

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0084182 (43) 공개일자 2012년07월27일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 207/09 (2006.01) C07D 451/02 (2006.01) C07C 47/55 (2006.01) C07C 229/34 (2006.01)		(71) 출원인 서강대학교산학협력단 서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(21) 출원번호 10-2011-0005578	(72) 발명자 지대윤 서울특별시 용산구 이촌1동 407 한가람아파트 215-804	
(22) 출원일자 2011년01월19일 심사청구일자 2011년01월19일	이병세 인천광역시 남구 인주대로197번길 6-1, 수민빌라 B-201 (용현동) (뒷면에 계속)	
	(74) 대리인 특허법인다울	

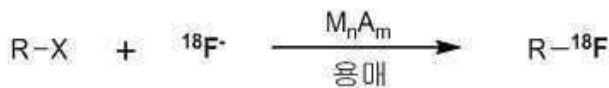
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **염기를 고체 상태로 이용하는 불균일상 [18F]유기플루오로 화합물의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 [¹⁸F]유기플루오로 화합물의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 하기 반응식 1과 같은 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에서 하기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 것을 특징으로 하는 [¹⁸F]유기플루오로 화합물의 제조방법을 제공한다.

[반응식 1]

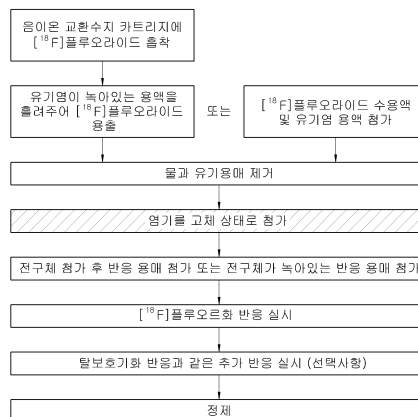


[화학식 1]

M_nA_m

본 발명에 따르면, 화학식 1로 표시되는 염기를 고체 상태로 사용하여 불균일상 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응을 유도함으로써 용액내에 염기농도를 최소한으로 유지하도록 하여 부반응을 획기적으로 억제하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

이재학

인천광역시 부평구 길주남로 175, 상우보람아파트
102-1203 (부개동)

박찬수

서울특별시 마포구 백범로9길 3, 의약화학연구실
2층 (신수동, 서강빌딩)

류진숙

서울특별시 강남구 남부순환로 3032, 한보미도맨션
106-304 (대치동)

문대혁

서울특별시 송파구 문정로 83, 문정레미안아파트
119-1002 (문정동)

김재승

서울특별시 강남구 선릉로 221, - 401동 1804호 (도곡동, 도곡렉슬아파트)

오승준

서울특별시 영등포구 선유동2로 56, 유원2차 아파트 205동 501호 (당산동5가)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010K001050

부처명 교육과학기술부

연구사업명 신기술융합형 성장동력 사업

연구과제명 방사성의약품 표지 원천 요소 기술 개발

주관기관 서강대학교 산학협력단

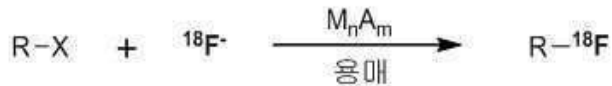
연구기간 2010.07.01 ~ 2011.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 반응식 1과 같은 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에서 하기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R은 $\text{C}_1\text{-C}_{60}$ 의 탄화수소기; 할로젠화 탄화수소기; 또는 산소, 질소, 황 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 함유하는 기이고,

X는 F를 제외한 이탈기이다.)

[화학식 1]

M_nA_m

(상기 화학식 1에서,

M은 리튬, 소듐, 칼륨, 루비듐 및 세슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 금속; 마그네슘, 칼슘, 스트론튬 및 바륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 토금속; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 의 알킬기로 치환된 테트라알킬암모늄(tetraalkylammonium) 양이온; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 의 알킬기로 치환된 테트라알킬포스포늄(tetraalkylphosphonium) 양이온; 각각 동일하거나 상이한 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 의 알킬기로 치환된 1,3-다이알킬이미다졸륨; 또는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 의 알킬기로 치환된 N-알킬 피리디늄이고,

A는 수산화이온(OH^-), 탄산이온(CO_3^{2-}), 중탄산이온(HCO_3^-), 인산이온(PO_4^{2-}) 또는 인산수소이온(HPO_4^-)이고,

n과 m은 독립적으로 1 또는 2이다.)

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

M은 리튬, 소듐, 칼륨, 루비듐 및 세슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 금속이고,

A는 수산화이온(OH^-), 탄산이온(CO_3^{2-}), 중탄산이온(HCO_3^-), 인산이온(PO_4^{2-}) 또는 인산수소이온(HPO_4^-)이고,

n과 m은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R-X로 표시되는 전구체가 알킬 할라이드, 알킬 설포네이트, 아릴 할라이드, 나이트로아릴, 트라이메틸 암모늄 아릴 및 다이아릴 아이오도늄염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

반응식 1의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응 이후 탈보호기화 반응을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

반응식 1의 용매는 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄, 벤젠, 톨루엔, 아세토나이트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드 및 알코올 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 알코올 용매는 아이소프로판올, 아이소부탄올, 아이소아밀알코올, 3-펜탄올 등과 같은 2차 알코올, *t*-부탄올, *t*-아밀 알코올, 2,3-다이메틸-2-부탄올, 2-(트라이플루오르메틸)-2-프로판올, 3-메틸-3-펜탄올, 3-에틸-3-펜탄올, 2-메틸-2-펜탄올, 2,3-다이메틸-3-펜탄올, 2,4-다이메틸-2-펜탄올, 2-메틸-2-헥산올, 2-싸이클로프로필-2-프로판올, 2-싸이클로프로필-2-부탄올, 2-싸이클로프로필-3-메틸-2-부탄올 및 1-메틸싸이클로헥탄올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

반응식 1의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에 있어서,

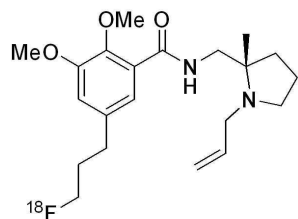
싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드로부터 물과 유기용매를 제거하는 건조과정 이후, [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응 용기에 R-X로 표시되는 전구체, 용매, 및 화학식 1의 염기를 고체 상태로 첨가하여 불균 일상 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응을 유도하는 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-1로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

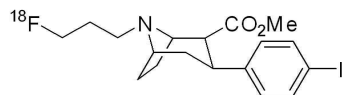
[화학식 2-1]

**청구항 9**

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-2로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-2]

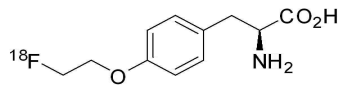


청구항 14

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-7로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-7]

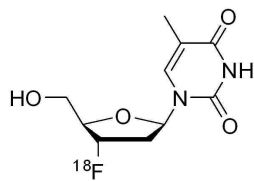


청구항 15

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-8로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-8]

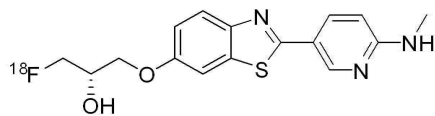


청구항 16

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-9로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-9]

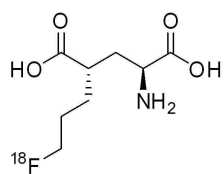


청구항 17

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-10으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-10]

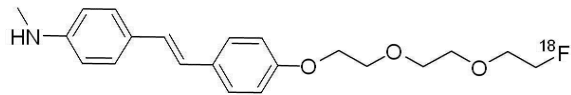


청구항 18

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-11로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-11]

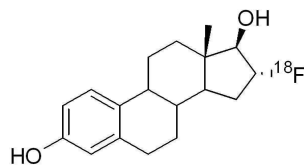


청구항 19

제1항에 있어서,

상기 [^{18}F]유기플루오로 화합물이 하기 화학식 2-12로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법.

[화학식 2-12]



명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 염기를 고체 상태로 이용하는 불균일상 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 플루오린은 크기가 수소와 유사하여 유기화합물 구조에 큰 영향을 주지 않지만 강한 전기음성도와 수소결합 능력 때문에 화합물의 성질을 크게 변화시키는 특징이 있다. 또한 의약품에 적용시 화합물의 안정성을 향상시켜 체내 대사작용에 대한 저항성을 증진시킨다. 이러한, 플루오린의 특징 때문에 플루오린이 도입된 의약품 및 유도체 화합물들이 현재 계속 개발되고 있다.

[0003] 친핵성 플루오르화 반응은 플루오린을 선택성있게 유기 화합물에 도입하는 방법으로 친핵성이 비교적 낮은 플루오라이드 음이온을 활성화시키고 부반응을 억제하는 방법들이 지속적으로 연구되고 있다. 일반적으로 플루오라이드는 금속염 형태로 사용되며, 유기용매 내에서의 용해도를 증가시키고 반응성의 증가를 위하여 다양한 상전이 촉매가 사용되고 있다. 또한 극성 비양성자성 용매에서 반응 속도가 빠르기 때문에 아세토나이트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드와 같은 용매들이 보편적으로 사용된다. 플루오라이드 음이온은 친핵성 뿐만 아니라, 화합물의 수소결합을 통한 염기성도 동시에 갖고 있기 때문에 이로 인한 제거반응이 주요 부반응으로 발생한다. 친핵성 플루오르화 반응에서 양성자성 용매인 알코올은 플루오라이드와 수소결합을 하여 반응성을 감소시키기 때문에 상기 반응에 적합하지 않은 것으로 알려졌다. 최근에 3차 알코올 용매를 사용한 높은 수율의 유기플루오로 화합물 제조 방법이 보고되었다. 3차 알코올 용매는 플루오라이드와 상대적으로 약한 수소결합을 형성하여 플루오라이드의 염기성을 효과적으로 억제하지만 친핵성은 유지할 수 있는 특징이 있다. 따라서 3차 알코올 용매에서의 친핵성 플루오르화 반응은 기존의 극성 비양성자성 용매에서 발생하는 알켄 부생성물을 크게 줄여 반응수율을 향상시키는 장점이 있다.

[0004] 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 이용하여 인체를 영상화하고 이를 통해 질병을 조기에 진단하는 핵의학 분야의 양전자방출단층촬영술(Positron Emission Tomography)은 실제 인체적용이 가능한 분자영상기술이다. 양전자를 방출하는 여러가지 동위원소 중에 플루오린-18은 대량 생산이 용이하고, 낮은 양전자 에너지, 높은 비방사능(Specific Activity), 적당한 반감기를 가지고 있어 가장 많은 연구가 진행되고 있다. 플루오린-18이 표지된 대표적인 ^{18}F -방사성 의약품으로는 중앙진단용 [^{18}F]FDG와 [^{18}F]FLT, 파킨슨병 진단용 [^{18}F]Fallypride와

[¹⁸F]FP-CIT, 간질병 진단용 [¹⁸F]Flumazenil, Hypoxia 진단용 [¹⁸F]FMISO 등이 있다.

[0005] 방사성 동위원소인 플루오린-18의 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응은 플루오린-19의 일반적인 친핵성 플루오르화 반응과는 달리, 반응시 염기를 넣어 주어야 하는 특징이 있다. 또한, 사용되는 플루오린-18은 표지할 전구체 화합물에 비해 수습에서 수백배 적은 양을 사용하게 되어, 화학양론적으로는 반응후 거의 모든 전구체는 반응에 참여하지 않으므로 그대로 남아있어야 한다. 하지만, 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에 사용되는 용해성 염기로 인해 반응 중 상당수의 전구체 화합물이 표지반응과 관계없이 분해되어 다양한 부생성물이 생성되게 된다. 이는 사용되는 전구체양을 증가시키게 되는 원인이 되며, 반응 후 염기로 인해 만들어진 다양한 부생성물 때문에 원하는 [¹⁸F]유기플루오로 화합물을 순도높게 분리하는 것을 어렵게 한다. 일반적으로 [¹⁸F]플루오르화 반응시 사용되는 염기는 K222/탄산칼륨 착물 또는 테트라부틸암모늄 하이드록사이드나 테트라부틸암모늄 바이카보네이트 등이 있으며, 이들은 공통적으로 반응용매에 잘 용해되는 특징을 갖는다. 추가적인 염기의 사용은 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응시 많은 부반응을 유발시켜 표지수율을 감소시키고, 분리/정제를 어렵게 하는 요인이 된다. 이는 플루오라이드의 염기성을 억제하여 부반응을 줄이는 양성자성 용매를 사용하여도 과량의 염기로 인한 부반응을 효과적으로 막을 수는 없다. 염기의 양을 최대한 줄여 이를 극복하고자 하는 시도가 있었지만 이는 일반적으로 사용 가능한 방법이 아니며, 여전히 과량의 용해성 염기의 사용이 요구되고 있다.

[0006] 본 발명자는 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응을 통해 [¹⁸F]유기플루오로 화합물을 제조하는 과정에서, 염기의 사용을 최소화시킬 수 있는 방법을 개발하여 이를 플루오린-18 표지 반응에 적용함으로써 기존의 방법에 비해 부생성물이 현저하게 억제되는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

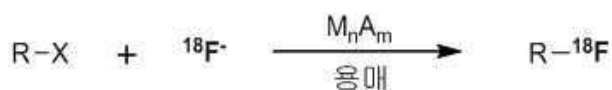
해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 방사성 동위원소인 플루오린-18을 포함하는 유기플루오로 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 반응시 부반응을 줄여 표지수율을 향상시키기 위해 사용하는 염기의 양을 최소화하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 반응식 1과 같은 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에서 하기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 것을 특징으로 하는 [¹⁸F]유기플루오로 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0009] [반응식 1]



[0010]

[0011] (상기 반응식 1에서,

[0012] R은 C₁-C₆₀의 탄화수소기; 할로젠화 탄화수소기; 또는 산소, 질소, 황 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 함유하는 기이고,

[0013] X는 F를 제외한 이탈기이다.)

[0014] [화학식 1]

[0015] M_nA_m

[0016] (상기 화학식 1에서,

[0017] M은 리튬, 소듐, 칼륨, 루비듐 및 세슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 금속; 마그네슘, 칼슘, 스

트론튬 및 바륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 토금속; 각각 동일하거나 상이한 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 테트라알킬암모늄(tetraalkylammonium) 양이온; 각각 동일하거나 상이한 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 테트라알킬포스포늄(tetraalkylphosphonium) 양이온; 각각 동일하거나 상이한 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 1,3-다이알킬이미다졸륨; 또는 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 N-알킬 피리디늄이고,

[0018] A는 수산화이온(OH⁻), 탄산이온(CO₃²⁻), 중탄산이온(HCO₃⁻), 인산이온(PO₄²⁻) 또는 인산수소이온(HPO₄⁻)이고,

[0019] n과 m은 독립적으로 1 또는 2이다.)

발명의 효과

[0020] 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에서 고체 형태로 사용함으로써 반응 중 반응용매내의 염기 농도를 최소로 유지시킬 수 있으며, 기존의 과량의 용해성 염기 사용으로 인한 다양한 부반응의 발생을 효과적으로 억제하여 높은 표지 수율을 기대할 수 있고, 사용하는 전구체의 양도 크게 줄일 수 있다.

[0021] 또한, 이러한 본 발명의 효과는 반응 후 생성물의 분리를 쉽게 하여 생성물인 ¹⁸F-방사성의약품의 순도를 높이는 결과를 가져올 수 있다.

[0022] 나아가, 본 발명은 아미노산 및 당, 뉴클레오타이드로 이루어지는 생체 화합물의 플루오린-18 표지에 적용시켜 기존의 [¹⁸F]보결그룹 ([¹⁸F]prosthetic group)을 이용하는 복잡한 제조방법과 달리 생체화합물에 직접적으로 플루오린-18을 표지할 수 있으므로 보다 간편한 [¹⁸F]생체화합물 제조에 효과적으로 쓰일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 불균일상 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응의 개념도이다.

도 2는 본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 것을 포함하는 F-18 표지 방사성의약품 제조과정의 개념도이다.

도 3은 본 발명의 비교예 1-3에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=70:30, 1 mL/min, 254 nm).

도 4는 본 발명의 실시예 1에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=70:30, 1 mL/min, 254 nm).

도 5는 본 발명의 실시예 4에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:0.1% TFA in H₂O=35:65, 1 mL/min, 254 nm).

도 6은 본 발명의 실시예 5에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:0.1% TFA in H₂O=40:60, 1 mL/min, 230 nm).

도 7은 본 발명의 실시예 6에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=40:60, 1 mL/min, 254 nm).

도 8은 본 발명의 실시예 8에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=50:50, 1 mL/min, 206 nm).

도 9는 본 발명의 실시예 9에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:0.1% TFA in H₂O=50:50, 1 mL/min, 230 nm).

도 10은 본 발명의 실시예 10에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=90:10, 1 mL/min, 254 nm).

도 11은 본 발명의 실시예 11에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=80:20, 1 mL/min, 254 nm).

도 12는 본 발명의 실시예 12에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=80:20, 1 mL/min, 254 nm).

도 13은 본 발명의 실시예 14에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=80:20, 1 mL/min, 254 nm).

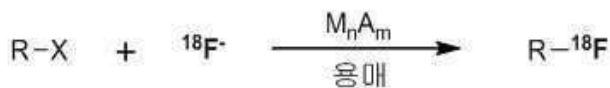
도 14는 본 발명의 실시예 15에 따른 반응 혼합물의 HPLC 분석 그래프이다(조건: Varian Pursuit XRs C-18 250x4.6 mm, CH₃CN:H₂O=70:30, 1 mL/min, 254 nm).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0025] 본 발명은 하기 반응식 1과 같은 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에서 하기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 것을 특징으로 하는 [¹⁸F]유기플루오로 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0026] [반응식 1]



[0027]

[0028] (상기 반응식 1에서,

[0029] R은 C₁-C₆₀의 탄화수소기; 할로젠화 탄화수소기; 또는 산소, 질소, 황 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 함유하는 기이고,

[0030] X는 F를 제외한 이탈기이다.)

[0031] [화학식 1]

[0032] M_nA_m

[0033] (상기 화학식 1에서,

[0034] M은 리튬, 소듐, 칼륨, 루비듐 및 세슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 금속; 마그네슘, 칼슘, 스트론튬 및 바륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 토금속; 각각 동일하거나 상이한 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 테트라알킬암모늄(tetraalkylammonium) 양이온; 각각 동일하거나 상이한 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 테트라알킬포스포늄(tetraalkylphosphonium) 양이온; 각각 동일하거나 상이한 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 1,3-다이알킬이미다졸륨; 또는 C₁-C₈의 알킬기로 치환된 N-알킬 피리디늄이고,

[0035] A는 수산화이온(OH⁻), 탄산이온(CO₃²⁻), 중탄산이온(HCO₃⁻), 인산이온(PO₄²⁻) 또는 인산수소이온(HPO₄⁻)이고,

[0036] n과 m은 독립적으로 1 또는 2이다.)

[0037] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서, M은 리튬, 소듐, 칼륨, 루비듐 및 세슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알칼리 금속이고, A는 수산화이온(OH⁻), 탄산이온(CO₃²⁻), 중탄산이온(HCO₃⁻), 인산이온(PO₄²⁻) 또는 인산수소이온(HPO₄⁻)이고, n과 m은 독립적으로 1 또는 2이다.

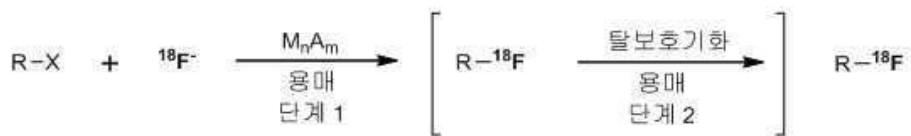
- [0038] 본 발명의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에 따른, [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 R-X로 표시되는 전구체는 친핵성 플루오르화 반응에 사용될 수 있는 임의의 공지된 물질을 모두 포함할 수 있으나, R은 $\text{C}_1\text{-C}_{60}$ 의 탄화수소기; 할로젠화 탄화수소기; 또는 산소, 질소, 황 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 함유하는 기이고, X는 F를 제외한 이탈기인 것이 바람직하다. R은 R-X로 표시되는 전구체로서, 통상적으로 사용되는 알킬 할라이드, 알킬 설포네이트, 아릴 할라이드, 나이트로 아릴, 트라이메틸 암모늄 아릴 또는 다이아릴 아이오도늄 염 등을 사용할 수 있다. 알킬 할라이드에서 할라이드 (X)는 F를 제외한 Cl, Br, I로 이루어진 군에서 선택된 것이며, 알킬 설포네이트에서 설포네이트 (X)는 $-\text{OSO}_2\text{R}'$ 이며, R'는 $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ 의 알킬기 또는 아릴기로서, 바람직하게는 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, *p*-니트로벤젠설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-브로모설포네이트로 이루어진 군에서 선택된 것이다.
- [0039] 본 발명의 반응식 1에서 사용되는 유기 용매로는 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄, 클로로포름, 1,2-다이클로로에탄, 사염화탄소, 벤젠, 톨루엔, 아세토나이트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드 및 알코올 용매를 사용할 수 있으며, 여기서 사용되는 알코올 용매로는 아이소프로판올, 아이소부탄올, 아이소아밀알코올, 3-펜탄올 등과 같은 2차 알코올, *t*-부탄올, *t*-아밀 알코올, 2,3-다이메틸-2-부탄올, 2-(트라이플루오르메틸)-2-프로판올, 3-메틸-3-펜탄올, 3-에틸-3-펜탄올, 2-메틸-2-펜탄올, 2,3-다이메틸-3-펜탄올, 2,4-다이메틸-2-펜탄올, 2-메틸-2-헥산올, 2-싸이클로프로필-2-프로판올, 2-싸이클로프로필-2-부탄올, 2-싸이클로프로필-3-메틸-2-부탄올, 1-메틸싸이클로헥탄올 등과 같은 3차 알코올을 사용할 수 있고, 바람직하게는 아세토나이트릴, 다이메틸포름아미드, *t*-부탄올, *t*-아밀 알코올, 3-에틸-3-펜탄올을 사용할 수 있다.
- [0040] 또한, 본 발명의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에 따른 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 반응시키는 방법을 하기 제법에 열거하였다. 단, 본 발명의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에 따른 [^{18}F]유기플루오로 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 반응시키는 방법은 하기 제법에 한정되지 않으며, 다른 방법을 사용하는 경우에도 상기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 불균일상 반응시키는 경우에는 모두 본 발명의 범위에 해당된다.
- [0041] 본 발명에 따른 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응은 상기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 불균일상 반응시키기 위해 공통적으로 다음의 제법을 따른다.
- [0042] 본 발명은, 반응식 1의 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에 있어서, 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드로부터 물과 유기용매를 제거하는 통상적인 건조과정 이후, [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응 용기에 R-X로 표시되는 전구체, 용매, 및 화학식 1의 염기를 고체 상태로 첨가하여 불균일상 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응을 유도하는 것을 특징으로 한다.
- [0043] 바람직하게는, 제법 1 또는 제법 2와 같이 수행할 수 있다, 도 2는 제법 1과 2의 개념도이다.
- [0044] 제법 1. (이온 교환 카트리지를 사용하지 않는 경우)
- [0045] 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드 ($[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 수용액, 0.01-2.00 mL)와 전해질로서 테트라알킬암모늄염, 테트라알킬포스포늄염 또는 1-알킬-3-알킬이미다졸륨염(0.1-2.0M) 용액(0.002-0.100 mL)을 반응용기에 각각 첨가한 다음, 반응용기의 물이 모두 제거될 때까지 유기 용매(0.30-1.00 mL)을 이용하여 반복해서 건조시킨 후 상기 화학식 1의 염기 (0.1-20 mg)를 고체 상태로 반응용기에 가하고 상기 반응식 1의 R-X로 표시되는 전구체 (0.1-20 mg)와 반응용매(0.1-3.0 mL)를 가한 뒤, 60-130°C에서 1-40분간 반응시킨다.

[0046] 제법 2. (이온 교환 카트리지를 사용하는 경우)

[0047] 싸이클로트론으로부터 생산된 $[^{18}\text{F}]\text{플루오라이드}$ ($[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 수용액, 0.1-2.00 mL)를 이온 교환 카트리지(예컨대, QMA나 크로마팩스(PS-HCO₃) 카트리지)에 통과시켜 잡아둔 다음 ^{18}F 를 이온 교환법으로 용출해내기 위한 전해질로서 테트라알킬암모늄염, 테트라알킬포스포늄염 또는 1-알킬-3-알킬이미다졸륨염(0.05-0.20M) 용액 (0.2-2.0 mL)을 이용하여 $[^{18}\text{F}]\text{플루오라이드}$ 가 잡혀있는 카트리지를 통과시켜 $[^{18}\text{F}]\text{플루오라이드}$ 를 반응용기로 용출해낸다. 반응용기에 비활성 기체(질소 또는 아르곤)를 주사바늘을 통해 불어주며 80-120℃에서 건조시킨다. 상기 화학식 1의 염기 (0.1-20 mg)를 고체 상태로 반응용기에 가하고 상기 반응식 1의 R-X로 표시되는 전구체 (0.1-20 mg)와 반응용매(0.1-3.0 mL)를 가한 뒤, 60-130℃에서 1-40분간 반응시킨다.

[0048] 본 발명은, 또한, 상기 반응식 1의 $[^{18}\text{F}]$ 유기플루오로 화합물 제조에 있어서, 화합물에 따라 친핵성 $[^{18}\text{F}]\text{플루오르화}$ 반응만으로 이루어질 수 있고, 하기 반응식 2와 같이 친핵성 $[^{18}\text{F}]\text{플루오르화}$ 반응 후 통상적인 탈보호기화 반응을 더 포함할 수 있다. 플루오르화 반응을 위한 전구체가 아민 또는 카르복실기 등을 포함하는 경우, 플루오르화 반응을 저해하거나 또는 부반응을 유도하기 때문에, 통상적으로 카바메이트, t-부틸 에스터 등으로 작용기를 보호하여 사용하기 때문에, 플루오르화 반응 이후 탈보호기화 반응을 하는 것이다. 이러한 탈보호기화 반응은 최종 플루오르화 화합물의 수율과 정제에 큰 영향이 없다. 통상적인 탈보호기화 반응에서는 산, 염기, 환원제, 산화제 등을 사용하고, 본 기술 분야의 통상의 기술자에 널리 알려진 반응이다.

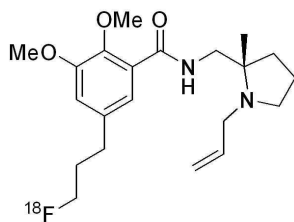
[0049] [반응식 2]



[0050]

[0051] 본 발명을 통해 제조되는 $[^{18}\text{F}]$ 유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-1로 표시되는 화합물(5-(3- $[^{18}\text{F}]\text{플루오로프로필}$)-2,3-다이메톡시-N-(N-알릴-2-(S)메틸-피롤리딘-2-일)메틸 벤즈아미드: $[^{18}\text{F}]\text{fallypride}$)일 수 있다.

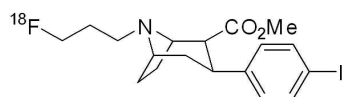
[0052] [화학식 2-1]



[0053]

[0054] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 $[^{18}\text{F}]$ 유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-2로 표시되는 화합물(N-(3- $[^{18}\text{F}]\text{플루오로프로필}$)-2-β-카보메톡시-3-β-(4-아이오도페닐)트로판: $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$)일 수 있다.

[0055] [화학식 2-2]

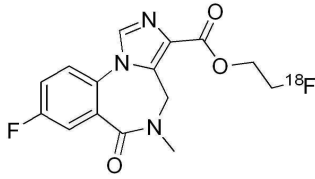


[0056]

[0057] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 $[^{18}\text{F}]$ 유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-3으로 표시되는 화합물(2- $[^{18}\text{F}]\text{플루오로에틸}$ 8-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-다이하이드로-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조다이아제핀-3-카르복실레이

트: [^{18}F]Flumazenil)일 수 있다.

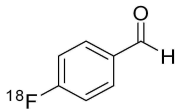
[0058] [화학식 2-3]



[0059]

[0060] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-4로 표시되는 화합물(4-[^{18}F]플루오로벤즈알데하이드: [^{18}F]FBA)일 수 있다.

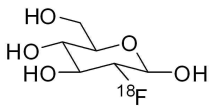
[0061] [화학식 2-4]



[0062]

[0063] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-5로 표시되는 화합물(2-[^{18}F]플루오로-2-데옥시-D-글루코스: [^{18}F]FDG)일 수 있다.

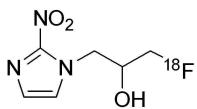
[0064] [화학식 2-5]



[0065]

[0066] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-6으로 표시되는 화합물(-(3-[^{18}F]플루오로-2-하이드록시프로필)-2-나이트로-1H-이미다졸: [^{18}F]FMISO)일 수 있다.

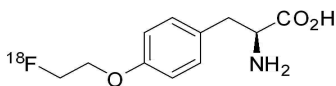
[0067] [화학식 2-6]



[0068]

[0069] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-7로 표시되는 화합물(O-(2-[^{18}F]플루오로에틸)-L-타이로신: [^{18}F]FET)일 수 있다.

[0070] [화학식 2-7]

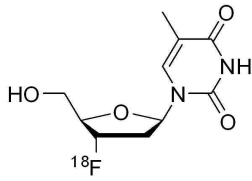


[0071]

[0072] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-8로 표시되는 화합물(3-[^{18}F]플루오

로-L-티미딘: [^{18}F]FLT)일 수 있다

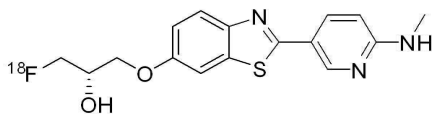
[0073] [화학식 2-8]



[0074]

[0075] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-9로 표시되는 화합물(2-[2-(N-모노메틸아미노)-피리딘-5-일]-6-(3-[^{18}F]플루오로-2-(S)하이드록시프로폭시)벤조싸이아졸:[^{18}F]FC-119(S))일 수 있다.

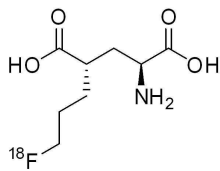
[0076] [화학식 2-9]



[0077]

[0078] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-10으로 표시되는 화합물(4-(3-[^{18}F]플루오로-(S)프로필)-L-글루타메이트:[^{18}F]FSPG)일 수 있다.

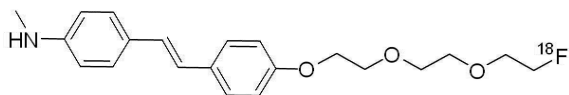
[0079] [화학식 2-10]



[0080]

[0081] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-11로 표시되는 화합물((E)-4-(4-(2-(2-(2-[^{18}F]플루오로에톡시)에톡시)에톡시)스티릴)페닐(메틸)아민: [^{18}F]florbetaben)일 수 있다.

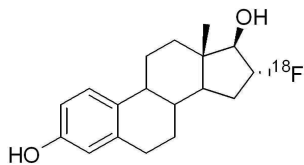
[0082] [화학식 2-11]



[0083]

[0084] 또한, 본 발명을 통해 제조되는 [^{18}F]유기플루오르 화합물은 하기 화학식 2-12로 표시되는 화합물(16- α -[^{18}F]플루오로-17- β -에스트라다이올:[^{18}F]FES)일 수 있다.

[0085] [화학식 2-12]



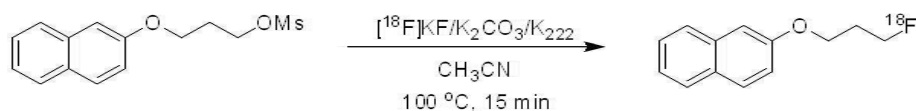
[0086]

[0087] 이하, 본 발명은 비교예, 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단 하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 용도일 뿐 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0088] 본 발명의 효과를 판단하는 근거로, Radio-TLC를 통한 플루오린-18의 표지 수율을 측정하였을 뿐만 아니라, 고성능 액체크로마토그래피 분석을 통해 반응 후 남아있는 전구체의 양을 측정하였다. 상기 언급했듯이, [¹⁸F]유기 플루오로 화합물의 제조에 있어서, 사용되는 플루오린-18은 표지할 전구체 화합물에 비해 화학양론적으로 수십~수백배 적은 양을 사용하게 되므로, 이론적으로 반응후 거의 대부분의 전구체가 그대로 남아있어야 한다. 본 발명은 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 불균일상 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응으로 용액내 염기 농도를 최소한으로 줄여 부반응을 줄이는 효과가 있으며, 이러한 효과는 반응 후 고성능 액체크로마토그래피 분석으로 남아있는 전구체의 양을 측정하여 입증하고자 하였다.

[0089] 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응시 상기 화학식 1의 염기를 고체 상태로 사용하는 본발명의 우수성을 입증하기 위해 기존의 방법을 이용한 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응을 하기 비교예 1-3을 통해 실시하였다.

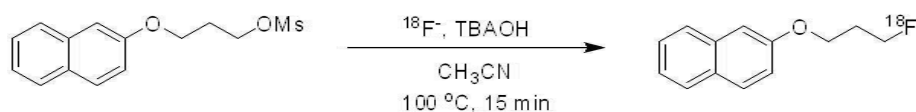
[0090] <비교예 1>



[0091]

[0092] 사이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 2 mCi, 0.2 mL)를 크로마픽스(PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 탄산칼륨(7 mg 0.3 mL) 수용액과 크립토픽스 222 (K₂₂₂, 22 mg, 0.3 mL 아세토나이트릴)의 혼합용액 (0.2-1.0 mL)을 이용하여 [¹⁸F]플루오라이드가 잡혀있는 카트리지를 통과시켜 [¹⁸F]플루오라이드를 반응용기로 용출해 내었다. 아세토나이트릴 (0.50 mL)을 넣고 반응용기에 넣고 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시켰다. 반응용기의 물이 모두 제거될 때까지 아세토나이트릴 (0.50 mL)을 이용하여 4번 반복해서 건조시킨 다음, 2-(3-메탄설포닐옥시프로폭시)나프탈렌 (5 mg)를 넣고, 아세토나이트릴 (0.5 mL)을 가한 다음 100℃에서 15분간 교반시켰다. 반응 후 87%의 Radio-TLC 수율을 얻었고, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다(도 3a).

[0093] <비교예 2>

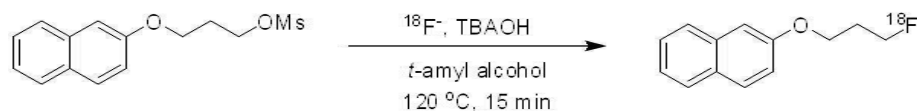


[0094]

[0095] 사이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 2 mCi, 0.2 mL)와 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 (40% 수용액, 0.01 mL)을 반응 용기에 넣고, 아세토나이트릴 (0.50 mL)을 가한 다음 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시켰다. 반응용기의 물이 모두 제거될 때까지 아세토나이트릴 (0.50 mL)을 이용하여 4번 반복해서 건조시킨 다음, 2-(3-메탄설포닐옥시프로폭시)나프탈렌 (5 mg)를 넣고, 아세토나이트릴

(0.5 mL)을 가한 다음 100℃에서 15분간 교반시켰다. 반응 후 85%의 Radio-TLC 수율을 얻었고, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다(도 3b).

[0096] <비교예 3>



사이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드 ([^{18}O]H $_2\text{O}$ 수용액, 2 mCi, 0.2 mL)와 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 (40% 수용액, 0.01 mL)을 반응 용기에 넣고, 아세토나이트릴 (0.50 mL)을 가한 다음 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시켰다. 반응용기의 물이 모두 제거될 때까지 아세토나이트릴 (0.50 mL)을 이용하여 4번 반복해서 건조시킨 다음, 2-(3-메탄설포닐옥시프로폭시)나프탈렌 (5 mg)를 넣고, *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 가한 다음 120℃에서 15분간 교반시켰다. 반응 후 92%의 Radio-TLC 수율을 얻었고, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다(도 3c).

기존의 [^{18}F]유기플루오로 화합물 제조방법을 사용한 상기 비교예 1-3의 고성능 액체크로마토 그래피를 분석한 결과 반응 후 남아있는 전구체의 양을 하기 표 1에 나타내었다.

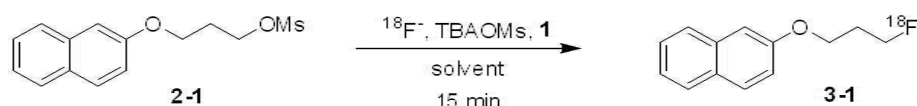
표 1

구분	전구체의 HPLC 면적비 (%)
비교예 1	1.4
비교예 2	37.8
비교예 3	30.5

상기 표 1에서 보는 바와 같이, 기존의 용해성 염기를 사용하는 방법에 있어서, 사용된 전구체가 반응후에 거의 남아있지 않거나(비교예 1) 소량 남아있음을 알 수 있다(비교예 2와 비교예 3). 또한, 반응후에 반응 혼합물을 고성능 액체크로마토그래피로 분석한 도 3은 전구체가 용해성 염기의 사용으로 인해 여러가지 부생성물로 분해되어 있는 것을 보여준다.

[0102] <실시예 1>

본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 고체 상태로 이용하는 방법으로 반응을 수행하였다. 사용된 염기는 탄산 칼륨, 중탄산 칼륨, 인산칼륨, 인산수소칼륨이고, 사용된 용매는 아세토나이트릴과 *t*-아밀 알코올이었다. 반응온도는 아세토나이트릴 용매의 경우 100℃에서 수행하였으며, *t*-아밀 알코올의 경우 120℃에서 수행하였다. 또한 자동합성 장치를 통한 [^{18}F]유기플루오로 화합물 제조에 적용하기 위하여, 교반을 시킨 경우와 교반을 시키지 않은 경우로 나누어 실험하였다. 전체 16개의 반응을 수행 하였으며 Radio-TLC 결과와 고성능 액체크로마토그래피 결과는 하기 표 2과 표 3 및 도 4에 나타내었다.



사이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드 ([^{18}O]H $_2\text{O}$ 수용액, 2-5 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO $_3$) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 이때

94-98%의 [^{18}F]플루오라이드가 용출되어 나왔다. 메탄올 용매를 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시켰다. 화학식 1의 염기 (5 mg)을 고체 상태로 넣어주고 2-(3-메탄설폰닐옥시프로폭시)나프탈렌 (5 mg)를 넣고, 반응용매 (0.5 mL)을 가한 다음 15분간 가열시켰다. 반응의 진행은 2분, 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다.

표 2

[0106]

구분	교반	염기 1	Radio-TLC 수율(%)							
			아세트나이트릴 (분)				<i>t</i> -아밀 알코올 (분)			
			2	5	10	15	2	5	10	15
1	○	K ₂ CO ₃	51.9	71.3	86.5	93.2	46.2	65.6	96.6	97.7
2		KHCO ₃	47.4	68.0	87.2	95.3	53.5	89.1	98.0	98.8
3		K ₃ PO ₄	67.9	89.3	95.7	98.7	57.1	92.7	97.0	98.9
4		K ₂ HPO ₄	62.7	82.2	91.4	94.8	54.2	89.1	94.1	96.0
5	×	K ₂ CO ₃	64.9	77.7	93.2	96.7	29.0	67.8	89.8	95.3
6		KHCO ₃	67.4	81.1	93.1	97.4	35.6	50.0	86.3	94.6
7		K ₃ PO ₄	62.4	84.4	95.5	98.1	36.8	53.0	86.3	94.1
8		K ₂ HPO ₄	75.6	86.4	89.6	95.9	24.2	58.2	80.9	93.0

[0107]

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 2-(3-메탄설폰닐옥시프로폭시)나프탈렌을 이용한 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응에서 사용된 염기의 종류에 따른 표지수율의 차이는 거의 없는 것을 알 수 있었으며, 아세트나이트릴 용매에서의 반응이 *t*-아밀 알코올 용매에서의 반응보다 다소 빠른 것을 알 수 있었다. 또한, 교반을 시키지 않고 실시한 실험에서는, 아세트나이트릴의 경우 교반을 시키면서 반응했던 결과와 별다른 차이가 나지 않았지만, *t*-아밀 알코올 용매에서는 교반을 시키지 않은 경우가 좀 더 느린 것을 알 수 있었다.

[0108]

또한, 상기 실시예 1에서 수행한 반응 혼합물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해, 반응시 부반응에 의한 전구체 분해 정도를 확인하였고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0109]

구분	교반	염기 1	전구체의 HPLC 면적비 (%)	
			아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
1	○	K ₂ CO ₃	96.6	94.2
2		KHCO ₃	97.7	94.8
3		K ₃ PO ₄	96.2	90.6
4		K ₂ HPO ₄	88.6	96.6
5	×	K ₂ CO ₃	96.9	96.2
6		KHCO ₃	95.2	90.8
7		K ₃ PO ₄	96.0	92.4
8		K ₂ HPO ₄	88.2	91.8

[0110]

상기 표 3에서 보는 바와 같이, 기존의 방법에 따른 고성능 액체크로마토그래피결과와 비교해 볼 때, 본 발명에 따른 친핵성 [^{18}F]플루오르화 반응시 전반적으로 2-(3-메탄설폰닐옥시프로폭시)나프탈렌 전구체가 반응 후에 대부분 남아있음을 확인할 수 있었다. 이는 염기를 고체 상태로 반응시키는 본 발명이 용액내 염기의 농도를 최소화하여 부반응을 억제한 결과라고 볼 수 있다.

[0111] <실시예 2>

[0112] 본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 고체 상태로 이용하는 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에서 염기의 양과 반응 속도 및 부반응 정도의 관계를 알아보기 위해 상기 실시예 1에서 사용한 염기중 인산 칼륨(3가)을 5 mg, 3 mg, 1 mg을 각각 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실험하였다. 실험 결과는 하기 표 4과 표 5에 각각 나타내었다.

표 4

구분	K ₃ PO ₄	Radio-TLC 수율(%)							
		아세트나이트릴 (분)				t-아밀 알코올 (분)			
		2	5	10	15	2	5	10	15
1	5 mg	64.5	82.3	94.6	98.6	84.0	94.9	98.9	100.0
2	3 mg	65.7	83.6	96.0	98.9	68.0	89.4	94.7	98.6
3	1 mg	64.1	80.2	93.8	97.7	69.7	86.0	90.1	94.6

[0114] 상기 표 4에서 보는 바와 같이 사용한 염기의 양을 달리해도 반응 속도의 차이가 거의 없음을 알 수 있었다.

표 5

구분	K ₃ PO ₄	전구체의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	t-아밀 알코올
1	5 mg	98.0	95.1
2	3 mg	97.6	94.6
3	1 mg	98.0	96.0

[0116] 상기 표 5에서 보는 바와 같이 사용한 염기의 양을 달리해도 부반응 정도의 차이가 거의 없음을 알 수 있었다. 이는 넣어진 고체상태의 염기의 양에 상관없이 용액내의 염기 농도는 일정하게 유지됨을 알 수 있다.

[0117] <실시예 3>

[0118] 본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 고체 상태로 이용하는 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응에서 전구체의 양과 반응 속도 및 부반응 정도의 관계를 알아보기 위해 상기 실시예 1에서 사용한 염기중 인산 칼륨(3가)을 1 mg 사용하고 2-(3-메탄설포닐옥시프로폭시)나프탈렌 전구체를 5 mg, 3 mg, 1 mg으로 각각 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실험하였다. 실험 결과는 하기 표 6과 표 7에 각각 나타내었다.

표 6

구분	전구체	Radio-TLC 수율(%)							
		아세트나이트릴 (분)				t-아밀 알코올 (분)			
		2	5	10	15	2	5	10	15
1	5 mg	64.1	80.2	93.8	97.7	69.7	86.0	90.1	94.6
2	3 mg	48.3	68.8	82.0	87.2	41.0	83.1	96.2	100
3	1 mg	32.8	48.2	59.3	67.4	23.2	43.6	64.2	80.9

[0120] 상기 표 6의 구분 1은 상기 표 4의 구분 3과 동일하다.

[0121] 상기 표 6에서 보는 바와 같이 사용한 전구체의 양에 따라 반응 속도의 차이가 나타남을 알 수 있었다.

표 7

구분	전구체	전구체의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
1	5 mg	98.0	96.0
2	3 mg	97.2	93.1
3	1 mg	95.2	78.7

[0123] 상기 표 6의 구분 1은 상기 표 4의 구분 3과 동일하다.

[0124] 상기 표 6에서 보는 바와 같이 사용한 전구체의 양이 감소함에 따라 반응 후 남아 있는 전구체 2-1의 양이 조금씩 줄어듦을 알 수 있었다.

[0125] 상기 실시예 1-3에서 보는 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 1의 염기를 고체 상태로 이용하는 불균일상 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 반응은 기존의 용해성 염기를 사용하는 방법인 비교예 1-3과 비교했을 때 유사하거나 더 좋은 표지 수율을 보였으며, 용해성 염기로 인해 발생하는 다양한 부반응을 억제하는 효과가 있음을 확인하였다. 이러한 본 발명의 불균일상 친핵성 [¹⁸F]플루오르화 방법은 하기의 실시예 4-15를 통해 적용하였다.

[0126] <실시예 4> 5-(3-[¹⁸F]플루오로프로필)-2,3-다이메톡시-N-(N-알릴-2-(S)메틸-피롤리딘-2-일)메틸 벤즈아미드 ([¹⁸F]Fallypride, 2-1)의 제조

[0127] 싸이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 5-(3-*p*-톨루엔설포닐옥시프로필)-2,3-다이메톡시-N-(N-알릴-2-(S)메틸-피롤리딘-2-일)메틸 벤즈아미드 (**3-1**, 5.0 mg)를 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 7, 표 8과 도 5).

표 8

염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
		5	10	15
탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	55.5	61.1	66.2
	<i>t</i> -아밀 알코올	81.0	90.3	95.2

표 9

염기	전구체 3-1의 HPLC 면적비 (%)	
1	아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
탄산 칼륨 (1 mg)	94.8	90.5

[0130] <실시예 5> N-(3-[¹⁸F]플루오로프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4-아이오도페닐)트로판 ([¹⁸F]FP-CIT, 2-2)의 제

조

[0131] 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18} F]플루오라이드 ([^{18} O]H $_2$ O 수용액, 3 mCi)를 크로마팩스 (PS-HCO $_3$) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, N-(3-*p*-톨루엔설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4-아이오도페닐)트로판 (**3-2**, 4.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 10, 표 11과 도 6).

표 10

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
	탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	10.2	17.9	18.2
		<i>t</i> -아밀 알코올	94.8	96.4	96.7

표 11

1	염기	전구체 3-2 의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
	탄산 칼륨 (1 mg)	13.2	64.1

[0134] <실시예 6> 2-[^{18} F]플루오로에틸 8-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-다이하이드로-4*H*-이미다조[1,5-*a*][1,4]벤조다이아제핀-3-카르복실레이트 ([^{18} F]Flumazenil, 2-3)의 제조

[0135] 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18} F]플루오라이드 ([^{18} O]H $_2$ O 수용액, 3 mCi)를 크로마팩스 (PS-HCO $_3$) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 2-메탄설포닐옥시에틸 8-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-다이하이드로-4*H*-이미다조[1,5-*a*][1,4]벤조다이아제핀-3-카르복실레이트 (**3-3**, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 12, 표 13과 도 7).

표 12

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
	탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	5.3	6.0	14.0
		<i>t</i> -아밀 알코올	81.1	86.3	82.2

표 13

1	염기	전구체 3-3 의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
	탄산 칼륨 (1 mg)	78.0	80.3

[0138] <실시예 7> 4-[¹⁸F]플루오로벤즈알데하이드 ([¹⁸F]FBA)의 제조

[0139] 사이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 4-포밀-N,N-트리메틸아닐리늄 트리플루오로메탄설포네이트(3-4, 5.0 mg)를 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 다이메틸포름아미드 (0.5 mL)를 첨가한 다음 120℃에서 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였다 (표 14).

표 14

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
	탄산 칼륨 (1 mg)	다이메틸포름 아미드	76.7	86.3	89.3

[0141] <실시예 8> 2-[¹⁸F]플루오로-2-데옥시-D-글루코스 ([¹⁸F]FDG, 2-5)의 제조

[0142] 사이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 1,3,4,6-테트라-O-아세틸-2-O-트리플루오로메탄설포닐-β-D-만노피라노스 (3-5, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 t-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, t-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 15, 표 16과 도 8). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 15

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
	탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	32.0	50.8	51.9
		t-아밀 알코올	51.5	84.6	85.8

표 16

1	염기	전구체 3-5의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	t-아밀 알코올
	탄산 칼륨 (1 mg)	10.6	6.2

[0145] <실시예 9> 1-(3-[¹⁸F]플루오로-2-하이드록시프로필)-2-나이트로-1H-이미다졸 ([¹⁸F]FMISO, 2-6)의 제조

[0146] 사이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 1-(3-*p*-톨루엔설포닐옥시-2-O-테트라하이드로피라닐프로필)-2-나이트로-1H-이미다졸 (3-6, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고

체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 17, 표 18과 도 9). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 17

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
	인산칼륨 (3가, 1 mg)	아세트나이트릴	66.2	85.7	94.8
	탄산칼륨 (1 mg)	<i>t</i> -아밀 알코올	35.3	53.2	64.0

표 18

1	염기	전구체 3-6의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
	탄산 칼륨 (1 mg)	76.3	99.9

<실시예 10> *O*-(2-[¹⁸F]플루오로에틸)-L-타이로신 ([¹⁸F]FET, 2-7)의 제조

싸이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, *O*-(2-톨루엔설포닐에틸)-*N*-트리페닐메틸-L-타이로신-*t*-부틸 에스테르(3-7, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 19, 표 20과 도 10). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 19

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
	탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	87.44	91.46	91.05
		<i>t</i> -아밀 알코올	62.00	73.89	82.91

표 20

1	염기	전구체 3-7의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
	탄산 칼륨 (1 mg)	87.6	91.8

<실시예 11> 3-[¹⁸F]플루오로-L-티미딘 ([¹⁸F]FLT, 2-8)의 제조

싸이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 3-*N*-Boc-1-(2-디옥시-3-*O*-(4-나이트로벤젠설포닐)-

5-*O*-트리페닐메틸-β-D-일소푸라노실)티미딘 (**3-8**, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세토나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세토나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 21, 표 22과 도 11). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 21

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
탄산 칼륨 (1 mg)		아세토나이트릴	30.8	33.5	31.0
		<i>t</i> -아밀 알코올	83.7	89.8	93.2

표 22

1	염기	전구체 3-8 의 HPLC 면적비 (%)	
		아세토나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
탄산 칼륨 (1 mg)		82.6	60.5

<실시예 12> 2-[2-(N-모노메틸아미노)-피리딘-5-일]-6-(3-[¹⁸F]플루오로-2-(S)하이드록시프로폭시)벤조싸이아졸 ([¹⁸F]FC-119 (S), 2-9)의 제조

싸이클로트론으로부터 생산된 [¹⁸F]플루오라이드 ([¹⁸O]H₂O 수용액, 3 mCi)를 크로마팩스 (PS-HCO₃) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 2-[2-(N-BOC-N-모노메틸아미노)-피리딘-5-일]-6-[3-메탄설포닐옥시-2-(S)(테트라하이드로-2H-파이란-2-일옥시)프로필]벤조싸이아졸 (**3-9**, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세토나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세토나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다(표 23, 표 24와 도 12). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 23

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
탄산 칼륨 (1 mg)		아세토나이트릴	59.1	80.3	93.4
		<i>t</i> -아밀 알코올	43.1	57.7	73.7

표 24

1	염기	전구체 3-9 의 HPLC 면적비 (%)	
		아세토나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
탄산 칼륨 (1 mg)		98.3	99.8

<실시예 13> 4-(3-[¹⁸F]플루오로-(S)프로필)-L-글루타메이트 ([¹⁸F]FSPG, 2-10)의 제조

[0162] 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드 ([^{18}O]H $_2\text{O}$ 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO $_3$) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 4-(3-(*p*-나이트로벤젠설포닉시)-(S)프로필)-다이-*t*-부틸-N-BOC-L-글루타메이트 (**3-10**, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였다(표 25). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 25

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
탄산 칼륨 (1 mg)		아세트나이트릴	68.8	69.0	74.8
		<i>t</i> -아밀 알코올	83.6	88.5	90.4

[0164] <실시예 14> (E)-4-(4-(2-(2-(2-[^{18}F]플루오로에톡시)에톡시)에톡시)스티릴)페닐(메틸)아민 ([^{18}F]Florbetaben, 2-11)의 제조방법

[0165] 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드 ([^{18}O]H $_2\text{O}$ 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO $_3$) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, (E)-2-(2-(2-(4-(4-(*t*-부톡시카보닐(메틸)아미노)스티릴)페녹시)에톡시)에톡시)에틸 메탄설포네이트 (**3-11**, 5.0 mg)를 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 26, 표 27과 도 13). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 26

1	염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
			5	10	15
탄산 칼륨 (1 mg)		아세트나이트릴	39.2	63.8	76.0
		<i>t</i> -아밀 알코올	22.3	40.5	52.1

표 27

1	염기	전구체 3-11 의 HPLC 면적비 (%)	
		아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
	탄산 칼륨 (1 mg)	79.0	78.2

[0168] <실시예 15> 16- α -[^{18}F]플루오로-17- β -에스트라다이올 ([^{18}F]FES, 2-12) 제조

[0169] 싸이클로트론으로부터 생산된 [^{18}F]플루오라이드 ([^{18}O]H $_2\text{O}$ 수용액, 3 mCi)를 크로마픽스 (PS-HCO $_3$) 카트리지에 통과시켜 잡아둔 다음 테트라부틸암모늄 메탄설포네이트 (0.1 M 메탄올) 용액 (0.5 mL)으로 용출하였다. 질소 기체를 주사바늘을 통해 불어주며 100℃에서 건조시킨 다음, 3-*O*-메톡시메틸-16-17-*O*-설퍼릴-16-에피에스트리올

(**3-12**, 5.0 mg)을 반응 용기에 첨가한 후 화학식 1의 탄산 칼륨 (1 mg)을 고체 상태로 넣어주고 아세트나이트릴 (0.5 mL) 또는 *t*-아밀 알코올 (0.5 mL)을 첨가하였다. 아세트나이트릴 용매의 경우 100℃에서, *t*-아밀 알코올 용매의 경우 120℃에서 각각 15분간 반응하였다. 반응의 진행은 5분, 10분, 15분에서 Radio-TLC를 통해 확인하였으며, 남아있는 전구체와 생성된 부생성물은 고성능 액체크로마토그래피를 통해 확인하였다 (표 28, 표 29과 도 14). 추가적인 탈보호기화 반응은 본 발명의 명확성을 위해 수행하지 않았다.

표 28

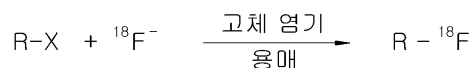
염기	용매	Radio-TLC 수율(%)		
		5	10	15
탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	79.4	82.4	85.2
	<i>t</i> -아밀 알코올	97.0	98.2	98.2

표 29

염기	전구체 3-12 의 HPLC 면적비 (%)	
탄산 칼륨 (1 mg)	아세트나이트릴	<i>t</i> -아밀 알코올
	66.8	65.6

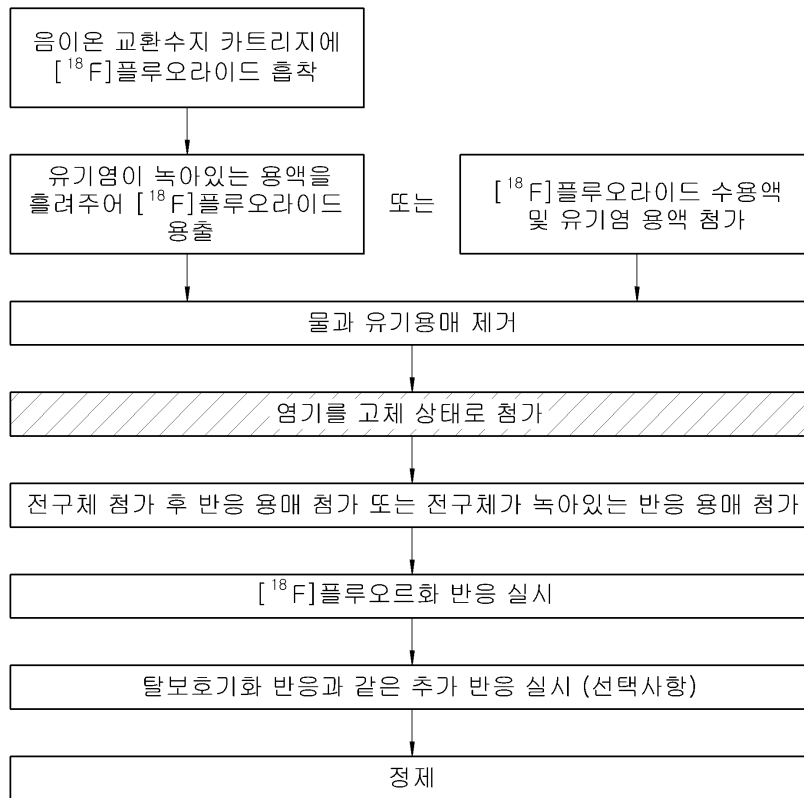
도면

도면1

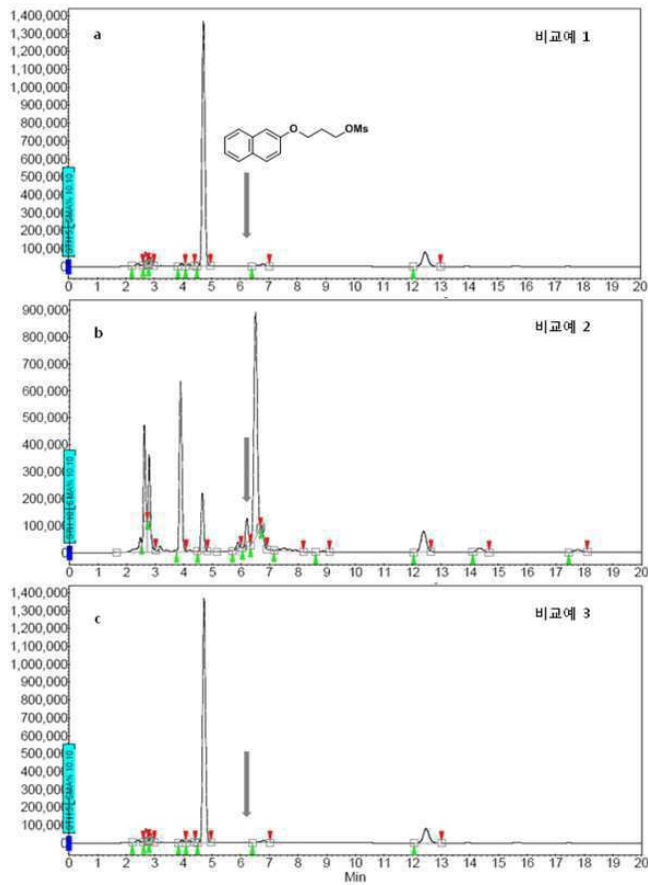


불균일상 친핵성 [${}^{18}F$]플루오르화 반응

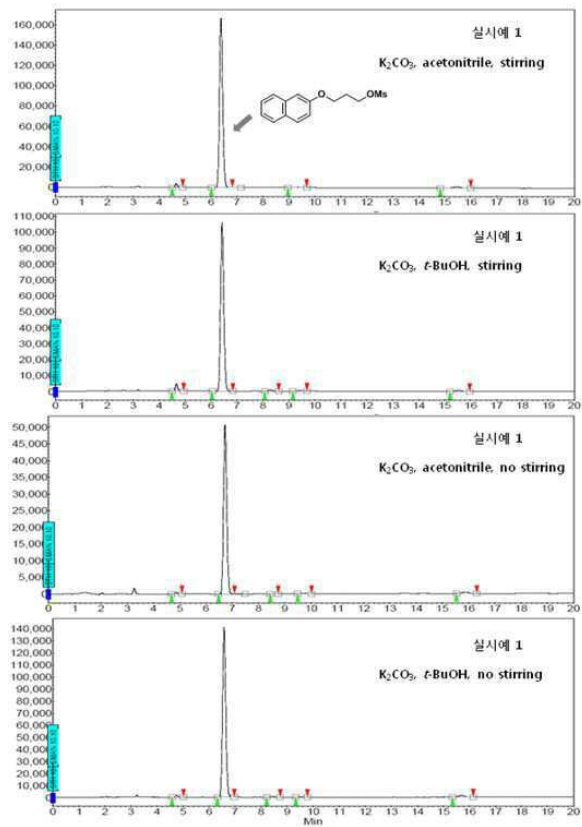
도면2



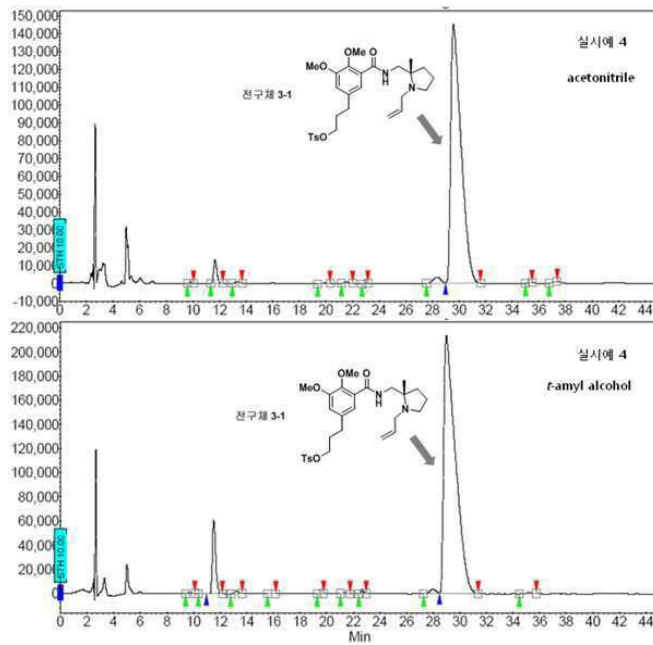
도면3



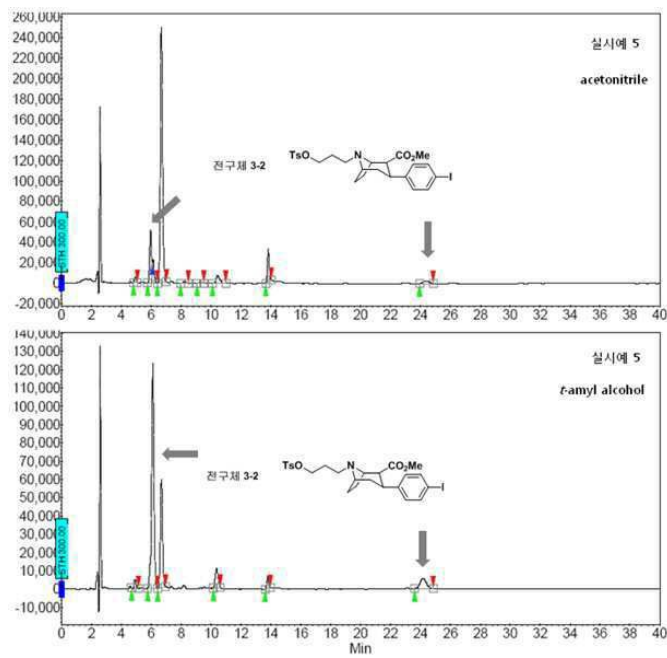
도면4



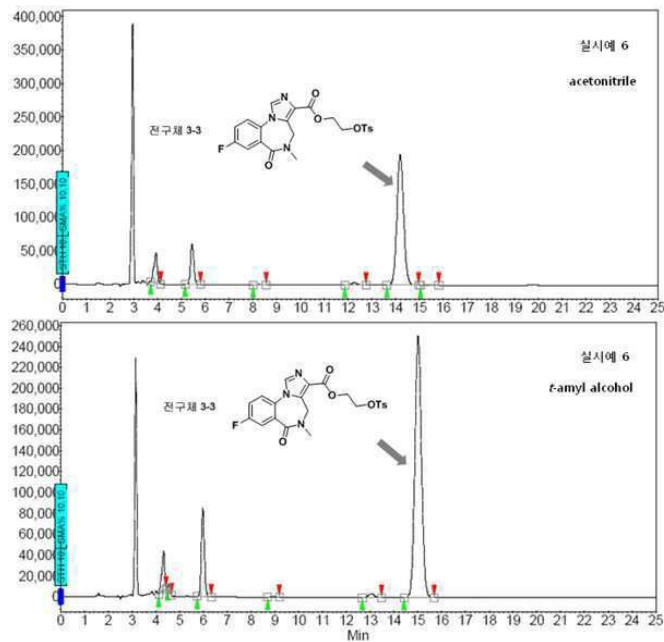
도면5



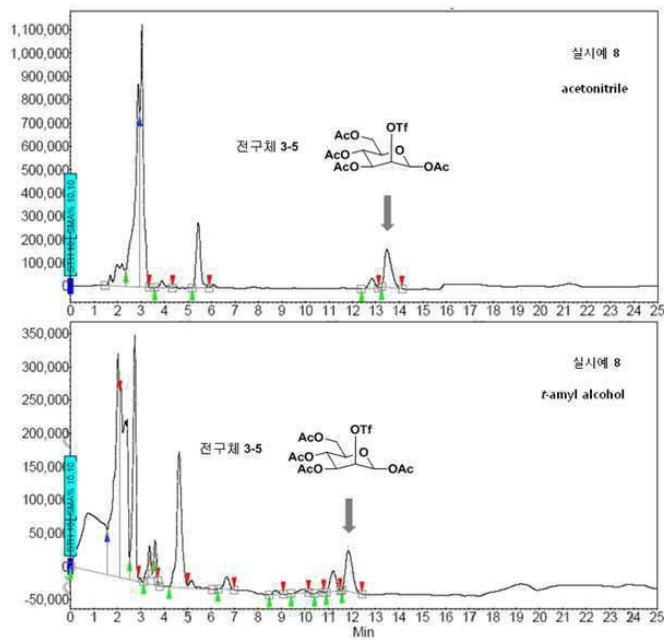
도면6



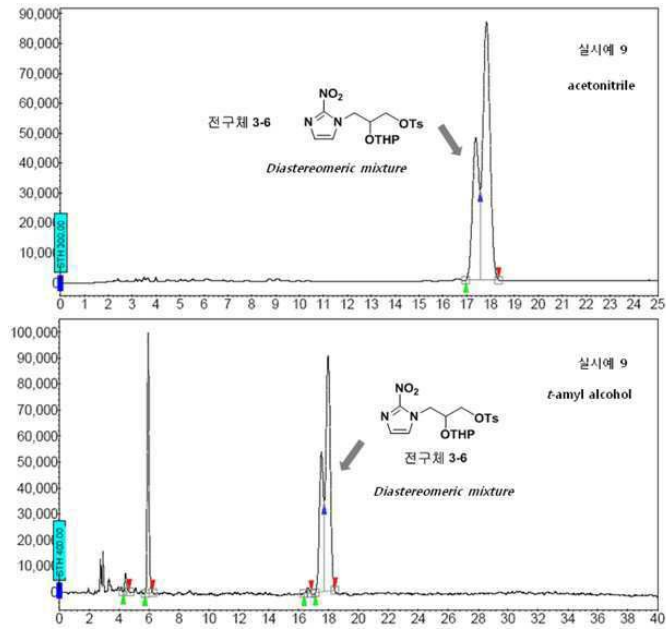
도면7



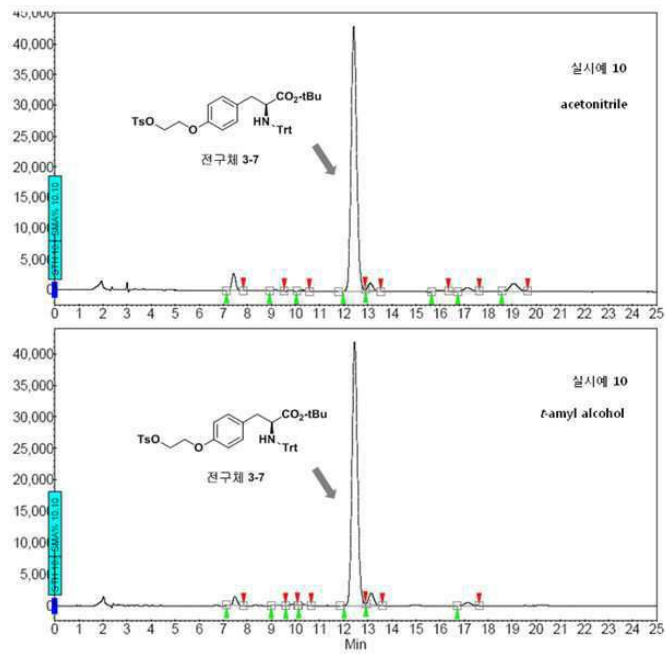
도면8



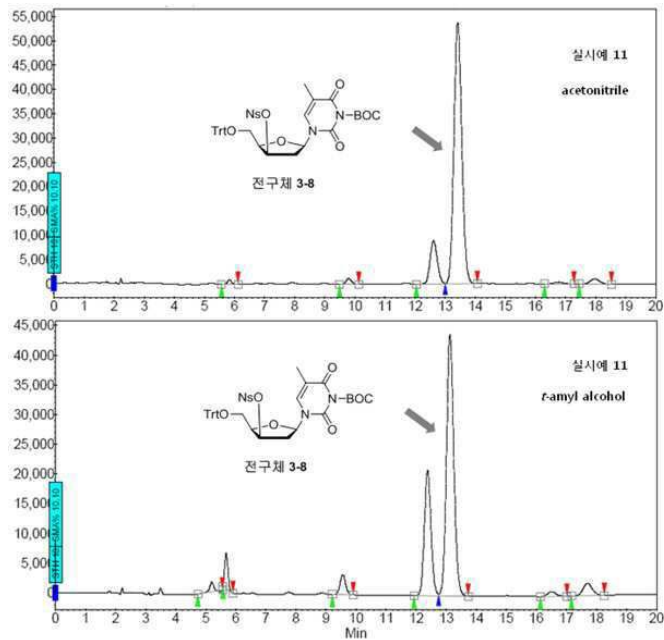
도면9



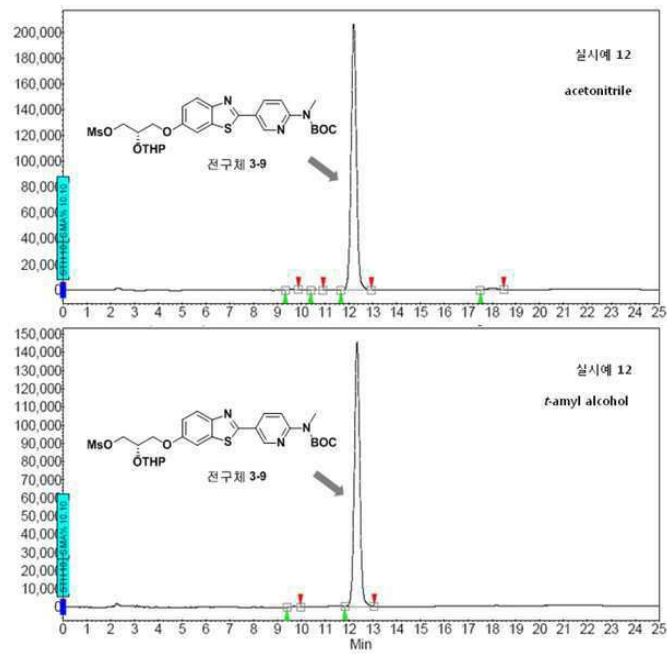
도면10



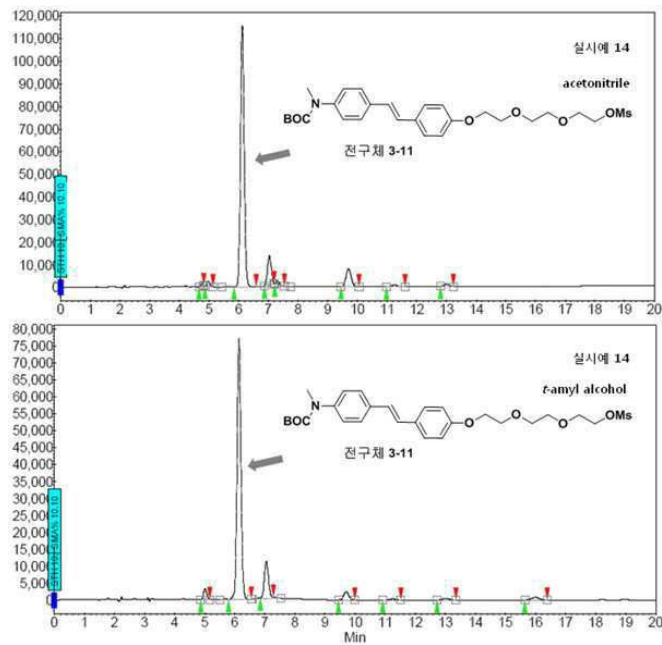
도면11



도면12



도면13



도면14

