



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103415503 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201280012007. 4

(22) 申请日 2012. 03. 07

(30) 优先权数据

61/450177 2011. 03. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/053867 2012. 03. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/120025 EN 2012. 09. 13

(73) 专利权人 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. M. 费尔韦 M. 罗兰斯加德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周李军 林森

(51) Int. Cl.

C07C 229/48(2006. 01)

C07C 227/16(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2009233903 A1, 2009. 09. 17,

Ramon Alibes et al.. Highly Efficient and Diastereoselective Synthesis of (+)-Lineatin. 《Organic letters》. 2004, 第 6 卷(第 9 期), 1449-1452.

Timothy M. Shoup et al.. Synthesis of [F-18]-1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (facbc): a pet tracer for tumor delineation. 《Journal of labeled compounds and radiopharmaceuticals》. 1999, 第 42 卷 215-225.

审查员 龙巧云

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

1-氨基-3-羟基-环丁烷-1-甲酸衍生物的制备

(57) 摘要

本发明涉及一种方法,其用于制备放射性药物前体,特别是受保护的氨基酸衍生物,其用于生产体外成像程序(例如正电子发射层析成像(PET))所用的放射性标记的氨基酸的前体。特别是,本发明涉及一种用于制备^[18F]-1-氨基-3-氟环丁烷甲酸(^[18F] FACBC) PET 试剂的前体的方法,确保反应有效地完成。

1. 一种用于由式 IIIa 的化合物制备式 IVa 的化合物的方法：



其中：

R 表示具有 1-5 个碳原子的烷基；

Y 表示胺的保护基团；和，

X 表示醇的保护基团；

其中所述方法包括将包含式 IIIa 的化合物的反应介质的 pH 调节至 2.0-5.0, 和使用选自铂族金属的湿催化剂进行 X 的氢解。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R 为乙基, Y 为 BOC, 且 X 为苄基。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法, 其中所述催化剂选自钨、铈、钪、钕、铟和铂。

4. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法, 其中所述催化剂为钪。

5. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法, 其中所述催化剂为钪载荷为 1-10% 的碳载钪。

6. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法, 其中所述反应介质还包含溶剂。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述溶剂为乙醇。

8. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法, 其中通过向所述反应介质中加入酸进行 pH 的调节。

9. 权利要求 8 的方法, 其中所述酸为乙酸。

10. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法, 其中将 pH 调节至 2.5-3.5。

1-氨基-3-羟基-环丁烷-1-甲酸衍生物的制备

[0001] 本发明涉及一种方法,其用于制备放射性药物前体,特别是受保护的氨基酸衍生物,其用于生产体内成像程序(例如正电子发射层析成像(PET))所用的放射性标记的氨基酸的前体。特别地,本发明涉及一种用于制备 [^{18}F]-1-氨基-3-氟环丁烷甲酸([^{18}F]FACBC) PET 试剂的前体的方法。

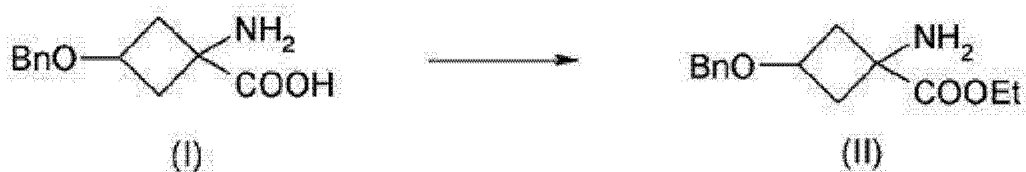
[0002] 以正电子发射层析成像(PET)为代表的核医学检查有效用于诊断多种疾病,包括心脏病和癌症。这些技术涉及向患者给予特定的放射性同位素标记的试剂(下文称为放射性药物),接着检测由该试剂直接或间接发射的 γ -射线。与其它检查技术相比,核医学检查的特性在于其对疾病具有不仅高特异性和灵敏度,而且具有提供关于损害的机能的信息的优点。例如, [^{18}F]2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖 (“ [^{18}F]FDG”),一种用于 PET 检查的放射性药物,倾向于在葡萄糖代谢增强的区域中浓缩,从而使得可特异性检测其中葡萄糖代谢增强的肿瘤。通过跟踪给予的放射性药物的分布进行核医学检查,并且由此得到的数据根据放射性药物的性质而变化。因此,已开发用于不同疾病的不同放射性药物,并且其中的一些投入临床使用。例如,已开发各种肿瘤诊断试剂、血流诊断试剂和受体定位试剂。

[0003] 近年来,已设计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,包括 [^{18}F]-1-氨基-3-氟环丁烷甲酸([^{18}F]FACBC)。认为 [^{18}F]FACBC 有效用作高度增殖肿瘤的诊断试剂,因为其具有被氨基酸转运体特异性吸收的性质。寻求用于制备 [^{18}F]FACBC 及其前体的改进方法。

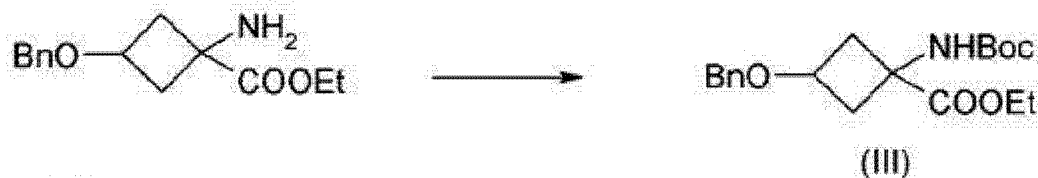
[0004] EP1978015 (A1) 提供用于小规模生产 [^{18}F] FACBC 的方法。在该方法中的一种中间体为 1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-环丁烷-1-甲酸乙酯(以下流程 1 中的式 IV)。在用于制备该中间体的 EP1978015 (A1) 的方法步骤中,使用中性 pH 的干燥的钯。流程 1 显示在 EP1978015 中概述的用于制备 [^{18}F] FACBC 的多步合成。

[0005]

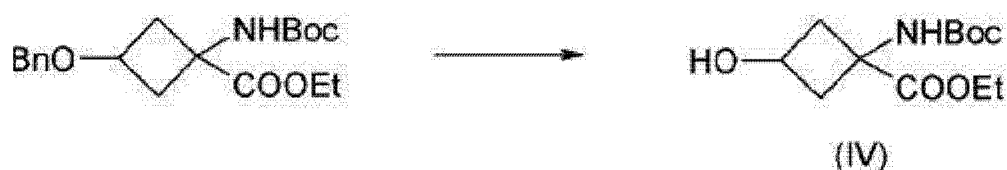
步骤1:



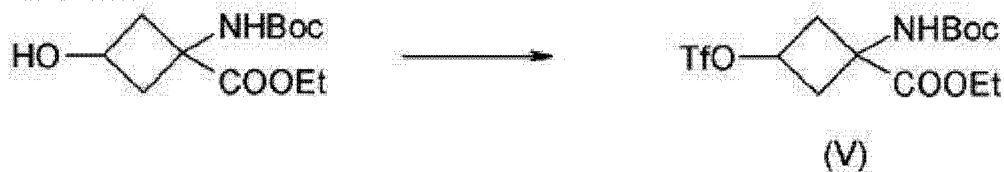
步骤2:



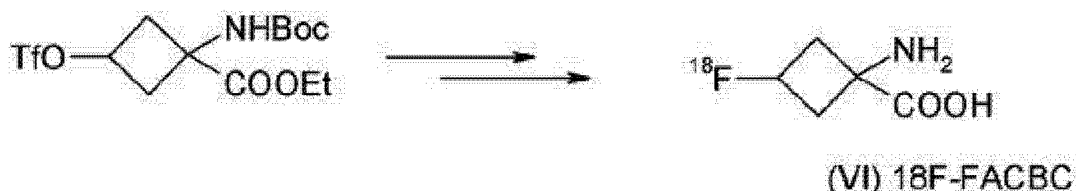
步骤3:



步骤4:



步骤5:



[0006] 流程 1。

[0007] 在以上流程 1 中, BnO 表示苄基醚, Boc 表示叔丁基氨基甲酸酯 (叔丁氧基羰基) 且 OTf 表示三氟甲磺酸酯。

[0008] 在自动化合成器单元上进行的合成 [¹⁸F]FACBC 的最后步骤基于从式 (V) 前体以 [¹⁸F] 氟化物亲核置换三氟甲磺酸酯 (triflate) 基团。 [¹⁸F] 氟化物可连同 kryptofix (K222)、碳酸钾、水和乙腈的溶液引入反应容器中。 ¹⁸F- 标记的中间体化合物随后经历两个脱保护步骤, 其中乙基和 Boc 保护基团分别通过碱性和酸性水解除去。

[0009] 式 (IV) 的化合物:



[0011] 命名为 1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-环丁烷-1-甲酸乙酯。该中间体通过 1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基-环丁烷-1-甲酸乙酯 (式 III) 的氢解制备, 如流程 1 的步骤 3 所示。这样的氢解或脱苄基化可通过使用钯催化剂和氢气来进行。在

小规模上,干燥的钨催化剂可接受使用,但是在较大规模上,由于钨在某些条件下自燃并且能因此点燃,所以从安全性角度,使用湿钨催化剂更好。然而,当以较大规模进行该氢解和用湿钨替换干钨时,经历(experience)了苄基的去除不完全,即使在若干天后。在较小规模并且使用干钨时,在 2-4 天后氢解反应完成。

[0012] 因此,需要安全并且有效完成的制备式 (IV) 的化合物的方法。

[0013] 现在意外地发现,使用特定的条件,使用湿钨可成功地进行所述方法。因此,本发明的方法避免与干钨相关的点燃的风险,并且氢解反应在可接受的时间段内完成。所发现的方案是为了降低包含待氢解的化合物的起始材料的 pH 和使用湿钨。

[0014] 因此,在第一方面,本发明提供一种用于由式 IIIa 的化合物制备式 IVa 的化合物的方法:



[0017] 其中:

[0018] R 表示具有 1-5 个碳原子的烷基;

[0019] Y 表示胺的保护基团;

[0020] X 表示醇的保护基团;

[0021] 其中所述方法包括将包含式 IIIa 化合物的反应介质的 pH 调节至 2.0-5.0,和使用选自铂族金属的湿催化剂进行 X 的氢解。

[0022] R 部分为线性或支化烷基链,并且优选为选自甲基、乙基、1-丙基或异丙基的烷基,最优选为乙基。

[0023] 术语“烷基”单独或组合地表示具有通式 C_nH_{2n+1} 的直链或支链烷基。这样的基团的实例包括甲基、乙基和异丙基。

[0024] 本文术语“醛”是指包含基团 $-OH$ 的取代基。

[0025] 本文术语“胺”是指基团 $-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 独立地为氢或烷基,并且优选两者均为氢。

[0026] 术语“保护基团”是指抑制或压制不期望的化学反应的基团,但是其设计为具有足够的反应性,使其可在不改变分子的其余部分的足够温和的条件下从所讨论的官能团切断以得到期望的产物。保护基团为本领域技术人员熟知的,并且描述于 ‘Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团)’, Theodor W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, (第 4 版, John Wiley & Sons, 2007)。

[0027] 用于本发明的优选氨基保护基团选自叔丁氧基羰基、烯丙基氧基羰基、邻苯二甲酰亚胺基和 N-苄基胺取代基。Y 部分因此为胺(例如氨基甲酸酯)的保护基团。

[0028] X 部分为醇的保护基团,选择该保护基团使得保护基团形成其相关的醚,例如苄基(Bn)、苄基碳酸酯、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、甲硫基甲基(MTM)、四氢吡喃基(THP)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基、对甲氧基苄基(MPM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)和(苄基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)。优选可通过氢化除

去的基团,并且在一种优选的实施方案中,X为苄基。

[0029] 在一个特别优选的实施方案中,根据流程 1,R 为乙基,Y 为 BOC,X 为苄基,使得式 IVa 的化合物为式 IV 的化合物,并且式 IIIa 的化合物为式 III 的化合物。

[0030] 用于本发明的方法的催化剂选自铂金属族,因此选自钌、铑、钯、铱、铱和铂。更优选,催化剂为钯。

[0031] 用于本发明的方法的催化剂应为湿的,以避免任何点燃的风险。所用的催化剂优选为稠浆料形式,这样的浆料包括水。在一个实施方案中,湿催化剂包括 30-70% 重量 % 水,更优选 40-60 重量 % 水,最优选 45-55 重量 % 水。在一个特别优选的实施方案中,湿催化剂包括约 50 重量 % 水。此外,所用的催化剂优选为非均质催化剂,即其包括悬浮在反应介质中的金属的固体颗粒。在本发明中所用的催化剂(例如钯)优选在细微分散的碳上分布,称为碳载钯(Pd/C)。这些催化剂市售可得,金属载荷为 1-30%,并且这些可用于本发明的方法。金属载荷(例如钯载荷)更优选为 1-10%,最优选 5-10%。用于所述方法的催化剂的量取决于选择的种催化剂和载荷百分比。例如,具有 10% 载荷的碳载钯催化剂,用于本发明的方法的催化剂的量为 1-30 重量 %/ 化合物,更优选 5-20 重量 %/ 化合物,最优选约 10 重量 %/ 化合物。在本上下文中,“化合物”为起始材料,即式 IIIa 的化合物,例如式 III 的化合物。

[0032] 本发明的方法的氢解反应使用氢源在催化下进行。优选的氢源为氢气。

[0033] 当实施本发明的方法时,意外地发现,通过组合使用湿催化剂和调节 pH,成功地驱使脱苄基化完成。通过加入酸,将包含式 IIIa 的化合物(例如式 III 的化合物)和溶剂的反应介质的 pH 调节至 2.0-5.0。更优选,将 pH 调节至 2.5-3.5,最优选调节至 3.0。意外地发现,脱苄基化反应在这些条件下在可接受的短时间内完成,同时胺官能的保护基团(基团 Y) 不受影响。该保护基团随后通过酸性水解除去,关键是在本发明的方法的加氢脱除(dehydrogenolysis)步骤期间不被除去。用于所述方法的酸为无机酸或有机酸,优选选自盐酸、乙酸、甲酸和硫酸。最优选所述酸为乙酸。在本发明的方法中,式 IIIa 的化合物因此溶解于溶剂中,测量 pH 并且通过向反应介质中加入酸而调节 pH 至期望的水平。用于溶解式 IIIa 的化合物(例如式 III 的化合物)的溶剂为极性溶剂,为质子或非质子的,并且优选选自醇、酯、醚和氯化物的溶剂。溶剂更优选为醇,最优选乙醇。溶剂的量应足以完全溶解式 IIIa 的化合物。式 IIIa 的化合物与溶剂之间的 mol/ml 比率例如为 1:4-1:8。

[0034] 本发明的方法可用于所有规模,并且当大规模制备时特别有用,例如当制备 100 g 或更多(例如 300 g,或至 500 g 或更多)的式 IVa 的化合物时。在较小规模中,可使用干的铂族金属催化剂,但是当放大时,出于安全的原因,有利的是使用湿形式的这种催化剂。发现包括湿钯和将反应介质的 pH 调节至 2.0-5.0 的本发明的方法更安全、更有效,并且还更加成本高效,因为氢解反应在短时间内完成。未加入酸,反应不完全,而当实施本发明的方法时,在例如 5 天或更少,优选 4 天或更少,最优选 3 天或更少内,加氢脱除完成。

[0035] 在另一方面,本发明提供制备根据式 V 的前体化合物 ^{18}F -FACBC 的方法:



[0037] 所述方法包括根据第一方面的方法制备式 IV 的化合物的步骤。OTf 表示三氟甲磺酸酯。式 IVa 中的 Y 则为 Boc 且 R 为乙基。

[0038] 通过以下实施例来说明本发明。

实施例

[0039] 实施例 1:

[0040] 将不同量的 1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基-环丁烷-1-甲酸乙酯(式 III 的化合物)加入乙醇(18.4-20.0 ml/g)中。进行数个测试以优化脱苄基化反应,以制备 1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-环丁烷-1-甲酸乙酯(式 IV 的化合物)。将不同量的乙酸加入到包含式 III 的化合物和乙醇的反应介质中,以将 pH 调节至约 3。不同量的碳载钯(10% 载荷)用于加氢脱除,测试湿和干催化剂两者。反应通过 TLC 示踪。结果见表 1 中。

[0041] 表 1:

[0042]

测试 编号	化合物 III(g)	乙酸 (ml/g 化合物 III)	Pd-C (g/g 化合物 III)	重量 % Pd-C/ 化合物 III(%)	Pd 品质	反应时间 (天)	反应完 成, 通过 TLC
1	1		0,25	25	干	4	是
2	20		0,12	12	干	2	是
3	14		0,12	12	干	3	几乎
4	270		0,12	12	干	2	是
5	30		0,12	12	干	8	否
6	3		0,17	17	湿	8	否
7	3		1,316	131.6	湿	10	是
8	3		0,379	37.9	干	5	几乎
9	1	0,21	0,33	16.5	湿	2	是
10	1	0,20	0,30	15	湿	2	是
11	1	0,20	0,10	5	湿	4	是
12	1	1,99	0,20	10	湿	2	是
13	6	0,20	0,20	10	湿	3	是
14	32	0,25	0,20	10	湿	2	是

[0043] 发现当使用湿形式的钯催化剂并且将 pH 调节至约 3 时,反应在仅 2-4 天内完成。没有 pH 调节,在中性 pH 下进行反应,并且使用湿钯,脱苄基化未完成,或者耗时长达 10 天才完成。