

명세서

발명의 명칭: FP-CIT 선형 전구체의 고순도 안

정화 방법 및 이를 이용한 [¹⁸F]FP-CIT 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 FP-CIT 선형 전구체의 고순도 안정화(보관, 전처리) 방법 및 이를 이용한 [¹⁸F]FP-CIT 제조방법에 관한 것이다.
- [2] 본 발명은 2023년 9월 26일에 출원된 한국특허출원 제10-2023-0129820호 및 2024년 3월 18일에 출원된 한국특허출원 제10-2024-0037443호에 기초한 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 인용된다.

배경기술

- [3] [¹⁸F]플루오라이드 표지 방사성의약품은 진단용 방사성의약품으로 110분이라는 [¹⁸F]플루오라이드의 짧은 반감기로 인하여 사용 당일 제조하여 당일 사용하는 특징을 가진다. [¹⁸F]플루오라이드 표지 방사성의약품의 제조 단계는 [¹⁸F]플루오라이드의 생산 및 활성화 단계, 방사성의약품 전구물질에 [¹⁸F]플루오라이드를 표지하는 단계, [¹⁸F]플루오라이드 표지 방사성의약품의 정제 및 제제 단계로 진행된다. 이때 방사성의약품 전구물질은 통상적으로 [¹⁸F]플루오라이드가 표지되는 위치에 이탈기를 가지며 친핵성 치환반응을 통해 [¹⁸F]플루오라이드가 표지된다.
- [4] [¹⁸F]FP-CIT의 전구물질로서 FP-CIT 선형 전구체는 N-(3'-(메탄설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4'-요오도페닐)트로판[N-(3'-methansulfonyloxipropyl)-2-β-carbomethoxy-3-β-(4'-iodophenyl)tropane] 또는 N-(3'-톨루엔설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4'-요오도페닐)트로판[N-(3'-toluenesulfonyloxipropyl)-2-β-carbomethoxy-3-β-(4'-iodophenyl)tropane]을 사용하는데 해당 화합물은 말단에 이탈기를 갖는 프로필이 3차 아민에 있는 형태로 이 경우 분자 내 고리화 반응을 통해 4각 고리를 갖는 고리형 염이 형성됨이 보고된 바 있다.
- [5] 이와 같이 화합물의 구조적인 특성으로 인하여 발생하는 고리형 염으로의 자연적인 변화 현상에 따른 선형 전구체 구조와 고리형 염 전구체의 혼제는 방사성의약품의 출발물질의 순도에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라 방사성의약품의 제조 수율에도 영향을 미친다.
- [6] 이에, 본 발명자들은 FP-CIT 선형 전구체가 가지는 이러한 자연적인 변화, 즉, 선형 전구체의 고리형 염으로의 변환을 억제하여 선형 구조를 안정적으로 유지할 수 있는 방법을 찾기 위해 예의 연구한 결과, FP-CIT 선형 전구체의 장기간 보관 안정성을 확보할 수 있는 안정화 방법을 확립하였을 뿐만 아니라 이를 이용하여 높은 표지 효율을 가지는 [¹⁸F]FP-CIT를 제조함으로써 본 발명을 완성하였다.

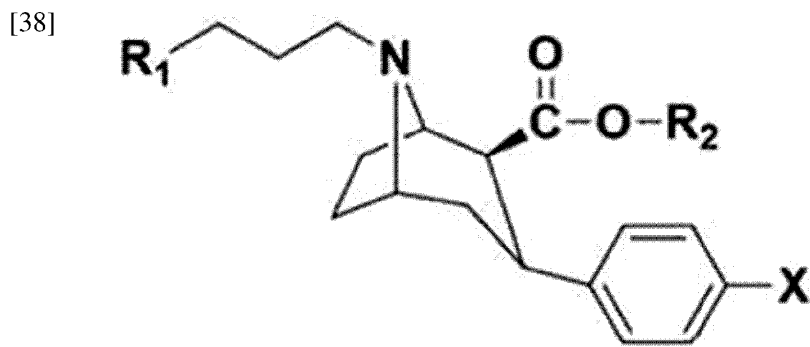
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명자들은 [^{18}F]FP-CIT 제조에 사용되는 FP-CIT 선형 전구체의 고리형 염 전구체로의 변환을 억제하여 선형 구조를 안정적으로 유지할 수 있는 방법을 찾기 위해 예의 연구한 결과, FP-CIT 선형 전구체의 장기간 보관 안정성을 확보할 수 있는 안정화 방법을 확립하였을 뿐만 아니라 이를 이용하여 높은 표지 효율을 가지는 [^{18}F]FP-CIT를 제조함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [8] 본 발명의 목적은 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물을 제공하는 것이다:
- [9] (a) 10 내지 100°C의 끓는점;
- [10] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [11] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물을 제공하는 것이다:
- [13] (a) 10 내지 100°C의 끓는점;
- [14] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [15] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [16] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 조성물에 FP-CIT 선형 전구체를 보관하는 FP-CIT 선형 전구체 안정화 방법을 제공하는 것이다.
- [17] 본 발명의 또 다른 목적은 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 출발물질로 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [18] 본 발명의 또 다른 목적은 하기 특징을 갖는 유기용매에 FP-CIT 선형 전구체를 용해시키는 FP-CIT 선형 전구체 전처리 단계를 포함하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법을 제공하는 것이다:
- [19] (a) 10 내지 100°C의 끓는점;
- [20] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [21] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [22] 본 발명의 또 다른 목적은 FP-CIT 선형 전구체 보관용 키트를 제공하는 것이다.
- [23] 본 발명의 또 다른 목적은 [^{18}F]FP-CIT 제조용 키트를 제공하는 것이다.
- [24]
- [25] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.
- ### 과제 해결 수단
- [26] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물을 제공한다:
- [27] (a) 10 내지 100°C의 끓는점;

- [28] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [29] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [30] 또한, 본 발명은 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물을 제공한다:
- [31] (a) 10 내지 100°C의 끓는점;
- [32] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [33] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [34] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 FP-CIT 선형 전구체를 보관하는 FP-CIT 선형 전구체 안정화 방법을 제공한다.
- [35] 본 발명의 일 구현예로, 상기 유기용매는 테트라히드로푸란 (THF), 아세트산에틸 (EA), 클로로포름 (CHCl₃), 및 디클로로메탄 (DCM)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [36] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 하기 화학식 1으로 표시되는 화합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[37] [화학식 1]



- [39] (상기 화학식 1에서,
- [40] R₁은 설포닐, 또는 할로겐이고,
- [41] R₂는 C₁₋₅ 알킬이고,
- [42] X는 할로겐이다.).
- [43] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 R₁은 메탄설포닐(methanesulfonyl; Mesyl), 톨루엔설포닐(toluenesulfonyl; Tosyl), 나이트로벤젠설포닐(nitrobenzenesulfonyl; Nosyl), F, Cl, Br, 또는 I이고,
- [44] 상기 R₂는 메틸(Methyl), 또는 에틸(Ethyl)이고,
- [45] 상기 X는 Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [46] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 N-(3'-(메탄설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4'-요오도페닐)트로판[N-(3'-methansulfonyloxypropyl)-2-β-carbomethoxy-3-β-(4'-iodophenyl)tropane], 또는 N-(3'-톨루엔설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4'-요오도페닐)트로판 [N-(3'-

toluenesulfonyloxipropyl)-2- β -carbomethoxy-3- β -(4'-iodophenyl)tropane]일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [47] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체 보관 온도는 -50 내지 0°C일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [48] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 0.1 내지 16 mg/mL의 농도로 보관할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [49] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 액상 조성물은 FP-CIT 선형 전구체가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [50] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양과 비교하여 50 내지 99% 유지될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [51] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양의 1% 내지 50%가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [52] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 (FP-CIT 고리형 염 전구체)/(FP-CIT 선형 전구체)가 0.01 내지 1일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [53] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선은 FP-CIT 선형 전구체가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 억제하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [54] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 출발물질로 [18 F]FP-CIT를 제조하는 방법을 제공한다:
- [55] (a) FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물에서 유기용매를 제거하여 FP-CIT 선형 전구체를 분리하는 단계;
- [56] (b) 상기 (a) 단계에서 분리한 FP-CIT 선형 전구체를 반응용매에 용해시켜 혼합물을 제조하는 표지반응 전단계; 및
- [57] (c) 활성화된 [18 F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 상기 (b) 단계의 혼합물을 추가하여 ([18 F]플루오라이드)표지하는 표지반응 단계.
- [58] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 출발물질로 [18 F]FP-CIT를 제조하는 방법을 제공한다:
- [59] (a) 활성화된 [18 F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 추가하여 혼합물을 제조하는 단계;
- [60] (b) 상기 (a) 단계의 혼합물에서 유기용매를 제거하는 표지반응 전단계;
- [61] (c) 유기용매가 제거된 혼합물에 반응용매를 추가하여 ([18 F]플루오라이드)표지하는 표지반응 단계.

- [62] 본 발명의 일 구현예로, 상기 [^{18}F]FP-CIT는 FP-CIT 선형 전구체와 활성화된 [^{18}F]플루오라이드의 친핵성 플루오르화 반응을 통해 제조될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [63] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 반응용매는 극성 유기용매일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [64] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 극성 유기용매는 t-부탄올, t-아밀 알코올, 및 1-메톡시-2-메틸-2-프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 양성자성 3차 알코올일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [65] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 극성 유기용매는 아세토니트릴(CH_3CN), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 및 다이메틸폼아마이드(DMF)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비양성자성 유기용매일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [66] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 활성화된 [^{18}F]플루오라이드는 테트라-n-부틸 암모늄 또는 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 (크립토폭스™ 222)로 활성화될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [67] 또한, 본 발명은 하기 특징을 갖는 유기용매에 FP-CIT 선형 전구체를 용해시키는 FP-CIT 선형 전구체 전처리 단계를 포함하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법을 제공한다:
- [68] (a) 10 내지 100°C의 끓는점;
- [69] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [70] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [71] 본 발명의 일 구현예로, 상기 방법은 하기 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [72] (a) FP-CIT 선형 전구체가 용해된 유기용매에서 유기용매를 제거하여 FP-CIT 선형 전구체를 분리하는 단계;
- [73] (b) 상기 (a) 단계에서 분리한 FP-CIT 선형 전구체를 반응용매에 용해시켜 혼합물을 제조하는 표지반응 전단계; 및
- [74] (c) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 상기 (b) 단계의 혼합물을 추가하여 ([^{18}F]플루오라이드)표지하는 표지반응 단계.
- [75] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 방법은 하기 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [76] (a) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 FP-CIT 선형 전구체가 용해된 유기용매를 추가하여 혼합물을 제조하는 단계;
- [77] (b) 상기 (a) 단계의 혼합물에서 유기용매를 제거하는 표지반응 전단계;
- [78] (c) 유기용매가 제거된 혼합물에 반응용매를 추가하여 ([^{18}F]플루오라이드)표지하는 표지반응 단계.
- [79] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 키트를 제공한다.

- [80] 또한, 본 발명은 제1 키트, 제2 키트, 및 지시서를 포함하는 [^{18}F]FP-CIT 제조용 키트로서,
- [81] 상기 제1 키트는 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물을 포함하고,
- [82] 상기 제2 키트는 활성화된 [^{18}F]플루오라이드 및 반응용매를 포함하는 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조용 키트를 제공한다.

발명의 효과

- [83] 본 발명에 따른 특징을 갖는 유기용매를 FP-CIT 선형 전구체의 보관(저장)에 사용할 경우, FP-CIT 선형 전구체가 고리형 염 형태로 전환이 되거나 여러 화합물로 분해되는 것을 억제함으로써 FP-CIT 선형 전구체를 고순도로 유지할 수 있을 뿐만 아니라 기존의 [^{18}F]FP-CIT 표지 조건을 그대로 사용하여 높은 수율로 방사성의약품인 [^{18}F]FP-CIT를 합성할 수 있기 때문에 [^{18}F]FP-CIT 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [84] 도 1은 종래 FP-CIT 선형 전구체 보관 방법을 나타낸 도면이다.
- [85] 도 2는 본 발명에 따른 FP-CIT 선형 전구체 보관 방법을 나타낸 도면이다.
- [86] 도 3은 상온에서 1 mg/mL의 보관농도로 보관된 FP-CIT 선형 전구체의 순도를 보관용매의 종류에 따라 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [87] 도 4는 -20°C에서 1 mg/mL의 보관농도로 보관된 FP-CIT 선형 전구체의 순도를 보관용매의 종류에 따라 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [88] 도 5는 상온 또는 -20°C에서 테트라히드로푸란(THF) 또는 아세트산에틸(EA)에 8 mg/mL의 보관농도로 보관된 FP-CIT 선형 전구체의 순도를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [89] 도 6은 본 발명에 따라 보관된 FP-CIT 선형 전구체를 이용하여 [^{18}F]FP-CIT를 합성하는 방법을 나타낸 도면이다.
- [90] 도 7은 본 발명에 따라 보관된 FP-CIT 선형 전구체를 이용하여 [^{18}F]FP-CIT를 합성하는 방법을 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [91] 방사성의약품인 [^{18}F]FP-CIT의 제조를 위한 출발 물질인 FP-CIT 선형 전구체는 구조적 특성상 합성이 종료되는 시점부터 고리형 염 전구체로 변환되기 시작하여 점차 그 비율이 감소하며, 이는 고체상태로 저온 보관하여도 해결할 수 없는 문제점으로 확인되었다.
- [92] 따라서, 이러한 문제점을 해결하기 위해, 이탈기를 갖는 프로필이 있는 3차 아민과 특정 산 (예를 들어 메탄술폰산(methanesulfonic acid) 및 p-톨루엔술폰산(p-toluenesulfonic acid) 등)을 이용하여 선형 염 전구체를 만드는 방법이 개발되었으나, 전구체의 선형성 유지는 개선된 반면, 염을 이루는 산에 의해 [^{18}F]플루오라이

드 표지 조건의 변화가 발생하여 [^{18}F]FP-CIT의 제조가 실패하는 또 다른 문제가 발생하였는바, FP-CIT 선형 전구체를 장기적으로 보관하는 방법에 대한 개발이 필요한 실정이었다.

[93] 이에, 본 발명자들은 FP-CIT 선형 전구체의 고리형 염 전구체로의 변환을 억제하고 선형 구조를 안정적으로 유지할 수 있는 방법을 찾기 위해 예의 연구한 결과, 특정 온도에서 특정 조건의 유기용매에 FP-CIT 선형 전구체를 보관할 경우, FP-CIT 선형 전구체가 장기간 안정적으로 보관(저장)되는 것을 확인하여 FP-CIT 선형 전구체 안정화 방법을 확립하였을 뿐만 아니라 이를 이용하여 제조한 [^{18}F]FP-CIT가 높은 [^{18}F]플루오라이드 표지 효율을 나타내는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[94]

[95] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[96]

[97] 본 발명은 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물 또는 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물을 제공한다.

[98] (a) 10 내지 100 °C의 끓는점;

[99] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및

[100] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.

[101] 또한, 본 발명은 하기 특징을 갖는 유기용매로 이루어진 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물 또는 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물을 제공한다:

[102] (a) 10 내지 100 °C의 끓는점;

[103] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및

[104] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.

[105] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물에 FP-CIT 선형 전구체를 보관하는 FP-CIT 선형 전구체 안정화 방법을 제공한다.

[106] 본 발명에 있어서, 상기 끓는점은 10 내지 100 °C, 10 내지 90 °C, 10 내지 80 °C, 10 내지 70 °C, 10 내지 60 °C, 10 내지 50 °C, 10 내지 40 °C, 10 내지 30 °C, 30 내지 100 °C, 30 내지 90 °C, 30 내지 80 °C, 30 내지 70 °C, 30 내지 60 °C, 60 내지 100 °C, 60 내지 90 °C, 60 내지 80 °C, 60 내지 78 °C, 63 내지 78 °C, 65 내지 78 °C, 66 내지 78 °C, 66 내지 77.5 °C, 66 내지 77 °C, 68 내지 78 °C, 70 내지 78 °C, 73 내지 78 °C, 75 내지 78 °C, 65 내지 75 °C, 65 내지 73 °C, 65 내지 70 °C, 65 내지 67 °C, 66 °C, 67 °C, 68 °C, 69 °C, 70 °C, 71 °C, 72 °C, 73 °C, 74 °C, 75 °C, 76 °C, 77 °C, 또는 77.1 °C일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[107] 본 발명에 있어서, 20 °C에서 측정된 상기 증발도(vapor pressure, 증기압)는 50 내지 400 Torr(mmHg), 50 내지 380 Torr, 50 내지 350 Torr, 50 내지 330 Torr, 50 내지 300 Torr, 50 내지 200 Torr, 50 내지 180 Torr, 50 내지 160 Torr, 50 내지 150

Torr, 60 내지 350 Torr, 60 내지 300 Torr, 60 내지 200 Torr, 60 내지 180 Torr, 60 내지 160 Torr, 60 내지 150 Torr, 70 내지 200 Torr, 70 내지 180 Torr, 70 내지 160 Torr, 70 내지 150 Torr, 70 내지 145 Torr, 70 내지 144 Torr, 70 내지 143 Torr, 70 내지 142 Torr, 70 내지 141 Torr, 70 내지 140 Torr, 71 내지 144 Torr, 71 내지 143 Torr, 71 내지 142 Torr, 71 내지 141 Torr, 72 내지 143 Torr, 72 내지 142 Torr, 73 내지 142 Torr, 73 Torr, 또는 142 Torr일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[108] 본 발명에 있어서, 20 °C에서 상기 수용해도는 0.1 내지 50%, 0.1 내지 40%, 0.1 내지 30%, 0.5 내지 50%, 0.5 내지 40%, 0.5 내지 30%, 0.8 내지 50%, 0.8 내지 40%, 0.8 내지 30%, 1 내지 50%, 1 내지 40%, 1 내지 30%, 1.5 내지 50%, 1.5 내지 40%, 1.5 내지 30%, 2 내지 30%, 3 내지 30%, 5 내지 30%, 8 내지 30%, 10 내지 30%, 20 내지 30%, 8 내지 20%, 8 내지 10%, 8.3%, 또는 30%일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[109] 본 발명에 있어서, 상기 유기용매는 테트라히드로푸란 (THF), 아세트산에틸 (EA), 클로로포름 (CHCl_3), 및 디클로로메탄 (DCM)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유기용매, 바람직하게는, 무수 유기용매일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 테트라히드로푸란 (THF) 또는 아세트산에틸 (EA)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[110] 상기 테트라히드로푸란 (THF), 아세트산에틸 (EA), 클로로포름 (CHCl_3), 및 디클로로메탄 (DCM) 각각의 끓는점, 증발도, 및 수용해도는 하기 표 1과 같다:

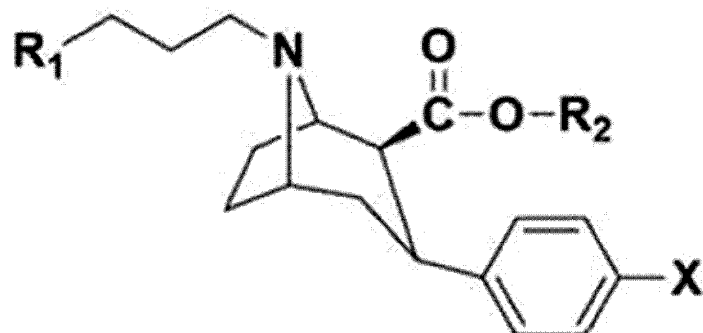
[111] [표1]

	테트라히드로푸란 (THF)	아세트산에틸 (EA)	디클로로메탄 (DCM)	클로로포름 (CHCl_3)
끓는점 (°C)	66	77.1	39.6	61.2
증발도 (Torr, 20 °C)	142	73	350	158.4
수용해도 (g/100 mL, 20 °C)	30	8.3	1.6	0.8

[112] 본 발명에서 "FP-CIT 선형 전구체"는 방사선 의약품인 [^{18}F]FP-CIT의 합성에 사용되는 출발 물질로 하기 화학식 1의 화합물을 의미한다:

[113] [화학식 1]

[114]



[115]

(상기 화학식 1에서,

[116]

 R_1 은 설포닐, 또는 할로젠이고,

[117]

 R_2 는 C_{1-5} 알킬이고,

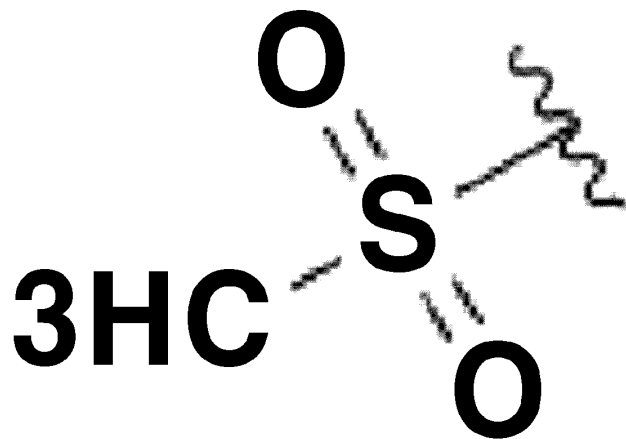
[118]

 X 는 할로젠이다.).

[119]

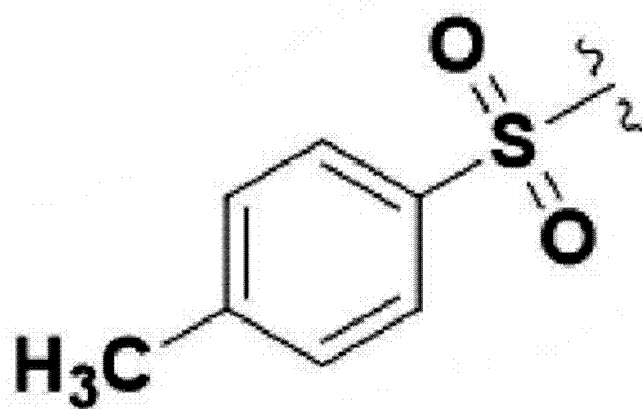
본 발명에 있어서, 상기 R_1 은 메탄설포닐(methanesulfonyl; Mesyl,

), 톨루엔설포닐



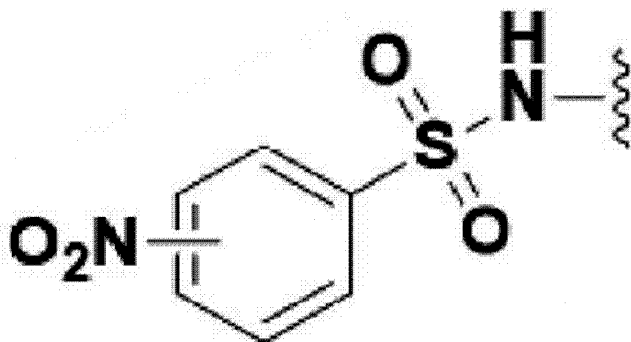
(toluenesulfonyl; Tosyl,

),



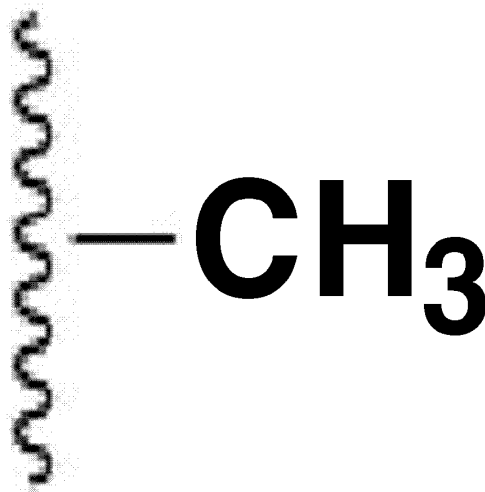
나이트로벤젠설포닐(nitrobenzenesulfonyl; Nosyl,

), F, Cl, Br, 또는 I이고,



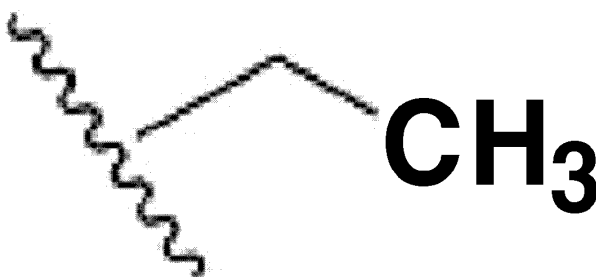
[120] 상기 R₂는 메틸(Methyl,

),



또는 에틸(Ethyl,

)이고,



[121] 상기 X는 Cl, Br, 또는 I일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 N-(3'-(메탄설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-(4'-요오도페닐)트로판[N-(3'-methansulfonyloxipropyl)-2-β-carbomethoxy-3-β-(4'-iodophenyl)tropane], 또는 N-(3'-톨루엔설포닐옥시프로필)-2-β-카보메톡시-3-β-

(4'-요오도페닐)트로판 [N-(3'-toluenesulfonyloxipropyl)-2-β-carbomethoxy-3-β-(4'-iodophenyl)tropane]일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [122] 본 발명에 있어서, 상기 FP-CIT 선형 전구체, 바람직하게는 상기 FP-CIT 선형 전구체가 포함된 본 발명에 따른 조성물은 -50 내지 0 °C, -40 내지 0 °C, -30 내지 0 °C, -20 내지 0 °C, -10 내지 0 °C, -50 °C, -40 °C, -30 °C, -20 °C, -10 °C, 또는 0 °C의 온도로 보관(저장)될 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 FP-CIT 선형 전구체 보관 온도는 -20 °C일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [123] 본 발명에 있어서, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 0.1 내지 16 mg/mL, 0.1 내지 15 mg/mL, 0.1 내지 13 mg/mL, 0.1 내지 10 mg/mL, 0.1 내지 8 mg/mL, 0.1 내지 5 mg/mL, 0.1 내지 3 mg/mL, 0.1 내지 2 mg/mL, 0.1 내지 1 mg/mL, 0.5 내지 16 mg/mL, 0.5 내지 15 mg/mL, 0.5 내지 13 mg/mL, 0.5 내지 10 mg/mL, 0.5 내지 8 mg/mL, 0.5 내지 5 mg/mL, 0.5 내지 3 mg/mL, 0.5 내지 2 mg/mL, 0.5 내지 1 mg/mL, 1 내지 16 mg/mL, 1 내지 15 mg/mL, 1 내지 13 mg/mL, 1 내지 10 mg/mL, 1 내지 8 mg/mL, 1 내지 5 mg/mL, 1 내지 3 mg/mL, 1 내지 2 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 또는 8 mg/mL의 농도로 보관될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [124] 본 발명에서 "FP-CIT 선형 전구체 보관(저장)"은 화학 안정성이 낮은 FP-CIT 선형 전구체를 안정화하여 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환 또는 여러 화합물로 분해되는 것을 억제하여 FP-CIT 선형 전구체가 선형성을 유지하도록 하는 것을 의미한다 (도 2 참고).
- [125] 본 발명에서 "보관(저장)"은 상기 FP-CIT 선형 전구체가 하기 특징을 갖는 유기 용매에 용해되어 있는 상태를 의미할 수 있다.
- [126] (a) 10 내지 100 °C의 끓는점;
- [127] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [128] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [129] 본 발명에서 "FP-CIT 선형 전구체 보관", "FP-CIT 선형 전구체 저장", "FP-CIT 선형 전구체 안정화", 또는 "FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선"은 상호교환적인 의미로 사용될 수 있다.
- [130] 따라서, 본 발명의 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물 또는 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물은 FP-CIT 선형 전구체가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 억제할 수 있어 장기간 FP-CIT 선형 전구체를 안정적으로 보관할 수 있는 것을 특징으로 한다.
- [131] 또한, 본 발명에서 상기 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선은 FP-CIT 선형 전구체가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 억제함으로써 FP-CIT 선형 전구체를 안정화하여 FP-CIT 선형 전구체의 선형성을 장기간 유지하는 것을 의미할 수 있다.
- [132] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양과 비교하여 50 내지 99%, 60 내지 99%,

70 내지 99%, 80 내지 99%, 90 내지 99%, 90 내지 98%, 90 내지 97%, 90 내지 96%, 90%, 90.7%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95.5%, 또는 96% 유지될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[133] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양의 1% 내지 50%, 1 내지 40%, 1 내지 30%, 1 내지 20%, 1 내지 10%, 1 내지 8%, 1 내지 5%, 3 내지 5%, 4 내지 10%, 4.5 내지 9.3%, 4%, 4.5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 9.3%, 또는 10%가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[134] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 (FP-CIT 고리형 염 전구체)/(FP-CIT 선형 전구체)가 0.01 내지 1, 0.01 내지 0.8, 0.01 내지 0.5, 0.01 내지 0.3, 0.01 내지 0.2, 0.01 내지 0.1, 0.05 내지 1, 0.05 내지 0.8, 0.05 내지 0.5, 0.05 내지 0.3, 0.05 내지 0.2, 또는 0.05 내지 0.1일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[135]

[136] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 출발물질로 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법을 제공한다 (도 6 및 7 참고):

[137] (a) FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물에서 유기용매를 제거하여 FP-CIT 선형 전구체를 분리하는 단계;

[138] (b) 상기 (a) 단계에서 분리한 FP-CIT 선형 전구체를 반응용매에 용해시켜 혼합물을 제조하는 표지반응 전단계; 및

[139] (c) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 상기 (b) 단계의 혼합물을 추가하여 ([^{18}F]플루오라이드)표지하는 표지반응 단계.

[140] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 출발물질로 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법을 제공한다 (도 6 및 7 참고):

[141] (a) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 추가하여 혼합물을 제조하는 단계;

[142] (b) 상기 (a) 단계의 혼합물에서 유기용매를 제거하는 표지반응 전단계; 및

[143] (c) 유기용매가 제거된 혼합물에 반응용매를 추가하여 ([^{18}F]플루오라이드)표지하는 표지반응 단계.

[144] 본 발명에 있어서, 상기 [^{18}F]FP-CIT는 FP-CIT 선형 전구체와 활성화된 [^{18}F]플루오라이드의 친핵성 플루오르화 반응을 통해 제조되는 것을 특징으로 한다.

[145] 본 발명에 있어서, 상기 반응용매는 극성 유기용매이고, 상기 극성 유기용매는 t-부탄올, t-아밀 알코올, 및 1-메톡시-2-메틸-2-프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 양성자성 3차 알코올; 또는

- [146] 아세토니트릴(CH_3CN), 디메틸설폭시드 (DMSO), 및 다이메틸폼아마이드 (DMF)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비양성자성 유기용매일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [147] 본 발명에서 "활성화된 ^{18}F 플루오라이드"는 사이클로트론(cyclotron)에서 생성된 후 음이온교환 컬럼과 상전이촉매 등을 포함하는 용리액으로 용리하고 건조시킨 것으로 동위원소 표지에 적합한 무수 ^{18}F 플루오라이드 이온을 의미하는 것이며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 활성화된 ^{18}F 플루오라이드는 상전이촉매인 테트라-*n*-부틸암모늄 또는 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 (크립토폭스™ 222)로 활성화된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [148] 또한, 본 발명은 하기 특징을 갖는 유기용매에 FP-CIT 선형 전구체를 용해시키는 FP-CIT 선형 전구체 전처리 단계를 포함하는, ^{18}F FP-CIT 제조방법을 제공한다:
- [149] (a) 10 내지 100 °C의 끓는점;
- [150] (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- [151] (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [152] 본 발명에 있어서, 상기 방법은 하기 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [153] (a) FP-CIT 선형 전구체가 용해된 유기용매에서 유기용매를 제거하여 FP-CIT 선형 전구체를 분리하는 단계;
- [154] (b) 상기 (a) 단계에서 분리한 FP-CIT 선형 전구체를 반응용매에 용해시켜 혼합물을 제조하는 표지반응 전단계; 및
- [155] (c) 활성화된 ^{18}F 플루오라이드를 포함하는 반응용기에 상기 (b) 단계의 혼합물을 추가하여 표지하는 표지반응 단계.
- [156] 본 발명에 있어서, 상기 방법은 하기 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [157] (a) 활성화된 ^{18}F 플루오라이드를 포함하는 반응용기에 FP-CIT 선형 전구체가 용해된 유기용매를 추가하여 혼합물을 제조하는 단계;
- [158] (b) 상기 (a) 단계의 혼합물에서 유기용매를 제거하는 표지반응 전단계;
- [159] (c) 유기용매가 제거된 혼합물에 반응용매를 추가하여 표지하는 표지반응 단계.
- [160]
- [161] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 키트를 제공한다.
- [162] 본 발명에 있어서, 상기 키트는 본 발명에 따른 조성물에 대한 구체적인 설명 (보관 온도, 보관 농도, 보관 용기 등)이 기재된 지시서를 추가로 포함할 수 있다.

- [163] 또한, 본 발명은 제1 키트, 제2 키트, 및 지시서를 포함하는 [^{18}F]FP-CIT 제조용 키트로서,
- [164] 상기 제1 키트는 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 포함하고;
- [165] 상기 제2 키트는 활성화된 [^{18}F]플루오라이드 및 반응용매를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [166] 본 발명에 있어서, 상기 지시서는 본 발명에 따른 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법에 대한 구체적인 설명이 기재된 것일 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [167] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[168]

[169] [실시예]

[170] 실시예 1. 보관용매에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도 확인

[171] **1-1. 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran; THF)**

[172] 고순도 FP-CIT 선형 전구체인 N-(3'-(메탄설폰닐옥시프로필)-2- β -카보메톡시-3- β -(4'-요오도페닐)트로판을 1 mg/mL 농도로 보관용매인 THF(Tetrahydrofuran)에 넣어 상온 보관하며 HPLC 분석을 이용하여 12개월간 순도를 확인하였다. HPLC 분석은 다음과 같은 조건으로 진행하였다: 컬럼 (Luna C18 2504.6 mm), 이동상 (A:B = 0.1% 트리플루오로아세트산:아세트나이트릴), 분석 프로그램 (0분; 100:0, 0-15분; 30:70, 15-16분; 100:0, 16-30분; 100:0), 유속 (1 mL/min), UV 파장 (254 nm).

[173] HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 90% 이상, 5개월 후 85% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 12개월 후 약 20%의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 3 및 하기 표 2에 정리하였다.

[174]

[175] **1-2. 아세트산에틸(Ethyl acetate; EA)**

[176] 보관용매가 EA(Ethyl acetate)인 것을 제외하고, 상기 1-1과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 90% 이상, 5개월 후 80% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 12개월 후 약 22%의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 3 및 하기 표 2에 정리하였다.

[177]

[178] **1-3. 클로로포름 (CHCl_3)**

[179] 보관용매가 클로로포름 (CHCl_3)인 것을 제외하고, 상기 1-1과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 70% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 5개월 후 20%, 12개월 후 약 1% 이하의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 3 및 하기 표 2에 정리하였다.

[180]

[181] **1-4. 디클로로메탄(Dichloromethane; DCM)**

[182] 보관용매가 Dichloromethane(DCM)인 것을 제외하고 상기 1-1과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 50% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 5개월 후 34%, 12개월 후 약 9%의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 3 및 하기 표 2에 정리하였다.

[183] [표2]

	0개월	1개월	3개월	5개월	7개월	9개월	12개월
THF	100.0%	93.4%	89.9%	85.3%	56.6%	25.6%	20.2%
EA	100.0%	92.3%	91.2%	83.3%	39.8%	28.4%	22.2%
CHCl_3	100.0%	71.8%	60.4%	21.2%	2.2%	0.7%	0.5%
DCM	100.0%	55.8%	47.0%	34.2%	30.9%	13.1%	9.5%

[184]

[185] 실시예 2. 보관 온도에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도 확인

[186] **2-1. 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran; THF)**

[187] 보관 온도가 -20°C 인 것을 제외하고 실시예 1-1과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 5개월 후 95% 이상의 순도가 유지되었으며, 12개월 후에도 90% 이상의 순도가 유지되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 4 및 하기 표 3에 정리하였다.

[188]

[189] **2-2. 아세트산에틸(Ethyl acetate; EA)**

[190] 보관 온도가 -20°C 인 것을 제외하고 실시예 1-2와 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 12개월 후에도 95% 이상의 순도가 유지되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 4 및 하기 표 3에 정리하였다.

[191]

[192] **2-3. 클로로포름 (CHCl_3)**

[193] 보관 온도가 -20°C 인 것을 제외하고 실시예 1-3과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 85% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 5개월

후 65%, 12개월 후 약 51%의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 4 및 하기 표 3에 정리하였다.

[194]

[195] **2-4. 디클로로메탄(Dichloromethane; DCM)**

[196] 보관 온도가 -20°C인 것을 제외하고 실시예 1-4와 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 95% 이상, 5개월 후 80% 이상의 순도가 유지되었으나 점차 감소하여 12개월 후 약 70%의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 4 및 하기 표 3에 정리하였다.

[197] [표3]

	0개월	1개월	3개월	5개월	7개월	9개월	12개월
THF	100.0%	98.0%	96.7%	95.2%	95.1%	94.7%	90.7%
EA	100.0%	97.5%	97.4%	96.7%	96.4%	96.4%	95.5%
CHCl ₃	100.0%	88.6%	79.4%	65.1%	57.1%	53.2%	51.3%
DCM	100.0%	99.4%	93.5%	84.4%	73.2%	71.3%	70.1%

[198]

[199] **실시예 3. 보관용매와 이의 농도 및 보관 온도에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도 확인**

[200] **3-1. 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran; THF) 및 상온**

[201] 보관 농도가 8 mg/mL인 것을 제외하고, 실시예 1-1과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 실시예 1-1과 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 90% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 5개월 후 30%, 12개월 후 약 5%의 순도가 관찰되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 5 및 하기 표 4에 정리하였다.

[202]

[203] **3-2. 아세트산에틸(Ethyl acetate; EA) 및 상온**

[204] 보관 농도가 8 mg/mL인 것을 제외하고, 실시예 1-2와 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 1개월 후 70% 이상의 순도를 유지하였으나 점차 감소하여 5개월 후 43%, 12개월 후 약 8%의 순도가 관찰되었다. 상기 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 5 및 하기 표 4에 정리하였다.

[205]

[206] **3-3. 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran; THF) 및 -20 °c**

[207] 보관 온도가 -20°C인 것을 제외하고, 실시예 3-1과 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 5개월 후 95% 이상, 12개월 후에도 89%의 순도가 유지되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 5 및 하기 표 4에 정리하였다.

[208]

[209] **3-4. 아세트산에틸(Ethyl acetate; EA) 및 -20 °c**

[210] 보관 온도가 -20°C인 것을 제외하고, 실시예 3-2와 동일한 실험 방법 및 분석 조건으로 동일하게 수행하였다. HPLC 분석 결과, 보관시작 시점의 순도를 100%로 보았을 때, 보관 5개월 후 98% 이상, 12개월 후에도 90% 이상의 순도가 유지되었다. 시간에 따른 FP-CIT 선형 전구체의 순도는 도 5 및 하기 표 4에 정리하였다.

[211] [표4]

	0개월	1개월	3개월	5개월	7개월	9개월	12개월
THF, 상온	100.0%	90.6%	72.9%	30.4%	5.5%	5.5%	5.1%
EA, 상온	100.0%	74.5%	64.3%	43.3%	16.2%	13.5%	8.0%
THF, -20도	100.0%	98.8%	97.5%	97.5%	94.7%	94.4%	89.7%
EA, -20도	100.0%	99.3%	99.0%	98.6%	96.7%	96.4%	90.6%

[212]

[213] **실시예 4. FP-CIT 선형 전구체를 이용한 [¹⁸F]FP-CIT 합성**[214] **4-1. 보관용매 처리 과정에서 반응용매 t-아밀 알코올 처리**

[215] EA에 보관한 8 mg의 FP-CIT 선형 전구체와 t-아밀 알코올을 반응용매로 사용하여 [¹⁸F]FP-CIT를 합성하였다 (도 6). 구체적인 보관용매 처리방법 및 합성조건은 다음과 같다:

[216] EA에 보관되어 있는 FP-CIT 선형 전구체에 질소가스를 불어주면서 50°C이상에서 가열하여 보관용매를 건조해 주고 반응용매인 t-아밀 알코올을 추가하여 반응용매에 용해된 FP-CIT 선형 전구체를 준비하였다.

[217] 활성화된 [¹⁸F]플루오라이드 혼합물([¹⁸F]F-K₂₂₂)을 포함하는 반응용기에 t-아밀 알코올에 녹인(반응용매에 용해된) FP-CIT 선형 전구체를 추가하고 50°C이상에서 가열하여 [¹⁸F]FP-CIT를 합성하였다.

[218] 반응 혼합물은 물로 희석하여 C18 Sep-Pak을 사용하여 미반응 [¹⁸F]플루오라이드와 [¹⁸F]FP-CIT를 분리하여 [¹⁸F]FP-CIT의 합성수율을 확인하였다. [¹⁸F]FP-CIT의 합성수율은 35%이었다.

[219]

[220] **4-2. [¹⁸F]FP-CIT 합성 과정에서 반응용매 t-아밀 알코올 처리**

[221] EA에 보관한 8 mg의 FP-CIT 선형 전구체와 t-아밀 알코올을 반응용매로 사용하여 [¹⁸F]FP-CIT를 합성하였다 (도 7). 구체적인 보관용매 처리방법 및 합성조건은 다음과 같다:

[222] 활성화된 [¹⁸F]플루오라이드 혼합물([¹⁸F]F-K₂₂₂)을 포함하는 반응용기에 EA에서 보관한 8 mg의 FP-CIT 선형 전구체를 추가하고 질소가스를 불어주면서 50°C이상에서 가열하여 보관용매를 건조해 주었다.

[223] 반응용매 t-아밀 알코올을 활성화된 [^{18}F]플루오라이드와 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 반응용기에 추가한 후 50°C 이상에서 가열하여 [^{18}F]FP-CIT를 합성하였다. 반응 혼합물을 정제한 후 [^{18}F]FP-CIT의 합성수율은 35.4%였다.

[224]

[225] **4-3. [^{18}F]FP-CIT 합성 과정에서 반응용매 아세트니트릴 처리**

[226] EA에 보관한 8 mg의 FP-CIT 선형 전구체와 아세트니트릴을 반응용매로 사용하여 [^{18}F]FP-CIT를 합성하였으며, 반응용매를 제외하고 보관용매 처리방법 및 합성조건은 실시예 4-2와 동일하게 수행하였다. 그 결과, 반응 혼합물을 정제한 후 [^{18}F]FP-CIT의 합성수율은 17.2%였다.

[227]

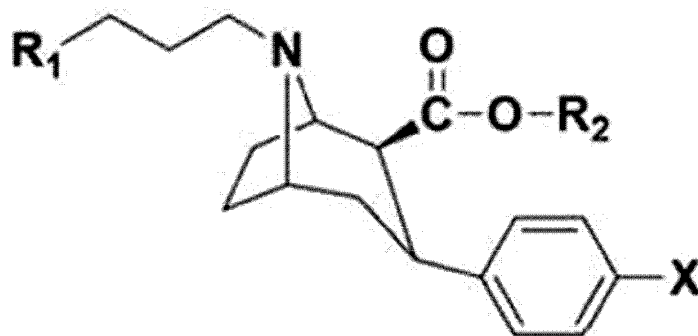
[228] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이지 아닌 것으로 이해해야만 한다.

산업상 이용가능성

[229] 본 발명에 따른 특징을 갖는 유기용매를 FP-CIT 선형 전구체의 보관(저장)에 사용할 경우, FP-CIT 선형 전구체가 고리형 염 형태로 전환이 되거나 여러 화합물로 분해되는 것을 억제함으로써 FP-CIT 선형 전구체를 고순도로 유지할 수 있을 뿐만 아니라 기존의 [^{18}F]FP-CIT 표지 조건을 그대로 사용하여 높은 수율로 방사성의약품인 [^{18}F]FP-CIT를 합성할 수 있어 [^{18}F]FP-CIT 제조에 유용하게 사용될 수 있으므로 산업상 이용 가능성이 있다.

청구범위

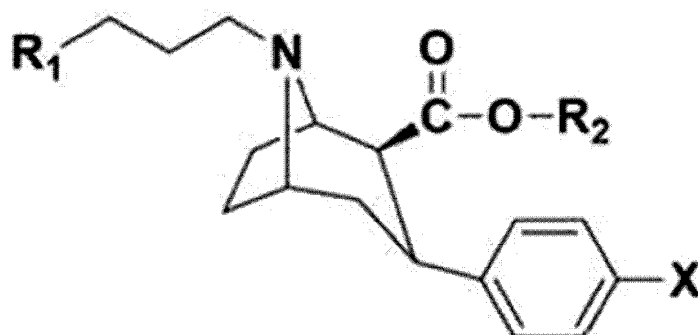
- [청구항 1] 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물:
- (a) 10 내지 100 °C의 끓는점;
- (b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
- (c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
- 상기 유기용매는 테트라히드로푸란 (THF), 아세트산에틸 (EA), 클로로포름 (CHCl₃), 및 디클로로메탄 (DCM)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물,
- [청구항 3] 제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서,
- 상기 FP-CIT 선형 전구체는 하기 화학식 1으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물:
- [화학식 1]



(상기 화학식 1에서,
 R_1 은 설포닐, 또는 할로젠이고,
 R_2 는 C₁₋₅ 알킬이고,
 X 는 할로젠이다.).

- [청구항 4] 제3항에 있어서,
- 상기 R_1 은 메탄설포닐(methanesulfonyl; Mesyl), 톨루엔설포닐(toluenesulfonyl; Tosyl), 나이트로벤젠설포닐(nitrobenzenesulfonyl; Nosyl), F, Cl, Br, 또는 I이고,
- 상기 R_2 는 메틸(Methyl), 또는 에틸(Ethyl)이고,
- 상기 X 는 Cl, Br, 또는 I인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- 상기 FP-CIT 선형 전구체 보관 온도는 -50 내지 0 °C인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FP-CIT 선형 전구체는 0.1 내지 16 mg/mL의 농도로 보관하는 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 액상 조성물은 FP-CIT 선형 전구체가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 억제하는 것인, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양과 비교하여 50 내지 99% 유지되는 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양의 1% 내지 50%가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 (FP-CIT 고리형 염 전구체)/(FP-CIT 선형 전구체)가 0.01 내지 1인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물.
- [청구항 11] 하기 특징을 갖는 유기용매를 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물:
(a) 10 내지 100 °C의 끓는점;
(b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
(c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 유기용매는 테트라히드로푸란 (THF), 아세트산에틸 (EA), 클로로포름 (CHCl₃), 및 디클로로메탄 (DCM)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 13] 제11항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FP-CIT 선형 전구체는 하기 화학식 1으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물:
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,
 R_1 은 설포닐, 또는 할로젠이고,
 R_2 는 C_{1-5} 알킬이고,
 X 는 할로젠이다.).

- [청구항 14] 제13항에 있어서,
 상기 R_1 은 메탄설포닐(methanesulfonyl; Mesyl), 톨루엔설포닐(toluenesulfonyl; Tosyl), 나이트로벤젠설포닐(nitrobenzenesulfonyl; Nosyl), F, Cl, Br, 또는 I이고,
 상기 R_2 는 메틸(Methyl), 또는 에틸(Ethyl)이고,
 상기 X 는 Cl, Br, 또는 I인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 15] 제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 FP-CIT 선형 전구체의 보관 온도는 -50 내지 0 °C인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 16] 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 FP-CIT 선형 전구체는 0.1 내지 16 mg/mL의 농도로 보관되는 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 17] 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선은 FP-CIT 선형 전구체가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 억제하는 것인, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 18] 제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양과 비교하여 50 내지 99% 유지되는 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 19] 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 최초 보관된 FP-CIT 선형 전구체 양의 1% 내지 50% 가 FP-CIT 고리형 염 전구체로 변환되는 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.

- [청구항 20] 제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 FP-CIT 선형 전구체는 12개월 동안 보관될 때 (FP-CIT 고리형 염 전구체)/(FP-CIT 선형 전구체)가 0.01 내지 1인 것을 특징으로 하는, FP-CIT 선형 전구체 보관안정성 개선용 조성물.
- [청구항 21] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물에 FP-CIT 선형 전구체를 보관하는 FP-CIT 선형 전구체 안정화 방법.
- [청구항 22] 하기 단계를 포함하는, FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물을 출발물질로 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법:
(a) FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물에서 유기용매를 제거하여 FP-CIT 선형 전구체를 분리하는 단계;
(b) 상기 (a) 단계에서 분리한 FP-CIT 선형 전구체를 반응용매에 용해시켜 혼합물을 제조하는 표지반응 전단계; 및
(c) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 상기 (b) 단계의 혼합물을 추가하여 표지하는 표지반응 단계.
- [청구항 23] 하기 단계를 포함하는, FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물을 출발물질로 [^{18}F]FP-CIT를 제조하는 방법:
(a) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물을 추가하여 혼합물을 제조하는 단계;
(b) 상기 (a) 단계의 혼합물에서 유기용매를 제거하는 표지반응 전단계; 및
(c) 유기용매가 제거된 혼합물에 반응용매를 추가하여 표지하는 표지반응 단계.
- [청구항 24] 제22항 또는 제23항에 있어서,
상기 [^{18}F]FP-CIT는 FP-CIT 선형 전구체와 활성화된 [^{18}F]플루오라이드의 친핵성 플루오르화 반응을 통해 제조되는 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법.
- [청구항 25] 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 반응용매는 극성 유기용매인 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법.
- [청구항 26] 제25항에 있어서,
상기 극성 유기용매는 t-부탄올, t-아밀 알코올, 및 1-메톡시-2-메틸-2-프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 양성자성 3차 알코올인 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법.
- [청구항 27] 제25항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 극성 유기용매는 아세토니트릴(CH_3CN), 디메틸설폭시드 (DMSO), 및 다이메틸폼아마이드(DMF)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비양성자성 유기용매인 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법.

- [청구항 28] 제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 활성화된 [^{18}F]플루오라이드는 테트라-*n*-부틸암모늄 또는 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자비시클로[8.8.8]헥사코산 (크립토픽스™ 222)로 활성화된 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법.
- [청구항 29] 하기 특징을 갖는 유기용매에 FP-CIT 선형 전구체를 용해시키는 FP-CIT 선형 전구체 전처리 단계를 포함하는, [^{18}F]FP-CIT 제조방법:
(a) 10 내지 100 °C의 끓는점;
(b) 50 내지 400 Torr의 증발도; 및
(c) 0.1 내지 50%의 수용해도.
- [청구항 30] 제29항에 있어서,
상기 방법은 하기 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법:
(a) FP-CIT 선형 전구체가 용해된 유기용매에서 유기용매를 제거하여 FP-CIT 선형 전구체를 분리하는 단계;
(b) 상기 (a) 단계에서 분리한 FP-CIT 선형 전구체를 반응용매에 용해시켜 혼합물을 제조하는 표지반응 전단계; 및
(c) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 상기 (b) 단계의 혼합물을 추가하여 표지하는 표지반응 단계.
- [청구항 31] 제29항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 방법은 하기 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법:
(a) 활성화된 [^{18}F]플루오라이드를 포함하는 반응용기에 FP-CIT 선형 전구체가 용해된 유기용매를 추가하여 혼합물을 제조하는 단계;
(b) 상기 (a) 단계의 혼합물에서 유기용매를 제거하는 표지반응 전단계;
(c) 유기용매가 제거된 혼합물에 반응용매를 추가하여 표지하는 표지반응 단계.
- [청구항 32] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물을 포함하는 FP-CIT 선형 전구체 보관용 키트.
- [청구항 33] 제1 키트, 제2 키트, 및 지시서를 포함하는 [^{18}F]FP-CIT 제조용 키트로서,
상기 제1 키트는 FP-CIT 선형 전구체를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 FP-CIT 선형 전구체 보관용 액상 조성물을 포함하고,
상기 제2 키트는 활성화된 [^{18}F]플루오라이드 및 반응용매를 포함하는 것을 특징으로 하는, [^{18}F]FP-CIT 제조용 키트.