Journal of Radiation Industry 10(4) : 181~187(2016)

베타1-아드레날린 수용체를 표적으로 하는 심근영상제로서 ^{18}F 표지된 nebivolol의 합성

김택수[1] · 박정훈[1] · 이준영[1] · 양승대[1] · 장동조[2,*]

[1]한국원자력연구원 첨단방사선연구소 방사선기기연구부
[2]국립순천대학교 약학대학

Synthesis of [^{18}F]-Labelled Nebivolol as a β_1-Adrenergic Receptor Antagonist for PET Imaging Agent

Taek-Soo Kim[1], Jeong Hoon Park[1], Jun Young Lee[1], Seung Dae Yang[1] and Dong-Jo Chang[2,*]

[1]*Advanced Radiation Technology Institute, Korea Atomic Energy Research Institute (KAERI), 29, Geumgu-gil, Jeongeup-si, Jeollabuk-do 56212, Republic of Korea*
[2]*College of Pharmacy, Sunchon National University, 255 Jungang-ro, Suncheon-si, Jeollanam-do 57922, Republic of Korea*

Abstract - Selective β_1-agonist and antagonists are used for the treatment of cardiac diseases including congestive heart failure, angina pectoris and arrhythmia. Selective β_1-antagonists including nebivolol have high binding affinity on β_1-adrenergic receptor, not β_2-receptor mainly expressed in smooth muscle. Nebivolol is one of most selective β_1-blockers in clinically used β_1-blockers including atenolol and bisoprolol. We tried to develop clinically useful cardiac PET tracers using a selective β_1-blocker. Nebivolol is C_2-symmetric and has two chromane moiety with a secondary amino alcohol and aromatic fluorine. We adopted the general synthetic strategy using epoxide ring opening reaction. Unlike formal synthesis of nebivolol, we prepared two chromane building blocks with fluorine and iodine which was transformed to diaryliodonium salt for labelling of ^{18}F. Two epoxide building blocks were readily prepared from commercially available chromene carboxylic acids (1, 8). Then, the amino alcohol building block (15) was prepared by ammonolysis of epoxide (14) followed by coupling reaction with the other building block, epoxide (7). Diaryliodonium salt, a precursor for ^{18}F-aromatic substitution, was synthesized in moderate yield which was readily subjected to ^{18}F-aromatic substitution to give ^{18}F-labelled nebivolol.

Key words : Positron Emission Tomography (PET), Cardiac disease, β_1-adrenergic receptor (β_1-AR), Structure-activity relationship, Selective β_1-antagonist

서 론

최근 주요 사망원인이 감염성 질환에서 심혈관계 질환으로 변화되고 있으며, 1990년대 23%에서 2020년대 34%로 추정되는 주요 사망원인으로서 심혈관계 질환이 대두되고 있다. β_1-아드레날린 수용체는 주로 심근에 존재하는 GPCR (G-protein coupled receptor) 수용체로서 심근의 수축에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 선택적인 β_1-효능제(agonist) 또는 길항제(antagonist)들이 허혈성 심부전증, 협심증 및 부정맥 치료에 사용되고 있다. 혈관 평활근에 주로 발현되

* Corresponding author: Dong-Jo Chang, Tel. +82-61-750-3765, Fax. +82-61-750-3708, E-mail. djchang@sunchon.ac.kr

어 있는 β_1-수용체와는 달리 주로 심근에 존재하는 β_1-수용체에 선택적으로 작용하는 약물로 nebivolol, bisprolol, esmolol 및 atenolol 등이 임상에서 사용되고 있으며, 이들에 대한 PET 심장영상제로서의 가능성이 대두되고 있다.

최근 네덜란드 Groningen University 연구팀은 β-아드레날린성 수용체를 표적으로 하는 carazolol 계열의 물질에 ^{18}F를 표지한 ^{18}F-fluorocarazolol을 개발하고 쥐를 이용한 brain PET 영상 진단에 관한 연구 결과를 보고하였다 (Elsinga *et al*. 2002). ^{18}F-Fluorocarazolol은 아드레날린성 수용체뿐 아니라 세로토닌 수용체에도 작용하는 비선택적 β-수용체 리간드로서, 심장질환에 선택적인 PET 영상제 개발에 적용하기에 한계가 있을 것으로 보고되고 있다 (Waarade *et al*. 1997). 독일 University Hospital Munster 연구팀은 β_1-아드레날린성 수용체에 선택적인 길항제인 ICI-89406 물질에 ^{18}F을 도입하여 쥐를 이용한 심장진단 PET 영상제의 개발을 시도하였으나, 빠른 대사에 의해서 약물의 방사성 활성이 사라져 만족스럽지 못한 PET 영상 결과를 보고하였다 (Law *et al*. 2010). 또한 최근 보고된 β-아드레날린성 수용체를 표적으로 하는 흉부 PET 영상제인 ^{11}C-CGP12388 역시 비선택적 리간드로서 PET 심장영상제로 적용할 수 없음이 보고되었다 (Elsinga *et al*. 2001). 따라서, 현재까지 국내외에서 β_1-아드레날린성 수용체를 표적으로 하는 효과적인 심장 PET 영상제는 보고되지 않은 것으로 확인되었다.

본 연구는 임상에서 사용되고 있는 β-수용체 길항제 중에서 가장 선택적인 β_1-blocker 효능을 나타내는 nebivolol을 선택하고, 말단에 ^{18}F을 도입하여 상대적으로 긴 반감기를 가지며 높은 감도의 PET 영상을 얻을 수 있는 효과적인 의료용 심장영상 진단제의 개발을 목표로 합성을 계획하였다. Nebivolol은 양쪽 말단에 aromatic fluorine chromane 및 C_2 symmetric amino alcohol 구조를 가지고 있다. 비방사성 nebivolol은 fluorine이 도입된 chromane epoxide (**14**)와 chromane amino alcohol (**15**)의 epoxide ring opening 반응을 이용하여 합성하고자 계획하였다. ^{18}F-Nebivolol의 합성은 전구체인 diaryliodonium salt (**17**)를 이용한 ^{18}F-표지 반응을 통해 합성하고자 계획하였으며 (Ichiishi *et al*. 2014), 이를 위해 iodine이 도입된 chromane epoxide (**7**) 및 fluorine이 도입된 chromane amino alcohol (**15**) 중간체를 합성하고 epoxide ring opening 반응을 수행하여 ^{18}F-표지 전구체 (**17**)를 합성하고자 계획하였다.

재료 및 방법

1. ^{18}F-Nebivolol 전구체의 합성

Chroman-2-carboxylic acid (**2**)

4-Oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (5.30 g, 27.87 mmol)을 Acetic acid (100 ml)에 녹인 후 H_2 gas를 포집한 풍선을 이용해 48시간 동안 상온에서 교반하여 수소화 반응을 진행한다. 반응이 완료되면 반응용기 내부의 H_2 gas를 제거한 후 Celite pad를 이용해 감압 여과 및 농축하고 감압 건조하여 4.90 g, 99%의 화학수율로 합성하였다.

Methyl 6-iodochroman-2-carboxylate (**3**)

Chroman-2-carboxylic acid (3.70 g, 20.76 mmol)을 무수 acetic acid를 사용해 녹인 혼합액에 benzyltrimethylammonium dichloroiodate (7.23 g, 20.77 mmol)과 zinc chloride (3.54 g, 25.96 mmol)을 상온에서 넣어준 뒤, N_2 gas를 사용한 무수 조건에서 48시간 동안 교반한다. 반응이 완료되면 Celite pad를 이용하여 고체를 제거한 여액을 감압 농축 및 건조하고 별도의 정제과정 없이 다음 반응을 진행한다. 건조한 반응 혼합물을 MeOH (200 ml)에 녹인 뒤, conc. HCl (100 μl, cat. amount)을 넣고 2시간 동안 reflux 해 준다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 20 : 1)를 통해 정제하여 4.35 g, 40%의 화학수율로 합성하였다.

(6-Iodochroman-2-yl)methanol (**4**)

Methyl 6-iodochroman-2-carboxylate (4.35 g, 13.68 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (100 ml)용매에 녹이고 −20°C 온도에서 lithium aluminium hydride (519 mg, 13.68 mmol)을 천천히 넣은 후 20분간 교반한다. 반응이 완료되면 sodium sulfate decahydrate를 넣고 30분 동안 −20°C 온도에서 교반 후, 상온에서 30분간 더 교반하여 여분의 lithium aluminium hydride를 제거한 물질을 Celite pad를 이용해 감압 여과한 뒤, 감압 농축 및 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 3 : 1)를 통해 정제하여 3.19 g, 80%의 화학수율로 합성하였다.

6-Iodochroman-2-carbaldehyde (**5**)

무수 dichloromethane (50 ml)를 넣은 둥근바닥플라스크에 N_2 gas를 충전하고 −78°C에서 10분동안 교반 후, oxalyl chloride (1.36 ml, 16.03 mmol) 및 dimethyl sulfoxide (1.14 ml, 16.03 mmol) 을 천천히 넣고 30분 동안 교반한다. 반응 혼합액에 (6-iodochroman-2-yl)methanol (3.10 g, 10.69 mmol)을 무수 dichloromethane (20 ml)에 녹인 것을 천천히 넣고 −78°C에서 1시간 동안 교반하여 반응시킨 후, trimethylamine (4.47 ml, 32.06 mmol)을 넣고 −78°C에서 상온으로 천천히 온도를 올려주며 30분 동안 더 교반한다. 반응이 완료되면 dichloromethane (300 ml)를 사용해 녹이고 물 (150 ml)를 사용해 두 번 세척한 후, 분리한 유기층을 $MgSO_4$를 사용해 건조하고 여과 및 감압 농축한 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 3 : 1)를 통해 정제하여 2.29 g, 74%의 화학수율로 합성하였다.

6-Iodo-2-vinylchroman (**6**)

Methyltriphenylphosphonium iodide (4.82 g, 11.92 mmol)과 potassium *tert*-butoxide (1.34 g, 11.92 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (30 ml)에 녹인 반응 혼합액을 100°C 온도에서 30분간 reflux한 뒤, 상온으로 cooling한 것에 6-iodochroman-2-carbaldehyde (2.29 g, 7.95 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (20 ml)에 녹인 것을 천천히 넣어 준 후 다시 100°C 온도에서 3시간 동안 reflux한다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤, dichloromethane (300 ml)을 사용해 녹인다. 물 (150 ml)를 사용해 세척한 뒤 분리한 유기층을 $MgSO_4$를 사용해 건조하고 여과 및 감압 농축한 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 30 : 1)를 통해 정제하여 1.08 g, 47%의 화학수율로 합성하였다.

6-Iodo-2- (oxiran-2-yl)chroman (**7**)

6-Iodo-2-vinylchroman (1.08 g, 3.77 mmol)을 무수 dichloromethane (20 ml)에 녹인 후, 3-chloroperbenzoic acid (683 mg, 3.96 mmol)을 넣고 상온에서 48시간 동안 교반한다. 반응이 완료되면 dichloromethane (150 ml)을 사용해 녹인다. 물 (100 ml)를 사용해 세척한 뒤 분리한 유기층을 $MgSO_4$를 사용해 건조하고 여과 및 감압 농축한 혼합물을 column chromatography (Hex:EA = 10 : 1)를 통해 정제하여 494 mg, 43%의 화학수율로 합성하였다.

6-Fluorochroman-2-carboxylic acid (**9**)

6-Fluoro-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (5.00 g, 24.02 mmol)을 acetic acid (100 ml)에 녹인 후, H_2 gas를 포집한 풍선을 이용해 48시간 동안 상온에서 교반하여 수소화 반응을 진행한다. 반응이 완료되면 반응용기 내부의 H_2 gas를 제거한 후 Celite pad를 이용해 감압 여과 및 농축하고 감압 건조하여 4.54 g, 96%의 화학수율로 합성하였다.

Methyl 6-fluorochroman-2-carboxylate (**10**)

6-Fluorochroman-2-carboxylic acid (4.53 g, 23.13 mmol)을 methyl alcohol (100 ml)에 녹인 후, conc. HCl (100 µl, cat. amount)을 넣고 2시간 동안 reflux한다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 20 : 1)를 통해 정제하여 4.33 g, 89%의 화학수율로 합성하였다.

(6-Fluorochroman-2-yl)methanol (**11**)

Methyl 6-fluorochroman-2-carboxylate (4.26 g, 20.24 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (100 ml)용매에 녹이고 −20°C 온도에서 lithium aluminium hydride (768 mg, 20.24 mmol)을 천천히 넣은 후, 20분간 교반한다. 반응이 완료되면 sodium sulfate decahydrate를 넣고 30분 동안 동일한 온도에서 교반 후, 상온에서 30분간 더 교반한다. 여분의 lithium aluminium hydride를 제거한 물질을 Celite pad를 이용해 감압 여과한 뒤, 감압 농축 및 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 3 : 1)를 통해 정제하여 3.38 g, 92%의 화학수율로 합성하였다.

6-Fluorochroman-2-carbaldehyde (**12**)

무수 dichloromethane (50 ml)를 넣은 둥근바닥플라스크에 N_2 gas를 충전하고 −78°C에서 10분 동안 교반 후, oxalyl chloride (1.80 ml, 21.24 mmol) 및 dimethyl sulfoxide (1.51 ml, 21.24 mmol)을 천천히 넣고 30분 동안 교반한다. 반응 혼합액에 (6-fluorochroman-2-yl)methanol (2.58 g, 14.16 mmol)을 무수 dichloromethane (20 ml)에 녹인 것을 천천히 넣고 −78°C에서 1시간 동안 교반하여 반응시킨 후, trimethylamine (5.92 ml, 42.48 mmol)을 넣고 −78°C에서 상온으로 천천히 온도를 올려주며 30분 동안 더 교반한다. 반응이 완료되면 dichloromethane (300 ml)를 사용해 녹이고 물 (150 ml)를 사용해 두 번 세척한 후, 분리한 유기층을 $MgSO_4$를 사용해 건조하고 여과 및 감압 농축한 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 3 : 1)를 통해 정제하여 2.46 g, 96%의 화학수율로 합성하였다.

6-Fluoro-2-vinylchroman (**13**)

Methyltriphenylphosphonium iodide (8.08 g, 19.98 mmol)과 potassium *tert*-butoxide (2.24 g, 19.98 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (60 ml)에 녹인 반응 혼합액을 100°C 온도에서 30분간 reflux한 뒤, 상온으로 냉각하고 6-fluorochroman-2-carbaldehyde (2.40 g, 13.32 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (30 ml)에 녹인 용액을 천천히 넣어준 후, 다시 100°C 온도에서 3시간 동안 reflux한다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 dichloromethane (300 ml)을 사용해 녹인다. 물 (150 ml)를 사용해 세척한 뒤 분리한 유기층을 $MgSO_4$를 사용해 건조하고 여과 및 감압 농축한 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 30 : 1)를 통해 정제하여 1.57 g, 66%의 화학수율로 합성하였다.

6-Fluoro-2-(oxiran-2-yl)chroman (**14**)

6-Iodo-2-vinylchroman (568 mg, 3.19 mmol)을 무수 dichloromethane (20 ml)에 녹인 후, 3-chloroperbenzoic acid (550 mg, 3.19 mmol)을 넣고 상온에서 48시간 동안 교반한다. 반응이 완료되면 dichloromethane (100 ml)을 사용해 녹인다. 물 (70 ml)를 사용해 세척한 뒤, 분리한 유기층을 $MgSO_4$를 사용해 건조하고 여과 및 감압 농축한 혼합물을 column chromatography (Hex : EA = 10 : 1)를 통해 정제하여 336 mg, 59%의 화학수율로 합성하였다.

2-Amino-1-(6-fluorochroman-2-yl)ethanol (**15**)

6-Fluoro-2-(oxiran-2-yl)chroman (320 mg, 1.80 mmol)을 methyl alcohol (4 ml)에 녹이고 28~30% ammonium hydroxide solution (3 ml)를 넣고 상온에서 48시간 동안 교

반한다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 column chromatography (DCM : MeOH = 20 : 1)를 통해 정제하여 171 mg, 49%의 화학수율로 합성하였다.

1-(6-Fluorochroman-2-yl)-2-(2-hydroxy-2-(6-iodochroman-2-yl)ethylamino)ethanol (**16**)

6-Iodo-2-(oxiran-2-yl)chroman (31.5 mg, 0.10 mmol)을 methyl alcohol (2 ml)에 녹이고 2-amino-1-(6-fluorochroman-2-yl)ethanol (22.0 mg, 0.10 mmol) 넣은 후 90°C 온도로 48시간 reflux한다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤 column chromatography (DCM : MeOH = 10 : 1)를 통해 정제하여 21.0 mg, 39%의 화학수율로 합성하였다.

(2-(2-(2-(6-Fluorochroman-2-yl)-2-hydroxyethylamino)-1-hydroxyethyl)chroman-6-yl)(mesityl)iodonium trifluoromethanesulfonate (**17**)

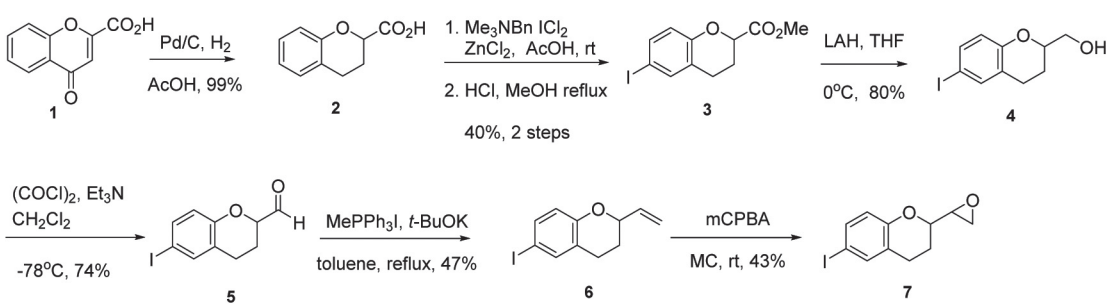
1-(6-Fluorochroman-2-yl)-2-(2-hydroxy-2-(6-iodochroman-2-yl)ethylamino)ethanol (10.0 mg, 0.02 mmol)을 무수 dichloromethane (0.2 ml)에 녹이고 mesitylene (2.3 mg, 0.02 mmol), 3-chloroperbenzoic acid (3.4 mg, 0.02 mmol), trifluoromethanesulfonic acid (5.2 μl, 0.05 mmol)을 넣고 상온에서 1시간 동안 교반한다. 반응이 완료되면 diethyl ether (5 ml)를 넣어 침전을 생성시킨 후 여과 및 건조하여 5.9 mg, 39%의 화학수율로 합성하였다.

2. 표지를 통한 ^{18}F-Nebivolol (18)의 합성

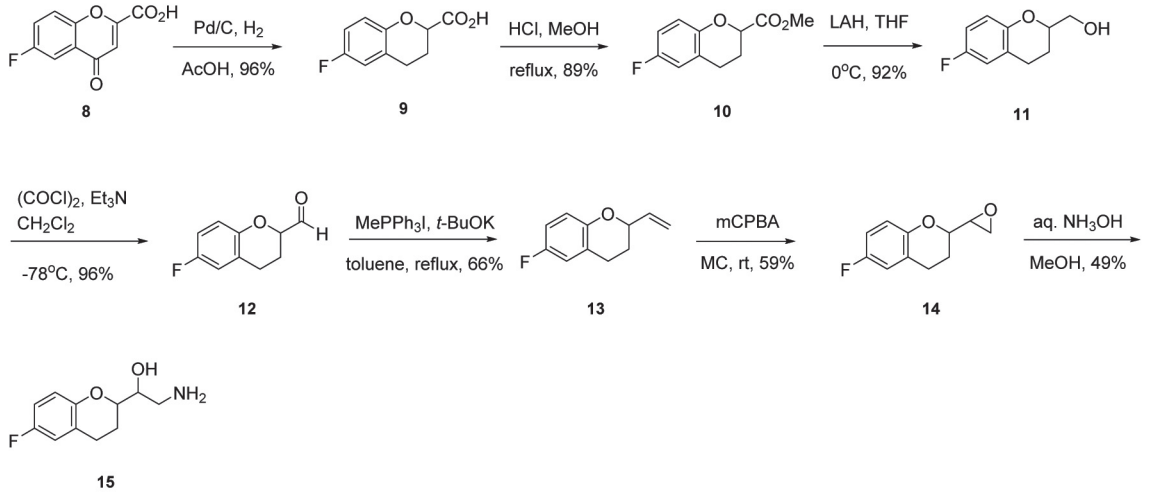
합성된 전구체 **17** (1.0 mg, 1.3 μmol)을 DMF (200 μL)에 녹이고 tetrakis (acetonitrile)copper (I) tetrafluoroborate (0.1 mg, 0.3 μmol)과 ^{18}F (2 mCi)를 넣은 후 80°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응의 진행 및 radio chemical conversion은 radio TLC를 통해 확인하였으며, Silica gel 60 F_{254} TLC 및 DCM : MeOH = 10 : 1를 사용하여 84%의 radio chemical conversion이 되었음을 확인하였다. 반응 혼합물은 Luna 5μ C18 (100 Å), 250 × 10 mm reverse phase column을 통해 분리 정제하였으며, MeOH : H_2O = 10 : 90 조성을 사용하여 2 ml/min의 유속으로 HPLC를 통해 분리 정제하여 11% radio chemical yield로 합성하였다.

결 과

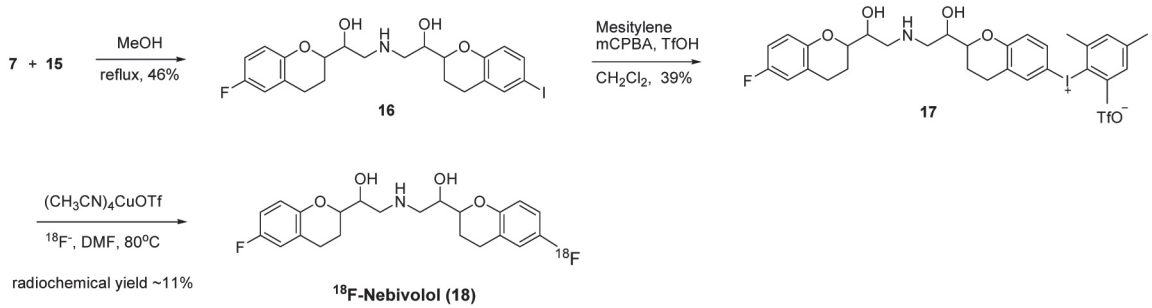
6-Iodochromane epoxide (**7**)는 4-oxo-4*H*-chromene-2-carboxylic acid (**1**)를 출발물질로 하여 수소화 반응을 통해 99%의 높은 화학적 수율로 **2**를 합성하였으며, aromatic iodination 및 Fischer esterification을 통해서 40% (2 steps) 화학적 수율로 6-iodochromane-2-carboxylate (**3**)를 합성하였다. Aldehyde **5**는 $LiAlH_4$ 환원 반응 및 Swern oxidation 반응을 통해 높은 화학적 수율로 합성할 수 있었으며, Wittig 반응을 통해서 도입한 vinyl group은 mCPBA를 이용한 epoxidation 반응을 통해서 epoxide가 도입된 6-iodochromane epoxide (**7**)를 합성하였다. 6-Fluorochromane amino alcohol (**15**)은 6-fluoro-4-oxo-4*H*-chromene-2-carboxylic acid (**8**)를 출발물질로 하여 수소화 반응, esterification, LAH reduction, Swern oxidation 반응을 수행하여 높은 화학적 수율로 aldehyde **12**를 합성하였다. 이후 Scheme 1에서 진행한 것과 같이 Wittig 반응 및 epoxidation 반응을 수행하였으며, NH_4OH 수용액을 사용한 epoxide ring opening 반응을 통해 합성을 완료하였다. ^{18}F-표지를 위한 iodoium salt (**17**)는 amino alcohol (**15**)을 이용한 epoxide (**7**) 첨가 반응과 mCPBA 및 TfOH를 이용한 산화 반응을 통해 약 39% 수율로 합성할 수 있었으며, KF를 이용한 fluorination을 수행하여 비방사성 nebivolol의 합성에 성공하였다 (Scheme 3). 비방사성 nebivolol은 fluorine을 포함한 화합물 **14**와 **15**의 coupling 반응을 통해서 얻어진 화합물과 비교하여 동일한 화합물임을 확인하였다. 마지막으로, $(CH_3CN)_4CuOTf$를 촉매로 하여 diaryliodonium salt (**17**)에 대한 ^{18}F-치환반응을 수행하였으며, HPLC를 이용한 분리 및 정제 과정을 통해 ^{18}F-nebivolol의 합성을 완료하였다 (Radiochemical yield~11%, Fig. 1).



Scheme 1. Synthesis of 6-iodochromane epoxide (**7**).



Scheme 2. Synthesis of 2-amino-1-(6-fluorochroman-2-yl)ethan-1-ol (**15**).



Scheme 3. Synthesis of diaryliodonium salt (**17**) and ^{18}F-labelling.

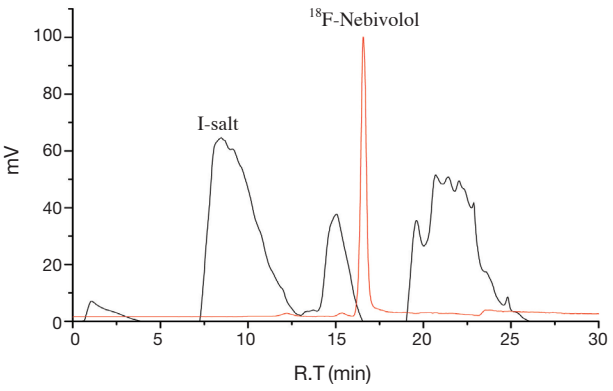


Fig. 1. HPLC purification of ^{18}F-labelled nebivolol.

고 찰

^{18}F-Nebivolol의 합성은 총 17 steps를 통해서 합성을 진행하였으며, ^{18}F를 도입하기 위한 iodonium salt formation을 위해 6-iodochroman과 6-fluorochroman 두개의 building blocks의 합성 및 coupling 과정을 통해서 합성을 진행하였다. Iodine이 포함된 물질의 합성 과정으로서 Wittig 반응을 통해서 vinyl 기를 도입하는 과정에서 6원환의 allyl position degradation이 일어나 상대적으로 낮은 화학적 수율로 vinyl 기가 도입된 **6**번 물질을 합성하였으며, mCPBA를 이용한 epoxidation 반응에서는 terminal olefin의 낮은 반응성으로 인해 낮은 화학적 수율로 합성이 진행되어 6-iodochromane epoxide (**7**)을 합성하였다(**7**, total yield~5%, 7 steps, Scheme 1). Fluorine이 포함된 물질의 합성은 iodine이 포함된 물질의 합성과 비슷한 합성경로를 통해서 반응을 진행하였으며, iodine이 포함된 물질을 합성할 때와 동일하게 Wittig 반응과정에서 degradation이 일어나 상대적으로 낮은 화학수율로 vinyl group이 도입되었으며, 이후 epoxide의 도입 및 ammonolysis 과정에서도 상대적으로 낮은 화학수율로 epoxide ring opening 반응이 진행됨을 확인하였다(**15**, total yield~15%, 8 steps, Scheme 2). Vinyl group의 도입을 통해서 epoxide를 도입하는 과정 및 epoxide ring opening 반응의 낮은 화학수율은 계속적인 연구를 통해 반응조건의 최적화 및 효과적인 합성법의 도입을 통하여 극복할 수 있을 것이라 생각한다.

결 론

^{18}F-Nebivolol의 합성을 위하여 4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (**1**)와 6-fluoro-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (**8**)를 출발물질로 하여 6-iodochromane epoxide (**7**) 및 2-amino-1-(6-fluorochroman-2-yl)ethan-1-ol (**15**)을 성공적으로 합성하였으며, 표지 전구체인 diaryliodonium salt (**17**)를 이용한 fluorination 치환반응을 통해 효과적으로 ^{18}F을 도입할 수 있었다. 본 연구는 β_1-아드레날린성 수용체 길항제로서 선택적으로 작용할 수 있는 ^{18}F-nebivolol의 새로운 합성방법을 제시하였으며, 추가적인 PET 영상획득 실험 및 생물학적 평가를 통해 심장질환에 사용할 수 있는 새로운 PET 영상제 개발로의 응용이 가능할 것이라 생각한다.

사 사

본 연구는 원자력연구개발사업 (NRF-2014M2B2A4031701) 및 2014 순천대학교 학술기반조성비에 의해 수행되었다.

참 고 문 헌

Ahmadi A, Thorn SL, Alarcon EI, Kordos M, Padavan DT, Hadizad T, Cron GO, Beanlands RS, DaSilva JN, Ruel M, deKemp RA and Suuronen EJ. 2015. PET imaging of a collagen matrix reveals its effective injection and targeted retention in a mouse model of myocardial infarction. *Biomaterials* **49**:18-26.

Bielawski M, Malmgren J, Pardo LM, Wikmark Y and Olofsson B. 2014. One-pot synthesis and applications of N-heteroaryl iodonium salts. *Adv. Synth. Catal.* **3**(1):19-22.

Bielawski M and Olofsson B. 2007. High-yielding one-pot synthesis of diaryliodonium triflates from arenes and iodine or aryl iodides. *Chem. Comm.* (24):2521-2523.

Cant AA, Bhalla R, Pimlott SL and Sutherland A. 2012. Nickel-catalysed aromatic Finkelstein reaction of aryl and heteroaryl bromides. *Chem. Comm.* **48**(33):3993-3995.

Chandrasekhar S and Venkat Reddy M. 2000. Enantioselective Total Synthesis of the Antihypertensive Agent (S,R,R,R)-Nebivolol. *Tetrahedron* **56**(34):6339-6344.

Croteau E, Tremblay S, Gascon S, Dumulon-Perreault V, Labbe SM, Rousseau JA, Cunnane SC, Carpentier AC, Benard F and Lecomte R. 2014. [(11)C]-Acetoacetate PET imaging: a potential early marker for cardiac heart failure. *Nucl. Med. Biol.* **41**(10):863-870.

Doze P, Elsinga PH, Maas B, Van Waarde A, Wegman T and Vaalburg W. 2002. Synthesis and evaluation of radiolabeled antagonists for imaging of beta-adrenoceptors in the brain with PET. *Neurochem. Int.* **40**(2):145-155.

Elsinga PH, Doze P, van Waarde A, Pieterman RM, Blanksma PK, Willemsen AT and Vaalburg W. 2001. Imaging of beta-adrenoceptors in the human thorax using (S)-[(11)C]CGP12388 and positron emission tomography. *Eur. J. Pharmacol.* **433** (2-3):173-176.

Fagerstrom A, Nilsson M, Berg U and Isaksson R. 2006. New propranolol analogues: binding and chiral discrimination by cellobiohydrolase Cel7A. *Org. Biomol. Chem.* **4**(16):3067-3076.

Howson W, Kitteringham J, Mistry J, Mitchell MB, Novelli R, Slater RA and Swayne GT. 1988. Synthesis and biological activity of the four stereoisomers of 6-[4-[3-[[2-hydroxy-3-[4-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]propyl]amino]-propionamido] phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, a combined vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist. *J. Med. Chem.* **31** (2):352-356.

Ichiishi N, Brooks AF, Topczewski JJ, Rodnick ME, Sanford MS and Scott PJ. 2014. Copper-catalyzed [^{18}F]fluorination of (mesityl) (aryl)iodonium salts. *Org. Lett.* **16**(12):3224-3227.

Ichiishi N, Canty AJ, Yates BF and Sanford MS. 2013. Cu-catalyzed fluorination of diaryliodonium salts with KF. *Org. Lett.* **15**(19): 5134-5137.

Krumova K, Greene LE and Cosa G. 2013. Fluorogenic α-Tocopherol Analogue for Monitoring the Antioxidant Status within the Inner Mitochondrial Membrane of Live Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **135** (45): 17135-17143.

Law MP, Wagner S, Kopka K, Renner C, Pike VW, Schober O and Schafers M. 2010. Preclinical evaluation of an ^{18}F-labelled beta1-adrenoceptor selective radioligand based on ICI 89,406. *Nucl. Med. Biol.* **37** (4):517-526.

Malmgren J, Santoro S, Jalalian N, Himo F and Olofsson B. 2013. Arylation with unsymmetrical diaryliodonium salts: a chemoselectivity study. *Chem. Eur. J.* **19**(31):10334-10342.

Stephenson KA, Wilson AA, Meyer JH, Houle S and Vasdev N. 2008. Facile radiosynthesis of fluorine-18 labeled beta-blockers. Synthesis, radiolabeling, and ex vivo biodistribution of [^{18}F]- (2S and 2R)-1-(1-fluoropropan-2-ylamino)-3-(m-tolyloxy)propan-2-ol. *J. Med. Chem.* **51**(16):5093-5100.

Tewson TJ, Stekhova S, Kinsey B, Chen L, Wiens L and Barber R. 1999. Synthesis and biodistribution of R- and S-isomers of [^{18}F]-fluoropropranolol, a lipophilic ligand for the beta-adrenergic receptor. *Nucl. Med. Biol.* **26**(8):891-896.

Tyson EL, Ament MS and Yoon TP. 2013. Transition Metal Photoredox Catalysis of Radical Thiol-Ene Reactions. *J. Org. Chem.* **78**(5):2046-2050.

Wei Y, Tang H, Cong X, Rao B, Wu C and Zeng X. 2014. Pd (II)-Catalyzed Intermolecular Arylation of Unactivated C (sp3)-H Bonds with Aryl Bromides Enabled by 8-Amino-quinoline Auxiliary. *Org. Lett.* **16**(8):2248-2251.

Yoo J, Dence CS, Sharp TL, Katzenellenbogen JA and Welch MJ. 2005. Synthesis of an estrogen receptor beta-selective radioligand: 5-[^{18}F]fluoro- (2R,3S)-2,3-bis (4-hydroxyphenyl)pentanenitrile and comparison of in vivo distribution with 16alpha-[^{18}F]fluoro-17beta-estradiol. *J. Med. Chem.* **48**(20):6366-6378.

Received: 9 September 2016
Revised: 1 November 2016
Revision accepted: 21 November 2016