



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201201846 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100104039

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K51/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K101/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/08

歐洲專利局

10075054.6

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司(德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)

德國

(72)發明人：士米特 維利曲 赫利伯特 SCHMITT-WILLICH, HERIBERT (DE)；亨利基 托比阿斯 HEINRICH, TOBIAS (DE)；布拉克史奇德 達米那 BROCKSCHNIEDER, DAMIAN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：6 共 32 頁

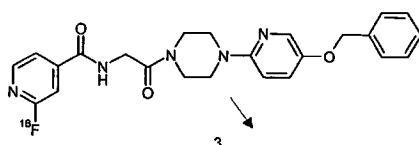
(54)名稱

澱粉樣蛋白斑PET造影劑之碘前驅物

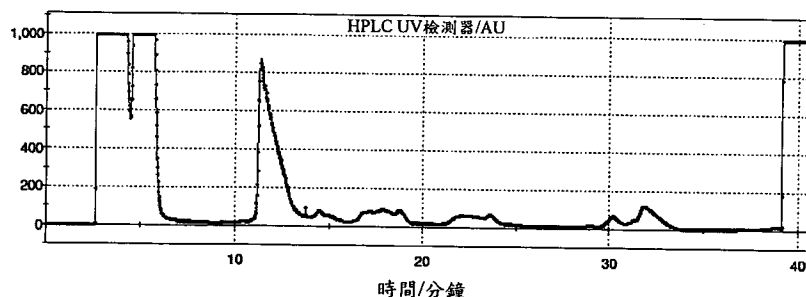
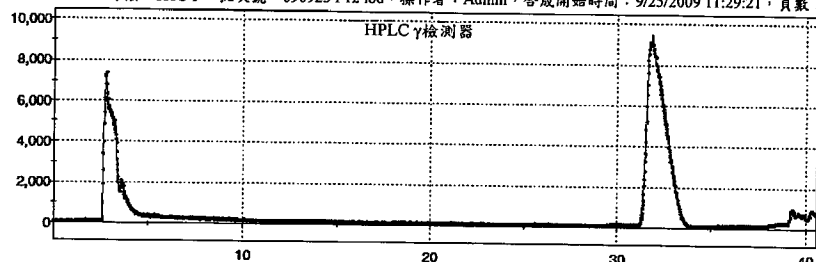
iodo precursor for a PET imaging agent of amyloid plaques

(57)摘要

本發明係關於一種用於阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)造影之經 $[^{18}\text{F}]$ 標記之PET示蹤劑的前驅物，其合成法，及製備對應之經 $[^{18}\text{F}]$ 標記PET示蹤劑之方法。



產物： ^{18}F -FDG，方法：HTS-P，批次號：090925 P12 iod，操作者：Admin，合成開始時間：9/25/2009 11:29:21，頁數 1/1





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201201846 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100104039

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K51/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K101/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/08

歐洲專利局

10075054.6

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司(德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)

德國

(72)發明人：士米特 維利曲 赫利伯特 SCHMITT-WILLICH, HERIBERT (DE)；亨利基 托比阿斯 HEINRICH, TOBIAS (DE)；布拉克史奇德 達米那 BROCKSCHNIEDER, DAMIAN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：6 共 32 頁

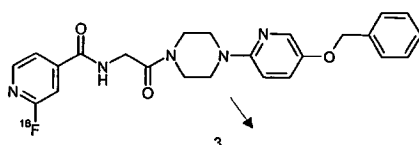
(54)名稱

澱粉樣蛋白斑PET造影劑之碘前驅物

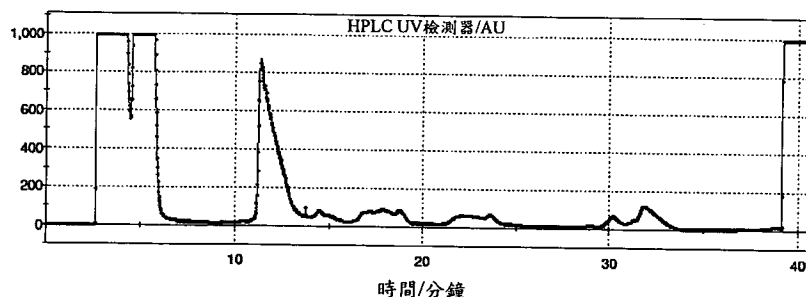
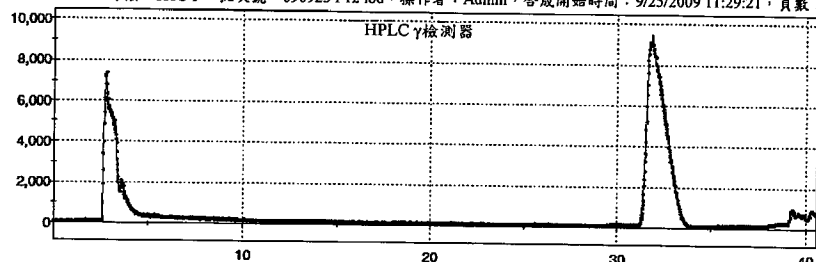
iodo precursor for a PET imaging agent of amyloid plaques

(57)摘要

本發明係關於一種用於阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)造影之經 $[^{18}\text{F}]$ 標記之PET示蹤劑的前驅物，其合成法，及製備對應之經 $[^{18}\text{F}]$ 標記PET示蹤劑之方法。



產物： ^{18}F -FDG，方法：HTS-P，批次號：090925 P12 iod，操作者：Admin，合成開始時間：9/25/2009 11:29:21，頁數 1/1



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於結合並造影澱粉樣沉積物之正子發射斷層攝影(PET)造影劑的新穎前驅物，及製備該造影劑之方法。

【先前技術】

阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD)為一種漸進性神經退化性疾病，其特徵為喪失記憶力、喪失認知力、及喪失行為穩定性。AD之病理學定義為由 β 澱粉樣肽($A\beta$)之纖維狀沉積物組成之細胞外老年斑、及由過度磷酸化 τ 之成對螺旋狀纖維組成之神經原纖維纏結。包含39至43個胺基酸之 $A\beta$ 肽係衍生自較大的澱粉樣前驅體蛋白質(APP)。於澱粉樣生成途徑中，APP經由 β -及 γ -分泌酶的連續蛋白水解而裂解得到 $A\beta$ 肽。 $A\beta$ 肽釋放為可溶性蛋白質，且可在正常老化腦部之腦脊髓液(CSF)中少量測得。在AD發展期間， $A\beta$ 肽聚集，並在腦部實質及脈管系統中形成澱粉樣沉積物，在死亡後可測得彌漫性老年斑，且在組織學檢查時可於血管中測得澱粉樣蛋白(最近之參照案為Blennow等人，Lancet. 2006年7月29日；368(9533): 387-403)。

阿茲海默氏病正在成為全世界範圍內的巨大健康及社會經濟問題。有大量研究致力於發展用於早期檢測及有效治療該疾病之技術及方法。當前，採用記憶性疾病的學術設備的AD臨床診斷準確率為約85至90%(Petrella JR等人，Radiology. 2003 226: 315-36)。其係基於許多導致類似症

狀之疾病之排除、及神經學及精神學之謹慎檢查、及神經心理學測試。然而，於死亡後對腦部進行組織學檢查仍為唯一的確診該疾病之方法。因此，認為於活體內檢測該疾病之一種病理性特徵(澱粉樣蛋白聚集物於腦部之沉積)對於早期檢測出AD及與其他癡呆症區分有著巨大影響。此外，處於發展中的大多數疾病修正療法的目標為降低腦中之澱粉樣蛋白負載量。因此，造影出腦中之澱粉樣蛋白負載情況可為將患者分類及進行治療監測提供必要之方法。

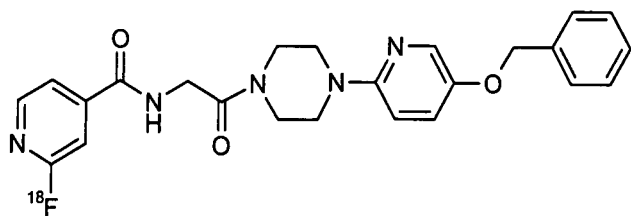
此外，亦已知，澱粉樣蛋白沉積物在澱粉樣蛋白病(amyloidoses)中發揮作用，其中澱粉樣蛋白異常沉積於不同器官及/或組織中，導致疾病。最近之參照案為Chiti等人，Annu Rev Biochem. 2006; 75: 333-66。

為使腦中之澱粉樣蛋白凝集物可見之潛在配位體須顯示出對澱粉樣蛋白的高結合親和力，且須穿過血腦屏障。關於AD患者腦部之PET示蹤劑結合情況，已對人類所研究的PET示蹤劑為：[F-18] FDDNP (Shoghi-Jadid等人，Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10: 24-35)、[C-11] PIB (Klunk等人，Ann Neurol. 2004 55: 306-319)、[C-11] SB-13 (Verhoeff等人，Am J Geriatr Psychiatry 2004; 12: 584-595)、[F-18] Bay 94-9172(Rowe等人，Lancet Neurol 2008, 7: 129-135)、[C-11] BF227 (Kudo等人，J Nucl. Med 2007; 49: 554-561)、及[F-18] PIB (Farrar等人，Turku PET Symposium 2007, Abstract 49)。最近之參照案為：Lockhardt, Drug Discov Today, 2006 11: 1093-1099; Henriksen等人，Eur. J. Nucl.

Med. Mol. Imaging 2007 ; Cohen, Mol. Imaging Biol. 2007 9: 204-216 ; Nordberg, Curr. Opin Biol. 2007, 20: 398-402 ; Small 等人 , Neurology 2008 7: 161-172 ; Nordberg, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008, 35, S46-S50 。

當前最具發展前景之PET示蹤劑除了與腦中之澱粉樣蛋白沉積物具特異性結合外，仍顯示出缺點，即非特異性積聚，尤其係於AD患者及健康對照者之腦部白質區域。非特異性背景結合通常會干擾影像品質，且可例如影響對澱粉樣蛋白之定量及該疾病之最初期階段之診斷。

最近已發現，具如下通式之化合物為一種適於在罹患具高特異性之與澱粉樣蛋白相關之疾病的患者處於疾病初期階段時，檢測澱粉樣蛋白沉積物的PET示蹤劑(PCT/EP 2009/006406)：



因此，需要一種商業上適用之方法來高產率地製得該種示蹤劑，且需要一種適用於該種方法之前驅物。已藉由提供一種使用碘作為離去基團的前驅物來解決該問題。

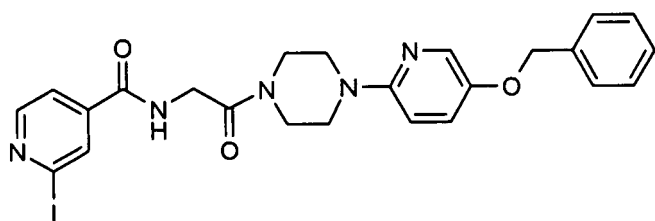
【發明內容】

經F-18標記之吡啶類似物通常係藉由雜芳族親和取代反應合成。所述之離去基團為：氯、溴、碘、硝基、及三甲基銨基。於該等物質中，普遍認為硝基及三甲基銨基的被

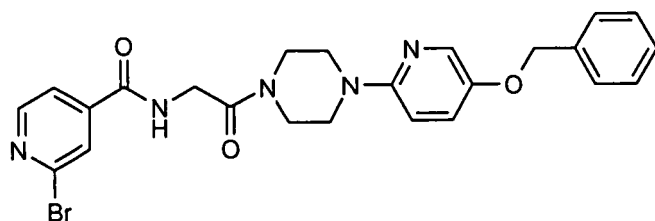
F-18取代的反應性最強，其次為溴及氯。認為碘離去基團的反應性最弱[1]。

僅於一實例中，Zhang及Horti闡述碘優於溴離去基團[2]。其等闡述，若使用含於二甲基亞砜(DMSO)中之 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物/克瑞吐菲(Kryptofix)222/碳酸鉀(K_2CO_3)，溴吡啶前驅物之產率較差(2至7%)。當使用對應之碘前驅物時，該放射性化學物之產率為6至8%以上，且產率的絕對值可達8至15%。

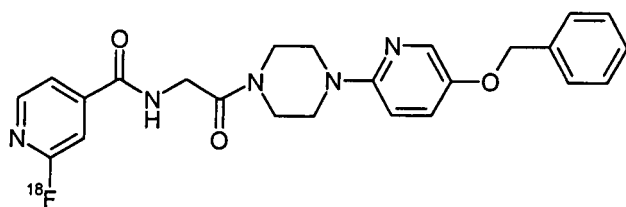
吾人驚奇地發現，碘前驅物1d比溴前驅物2a的反應性更強，且因此更適用於該放射性氟化反應，亦即 $[^{18}\text{F}]$ 示蹤劑3之合成反應。與使用含於DMSO中之 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物/克瑞吐菲222/ K_2CO_3 的Zhang不同，吾人使用一種不同的氟化方法，並且吾人發現其氟化產率比當前技術高出許多。



前驅物 1d



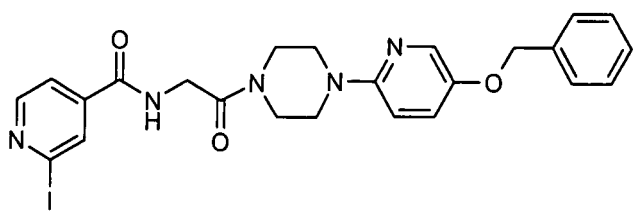
前驅物 2a



[^{18}F]示蹤劑 3

溴前驅物 2a 使用含於 DMSO 中之 [^{18}F] 氟化物 / 氫氧化四丁基銨 (TBAOH)，吾人所獲得之經衰減校正後之放射性化學物質產率為 ~15%。當吾人換而採用碘前驅物 1d 時，放射性化學物質產率為 40% 以上，且經衰減校正後之放射性化學物質產率的絕對值為 56%。

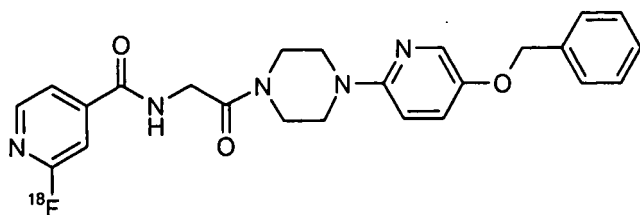
因此，本發明之一項實施例為如下通式化合物、或其適宜之鹽，較佳為其醫藥上可接受之鹽：



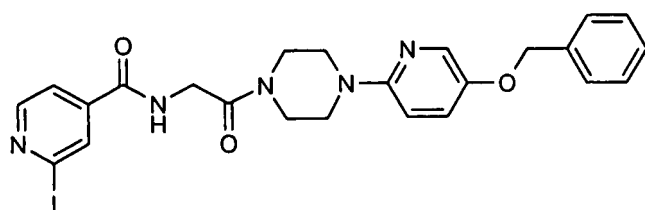
於本發明中，較佳之適宜鹽為本發明之化合物的醫藥上可接受鹽。本發明亦包括本身並不適用於醫藥應用，但可用於例如分離或純化本發明之化合物的鹽類。

本發明之化合物的醫藥上可接受鹽包括與無機酸、羧酸及磺酸的酸加成鹽，例如與下列酸之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸。

且，本發明之另一項實施例為一種製備如下通式化合物之方法

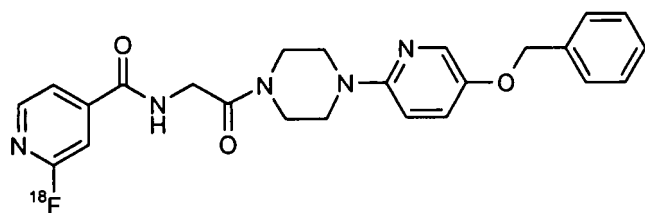


其中令如下通式化合物

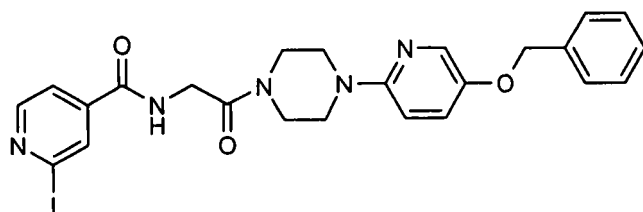


與放射性氟化劑反應。

本發明之一項更佳實施例為一種製備如下通式化合物之方法



其中令如下通式化合物



與放射性氟化劑於高溫下，於有機溶劑或有機溶劑混合物

中反應。

溫度範圍可為140至220℃，較佳160至200℃，且更佳為170至190℃，更佳為175至185℃。

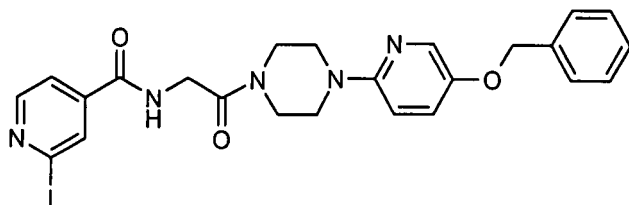
視需要可採用微波反應器。若如此，則可於相同或甚至更高的溫度下，以更短的反应時間進行反應。

於一項較佳實施例中，使用 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物/TBAOH及一種溶劑作為氟化劑。

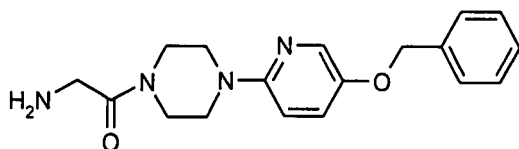
於一項較佳實施例中，氟化試劑為4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10二氮雜雙環[8.8.8]-廿六烷 K^{18}F (冠醚鹽克瑞吐菲(Kryptofix) K^{18}F)、 K^{18}F 、 H^{18}F 、 KH^{18}F_2 或 ^{18}F 之四烷基銨鹽。更佳之氟化劑為 K^{18}F 、 H^{18}F 、或 KH^{18}F_2 。

所用之溶劑可為N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、乙腈(MeCN)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)等，以DMSO、MeCN或DMF較佳。溶劑亦可為上述溶劑之混合物。

本發明之另一態樣為一種製備如下通式化合物之方法

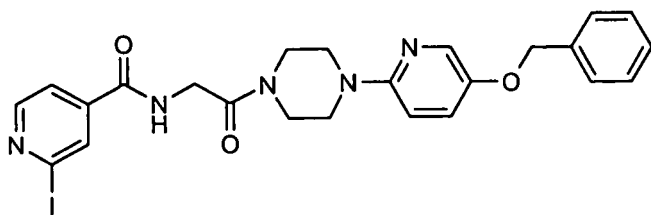


其中令如下通式化合物

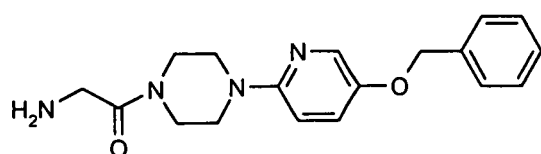


與2-碘吡啶-4-羧酸反應。

本發明之一較佳態樣為一種製備如下通式化合物之方法



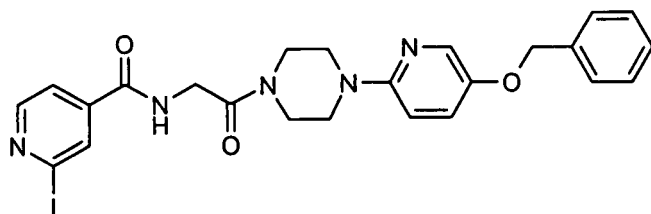
其中令如下通式化合物之鹽



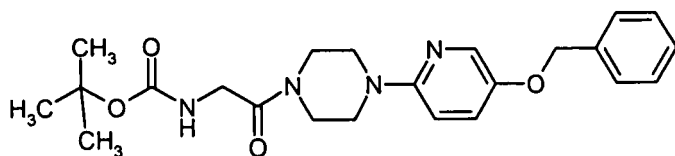
與2-碘吡啶-4-羧酸反應。

該鹽較佳為鹽酸鹽。

本發明之另一態樣為一種製備如下通式化合物之方法



其中，首先脫除如下通式化合物之保護基



且隨後與2-碘吡啶-4-羧酸反應。

F-18放射性標記製程

熟習此項技術者熟知[F-18]放射性標記製程。例如，可如下所述般進行放射性標記。

[F-18]氟化物之製法可為：於迴旋加速器中，利用裝有[O-18]水之銀靶(1 mL)，藉由質子轟擊進行 $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ 反應。可使[F-18]氟化物水溶液通過卡管(例如QMA-樹脂卡管Waters, Sep Pak Light QMA，型號：WAT023525)。隨後可藉由添加例如克瑞吐菲K2.2.2/ K_2CO_3 溶液(克瑞吐菲為4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-廿六烷)，使被捕捉到之[F-18]氟化物自卡管溶離出。前驅物之親核性取代反應較佳係在鹼(諸如氫氧化四丁基銨(NBu_4OH)、碳酸四丁基銨($(\text{NBu}_4)_2\text{CO}_3$)、碳酸氫四丁基銨(NBu_4HCO_3)、 K_2CO_3 等)存在下及高溫下進行。添加諸如克瑞吐菲(K2.2.2)之冠醚可對該反應產生正面影響，尤其於作為鹼之 K_2CO_3 存在下。

氟化鉀克瑞吐菲複合物之較佳乾燥法為：在連續添加乙腈下進行反覆共沸蒸餾。諸如乙腈、DMF、DMSO等之溶劑均可用作反應溶劑。有標記之產物可利用卡管，藉由固相萃取來純化。較佳卡管為Sep-Pak Plus C18卡管(Waters, WAT020515)。可以使用水沖洗卡管，並利用乙腈溶離出化合物。溶離出之化合物可加水稀釋，且可隨後進行製備型HPLC純化。較佳之HPLC管柱為逆相管柱，諸如Gemini 5 $\mu\text{C}18$ 110 Å, 250*10 mm(Phenomenex, 00G-4435-N0)。可採用由緩衝溶液、酸、水等與諸如乙腈、甲醇、乙醇等之有機溶劑組成之混合物作為移動相。

溶液隨後可經例如水稀釋，並經過卡管進行濃縮及溶劑更換。

[1] Dollé F. ; [^{18}F] Fluoropyridines: From conventional radiotracers to the labeling of macromolecules such as proteins and oligonucleotides. Ernst Schering Research Foundation workshop(62):113-57, 2007, ISBN 978-3-540-32623-6.

[2] Zhang Y. ; Synthesis of 6-chloro-3-((2-(S)-azetidinyl) methoxy)-5-(2- ^{18}F Fluoropyridin-4-yl)pyridine (^{18}F]NIDA522131), a novel potential radioligand for studying extrathalamic nicotinic acetylcholine receptors by PET. J Label Compd Radiopharm 2004; 47: 947-952.

【實施方式】

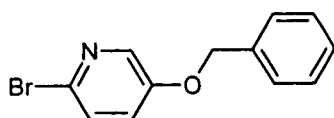
實例

於以下實例中列舉合成及標記之方法。該等實例闡述上述方法的某些態樣及有利結果，且係以闡述方式，而非限制之方式出示。

實例 1

N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-碘吡啶-4-甲醯胺

a) 5-苄氧基-2-溴-吡啶



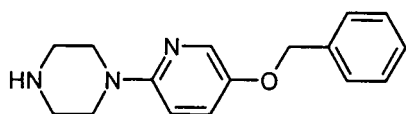
將 14.75 g (86.21 mmol) 苄基溴及 23.82 g (172.4 mmol) 碳酸鉀添加於含 10.0 g (57.47 mmol) 2-溴-5-羥基吡啶之 400 mL N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶液中。於 60°C 下攪拌該混合物 6 h，並於室溫下攪拌過夜。過濾懸浮液，並在將溶劑蒸發之後，利用二氯甲烷/甲醇梯度，對殘質進行矽膠層析。

產量：14.82 g (96.7%)。

MS(ESIpos)：m/z=264, 266 [M+H]⁺

¹H-NMR(300 MHz, 氯仿-d)：δ [ppm]=5.10 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 6H), 8.14 (d, 1H)。

b) 1-(5-苄氧基-吡啶-2-基)-哌嗪



使所有玻璃容器於 100°C 下乾燥。將 561 mg (0.61 mmol) 三(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)及 520 mg (0.83 mmol) BINAP (2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基)添加於含 5.27 g (61.22 mmol) 哌嗪之 180 mL 甲苯溶液中。隨後添加含 14.7 g (55.66 mmol) 5-苄氧基-2-溴-吡啶(實例 1a)之四氫呋喃(THF)溶液，且隨後添加含 8.02 g (83.48 mmol) 第三丁酸鈉之 THF 懸浮液。

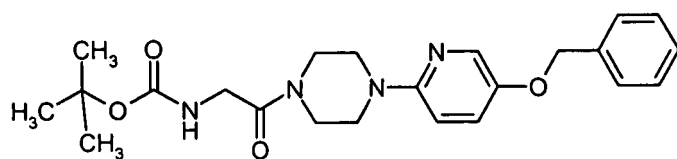
使反應混合物回流 6 h，並於室溫下攪拌過夜。在將溶劑蒸發之後，利用二氯甲烷/甲醇梯度，對殘質進行矽膠層析。

產量：7.12 g(47.0%)。

MS(ESIpos)：m/z=270 [M+H]⁺

¹H-NMR(300 MHz, 氯仿-d): δ [ppm]=2.97-3.07 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H), 8.00 (d, 1H)。

c)(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



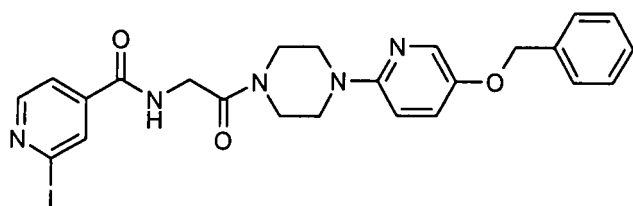
在-15℃下，將3.43 mL(26.43 mmol)氯甲酸異丁基酯逐滴添加於含4.63 g(26.43 mmol)第三丁氧基羰基-甘胺酸(Aldrich)之500 mL THF及5 mL三乙胺(35.87 mmol)溶液中，並使溶液於此溫度下靜置15 min。隨後，將含7.12 g 1-(5-苄氧基-吡啶-2-基)-哌嗪(1b)及18 mL三乙胺(129 mmol)之200 mL THF/二氯甲烷(1:1)溶液緩慢地添加於該冷溶液中，使溫度保持低於-10℃又15 min，且隨後使其達到室溫。攪拌過夜後，將溶劑蒸發，並將殘質溶解於乙酸乙酯中。使溶液先後經如下物質洗滌：碳酸鈉水溶液、水、1 M鹽酸水溶液(HCl)、飽和氯化鈉水溶液，最後經硫酸鎂乾燥，且隨後蒸發。利用己烷/乙酸乙酯梯度，對殘質進行矽膠層析。

產量：8.04 g(70.6%)。

MS(ESIpos)：m/z=427 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d): δ [ppm]=1.46 (s, 9H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.51 (br. s., 4H), 3.70-3.81 (m, 2H), 4.02 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.53 (br. s., 1H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 8.00 (d, 1H)。

d) N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-碘吡啶-4-甲醯胺



使 8.0 g(18.76 mmol)(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1c)懸浮於含 2 N HCl 之 160 mL 二乙醚溶液中，並於室溫下攪拌過夜。過濾出沉澱物，並以醚洗滌，且於 40°C 下，真空乾燥。

產量：7.4 g(定量)。該產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

MS(ESIpos): $m/z=327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

將 624 mg(1.2 mmol)六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基磷(PyBOP)及 0.70 mL(4 mmol)N-乙基-N,N-二異丙基胺添加於含 274 mg(1.10 mmol)2-碘吡啶-4-羧酸(Alfa Aesar)及 363 mg(1.0 mmol)上述所製得之之鹽酸鹽的 15 mL DMF 溶液中，並使該反應混合物於室溫下攪拌過夜。在將溶劑蒸發之後，使殘質溶解於乙酸乙酯中。利用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該溶液，經硫酸鈉乾燥，且隨後蒸發。

利用二氯甲烷/甲醇梯度，對殘質進行矽膠層析，且合併適宜之溶離份，並濃縮。

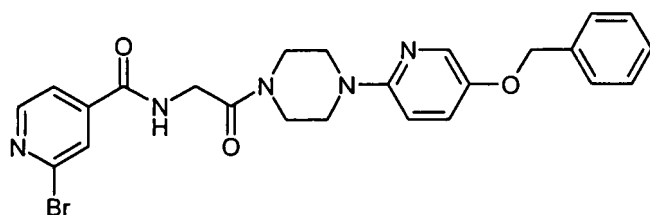
產量：320 mg(53.8%)。

MS(ESIpos)：m/z=558 [M+H]⁺

¹H-NMR(600 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm]=2.52 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 4H), 3.36-3.37 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.46-6.62 (m, 6H), 6.96 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H)。

實例 2

a) N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-溴吡啶-4-甲醯胺



使 8.0 g(18.76 mmol)(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1c)懸浮於含 2 N HCl之 160 mL 二乙醚溶液中，並於室溫下攪拌過夜。過濾出沉澱物，並以醚洗滌，並於 40°C 下，真空乾燥。

產量：7.4 g(定量)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。

MS(ESIpos)：m/z=327 [M+H]⁺

將 3.13 g(6.0 mmol)PyBOP及 2.75 mL N-乙基-N,N-二異丙基胺添加於含 1.01 g(5.01 mmol)2-溴吡啶-4-羧酸(Aldrich)

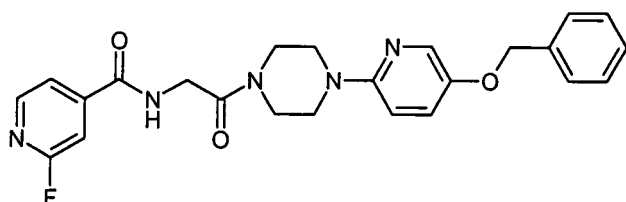
及 2.0 g(5.51 mmol)上述所製得之鹽酸鹽的 160 mL DMF 溶液中，並使該反應混合物於室溫下攪拌過夜。在將溶劑蒸發之後，利用乙酸乙酯/乙醇梯度，對殘質進行矽膠層析，且合併適宜之溶離份，並濃縮。

產量：739 mg(27.7%)。

MS(ESIpos)：m/z=510, 512 [M+H]⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm]=2.72 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 4.21 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.25-7.48 (m, 6H), 7.81 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.06 (s, 1H)。

b) N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-氟吡啶-4-甲醯胺(冷標準物)



使 8.0 g(18.76 mmol)(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1c)懸浮於含 2 N HCl 之 160 mL 二乙醚溶液中，並於室溫下攪拌過夜。過濾出沉澱物，並以醚洗滌，且於 40°C 下，真空乾燥。

產量：7.4 g(定量)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。

MS(ESIpos)：m/z=327 [M+H]⁺

將 784 mg(1.5 mmol)PyBOP 及 0.80 mL N-乙基-N,N-二異

丙基胺添加於含 177 mg(1.25 mmol)2-氟吡啶-4-羧酸 (Aldrich)及 501 mg(1.38 mmol)上述所製得之鹽酸鹽的 40 mL DMF 溶液中，並使該反應混合物於室溫下攪拌過夜。在將溶劑蒸發之後，利用乙酸乙酯/乙醇梯度，對殘質進行矽膠層析。

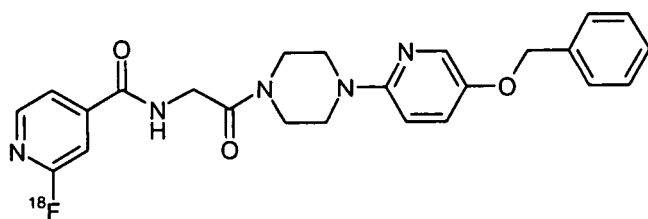
產量：315 mg(50.2%)。

MS(ESIpos)：m/z=449 [M+H]⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm]=3.37 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 2H), 3.52-3.66 (m, 4H), 4.22 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.27-7.47 (m, 6H), 7.53 (s, 1H), 7.70-7.81 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.01 (t, 1H)。

實例 3

- [¹⁸F]-N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-氟吡啶-4-甲醯胺，藉由標記 N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-溴吡啶-4-甲醯胺(實例 2a)獲得

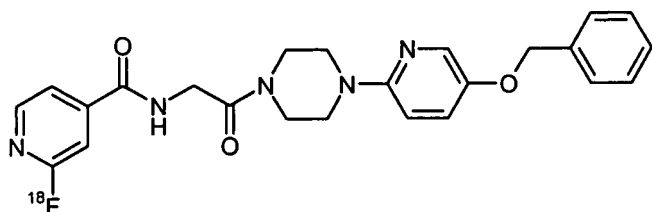


使 [¹⁸F] 氟化物水溶液 (38.7 GBq) 含於 QMA 卡管 (Waters) (利用 5 mL 0.5 M K₂CO₃ 溶液、10 mL 水及 10 mL 空氣活化) 上，並利用 2 mL TBAOH 溶液 (1.5 mL MeCN、0.5 mL H₂O+8 μL TBAOH 溶液 (40%)) 溶離，並使溶離液至反應器

中。藉由於80℃下加熱3 min(N₂氣流及真空)，及於120℃下，再加熱3 min(真空)來移除溶劑。添加無水MeCN(1 mL)，並依前述方法進行蒸發。添加含前驅物2a(5 mg)之500 µl無水二甲基亞砜(DMSO)溶液。於180℃下加熱20 min之後，以4 mL水/MeCN(50:50)稀釋粗製反應混合物，並藉由製備型HPLC純化：ACE 5-C18-HL 250 mm×10 mm；等濃度，含25%乙腈之0.1%三氟乙酸水溶液，流速：4 mL/min；t_R~22 min。以40 mL水稀釋所收集之HPLC溶離份，並固定於Sep-Pak plus short tC18 卡管(Waters)上，並以5 mL水洗滌卡管，且以1 mL乙醇溶離，產生含於1000 µl乙醇中之3.5 GBq經F-18標記之產物(經衰減校正後之放射性化學物質產率為15.5%；>96% HPLC)，其總合成時間為~80 min。利用分析型HPLC分析所需之經F-18標記之產物3(t_R=3.2 min)：ACE3-C18 50 mm×4,6 mm；溶劑梯度：7分鐘之內，由開始之含5%乙腈之0.1%三氟乙酸溶液至含95%乙腈之0.1%三氟乙酸溶液，流速：2 mL/min，並藉由於分析型HPLC上所共注射之對應的無放射活性F-19氟標準物2b證實(t_R=3.1 min)。

上述方法之替代性方法亦可為：利用2 mL氫氧化四丁基銨(TBAOH)溶液(1.5 mL乙腈(MeCN)、0.3 mL H₂O+8 µL TBAOH溶液(40%))溶離QMA卡管(Waters)，並溶離至反應器中。隨後於氮氣流下，於鋁製加熱器中，於120℃下，加熱該敞口小瓶10 min，移除溶劑。添加無水MeCN(1 mL)，並依前述方法進行蒸發。

- [^{18}F]-N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-氟吡啶-4-甲醯胺，藉由標記N-(2-{4-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-2-側氧基乙基)-2-碘吡啶-4-甲醯胺(實例1d)獲得



將 [^{18}F] 氟化物水溶液 (11 GBq) 加至 QMA 卡管 (Waters) (利用 5 mL 0.5 M K_2CO_3 溶液、10 mL 水及 10 mL 空氣活化) 上，並利用 2 mL TBAOH 溶液 (1.5 mL MeCN、0.5 mL H_2O + 8 μL TBAOH 溶液 (40%)) 進行溶離，並溶離至反應器中。藉由於 80°C 下加熱 3 min (N_2 氣流及真空)，並於 120°C 下再加熱 3 min (真空) 來移除溶劑。添加無水 MeCN (1 mL)，並依前述方法進行蒸發。添加含前驅物 1d (5 mg) 之 500 μL 無水 DMSO 溶液。於 180°C 下加熱 20 min 之後，以 4 mL 水/MeCN (50:50) 稀釋該粗製反應混合物，並藉由製備型 HPLC 純化：ACE 5-C18-HL 250 mm $\times$ 10 mm；等濃度，含 23% 乙腈之水 (含 0.1% 三氟乙酸) 溶液，流速：4 mL/min； $t_R \sim 33$ min。

以 40 mL 水稀釋所收集之 HPLC 溶離份，並固定於 Sep-Pak plus short tC18 卡管 (Waters) 上，利用 10 mL 水洗滌該卡管，並利用 1 mL 乙醇進行溶離，溶離至產物小瓶中，得到經 F-18 標記之產物 3 (3.4 GBq)。總合成時間為 ~ 95 min，

且經衰減校正後之放射性化學物質產率為56%(放射性化學物質純度>99%(HPLC))。

利用分析型HPLC分析所需之經F-18標記之產物3($t_R=3.2$ min)：ACE3-C18 50 mm×4,6 mm；溶劑梯度：於7分鐘內，由開始之含5%乙腈之0.1%三氟乙酸溶液至含95%乙腈之0.1%三氟乙酸溶液，流速：2 mL/min，並藉由於分析型HPLC上所共同注射之對應無放射活性之F-19氟標準物2b($t_R=3.0$ min)證實。

上述方法之替代性方法亦可為：利用2 mL氫氧化四丁基銨(TBAOH)溶液(1.5 mL乙腈(MeCN)、0.3 mL H₂O+8 μ L TBAOH溶液(40%))溶離QMA卡管(Waters)，並溶離至反應器中。隨後藉由於氮氣流下，於鋁製加熱器中，於120℃下，加熱該敞口小瓶10 min來移除溶劑。添加無水MeCN(1 mL)，並依前述方法進行蒸發。

【圖式簡單說明】

圖1：用於純化以前驅物1d為起始物之產物3的製備型HPLC層析圖。

圖2：以前驅物1d為起始物之產物3的分析型HPLC層析圖(γ 檢測)。

圖3：與圖2對應之2b的分析型HPLC層析圖(UV檢測)。

圖4：用於純化以前驅物2a為起始物之產物3的製備型HPLC層析圖。

圖5：以前驅物2a為起始物之產物3的分析型HPLC層析圖(γ 檢測)。

圖6：與圖5對應之2b的分析型HPLC層析圖(UV檢測)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

100104039

※申請日：

100. 2. 17

※IPC 分類：

~~C07D~~A61K 51/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 401/4 (2006.01)

澱粉樣蛋白斑PET造影劑之碘前驅物

A61K 101/02 (2006.01)

iodo precursor for a PET imaging agent of amyloid
plaques

○ 二、中文發明摘要：

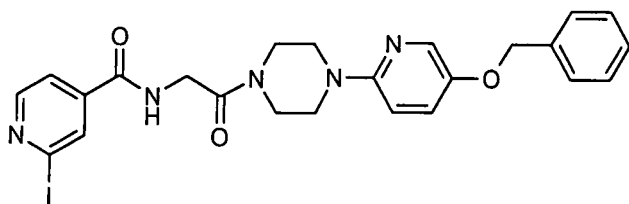
本發明係關於一種用於阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)造影之經 $[^{18}\text{F}]$ 標記之PET示蹤劑的前驅物，其合成法，及製備對應之經 $[^{18}\text{F}]$ 標記PET示蹤劑之方法。

三、英文發明摘要：

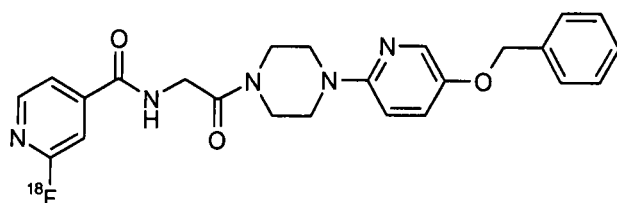
The invention relates to a precursor for a $[^{18}\text{F}]$ -labeled PET tracer for imaging of Alzheimer's Disease, its synthesis and the process for preparing the respective $[^{18}\text{F}]$ -labeled PET tracer.

七、申請專利範圍：

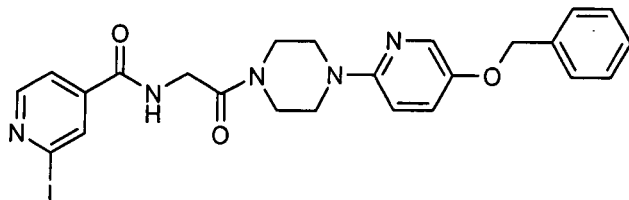
1. 一種具如下通式之化合物、或其適宜之鹽：



2. 一種製備如下通式化合物之方法

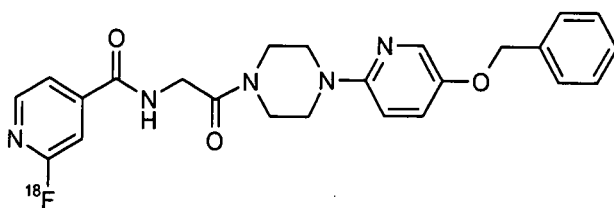


其中令如下通式化合物

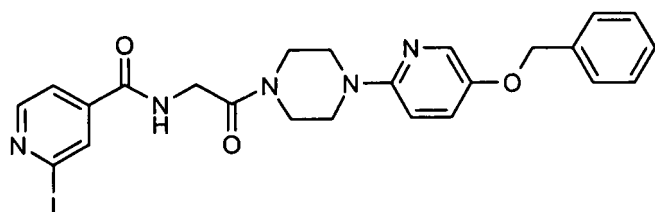


與放射性氟化劑反應。

3. 一種製備如下通式化合物之方法

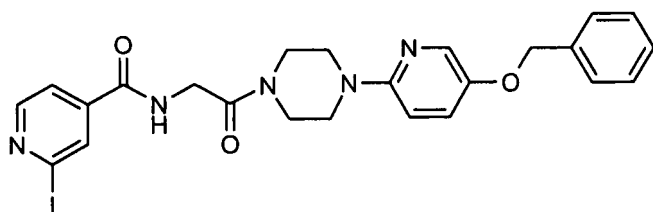


其中令如下通式化合物

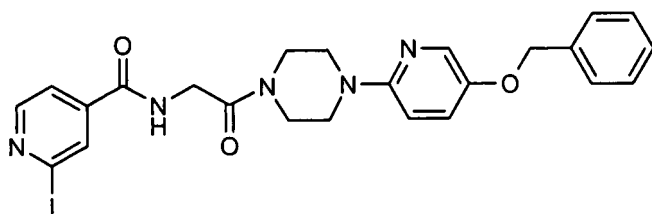


與放射性氟化劑於高溫下，於有機溶劑或有機溶劑混合物中反應。

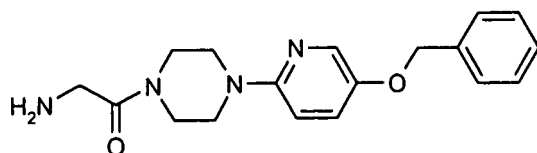
4. 如請求項2或3之方法，其中使用 [^{18}F] 氟化物/TBAOH作為氟化劑。
5. 一種製備如下通式化合物之方法：



6. 一種製備如下通式化合物之方法

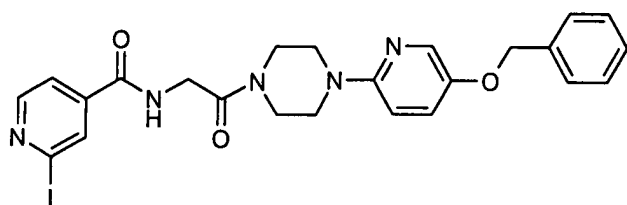


其中令如下通式化合物

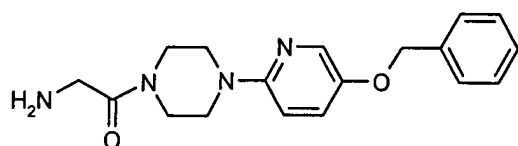


與2-碘吡啶-4-羧酸反應。

7. 一種製備如下通式化合物之方法



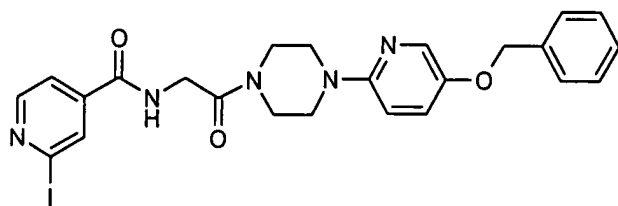
其中令如下通式化合物之鹽



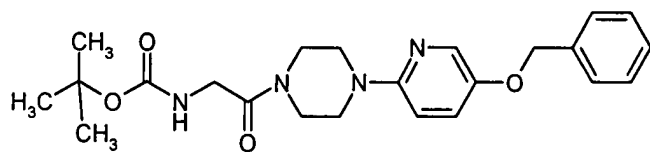
與2-碘吡啶-4-羧酸反應。

8. 如請求項7之方法，其中該鹽為鹽酸鹽。

9. 一種製備如下通式化合物之方法



其中脫除如下通式化合物之保護基



且隨後與2-碘吡啶-4-羧酸反應。

八、圖式：

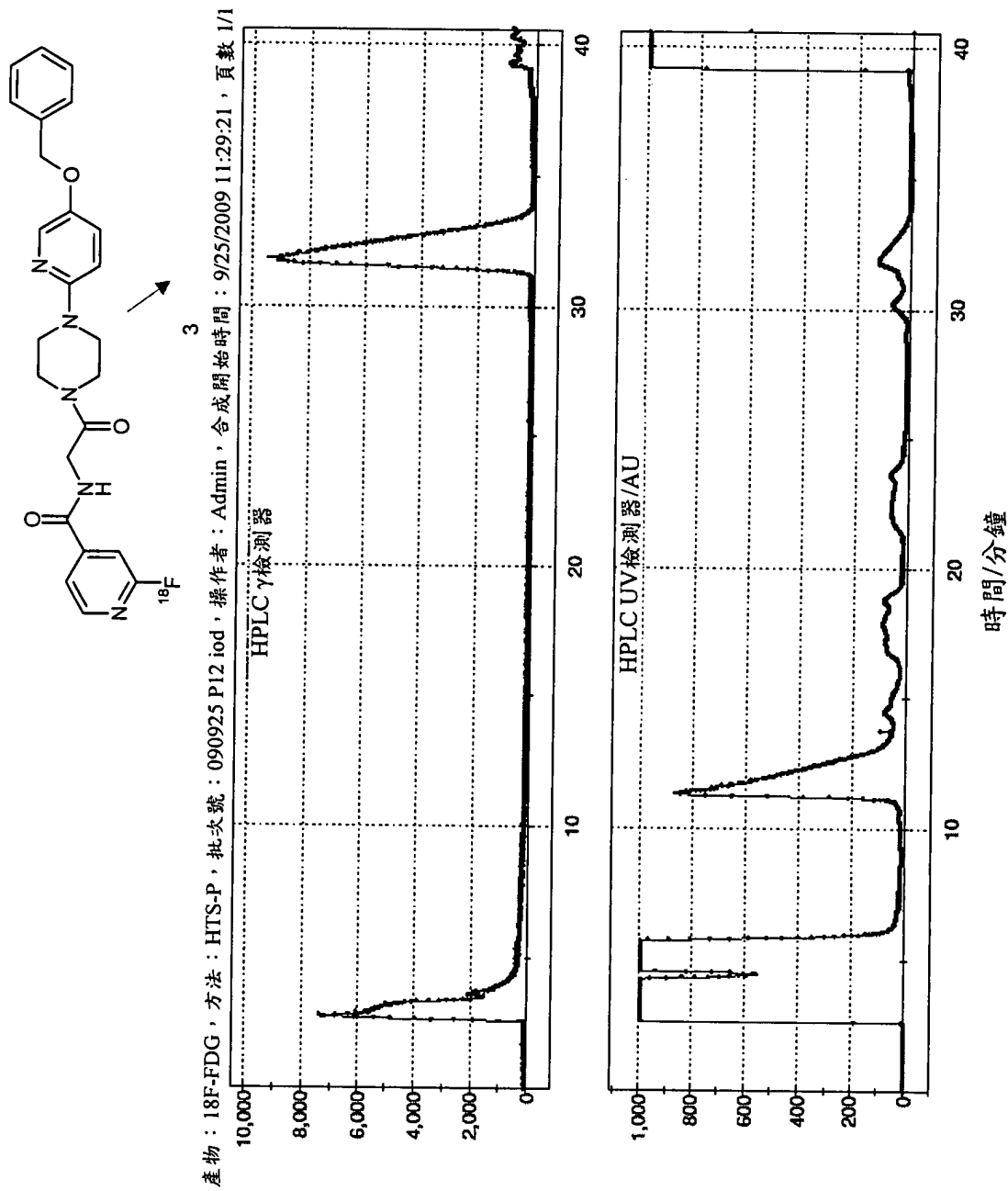


圖 1

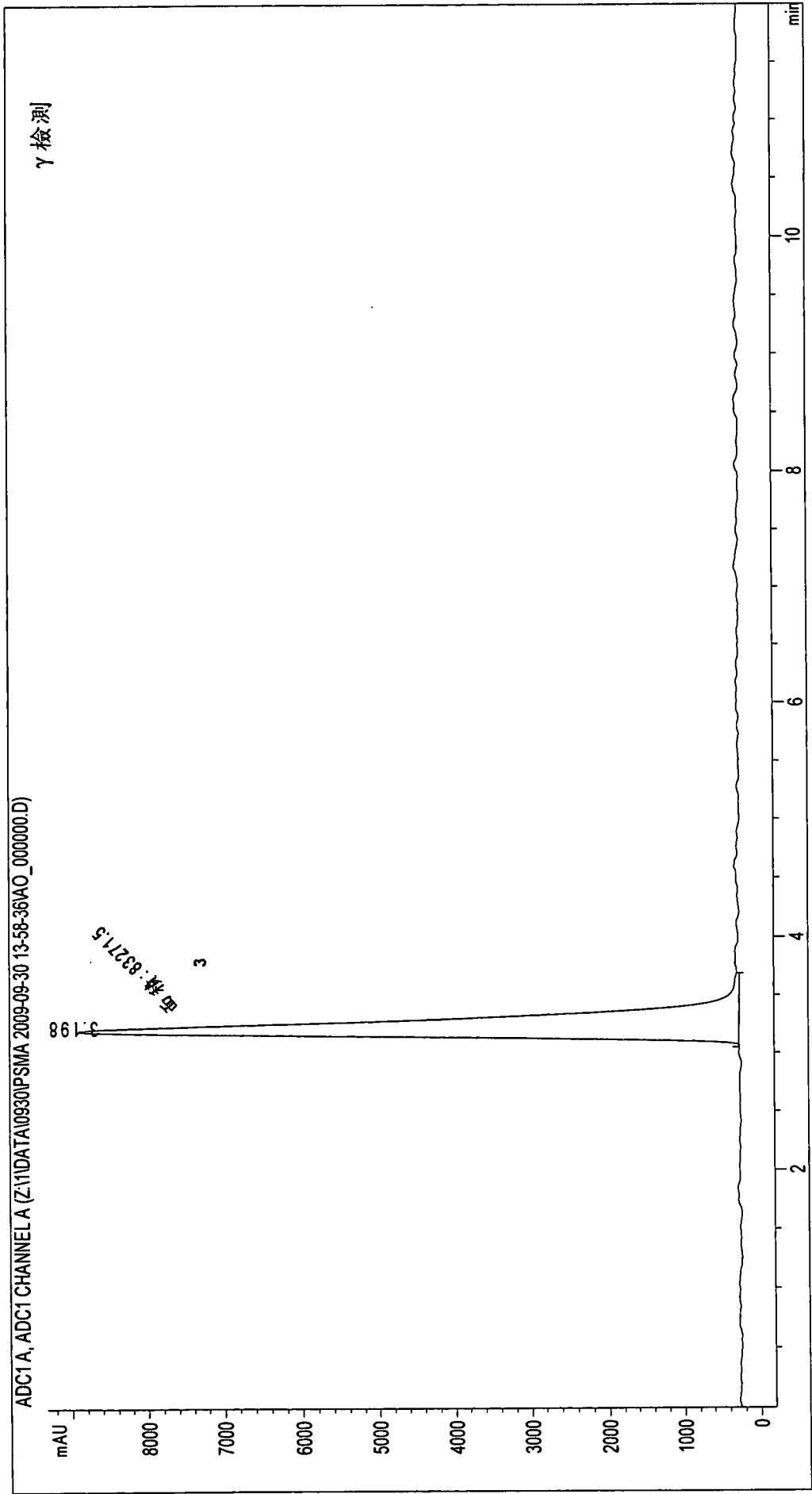


圖 2

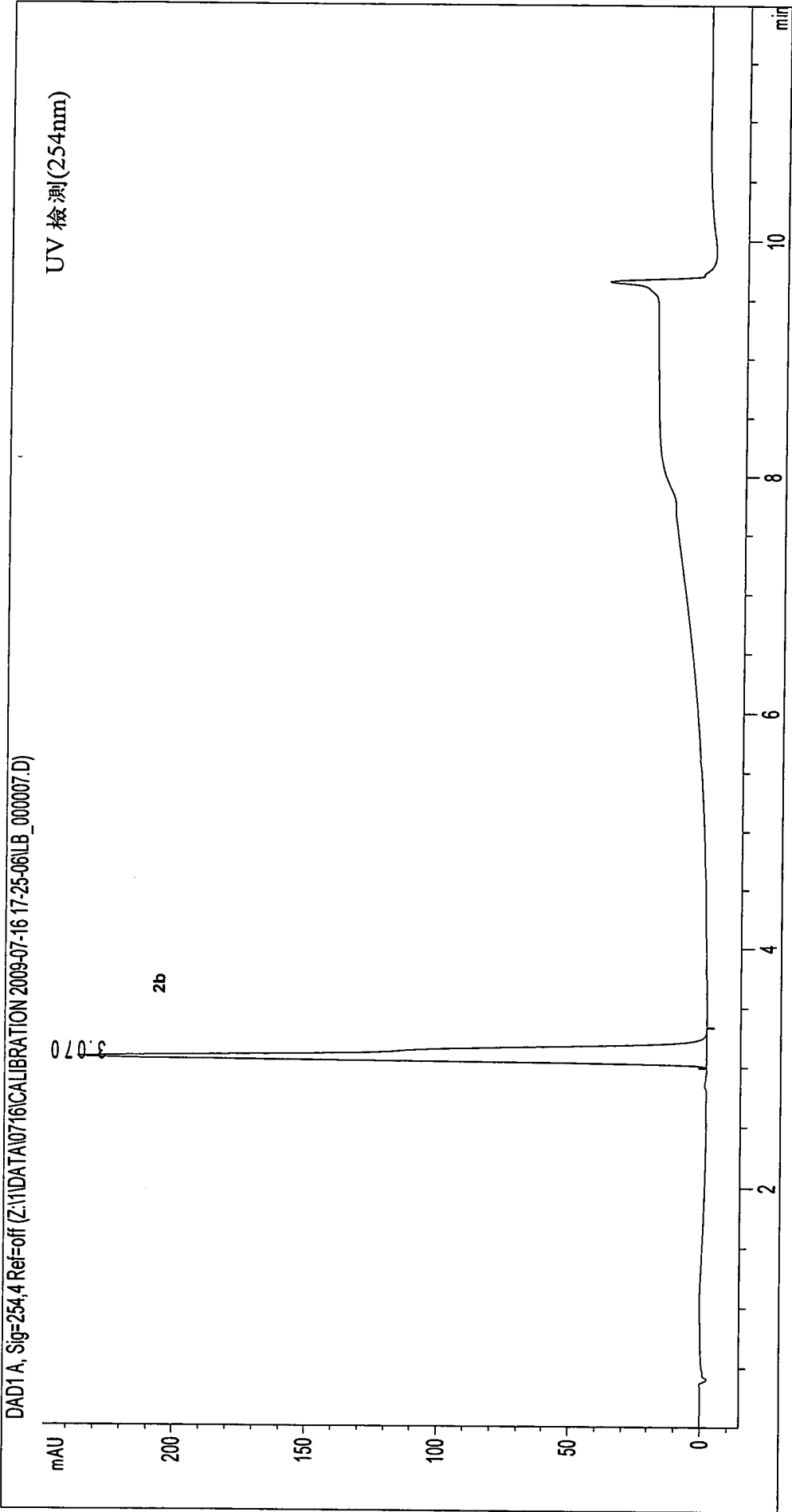


圖 3

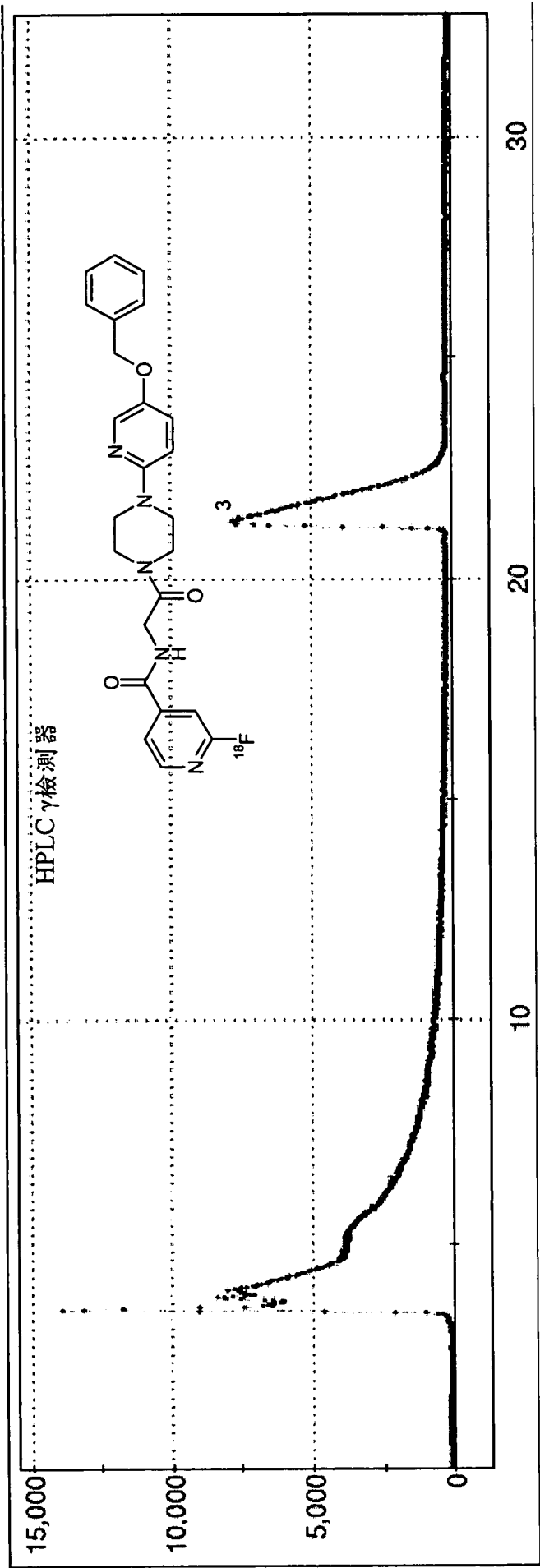


圖 4



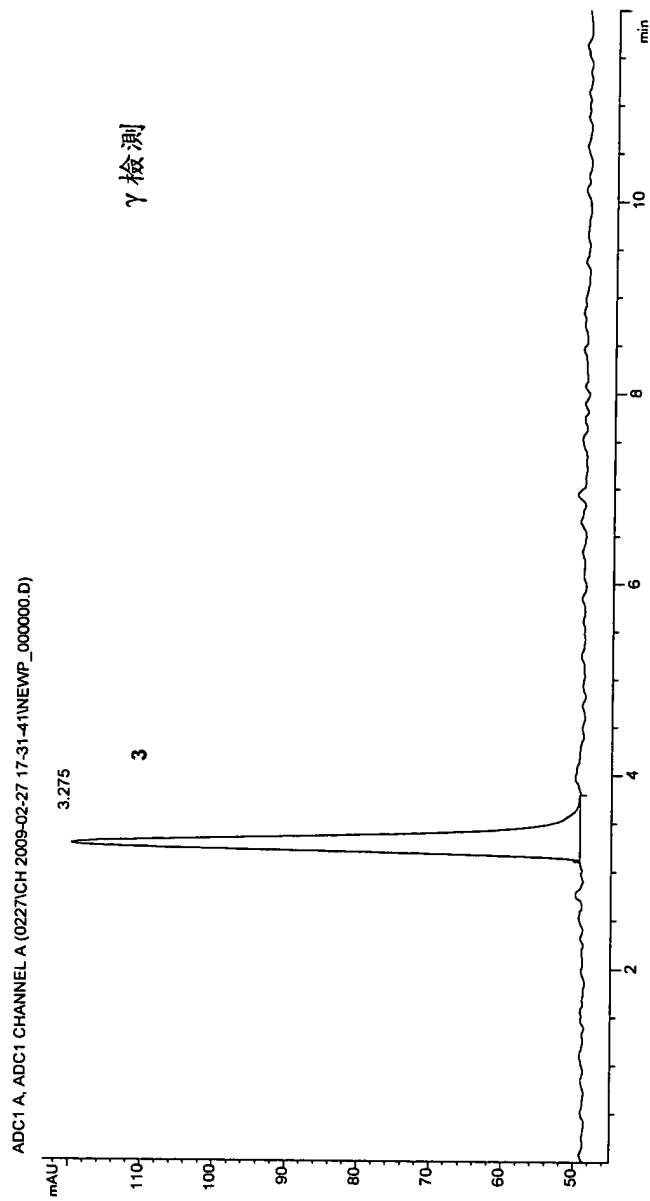


圖 5

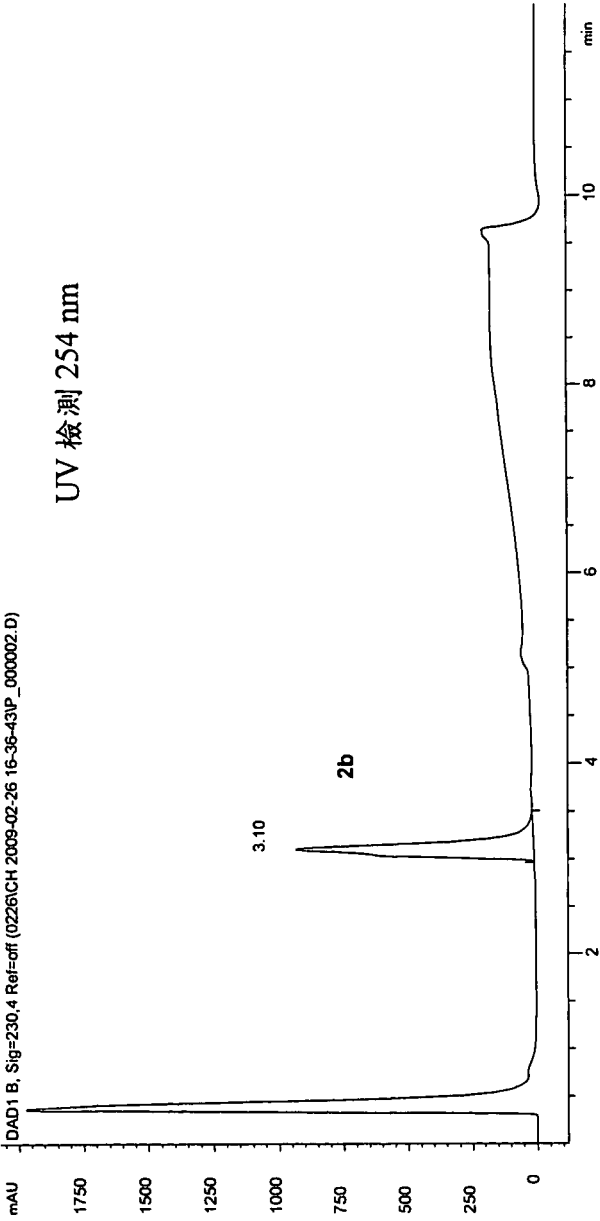


圖 6



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

