РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 587 308**(13) **C2**

(51) МПК
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 227/40 (2006.01)
C07C 269/08 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2013122655/04, 28.11.2011**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.11.2011

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
29.11.2010 US 61/417,490

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2015** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **20.06.2016** Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 2017258 A1, 21.01.2009. EP 1978015 A1, 08.10.2008. RU 2008126277 A, 10.01.2010.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **01.07.2013**

(86) Заявка PCT:
EP 2011/071145 (28.11.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2012/072567 (07.06.2012)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):
БЕРГ Том Кристиан (NO),
НИЛЬСЕН Анне (NO)

(73) Патентообладатель(и):
ДжиИ Хелткер Лимитед (GB)

RU 2587308 C2

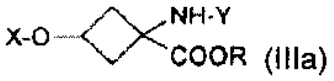
(54) ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ДЛЯ ПЭТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения соединения формулы IIIa, где R означает алкильную группу с 1-5 атомами углерода; X означает защитную группу для спирта, выбранную из бензила (Bn), метоксиметила (MOM), 2-метоксиэтоксиметила (MEM), метилтиометила (MTM), тетрагидропиранила (THP), бензилоксиметила (BOM), пара-метоксифенила, пара-метоксибензила (MPM), пара-метоксибензилоксиметила (PMBM), триизопропилсилила (TIPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS), 2-(триметилсилил) этоксиметила (SEM) и (фенилдиметилсилил) метоксиметила (SMOM); Y означает защитную группу для амина, выбранную из трет-бутилкарбамата (Boc), 9-флуоренилметилкарбамата (Fmoc), метилкарбамата, этилкарбамата, 2-хлор-3-инденилметилкарбамата (Climoc), бенз[f]инден-3-илметилкарбамата (Bimoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамата (Troc), 2-хлорэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамата (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамата (TCBOC), бензилкарбамата (Cbz) и дифенилметилкарбамата. Предлагаемый способ включает способ обработки, включающий стадии 1)-5). На стадии 1) получают неочищенный реакционный продукт, содержащий указанное соединение формулы IIIa; на стадии 2) добавляют этилацетат к неочищенному реакционному продукту со стадии (1) с получением суспензии; на стадии 3) добавляют воду к суспензии со стадии (2) с образованием двухфазной системы,

RU 2587308 C2

содержащей водную фазу и органическую фазу, и отбрасывают водную фазу; на стадии 4) добавляют кислоту к органической фазе со стадии (3) с образованием двухфазной системы, содержащей кислотную водную фазу и органическую фазу, и отбрасывают кислотную водную фазу; на стадии 5) промывают органическую фазу со стадии (4) водой. Предлагаемый способ позволяет избежать образования эмульсии при проведении синтеза в промышленном масштабе и получить двухфазную систему с хорошим разделением. Изобретение относится также к способам получения соединений формул Va и VI и может найти применение в синтезе радиофармацевтических предшественников для позитронно-эмиссионной томографии. 3 н. и 11 з.п. ф-лы, 1 пр.



(IIIa)



(Va),



(VI),

RU 2587308 C2

RU 2587308 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 587 308**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 227/40 (2006.01)
C07C 269/08 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013122655/04, 28.11.2011**

(24) Effective date for property rights:
28.11.2011

Priority:
(30) Convention priority:
29.11.2010 US 61/417,490

(43) Application published: **10.01.2015** Bull. № 1

(45) Date of publication: **20.06.2016** Bull. № 17

(85) Commencement of national phase: **01.07.2013**

(86) PCT application:
EP 2011/071145 (28.11.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/072567 (07.06.2012)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):
BERG Tom Christian (NO),
NILSEN Anne (NO)

(73) Proprietor(s):
GE HEALTHCARE LIMITED (GB)

RU 2587308 C2

(54) PRODUCTION OF PET PRECURSOR

(57) Abstract:

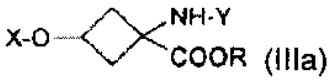
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method for producing a compound of formula IIIa, where R is an alkyl group with 1-5 carbon atoms; X is a protecting group for an alcohol selected from benzyl (Bn), methoxymethyl (MOM), 2-methoxyethoxymethyl (MEM), methylthiomethyl (MTM), tetrahydropyranyl (THP), benzyloxymethyl (BOM), p-methoxyphenyl, p-methoxybenzyl (MPM), p-methoxybenzyloxymethyl (PMBM), triisopropylsilyl (TIPS), tert-butyldimethylsilyl (TBDMS), 2-(trimethylsilyl) ethoxymethyl (SEM), and (phenyldimethylsilyl) methoxymethyl (SMOM); Y is a protecting group for an amine selected from tert-butylcarbamate (Boc), 9-fluorenylmethylcarbamate (Fmoc), methyl carbamate, ethyl carbamate, 2-chloro-3-indenylmethylcarbamate (Climoc), benz[f]inden-3-ylmethylcarbamate (Bimoc) 2,2,2-trihloretilkarbamata (Troc), 2-chlorethylcarbamate, 1,1-dimethyl-2,2-dibromethylcarbamate (DB-t-BOC), 1,1-dimethyl-2,2,2-trichlorethylcarbamate (TCBOS) benzylcarbamate (Cbz) and diphenylmethylcarbamate. Disclosed method comprises a processing method comprising steps of 1) -5). At step 1) providing a crude reaction product comprising said compound of formula IIIa; 2) adding ethyl acetate to crude reaction product of step (1) to obtain a suspension;3) adding water to suspension of step (2) to form a biphasic system comprising an aqueous phase and an organic phase, and discarding aqueous phase;4) adding an acid to organic phase of step (3) to form a biphasic system comprising an acidic aqueous phase and an organic phase, and discarding acidic aqueous phase;5) washing organic phase of step (4) with water. Invention also relates to methods of producing compounds of formulae Va and VI and can be used in synthesis of radiopharmaceutical precursors for positron emission tomography.

EFFECT: proposed method enables to avoid formation of emulsions during synthesis on an industrial scale and obtain a diphasic system with good separation.

14 cl, 1 ex

RU 2587308 C2



(IIIa)



(Va),



(VI),

RU 2587308 C2

RU 2587308 C2

Изобретение относится к способу получения радиофармацевтических предшественников, в частности защищенных производных аминокислот, используемых в качестве предшественников для получения меченых радиоактивным изотопом аминокислот для применения в методах визуализации in vivo, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В частности, изобретение относится к способу получения предшественника агента для ПЭТ [^{18}F]-1-амино-3-фторциклобутанкарбоновой кислоты ([^{18}F] FACBC) и конкретно к способу обработки этого предшественника.

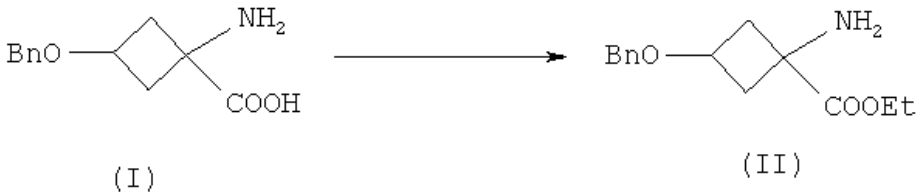
ПЭТ является эффективным методом диагностики различных заболеваний, включая заболевания сердца и рак. Ядерные медицинские методы визуализации включают в себя введение агента, меченного подходящим радиоактивным изотопом ("радиофармацевтическое средство") пациенту с последующим детектированием рентгеновских лучей, испускаемых прямо или опосредованно из этого агента. Эти методы визуализации имеют преимущество по сравнению с другими методами визуализации in vivo в том, что помимо того, что они являются высокоспецифичными и чувствительными к заболеваниям, они также дают информацию по функциональности поражений. Например, радиофармацевтическое средство для ПЭТ [^{18}F]2-фтор-2-дезокси-D-глюкоза ([^{18}F]FDG) концентрируется в участках метаболизма глюкозы, что дает возможность специфически обнаруживать опухоли, в которых усилен метаболизм глюкозы. Ядерное медицинское обследование осуществляют путем прослеживания распределения введенного радиофармацевтического средства, и полученные в результате данные варьируют в зависимости от природы радиофармацевтического средства. Так, для различных применений были разработаны разные радиофармацевтические средства, например диагностические агенты для опухолей, диагностические агенты для кровотока и агенты для картирования рецепторов.

В последние годы была создана серия меченых радиоактивным галогеном аминокислотных соединений, включая [^{18}F]-1-амино-3-фторциклобутанкарбоновую кислоту ([^{18}F]FACBC), в качестве новых радиофармацевтических средств. Считается, что [^{18}F]FACBC является эффективным средством в качестве диагностического агента для высокопролиферативных опухолей, поскольку оно обладает свойством захватываться специфически аминокислотными транспортерами.

В EP 1978015 (A1) описаны предшественники для соединения [^{18}F]FACBC и способы их получения в небольших количествах. На Схеме 1 показан синтез, который в общих чертах описан в EP 1978015, для получения [^{18}F]FACBC:

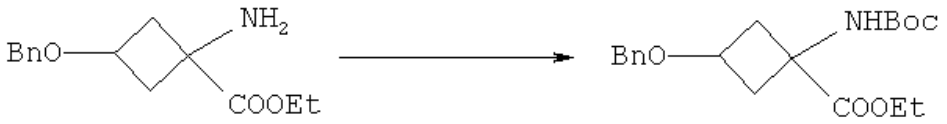
Схема 1

Стадия 1



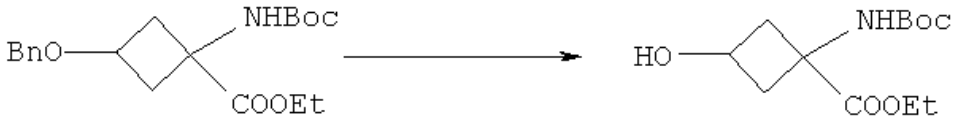
(I) (II)

Стадия 2



(III)

Стадия 3



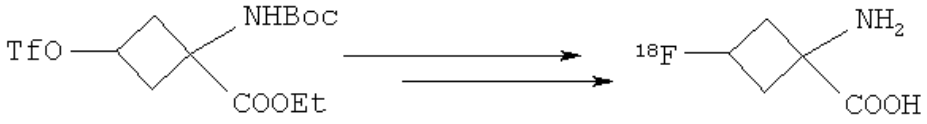
(IV)

Стадия 4



(V)

Стадия 5

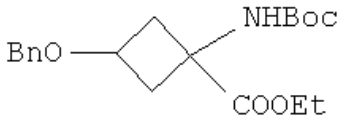


(VI) 18F-FACBC

На Схеме 1, приведенной выше, BnO означает бензиловый эфир, Boc означает трет-бутилкарбамат, и OTf означает трифторметансульфонат.

Синтез [^{18}F]FACBC на автоматизированном синтезаторе основан на нуклеофильном замещении трифлатной группы [^{18}F]фторидом из предшественника формулы V. [^{18}F] фторид может быть введен с раствором Kryptofix (K222), карбоната калия, воды и ацетонитрила в реакционный сосуд. С ^{18}F-меченого промежуточного соединения затем удаляют защитные группы в две стадии, на которых этильную защитную группу и защитную группу Boc удаляют соответственно основным или кислотным гидролизом.

Соединение формулы III:



(III)

имеет название этиловый эфир 1-(N-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-бензилоксициклобутан-1-карбоновой кислоты. Согласно Схеме 1 это соединение получают в результате многостадийного синтеза из син-энантиомера гидантоина. При обработке этого промежуточного соединения в полученную композицию добавляют этилацетат и соляную кислоту, после чего органический слой экстрагируют и промывают водой. В этом способе получения образуются соли соединения формулы III. Образуются такие большие количества солей, что их нужно удалять перед проведением следующих стадий. При осуществлении реакций согласно стадии 1 и стадии 2 Схемы 1 в больших масштабах, например в промышленных масштабах, получая, например, вплоть до 500 граммов соединения формулы III, возникали большие проблемы. При добавлении HCl и этилацетата в неочищенную реакционную смесь при осуществлении способа в большем

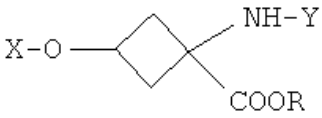
масштабе образуется эмульсия, а желаемая двухфазная система не образуется. Удаление образовавшихся солей фильтрованием также было невозможным при получении в таких больших масштабах, так как фильтр полностью забивался.

Таким образом, существует потребность в создании способа получения соединения формулы III в больших количествах, не создающего этих проблем.

Теперь неожиданно обнаружено, что данную проблему можно снять, если к неочищенному соединению формулы III добавлять этилацетат с образованием суспензии, содержащей помимо соединения формулы III большую часть неорганических солей. Далее, добавление воды в суспензию приводит к образованию двухфазной системы, в которой продукт будет находиться в органической фазе, и остаточные соли в водной фазе. Разделение двух фаз приводит к удерживанию соединения формулы III в органической фазе, тогда как неорганические соли отбрасывают с водной фазой.

Соединение формулы III имеет очень плохую растворимость в водной фазе из-за его липофильного характера, поэтому при использовании способа по изобретению для очистки этого соединения никакой значительной потери соединения не происходит.

Таким образом, в первом аспекте изобретения предложен способ обработки для получения соединения формулы IIIa:



(IIIa)

где:

R означает алкильную группу с 1-5 атомами углерода;

X означает защитную группу для спирта;

Y означает защитную группу для амина; и указанный способ включает в себя способ обработки, включающий следующие стадии:

1) получение неочищенного реакционного продукта, содержащего указанное соединение формулы IIIa;

2) добавление этилацетата к неочищенному реакционному продукту со стадии (1) с получением суспензии;

3) добавление воды к суспензии со стадии (2) с образованием двухфазной системы, содержащей водную фазу и органическую фазу, и отбрасывание водной фазы;

4) добавление кислоты к органической фазе со стадии (3) с образованием двухфазной системы, содержащей кислотную водную фазу и органическую фазу, и отбрасывание кислотной водной фазы;

5) промывка органической фазы со стадии (4) водой.

Стадии предпочтительно выполняют в порядке, указанном выше.

Термин "способ обработки" имеет его обычное значение, общепринятое в данной области, и относится к серии манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта химической реакции. В случае настоящего изобретения продуктом химической реакции является соединение формулы IIIa, как оно определено в данном документе.

Термин "алкид", один или в комбинации, означает прямоцепочечный или разветвленный алкильный радикал, имеющий общую формулу C_nH_{2n+1}. Примеры таких радикалов включают метил, этил и изопропил.

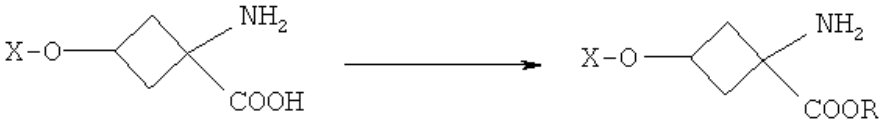
Термин "защитная группа" известен специалистам в данной области. Защитную группу вводят в молекулу путем химической модификации функциональной группы с целью достижения химической селективности в последующей химической реакции. Использование защитных групп описано в "Protective Groups in Organic Synthesis", Theorodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, (Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007).

Термин "спирт" в данном документе относится к заместителю, содержащему группу -OH.

Термин "амин" в данном документе относится к группе -NR'R", где R' и R" независимо представляют собой водород или алкил, и предпочтительно оба представляют собой водород.

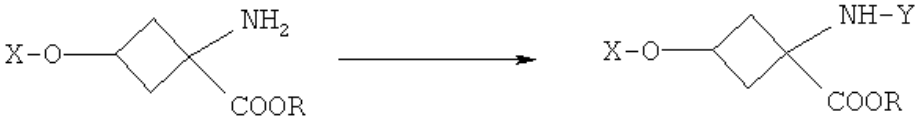
Термин "неочищенный реакционный продукт" в данном документе относится к продукту химической реакции перед любыми проводимыми стадиями способа обработки, где термин "способ обработки" определен выше. Конкретно, в контексте настоящего изобретения неочищенный реакционный продукт относится к продукту химических реакций (аналогичных стадиям 1 и 2 Схемы 1, приведенной выше), проводимых с целью присоединения Y и R к соединению формулы 1a. Эти стадии иллюстрируются ниже как стадии 1a и 2a:

Стадия 1a:



(Ia) (IIa)

Стадия 2a:



(IIa) (IIIa)

(Ia)

где в каждом случае X, R и Y такие, как определено в данном документе для соединения формулы IIIa.

Стадия (1) "получения" указанного неочищенного реакционного продукта включает стадию 2a, которая проиллюстрирована выше, и эта стадия описана для конкретного соединения формулы III в Примере 1. Эта стадия включает взаимодействие соединения формулы IIa с защитным агентом для амина. Неочищенный реакционный продукт, содержащий соединение формулы IIIa, содержит соли.

Термин "соль" известен специалисту в данной области и относится к ионным соединениям, которые образуются в результате реакции нейтрализации кислоты и основания. При получении соединения формулы IIIa, такого как соединение формулы (III), соли образуются из реагентов и промежуточных соединений данного процесса. Такие соли могут включать разные хлорид-содержащие соли, такие как тионилхлорид, но это зависит от того, какие конкретные реагенты и защитные группы использованы.

Термин "суспензия" имеет его обычное значение, известное в области химии, и относится к гетерогенной жидкой среде, содержащей твердые частицы, достаточного большие, чтобы оседать. Твердые частицы в суспензии по настоящему изобретению создаются в результате добавления этилацетата на стадии (2), который действует таким образом, что соли выпадают в осадок.

Термин "двухфазная система", используемый при описании стадий (3) и (4), относится к двухфазной системе, содержащей водную фазу и органическую фазу. Термин "водная фаза", используемый при описании стадии (3), относится к фазе, содержащей воду в качестве растворителя и водорастворимые компоненты двухфазной системы. Термин

"органическая фаза", используемый при описании стадий (3) и (4), относится к фазе, содержащей этилацетат и компоненты двухфазной системы, растворимые в этой фазе. Термин "кислотная водная фаза", используемый при описании стадии (4), относится к фазе двухфазной системы, содержащей кислоту и компоненты двухфазной системы стадия (4), которые растворимы в ней.

"Кислота" на стадии (4) представляет собой неорганическую кислоту, и ее следует выбирать так, чтобы она не воздействовала на защитные группы X и Y. Кислота предпочтительно представляет собой соляную кислоту (HCl) или другую неорганическую кислоту, обеспечивающую такой же pKa.

Группировка R представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь и предпочтительно является алкильной группой, выбранной из метила, этила, 1-пропила или изопропила, и наиболее предпочтительно представляет собой этил.

Группировка X является защитной группой для спирта, и эту защитную группу выбирают так, чтобы эта защитная группа образовывала ее соответствующий эфир, например бензил (Bn), метоксиметил (MOM), 2-метоксиэтоксиметил (MEM), метилтиометил (MTM), тетрагидропиранил (THP), бензилоксиметил (BOM), пара-метоксифенил, пара-метоксибензил (MPM), пара-метоксибензилоксиметил (PMBM), триизопропилсилил (TIPS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), 2-(триметилсилил) этоксиметил (SEM) и (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM). Группа, которая может быть удалена гидрированием является предпочтительной, и в предпочтительном воплощении X представляет собой бензил.

Группировка Y является защитной группой для амина, такой как карбамат. Предпочтительно Y выбрана из трет-бутилкарбамата (Boc), 9-флуоренилметилкарбамата (Fmoc), метилкарбамата, этилкарбамата, 2-хлор-3-инденилметилкарбамата (Climoc), бенз[f]инден-3-илметилкарбамата (Bimoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамата (Troc), 2-хлорэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамата (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамата (TCBOC), бензилкарбамата (Cbz) и дифенилметилкарбамата. Наиболее предпочтительно Y представляет собой трет-бутилкарбамат, с получением N-трет-бутоксикарбонила.

В особенно предпочтительном воплощении R означает этильную группу, X означает бензил, и Y означает Boc, так что соединение формулы IIIa представляет собой соединение формулы III.

На стадии (2) способа этилацетат добавляют к композиции, содержащей неочищенное соединение формулы IIIa. Количество добавленного этилацетата относительно количества исходного вещества для реакции, в результате которой получают неочищенное соединение формулы IIIa, составляет, например, от 15:1 до 25:1, более предпочтительно от 18:1 до 21:1, в об./масс.%. В предпочтительном воплощении исходное вещество определено как композиция, содержащая соединение формулы IIa. Такая композиция может также содержать соли. При добавлении этилацетата образуется суспензия. На этой стадии кислоту не добавляют. Если на этой стадии добавлять кислоту, как описано в EP 1978015, то при осуществлении способа в больших масштабах будет образовываться эмульсия.

На стадии (3) в суспензию со стадии (2) добавляют воду для удаления солей. Проблемы, связанные с образованием солей, исключаются, если к неочищенному соединению формулы IIIa добавляют воду, чтобы обеспечить растворение большей части неорганических солей в водной фазе и переход солей в водную фазу, которую отбрасывают. Соединение формулы IIIa будет оставаться в органической фазе, в отсутствие солей, и эту фазу будут продолжать обрабатывать. Количество воды,

добавленной на стадии (3), относительно количества исходного вещества для реакции с получением неочищенного соединения формулы IIIa, составляет, например, от 5:1 до 15:1, более предпочтительно от 9:1 до 10:1, в об./масс.%. Наиболее предпочтительно количество воды, добавленной на стадии (3), составляет примерно половину количества этилацетата, добавленного на стадии (2).

На стадии (4) в органическую фазу со стадии (3) добавляют кислоту. При добавлении кислоты происходит еще одно разделение фаз, и образуется двухфазная система, содержащая органическую фазу и кислотную водную фазу. Эту водную фазу отбрасывают, а органическую фазу продолжают обрабатывать. Функция кислоты заключается в том, чтобы протонировать целевое соединение формулы IIIa, чтобы избежать существования этого соединения в виде соединения анионного типа, которое может экстрагироваться в водную фазу. Количество кислоты предпочтительно составляет примерно такое же количество, как и количество этилацетата, добавленного на стадии (2), и концентрация является, например, 0,2-0,8 молярной, и наиболее предпочтительно 0,5 молярной.

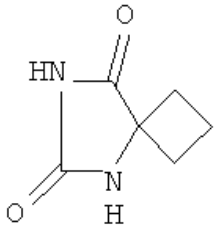
На стадии (5) органическую фазу со стадии (4), содержащую соединение формулы IIIa, промывают водой, предпочтительно несколько раз. Эта стадия промывки может включать промывку чистой водой, водными растворами гидрокарбоната натрия и рассолом. Предпочтительно эта стадия включает стадии промывки водой дважды с последующей промывкой водным раствором гидрокарбоната натрия, с последующей промывкой снова водой и с последующей промывкой рассолом. Каждую промывку водой предпочтительно выполняют дважды. В предпочтительном воплощении эта стадия промывки (5) включает несколько стадий промывки, каждый раз заданным водным количеством, предпочтительно водой дважды, водным раствором гидрокарбоната натрия, снова водой и затем рассолом. Заданное водное количество предпочтительно является одинаковым для всех этих стадий, и водное количество предпочтительно является таким же, как количество воды, добавленной на стадии (3).

В способе обработки по изобретению каждое разделение органической фазы и водной фазы выполняют экстрагированием.

После стадии (5) возможные дополнительные стадии включают концентрирование композиции со стадии (5), например при пониженном давлении, сушку концентрата, например с использованием подходящего осушающего агента, и очистку, например флэш-хроматографией на силикагелевой колонке. В предпочтительном воплощении соединение формулы III получают согласно этому способу.

Способ по изобретению особенно полезен при получении больших количеств, например при получении 100 граммов или больше, например 300 граммов или вплоть до 500 граммов или больше соединения формулы IIIa. В меньших масштабах образовавшиеся соли могут быть удалены фильтрованием, но при увеличении масштаба было опытным путем установлено, что невозможно удалить соли фильтрованием из-за забивки фильтров. Было установлено, что способ по изобретению, включающий вымывание солей, намного проще и более эффективнее и рентабельнее. При увеличении масштаба, как было установлено, данный способ занимает намного меньше времени, чем способ, включающий отфильтровывание образовавшихся солей. Ожидается, что экономия времени составляет 2-4 суток при использовании способа по изобретению в больших масштабах по сравнению со способом, включающим отфильтровывание солей, если это вообще возможно. Если пытаться использовать способ, включающий отфильтровывание солей, в больших масштабах, то понадобится дорогостоящее оборудование для фильтрования больших количеств.

В предпочтительном воплощении исходная композиция для способа обработки по изобретению, т.е. композиция, содержащая неочищенное соединение формулы (IIIa), содержит смесь син- и анти-энантиомеров соединения формулы (IIIa) и более конкретно соединение формулы (III). Следовательно, в предпочтительном воплощении исходный реагент для способа согласно Схеме 1 представляет собой смесь син- и анти-энантиомеров гидантоина формулы (0):

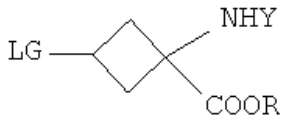


(0)

которое представляет собой 5-(3-бензилоксициклобутан)гидантоин.

При использовании способа по изобретению было обнаружено, что нет необходимости в активном разделении энантиомеров на какой-либо стадии способа получения предшественника для ^{18}F-FACBC, обозначенного как соединение формулы (V) на Схеме 1.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ получения соединения формулы Va:



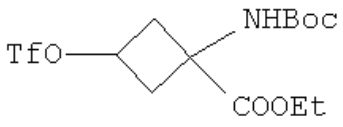
(Va)

где Y и R соответственно и предпочтительно такие, как определено в данном документе для формулы IIIa, и LG означает уходящую группу;

включающий получение соединения формулы IIIa согласно способу, который соответственно и предпочтительно такой, как определено в данном документе.

Уходящая группа LG предпочтительно представляет собой галогеновый заместитель или группу -OR^2, где R^2 представляет собой либо фторсульфоновокислотный заместитель, либо ароматический сульфоновокислотный заместитель. Наиболее предпочтительно, уходящая группа выбрана из толуолсульфоновокислотного заместителя, нитробензолсульфоновокислотного заместителя, бензолсульфоновокислотного заместителя, трифторметансульфоновокислотного заместителя, фторсульфоновокислотного заместителя или перфторалкилсульфоновокислотного заместителя.

Соединение формулы Va предпочтительно представляет собой соединение формулы V:

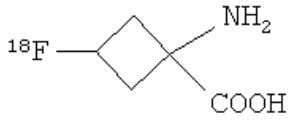


(V)

которое представляет собой соединение-предшественник, которое непосредственно используют для введения радиоактивной метки для получения ^{18}F-FACBC. OTf означает трифторметансульфонат. Y в формуле IIa тогда представляет собой Boc, и R означает этил.

В еще одном воплощении настоящего изобретения предложен способ получения

соединения формулы VI:



(VI)

включающий получение соединения формулы IIIa согласно способу, который соответственно и предпочтительно определен в данном документе.

Изобретение иллюстрируется примером, приведенным ниже.

Пример 1: Синтез и очистка этилового эфира 1-(N-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-бензилокси-циклобутан-1-карбоновой кислоты (соединение формулы (III)).

Синтез:

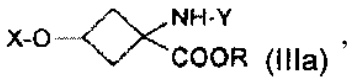
Этиловый эфир 1-амино-3-бензилоксициклобутан-1-карбоновой кислоты (соединение формулы II) (630 г, содержащий остатки солей с предыдущей стадии) перемешивали в этаноле (18500 мл) и триэтиламине (2000 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до температуры ниже 5°C. В охлажденный раствор добавляли трет-бутилдикарбонат (602 г), и полученной смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали ее в течение 20 часов, одновременно отслеживая протекание реакции, выполняя анализ методом ТСХ (тонкослойная хроматография). По окончании реакции смесь упаривали в вакууме досуха при 35°C.

Очистка:

К неочищенному продукту со стадии синтеза, описанной выше, содержащему соединение формулы III и соли, добавляли этилацетат (12000 мл) с получением суспензии, и в эту суспензию добавляли воду (6000 мл) с образованием двухфазной системы. Фазы разделяли и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали HCl (12000 мл, 0,5 М) и кислотную водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали водой (6000 мл, ×2), затем раствором гидрокарбоната натрия (6000 мл), водой (6000 мл) и рассолом (6000 мл, ×2) и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы IIIa



(IIIa),

где

R означает алкильную группу с 1-5 атомами углерода;

X означает защитную группу для спирта, выбранную из бензила (Bn), метоксиметила (MOM), 2-метоксиэтоксиметила (MEM), метилтиометила (MTM), тетрагидропиранила (THP), бензилоксиметила (BOM), пара-метоксифенила, пара-метоксибензила (MPM), пара-метоксибензилоксиметила (PMBM), триизопропилсилила (TIPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS), 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM) и (фенилдиметилсилил)метоксиметила (SMOM);

Y означает защитную группу для амина, выбранную из трет-бутилкарбамата (Boc), 9-флуоренилметилкарбамата (Fmoc), метилкарбамата, этилкарбамата, 2-хлор-3-инденилметилкарбамата (Climoc), бенз[f]инден-3-илметилкарбамата (Bimoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамата (Troc), 2-хлорэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамата (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамата (TCBOC), бензилкарбамата (Cbz) и дифенилметилкарбамата; и

указанный способ включает в себя способ обработки, включающий стадии:

1) получение неочищенного реакционного продукта, содержащего указанное соединение формулы IIIa;

2) добавление этилацетата к неочищенному реакционному продукту со стадии (1) с получением суспензии;

3) добавление воды к суспензии со стадии (2) с образованием двухфазной системы, содержащей водную фазу и органическую фазу, и отбрасывание водной фазы;

4) добавление кислоты к органической фазе со стадии (3) с образованием двухфазной системы, содержащей кислотную водную фазу и органическую фазу, и отбрасывание кислотной водной фазы;

5) промывка органической фазы со стадии (4) водой.

2. Способ по п.1, где X означает бензил.

3. Способ по п.1, где R означает этил.

4. Способ по п.1, где Y означает трет-бутилкарбамат (Boc).

5. Способ по п.1, где на стадии (2) количество добавленного этилацетата по сравнению с количеством исходного вещества, содержащего соединение формулы IIa



(IIa),

где X и R такие, как определено в п. 1;

составляет от 15:1 до 25:1 в об./мас.%.

6. Способ по п.1, где на стадии (3) количество добавленной воды равно примерно половине количества этилацетата, добавленного на стадии (2).

7. Способ по п.1, где на стадии (4) добавленная кислота представляет собой HCl.

8. Способ по п.1, где на стадии (4) промывка включает промывку чистой водой, водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом.

9. Способ по п.1, дополнительно включающий стадии концентрирования композиции со стадии (4) при пониженном давлении, сушки и очистки.

10. Способ по п.1, где неочищенный реакционный продукт содержит смесь син- и анти-энантиомеров соединения формулы IIIa.

11. Способ получения соединения формулы Va



(Va),

где Y такой, как определено в п.1 или п.4, и R такой, как определено в п.1 или п.3, и LG означает уходящую группу, выбранную из галогенового заместителя или группы $-OR^2$, где R^2 представляет собой или фторсульфоновокислотный заместитель, или ароматический сульфоновокислотный заместитель;

включающий получение соединения формулы IIIa согласно способу по любому из пп.1-10 и следующее за этим удаление X из соединения формулы IIIa и последующее присоединение LG.

12. Способ по п.11, где указанная уходящая группа выбрана из толуолсульфоновокислотного заместителя, нитробензолсульфоновокислотного заместителя, бензолсульфоновокислотного заместителя, трифторметансульфоновокислотного заместителя, фторсульфоновокислотного заместителя или перфторалкилсульфоновокислотного заместителя.

13. Способ по п.11, где указанное соединение формулы Va представляет собой

соединение формулы V



(V).

14. Способ получения соединения формулы VI



(VI),

включающий получение соединения формулы Va согласно способу по любому из пп.11-13 и следующее за этим нуклеофильное замещение группы LG [^{18}F]фторидом в соединении формулы Va.