

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5680418号
(P5680418)

(45) 発行日 平成27年3月4日(2015.3.4)

(24) 登録日 平成27年1月16日(2015.1.16)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 233/38	(2006.01)	C07D 233/38	C S P
C07C 227/22	(2006.01)	C07C 227/22	
C07C 229/36	(2006.01)	C07C 229/36	
C07B 59/00	(2006.01)	C07B 59/00	
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00	300

請求項の数 9 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-536317 (P2010-536317)
(86) (22) 出願日	平成20年11月21日(2008.11.21)
(65) 公表番号	特表2011-505392 (P2011-505392A)
(43) 公表日	平成23年2月24日(2011.2.24)
(86) 国際出願番号	PCT/DE2008/001930
(87) 国際公開番号	W02009/071049
(87) 国際公開日	平成21年6月11日(2009.6.11)
審査請求日	平成23年11月18日(2011.11.18)
(31) 優先権主張番号	102007059313.0
(32) 優先日	平成19年12月7日(2007.12.7)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	390035448 フォルシュングスツェントルム・ユーリッヒ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシェレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、ユーリッヒ、ウイルヘルムヨーネンストラーゼ(番地なし)
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(74) 代理人	100164781 弁理士 虎山 一郎

最終頁に続く

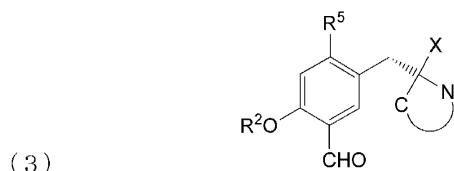
(54) 【発明の名称】 L-3, 4-ジヒドロキシ-6-[18F]フルオローフェニルアラニン及び2-[18F]フルオロ-L-チロシン及びそれらのα-メチル化誘導体の前駆体の製造方法、前駆体、この前駆

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式(3)の化合物。

【化 1】



[式中、XはHまたはCH₃であり、そしてR⁵はFであり、R²は、ベンジル(Bn)またはメチル(Me)であり、そしてR⁴は、

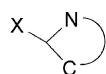
(S)-BOC-BMI : (S)-1-(tert.-ブトキシカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-Cbz-BMI : (S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-BDI : (S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-4-メトキシ-2,5-ジヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート、メチル-(S)-BOC-BMI : (2S,5R)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート、メチル-(S)-Cbz-BMI : (S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-イミダゾリジノンまたはメチル-(S)-BDI : (S)-tert.-ブチル-3,5-

10

20

- プチル - 2 - tert . - プチル - 5 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ヒドロイミダゾール - 1 - カルボキシレートであり、但しここで、式の書き方として R⁴ は

【化 2】

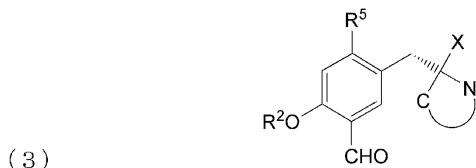


である】

【請求項 2】

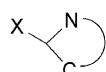
以下の一般式 (3)

【化 3】



[式中、XはHまたはCH₃であり、そしてR⁵はFであり、R²はベンジル(Bn)またはメチル(Me)であり、そしてR⁴は(S)-BOC-BMI:(S)-1-(tert.-ブトキカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-Cbz-BMI:(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-BDI:(S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-4-メトキシ-2,5-ジヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート、メチル-(S)-BOC-BMI:(2S,5R)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート、メチル-(S)-Cbz-BMI:(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-イミダゾリジノンまたはメチル-(S)-BDI:(S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-5-メチル-4-メトキシ-2-ヒドロイミダゾール-1-カルボキシレートであり、但しここで、式の書き方としてR⁴は

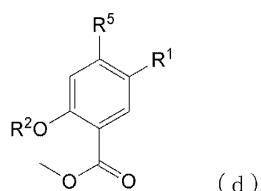
【化 4】



である】

で表される化合物の製造方法であって、工程(iv)において化合物(d)

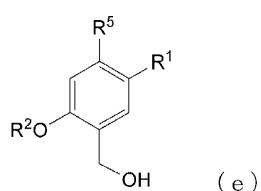
【化 5】



[式中、R⁵はFであり、R¹はBrまたはIであり、そしてR²はベンジル(Bn)またはメチル(Me)である]

を還元して化合物(e)とし、

【化 6】



化合物(e)を、更なる工程(v)において、触媒の存在下に及び溶剤中で、0 ~ 室温の温度下に、そのOH基を、テトラヒドロピラニル(THP)、メチルチオメチル(MT)

10

20

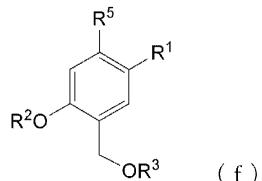
30

40

50

M)、メトキシメチル(MOM)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMs)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)及びシリル保護基から選択される保護基で保護することによって、化合物(f)に転化し、

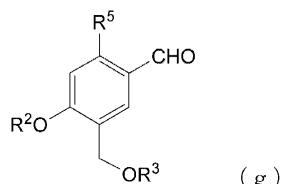
【化7】



[式中、R³は保護基、すなわちテトラヒドロピラニル(THP)、メチルチオメチル(MTM)、またはメトキシメチル(MOM)、TBDMs、TBDPS、シリル保護基である]

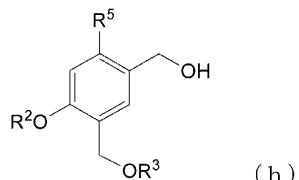
化合物(f)において、工程(vi)で、-20~-80の温度下に、溶剤中、金属化剤の存在下にアニリド、ホルミルピペリジンまたはジメチルホルムアミドを用いて、基R¹をホルミル基で置換し、この際、生成物(g)が生成し、

【化8】



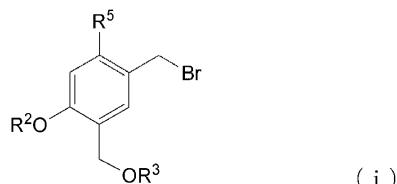
式(g)の化合物を、更なる工程(vii)においてアルコール(h)へと還元し、

【化9】



これを、更なる反応(viii)において、臭素化して、生成物(i)に転化し、

【化10】



この際、Br基の代わりに、トシリ化によってトシリ基を導入することができ、更なる工程(ix)において、化合物(i)を、(S)-BOC-BMI:(S)-1-(tert.-ブトキカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-Cbz-BMI:(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-BDI:(S)-tert.-ブチル2-tert.-ブチル-4-メトキシ-2,5-ジヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート、メチル-(S)-BOC-BMI:(2S,5R)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート、メチル-(S)-Cbz-BMI:(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-イミダゾリジノンまたはメチル-(S)-BDI:(S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-5-メチル-4-メトキシ-2-ヒドロイミダゾール-1-カルボキシレートの群から選択されるキラルな剤R⁴と反応させて化合物(j)とし、

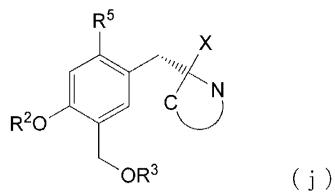
10

20

30

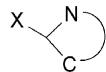
40

【化11】



[ここで、式の書き方としてR⁴は

【化12】

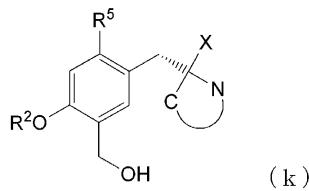


10

である]

これを、工程(x)において、そのアルコール官能基の所で解保護して化合物(k)とし、

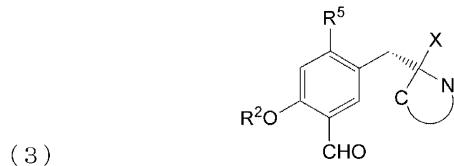
【化13】



その後、工程(xi)において、アルコール官能基を酸化して式(3)

20

【化14】

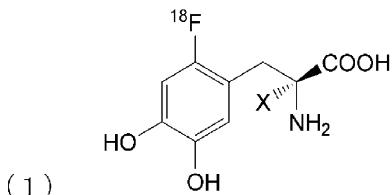


の化合物に転化する、上記方法。

【請求項3】

次の式(1)

【化15】



30

[式中、XはHまたはCH₃である]

で表される化合物の製造方法であって、請求項1で定義される式(3)の化合物を¹⁸F-フッ化物化し、更なる工程で分離し、酸化し、得られた生成物を加水分解し、そして分離することを特徴とする、前記方法。

40

【請求項4】

¹⁸F-フッ化物化が、アニオン活性剤としての相間移動触媒を用いて行われることを特徴とする、請求項3の方法。

【請求項5】

¹⁸F-フッ化生成物の分離が固相抽出法によって行われることを特徴とする、請求項3または4の方法。

【請求項6】

ホルミル基がエステルに酸化されることを特徴とする、請求項3～5のいずれか一つの方法。

【請求項7】

50

酸化が、m-クロロパーオキシ安息香酸（MCPBA）、または過酢酸もしくは過ホウ酸塩を用いて行われることを特徴とする、請求項6の方法。

【請求項8】

エステルが加水分解されることを特徴とする、請求項3～7のいずれか一つの方法。

【請求項9】

式(1)の生成物がHPLCによって分離されることを特徴とする請求項3～7のいずれか一つの方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、L-3,4-ジヒドロキシ-6-[¹⁸F]フルオロ-フェニルアラニン及び2-[¹⁸F]フルオロ-L-チロシン及びそれらの-メチル化誘導体の前駆体の製造方法、前駆体、並びにそれぞれの前駆体からL-3,4-ジヒドロキシ-6-[¹⁸F]フルオロ-フェニルアラニン及び2-[¹⁸F]フルオロ-L-チロシン及びそれらの-メチル化誘導体を製造する方法に関する。

【0002】

芳香族アミノ酸、特にL-3,4-ジヒドロキシ-6-[¹⁸F]フルオロ-フェニルアラニン(=[¹⁸F]FDOPA)のPETポテンシャルは20年前から知られており、これらは、中でも、パーキンソン病の患者の診断に、並びに加えて近年では腫瘍診断(アミノ酸輸送)に国際的に臨床的にも定着している。全体としては、神経学的及び腫瘍学的な用途のために、容易に製造可能な[¹⁸F]フルオライドとの反応によって[¹⁸F]FDOPAの合成のための簡単な方法に対する大きな関心が変わらずに存在する。

20

【0003】

2001年から、“A new nucleophilic asymmetric synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA”(6-[¹⁸F]フルオロ-DOPAの新規の求核非対称的合成法)というタイトルのT.Tierling、K.Hamacher及びH.H.Coenenの発表が知られており、これは、J.Label.Compds.Radiopharm.44,Suppl.1(非特許文献1)に刊行されており、そしてそこには、[¹⁸F]FDOPA-前駆体の製造方法及びそれを反応させてL-6-[¹⁸F]フルオロ-DOPAとすることが記載されている。その方法では、先ず、一つの前駆体を、K¹⁸Fクリプタンドでの求核置換によって複数種の前駆体に転化し、次いで[¹⁸F]FDOPAに転化する。生成物は、85%のエナンチオマー純度で得られる。

30

【0004】

現在の多段階の求核合成経路は、時間及び装置への高い支出を前提とする。これまで知られている直接的な求核標識法では、Tierling、Hamacher及びCoenenの合成法の場合と同じようにわずか85%のエナンチオマー純度しか得ることができない。求電子反応混合物は、放射性核種の製造に比較的高いコストを掛けながら約10倍低い活性度量での放射合成しか可能にしない。というのも、求電子放射フッ素化に必要な元素状[¹⁸F]F₂の反応速度は、同じ照射コストにおいてかなりより低いからである。

40

【0005】

多段階の求核法は、自動化が困難であり、障害を起こしやすい。従来技術から既知の[¹⁸F]FDOPA-及び[¹⁸F]FTyr-前駆体の製造方法は、比較的低い放射化学収量を与え、そして高コストである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】J.Label.Compds.Radiopharm.44,Suppl.1

50

【非特許文献 2】 S . Lee 、 S . Oh 、 D . Chi 、 S . Kang 、 H . Kill 、 J Kim 、 D . Moon の Nuc . Med . Biol . , 2007 ; 34 : 345 - 351

【非特許文献 3】 Nuc . Med . Biol . , 2004 ; 31 : 179 - 189

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

それ故、本発明の課題は、高い放射化学的収量をもたらしかつ高いエナンチオマー純度を与える、 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA、 $[^{18}\text{F}]$ FTYr 及びそれらの メチル化誘導体の製造方法、並びにそれらの前駆体、及び該前駆体の製造方法を提供することである。更に該方法は、自動化された合成作業に適したものであるべきである。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記課題は、独立形式請求項の特徴を用いて本発明に従い解決される。

【0009】

本発明の方法及び前駆体を用いて、今や、 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA、 $[^{18}\text{F}]$ FTYr 及びそれらの - メチル化誘導体を、三つの放射活性工程だけでエナンチオマー的に純粋に製造することが可能である。この合成は自動化して行うことができ、98%以上のエナンチオマー純度を与える。

【0010】

図は、本発明の前駆体の製造方法、並びに目的の化合物である $[^{18}\text{F}]$ FDOPA 及び $[^{18}\text{F}]$ FTYr 及びそれらの メチル化誘導体の製造方法の反応式を示す。

20

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】該前駆体の製造のための一般反応式を示す。

【図2】具体的な反応工程を示した該前駆体合成の一つの反応式を示す。

【図2a】該前駆体の合成のための具体的な実施例を示す。

【図3】 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA 及びその メチル化誘導体の製造のための一般工程を示す。

【図3a】 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA 及びその メチル化誘導体の模範的な製造法を示す。

【図3b】 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA の製造工程(例)を示す。

30

【図4】 $[^{18}\text{F}]$ FTYr 及びその メチル化誘導体の製造のための一般工程を示す。

【図4a】 $[^{18}\text{F}]$ FTYr 及びその メチル化誘導体の模範的な製造法を示す。

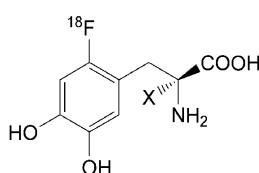
【図4b】L - $[^{18}\text{F}]$ FTYr の製造工程を示す(例)。

【0012】

式1は、 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA 及びその メチル化誘導体の構造を示す。この式中、H はHまたはCH₃である。

【0013】

【化1】



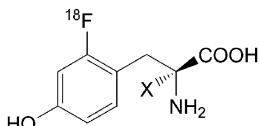
【0014】

式2は、 $[^{18}\text{F}]$ FTYr 及びその メチル化誘導体の構造を示す。式中、XはH またはCH₃である。

【0015】

40

【化2】



式(2)

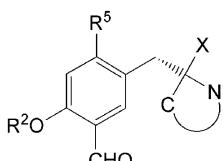
【0016】

式(3)は前駆体の構造を示す。式中、XはHまたはCH₃である。

【0017】

【化3】

10



式(3)

【0018】

以下、本発明を、それ的一般形態について記載する。

【0019】

上記式及び図において、置換基Rⁿ、Xとして以下の基を挙げることができる。

R¹ = Br、I。 20

R² = ベンジル(Bn)、メチル(Me)。

R³ = テトラヒドロピラニル(THP)、メチルチオメチル(MTM)、メトキシメチル(MOM)、TBDMs、TBDPS、一般的にシリル保護基。

R⁴ = (S)-BOC-BMI: (S)-1-(tert.-ブトキシカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン; (S)-Cbz-BMI: (S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-ミダゾリジノン、

(S)-BDI: (S)-tert.-ブチル2-tert.-ブチル-4-メトキシ-2,5-ジヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート、

メチル-(S)-BOC-BMI: (2S,5R)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-オキソイミダゾリン-1-カルボキシレート、メチル-(S)-Cbz-BMI: (S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-イミダゾリジノンまたは

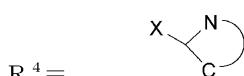
メチル-(S)-BDI: (S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-5-メチル-4-メトキシ-2-ヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート。

式の書き方:

【0020】

【化4】

30



40

【0021】

R⁵ = 求核性脱離基、例えばF、Br、Cl、NO₂、-NR₃⁺: R = アルキル、例えばCH₃、C₂H₅。

X = HまたはCH₃。

【0022】

図1に、式3に従う[¹⁸F]FDOPA及び[¹⁸F]FTyrの前駆体を製造することができる一般反応式を示す。

【0023】

本発明の前駆体の合成の準備では、式aの化合物が反応工程iに従い生成物bへとハロゲン化される。

50

【0024】

ハロゲンとしては、特に臭素またはヨウ素を使用することができる。

【0025】

ハロゲン化は、-20 ~ -80、好ましくは-50 ~ -80、特に好ましくは-78、すなわちドライアイスの温度で行うことができる。

【0026】

好ましくは、ハロゲン化は、緩衝剤を添加して行われる。

【0027】

緩衝剤としては、例えば酢酸ナトリウムが挙げられる。

【0028】

溶剤としては、メタノール、エタノールまたは酢酸を緩衝剤無しで使用することができる。

10

【0029】

別の工程 i i では、式 b の化合物は、そのカルボン酸基の所で保護、好ましくはエステル化される。好ましくは、エステル化は、メチル基を用いて行うことができる。このためには、例えば、メチル化剤としてトリメチルシリルジアゾメタンを使用することができる。

【0030】

この際、溶剤として、メタノールまたはクロロホルムからなる群から選択される少なくとも一種の成分を使用することができる。

20

【0031】

好ましくは、メタノールとクロロホルムからなる混合物が使用される。この際、1 / 5 の混合比率が特に好ましい。

【0032】

反応は室温で行うことができる。

【0033】

代替的に、エチルエステルへのエステル化も行うことができる。

【0034】

式 c の化合物のエステルの OH 基には、工程 i i において保護基を供することができる。

30

【0035】

保護基としては、ベンジル基またはメチル基を使用することができる。保護基としてのメチル基の導入は、ヨウ化メチルまたは臭化メチルとの反応によって行うことができる。

【0036】

ベンジル基の導入は臭化ベンジルまたはヨウ化ベンジルを用いて行うことができる。

【0037】

溶剤の選択は基本的に自由である。しかし、例えばアセトンまたはハロゲン化された炭化水素、例えばクロロメタン、塩化メチレンまたはクロロホルムを使用することができる。

【0038】

反応は好ましくは還流下に行われる。

40

【0039】

好ましくは、反応は塩基の存在下に、例えば炭酸カリウムまたはアミン、例えば第一、第二もしくは第三アミン、または NaH の存在下に行われる。

【0040】

溶剤の選択は自由である。例えば、アセトンまたはハロゲン化された炭化水素、例えばクロロメタン、塩化メチレンもしくはクロロホルムを使用できる。

【0041】

好ましくは、反応は、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下に行われる。

【0042】

50

上記製造法を用いて、前駆体の本発明の製造方法のための反応体としての化合物 d を模範的に製造することができる。しかし、d には、他の合成経路を取ることもできる。

【0043】

化合物 d のエステル基はここで本発明に従い還元される。この還元は、例えば、水素化物、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウムを用いて行うことができる。

【0044】

好ましくは、水素化は室温で行われる。

【0045】

溶剤としては、エーテル、例えばジエチルエーテルもしくは THF を使用することができる。好ましくは、ジエチルエーテルが溶剤として使用される。

10

【0046】

生ずるアルコール e は、工程 vにおいて、保護基で保護される。保護基としては、 THP、MTM または MOM を使用できる。このためには、 p - トルエンスルホン酸を触媒として加えることができる。

【0047】

R² がメチル基の場合には、 R³ には第三ブチルジメチルシリル - (TBDMS) を使用できる。

【0048】

溶剤としては、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランを使用できる。

【0049】

反応温度は、好ましくは 0 ~ 室温、例えば 17 ~ 25 である。

20

【0050】

次の工程 v_i では、化合物 f において、置換基 R¹ がホルミル基に置換される。

【0051】

この際、ホルミル化は、例えばアニリド、ホルミルペリジンまたはジメチルホルムアミドを用いて、金属化剤、例えば sec - ブチルリチウム、 n - ブチルリチウム、 ter - ブチルリチウム、リチウムまたはマグネシウムの存在下に、行うことができる。

【0052】

溶剤としては、テトラヒドロフランまたは例えば他のエーテルを使用することができる。

30

【0053】

反応は、 - 20 ~ - 80 、好ましくは - 50 ~ - 80 、特に好ましくは - 78 で、すなわちドライアイスの温度で行うことができる。

【0054】

得られた化合物 g は、次の工程 v_i においてアルコール h に還元される。

【0055】

還元剤としては、例えば、水素化金属、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムを使用することができる。

【0056】

適当な溶剤は、特に、水素化ホウ素ナトリウムの使用の場合には、メタノールまたは他のアルコールである。

40

【0057】

好ましくは反応は室温で行われる。

【0058】

アルコール h は、次の反応 v_i において化合物 i へとハロゲン化またはトシリ化される。

【0059】

このためには、好ましくは、テトラブロモメタンを、酸素補足剤としてのトリフェニルホスフィンの存在下に使用することができる。

【0060】

50

溶剤としては、ジクロロメタンまたは一般的にハロゲン化された炭化水素を使用することができる。

【0061】

好ましい温度は0～約4である。

【0062】

化合物iは、反応工程ixにおいてキラルなアミノ酸試薬と反応させる。このためには、化合物iを、(S)-BOC-BMI:(S)-1-(tert.-ブトキシカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-Cbz-BMI:(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-BDI:(S)-tert.-ブチル2-tert.-ブチル-4-メトキシ-2,5-ジヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート、メチル-(S)-BOC-BMI:(2S,5R)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-オキソイミダゾリン-1-カルボキシレート、メチル-(S)-Cbz-BMI:(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-イミダゾリジノンまたはメチル-(S)-BDI:(S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-5-メチル-4-メトキシ-2-ヒドロイミダゾール-1-カルボキシレートと反応させる。この反応は、リチウムジイソプロピルアミンの存在下に行うことができる。

【0063】

溶剤としては、テトラヒドロフランまたはエーテル、好ましくはジエチルエーテル、それらの少なくとも一つの成分を使用することができる。

【0064】

生ずる化合物jは、工程xにおいて、OR³基のところで解保護される。このためには、例えば、ピリジニウム-p-トルエンスルホン酸を使用することができる。しかし、保護基の除去には任意の既知の方法を使用することができ、例えば酸またはMgBr₂の使用が可能である。

【0065】

溶剤としては、アルコール、例えばエタノールなどが挙げられる。

【0066】

反応生成物kはアルデヒドに酸化される。

【0067】

このためには、既知の穏和な酸化方法を使用できる。

【0068】

反応は、-20～-80、-30～-80または好ましくは-50～-80の範囲で行われる、典型的には、約-78のドライアイス温度で行う。

【0069】

このためには、模範的には、スワーン酸化を行うことができる。この反応は、オキサリルクロライド、ジメチルスルホキシドを用いてトリエチルアミンの存在下に行われる。

【0070】

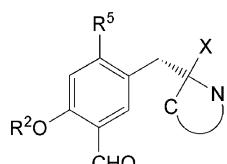
溶剤としては、ハロゲン化された炭化水素、例えばジクロロメタンを使用できる。

【0071】

反応生成物は、式3の本発明の前駆体である。

【0072】

【化5】



(3)

【0073】

20

30

40

50

更なる反応において、式3の前駆体を、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ または $[^{18}\text{F}]\text{FTyr}$ に転化することができる。

【0074】

このためには、式3の前駆体のフッ素原子または他の求核性脱離基を ^{18}F によって置換する。

【0075】

このフッ化物化は標準的な方法で行うことができる。この際、相間移動触媒であるクリプトフィックス・カリウムオキシレートまたはテトラブチルアンモニウム炭酸水素塩を $[^{18}\text{F}]$ フッ化物のためのアニオン活性化剤として使用することができる。

【0076】

^{18}F -フッ化された中間生成物は、更に別の工程で分離し、そして $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 及びそのメチル化誘導体の場合には酸化してエステルにする。

【0077】

分離は、固相抽出法に従い行うことができる。このためには、反応混合物を逆相カートリッジ(Reverse-phase-Kartusche)により精製する。

【0078】

アルデヒド基の酸化は、mCPBA、または過酢酸もしくは過ホウ酸塩を用いて行うことができる。溶剤としては、ハロゲン化された炭化水素、例えばクロロホルムまたは塩化メチレンを使用することができる。

【0079】

$[^{18}\text{F}]\text{FTyr}$ またはそのメチル化誘導体の場合には、酸化する代わりに、脱カルボニル化が行われる。

【0080】

脱カルボニル化のための適当な触媒は、好ましくは、I.、II.、VI.、VII.及びVIII.亜族の一種またはそれ以上の遷移金属、例えばクロム、マンガン、ニッケル、銅または亜鉛を、しかしそれより好ましくは白金族金属の群からの一種またはそれ以上の金属、特にロジウムを含むことが有利である。この際、キャリア上に存在する固体の触媒を有する不均一系で、または液状相中の均一系で行うことができる。

【0081】

均一液状系で作業することが可能かまたはキャリアの含浸が可能な可溶性ロジウム錯体は、例えば、ロジウム(I)-錯体、例えば $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ ("ウィルキンソン触媒")、 $\text{ClRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ 、 $[\text{ClRh}(\text{CO})_2]_2$ 、acac $\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)$ 、acac $\text{Rh}(\text{CO})_2$ 、 $(\text{C}_5\text{H}_5)\text{Rh}(\text{C}_8\text{H}_{14})$ 及び $(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Rh}(\text{PPh}_3)$ であり、この際、Phはフェニルを表し、acacはアセチルアセトナートを表し、 C_8H_{14} はシクロオクテンを表し、 C_5H_5 はシクロペンタジエニルを表し、そして C_3H_5 はアリルを表す。また、ロジウム(II)-またはロジウム(III)-錯体、例えばロジウム(II)-アセテート、ロジウム(II)-2,4-ジフルオロベンゾエート、 $\text{Rh}(\text{acac})_3$ 、 $\text{RhCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Rh}(\text{NO})_3$ 及び $(\text{C}_3\text{H}_5)\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ も適切である。これらのロジウム錯体に、配位子として作用し得る化合物、例えばホスファン、ホスフィットまたはアミンを有利に加えることもできる。

【0082】

更に別の工程において、得られたエステルは加水分解に付される。この際に $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ または $[^{18}\text{F}]\text{FTyr}$ もしくはそれらのメチル化誘導体が得られる。

【0083】

加水分解は、水性で好ましくは濃縮化されたHIもしくはHBr中で、またはKI及びHBrを含む溶液中で行うことができる。

【0084】

生成物の分離はHPLCにより可能である。

【0085】

10

20

30

40

50

本発明の更なる対象は、式3の化合物であり、ここでXはHまたはCH₃であり、R⁵は求核性脱離基、例えばF、Br、Cl、NO₂、-NR₃⁺であり、Rはアルキル、例えばCH₃、C₂H₅であり、R²はベンジル(Bn)、メチル(Me)であり、そしてR⁴は、(S)-BOC-BMI：(S)-1-(tert.-ブトキシカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-イミダゾリジノン、(S)-Cbz-BMI：(S)-1-ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-ミダゾリジノン、(S)-BDI：(S)-tert.-ブチル2-tert.-ウチル-4-メトキシ-2,5-ジヒドロイミダゾール-1-カルボキシレート、メチル-(S)-BOC-BMI：(2S,5R)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート、メチル-(S)-Cbz-BMI：(S)-1-(ベンゾイルカルボニル)-2-tert.-ブチル-3,5-ジメチル-4-イミダゾリジノンまたはメチル-(S)-BDI：(S)-tert.-ブチル-2-tert.-ブチル-5-メチル-4-メトキシ-2-ヒドロイミダゾール-1-カルボキシレートである。

式の書き方：

【0086】

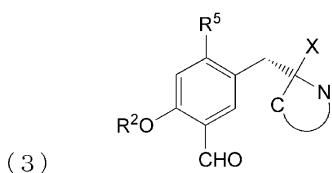
【化6】



10

【0087】

【化7】



20

【0088】

該新規標識前駆体の使用によって、エナンチオマー的に純粋な式3の生成物(ee 98%)の製造を、三つの放射活性工程しか持たない求核性合成法を介して首尾良く行うことができる。それにより、自動化されたルーチンな合成が実現可能である。放射化学的収率は22%である。最終生成物である[¹⁸F]FDOPA及び[¹⁸F]FTyrもまた98%以上のエナンチオマー純度で得ることができる。

【0089】

本発明の方法及び式3の前駆体は、自動化して行うことができる合成を可能にする。

【0090】

自動化された合成作業のための装置は、一般的に、供給槽を含む。この供給槽には、導管を介してそれと接続された貯留槽から、制御下に反応物が装填される。供給槽の充填及び排液は、一般的に、加圧または減圧状態を生むことによって行われる。模範的には、商業的に入手可能な装置であるTRACE1ab FX F-Nが挙げられ、これは、反応物のための貯留槽、ガラス状炭素からなる供給槽及びマグネットスターーラー並びに抜き出し可能な針の他に、活性度検出器、並びに冷却トラップを有する減圧システムを備える。この装置は、[¹⁸O]水処理と、並びに分取(praparative) HPLC、二つのHPLC溶離液及びHPLC流量コントロールを有する固相抽出ユニット、HPLC用のUV及び放射活性度検出器、各画分のための収容容器、固相抽出並びにHPLC-溶剤再循環系とを有する。類似の装置が、S. Lee、S. Oh、D. Chi、S. Kang、H. Kill、J. Kim、D. MoonのNuc. Med. Biol., 2007; 34: 345-351(非特許文献2)中の“One-step high-radiochemical yield synthesis of [¹⁸F]FP-CIT using a protic solvent system”(プロトン性溶剤系を用いた[40]

30

40

50

$[^{18}\text{F}] \text{FP-CIT}$ のワンステップ放射化学収量合成) から、更に Chen X, Park R, Shahinian AH 等の “ $[^{18}\text{F}]$ -labeled RGDPep tide: initial evaluation for imaging brain tumor angiogenesis” ($[^{18}\text{F}]$ 標識 RGDPepチド: 脳腫瘍血管形成の結像のための初期評価) / Nuc. Med. Biol. . 2004; 31: 179-189 (非特許文献 3) から知られている。

【0091】

本発明の前駆体は、このような装置の完全に自動化された反応を可能とし、ここで、式 3 の前駆体の $[^{18}\text{F}]$ フッ化物化が行われ、その後、最終生成物への加工、すなわち $[^{18}\text{F}] \text{FDOPA}$ または $[^{18}\text{F}] \text{FTyr}$ への加工が行われる。 $[^{18}\text{F}] \text{FDOPA}$ 及び $[^{18}\text{F}] \text{FTyr}$ は 98 % 以上のエナンチオマー純度で得られる。 10

【実施例】

【0092】

例 1:

図 1 に従う合成は、以下の反応物を用いて行うことができる :

- i) メタノール、酢酸ナトリウム、臭素
- i i) メタノール、クロロホルム、トリメチルシリルジアゾメタン
- i i i) アセトン、炭酸カリウム、ヨウ化メチル
- i v) ジエチルエーテル、水素化リチウムアルミニウム
- v) ジクロロメタン、ジヒドロピラン、p - トルエンスルホン酸 20
- v i) テトラヒドロピラン、sec - プチルリチウム、ジメチルホルムアミド
- v i i) メタノール、水素化ホウ素ナトリウム
- V i i i) ジクロロメタン、テトラブロモメタン、トリフェニルホスフィン
- i x) テトラヒドロピラン、リチウムジイソプロピルアミン、(S) - Boc - BM
- x) エタノール、ピリジウニウム - p - トルエンスルホン酸
- x i) ジクロロメタン、オキサリルクロライド、ジメチルスルホキシド、トリエチルアミン

【0093】

具体例

5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸
 $1\text{ g} (6.4\text{ mmol})$ の 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸及び $2.2\text{ g} (26.88\text{ mmol})$ の酢酸ナトリウムを 10 ml の無水メタノール中に溶解し、そして - 70 に冷却する。 10 ml のメタノール中の $0.33\text{ ml} (6.4\text{ mmol})$ の臭素を加えた後、この反応溶液を室温に加温し、溶剤を減圧下に除去しそしてその残留物を希塩酸中に入れる。生じた沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄しそして酢酸エチルエステル中に入れる。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶剤を減圧下に除去して、純粋な生成物が得られる。 30

形態 : 無色固体

収量 : $1.23\text{ g} (5.2\text{ mmol}; 82\%)$

Rf : 0.50 (クロロホルム / メタノール = 2 : 1 + 0.1 % TEA) 40

【0094】

メチル 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾエート

10 ml の水不含ジクロロメタン及び 2 ml の無水メタノール中に、 $1.23\text{ g} (5.2\text{ mmol})$ の 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸を溶解し、 $3.4\text{ ml} (6.76\text{ mmol})$ のトリメチルシリルジアゾメタンと混合し、そして 30 分間室温で攪拌する。揮発性の成分を減圧下に除去し、そして生成物が純粋な形で得られる。 40

形態 : 無色固体

収量 : $1.27\text{ g} (5.1\text{ mmol}; 99\%)$

Rf : 0.85 (ジエチルエーテル / ペトロールエーテル = 1 : 2)

メチル - 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾエート 50

100mlのアセトン中の12.7g(51mmol)のメチル-5-プロモ-4-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート、6.7ml(56.1mmol)のベンジルプロマイド及び14.01g(102mmol)の炭酸カリウムの懸濁液を、12時間還流下に加熱する。冷却後、炭酸カリウムを濾過し、そしてアセトンで洗浄し、溶剤を減圧下に除去し、そして粗製生成物を、ジエチルエーテル/ペトロールエーテル1:3を使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィにより精製する。

形態：無色固体

収量：13.14g(38.76mmol; 76%)

Rf：0.58(ジエチルエーテル/ペトロールエーテル=1:3)

【2-(ベンジルオキシ)-5-プロモ-4-フルオロフェニル】メタノール

100mlの水不含ジエチルエーテル中の13.14g(38.76mmol)のメチル-2-(ベンジルオキシ)-5-プロモ-4-フルオロベンゾエートの溶液に、アルゴン雰囲気下に、23.25ml(23.25mmol)の水素化リチウムアルミニウム溶液(ジエチルエーテル中1M)をゆっくりと滴下する。その後、還流下に60分間加熱し、冷却し、反応溶液を氷水中に注ぎ入れ、そして沈殿物が溶解するまで酸性化する。この反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、塩化ナトリウムで洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を除去した後、純粋な生成物が得られる。

形態：無色固体

収量：10.25g(32.95mmol; 85%)

Rf：0.58(ジエチルエーテル/ペトロールエーテル=1:3)

【0095】

2-[2-(ベンジルオキシ)5-プロモ-4-フルオロベンジルオキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン

ジクロロメタン中の10.25g(32.95mmol)の[2-(ベンジルオキシ)-5-プロモ-4-フルオロフェニル]メタノール及び1.9ml(20.5mmol)の3,4-ジヒドロ-2H-ピランの溶液を、0で、スパチュラ先端量のトルエンスルホン酸一水和物と混合し、そして45分間攪拌する。この反応溶液をジエチルエーテルと混合し、そして塩化ナトリウム-及び炭酸ナトリウム溶液並びに水及びもう一度塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶剤を減圧下に除去する。

形態：無色油状物

収量：12.76g(32.29mmol; 98%)

Rf：0.75(ジエチルエーテル/ペトロールエーテル=1:2)

【0096】

4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-5-[テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ]メチル)ベンズアルデヒド

12.76g(32.29mmol)の2-[2-(ベンジルオキシ)5-プロモ-4-フルオロベンジルオキシ]テトラヒドロ-2H-ピランを、70mlの無水テトラヒドロフラン中に溶解し、-78でアルゴン雰囲気下に24.2ml(33.9mmol)のsec-BuLi(シクロヘキサン中1.4M)とゆっくりと混合し、そして45分間攪拌する。3.5ml(45.21mmol)のジメチルホルムアミドを添加した後、反応溶液を更に60分間室温で攪拌する。水を添加した後に、ジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして溶剤を減圧下に除去する。粗製生成物をジエチルエーテル/ペトロールエーテル1:3を用いてシリカゲル上でのクロマトグラフィに付す。

形態：無色固体

収量：4.33g(12.59mmol; 39%)

Rf：0.53(ジエチルエーテル/ペトロールエーテル=1:3)

【0097】

[4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-フェニル]メタノール

10

20

30

40

50

50 ml の水不含メタノール中の 4.33 g (12.59 mmol) の 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - [テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ] メチル) ベンズアルデヒドの溶液を攪拌下に少しづつ 0.71 g (18.89 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムと混合し、そして 30 分間室温で攪拌する。水の添加後、ジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして溶剤を減圧下に除去する。

形態： 無色油状物

収量： 4.27 g (12.34 mmol; 98%)

Rf： 0.43 (ジエチルエーテル/ペトロールエーテル = 1 : 1)

【0098】

2 - (2 - ベンジルオキシ - 2 - プロモメチル - 4 - フルオロ - ベンジルオキシ - テトラヒドロ - ピラン 10

100 ml の無水ジクロロメタン中の 4.27 g (12.34 mmol) の [4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシメチル) - フェニル] メタノール及び 5.11 g (15.42 mmol) のテトラプロモメタンの氷で冷却した溶液に、4.53 g (17.27 mmol) のトリフェニルホスフィンを 10 分間かけてゆっくりと加え、そして 45 分間攪拌する。この反応溶液をペンタンと混合し、沈殿物を吸引濾過し、そしてジクロロメタンで洗浄する。濾液を 5% 炭酸水素ナトリウム溶液、水及び塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶剤を除去した後、その残留物を、ジエチルエーテル/ペトロールエーテル 1 : 5 を用いてシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィにより精製する。 20

形態： 無色油状物

収量： 1.95 g (4.77 mmol; 39%)

Rf： 0.67 (ジエチルエーテル/ペトロールエーテル = 1 : 5)

【0099】

t_{er}t. - ブチル - 5 { 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル] ベンジル - 2 - t_{er}t. - ブチル - 3 - メチル - 4 - オキソイモダゾリジン - 1 - カルボキシレート

水不含ジエチルエーテル中の 1.22 g (4.77 mmol) BOC-MBI の溶液に、-78°でアルゴン雰囲気下に、3.2 ml (4.77 mmol, THF 中 1.5 M) の LDA を加え、そして 40 分間攪拌する。1.95 g (4.77 mmol) の 2 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - プロモメチル - 4 - フルオロ - ベンジルオキシ - テトラヒドロ - ピランを加えた後、反応溶液を 18 時間室温で攪拌し、飽和 NH₄Cl 溶液と混合し、そしてジエチルエーテル及び水中に入れる。水性相をジエチルエーテルで 2 度抽出する。一緒にした有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして溶剤を減圧下に減少させる。次いで残留物を、ジエチルエーテル/ペトロールエーテル 2 : 1 を用いてシリカゲル上でのクロマトグラフィに付す。 30

形態： 無色の泡

収量： 0.75 g (1.29 mmol; 27%)

Rf： 0.69 (ジエチルエーテル/ペトロールエーテル = 2 : 1)

【0100】

t_{er}t. - ブチル - 5 - [4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ベンジル] 2 - t_{er}t. - ブチル - 3 - メチル - 4 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボキシレート

0.75 g (1.29 mmol) の t_{er}t. - ブチル - 5 { 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル] ベンジル - 2 - t_{er}t. - ブチル - 3 - メチル - 4 - オキソイモダゾリジン - 1 - カルボキシレートを 30 ml のエタノール中に溶解し、28 mg (0.13 mmol) の PPTS と混合し、そして 18 時間 55°で攪拌する。冷却後、溶剤を除去し、残留物をジエチルエーテル中に入れ、有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶剤を減圧下に除去し、そして残留物を、ジエチルエーテル/ペトロールエー 40

テル5：1を使用してシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィにより精製する。

形態：無色の泡

収量：0.60g (1.20mmol; 93%)

Rf: 0.78 (ジエチルエーテル/ペトロールエーテル=2:1)

【0101】

tert.-ブチル-5-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ホルミルベンジル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下に、1mlのジクロロメタン中の0.11ml (1.32mmol) のオキサリルクロライドを-60で0.2ml (2.88mmol) のジメチルスルホキシドとゆっくりと混合しそして10分間攪拌する。5mlのジクロロメタン中の0.60g (1.20mmol) のtert.-ブチル-5-[4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル]2-tert.-ブチル-3-メチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレートを加えた後、更に15分間攪拌し、反応溶液を0.83ml (6mmol) のトリエチルアミンと混合し、室温までゆっくりと加温し、そして5mlの水を加えた後に更に10分間攪拌する。水性相を分離しそしてジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を減圧下に除去し、そして残留物をジエチルエーテル/ペトロールエーテル2:1を用いてシリカゲル上でのクロマトグラフィに付す。

形態：無色の泡

収量：0.42g (0.85mmol; 71%)

Rf: 0.78 (ジエチルエーテル/ペトロールエーテル=2:1)

【0102】

活性合成

マグネチックスターラーバーを備えた先が円錐形の反応容器 (レクチバイアル、5ml) 中に、[¹⁸F]フッ化物水溶液の乾燥のために、0.9mlの無水アセトニトリル (DNA合成用、Merk社) 中の130μlの炭酸水素テトラブチルアンモニウムと一緒に加える。この反応器をスクリューキャップによってシリコーンセプタムで密閉し、このシリコーンセプタムに、減圧及びアルゴン引き込み用の二つの使い捨てカニューレを刺し通す。次いでこの溶液を減圧下に80の温度で蒸発乾固する。この共沸乾燥をそれぞれ0.8mlアセトニトリルを用いて二度繰り返し、最後に装置を5分間排気する。反応器をアルゴンでガス処理した後、120の温度を調整し、23μmolのtert.-ブチル-5-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ホルミルベンジル)-2-tert.-ブチル-3-メチル-4-オキソイミダゾリジン-1-カルボキシレートを0.8mlのN,N-ジメチルホルムアミド中に入れ、そしてツベルクリン注射器を用いて反応容器中に移す。¹⁸F標識のこの反応混合物を、8分間の反応時間の後に、溶剤及び相間移動触媒の分離のために、9mlの水中に入れ、そしてLiChrolut (登録商標) RP-18eカードリッジ (500mg) に通す。このカートリッジを5mlの水ですすいだ後、これを、強いアルゴン流で2分間乾燥する。固定された有機成分を、反応器中で1.5mlのアセトニトリルを用いて溶離し、そして共沸的に乾燥する。1mlのクロロホルム中の22mg (92μmol、77%濃度) のmCPBAを加えた後、20分間60で攪拌し、次いで溶剤を除去する。残留物を1mlの48%HBrと混合し、そして30分間150に加熱する。冷却後、HBr相を1mlの水中に入れ、そして生成物を準分取 (semipreparative) HPLCを用いて精製する。

10

20

30

40

【図1】

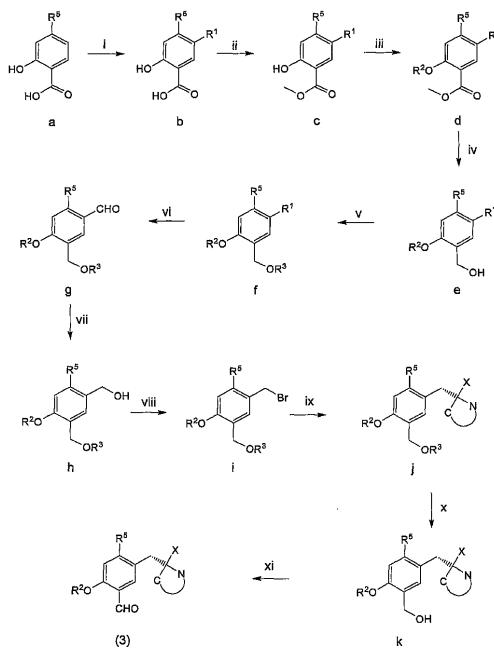


Fig.1

【図2】

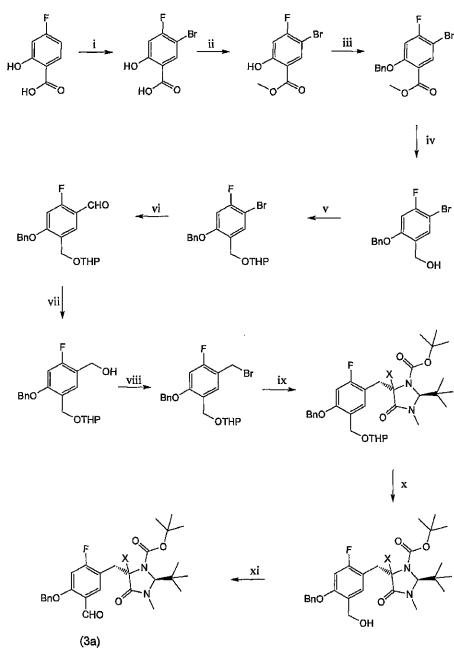


Fig.2

【図2 a】

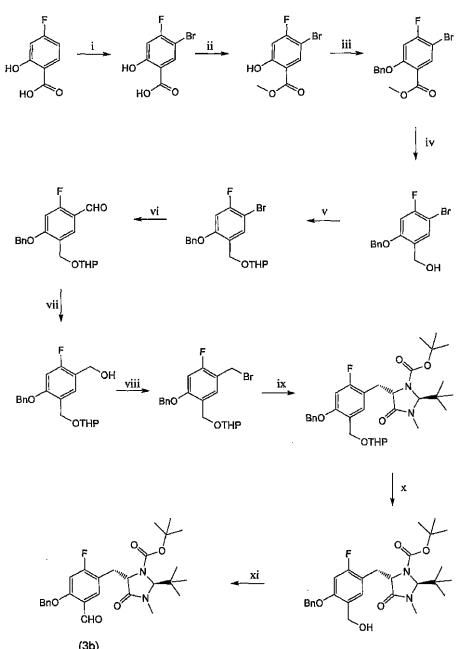
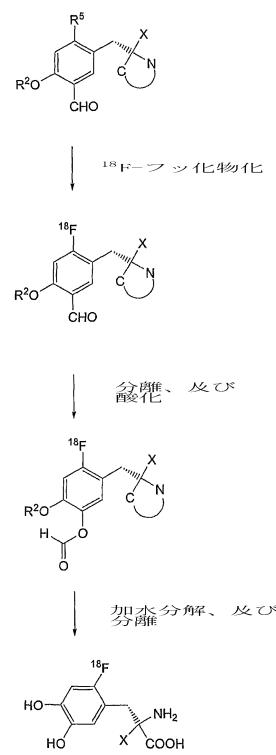
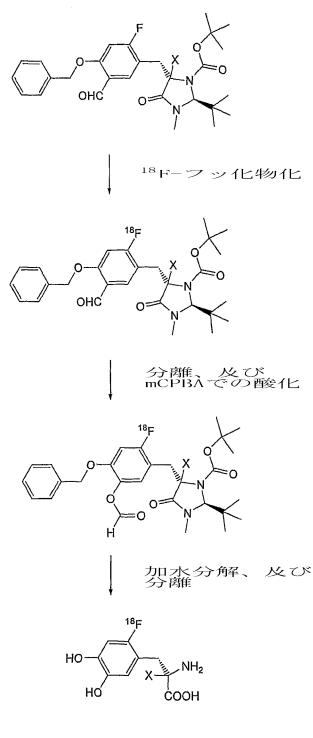


Fig.2a

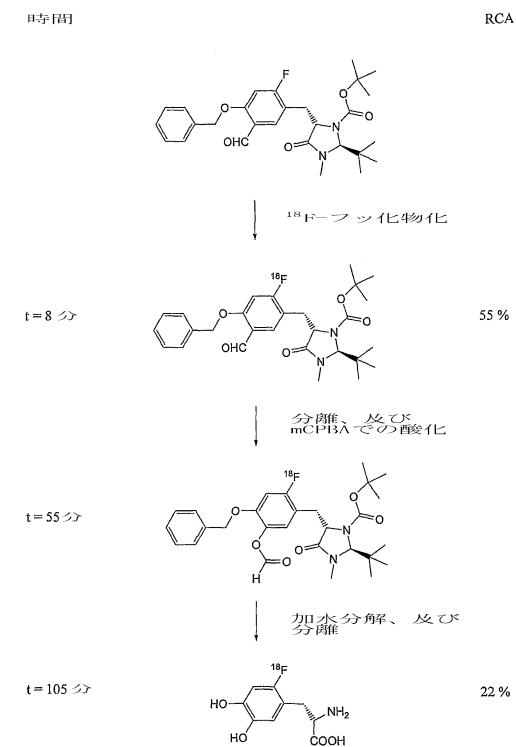
【図3】



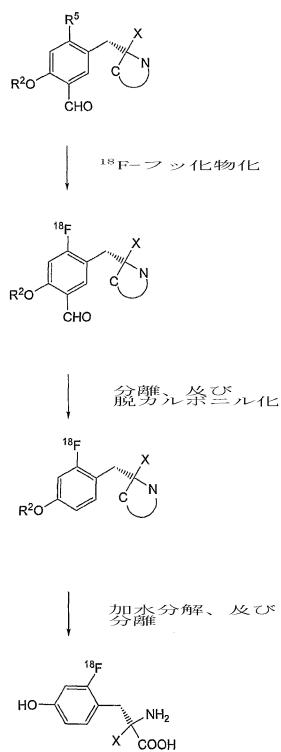
【図3 a】



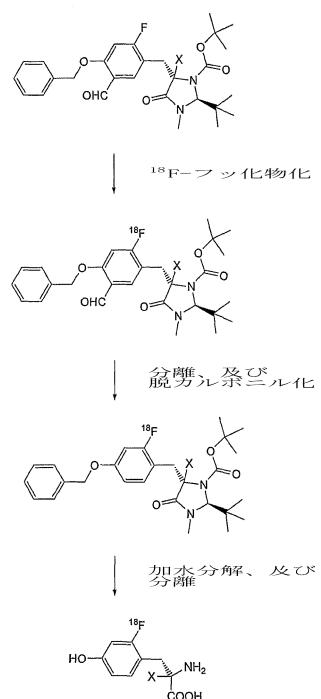
【図3 b】



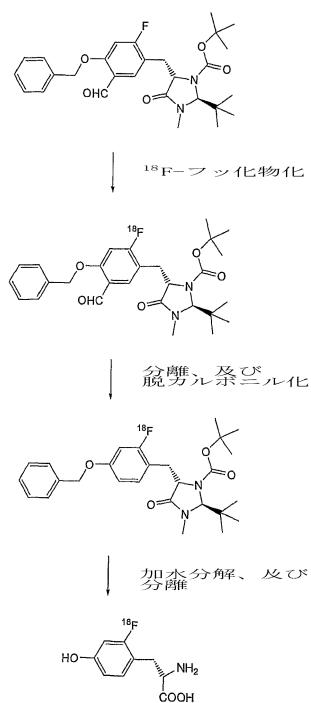
【図4】



【図4 a】



【図 4 b】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 61K 51/00 (2006.01) A 61K 49/02 A

(72)発明者 ヴァーグナー・フランツィスカ
ドイツ連邦共和国、85599 ヘルゴルディング、フェルトキルヒェナー・ストラーセ、1

(72)発明者 エアメルト・ヨハネス
ドイツ連邦共和国、51109 ケルン、イザーローナー・ストラーセ、5

(72)発明者 ケネン・ハインリヒ・フーベルト
ドイツ連邦共和国、41516 グレーヴェンブロイヒ、マウリストラーセ、14ア-

審査官 井上 典之

(56)参考文献 特表2007-506689 (JP, A)

Bull. Chem. Soc. Jpn., 2000年, Vol.73, No.2, pp.417-422

J. Labelled Cpd. Radiopharm., 2001年, Vol.44, Suppl.1, pp.S146-S147

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D

C 07C

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

(54)【発明の名称】L-3,4-ジヒドロキシ-6-[18F]フルオロ-フェニルアラニン及び2-[18F]フルオロ-L-チロシン及びそれらの-メチル化誘導体の前駆体の製造方法、前駆体、この前駆体からのL-3,4-ジヒドロキシ-6-[18F]フルオロ-フェニルアラニン及び2-[18F]フルオロ-L-チロシン及びそれらの-メチル化誘導体の製造方法