

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：96148317

※申請日期：96.12.17

※IPC 分類：A61K 5/04 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

放射性鹵素標示有機化合物之前驅物化合物的製造方法

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日本藥學物理公司

(NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.)

代表人：(中文/英文) 三上 信可

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都江東區新砂3丁目4番10號

國籍：(中文/英文) 日本(JP)

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 外山 正人(Masahito TOYAMA)

2. 林 明希男(Akio HAYASHI)

國籍：(中文/英文)

1. 2. 均為日本(JP)

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本 2006/12/27 2006-351883

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

【課題】

提供在放射性氟元素標示氨基酸化合物之製造上有效的標示前驅物的製造方法。

【解決方法】

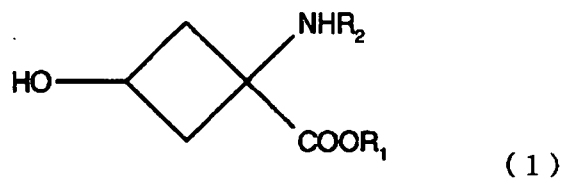
FACBC 的順-OH 體和反-OH 體的混合物中導入離去基團的反應作業中，藉由使鹼存在於反應系統內，比鹼不顯現反應性、高安定性的順離去基團附加體和鹼反應，形成水溶性化合物，生成反離去基團附加體。再藉由利用二者溶解度的差加以精製，可以選擇性地使順離去基團附加體分離。做為鹼，可以使用碳數 1~10 的直鏈或分枝鏈的一級至三級烷基胺 (alkylamine)、碳數 2~20 的含氮的複數環化合物、及碳數 2~20 的含氮的芳香族雜環化合物 (aromatic heterocyclic compound)。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (一) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

【0001】

本發明係有關於用在正子射出斷層攝影 (Positron Emission Tomography ; PET) 製劑的有效成分—放射性鹵素標示有機化合物—之製造時，可以合適使用的有機化合物的製造方法。

【先前技術】

【0002】

核子醫學檢查，係把特定放射性同位素標示化合物作為有效成分的製劑，經靜脈投與到人體內，檢測該化合物射出之放射線，從該放射線所得到的資訊加以影像化，藉此可以診斷。核子醫學檢查，對於以心臟病或癌症為首的各種疾病的診斷有效，對於疾病的特異性和敏感度很高，不僅具有這些極為優越的性質，也能夠得到關於病變部位功能的資訊，具有其他檢查方法所沒有的特點。

【0003】

還有，放射性藥品，係經由將標示前化合物（以下稱為「標示前驅物」）於必要時進行標示、精製等製劑化作業而製造出來。因此，標示前驅物，作為合成有效成分的原料，是非常重要的；以低廉價格製造大量標示前驅物的方法，對於放射性藥品開發，是必要的課題。

【0004】

最近，作為新型放射性藥品的 $[^{18}\text{F}]$ -1-氨基-3-氟環丁烷羧酸 ($[^{18}\text{F}]$ 1-amino-3-fluorocyclobutanecarboxylic acid；以下稱為「 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC」) 一直被研究開發著。 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC，被認為具有以氨基酸運送元 (amino acid transporter) 為介質進入細胞內的性質，進入蛋白質合成旺盛、高度增殖的腫瘤細胞就很多，而被人寄予厚望可作為腫瘤診斷劑的開發。

● 【0005】

$[^{18}\text{F}]$ -FACBC，已知有稱為順式和反式 (syn- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 或 anti- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC；以下稱為「順- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC」或「反- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC」) 的立體異構的不同化合物存在。立體異構物 (stereoisomer)，通常因為物理的、化學的性質不同，順- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 和反- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC，在藥品開發方面，被定義為不同的化合物。因此，在將 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC作為藥品有效成分的情形時，就必須決定實質地含有何者立體異構物的藥品組成物。

● 【0006】

另一方面，有關 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC以低廉價格製造大量標示前驅物的方法也很重要，一般來說，作為 ^{18}F 標示之放射性化合物的前驅物，依照 ^{18}F 標示位置，使用已導入三氟甲磺酸基 (triflate) 等離去基團 (leaving group) 的化合物，該化合物通常係如下方法製造。首先，合成該放射性化合物的 ^{18}F 位置用OH基取代的化合

物；然後，該 OH 基處，導入三氟甲磺酸基等離去基團；接著，因應需要，導入保護基等。有關 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 的標示前驅物，相同的合成方法也已揭示出來（專利文獻一）。

【0007】

但是，在 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 方面，於導入 ^{18}F 的階段時，發生立體翻轉。因此，例如反- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 合成時所用的標示前驅物合成時，和 ^{18}F 的位置相對的順位置上，必須合成已導入 OH 基的化合物。同樣地，在合成順- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 合成時所用的標示前驅物時，必須合成反位置上已導入 OH 基的化合物。

【0008】

以下，為了方便，各化合物如下所記的簡略方式表示。因應需要，表示立體異構性的順、反單字附加的同時，未附加的情形時，係表示混合物。

保護體： FACBC 的氨基和羧基已保護的化合物

OH 體：保護體的 ^{18}F 導入的位置上已導入 OH 基的化合物

離去基團附加體：OH 體的 OH 基上已導入離去基團的化合物

【0009】

國際公開第 97 / 017092 號說明小冊上，已揭示作為 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 的標示前驅物的 1-特-丁基氨基甲酸酯-3-三氟甲烷磺氧代-環丁烷-1-羧酸甲基酯 (1-t-butyl carbamate-3-trifluoromethane sulfone oxy-cyclobutane-1-carboxylic

acid methyl ester) 的合成方法 (專利文獻一)。

【0010】

國際公開第 04 / 056725 號說明小冊上，已揭示作為反
 -[¹⁸F]-FACBC 的標示前驅物的順-1-特-丁氧基羰基氨基
 -3-[1, 2, 3, 4-四氟-2-(1, 1, 2, 2-四氟-2-碘乙氧基)乙烷磺醯氧
 代]-環丁烷羧酸甲基酯

(syn-1-butoxycarbonylamino-3-[1, 2, 3, 4-tetrafluoro-2-(1,
 1, 2, 2-tetrafluoro -2-iodoethoxy)
 ethanesulfonyloxy]-cyclobutane carboxylic acid methyl
 ester) 的合成方法。這是如同前述，係在順-OH 體合成後，合成
 順-離去基團附加體的方法。

【0011】

【專利文獻一】

國際公開第 97 / 017092 號說明小冊

【專利文獻二】

國際公開第 04 / 056725 號說明小冊

【發明內容】

【發明所欲解決之問題】

【0012】

如同前述，國際公開第 97 / 017092 號說明小冊上，已揭示
 [¹⁸F]-FACBC 的標示前驅物的合成方法。但是，於此公報中，各步

驟的立體異構物的區別並未說明。

【0013】

國際公開第 04 / 056725 號說明小冊上，已揭示 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 的標示前驅物的順-1-特-丁氧基羰基氨基-3-[1, 2, 3, 4-四氟-2-(1, 1, 2, 2-四氟-2-碘乙氧基)乙烷磺醯氧代]-環丁烷羧酸甲基酯的合成方法，但是，一直到反-OH 體的合成為止的各步驟中，進行立體異構物的精製，是相當煩雜的。

【0014】

本發明有鑑於前述事項，以提供作為反- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 的標示前驅物的順-離去基團附加體的簡易製造方法為目的。

【本發明解決問題所採的方法】

【0015】

本發明團隊反覆專心研究的結果，發現順-離去基團附加體和反-離去基團附加體因為鹼而有反應性的差別。在導入離去基團的階段，將特定的鹼加入反應系統中，非水溶性的順-離去基團附加體，對於鹼未顯示反應性、係屬安定。另一方面，反-離去基團附加體，容易與鹼發生反應，成為水溶性的化合物。藉由選擇利用這些離去基團附加體的溶解性的差異的精製法，例如，即使是順-離去基團附加體和反-離去基團附加體的混合物，在離去基團導入的階段，藉由加入特定的鹼使其反應，就可以不必用複雜的精製

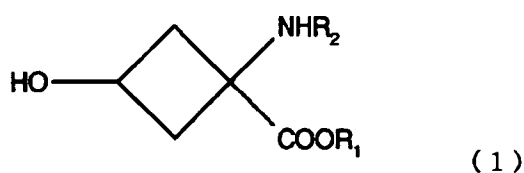
程序而可選擇性的得到順-離去基團附加體。

【0016】

本發明相關之反- $[^{18}\text{F}]$ -FACBC 的前驅物製造方法，下列化學式 (1)：

【0017】

【化學 3】



【0018】

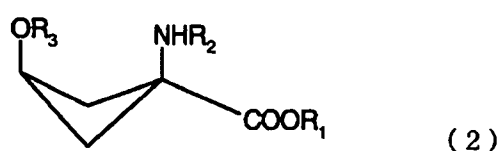
所表之化合物，及

在含有與化學式 (1) 所表化合物之 OH 基反應成為離去基團 (leaving group) 的化合物、和鹼的溶液中，給予反應條件的反應作業，及

前述反應作業結束的前述反應溶液加以精製，得到下列化學式 (2)：

【0019】

【化學 4】



【0020】

所表化合物的真正地單一立體異構物的精製作業；

包含以上做為其特徵。

【0021】

R_1 係羧基的保護基，在羧基所用的保護基並沒有特別的限制，較合於理想的是可以使用碳數 1~5 的直鏈或分枝鏈的烷基 (alkyl)、芳香族取代基；更理想的是可以使用甲基、乙基、特-丁基、苯基。

【0022】

R_2 係表示氨基的保護基，氨基所用的保護基並沒有特別的限制，較合於理想的是可以使用碳數 2~7 的直鏈或分枝鏈的烷氧基羰基 (alkyloxy carbonyl) 取代基、碳數 3~7 的直鏈或分枝鏈的烯氧基羰基 (alkenyloxy carbonyl) 取代基、碳數 2~7 的飽和或不飽和烷基羰基 (alkyl carbonyl)、碳數 7~12 的苄氧基羰基 (benzyloxy carbonyl) 取代基、碳數 2~7 的烷基聯硫氧基羰基 (alkyl dithio oxy carbonyl) 取代基、碳數 1~6 的直鏈或分枝鏈的烷氧基醯胺 (alkyloxy amide) 取代基、碳數 2~6 的直鏈或分枝鏈的烯氧基醯胺 (alkenyloxy amide) 取代基、碳數 6~11 的苯醯胺 (benzamide) 取代基、碳數 6~11 的芳香族亞胺 (imine) 取代基、碳數 1~6 的直鏈或分枝鏈的烷基氨基 (alkyl amine) 取代基、碳數 2~6 的直鏈或分枝鏈的烯基氨基 (alkenyl

amine) 取代基、碳數 6~11 的苯基氨基 (benzyl amine) 取代基。較理想的是可以使用特-丁基羰基 (t-butyl carbonyl)、烯丙氧基羰基 (allyloxy carbonyl)、N-苄叉氨基 (N-benzylidene amine) 取代基。

【0023】

在反應作業中，與化學式 (1) 所表化合物的 OH 基反應，形成離去基團的化合物，例如，碳數 1~10 的直鏈或分枝鏈的烷基磺酸 (alkyl sulfonic acid)、碳數 1~9 的直鏈或分枝鏈的鹵烷基磺酸 (halo-alkyl sulfonic acid)、芳香族磺酸 (aromatic sulfonic acid)、及芳香族磺醯氯 (aromatic sulfonic acid chloride) 可以使用。在碳數 1~10 的直鏈或分枝鏈的烷基磺酸中，以使用甲烷磺酸 (methane sulfonic acid) 較為理想。碳數 1~9 的直鏈或分枝鏈的鹵烷基磺酸，使用三氟甲烷磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid) 較為理想。芳香族磺酸中，使用選自甲苯磺酸 (toluene sulfonic acid)、硝基苯磺酸 (nitrobenzene sulfonic acid)、苯磺酸 (benzene sulfonic acid) 的群類之化合物較為理想。芳香族磺醯氯，使用選自甲苯磺醯氯 (toluene sulfonic acid chloride)、苯磺醯氯 (benzene sulfonic acid chloride)、或硝基苯磺醯氯 (nitrobenzene sulfonic acid chloride) 較為理想。

【0024】

在反應作業中添加的鹼，可以使用選自碳數 1~10 的直鏈或分枝鏈的一級至三級烷基胺 (alkylamine)、碳數 2~20 的含氮的複數環化合物、及碳數 2~20 的含氮的芳香族雜環化合物 (aromatic heterocyclic compound) 所構成群類的一者或複數者。作為一級至三級烷基胺，較理想的是選用乙基胺 (ethylamine)、丙基胺、異丙基胺 (isopropylamine)、二甲基胺、二乙基胺、二丙基胺、二異丙基胺、三甲基胺、三乙基胺、或三丙基胺。含氮的複數環化合物，較理想的是選用吡咯烷 (pyrrolidine)、咪唑啉 (imidazoline)、吡唑啉 (pyrazolizine)、哌啶 (piperidine)、哌嗪 (piperazine)、1,4-二吡二環[2.2.2.]辛烷 (1,4-diaza bicyclo[2.2.2.]octane)、吡咯啉 (pyrroline)、氮丙啶 (aziridine)、或 1,8-二吡二環[5.4.0.]十一碳-7-烯 (1,8-diaza bicyclo[5.4.0.]undeca-7-ene)。含氮的芳香族雜環化合物，較理想的是選用吡咯 (pyrrole)、吡啶 (pyridine)、嘓啶 (pyrimidine)、吡嗪 (pyrazine)、三嗪 (triazine)、咪唑 (imidazole)、或吡唑 (pyrazole)，更理想的是使用吡啶。

【0025】

反應作業所使用的溶劑，只要能溶解化學式(1)所表化合物、與該化合物 OH 基反應形成離去基團之化合物、鹼，並且與這些化

合物沒有反應性的溶劑，就可以了，並沒有特別的限制。較理想的是使用極性溶劑，使用氯仿 (chloroform)、吡啶 (pyridine) 更為理想。

【0026】

反應作業的反應溫度，設定在較常溫為低的溫度較為理想，更理想的是 4°C 以下，最合於理想的是可以定在 0°C 附近。此際，反應溫度過高的話，因為有形成副產物 (by-product) 生成的原因之情形，必須要注意。又，反應溫度，在溶劑固化點以上的溫度即可，過低的話，因為容易使反應進行變慢，必須要注意。較合於理想的狀態是，在冰浴或冷卻溶劑等之中，一面調節溫度一面使反應進行的方法可以舉出使用。反應時間，只要能夠讓反應進行的充分時間即可，並沒有特別的限制。

【0027】

精製作業相關的精製法，利用溶解性差異的各種精製法可以採用，較理想的有藉由分液法 (liquid separation)、筒柱分離法 (column separation)、流漿法 (slurry refining) 等的精製法可以採用，更理想的是採用分液法。

【本發明之成果】

【0028】

藉由本發明，為了得到反-[¹⁸F]-FACBC，使容易地且有效率地

得到有用的標示前驅物的順-離去基團附加體，成為可能之事。

【實施方式】

【為了實施本發明之最佳態樣】

【0029】

以下，以製造順-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-[((三氟甲基)磺醯)氧代]-環丁烷-1-羧酸乙基酯

(syn-1-(N-butoxycarbonyl)amino-3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy]-cyclobutane -1-carboxylic acid ethyl ester)

的情形為例，說明本發明相關之化合物的製造方法。

【0030】

首先，5-(3-苄氧基環丁烷)海因

(5-(3-benzyloxycyclobutane)hydantoin) 溶解於飽和氫氧化鋇 (barium hydroxide) 溶液中所成之溶液經過回流 (reflux) 後，加入硫酸將溶液的酸鹼值 (pH) 調整至約 7。將此溶液過濾，藉由將濾液濃縮，析出白色結晶的 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸 (1-amino-3-benzyloxycyclobutane carboxylic acid) 《作業 1》。用於調整酸鹼值的酸，硫酸以外的酸也可以，但必須是與鋇之間形成難溶水的無基鹽的酸才可以。還有，與目前已揭示的方法不同之處，係本發明中，此作業所使用的 5-(3-苄氧基環丁烷)海因之立體異構物不需要精製，即使是順式體 / 反式體的混合物，也可以就其狀態使用。

【0031】

其次，將所得到之 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸充分乾燥、除去水分，使其溶解於乙醇後，加入鹼，然後加入亞硫醯氯 (thionyl chloride)，在室溫下攪拌後，於約 95°C 的溫度加熱回流。待反應充分進行後，藉由減壓將此溶液濃縮，得到 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸乙基酯 (1-amino-3-benzyloxycyclobutane carboxylic acid ethyl ester) 得白色結晶《作業 2》。

此處，加入反應液的鹼，只要能將反應時產生的鹽酸捕捉就可以了，較理想的是可以使用三乙基胺 (trimethylamine)。又，所用的量，相對於亞硫醯氯必須是等量以上。

亞硫醯氯的量，相對於反應原料的 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸而言，等量以上是有必要的。此時，亞硫醯氯的量較少的話，因為乙基酯化反應無法充分進行，因此不不理想。又，添加量過多的話，產生太過剩的鹽酸，而發生必須要使用更多的鹼而不不理想。理想的態樣是，亞硫醯氯的量，相對於 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸，定在 5 當量以下。

【0032】

接下來，1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸乙基酯加入到已加有少量鹼的乙醇等醇類溶劑的液體中，所形成的懸濁液一面冷卻一面攪拌後，加入二碳酸二-特-丁酯 (Di-t-butyl dicarbonate)，在室溫下使其反應《作業 3》。此處，所使用的醇類溶劑，可以使

用各種醇類溶劑，較理想的是使用乙醇。鹼的量，相對於醇類，必須要在非常少的量，但是相當少的話，由於會使反應變的很慢而不合理想。理想的狀態是醇類和鹼的比例定為 9:1 來使用。二碳酸二-特-丁酯的量，相對於 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸，必須要等量以上，較理想的是 1.5 當量。

經由此作業，可以得到 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基-環丁烷-1-羧酸乙基酯

(1-(N-(t-butoxycarbonyl)amino-3-benzyloxy-cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester)。

【0033】

將前述已合成的 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基-環丁烷-1-羧酸乙基酯，溶解於乙醇等醇類溶劑或醋酸乙酯等醋酸酯類溶劑中所成的溶液，在氫氣環境下加入披鈹木炭 (palladium charcoal) [添加量：相對於基質，10%重量比以上]，一面攪拌、在室溫下使其反應。然後將反應液用寅氏鹽 (celite) 過濾，藉由濃縮濾液及精製，得到 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-羥基-環丁烷-1-羧酸乙基酯 (1-(N-(t-butoxycarbonyl)amino-3-hydroxy-cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester) 《作業 4》。

【0034】

將得到的 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-羥基-環丁烷-1-

羧酸乙基酯溶解於二乙基醚 (diethyl ether) 等有機溶劑中，添加鹼、三氟甲烷磺酸酐 (trifluoromethane sulfonic acid anhydride)，藉由給予反應條件，合成順-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-(((三氟甲基)磺醯)氧代)-環丁烷-1-羧酸乙基酯 (syn-1-(N-butoxycarbonyl)amino-3-(((trifluoromethyl) sulfonyl) oxy]-cyclobutane -1- carboxylic acid ethyl ester) 《作業 5》。於本發明中，與至今所揭示的方法 (例如，文獻—國際公開第 04 / 056725 號說明小冊—所記載的方法) 不同，本作業中所用的 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-羥基-環丁烷-1-羧酸乙基酯的立體異構物不需要精製，可以就其順式體 / 反式體的混合物原狀來使用。

【0035】

作為鹼，可以使用的有烷基胺 (alkylamine)、含氮的複數環化合物、含氮的芳香族雜環化合物 (aromatic heterocyclic compound)。較理想的狀態是，作為溶解溶劑和鹼，使用吡啶 (pyridine)。

最後，藉由將此反應溶液精製，可以實質地得到目標產物的順-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-(((三氟甲基)磺醯)氧代)-環丁烷-1-羧酸乙基酯的單一的立體異構物。理想的精製方法，可以使用在反應溶液中，加入水、醚等有機溶劑和酸，將有機層精製的分液精製法。

【0036】

再者，本發明相關之前述以外的化合物，也可以用前述相同的作業來合成。舉例來說，環丁烷的環上3位置的碳，三氟甲磺酸 (triflate) 取代基以外的鹵烷基磺酸酯 (haloalkyl sulfonic acid eater) 取代基、烷基磺酸酯 (alkyl sulfonic acid eater) 取代基、或芳香族磺酸酯取代基，與之結合、合成化合物的情形時，在作業5中，三氟甲烷磺酸酐可以使用各種鹵素磺醯 (sulfonyl halogen) 或磺酸酐來替代，用作業5相同的訣竅進行反應即可。

【0037】

1位置的氨基，特-丁氧基羰基取代基以外的烷氧基羰基取代基、烯氧基羰基取代基、或苄氧基羰基取代基結合、合成化合物的情形時，在作業3中，二碳酸二-特-丁酯的替代物，使用各種烷基氯甲酸酯 (alkyl chloroformate)、烯基氯甲酸酯 (alkenyl chloroformate)、或苄基氯甲酸酯 (benzyl chloroformate)，能使反應進行即可。同樣地，氨基和芳香族亞胺取代基結合而成的化合物，在作業3，經由具有取代基的苯甲醛 (benzaldehyde) 和氨基反應，就可以得到。

【0038】

合成1-丙基酯體和異丙基酯體的情形時，在前述作業2中，參與反應的醇類，分別使用1-丙醇和異丙醇就可以了。

【0039】

接下來，本發明相關的新型氨基酸有機化合物的使用方法的一個實例，用來說明應用前述已合成的順-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-[((三氟甲基)磺醯)氧代]-環丁烷-1-羧酸乙基酯，合成反-[^{18}F]-FACBC 的方法。

反-[^{18}F]-FACBC 的合成，係將放射性氟元素附加於前驅物的作業、及對已附加放射性氟元素的化合物實施脫保護作業，進行二階段的作業。

● 【0040】

放射性氟元素，可以藉由已知的方法，例如以 H_2^{18}O 濃縮水為標靶，實行質子照射的方法就可以得到，此際，放射性氟元素存在於標靶的 H_2^{18}O 濃縮水中。將此含有放射性氟元素的 H_2^{18}O 濃縮水通過如陰離子交換筒柱作為沖提液，將放射性氟元素於筒柱中吸附捕集，與 H_2^{18}O 濃縮水分離。然後，用碳酸鉀溶液作為沖提液通過該筒柱，溶出放射性氟元素，加入相間移動催化劑 (phase transfer catalyst) 使其乾燥固化，藉此使放射性氟元素活化。

● 【0041】

接下來，前述乾燥固化的放射性氟元素溶解於乙腈 (acetonitrile)，加入做為前驅物化合物的順-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-[((三氟甲基)磺醯)氧代]-環丁烷-1-羧酸乙基酯，經過加熱使其反應，使放射性氟元素附加於該前驅物化合物，合成反-[^{18}F]-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-氟環丁烷-1-羧酸

乙基酯 (anti-[¹⁸F]-1-(N-(t-butoxy carbonyl)amino)-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester)。

【0042】

所得到的反-[¹⁸F]-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-氟環丁烷-1-羧酸乙基酯，藉由進行脫酯及脫保護，可以得到目標產物的反-[¹⁸F]-FACBC。脫酯及脫保護，可以應用各種方法，例如文獻—專利文獻：國際公開第 97 / 017092 說明小冊—記載的方法來進行，所添加的酸的量，只要能夠提供脫保護充份的酸性條件即可，並沒有特別的限制。

【實施例】

【0043】

利用以下所記載的實施例，更進一步詳細說明本發明，但本發明並未侷限於此處之內容。

【0044】

(實施例) 順-1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-[((三氟甲基)磺醯)氧代]-環丁烷-1-羧酸乙基酯 (syn-1-(N-butoxycarbonyl) amino -3-[((trifluoromethyl) sulfonyl) oxy] -cyclobutane-1- carboxylic acid ethyl ester) 的合成

【0045】

※海因 (Hydantoin) 的水解 (hydrolysis) 《附圖一、作業 1》

5-(3-苄氧基環丁烷)海因 (5-(3-benzyloxy cyclobutane hydantoin) 6.15 公克 (相當 25 毫莫耳) 中，加入飽和氫氧化鋇水溶液 250 毫升，在 114°C 的油浴，加熱回流 (reflux) 24 小時以上，使其反應，合成 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸

(1-amino-3- benzyloxy cyclobutane-1-carboxylic acid)。使用氯仿：甲醇=5：1 (順-海因的展延比例(Rf 值)=0.6 附近)、及氯仿：甲醇=95：1 (順-海因的展延比例(Rf 值)=0.3 附近) 的二種類作為展開溶劑，進行薄層色層分析 (TLC)，並進行反應結束的確認 (藉由紫外線和磷鉬酸(phosphomolybdic acid)的呈色來確認)。還有，反應所使用的海因的順 / 反比約為 65 / 35。

【0046】

確認反應結束後，將反應液冷卻至室溫，加入 1 莫耳 / 毫升的硫酸約 27 毫升加以中和。中和後，再在室溫攪拌 5 分鐘，濾除生成的沉澱，將濾液濃縮，得到 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸 (1-amino-3- benzyloxy cyclobutane-1-carboxylic acid) 和無機鹽的混合物，係 19.07 公克的白色固體。

【0047】

※乙基酯化 (ethylesterification) 《附圖一、作業 2》

充分乾燥除去水分的 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸 19.07 公克，溶解於乙醇 250 毫升中。於此溶液中，加入三乙基胺 9.5

毫升 (相當 75 毫莫耳), 在 -78°C 冷卻 20 分鐘, 加入亞硫醯氯 (thionyl chloride) 4.6 毫升 (相當 62.5 毫莫耳)。將反應液於 0°C 、室溫, 分別攪拌 1 小時後, 於 95°C 的油浴, 加熱回流一整夜。使用氯仿: 甲醇 = 95:1 (目標產物的展延比例 (R_f 值) = 0.6 附近) 的溶液作為展開溶劑, 進行薄層色層分析 (TLC), 並藉由紫外線和磷鉬酸 (phosphomolybdic acid) 的呈色來確認進行反應結束的確認。反應結束確認後, 將反應液壓濃縮, 得到 1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸乙基酯 (1-amino-3-benzyloxy cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester)。

【0048】

※丁氧基羰基化 [Boc 化] (t-butoxycarbonylation) 《附圖一、作業 3》

1-氨基-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸乙基酯 7.64 公克, 溶解於乙醇: 三乙胺 = 9:1 的混合液 250 毫升中。將此溶液在冰浴中冷卻 15 分鐘後, 加入二碳酸二-特-丁酯 8.6 毫升 (相當 37.5 毫莫耳), 在室溫下攪拌一整夜。用己烷: 醋酸乙酯 = 1:1 的溶液 (反應目標產物的展延比例 (R_f 值) = 0.6 附近) 作為展開溶劑, 進行薄層色層分析 (TLC), 並藉由紫外線和鉬酸 (molybdic acid) 的呈色來確認進行反應結束的確認。反應結束確認後, 將反應液壓濃縮, 得到白色結晶的殘渣。將此殘渣中, 加入冷醋酸乙酯 150 毫升和 0.5 莫耳 / 公升的冷鹽酸 150 毫升, 在冰浴下攪拌 5 分鐘, 然後在

室溫中靜置使其分離。將有機層以水 150 毫升 2 次、飽和碳酸氫鈉水溶液 150 毫升、水 150 毫升 2 次、飽和食鹽水 150 毫升 2 次的順序抽提、洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，經由減壓濃縮，回收少量的黃色油狀物。藉由一系列操作，得到淡黃色油狀物 8.82 公克。用薄層色層分析 (TLC) 進行確認後，因為殘渣中仍有反應試劑等殘留，藉由矽膠筒柱色層分析法 (silica gel column chromatography) 進行簡易精製 (己烷：醋酸乙酯=1：1)，得到白色結晶的 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸乙基酯 (1-(N-(t-butoxy carbonyl)amino)-3-benzyloxy cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester) 4.9282 公克 (相當 14 毫莫耳)。

【0049】

※脫苄基化 (debenzylation) 《附圖一、作業 4》

1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-苄氧基環丁烷-1-羧酸乙基酯 4.9282 公克 (相當 14 毫莫耳) 中加入乙醇 150 毫升後，再加入披鉍木炭 (鉍 10%) 900 毫克，取代氫，室溫下攪拌一整夜。反應後，用寅氏鹽過濾，濾除披鉍木炭，將濾液減壓濃縮，得到白色結晶的殘渣 5.74 公克。用己烷：醋酸乙酯=1：1 的溶液 (反應目標產物的展延比例(Rf 值)=0.2 附近) 作為展開溶劑，進行薄層色層分析 (TLC)，並藉由紫外線和水合茚滿三酮 (ninhydrin) 的呈色進行反應追蹤，確認反應結束。然後將殘渣用矽膠筒柱色

層分析法 (己烷：醋酸乙酯=1：1，己烷：醋酸乙酯=4：1) 進行分離精製，得到白色結晶的 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-羥基環丁烷-1-羧酸乙基酯 (1-(N-(t-butoxy carbonyl)amino)-3-hydroxy cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester) 1.61 公克 (相當 6.2 毫莫耳)。

又，所得到的 1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-羥基環丁烷-1-羧酸乙基酯，其順式體的 3 位置的碳元素所結合的順式位置 (trans position) 的質子 (proton)、和反式體的 3 位置的碳元素所結合的反式位置的質子，從二者的 $^1\text{H-NMR}$ 的積分值估算莫耳數比，順式體和反式體的比係 14/46 《附圖二》。

【0050】

※三氟甲磺酸化 (triflation) 《附圖一、作業 5》

1-(N-(特-丁氧基羰基)氨基)-3-羥基環丁烷-1-羧酸乙基酯 (1-(N-(t-butoxy carbonyl)amino)-3-hydroxy cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester) 259 毫克 (相當 1 毫莫耳，反應開始時的順式體和反式體的比係 14/46) 溶解於吡啶 (pyridine) 4 毫升中，冰浴下攪拌 20 分鐘。加入三氟甲烷磺酸酐 (trifluoromethane sulfonic acid anhydride) 0.26 毫升 (相當 1.5 毫莫耳)，就其狀態攪拌 30 分鐘。用己烷：二乙基醚=1：1 的溶液 (反應目標產物的展延比例=0.6 附近) 作為展開溶劑，進行薄層色層分析 (TLC)，並藉由水合茚滿三酮 (ninhydrin) 的

呈色進行反應追蹤，確認反應結束。用薄層色層分析時，代表順-1-(N-(丁氧基羰基)氨基)-3-(((三氟甲基)磺醯)氧代)-環丁烷-1-羧酸乙基酯的展延比例(Rf 值)確認在起點的斑點 0.4 以外(己烷：二乙基醚=1：1)。確認反應結束後，反應液中加入水 50 毫升和乙醚 50 毫升，依照 1 莫耳 / 公升的鹽酸 50 毫升 2 次、水 50 毫升 2 次、飽和食鹽水 50 毫升 2 次的順序抽提洗淨。用無水硫酸鈉乾燥後，經由減壓濃縮，得到淡黃色結晶 297.2 毫克。藉由薄層色層分析，起點的斑點消失、Rf 值=0.4 以外也確認沒有斑點(己烷：二乙基醚=1：1)。反應殘渣用矽膠筒柱色層分析法(己烷：二乙基醚=3：1)進行分離精製，得到白色結晶 222.8 毫克。利用核磁共振(NMR)進行分析，確認係順-1-(N-(丁氧基羰基)氨基)-3-(((三氟甲基)磺醯)氧代)-環丁烷-1-羧酸乙基酯
(syn-1-(N-(t-butoxycarbonyl)amino)-3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy]-cyclobutane-1-carboxylic acid ethyl ester)。

【0051】

所得到的順-1-(N-(丁氧基羰基)氨基)-3-(((三氟甲基)磺醯)氧代)-環丁烷-1-羧酸乙基酯的核磁共振測定結果(內部標準物質：四甲基硅烷[tetramethylsilane])，如下所示。

【0052】

使用的核磁共振測定儀：JNM-ECP-500(日本電子股份公司製

造)

$^1\text{H-NMR}$ (溶劑: CDCl_3 , 共振頻率: 500MHz): δ 5.41-5.35 (m, 1H), 5.32 (b, 1H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.10-3.02 (m, b, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)

【產業的可能應用】

【0053】

本發明，可以應用在正子射出斷層攝影 (PET) 製劑方面有效的放射性氟元素標示氨基酸化合物的領域，係可應用在放射性藥品的領域。

【圖式簡單說明】

【0054】

附圖一係以順式／反式-海因作為起始物質時的順--1-(N-(丁氧基羰基)氨基)-3-[(三氟甲基)磺醯)氧代]-環丁烷-1-羧酸乙基酯 (syn-1-(N-(t-butoxycarbonyl) amino)-3-[(trifluoromethyl) sulfonyl] oxy]-cyclobutane-1- carboxylic acid ethyl ester) 的合成體系圖。

附圖二係順--1-(N-(丁氧基羰基)氨基)-3-羥基環丁烷-1-羧酸乙基酯 (syn-1-(N-(t-butoxycarbonyl)

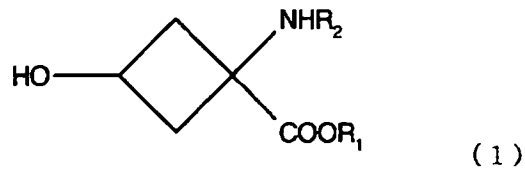
amino)-3-hydroxy-cyclobutane-1-carboxylic acid
ethyl ester) 的 $^1\text{H-NMR}$ 頻譜 (spectrum)。

十、申請專利範圍

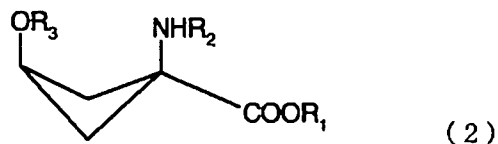
第 96148317 號申請專利範圍修正本：

1. 一種放射性氟元素標示有機化合物之前驅物化合物之製造方法，前述放射性氟元素標示有機化合物係反^[18F]-1-氨基-3-氟環丁烷羧酸 (anti^[18F] 1-amino-3-fluorocyclobutanecarboxylic acid 其包含下列化學式

(1):



[化學式 (1) 中，R₁ 係表示羧基的保護基；
R₂ 係表示氨基的保護基] 所表之化合物；及
與化學式 (1) 所表化合物之 OH 基反應成為離去基團
(leaving group) 的化合物、和鹼，含有二者的溶液中，
給予反應條件的反應作業；及
前述反應作業結束的前述反應溶液加以精製，得到下列
化學式 (2):



[化學式(2)中， R_1 係表示羧基的保護基； R_2 係表示氨基的保護基； R_3 係表示前述離去基團]所表化合物的真正地單一立體異構物的精製作業；

前述反應作業中，與化學式(1)所表化合物之OH基反應成為離去基團之化合物，係選自碳數1~10的直鏈或分枝鏈的烷基磺酸(alkyl sulfonic acid)、碳數1~9的直鏈或分枝鏈的鹵烷基磺酸(halo-alkyl sulfonic acid)、芳香族磺酸(aromatic sulfonic acid)、及芳香族磺醯氯(aromatic sulfonic acid chloride)所構成群類之一者或複數者；

反應作業中的鹼，係選自碳數1~10的直鏈或分枝鏈的一級至三級烷基胺(alkylamine)、碳數2~20的含氮的複數環化合物、及碳數2~20的含氮的芳香族雜環化合物(aromatic heterocyclic compound)所構成群類的一者或複數。

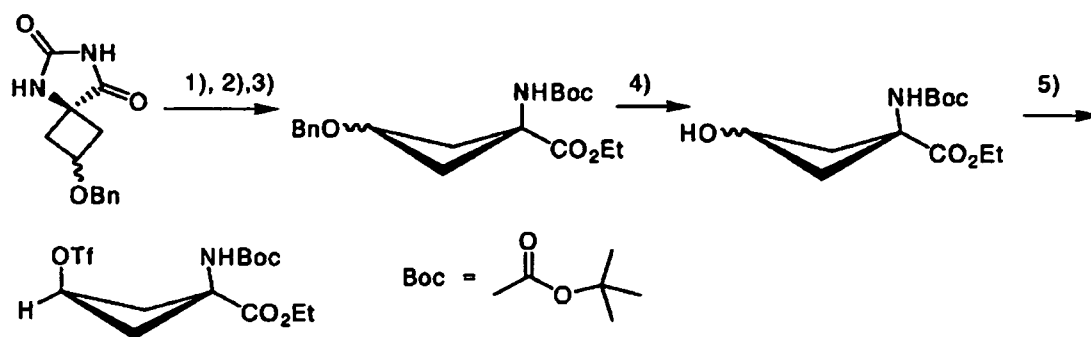
2. 如申請專利範圍第1項所稱之製造方法，其中烷基磺酸係甲基磺酸(methane sulfonic acid)。

3. 如申請專利範圍第 1 項所稱之製造方法，其中鹵烷基磺酸係三氟甲基磺酸 (trifluoromethane sulfonic acid)。
4. 如申請專利範圍第 1 項所稱之製造方法，其中芳香族磺酸係甲苯磺酸 (toluene sulfonic acid)、硝基苯磺酸 (nitrobenzene sulfonic acid)。
5. 如申請專利範圍第 1 項所稱之製造方法，其中芳香族磺醯氯係甲苯磺醯氯 (toluene sulfonic acid chloride)、苯磺醯氯 (benzene sulfonic acid chloride)、或硝基苯磺醯氯 (nitrobenzene sulfonic acid chloride)。
6. 如申請專利範圍第 1 項所稱之製造方法，其中烷基胺係乙基胺 (ethylamine)、丙基胺、異丙基胺 (isopropylamine)、二甲基胺、二乙基胺、二丙基胺、二異丙基胺、三甲基胺、三乙基胺、或三丙基胺。

7. 如申請專利範圍第 1 項所稱之製造方法，其中含氮的複數環化合物，係吡咯烷 (pyrrolidine)、咪唑啉 (imidazoline)、吡唑烷 (pyrazolizine)、哌啶 (piperidine)、哌嗪 (piperazine)、1,4-二吡二環 [2.2.2.] 辛烷 (1,4-diaza bicyclo[2.2.2.]octane)、吡咯啉 (pyrroline)、氮丙啶 (aziridine)、或 1,8-二吡二環 [5.4.0.] 十一碳-7-烯 (1,8-diaza bicyclo[5.4.0.]undeca-7-ene)。
8. 如申請專利範圍第 1 項所稱之製造方法，其中含氮的芳香族雜環化合物，係吡咯 (pyrrole)、吡啶 (pyridine)、嘧啶 (pyrimidine)、吡嗪 (pyrazine)、三嗪 (triazine)、咪唑 (imidazole)、或吡唑 (pyrazole)。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項之任一項所稱之製造方法，其中前述精製作業係分液精製法 (liquid separation refining)、筒柱分離法 (column separation)、流漿法 (slurry refining)。

十一、圖式：

【附圖一】



- 1) 飽和氫氧化鋇 ($\text{Ba}(\text{OH})_2$) 水溶液、回流、24 小時或更久；2) 亞硫酰氯 (thionyl chloride; SOCl_2)、三乙基胺 (Et_3N)、乙醇， -78°C ~ 回流，21 小時；3) 乙醇：三乙基胺 = 9：1、攪拌、二碳酸二-特-丁酯 ($(\text{BOC})_2\text{O}$)、18 小時《三階段 56%》；
- 4) 披鈹木炭、乙醇、攪拌、21 小時《44%》；
- 5) 吡啶、三氟甲烷磺酸酐、 0°C 、30 分鐘《58%》。

【附圖二】

