(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5518337号
(P5518337)

(45)発行日　平成26年6月11日(2014.6.11)　(24)登録日　平成26年4月11日(2014.4.11)

(51)Int.Cl.		F I		
C07C 303/28	***(2006.01)***	C07C	303/28	
C07C 303/44	***(2006.01)***	C07C	303/44	
C07C 309/65	***(2006.01)***	C07C	309/65	
C07B 57/00	*(2006.01)*	C07B	57/00	380
C07B 59/00	*(2006.01)*	C07B	59/00	

請求項の数 3　(全 12 頁)

(21)出願番号　特願2008-551038(P2008-551038)
(86)(22)出願日　平成19年12月17日(2007.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/JP2007/074220
(87)国際公開番号　WO2008/078589
(87)国際公開日　平成20年7月3日(2008.7.3)
審査請求日　平成22年10月13日(2010.10.13)
(31)優先権主張番号　特願2006-351883(P2006-351883)
(32)優先日　平成18年12月27日(2006.12.27)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

前置審査

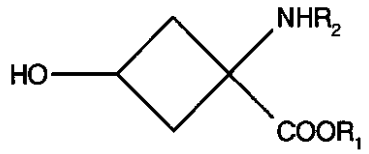
(73)特許権者　000230250
日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂３丁目４番１０号
(74)代理人　100131613
弁理士　大塚　章宏
(74)代理人　100168848
弁理士　黒崎　文枝
(72)発明者　外山　正人
日本国千葉県袖ヶ浦市北袖３－１　日本メジフィジックス株式会社内
(72)発明者　林　明希男
日本国千葉県袖ヶ浦市北袖３－１　日本メジフィジックス株式会社内

審査官　中西　聡

最終頁に続く

(54)【発明の名称】放射性ハロゲン標識有機化合物の前駆体化合物の製造方法

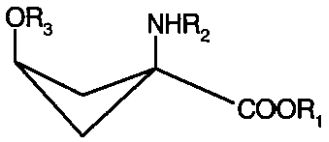
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（１）：
【化１】



（１）

（式（１）中、R_1はカルボキシル基の保護基を；
R_2はアミノ基の保護基を表す）
で表される化合物と、式（１）で表される化合物のＯＨ基と反応して脱離基となる化合物と、塩基とを含む溶液に反応条件を与える反応工程と、
前記反応工程が終了した前記反応溶液を精製して、下記式（２）：

【化２】



（２）

（式（２）中、Ｒ１はカルボキシル基の保護基を；
Ｒ２はアミノ基の保護基を；
ＯＲ３は前記脱離基を表す）
で表される化合物の実質的に単一の立体異性体を得る精製工程と、
を含み、
前記反応工程において式（１）で表される化合物のＯＨ基と反応して脱離基となる化合物が、直鎖又は分岐鎖の炭素数１から９のハロアルキルスルホン酸であり、
前記反応工程における塩基が、炭素数２から２０の窒素含有ヘテロ芳香族環化合物であり、
前記精製工程が、分液精製法によるものであることを特徴とする、前記式（２）で表される、ａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣの前駆体化合物の製造方法。
【請求項２】
ハロアルキルスルホン酸が、トリフルオロメタンスルホン酸である請求項１の製造方法。
【請求項３】
窒素含有ヘテロ芳香族環化合物が、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、イミダゾール、またはピラゾールである請求項１又は２の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、陽電子放出型断層撮像（ＰＥＴ）に用いられる製剤の有効成分である、放射性ハロゲン標識有機化合物の製造に、好適に用いることができる有機化合物の製造方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
核医学検査は、特定の放射性同位元素で標識された化合物を有効成分とする製剤（以下、「放射性医薬品」と称す）を人体に静脈内投与し、該化合物より放出された放射線を検出して、その放射線により得られた情報を画像化することにより、診断を可能とする。核医学検査は、心臓疾患や癌をはじめとする種々の疾患の診断に有効であり、疾患に対する特異度や感度が高いという優れた性質を有しているばかりでなく、病変部の機能に関する情報を得ることができるという、他の検査方法にはない特徴を有している。
【０００３】
また、放射性医薬品は、標識される前の化合物（以下、「標識前駆体」と称す）を必要時標識し、精製などの製剤化の作業を行うことにより、製造される。そのため、標識前駆体は有効成分を合成するための原料として非常に重要であり、安価で大量の標識前駆体を製造する方法は、放射性医薬品開発にとって必須課題である。
【０００４】
近年、新規な放射性医薬品として、［１８Ｆ］１－ａｍｉｎｏ－３－ｆｌｕｏｒｏｃｙｃｌｏｂｕｔｈａｎｅｃａｒｂｏｘｙｌｉｃ　ａｃｉｄ（以下、［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣと称す）が研究開発されている。［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣは、アミノ酸トランスポーターを介して細胞に取り込まれる性質を有すると考えられており、タンパク合成が盛んな増殖能の高い腫瘍細胞への取り込みが高く、腫瘍診断剤としての開発が期待されている。
【０００５】
［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣには、ｓｙｎ体とａｎｔｉ体（以下、ｓｙｎ－［１８Ｆ］－ＦＡ

ＣＢＣまたはａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣと称する）と称される、立体異性の異なる化合物が存在することが知られている。立体異性体は、通常、物理的・化学的性質を異にするため、ｓｙｎ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣとａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣは、医薬品開発上、異なる化合物として定義される。したがって、［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣを医薬品の有効成分とする場合には、実質的にいずれかの立体異性体のみを含む医薬品組成としなければならない。

【０００６】

一方、［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣについても安価で大量の標識前駆体を製造する方法が重要である。一般的に、１８Ｆで標識された放射性化合物の標識前駆体としては、１８Ｆによる標識部位に、トリフレート等の脱離基を導入した化合物が用いられ、これは通常、次のように製造される。まず、その放射性化合物の１８Ｆの位置がＯＨ基で置換された化合物を合成する。そして、そのＯＨ基に、トリフレートなどの脱離基を導入し、さらに必要に応じ保護基などを導入する。［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣの標識前駆体についても、同様の合成方法が開示されている（特許文献１）。

【０００７】

ところで、［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣにおいては、１８Ｆを導入する段階で、立体反転が起こる。そのため、例えばａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣ合成に用いる標識前駆体の合成では、１８Ｆの位置とは反対のｓｙｎの位置にＯＨ基を導入した化合物を合成しなければならない。同様に、ｓｙｎ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣ合成に用いる標識前駆体の合成では、ａｎｔｉの位置にＯＨ基を導入した化合物を合成しなければならない。

【０００８】

以下、便宜の為、各化合物を下記のように省略して表す。必要に応じ、立体異性を示すｓｙｎ、ａｎｔｉの単語を付すと共に、それらを付さない場合は混合物を表すこととする。

保護体・・・ＦＡＣＢＣのアミノ基およびカルボキシル基を保護した化合物

ＯＨ体・・・保護体の１８Ｆを導入する位置にＯＨ基を導入した化合物

脱離基付加体・・・ＯＨ体のＯＨ基に脱離基を導入した化合物

【０００９】

国際公開第９７／０１７０９２号パンフレットには、［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣの標識前駆体として、１－ｔ－ブチルカルバメート－３－トリフルオロメタンスルホンオキシ－シクロブタン－１－カルボン酸メチルエステルの合成方法が開示されている（特許文献１）。

【００１０】

国際公開第０４／０５６７２５号パンフレットには、ａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣの標識前駆体として、ｓｙｎ－１－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－［１，２，３，４－テトラフルオロ－２－（１，１，２，２－テトラフルオロ－２－ヨードエトキシ）エタンスルホニルオキシ］－シクロブタンカルボン酸メチルエステルの合成方法が開示されている。これは前述のとおり、ｓｙｎ－ＯＨ体を合成した後、ｓｙｎ脱離基付加体を合成する方法である。

【００１１】

【特許文献１】国際公開第９７／０１７０９２号パンフレット

【特許文献２】国際公開第０４／０５６７２５号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１２】

上述したとおり、国際公開第９７／０１７０９２号パンフレットには、［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣの標識前駆体の合成方法が開示されている。しかしこの公報では、各ステップにおいて立体異性体の区別がされていない。

【００１３】

国際公開第０４／０５６７２５号パンフレットには、ａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣの標識前駆体であるｓｙｎ－１－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－［１，２，３，４－テトラフルオロ－２－（１，１，２，２－テトラフルオロ－２－ヨードエトキシ）エタ

ンスルホニルオキシ］－シクロブタンカルボン酸メチルエステルの合成方法が開示されている。しかしながら、ａｎｔｉ－ＯＨ体の合成に至るまでの各ステップで、立体異性体の精製を行っている点で、煩雑である。

【００１４】

本発明は上記事情を鑑みてなされたものであり、ａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣの前駆体であるｓｙｎ脱離基付加体の簡易な製造方法の提供を目的とした。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

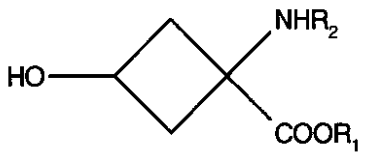
発明者らは鋭意研究を重ねた結果、ｓｙｎ脱離基付加体とａｎｔｉ脱離基付加体は、塩基による反応性に差があることを見出した。脱離基を導入する段階で特定の塩基を反応系に加えた場合、非水溶性のｓｙｎ脱離基付加体は塩基に対して反応性を示さず安定である。一方、ａｎｔｉ脱離基付加体は容易に塩基と反応し、水溶性の化合物となる。これら脱離基付加体の溶解性の差を利用した精製法を選択することにより、たとえｓｙｎ－ＯＨ体とａｎｔｉ－ＯＨ体の混合物であっても、脱離基導入の段階で特定の塩基を加えて反応させることにより、複雑な精製を要さずに選択的にｓｙｎ脱離基付加体を得ることを可能とした。

【００１６】

本発明にかかるａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣの前駆体製造方法は、下記式（１）：

【００１７】

【化３】



（１）

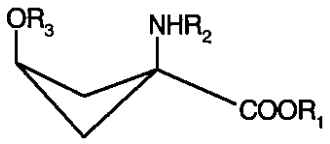
【００１８】

で表される化合物と、式（１）で表される化合物のＯＨ基と反応して脱離基となる化合物と、塩基とを含む溶液に反応条件を与える反応工程と、

前記反応工程が終了した後に前記反応溶液を精製して、下記式（２）：

【００１９】

【化４】



（２）

【００２０】

で表される化合物の実質的に単一の立体異性体を得る精製工程と、

を含むことを特徴とする。

【００２１】

Ｒ$_1$はカルボキシル基の保護基であり、カルボキシル基に用いられる保護基であれば特に限定されない。好ましくは、直鎖又は分岐鎖の炭素数１から５のアルキル基、芳香族置換基を用いることができる。より好ましくは、メチル基、エチル基、ｔ－ブチル基、フェニル基を用いることができる。

【００２２】

Ｒ$_2$はアミノ基の保護基であり、アミノ基に用いられる保護基であれば特に限定されない。好ましくは、炭素数２から７の直鎖又は分岐鎖のアルキルオキシカルボニル置換基、炭素数３から７の直鎖又は分岐鎖のアルケニルオキシカルボニル置換基、炭素数２から７の

飽和又は不飽和アルキルカルボニル基、炭素数７から１２のベンジルオキシカルボニル置換基、炭素数２から７のアルキルジチオオキシカルボニル置換基、炭素数１から６の直鎖又は分岐鎖のアルキルアミド置換基、炭素数２から６の直鎖又は分岐鎖のアルケニルアミド置換基、炭素数６から１１のベンズアミド置換基、炭素数６から１１の芳香族イミン置換基、炭素数１から６の直鎖又は分岐鎖のアルキルアミン置換基、炭素数２から６の直鎖又は分岐鎖のアルケニルアミン置換基、炭素数６から１１のベンジルアミン置換基を用いることができる。より好ましくは、ｔ－ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、Ｎ－ベンジリデンアミン置換基を用いることができる。

【００２３】

反応工程において式（１）で表される化合物のＯＨ基と反応して脱離基となる化合物としては、例えば、直鎖又は分岐鎖の炭素数１から１０のアルキルスルホン酸、直鎖又は分岐鎖の炭素数１から９のハロアルキルスルホン酸、芳香族スルホン酸、芳香族スルホン酸クロライドを用いることができる。直鎖又は分岐鎖の炭素数１から１０のハロアルキルスルホン酸としては、メタンスルホン酸を用いることが好ましい。直鎖又は分岐鎖の炭素数１から９のハロアルキルスルホン酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸を用いることが好ましい。芳香族スルホン酸としては、トルエンスルホン酸、ニトロベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸からなる群より選ばれる化合物を用いることが好ましい。芳香族スルホン酸クロライドとしては、トルエンスルホン酸クロライド、ベンゼンスルホン酸クロライド、ニトロベンゼンスルホン酸クロライドからなる群より選ばれる化合物を用いることが好ましい。

【００２４】

反応工程において添加する塩基は、直鎖又は分岐鎖の炭素数１から１０の一級から三級のアルキルアミン、炭素数２から２０の窒素含有複素環化合物、炭素数２から２０の窒素含有ヘテロ芳香族環化合物からなる群より選ばれる一つまたは複数を用いることができる。一級から三級のアルキルアミンとしては、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、またはトリプロピルアミンを選択することが好ましく、窒素含有複素環化合物としては、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２．］オクタン、ピロリン、アジリジン、または１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを選択することが好ましく、窒素含有ヘテロ芳香族環化合物としては、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、イミダゾール、またはピラゾールを用いることが好ましい。より好ましくは、ピリジンを用いることが好ましい。

【００２５】

反応工程で用いる溶媒は、化学式（１）で表される化合物、該化合物のＯＨ基と反応して脱離基となる化合物、塩基を溶解することができ、かつ、それらの化合物との反応性を有しない溶媒である限り特に限定されない。好ましくは、極性溶媒を用いることができ、クロロホルム、ピリジンを用いることがより好ましい。

【００２６】

反応工程における反応温度としては、常温より低い温度とすることが好ましく、より好ましくは４℃以下、最も好ましくは０℃付近とすることができる。このとき、反応温度が高すぎると、副生成物の生成の原因となる場合があるため、注意が必要である。また、反応温度は、溶媒の凝固点以上の温度であれば良いが、低すぎると、反応の進行が遅くなりすぎる場合があるため、注意する必要がある。好ましい態様としては、氷浴下または冷却溶媒下などにおいて、温度を調節しながら反応させる方法が挙げられる。反応時間は反応が進行するための充分な時間であるかぎり特に限定されない。

【００２７】

精製工程における精製法としては、溶解性の差を利用した種々の精製法を用いることができる。好ましくは、分液法、カラム分離法、スラリー法などによる精製法を用いることができる。より好ましくは、分液法を用いることができる。

【発明の効果】
【００２８】
本発明により、ａｎｔｉ－［１８Ｆ］－ＦＡＣＢＣを得るために有用な標識前駆体であるｓｙｎ脱離基付加体を容易かつ効率的に得ることが可能となった。
【発明を実施するための最良の形態】
【００２９】
以下、ｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを製造する場合を例にとり、本発明に係る化合物の製造方法につき説明する。
【００３０】
まず、５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントインを飽和水酸化バリウム溶液に溶解した溶液を還流後、硫酸を加えて溶液のｐＨを約７に調整する。この溶液をろ過してろ液を濃縮することにより、白色結晶として１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸を析出させる（工程１）。ｐＨ調整に用いる酸は硫酸以外の酸であってもよいが、バリウムとの間で水に難溶な無機塩を形成する酸である必要がある。なお、これまでに開示された方法とは異なり、本発明においては、この工程に用いる５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントインの立体異性体を精製する必要はなく、ｓｙｎ体／ａｎｔｉ体の混合物のままであっても用いることができる。
【００３１】
次いで得られた１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸を十分に乾燥させて水分を取り除き、エタノールに溶解させた後、塩基を加え、さらに塩化チオニルを加えて室温下攪拌後、約９５℃の温度で加熱還流する。十分に反応が進行した後、この液を減圧濃縮することにより、１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルが白色結晶として得られる（工程２）。
ここで、反応液に加える塩基は、反応時に発生する塩酸をトラップできるものであればよく、好ましくはトリエチルアミンを用いることができる。また、用いる量は、塩化チオニルに対し等量以上とする。
塩化チオニルの量は、反応原料である１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸に対して等量以上である必要がある。このとき、塩化チオニルの量が少ないと、エチルエステル化反応が十分に進行しないため、好ましくない。また、添加量が多すぎると、より過剰な塩酸が発生し、より多くの塩基を用いる必要が生じるため好ましくない。好ましい態様において、塩化チオニルの量は、１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸に対して、５当量以下とする。
【００３２】
次に、１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを、エタノール等のアルコール溶媒に少量の塩基を加えた液に加え、得られた懸濁液を冷却しながら攪拌後、二炭酸－ｔ－ブチルを加えて室温下で反応させる（工程３）。ここで、用いるアルコール溶媒としては、種々のものを用いることができ、好ましくはエタノールを用いることができる。塩基の量は、アルコールに対して十分に少ない量とする必要があるが、あまり少なすぎると、反応が遅くなってしまうため好ましくない。好ましい態様としては、アルコールと塩基の割合を９：１としたものを用いる。二炭酸－ｔ－ブチルの量は、１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸に対して等量以上である必要があり、好ましくは１．５当量とする。
この操作により、１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ベンジルオキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを得ることができる。
【００３３】
上記で合成した１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ベンジルオキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを、エタノール等のアルコール溶媒又は酢酸エチルエステル等の酢酸エステル溶媒に溶解した液に、水素雰囲気下でパラジウム－活性炭素（添加量：基質に対して１０ｗ／ｗ％以上）を加えて攪拌しながら室温下で反応さ

せる。その後反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮及び精製することにより、１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを得る（工程４）。

【００３４】

得られた１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルをジエチルエーテル等の有機溶媒に溶解させ、塩基を添加し、無水トリフルオロメタンスルホン酸を加えて、反応条件を与えることにより、ｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを合成する（工程５）。本発明においては、これまでに開示された方法（例えば、文献（国際公開第０４／０５６７２５号パンフレット）記載の方法）と異なり、この工程に用いる１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルの立体異性体を精製する必要はなく、ｓｙｎ体／ａｎｔｉ体の混合物のままであっても用いることができる。

【００３５】

塩基としては、アルキルアミン、窒素含有複素環化合物、窒素含有ヘテロ芳香族環化合物を用いることができる。好ましい態様としては、溶解溶媒及び塩基としてピリジンを用いる。

最後に、この反応溶液を精製することにより、目的物であるｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを実質的に単一の立体異性体として得ることができる。好ましい精製方法としては、反応溶液に、水、エーテル等の有機溶媒及び酸を加え、有機層を精製する分液精製法を用いることができる。

【００３６】

なお、本発明に係る上記以外の化合物についても、上記と同様の工程にて合成することができる。例えば、シクロブタン環の３位の炭素に、トリフレート置換基以外のハロアルキルスルホン酸エステル置換基、アルキルスルホン酸エステル置換基又は芳香族スルホン酸エステル置換基を結合させた化合物を合成する場合は、工程５において、無水トリフルオロメタンスルホン酸の代わりに種々のハロゲンスルホニル又はスルホン酸無水物を用い、工程５と同様の要領にて反応させればよい。

【００３７】

１位のアミノ基にｔ－ブトキシカルボニル置換基以外のアルキルオキシカルボニル置換基、アルケニルオキシカルボニル置換基又はベンジルオキシカルボニル置換基を結合させた化合物を合成する場合は、上記工程３にて、二炭酸－ｔ－ブチルの代わりに、それぞれ、種々のアルキルクロロフォルメート、アルケニルクロロフォルメート又はベンジルクロロフォルメートを用いた反応を行えばよい。同様に、芳香族イミン置換基をアミノ基と結合させた化合物は、工程３にて、置換基を有するベンズアルデヒドをアミノ基と反応させることにより得ることができる。

【００３８】

１－プロピルエステル体及びイソプロピルエステル体を合成する場合は、前記工程２において反応させるアルコールを、それぞれ、１－プロパノール及びイソプロパノールとすればよい。

【００３９】

次に、本発明に係る新規アミノ酸有機化合物の使用方法の一例として、上記で合成されたｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを用いて、ａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣを合成する方法につき説明する。

ａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣの合成は、前駆体に放射性フッ素を付加する工程、及び、放射性フッ素を付加した化合物につき脱保護を行う工程の、２段階の工程にて行われる。

【００４０】
放射性フッ素は、公知の方法、例えば$H_2{}^{18}O$濃縮水をターゲットとしてプロトン照射を行うといった方法により、得ることができる。このとき、放射性フッ素はターゲットとした$H_2{}^{18}O$濃縮水中に存在している。この放射性フッ素を含む$H_2{}^{18}O$濃縮水を、例えば陰イオン交換カラムに通液して該カラムに放射性フッ素を吸着捕集し、$H_2{}^{18}O$濃縮水と分離する。その後、該カラムに炭酸カリウム溶液を通液して放射性フッ素を溶出させ、相関移動触媒を加えて乾固させることにより、放射性フッ素を活性化させる。
【００４１】
次いで、上記乾固された放射性フッ素をアセトニトリルに溶解し、前駆体化合物であるｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを加えて加熱反応させることにより、該前駆体化合物に放射性フッ素が付加されて、ａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルが合成される。
【００４２】
得られたａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－フルオロシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルにつき、脱エステルおよび脱保護を行うことにより、目的物であるａｎｔｉ－［^{18}Ｆ］－ＦＡＣＢＣを得ることができる。脱エステルおよび脱保護は種々の方法、たとえば文献（特許文献；国際公開第９７／０１７０９２号パンフレット）記載の方法にて行うことができる。添加する酸の量は、脱保護に十分な酸性条件を与え得る量である限りにおいて特に限定されない。
【実施例】
【００４３】
以下に、実施例を記載して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこの内容に限定されるものではない。
【００４４】
（実施例）ｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルの合成
【００４５】
ヒダントインの加水分解（図１、工程１）
５－（３－ベンジルオキシシクロブタン）ヒダントイン６．１５ｇ（２５ｍｍｏｌ相当）に、飽和水酸化バリウム水溶液２５０ｍＬを加え、１１４℃の油浴にて２４時間以上加熱還流（reflux）して反応させ、１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸を合成した。クロロホルム：メタノール＝５：１（ｓｙｎ－ヒダントインのＲｆ値＝０．６付近）及びクロロホルム：メタノール＝９５：１（ｓｙｎ－ヒダントインのＲｆ値＝０．３付近）の２種類の系を展開溶媒として使用したＴＬＣ分析を行い、反応終了の確認を行った（ＵＶとリンモリブデン酸による呈色によって確認）。なお、反応に使用したヒダントインのｓｙｎ／ａｎｔｉ比は、約６５／３５であった。
【００４６】
反応終了を確認した後、反応液を室温まで冷却し、１ｍｏｌ／ｍＬ硫酸約２７ｍＬを加え中和した。中和後、さらに室温で５分攪拌し、生成した沈殿を濾去した後、濾液を濃縮し、１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸と無機塩の混合品として１９．０７ｇを白色固体として得た。
【００４７】
エチルエステル化（図１、工程２）
充分に乾燥させ水分を取り除いた１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸１９．０７ｇを、エタノール２５０ｍＬに溶解させた。この液に、トリエチルアミン９．５ｍＬ（７５ｍｍｏｌ相当）を加え、－７８℃にて２０分間冷却し、塩化チオニル４．６ｍＬ（６２．５ｍｍｏｌ相当）を加えた。反応液を、０℃で１時間、室温で１時

間それぞれ攪拌した後、９５℃の油浴にて、１晩加熱還流した。クロロホルム：メタノール＝９５：１（目的物のＲｆ値＝０．６付近）を展開溶媒として使用したＴＬＣ分析（ＵＶとリンモリブデン酸による呈色にて確認）により、反応終了の確認を行った。反応終了確認後、反応液を減圧濃縮して１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを得た。

【００４８】

Ｂｏｃ化（図１、工程３）

１－アミノ－３－ベンジルオキシシクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル７．６４ｇを、エタノール：トリエチルアミン＝９：１混液２５０ｍＬに溶解させた。この溶液を氷浴で１５分冷却した後、二炭酸ジ－ｔ－ブチル８．６ｍＬ（３７．５ｍｍｏｌ相当）を加え、室温下１晩攪拌した。ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（反応目的物のＲｆ値＝０．６付近）を展開溶媒として使用したＴＬＣ（ＵＶ及びモリブデン酸による呈色にて確認）にて、反応終了を確認した。反応終了確認後、反応液を減圧濃縮し、残渣として白色結晶を得た。この残渣に、冷酢酸エチル１５０ｍＬと０．５ｍｏｌ／Ｌの冷塩酸１５０ｍＬを加え、氷浴下で５分攪拌し、次いで室温にて静置分離した。有機層を水１５０ｍＬ×２、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液１５０ｍＬ、水１５０ｍＬ×２，飽和食塩水１５０ｍＬ×２の順で抽出・洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、黄色油状物を得た。別に、水層を酢酸エチル１５０ｍＬ×２、水１５０ｍＬ×２、飽和食塩水１５０ｍＬの順で抽出・洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより、少量の黄色油状物を回収した。一連の操作により、淡黄色油状物８．８２ｇを得た。ＴＬＣにて確認を行ったところ、残渣には反応させた試薬等が残っていたことから、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより簡易精製（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を行い、白色結晶の１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ベンジルオキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル　４．９２８２ｇ（１４ｍｍｏｌ相当）を得た。

【００４９】

脱ベンジル化（図１、工程４）

１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ベンジルオキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル４．９２８２ｇ（１４ｍｍｏｌ相当）にエタノール１５０ｍＬを加えた後、パラジウム－活性炭素（パラジウム１０％）９００ｍｇを加え、水素置換、室温下で一晩攪拌した。反応後、セライトを用いた濾過によりパラジウム－活性炭素を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣として白色結晶５．７４ｇを得た。ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（反応目的物のＲｆ値＝０．２付近）を展開溶媒として使用したＴＬＣ分析（ＵＶとニンヒドリンによる呈色にて確認）にて反応追跡を行い、反応終了を確認した。次いで残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１，ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）　により分離精製し、白色結晶として１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル１．６１ｇ（６．２ｍｍｏｌ相当）を得た。

なお、得られた１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルにつき、ｓｙｎ体の３位の炭素に結合しているトランス位のプロトンと、ａｎｔｉ体の３位の炭素に結合しているシス位のプロトンとの^{1}Ｈ－ＮＭＲの積分値からモル比を概算したところ、ｓｙｎ体とａｎｔｉ体との比は、１４／４６であった（図２）。

【００５０】

トリフレート化（図１、工程５）

１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステル２５９ｍｇ（１ｍｍｏｌ、反応開始時のｓｙｎ／ａｎｔｉの比は、１４／４６）をピリジン４ｍＬに溶解させ、氷浴下２０分間攪拌した。無水トリフルオロメタンスルホン酸０．２６ｍＬ（１．５ｍｍｏｌ相当）を加え、そのまま３０分間攪拌した。ヘキサン：ジエチルエーテル＝１：１を展開溶媒（反応目的物のＲｆ値＝０．６付近）としたＴＬＣ分析（ニンヒドリンの呈色にて確認）を用いて反応を追跡し、反応終

了を確認した。ＴＬＣでは、ｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルを表すＲｆ値＝０．４以外に原点にスポットが確認された（ヘキサン／ジエチルエーテル＝１／１）。反応終了を確認後、反応液に水５０ｍＬとエーテル５０ｍＬを加え、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸５０ｍＬ×２、水５０ｍＬ×２、飽和食塩水５０ｍＬ×２の順で抽出洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、淡黄色結晶２９７．２ｍｇを得た。ＴＬＣにより、原点のスポットは消失しＲｆ値＝０．４以外にスポットは確認されなかった（ヘキサン／ジエチルエーテル＝１／１）。反応残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製（ヘキサン：ジエチルエーテル＝３：１）することにより、白色結晶２２２．８ｍｇをえた。ＮＭＲにより分析を行ったところ、ｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルであることが確認された。

【００５１】

得られたｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルのＮＭＲ測定結果（内部標準物質：テトラメチルシラン）は、以下の通りであった。

【００５２】

使用ＮＭＲ：ＪＮＭ－ＥＣＰ－５００（日本電子株式会社製）

１Ｈ－ＮＭＲ（溶媒：ＣＤＣｌ３、共鳴周波数：５００ＭＨｚ）：δ５．４１－５．３５（ｍ，　１Ｈ），５．３２（ｂ，１Ｈ），４．２６（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７　Ｈｚ），３．１０－３．０２（ｍ，　ｂ，４Ｈ），１．４５（ｓ、９Ｈ），１．３１（ｔ，３Ｈ，　Ｊ＝７．０　Ｈｚ）

【産業上の利用可能性】

【００５３】

本発明は、ＰＥＴ製剤として有用な放射性フッ素標識アミノ酸化合物合成の分野で利用でき、放射性医薬品の分野において有用である。

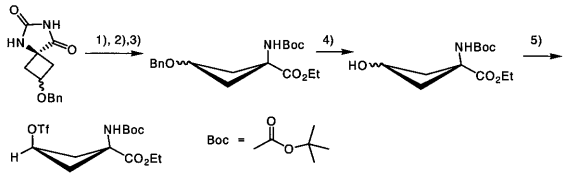
【図面の簡単な説明】

【００５４】

【図１】ｓｙｎ／ａｎｔｉ－ヒダントインを出発物質とした場合のｓｙｎ－１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－［（（トリフルオロメチル）スルフォニル）オキシ］－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルの合成スキーム

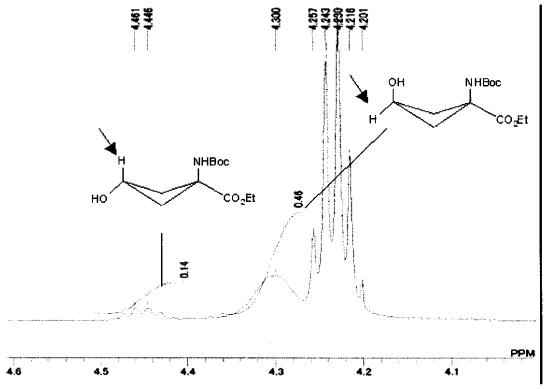
【図２】１－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヒドロキシ－シクロブタン－１－カルボン酸エチルエステルの ^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル

【図１】



1) sat. $Ba(OH)_2$aq., reflux, 24h or more; 2) $SOCl_2$, Et_3N, EtOH, −78℃~reflux, 21h; 3) EtOH: Et_3N = 9:1, rt., Boc_2O, 18h (3steps 56%); 4) palladium−activated carbon, EtOH, rt., 21h (44%); 5) pyridine, trifluoromethanesulfonyl anhydride, 0℃, 30min (58%).

【図２】



フロントページの続き

(56)参考文献 特表２０００－５００４４２（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５１０７０６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００６／１２６４１０（WO，Ａ１）
Applied Radiation and Isotopes, ２００３年, 58(6), p.657-666
Lijuan J. Wang et al, Heteroatom Chemistry, ２００２年, Vol.13 No.1, p.77-83
Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, １９９９年, 42(3), p.215-225
LAURENT MARTARELLO, J. MED. CHEM., ２００２年 4月２６日, V45, P2250-2259

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｂ３１／００－６３／０４
Ｃ０７Ｃ１／００－４０９／４４
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）