(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0140041
(43) 공개일자 2013년12월23일

(51) 국제특허분류(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)
(21) 출원번호 10-2013-7013586
(22) 출원일자(국제) 2011년11월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/071145
(87) 국제공개번호 WO 2012/072567
국제공개일자 2012년06월07일
(30) 우선권주장
61/417,490 2010년11월29일 미국(US)

(71) 출원인
지이 헬쓰케어 리미티드
영국 버킹엄셔어주 에이취피이7 9엔에이 리틀 챌폰트 아머샴 플레이스
(72) 발명자
베르그 탐 크리스티안
노르웨이 엔-0401 오슬로 니달렌 포스트박스 4220 니코비엔 1-2 지이 헬스케어 에이에스
닐센 안네
노르웨이 엔-0401 오슬로 니달렌 포스트박스 4220 니코비엔 1-2 지이 헬스케어 에이에스
(74) 대리인
장수길, 양영준

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **PET 전구체의 제조**

(57) 요 약

본 발명은 방사성약제 전구체, 및 특히 양전자 방출 단층촬영(PET)과 같은 생체내 영상화 절차에 사용하기 위한 방사성표지된 아미노산의 제조를 위해 전구체로서 사용되는 보호된 아미노산 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 [^{18}F]-1-아미노-3-플루오로시클로부탄카르복실산([^{18}F]FACBC) PET 시약의 전구체의 제조 방법, 및 특히 중간체 조성물로부터 생성된 염을 제거하는 상기 전구체의 후처리 공정에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

i) 하기 화학식 IIIa 화합물을 포함하는 조 반응 생성물을 제공하는 단계;

ii) 아세트산 에틸을 단계 i)의 조 반응 생성물에 첨가하여 현탁액을 제조하는 단계;

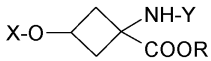
iii) 물을 단계 ii)의 현탁액에 첨가하여 수성상 및 유기상을 포함하는 2상계를 형성하고, 수성상을 폐기하는 단계;

iv) 산을 단계 iii)의 유기상에 첨가하여 산성 수성상 및 유기상을 포함하는 2상계를 형성하고, 산성 수성상을 폐기하는 단계;

v) 단계 iv)의 유기상을 물로 세척하는 단계

를 포함하는 후처리 공정을 포함하는, 하기 화학식 IIIa 화합물의 제조 방법.

<화학식 IIIa>



상기 식에서,

R은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타내고;

X는 알콜에 대한 보호기를 나타내고;

Y는 아민에 대한 보호기를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 벤질인 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 에틸인 제조 방법.

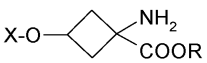
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 tert-부틸 카르바메이트(Boc)인 제조 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)에서 첨가된 아세트산 에틸의 양 대 하기 화학식 IIa 화합물을 포함하는 출발 물질의 양이 15:1 내지 25:1 부피/질량%인, 제조 방법.

<화학식 IIa>



상기 식에서, X 및 R은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)에서 첨가된 물의 양이 단계 ii)에서 첨가된 아세트산 에틸의 양의 약 절반인, 제조 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iv)에서 첨가된 산이 HCl인 제조 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iv)에서의 세척은 순수한 물, 탄산수소나트륨의 수용액, 및 염수에 의한 세척을 포함하는, 제조 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 감압 하에서의 단계 iv)로부터의 조성물의 농축 단계, 건조 단계 및 정제 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

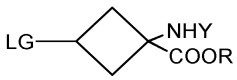
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조 반응 생성물이 화학식 IIIa 화합물의 syn-거울상이성질체와 anti-거울상이성질체의 혼합물을 포함하는, 제조 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 방법에 따른 화학식 IIIa 화합물의 제조를 포함하는, 화학식 V 화합물의 제조 방법.

<화학식 Va>



상기 식에서, Y는 제1항 또는 제4항에서 정의된 바와 같고, R은 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같고, LG는 이탈기이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 이탈기가 할로겐 치환체이거나, 또는 R^2가 플루오로술폰산 치환체 또는 방향족 술폰산 치환체인 $-OR^2$로 나타내어지는 기인, 제조 방법.

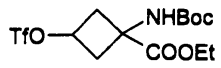
청구항 13

제12항에 있어서, 상기 이탈기가 톨루엔술폰산 치환체, 니트로벤젠술폰산 치환체, 벤젠술폰산 치환체, 트리플루오로메탄술폰산 치환체, 플루오로술폰산 치환체, 또는 퍼플루오로알킬술폰산 치환체로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 화학식 Va 화합물이 하기 화학식 V 화합물인 제조 방법.

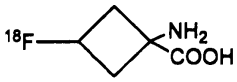
<화학식 V>



청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 방법에 따른 화학식 IIIa 화합물의 제조를 포함하는, 하기 화학식 VI 화합물의 제조 방법.

<화학식 VI>



명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 방사성약제 전구체, 및 특히 양전자 방출 단층촬영(PET)과 같은 생체내 영상화 절차에 사용하기 위한 방사성표지된 아미노산의 제조를 위해 전구체로서 사용되는 보호된 아미노산 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 [^{18}F]-1-아미노-3-플루오로시클로부탄카르복실산([^{18}F]FACBC) PET 시약의 전구체의 제조 방법, 및 특히 상기 전구체의 후처리에 관한 것이다.

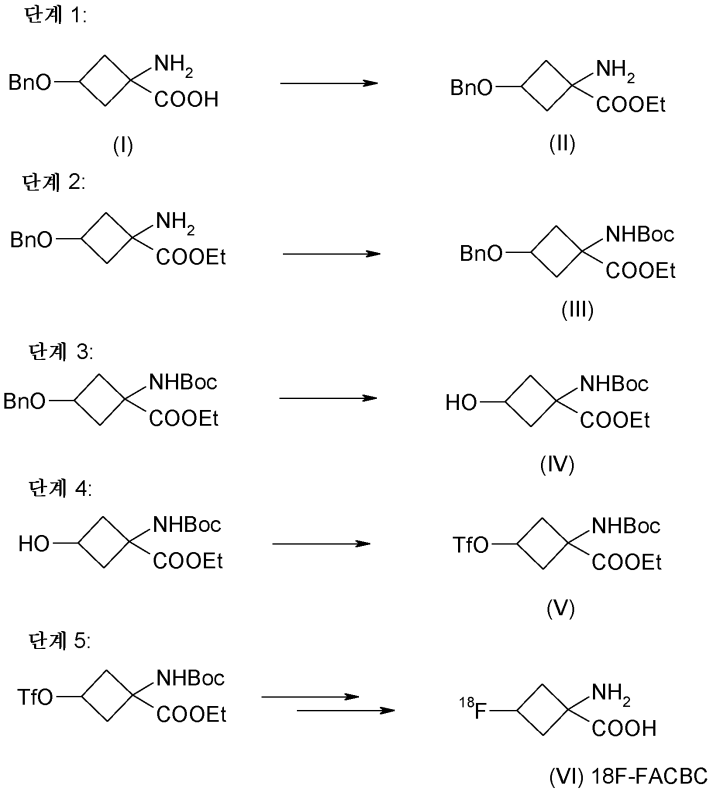
배 경 기 술

[0002] PET는 심장병 및 암을 비롯한 각종 질환의 진단에 효과적이다. 핵 의학 영상화 방법은 환자에게 적합한 방사성 동위원소("방사성약제")로 표지된 시약을 투여한 후, 시약으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 방출되는 γ-선을 검출하는 것을 포함한다. 이러한 영상화 방법은 질환에 대해 고도로 특이적이고 민감할 뿐만 아니라 병변의 작용에 대한 정보도 제공한다는 점에서 다른 생체내 영상화 방법에 비해 이점이 있다. 예를 들어, PET 방사성약제 [^{18}F]2-플루오로-2-디옥시-D-글루코스([^{18}F]FDG)는 글루코스 대사 영역에 집중하여, 특히 글루코스 대사가 증가하는 종양의 검출을 가능하게 한다. 핵 의학 검사는 투여된 방사성약제의 분포를 추적함으로써 수행되고, 이들로부터 수득된 데이터는 방사성약제의 종류에 따라 다양하다. 따라서, 상이한 방사성약제가 각종 응용, 예를 들어 종양 진단 시약, 혈류 진단 시약 및 수용체 맵핑 시약(mapping agent)용으로 개발되어 왔다.

[0003] 최근 수년 동안, [^{18}F]-1-아미노-3-플루오로시클로부탄카르복실산([^{18}F]FACBC)을 포함한 일련의 방사능 할로겐-표지된 아미노산 화합물이 신규 방사성약제로서 고려되어 왔다. [^{18}F]FACBC는 아미노산 운반체에 의해 특이적으로 흡수되는 특성을 가지고 있기 때문에, 고도의 증식성 종양에 대한 진단 시약으로서 효과적인 것으로 여겨진다.

[0004] EP1978015 (A1)는 [^{18}F]FACBC 화합물에 대한 전구체 및 소규모의 이의 제조 방법을 제공한다. 하기 반응식 1은 EP1978015에 약술된 것으로서 [^{18}F]FACBC의 제조를 위한 합성을 나타낸다.

[0005] 반응식 1



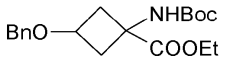
[0006]

[0007] 상기 반응식 1에서, BnO는 벤질 에테르를 나타내고, Boc는 tert-부틸 카르바메이트를 나타내고, OTf는 트리플루오로메탄술포네이트를 나타낸다.

[0008] 자동화된 합성장치 유닛에서의 [^{18}F]FACBC의 합성은 화학식 V의 전구체에서 [^{18}F]플루오라이드에 의한 트리플레이트기의 친핵성 치환에 기반한다. [^{18}F]플루오라이드는 크립토픽스(K222), 탄산칼륨, 물 및 아세토니트릴의 용액에 의해 반응 용기로 도입될 수 있다. 이어서, ^{18}F-표지된 중간체 화합물은 2가지의 탈보호 단계를 수행하게 되는데, 여기서 에틸 및 Boc 보호기를 각각 염기성 및 산성 가수분해에 의해 제거한다.

[0009] 하기 화학식 III 화합물은 1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노)-3-벤질옥시-시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르로 지칭된다.

[0010] <화학식 III>

[0011] 

[0012] 반응식 1에 따라, 상기 화합물은 히단토인의 syn 거울상이성질체로부터 다단계 합성으로 제조된다. 이러한 중간체의 후처리에서, 생성된 조성물에 아세트산 에틸 및 염산을 첨가한 후, 유기층을 추출하고, 물로 세척한다. 상기 화학식 III 화합물의 제조 과정에서 염이 생성된다. 이렇게 생성된 다량의 염은 다음 단계 이전에 제거되어야 한다. 반응식 1의 단계 1 및 2에 따른 반응이 대규모로 수행되는 경우, 예를 들어 상업적 규모로, 예컨대 최대 500 g의 화학식 III 화합물의 제조시에 상당한 문제가 관찰되었다. 조 반응물로의 HCl 및 아세트산 에틸의 첨가는 대규모로의 수행시에 에멀젼을 형성하고, 원하는 2상계(bi-phasic system)가 형성되지 않는다. 또한, 필터가 완전히 막히기 때문에 그러한 대규모의 제조시에는 여과를 이용하여 생성된 염을 제거하는 것이 불가능하였다.

[0013] 따라서, 이러한 문제점을 극복하는, 화학식 III 화합물의 대규모 제조를 위한 후처리 공정이 필요하다.

발명의 내용

[0014] 화학식 III의 조 화합물에 아세트산 에틸을 첨가하여 화학식 III 화합물뿐만 아니라 주로 무기 염을 포함하는

현탁액을 형성하는 경우, 상기 문제가 방지된다는 것이 놀랍게도 본 발명에서 밝혀졌다. 또한, 현탁액으로 물을 첨가하여 유기상 중에 생성물을 보유하고 또한 수성상 중에 나머지 염을 보유하는 2상계를 형성한다. 상기 2개의 상 분리에 의해 유기상 중의 화학식 III 화합물의 체류를 유도하는 한편, 무기 염은 수성상과 함께 폐기된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 화학식 III 화합물은 그의 친유성 특성으로 인해 수성상에서 매우 열등한 용해도를 갖기 때문에, 본 발명의 공정을 이용하여 상기 화합물을 정제하는 경우 유의한 화합물의 손실은 관찰되지 않는다.

[0016] 따라서, 제1 측면에서 본 발명은

[0017] i) 하기 화학식 IIIa 화합물을 포함하는 조 반응 생성물을 제공하는 단계;

[0018] ii) 아세트산 에틸을 단계 i)의 조 반응 생성물에 첨가하여 현탁액을 제조하는 단계;

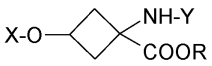
[0019] iii) 물을 단계 ii)의 현탁액에 첨가하여 수성상 및 유기상을 포함하는 2상계를 형성하고, 수성상을 폐기하는 단계;

[0020] iv) 산을 단계 iii)의 유기상에 첨가하여 산성 수성상 및 유기상을 포함하는 2상계를 형성하고, 산성 수성상을 폐기하는 단계;

[0021] v) 단계 iv)의 유기상을 물로 세척하는 단계

[0022] 를 포함하는 후처리 공정을 포함하는, 하기 화학식 IIIa 화합물의 제조를 위한 후처리 공정을 제공한다.

[0023] <화학식 IIIa>

[0024] 

[0025] 상기 식에서,

[0026] R은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타내고;

[0027] X는 알콜에 대한 보호기를 나타내고;

[0028] Y는 아민에 대한 보호기를 나타낸다.

[0029] 상기 단계들은 바람직하게는 상기 제공된 순서대로 수행된다.

[0030] 용어 "후처리 공정"이란 당업계에서의 그의 일반적인 의미를 나타내고, 화학 반응의 생성물을 단리 및 정제하는데 필요한 일련의 조작을 지칭한다. 본 발명의 경우에서, 화학 반응의 생성물은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIIa 화합물이다.

[0031] 단독으로 또는 조합되어 사용되는 용어 "알킬"이란 화학식 C_nH_{2n+1}을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 이러한 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, 및 이소프로필이 포함된다.

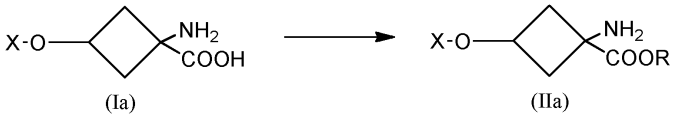
[0032] 용어 "보호기"는 당업자에게 잘 알려져 있다. 후속 화학 반응에서의 화학적 선택성을 획득하기 위하여 관능기의 화학적 개질에 의해 보호기를 분자 내로 도입한다. 보호기의 사용은 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis', Theorodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, (Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007)]에 기재되어 있다.

[0033] 용어 "알콜"이란 본원에서 기 -OH를 포함하는 치환체를 지칭한다.

[0034] 용어 "아민"이란 본원에서 R' 및 R''이 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 바람직하게는 둘 다 수소인 기 -NR'R''을 지칭한다.

[0035] 용어 "조 반응 생성물"이란 본원에서 후처리 공정 중의 임의의 단계가 수행되기 전의 화학 반응의 생성물을 지칭하고, 여기서 용어 후처리 공정이란 상기 정의된 바와 같다. 구체적으로는, 본 발명의 문맥에서 조 반응 생성물이란 화학식 Ia 화합물에 Y 및 R의 첨가가 수행되는 화학 반응(상기 반응식 1의 단계 1 및 2와 유사)의 생성물을 지칭한다. 이러한 단계들은 하기에서 단계 1a 및 2a로서 예시되어 있다.

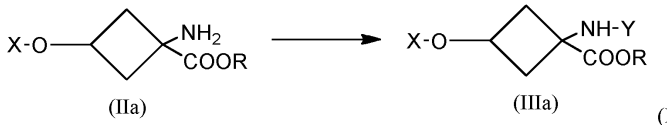
[0036] 단계 1a:



(Ia) (IIa)

[0037]

[0038] 단계 2a:



(IIa) (IIIa)

[0039] (Ia)

[0040] 상기 식에서, 각각의 경우에 X, R 및 Y는 본원의 화학식 IIIa에 대해 정의된 바와 같다.

[0041] 상기 조 반응 생성물을 "제공하는" 단계 i)은 상기 예시된 바와 같은 단계 2a를 포함하고, 이러한 단계는 실시예 1에서 특정한 화학식 III 화합물에 대해 기재되어 있다. 이러한 단계는 화학식 IIa 화합물과 아민에 대한 보호제의 반응을 포함한다. 화학식 IIIa 화합물을 포함하는 조 반응 생성물은 염을 포함한다.

[0042] 용어 "염"이란 당업자에게 잘 알려져 있고, 산과 염기의 중화반응으로부터 유도되는 이온 화합물을 지칭한다. 화학식 IIIa 화합물, 예를 들어 화학식 III 화합물의 제조 시에, 염은 공정의 시약 및 중간체로부터 생성된다. 이러한 염에는 상이한 클로라이드-함유 염, 예를 들어 티오닐 클로라이드가 포함될 수 있지만, 어떠한 특정한 시약 및 보호기를 사용하느냐에 따라 달라진다.

[0043] 용어 "현탁액"은 화학 업계에서의 그의 일반적인 의미를 나타내고, 침전을 일으킬 정도로 충분히 큰 고체 입자를 함유하는 불균일 유체이다. 본 발명의 현탁액 중의 고체 입자는 단계 ii)에서 아세트산 에틸을 첨가함으로써 생성되고, 아세트산 에틸은 염을 침전시키는 작용을 한다.

[0044] 단계 iii) 및 iv)에서 사용된 용어 "2상계"란 수성상 및 유기상을 포함하는 2-상 시스템을 지칭한다. 단계 iii)에서 사용된 용어 "수성상"이란 용매로서의 물 및 2상계 중의 수용성 성분을 포함하는 상을 지칭한다. 단계 iii) 및 iv)에서 사용된 "유기상"이란 아세트산 에틸 및 아세트산 에틸 중에 가용성인 2상계 중의 성분을 포함하는 상을 지칭한다. 단계 iv)에서 사용된 용어 "산성 수성상"이란 산 및 산에 가용성인 단계 iv)의 2상계 중의 성분을 포함하는 2상계의 상을 지칭한다.

[0045] 단계 iv)의 "산"은 무기산이고, 보호기 X 및 Y에 영향을 미치지 않도록 선택되어야 한다. 상기 산은, 바람직하게는 염산(HCl)이거나, 또는 동일한 pKa를 제공하는 다른 무기산이다.

[0046] 잔기 R은 선형 또는 분지형 알킬 쇄이고, 바람직하게는 메틸, 에틸, 1-프로필 또는 이소프로필로부터 선택된 알킬기이고, 가장 바람직하게는 에틸이다.

[0047] X 잔기는 알콜에 대한 보호기이고, 상기 보호기는 보호기가 그의 관련 에테르를 형성하도록 선택되며, 예를 들어 벤질(Bn), 메톡시메틸(MOM), 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 메틸티오메틸(MTM), 테트라히드로피라닐(THP), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시페닐, p-메톡시벤질(MPM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), 트리이소프로필실릴(TIPS), tert-부틸디메틸실릴(TBDMS), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM) 및 (페닐디메틸실릴)메톡시메틸(SMOM)이다. 수소화에 의해 제거될 수 있는 기가 바람직하고, 바람직한 실시형태에서 X는 벤질이다.

[0048] Y 잔기는 아민에 대한 보호기, 예를 들어 카르바메이트이다. 바람직하게는 Y는 tert-부틸 카르바메이트(Boc), 9-플루오로에닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 2-클로로-3-인데닐메틸 카르바메이트(Climoc), 벤즈[f]인덴-3-일메틸 카르바메이트(Bimoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(Troc), 2-클로로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트(DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(TCBOC), 벤질 카르바메이트(Cbz) 및 디페닐메틸 카르바메이트로부터 선택된다. 가장 바람직하게는 Y는 tert-부틸 카르바메이트이고, 이것은 N-tert-부톡시카르보닐을 제공한다.

[0049] 특히 바람직한 실시형태에서, R은 에틸기이고, X는 벤질이고, Y는 Boc이므로, 화학식 IIIa 화합물은 화학식 III 화합물이다.

[0050] 공정 중의 단계 ii)에서는, 아세트산 에틸을 화학식 IIIa의 조 화합물을 포함하는 조성물에 첨가한다. 첨가된 아세트산 에틸의 양 대 화학식 IIIa의 조 화합물을 제조하기 위한 반응의 출발 물질의 양은, 예를 들어 15:1 내

지 25:1, 보다 바람직하게는 18:1 내지 21:1 부피/중량%이다. 바람직한 실시형태에서, 상기 출발 물질은 화학식 IIa 화합물을 포함하는 조성물로서 정의된다. 상기 조성물은 또한 염을 포함할 수도 있다. 아세트산 에틸을 첨가하는 경우, 현탁액이 형성된다. 이 단계에서는 산을 첨가하지 않는다. EP1978015에 기재된 바와 같이 산을 이 단계에서 첨가하는 경우, 대규모로 수행되는 경우에는 에멀젼이 형성될 수 있다.

[0051] 단계 iii)에서는, 물을 단계 ii)의 현탁액에 첨가하여 염을 제거한다. 염 생성과 관련된 문제는 화학식 IIIa의 조 화합물에 물을 첨가하여 대부분의 무기 염을 수성상에 용해시켜 염을 수성상으로 이동시키고, 수성상을 폐기하는 경우에 방지된다. 화학식 IIIa 화합물은 염이 존재하지 않는 상태에서 유기상 중에 잔류할 것이고, 이 상으로 후처리 공정을 계속해서 수행할 것이다. 단계 iii)에서 첨가된 물의 양 대 화학식 IIIa의 조 화합물을 제조하기 위한 반응을 위한 출발 물질의 양은, 예를 들어 5:1 내지 15:1, 보다 바람직하게는 9:1 내지 10:1 부피/중량%이다. 가장 바람직하게는, 단계 iii)에서 첨가된 물의 양은 단계 ii)에서 첨가된 아세트산 에틸의 양의 약 절반이다.

[0052] 단계 iv)에서는, 산을 단계 iii)의 유기상에 첨가한다. 산을 첨가하는 경우, 또 다른 상 분리가 일어나고, 유기상 및 산성 수성상을 포함하는 2상계가 형성된다. 수성상은 폐기하는 반면에, 유기상은 후처리 공정을 계속해서 수행한다. 산의 역할은 목표로 하는 화학식 IIIa 화합물을 양성자화하여, 상기 화합물이 수성상으로 추출될 수 있는 음이온 타입의 화합물로서 존재하는 것을 방지하는 것이다. 산의 양은 바람직하게는 대략 단계 ii)에서 첨가된 아세트산 에틸의 양과 동일한 양이고, 농도는 예를 들어 0.2 내지 0.8 Molar, 가장 바람직하게는 0.5 Molar이다.

[0053] 단계 v)에서는, 화학식 IIIa 화합물을 포함하는 단계 iv)로부터의 유기상을 물로, 바람직하게는 다회 세척한다. 이러한 세척 단계는 순수한 물, 탄산수소나트륨의 수용액, 및 염수에 의한 세척을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이 단계는 물로 2회 세척 후, 탄산수소나트륨의 수용액으로 세척 후, 다시 물로 세척 후, 염수로 세척하는 단계를 포함한다. 물에 의한 각각의 세척은, 바람직하게는 2회 수행된다. 바람직한 실시형태에서, 이러한 세척 단계 v)는 매회 소정의 물의 양으로, 바람직하게는 물에 의한 2회 세척, 탄산수소나트륨의 수용액에 의한 세척, 다시 물에 의한 세척, 이어서 염수에 의해 세척하는 다수의 단계를 포함한다. 소정의 물의 양은 바람직하게는 모든 상기 단계들에 있어서 동일하고, 물의 양은 바람직하게는 단계 iii)에서 첨가된 물의 양과 동일한 양이다.

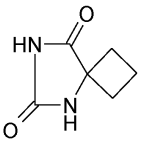
[0054] 본 발명의 후처리 공정에서, 유기상 및 수성상의 각각의 분리는 추출에 의해 수행된다.

[0055] 단계 v) 후 임의의 추가의 단계는, 예를 들어 감압 하에서 단계 v)로부터의 조성물을 농축시키고, 이것을, 예를 들어 적합한 건조제로 건조시키고, 예를 들어 실리카 겔 컬럼 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하는 것을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 화학식 III 화합물을 이러한 공정에 따라 제조한다.

[0056] 본 발명의 공정은 특히 대규모의 제조시에, 예를 들어 100 g 이상, 예를 들어 300 g, 또는 최대 500 g 또는 초과의 화학식 IIIa 화합물의 제조시에 유용하다. 소규모 제조에서는, 생성된 염을 여과에 의해 제거할 수 있지만, 규모를 증가시켰을 경우에는 필터가 막히기 때문에 여과에 의해 염을 제거하는 것이 불가능하다는 것을 경험하였다. 염을 세척제거하는 것을 포함하는 본 발명의 공정은 보다 간편하고, 보다 효율적이며, 비용 효율적이라는 것이 밝혀졌다. 또한, 규모를 증가시켰을 경우, 상기 공정은 생성된 염을 여과제거하는 것을 포함하는 공정보다 소비하는 시간이 훨씬 더 적은 것으로 밝혀졌다. 대규모의 제조에 본 발명의 공정을 이용하는 경우, 만약 가능하다면, 염을 여과제거하는 것을 포함하는 공정의 이용과 비교하여 2 내지 4일을 절약할 수 있을 것으로 예상된다. 대규모로 염을 여과제거하는 것을 포함하는 공정의 이용을 시도하는 경우, 대규모의 여과를 위해 값비싼 장비가 요구될 수 있다.

[0057] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 후처리 공정에 대한 출발 조성물, 즉 조 화합물 IIIa를 포함하는 조성물은 화합물 IIIa, 보다 특히 화학식 III 화합물의 syn-거울상이성질체와 anti-거울상이성질체의 혼합물을 포함한다. 따라서, 바람직한 실시형태에서, 반응식 1의 공정에 대한 출발 제제는 하기 화학식 0의 히단토인의 syn-거울상이성질체와 anti-거울상이성질체의 혼합물이고, 하기 화학식 0은 5-(3-벤질옥시시클로부탄)히단토인이다.

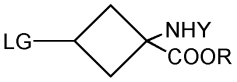
[0058] <화학식 0>

[0059] 

[0060] 본 발명의 공정을 이용하는 경우, 반응식 1에서 화합물 V로 지칭된 ^{18}F-FACBC에 대한 전구체를 제조하기 위한 공정 중 어느 단계에서도 적극적으로 거울상이성질체를 분리할 필요가 없다는 것이 밝혀졌다.

[0061] 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에서 적합하고 바람직한 것으로 정의된 공정에 따른 화학식 IIIa 화합물의 제조를 포함하는, 하기 화학식 Va 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0062] <화학식 Va>

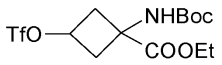
[0063] 

[0064] 상기 식에서, Y 및 R은 적합하고 바람직하게는 본원의 화학식 IIIa에 대해 정의된 바와 같고, LG는 이탈기이다.

[0065] 이탈기 LG는 바람직하게는 할로겐 치환체이거나, 또는 R^2가 플루오로술폰산 치환체 또는 방향족 술폰산 치환체인 $-OR^2$로 나타내어지는 기이다. 가장 바람직하게는 이탈기는 톨루엔술폰산 치환체, 니트로벤젠술폰산 치환체, 벤젠술폰산 치환체, 트리플루오로메탄술폰산 치환체, 플루오로술폰산 치환체, 또는 퍼플루오로알킬술폰산 치환체로부터 선택된다.

[0066] 화학식 Va 화합물은 바람직하게는 ^{18}F-FACBC에 대한 직접적인 표지화 전구체 화합물인 하기 화학식 V 화합물이다.

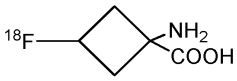
[0067] <화학식 V>

[0068] 

[0069] OTf는 트리플루오로메탄술포네이트를 나타낸다. 그리고, 화학식 IIa에서 Y는 Boc이고, R은 에틸이다.

[0070] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 본원에서 적합하고 바람직한 것으로 정의된 공정에 따른 화학식 IIIa 화합물의 제조를 포함하는, 하기 화학식 VI 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0071] <화학식 VI>

[0072] 

[0073] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.

[0074] **실시예 1: 1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노)-3-벤질옥시-시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르(화학식 III 화합물)의 합성 및 정제.**

[0075] 합성:

[0076] 1-아미노-3-벤질옥시시클로부탄-1-카르복실산 에틸 에스테르(화학식 II 화합물) (630 g, 이전 단계로부터의 염 잔류물을 포함함)를 N_2-분위기 하에서 에탄올(18500 ml) 및 트리에틸아민(2000 ml) 중에서 교반시키고, 5℃ 미만으로 냉각시켰다. 냉각시킨 용액에 tert-부틸 디카르보네이트(602 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도가 되도록 하고, 반응의 진행을 TLC 분석으로 모니터링 하면서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 완료 후, 상기 혼합물을 35℃에서 진공에서 증발 건조시켰다.

[0077] 정제:

[0078] 화학식 III 화합물 및 염을 포함하는, 상기 합성으로부터의 조 생성물에 아세트산 에틸(12000 ml)을 첨가하여 현탁액을 수득하고, 물(6000 ml)을 현탁액에 첨가하여 2상계를 형성하였다. 상을 분리하고, 수성상을 폐기하였다. 유기상을 HCl(12000 ml, 0.5 M)로 세척하고, 산성 수성상을 폐기하였다. 유기상을 물(6000 ml, x2)로 세척하고, 탄산수소나트륨 용액(6000 ml), 물(6000 ml) 및 염수(6000 ml, x2)로 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다.