(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월05일
(11) 등록번호 10-1925650
(24) 등록일자 2018년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 269/06 (2006.01) *C07C 271/24* (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01) *C07C 309/65* (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7019130
(22) 출원일자(국제) 2011년12월19일
심사청구일자 2016년11월23일
(85) 번역문제출일자 2013년07월19일
(65) 공개번호 10-2014-0003490
(43) 공개일자 2014년01월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/073247
(87) 국제공개번호 WO 2012/084831
국제공개일자 2012년06월28일
(30) 우선권주장
1021530.9 2010년12월20일 영국(GB)
61/424,695 2010년12월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20100016626 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
지이 헬쓰케어 리미티드
영국 버킹엄셔어주 에이취피이7 9엔에이 리틀 챌폰트 아머샴 플레이스
(72) 발명자
닐센 안네
노르웨이 엔-0401 오슬로 포스트박스 4220 니달렌 니코비엔 2 지이 헬스케어 에이에스
닐센 손드레
노르웨이 엔-0401 오슬로 포스트박스 4220 니달렌 니코비엔 2 지이 헬스케어 에이에스
(74) 대리인
장수길, 양영준

전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **결정화에 의한 전구체 화합물의 정제**

(57) 요 약

본 발명은 방사성의약품 전구체, 및 특히 양성자 방출 단층촬영(PET)과 같은 생체내 영상화 절차에 사용하기 위한 방사성표지화 아미노산의 제조를 위해 전구체로서 사용되는 보호된 아미노산 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 [^{18}F]-1-아미노-3-플루오로시클로부탄카르복실산([^{18}F] FACBC) PET 트레이서의 제조에 유용한 전구체의 제조 방법에 관한 것이다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

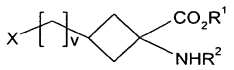
(a) 하기 화학식 Ia의 화합물이며, syn형 이성질체와 anti형 이성질체의 혼합물인 화합물을 탈벤질화 하는 단계;

(b) 단계 (a)로부터의 반응 혼합물의 여액으로부터 용매를 증발 제거하여 얻은 조 화합물 Ib를 에탄올에 용해시키고, 농축시키고, 다음으로 n-헵탄을 첨가하여 농축시키는 조작을 반복하여 건조하는 것에 의해 결정화를 행하여, anti형 이성질체에 비해 syn형 이성질체가 풍부한 하기 화학식 Ib의 정제된 화합물을 수득하는 단계; 및

(c) 단계 (b)에서 수득된 화학식 Ib의 정제된 화합물을, 히드록실기와의 치환 반응에서 히드록실기를 치환하여 하기 화학식 I에 대해 정의된 이탈기 X를 형성시키는 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

<화학식 I>



(상기 식에서,

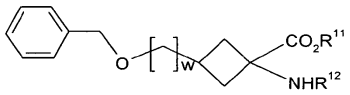
R^1은 C_{1-5} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내고;

R^2는 아미노 보호기를 나타내고;

v는 0 내지 4의 정수이고;

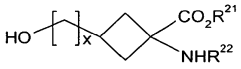
X는 할로겐 또는 $-O-SO_2-R^3$ 기로부터 선택된 이탈기를 나타내고, 여기서 R^3은 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 할로알킬, 및 C_{6-10} 아릴이다)

<화학식 Ia>



(상기 식에서, R^{11}, R^{12} 및 w는 각각 화학식 I의 R^1, R^2 및 v에 대해 정의된 바와 같다)

<화학식 Ib>



(상기 식에서, R^{21}, R^{22} 및 x는 각각 화학식 I의 R^1, R^2 및 v에 대해 정의된 바와 같다)

청구항 2

제1항에 있어서, R^1, R^{11} 및 R^{21}이, 에틸인, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2, R^{12} 및 R^{22}가 t-부톡시카르보닐 기, 알릴옥시카르보닐 기, 프탈이미드 기 및 N-

벤질리덴아민 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, v, w 및 x가 0 또는 1인, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 $-O-SO_2-R^3$ 기로 나타내어지는, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, X가 톨루엔술포닐옥시기, 니트로벤젠술포닐옥시기, 벤젠술포닐옥시기, 트리플루오로메탄술포닐옥시기, 플루오로술포닐옥시기, 퍼플루오로알킬술포닐옥시기, 트리메틸스태닐 및 트리에틸스태닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

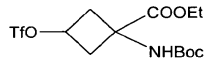
청구항 7

제6항에 있어서, X가 트리플루오로메탄술포닐옥시기인, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 8

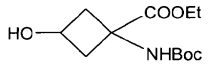
제1항, 제2항 및 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물이



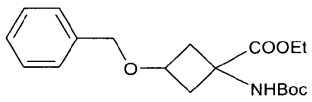
이고,

상기 화학식 Ib의 화합물이



이고,

상기 화학식 Ia의 화합물이



인, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

(상기 식에서, Et는 에틸이고, OTf는 트리플루오로메탄술포닐옥시기이고, Boc는 tert-부틸옥시카르보닐이다)

청구항 9

제1항에 있어서, X가 할로겐인, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 할로겐이 브롬 또는 염소인, 화학식 I의 화합물의 수득 방법.

청구항 11

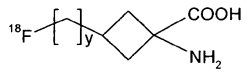
(i) 제1항에서 정의된 바와 같은 방법에 따른 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계;

(ii) 상기 화학식 I의 화합물을 ^{18}F-플루오라이드의 공급원과 반응시켜 하기 화학식 IIa의 화합물을 수득하는 단계; 및

(iii) 단계 (ii)에서 수득된 화학식 IIa의 화합물을 탈보호화 하여 R^{31} 및 R^{32}를 제거하는 단계

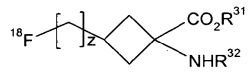
를 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

<화학식 II>



(상기 식에서, y는 제1항에서 v에 대해 정의된 바와 같다)

<화학식 IIa>



(상기 식에서, R^{31}, R^{32} 및 z는 각각 제1항에서 R^{1}, R^{2} 및 v에 대해 정의된 바와 같다)

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 ^{18}F-플루오라이드의 공급원이 루비듐, 세슘, 크립탄드와 착물형성된 칼륨, 또는 테트라알킬암모늄 염으로부터 선택된 반대이온의 존재하의 ^{18}F-플루오라이드인, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 탈보호화가 R^{31}의 제거 후 R^{32}의 제거를 포함하는, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, y 및 z가 동일하고, 0 또는 1인, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, R^{31}이 에틸인, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

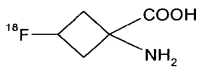
청구항 16

제11항 또는 제12항에 있어서, R^{32}가 t-부톡시카르보닐 기인, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

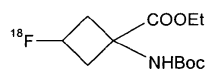
청구항 17

제11항 또는 제12항에 있어서,

상기 화학식 II의 화합물이

 이고,

상기 화학식 IIa의 화합물이

 인, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

(상기 식에서, Et는 에틸이고, Boc는 tert-부틸옥시카르보닐이다)

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 탈보호화 단계가 염기성 가수분해에 의한 Et의 제거 및 산성 가수분해에 의한 Boc의 제

거를 포함하는, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

청구항 19

제11항 또는 제12항에 있어서, 단계 (ii) 및 (iii)이 자동화 합성장치에서 수행되는, 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법.

발명의 설명

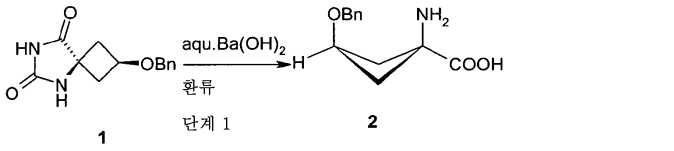
기 술 분 야

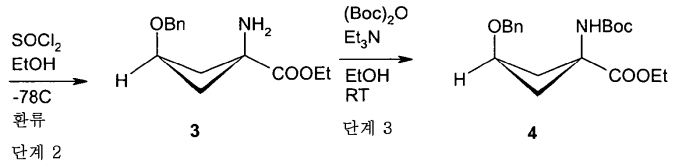
[0001] 본 발명은 방사성의약품 전구체, 및 특히 양성자 방출 단층촬영(PET)에 사용하기 위한 방사성표지화 아미노산의 제조를 위해 전구체로서 사용되는 보호된 아미노산 유도체의 수득 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 방사성표지화 아미노산의 수득 방법을 포함한다.

배 경 기 술

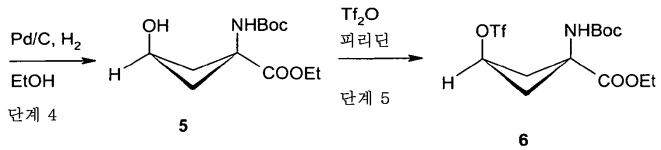
[0002] 최근 수년 동안, [^{18}F]1-아미노-3-플루오로시클로부탄카르복실산([^{18}F]-FACBC)을 비롯한 일련의 방사성 할로겐-표지화 아미노산 화합물이 신규 방사성의약품으로서 고려되어 왔다. [^{18}F]-FACBC는 아미노산 운반체에 의해 특이적으로 흡수되는 특성을 가지고 있기 때문에, 고도의 증식성 종양에 대한 진단 시약으로서 효과적인 것으로 간주된다.

[0003] EP1978015(A1)는 [^{18}F]-FACBC 화합물에 대한 전구체 및 상기 전구체의 수득 방법을 제공한다. EP1978015(A1)는 구체적으로는 하기 단계들을 포함하는, 전구체인 *syn*-1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노)-3-[((트리플루오로메틸)술포닐)옥시]-시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르의 수득 방법을 개시한다.





[0004]



[0005]

[0006] EP1978015(A1)는, 용액으로의 수산화바륨 $Ba(OH)_2$의 첨가 및 114℃에서 24시간 이상 동안의 상기 혼합물의 환류에 의한 *syn*-5-(3-벤질옥시시클로부탄)히단토인 1의 가수분해가 상기 반응식의 단계 1에 포함되어 있는 것을 기재하고 있다. 에틸 에스테르화 단계 2에서는, *syn*-1-아미노-3-벤질옥시시클로부탄-1-카르복실산 2를 에탄올(EtOH) 중에 용해시키고, 티오닐클로라이드($SOCl_2$)와 반응시켜 *syn*-1-아미노-3-벤질옥시시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르 3을 수득한다. 단계 3은, 3과 tert-부틸 디카르보네이트 $(Boc)_2O$를 반응시킴으로써 tert-부톡시카르보닐(Boc)을 아민 관능기에 첨가하고, 생성된 물질을 크로마토그래피로 정제하여 *syn*-1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노)-3-벤질옥시-시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르 4를 수득하는 것을 포함한다. 이어서, 단계 4에서는 화합물 4를 에탄올(EtOH) 중에 용해시키고, 활성화된 탄소상 팔라듐(Pd/C)을 첨가하고, 반응 혼합물에 소량의 양의 값의 H_2-압력을 가함으로써 벤질-보호된 중간체 4를 탈보호화 한다. 단계 5에서 사용하기 위해 생성된 물질을 크로마토그래피로 정제하여 *syn*-1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노)-3-벤질옥시-시클로부탄-1-카르

복실산 에틸 에스테르 5를 수득하였고, 단계 5는, 5와 트리플루오로메탄술폰산 무수물(Tf_2O)을 반응시킨 후, 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 *syn*-1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노)-3-[((트리플루오로메틸)술포닐)옥시]-시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르 6을 수득하기 위해 물질을 재결정하는 것을 포함한다.

[0007] 상기 기재된 공지된 공정은, 특히 전구체 화합물의 대규모 제조에 적용되는 경우, 비교적 복잡하고, 비용 및 시간-소모적이다. 수행하기에 더 간편하고, 더 비용 효율적이며, 대규모의 상업적 제조에 더 적합한 공정이 바람직할 것이다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 이전에 공지된 방법보다 대규모의 상업적 제조에 더 적합한 [^{18}F]-FACBC 및 유사 화합물에 대한 전구체 화합물의 제조에 유용한 방법에 관한 것이다. 공지된 방법과 비교하여, 본 발명의 방법은 대량의 용매를 취급하지 않으면서 상업적 규모로 상기 화합물의 제조를 가능하게 하고, 또한 개선된 수율을 유도한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 일 측면에서, 본 발명은

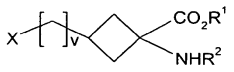
[0010] (a) 하기 화학식 Ia의 화합물을 탈벤질화 하는 단계;

[0011] (b) 단계 (a)로부터의 반응 혼합물을 결정화하여 정제된 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0012] (c) 단계 (b)에서 수득된 화학식 I의 정제된 화합물을 하기 화학식 I에 대해 정의된 바와 같은 적합한 형태의 X와 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계

[0013] 를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 수득 방법에 관한 것이다.

[0014] <화학식 I>

[0015] 

[0016] 상기 식에서,

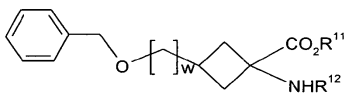
[0017] R^1은 C_{1-5} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내고;

[0018] R^2는 아미노 보호기를 나타내고;

[0019] v는 0 내지 4의 정수이고;

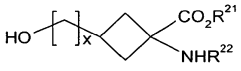
[0020] X는 할로겐 또는 $-O-SO_2-R^3$ 기로부터 선택된 이탈기를 나타내고, 여기서 R^3은 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 할로알킬, 및 C_{6-10} 아릴이다.

[0021] <화학식 Ia>

[0022] 

[0023] 상기 식에서, R^{11}, R^{12} 및 w는 각각 화학식 I의 R^1, R^2 및 v에 대해 정의된 바와 같다.

[0024] <화학식 Ib>

[0025] 

[0026] 상기 식에서, R^{21}, R^{22} 및 x는 각각 화학식 I의 R^1, R^2 및 v에 대해 정의된 바와 같다.

[0027] 단독으로 또는 조합되어 사용되는 상기 용어 "알킬"이란 화학식 C_nH_{2n+1}을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 기를 의미한다. 이 화학식에서 n의 값은 특정 경우에 대해 명시된다. 일부 바람직한 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, 1-프로필 또는 이소프로필 기가 포함된다.

[0028] 상기 용어 "보호기"는 바람직하지 않은 화학 반응을 억제하거나 저해하지만 분자의 나머지를 변형시키지 않는 충분히 온화한 조건하에서 원하는 생성물을 수득하기 위해 해당 관능기로부터 절단될 수 있도록 충분히 반응성이 있도록 설계되는 기를 의미한다. 보호기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis', Theorodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, (Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007)]에 기재되어 있다. 적합한 아미노 보호기는 당업계에 널리 공지되어 있다. 적합한 아미노 보호기 R^2에는 카르바메이트가 있다. 바람직하게는 R^2는 tert-부틸 카르바메이트(BOC), 9-플루오로에닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 2-클로로-3-인데닐메틸 카르바메이트(Climoc), 벤즈[에프]인덴-3-일메틸 카르바메이트(Bimoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(Troc), 2-클로로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트(DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(TCBOC), 벤질 카르바메이트(Cbz) 및 디페닐메틸 카르바메이트로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 R^2는 tert-부틸 카르바메이트이며, N-tert-부톡시카르보닐을 제공한다.

[0029] 상기 용어 "이탈기"는 친핵성 치환에 적합한 잔기를 지칭하고, 불균일 결합 절단에서 한 쌍의 전자를 가지고 떠나는 분자 단편이다.

[0030] 단독으로 또는 조합되어 사용되는 상기 용어 "할로겐" 또는 "할로-"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드로부터 선택되는 치환체를 지칭한다.

[0031] 상기 용어 "C_{1-10} 할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로겐으로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하고, 여기서 할로겐은 상기 정의된 바와 같다.

[0032] 상기 용어 "C_{6-10} 아릴"은 단일 고리(즉, 페닐) 또는 접합된 고리(즉, 나프탈렌)를 갖는 1가 방향족 탄화수소를 지칭한다. 달리 정의되지 않으면, 이러한 아릴 기는 일반적으로 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 함유한다.

[0033] 상기 용어 "탈벤질화"는 화합물로부터의 벤질 치환체의 절단을 지칭한다. 상기 용어 "벤질"은 화학 구조 $C_6H_5CH_2$-를 갖는 기를 지칭한다. 탈벤질화는 당업계에 널리 공지되어 있는 방법이며, 일반적으로 "촉매 수소화"에 의해 수행되는데, 이것은 탄소-탄소 결합이 수소에 의해 절단되거나 "분해"되는 반응이다. 수소화분해는 일반적으로 촉매적으로, 예를 들어 촉매로서의 탄소상 팔라듐(Pd/C)을 사용하여 수행된다. 탈벤질화 단계에서 Pd/C와 같은 촉매를 사용하는 경우, 촉매는 다음 단계 이전에 여과에 의해 반응 혼합물로부터 제거된다. 상기 용어 "여과"는 유체로부터의 고체의 기계적 분리를 지칭한다. 다른 보다 특화된 여과 방법도 적합하지만, 본 발명의 사용에 적합한 여과 수단의 비제한적인 예로는 유리 소결 깔때기 또는 유리 섬유 필터뿐만 아니라 여과 깔때기가 포함된다. 일반적으로, 탈벤질화 단계 (a) 후 및 결정화 단계 (b) 전에, 반응 용매를 건조시켜 제거한다. 건조는 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들어 질소 흐름 하의 증발 및/또는 진공 건조에 의해 수행될 수 있다.

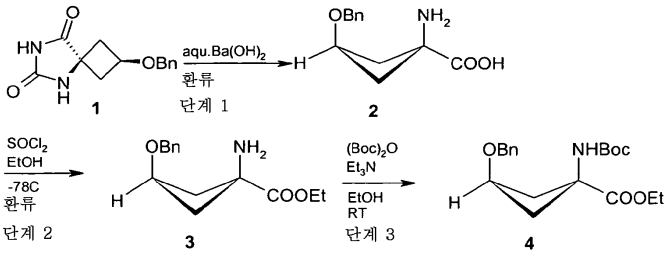
[0034] 상기 용어 "결정화"란 일반적으로 용액으로부터 침전되는 고체 결정의 형성 공정을 지칭한다. 결정화는, 각각의 분자 또는 이온이 용액을 이탈할 때 격자에 완벽하게 잘 맞아야하기 때문에 잘 형성된 결정은 순수할 것으로 예상되는 사실에 의해 정제 방법으로서 이용될 수 있다. 용액으로부터 발생하는 결정화의 경우, 용액은 과포화되어야 한다. 이것은, 용액이 평형하에서 함유하는 것(포화된 용액)보다 더 많은 용질 개체를 용해시켜 함유해야 한다는 것을 의미한다. 이것은 용매 증발, 용액 냉각, 용질의 용해도를 감소시키기 위한 제2 용매의 첨가(항용매 또는 석출(drown-out)로서 공지된 기술), 화학 반응 및 pH의 변화를 비롯한 각종 방법에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 방법에서는, 단계 (a) 후 반응물의 용액이 제조된다. 이 용액은 반응물이 쉽게 용해되는 제1 용매를 사용하여 제조된다.

[0035] 상기 용어 "적합한 형태의 X"는 치환 반응에서 히드록실 관능기를 대체할 수 있는 형태의, 본원에서 정의된 바와 같은 X를 의미한다.

[0036] 화학식 Ia의 화합물은 EP1978015(A1)에 기재된 방법을 따르거나 채택함으로써 수득될 수 있다. 예를 들어, EP1978015(A1)에 구체적으로 기재된 바와 같은 화합물 4는 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 화학식 Ia의 화

합물이다. 상기 화합물 4를 수득하기 위한 EP1978015(A1)에 기재된 방법이 하기 반응식 1에 예시되어 있다.

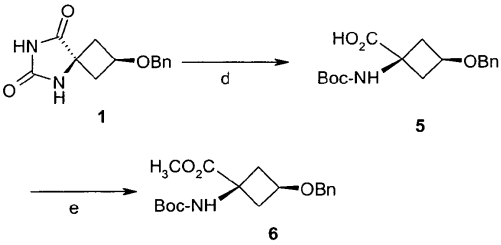
[0037] <반응식 1>



[0038]

[0039] 맥코나시(McConathy) 등(문헌 [Appl Rad Isotop 2003; 58: 657-666])도 또한 화학식 Ia의 화합물을 수득하기 위한 방법을 기재한다. 맥코나시 등의 도 2에서, 화합물 6이 화학식 Ia의 화합물이다. 상기 화합물 6을 수득하기 위한 맥코나시 등에 의해 기재된 방법이 하기 반응식 2에 예시되어 있다.

[0040] <반응식 2>



[0041]

[0042] 히단토인 1을 180℃에서 3N 수성 수산화나트륨으로 처리한 후, 디-tert부틸 디카르보네이트로 처리하여 N-Boc 산 5를 제공하였다. 5를 트리메틸실릴 디아조메탄과 반응시킴으로써 높은 수득률로 메틸 에스테르 6을 수득하였다.

[0043] 상기 기재된 선행기술의 방법을 채택하여 본 발명의 정의내에 해당하는 다른 화학식 Ia의 화합물을 수득하는 것은 당업자에게 달려있다. 적합하게는, 출발 히단토인 화합물은 *syn*-거울상이성질체와 anti-거울상이성질체의 혼합물을 포함한다. 상기 공정의 어느 단계에서도 거울상이성질체를 적극적으로 분리할 필요는 없다. 실제로, 본원의 실시예 2에 기재된 바와 같이, 결정 생성물 중에 *syn*-이성질체가 다소 풍부하게 존재한다. 상기 풍부한 존재는 도입 실험 동안의 결정화의 초기 단계에서 보다 뚜렷하게 관찰되었다. 다소 낮은 총 수득률에서는, syn/(syn+anti) 비율이 90%로 기록되었다. 따라서, 본 발명의 방법은 이성질체를 분리할 수 있다는 추가의 이점을 갖는다.

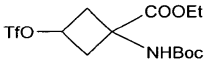
[0044] 바람직하게는, R^1은 메틸 또는 에틸이고, 가장 바람직하게는 에틸이다. 이러한 R^1의 바람직한 정의는 R^{11} 및 R^{21}에도 동일하게 적용된다.

[0045] R^2는 바람직하게는 카르보네이트 에스테르 보호기이고, 상기 용어 "카르보네이트 에스테르"는 화학식이 $R^xO(C=O)OR^y$인, 2개의 알콕시 기가 측접된 카르보닐 기로 이루어진 관능기를 지칭한다. R^1은 가장 바람직하게는 t-부톡시카르보닐 기이다. 이러한 R^2의 바람직한 정의는 R^{12} 및 R^{22}에도 동일하게 적용된다.

[0046] 바람직하게는, v은 0 또는 1이고, 가장 바람직하게는 0이다. 이러한 v의 바람직한 정의는 w 및 x에도 동일하게 적용된다.

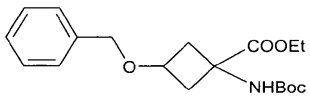
[0047] 특히 바람직한 상기 화학식 I의 화합물은 하기와 같다.

[0048] <화합물 1>

[0049] 

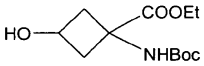
[0050] 특히 바람직한 화학식 1a의 화합물은 하기와 같다.

[0051] <화합물 1a>

[0052] 

[0053] 특히 바람직한 화학식 1b의 화합물은 하기와 같다.

[0054] <화합물 1b>

[0055] 

[0056] 상기 화합물 1, 1a, 및 1b의 경우에서, Et은 에틸을 나타내고, OTf는 트리플루오로메탄술폰산이고, Boc는 tert-부틸옥시카르보닐을 나타낸다.

[0057] 본 발명의 방법은 선행기술의 방법에 비해 공정 시간을 단축시키고, 제품의 비용을 감소시킨다. 특히, 화학식 I의 화합물의 상업적 규모 배치의 제조의 경우에서, 플래쉬 크로마토그래피 단계를 이용하여 화학식 Ib의 화합물을 정제하는 선행기술의 방법은 큰 실리카 컬럼 및 대량의 용매를 필요로 할 수 있다. 플래쉬 크로마토그래피 대신에 결정화를 이용함으로써, 대량의 용매를 사용할 필요가 없으며, 이는 비용 및 작업자의 안전성 둘 다의 관점에서 장점을 제공한다.

[0058] 바람직한 실시형태에서, X는 $-O-SO_2-R^3$ 기이다. 가장 바람직하게는, X가 $-O-SO_2-R^3$인 경우, X는 톨루엔술폰산, 니트로벤젠술폰산, 벤젠술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 플루오로술폰산, 및 퍼플루오로알킬술폰산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 실시형태에서, $-O-SO_2-R^3$은 트리플루오로메탄술폰산이다. $-O-SO_2-R^3$ 기는, 화학식 I의 화합물을 원하는 $-O-SO_2-R^3$ 기의 친전자성 유도체와 반응시킴으로써 본 발명의 방법의 단계 (c)에서 첨가될 수 있고, $-O-SO_2-R^3$ 기는 "적합한 형태의 X"의 예이다. 예를 들어, 트리플루오로메탄술폰산의 첨가를 원하는 경우, 화학식 Ib의 화합물을 트리플루오로메탄술폰산 무수물과 반응시킬 수 있다.

[0059] 별법의 바람직한 실시형태에서, X는 할로겐이다. X가 할로겐인 경우, 이것은 가장 바람직하게는 브롬 또는 염소이다. X가 할로겐인 단계 (c)는 당업자에게 널리 공지되어 있는 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, X가 염소인 화학식 Ib의 화합물은, 화학식 I의 화합물을, 각각이 "적합한 형태의 X"의 예인 티오닐클로라이드, 오염화인(PCl_5), 삼염화인(PCl_3)과 같은 염소-함유 시약과 반응시킴으로써 수득할 수 있다. X가 브롬인 화학식 Ib의 화합물은, 화학식 I의 화합물을, 다시 각각이 "적합한 형태의 X"의 예인 브롬화수소(HBr) 또는 삼브롬화인(PBr_3)과 같은 브롬-함유 시약과 반응시킴으로써 수득할 수 있다.

[0060] 화학식 I의 화합물은 특정한 ^{18}F-표지화 화합물의 방사성합성에서 유용한 전구체 화합물이다. 따라서, 본 발명은 또한

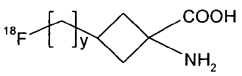
[0061] (i) 본원에서 정의된 바와 같은 방법에 따른 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계;

[0062] (ii) 상기 화학식 I의 화합물을 적합한 ^{18}F-플루오라이드의 공급원과 반응시켜 하기 화학식 IIa의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0063] (iii) 단계 (ii)에서 수득된 화학식 IIa의 화합물을 탈보호화 하여 R^{31} 및 R^{32}를 제거하는 단계

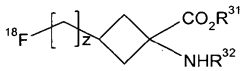
[0064] 를 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 방사성합성 방법을 제공한다.

[0065] <화학식 II>

[0066] 

[0067] 상기 식에서, y는 화학식 I의 v에 대해 정의된 바와 같다.

[0068] <화학식 IIa>

[0069] 

[0070] 상기 식에서, R^{31}, R^{32} 및 z는 각각 화학식 I의 R^1, R^2 및 v에 대해 정의된 바와 같다.

[0071] [^{18}F]-플루오라이드 이온은, 일반적으로 [^{18}O]-물 표적의 조사(irradiation) 생성물인 수용액으로서 수득된다. 흔히, [^{18}F]-플루오라이드를 반응성 친핵성 시약으로 전환시키기 위해 특정한 단계들을 수행한 후, 친핵성 방사성표지화 반응에 사용한다. 비-방사성 플루오르화의 경우, 그의 단계들에는 [^{18}F]-플루오라이드 이온으로부터의 물의 제거 및 적합한 반대이온의 제공이 포함된다(문헌 [Handbook of Radiopharmaceuticals 2003 Welch & Redvanly eds. Chapter 6 pp 195-227]). 이어서, 무수 용매를 사용하여 방사성플루오르화 반응을 수행한다(문헌 [Aigbirhio et al 1995 J Fluor Chem; 70: pp 279-87]).

[0072] 플루오르화 반응에 대한 [^{18}F]-플루오라이드 이온의 반응성을 개선시키기 위해, 물을 제거하기 전에 양이온성 반대이온을 첨가한다. 상기 반대이온은 [^{18}F]-플루오라이드 이온의 용해도를 유지하기 위해 무수 반응 용매 중에서 충분한 용해도를 가져야한다. 따라서, 사용되는 반대이온에는 크지만 연질의 금속 이온, 예를 들어 루비듐 또는 세슘, 크립토픽스(Kryptofix)™와 같은 크립탄드와 착물형성된 칼륨, 또는 테트라알킬암모늄 염이 포함된다. 플루오르화 반응을 위한 바람직한 반대이온에는 크립토픽스™와 같은 크립탄드와 착물형성된 칼륨이 있는데, 왜냐하면 무수 용매 중에서의 그의 양호한 용해도 및 향상되는 플루오라이드 반응성 때문이다.

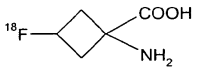
[0073] 탈보호화 단계 (iii)은 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 수행된다. 광범위한 보호기뿐만 아니라 이들의 제거를 위한 방법이 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis', Theorodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, (Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007)]에 기재되어 있다. 바람직한 실시형태에서, 카르복시 보호기 R^{31}은 아미노 보호기 R^{32}가 제거되기 전에 제거된다. 예를 들어, R^{31}이 Et인 경우, 이것은 염기성 가수분해에 의해 제거될 수 있고, R^{32}가 Boc인 경우, 이것은 이후에 산성 가수분해에 의해 제거될 수 있다.

[0074] 상기 화학식 I에 제공된 바와 같은 v의 적합하고 바람직한 정의의 범위는 화학식 II 및 IIa의 y 및 z에 대해 동일하게 적용된다.

[0075] 상기 화학식 I에 제공된 바와 같은 R^1 및 R^2의 적합하고 바람직한 정의의 범위는 각각 화학식 II 및 IIa의 R^{31} 및 R^{32}에 대해 동일하게 적용된다.

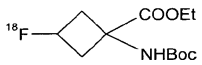
[0076] 바람직한 실시형태에서, 상기 화학식 II의 화합물은 하기와 같고,

[0077] <화합물 2>

[0078] 

[0079] 상기 화학식 IIa의 화합물은 하기와 같다.

[0080] <화합물 2a>

[0081] 

[0082] 상기 식에서, Et는 에틸이고, Boc는 tert-부틸옥시카르보닐이다.

[0083] 바람직한 실시형태에서, 단계 (ii) 및 (iii)은 자동화 합성장치에서 수행된다. [^{18}F]-방사성트레이서는 현재 흔히 자동화 방사성합성 장치에서 편리하게 제조된다. 트레이서랩(Tracerlab)™ 및 패스트랩(Fastlab)™(둘 다 지이 헬스케어 리미티드(GE Healthcare Ltd.) 사의 제품)을 비롯하여 상기 장치와 같은 상업적으로 입수가능한

다양한 예가 존재한다. 이러한 장치는 통상적으로 방사성화학이 수행되는 흔히 일회용의 "카세트"를 포함하고, 카세트는 방사성합성을 수행하기 위해 장치에 장착된다. 카세트는 일반적으로 유체 경로, 반응 용기, 및 시약 바이알뿐만 아니라 후-방사성합성 클린업(clean up) 단계에서 사용되는 임의의 고체상 추출 카트리지를 수용하는 포트를 포함한다.

[0084] 화학식 II의 화합물의 자동화 합성을 위한 일반적인 카세트는 하기를 포함한다.

[0085] (i) 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 함유하는 용기;

[0086] (ii) 상기 용기를 본원에 정의된 바와 같은 적합한 [^{18}F]-플루오라이드의 공급원으로 용리시키기 위한 수단;

[0087] (iii) 과량의 [^{18}F]-플루오라이드를 제거하기 위한 이온-교환 카트리지; 및

[0088] (iv) 화학식 IIa의 화합물을 탈보호화 하여 화학식 II의 화합물을 형성하기 위한 카트리지.

[0089] 본 발명은 이제 하기 실험적 실시예에 의해 기재될 것이다.

[0090] **실시예에 대한 간단한 기재**

[0091] 실시예 1은 화학식 I의 화합물을 수득하기 위한 선행기술의 방법을 기재하는 비교 실시예이다.

[0092] 실시예 2는 본 발명에 의한 화학식 I의 화합물의 수득 방법을 기재한다.

[0093] **실시예에서 사용된 약어 목록**

[0094] aq 수성

[0095] TLC 박층 크로마토그래피

[0096] hr 시간(s)

[0097] mmol 밀리몰(s)

[0098] ml 밀리리터(s)

[0099] g 그램(s)

[0100] w/w 질량 당 질량

[0101] Et_2O 디에틸 에테르

[0102] min 분(s)

[0103] sat. 포화됨

[0104] **실시예**

[0105] *실시예 1: 화합물 1을 수득하기 위한 선행기술의 방법*

[0106] *1(a) 화합물 1a의 합성 및 정제*

[0107] 맥코나시 등 (문헌 [Appl Radiat Isotop 2003; 58: 657-666])에 의해 기재된 방법에 따라 3-벤질옥시시클로부탄-1-온을 제조하였다. 3-벤질옥시시클로부탄-1-온을 시안화칼륨, 탄산암모늄 및 염화암모늄과 반응시켰다. 반응 혼합물로부터의 결정화에 의해 5-(3-벤질옥시시클로부탄)히단토인을 단리시키고, 환류 중인 $Ba(OH)_2$ (sat.) 중에서 개환시켰다. 반응 혼합물을 H_2SO_4로 중화시키고, 침전된 $BaSO_4$를 여과 제거하고, 여액의 증발에 의해 아미노산을 단리시켰다. 에탄올 중의 $SOCl_2$ 및 Et_3N에 의해 1-아미노-3-벤질옥시-시클로부탄카르복실산을 1-아미노-3-벤질옥시-시클로부탄카르복실산 에틸 에스테르로 전환시켰다. 진공에서 반응 혼합물을 농축시켜 염 혼합물로서 단리된 1-아미노-3-벤질옥시-시클로부탄카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다. 상기 아미노 기는 Et_3N 및 에탄올 중의 boc 무수물을 사용하여 Boc-보호시켰다. 추출 후처리에 의해 3-벤질옥시-1-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로부탄카르복실산 에틸 에스테르(화합물 1a)를 단리시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피 처리하였다.

[0108] *1(b) 화합물 1b의 합성 및 정제*

[0109] 화합물 1a(실시예 1(a)에 따라 제조됨; 31.83 g, 91 mmol)를 H_2-공급기에 연결된 반응 플라스크에서 N_2 분위기 하에 에탄올(600 ml) 및 아세트산(8 ml, 139 mmol) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 습윤화된 탄소상 Pd(6.28 g, 10% w/w)에 첨가하였다. N_2 공급기를 차단하고, 상기 반응 플라스크를 천천히 탈기시키고, H_2로 충전하였고, 상기 절차를 2회 반복하였다. 필요한 경우 H_2를 더 첨가하였다. 전환이 완료될 때까지(TLC에 의해 반응 진행을 모니터함) 반응 혼합물을 주위 온도에서 2일 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 유리 섬유 필터를 통해 여과하고, 필터 케이크(filter cake)를 에탄올(160 ml)로 세척한 후, 여액을 <40℃에서 진공 증발시켜 조 화합물 1b(24.64 g)를 수득하였다. 조 화합물 1b를 디클로로메탄(500 ml) 중에 재용해시키고, SiO_2(65 g)를 첨가하고, <40℃에서 진공 증발시켜 크로마토그래피 정제를 위한 흡착질을 수득하였다.

[0110] 플래쉬 크로마토그래피용 시스템: SiO_2(360 g)를 유리 컬럼 Ø=13 cm에 로딩하여 높이가 대략 5 cm가 되게 하였고, 헵탄, 이어서 30% 에틸 아세테이트가 첨가된 헵탄으로 조정하였다. 상기 조 화합물을 흡착질로서 컬럼의 상부에 로딩하였고, 씨샌드(sea sand, 88 g)를 컬럼의 상부에 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 상기 컬럼을 30% 에틸 아세테이트가 첨가된 헵탄(총 2000 ml를 3 분류함), 50% 에틸 아세테이트가 첨가된 헵탄(총 2750 ml를 8 분류함) 및 70% 에틸 아세테이트가 첨가된 헵탄(총 4000 ml를 8 분류함)으로 용리시켰다. 생성물을 분획물 8 내지 19로 단리시키고, 이들 분획물을 조합하여 38℃에서 진공 증발시켜 20.1 g의 화합물 1b(86%)를 수득하였다. 순도 GC 99.8%.

[0111] *1(c) 화합물 1의 합성 및 정제*

[0112] 화합물 1b(20.1 g, 78 mmol)를 디클로로메탄(500 ml) 중에 용해시키고, 피리딘(19 ml, 235 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 <5℃로 냉각시키고, 30분에 걸쳐 트리플산 무수물(19.5 ml, 115 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 첨가하는 동안 반응 온도를 <5℃에서 유지하였고, 첨가 완료시에 반응 혼합물을 1시간 동안 빙조에서 교반시켰고(TLC에 의해 반응 진행을 모니터함), 물(500 ml)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 Et_2O(950 ml)로 추출하고, 수성상을 폐기하고, 유기상을 HCl(500 ml, 1M), 염수(500 ml, sat.aq.)로 세척하고, Na_2SO_4(56 g)상에서 건조시켰다. 조 화합물을 유리 소결 깔때기를 통해 여과하고, 필터 케이크를 Et_2O(100 ml)로 세척하고, 조합된 여액을 <30℃에서 진공 증발시켜 조 화합물 1(28.11 g)을 수득하였다. 조 화합물 1을 디클로로메탄(400 ml) 중에 재용해시키고, SiO_2(80 g)를 첨가하고, <30℃에서 진공 증발시켜 크로마토그래피 정제를 위한 흡착질을 수득하였다.

[0113] 플래쉬 크로마토그래피용 시스템: SiO_2(330 g)를 유리 컬럼 Ø=7 cm에 로딩하여 높이가 대략 19 cm가 되게 하였고, 펜탄:디에틸 에테르(3:1)로 조정하였다. 상기 조 화합물을 흡착질로서 컬럼의 상부에 로딩하였고, 씨샌드(50 g)를 컬럼의 상부에 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 상기 컬럼을 펜탄:디에틸 에테르(3:1)로 용리시켰고, 분획물의 부피는 250 ml이었고, 조합하여 <30℃에서 진공 증발시킨 분획물 5 내지 12 중에서 생성물을 단리시켜 21.94 g의 화합물 1을 수득하였다. 증발기 플라스크에서의 이 물질에 디에틸 에테르(50 ml)를 첨가하고, 모든 고체가 용해될 때까지 <35℃의 증발기에서 천천히 교반시켰다. 가열을 중지하고, 혼합물을 1시간 5분에 걸쳐 25℃로 천천히 냉각시키고, 용액을 1시간 20분 동안 천천히 교반시키고, 1시간 20분 동안 주위 온도에 두었다. 이후에, 혼합물을 <5℃로 냉각시키고, 20분 동안 이 온도에서 유지한 후, 상기 혼합물을 15분 동안 <-20℃로 더 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 30분 동안 교반시켰다. 상기 용액에 헵탄(110 ml)을 첨가하고, 1시간 20분 동안 교반시켰다. 사전 냉각된 유리 소결 깔때기 상에서의 여과에 의해 결정을 수집하고, 빙냉 헵탄(110 ml, <-5℃)으로 세척하였다. 상기 반응에서 19.47 g의 화합물 1 (64 %)을 수득하였고, NMR 순도는 + 99%이었다.

[0114] *실시예 2: 화합물 1을 수득하기 위한 본 발명의 방법*

[0115] 실시예 1(b)에 기재된 본 발명의 방법(즉, 수소화, 여과 및 증발은 포함하나, 플래쉬 크로마토그래피는 포함하지 않음)에 따라 제조된 0.5300 g의 조 화합물 1b를 주위 온도에서 5 ml의 무수 에탄올 중에 용해시켰다. 질소를 블로잉(blowing)함으로써 상기 용액을 천천히 농축시켰다. 이러한 절차 동안 결정은 핵을 형성하고, 성장하였다. 약 1시간 후, 증발을 중단시켰다. 남아있는 에탄올의 양은 0.3500 g(0.43 ml)이었고, 상기 혼합물은 상당량의 결정을 함유하였다. 1 ml의 n-헵탄을 첨가하고, 블로잉을 지속하여 증발시켰다. 용매 혼합물이 거의 증발했을 때(약 0.2 ml의 용매가 남아있음), 증발을 중단시키고, 1 ml의 n-헵탄을 첨가하였다. 15분 후, 결정을 여과 제거하고, ~3 ml의 n-헵탄으로 세척하였다. 상기 결정을 진공 건조시키고, 질소를 블로잉함으로써 여액을 증발시키고, 이어서 진공 건조시켰다. 단리된 수득율은 0.4873 g의 결정(91.9%)인 반면에, 회수율은

92.9%이었다.

	양(g)	수득률/조(%)	수득률/회수율	순도(%)	화합물 1b 중의 syn-(%)
조	0.5300			99.3	84.1
모 액체	0.0051		1.0	45.4	44.4
결정	0.4873	91.9	99.0	99.8	84.6
회수됨	0.4924	92.9			

[0116]

[0117] 결정은 잘 여과할 수 있고, 크기는 증발 속도 및 n-헵탄의 첨가 속도에 의해서도 조절될 수 있다.

[0118] *실시예 2: 대규모의 정제된 화합물 1b의 수득 방법*

[0119] 조: 결정의 여과 및 세척 후에 에탄올 용액으로서의, 화합물 1b로의 화합물 1a의 수소화로부터의 조 반응 혼합물. 에탄올 = 2.5 내지 3.8 리터.

[0120] 장비: 진공 증발기, 증발 플라스크, 여과 장비. 초기에 큰 증발기 플라스크에서 작업을 수행하고, 부피를 감소시킨 후에 작은 플라스크로 이동시켰다. 별법으로는, 500 또는 1000 ml 크기의 작은 플라스크로 연속적으로 또는 상기 플라스크에 소량씩 나누어 내용물을 리필하였다.

[0121] 1. 투명 용액을 진공 플라스크에서의 증발에 의해 농축시켜 총 100 내지 200 ml 부피로 감소시켰다. 상기 용액이 농후한 현탁액을 형성하면서, 용액은 핵을 형성하고, 생성물은 결정화되었다.

[0122] 2. n-헥산 200 ml을 첨가하고, 10분 후 교반하고(롤링(rolling)), 현탁액의 부피를 약 150 ml 이하로 농축시켰다.

[0123] 3. 새로운 n-헵탄 200 ml의 일부를 첨가하고, 단계 2를 반복하였다.

[0124] 4. 30분 후, 현탁액을 롤링(주위온도 또는 그 미만)한 것을 여과하고, 결정을 n-헵탄에 의해 세척하였다.

[0125] 5. 결정을 진공 건조시켰다.