



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0130977
(43) 공개일자 2011년12월06일

(51) Int. Cl.

C07D 249/04 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0050565

(22) 출원일자 2010년05월28일

심사청구일자 2010년05월28일

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울 마포구 신수동 1-1 서강대학교

(72) 발명자

지대윤

서울특별시 용산구 이촌1동 한가람아파트 215-804

이병세

인천광역시 남구 용현동 125-12 수민빌라 B-201

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

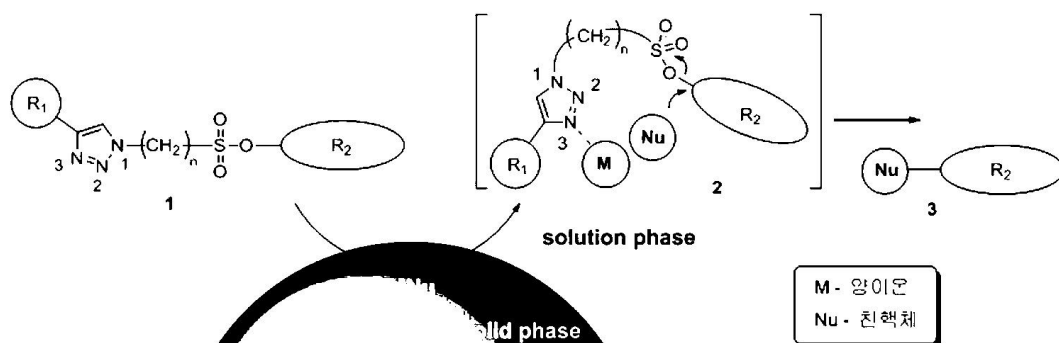
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 전구체, 이의 제조방법 및 이의 응용

(57) 요약

본 발명은 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 전구체, 이의 제조방법 및 응용에 관한 것으로, 분자내 친핵성 치환반응을 유도하여 반응을 보다 빠르게 하는 효과가 있고, 설포네이트 이탈기의 1,2,3-트리아졸은 대표적인 클릭화학인 구리-촉매하의 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응으로 쉽게 도입할 수 있으며, 양전자방출 단층촬영술 (Positron Emission Tomography)에 가장 핵심적인 [^{18}F]방사성 의약품 제조를 위한 효과적인 설포네이트 전구체로 응용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

권혜림

인천광역시 서구 마전동 영진아파트 102-1302

주소영

서울특별시 마포구 신수동 89-29, 201호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 200932013

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관

연구사업명 PET 영상용 방사성 의약품 원천기술개발사업

연구과제명 방사성의약품 표지 원천 요소 기술 개발

기여율

주관기관 (재)한국연구재단

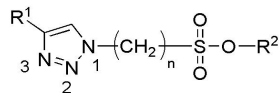
연구기간 2009년 07월 10일 ~ 2010년 06월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표기되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

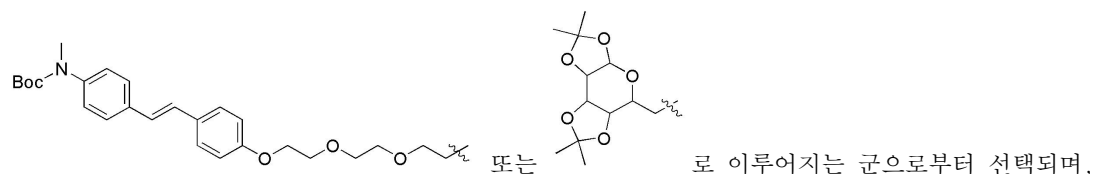
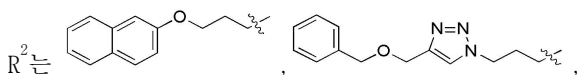
R^1 은 수소; 비치환 또는 히드록시로 치환된 C_1 - C_{10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬; C_5 - C_{10} 의 아릴 C_1 - C_{10} 알킬; 또는 C_1 - C_{10} 의 알콕시이고,

R^2 는 양전자방출 단층촬영술에 이용되는 [^{18}F]방사성 의약품 구조에서 ^{18}F 를 제외한 나머지 구조의 화합물 또는 보호기를 포함한 화합물이고,

n 은 1 내지 5의 정수이다)

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 R^1 은 수소; 하이드록시메틸; t -부틸; 2-하이드록시-이소프로필; 페닐 또는 벤질옥시메틸 이고,



n 은 1 내지 3의 정수인 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물.

청구항 3

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

- (1) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(히드록시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;
- (2) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(벤질옥시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;
- (3) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;
- (4) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;
- (5) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(1-히드록시-1-메틸)에틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;
- (6) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;
- (7) 트리스 N,N,N-(1-(3-(3-(2-나프톡시)프로폭시)설포닐)프로필-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸아민;

- (8) E-(2-(2-(2-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)스티릴)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 3-(4-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설퍼네이트;
- (9) *tert*-부틸 3-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-(4-벤질옥시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필설퍼닐옥시)-5-(트리틸옥시메틸)테트라히드로푸란-2-일)-5-메틸-2,6-디옥소-2,3-디히드로피리미딘-1(6*H*)-카복실레이트; 및
- (10) (2,2,7,7-테트라메틸테트라히드로-3*aH*-비스[1,3]디옥솔로[4,5-*b*:4',5'-*d*]피란-5일)메틸 3-(4-(벤질옥시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설퍼네이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설퍼네이트 화합물.

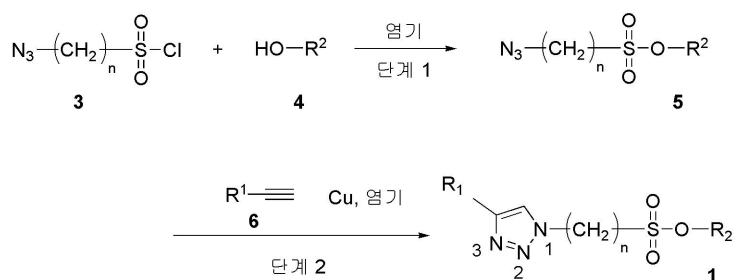
청구항 4

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 3으로 표기되는 아지도알칸설퍼닐 클로라이드와 화학식 4로 표기되는 지방족 알코올 작용기를 갖는 화합물을 유기용매 및 염기 하에서 반응시켜 화학식 5의 아지도알칸 설퍼네이트 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 화학식 5의 아지도알칸 설퍼네이트와 화학식 6으로 표기되는 말단 알킨 작용기를 갖는 화합물을 유기용매, 구리촉매 하에서 반응시켜 화학식 1의 1,2,3-트리아졸 설퍼네이트 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 제 1항의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설퍼네이트 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 R¹, R² 및 n은 제 1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 단계 1의 지방족 알코올은 1차 내지 3차 지방족 알코올인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조방법.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 단계 1의 염기는 중탄산 이온, 탄산 이온, 알칼리 금속염, 트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민, 피리딘, 루티딘, 콜리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물의 제조방법.

청구항 7

제 4항에 있어서, 상기 단계 1의 용매는 테트라하이드로푸란(THF), 1,4-다이옥산(1,4-dioxane), 다이클로로메탄(CH₂Cl₂), 클로로포름(CHCl₃), 사염화탄소(CCl₄), 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane), 아세토니트릴(acetonitrile), 다이메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF), 다이메틸설퍼사이드(dimethylsulfoxide, DMSO), 벤젠 및 톨루엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조방법.

청구항 8

제 4항에 있어서, 상기 단계 2의 구리촉매는 요오드화구리(CuI), 브롬화구리(CuBr) 및 염화구리(CuCl)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종의 산화수 1가의 구리화합물, 또는 황산구리(CuSO₄), 초산구리(Cu(OAc)₂), 질산구리(Cu(NO₃)₂) 및 트리플루오르메타설포네이트화구리(Cu(OTf)₂)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 산화수 2가의 구리화합물인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조방법.

청구항 9

제 8항에 있어서, 구리촉매로서 산화수 1가의 구리촉매를 사용하는 경우, 중탄산 이온, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘 및 콜리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 염기를 함께 첨가하는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조방법.

청구항 10

제 8항에 있어서, 구리촉매로서 산화수 2가의 구리촉매를 사용하는 경우, 소듐-아스코베이트, 황화나트륨 및 디티오프레itol(Dithiothreitol, DTT)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 환원제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조방법.

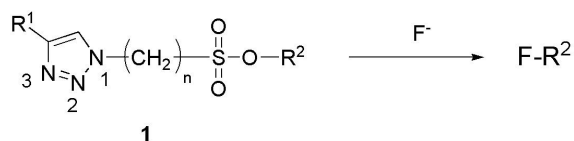
청구항 11

제 4항에 있어서, 상기 단계 2의 용매는 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 아세토나이트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 및 *t*-부탄올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기용매, 물 또는 상기 유기용매와 물의 혼합용액인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조방법.

청구항 12

하기 반응식 2에서 나타난 바와 같이, 제1항의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 이용하여 친핵성 플루오르화 반응시키는 단계를 포함하는 ¹⁸F 혹은 ¹⁹F가 표지된 화합물을 제조하는 방법.

[반응식 2]



(상기 R¹, R² 및 n은 제 1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, F는 ¹⁸F 또는 ¹⁹F이다.)

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 유기 용매는 아세토나이트릴, *t*-부탄올 및 *t*-아밀 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종인 것을 특징으로 하는 ¹⁸F 혹은 ¹⁹F가 표지된 화합물을 제조하는 방법.

청구항 14

제1항의 1,2,3-트리아줄기를 갖는 설포네이트 화합물을 이용하여 친핵성 플루오르화 반응시키는 단계를 포함하는 진단용 [^{18}F]방사성 의약품의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 1,2,3-트리아줄기를 갖는 설포네이트 전구체, 이의 제조방법 및 이의 응용에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 친핵성 치환반응은 유기화학에서 가장 많이 응용되고 있는 대표적인 유기화학 반응중 하나로서, 여러 가지 작용기의 도입 및 유기화합물질의 골격을 구축하는 중요한 반응이다(A. R. Katritzky, *Chem. Soc. Rev.*, 19, 83-105, 1990; S. R. Hartshorn, Cambridge University Press: Cambridge, 1973). 이 중에서, 고체 형태의 친핵체를 사용하는 불균일상 친핵성 치환반응은 친핵체의 용해성뿐만 아니라, 반응성을 증가시켜주기 위해 고체-액체 상 간의 상전이를 유도하는 촉매가 필수적이다(C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, 93(1), 195-199, 1971; M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, 72(7), 1399-1403, 2000; A. W. Herriott, *J. Am. Chem. Soc.*, 97(9), 2345-2349, 1975). 대표적으로 사용되는 상전이 촉매로는 폴리에테르, 크라운 에테르, 아미노폴리에테르, 크립탄드(cryptand) 및 크라이토폭스[2.2.2] (kryptofix [2.2.2])로 이루어진 중성의 멀티덴데이트(multidentate) 화합물과 테트라알킬암모늄 염 및 테트라알킬포스포늄 염의 이온성 화합물들이 있다. 최근에는 상온에서 액체로 존재하는 새로운 형태의 이온성 액체(ionic liquids)가 상전이 촉매의 역할을 한다는 것이 보고된 바 있다(D. W. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 124, 10278-10279, 2002; Y. R. Jorapur, *Bull. Korean Chem. Soc.* 27(3), 345-353, 2006).

[0003] 친핵성 할로젠화 반응을 포함하는 대부분의 친핵성 치환반응은 기존에 상업적으로 구매할 수 있거나, 연구되어 있는 상전이 촉매를 이용하여 충분히 원하는 결과를 얻을 수 있다. 하지만, 친핵성 플루오르화 반응은 플루오라이드 이온의 낮은 반응성 때문에 높은 온도와 긴 반응시간을 필요로 한다. 뿐만 아니라, 플루오라이드의 염기성으로 인하여 친핵성 플루오르화 반응시 E2 제거반응으로 인한 올레핀 화합물이 주된 부생성물로 얻어지며, 입체장애가 있는 화합물의 경우 올레핀 화합물의 생성이 증가 되는 특징이 있다. 특히, 지속적으로 관심이 높아지고 있는 핵의학 분자영상 기술인 양전자방출 단층촬영술(Positron Emission Tomography)에서 가장 많이 연구되고, 응용되고 있는 [^{18}F]방사성추적자는 친핵성 지방족 [^{18}F]플루오르화 반응을 통해 만들어질 수 있다(P. W. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 8998-9033, 2008; S. M. Ametamey, *Chem. Rev.*, 108, 1501-1516, 2008; D. Le Bars, *J. Fluorine Chem.*, 127, 1488-1493, 2006; M. E. Phelps, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 9226-9233, 2000). 상기 사용되는 양전자방출 동위원소인 ^{18}F 는 110분의 반감기가 있어 생산 비용이 매우 고가이기 때문에, 가능한 빠른 시간 내에 고수율로 합성되어야 한다.

[0004] 일반적으로 친핵성 플루오르화 반응은 극성의 무수 비양성자성 용매에서 수행되었고, 상기 일정량의 올레핀 부생성물이 형성된다. 반대로, 메탄올이나 에탄올과 같은 1차 양성자성 용매에서의 친핵성 플루오르화 반응은 알코올 용매의 양성자와 플루오라이드 이온간의 강한 수소결합으로 반응성이 현저히 저하되어 플루오르화 반응이 잘 진행되지 않는다. 하지만, 입체장애가 크고 상대적으로 비극성인 3차 알코올 용매에서는 플루오라이드 이온과 용매의 양성자간의 수소결합이 약하여 플루오라이드 이온의 친핵성이 유지되며, 반대로 염기성은 크게 저하되는 특징이 있다(D. W. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 126, 16394, 2006; WO 2006/065038 A1). 이와 같이, 3차 알코올 용매는 친핵성 플루오르화 반응의 반응선택성을 증가시키는 장점이 있지만, 기존의 극성 비양성자성 용매에서의 플루오르화 반응에 비해 반응속도가 느리다는 단점이 있다. 이와 같은 단점을 보완하기 위한 하이브리드 분자가 연구되었고, 그 결과 이미다졸륨 기반의 3차 알코올 작용기를 갖는 이온성 액체가 보고되었다(S. S. Shinde, *Tetrahedron Lett.* 50, 6654-6657, 2009; S. S. Shinde, *Org. Lett.*, 10, 733-735, 2008). 상기 이미다졸륨 기반의 이온성 액체는 세슘 플루오라이드(CsF)를 이용한 불균일상 친핵성 플루오르화 반응에서의 비교실험 결과, 기존의 이온성 액체나 3차 알코올 용매에서의 반응보다 훨씬 빠른 반응성을 보였으며, 이온성 액체나 3차 알코올 용매에서의 반응성의 합보다 더 큰 시너지 효과를 나타내었다. 또한, 상기 이미다졸륨 기반의 이온성 액체의 친핵성 플루오르화 반응은 극성 비양성자성 용매인 아세트나이트릴 용매에서도 올레핀의 형성을 효과

적으로 억제하였다.

- [0005] 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응의 또 다른 연구 대상은 반응 후 생성물을 빠르고 고순도로 분리하는 것이다. 일반적으로 방사성 동위원소인 F-18은 극미량이 사용되며 F-18을 표지할 설포네이트 전구체는 상대적으로 매우 과량이 사용된다. 또한, 상기 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응은 F-19를 이용하는 일반적인 친핵성 치환반응과 달리, 과량의 염기를 넣어주어야 하는 반응상의 특징이 있다. 이러한 과량의 설포네이트 전구체와 염기의 사용 때문에, 반응 후 원하는 F-18 표지 생성물 이외에도 반응하지 않고 남아있는 과량의 설포네이트 전구체를 포함하는 많은 부생성물들이 만들어진다. 일반적으로 F-18 표지 생성물은 HPLC를 통해 분리를 하는데, 부생성물들은 상기 F-18 표지 생성물의 분리를 어렵게 하고, 분리시간이 오래 걸리도록 한다.
- [0006] 반응 후 부생성물과 남아있는 전구체를 효과적으로 제거하기 위해, 전구체의 설포네이트 전구체의 이탈기를 반응 후 분리하기 수월하도록 변형시킨 몇 가지 방법들이 개발되었다.
- [0007] 먼저, 설포닐 클로라이드 작용기가 있는 비용해성 고분자를 이용하여 고분자에 지지된 퍼플루오로알칸 설포네이트 전구체를 합성하고, 반응 후 여과를 통해 쉽게 제거하는 연구가 보고되었다(WO 2005/012319 A1; L, J. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 941-944, 2007). 그러나 상기 퍼플루오로알칸 설포닐 클로라이드 작용기가 있는 비용해성 고분자는 제조가 매우 복잡하고, 각 단계별 고분자의 분석자료가 미미하여 재현이 어려운 단점이 있으며, 반응 후 대부분의 화합물이 부반응에 의해 용액상으로 떨어져 나가므로 목적과는 달리 화합물 분리에 대한 효과가 거의 없다.
- [0008] 또한, 퍼플루오로알킬 그룹의 큰 친유성 성질을 이용하여 이탈기에 퍼플루오로알킬기를 붙인 설포네이트 전구체의 합성 및 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응이 보고되었다(R. Bejot, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 586-589, 2009). 하지만, 상기 반응은 반응 후 전구체를 포함한 퍼플루오로 화합물을 제거하기 위해 매우 복잡한 다단계의 고체상 추출(solid phase extraction)을 거쳐야 하며, 이러한 번거로운 과정은 당연히 방사화학적 수율을 떨어뜨리고, 제조시간을 오히려 더 길게 한다.
- [0009] 이에, 본 발명자들은 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응성을 높이고 반응 후 부생성물과 남아있는 전구체를 효과적으로 제거할 수 있는 방법을 연구하던 중, 클릭화학중 하나인 구리-촉매하의 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 이용하여 1,2,3-트리아졸기를 갖는 새로운 설포네이트 화합물을 제조하였으며, 상기 설포네이트 화합물이 분자내 높은 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응성을 나타내고, 반응 시 추가적인 상전이 촉매를 사용할 필요가 없으며, 반응 후 생성물의 분리가 용이한 장점이 있어 F-18 표지를 위한 전구체로 활용시, 짧은 시간 내에 높은 수율의 생성물을 제공할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

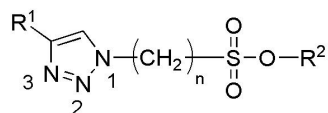
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 목적은 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 전구체를 제공하는 데 있다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 전구체의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 전구체를 이용한 친핵성 플루오르화 반응을 제공하는 데 있다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물 전구체를 이용한 방사성 동위원소를 표지하는 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 제공한다.

[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] (상기 식에서, R¹, R² 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.)

[0018] 또한, 본 발명은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0019] 나아가, 본 발명은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 이용한 친핵성 플루오르화 반응을 제공한다.

[0020] 나아가, 본 발명은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물 전구체를 이용한 방사성 동위원소를 표지하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 설포네이트 전구체에 포함되는 1,2,3-트리아졸기는 화합물의 이탈기에 위치함으로써 금속염과 상호작용하는 중간체를 형성하여 분자내 친핵성 치환반응을 유도하기에 반응을 보다 빠르게 하는 효과가 있고, 반응 시 추가적인 상전이 촉매를 사용할 필요가 없기 때문에 값비싼 상전이 촉매에 따른 비용이 절감되며, 반응 후 분리가 어려운 상전이 촉매를 사용할 필요가 없으므로 생성물의 분리가 용이한 장점이 있어 본 발명의 화합물을 ¹⁸F 표지를 위한 전구체로 활용시, 짧은 시간 내에 높은 수율의 생성물을 제공할 수 있어 [¹⁸F]방사성 의약품 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 화합물을 전구체로서 이용한 분자내 친핵성 치환반응을 나타내는 도면이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 화합물의 아세트나이트릴 용매에 따른 반응성을 나타내는 HPLC 분석 그래프이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 화합물의 *t*-부탄올 용매에 따른 반응성을 나타내는 HPLC 분석 그래프이다.

도 4는 본 발명의 실시예에 따른 화합물의 이온성 액체 유무에 따른 반응성을 나타내는 HPLC 분석 그래프이다.

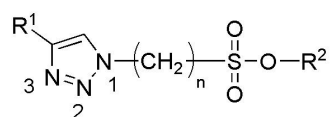
도 5는 본 발명의 실시예에 따른 화합물의 다양한 금속 플루오라이드 염에 따른 반응성반응성을 나타내는 HPLC 분석 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0024] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 제공한다.

화학식 1



[0025]

[0026] 상기 화학식 1에서,

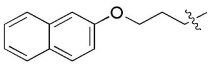
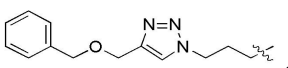
[0027] R^1 은 수소; 비치환 또는 히드록시로 치환된 C_1-C_{10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬; C_5-C_{10} 의 아릴 C_1-C_{10} 알킬; 또는 C_1-C_{10} 의 알콕시이고,

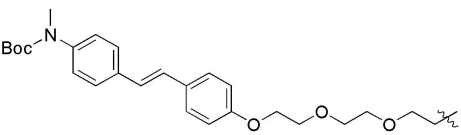
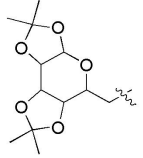
[0028] R^2 는 양전자방출 단층촬영술에 이용되는 [^{18}F]방사성 의약품 구조에서 ^{18}F 을 제외한 나머지 구조의 화합물 또는 보호기를 포함한 화합물이고,

[0029] n 은 1 내지 5의 정수이다.

[0030] 바람직하게는,

[0031] R^1 은 수소; 하이드록시메틸; t -부틸; 2-하이드록시-이소프로필; 페닐 또는 벤질옥시메틸이고,

[0032] R^2 는 , ,

[0033]  및  로 이루어지는 군으로부터 선택되며,

[0034] n 은 1 내지 3의 정수이다.

[0035] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다.

[0036] (1) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(히드록시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0037] (2) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(벤질옥시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0038] (3) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(트리메틸실릴)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0039] (4) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0040] (5) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-(1-히드록시-1-메틸)에틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0041] (6) 3-(2-나프톡시)프로필 3-(4-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0042] (7) 트리스 *N,N,N*-(1-(3-(2-나프톡시)프로폭시)설포닐)프로필-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸아민;

[0043] (8) *E*-(2-(2-(2-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)스티릴)페녹시)에톡시)에톡시)에틸 3-(4-페닐-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트;

[0044] (9) *tert*-부틸 3-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-(4-벤질옥시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필설포닐옥시)-5-(트리틸옥시메틸)테트라히드로퓨란-2-일)-5-메틸-2,6-디옥소-2,3-디히드로피리미딘-1(6*H*)-카복실레이트; 및

[0045] (10) (2,2,7,7-테트라메틸테트라히드로-3*aH*-비스[1,3]디옥솔로[4,5-*b*:4',5'-*d*]피란-5-일)메틸 3-(4-(벤질옥시메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판 설포네이트.

[0046] 상기 화합물의 구조식을 하기 표 1에 정리하였다.

표 1

화합물	구조식	화합물	구조식
-----	-----	-----	-----

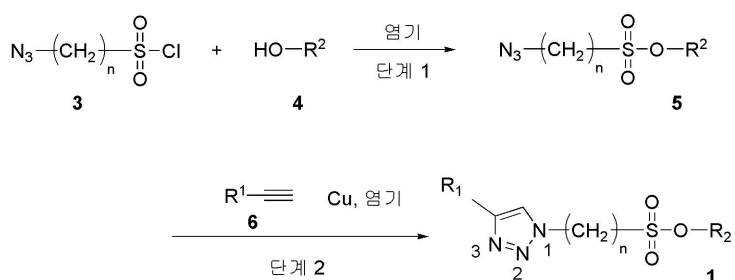
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

[0048] 또한, 본 발명은 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0049] 구체적으로 본 발명에 따른 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 3으로 표기되는 아지도알칸설포닐 클로라이드와 화학식 4로 표기되는 지방족 알코올 작용기를 갖는 화합물을 유기용매 및 염기 하에서 반응시켜 화학식 5의 아지도알칸 설포네이트 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0050] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 5로 표기되는 아지도알칸 설포네이트와 화학식 6으로 표기되는 말단 알킨 작용기를 갖는 화합물을 유기용매 및 구리촉매 하에서 반응시켜 화학식 1의 1,2,3-트리아졸 설포네이트를 얻는 단계(단계 2)를 포함한다.

[0051] [반응식 1]



[0052]

[0053] (상기 반응식에서 R^1 , R^2 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0054] 본 발명의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 상기 화학식 3으로 표기되는 아지도알칸설포닐 클로라이드와 화학식 4로 표기되는 1차나 2차 또는 3차 지방족 알코올 작용기를 갖는 화합물을 유기용매 및 염기 하에서 설포닐레이션 반응시켜 화학식 5로 표기되는 아지도알칸 설포네이트 화합물을 얻는 단계이다. 이때, 유기용매는 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 디클로로메탄(CH_2Cl_2), 클로로포름(CHCl_3), 사염화탄소(CCl_4), 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane), 벤젠, 톨루엔, 아세트 니트릴(acetonitrile), 디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF), 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO) 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄을 사용할 수 있다.

상기 염기는 중탄산 이온이나 탄산 이온의 알칼리 금속염, 또는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘, 콜리딘의 아민 염기를 사용할 수 있고, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민을 사용할 수 있다.

[0055] 구체적으로 상기 단계 1에서는 상기 화학식 3과 4의 화합물을 다이클로로메탄에 녹이고 반응 혼합물을 0 로 냉각한 다음 트리에틸아민을 서서히 가한 후 30분간 0 에서 반응시켜 화학식 5의 아지도알칸 설포네이트 화합물을 얻을 수 있다.

[0056] 본 발명의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 5로 표기되는 아지도알칸 설포네이트와 화학식 6으로 표기되는 말단 알킨 작용기를 갖는 화합물을 유기용매 및 구리촉매 하에서 반응시켜 화학식 1의 1,2,3-트리아졸 설포네이트를 얻는 단계이다. 이때, 상기 유기용매는 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *t*-부탄올 등의 유기용매, 물 또는 상기 유기용매와 물의 혼합용액을 사용할 수 있고, 바람직하게는 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드/물의 혼합용매를 사용할 수 있다.

[0057] 상기 구리촉매는 요오드화구리(CuI), 브롬화구리(CuBr), 염화구리(CuCl)로 이루어진 산화수가 1인 구리 촉매, 또는 황산구리(CuSO_4), 초산구리($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 질산구리($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$), 트리플루오르메타설포네이트화구리($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), 산화구리(CuO)로 이루어진 산화수가 2인 구리 촉매를 사용할 수 있다. 산화수가 2인 구리 촉매를 사용할 경우, Na-아스코베이트, 소듐 설파이트(Na_2SO_3), 디티오프레이트(dithiothreitol)로 이루어진 환원제를 추가로 사용할 수 있다. 바람직한 구리 촉매로는 요오드화구리 또는 황산구리/Na-아스코베이트를 사용할 수 있다.

[0058] 산화수가 1인 구리 촉매를 사용할 경우에는 염기도 함께 넣어주며, 중탄산 이온, 탄산 이온의 알칼리 금속염 또는 아민 염기인 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘, 콜리딘 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민을 사용할 수 있다.

[0059] 구체적으로 상기 단계 2에서는 화학식 5와 6으로 표기되는 각각의 아자이드와 알킨 화합물을 아세토니트릴 용매에 녹인 다음 상온에서 요오드화구리와 트리에틸아민을 가한 다음 상온에서 교반시켜 화학식 1의 1,2,3-트리아졸 설포네이트 화합물을 얻을 수 있다.

[0060] 나아가, 본 발명은 상기 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물 전구체를 이용한 친핵성 반응을 제공한다.

[0061] 본 발명에 따른 화학식 1의 1,2,3-트리아졸 설포네이트 화합물은 도 1에 나타난 바와 같이 다양한 금속염 또는 유기염 형태의 친핵체와 치환 반응하여 화학식 7의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 도 1에서 화학식 2로 표기되는 중간체 화합물은 1,2,3-트리아졸이 고체상의 금속 염과 상호작용하여 양이온과 배위한 형태를 나타내며, 이와 같은 중간체의 구조를 통해 분자내 친핵성 치환반응이 빠르게 일어나도록 유도한다.

[0062] 이때, 도 1의 M에 해당하는 금속 양이온으로는 Li, Na, K, Rb, Cs 등의 금속 양이온; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 의 알킬기로 치환된 테트라알킬암모늄 양이온; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 의 알킬기로 치환된 테트라알킬포스포늄 양이온; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 의 알킬기로 치환된 1,3-디알킬이미다졸륨; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 의 알킬기로 치환된 N-알킬 피리디늄 등을 들 수 있고,

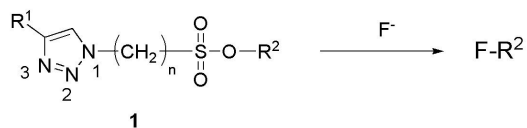
[0063] Nu에 해당하는 친핵체로는 F, Cl, Br, I, 히드록사이드, 알콕사이드, 아세테이트(OAc), 니트레이트(NO_3), 아자이드(N_3), 시아나이드(CN), 티오시아네이트(SCN), 이소티오시아네이트(NCS) 등을 들 수 있으며, 상기 Nu가 F일 때, 상기 F는 ^{18}F 또는 ^{19}F 를 사용할 수 있다.

[0064] 따라서, ^{18}F 과 같은 방사성 동위원소를 표지하는 데에도 본 발명에 따른 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 이용한 친핵성 치환반응을 이용할 수 있다.

[0065] 구체적으로 본 발명에 따른 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 친핵성 플루오르화 반응에 이용할 경

우 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 유기용매 하에서 플루오라이드와 친핵성 치환 반응시켜 F가 표지된 화합물을 제조할 수 있다.

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서 R^1 , R^2 , n 은 명세서에서 정의한 바와 같고, F는 ^{18}F 또는 ^{19}F 이다)

이때, 상기 유기 용매는 아세토니트릴, *t*-부탄올 및 *t*-아밀 알코올로 이루어진 군으로부터 선택하여 사용할 수 있다.

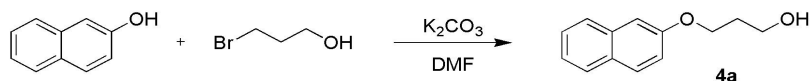
1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 이용한 ^{18}F 표지 방법은 폴리머카트리지를 사용하여 수행할 수 있으며, 일례로 Chromafix®

(PS-HCO₃) 카트리지에 [^{18}F]플루오라이드를 카트리지에 잡아두고, TBAOMs메탄올 용액을 이용하여 [^{18}F]플루오라이드를 반응용기로 용출한다. 용출된 용액을 질소를 불어주며 100-120 °로 가열하여 용매와 수분을 제거한다. 다음으로 상기 화학식 1의 전구체와 *t*-아밀 알코올을 반응용기에 첨가하고, 반응혼합물을 120 °에서 10분간 교반시킨 후 상온으로 냉각하여 ^{18}F 이 표지된 화합물을 얻을 수 있다.

본 발명에 따른 설포네이트 전구체에 포함되는 1,2,3-트리아졸기는 화합물의 이탈기에 위치함으로써 금속염과 상호작용하는 중간체를 형성하여 분자내 친핵성 치환반응을 유도하기에 반응을 보다 빠르게 하는 효과가 있고, 반응 시 추가적인 상전이 촉매를 사용할 필요가 없기 때문에 값비싼 상전이 촉매에 따른 비용이 절감되며, 반응 후 분리가 어려운 상전이 촉매를 사용할 필요 없으므로 생성물의 분리가 용이한 장점이 있어 본 발명의 화합물을 ^{18}F 표지를 위한 전구체로 활용시, 짧은 시간 내에 높은 수율의 생성물을 제공할 수 있어 [^{18}F]방사성 의약품 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

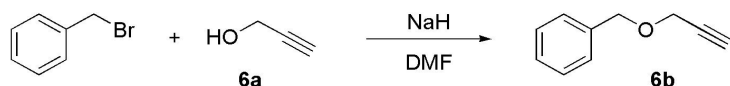
<제조예 1> 2-(3-히드록시프로폭시)나프탈렌(4a)의 제조



2-나프톨(1.00 g, 6.94 mmol)을 디메틸포름아미드(15.0 mL)에 녹인 후, 3-브로모-1-프로판올(0.690 mL, 7.63 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 80 °에서 15 시간 동안 교반시킨 뒤 물을 가한 다음, 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 소듐 설페이트로 처리한 뒤 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 2-(3-히드록시프로폭시)나프탈렌(4a, 1.08 g, 77%)을 얻었다.

^1H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.74(br s, 1H), 2.12(m, 2H), 3.92(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.25(t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.16-7.13(m, 2H), 7.34(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72-7.76(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 32.2, 60.8, 65.9, 106.9, 119.0, 123.9, 126.6, 126.9, 127.8, 129.2, 129.6, 134.7, 156.9.

<제조예 2> 벤질 프로파질 에테르(6b)의 제조



[0078]

[0079]

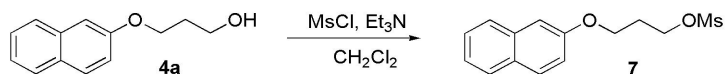
질소 하에서 60% 수소화나트륨(702 mg, 17.7 mmol)이 들어있는 반응용기에 무수 디메틸포름아미드(20.0 mL)를 넣고 0 °C에서 프로파질 알코올(6a, 492 mg, 8.76 mmol)을 가한 후 30분간 0 °C에서 교반 시켰다. 벤질 브로마이드(1.00 g, 5.84 mmol)가 녹아있는 무수 디메틸포름아미드(10.0 mL) 용액을 반응 용액에 서서히 가한 후 0 °C부터 상온으로 3 시간 동안 교반시킨 뒤 2 N 염산을 가해 반응을 종결시켰다. 에틸아세테이트로 유기화합물을 추출하고, 추출된 에틸아세테이트 용액을 소듐 설페이트로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(3% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 벤질 프로파질 에테르(6b, 958 mg, 75%)를 얻었다.

[0080]

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.46(t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.17(d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 7.29-7.37(m, 5H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 57.2, 71.7, 74.8, 79.8, 128.1, 128.3, 128.6, 137.4.

[0081]

<비교예 1> 2-(3-메탄설포옥시프로폭시)나프탈렌(7)의 제조



[0082]

[0083]

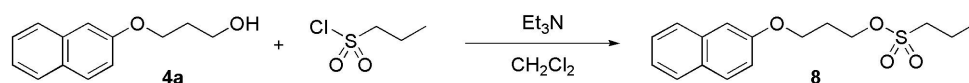
상기 제조예 1에서 얻은 2-(3-히드록시프로폭시)나프탈렌(4a, 700 mg, 3.46 mmol)을 디클로로메탄(10.0 mL)에 녹인 후, 메탄설포닐 클로라이드(321 mL, 4.15 mmol)와 트리에틸아민(723 mL, 5.19 mmol)을 차례대로 첨가한 후, 0 °C에서 1 시간 동안 교반 시켰다. 물을 가하여 반응을 종결하고, 디클로로메탄으로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 디클로로메탄 용액을 소듐 설페이트로 처리한 후 컬럼크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 2-(3-메탄설포옥시프로폭시)나프탈렌(7, 873 mg, 90%)을 얻었다.

[0084]

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.30(quintet, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00(s, 3H), 4.22(t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.50(t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.13-7.15(m, 2H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.44-7.48(m, 1H), 7.73-7.79(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 29.2, 37.4, 63.3, 67.0, 106.8, 118.8, 124.0, 126.7, 126.9, 127.8, 129.2, 129.7, 134.6, 156.6.

[0085]

<비교예 2> 2-(3-프로판설포옥시프로폭시)나프탈렌(8)의 제조



[0086]

[0087]

상기 제조예 1에서 얻은 2-(3-메탄설포옥시프로폭시)나프탈렌(4a, 500 mg, 2.47 mmol)와 프로판설포닐클로라이드(303 mL, 2.72 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 비교예 1과 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 2-(3-프로판설포옥시프로폭시)나프탈렌(8, 714 mg, 94%)을 얻었다.

[0088]

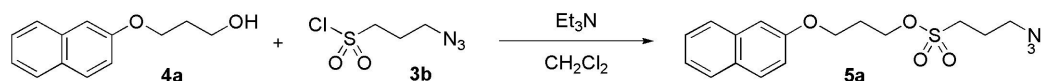
^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.00(t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.82-1.91(m, 2H), 2.28(quintet, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04-3.08(m, 2H), 4.21(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.47(t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.12-7.14(m, 2H), 7.32-7.34(m, 1H), 7.42-7.46(m, 1H), 7.71-7.77(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 13.0, 17.4, 29.4, 52.1, 63.4, 66.5, 106.9, 118.8, 124.0, 126.6, 126.9, 127.8, 129.2, 129.7, 134.6, 156.6.

[0089]

<실시예 1>

[0090] 단계 1: 2-[3-(3-아지도프로판설폰옥시)프로폭시]나프탈렌(5a)의 제조

[0091]

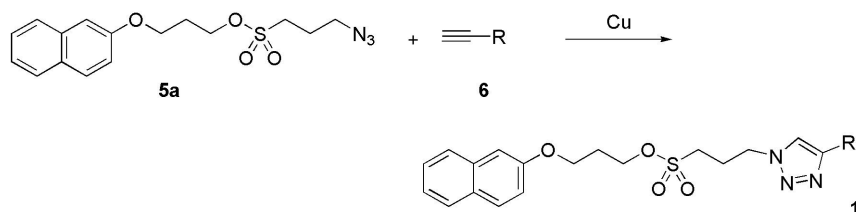


[0092] 상기 제조예 1에서 얻은 화합물 2-(3-메탄설폰옥시프로폭시)나프탈렌(4a, 200 mg, 0.99 mmol)와 3-아지도설폰닐 클로라이드(200 mg, 1.09 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 비교예 1과 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설폰옥시)프로폭시]나프탈렌(5a, 342 mg, 98%)을 얻었다.

[0093] ^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); ^{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.

[0094] 단계 2: 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[(4-히드록시메틸)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판]설포네이트(1a)의 제조

[0095]



[0096] 프로파질 알코올(6a, 17.7 mg, 0.315 mmol)과 상기 실시예 1의 단계 1에서 얻은 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설폰옥시)프로폭시]나프탈렌(5a, 100 mg, 0.286 mmol)에 디메닐포름아마이드(2.00 mL)를 가한 뒤 용액을 0.2 M 황산구리(0.29 mL, 0.057 mmol)와 0.2 M 소듐-아스코베이트(0.57 mL, 0.114 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반시킨 후 물을 가한 뒤 에틸아세테이트로 유기화합물을 추출하였다. 추출된 에틸 아세테이트 용액을 암모늄클로라이드 수용액으로 세척하고 소듐 설페이트로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(50% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적화합물 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[(4-히드록시메틸)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판]설포네이트(1a, 59 mg, 51%)를 얻었다.

[0097] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.28(quintet, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42(quintet, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.65(br s, 1H), 3.11(t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.20(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.42(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.49(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.72(s, 2H), 7.11-7.13(m, 2H), 7.35(td, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.45(td, $J = 8.3$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.72-7.77(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.6, 29.2, 46.9, 47.9, 56.5, 63.3, 67.3, 106.9, 118.8, 122.4, 124.1, 126.7, 126.9, 127.8, 129.2, 129.8, 134.6, 148.1, 156.5.

[0098] <실시예 2> 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[(4-벤질옥시메틸)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판]설포네이트(1b)의 제조

[0099] 상기 제조예 2에서 얻은 화합물인 벤질 프로파질 에테르 (6b, 150 mg, 1.02 mmol)와 실시예 1의 단계 1에서 얻은 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설폰옥시)프로폭시]나프탈렌(5a, 325 mg, 0.93 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 3-(2-나프톡시)프로필[3-[(4-벤질옥시메틸)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판]설포네이트(1b, 408 mg, 89%)를 얻었다.

[0100] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.27(quintet, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.42(quintet, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.11(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.42(t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.48(t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 4.63(s, 2H), 7.10-7.13(m, 2H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.32-7.35(m, 4H), 7.44(td, $J = 8.3$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.71-7.76(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 0.17, 24.6, 29.2, 47.0, 47.8, 63.3, 63.7, 67.3, 72.8, 104.9, 106.8, 118.8, 123.2, 124.0, 126.7, 126.9, 127.8, 128.0, 128.1, 128.6, 129.2, 129.8,

134.6, 137.9, 145.7, 156.5.

[0101] <실시예 3> 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[(4-트리메틸실릴)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판] 설포네이트(1c)의 제조

[0102] 트리메틸실릴 아세틸렌(124 mg, 1.26 mmol)과 상기 실시예 1의 단계 1에서 얻은 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설포닉시)프로폭시]나프탈렌(5a, 400 mg, 1.14 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[(4-트리메틸실릴)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판] 설포네이트(1c, 47%, 240 mg)를 얻었다.

[0103] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 0.31(s, 9H), 2.29(quintet, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44(quintet, J = 6.9 Hz, 2H), 3.14(t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.45-4.51(m, 4H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.35(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.72-7.77(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ -0.97, 24.8, 29.3, 47.1, 47.3, 63.3, 67.3, 106.9, 118.8, 124.0, 126.7, 126.9, 127.8, 129.2, 129.6, 129.8, 134.6, 147.1, 156.5.

[0104] <실시예 4> 3-(2-나프톡시)프로필 3-[(1,2,3-트리아졸-1-일)프로판] 설포네이트 (1d)의 제조

[0105] 상기 실시예 3에서 만든 화합물 [3-[(4-트리메틸실릴)-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판] 설포네이트(1c, 230 mg, 0.514 mmol)를 녹인 메탄올(3.00 mL) 용액에 포타슘 플루오라이드(45 mg, 0.77 mmol)를 가한 뒤, 50 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결한 후, 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출한 뒤, 추출된 에틸아세테이트 용액을 소듐 설페이트로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(80% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 3-(2-나프톡시)프로필 3-[(1,2,3-트리아졸-1-일)프로판] 설포네이트(1d, 23%, 86 mg)를 얻었다.

[0106] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.28(quintet, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44(quintet, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10(t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.20(t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.47-4.50(m, 4H), 7.11-7.13(m, 2H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.43-7.45(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.72-7.78(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.7, 29.2, 46.9, 47.7, 63.3, 67.3, 106.8, 118.8, 124.1, 124.1, 126.7, 126.9, 127.8, 129.2, 129.8, 134.2, 134.6, 156.5.

[0107] <실시예 5> 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[[4-(1-히드록시-1-메틸)에틸]-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판] 설포네이트 (1e)의 제조

[0108] 2-메틸-3-부틴-2-올(26.4 mg, 0.315 mmol)과 상기 실시예 1의 단계 1에서 얻은 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설포닉시)프로폭시]나프탈렌(5a, 100 mg, 0.286 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 3-(2-나프톡시)프로필 [3-[[4-(1-히드록시-1-메틸)에틸]-1,2,3-트리아졸-1-일]프로판] 설포네이트(1e, 75%, 192 mg)를 얻었다.

[0109] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.61(s, 6H), 2.29(quintet, J = 5.9 Hz, 2H), 2.43(quintet, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14(t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.50(t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.35(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.45(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72-7.78(m, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.6, 29.2, 30.6, 47.1, 47.8, 63.3, 67.3, 68.7, 106.9, 118.8, 119.8, 124.1, 126.7, 126.9, 127.8, 129.2, 129.8, 134.6, 156.0, 156.5.

[0110] <실시예 6> 3-(2-나프톡시)프로필 [3-(4-페닐-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판] 설포네이트(1f)의 제조

[0111] 페닐아세틸렌(34.5 mg, 0.315 mmol)과 상기 실시예 1의 단계 1에서 얻은 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설포닉시)프로폭시]나프탈렌(5a, 100 mg, 0.286 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 3-(2-나프톡시)프로필 [3-(4-페닐-1,2,3-트리아졸-1-일)프로판] 설포네이트(1f, 89%, 408 mg)를 얻었다.

[0112] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.29(quintet, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49(quintet, J = 6.9 Hz, 2H), 3.16(t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20(t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.49-4.51(m, 4H), 7.10-7.13(m, 2H), 7.32-7.36(m, 2H), 7.41-7.45(m, 3H), 7.68(s, 1H), 7.70-7.75(m, 2H), 7.76-7.79(m, 2H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.6, 29.2, 46.9, 47.9, 63.3, 67.4, 106.8, 118.8, 120.3, 124.0, 125.9, 126.7, 126.9, 127.8, 128.5, 129.1, 129.2, 129.8, 130.4, 134.6, 148.2, 156.5.

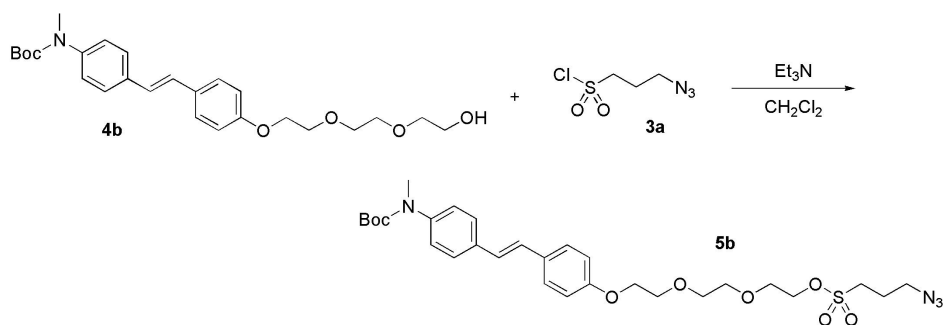
[0113] <실시예 7> 트리스 N,N,N-[[1-[3-[3-(2-나프톡시)프로폭시]설폰닐프로필]-1,2,3-트리아졸-4일]메틸]아민(1g)의 제조

[0114] 트리프로파질아민(161 mL, 1.12 mmol)과 상기 실시예 1의 단계 1에서 얻은 화합물 2-[3-(3-아지도프로판설폰옥시)프로폭시]나프탈렌(5a, 1.30 g, 3.72 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 트리스 N,N,N-[[1-[3-[3-(2-나프톡시)프로폭시]설폰닐프로필]-1,2,3-트리아졸-4일]메틸]아민(1g, 55%, 720 mg)을 얻었다.

[0115] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.25-2.29(m, 6H), 2.39-2.43(m, 6H), 3.12(t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.71(s, 6H), 4.19(t, J = 5.8 Hz, 6H), 4.40-4.44(m, 6H), 4.49(t, J = 6.0 Hz, 6H), 7.12-7.14(m, 6H), 7.35(t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.44(t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.65(s, 3H), 7.72-7.77(m, 9H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 2.5, 47.3, 37.7, 48.1, 63.6, 67.7, 107.1, 119.0, 124.3, 124.5, 127.0, 127.2, 128.1, 129.5, 130.0, 134.8, 144.7, 156.8

[0116] <실시예 8>

[0117] 단계 1: E-(2-(2-(2-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)스티릴)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 3-아자아도프로판-1-설포네이트(5b)의 제조

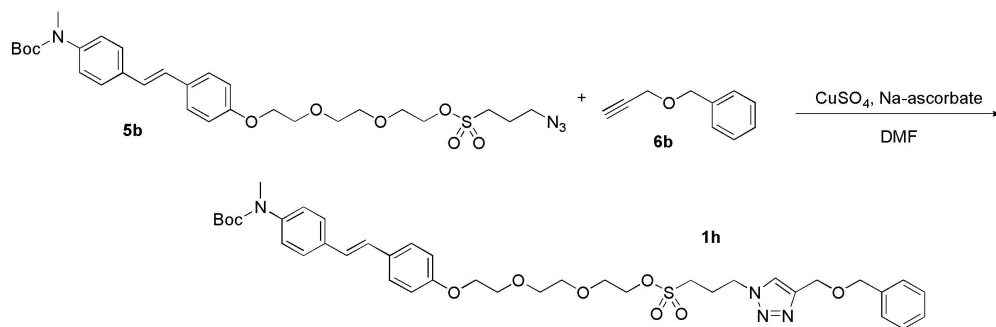


[0118]

[0119] 화합물 (E)-*tert*-부틸-4-(4-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)스티릴)페닐(메틸)카바메이트(4b, 150 mg, 0.379 mmol)와 3-아지도프로판설폰닐클로라이드(3a, 76.6 mg, 0.415 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 비교예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 E-(2-(2-(2-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)스티릴)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 3-아지도프로판설포네이트(5b, 89%, 177 mg)를 얻었다.

[0120] ^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), 3.74-3.76(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); ^{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.

[0121] 단계 2: 화합물 1h의 제조



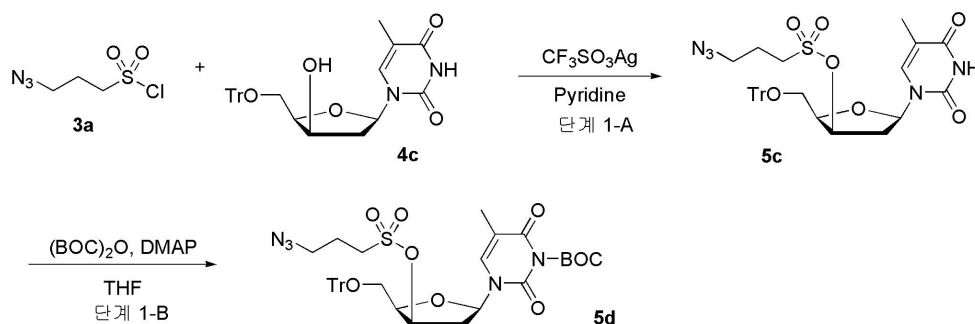
[0122]

[0123] 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 벤질 프로파질 알코올(6b, 79.7mg, 0.546 mmol)과 상기 단계 1에서 얻은 화합물 5b(300 mg, 0.496 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 1h(82%, 307 mg)를 얻었다.

[0124] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.46(s, 9H), 2.47(quintet, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.20(t, $J = 7.25$ Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 3.66-3.71(m, 4H), 3.73-3.75(m, 2H), 3.82(t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.12(t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.36-4.38(m, 1H), 4.50(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.60(s, 2H), 4.67(s, 2H), 6.88(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.94(d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.00(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.21(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.32-7.36(m, 4H), 7.41-7.44(m, 4H), 7.58(s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.7, 28.5, 37.4, 47.3, 47.9, 63.8, 67.7, 69.1, 69.8, 69.9, 70.8, 70.9, 72.8, 80.5, 115.0, 123.3, 125.7, 126.3, 126.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.6, 130.6, 134.8, 138.0, 143.0, 145.6, 154.9, 158.5.

[0125] <실시예 9>

[0126] 단계 1: 화합물 5d의 제조



[0127]

[0128] 단계 1-A: 화합물 5c의 제조

[0129] 화합물 4c(300 mg, 0.584 mmol)와 3-아지도설포닐클로라이드(3a, 118mg, 0.643 mmol)를 피리딘(6.00 mL)에 녹이고 실버(I) 트리플루오로메탄 설포네이트(0.159 mL, 0.0.584 mmol)를 첨가한 후, 0 °C부터 상온까지 밤새 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결시킨 뒤 에틸아세테이트로 유기화합물을 추출한 후 2 N 염산으로 세척한 다음 소듐설포네이트로 처리한 후 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 5c(365 mg, 99%)를 얻었다.

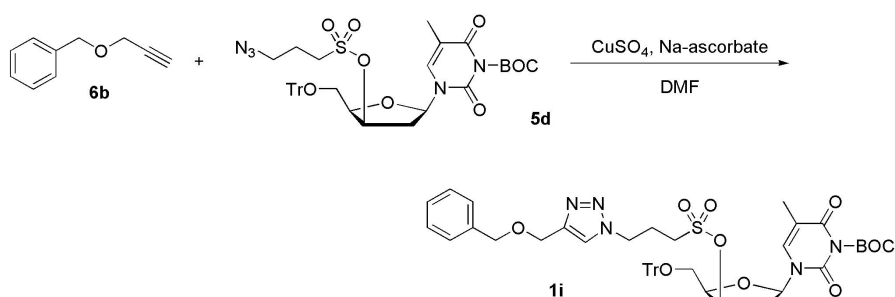
[0130] ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.71-1.92(m, 5H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.73-3.10(m, 3H), 3.28-3.39(m, 3H), 3.60-3.68(m, 1H), 4.18-4.26(m, 1H), 5.28(t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.25-6.30(m, 1H), 7.24-7.38(m, 10H), 7.40-7.46(m, 6H), 9.19(s, 1H); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 12.5, 23.1, 39.6, 48.6, 48.9, 61.3, 78.6, 81.2, 83.8, 87.5, 111.2, 127.5, 128.0, 128.6, 135.1, 143.2, 150.5, 163.7.

[0131] **단계 1-B: 화합물 5d의 제조**

[0132] 상기 단계 1에서 만든 화합물 **5c**(218 mg, 0.345 mmol)를 테트라히드로퓨란(3.00 mL)에 녹이고 N,N-디메틸아미노 피리딘(54.9 mg, 0.449 mmol)과 다이-*t*-부틸디카보네이트(90.3 mg, 0.414 mmol)를 0 °C에서 첨가한 후 1 시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결한 후 에틸아세테이트로 유기화합물을 추출한 다음 소듐설페이트로 처리하고 컬럼크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 목적 화합물 **5d**(250 mg, 99%)를 얻었다.

[0133] ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.60(s, 9H), 1.68-1.90(m, 5H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.71-3.06(m, 3H), 3.28-3.39(m, 3H), 3.59-3.67(m, 1H), 4.20-4.27(m, 1H), 5.28-5.42(m, 1H), 6.23(dd, *J* = 7.7 Hz, 2.9 Hz, 1H), 7.20-7.37(m, 10H), 7.42-7.45(m, 6H); 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.

[0134] **단계 2: 화합물 1i의 제조**



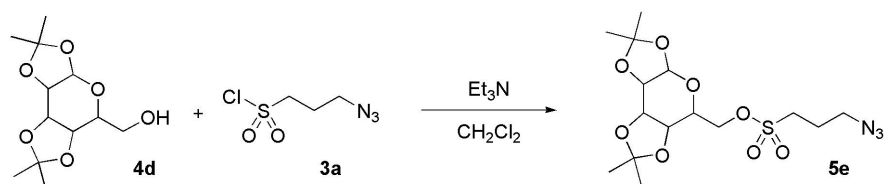
[0135]

[0136] 상기 단계 1에서 만든 화합물 **5d**(252 mg, 0.343 mmol)와 상기 제조예 2에서 얻은 화합물인 벤질 프로파질 에테르(**6b**, 55.1 mg, 0.377 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 목적화합물 **1i**(235 mg, 78%)를 얻었다.

[0137] ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 1.60(s, 9H), 1.76(s, 3H), 2.23(quintet, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.47(dd, *J* = 15.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.73-2.79(m, 1H), 2.85-2.97m, 2H), 3.36(dd, *J* = 10.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.62(dd, *J* = 10.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.18-4.21(m, 1H), 4.34(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 4.66(s, 2H), 5.24(t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.20(dd, *J* = 7.8 Hz, 3.3 Hz, 1H), 7.25-7.36(m, 15H), 7.35-7.41(m, 6H), 7.48(s, 1H); ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 12.7, 24.2, 27.6, 39.8, 47.6, 48.3, 60.6, 61.5, 65 Hz, 72.9, 79.0, 81.5, 84.4, 87.1, 87.8 Hz, 10, 123.3, 127.7, 128.0, 128.1, 128.2, 128.7, 128.8, 134.6, 137.9, 143.3, 145.8, 148.0, 148.7, 161.3.

[0138] **<실시예 10>**

[0139] **단계 1: 화합물 5e의 제조**

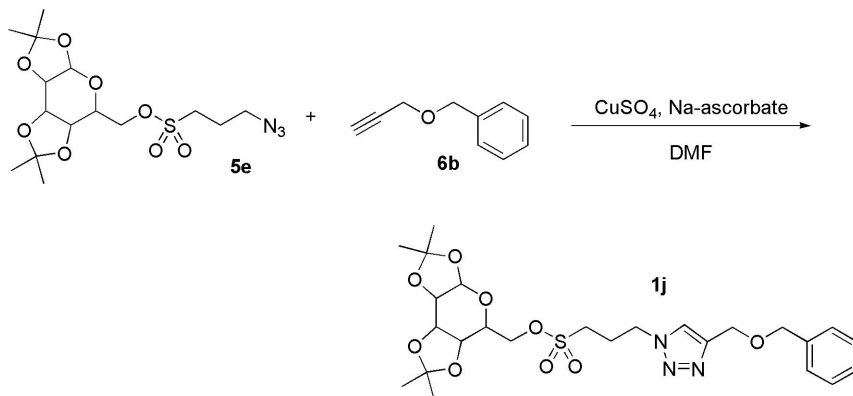


[0140]

[0141] 1,2,3,4,-디-*o*-아이소프로피리딘-a-D-글락토피라노스(**4d**, 1.00 g, 3.84 mmol)와 3-아지도설포닐클로라이드(**3a**, 641 mg, 3.49 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 비교예 1과 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 **5e**(1.549 g, 99%)를 얻었다.

[0142] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.33(d, J = 1.5 Hz, 6H), 1.45(s, 3H), 1.54(s, 3H), 2.11-2.18(m, 2H), 3.23-3.35(m, 2H), 3.45-3.54(m, 2H), 4.09-4.11(m, 1H), 4.23(dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.34-4.42(m, 4H), 4.64(dd, J = 7.75 Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.53(d, 4.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 24.5, 25.0, 26.1, 26.1, 47.9, 49.6, 66.6, 69.6, 70.5, 70.8, 96.4, 109.2, 110.1.

[0143] 단계 2: 화합물 1j의 제조

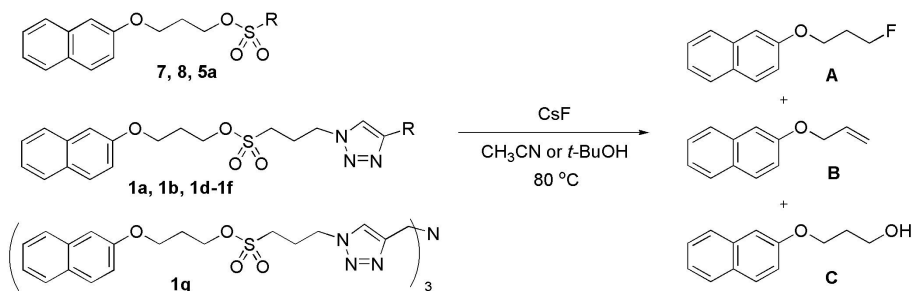


[0144]

[0145] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 5e(500 mg, 1.19 mmol)와 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 벤질 프로파질 알코올 (6b, 191 mg, 1.30 mmol)을 디메닐포름아미드(5.00 mL)에 녹이는 것을 제외하고는 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 목적화합물 1j(629 mg, 96%)를 얻었다.

[0146] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.31(d, J = 9.0 Hz, 6H), 1.44(s, 3H), 1.49(s, 3H), 2.48-2.54(m, 2H), 3.15-3.21(m, 1H), 3.24-3.30(m, 1H), 4.08-4.10(m, 1H), 4.21(dd, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.32-4.33(m, 1H), 4.35-4.44(m, 2H), 4.55(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61-4.63(m, 3H), 4.69(s, 1H), 5.51(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.33-7.36(m, 4H), 7.65(s, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 24.5, 24.8, 25.0, 26.1, 26.1, 47.5, 48.1, 63.9, 66.7, 69.9, 70.4, 70.8, 72.8, 96.3, 109.3, 110.2, 123.2, 128.0, 128.1, 128.6, 137.9, 145.6.

[0147] <실험예 1> 1,2,3-트리아졸 아킬설포네이트 화합물의 플루오르화 반응



[0148]

[0149] 상기 비교예1, 2, 실시예 1의 단계 1, 실시예 1의 단계2, 실시예 2, 4, 5, 6 및 7에서 만든 설포네이트 화합물에 대한 친핵성 플루오르화 반응의 비교 실험을 수행하였다. 모든 반응은 80 °C에서 용매 1.00 mL에 설포네이트 전구체 0.1 mmol, 세슘 플루오라이드 3.0 당량을 사용하였다. 단, 실시예 10에서 얻은 화합물 1h는 0.03 mmol을 사용하였다. 용매로는 아세트니트릴과 *t*-부탄올을 사용하였다. 상기 화합물을 용매로써 아세트니트릴을 사용해서 80 °C에서 12시간 반응 후 HPLC로 분석한 결과를 하기 표 2 및 도 2에 나타내었고, 상기 화합물을 용매로써 *t*-부탄올을 사용하여 80 °C에서 3시간 반응 후 HPLC로 분석한 결과를 표 3 및 도 3에 나타내었다. 하기 표2-3 및 도2-3의 결과는 반응 후 HPLC 적분 값을 계산하여 얻었다.

표 2

[0150]

구분	반응물		HPLC(%)				
	화합물번호	R	반응물	A	B	C	unknown
1	7	-CH ₃	83	15	2	0	0
2	8	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	87	12	1	0	0
3	5a	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ₃	71	52	4	0	0
4	1a	-CH ₂ OH	7	91	1	1	0
5	1b	-CH ₂ OCH ₂ Ph	56	41	2	1	0
6	1d	-H	51	46	3	0	0
7	1e	-C(CH ₃) ₂ OH	12	86	1	1	0
8	1f	-Ph	82	15	1	1	1.0
9	1g		8	83	4	5	0

[0151]

상기 표 2에서 보는 바와 같이 1,2,3-트리아졸기가 없는 설포네이트 화합물인 화합물 7, 8은 같은 시간 같은 반응 조건하에서 15%, 12%의 반응 진행률을 보인 반면 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물을 41-91%의 높은 반응 진행률을 보였다. 특히 화합물 1a은 일반적인 메탄설포네이트 화합물(7)과 프로판설포네이트 화합물(8)보다 6-7배 높은 우수한 반응성을 보였다.

[0152]

표 3

[0153]

구분	반응물		HPLC(%)				
	화합물번호	R	반응물	A	B	C	unknown
1	7	-CH ₃	37	55	0	1	7
2	8	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	29	70	0	1	0
3	5a	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ₃	13	86	0	1	0
4	1a	-CH ₂ OH	24	72	0	0	4
5	1b	-CH ₂ OCH ₂ Ph	9	90	0	1	0
6	1d	-H	8	87	0	0	5
7	1e	-C(CH ₃) ₂ OH	6	87	1	1	5
8	1f	-Ph	66	31	0	1	2
9	1g		14	51	0	1	34

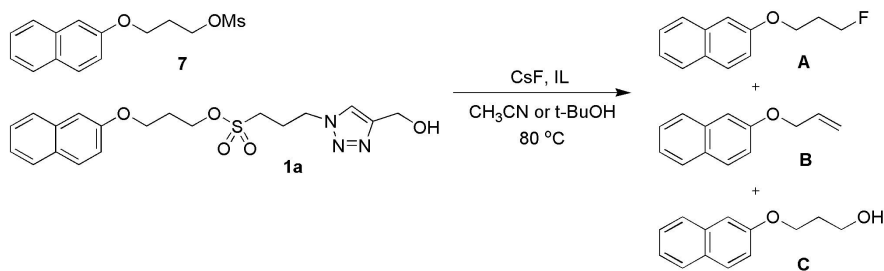
[0154]

상기 표 3은 *t*-부탄올을 반응용매로 사용한 실험 결과로서 WO 2006/065038 A1 (D. W. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 16394, 2006)에서 밝힌 바와 같이 *t*-부탄올과 플루오라이드와의 수소결합에 의한 세습 플루오라이드의 높은 용해도 때문에 전체적으로 상기 표 1의 아세트니트릴 용매하의 반응보다 빨리 진행되었고, 1,2,3-트리아졸기의 효과가 크게 두드러지게 나타나지는 않았지만, 1,2,3-트리아졸기를 갖는 화합물 1b의 경우 화합물 7과 8에 비해 1.3-1.6배의 우수한 반응성을 나타내었다.

[0155]

[0156]

<실험예 2> 이온성 액체의 유무에 따른 1,2,3-트리아졸 아킬설포네이트 화합물의 플루오르화 반응



[0157]

[0158]

상기 비교예 1와 실시예 1에서 만든 화합물 7과 1a를 상전이 촉매인 이온성 액체를 사용하여 친핵성 플루오르화 반응을 수행하였다. 모든 반응은 80 °C에서 용매 1.00 mL에 설포네이트 전구체 0.1 mmol, 세슘 플루오라이드 3.0 당량을 사용하였고 용매로는 아세토니트릴과 *t*-부탄올을 사용하였다. 상기 사용된 이온성 액체는 이미다졸륨 기반의 [bmim][OTf]와 [bmim][OMs]를 각각 사용하였고, 반응 용매는 아세토니트릴과 *t*-부탄올을 사용하였다. 상기 화합물을 80 °C에서 1시간 반응 후 HPLC로 분석한 결과를 하기 표 4 및 도 4에 나타내었고, 하기 표 4 및 도 4의 결과는 반응 후 HPLC 적분 값을 계산하여 얻었다.

표 4

[0159]

구분	화합물	이온성액체	용매	HPCL(%)				
				반응물	A	B	C	unknown
1	7	[bmim][OTf]	아세트 나이트릴	94	6	0	0	0
2	1a			56	44	0	0	0
3	7	[bmim][OMs]		54	41	4	1	0
4	1a			32	67	1	0	0
5	7	[bmim][OTf]	t-부탄올	40	60	0	0	0
6	1a			8	90	0	1	1
7	7	[bmim][OMs]		23	78	0	0	1
8	1a			3	95	0	0	2

[0160]

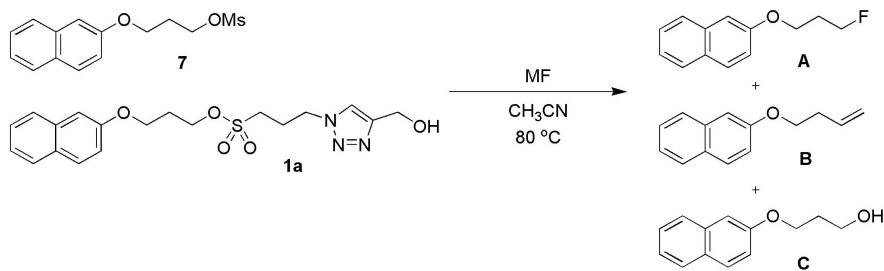
표 4 및 도 4에 나타난 바와 같이, 실험결과 이온성 액체 종류에 따른 플루오르화 반응성은 본 발명의 화합물 (1a)의 플루오르화 반응이 아세토나이트릴 용매를 사용한 경우 각각 41% 및 67%로 화합물 7(각각 6%, 41%)보다 반응성이 우수한 것을 확인하였고, *t*-부탄올 용매를 사용한 경우 화합물 7은 각각 60%, 78%를 나타내었고, 본 발명의 화합물 1a는 각각 90% 및 95%를 나타냄으로써, 우수한 플루오르화 반응성을 나타냄을 확인하였다.

[0161]

따라서, 본 발명에 따른 1,2,3-트리아졸기를 갖는 설포네이트 화합물은 플루오르화 반응성이 우수하므로, 조영제를 위한 [¹⁸F]플루오로화합물 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

[0162]

<실험예 3> 다양한 금속 플루오라이드를 이용한 트리아졸화합물의 플루오르화 실험



[0163]

[0164]

상기 비교예 1와 실시예 1에서 만든 화합물 7과 1a를 가지고 다양한 금속 플루오라이드 염을 사용하여 플루오르화 실험을 하였다. 모든 반응은 아세토니트릴 1.00 mL에 전구체 0.1 mmol과 플루오라이드 3.0 당량을 사용해서 반응을 수행하였다. 금속 플루오라이드 염은 포타슘 플루오라이드(KF), 루비듐 플루오라이드(RbF), 세슘 플루오라이드(CsF)를 사용하였으며, 80 °C에서 반응을 진행하였다. 실험 결과는 HPLC 적분 값으로 결정하였고, 하기

표 5과 도 5의 결과는 반응 후 HPLC 적분 값을 계산하여 얻었다.

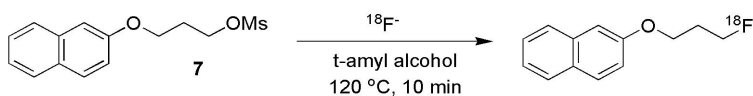
표 5

구성	반응물	MF	시간(h)	HPLC(%)				
				반응물	A	B	C	unknown
1	7	KF	24	100	0	0	0	0
2		RbF	24	96	4	0	0	0
3		CsF	24	64	32	4	0	0
4	1a	KF	24	82	17	1	0	0
5		RbF	24	21	74	1	1	0
6		CsF	11	10	88	1	1	0

표 5 및 도 5에서 나타낸 바와 같이, 실험결과 설포네이트 화합물에 대한 다양한 금속플루오라이드 염을 이용한 플루오르화 반응성에 있어서, 본 발명의 화합물(1a)의 반응성이 화합물 7보다 반응성이 높은 것으로 나타났다. 또한, 분자량이 큰 루비듐플루오라이드(RbF) 및 세슘 플루오라이드(CsF)를 첨가한 경우에도 반응성이 높은 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명의 화합물은 플루오르화 반응성이 높으므로, [^{18}F]플루오라이드 표지에 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 4> 메탄설포네이트 7의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응

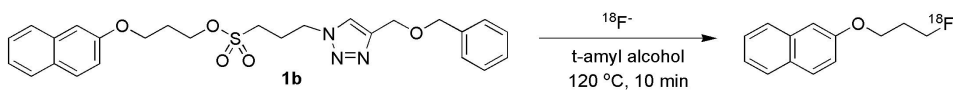


Chromafix®

(PS-HCO₃) 카트리지에 [^{18}F]플루오라이드(3.21 mCi)를 잡은 다음 0.1 M TBAOMs메탄올 용액(0.5 mL)로 용리하여 [^{18}F]플루오라이드를 반응용기로 용출하였다. 이때 카트리지에 남은 [^{18}F]플루오라이드의 양은 0.12 mCi이었다. 용출된 용액을 질소를 불어주며 120 °C로 가열하여 용매와 수분을 제거해 주었다. 메탄설포네이트 전구체 7(3 mg, 10.7 mmol)와 *t*-아밀 알코올(0.5 mL)을 반응용기에 첨가하고, 반응혼합물을 120 °C에서 10분간 교반시킨 뒤 상온으로 냉각하였다. 상기 반응 진행도를 알아보기 위해 2, 5, 10분에서 라디오 얇은막크로마토그래피 (Radio-TLC)를 이용하여 ^{18}F 표지 수율을 점검하였다.

실험결과 2, 5 및 10 분에서의 라디오 얇은막 크로마토그래피 수율은 각각 39.2, 53.8 및 82.6%였다.

<실험예 5> 1,2,3-트리아졸아킬 설포네이트 (1b)의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응



Chromafix®

(PS-HCO₃) 카트리지에 [^{18}F]플루오라이드(3.68 mCi)를 잡은 다음 0.1 M TBAOMs메탄올 용액(0.5 mL)로 용리하여 [^{18}F]플루오라이드를 반응용기로 용출하였다. 이때 카트리지에 남은 [^{18}F]플루오라이드의 양은 0.27 mCi이었다. 용출된 용액을 질소를 불어주며 120 °C로 가열하여 용매와 수분을 제거해 주었다. 상기 실시예 10에서 만든 전

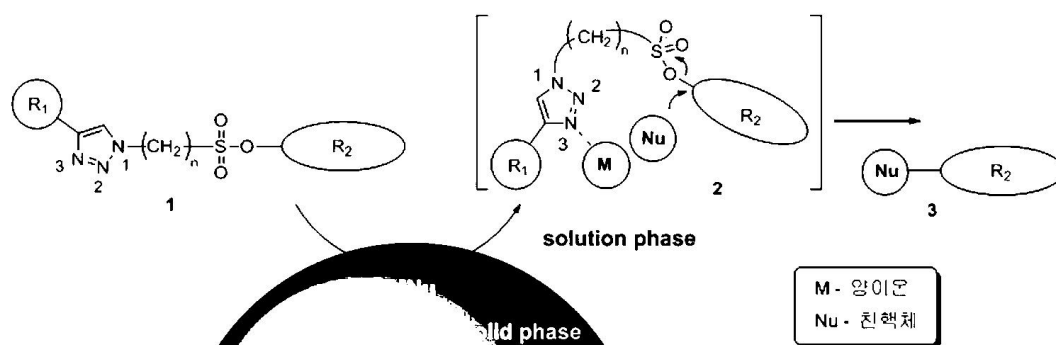
구체 **1b**(3 mg, 10.7 mmol)와 *t*-아밀 알코올(0.5 mL)을 반응용기에 첨가하고, 반응혼합물을 120 °C에서 10분간 교반시킨 후 상온으로 냉각하였다. 이 때 반응 진행도를 알아보기 위해 2, 5, 10분에서 라디오 얇은막크로마토그래피 (Radio-TLC)를 이용하여 ¹⁸F 표지수율을 점검하였다.

[0175]

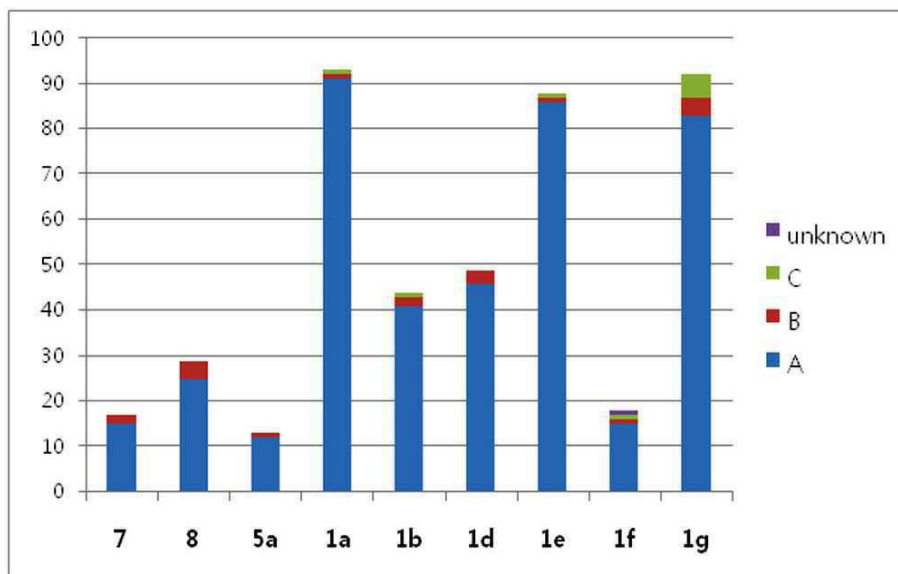
실험결과 2, 5 및 10분에서의 라디오 얇은막 크로마토그래피 수율은 각각 47.7%, 60.7% 및 83.1%였다.

도면

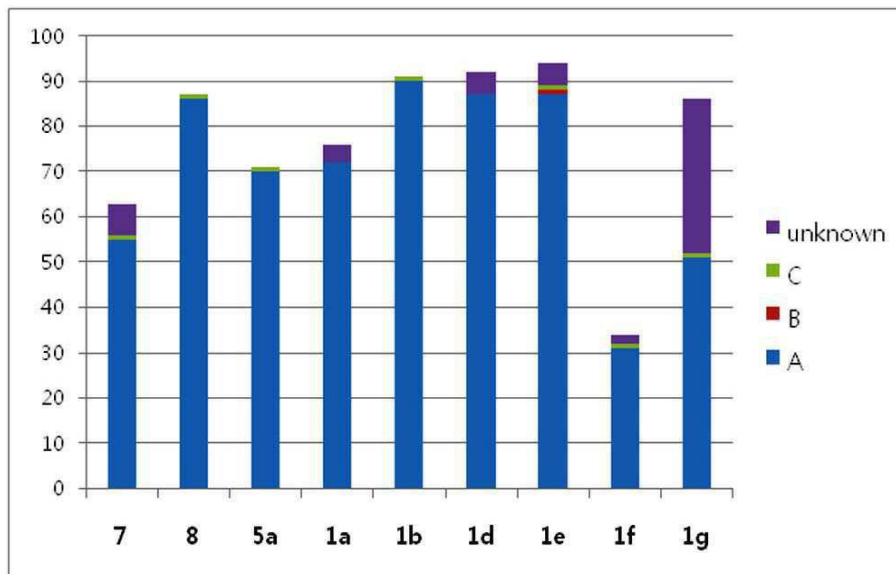
도면1



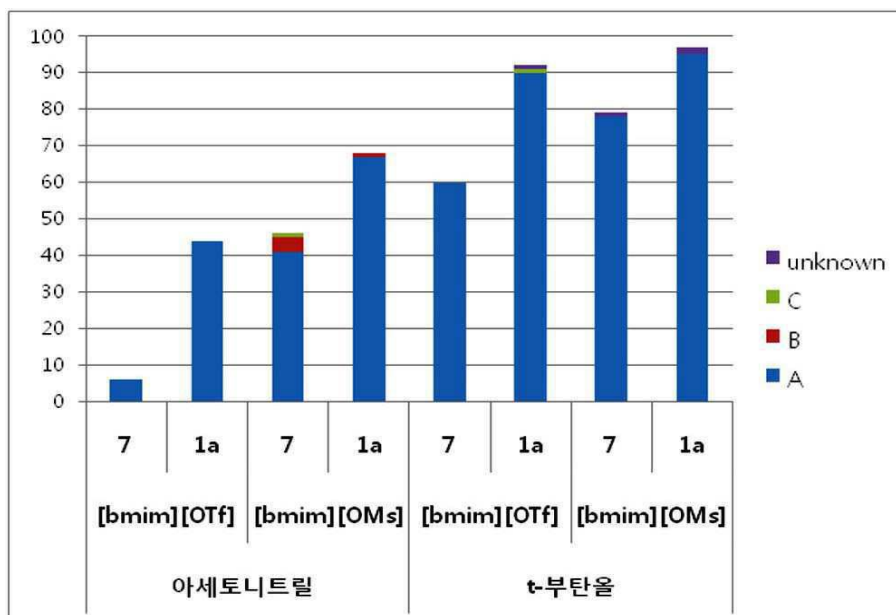
도면2



도면3



도면4



도면5

