



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104837489 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 12

(21) 申请号 201380062872. 4

代理人 徐晶 林森

(22) 申请日 2013. 11. 28

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

1300647. 3 2013. 01. 15 GB

3689/DEL/2012 2012. 11. 30 IN

A61K 31/403(2006. 01)

A61K 51/04(2006. 01)

C07D 209/88(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/074986 2013. 11. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/083113 EN 2014. 06. 05

(71) 申请人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 S. 尼尔森 S. B. A. P. 巴拉吉

U. P. 莫卡帕蒂

A. M. 卡达维帕兰普穆罕默德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

权利要求书5页 说明书13页

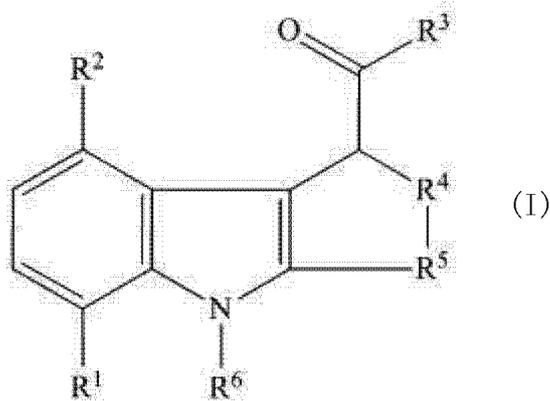
(54) 发明名称

三环吡啶衍生物的结晶方法

(57) 摘要

本发明涉及包含三环吡啶化合物的组合物。与包含所述三环吡啶化合物的已知组合物相比,所述组合物具有较高的纯度和较好的杂质特性,且因此其具有优异的性能,特别是在所述化合物意欲作为治疗或诊断剂在体内使用时。本发明还提供制造本发明组合物的方法、包含本发明组合物的药物组合物及本发明组合物在医学方法中的用途。

1. 组合物,其包含式 I 化合物:



其中:

R¹为氢、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤素;

R²为羟基、卤素、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷基或C₁₋₃氟烷氧基;

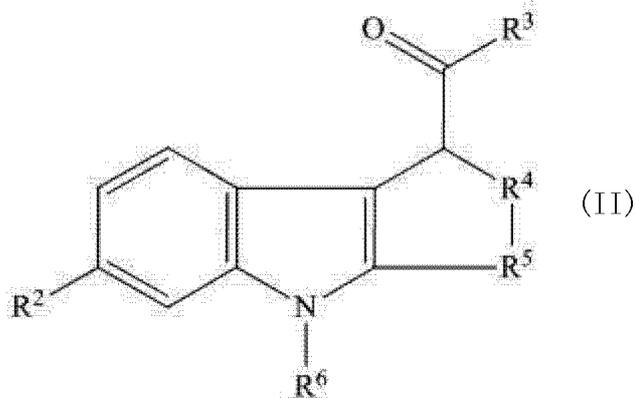
R³为-N-R⁷R⁸,其中R⁷和R⁸为氢、C₁₋₆烷基、C₇₋₁₀芳基烷基,或与R⁷一起形成含氮的C₄₋₆脂族环;

R⁴为O、S、SO、SO₂或CH₂;

R⁵为CH₂、CH₂-CH₂、CH(CH₃)-CH₂或CH₂-CH₂-CH₂;

R⁶为-A¹-R⁹,其中A¹为键或C₁₋₁₀亚烷基,且R⁹为氢、氟或离去基团,或R⁹为基团-O-R¹⁰,其中R¹⁰为氢、C₁₋₃烷基、C₃₋₆芳基、C₇₋₁₀芳基烷基或羟基保护基团;

其中所述组合物包括不超过1%的式II化合物:



其中R²-R⁶如对于式I所定义。

2. 权利要求1中所定义的组合物,其中R¹为卤素。

3. 权利要求1或2中所定义的组合物,其中R¹为氯或溴。

4. 权利要求1-3中任一项所定义的组合物,其中R¹为氯。

5. 权利要求1-4中任一项所定义的组合物,其中R⁶为-A¹-R⁹,其中A¹为C₁₋₁₀亚烷基且R⁹为基团-O-R¹⁰,其中R¹⁰为C₇₋₁₀芳基烷基或羟基保护基团。

6. 权利要求1-5中任一项所定义的组合物,其中R⁶为-A¹-R⁹,其中A¹为C₁₋₁₀亚烷基且R⁹为基团-O-R¹⁰,且其中R¹⁰为羟基保护基团。

7. 权利要求1中所定义的组合物,其中R¹为氢。

8. 权利要求1或7中所定义的组合物,其中R⁶为-A¹-R⁹,其中A¹为C₁₋₁₀亚烷基且R⁹为

氢、氟或离去基团。

9. 权利要求 1、7 或 8 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为 C_{1-10} 亚烷基且 R^9 为氢。

10. 权利要求 1、7 或 8 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为 C_{1-10} 亚烷基且 R^9 为离去基团。

11. 权利要求 1、7 或 8 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为 C_{1-10} 亚烷基且 R^9 为氟。

12. 权利要求 1、7、8 或 11 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为 C_{1-10} 亚烷基且 R^9 为 $[^{18}F]$ 氟。

13. 权利要求 1-12 中任一项所定义的组合物,其中所述组合物包含所述式 I 化合物和所述式 II 化合物的 S- 对映异构体。

14. 权利要求 1-13 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为 C_{1-3} 亚烷基。

15. 权利要求 1-14 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为亚乙基。

16. 权利要求 1-15 中任一项所定义的组合物,其中 R^2 为卤素、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基。

17. 权利要求 1-16 中任一项所定义的组合物,其中 R^2 为卤素或 C_{1-3} 烷氧基。

18. 权利要求 1-17 中任一项所定义的组合物,其中 R^2 为氟或甲氧基。

19. 权利要求 1-18 中任一项所定义的组合物,其中 R^2 为甲氧基。

20. 权利要求 1-19 中任一项所定义的组合物,其中 R^3 为 $-N-R^7R^8$,其中 R^7 和 R^8 为 C_{1-6} 烷基或 C_{7-10} 芳基烷基。

21. 权利要求 1-20 中任一项所定义的组合物,其中 R^3 为 $-N-R^7R^8$,其中 R^7 和 R^8 为 C_{1-3} 烷基。

22. 权利要求 1-21 中任一项所定义的组合物,其中 R^3 为 $-N-R^7R^8$,其中 R^7 和 R^8 两者都为乙基。

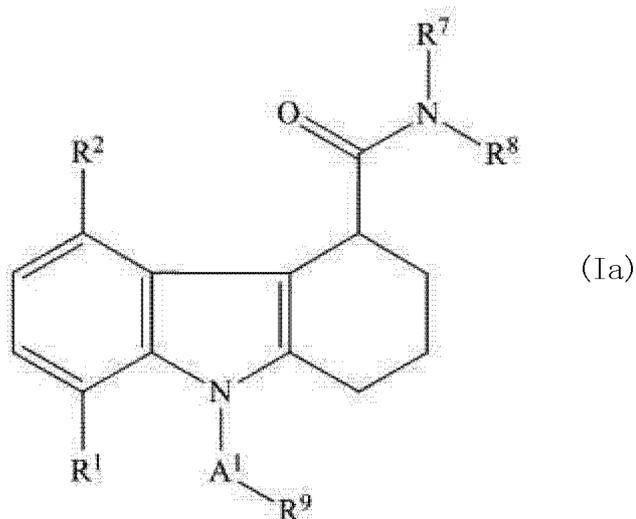
23. 权利要求 1-22 中任一项所定义的组合物,其中 R^4 为 CH_2 。

24. 权利要求 1-23 中任一项所定义的组合物,其中 R^5 为 CH_2-CH_2 。

25. 权利要求 1-24 中任一项所定义的组合物,其包含不超过 0.5% 的所述式 II 化合物。

26. 权利要求 25 所定义的组合物,其包含不超过 0.3% 的所述式 II 化合物。

27. 权利要求 1-26 中任一项所定义的组合物,其中所述式 I 化合物为式 Ia 化合物:



其中：

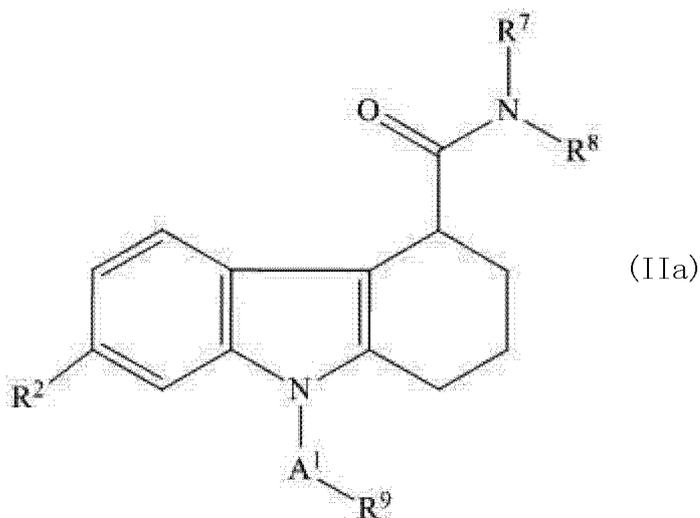
R^1 如在权利要求 1-3 和 7 中任一项所定义；

R^2 如在权利要求 1 和 16-19 中任一项所定义；

R^7 和 R^8 如在权利要求 1 和 20-22 中任一项所定义；

R^9 和 A^1 如在权利要求 1、5、6、8-12、14 和 15 中任一项所定义；

且所述式 II 化合物为式 IIa 化合物：



其中 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 A^1 各自如对于式 Ia 所定义。

28. 权利要求 27 中所定义的组合物,其中：

R^1 为氢；

R^2 为氟或甲氧基；

R^7 和 R^8 为 C_{1-6} 烷基；

R^9 为氢、氟或离去基团；且

A^1 为 C_{1-10} 亚烷基。

29. 权利要求 27 或 28 中所定义的组合物,其中：

R^1 为氢；

R^2 为甲氧基；

R^7 和 R^8 为 C_{1-3} 烷基；

R^9 为 [^{18}F] 氟或芳基或烷基磷酸根 ;且

A^1 为 C_{1-3} 亚烷基。

30. 权利要求 27-29 中任一项所定义的组合物,其中 :

R^1 为氢 ;

R^2 为甲氧基 ;

R^7 和 R^8 为甲基或乙基 ;

R^9 为 [^{18}F] 氟、甲苯磷酸根、三氟甲磷酸根、间硝基苯磷酸根或甲磷酸根 ;且

A^1 为 C_{1-3} 亚烷基。

31. 权利要求 27-30 中任一项所定义的组合物,其中 :

R^1 为氢 ;

R^2 为甲氧基 ;

R^7 和 R^8 两者都为乙基 ;

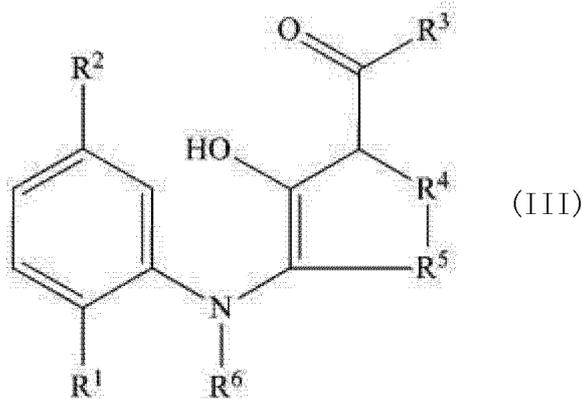
R^9 为 [^{18}F] 氟或甲磷酸根 ;且

A^1 为亚乙基。

32. 得到权利要求 1-31 中任一项所定义的组合物的方法,其中所述方法包括使包含如在权利要求 1-24 和 27-31 中任一项所定义的所述式 I 化合物和如在权利要求 1、5、6、8-24 和 27-31 中任一项所定义的所述式 II 化合物的反应混合物结晶,其中所述结晶在合适的有机溶剂中在催化量的弱有机碱存在下进行以得到所述组合物。

33. 权利要求 32 中所定义的方法,其中所述弱有机碱选自 N,N- 二异丙基乙胺或二乙胺。

34. 权利要求 32 或 33 中所定义的方法,其中所述反应混合物使用如下方法得到,所述方法包括使式 III 化合物环化 :



其中 :

R^1 如在权利要求 1-3 和 7 中任一项所定义 ;

R^2 如在权利要求 1 和 16-19 中任一项所定义 ;

R^3 如在权利要求 1 和 20-22 中任一项所定义 ;

R^4 如在权利要求 1 或 23 中所定义 ;

R^5 如在权利要求 1 或 24 中所定义 ;且

R^6 如在权利要求 1、5、6、8-12、14 和 15 中任一项所定义 ;

其中所述环化通过所述式 III 化合物与卤化锌的反应进行。

35. 权利要求 34 中所定义的方法,其中所述卤化锌为氯化锌或溴化锌。
36. 权利要求 34 或 35 中所定义的方法,其中所述卤化锌为氯化锌。
37. 药物组合物,其包含权利要求 1-31 中任一项所定义的组合物以及适合哺乳动物给药的生物相容性载体。
38. 权利要求 37 中所定义的药物组合物在医学方法中的用途。
39. 权利要求 38 中所定义的用途,其中所述医学方法为治疗病理状况。
40. 权利要求 39 中所定义的用途,其中所述医学方法为诊断病理状况。
41. 体内成像方法,其包括:
 - (i) 对受试者给予权利要求 37 中所定义的药物组合物,其中 R^9 为 $[^{18}\text{F}]$ 氟;
 - (ii) 检测由在所述药物组合物中包含的 $[^{18}\text{F}]$ 氟发射的信号;
 - (iii) 产生表示所述信号的位置和 / 或量的图像。
42. 试剂盒,其包含权利要求 1 权利要求 1-4、7、8、10 和 13-27 中任一项所定义的组合物,其中 R^6 为 $-A^1-R^9$,其中 A^1 为键或 C_{1-10} 亚烷基,且 R^9 为离去基团。
43. 权利要求 42 中所定义的试剂盒,其为供自动化放射合成设备使用的盒。

三环吡啶生物物的结晶方法

[0001] 发明技术领域

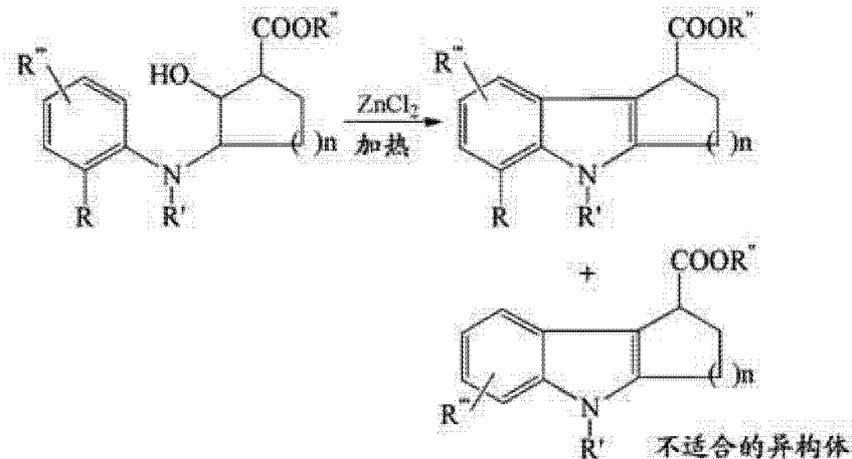
本发明涉及包含三环吡啶化合物的组合物。更具体地讲,本发明涉及与包含所述组合物的已知组合物相比具有更有利的杂质特性的组合物。

[0002] 相关技术描述

三环吡啶化合物在本领域中已知且已经报道具有如下的多种应用:作为褪黑素拮抗剂 (Davies 1998 J Med Chem; 41: 451-467)、促分泌磷脂酶 A2 抑制剂 (Anderson 等, EP 0952149 A1)、用于治疗阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease) (Wantanabe WO 99/25340)、治疗诸如脓毒性休克的炎症疾病 (Kinnick 等, WO 03/014082 和 WO 03/016277) 和对转运蛋白具有高亲和性的结合剂 (TSPO, 先前称为外周苯并二氮䓬受体; Wadsworth 等, (WO 2010/109007)。

[0003] 这些三环吡啶化合物的合成包括在苯胺和溴代羰基环烷烃甲酸酯之间的缩合反应、接着在卤化锌存在下环化。该环化反应的一个问题在于,如在以下中所说明,可产生多于一种的环化异构体:

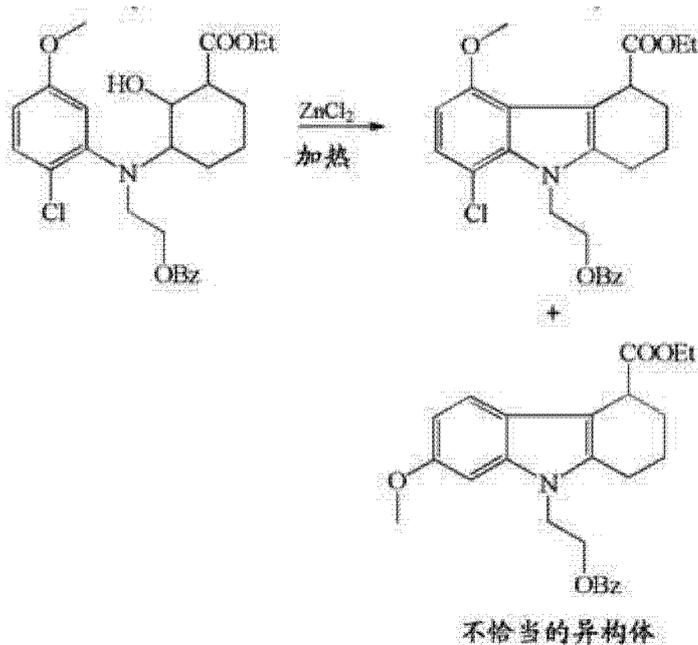
方案 1



当 R 基团与 -OH 反应时,形成该不适合的异构体。该不适合的异构体具有与适合的异构体类似的反应性,且因此,当采用更进一步的步骤来改性该适合的异构体时,在反应混合物中产生相应的不适合的异构体。如果所得化合物意欲在体内使用,这特别成问题,因为不适合的异构体很可能将与适合的异构体竞争结合预定的生物靶标。

[0004] 在 Kinnick 等 (WO 03/014082) 描述的方法中,为了促使环化反应仅沿单向进行并且仅产生恰当环化异构体,在方案 1 中示出的 R 位置处引入氯基。该策略由 Wadsworth 等 (WO 2010/109007) 在以下方案 2 中示出的环化反应 (其中 Et = 乙基且 Bz = 苄基) 中施用:

方案 2



所得反应混合物的后处理和色谱纯化之后是除去氯基并将乙基转化成二乙胺,以得到关键的中间体,该中间体继而使用从乙醚中结晶来纯化。该关键中间体的纯度仍然仅为71%。在研究该特定反应时,本发明人已经发现纯化的反应混合物仍然含有明显难以除去的量的不适合的异构体。

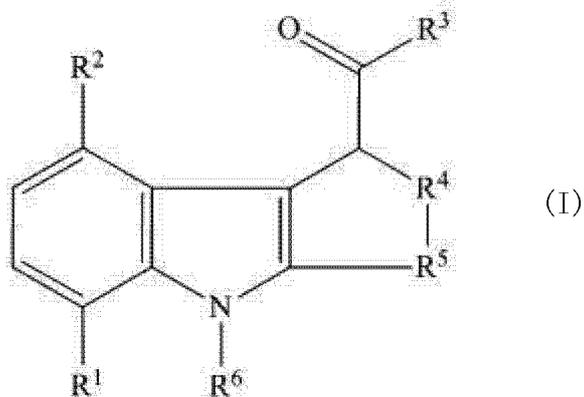
[0005] 因此,需要得到其中不适合的异构体的量被降低或优选消除的这些和类似三环吲哚化合物的方法。

[0006] 发明概述

本发明涉及包含三环吲哚化合物的组合物,其中在所述组合物中不适合的异构体(incorrect isomer)的量降低。与包含所述三环吲哚化合物的已知组合物相比,所述组合物因此具有较高的纯度和较好的杂质特性,且因此具有优异的性质,特别是在所述化合物意欲作为治疗或诊断剂在体内使用时。本发明还提供制造本发明的组合物的方法、包含本发明的组合物的药物组合物及本发明的组合物在医学方法中的用途。

[0007] 优选实施方案的详细说明

一方面,本发明提供包含式 I 化合物的组合物:



其中:

R¹为氢、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤素;

R^2 为羟基、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{1-3} 氟烷氧基；

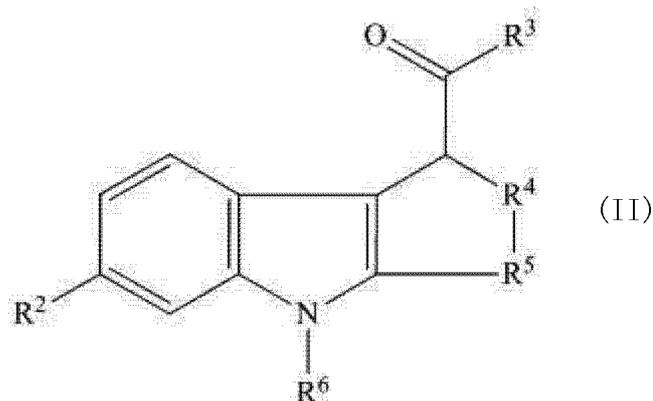
R^3 为 $-N-R^7R^8$ ，其中 R^7 和 R^8 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{7-10} 芳基烷基或与 R^7 一起形成含氮的 C_{4-6} 脂族环；

R^4 为O、S、SO、 SO_2 或 CH_2 ；

R^5 为 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH(CH_3)-CH_2$ 或 $CH_2-CH_2-CH_2$ ；

R^6 为 $-A^1-R^9$ ，其中 A^1 为键或 C_{1-10} 亚烷基，且 R^9 为氢、氟或离去基团，或 R^9 为基团 $-O-R^{10}$ ，其中 R^{10} 为氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 芳基、 C_{7-10} 芳基烷基或羟基保护基团；

其中所述组合物包含不超过1%的式II化合物：



其中 R^2-R^6 如对于式I所定义。

[0008] 单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”定义为任何直链 $-C_nH_{2n+1}$ 基团，支链 $-C_nH_{2n+1}$ 基团，其中 $n > 3$ ，或环状 $-C_nH_{2n+1}$ 基团，其中 $n > 2$ 。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丁基、环丙基和环丁基。

[0009] 术语“烷氧基”是指包含醚键的如上定义的烷基，且术语“醚键”是指基团 $-C-O-C-$ 。烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0010] 术语“卤素”或“卤基”用以指氯、氟、溴或碘中的任一种。

[0011] 术语“羟基”是指基团 $-OH$ 。

[0012] 术语“氰基”是指基团 $-CN$ 。

[0013] 术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别指其中氢被氟置换的如上定义的烷基和烷氧基。

[0014] 术语“芳基烷基”是指芳基取代的亚烷基，其中“芳基”是指衍生自单环或多环芳烃或单环或多环杂芳烃的任何分子片段或基团，且“亚烷基”是指二价直链 $-C_nH_{2n}-$ 基团。

[0015] “含氮的 C_{4-6} 脂族环”为包含氮杂原子的饱和 C_{4-6} 烷基环。实例包括吡咯烷基、哌啶基和吗啉基环。

[0016] 术语“离去基团”是指在键异裂 (heterolytic bond cleavage) 用一对电子分开的分子片段。合适的离去基团的非限制性实例包括选自氯、碘或溴的卤素，芳基或烷基磺酸根，例如甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、间硝基苯磺酸根 (nosylate) 或甲磺酸根。

[0017] 术语“保护基团”是指抑制或阻止不期望的化学反应的基团，但是其设计成具有足够的反应性，使其可从所讨论的官能团裂解，以在不改变分子的其余部分的足够温和的条件下得到期望的产物。保护基团为本领域技术人员公知，并且在“Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团)”，Greene 和 Wuts (第四版, John Wiley & Sons, 2007) 中详细论述。对于羟基的合适保护基团的非限制性实例包括乙酰基 $(-COCH_3)$ 、

苯甲酰基 (-COC₆H₅)、苜基 (-CH₂C₆H₅)、β-甲氧基乙氧基甲基醚 (MEM)、二甲氧基三苜甲基 (DMT) 和甲氧基甲基醚 (MOM)。

[0018] 在第一优选的实施方案中, R¹为卤素, 且在第二优选的实施方案中, R¹为氢。当 R¹为卤素时, 其最优选为氯或溴, 且特别优选为氯。

[0019] 在一个优选的实施方案中, R²为卤素、C₁₋₃烷氧基或 C₁₋₃氟烷氧基, 最优选为氢、卤素或 C₁₋₃烷氧基, 特别优选为氢、氟或甲氧基, 且最特别优选为甲氧基。

[0020] 在一个优选的实施方案中, R³为 -N-R⁷R⁸, 其中 R⁷和 R⁸为 C₁₋₆烷基或 C₇₋₁₀芳基烷基, 最优选其中 R⁷和 R⁸为 C₁₋₃烷基, 特别优选其中 R⁷和 R⁸两者都为乙基。

[0021] 在一个优选的实施方案中, R⁴为 CH₂。

[0022] 在一个优选的实施方案中, R⁵为 CH₂-CH₂。

[0023] 在第一优选的实施方案中, R⁶为 -A¹-R⁹, 其中 A¹为 C₁₋₁₀亚烷基, 最优选为 C₁₋₃亚烷基且特别优选为亚乙基, 且 R⁹为基团 -O-R¹⁰, 其中 R¹⁰为 C₇₋₁₀芳基烷基或羟基保护基团, 最优选其中 R¹⁰为羟基保护基团。

[0024] 在第二优选的实施方案, R⁶为 -A¹-R⁹, 其中 A¹为 C₁₋₁₀亚烷基, 最优选为 C₁₋₃亚烷基且特别优选为亚乙基, 且 R⁹为氢、氟或离去基团。在 R⁹为氟的情况下, 其优选为 [¹⁸F] 氟, 使得本发明的组合物为“体内成像组合物”。在 R⁹为离去基团的情况下, 本发明的组合物为可与 [¹⁸F] 氟化物反应以得到体内成像组合物的“前体组合物”。该离去基团优选为卤素、或芳基或烷基磺酸根, 最优选为芳基或烷基磺酸根, 且特别优选为甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、间硝基苯磺酸根或甲磺酸根。

[0025] 术语“不超过”应该理解为是指小于所标出的 % 量的任何量。因此, 不超过 1% 是指 0-1% 的任何量。在本发明的组合物的一个理想的实施方案中, 在本发明的组合物中存在 0% 的所述式 II 化合物。然而, 实际上, 可能至少痕量的式 II 化合物保留在该组合物中, 即, 不超过 1% 可例如指 0.1-1%。

[0026] 在本发明的第一优选组合物中:

R¹为卤素, 优选为氯或溴, 且最优选为氯;

R²为卤素、C₁₋₃烷氧基或 C₁₋₃氟烷氧基, 优选为氢、卤素或 C₁₋₃烷氧基, 最优选为氢、氟或甲氧基, 且特别优选为甲氧基;

R³为 -N-R⁷R⁸, 其中 R⁷和 R⁸为 C₁₋₆烷基或 C₇₋₁₀芳基烷基, 优选其中 R⁷和 R⁸为 C₁₋₃烷基, 最优选其中 R⁷和 R⁸两者都为乙基;

R⁴为 CH₂;

R⁵为 CH₂-CH₂; 且

R⁶为 -A¹-R⁹, 其中 A¹为 C₁₋₁₀亚烷基, 最优选为 C₁₋₃亚烷基且特别优选为亚乙基, 且 R⁹为基团 -O-R¹⁰, 其中 R¹⁰为 C₇₋₁₀芳基烷基或羟基保护基团, 优选其中 R¹⁰为羟基保护基团。

[0027] 在本发明的第二优选的组合物中:

R¹为氢;

R²为卤素、C₁₋₃烷氧基或 C₁₋₃氟烷氧基, 优选为氢、卤素或 C₁₋₃烷氧基, 最优选为氢、氟或甲氧基, 且特别优选为甲氧基;

R³为 -N-R⁷R⁸, 其中 R⁷和 R⁸为 C₁₋₆烷基或 C₇₋₁₀芳基烷基, 优选其中 R⁷和 R⁸为 C₁₋₃烷基, 最优选其中 R⁷和 R⁸两者都为乙基;

R^4 为 CH_2 ;

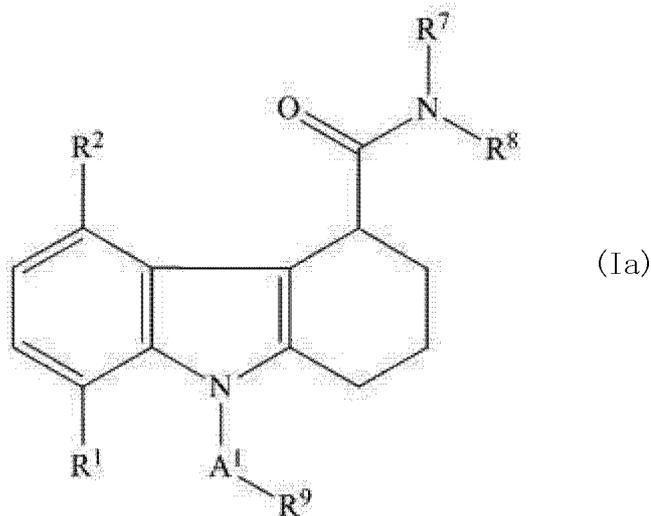
R^5 为 CH_2-CH_2 ;且

R^6 为 $-A^1-R^9$, 其中 A^1 为 C_{1-10} 亚烷基, 最优选为 C_{1-3} 亚烷基且特别优选为亚乙基, 且 R^9 为氢、氟或离去基团, 优选其中 R^9 为氟或离去基团, 其中所述氟为 $[^{18}F]$ 氟且其中所述离去基团优选为卤素、或芳基或烷基磺酸根, 最优选为芳基或烷基磺酸根, 且特别优选为甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、间硝基苯磺酸根或甲磺酸根。该第二优选的组合物因此可为本发明的体内成像组合物或前体化合物。

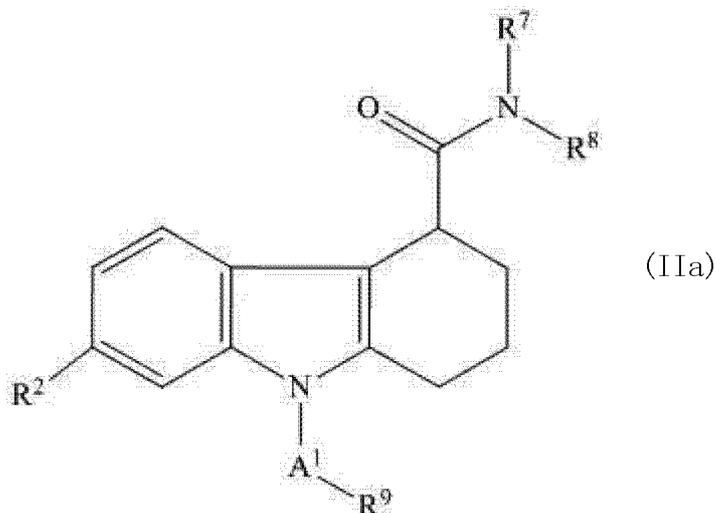
[0028] 如上定义的本发明的组合物的式 I 化合物和式 II 化合物可各自包含手性中心。本发明包括包括对映异构体和非对映异构体的所有形式的这类异构体。式 I 化合物和式 II 化合物可作为外消旋混合物或对映异构富集混合物存在于本发明的组合物中, 或者可使用公知的技术分离外消旋混合物并且可单独使用单个的对映异构体。优选本发明的组合物包含所述式 I 化合物和所述式 II 化合物的 S- 对映异构体。

[0029] 在一个优选的实施方案中, 本发明的组合物包含不超过 0.5%、最优选不超过 0.3%、特别优选不超过 0.2% 且最特别优选不超过 0.1% 的所述式 II 化合物。

[0030] 在本发明的一个特别优选的组合物中, 所述式 I 化合物为式 Ia 化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 A^1 各自如在上文中以不同的方式定义, 且所述式 II 化合物为式 IIa 化合物:



其中 R²、R⁷、R⁸、R⁹和 A¹各自如在上文中以不同的方式定义。

[0031] 优选对于本发明的该特别优选的组合物：

R¹为氢；

R²为氟或甲氧基；

R⁷和 R⁸为 C₁₋₆烷基；

R⁹为氢、氟或离去基团；且

A¹为 C₁₋₁₀亚烷基。

[0032] 最优选对于本发明的该特别优选的组合物：

R¹为氢；

R²为甲氧基；

R⁷和 R⁸为 C₁₋₃烷基；

R⁹为 [¹⁸F] 氟或芳基或烷基磺酸根；且

A¹为 C₁₋₃亚烷基。

[0033] 特别优选对于本发明的该特别优选的组合物：

R¹为氢；

R²为甲氧基；

R⁷和 R⁸为甲基或乙基；

R⁹为 [¹⁸F] 氟、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、间硝基苯磺酸根或甲磺酸根；且

A¹为 C₁₋₃亚烷基。

[0034] 最特别优选对于本发明的该特别优选的组合物：

R¹为氢；

R²为甲氧基；

R⁷和 R⁸两者都为乙基；

R⁹为 [¹⁸F] 氟或甲磺酸根；且

A¹为亚乙基。

[0035] 在本发明的上文定义的特别优选的组合物包含 ¹⁸F 的情况下，其为体内成像组合物，且在其包含离去基团的情况下，其为前体组合物。

[0036] 另一方面，本发明包括得到如上文定义的组合物的方法，其中所述方法包括使包含如上文定义的所述式 I 化合物和如上文定义的所述式 II 化合物的反应混合物结晶，其中所述结晶在合适的有机溶剂中在催化量的弱有机碱存在下进行以得到所述组合物。

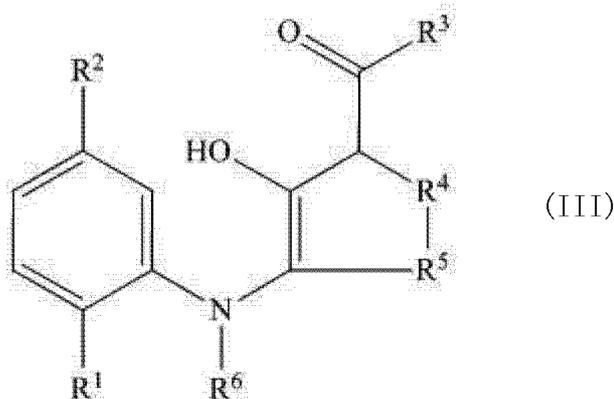
[0037] 术语“催化量”是指在化学反应中作为催化剂使用的物质的量，且通常比反应物或产物的化学计量之量小得多。

[0038] 术语“合适的有机溶剂”包括合适地具有 3.5-8 的介电常数的非极性溶剂和极性非质子溶剂。在本发明的方法中使用的合适的有机溶剂的实例包括乙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃 (THF) 和二异丙基醚。优选乙醚。

[0039] 术语“弱有机碱”是指充当碱的有机化合物。有机碱通常为质子受体且通常含有氮原子，其可容易地质子化。胺和含氮杂环化合物为有机碱。非限制性实例包括吡啶、烷基胺、吗啉、咪唑、苯并咪唑、组氨酸、膦腈碱和一些有机阳离子的氢氧化物。在本发明的情况下，优选烷基胺，例如 N, N- 二异丙基胺、三乙胺或二乙胺。

[0040] 本发明人已经发现,在使用本发明的方法时,得到具有最佳产率的品质很好的产物。请参阅实施例 1,其中描述得到本发明的组合物的方法。可以看出,通过采用本发明的方法以纯化在合成中的关键中间体,与使用用于纯化该中间体的现有技术方法时相比,剩余的不适合的异构体的量显著较少。

[0041] 优选在本发明的方法中使用的反应混合物使用如下方法得到,所述方法包括使式 III 化合物环化:



其中:

- R¹如在上文中适当并优选地定义;
- R²如在上文中适当并优选地定义;
- R³如在上文中适当并优选地定义;
- R⁴如在上文中适当并优选地定义;
- R⁵如在上文中适当并优选地定义;且
- R⁶如在上文中适当并优选地定义;

其中所述环化通过所述式 III 化合物与卤化锌的反应进行。

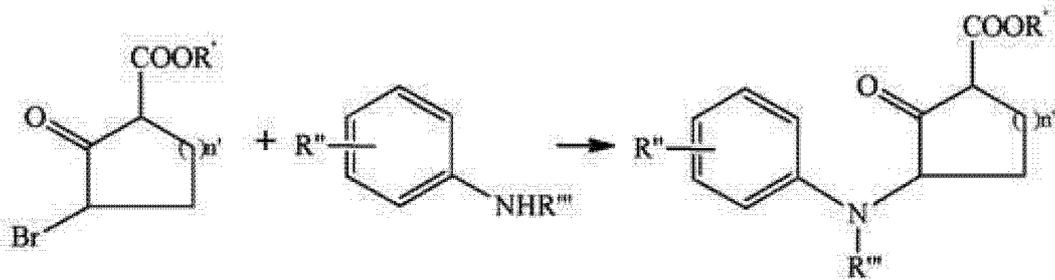
[0042] 优选所述卤化锌为氯化锌或溴化锌,最优选为氯化锌。

[0043] 在一个特别优选的实施方案中,所述氯化锌逐批加入。术语“逐批”是指使用多于一次添加来将试剂引入反应中。在本发明的情况下,所述多于一次添加包括第一次添加和第二次添加,其中所述第二次添加在所述第一次添加之后至少 6 小时后进行。所述逐批添加优选还包括第三次添加,其中所述第三次添加在所述第二次添加之后进行 (wherein said third addition is carried out said second addition)。

[0044] 优选进行所述式 III 化合物的环化,其中 R¹为卤素,优选为氯,且其中 R⁶包含保护基团。这保证该环化反应尽可能多地产生适合的异构体。R¹和 R⁶基团可接着使用本领域技术人员公知的方法转化以得到如上定义的其他 R¹和 R⁶基团。

[0045] 式 III 化合物可使用或采用在现有技术中描述的方法由市售起始材料得到。在这方面参考以下教导: Julia & Lenzi (Bulletin de la Société de France 1962: 2262-2263)、Davies 等 (J Med Chem 1998; 41: 451-467)、Kinnick 等 (WO 2003/014082 和 WO 2003/016277)、Anderson 等 (EP0952149 B1) 和 Wadsworth 等 (WO 2010/109007)。在这些出版物中的每一个中,式 III 化合物通过如在以下方案 3 中说明的在苯胺和溴代羰基环烷烃甲酸酯之间的缩合反应得到:

方案 3



在上述方案中，R' 为如本文定义的 R³基团，R'' 为如本文定义的 R¹和 / 或 R²基团，R''' 为如本文定义的 R⁶基团且 n' 为 1-3 的整数。

[0046] 另一方面，本发明提供包含本发明的组合物以及适合哺乳动物给药的生物相容性载体的药物组合物。

[0047] “生物相容性载体”为流体，特别为液体，本发明的组合物悬浮或溶解于其中，使得该药物组合物在生理学上可耐受，即可在没有毒性或过度不适的情况下施用到哺乳动物体。所述生物相容性载体合适地为可注射的载液，例如无菌无热原的注射用水；水溶液，例如盐水（可使其有利地平衡，使得注射用最终产物为等渗或非低渗的）；一种或多种张力调节物质（例如，具有生物相容性反荷离子的等离子体阳离子的盐）、糖（例如，葡萄糖或蔗糖）、糖醇（例如，山梨糖醇或甘露糖醇）、二醇（例如，甘油）或其他非离子多元醇材料（例如，聚乙二醇、丙二醇等）的水溶液。所述生物相容性载体还可包括生物相容性有机溶剂，例如乙醇。所述有机溶剂可用于溶解更亲油的化合物或制剂。优选所述生物相容性载体为无热原的注射用水、等渗盐水或水性乙醇溶液。用于静脉内注射的生物相容性载体的 pH 合适地在 4.0-10.5 范围内。

[0048] 在又一方面，本发明提供本发明的药物组合物在医学方法中的用途，其中所述医学方法优选为用于治疗病理状况的方法或用于诊断病理状况的方法。特别是，本发明的药物组合物可用于治疗或诊断包括炎症的病理状况。

[0049] 在本发明的组合物为如上文提到的体内成像组合物的情况下，即，在其中 R⁶包括 [¹⁸F] 氟的情况下，所述医学方法优选为体内成像方法，其包括：

- (i) 对受试者给予所述药物组合物；
- (ii) 检测由在所述组合物中包含的 [¹⁸F] 氟发射的信号；
- (iii) 产生表示所述信号的位置和 / 或量的图像。

[0050] 本发明的“受试者”可为任何人类或动物受试者。优选本发明的受试者为哺乳动物。最优选所述受试者为体内完整的哺乳动物身体。在一个特别优选的实施方案中，本发明的受试者为人类。

[0051] 在该体内成像方法中的“给予”优选肠胃外进行，且最优选静脉内进行。

[0052] 本发明方法的“检测”步骤包括借助于对由 [¹⁸F] 氟发射的信号敏感的检测器，即正电子发射断层摄影 (PET) 检测器检测所述信号。

[0053] 本发明方法的“产生”步骤通过对获取的信号数据施用重建算法以产生数据集的计算机来进行。随后处理该数据集以产生显示由所述 [¹⁸F] 氟发射的信号的位置和 / 或量的图像。

[0054] 本发明的体内成像组合物通过与如上定义的前体化合物（即，其中 R⁶包括如上文定义的去基团的本发明组合物）的 [¹⁸F] 氟化物反应来容易地得到。 [¹⁸F] - 氟离子 (¹⁸F)

通常由核反应 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 作为水溶液得到, 且通过加入阳离子反荷离子和随后除去水使其具有反应性。水去除通常通过加热和使用例如乙腈的溶剂以提供较低沸点的共沸物来进行。“阳离子反荷离子”为带正电的反荷离子的实例, 其包括大但软的金属离子(例如铷或铯)、与穴状配体络合的钾、或四烷基铵盐。优选的阳离子反荷离子为穴状配体的金属络合物, 最优选其中所述金属为钾且其中所述穴状配体为 Kryptofix 222。

[0055] 另一方面, 本发明提供在任何上文定义的医学方法中使用的本发明的药物组合物。

[0056] 又一方面, 本发明提供本发明的组合物在制造在任何上文定义的医学方法中使用的本发明的药物组合物中的用途。

[0057] 另一方面, 本发明提供适合制备本发明的体内成像组合物的试剂盒, 其中所述试剂盒包含所述前体组合物。可使用专业化试剂盒或“盒”以在自动化放射合成设备上制备本发明的体内成像组合物。术语“盒”是指设计成可拆卸且可更换地安装到自动合成设备上的一件设备, 以此方式, 合成器的活动部件的机械运动从盒的外部, 即外部地控制盒的操作。 ^{18}F -放射性示踪剂现在常在自动化放射合成设备上方便地制备。术语“自动化放射合成设备”是指如由 Satyamurthy 等 (1999 Clin Positr Imag; 2(5): 233-253) 所述基于单元操作的原理的自动化模块。术语“单元操作”是指复杂过程降为一系列简单操作或反应, 其可施用到大范围的材料。这类自动化放射合成设备自包括以下的大范围供应商购得 (Satyamurthy 等, 上述): GE Healthcare; CTI Inc; Ion Beam Applications S. A. (Chemin du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium); Raytest (Germany) 和 Bioscan (USA)。

[0058] 市售自动化放射合成设备还提供用于由于放射合成产生的液体放射性废物的合适容器。自动化放射合成设备典型地并不提供有辐射屏蔽, 因为它们设计成在合适构造的放射性工作单元中使用。放射性工作单元提供合适的辐射屏蔽以保护操作人员免受潜在辐射剂量, 以及提供通风以除去化学和 / 或放射性蒸气。合适的盒包括线性阵列的阀门, 其各自与端口连接, 其中试剂或小瓶可通过针刺倒置的隔膜密封的小瓶或通过气密连接的接头来连接。各阀门具有凸-凹接头, 其与自动化放射合成设备的相应移动臂交界。当盒连接到自动化放射合成设备时, 该臂的外旋转因此控制阀门的打开或闭合。自动化放射合成设备的另外活动部件设计成夹到注射器活塞头上, 且因此提起或下压注射筒。

[0059] 该盒是多用途的, 通常具有若干可连接试剂的位置, 和若干适合连接反应物的注射器小瓶或色谱柱(例如, SPE)的位置。该盒始终包括反应容器。所述反应容器的体积优选为 0.5-10mL, 更优选为 0.5-5mL 且最优选为 0.5-4mL 且其构造成使得该盒的 3 个或更多个端口与其连接, 以容许从盒上的多个端口转移试剂或溶剂。优选该盒具有以线性阵列的 15-40 个阀门, 最优选 20-30 个阀门, 其中特别优选 25 个阀门。该盒的阀门优选各自相同, 且最优选为三向阀。所述盒设计成适合放射性药物生产且因此由医药级且理想的还抵抗辐射分解的材料制造。

[0060] 本发明的优选的自动化放射合成设备包括一次性或单用途盒, 所述盒包括进行指定批次的本发明的体内成像组合物的制备所必需的所有试剂、反应容器和设备。

[0061] 以下非限制性实施例用来更详细地说明本发明。

[0062] 实施例简述

实施例 1 描述得到包含如本文定义的式 I 化合物和如本文定义的式 II 化合物的组合物的方法,其中将现有技术方法与本发明的方法相比较。

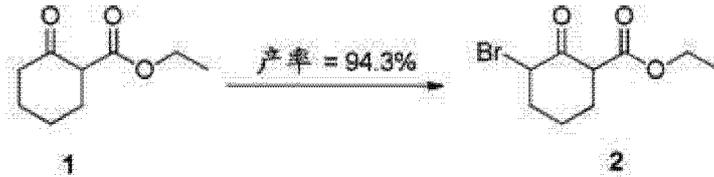
[0063] 在实施例中使用的缩写列表

OMs :甲磺酸根

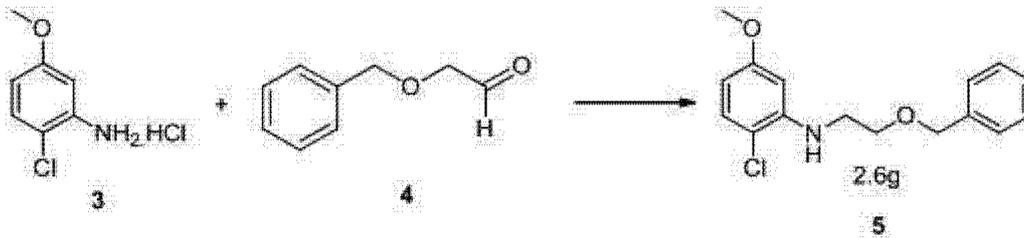
实施例 1:合成 N,N-二乙基 -9-(2-[¹⁸F]氟乙基)-5-甲氧基 -2,3,4,9-四氢 -1H-咪唑 -4-甲酰胺

化合物 N,N-二乙基 -9-(2-[¹⁸F]氟乙基)-5-甲氧基 -2,3,4,9-四氢 -1H-咪唑 -4-甲酰胺使用以下步骤合成:

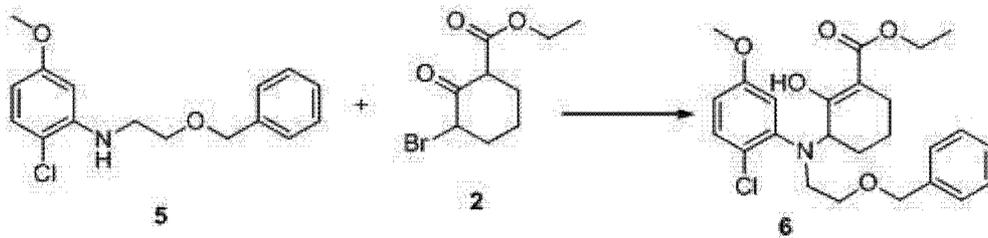
步骤 1:合成 3-溴 -2-氧代环己烷甲酸乙酯



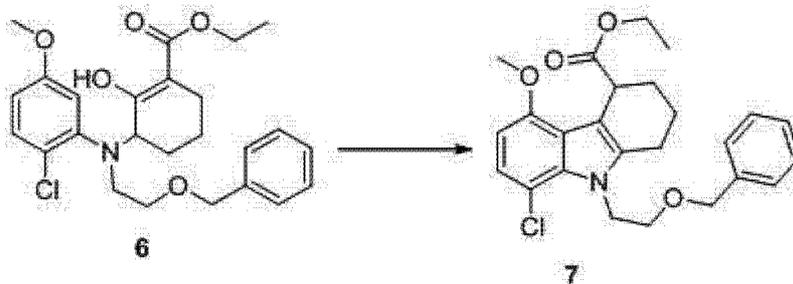
步骤 2:合成 N-(2-(苄氧基)乙基)-2-氯-5-甲氧基苯胺



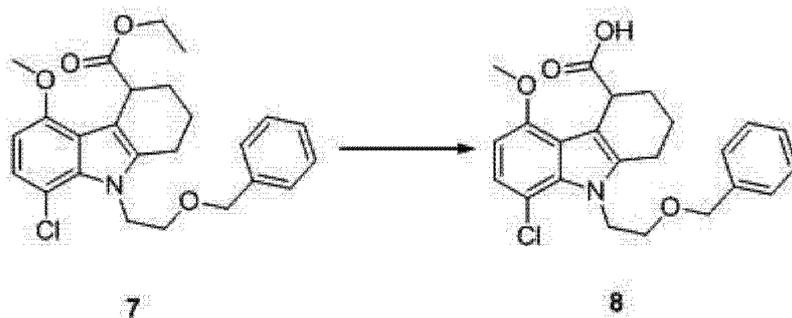
步骤 3:合成 3-((2-(苄氧基)乙基)(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基)-2-羟基环己-1-烯基甲酸乙酯



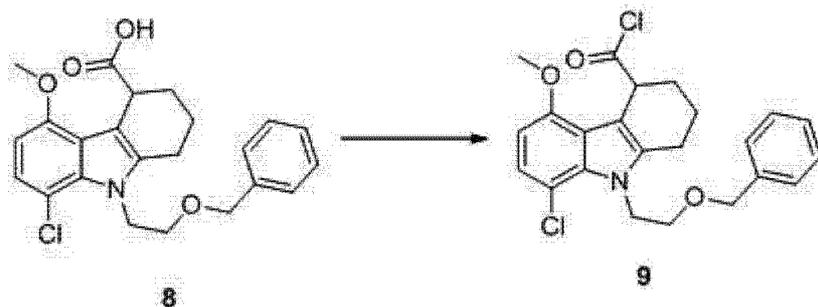
步骤 4:合成 9-(2-(苄氧基)乙基)-8-氯-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺



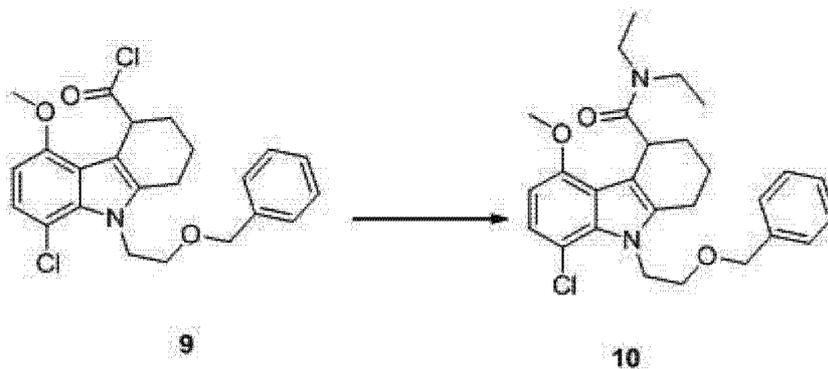
步骤 5:合成 9-(2-(苄氧基)乙基)-8-氯-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺



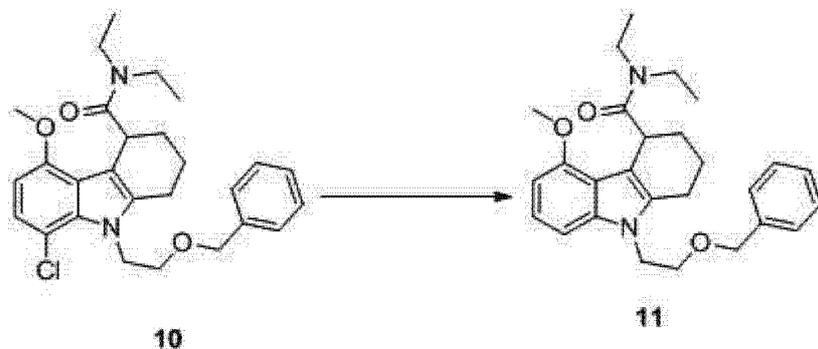
步骤6:合成 9-(2-(苄氧基)乙基)-8-氯-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰氯



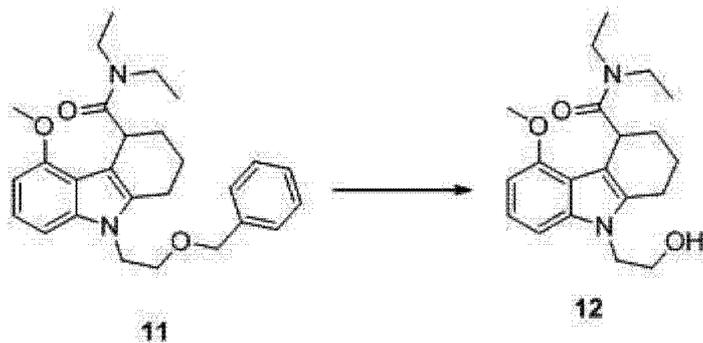
步骤7:合成 9-(2-(苄氧基)乙基)-8-氯-N,N-二乙基-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺



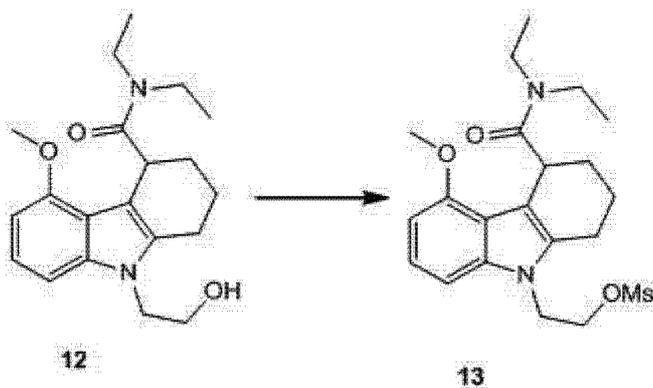
步骤8:合成 9-(2-(苄氧基)乙基)-N,N-二乙基-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺



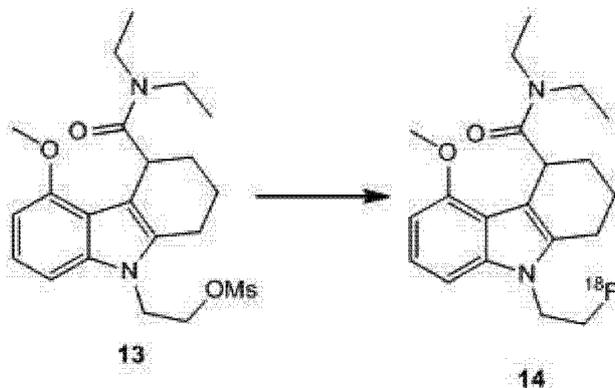
步骤9:合成 N,N-二乙基-9-(2-羟基乙基)-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺



步骤 10: 合成 甲烷磺酸 2-(4-(二乙基氨基甲酰基)-5-甲氧基-3,4-二氢-1H-咪唑-9(2H)-基)乙酯



步骤 11: 合成 N,N-二乙基-9-(2-[¹⁸F]氟乙基)-5-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-4-甲酰胺



在现有技术方法 (Wadsworth 等, WO 2010/109007, 实施例 1) 中, 上述中间体 10 通过从乙醚中结晶来纯化 (Wadsworth 等, WO 2010/109007, 实施例 1(i))。本发明的方法如由 Wadsworth 等 (WO 2010/109007) 概述进行。然而, 在本发明的方法中, 中间体 10 通过在二乙胺存在下从乙醚中结晶来纯化。

[0064] 表 1: 示出了所需产物的产率百分数以及在其后的括号中的不适合的异构体杂质的量 (在测量的情况下)。用本发明的方法, 可以看到在使用本发明的方法纯化的中间体 10 中不适合的异构体的量仅为 0.2%。

中间体	6	7	8	10	12	13
现有技术	95.10	78.20 (6.4)	90.40 (7.6)	92.18 (7.0)	93.15 (4.9)	91.75 (5.1)
现有技术	91.28	77.97 (6.9)	82 (9.0)	95.40 (3.2)	91.10 (3.3)	92.87 (2.3)
本发明	95.00 (6.5)	84.00 (6.5)	87.27 (5.8)	97.92 (0.2)	-	-