(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 103221382 B
(45)授权公告日 2016.06.01

(21)申请号 201180057122.9
(22)申请日 2011.11.28
(30)优先权数据
61/417490 2010.11.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.05.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2011/071145 2011.11.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/072567 EN 2012.06.07
(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 T·C·贝格 A·尼尔森
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 徐晶 林森
(51)Int.Cl.
C07C 227/40(2006.01)
C07C 309/65(2006.01)
C07B 59/00(2006.01)
C07C 229/48(2006.01)
C07C 269/08(2006.01)
C07C 271/24(2006.01)
(56)对比文件
CN 101443307 A,2009.05.27,
张兴忠等.β-榄香烯醇酯类化合物的合成及抗癌活性研究.《中国药物化学杂志》.2007,第17卷(第1期),第15页第2.3节.
审查员 原学宁

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

制备PET前体

(57)摘要

本发明涉及一种用于制备放射性药物前体的方法,特别是受保护的氨基酸衍生物,其用作用于生产放射性标记的氨基酸的前体,用于体内成像程序,例如正电子发射断层显像(PET)。特别是,本发明涉及一种制备[^{18}F]-1-氨基-3-氟环丁烷羧酸([^{18}F] FACBC) PET试剂的前体的方法,特别是从中间体组合物除去产生的盐的该前体的后处理方法。

CN 103221382 B

1.一种用于制备式IIIa的化合物的方法：



(IIIa)

其中：

R表示具有1-5个碳原子的烷基；

X表示醇的保护基团，其选自苄基(Bn)、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)、对甲氧基苯基、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(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)；

Y表示胺的保护基团，其选自叔丁氧羰基(Boc)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、甲氧羰基、乙氧羰基、2-氯-3-茚基甲氧羰基(Climoc)、苯并[f]茚-3-基甲氧羰基(Bimoc)、2,2,2-三氯乙氧羰基(Troc)、2-氯乙氧羰基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙氧羰基(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基(TCBOC)、苄氧羰基(Cbz)和二苯基甲氧羰基，和

其中所述方法包括后处理方法，所述后处理方法包括以下步骤：

i) 提供包含所述式IIIa的化合物的粗反应产物；

ii) 将乙酸乙酯加入到步骤i)的粗反应产物中，以制备悬浮液；

iii) 将水加入到步骤ii)的悬浮液中，以形成包含水相和有机相的两相系统，并丢弃水相；

iv) 将酸加入到步骤iii)的有机相中，以形成包含酸性水相和有机相的两相系统，并丢弃酸性水相；

v) 用水洗涤步骤iv)的有机相。

2.权利要求1的方法，其中X为苄基。

3.权利要求1或权利要求2的方法，其中R为乙基。

4.权利要求1或权利要求2的方法，其中Y为叔丁氧羰基(Boc)。

5.权利要求1或权利要求2的方法，其中在步骤ii)中，与包含式IIa的化合物的原料量相比，加入的乙酸乙酯量为15:1-25:1，以体积/重量%计



(IIa)

其中X和R如权利要求1所定义。

6.权利要求1或权利要求2的方法，其中在步骤iii)中，加入的水量为在步骤ii)中加入的乙酸乙酯量的约一半。

7.权利要求1或权利要求2的方法，其中在步骤iv)中，加入的酸为HCl。

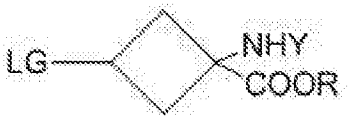
8.权利要求1或权利要求2的方法，其中在步骤v)中，洗涤包括使用纯水、碳酸氢钠的水溶液和盐水洗涤。

9.权利要求1或权利要求2的方法，所述方法还包括在减压下浓缩得自步骤v)的组合物，干燥和纯化的步骤。

10.权利要求1或权利要求2的方法，其中所述粗反应产物包括式IIIa化合物的顺式-和

反式-对映异构体的混合物。

11.一种用于制备式Va化合物的方法：



(Va)

其中Y如权利要求1或权利要求4所定义，R如权利要求1或权利要求3所定义，和LG为离去基团；

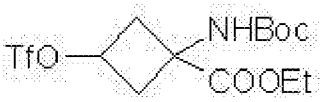
其中所述方法包括根据权利要求1-10中任一项的方法制备式IIIa的化合物，接着除去式IIIa的X，然后添加LG。

12.权利要求11所定义的方法，其中所述离去基团为卤素取代基或-OR^2表示的基团，其中R^2为氟磺酸取代基、全氟烷基磺酸取代基或芳族磺酸取代基。

13.权利要求12所定义的方法，其中所述R^2选自甲苯磺酸取代基、硝基苯磺酸取代基或苯磺酸取代基。

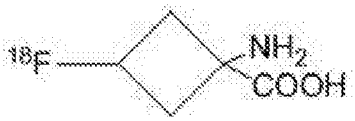
14.权利要求12所定义的方法，其中所述R^2选自三氟甲磺酸取代基。

15.权利要求11或权利要求12所定义的方法，其中所述式Va的化合物为式V的化合物：



(V)。

16.一种用于制备式VI化合物的方法：



(VI)

其中所述方法包括根据权利要求11所定义的方法制备式Va的化合物，接着用[^{18}F]氟化物亲核置换式Va的LG。

制备PET前体

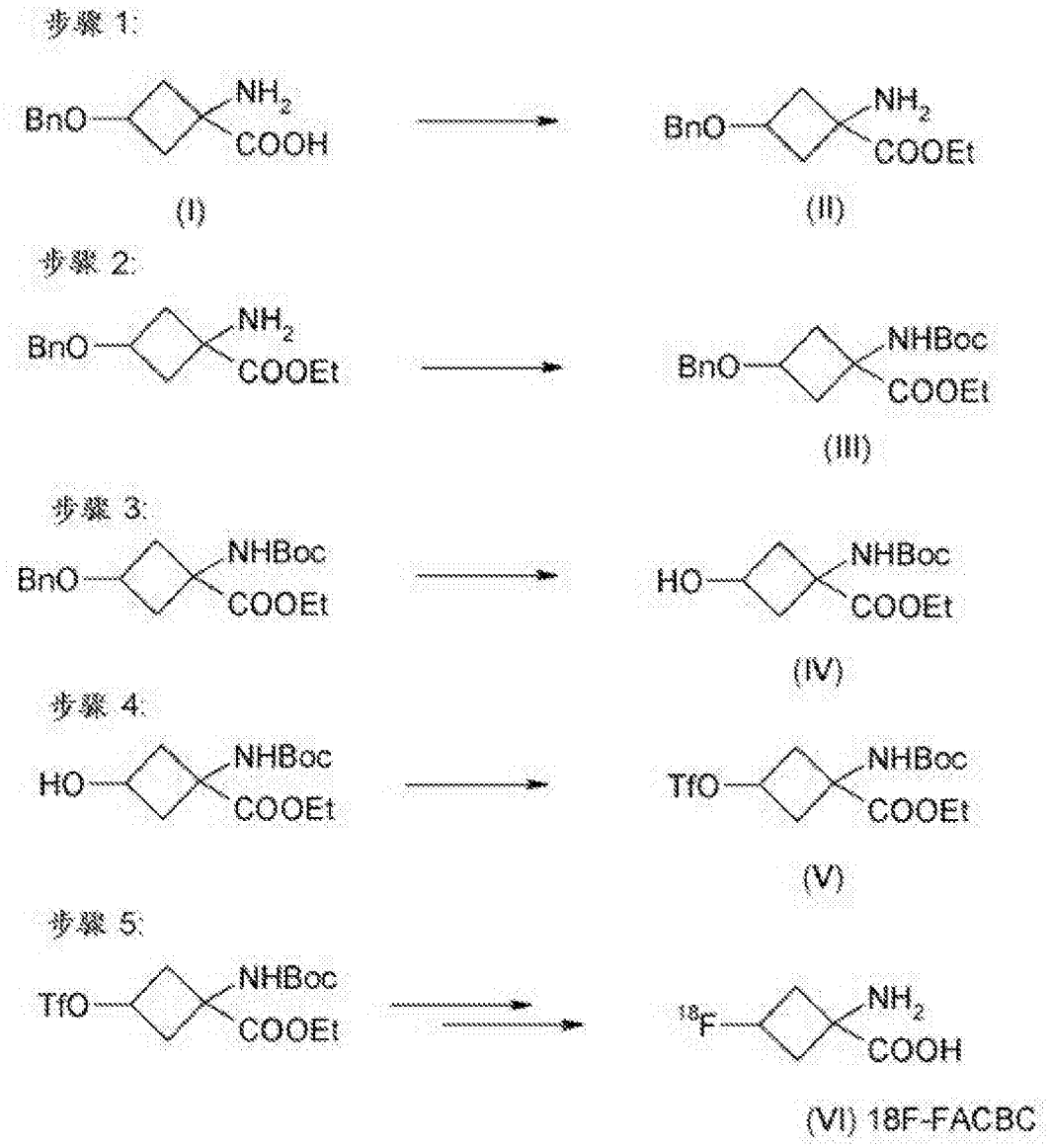
[0001] 本发明涉及一种用于制备放射性药物前体的方法，特别是受保护的氨基酸衍生物，其用作用于生产放射性标记的氨基酸的前体，用于体内成像程序，例如正电子发射断层显像(PET)。特别是，本发明涉及一种制备[^{18}F]-1-氨基-3-氟环丁烷羧酸([^{18}F] FACBC) PET试剂的前体的方法，尤其是该前体的后处理。

[0002] PET有效诊断多种疾病，包括心脏病和癌症。核医学成像方法涉及给予患者标记合适的放射性同位素的试剂(“放射性药物”)，接着检测由该试剂直接或间接发射的γ-射线。这些成像方法比起其它体内成像方法是有利的，以及对疾病高度特异性和敏感性，它们还提供关于损害的功能性的信息。例如，PET放射性药物[^{18}F]2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖([^{18}F] FDG)在葡萄糖代谢的区域中浓缩，从而使得可专门检测其中增强葡萄糖代谢的肿瘤。通过跟踪给予的放射性药物的分布实施核医学检查，并且由此得到的数据根据放射性药物的性质而变。因此，已开发不同的放射性药物用于多种应用，例如，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-氟环丁烷羧酸([^{18}F]FACBC)。认为[^{18}F]FACBC有效用作高度增殖肿瘤的诊断试剂，由于其具有被氨基酸转运体特异性吸收的性质。

[0004] EP1978015 (A1)提供[^{18}F]FACBC化合物的前体和以小规模生产所述前体的方法。流程1显示在EP1978015中描述的用于制备[^{18}F] FACBC的合成：

[0005]



[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，OTf表示三氟甲磺酸酯。

[0008] 在自动化合成器单元上合成[^{18}F]FACBC基于[^{18}F]氟化物对来自式V前体的三氟甲磺酸酯基团的亲核置换。[^{18}F]氟化物可与kryptofix (K222)、碳酸钾、水和乙腈的溶液一起引入到反应容器。^{18}F-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III的化合物：

[0010] 

(III)

[0011] 命名为1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基-环丁烷-1-羧酸乙基酯。根据流程1，该化合物由乙内酰脲的顺式对映异构体在多步合成中制备。在该中间体的后处理中，将乙酸乙酯和盐酸加入到所得到的组合物中，随后萃取有机层，并用水洗涤。在制备式III的

化合物的该过程中，产生盐。产生如此大量的盐，必须在下一步骤之前将它们除去。当以较大规模(例如工业规模，例如，制备高达500 g式III的化合物)实施流程1的步骤1和2的反应时，观察到显著的问题。当以较大规模实施时，将HCl和乙酸乙酯加入到粗反应物中形成乳液，不能形成期望的两相系统。当以这样的大规模制备时，由于过滤器被完全堵塞，利用过滤除去产生的盐也是不可能的。

[0012] 因此，需要克服这些问题的大规模制备式III的化合物的后处理方法。

[0013] 现在，意外地发现，如果向式III的粗化合物中加入乙酸乙酯，以形成除了式III的化合物以外，还包含大多数无机盐的悬浮液，该问题可被避免。此外，将水加入到悬浮液中形成两相系统，该两相系统将保持产物在有机相中，而残余的盐在水相中。分离两相导致式III的化合物保留在有机相中，而无机盐与水相一起丢弃。

[0014] 由于其亲脂特性，式III的化合物在水相中具有非常差的溶解度，因此，当使用本发明的方法用于纯化该化合物时，未观察到化合物的显著损失。

[0015] 因此，在本发明的第一方面，提供了用于制备式IIIa的化合物的后处理方法：

[0016] 

(IIIa)

[0017] 其中：

[0018] R表示具有1-5个碳原子的烷基；

[0019] X表示醇的保护基团；

[0020] Y表示胺的保护基团，和

[0021] 其中所述方法包括后处理方法，所述后处理方法包括以下步骤：

[0022] i) 提供包含所述式IIIa的化合物的粗反应产物；

[0023] ii) 将乙酸乙酯加入到步骤i)的粗反应产物中，以制备悬浮液；

[0024] iii) 将水加入到步骤ii)的悬浮液中，以形成包含水相和有机相的两相系统，并丢弃水相；

[0025] iv) 将酸加入到步骤iii)的有机相中，以形成包含酸性水相和有机相的两相系统，并丢弃酸性水相；

[0026] v) 用水洗涤步骤iv)的有机相。

[0027] 各步骤优选以如上提供的顺序进行。

[0028] 术语“后处理方法”取其本领域中通常的含义，并且是指分离和纯化化学反应的产物所需的一系列操作。在本发明的情况下，化学反应的产物为本文定义的式IIIa的化合物。

[0029] 术语“烷基”单独或组合，是指具有通式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。

[0030] 术语“保护基团”为本领域技术人员众所周知的。通过化学修饰官能团，将保护基团引入分子内，以便在随后的化学反应中得到化学选择性。保护基团的使用描述于‘Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团)’，Theorodora W. Greene和Peter G. M. Wuts，(第4版，John Wiley & Sons，2007)。

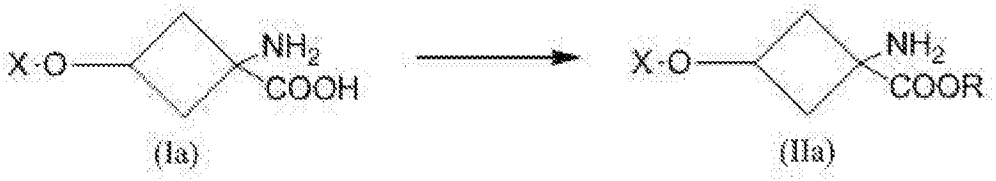
[0031] 本文中术语“醇”是指包含基团-OH的取代基。

[0032] 本文中术语“胺”是指基团-NR’R’’，其中R’和R’’独立地为氢或烷基，并且优选均

为氢。

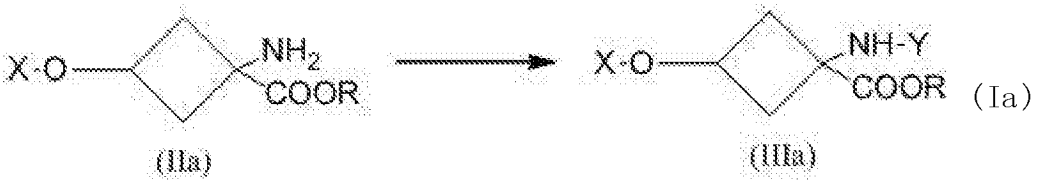
[0033] 本文中术语“粗反应产物”是指在已进行后处理方法的任何步骤之前的化学反应的产物，其中术语后处理方法如上定义。具体地，在本发明的上下文中，粗反应产物是指将Y和R加入到式Ia的化合物所进行的化学反应的产物(与以上流程1的步骤1和2类似)。这些步骤在以下用步骤1a和2a说明：

[0034] 步骤1a：

[0035] 

(Ia) (IIa)

[0036] 步骤2a：

[0037] 

(IIa) (IIIa) (Ia)

[0038] 其中在每一种情况下，X、R和Y如本文对于式IIIa所定义。

[0039] “提供”所述粗反应产物的步骤(i)包括如上说明的步骤2a，并且该步骤在实施例1中针对式III的具体化合物进行了描述。该步骤包括使式IIa的化合物与胺的保护试剂反应。包含式IIIa的化合物的粗反应产物包含盐。

[0040] 术语“盐”为本领域技术人员众所周知的，并且是指由酸和碱的中和得到的离子化合物。当制备式IIIa的化合物，例如式(III)的化合物时，由工艺过程的试剂和中间体产生盐。这样的盐可能包括不同的含氯化物的盐，例如亚硫酰氯，但是这取决于使用的具体试剂和保护基团。

[0041] 术语“悬浮液”取其化学领域中通常的含义，其为含有足够大以能够沉降的固体颗粒的非均质流体。通过在步骤ii)中加入乙酸乙酯，产生在本发明的悬浮液中的固体颗粒，乙酸乙酯用于使盐沉淀析出。

[0042] 在步骤(iii)和(iv)中使用的术语“两相系统”是指包含水相和有机相的两相系统。在步骤(iii)中使用的术语“水相”是指包含作为溶剂的水和两相系统的水溶性组分的相。在步骤(iii)和(iv)中使用的“有机相”是指包含乙酸乙酯和可溶于其中的两相系统的组分的相。在步骤(iv)中使用的术语“酸性水相”是指两相系统的相，包含酸和可溶于其中的步骤iv的两相系统的组分。

[0043] 步骤(iv)的“酸”为无机酸，并且应选择使得其不影响保护基团X和Y。酸优选为盐酸(HCl)，或提供相同pKa的其它无机酸。

[0044] 部分R为直链或支链烷基链，并且优选为选自甲基、乙基、1-丙基或异丙基的烷基，最优选乙基。

[0045] X部分为醇的保护基团，选择保护基团使得保护基团形成其相关的醚，例如，苄基(Bn)、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)、对甲氧基苯基、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(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)。优选可通过氢化除去的基团,在优选的实施方案中,X为苄基。

[0046] Y部分为胺的保护基团,例如氨基甲酸酯。优选Y选自叔丁基氨基甲酸酯(Boc)、9-芴基(fluoroenyl)甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、甲基氨基甲酸酯、乙基氨基甲酸酯、2-氯-3-茚基甲基氨基甲酸酯(Climoc)、苯并[f]茚-3-基甲基氨基甲酸酯(Bimoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-氯乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、苄基氨基甲酸酯(Cbz)和二苯基甲基氨基甲酸酯。最优选Y为叔丁基氨基甲酸酯,以提供N-叔丁氧基羰基。

[0047] 在特别优选的实施方案中,R为乙基,X为苄基,Y为Boc,使得式IIIa的化合物为式III的化合物。

[0048] 在所述方法的步骤(ii)中,将乙酸乙酯加入到包含式IIIa的粗化合物的组合物中。与制备式IIIa粗化合物的反应的原料量相比,加入的乙酸乙酯量为例如15:1-25:1,更优选18:1-21:1,以体积/重量%计。在一个优选的实施方案中,原料定义为包含式IIa的化合物的组合物。这样的组合物还可包含盐。当加入乙酸乙酯时,形成悬浮液。在该步骤中不加入酸。如果如EP1978015中所述在该阶段加入酸,当以较大规模进行时,将形成乳液。

[0049] 在步骤(iii)中,将水加入到步骤(ii)的悬浮液中,以除去盐。如果向式IIIa的粗化合物中加入水,以确保大多数无机盐溶解于水相中,那么与盐产生相关的问题可以被避免,并且将盐转移至水相中,将其丢弃。式IIIa的化合物仍留在有机相中,不存在盐,在后处理过程该相将继续存在。与制备式IIIa的粗化合物的反应的原料量相比,在步骤(iii)中加入的水量为例如5:1-15:1,更优选9:1-10:1,以体积/重量%计。最优选,在步骤(iii)中加入的水量为在步骤(ii)中加入的乙酸乙酯量的约一半。

[0050] 在步骤(iv)中,将酸加入到步骤(iii)的有机相中。当加入酸时,发生另一个相分离,并且形成包含有机相和酸性水相的两相系统。将水相丢弃,而有机相继续到后处理方法。酸的功能是使式IIIa的目标化合物质子化,以避免该化合物以阴离子类型的化合物存在,阴离子类型的化合物将被萃取至水相中。酸的量优选为与在步骤(ii)中加入的乙酸乙酯量大致相同的量,并且浓度为例如0.2-0.8摩尔浓度,最优选0.5摩尔浓度。

[0051] 在步骤(v)中,包括式IIIa的化合物的来自步骤(iv)的有机相用水洗涤,优选洗涤数次。该洗涤步骤可包括用纯水、碳酸氢钠的水溶液和盐水洗涤。优选,该步骤包括用水洗涤两次,接着用碳酸氢钠的水溶液洗涤,接着再次用水洗涤,随后用盐水洗涤的步骤。每一次用水洗涤优选进行两次。在一个优选的实施方案中,该洗涤步骤(v)包括若干洗涤步骤,每一次使用给定的含水量,优选用水洗涤两次,用碳酸氢钠的水溶液洗涤,再次用水洗涤,随后用盐水洗涤。对于所有这些步骤,给定的含水量优选相同,并且含水量优选为与在步骤(iii)中加入的水量相同。

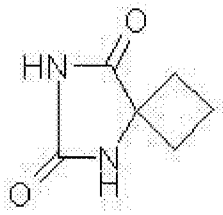
[0052] 在本发明的后处理方法中,有机相和水相的每一次分离通过萃取进行。

[0053] 在步骤(v)之后,任选的另外步骤包括例如在减压下浓缩来自步骤(v)的组合物,例如使用合适的干燥剂将其干燥,和例如通过闪式层析在硅胶柱上纯化。在一个优选的实施方案中,根据该方法制备式III的化合物。

[0054] 当以大规模制备时,例如当制备100 g或更多(例如300 g,或者高达500 g或更多)的式IIIa的化合物时,本发明的方法特别有用。在较小规模中,产生的盐可通过过滤除去,

但是当按比例加大时，经验是，由于过滤器的堵塞，不可能通过过滤除去盐。发现包括洗涤除去盐的本发明的方法更简单和更有效并且成本高效。当按比例加大时，比起包括滤除产生的盐的方法，进一步发现所述方法较少耗时。与使用包括滤除盐(如果可能)的方法相比，预期当以大规模使用本发明的方法时，节省2-4天。如果试图以大规模使用包括滤除盐的方法，将需要用于大规模过滤的昂贵的设备。

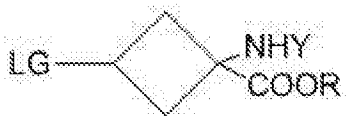
[0055] 在一个优选的实施方案中，用于本发明的后处理方法的起始组合物，即，包含粗化合物IIIa的组合物，包括化合物IIIa(更特别是式III的化合物)的顺式-和反式-对映异构体的混合物。因此，在一个优选的实施方案中，用于流程1的方法的起始试剂为式0的乙内酰脲的顺式-和反式-对映异构体的混合物：

[0056]  (0)

[0057] 其为5-(3-苄氧基环丁烷)乙内酰脲。

[0058] 当使用本发明的方法，发现在制备^{18}F-FACBC的前体(在流程1中称为化合物V)的过程的任何阶段，不需要主动分离对映异构体。

[0059] 在另一个方面，本发明提供了一种用于制备式Va的化合物的方法：

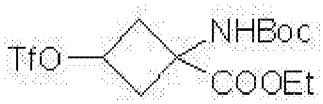
[0060]  (Va)

[0061] 其中Y和R适宜并且优选如本文对于式IIIa所定义，和LG为离去基团；

[0062] 其中所述方法包括根据适宜并且优选如本文定义的方法制备式IIIa的化合物。

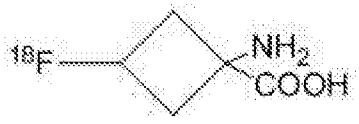
[0063] 离去基团LG优选为卤素取代基或-OR^{2}表示的基团，其中R^{2}为氟磺酸取代基或芳族磺酸取代基。最优选离去基团选自甲苯磺酸取代基、硝基苯磺酸取代基、苯磺酸取代基、三氟甲磺酸取代基、氟磺酸取代基或全氟烷基磺酸取代基。

[0064] 式Va的化合物优选为式V的化合物：

[0065]  (V)

[0066] 其为^{18}F-FACBC的直接标记前体化合物。OTf表示三氟甲磺酸酯。在式IIa中Y则为Boc，并且R为乙基。

[0067] 在又另一个实施方案中，本发明提供了一种用于制备式VI的化合物的方法：

[0068]  (VI)

[0069] 其中所述方法包括根据适宜并且优选如本文定义的方法制备式IIIa的化合物。

[0070] 通过以下实施例来举例说明本发明。

[0071] 实施例1：1-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基-环丁烷-1-羧酸乙基酯(式(III)的化合物)的合成和纯化。

[0072] 合成：

[0073] 在氮气气氛下，将1-氨基-3-苄氧基环丁烷-1-羧酸乙基酯(式II的化合物)(630 g，包括来自前面步骤的盐残余物)在乙醇(18500 ml)和三乙胺(2000 ml)中搅拌，并且冷却至<5℃。向冷却的溶液中加入二碳酸叔丁酯(602 g)，使所得到的混合物达到环境温度并搅拌20小时，同时通过TLC分析监测反应进程。当反应完成后，将混合物在35℃下真空蒸发至干。

[0074] 纯化：

[0075] 向包括式III的化合物和盐的来自以上合成的粗产物中加入乙酸乙酯(12000 ml)，以得到悬浮液，将水(6000 ml)加入到悬浮液中，以形成两相系统。将各相分离，将水相丢弃。有机相用HCl (12000 ml，0.5 M)洗涤，将酸性水相丢弃。有机相用水(6000 ml，×2)，接着碳酸氢钠溶液(6000 ml)，水(6000 ml)和盐水(6000 ml，×2)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，真空蒸发，以提供标题化合物。