

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 6월 29일 (29.06.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/111403 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 51/04 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/014832
- (22) 국제출원일: 2016년 12월 16일 (16.12.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0186610 2015년 12월 24일 (24.12.2015) KR
- (71) 출원인: (의료)길의료재단 (GIL MEDICAL CENTER) [KR/KR]; 21565 인천시 남동구 남동대로 774 번길 21, Incheon (KR). 가천대학교 산학협력단 (GACHON UNIVERSITY OF INDUSTRY-ACADEMIC CO-OPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 13120 경기도 성남시 수정구 성남대로 1342, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이상윤 (LEE, Sang Yoon); 21572 인천시 남동구 성말로 53 번길 55-5 104 동 501 호, Incheon (KR). 이학정 (LEE, Hak Jeong); 21553 인천시 남동구 구월로 78 6 동 302 호, Incheon (KR).
- (74) 대리인: 손민 (SON, Min); 06302 서울시 강남구 양재천로 163 6 층 한얼국제특허사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

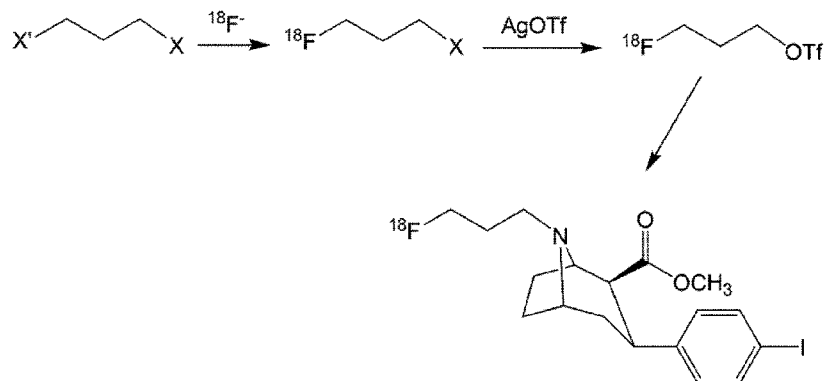
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING RADIOACTIVE COMPOUND CONTAINING FLUORINE-18 RADIOISOTOPE

(54) 발명의 명칭 : 불소-18 동위원소를 함유하는 방사성 화합물의 제조방법



(57) Abstract: The present inventions relates to a method for producing a radioactive compound containing [¹⁸F] and, particularly, discloses a method for producing a radioactive compound containing [¹⁸F], the method comprising: i) a step for making a [¹⁸F]fluoroalkyl compound into triflate by making the [¹⁸F]fluoroalkyl compound react with AgOTf; and ii) a step for making the compound made into triflate react with a radioactive compound precursor including NH, OH, or SH.

(57) 요약서: 본 발명은 [¹⁸F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법에 관한 것으로, 구체적으로 i) [¹⁸F]플루오로알킬 화합물을 AgOTf와 반응시켜 트리플레이트화하는 단계, 및 ii) 상기 트리플레이트화된 화합물을 NH, OH 또는 SH를 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시키는 단계를 포함하는, [¹⁸F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법을 개시하고 있습니다.

WO 2017/111403 A2

명세서

발명의 명칭: 불소-18 동위원소를 함유하는 방사성 화합물의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 [^{18}F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법에 관한 것으로, 구체적으로 i) [^{18}F]플루오로알킬 화합물을 AgOTf 와 반응시켜 트리플레이트화하는 단계, 및 ii) 상기 트리플레이트화된 화합물을 NH , OH 또는 SH 를 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시키는 단계를 포함하는, [^{18}F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법을 개시하고 있습니다.

[2]

배경기술

- [3] 방사성 동위원소는 방사선을 방출하면서 안정한 상태로 붕괴하는 동위원소로, 방사선의 투과과정에서 물질에 물리적 또는 화학적 작용을 주며, 또한 물질에 따라서 투과하거나 산란하는 등 작용이 다른 특성을 갖는다. 따라서, 이와 같은 방사성 동위원소의 특성을 이용하여 의학, 농학, 이학, 공학 등 다양한 분야에서 기초연구나 응용연구에 사용되고 있다. 또한, 방사성 동위원소는 이로부터 방출되는 방사선으로 인해 아주 미량으로 존재하더라도 쉽게 검출할 수 있어 특히, 물질의 이동을 추적하는데에 활용되고 있다.
- [4] 예를 들어, 최근 의학분야에서 각종 질병의 진단 및 기초연구에 널리 사용되는 양전자 방출 단층 촬영술(PET; Positron Emission Tomography)은, [^{11}C], [^{18}F] 등의 방사성 동위원소가 방출하는 양전자를 검출하는 기술이다. 예컨대, 특정 질병이 발병하였을 때 항진되는 대사 물질과 동일 또는 유사한 화합물을 상기 동위원소 중 어느 하나로 표지하거나, 특정 수용체에 결합하는 물질과 동일 또는 유사한 화합물을 상기 동위원소 중 어느 하나로 표지하는 방법으로 추적자(tracer)로서의 역할을 하는 방사성 의약품을 제조할 수 있다. 이와 같이 제조된 방사성 의약품을 체내에 투여한 후 전신을 스캔하여 양전자 분포를 검출 및 해석함으로써 유용한 정보를 획득할 수 있다.
- [5] PET와 같이 [^{18}F]이 방출하는 방사선을 검출하는 분야에 있어서, 질소, 산소 또는 황과 같은 친핵성 원소에 [^{18}F]플루오로알킬기가 부착된 방사성 화합물을 합성하기 위한 방법이 시도되어 왔다.
- [6] 예를 들어, 하기 선행문헌 1, 5 및 6에는, 반응성이 높은 이탈기를 갖는 알킬기가 친핵성 원소에 부착된, 방사성 화합물 전구체와 [^{18}F]을 직접 반응시키는 1단계 반응 합성법이 개시되어 있다(도 1). 1단계 합성법은 단일 반응만으로 구성되므로 반응이 용이하나, 최종 생성물의 방사화학적 수율 및 비방사능이 낮은 단점이 있다.
- [7] 또 다른 방법으로는, 별도의 알킬 화합물을 [^{18}F]로 표지하여 [^{18}F]플루오로알킬

화합물을 제조하여, 이를 방사성 화합물 전구체의 친핵적 원소 상에 도입하는 2단계 반응 합성법이 있다(도 2). 하기 선행문헌 2에는 3-브로모프로판올에서 3-브로모-1-[^{18}F]플루오로프로판올을 합성한 후, 이를 방사성 화합물 전구체인 nor- β -CIT와 반응시켜 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 선행문헌 3에는 1,3-디브로모프로판으로부터 3-브로모-1-[^{18}F]플루오로프로판올을 합성한 후, 이를 방사성 화합물 전구체인 nor- β -CFT와 반응시켜 [^{18}F] β -CFT-FP를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 선행문헌 4에는 알킬 전구체로부터 3-할로젠화 1-[^{18}F]플루오로프로판올을 합성한 후, 이를 nor- β -CIT와 반응시켜 [^{18}F] β -CFT-FP를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 그러나, 이들 2단계 반응 합성법은 2개의 독립적인 단계를 거치므로 합성시간이 길고 상기 1단계 반응 합성법에 비해 방사화학적 수율이 상대적으로 낮을 수 있다. 한편, 1단계 반응 합성법에서는 [^{18}F]에 의한 치환반응 및 제거반응이 경쟁적으로 일어나는데 비해, 2단계 반응 합성법에서는 제거반응이 거의 일어나지 않으므로, 일반적으로 비방사능은 2단계 반응 합성법이 1단계 반응 합성법에 비해 우수하다.

[8] [선행문헌]

[9] 1. Radiosynthesis of [^{18}F]

N-(3-fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropine and the first human study with positron emission tomography, Nucl. Med. Biol., 1996, 23(8): 999-1004.

[10] 2. 도파민 운반체 방사성 추적자

N-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropine의 합성, 대한핵의학회지, 1999, (33)3: 298-299.

[11] 3. Preparation of [^{18}F] β -CFT-FP and [^{11}C] β -CFT-FP, selective radioligands for visualisation of the dopamine transporter using positron emission tomography (PET), J. Labelled Cpd. Radiopharm., 2000, 43(12): 1235-1244.

[12] 4. Synthesis of N-(3-[^{18}F]

F]fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropine ([^{18}F]FP- β -CIT), J. Labelled Cpd. Radiopharm., 2006, 49(2): 77-89.

[13] 5. A new class of SN2 reaction catalyzed by protic solvents: Facile fluorination for isotopic of diagnostic molecules, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128(50): 16394-16397.

[14] 6. One-step high-radiochemical-yield synthesis of [^{18}F]FP-CIT using aprotic solvent system, Nucl. Med. Biol., 2007, 34(4): 345-351.

[15]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[16] 본 발명자들은 [^{18}F] 함유 방사성 화합물의 제조방법에 있어서, 종래 1단계 반응

합성법의 낮은 방사화학적 수율 및 비방사능의 단점 및 2단계 반응 합성법의 오랜 합성 시간 및 상대적으로 더 낮은 방사화학적 수율을 극복하고자 예의 연구 노력한 결과, 먼저 [^{18}F]플루오로알킬 화합물을 AgOTf로 트리플레이트화한 후, NH, OH 또는 SH를 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시키는 개선된 2단계 반응 합성법을 이용하여 높은 수율로 효율적으로 [^{18}F] 함유 방사성 화합물을 생산할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[17]

과제 해결 수단

[18] 본 발명의 하나의 목적은 화학식 $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{X}$ 의 화합물을 AgOTf와 반응시켜 화학식 $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OTf}$ 의 화합물을 형성하는 제1단계; 및 상기 화학식 $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OTf}$ 의 화합물을, NH, OH 및 SH 중 하나 이상의 기를 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시키는 제2단계를 포함하는, [^{18}F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[19] 본 발명의 다른 목적은 상기 방법으로 제조된 방사성 화합물을 유효성분으로 포함하는 양전자방출단층촬영용 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 효과

[20] 본 발명의 제조방법은 2단계 반응을 통해 진행되되, 반응성이 높은 이탈기를 갖는 알킬기가 전구체의 친핵성 원소에 결합되어 있어, 1단계 반응 합성법에 비해 보다 높은 비방사능을 갖는 종래 2단계 반응 합성법의 장점을 살리면서 방사화학적 수율을 향상시킬 수 있는 개량된 합성법이므로, 보다 효율적인 [^{18}F] 함유 방사성 의약품 생산에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[21] 도 1은 종래 1단계 반응 합성법에 의한 F-18 방사성 화합물의 제조예를 나타낸 도이다.

[22] 도 2는 종래 2단계 반응 합성법에 의한 F-18 방사성 화합물의 제조예를 나타낸 도이다.

[23] 도 3은 본 발명에 따른 F-18 방사성 화합물 제조방법의 일례를 나타낸 도이다.

[24] 도 4는 본 발명에 따른 F-18 방사성 화합물 제조방법을 개략적으로 나타낸 도이다.

[25] 도 5는 본 발명에 따른 제조방법을 수행하기 위한 연속반응 장치를 개략적으로 나타낸 도이다.

[26] 도 6은 본 발명에 따른 제조방법을 통해 수득한 [^{18}F]FP-CIT의 반응 직후 방사화학적 수율을 방사능 측정-TLC 장치로 분석한 결과를 나타낸 도이다.

[27]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[28] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 AgOTf와 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 형성하는 제1단계; 및

상기 화학식 3의 화합물을, NH, OH 및 SH 중 하나 이상의 기를 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시키는 제2단계를 포함하는, [^{18}F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[29] <화학식 2>

[30] $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{X}$

[31] <화학식 3>

[32] $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OTf}$

[33] 상기 식에서, n은 1 내지 6의 정수이고, X는 Cl, Br 또는 I이다.

[34] 바람직하게, 상기 제1단계에 앞서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 ^{18}F 로 치환하여 화학식 2의 화합물을 준비하는 단계를 더 포함하는 제조 방법일 수 있다:

[35] [화학식 1]

[36] $\text{X}'-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{X}$,

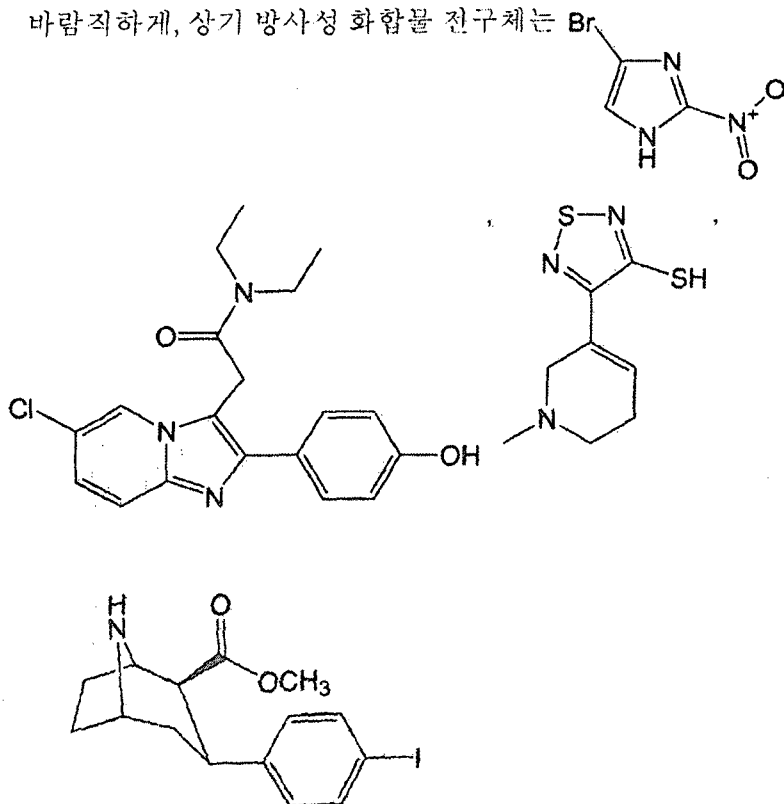
[37] 상기 식에서 X'은 OTs(tosylate), ONs(nosylate), OMs(mesylate), OTf(triflate), OBs(bosylate), Cl, Br 또는 I이다.

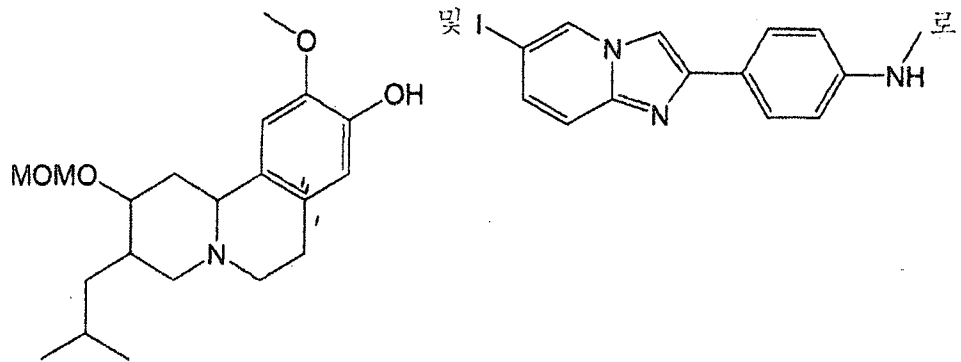
[38] 바람직하게, 상기 화학식 2의 화합물은 여과 필터를 통해 제공되는 것일 수 있다.

[39] 바람직하게, 상기 1단계는 화학식 2의 화합물과 AgOTf를 기화시켜 기체 상에서 반응시킴으로써 달성되는 제조 방법일 수 있다.

[40] 바람직하게, 상기 n은 2 내지 4의 정수일 수 있다.

[41] 바람직하게, 상기 방사성 화합물 전구체는



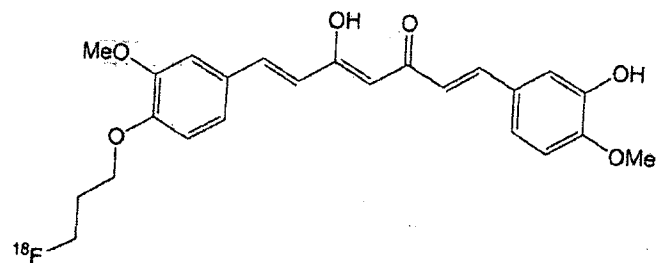
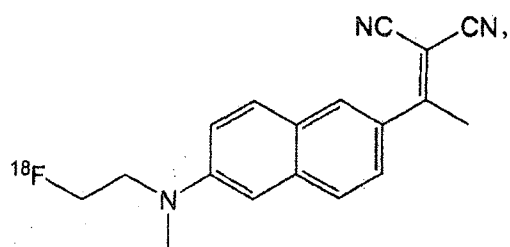
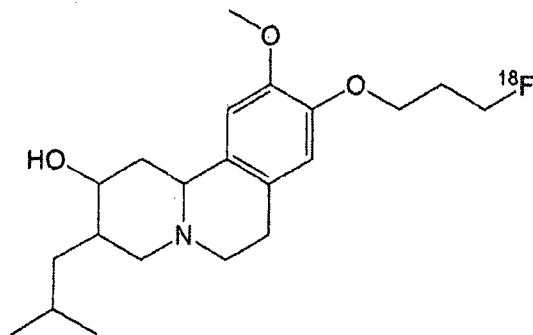
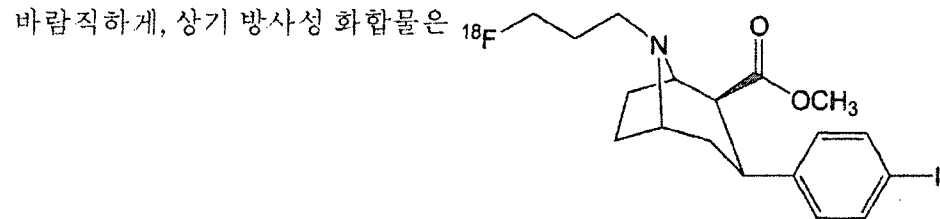


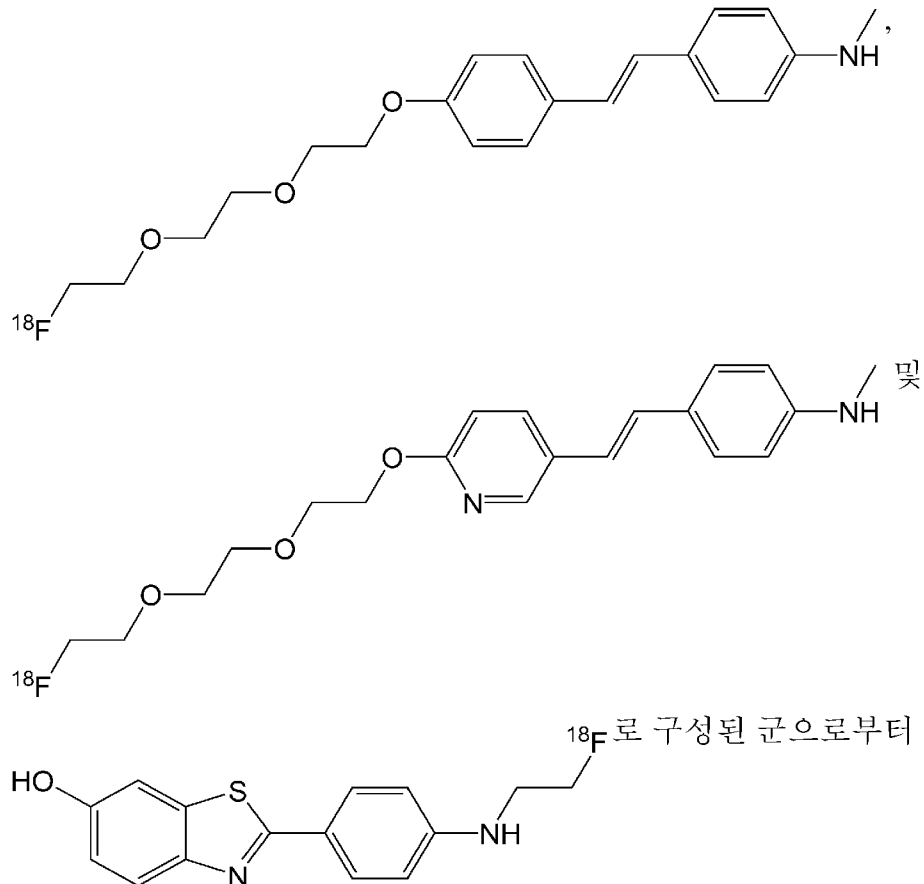
구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[42]

[43] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 본 발명에 따른 제조 방법으로 제조된 방사성 화합물을 유효성분으로 포함하는 양전자방출단층촬영용 조성물을 제공한다.

[44]





수 있다.

[45]

[46] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[47]

[48] 본 발명은 높은 비방사능을 나타내는 2단계 반응 합성법의 장점을 살리면서 방사화학적 수율을 높일 수 있는 개량된 합성법을 제시한다.

[49] 비제한적인 하나의 실시양태로서, [^{18}F]플루오로알킬 화합물을 AgOTf(silver triflate 또는 silver trifluoromethanesulfonate)로 트리플레이트화하여 [^{18}F]플루오로알킬 트리플레이트를 형성한 후, 이를 NH, OH 또는 SH를 작용기로 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시켜 [^{18}F]플루오로알킬화된 방사성 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방사성 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[50] 다른 하나의 비제한적인 실시양태로서, 하기 화학식 2의 화합물을 AgOTf와 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 형성하는 단계, 및 이전 단계로부터 수득한 화학식 3의 화합물을 NH, OH 또는 SH를 작용기로 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시켜 ^{18}F 동위원소를 함유하는 방사성 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방사성 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[51] 또 다른 하나의 비제한적인 실시양태로서, 하기 화학식 1의 화합물을 ^{18}F 동위원소로 치환하여 하기 화학식 2의 화합물을 형성하는 단계, 이전 단계로부터 수득한 화학식 2의 화합물을 AgOTf와 반응시켜 하기 화학식 3의

화합물을 형성하는 단계, 및 이전 단계로부터 수득한 화학식 3의 화합물을 NH, OH 또는 SH를 작용기로 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시켜 ^{18}F 동위원소를 함유하는 방사성 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방사성 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[52] [화학식 1]

[53] $\text{X}'\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-X}$

[54] [화학식 2]

[55] $^{18}\text{F}\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-X}$

[56] [화학식 3]

[57] $^{18}\text{F}\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-OTf}$

[58] 상기 식에서,

[59] n은 2 내지 6의 정수이고,

[60] X'은 OTs(tosylate), ONs, OMs(mesylate), OTf(triflate), OBs, Cl, Br 또는 I이며,

[61] X는 Cl, Br 또는 I이다.

[62]

[63] 도 4는 본 발명에 따른 방사성 화합물의 제조 방법의 일 실시양태를 순서도로 표현한 것이다. 도 5는 본 발명에 따른 방사성 화합물의 제조 방법의 일 실시양태를 수행할 수 있는 연속반응 장치의 모식도이다. 도 4 및 도 5를 참조하여 본 발명의 일 실시양태에 관해 개략적으로 설명한다.

[64] 먼저, ^{18}F 동위원소를 수득한다(도 5 좌측 하단 참조). 그리고 ^{18}F 동위원소를 [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체에 표지하여 [^{18}F]플루오로알킬 화합물을 얻는다. 이어서, [^{18}F]플루오로알킬 화합물을 트리플레이트화하여 [^{18}F]플루오로알킬 트리플레이트를 얻는다. 이와 같이 수득한 [^{18}F]플루오로알킬 트리플레이트를 방사성 화합물 전구체와 반응시켜 [^{18}F]플루오로알킬화된 방사성 화합물을 얻는다(이상, 도 5 좌측 상단 참조). 추가로 [^{18}F]플루오로알킬화된 방사성 화합물을 분리 및 정제하여 고순도의 방사성 화합물을 얻을 수 있다(이상, 도 5 우측 상단 참조). 필요에 따라, 상기 수득한 방사성 화합물은 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 희석제 등을 더 포함하여 약학적 조성물, 예컨대, 인체에 투여할 수 있는 주사 제형으로 제조할 수 있다(이상, 도 5 우측 하단 참조).

[65] ^{18}F 동위원소를 수득하는 방법은 아래와 같다.

[66] ^{18}F 동위원소는 싸이클로트론을 이용한 방법을 비롯하여, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 생산할 수 있다. 싸이클로트론을 이용할 경우 ^{18}F 동위원소를 수용액 상태로 수득할 수 있다. 이 수용액을, 예를 들어 QMA light 카트리지(Waters 사)에 통과시켜 ^{18}F 만을 흡착시킨 후, Kryptofix 2.2.2(K₂₂₂, Sigma-Aldrich 사)와 탄산수소칼륨이 용해된 아세트니트릴 용액으로 용출시키고, 상기 용출물로부터 수분 및 유기 용매를 증발시켜, ^{18}F 동위원소가 포함된 건조 혼합물로 수득할 수 있다.

[67] ^{18}F 동위원소를 [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체와 반응시켜 [^{18}F]플루오로알킬

화합물을 얻는 방법은 아래와 같다.

- [68] 본 발명에서 [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체는 ^{18}F 와 반응하여 [^{18}F]플루오로알킬 화합물을 형성할 수 있는 화합물을 의미할 수 있다. [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체는 적어도 하나의 ^{18}F 로 치환될 수 있는 이탈기를 포함하는 화합물일 수 있다. 상기 이탈기는 OTs(tosylate), ONs(nosylate), OMs(mesylate), OTf(triflate), OBs(bosylate), Cl, Br, I, SR_2 (R은 알킬), OH_2 , NH_3 , CH_3COO 등일 수 있다. 보다 바람직하게는 OTs, ONs, OMs, OTf, OBs, Cl, Br 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체는 후속 단계에서 OTf로 치환될 수 있는 작용기를 더 포함할 수 있다. OTf로 치환될 수 있는 작용기는 트리플레이트화에 적당한 작용기로서, 당업자가 통상적으로 선택할 수 있는 작용기 중 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되는 것을 아니다. [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체의 알킬 주쇄는 적어도 하나 이상의 탄소원자를 포함하는 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형일 수 있다.
- [69] 일례로, [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체는 하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물일 수 있다.
- [70] [화학식 1]
- [71] $\text{X}'\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-X}$
- [72] 상기 식에서, n은 1 이상의 정수, 예컨대, 1 내지 10의 정수일 수 있으며, 구체적으로는 2 내지 6의 정수, 보다 구체적으로는 2 내지 4의 정수, 보다 더 구체적으로는 2 또는 3일 수 있다. 상기 화학식 1의 알킬 주쇄($\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-}$)는 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형일 수 있고, 구체적으로는 직쇄형 또는 분지쇄형일 수 있으며, 보다 구체적으로는 직쇄형일 수 있다.
- [73] 상기 식에서, X'은 ^{18}F 로 치환될 수 있는 임의의 이탈기를 나타낸다. 상기 이탈기의 비제한적인 예는 OTs, ONs, OMs, OTf, OBs, Cl, Br, I, SR_2 (R은 알킬), OH_2 , NH_3 , CH_3COO 를 포함할 수 있다. 보다 구체적으로는, 상기 이탈기 X'은 OTs, ONs, OMs, OTf, OBs, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, X'은 알킬 주쇄의 어느 위치에도 부착될 수 있다.
- [74] 상기 식에서, X는 후속 단계에서 OTf로 치환될 수 있는 작용기를 나타낸다. OTf로 치환될 수 있는 작용기는 트리플레이트화에 적당한 작용기로서, 당업자가 통상적으로 선택할 수 있는 작용기 중 어느 하나일 수 있으나, 트리플레이트화 시약으로 AgOTf를 사용하는 경우 Cl, Br 또는 I인 것이 바람직할 수 있다. 상기 작용기 X는 알킬 주쇄의 어느 위치에도 부착될 수 있다.
- [75] [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체를 ^{18}F 로 표지하는 반응은 당업계에서 통상적으로 수행되는 조건 하에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 전술한 ^{18}F 함유 건조 혼합물을 [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체가 용해된 용액에 첨가하고 교반하면서 가열하여 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [76]

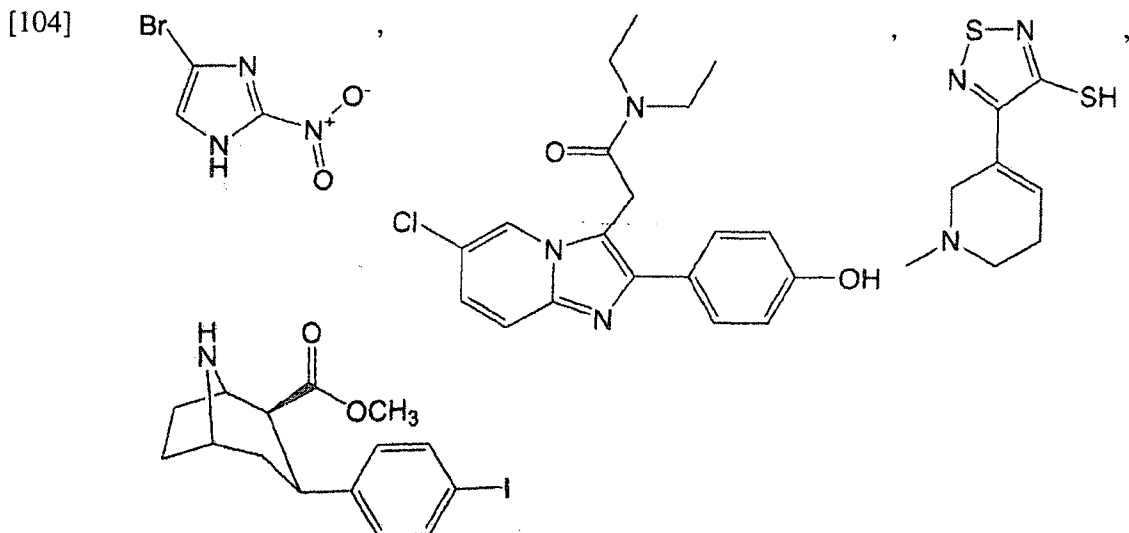
- [77] $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물 전구체를 트리플레이트화하여 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트를 제조하는 방법은 아래와 같다.
- [78] 본 발명에서 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물은 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트의 전구체가 되는 물질을 의미한다. $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물은 OTf로 치환될 수 있는 작용기를 포함할 수 있다. 전술한 바와 같이, OTf로 치환될 수 있는 작용기는 트리플레이트화에 적당한 것으로서, 당업자가 통상적으로 선택할 수 있는 작용기 중 어느 하나일 수 있으며, 필요에 따라 Cl, Br 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [79] 일례로, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다.
- [80] [화학식 2]
- [81] $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{X}$
- [82] 상기 식에서, n은 1 이상의 정수, 예컨대, 1 내지 10의 정수일 수 있으며, 구체적으로는 2 내지 6의 정수, 보다 구체적으로는 2 내지 4의 정수, 보다 더 구체적으로는 2 또는 3일 수 있다. 상기 화학식 1의 알킬 주쇄($-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$)는 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형일 수 있고, 구체적으로는 직쇄형 또는 분지쇄형일 수 있으며, 보다 구체적으로는 직쇄형일 수 있다.
- [83] 상기 식에서, X는 후속 단계에서 OTf로 치환될 수 있는 작용기를 나타낸다. OTf로 치환될 수 있는 작용기는 트리플레이트화에 적당한 작용기로서, 당업자가 통상적으로 선택할 수 있는 작용기 중 어느 하나일 수 있으나, 트리플레이트화 시약으로 AgOTf를 사용하는 경우 Cl, Br 또는 I인 것이 바람직할 수 있다. 상기 작용기 X는 알킬 주쇄의 어느 위치에도 부착될 수 있다.
- [84] 본 발명에 있어서, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트는 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물의 일부가 OTf로 치환된 물질일 수 있다. 일례로, $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트는 사익 화학식 2로 표시되는 화합물의 작용기 X가 OTf로 치환된 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다.
- [85] [화학식 3]
- [86] $^{18}\text{F}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OTf}$
- [87] 상기 식에서, n 및 주쇄의 형태는 화학식 2에 정의된 바와 같다.
- [88]
- [89] $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물의 트리플레이트화에 이용하는 시약은, 공지의 트리플레이트염일 수 있고, 구체적으로는 리튬, 나트륨, 주석, 알루미늄, 구리, 에르븀, 유로퓸, 암모늄, 바륨, 칼슘, 세슘, 루테튬, 마그네슘, 네오디뮴, 포타슘, 사마륨, 홀름, 인듐, 테르븀, 툴륨, 이트륨, 스칸듐, 아연 또는 은의 트리플레이트염일 수 있다. 보다 구체적으로는 AgOTf일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [90] AgOTf는 AgOTf 가열관에서 기화된 형태로 반응에 이용될 수 있다. 예컨대, 도관 내에 AgOTf를 충전한 후 가열하여 사용할 수 있다. 이때 사용되는 도관은

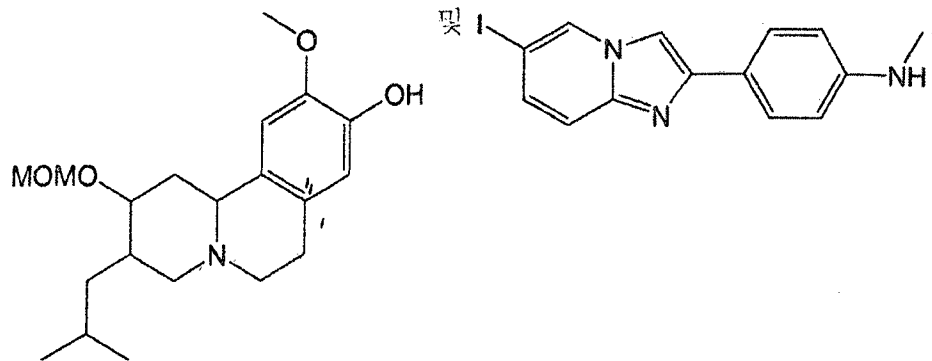
적당한 길이와 내경을 가진 석영 또는 파일렉스 재질일 수 있다. AgOTf는 시료용 모래, 예를 들어 Sea sand와 고르게 혼합한 혼합물의 형태로 사용될 수 있다. 상기 혼합물을 도관 내부에 위치시키고, 필요에 따라 혼합물의 양쪽을 유리솜으로 막아서 도관 내부로 기체가 통과될 때 트리플레이트화 시약이 흐르지 않도록 할 수 있다. 트리플레이트화 시약이 충전된 부위를 고르게 가열할 수 있는 관 가열기는 가열선 등을 이용하여 제작할 수 있다. AgOTf 가열관의 가열온도는 AgOTf의 녹는점(약 365 내지 367°C) 이하인 것이 바람직하다.

- [91] 고온의 AgOTf 가열관 내에서 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물은 AgOTf와 반응하기 전에 기체상으로 존재할 수도 있고, 또는 액체상으로 존재할 수도 있다. $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물이 기체상으로 존재하는 것은 AgOTf 가열관 내에 기체인 상태로 유입되었기 때문일 수도 있고, 또는 액체인 상태로 유입되었으나 AgOTf 가열관의 높은 온도로 인해 기체화되었기 때문일 수도 있다. $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물이 액체상으로 존재하는 것은 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물을 AgOTf 가열관 내에 액체상태로 유입시켰기 때문일 수도 있고, 기체상태로 유입되었으나 AgOTf 가열관의 온도가 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물의 끓는점보다 낮아 응결되었기 때문일 수도 있다.
- [92] 본 발명의 일 실시양태는, 반응용기에서 화학식 1의 화합물을 ^{18}F 동위원소로 치환하여 화학식 2의 화합물을 형성하고, 반응용기를 가열하여 화학식 2의 화합물을 증발시킨 후, 증발된 화학식 2의 화합물을 AgOTf 가열관 내에서 트리플레이트화하여 화학식 3의 화합물을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [93] 화학식 1 내지 3 및 이들의 치환기는 전술한 바와 같다.
- [94]
- [95] 반응용기에서 상기 화학식 1의 화합물을 ^{18}F 과 반응시켜 화학식 2의 화합물을 형성하면, 반응용기 내에는 화학식 2의 화합물뿐만 아니라 미반응된 화학식 1의 화합물도 존재한다. 반응용기를 가열하면 화학식 2의 화합물이 증발하여 기체화된다. 화학식 1의 화합물은 화학식 2의 화합물에 비해 분자량이 크기 때문에 일반적으로 화학식 2의 화합물에 비해 잘 증발되지 않는다. 가열온도는 화학식 2의 화합물의 끓는점 이상이고 화학식 1의 화합물의 끓는점 이하가 되도록 할 수 있다. 해당 온도 범위에서 화학식 2의 화합물은 활발히 기체화되지만 화학식 1의 화합물은 그렇지 않다. 기체화된 화학식 2의 화합물은 기체상으로 AgOTf 가열관 내까지 운반될 수 있다. 또는 운반통로에서 액화되었다가 AgOTf 가열관 내에서 다시 기체상으로 전환될 수도 있다. AgOTf 가열관 내에서, 기체상의 화학식 2의 화합물은 트리플레이트화되어 화학식 3의 화합물로 전환된다. 전술한 이유로, 미반응물(예컨대, 화학식 1의 화합물)은 AgOTf 가열관 내에 거의 유입되지 않으므로, 불순물의 생성이 최소화될 수 있다.
- [96] 예컨대, n 이 1인 경우에는, 화학식 2의 화합물을 가열하여 기체화하더라도, AgOTf 가열관 내에 상당량의 미반응물이 함께 유입될 가능성이 있다. $\text{Br-CH}_2\text{-Br}$ 에서 $^{18}\text{F-CH}_2\text{-Br}$ 을 거쳐 $^{18}\text{F-CH}_2\text{-OTf}$ 을 제조하는 연속공정을 예로 들면, Br-CH

$_2\text{-Br}$ 을 ^{18}F 로 치환시킬 경우 $^{18}\text{F-CH}_2\text{-Br}$ 뿐만 아니라, 미반응 $\text{Br-CH}_2\text{-Br}$ 도 반응용기에 잔류할 수 있다. 반응용기를 가열하여 기체화할 경우, 분자량이 낮아 기체상 내에 휘발성을 갖는 $\text{Br-CH}_2\text{-Br}$ 가 혼입되는 것을 피하기 어렵다. 따라서, AgOTf 가열관 내에서 $^{18}\text{F-CH}_2\text{-OTf}$ 이외의 불순물이 상당량으로 형성될 수 있다. 미반응 화합물인 $\text{Br-CH}_2\text{-Br}$ 이 AgOTf 가열관 내에 유입되는 것을 방지하려면, AgOTf 가열관에 기체상을 도입하기 전에 별도의 여과 및/또는 정제 장치를 설치해야 하는 번거로움이 있다.

- [97] 한편, n 이 6보다 큰 경우에는, 화학식 2의 화합물의 분자량이 크고 끓는점이 상당히 높기 때문에 화학식 2의 화합물을 기체화하기 어려울 수 있다.
- [98] AgOTf 가열관의 가열 온도는 화학식 2의 화합물이 AgOTf 와 반응하기 전에 기체상으로 유지될 수 있는 온도 이상일 수 있다. 예를 들어, n 이 2 내지 6의 정수인 경우, AgOTf 가열관은 약 150 내지 약 250 °C로 가열될 수 있다.
- [99] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 필요한 경우 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 화합물을 AgOTf 가열관에 도입하기 전에 여과 필터를 통과시켜 미반응물 및 기타 불순물을 제거할 수도 있다. 필터로는 미반응물 및 불순물 성분을 흡착할 수 있는 것이면 당업계에 공지된 것 중 적절한 것을 사용할 수 있다. 예를 들어 Silica gel 카트리지를 이용할 수 있다.
- [100]
- [101] $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트를 방사성 화합물의 전구체와 반응시켜 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬화된 방사성 화합물을 제조하는 공정은 아래와 같다.
- [102] 본 발명의 방사성 화합물 전구체는 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트에 의해 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬화될 수 있는 반응기를 적어도 하나 이상 가지고 있는 화합물일 수 있으며, 상기 반응기는 서로 독립적으로, NH , OH 또는 SH 일 수 있다.
- [103] 당업자는 특별한 어려움 없이, 공지의 화합물 중 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬 트리플레이트에 의해 $[^{18}\text{F}]$ 플루오로알킬화될 수 있는 반응기를 가진 화합물을 선택하여 사용할 수 있다. 본 개시의 방법에 적용할 수 있는 방사성 화합물 전구체의 비제한적인 예는 다음의 화합물들을 포함한다:

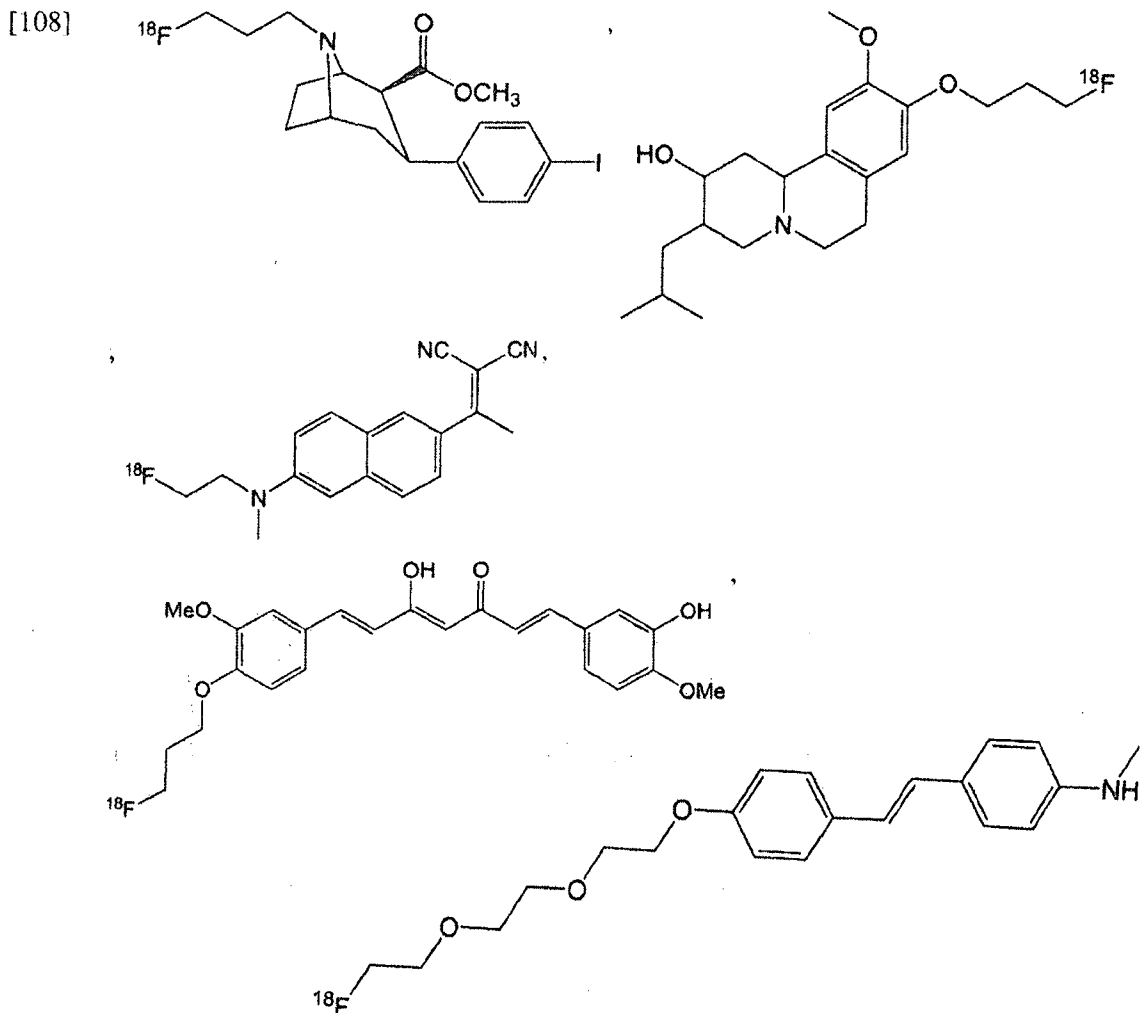


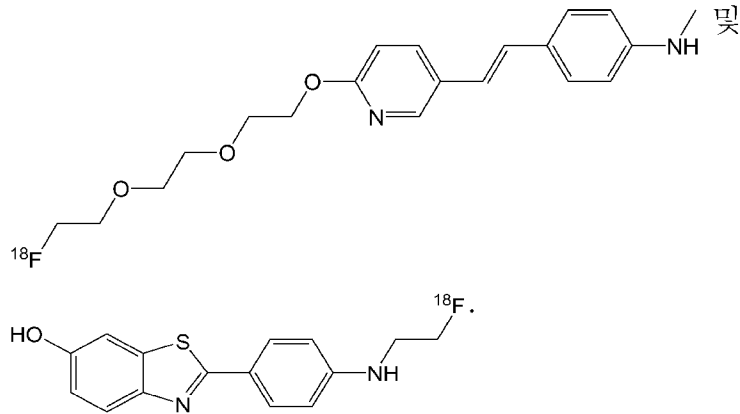


[105] 상기 화합물들은 상용화된 것을 구입하여 사용하거나, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 합성할 수 있다.

[106]

[107] 나아가, 상기 본 발명에 따른 제조 방법으로 합성된 방사성 화합물은 양전자방출단층촬영용(PET) 조성물로 사용될 수 있다. 상기 PET 조성물에 유효성분으로 사용될 수 있는, 본 발명에 따른 제조 방법을 합성된 화합물의 비제한적인 예는 다음의 화합물들을 포함한다:





[109] 이상 도시된 화합물들은 본 개시에 이용될 수 있는 방사성 화합물 전구체의 일부 또는 본 개시의 방법에 따라 제조될 수 있는 방사성 화합물의 일부를 단지 예시하기 위한 것이며, 어떠한 식으로든 본 개시에 따른 제조 방법의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[110]

[111] 본 발명의 [^{18}F]플루오로알킬 트리플레이트는 반응성이 매우 높은, 따라서 질소, 산소 또는 황과 용이하게 결합가능한, 이탈기를 가지고 있기 때문에, 거의 대부분의 합성에서 염기 시약을 사용하지 않더라도 상온에서 짧은 시간에 방사성 화합물의 전구체와 반응할 수 있다. 예를 들어, AgOTf 가열관의 한쪽 끝에 방사성 화합물 전구체를 포함한 반응 용기를 배치하고, [^{18}F]플루오로알킬 트리플레이트의 기체상이 액체상으로 포집되도록 상기 반응용기를 얼음물에 담가두면, 방사성 화합물 전구체와 [^{18}F]플루오로알킬 트리플레이트가 반응용기에서 반응하여 방사성 화합물을 형성할 수 있다.

[112]

[113] 필요한 경우, 본 발명의 제조 방법에 따라 얻어진 방사성 화합물에 대해 추가의 반응을 수행하여 목적하는 최종 생성물을 얻을 수도 있다.

[114] 필요한 경우, 본 발명의 제조 방법을 이용하여 얻어진 방사성 화합물 또는 최종 생성물을 분리 및 정제하여 고순도의 화합물을 수득할 수 있다. 분리 및 정제에는 HPLC를 비롯하여, 당업계에 공지된 방법 중 적당한 것을 적용할 수 있다.

[115]

[116] 필요한 경우, 본 발명의 제조 방법에 따라 제조된 방사성 화합물 또는 최종 생성물은 부형제, 희석제 등을 추가로 포함하여 사람 또는 동물에게 투여할 수 있는 주사액으로 제형화함으로써, PET를 비롯한 질병 진단 기술에 응용할 수 있다.

[117]

[118] 본 발명의 제조 방법에 의하면, 방사성 화합물을 높은 방사화학적 수율로 생산할 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물을 화학식 2의 화합물로 전환하는데, 공지의 방법을 이용하여 최대 80% 정도까지의 방사화학적 수율을 달성할 수

있다. 또한, 화학식 2의 화합물을 AgOTf와 반응시켜 화학식 3의 화합물을 형성하는데 있어, 할로젠(Cl, Br 또는 I)과 Ag⁺가 결합하려는 경향이 크므로, 화학식 3의 화합물을 높은 방사화학적 수율로 얻을 수 있다. 특히 AgOTf 가열관을 이용한 반응에 의해 100%에 가까운 방사화학적 수율을 달성할 수 있다. 화학식 3의 화합물을 NH, OH 또는 SH를 포함한 방사성 화합물 전구체와 반응시킬 경우, 반응성이 큰 이탈기인 OTf를 포함하는 화합물을 이용하므로 대략 95% 이상의 방사화학적 반응 수율을 달성할 수 있다. 따라서, 화학식 1의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 거쳐 화학식 3의 화합물을 형성한 후 이를 방사성 화합물 전구체와 반응시켜 방사성 화합물을 제조하는 연속 공정에 있어서, 총 수율에 약간의 소실을 적용하여 계산하여도 대략 70% 안팎의 방사화학적 기대 수율이 도출된다. 이는, 기존에 알려진 최대 방사화학적 수율(~50%)을 초과하는 값이다.

- [119] 본 발명의 제조 방법은 2단계 반응 합성법이므로, 1단계 반응 합성법에 비해 상대적으로 높은 비방사능을 달성할 수 있다.
- [120] 본 발명의 제조 방법은 2단계 반응 합성법임에도 불구하고 짧은 시간 이내에 수행될 수 있다. 이는 화학식 2의 화합물이 화학식 3의 화합물로 매우 빠르게 전환될 수 있다는 것에 기인한다. 또한, 본 발명의 제조방법은 합성된 방사성 화합물의 분리 및 정제 과정에도 매우 유리하다. 기존의 다른 합성법은 염기를 포함한 고온 반응이기 때문에 부산물이 많아서 분리, 정제 시에 어려움이 있지만, 본 개시의 방법은 전구체와 유기 용매만을 사용하고 상온에서 반응시킬 수 있으므로 목적 화합물을 쉽게 분리 및/또는 정제할 수 있다. 따라서, 본 개시의 제조 방법은 1단계 반응 합성법과 대등한 정도의 합성 시간을 달성할 수 있다.
- [121] 따라서, 본 발명의 제조 방법을 이용하면 고품질의 방사성 화합물을 단시간 내에 대량으로 제조하는 것이 가능하다.

[122]

발명의 실시를 위한 형태

- [123] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[124]

[125] 실시예 1: 3-브로모프로필 1-(4-메틸벤젠)술포네이트의 합성

[126]

- [127] 0°C에서 피리딘(5 ml) 중의 3-브로모-1-프로판올(1 g, 7.195 mmol)의 용액에 TsCl(p-toluenesulfonyl chloride, 1.646 g, 8.634 mmol)을 적가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 에테르(5 ml)를 첨가하여 반응을 0°C에서 소강시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 추출하고, 유기층은 MgSO₄를 이용하여 건조하고 여과시켜 감압 하에서 증발시켰다. 조생성물(crude product)을 실리카겔

컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc=4:1)로 정제하여 무색 오일인 3-브로모프로필 1-(4-메틸벤젠)술포네이트를 수득하였다(1.8 g, 85%)

[128]

[129] 실시예 2: 불소-18 동위원소 준비

[130]

[131] 싸이클로트론으로부터 획득한 불소-18 동위원소의 수용액을 QMA light(Waters 사) 카트리지에 통과시켜 불소-18을 선택적으로 흡착시킨 후, Kryptofix 2.2.2(K₂₂₂; Sigma Aldrich 사) 5 mg과 KHCO₃ 0.73 mg을 용해시킨 아세토니트릴(물 200 μ l 포함) 용액으로 용출시켰다. 용출된 동위원소 용액을 적절한 유리 용기에 담아 100°C로 가열하여 Ar 기체를 이용하여 천천히 증발시키고, 아세토니트릴 100 내지 300 μ l를 2 내지 3회 추가하여 수분 및 유기용매를 모두 증발시켰다.

[132]

[133] 실시예 3: 1-브로모-3-[¹⁸F]플루오로프로판의 합성

[134]

[135] 상기 실시예 1로부터 수득한 3-브로모프로필 1-(4-메틸벤젠)술포네이트 30 μ l를 용해시킨 아세토니트릴 200 μ l 용액을 상기 실시예 2로부터 수득한 건조 혼합물에 추가하고 120°C에서 20분 동안 가열하여 1-브로모-3-[¹⁸F]플루오로프로판을 합성하였다. 방사성 측정-TLC 장치로 생성물의 존재를 확인하였다.

[136]

[137] 실시예 4: 1-[¹⁸F]플루오로-3-트리플레이트의 합성

[138]

[139] 상기 실시예 3에 따라 합성된 1-브로모-3-[¹⁸F]플루오로프로판을 포함하는 반응용기에 Ar 기체를 흘려주면서 140°C로 가열하고, 기체화된 화합물을 200°C로 가열된 AgOTf 가열관에 통과시켰다. 이때, Ar 기체의 유속은 10 내지 30 ml/min으로 유지하였다.

[140]

[141] 실시예 5:[¹⁸F]FP-CIT의 합성

[142]

[143] [¹⁸F]FP-CIT의 전구체인 nor- β -CIT(ABX GmbH 사) 0.1 mg을 2-부타논 50 μ l에 용해시켜 넣은 반응용기를 AgOTf 가열관의 한쪽 끝에 배치하고, 상기 실시예 4로부터 생성된 1-[¹⁸F]플루오로-3-트리플레이트가 용액에 포집될 수 있도록 얼음물에 담가두었다. 포집이 끝나면 반응용기에 아세토니트릴/암모늄 포르메이트 완충액(50 mM)(50/50, 2 ml)을 추가하여 희석시킨 후, prep-HPLC를 이용하여 [¹⁸F]FP-CIT를 분리하였다. 분리조건은 아세토니트릴/Et₃N/H₂O(57.5/0.2/42.5) 혼합용액을 이용하여 4 ml/min 속도로 분리하고, UV 254 nm 파장에서 검출하였으며, 용출시간은 44 내지 48분이었다. 분리 정제에 앞서 방사능 측정-TLC 장치를 이용하여 합성된 [¹⁸F]FP-CIT에 대한 데이터를

측정하고 이를 도 6에 나타내었다.

[144]

[145] 이상, 본 발명의 내용을 특정 실시예를 참조하여 상세히 기재하였으나, 당업자라면 본 발명의 취지를 벗어나지 않는 범위 내에서 변형이 가능하다는 점을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 본 발명의 제조방법은 반응에 사용되는 [^{18}F]플루오로알킬 화합물 전구체의 유형 및/또는 방사성 화합물 전구체의 유형 등을 적절히 선택함으로써, 다른 구조의 방사성 화합물을 합성하는 데에 적용할 수 있다.

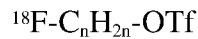
청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 2의 화합물을 AgOTf와 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 형성하는 제1단계; 및
 상기 화학식 3의 화합물을, NH, OH 및 SH 중 하나 이상의 기를 포함하는 방사성 화합물 전구체와 반응시키는 제2단계를 포함하는, [^{18}F] 함유 방사성 화합물의 제조 방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서, n은 1 내지 6의 정수이고, X는 Cl, Br 또는 I이다.

- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 상기 제1단계에 앞서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 ^{18}F 로 치환하여 화학식 2의 화합물을 준비하는 단계를 더 포함하는 것인 제조 방법:

[화학식 1]



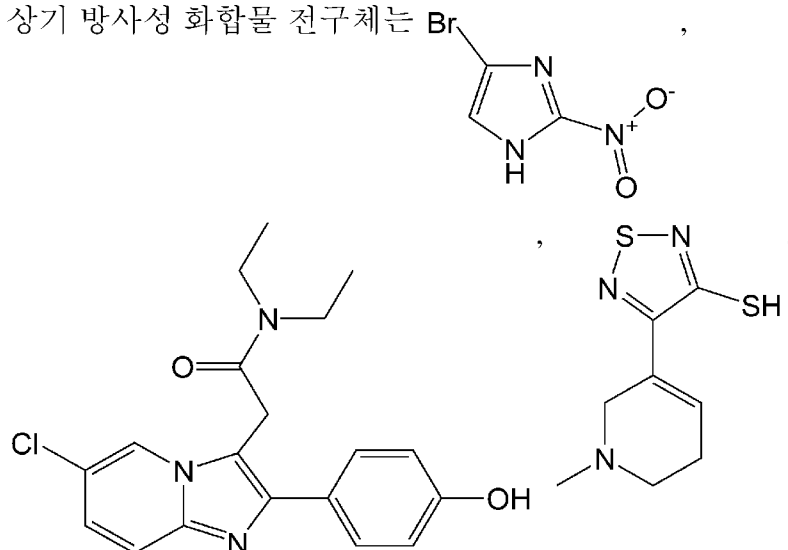
상기 식에서 X'은 OTs(tosylate), ONs(nosylate), OMs(mesylate), OTf(triflate), OBs(bosylate), Cl, Br 또는 I이다.

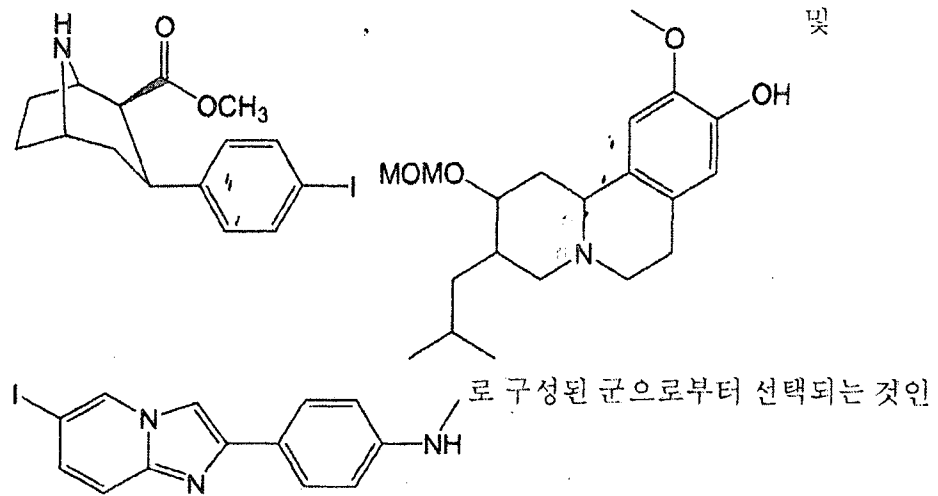
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
 상기 화학식 2의 화합물은 여과 필터를 통해 제공되는 것인 제조 방법.

- [청구항 4] 제1항에 있어서,
 제1단계는 화학식 2의 화합물과 AgOTf를 기화시켜 기체 상에서 반응시킴으로써 달성되는 것인 제조 방법.

- [청구항 5] 제1항에 있어서,
 상기 n은 2 내지 4의 정수인 것인 제조 방법.

- [청구항 6] 제1항에 있어서,
 상기 방사성 화합물 전구체는

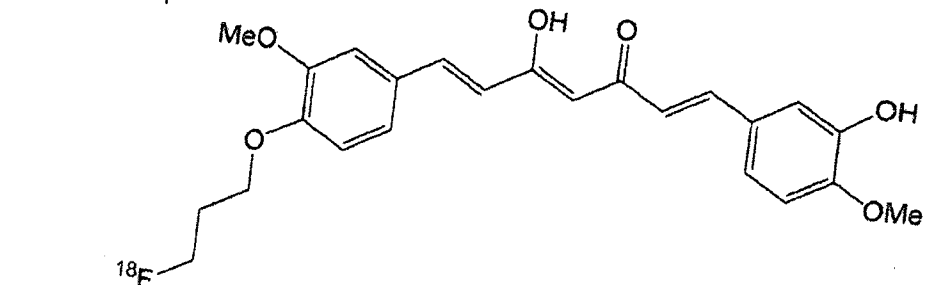
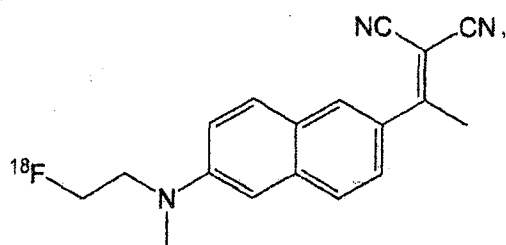
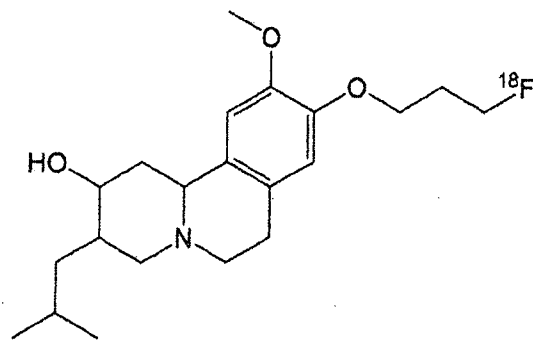
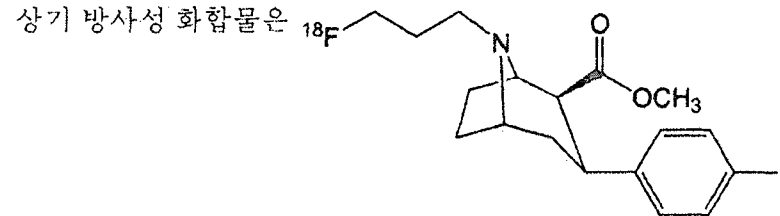


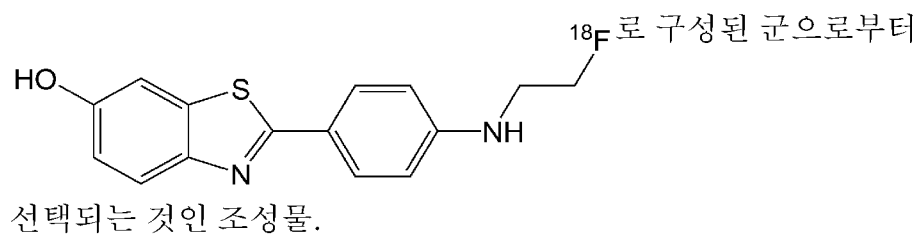
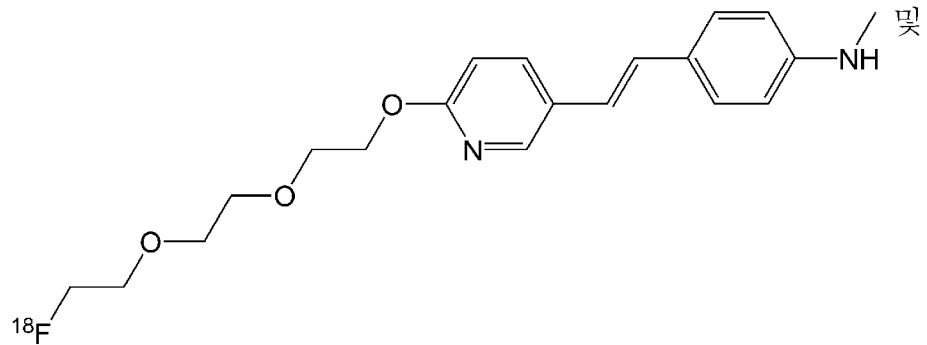
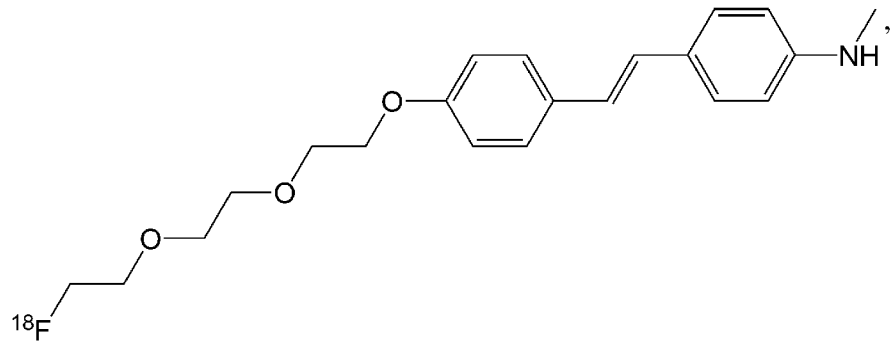


제조 방법.

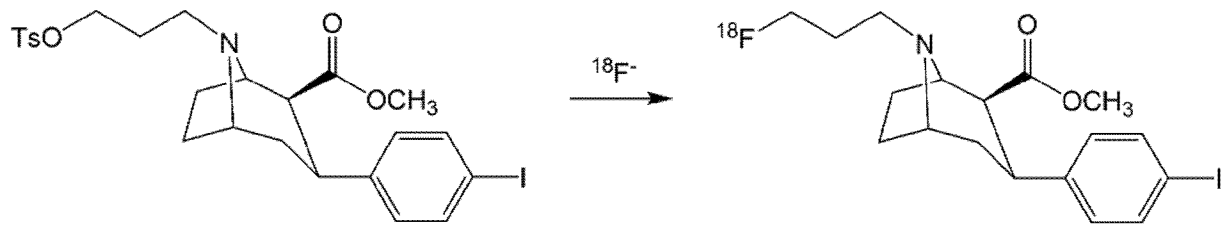
[청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 방사성 화합물을 유효성분으로 포함하는 양전자방출단층촬영용 조성물.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 방사성 화합물은

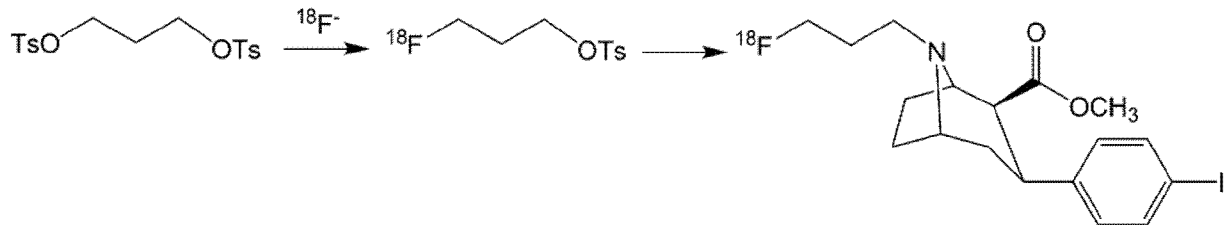




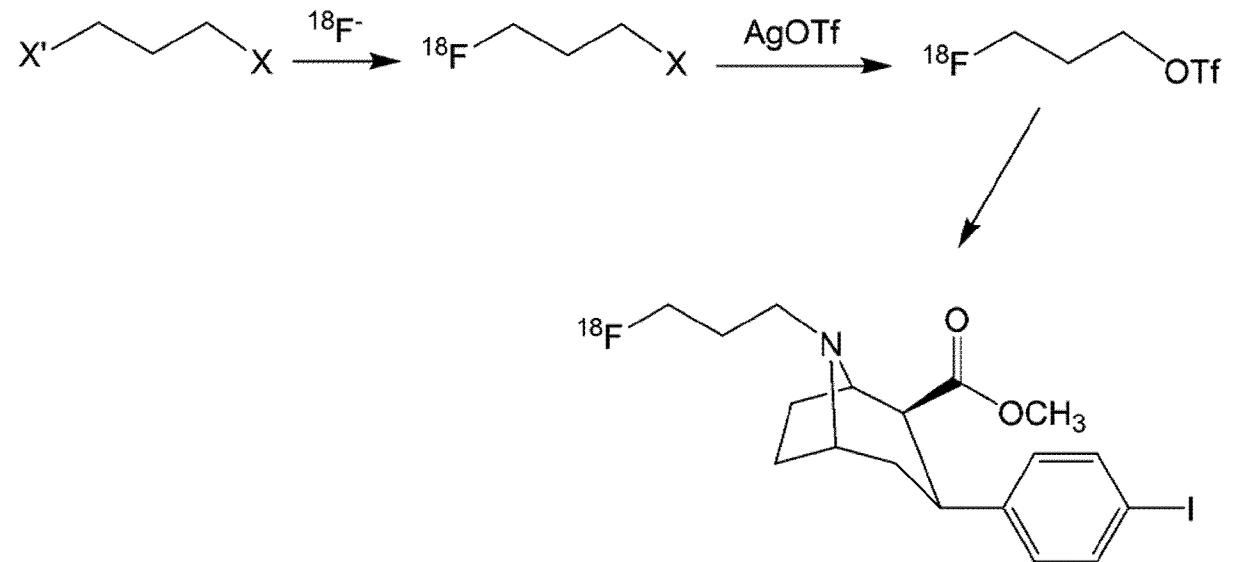
[도1]



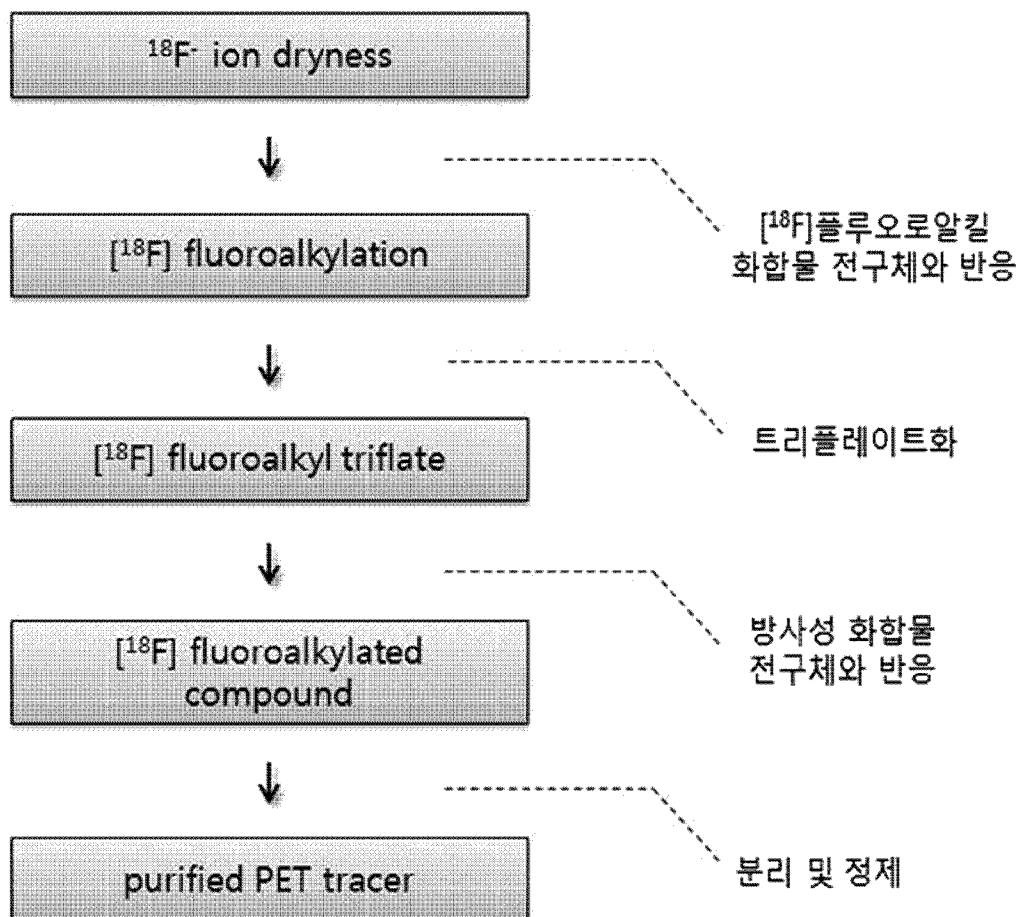
[도2]



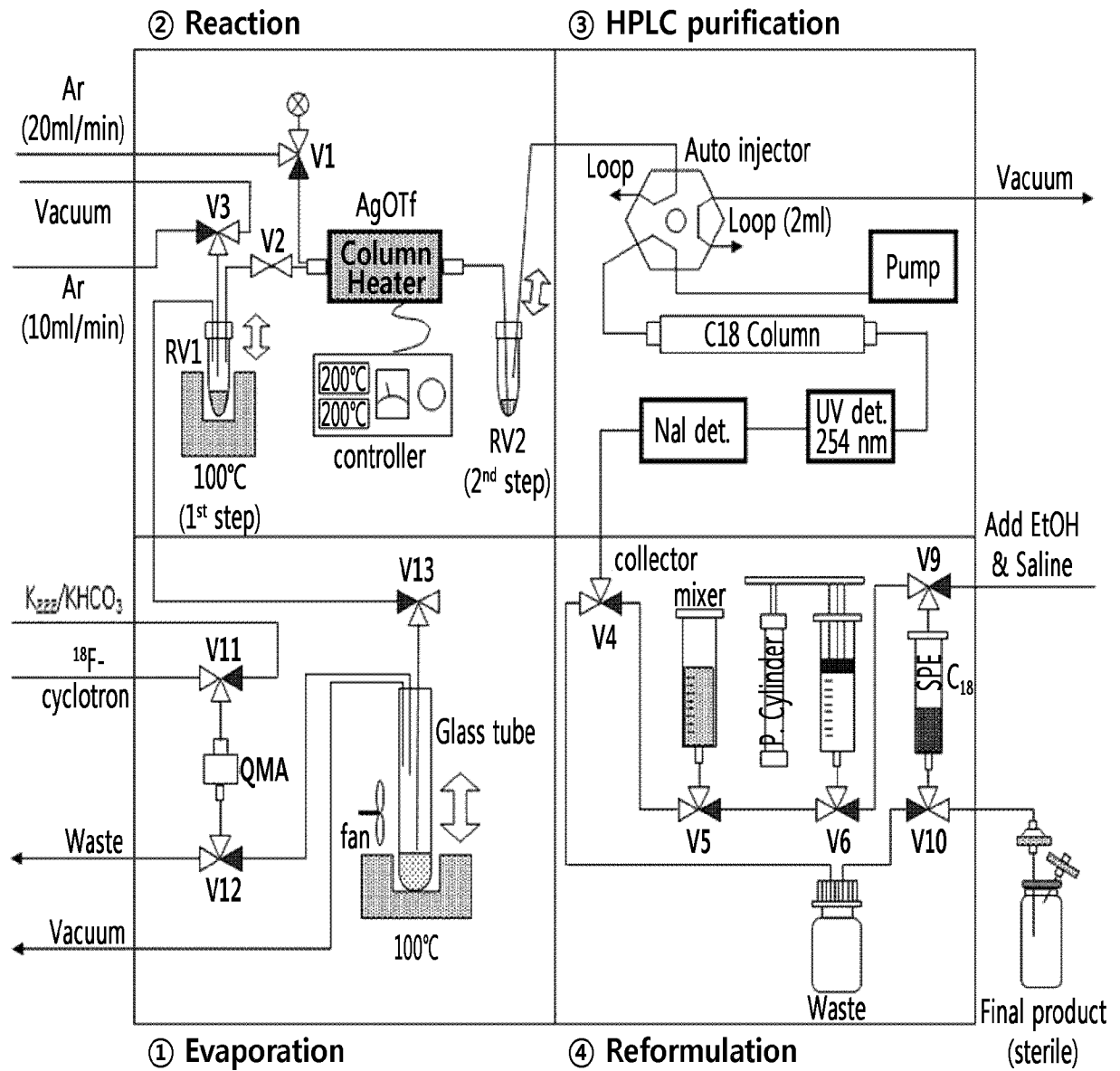
[도3]



[도4]



[도5]



[도6]

