(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101443307 B
(45)授权公告日 2012.05.16

(21)申请号 200780017125.3
(22)申请日 2007.05.07
(30)优先权数据
132089/2006 2006.05.11 JP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.11.11
(86)PCT申请的申请数据
PCT/JP2007/059459 2007.05.07
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/132689 JA 2007.11.22
(73)专利权人 日本医事物理股份有限公司
地址 日本东京
(72)发明人 林明希男 黑崎文枝 外山正人
新村俊幸 金子惠美
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 陈昕
(51)Int.Cl.
C07C 227/18(2006.01)
C07C 227/20(2006.01)
C07C 229/48(2006.01)
C07B 59/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2005030677 A1,2005.04.07,
US 20060039855 A1,2006.02.23,
审查员 黄明辉

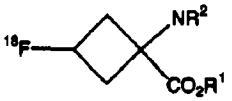
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54)发明名称

放射性氟标记有机化合物的制备方法

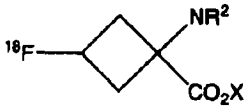
(57)摘要

本发明提供了[^{18}F]FACBC的制备方法,其可以降低杂质的产生量。公开了放射性氟标记有机化合物的制备方法,该方法包括:在反相柱中保留下式(1)所示的化合物,向该柱中填充碱溶液,使上述化合物脱酯化,然后从该柱中排出该碱溶液,由此得到下式(2)所示的化合物的脱酯化步骤,



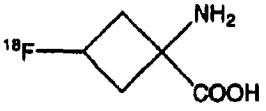
(1)

(式中,R^1是直链或支链的C_1-C_{10}烷基链或芳香族取代基,R^2是保护基);



(2)

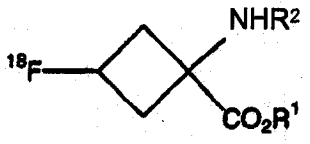
(式中,X是钠或钾);以及,将在脱酯化步骤中得到的化合物的氨基保护基进行脱保护得到下式(3)所示的化合物的脱保护步骤。



(3)

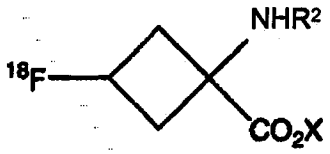
CN 101443307 B

1. 放射性氟标记有机化合物的制备方法，其包括：在反相柱中保留下式 (1) 所示的化合物，向该柱中填充碱溶液，使上述化合物脱酯化，然后从该柱中排出该碱溶液，由此得到下式 (2) 所示的化合物的脱酯化步骤，



(1)

式中，R^1 是直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基链或芳香族取代基，R^2 是保护基；

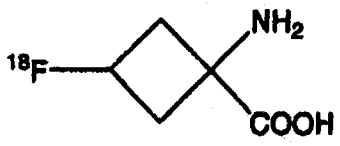


(2)

式中，X 是钠或钾，R^2 是保护基；

以及，

将在脱酯化步骤中得到的上述化合物的氨基保护基进行脱保护，得到下式 (3) 所示的化合物的脱保护步骤，



(3)

2. 权利要求 1 所述的放射性氟标记有机化合物的制备方法，其中，用于脱酯化步骤的反相柱中含有的填充剂具有 C_1-C_{18} 烷基链通过硅连接于载体上的结构。

3. 权利要求 1 或 2 所述的放射性氟标记有机化合物的制备方法，其中，用于脱酯化步骤的碱溶液是氢氧化钠水溶液。

放射性氟标记有机化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及放射性氟标记有机化合物的制备方法。更具体地说，涉及对通过正电子发射断层扫描检测肿瘤的放射性氟标记有机化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 由正电子发射断层扫描术（以下称为 PET）和单光子发射计算机断层术（以下称为 SPECT）代表的核医学检查在诊断包括心脏病和癌症的各种疾病中是有效的。这些技术包括对患者给予用特定的放射性同位素标记的药物（以下简称“放射性药物”），然后检测由该药物直接或间接发射的 γ - 射线。与其它检查技术相比，核医学检查的特征在于其不仅对疾病具有高的特异性和灵敏度，而且具有提供关于病变官能性方面的信息的优点。

[0003] 例如，[^{18}F]2- 氟 -2- 脱氧 -D- 葡萄糖（以下简称“[^{18}F]-FDG”）是一种用于 PET 检查的放射性药物，其倾向于富集在糖代谢旺盛的区域，从而可以特异性检测其中的糖代谢旺盛的肿瘤。

[0004] 核医学检查是通过追踪所给予的放射性药物的分布来进行的，并且所得到的数据随放射性药物的性质而改变。因此，已经开发了不同的放射性药物用于不同的疾病，并且其中的一些已经应用于临床。已经开发了例如各种肿瘤诊断剂、血流诊断剂和受体绘图剂 (receptor mapping agent)。

[0005] 近年来，已经设计了包括 [^{18}F]1- 氨基 -3- 氟环丁烷甲酸（以下简称 [^{18}F]FACBC）的一系列放射性卤素标记的氨基酸化合物作为新的放射性药物，并且正在考察它们的临床应用（专利文献 1，非专利文献 1 和 2）。[^{18}F]FACBC 作为用于高度增殖的肿瘤的诊断剂被认为是有效的，因为其具有被氨基酸转运蛋白特异性地摄取的性质。

[0006] 对于制备 [^{18}F]FACBC 的方法，公开的方法包括：提供 1-(N-（叔丁氧基羰基）氨基)-3-[（（三氟甲基）磺酰基）氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸酯作为标记前体，用放射性的氟取代该前体的 3 位上的三氟甲磺酸酯基团，将其以溶液的方式赋予酸性条件而进行脱酯基和脱 Boc 基的反应（专利文献 1，非专利文献 1 和 2）。

[0007] 对于 [^{18}F]-FDG 的制备，公开了以固相进行脱保护步骤的合成方法，这使得合成时间缩短、所用试剂数量减少、和制备装置的组件数量减少（专利文献 2）。

[0008] 专利文献 1：特表 2000-500442 号公报

[0009] 专利文献 2：特表平 11-508923 号公报

[0010] 非专利文献 1：Jona than McConathy 等人，“Improved synthesisof anti-[^{18}F]FACBC：improved preparation of labeling precursorand automated radiosynthesis.”Applied Radiation and Isotopes, (Netherlands), 2003, 58, p.657-666。

[0011] 非专利文献 2：Timothy M. Shoup 等人，“Synthesis andEvaluation of[^{18}F]1-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylicAcid to Image Brain Tumors.”The Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40, p.331-338。

发明内容

[0012] 发明要解决的问题

[0013] 到目前为止公开的制备 [^{18}F]FACBC 的方法实现了 12-24 % 的产品收率 (J.McConathy 等人,Applied Radiation and Isotopes,2003,58,p.657-666),但从工业生产的角度看,这不能算作是足够高的产品收率。也就是说,为了工业生产 [^{18}F]FACBC,期望使用可以稳定地提供更高收率的制备方法或条件。

[0014] [^{18}F]FACBC 的制备主要包括 :向标记前体中加入放射性氟的放射性氟化步骤 ;将放射性氟化步骤制备的中间化合物进行脱酯化和脱保护的脱酯化和脱保护步骤。本发明人等为提高产品收率,对放射性氟化步骤进行了研究,确立了可以将根据常规方法为 24.16% 的氟化步骤收率提高到最高达 73.79% 的技术。结果,本发明人等使得有可能将 [^{18}F]FACBC 的产品收率最大改善为 54.8±4.8% (N = 15)。然而,本发明人等进行详细研究的结果显示,所得 [^{18}F]FACBC 水溶液中存在大量的非放射性杂质 (参见后述的比较例)。对于药物来说,必须要将其中的杂质含量降低到规定水平以下。因此,如果在反应结束后杂质以规定水平以上存在,则必须在随后的步骤中除去杂质。然而,追加另一个用于减少杂质的纯化步骤引起在放射性氟标记后的制备步骤所需时间延长。因为放射性氟的半衰期较短,只有约 110 分钟,从工业化生产放射性氟标记化合物的观点出发,不适宜延长放射性氟标记后的步骤时间。

[0015] 本发明正是考虑到上述情况作出的,本发明的目的是提供可以减少非放射性杂质产生量的制备 [^{18}F]FACBC 的方法。

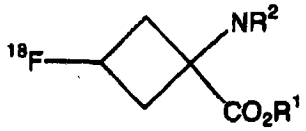
[0016] 解决课题的方法

[0017] 作为调查研究的结果,发明人等发现,通过在反相固相柱中进行作为羧基保护基的酯基团的脱酯化步骤,可以简便而有效地减少目标产物中杂质的量,从而完成了本发明。以往,固相脱保护方法通常主要用于缩短制备时间 (参见例如,特表平 11-508923 公报)。本发明人发现,通过使用固相脱保护方法,可以实现降低目标产物中杂质的量的新的效果,并且对其进行了应用。

[0018] 根据本发明,提供了放射性氟标记有机化合物的制备方法,该制备方法包括 :

[0019] 在反相柱中保留下式 (1) 所示的化合物,向该柱中填充碱溶液,使上述化合物脱酯化,然后从该柱中排出该碱溶液,由此得到下式 (2) 所示的化合物的脱酯化步骤,

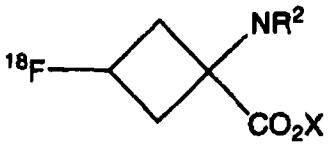
[0020]



(1)

[0021] 式中,R^1 是直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基链或芳香族取代基,R^2 是保护基 ;

[0022]



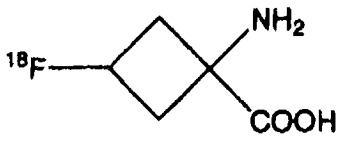
(2)

[0023] 式中，X 是钠或钾，R^2 是保护基；

[0024] 以及，

[0025] 将在脱酯化步骤中得到的化合物的氨基保护基进行脱保护，以得到下式 (3) 所示的化合物的脱保护步骤。

[0026]



(3)

[0027] 在上述式中，R^1 是直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基链或芳香族取代基，优选选自甲基、乙基、叔丁基、和苯基中的取代基。

[0028] 在上述式中，R^2 是保护基，对其没有特别的限制，只要其可以阻止放射性氟和氨基之间的反应即可。具体地，可以使用选自各种氨基甲酸酯取代基、各种酰胺取代基、各种酰亚胺取代基、和各种胺取代基的保护基。优选地，可使用选自以下的保护基：C_2-C_7 直链或支链的烷氧基羰基取代基；C_3-C_7 直链或支链的烯氧基羰基取代基；可具有修饰基团的 C_7-C_{12} 苄氧羰基取代基；C_2-C_7 的烷基二硫代氧基羰基取代基；C_1-C_6 直链或支链的烷基酰胺取代基；C_2-C_6 直链或支链的烯基酰胺取代基；可具有修饰基团的 C_6-C_{11} 的苯甲酰胺取代基；C_4-C_{10} 的环状酰亚胺取代基；可具有取代基的 C_6-C_{11} 的芳香族亚胺取代基；C_1-C_6 直链或支链的烷基胺取代基；C_2-C_6 直链或支链的烯基胺取代基；和可具有修饰基团的 C_6-C_{11} 苄基胺取代基。更优选地，可使用选自叔丁氧羰基、烯丙氧羰基、邻苯二甲酰亚胺基、和 N- 苯亚甲基胺取代基中的保护基，最优选地，可使用叔丁氧羰基或邻苯二甲酰亚胺基。

[0029] 在上述式中，X 是包含在用于脱酯化步骤的碱中的阳离子，可根据碱的类型来选择。例如，使用氢氧化钠时，X 是钠，使用氢氧化钾时，X 是钾。

[0030] 在脱酯化步骤中，反相柱可以使用其中的填充剂的官能团是苯基、环己基和烷基等疏水性基团的各种柱。优选使用填充剂具有 C_2-C_{18} 烷基链通过硅连接于载体的结构的反相柱。反相柱的具体实例包括具有十八烷基甲硅烷基作为官能团的反相柱。

[0031] 上述式 (1) 的化合物在反相柱中的保留可以通过多种方法进行。具体地，可以使用将通过放射性氟化步骤得到的上述式 (1) 的化合物的溶液用水稀释、使所得溶液通过反相柱的方法。稀释用的水可以以足以使上述式 (1) 的化合物固定在反相柱上的量使用。

[0032] 作为碱溶液，可以使用多种溶液，但优选使用氢氧化钠溶液。所用的碱溶液的量优选等于或大于上述固相柱的填充容量。对于碱溶液的浓度没有限制，只要可以将所述碱以足以进行脱酯化的量引入柱中即可。然而必需要注意的是，如果碱的量过大，需要在随后的脱保护步骤中使用更大量的酸。在脱酯化步骤中，将保持上述式 (1) 化合物的反相柱在填充有碱溶液的状态下保持一段时间。对于反相柱保持填充有碱溶液的时间没有具体限制，只要其有充足时间进行脱酯化反应即可。

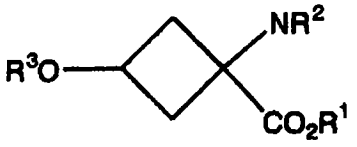
[0033] 在将碱溶液从上述柱排出时，上述式 (2) 所示的化合物随碱溶液一起被排出。这时，可以在排出碱溶液后进一步使水通过柱，以便将残留的上述化合物 (2) 洗出来。这个洗出操作可以进一步改善上述化合物 (2) 的收率。

[0034] 脱保护步骤可以使用公知的方法进行，例如使用在文献“J. McConathy 等人，Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p. 657-666”中描述的方法，具体地，可以使用

向经过脱酯化步骤后的反应溶液赋予酸性条件的方法。

[0035] 放射性氟化步骤可以使用公知的方法或将公知方法与发明人等确立的条件组合的方法。具体地可采用如下方法：将下式 (4) 所示的化合物和惰性有机溶剂添加到含有相转移催化剂和 ^{18}F 离子和钾离子的混合物中，调制反应溶液，对该反应溶液施加加热搅拌等反应条件。

[0036]



(4)

[0037] 在式 (4) 中，R^1 和 R^2 与上述定义相同；R^3 为选自直链或支链的 C_1-C_{10} 卤代烷基磺酸取代基、直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基磺酸取代基、氟磺酸取代基、和芳香族磺酸取代基中的取代基。优选使用选自甲磺酸、甲苯磺酸、硝基苯磺酸、苯磺酸、三氟甲磺酸、氟磺酸、和全氟烷基磺酸中的取代基。

[0038] 在放射性氟化步骤中，可以使用各种惰性有机溶剂，但是应该使用两性有机溶剂。具体地，可以使用选自四氢呋喃、1，4- 二氧杂环己烷、丙酮、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、和乙腈中的溶剂，特别优选使用乙腈。优选调节要使用的惰性有机溶剂的量，使放射性氟化反应时反应溶液中的标记前体浓度为 40mmol/L 以上，以便显著改善放射性氟化反应的收率。

[0039] 在放射性氟化步骤中可以使用各种条件作为反应条件；例如可以使用将反应溶液加热搅拌的条件。此时的加热温度一定不能高于被添加到反应溶液中的惰性有机溶剂的蒸发温度；例如，在使用乙腈作为惰性有机溶剂时，加热温度可为 70 ～ 90℃。

[0040] 发明效果

[0041] 本发明的制备方法能够降低在制备放射性氟标记的氨基酸化合物例如 [^{18}F]FACBC 时所产生的非放射性杂质的量，并且其作为放射性氟标记的氨基酸化合物的纯化方法也是有用的。

附图说明

[0042] 图 1 是顺式 -1-(N-(叔丁氧羰基) 氨基)-3- 苄氧基 - 环丁烷 -1- 甲酸乙酯的合成路线图。

[0043] 图 2 是顺式 -1-(N-(叔丁氧羰基) 氨基)-3- 羟基 - 环丁烷 -1- 甲酸乙酯的合成路线图。

[0044] 图 3 是顺式 -1-(N-(叔丁氧羰基) 氨基)-3-[((三氟甲基) 磺酰基) 氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯的合成路线图。

具体实施方式

[0045] 以下，详细描述本发明的放射性氟标记的氨基酸的制备方法。

[0046] 在最优选的实施方案中，本发明的制备方法包括以下步骤：(1) 使标记前体与含有相转移催化剂、^{18}F 离子、和钾离子的混合物反应，以便用放射性氟标记要标记的前体，从而产生放射性氟标记的前体酯 (放射性氟化步骤)；(2) 在固相柱中将放射性氟标记的前体酯脱酯化 (脱酯化步骤)；和 (3) 将在脱酯化步骤中得到的化合物的氨基保护基脱保护 (脱

保护步骤）。

[0047] 放射性氟可以通过公知的方法获得，例如可以通过将富含 $H_2{}^{18}O$ 的水用作靶而暴露于质子轰击的方法获得。此时，放射性氟存在于作为靶的富含 $H_2{}^{18}O$ 的水中。使含有该放射性氟的富含 $H_2{}^{18}O$ 的水通过阴离子交换柱，使放射性氟被吸附和收集在柱上，从而与富含 $H_2{}^{18}O$ 的水分离。其后，使碳酸钾溶液流过该柱以洗脱放射性氟，向洗脱液补充相转移催化剂并蒸干，得到含有相转移催化剂、^{18}F 离子和钾离子的混合物。

[0048] 此处使用的碳酸钾的量，按钾离子计，应该等于或大于用于随后放射性氟化步骤中的标记前体的量；然而过量的碳酸钾不是优选的，因为反应产物可能会受到碳酸根离子的影响而分解。在最优选的实施方案中，调节碳酸钾溶液的浓度和量，使得钾离子的量约等于标记前体的量。

[0049] 可以将具有能与 ^{18}F 离子之间形成包合物的性质的各种化合物用作相转移催化剂。具体地，可以使用能用于制备放射性氟标记有机化合物的各种化合物；可以使用 18- 冠醚 -6 和其它各种氨基聚醚。在最优选的实施方案中，可以使用 4,7,13,16,21,24- 六氧杂 -1,10- 二氮杂双环 [8.8.8] 二十六烷。

[0050] 相转移催化剂的量越大，则收率较高；但是过量则不优选，因为过量加入的相转移催化剂的除去不易充分进行。在优选实施方案中，相转移催化剂的总量可以是 0.2mmol 以下；例如，在要使用的标记前体的量是 80μmol 时，相转移催化剂与标记前体的摩尔比为 2.5 以下。

[0051] 在得到含有相转移催化剂、^{18}F 离子和钾离子的混合物后，通过使标记前体和 ^{18}F 离子反应进行放射性氟化。放射性氟化步骤可以采用各种方法。例如，可以使用如下方法：将 1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3-[（（三氟甲基）磺酰基）氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯和惰性有机溶剂添加到上述混合物中以制备反应溶液，然后向反应溶液施加反应条件例如加热搅拌，以产生 [^{18}F]1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3- 氟环丁烷 -1- 甲酸乙酯（以下称为“[^{18}F]Boc-FACBC”）。在最优选的实施方案中，可以在将标记前体 1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3-[（（三氟甲基）磺酰基）氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯添加到混合物中之前将其溶解于惰性有机溶剂中。

[0052] 可以将与 [^{18}F] 氟离子、相转移催化剂、钾离子、和标记前体化合物没有反应性的各种溶剂作为用于放射性氟化步骤的惰性有机溶剂；并且优选地，可以使用选自四氢呋喃、1,4- 二噁烷、丙酮、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、和乙腈的溶剂，特别优选乙腈。优选调节要使用的惰性有机溶剂的量，使得放射性氟化反应时反应溶液中的标记前体浓度是 40mmol/L 以上，以便显著改善放射性氟化反应的收率。

[0053] 可以使用各种条件作为放射性氟化步骤的反应条件；例如可以使用将反应溶液加热搅拌的条件。此时的加热温度优选不高于被添加到反应溶液中的惰性有机溶剂的沸点；例如，在使用乙腈作为惰性有机溶剂时，加热温度可为 70 ～ 90℃。反应时间取决于反应温度；例如，在反应温度是 83℃时，充足的反应时间是 3 分钟以上。反应时间越长，则放射性氟标记反应进行得更进一步，但是需要注意的是，放射性氟的衰变也在同时进行。

[0054] 在放射性氟化步骤完成后，进行脱酯化步骤，以制备 [^{18}F]1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3- 氟环丁烷 -1- 甲酸（以下简称“[^{18}F]DE-Boc-FACBC”）。本发明的特征在于上述步骤中的脱酯化反应是在固相柱中进行的。在最优选的实施方案中，通过用水稀释在放射性

氟化步骤中得到的含有 [^{18}F]Boc-FACBC 的反应溶液并且使得到的溶液作为样品通过固相柱而将要脱酯化的样品 [^{18}F]Boc-FACBC 捕集到固相柱上。反应溶液的稀释是为了防止在样品通过固相柱时，[^{18}F]Boc-FACBC 洗脱而不被捕集在柱上而进行的操作。因此，稀释所用的水可以以足够使 [^{18}F]Boc-FACBC 被捕集在固相柱的填充剂上的量使用，在反应溶液的溶剂是乙腈时，足够的水量是溶剂的量的 5 倍。

[0055] 用于脱酯化步骤的固相柱必须使用填充有反相填充剂的固相柱。优选地，柱的填充剂具有疏水性官能团例如苯基、环己基和烷基；更优选具有 C_2-C_{18} 烷基通过硅连接在载体上的结构。在最优选的实施方案中，可以使用用具有十八烷基甲硅烷基作为官能团的填充剂填充的柱。此外，使用的柱的填充剂优选具有在含水反应条件下和在长时间的脱酯化反应过程中官能团不易从载体脱离的结构。

[0056] 在样品捕集在固相柱上后，向该柱添加碱溶液。在最优选的实施方案中，碱溶液的填充通过如下操作进行：将碱溶液直接引入到柱中，当确认碱溶液开始从柱的出口漏出后，停止碱溶液的加入，并且将柱的出口封闭。此处使用的碱的实例包括氢氧化钠和氢氧化钾，考虑到本发明的目标产物是用于注射剂的，因此优选使用氢氧化钠。

[0057] 在最优选的实施方案中，碱溶液的体积约等于柱的容积。此时，必须注意的是，如果使用的碱溶液的体积过量，则先前已脱酯化的样品可能会随废液一起排出，从而引起收率降低。

[0058] 对于使用的碱溶液的浓度没有限制，只要可以将碱以足够进行脱酯化的量引入到柱中即可。在考虑碱溶液的可用体积和碱的必要量的情况下决定碱溶液的浓度。此时，必须注意的是，如果使用的碱过量，则在随后的脱保护步骤中必须使用更大量的酸来中和。

[0059] 在将碱溶液添加到固相柱后，将柱保持静置一段时间，以便使柱中的样品脱酯化。此时，无需特别地控制柱的温度，操作可以在室温下进行。柱保持静置的持续时间可以是足以进行脱酯化的时间。持续时间越长，则脱酯化反应进行得更进一步，但是需要注意的是，放射性氟的衰变也在同时进行。例如，在将 [^{18}F]Boc-FACBC 保持在含有 400mg 树脂的 ODS 柱中并且将 0.8mL 的 4mol/L 氢氧化钠溶液注入柱中以进行脱酯化时，1-5 分钟的时间就足够了。

[0060] 在脱酯化完成后，将柱的出口打开，从而使得通过脱酯化得到的 [^{18}F]DE-Boc-FACBC 随碱溶液一起排出。在碱溶液已经排出后，可以再向柱添加碱溶液，重复如上操作，由此使得残留在反相柱中的 [^{18}F]Boc-FACBC 可以更彻底地脱酯化，从而改善收率。从进一步改善收率出发，优选在排出后用水冲洗柱，以便排出柱中残留的 [^{18}F]DE-Boc-FACBC，。

[0061] 在脱酯化步骤完成后，进行脱保护步骤，对氨基保护基进行脱保护，从而得到本发明的目标产物 [^{18}F]FACBC。脱保护步骤可以根据公知的方法例如在文献“J.McConathy 等人，Applied Radiation andIsotopes，2003，58，p.657-666”中描述的方法进行。在优选实施方案中，脱保护步骤可以通过赋予含有 [^{18}F]DE-Boc-FACBC 的反应溶液酸性条件来进行。酸性条件可以通过各种方法赋予，例如采用将酸添加到含有 [^{18}F]DE-Boc-FACBC 的溶液中的方法。此时，对于此处所使用的酸没有特别限制，但是优选使用选自如下的酸：无机酸例如盐酸、硫酸和硝酸；有机酸例如全氟烷基羧酸（例如三氟乙酸）。要加入的酸的量应该足够使含有 [^{18}F]DE-Boc-FACBC 的溶液的 pH 变为 1 以下。具体地，酸的量应该使得在脱酯化

步骤中得到的 [^{18}F]DE-Boc-FACBC 溶液中的碱被中和，并且赋予样品溶液以充分的酸性条件。例如，在 [^{18}F]Boc-FACBC 经过重复两次使用 0.8mL 的 4mol/L 氢氧化钠溶液的脱酯化时，可以将 2.2mL 的 6mol/L 盐酸添加到洗脱的反应液中。在脱保护步骤中，优选将反应溶液加热，以便使反应更迅速地进行。反应时间取决于反应温度等条件，但是当上述条件下的脱保护反应在 60℃进行时，充足的反应时间是 5 分钟。予以说明，在脱保护步骤中得到的 [^{18}F]FACBC 溶液可以任选地使用离子阻滞柱、氧化铝柱、或反相柱来纯化。

[0062] 实施例

[0063] 以下通过实施例和比较例更具体地说明本发明；但本发明不受这些实施例的限制。

[0064] 参考例 1

[0065] 顺式 -1-(N-(叔丁氧羰基) 氨基)-3-[((三氟甲基) 磺酰基) 氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯的合成

[0066] 顺式 - 乙内酰脲的水解 (图 1，步骤 1)

[0067] 将 250mL 的饱和氢氧化钡水溶液添加到 6.15g(相当于 25mmol) 的顺式 -5-(3- 苄氧基环丁烷) 乙内酰脲中，并将混合物在油浴中在 114℃加热回流 24 小时以上。然后，使用两种类型的系统作为展开剂进行 TLC 分析，所述两种类型的系统为氯仿 : 甲醇 = 5:1(顺式 - 乙内酰脲的 Rf 值 = 约 0.6) 和氯仿 : 甲醇 = 95:1(顺式 - 乙内酰脲的 Rf 值 = 约 0.3)，然后通过确认 UV 和磷钼酸显色来确认反应结束。

[0068] 在确认反应结束后，将得到的反应溶液冷却到室温，加入约 24mL 的 1mol/mL 硫酸，中和反应溶液。中和后，将反应溶液再在室温下搅拌 5 分钟，过滤生成的沉淀。然后，将滤液浓缩，得到 5.67g 的顺式 -1- 氨基 -3- 苄氧基环丁烷 -1- 甲酸，为白色结晶。

[0069] 乙基酯化 (图 1，步骤 2)

[0070] 将已充分干燥而除去水分的 5.67g 的顺式 -1- 氨基 -3- 苄氧基环丁烷 -1- 甲酸溶解于 200mL 乙醇中。向该溶液中加入 9.5mL(相当于 75mmol) 的三乙胺，并将混合物在 -78℃冷却 20 分钟，然后加入 4.6mL(相当于 62.5mmol) 的亚硫酰氯。将反应溶液在 0℃搅拌 1 小时并在室温下搅拌 1 小时，然后在油浴中在 95℃加热回流过夜。然后，通过 TLC 分析确认反应结束 (确认是基于 UV 和磷钼酸显色进行的)，所述 TLC 分析使用氯仿 : 甲醇 = 95:1(目标产物的 Rf 值 = 约 0.6) 作为展开剂。在确认反应结束后，将得到的反应液减压浓缩，得到 7.64g 的顺式 -1- 氨基 -3- 苄氧基环丁烷 -1- 甲酸乙酯，为白色结晶。

[0071] Boc 化 (图 1，步骤 3)

[0072] 将 7.64g 的顺式 -1- 氨基 -3- 苄氧基环丁烷 -1- 甲酸乙酯溶解于 250mL 的乙醇 : 三乙胺 = 9:1 的混合溶液中。将得到的溶液在冰浴中冷却 15 分钟，然后向其中加入 8.6mL(相当于 37.5mmol) 的二碳酸二叔丁酯，并将该混合物在室温下搅拌过夜。然后，通过 TLC 分析确认反应结束 (确认是基于 UV 和磷钼酸显色进行的)，所述 TLC 分析使用己烷 : 乙酸乙酯 = 1:1(目标产物的 Rf 值 = 约 0.6) 作为展开剂。在确认反应结束后，将得到的反应液减压浓缩，得到作为残留物的白色结晶。向残留物中加入 150mL 的冷乙酸乙酯和 150mL 的 0.5mol/L 的冷盐酸，并将混合物在室温下搅拌 5 分钟，然后静置分离。将有机层依次用 150mL 的水萃取 • 洗涤两次、用 150mL 的饱和碳酸氢钠水溶液萃取 • 洗涤、用 150mL 的水萃取 • 洗涤两次、用 150mL 的饱和食盐水萃取 • 洗涤两次，将萃取物用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩，得

到黄色油状物。另外，将水层依次用 150mL 的乙酸乙酯萃取·洗涤两次，用 150mL 的水萃取·洗涤两次、用 150mL 的饱和食盐水萃取·洗涤，将萃取物用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩，由此得到少量的黄色油状物。这一系列的操作得到 8.82g 的浅黄色油状物。通过硅胶柱色谱法分离纯化残留物（己烷：乙酸乙酯＝ 1:1），得到 8.04g（相当于 23mmol）的顺式 -1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3- 苄氧基 - 环丁烷 -1- 甲酸乙酯，为白色结晶。

[0073] 脱苄基化（图 2，步骤 4）

[0074] 将 150mL 乙醇添加到 8.04g（相当于 23mmol）的顺式 -1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3- 苄氧基 - 环丁烷 -1- 甲酸乙酯中，然后加入 960mg 的钯 - 活性炭（10％钯），用氢气排空，并将该混合物在室温下搅拌过夜。反应后，使用硅藻土滤出钯 - 活性炭并将得到的滤液减压浓缩，得到 5.74g 的白色结晶作为残留物。反应通过 TLC 分析追踪（追踪基于 UV 和茚三酮显色进行），以确认反应结束，所述 TLC 分析使用己烷：乙酸乙酯＝ 1:1（目标产物的 Rf 值＝约 0.2）作为展开剂。然后，通过硅胶柱色谱法分离纯化残留物（己烷：乙酸乙酯＝ 1:1、己烷：乙酸乙酯＝ 4:1），得到 5.36g（相当于 20.7mmol）的顺式 -1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3- 羟基 - 环丁烷 -1- 甲酸乙酯，为白色结晶。

[0075] 三氟甲磺酸化（图 3，步骤 5）

[0076] 将 2.07g(8mmol) 的顺式 -1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3- 羟基 - 环丁烷 -1- 甲酸乙酯溶解于 26mL 的吡啶中，并将该溶液在冰浴中搅拌 20 分钟。向其中加入 2.0mL（相当于 12mmol）的无水三氟甲烷磺酸，直接搅拌 30 分钟。反应通过 TLC 分析追踪（追踪基于茚三酮显色进行），以确认反应结束，所述 TLC 分析使用己烷：乙醚＝ 1:1（目标产物的 Rf 值＝约 0.6）作为展开剂。在确认反应结束后，将 100mL 水和 100mL 乙醚添加到反应液中，并依次用 100mL 的 1mol/L 盐酸萃取·洗涤两次，用 100mL 的水萃取·洗涤两次、用 100mL 的饱和食盐水萃取·洗涤两次。得到的萃取液用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩，得到 2.78g 的浅黄色结晶。将该反应混合物通过硅胶柱色谱法分离纯化（己烷：乙醚＝ 3:1），得到白色结晶，将得到的白色结晶再次用戊烷：乙醚重结晶，得到 1.84g（相当于 4.7mmol）的顺式 -1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3-[（（三氟甲基）磺酰基）氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯。

[0077] 比较例

[0078] 使含有 [^{18}F] 氟化物离子 (13-182GBq) 的 $H_2{}^{18}O$ 通过阴离子交换柱，使得 [^{18}F] 氟化物离子被吸附并捕集在柱上。然后使碳酸钾溶液通过该柱，以洗脱 [^{18}F] 氟化物离子，然后将该柱用水冲洗，并将洗涤液与洗脱液合并。向得到的溶液中加入 4,7,13,16,21,24- 六氧杂 -1,10- 二氮杂双环 [8.8.8] 二十六烷（商品名：Kryptofix222，默克公司制）的乙腈溶液，并将混合物加热蒸干。

[0079] 向蒸干后的混合物中加入将 32mg 的 1-(N-（叔丁氧羰基）氨基）-3-[（（三氟甲基）磺酰基）氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯溶解于 1mL 乙腈而得的溶液，并将得到的混合物在 83℃搅拌 3 分钟，以便进行放射性氟化反应。然后将该混合物在室温下冷却 5 分钟，向其中加入 4mL 乙醚。将所得混合物通过 Silica Sep-Pak(Waters 有限公司的注册商标，或来自日本 Waters 株式会社的商品名），得到 [^{18}F]Boc-FACBC 的乙腈 / 乙醚溶液。

[0080] 向得到的 [^{18}F]Boc-FACBC 的乙腈 / 乙醚溶液中加入 1.5mL 的 4mol/L 盐酸，在 120℃加热 15 分钟，进行脱保护。然后将得到的产物依次通过离子阻滞柱（商品名：AG11A8，日本 Bio-Rad Laboratories 公司制）、氧化铝柱（商品名：Sep-Pak（注册商标，Waters

InvestmentsLimited 公司制)light ALUMN,日本 Waters 株式会社制)、反相柱(商品名:Oasis HLB Plus EXTRACTION Cartridge Column,日本 Waters 株式会社制)进行纯化,得到 [^{18}F]FACBC 溶液。[^{18}F]FACBC 溶液的产量为 9.4 ～ 13.4mL。将得到的 [^{18}F]FACBC 在下述条件下进行 TLC 分析,根据以下方程式 (1) 计算放射化学纯度。

[0081] TLC 分析条件:

[0082] 展开相:乙腈 / 甲醇 / 水 / 乙酸= 20/5/5/1

[0083] TLC 板:Silica Gel 60F254(商品名,膜厚:0.25mm,默克公司制)

[0084] 展开长度:10cm

[0085] TLC 扫描器:Rita Star(由 Raytest 公司制)

[0086]

$$\text{放射化学纯度}(\%)=\frac{[^{18}\text{F}]\text{FACBC峰的放射性活度}}{\text{TLC板上的总放射性活度}} \qquad (1)$$

[0087] 另外,使用由下述条件下的 HPLC 分析确认的各杂质的峰面积值(以下简称“校正面积值”)根据以下方程式 (2) 进行校正得到的值来比较目标产物中的非放射性杂质的量。将供 HPLC 分析用的样品溶液用生理盐水适当稀释(稀释倍率= 2.1 ～ 9.9)。

[0088]

$$\text{校正面积值}=\frac{\text{各杂质峰的峰面积}}{\text{进样量}}\times\text{稀释倍率}\times[^{18}F]FACBC\text{溶液的产量} \qquad (2)$$

[0089] HPLC 测定条件:

[0090] 柱:CAPCELLPAK C18MG(商品名,株式会社资生堂制,尺寸:5μm,4.6mm I.D.×250mm)

[0091] 柱温:室温(约 25℃)

[0092] 流动相:使用含有 5mmol/L 辛基磺酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH2.1) 作为溶液 A,使用乙腈作为溶液 B,通过如表 1 中所示改变溶液 A 和 B 的混合比例进行浓度梯度控制。

[0093] 表 1.HPLC 分析中的流动相

[0094]

注入后的时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0-10	95 → 90	5 → 10
10-40	90	10
40-41	90 → 95	10 → 5

[0095] 流动相流速:1.0mL/ 分钟

[0096] 进样量:10μL

[0097] 柱后衍生物化条件:

[0098] 反应液:0.3mol/L 硼酸缓冲液 (pH10.4)、6mmol/L 的邻苯二醛、6mmol/LN- 乙酰基 -L- 半胱氨酸

[0099] 反应液流速:1.0mL/ 分钟

[0100] 反应温度:50℃

[0101] 检测器:荧光检测器(型号:Waters2475 型(日本 Waters 株式会社制;激发波长:330nm;荧光波长:430nm)

[0102] 将比较例的实验重复 19 次。

[0103] 制得的 [^{18}F]FACBC 的放射化学纯度为 98.8±0.4%。在 HPLC 图谱上确认的杂质

峰的定义如表 2 所示。各杂质峰的校正面积值示于表 3 中。

[0104] 表 2. 每种杂质的命名

[0105]

保留时间（平均值）（分钟）	杂质名
8.0	A
8.9	B
9.8	C
14.7	D
23.8	E
30.3	F
30.8	G
35.9	H

[0106] 表 3. 各杂质的校正面积值

[0107]

校正面积值/10^8								
A	B	C	D	E	F	G	H	合计
515.6	63.0	40.2	1.6	226.3	26.6	44.1	40.7	986.8

[0108] 实施例 1 和 2

[0109] 使含有 [^{18}F] 氟化物离子 (7-36GBq) 的 $H_2{}^{18}O$ 通过阴离子交换柱，使 [^{18}F] 氟化物离子被吸附和捕集在柱上。然后使碳酸钾溶液通过该柱，洗脱 [^{18}F] 氟化物离子，再用水冲洗该柱，并将洗涤液与洗脱液合并。向所得溶液中加入 4,7,13,16,21,24- 六氧杂 -1,10- 二氮杂双环 [8.8.8] 二十六烷（商品名 :Kryptofix222，默克公司制）的乙腈溶液，并将混合物加热并蒸干。

[0110] 向蒸干的混合物中加入将 32mg 的 1-(N-（叔丁氧羰基）氨基)-3-[（（三氟甲基）磺酰基）氧基]- 环丁烷 -1- 甲酸乙酯溶于 1mL 乙腈而得的溶液，并将得到的混合物在搅拌下在 83℃加热 3 分钟。

[0111] 将所得反应液在室温下冷却 5 分钟，然后用 14mL 水稀释，并使得到的溶液通过如表 4 所示的 Sep-Pak（注册商标，Waters 公司制）柱（日本 Waters 株式会社制），再将该柱用 10mL 水洗涤。

[0112] 表 4. 用于每个实施例的固相柱

[0113]

	固相柱（产品名）
实施例 1	tC2
实施例 2	tC18

[0114] 使空气通过固相柱将其干燥，然后向该柱添加 0.8mL 的 4mol/L 氢氧化钠溶液，然后关闭柱的出口。经过 3 分钟后，打开柱的出口，从固相柱洗脱碱溶液，并将洗脱液回收于小瓶中。再向该柱填充 0.8mL 的 4mol/L 氢氧化钠溶液，重复上述操作。然后将固相柱用 3mL 水洗涤，并将洗涤液与先前回收的碱溶液合并。

[0115] 向上述回收的溶液中加入 2.2mL 的 6mol/L 盐酸，在 60℃进行 5 分钟脱保护反应。然后将得到的产物依次通过离子阻滞柱（商品名 :AG11A8，日本 Bio-Rad Laboratories 公

司制）、氧化铝柱（商品名：Sep-Pak（注册商标，Waters 公司制）light ALUMN，日本 Waters 株式会社制）、和反相柱（商品名：Oasis HLB Plus EXTRACTIONCartridge Column，日本 Waters 株式会社制）进行纯化，得到 [^{18}F]FACBC 溶液。[^{18}F]FACBC 溶液的产量为 11.9 ～ 17.0mL。

[0116] 在和比较例相同的条件下对所得 [^{18}F]FACBC 溶液评价 [^{18}F]FACBC 的放射化学纯度和各杂质的校正面积值。予以说明，将供 HPLC 分析用的样品溶液使用生理盐水适当稀释（稀释倍率＝ 3.0 ～ 4.7）。

[0117] 实施例 1 和 2 制备的 [^{18}F]FACBC 的放射化学纯度分别是 99.4％和 99.3％。表 5 显示了各杂质的峰的校正面积值。如表 5 所示，实施例 1 和 2 的样品，与根据常规方法制备的样品（比较例 1）相比，除了杂质 D 之外的所有非放射性杂质的量都降低了，并且所有杂质的校正面积值的总量减少到一半以下。该结果确认，通过采用本发明的 [^{18}F]FACBC 的制备方法可以降低非放射性杂质的量。

[0118] 表 5. 各杂质的校正面积值

[0119]

校正面积值/10^8									
	A	B	C	D	E	F	G	H	合计
实施例 1	203.5	6.2	4.0	19.7	9.3	0.5	4.9	3.2	257.7
实施例 2	218.7	5.4	8.3	38.2	5.2	2.0	4.4	1.6	292.6

[0120] 工业实用性

[0121] 本发明的放射性氟标记有机化合物的制备方法可用于放射性药品的制备领域。

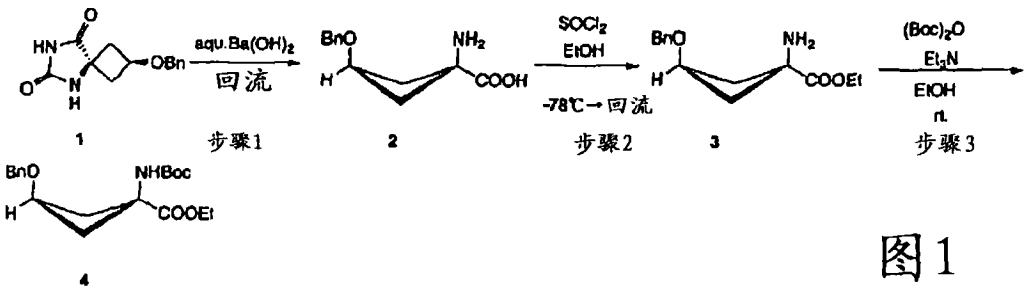

aqu.Ba(OH)2
回流
步骤1
SOCl2
EtOH
-78℃→回流
步骤2
(Boc)2O
Et3N
EtOH
rt.
步骤3

图1

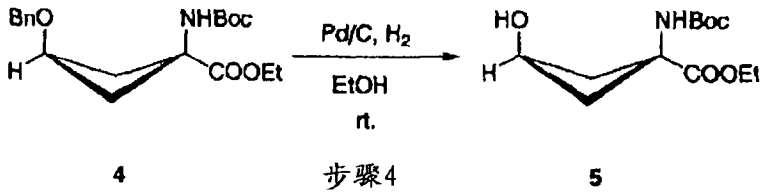

Pd/C, H2
EtOH
rt.
步骤4

图2

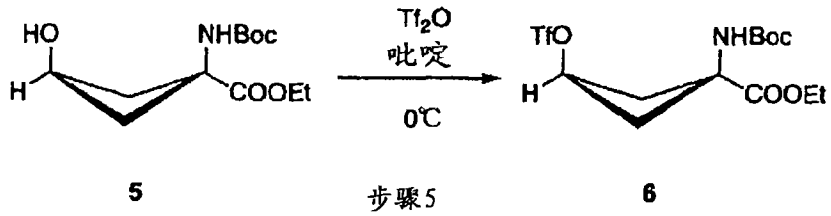

Tf2O
吡啶
0℃
步骤5

图3