



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0061634  
(43) 공개일자 2015년06월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07C 231/12</i> (2006.01) <i>A61K 49/04</i> (2006.01) <i>C07C 237/46</i> (2006.01)	(71) 출원인 지이 헬스케어 에이에스 노르웨이 오슬로 니코비엔 2(우편번호 0485)
(52) CPC특허분류 <i>C07C 231/12</i> (2013.01) <i>A61K 49/0438</i> (2013.01)	(72) 발명자 타닝 미켈 노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 니달렌 피.오. 박스 4220 지이 헬스케어 에이에스
(21) 출원번호 10-2015-7007423	올슨 안드레아스 노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 니달렌 피.오. 박스 4220 지이 헬스케어 에이에스
(22) 출원일자(국제) 2013년09월17일 심사청구일자 없음	글뢰가르트 크리스티안 노르웨이 엔-0401 오슬로 니코비엔 1-2 니달렌 피.오. 박스 4220 지이 헬스케어 에이에스
(85) 번역문제출일자 2015년03월24일	
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/060092	
(87) 국제공개번호 WO 2014/052092 국제공개일자 2014년04월03일	
(30) 우선권주장 20121103 2012년09월27일 노르웨이(NO)	(74) 대리인 양영준, 류현경

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 X선 조영제인 아이오포르미놀의 제조법

**(57) 요 약**

본 발명은 X선 영상화에 유용한 조영제인 아이오포르미놀의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 계내 가수분해 및 비스-알킬화를 포함하는 방법에 의한, 1-포르밀아미노-3,5-비스(2,3-비스(포르밀옥시)프로판-1-일카르바모일)-2,4,6-트리아이오도벤젠을 포함하는 화합물 혼합물로부터의 아이오포르미놀의 제조법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류  
*C07C 237/46* (2013.01)

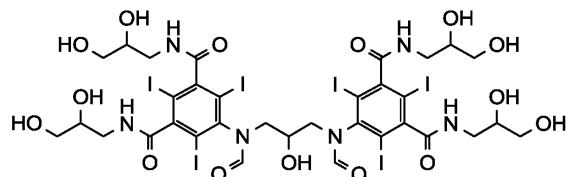
---

## 명세서

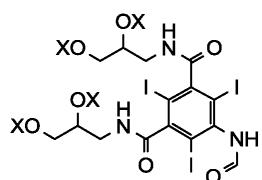
### 청구범위

#### 청구항 1

화합물 (3)의 보호기 (-OX)의 계내 가수분해 단계를 포함하며, 여기서 화합물 (3)을 오직 물 중에 혼탁시키는 것인, 화합물 (3)으로부터 화합물 (1)을 제조하는 방법.



화합물 (1)



화합물 (3)

상기 식에서, 각각의 X는 개별적으로 수소, 포르밀 기 (-CO-H) 또는 아세틸 기 (-CO-CH<sub>3</sub>)를 나타낸다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

비스-알킬화 반응 전에

- i) 화합물 (3)을 물 중에 혼탁시키고;
  - ii) 단계 i)의 용액의 pH를 10.0-12.5로 조정하는
- 순차적 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 출발 물질 화합물 (3)이 낮은 산 함량을 갖는 미세 분말인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 출발 물질 화합물 (3)이 0-15% 알콜을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (ii)의 염기성 용액에의 적절한 양의 디알킬화제의 첨가에 의한 비스-알킬화 반응을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 디알킬화제가 에피클로로히드린인 방법.

#### 청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i) 또는 ii)로부터의 용액의 온도를 12-16°C로 조절하는 단계

를 포함하는 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 화합물 (1).

### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 화합물 (1)을 포함하는 조성물로서, 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 아이오딘화 X선 조영제의 제조 방법, 및 특히 X선 영상화에 유용한 조영제인 아이오포르미놀의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 아이오포르미놀의 제조 방법에서의 주요 중간체인 1-포르밀아미노-3,5-비스(2,3-비스(포르밀옥시)프로판-1-일카르바모일)-2,4,6-트리아이오도벤젠을 포함하는 화합물을 혼합물로부터의 아이오포르미놀의 제조법에 관한 것이다.

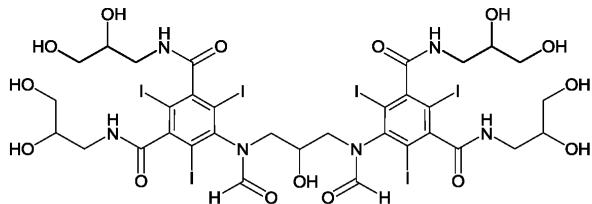
#### 배경 기술

[0002] 지난 50년 동안 X선 조영제의 분야는 가용성 아이오딘 함유 화합물에 의해 지배되었다. 아이오딘화 조영제를 함유하는 상업적으로 입수 가능한 조영 매체는 통상적으로 디아트리조에이트 (가스트로그라펜(Gastrografen)<sup>TM</sup>)와 같은 이온성 단량체, 아이옥사글레이트 (헥사브릭스(Hexabrix)<sup>TM</sup>)와 같은 이온성 이량체, 아이오헥솔 (옴니파크(Omnipaque)<sup>TM</sup>), 아이오파미돌 (이소뷰(Isovue)<sup>TM</sup>), 아이오페프를 (아이오페론(Iomeron)<sup>TM</sup>)과 같은 비이온성 단량체, 및 비-이온성 이량체 아이오디사놀 (비지파크(Visipaque)<sup>TM</sup>)로서 분류된다. 상기 언급된 것들과 같은 가장 광범위하게 사용되는 상업용 비-이온성 X선 조영제는 안전한 것으로 간주된다. 아이오딘화 조영제를 함유하는 조영 매체는 미국에서 매년 2천만회를 초과하는 X선 검사에서 사용되고, 유해 반응의 수가 허용 가능한 것으로 간주된다. 그러나, 조영 중강 X선 검사는 투여되는 조영 매체의 총 용량을 최대 약 200 ml로 요구할 것이기 때문에, 개선된 조영 매체를 제공하고자 하는 지속적인 욕구가 존재한다.

[0003] 고위험 환자로 간주되는 환자 집단의 비율은 증가하고 있다. 생체내 X선 진단제의 지속적인 개선에 대한 필요성을 충족시키기 위해, 조영제 유발 신독성 (CIN)과 관련하여서도 개선된 특성을 갖는 X선 조영제를 발견하고자 하는 지속적인 욕구가 존재한다.

[0004] 활성 제약 성분(들)으로서, 연결 기에 의해 연결된 2개의 트리아이오딘화 폐닐 기를 갖는 화학적 화합물을 함유하는 X선 조영 매체는 통상적으로 이량체성 조영제 또는 이량체로서 지칭된다. 수년 동안 광범위한 다양한 아이오딘화 이량체들이 제안되었다. 현재, 활성 제약 성분으로서 아이오딘화 비-이온성 이량체를 갖는 1종의 조영 매체로서 화합물 아이오디사놀을 함유하는 제품 비지파크<sup>TM</sup>가 시판 중이다.

[0005] 본 출원인의 WO2009/008734에는 아이오포르미놀로 명명되는 신규 이량체 조영제가 개시되어 있다. 이의 특성은 문헌 [Chai et al. "Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs", Acta Radiol, 2010, 및 Wistrand, L.G., et al. "GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium", Acta Radiol, 2010]에 보다 상세히 기재되어 있다. 아이오포르미놀 (GE-145)은 상기 문헌에서 화합물 1로 명명되고, 하기 구조를 갖는다:



화합물1:

5,5'-(2-히드록시프로판-1,3-디일)비스(포르밀아잔디일)  
비스(N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-비스(2,3-디히드록시프로필)-2,4,6-  
-트리아이오도이소프탈아미드)

[0006]

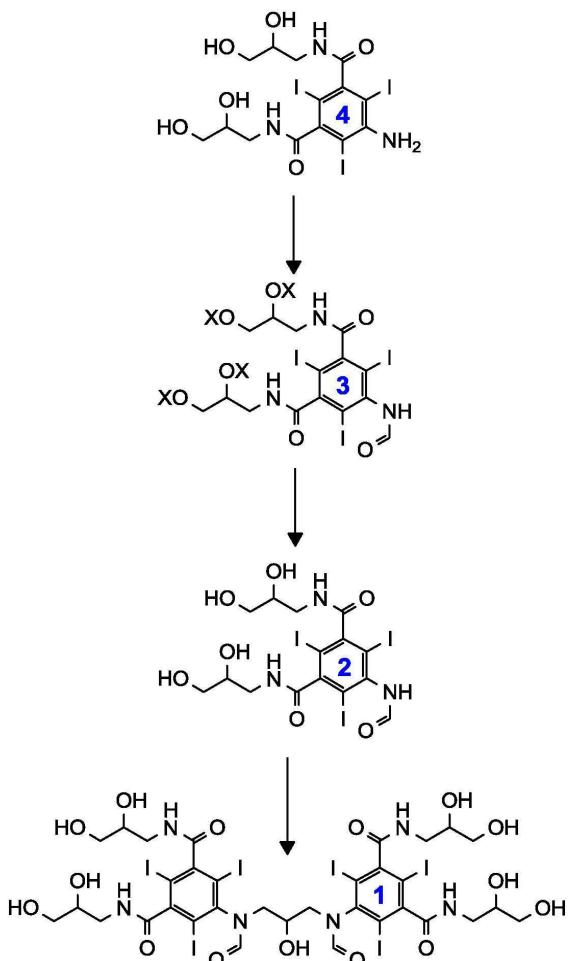
[0007]

비-이온성 X선 조영 매체의 제조는 화학적 약물, 활성 제약 성분 (API), 즉, 조영제의 제조, 이어서 상기 문현에서 X선 조성물로 나타낸 약물 제품으로의 제제화를 수반한다. 본 출원인의 WO2009/008734는 API 아이오포르미놀을 제조하기 위한 합성 경로를 제공한다. 아이오포르미놀은, 예를 들어 WO2009/008734의 일반적인 제조법 설명 및 실시예 1에 의해 제공된 바와 같이, 상업적으로 입수가능한 5-아미노-N,N'-비스-(2,3-디히드록시-프로필)-2,4,6-트리아이오도-이소프탈아미드 (화합물 (4))로부터 합성될 수 있다. 이 화합물의 제조법은 아이오헥솔 및 아이오딕사놀 둘 다의 합성으로부터 공지되어 있고, 또한 예를 들어 수소화, 및 예를 들어 아이오딘 클로라이드, ICl에 의한 후속의 아이오딘화를 비롯하여 WO2006/016815에 기재된 바와 같이 5-나트로이소프탈산으로부터 제조될 수 있다. 대안적으로, 5-아미노-2,4,6-트리아이오도이소프탈산이 사용될 수 있으며, 이는, 예를 들어 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 상업적으로 입수가능한 전구체이다. 이어서, 이소프탈아미드 화합물 (화합물 (4))의 유리 아미노 기가 아실화되고, 또한 치환기 내의 히드록실 기가 아실화에 의해 보호될 수 있다. 보호기는, 예를 들어 가수분해에 의해 제거되어 N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-비스(2,3-디히드록시프로필)-5-포르밀아미노-2,4,6-트리아이오도이소프탈아미드를 제공할 수 있다. 이량체화 단계에서, 이를, 예를 들어 에피클로로히드린의 비스알킬화에서 반응시켜 아이오포르미놀 조영제 화합물을 수득한다.

[0008]

WO2009/008734의 실시예 1 및 2에 개시된 바와 같은, 아이오포르미놀의 최신 합성법은 하기 반응식 1에 제시되어 있다.

[0009] &lt;반응식 1&gt;



[0010]

[0011]

WO2009/008734에 기재된 바와 같이, 화합물 3은 1-포르밀아미노-3,5-비스(2,3-비스(포르밀옥시)프로판-1-일카르바모일)-2,4,6-트리아이오도벤젠을 포함하는 혼합물이고, 이 때 X는 포르밀 기이다.

[0012]

각각의 합성 단계에서, 수율을 최적화하고 불순물의 생성을 최소화하는 것 뿐만 아니라 소비된 시간 및 비용을 최소화하는 것이 중요하다. 본 발명에 의해 해결되어야 할 과제는 반응식 1의 화합물 (3), 즉 1-포르밀아미노-3,5-비스(2,3-비스(포르밀옥시)프로판-1-일카르바모일)-2,4,6-트리아이오도벤젠을 포함하는 혼합물로부터의 아이오포르미놀의 제조 방법을 최적화하는 것의 제공으로서 간주될 수 있다. 따라서, 본 발명은 아이오포르미놀을 제공하기 위한, 화합물 (3)의 가수분해 및 이량체화 반응을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0013]

WO2009/008734, 실시예 2, 절차 B에 개시된 바와 같은 최신 방법에서, 1-포르밀아미노-3,5-비스(2,3-비스(포르밀옥시)프로판-1-일카르바모일)-2,4,6-트리아이오도벤젠 (X가 포르밀-기인 화합물 (3))으로부터의 화합물 (1) (아이오포르미놀)의 제조는 화합물 (3)을 수산화칼륨의 첨가에 의한 11.6-11.7의 pH에서 봉산을 추가로 포함하는 물 및 메탄올의 혼합물 중에 용해시키는 방법으로 수행된다. 용액으로 되면, 에피클로로히드린을 여러 분량으로 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 정지시키고, 수산화칼륨의 여러 번의 첨가에 의해 pH를 조정하고, 동시에 온도를 조절하였다. 화합물 (3)으로부터의 화합물 (1)의 전체 제조 방법은 48시간 이상 걸리는 것으로 보고 되었다.

### 발명의 내용

[0014]

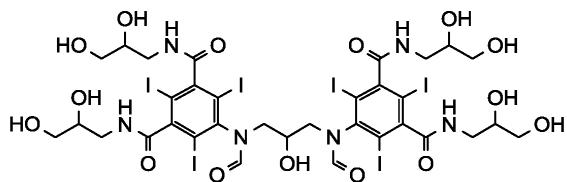
반응 시간이 감소되고 화합물 (1)의 수율이 증가되는, 보다 비용 효율적인 방법이 아이오포르미놀 (화합물 (1))의 제조를 위해 강구되었다. 본 발명자들은 본 발명에 이르러 유일한 용매로서 물을 사용함으로써, 화합물 (1)의 제조가 화합물 (3)의 보호기의 계내 가수분해, 이어서 이량체화로도 나타낸 비스-알킬화를 수반하는 비용-효율적이고 환경 친화적인 방법으로 수행될 수 있는 것으로 밝혀내었다. 최신 방법보다 상당히 더 짧은 시간

이 걸리는 방법이 확인되었다.

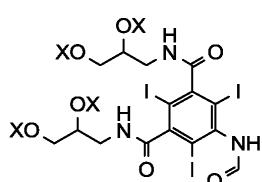
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 따라서, 제1 측면에서 본 발명은

[0016] 화합물 (3)의 보호기 (-OX)의 계내 가수분해 단계를 포함하며, 여기서 화합물 (3)을 오직 물 중에 혼탁시키는 것인, 화합물 (3)으로부터 화합물 (1)을 제조하는 방법을 제공한다.



화합물 (1)



화합물 (3)

[0018] 상기 식에서, 각각의 X는 개별적으로 수소, 포르밀 기 (-CO-H) 또는 아세틸 기 (-CO-CH<sub>3</sub>)를 나타낸다.

[0019] 화합물 (3)은 포르밀 및 아세틸 보호기 둘 다를 갖는 상이한 화합물의 혼합물이다. 이는, 화합물 (3)을 바람직하게는 혼합 무수물을 사용하여 화합물 (4)로부터 제조하는, 보다 초기의 포르밀화 단계의 결과로서 얻어진다. 한 실시양태에서, 화합물 3은 모든 X 기가 개별적으로 포르밀 또는 아세틸인 화합물의 혼합물을 포함한다. 화합물 (3)의 주성분은 1-포르밀아미노-3,5-비스(2,3-비스(포르밀옥시)프로판-1-일카르바모일)-2,4,6-트리아이오도벤젠이다. 따라서, 한 실시양태에서 모든 X 기는 포르밀을 나타낸다.

[0020] 본 발명의 한 실시양태에서, 방법은

[0021] 비스-알킬화 반응 전에

[0022] i) 화합물 (3)을 물 중에 혼탁시키고;

[0023] ii) 단계 i)의 용액의 pH를 10.0-12.5로 조정하는

[0024] 순차적 단계를 포함한다.

[0025] 화합물 (3)이 혼탁되고 pH가 조정된 경우에, 화합물 (3)의 포르밀 및 아세틸 보호기의 계내 가수분해가 일어난다. 이 반응에서, 화합물 (2)가 제조되지만, 이는 단리되지 않는다. 동시에 포르밀- 및 아세틸 염이 2원 생성물로서 생성된다. 염의 이러한 생성은 계내 가수분해 후에 일어나는 비스-알킬화 반응의 속도를 가속화하는 효과를 가질 수 있고, 이는 신속하고 완전한 비스-알킬화를 제공한다. 출발 물질 화합물 (3)을 오직 물 중에 혼탁시키고 이를 계내 가수분해 절차에 사용하는 경우에, 비스-알킬화에 대한 반응 속도의 예상치 못한 증가가 관찰되었다. 생성된 염은 비스-알킬화에 사용된 디알킬화제와 배위함으로써 및/또는 반응의 전이 상태를 안정화 시킴으로써 반응 속도를 증가시키는 것으로 여겨진다. 동시에 방법은 고수율을 제공한다. 이는 화합물 (3)으로부터의 화합물 (1)로의 반응이 24시간 미만 내로, 예컨대 20시간 미만 내로 수행되고, 90% 이상, 예컨대 93%, 또는 95% 정도 또는 그 초과의 수율을 제공할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 놀랍게도, 본 발명의 방법의 물-단독-단계는 WO2009/008734의 실시예 2에 기재된 바와 같은 선행 기술 방법에 비해, 약 20% 더 높은 수율을 제공하고, 제조 시간에서 약 1일을 절감한다.

[0026] 단계 i)에서는 물을 단일 용매로서 사용하며, 놀랍게도 다른 용매 또는 첨가제, 예컨대, 예를 들어 봉산의 어떤 한 첨가도 요구되지 않는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 방법에서 출발 물질 화합물 (3)은 바람직하게는 낮은 산

함량을 갖는 미세 분말이다. 한 실시양태에서, 화합물 (3)의 혼합물은 역용매, 예컨대 알콜의 일부 잔류물을 포함할 수 있지만, 어떠한 알콜도 첨가할 필요는 없다. 화합물 (3)의 제조 방법에서, 단쇄 알콜을 사용하여 분말 형태로의 이의 제조를 최적화할 수 있고, 현재 청구된 방법에서의 출발 물질로서 사용된 바와 같은 화합물 (3)은 완전히 건조되지 않지만, 0-15% 알콜을 포함하는 것이 유리하고, 0-7%, 가장 바람직하게는 2-5%의 잔류 알콜 함량이 적절한 것으로 밝혀졌다. 화합물 (3) 중의 잔류 알콜은 전형적으로 C1-C6 칙쇄형 또는 분지형 알콜, 또는 그의 혼합물인 단쇄 알콜이다. 알콜은 모노히드록실화 또는 디히드록실화될 수 있다. 메탄올, 에탄올 및 프로판올이 바람직한 알콜이며, 프로판올, 특히 이소-프로판올이 가장 바람직하다. 최적의 반응 조건에 요구되는 물의 양은 잔류 알콜의 함량 및 온도와 같은 인자에 따라 달라진다. 물의 적절한 양은 약 0.5-2.0 리터 물/kg 화합물 (3), 예컨대 약 1 리터 물/kg 화합물 (3)인 것으로 밝혀졌다.

[0028] 따라서, 단계 ii)에서, 비스-알킬화 반응 전에, 화합물 (3) 혼탁액에의 염기의 첨가에 의해, pH를 10.0-12.5, 보다 바람직하게는 11.0-1.8, 가장 바람직하게는 11.0-11.2로 조정한다. pH 조정은 바람직하게는 산을 중화시키고, 지나치게 급격한 열 발생을 회피하기 위해 단계적으로 수행한다. 염기는 수용성 강염기, 예컨대 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되며, 여기서 수산화나트륨 용액 (예를 들어, 50%)이 바람직하다. 염기의 첨가는 화합물 (3)의 보호 에스테르 기의 염기-유도된 가수분해를 제공하며, 여기서 포르밀- 및 아세틸 염, 예컨대 소듐 포르밀- 및 소듐 아세틸 염이 2원 생성물로서 생성된다. 이에 더하여, pH 조정은 비스-알킬화를 위한 최적의 pH 조건을 제공한다. 한 실시양태에서, pH 조정은 pH가 정지상태로 유지되는 것을 보장하기 위해 pH-스테트 시스템을 사용하여 수행한다. 이러한 pH 시스템은 산 및 염기 둘 다, 예를 들어 HCl 및 NaOH 용액을 포함한다.

[0029] 2-히드록시프로판 가교를 통한 비스-알킬화 (이량체화 단계)는 바람직하게는 단계 (ii)의 염기성 용액에의 적절한 양의 디알킬화제의 첨가에 의해 일어난다. 이러한 시약은 디할로-치환 알칸을 또는 할로-치환 헤테로시클로알킬, 예컨대 1,3-디클로로-2-프로판올, 1-클로로-2,3-프로판올, 1,3-디브로모-2-히드록시프로판 및 에피클로로히드린 (EPI)으로부터 선택되며, 여기서 EPI가 특히 바람직하다. 따라서, 본 발명의 추가 실시양태에서, 방법은 디알킬화제를 단계 ii)의 염기성 용액에 첨가하는 단계를 추가로 포함한다. 디알킬화제를 염기성 수성 용액에 1회 이상의 분량, 예컨대 1 내지 5회의 분량, 바람직하게는 3회의 동등한 분량으로 첨가한다. 화합물 (3)의 약 2 몰 당량을 디알킬화제의 1 몰 당량과 반응시키고 가교시킨다. 염기에 의한 디알킬화제의 약간의 소모로 인해, 약간 몰 과량의 디알킬화제를 사용할 수 있다. 첨가 동안 및 후에, 반응 혼합물을 비스-알킬화 반응이 완결되도록 요구되는 기간 동안 교반 하에 유지한다. 이는 5-20시간, 바람직하게는 10-15시간이 걸릴 수 있다.

[0030] 가수분해 전, 동안 및/또는 후에, 온도를 또한, 예컨대 실온 미만, 예를 들어 12-16°C 또는 그보다 낮게 냉각되도록 조정할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 온도를 디알킬화제의 첨가 전에 약 15°C로 조정한다. 특히 바람직하게는, pH를 첨가 전에 11.0-11.2로 조정하고, 온도를 약 15°C로 조정하고, 이들 조건을 비스-알킬화가 완결될 때까지 유지한다.

[0031] 제조된 화합물, 예컨대 화합물 (1)은 임의의 편리한 방식에 의해, 예를 들어 세척에 의해, 정제용 크로마토그래피에 의해, 재결정화 또는 한외/나노-여과에 의해 정제할 수 있다. 따라서, 임의적인 추가의 단계는 정제 및 건조이다.

[0032] 청구된 방법에 의해 제조된 바와 같은 화합물 혼합물 (3) 및 화합물 (1)은 광학 활성 이성질체를 포함하고, 키랄 탄소 원자로 인해 여러 이성질체 형태로 존재할 것이다. 또한, 화합물은 별크 아이오딘 원자의 근접성에 의해 야기되는 포르밀 관능기 내의 N-CO 결합의 제한된 회전으로 인해 엑소/엔도 이성질현상을 나타낸다. 거울상 이성질체적으로 순수한 생성물 뿐만 아니라 광학 이성질체의 혼합물을 둘 다의 제조법이 본 발명의 방법에 의해 포괄된다.

[0033] 본 발명에 따라 제조된 화합물은 조영제로서 사용할 수 있고, 통상의 담체 및 부형제와 함께 제제화하여 진단 조영 매체를 제조할 수 있다. 따라서, 추가 측면으로부터의 관점에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따라 제조된 아이오포르미놀 (화합물 (1)), 및 아이오포르미놀을 포함하는 진단 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은, 예를 들어 임의로 첨가된 플라즈마 이온 또는 용존 산소와 함께 주사용 수용액 중에서 1종 이상의 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 본 발명의 조영제 조성물은 즉시 사용가능한 농도일 수 있거나 또는 투여 전에 회석하기 위한 농축물 형태일 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 X선 조영 검사에서의, 제조 방법에 따라 제조된 아이오포르미놀 및 그를 함유하는 진단 조성물의 용도를 포괄한다.

[0034] 본 발명은 하기 비제한적 실시예를 참고로 하여 예시된다.

[0035]

실시예

[0036]

실시예 1: 화합물 (3)으로부터의 화합물 (1)의 제조

[0037]

화합물 (3) (1103 kg, 890 mol)을 오버헤드 기계식 교반 중인 반응기를 사용하여 물 (1213 L) 중에 혼탁시켰다. 혼탁액을 10°C로 냉각시키고, pH 및 온도를 각각 12.5 및 20°C 미만으로 유지하면서 수성 NaOH (50%)를 12시간 동안 첨가하였다. 용액을 16°C로 냉각시키고, HCl (30%) 및 NaOH (50%)로 충전된 pH stat 시스템을 사용하여 pH를 11.1로 설정하였다. 온도가 <18°C인 한, 시스템을 수행되도록 정치시켰다. 온도를 15-18°C 사이로 유지하면서 EPI (41 kg, 445 mol)를 2.5시간의 기간에 걸쳐 연속적으로 첨가하였다. 38시간 동안 교반한 후, HCl (30%)을 사용하여 pH를 7로 조정함으로써 반응 혼합물을 켄칭하였다. HPLC는 ~95.5%의 화합물 (1)의 UV 수율을 나타내었다.

[0038]

완결을 보장하고 수율을 최대화하기 위해, 이 실시예에서 디알킬화 반응 시간을 연장하였다. 반응을 상당히 보다 초기에, 예컨대 10-12시간에 수율의 유의한 손실 없이 켄칭할 수 있었다.