(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6047100号
(P6047100)
(45)発行日　平成28年12月21日(2016.12.21)　(24)登録日　平成28年11月25日(2016.11.25)

(51)Int.Cl.		F I	
C07C 227/18	(2006.01)	C07C	227/18
C07C 227/20	(2006.01)	C07C	227/20
C07C 229/48	(2006.01)	C07C	229/48
C07B 59/00	(2006.01)	C07B	59/00

請求項の数 15　(全 19 頁)

(21)出願番号	特願2013-543829 (P2013-543829)
(86)(22)出願日	平成23年12月19日 (2011.12.19)
(65)公表番号	特表2014-509299 (P2014-509299A)
(43)公表日	平成26年4月17日 (2014.4.17)
(86)国際出願番号	PCT/EP2011/073204
(87)国際公開番号	WO2012/084794
(87)国際公開日	平成24年6月28日 (2012.6.28)
審査請求日	平成26年12月11日 (2014.12.11)
(31)優先権主張番号	1021523.4
(32)優先日	平成22年12月20日 (2010.12.20)
(33)優先権主張国	英国 (GB)
(31)優先権主張番号	61/424,693
(32)優先日	平成22年12月20日 (2010.12.20)
(33)優先権主張国	米国 (US)

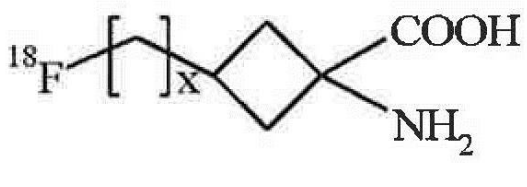
前置審査

(73)特許権者　305040710
ジーイー・ヘルスケア・リミテッド
イギリス国エイチピー７・９エヌエイ，バッキンガムシャー，リトル・チャルフォント，アメルシャム・プレイス
(74)代理人　100137545
弁理士　荒川　聡志
(74)代理人　100105588
弁理士　小倉　博
(74)代理人　100129779
弁理士　黒川　俊久
(74)代理人　100113974
弁理士　田中　拓人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】前駆体化合物に対するプロセス簡略化

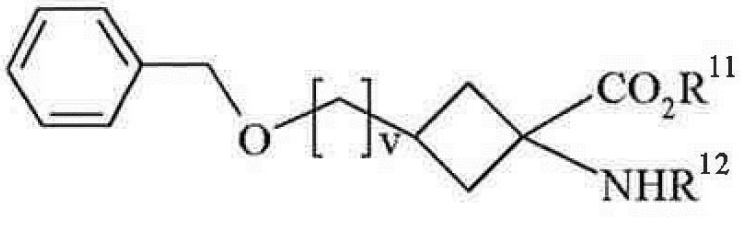
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の式ＩＩの化合物を１００ｇ以上の大規模で得る方法であって、
【化１】



(II)

（式中、ｘは０～４の整数である。）
（ａ）以下の式Ｉａの化合物を脱ベンジル化して以下の式Ｉｂの化合物を生成させ、得られた化合物をガラス焼結ロートでの濾過とそれに続く乾燥のための減圧下留去のみによって精製する段階と、

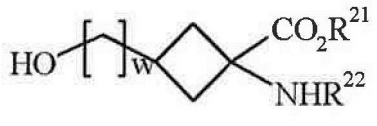
【化２】



(Ia)

（式中、R^{11}はC_{1-5}直鎖又は枝分れアルキル基を表し、R^{12}はアミノ保護基を表し、ｖは０～４の整数である。）

【化３】

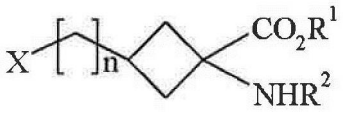


(Ib)

（式中、R^{21}、R^{22}及びｗはそれぞれ式ＩａのＲ^{11}、R^{12}及びｖについて定義した通りである。）

（ｂ）段階（ａ）で直接得られる式Ｉｂの化合物を、次の式Ｉで定義される適当な形態のＸとの反応によって式Ｉの化合物に転化する段階と、

【化４】

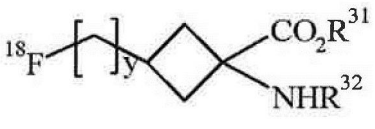


(I)

（式中、R^{1}、R^{2}及びｎはそれぞれ式ＩａのＲ^{11}、R^{12}及びｖについて定義した通りであり、Ｘはハロゲン又は－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｒ^{3}基（式中、R^{3}はハロゲン、直鎖又は枝分れC_{1-10}アルキル、直鎖又は枝分れC_{1-10}ハロアルキル又はC_{6-10}アリールである。）から選択される脱離基を表す。）

（ｃ）段階（ｂ）で得られた式Ｉの化合物と適当な［^{18}Ｆ］フッ化物源との反応によって次の式ＩＩａの化合物を得る段階と、

【化５】



(IIa)

（式中、R^{31}、R^{32}及びｙはそれぞれ式ＩａのＲ^{11}、R^{12}及びｖについて定義した通りである。）

（ｄ）段階（ｃ）で得られる式ＩＩａの化合物を脱保護して、R^{31}及びR^{32}を除去する段階と

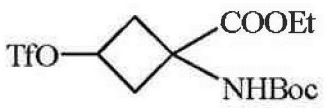
を含む方法。

【請求項２】

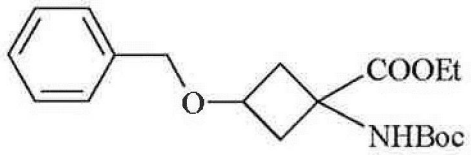
Ｘが－Ｏ－ＳＯ$_2$－Ｒ^{3}基で表される基である、請求項１記載の方法。

【請求項３】

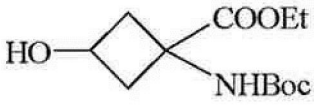
Ｘがトルエンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、フルオロスルホニル及びパーフルオロアルキルスルホニルからなる群から選択される、請求項２記載の方法。
【請求項４】
Ｘがトリフルオロメタンスルホニルである、請求項３記載の方法。
【請求項５】
Ｘがハロゲンである、請求項１記載の方法。
【請求項６】
ハロゲンがブロモ又はクロロである、請求項５記載の方法。
【請求項７】
R^1がエチルである、請求項１乃至請求項６のいずれか１項記載の方法。
【請求項８】
R^2がｔ－ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フタルイミド基及びＮ－ベンジリデンアミン置換基からなる群から選択される、請求項１乃至請求項７のいずれか１項記載の方法。
【請求項９】
式Ｉの化合物が次式のものであり、
【化６】



式Ｉａの化合物が次式のものであり、
【化７】

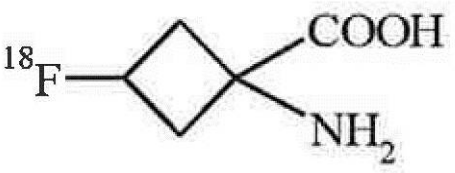


式Ｉｂの化合物が次式のものである、請求項１乃至請求項８のいずれか１項記載の方法。
【化８】

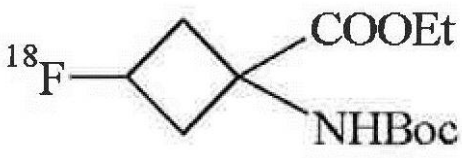


（式中、Ｅｔはエチルであり、ＯＴｆはトリフルオロメタンスルホニルであり、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである。）。
【請求項１０】
脱保護が、R^{31}を除去した後にR^{32}を除去することを含む、請求項１乃至請求項９のいずれか１項記載の方法。
【請求項１１】
R^{31}がエチルである、請求項１乃至請求項１０のいずれか１項記載の方法。
【請求項１２】
R^{32}がｔ－ブトキシカルボニル基である、請求項１乃至請求項１１のいずれか１項記載の方法。

【請求項１３】
式ＩＩの化合物が次式のものであり、
【化９】



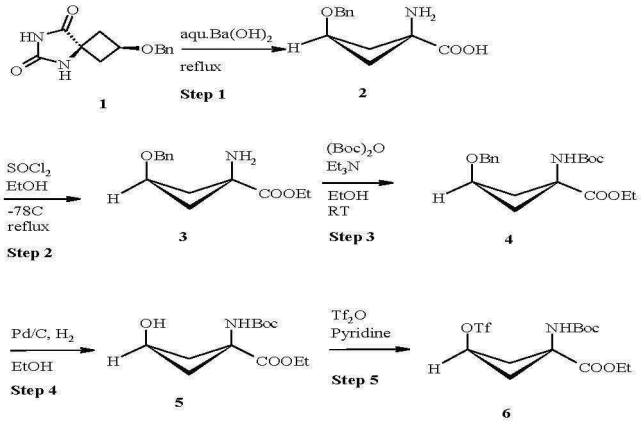
式ＩＩａの化合物が次式のものである、請求項１乃至請求項１２のいずれか１項記載の方法。
【化１０】



（式中、Ｅｔはエチルであり、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである。）。
【請求項１４】
脱保護する段階が、塩基性加水分解によるＥｔの除去及び酸性加水分解によるＢｏｃの除去を含む、請求項１３記載の方法。
【請求項１５】
段階（ｃ）及び（ｄ）を自動合成装置上で行う、請求項１乃至請求項１４のいずれか１項記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、放射性医薬品の前駆体、特に、陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）のようなインビボイメージング用の放射性標識アミノ酸製造用の前駆体として用いられる保護アミノ酸誘導体を得る方法に関する。本発明はさらに、放射性標識アミノ酸を得る方法も含む。
【背景技術】
【０００２】
近年、［^{18}Ｆ］１－アミノ－３－フルオロシクロブタンカルボン酸（［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣ）を始めとする一群の放射性ハロゲン標識アミノ酸化合物が、新規な放射性医薬品として設計されている。［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣはアミノ酸輸送体に特異的に取り込まれるという特性を有するために、高い増殖性をもつ腫瘍に対する診断薬として有効であると考えられる。欧州特許出願公開第１９７８０１５（Ａ１）号は［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣ化合物用前駆体及び前駆体を得る方法を提供する。欧州特許出願公開第１９７８０１５（Ａ１）号は具体的には、前駆体１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを得る方法を開示し、方法は以下の段階を含む。
【０００３】

【化１】



欧州特許出願公開第１９７８０１５（Ａ１）号は、上記反応スキームの段階１が、水酸化バリウムＢａ（ＯＨ）$_2$を溶液に添加し、混合液を１１４℃にて２４時間以上還流することによりｓｙｎ－５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントイン１を加水分解することからなると述べている。エチルエステル化である段階２においては、ｓｙｎ－１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸２をエタノール（ＥｔＯＨ）に溶解し、塩化チオニル（ＳＯＣｌ$_2$）と反応させてｓｙｎ－１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル３を生成させる。段階３は、３に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ）を反応させてアミノ官能基にｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）基を添加し、得られる物質をクロマトグラフィーにより精製してｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ベンジルオキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル４を得ることからなる。次に段階４において、化合物４をエタノール（ＥｔＯＨ）中に溶解し、活性炭担持パラジウム（Ｐｄ／Ｃ）を添加し、反応混合物をH_2で多少の陽圧に加圧することにより、ベンジル保護中間体４を脱保護する。得られる物質をクロマトグラフィーにより精製して、段階５で用いるｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル５を生成する。段階５は、５をトリフルオロメタンスルホン酸無水物（Ｔｆ$_2$Ｏ）と反応させ、次にクロマトグラフィーにより精製し、引き続き生成物の再結晶を行うことでｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル６を得ることからなる。欧州特許第２２３０２２９号及び米国特許出願公開第２０１０／０１６６２６号に同様な方法が記載される。これら全ての従来技術が教示するケースでは、これらの方法は研究目的の小規模な製造に適するものである。

【０００４】

プロセス時間を短縮し、使用する機器と化学物質とを低減すること及びスケールアップを容易にすることを目的に、上述の多段階にわたる化学反応の煩雑さを低減することが望まれている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｗａｎｇ Ｌ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，’Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｎｅｗ ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎａｌｌｙ ｃｏｎｓｔｒａｉｎｅｄ Ｓ－Ａ２－Ａ（１－ｉｍｉｎｏｅｔｈｙｌ）ａｍｉｎｏＵ ｅｔｈｙｌＵｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｓ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｎｉｔｒｉｃ ｏｘｉｄｅ ｓｙｎｔｈａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ’，ＨＥＴＥＲＯＡＴＯＭ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ，ＶＣＨ ＰＵＢＬＩＳＨＥＲＳ，ＤＥＥＲＦＩＥＬＤ ＢＥＡＣＨ，ＦＬ，ＵＳ，ｖｏｌ．

１３，ｎｏ．　１，１　Ｊａｎｕａｒｙ　２００２　（２００２－０１－０１），ｐａｇｅｓ　７７－８３

【発明の概要】

【０００６】

本発明は、公知の方法に対して簡略化された［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣ用前駆体化合物及び類似化合物の製造方法である。本発明の方法は、従来技術で教示される精製段階の１つを省略しており、したがって、生成する前駆体化合物をコスト及び時間の面で効率的に得ることを可能にする。

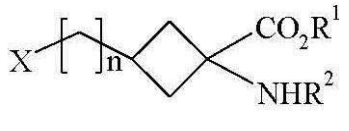
【発明を実施するための形態】

【０００７】

１つの態様において本発明は、次の式Ｉの化合物を得る方法であって、

【０００８】

【化２】



(I)

（式中、

R^1はC_{1-5}直鎖又は枝分れアルキル基を表し、

R^2はアミノ保護基を表し、

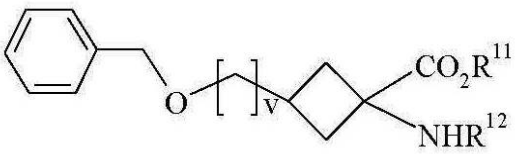
Ｘはハロゲン又は－Ｏ－SO_2－R^3基（式中、R^3はハロゲン、直鎖又は枝分れC_{1-10}アルキル、直鎖又は枝分れC_{1-10}ハロアルキル又はC_{6-10}アリールである。）から選択される脱離基を表し、

ｎは０～４の整数である。）

（ａ）以下の式Ｉａの化合物を脱ベンジル化して以下の式Ｉｂの化合物を生成させる段階と、

【０００９】

【化３】

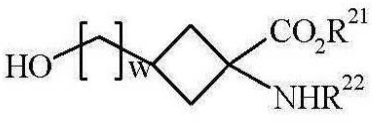


(Ia)

（式中、R^{11}、R^{12}及びｖはそれぞれ式ＩでR^1、R^2及びｎについて定義した通りである。）

【００１０】

【化４】



(Ib)

（式中、R^{21}、R^{22}及びｗはそれぞれ式ＩでR^1、R^2及びｎについて定義した通りである。）

（ｂ）段階（ａ）で直接得られる式Ｉｂの化合物を、適当な形態のＸ（ただし、Ｘは式Ｉ

で定義した通りである。）との反応によって式Ｉの化合物に転化する段階と
を含む方法に関する。
【００１１】
単独で又は組み合わせで使用される用語「アルキル」は、一般式C_nH_{2n+1}の直鎖又は枝分れ基を意味する。この一般式中のｎの値は、個々の事例で特定される。好ましいアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、１－プロピル基又はイソプロピル基が挙げられる。
【００１２】
用語「保護基」は、望ましくない化学反応を禁止又は抑制するが、当該分子の他の部分を変化させないに足るだけの温和な条件下で対象となる官能基から開裂し、所望の生成物を得ることができるだけの、十分な反応性を有するように設計された基を意味する。保護基は当業者に周知であり、’Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ’，Ｔｈｅｏｒｏｄｏｒａ Ｗ. Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒ Ｇ. Ｍ. Ｗｕｔｓ，（Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，２００７）に記載される。好適なアミノ保護基は当技術分野で周知である。好適なアミノ保護基R^2はカルバミン酸エステルである。好ましくは、R^2はカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＢＯＣ）、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸２－クロロ－３－インデニルメチル（Ｃｌｉｍｏｃ）、カルバミン酸ベンズ［ｆ］インデン－３－イルメチル（Ｂｉｍｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－クロロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－Ｂｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸ベンジル（ＣｂＺ）及びカルバミン酸ジフェニルメチルから選択される。最も好ましくは、R^2はカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルであり、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを与える。
【００１３】
用語「脱離基」は求核的置換に適した部分を指し、不均一な結合開裂において１対の電子と共に離脱する分子断片である。
【００１４】
単独で又は組み合わせで使用される用語「ハロゲン」又は「ハロ－」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素から選択される置換基を指す。
【００１５】
用語「C_{1-10}ハロアルキル」は、少なくとも１つの水素が上記に定義したハロゲンにより置換され、１～１０の間の炭素原子を含む上記に定義したアルキル基を指す。
【００１６】
用語「C_{6-10}アリール」は、単環を有する１価の芳香族炭化水素（すなわちフェニル）又は縮合環（すなわちナフチル）を指す。別途定義されない限り、そのようなアリール基は典型的には６～１０の環炭素原子を含む。
【００１７】
用語「脱ベンジル化」は化合物からベンジル置換基を開裂させることを指す。用語「ベンジル」は化学構造$C_6H_5CH_2$－を有する基を指す。脱ベンジル化は当技術分野で周知の方法であり、一般的に、水素により炭素－炭素結合を開裂させる、すなわち炭素－炭素結合が水素による「分解」を受ける反応である「接触水素化」によって行われる。水素化分解は通常接触的に、例えば、炭素担持パラジウム（Ｐｄ／Ｃ）を触媒として使用して実施される。脱ベンジル化段階においてＰｄ／Ｃのような触媒を用いる場合、次の段階に進む前に濾過によって反応混合物から触媒を除去する。用語「濾過」は流体から固体を機械的に分離することを指す。本発明において用いられる好適な濾過手段の限定されない例としては、濾過用ロートに加えて、ガラス焼結ロート又はガラス繊維フィルターが挙げられ、またその他のより特化した濾過方法もまた好適である。一般的に、脱ベンジル化の段階（ａ）の後であって転化段階（ｂ）の前に、反応溶媒を乾燥により除去する。乾燥は、例

えば窒素流通下での蒸発及び／又は減圧乾燥のような当業者に周知の方法で行うことができる。

【００１８】

用語「直接得る」は段階（ａ）の後であって段階（ｂ）の前に、反応混合物に対して精製段階を行わない事実を指す。特に、段階（ａ）を実施することにより得られる反応混合物に対して、段階（ｂ）を実施する前にさらにクロマトグラフィーによる精製を行わない。換言すると、段階（ｂ）を実施する前に、段階（ａ）から得られる反応混合物の精製を行わないという条件で、特に、段階（ａ）の後であって段階（ｂ）の前に、段階（ａ）の反応混合物をクロマトグラフィーによって精製することを行わないという条件で、段階（ｂ）を実施する。用語「クロマトグラフィー」は当技術分野で周知であり、化学物質を異なる物質の混合物から互いに分離するための実験室における技術である。クロマトグラフィーによる分離は、移動相に溶解した混合物を固定相の中を通過させることを伴い、移動相と固定相の間の分配差に基づいて着目する分子を混合物中の他の分子から分離する。

【００１９】

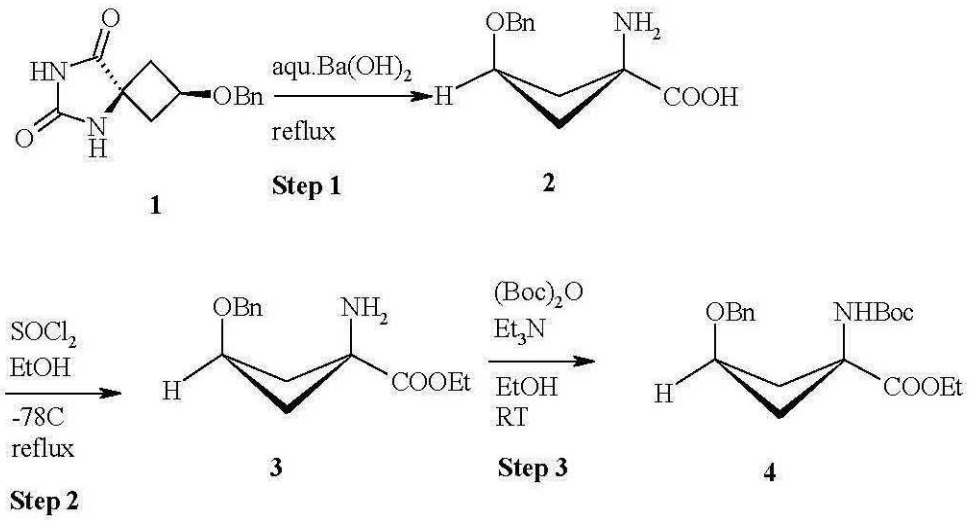
用語「好適な形態のＸ」とは、置換反応においてヒドロキシル官能基を置換することが可能な形態にある本明細書で定義したＸを意味する。

【００２０】

式Ｉの化合物は、欧州特許出願公開第１９７８０１５（Ａ１）号に記載される方法に従う、あるいはそれを改変して適用することにより得ることができる。例えば、欧州特許出願公開第１９７８０１５（Ａ１）号に具体的に記載される化合物４は、本発明の方法に使用することが好適な式Ｉａの化合物である。欧州特許出願公開第１９７８０１５（Ａ１）号に記載される化合物４を得る方法を以下のスキーム１に説明する。

【００２１】

【化５】

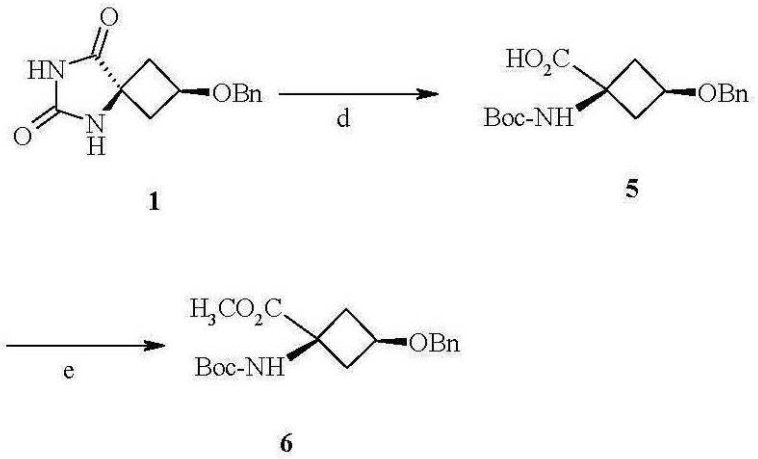


Scheme 1

ＭｃＣｏｎａｔｈｙ ｅｔ ａｌ（Ａｐｐｌ Ｒａｄ Ｉｓｏｔｏｐ ２００３； ５８：６５７－６６６）もまた、式Ｉａの化合物を得る方法を記載している。ＭｃＣｏｎａｔｈｙ ｅｔ ａｌの図２における化合物６は式Ｉａの化合物である。ＭｃＣｏｎａｔｈｙ ｅｔ ａｌに記載される化合物６を得る方法を以下のスキーム２に説明する。

【００２２】

【化６】



Scheme 2

ヒダントイン１を１８０℃において３Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液で処理し、続いて二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルで処理することによりＮ－Ｂｏｃ酸５を得た。５をトリメチルシリルジアゾメタンと反応させてメチルエステル６を高収率で得た。

【００２３】

上述の従来技術の方法を、本発明における定義の範囲内のその他の式Ｉａの化合物を得るために改変して適用することは、当業者の通常の技量の範囲である。出発物質であるヒダントイン化合物は、ｓｙｎ型及びａｎｔｉ型の鏡像異性体を含んでもよい。プロセスのいずれの段階においても、鏡像異性体を積極的に分離する必要はない。

【００２４】

本発明の好ましい実施形態では、Ｘは－Ｏ－SO_2－R^3基である。Ｘが－Ｏ－SO_2－R^3である場合、最も好ましくは、該基は、トルエンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、フルオロスルホニル及びパーフルオロアルキルスルホニルからなる群から選択される。特に好ましい実施形態では、－Ｏ－SO_2－R^3はトリフルオロメタンスルホニルである。本発明の方法の段階（ｂ）において、－Ｏ－ＳＯ２－R^3基は、式Ｉｂの化合物を所望の－Ｏ－SO_2－R^3基の親電子的な誘導体との反応によって添加することができ、該誘導体が「好適な形態のＸ」の例である。例えば、トリフルオロメタンスルホン酸を添加することを所望する場合、式Ｉｂの化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることができる。

【００２５】

別の好ましい実施形態では、Ｘはハロゲンである。Ｘがハロゲンである場合、ブロモ又はクロロであることが最も好ましい。Ｘがハロゲンである場合の本発明の方法の段階（ｂ）は、当業者に周知の方法で実施することができる。例えば、Ｘがクロロである式Ｉの化合物は、式Ｉｂの化合物を塩化チオニル、五塩化リン（PCl_5）、三塩化リン（PCl_3）のような塩化物を含有する試薬との反応によって得ることができ、試薬のそれぞれは「好適な形態のＸ」の例である。Ｘがブロモである式Ｉの化合物は、式Ｉｂの化合物を臭化水素酸（ＨＢｒ）、三臭化リン（PBr_3）のような臭素を含有する試薬との反応によって得ることができ、ここで再び、試薬のそれぞれは「好適な形態のＸ」の例である。

【００２６】

好ましくは、R^1はメチル又はエチルであり、最も好ましくはエチルである。この好ましいR^1の定義はR^{11}及びR^{12}に対しても同様に適用される。

【００２７】

Ｒ２は好ましくは炭酸エステル保護基であり、ここで用語「炭酸エステル」は、両側にアルコキシ基を有するカルボニル基からなり、一般構造R^xＯ（Ｃ＝Ｏ）ＯR^yを有する官能基を指す。R^2は最も好ましくはｔ－ブトキシカルボニル基である。この好ましいR^2の

定義はR^{12}及びR^{22}に対しても同様に適用される。

【００２８】

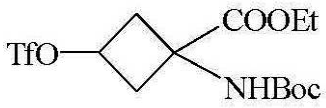
ｎは好ましくは０又は１であり、最も好ましくは０である。この好ましいｎの定義はｖ及びｗに対しても同様に適用される。

【００２９】

本発明の方法の特に好ましい実施形態では、式Ｉの化合物は次式のものであり、

【００３０】

【化７】

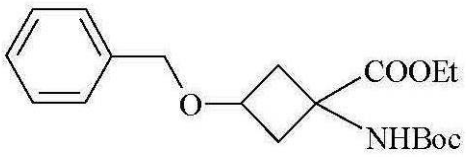


化合物１

式Ｉａの化合物は次式のものであり、

【００３１】

【化８】



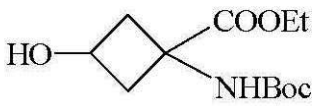
化合物１ａ

であり、

式Ｉｂの化合物は次式のものである。

【００３２】

【化９】



化合物１ｂ

式中、Ｅｔはエチル、ＯＴｆはトリフルオロメタンスルホニルそしてＢｏｃはｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである。

【００３３】

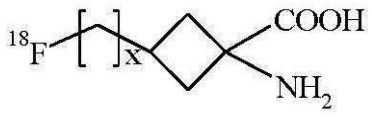
本発明の方法では、脱ベンジル化段階で得られる物質を精製せずに、２つの連続する反応段階を実施することが可能であるので、従来技術の方法に比較して、プロセス時間が短縮され、資材コストが低減される。このプロセス変更を導入することで、クロマトグラフィー精製の１段階を除外することにより、運転時間が短縮される。式Ｉｂの化合物を含む粗生成物の転化は、単に物質を再溶解し、そして本発明の方法の段階（ｂ）を行うことで行われる。後述の例に示すように、本発明の方法においては、得られる所望の式Ｉの化合物の純度が、従来技術の方法と比較して類似したものとなる。本発明の方法の重要な利点は、従来技術の方法ではできなかったスケールアップが受け入れられることにある。それ故、本発明の方法は、例えば１００グラム以上、例えば３００グラム又は５００グラム以上に達するような製造を行う場合のような、大規模での製造において特に有益である。

【００３４】

本発明の方法によって得られる式Ｉの化合物は、特定の［^{18}Ｆ］標識化合物の放射性化合物合成用の有用な前駆体化合物である。したがって、本発明はまた、次の式ＩＩの化合物を得る方法であって、

【００３５】

【化１０】



(II)

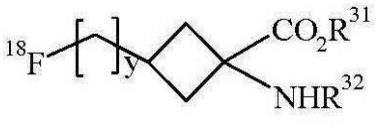
（式中、ｘはｎについて定義した通りである。）

当該方法が、本明細書に記載した式Ｉの化合物を得る方法と、さらに以下の段階：

（ｃ）本明細書で定義する式Ｉの化合物を好適な［^{18}Ｆ］フッ化物源と反応させて式ＩＩａの化合物を得る段階と、

【００３６】

【化１１】



(IIa)

（式中、R^{31}、R^{32}及びｙはそれぞれ本明細書においてR^{1}、Ｒ２及びｎについて定義した通りである。）

（ｄ）段階（ｃ）で得られる式ＩＩａの化合物を脱保護してR^{31}及びR^{32}を除去する段階と

を含む方法も提供する。

【００３７】

典型的には、［^{18}Ｆ］フッ素イオンは水溶液として得られ、これは［^{18}Ｏ］水ターゲットの照射によって得られる生成物である。放射性標識するための求核反応に使用することに適するように、［^{18}Ｆ］フッ化物を反応性の求核試薬に転化するためには、様々な段階を行うことが一般的である。非放射性のフッ素化の場合と同様に、これらの段階は、［^{18}Ｆ］フッ素イオンから水を除去すること及び好適な対イオンを供給すること（Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ２００３ Ｗｅｌｃｈ & Ｒｅｄｖａｎｌｙ ｅｄｓ. Ｃｈａｐｔｅｒ ６ ｐｐ １９５－２２７）を含む。そして、無水溶媒を用いて放射フッ素化反応を実施する（Ａｉｇｂｉｒｈｉｏ ｅｔ ａｌ １９９５ Ｊ Ｆｌｕｏｒ Ｃｈｅｍ； ７０：ｐｐ ２７９－８７）。

【００３８】

フッ素化反応に対する［^{18}Ｆ］フッ素イオンの反応性を高めるために、水を除去する前に対カチオンを添加する。［^{18}Ｆ］フッ素イオンの溶解性を維持するために、対イオンは無水の反応溶媒中で十分な溶解性を有するものでなくてはならない。そのため、使用されてきた対イオンとしては、ルビジウム又はセシウムのような、大きいがソフトな金属イオン、Ｋｒｙｐｔｏｆｉｘ（商標）のようなクリプタンドと錯形成した、カリウム又はテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられる。無水溶媒中での溶解性が良好であること及びフッ化物の反応性が高いことから、フッ素化反応に好ましい対イオンはＫｒｙｐｔｏｆｉｘ（商標）のようなクリプタンドと錯形成したカリウムである。

【００３９】

脱保護である段階（ｄ）は、当業者に周知の方法で実施する。‘Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ’, Ｔｈｅｏｒｏｄｏｒａ Ｗ. Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒ Ｇ. Ｍ. Ｗｕｔｓ,（Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ, Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ, ２００７）に、広範囲の保護基

及びそれらの除去方法に関する記載がある。好ましい実施形態では、カルボキシ保護基であるR[31]は、アミノ保護基であるR[32]よりも先に除去する。例えば、R[31]がＥｔである場合、塩基性下で加水分解して除去することができ、R[32]がＢｏｃである場合、その後に、酸性下で加水分解して除去することができる。

【００４０】

上述のｎの好適且つ好ましい定義の範囲は、式ＩＩ及びＩＩａのｘ及びｙに対して同様に適用される。

【００４１】

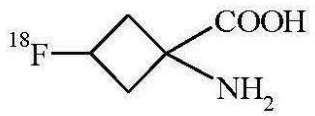
上述のR[1]及びR[2]の好適且つ好ましい定義の範囲は、それぞれ式ＩＩ及びＩＩａのR[31]及びR[32]に対して同様に適用される。

【００４２】

好ましい実施形態では、式ＩＩの化合物は次式の化合物であり、

【００４３】

【化１２】

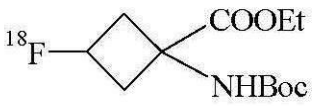


化合物２

式ＩＩａの化合物はは次式の化合物である。

【００４４】

【化１３】



化合物２ａ

式中、Ｅｔはエチルを、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルである。

【００４５】

好ましい実施形態では、段階（ｃ）及び（ｄ）を自動合成装置上で行う。現在では、［[18]Ｆ］放射性トレーサーはしばしば自動放射性化合物合成装置上で簡便に製造される。Ｔｒａｃｅｒｌａｂ（商標）及びＦａｓｔｌａｂ（商標）（共にＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｔｄ）のような、数種の商業的に入手可能なそのような装置の例がある。そのような装置には通例、多くは使い捨てであり、放射性化合物合成を行うための装置に取り付けられ、その中で放射性化学を行う「カセット」を含む。カセットは通常、流体流路、反応槽及び試薬管を受けるためのポート、併せて放射性化合物合成後の浄化段階に使用する任意の固相抽出カートリッジから構成される。

【００４６】

式ＩＩの化合物の自動合成のための典型的なカセットは、

（ｉ）本明細書で定義される式Ｉの化合物を含有する槽と、

（ｉｉ）槽内を本明細書で定義される［[18]Ｆ］フッ化物の好適な供給源によって溶出する手段と、

（ｉｉｉ）過剰な［[18]Ｆ］フッ化物を除去するためのイオン交換カートリッジと、

（ｉｖ）式ＩＩａの化合物の脱保護を行い、式ＩＩの化合物を形成するためのカートリッジと

を含む。

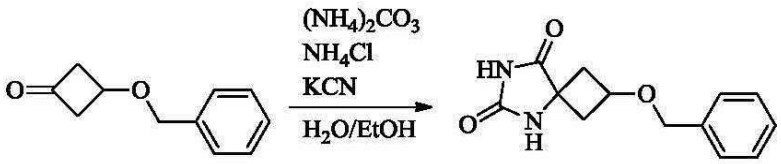
【００４７】

次に、本発明を以下の例によって説明する。

【００４８】
例の簡単な説明
例１は５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントインの合成について述べる。
【００４９】
例２は１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸の合成について述べる。
【００５０】
例３は１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸エチルエステルの合成について述べる。
【００５１】
例４は化合物１ａの合成について述べる。
【００５２】
例５は精製した化合物１ｂの合成について述べる。
【００５３】
例６は精製を伴わない化合物１ｂの合成について述べる。
【００５４】
例７は従来技術である、精製した化合物１ｂを用いる化合物１の合成について述べる。
【００５５】
例８は本発明の、粗製化合物１ｂを用いる化合物１の合成について述べる。
例において使用する略語一覧

ＤＣＭ	二塩化メタン
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
Et_2O	ジエチルエーテル
Et_3N	トリエチルアミン
ｇ	グラム
ｈｒ	時間
ｌ	リットル
ｍｉｎ	分
ｍｌ	ミリリットル
ｍｏｌ	モル
ｓａｔ．ａｑ	飽和水溶液
ＴＬＣ	薄層クロマトグラフィー
ｗ／ｗ	重量／重量

【実施例】
【００５６】
例１：５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントインの合成
【００５７】
【化１４】



反応器に炭酸アンモニウム（１２５０ｇ、１３．０ｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（２７９．９ｇ、５．２３ｍｏｌ）及び水（９．０ｌ）を仕込んだ。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温にて撹拌した。エタノール（８．５１ｌ）に溶解した３－ベンジルオキシシクロブタン－１－オン（ＭｃＣｏｎａｔｈｙ　ｅｔ　ａｌ，Ａｐｐｌ　Ｒａｄｉａｔ　Ｉ

ｓｏｔｏｐ ２００３； ５８：６５７－６６６に記載される方法に従って製造）（２３０．０ｇ、１．３１ｍｏｌ）を水溶液に１０８分間かけて徐々に添加し、得られた混合物を７０分間撹拌した後、ＫＣＮ（３８３．８ｇ、５．８９ｍｏｌ）添加した。得られた混合物を６０℃に加熱し、１８時間撹拌し、室温まで冷却し、減圧下、５３～５６℃にて溶媒を留去した。

【００５８】

粗生成物に対して水（１．７ｌ）を添加して懸濁液を形成し、これを４５分間穏やかに撹拌した。懸濁液をガラス焼結ロート（孔サイズ３）により濾過し、濾過ケークを冷水（１．２ｌ、９．５℃）にて洗浄し、減圧下、２７℃にて１６時間１０分乾燥した。

【００５９】

減圧乾燥後の固形分（２５７．２ｇ）を水－イソプロピルアルコール（１５．０ｌ、１：１）に溶解した。溶液を室温にて７０分間撹拌し、ガラス焼結フィルター（孔サイズ３）により濾過して不溶性粒子を除去した。濾液から、初めの容量の約１／３になるまで、減圧下、４５～４９℃にて溶媒を留去した。得られたスラリーを７．６℃に冷却し、ガラス焼結フィルターロート（孔サイズ３）により濾過し、冷水（２．０ｌ、＜７℃）にて洗浄した。濾過ケークをホウケイ酸ガラス製ビンに移し、減圧下、３６℃にて１８時間４０分乾燥した。収量は２２９．６ｇ（７１％）であった。

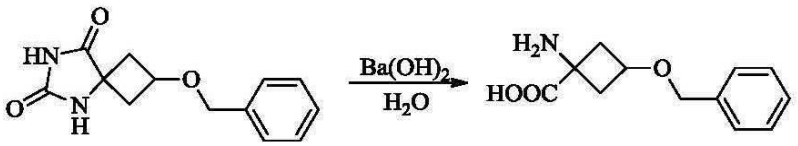
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１０．６３（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），８．２４（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．３８～７．２７（ｍ，５Ｈ，Ｂｚ），４．３２（ｓ，１Ｈ，$ＣＨ_{2}$－Ｂｚ），４．０６～３．９８（ｍ，１Ｈ，ＣＨ環），２．６８～２．６１（ｍ，２Ｈ，$ＣＨ_{2}$環）及び２．２４～２．１６（ｍ，２Ｈ，$ＣＨ_{2}$環）。

【００６０】

例２：１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸の合成

【００６１】

【化１５】



反応器に$Ｂａ（ＯＨ）_{2}$（４５０．５ｇ、２．６３ｍｏｌ）及び水（８．１ｌ）を仕込んだ。得られた混合物を室温にて機械式攪拌機を用いて撹拌した。５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントイン（２２９．６ｇ、０．９３ｍｏｌ）を反応混合物に添加し、ビンに残った５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントインを水（１．２ｌ）で洗浄して反応器に加えた。得られた混合物を６７時間１０分環流した（反応の進行状況を監視するために、途中のＨＰＬＣ用試料を抜き出した）。

【００６２】

反応混合物を室温まで冷却し、$Ｈ_{2}ＳＯ_{4}$（１１０ｍｌ、１Ｍ）を加えて８分間撹拌し、混合物のｐＨを測定した結果７であった。沈殿したバリウム塩をガラス焼結ロート（孔サイズ３）により濾過して除去し、濾過ケークを水（２．３ｌ）で洗浄し、減圧下、５５～６０℃にて濾液から溶媒を留去した。１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸をさらに減圧オーブン中、５０～６０℃にて２０時間５４分乾燥した。収量は２０２．７ｇ（９８．３％）であった。

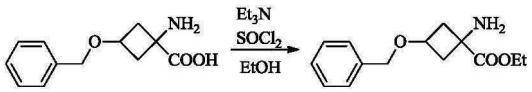
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$Ｄ_{2}Ｏ$）δ（ｐｐｍ）：７．３７～７．２８（ｍ，５Ｈ，Ｂｚ），４．４０（ｓ，２Ｈ，$ＣＨ_{2}$），４．３０～４．２３（ｍ，１Ｈ，ＣＨ環），２．７９～２．７１（ｍ，２Ｈ，$ＣＨ_{2}$環）及び２．２６～２．１８（ｍ，２Ｈ，$ＣＨ_{2}$環）。

【００６３】

例３：１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸エチルエステルの合成

【００６４】

【化１６】



１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸（２０２．７ｇ、０．９４ｍｏｌ）を仕込んだ反応器にエタノール（７．０ｌ）を添加し、室温にてN_2雰囲気下、１８分間混合物を機械的撹拌により撹拌した。反応混合物にEt_3N（３５０ｍｌ、２．５１ｍｏｌ）を添加し、－１．８℃に冷却し、反応温度を注意深く１０℃未満の温度に保ちながら$SOCl_2$（１７０ｍｌ、２．４ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０時間１０分環流した（ＴＬＣにより反応の進行状況を監視）。反応が完結したところで、反応混合物を２０℃に冷却し、減圧下、３５℃にて溶媒を留去した。塩を含んだ粗生成物の重量は６３１．２ｇであった。

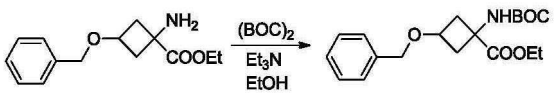
^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：７．３８～７．２７（ｍ，５Ｈ，Ｂｚ），４．４１（ｓ，２Ｈ，CH_2），４．１６（ｑ，２Ｈ，CH_2），４．０７～４．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨ環），２．７７～２．７０（ｍ，２Ｈ，CH_2環），２．２６～２．１９（ｍ，２Ｈ，CH_2環）及び１．２２（ｔ，３Ｈ，CH_3）。

【００６５】

例４：化合物１ａの合成

【００６６】

【化１７】



１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸エチルエステル（６３１．２ｇ、２．５３ｍｏｌ）を仕込んだ反応器にエタノール（１８．５ｌ）を添加し、室温にてN_2雰囲気下、得られた混合物を機械的撹拌により撹拌した。反応混合物にEt_3N（２．０ｌ、１４．３ｍｏｌ）を添加し、混合物を－８．５℃に冷却した後、二炭酸ジ－ｔ－ブチル（６０２．５ｇ、２．７６ｍｏｌ）を注意深く添加した。得られた混合物を室温まで放冷し、２０時間撹拌した（ＴＬＣにより反応の進行状況を監視）。反応が完結したところで、混合物から減圧下、３５℃にて溶媒を留去した。

【００６７】

粗生成物を冷ＥｔＯＡｃ（１２．０ｌ、３．８℃）中に懸濁して機械式攪拌機付の反応器に移し、１５分間撹拌した。水（６．０ｌ）を添加し、混合物を激しく撹拌し、相分離させ、水相を廃棄した。有機相を冷ＨＣｌ（１２．０ｌ、０．５Ｍ、４．７℃）、水（６．０ｌ、２回）、$NaHCO_3$（６．０ｌ、ｓａｔ．ａｑ）、水（６．０ｌ）及びＮａＣｌ（６．０ｌ、ｓａｔ．ａｑ、２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4（２．５２ｋｇ、無水）上で１時間乾燥した。混合物をガラス焼結ロート（孔サイズ３）により濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（２．６ｌ）にて洗浄し、濾液から減圧下、３８℃にて溶媒を留去して、粗生成物を２７６ｇ得た。粗生成物をＤＣＭ（１０００ｍｌ）に再溶解し、SiO_2（６１１．５ｇ）上で吸着処理した。

【００６８】

粗生成物を、５ｋｇのSiO_2カートリッジ、ヘプタン中１０～５０％ＥｔＯＡｃを用いた傾斜溶離によるＢｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　ｓｙｓｔｅｍを用いたクロマトグラフ

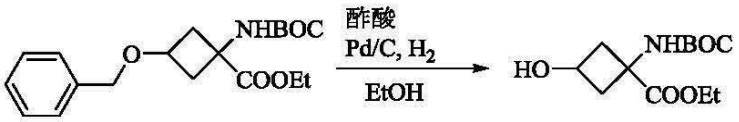
ィーによる精製方法で精製した。生成物画分を合わせ、減圧下、３３℃にて溶媒を留去して、化合物１ａを得た。収量は２３３．７ｇ（７３％）であった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：７．７３（１Ｈ，ＮＨ），７．３８～７．２６（ｍ，５Ｈ，Ｂｚ），４．３７（ｓ，２Ｈ；　ＣＨ$_2$），４．１５～３．９５（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$及びｍ，１Ｈ，ＣＨ環），２．８０～２．７１（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$環），２．１０～２．０２（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$環），１．３７（ｓ，９Ｈ，ＣＨ$_3$，ＢＯＣ），１．２２～１．１１（ｍ，ＣＨ$_3$）．少量の立体配座異性体についてはＮＭＲスペクトル中に記載しない。

【００６９】

例５：化合物１ｂの合成及び精製

【００７０】

【化１８】



化合物１ａ（３１．８３ｇ、９１ｍｍｏｌ）を仕込んだ反応フラスコにエタノール（６００ｍｌ）及び酢酸（８ｍｌ、１３９ｍｍｏｌ）を添加し、Ｎ$_2$雰囲気とし、反応フラスコをＨ$_2$供給源にも接続した。湿らせた炭素担持Ｐｄ（６．２８ｇ、１０％ｗ／ｗ）を混合物に添加し、反応混合物にＨ$_2$ガスを供給した。反応混合物を室温にて２日間撹拌して完全に転化させた（ＴＬＣにより反応の進行状況を監視）。反応混合物をガラス繊維フィルターにより濾過し、濾過ケークをエタノール（１６０ｍｌ）にて洗浄し、減圧下、４０℃未満の温度で濾液から溶媒を留去し、化合物１ｂの粗生成物（２４．６４ｇ）を得た。粗生成物をＤＭＣ（５００ｍｌ）に再溶解して、ＳｉＯ$_2$（６５ｇ）上で吸着処理した。

【００７１】

粗生成物を、ＳｉＯ$_2$（３６０ｇ）カラム、３０％のＥｔＯＡｃを含むヘプタンを溶離液に用い、ヘプタン中３０～７０％ＥｔＯＡｃによる傾斜溶離を用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製方法で精製した。生成物画分を合わせ、減圧下、３８℃にて溶媒を留去して、２０．１ｇ（８６％）、ＧＣ純度９９．８％の化合物１ｂを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：７．６４（１Ｈ，ＮＨ），５．１５（１Ｈ，ＯＨ），４．１２～３．９９（ｍ，１Ｈ，ＣＨ環及びｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$），２．７５～２．６６（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$環），２．０２～１．９３（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$環），１．３７（ｓ，９Ｈ，ＢＯＣ）及び１．２２～１．１２（ｍ，３Ｈ，ＣＨ$_3$）。

【００７２】

例６：次反応段階での使用前の精製を伴わない化合物１ｂの合成

化合物１ａ（８．５ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）を仕込んだ反応フラスコにエタノール（１５５ｍｌ）及び酢酸（２．１３ｍｌ、３７．２ｍｍｏｌ）を添加し、Ｎ$_2$雰囲気とし、反応フラスコをＨ$_2$供給源にも接続した。湿らせた炭素担持Ｐｄ（２．１３ｇ、１０％ｗ／ｗ）を混合物に添加し、反応混合物にＨ$_2$ガスを供給した。反応混合物を室温にて２．２５日間撹拌して完全に転化させた（ＴＬＣにより反応の進行状況を監視）。反応混合物をガラス焼結フィルターにより濾過し、濾過ケークをエタノール（４０ｍｌ）で洗浄し、減圧下、４０℃未満の温度で濾液から溶媒を留去し、化合物１ｂの粗生成物（６．２１ｇ）を得た。得られた物質を、さらに如何なる精製も行うことなく、次の反応段階に使用した。

【００７３】

この反応段階については、ＮＭＲスペクトルの記録はない。

【００７４】

例７：精製した化合物１ｂを用いた化合物１の合成（従来技術の方法）

【００７５】

【化１９】



化合物１ｂ（２０．１ｇ、７８ｍｍｏｌ）を仕込んだ反応フラスコに二塩化メタン（５００ｍｌ）及びピリジン（１９ｍｌ、２３５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を５℃未満の温度に冷却した。トリフリン酸無水物（１９．５ｍｌ、１１５ｍｍｏｌ）を、添加している間反応温度を５℃未満の温度に保ちながら、混合物に３０分間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を氷浴上で１時間撹拌し（ＴＬＣにより反応の進行状況を監視）、反応が完結したところで、水（５００ｍｌ）を添加して反応を停止させた。

【００７６】

反応混合物をEt_2O（９５０ｍｌ）で抽出し、水相を廃棄し、有機相をＨＣｌ（５００ｍｌ、１Ｍ）、飽和食塩水（５００ｍｌ、ｓａｔ．ａｑ．）で洗浄し、Na_2SO_4（５６ｇ）上で乾燥した。混合物をガラス焼結フィルターにより濾過し、濾過ケークをEt_2O（１００ｍｌ）で洗浄し、減圧下、３０℃未満の温度で濾液から溶媒を留去して、化合物１の粗生成物（２８．１１ｇ）を得た。粗生成物を二塩化メタン（４００ｍｌ）に再溶解し、SiO_2（８０ｇ）上で吸着処理した。

【００７７】

粗生成物を、SiO_2（３３０ｇ）カラム、ペンタン：ジエチルエーテル（３：１）による均一溶媒溶離を用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製方法を用いて精製した。生成物画分を合わせ、減圧下、３０℃未満の温度で溶媒を留去して、化合物１（２１．９ｇ）を得た。

【００７８】

物質をジエチルエーテル（５０ｍｌ）に溶解し、全ての固形物が溶解するまでこの混合物を３５℃未満の温度でゆっくりと撹拌し、再結晶によりさらに化合物１を精製した。溶液を１時間５分かけてゆっくりと２５℃まで冷却し、さらにその温度で１時間２０分撹拌した。溶液をさらに５℃未満の温度まで冷却し、２０分間穏やかに撹拌し、さらに－２０℃未満の温度まで１５分かけて冷却し、１時間３０分撹拌し、氷冷したヘプタン（１１０ｍｌ）を添加し、溶液を穏やかに１時間２０分撹拌した。予冷したガラス焼結フィルターを用いて濾過を行って形成した結晶を採取し、氷冷したヘプタン（１１０ｍｌ、－５℃未満の温度）で洗浄した。この反応により、１９．４７ｇ（６４％）、ＮＭＲ純度９９％以上の化合物１が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：５．４４～４．９５（ｍ，１Ｈ，ＣＨ環及びｓ，ｂｒ，１Ｈ，ＮＨ），４．２６（ｑ，２Ｈ，CH_2），３．１５～２．６８（ｍ，４Ｈ，２×CH_2環），１．４５（ｓ，９Ｈ，ＢＯＣ）及び１．３１（ｔ，３Ｈ，CH_3）

例８：粗製化合物１ｂを用いた化合物１の合成（本発明の方法）

この反応に使用した物質は従来技術の操作方法に基づく精製を行わなかった。出発物質である化合物１ｂに対して唯一行った精製は、ガラス焼結ロートを用いた濾過とそれに続く乾燥のための減圧下での留去であった。

【００７９】

化合物１ｂ（３．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）を仕込んだ反応フラスコに二塩化メタン（７７．５ｍｌ）及びピリジン（２．９５ｍｌ、３６．６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を５℃未満の温度に冷却した。トリフリン酸無水物（３．０１ｍｌ、１７．９ｍｍｏｌ）を

、添加している間反応温度を５℃未満の温度に保ちながら、混合物に２３分間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を氷浴上で３１分撹拌し（ＴＬＣにより反応の進行状況を監視）、反応が完結したところで、水（７０ｍｌ）を添加して反応を停止させた。

【００８０】

反応混合物をEt_2O（１５０ｍｌ）で抽出し、水相を廃棄し、有機相をＨＣｌ（７５ｍｌ、１Ｍ）、飽和食塩水（７５ｍｌ、ｓａｔ．ａｑ．）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥した。混合物をガラス焼結フィルターにより濾過し、減圧下、＜３０℃にて濾液から溶媒を留去して、化合物１の粗生成物を得た。粗生成物を二塩化メタン（４０ｍｌ）に再溶解し、SiO_2（９．５ｇ）上で吸着処理した。

【００８１】

粗生成物を、SiO_2カラム、ペンタン：ジエチルエーテル（３：１）による均一溶媒溶離を用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製方法を用いて精製した。生成物画分を合わせ、減圧下、３０℃未満の温度で溶媒を留去して、化合物１（３．２２ｇ）を得た。

【００８２】

物質をジエチルエーテル（７．７ｍｌ）に溶解し、全ての固形物が溶解するまでこの混合物を３５℃未満の温度でゆっくりと撹拌し、再結晶によりさらに化合物１を精製した。溶液を４５分かけてゆっくりと２５℃まで冷却し、さらにその温度で１時間２５分撹拌した。溶液をさらに５℃未満の温度まで冷却し、その温度で５４分間穏やかに撹拌し、さらに－２０℃未満の温度まで冷却し、その温度で１時間４分撹拌し、氷冷したヘプタン（２５ｍｌ）を添加し、溶液を穏やかに１時間２０分撹拌した。予冷したガラス焼結フィルターを用いて濾過することにより、形成した結晶を採取し、氷冷したヘプタン（２５ｍｌ、－５℃未満の温度）で洗浄した。この反応により、２．８６ｇ（６１％）の化合物１が得られた。

フロントページの続き

(72)発明者 バーグ, トム・クリスティアン
ノルウェー国、エン－０４０１ オスロ、 ニイダレン、ポストボクス ４２２０ ニイコベイエン 2、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第２００７／１３２６８９（WO, Ａ１）
国際公開第２００７／０６３８２４（WO, Ａ１）
特表２００６－５１０７０６（ＪＰ, Ａ）
WANG LIJUAN J, SYNTHESES OF NEW CONFORMATIONALLY CONSTRAINED S-[2-[(1-IMINOETHYL)AMINO]ETHYL] 以下備考, HETEROATOM CHEMISTRY, 米国, VCH PUBLISHERS, ２００２年 1月 1日, V13 N1, P77-83, HOMOCYSTEINE DERIVATIVES AS POTENTIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｃ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）