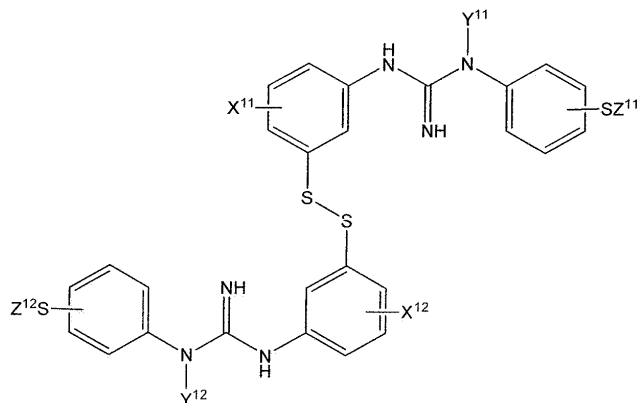
X^1 은 C_{1-4} 알킬 또는 할로로부터 선택된 X 기이고,

Y^1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 Y 기이고,

Z^1 은 C_{1-4} 알킬인 Z 기이고,

Q는 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}\text{알킬-}$ 또는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}\text{플루오로알킬-}$ 이다.

<화학식 II>



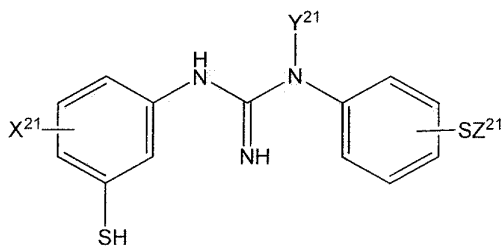
상기 식에서,

X^{11} 및 X^{12} 는 동일하고, 둘다 X^1 에 대해서 정의된 바와 같은 X 기이고,

Y^{11} 및 Y^{12} 는 동일하고, 둘다 Y^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Y 기이고,

Z^{11} 및 Z^{12} 는 동일하고, 둘다 Z^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Z 기이다.

<화학식 III>



상기 식에서,

X^{21} 은 X^1 에 대해서 정의된 바와 같은 X 기이고,

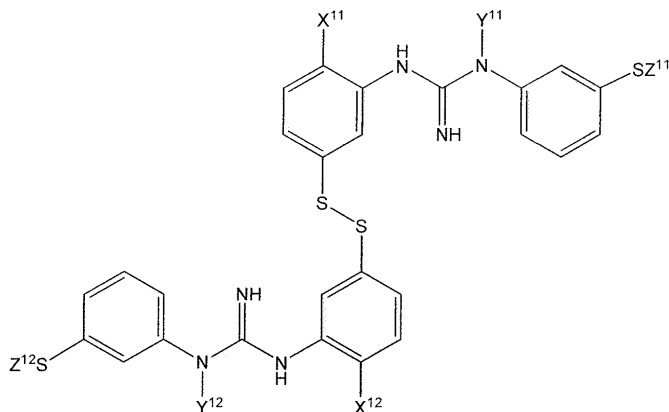
Y^{21} 은 Y^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Y 기이고,

Z^{21} 은 Z^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Z 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물이 하기 화학식 IIa의 화합물인 방법.

<화학식 IIa>



상기 식에서,

X^{11} 및 X^{12} 는 동일하고, 둘다 제1항에 정의된 바와 같은 X 기이고,

Y^{11} 및 Y^{12} 는 동일하고, 둘다 제1항에 정의된 바와 같은 Y 기이고,

Z^{11} 및 Z^{12} 는 동일하고, 둘다 제1항에 정의된 바와 같은 Z 기이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 X 기가 할로인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y 기가 C_{1-4} 알킬인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Z 기가 메틸인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X 기가 클로로이고, 상기 Y 기가 메틸이고, 상기 Z 기가 메틸인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서 사용된 상기 환원제가 수소화붕소나트륨 (NaBH_4), 염산 중의 아연, 아세트산 중의 아연, 염산 중의 마그네슘, 에탄올 중의 텔루르화수소나트륨 (NaTeH), 테트라히드로푸란 중의 수소화알루미늄리튬 (LiAlH_4), 염화암모늄 중의 인듐, 및 수소화나트륨 (NaH)으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응 단계 (c)에서, 화학식 III의 화합물을 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}$ 플루오로알킬- LG^2 와 반응시키는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원 단계 (b) 및 상기 반응 단계 (c)를 속발적 순서 (immediate sequence)로 수행하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원 단계 (b) 및 상기 반응 단계 (c)를 동일 용기 내에서 수행하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 자동화된 방법.

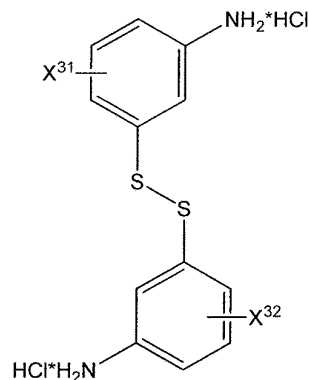
청구항 12

하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시켜서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계, 및

상기 화학식 II의 화합물을 제1항 또는 제7항에 정의된 환원제를 사용하여 환원시켜 상기 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계

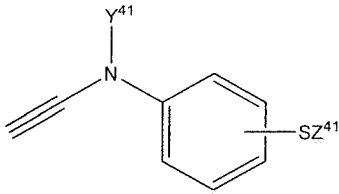
를 포함하는, 제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 III의 화합물의 제조 방법.

<화학식 IV>



상기 식에서, X^{31} 및 X^{32} 는 동일하고, 둘다 제1항, 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 X 기이다.

<화학식 V>



상기 식에서, Y^{41} 은 제1항, 제4항 및 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 Y 기이고, Z^{41} 은 제1항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 Z 기이다.

청구항 13

- (i) 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 II의 화합물을 함유하는 용기,
- (ii) 상기 화학식 II의 화합물을 환원제와 반응시켜서 제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 III의 화합물을 형성시키기 위한 수단, 및
- (iii) 상기 화학식 III의 화합물을 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}$ 알킬- LG^1 또는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}$ 플루오로알킬- LG^2 와 반응시켜서 화학식 I의 PET 트래이서를 수득하기 위한 수단이며, 여기서, LG^1 , LG^2 및 상기 화학식 I의 PET 트래이서는 제1항에 정의된 바와 같은 것인 수단을 포함하는, 제11항에 따른 방법을 수행하기 위한 카세트.

청구항 14

- 제12항에 있어서,
- (iv) 과량의 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}$ 알킬- LG^1 또는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}$ 플루오로알킬- LG^2 를 제거하기 위한 이온-교환 카트리지를 추가로 포함하는 카세트.

명세서

기술분야

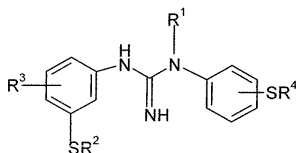
[0001] 본 발명은 화학 합성 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 트래이서(tracer)의 합성에 유용한 신규한 방법 및 상기 방법에서 유용한 신규한 중간체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] WO 94/27591에는 치환된 특정 구아니딘 및 예를 들어, 저산소증, 저혈당증, 뇌 또는 척수 허혈, 뇌 또는 척수 손상으로부터 유발되는 신경학적인 질환, 예컨대 뇌전증, 신경변성 질환 및/또는 신경 세포 사멸의 치료 및/또는 예방을 위한 이들의 용도가 기재되어 있다. WO 94/27591에는, 아민, 전형적으로는 아민염, 예컨대 아민 히드로클로라이드를 미리형성된 알킬 또는 아릴 시안아미드 (문헌 [Safer et al 1948 J Org Chem; 13: 924]) 또는 상응하는 N-치환된 알킬 또는 아릴 시안아미드와 반응시켜 치환된 구아니딘을 제조할 수 있다고 기재되어 있다.

[0003] WO 2004/007440 및 WO 2006/136846에는 방사성표지된 구아니딘 유도체 및 중추 신경계 (CNS) 수용체를 영상화하기 위한 이들의 용도가 기재되어 있으며, 전구체 화합물로부터 이러한 방사성표지된 유도체를 합성하는 것이 교시되어 있다. 예를 들어, WO 2006/136846에는 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물이 교시되어 있다.

[0004] <화학식 A>



[0005]

[0006] 상기 식에서,

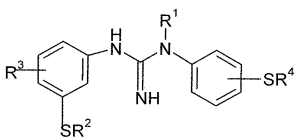
[0007] R^1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

[0008] R^2 및 R^4 는 C_{1-4} 알킬, $[^{11}C]$ - C_{1-4} 알킬, 및 $[^{18}F]$ - C_{1-4} 플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며, 단 R^2 및 R^4 중 적어도 하나는 $[^{11}C]$ - C_{1-4} 알킬 또는 $[^{18}F]$ - C_{1-4} 플루오로알킬이고,

[0009] R^3 은 할로이다.

[0010] WO 2006/136846에는 ^{11}C 또는 ^{18}F 의 적합한 공급원을 하기 화학식 B의 전구체 화합물과 반응시켜 상기 화학식 A의 화합물을 합성하는 것이 교시되어 있다.

[0011] <화학식 B>

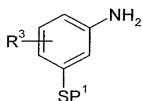


[0012]

[0013] 상기 식에서, R^2 또는 R^4 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 벤질과 같은 티올 보호기이고; R^1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, R^3 은 할로이다.

[0014] WO 2006/136846에는 또한 하기 화학식 C의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 하기 화학식 D의 화합물과 반응시키는, 문헌 [Hu et al (J. Med. Chem. 1997; 40(26): 4281-9)]에 의해서 개시된 것을 기초로 하여, R^2 가 수소인 상기 화학식 B의 전구체 화합물을 수득하는 방법이 교시되어 있다.

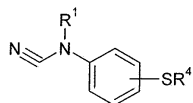
[0015] <화학식 C>



[0016]

[0017] 상기 식에서, R^3 은 할로이고, P^1 은 티올 보호기이다.

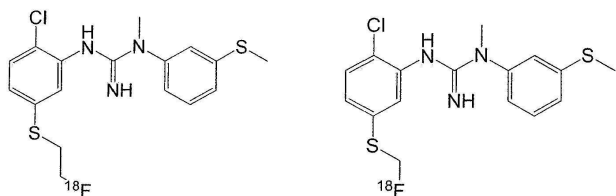
[0018] <화학식 D>



[0019]

[0020] 상기 식에서, R^1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, R^4 는 바람직한 화학식 B의 화합물에 대해서 정의된 바와 같다.

[0021] 이 방법은 또한 문헌 [Robins et al (2010 Bioorg Med Chem Lett; 20: 1749-51)]에 의해서 하기의 ^{18}F -표지된 S-플루오로알킬 디아릴구아니딘을 수득하는 성공적인 방식으로 최근 보고되었다.



[0022]

[0023]

그러나, 화학식 B의 방사성표지된 전구체를 제조하는 상기한 방법은 다수의 문제점이 존재한다. 먼저, 술폰일 클로라이드 출발 물질로부터 화학식 C의 화합물을 제조하는데 사용되는 환원 단계에서 염화주석이 사용된다. 잔류하는 주석은 2를 초과하는 pH에서 수산화주석을 생성하는 겔로 인해서 후처리를 어렵게 한다. 또한, 이러한 환원 단계 이후에, 벤질 보호기를 티올에 도입하고, 이 기를 합성의 마지막에 제거해야 하는데, 이것은 AlCl_3 과 이어서 플래쉬 크로마토그래피의 사용을 필요로 한다. 따라서, 이러한 문제점을 해결하는 이러한 방사성표지된 전구체의 제조 방법이 필요하다.

[0024]

또한, 선행 기술에 기재되지 않은 것 중에서, 본 발명자는 심지어는 "불활성" 조건이라고 여겨지는 조건 하에서도, R^2 가 수소인 화학식 B의 화합물이 분해되어 디설피드 불순물을 형성하고, 이것이 상응하는 화학식 A의 화합물을 얻기 위한 후속의 방사성 표지를 어렵게 한다는 것을 발견하였다. 따라서, 이러한 단점이 없는 상기 화학식 A의 화합물을 수득하기 위한 대안의 전략이 추가로 필요하다.

발명의 내용

[0025]

발명의 개요

[0026]

본 발명은 방사성표지된 구아니딘 유도체의 제조 방법을 제공한다. 신규한 중간체 및 그의 합성 방법을 또한 제공한다. 본 발명의 방법에서, 아이오딘 산화를 포함하는 단계의 사용은, 초기 염화주석 환원 단계의 결과로서 존재하는 임의의 주석을 아이오딘이 산화시키는 이점을 갖는다. 본 발명의 방법에서는 어떤 보호기도 필요하지 않아서, 탈보호 단계의 필요성이 제거된다. 또한, 본 발명의 방법은 본 발명자들에게 관찰된 디설피드 불순물의 형성의 문제점을 극복한다. 따라서, 본 발명의 방법은 공지된 방사성표지된 구아니딘 유도체의 제조 방법과 관련된 다수의 문제점을 극복한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

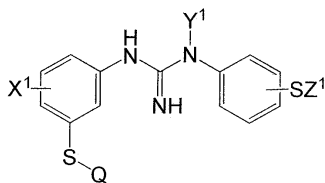
발명의 상세한 설명

[0028]

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 양전자 방출 단층촬영 (PET) 트레이서의 제조 방법을 제공하며,

[0029]

<화학식 I>



[0030]

[0031]

(상기 식에서,

[0032]

X^1 은 C_{1-4} 알킬 또는 할로로부터 선택된 X 기이고,

[0033]

Y^1 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된 Y 기이고,

[0034]

Z^1 은 C_{1-4} 알킬인 Z 기이고,

[0035]

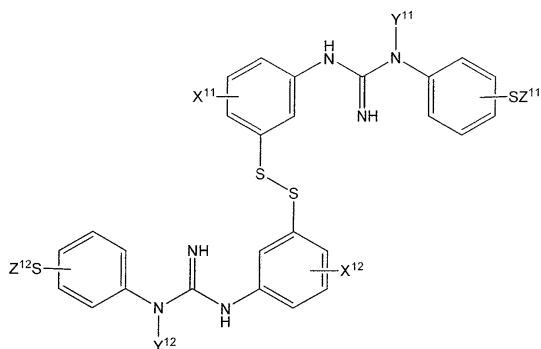
Q는 ^{11}C - C_{1-4} 알킬- 또는 ^{18}F - C_{1-4} 플루오로알킬-임)

[0036]

상기 방법은

[0037] (a) 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계

[0038] <화학식 II>



[0039]

[0040] (상기 식에서,

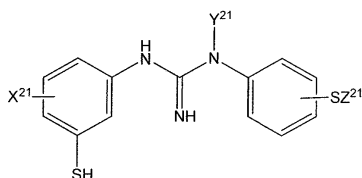
[0041] X^{11} 및 X^{12} 는 동일하고, 둘다 X^1 에 대해서 정의된 바와 같은 X 기이고;

[0042] Y^{11} 및 Y^{12} 는 동일하고, 둘다 Y^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Y 기이고;

[0043] Z^{11} 및 Z^{12} 는 동일하고, 둘다 Z^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Z 기임),

[0044] (b) 상기 화학식 II의 화합물을 환원제로 환원시켜 하기 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계

[0045] <화학식 III>



[0046]

[0047] (상기 식에서,

[0048] X^{21} 은 X^1 에 대해서 정의된 바와 같은 X 기이고;

[0049] Y^{21} 은 Y^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Y 기이고;

[0050] Z^{21} 은 Z^1 에 대해서 정의된 바와 같은 Z 기임),

[0051] (c) 단계 (b)에서 수득한 화학식 III의 화합물을 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}$ 알킬- LG^1 또는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}$ 플루오로알킬- LG^2 (식 중, LG^1 및 LG^2 는 독립적으로 할로, 또는 기 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 이고, 여기서 R^1 은 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 플루오로알킬을 나타냄)와 적합한 용매 중에서 반응시키는 단계를 포함한다.

[0052] 용어 "PET 트레이서"는 양전자 방출 붕괴 (또한 양 베타 붕괴라고도 공지됨)를 거치는 방사성핵종을 포함하는 화학적 화합물을 지칭하며, 따라서, PET 영상화를 사용하여 검출될 수 있다. PET의 경우 가장 통상적으로 사용되는 방사성핵종은 ^{18}F 및 ^{11}C 이다.

[0053] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 조합으로 일반 화학식 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 이러한 라디칼의 예에는, 메틸, 에틸, 및 이소프로필이 포함된다.

[0054] 본 발명의 맥락에서, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민, 또는 아이오딘으로부터 선택된 치환기를 의미한다.

[0055] 용어 "환원제" (또한, "환원물질" 또는 "환원성물질"로서 통상적으로 지칭됨)는 다른 화학종에 전자를 공여하는

산화-환원 반응에서의 요소이다. 본 발명의 경우, 상기에 정의된 방법의 단계 (b)에서 사용하기에 적합한 환원제의 비제한적인 예에는 수소화붕소나트륨 (NaBH_4), 염산 중의 아연, 아세트산 중의 아연, 염산 중의 마그네슘, 에탄올 중의 텔루르화수소나트륨 (NaTeH), 테트라히드로푸란 중의 수소화알루미늄리튬 (LiAlH_4), 염화암모늄 중의 인듐, 및 수소화나트륨 (NaH)이 포함된다. 바람직한 환원제는 NaBH_4 이다. 바람직한 실시양태에서, 환원제는 비드 등의 입자의 형태로 수지와 같은 고체상에 결합되어 있다.

[0056] 용어 "플루오로알킬"은 수소 대신에 플루오린 원자를 포함하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬을 나타낸다. 구체적으로, 본원에서 사용된 용어 플루오로알킬은 [^{18}F]플루오로알킬을 의미하며, 이에 따라서, 거기에 포함된 플루오린 원자는 방사성 ^{18}F 이다. 바람직하게는, 상기 플루오로알킬은 하나의 ^{18}F 원자, 가장 바람직하게는 화학적 기의 말단 단부에 ^{18}F 원자를 포함한다.

[0057] 용어 "이탈기"는 친핵성 치환에 적합한 모이어티를 나타내고, 불균일 결합 분해(heterolytic bond cleavage)에서 전자 한쌍을 가지고 떠나는 분자 단편이다.

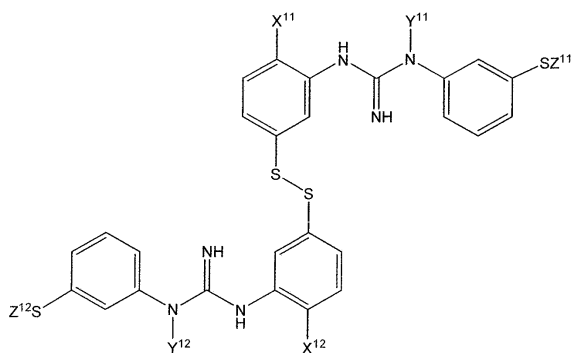
[0058] 용어 "아릴"은 단일 고리 (즉, 페닐) 또는 융합 고리 (즉, 나프탈렌)를 갖는 1가의 방향족 탄화수소를 나타낸다.

[0059] "임의로 치환된"으로서 본원에서 한정된 화학적 기는 치환기를 갖지 않을 수 있거나, 또는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 바람직한 치환기에는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 및 니트로가 포함되며, 여기서, 알킬은 상기에 정의된 바와 같고, "할로알킬"은 할로를 포함하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬이고, 할로는 상기에 정의된 바와 같고, "니트로"는 기 $-\text{NO}_2$ 를 나타낸다. 따라서, 본 발명을 위해서 바람직한 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 기의 예에는 톨루엔술포산, 니트로벤젠술포산, 벤젠술포산, 트리플루오로메탄술포산, 플루오로술포산, 및 퍼플루오로알킬술포산이 포함된다.

[0060] [^{11}C] C_{1-4} 알킬- LG^1 또는 [^{18}F]- C_{1-4} 플루오로알킬- LG^2 와의 반응 단계 (c)는 적합한 용매 중에서 수행되는 알킬화 반응이다. "적합한 용매"는 반응물이 그에 쉽게 용해되고 쉽게 반응하여 바람직한 생성물을 생성하는 용매이다. 이러한 적합한 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 아세톤, 디클로로메탄 (DCM), 클로로포름, 디메틸설폭시드 (DMS), 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란 (THF), 또는 아세토니트릴을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0061] 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 상기 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IIa의 화합물이다.

[0062] <화학식 IIa>



[0063]

[0064] 상기 식에서,

[0065] X^{11} 및 X^{12} 는 동일하고, 둘다 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 X 기이고,

[0066] Y^{11} 및 Y^{12} 는 동일하고, 둘다 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 Y 기이고,

[0067] Z^{11} 및 Z^{12} 는 동일하고, 둘다 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 Z 기이다.

[0068] 본 발명의 방법을 위해서 바람직하게는, 상기 X 기는 할로이고, 가장 바람직하게는 클로로이다.

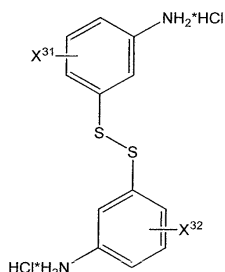
[0069] 본 발명의 방법을 위해서 바람직하게는, 상기 Y 기는 C₁₋₄알킬이고, 가장 바람직하게는 메틸이다.

[0070] 본 발명의 방법을 위해서 바람직하게는, 상기 Z 기는 메틸이다.

[0071] 본 발명의 방법의 중간체 및 생성물에 대한 바람직한 실시양태에서, 상기 X 기는 클로로이고, 상기 Y 기는 메틸이고, 상기 Z 기는 메틸이다.

[0072] 요약하면, 본 발명의 방법의 단계 (a)에서 제공되는 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시켜서 수득한다.

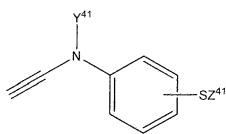
[0073] <화학식 IV>



[0074]

[0075] 상기 식에서, X³¹ 및 X³²는 동일하고, 둘다 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 X 기이다.

[0076] <화학식 V>



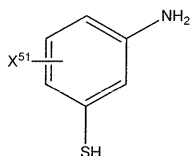
[0077]

[0078] 상기 식에서, Y⁴¹은 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 Y 기이고, Z⁴¹은 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 Z 기이다.

[0079] 화학식 IV의 화합물과 화학식 V의 시안아미드의 커플링은 용매의 부재 하에서 수행하거나, 또는 클로로벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 고비점의 비양성자성 용매의 존재 하에서 수행할 수 있다. 이 반응은 승온에서, 예를 들어, 50 내지 200℃, 바람직하게는 약 130℃에서 실시할 수 있다.

[0080] 상기에 정의된 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물을 아이오딘 산화시켜 얻는다.

[0081] <화학식 VI>

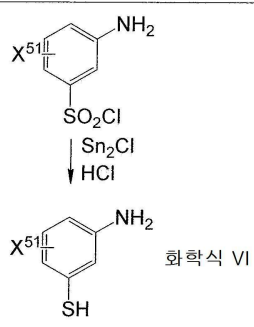
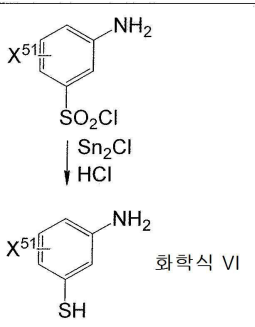
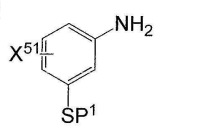
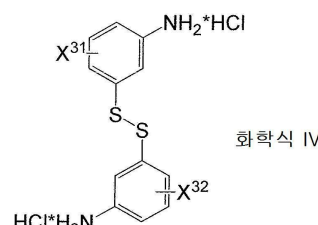
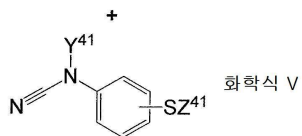
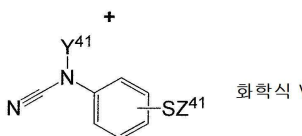


[0082]

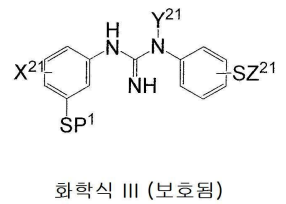
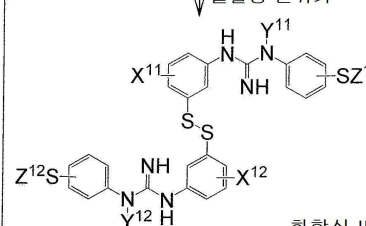
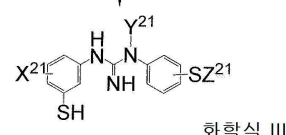
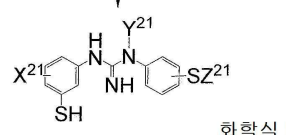
[0083] 상기 식에서, X⁵¹은 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 X 기이다.

[0084] 하기 표 1은 상기 화학식 III의 화합물을 얻기 위한 공지된 방법을 본 발명에서 사용된 방법과 함께 예시한다.

[0085] <표 1>

선행 기술	본 발명
 화학식 VI	 화학식 VI
↓ 티올 보호기 부가 	↓ I2  화학식 IV
 화학식 V	 화학식 V

[0086]

↓  화학식 III (선행기술)	↓ 가열 불활성 분위기  화학식 II
↓ 탈보호  화학식 III	↓ 환원  화학식 III

[0087]

[0088] 상기 표 1에서,

[0089] 각각의 X, Y 및 Z 기는 X, Y 및 Z 각각에 대해서 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같고,

[0090] P¹은 티올 보호기이다.

[0091] 보호기는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 티올기의 경우, 적합한 보호기는 벤질, 트리틸, 및 4-메톡시벤질이 다. 추가의 보호기의 사용은 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis', Theodorora W. Greene and Peter G. M. Wuts, (Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007)]에 기재되어 있다.

[0092] 상기 표 1의 화학식 V의 시안아미드 출발 물질은 문헌 [Hu et al (1997 J Med Chem; 40: 4281-4289)]에 의해서 기재된 방법에 따라, 브로민화시아노젠을 디에틸 에테르 중에서 1급 아민과 반응시켜서, 또는 아릴시아나미드를 테트라히드로푸란 중에서 수소화나트륨 또는 알킬 할라이드로 알킬화시켜서 제조할 수 있다. 표 1에 도시된 니트로벤젠설폰닐 클로라이드 출발 물질은 상업적으로 입수가능하다. 선행 기술 방법과 본 발명의 방법에 공통되는 표 1의 제1 단계는 니트로벤젠설폰닐 클로라이드 출발 물질을 환원시켜 화학식 VI의 아미노벤젠티올 중간체를 형성하는 것이다. 선행 기술 방법의 제2 단계에서, 보호기를 티올기 상에 부착하고, 이것을 공지된 방법을 사용하여 합성의 마지막에 제거한다. 예를 들어, 티올 보호기가 벤젠인 경우, 그의 제거를 위해서 AlCl_3 및 플래쉬 크로마토그래피를 사용할 수 있다. 본 발명의 방법에서는 화학식 VI의 아미노벤젠티올 중간체를 아이오딘 산화시켜 화학식 IV의 디설피드를 얻는다. 이 단계는, 아이오딘이 임의의 존재하는 주석을 부가적으로 산화시킨다는 이점을 갖는다. 선행 기술 방법에서는, 수산화주석이 2를 초과하는 pH에서 겔을 형성하기 때문에, 잔류하는 주석이 후처리를 어렵게 한다. 본 발명에서 사용된 방법은 산화된 주석이 겔을 형성하지 않아서 생성물의 추출 후처리가 용이해지기 때문에, 이러한 문제점을 극복한다. 이 방법은 화학식 IV의 디설피드 중간체가 티올기의 보호 필요성을 회피하기 때문에 추가로 이롭다. 상기 표 1에 도시된 화학식 III의 화합물을 수득하기 위해 본 발명에서 사용되는 방법은 본 발명의 또 다른 측면으로 간주될 수 있다.

[0093] 본 발명자들은 심지어는 "불활성" 조건이라고 여겨되는 조건 하에서도, 화학식 III의 화합물이 분해되어 화학식 II의 디설피드 화합물을 형성하는 것을 발견하였다. 이러한 문제점은, 화학식 III의 화합물 대신에 화학식 II의 디설피드 화합물을 저장함으로써 효과적으로 해결된다. 화학식 I의 PET 트래이서를 수득하기 위한 방법에서, 방사성표지 단계 (c) 직전에 화학식 II의 화합물을 단계 (b)에 의해서 환원시킨다. 이것을 용이하게 하기 위해서, 단계 (b) 및 (c)를 바람직하게는 동일 용기 내에서 수행한다. 선행 기술 방법에 대한 이 전략의 추가 이점은, 단계 (c)에서 염기를 포함시킬 필요가 없다는 것이다. 방사성표지된 합성단위체(synthon)와의 반응을 허용하기 위해서 티올을 탈보호하기 위해서 선행 문헌에 의해서 교시된 방법은 이 반응에서 염기의 포함을 필요로 한다. 선행 문헌 방법에서 교시된 적합한 염기에는 무기 염기, 예컨대, 탄산칼륨, 수산화칼륨 또는 수소화나트륨, 또는 유기 염기, 예컨대 트리알킬아민, 예를 들어, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 디메틸아미노피리딘이 포함된다. 본 발명의 방법에서, 화학식 II의 화합물을 단계 (b)에서 환원시키고, 염기를 추가할 임의의 필요 없이, 이것을 직접 단계 (c)에서 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}\text{알킬-LG}^1$ 또는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}\text{플루오로알킬-LG}^2$ 와 반응시켜 화학식 I의 PET 트래이서를 수득할 수 있다.

[0094] 본 방법의 단계 (c)에서 제공되는 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}\text{알킬-LG}^1$ 은 방사화학 분야에서 널리 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, $[^{11}\text{C}]\text{이산화탄소}$ 를 수소화알루미늄리튬과 반응시킨 후 아이오딘화수소산과 반응시켜서 $[^{11}\text{C}]\text{아이오딘화메틸}$ 을 제조할 수 있다. 통상적으로, 미량의 산소를 함유하는 질소 기체로부터의 $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ 반응에 의해서 $[^{11}\text{C}]\text{이산화탄소}$ 를 제조한다. $[^{11}\text{C}]\text{아이오딘화메틸}$ 로부터 또는 $[^{11}\text{C}]\text{메탄}$ 으로부터 제조된 $[^{11}\text{C}]\text{브로민화메틸}$ 의 기체상 반응에 의해서 $[^{11}\text{C}]\text{메틸 트리플레이트}$ 를 제조할 수 있다. 이들 모든 방법은 문헌 ["Aspects on the Synthesis of ^{11}C -Labelled Compounds", Chapter 3 of Handbook of Radiopharmaceuticals (2003 Welch & Redvanly eds. pp 141-194)]에 보다 상세하게 기재되어 있다. 바람직한 $[^{11}\text{C}]\text{C}_{1-4}\text{알킬-LG}^1$ 은 $[^{11}\text{C}]\text{메틸-LG}^1$ 또는 $[^{11}\text{C}]\text{에틸-LG}^1$ 로부터 선택되며, LG^1 은 바람직하게는 아이오도이다.

[0095] $[^{18}\text{F}]\text{플루오라이드}$ 를 사용하여 알킬 디할라이드 또는 술포네이트를 방사성표지하여 본 방법의 단계 (c)에서 제공되는 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}\text{플루오로알킬-LG}^2$ 를 제조할 수 있다. $[^{18}\text{F}]\text{플루오라이드}$ 는 전형적으로는 $[^{18}\text{O}]\text{-물}$ 표적의 조사의 생성물인 수용액으로서 얻는다. 친핵성 방사성 표지 반응에서 사용하기에 적합하도록, $[^{18}\text{F}]\text{플루오라이드}$ 를 반응성 친핵성 시약으로 전환시키기 위해서 다양한 단계를 수행하는 것이 널리 실시되어 왔다. 이러한 단계는 $[^{18}\text{F}]\text{-플루오라이드}$ 이온으로부터 물을 제거하고, 적합한 반대이온을 제공하는 것을 포함한다 (문헌 [Handbook of Radiopharmaceuticals 2003 Welch & Redvanly eds. ch. 6 pp 195-227]). 적합한 반대이온은 크지만 연질인 금속 이온, 예컨대 크립탄트와 착체화된 루비듐 또는 세슘, 칼륨, 예컨대 크립토폭스(Kryptofix)TM 또는 테트라알킬암모늄 염이 포함된다. 바람직한 $[^{18}\text{F}]\text{-C}_{1-4}\text{플루오로알킬-LG}^2$ 는 $[^{18}\text{F}]\text{-플루오로에틸-LG}^2$ 이며, 여기서, LG^2 는

바람직하게는 술포네이트이고, 가장 바람직하게는 토실레이트이다.

[0096] 상기 화학식 I의 PET 트래이서를 수득하기 위한 방법에 있어서 바람직하게는, 환원 단계 (b) 및 반응 단계 (c)는 속발적 순서(immediate sequence)로 수행한다. 용어 "속발적 순서로"는, 두 단계 사이에 실제적으로 가능한 시간은 존재하도록, 이상적으로는 두 단계 사이에 시간차가 존재하지 않도록, 반응 단계 (c)를 환원 단계 (b) 이후에 가능한 빨리, 즉, 즉시 수행하는 것을 의미하는 것임을 이해해야 한다. 이러한 방식에서, 화학식 III의 화합물이 임의로 분해되어 디술포이드를 형성하는 것이 최소화되고, 이로 인해서 방사성표지 반응이 용이해진다.

[0097] 특히 바람직한 실시양태에서, 상기 화학식 I의 PET 트래이서를 수득하기 위한 상기한 방법을 자동화한다. 이제, PET 트래이서, 특히 [^{18}F]-트래이서를 자동화 방사성합성 장치 상에서 종종 편리하게 제조한다. 트래이서 랩(Tracerlab)TM 및 패스트랩(Fastlab)TM (모두 지이 헬스케어 엘티디(GE Healthcare Ltd) 제품)를 비롯한 이러한 장치의 몇가지 상업적으로 입수가능한 예가 존재한다. 통상적으로, 이러한 장치는 방사성화학이 수행되는, 종종 일회용인 "카세트"를 포함하며, 이것은 방사성합성을 수행하기 위해서 장치에 고정되어 있다. 카세트는 보통은 유체 경로, 반응 용기, 및 시약 바이알을 수용하기 위한 포트뿐만 아니라 방사성합성후 세정 단계에서 사용되는 임의의 고체상 추출 카트리지를 포함한다. 따라서, 본 발명은 또 다른 측면에서 이러한 단계를 수행하기 위한 카세트를 제공하며, 여기서 상기 카세트는

[0098] (i) 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물을 함유하는 용기,

[0099] (ii) 상기 화학식 II의 화합물을 환원제와 반응시켜서 화학식 III의 화합물을 형성시키기 위한 수단 (여기서, 상기 환원제 및 상기 화학식 III의 화합물은 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같음), 및

[0100] (iii) 상기 화학식 III의 화합물을 [^{11}C]- C_{1-4} 알킬-LG¹ 또는 [^{18}F]- C_{1-4} 플루오로알킬-LG²와 반응시켜서 화학식 I의 PET 트래이서를 수득하기 위한 수단 (여기서, LG¹, LG² 및 상기 화학식 I의 PET 트래이서는 본원에서 적합하고 바람직하게 정의된 바와 같음)

[0101] 을 포함한다.

[0102] 상기 화학식 II의 화합물을 상기 환원제와 반응시키기 위한 수단은 용액 (또는 가용성) 형태의 환원제를 함유하는 용기일 수 있으며, 여기서, 환원을 수행하기 위해서 환원제가 화학식 II의 화합물을 함유하는 용기로 통과한다. 대안적으로, 상기 수단은 환원제가 고체상에 결합되어 있는 용기일 수 있으며, 여기서, 환원을 수행하기 위해서 화학식 II의 화합물이 환원제를 함유하는 용기로 통과한다. 환원 단계 (b) 및 반응 단계 (c)를 위해서 본원에서 기재된 적합하고 바람직한 실시양태는 또한 본 발명의 카세트 상에서 수행되는 방법에도 적용된다.

[0103] 카세트는 추가로

[0104] (i) 과량의 [^{11}C]- C_{1-4} 알킬-LG¹ 또는 [^{18}F]- C_{1-4} 플루오로알킬-LG²를 제거하기 위한 이온-교환 카트리지를

[0105] 를 포함한다.

[0106] 본 발명의 방법에 의해서 수득되는 화학식 I의 PET 트래이서는 NMDA 수용체를 위한 방사성리간드로서 유용하며, 생체내 진단 또는 영상화 방법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET)에서 사용할 수 있다. 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 PET 트래이서, 또는 그의 염 또는 용매화물은 건강한 인간 지원자에서 NMDA 수용체를 영상화하는데 사용될 수 있다. 화학식 I의 PET 트래이서는 NMDA 수용체의 생체내 영상화에 유용하기 때문에, 이것은 또한 NMDA-매개 장애, 예컨대, 졸중, 뇌 또는 척수 외상, 간질, 알츠하이머병, 또는 헌팅톤병의 진단에 유용성을 갖는다.

[0107] 실시예의 간략한 설명

[0108] 실시예 1은 1,1'-(5,5'-디술포판디일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘)의 합성을 기재한다.

[0109] 실시예 2는 3-(2-클로로-5-메르캅토펜일)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘의 합성을 기재한다.

[0110] 실시예 3은 3-(2-클로로-5-((2-플루오로에틸)티오)페닐)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘의 합성을 기재한다.

[0111] 실시예 4는 수지결합된 보로히드라이드를 사용한 3-(2-클로로-5-((2-플루오로에틸)티오)페닐)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘의 합성을 기재한다.

[0112] 실시예에서 사용된 약어의 목록

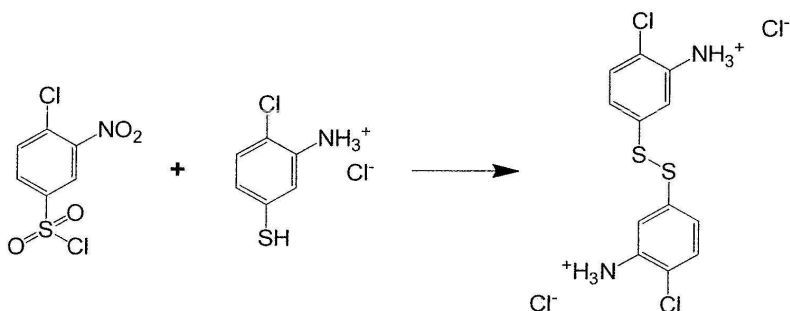
[0113]	DCM	디클로로메탄
[0114]	EtOH	에탄올
[0115]	g	그램
[0116]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0117]	M	몰농도
[0118]	MeOH	메탄올
[0119]	mg	밀리그램
[0120]	mL	밀리리터
[0121]	mmol	밀리몰
[0122]	NMR	핵 자기 공명
[0123]	RT	실온

[0124] 실시예

[0125] 달리 특정되지 않는 한, 실시예에서 사용된 중간체 및 시약은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 머크(Merck) 또는 알파 아에사(Alfa Aesar)로부터 구입하였다.

[0126] 실시예 1: 1,1'-(5,5'-디술판디일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘)의 합성

[0127] 1(a) 5,5'-디술판디일비스(2-클로로벤젠아미늄) 클로라이드의 합성



[0128]

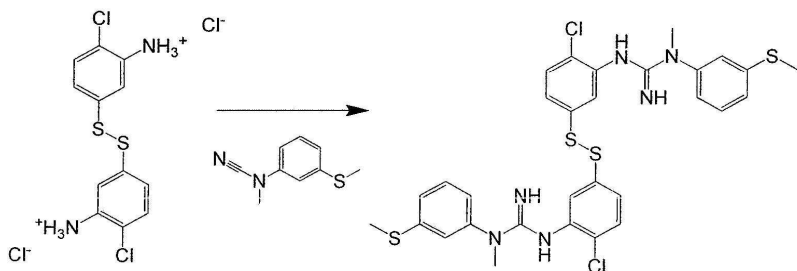
[0129] 염화주석(II) (33.32 g, 175.74 mmol)을 30%의 염산 (99.7 mL) 중에 용해하고, 4-클로로-3-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (5.00 g, 19.553 mmol)를 첨가한 후, 125℃의 미리가열된 오일조 내에 플라스크를 담갔다. 3시간 후, 모든 고체 물질이 용해되었고, 반응 혼합물을 RT로 냉각시켜, 자발적인 결정화를 유발하였다.

[0130] 결정 (주석으로 오염됨)을 여과하고, 물 (250 mL) 중에 용해하고, HPLC 분석으로 모든 2-클로로-5-메르캅토벤젠아미늄 클로라이드가 5,5'-디술판디일비스(2-클로로벤젠아미늄) 클로라이드로 전환되었음을 확인할 때까지 아이오딘 용액의 분획 (50 mg/mL)을 첨가하였다. 용액을 여과하고, 물 (400 mL)을 여과물에 첨가하고, 그 후 교반하고 NaOH 용액 (약 1 mL, 10%)으로 중화하였다. 용액을 디에틸 에테르 (4 x 150 mL)로 추출하고, 황산마그네슘 (무수)으로 건조하고, 여과하였다. 에테르 용액에 HCl (무수, 디에틸 에테르 중의 1 M, 10 mL)을 첨가하고, 용액을 여과하고, 여과물을 진공 하에서 건조하여 5,5'-디술판디일비스(2-클로로벤젠아미늄) 클로라이드를 회백색 분말 (21.47 g, 63%)로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.154 (d, J = 8.3 Hz, 2H), δ 6.865 (d, J = 2.2 Hz, 2H), δ 6.783 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 2H), δ 4.080 (넓은 s, 4H)

[0131]

[0132] 1(b) 1,1'-(5,5'-디술폰다이일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘)의 합성



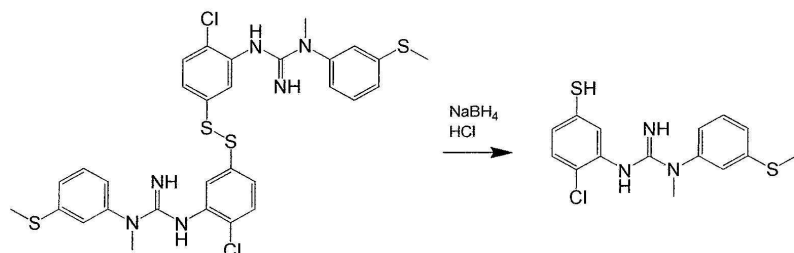
[0133]

[0134] 5,5'-디술폰다이일비스(2-클로로벤젠아미늄) 클로라이드 (1.0 g, 2.6 mmol) 및 N-메틸-N-(3-(메틸티오)페닐)시아나미드 (1.83 g, 10.3 mmol)의 혼합물을 130℃로 가열하였다. 이 걸쭉한 천천히 교반되는 용융물을 17시간 동안 (1시간 후 HPLC 수율 약 80%) 방치하고, 이어서 RT로 냉각하였다. 고체를 DCM (25 mL) 중에 용해하고, 물 (3 x 200 mL)로 추출하고, 합한 수성 상을 DCM (50 mL)으로 역추출하였다. 수성 상을 NaHCO_3 로 중화하고, 디에틸 에테르 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘 (약 5 g)으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 건조되도록 농축하여 1,1'-(5,5'-디술폰다이일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘) (1.16 g, 1.7 mmol, 67%, HPLC 순도 94.8%)을 희백색 분말로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.300 (t, J = 7.9 Hz, 2H), δ 7.298 (d, J = 8.3 Hz, 2H), δ 7.175 (t, J = 1.9 Hz, 2H), δ 7.122 (ddd, J_1 = 1.0, J_2 = 1.8 Hz, J_3 = 7.9 Hz, 2H), δ 7.108 (d, J = 2.3 Hz, 2H), δ 7.054 (ddd, J_1 = 1.0, J_2 = 2.2 Hz, J_3 = 7.9 Hz, 2H), δ 7.049 (dd, J_1 = 2.3, J_2 = 8.3 Hz, 2H), δ 3.893 (넓은 s, 4H), δ 3.338 (s, 6H), δ 2.494 (s, 6H).

[0135]

[0136] 실시예 2: 3-(2-클로로-5-메르캅토펜)1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘의 합성



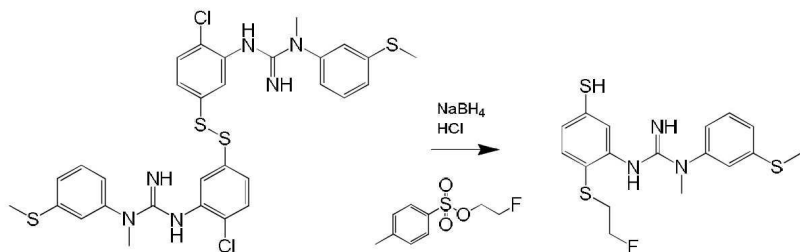
[0137]

[0138] 실시예 1에 기재된 바와 같이 수득한 1,1'-(디술폰다이일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘) (3.1 g, 4.6 mmol)을 EtOH (62 mL) 중에 현탁하고, 이어서, 수소화붕소나트륨 (0.5 g, 13.8 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 반응 용액을 밤새 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 10℃로 냉각한 후, 에테르 중의 염산 (2 M)으로 켄칭하고, 감압 하에서 건조되도록 농축하여 크림색 고체를 얻었다. 고체를 칼럼 크로마토그래피 ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3$ 중의 7% MeOH)로 정제하여 3-(2-클로로-5-메르캅토펜)1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘 (2.5 g, 6.7 mmol, 73.6%)을 백색 발포체로서 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.686 (s, 1H), δ 8.531 (s, 2H), δ 7.132 (t, J = 7.8 Hz, 1H), δ 7.032 (d, J = 8.4 Hz, 1H), δ 7.022 (d, J = 7.8 Hz, 1H), δ 7.014 (s, 1H), δ 6.922 (s, 1H), δ 6.892 (d, J = 8.4 Hz, 1H), δ 6.855 (d, J = 7.8 Hz, 1H), δ 3.740 (s, 1H), δ 3.656 (s, 3H), δ 2.460 (s, 3H).

[0139]

[0140] 실시예 3: 3-(2-클로로-5-((2-플루오로에틸)티오)페닐)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘의 합성



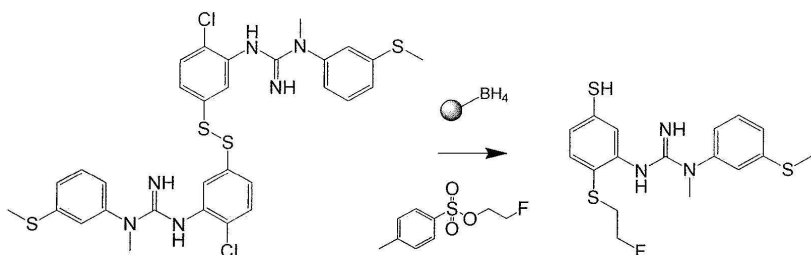
[0141]

[0142] 실시예 1에 기재된 바와 같이 수득한 1,1'-(디술판디일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘) (3.0 g, 4.45 mmol)을 에탄올 (120 mL) 중에 용해하고, 2-플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (2.1 g, 9.8 mmol)를 첨가하였다. 투명한 용액을 불활성 분위기 하에서 60℃로 가열하고, 수소화붕소나트륨 (0.8 g, 22.3 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 반응을 45분 동안 가열한 후, 감압 하에서 건조되도록 농축하였다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (CHCl₃ → CHCl₃ 중의 2% MeOH)로 정제하여 3-(2-클로로-5-((2-플루오로에틸)티오)페닐)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘 (2.2 g, 5.6 mmol, 62.9%)을 투명하고 천천히 결정화되는 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.28-7.35 (m, 2H), δ7.05-7.25 (m, 4H), δ6.90-6.95 (dd, J₁=3.18Hz, J₂=8.33Hz 1H), δ4.6 (t, J=6.75Hz, 1H), δ4.5 (t, J=6.75Hz, 1H), δ3.9 (broad S, 1H), δ3.4 (s, 3H), δ3.2(t, J=6.75Hz, 1H), δ3.15 (t, J=6.75Hz, 1H), δ2.52 (S, 3H)δ1.65 (넓은 S, 1H)

[0143]

[0144] 실시예 4: 수지결합된 보로히드리드를 사용한 3-(2-클로로-5-((2-플루오로에틸)티오)페닐)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘의 합성



[0145]

[0146] 실시예 1에 기재된 바와 같이 수득한 1,1'-(디술판디일비스(2-클로로-5,1-페닐렌))비스(3-메틸-3-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘) (0.15 g, 0.22 mmol) 및 2-플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.10 g, 0.45 mmol)를 에탄올 (96%, 10 mL) 중에 용해하고, 고체상에 지지된 보로히드리드 (0.45 g, 약 1.11 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 현탁액을 불활성 분위기 하에서 60℃로 17시간 동안 가열하였다. 현탁액을 여과하고, 고체상 물질을 에탄올 (96%, 2x5 mL)로 세척하였다. 합한 유기상을 감압 하에서 농축하여 습윤 조생성물을 얻었고, 이것을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 다시 용해하고, 황산마그네슘 (약 0.3 g, 2.492 mmol)으로 건조하고, 여과하고, 건조되도록 농축하여 3-(2-클로로-5-((2-플루오로에틸)티오)페닐)-1-메틸-1-(3-(메틸티오)페닐)구아니딘 (0.13 g, 0.32 mmol, 70.7% 수율)을 투명한 오일로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.28-7.35 (m, 2H), δ7.05-7.25 (m, 4H), δ6.90-6.95 (dd, J₁=3.18Hz, J₂=8.33Hz 1H), δ4.6 (t, J=6.75Hz, 1H), δ4.5 (t, J=6.75Hz, 1H), δ3.9 (broad S, 1H), δ3.4 (s, 3H), δ3.2(t, J=6.75Hz, 1H), δ3.15 (t, J=6.75Hz, 1H), δ2.52 (S, 3H)δ1.65 (넓은 S, 1H)

[0147]