

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年8月9日 (09.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/088670 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 231/12 (2006.01) C07C 309/73 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
C07C 303/26 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/323805
- (22) 国際出願日: 2006年11月29日 (29.11.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2006-021967 2006年1月31日 (31.01.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人放射線医学総合研究所 (National Institute of Radiological Sciences) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 和年 (SUZUKI, Kazutoshi) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 張 明榮 (ZHANG, Ming-Rong) [CN/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 熊田 勝志 (KUMATA, Katsushi) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIZING RADIOACTIVE LIGAND HAVING 18F-LABELED FLUOROBENZENE RING

(54) 発明の名称: ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの合成法

(57) Abstract: A phenyl tin compound is synthesized by using a derivative having various functional groups and a bromo- or iodo-benzene ring as a labeling material of a radioactive ligand. On the other hand, a novel hydroxytosyl iodobenzene compound having an electron-donating group is obtained by oxidizing iodobenzene having one or more electron-donating groups and reacting it with tosylic acid. Then, a diphenyliodonium salt which is a labeling precursor is synthesized by reacting the resulting compound with various phenyl tin compounds. Finally, a ^{18}F -labeled ligand having various functional groups and a [^{18}F] fluorobenzene ring is synthesized by reacting the resulting diphenyliodonium salt with [^{18}F]F $^-$.

(57) 要約: 様々な官能基を持ちながら、ブロムあるいはヨードベンゼン環を有する誘導体を放射性リガンドの標識原料とし、フェニルスズ化合物を合成する。一方、一個以上の電子供与性基を有するヨードベンゼンを酸化し、トシル酸と反応させることにより、新規な電子供与性基を有するヒドロキシトシルヨードベンゼン化合物を得る。次に、この化合物を様々なフェニルスズ化合物と反応させることにより、標識前駆体であるジフェニルヨードニウム塩を合成する。最後に本ジフェニルヨードニウム塩を [^{18}F] F $^-$ との反応により、様々な官能基を持ちながら [^{18}F] フルオロベンゼン環を有する ^{18}F 標識リガンドを合成する。

WO 2007/088670 A1

明 細 書

¹⁸F標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの合成法

技術分野

[0001] 本発明は、¹⁸F標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの実用的な合成法に関する。

背景技術

[0002] 現在まで¹⁸F標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドを製造するにあたり、求電子性置換反応と求核性置換反応とが利用されている。

求電子性置換反応については、フェニルスズ誘導体が標識原料として使われている。また、フッ素試薬として、¹⁸Fフッ素ガスが利用されている。しかしながら、求電子性置換反応では標識効率及び反応収率が低いという欠点がある。また、放射性医薬品において重要なファクターとされる比放射能について、この反応によって得られる化合物の比放射能は低く、わずか数mCi/ μ molである。

そのため、これらの欠点を補うため、¹⁸Fによるベンゼン環に対する求核性置換反応がしばしば利用されている。また、求電子置換反応に比べ、求核性の反応では、反応収率が高く得られた化合物の比放射能も高いレベルが期待できる。

しかし、本反応の最も大きい特徴として、ベンゼン環に置換基の有無あるいは位置と種類によって、反応の収率のみならず、進行の有無まで影響される。すなわち、ベンゼン環のパラ、あるいはオルトの位置に電子吸引性置換基(NO₂、CN、CHO、COOMe、COOH)の存在が必要となる。また、脱離基として、NO₂、Cl、Br、I、+NMe₃などが必要となる。そのため、本反応を利用し、フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドを製造することは、基質に対する要求が大きく、一般性が欠けるといえる。

我々は¹⁸F標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドを合成するため、ジフェニルヨードニウム塩と[¹⁸F]F⁻との反応を利用することを考えた。

従来、標識前駆体であるジフェニルヨードニウム塩の合成に種々な方法が報告されている。しかしながら、どの方法も酸化剤を使用するなどの過酷な条件で合成を行わ

なければならない。そのため、様々な複雑の構造を有する放射性リガンドを想定したジフェニルヨードニウム塩の合成は、従来法では困難である。実際、現在までジフェニルヨードニウム塩と $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ との反応を利用した放射性リガンドの報告例はなく、簡単な(置換基:H、Me、Cl、OMe等) $[^{18}\text{F}]$ フルオロベンゼン誘導体の合成に止まっている。

[0003] 非特許文献1には、ヒドロキシ(トシルオキシ)ヨードベンゼンの製造法が記載されている。非特許文献2には、ジアリールヨードニウムトリフレート類の製造法が記載されている。非特許文献3には、ジアリールヨードニウムトリフレートと $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ との反応が記載されている。

[0004] 非特許文献1:G. F. Koser et al., J. Org. Chem., 42, 1476(1977)

非特許文献2:T. Kitamura et al., Synthesis, 147(1994)

非特許文献3:V. W. Pike et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 2215(1995)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

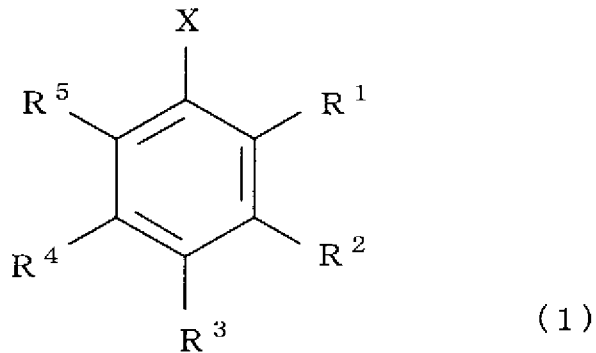
[0005] 本発明の目的は、ジフェニルヨードニウム塩に対する $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ の求核性置換反応を利用した、異なる位置に種々の置換基を有する ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンド及び放射性薬剤の実用的な合成法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 上に述べたように、一般的に ^{18}F 標識リガンドとして利用されている化合物は、激しい反応条件下では化学的に不安定で、生理あるいは薬理活性を失ってしまう場合が多い。旧来法では、標識リガンドとなる方のベンゼン環に過激な過酢酸などとの反応を行い、それにもう片方のベンゼン化合物(脱離基となる方)を反応させる方式であった。本発明の方法は、その逆で、脱離される側のベンゼン環の方にそのような過激な反応を行い、標識リガンドとなる方のベンゼン環とは穏和な条件で反応を遂行することが可能なため、比較的不安定なリガンドなどに対しても応用可能となっている。

本発明は、(A)一般式(1)

[化1]



(式中、Xは、Br又はIであり;R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、アルキル基又はヘテロ原子を含有する官能基を表すが、但し、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵がすべて水素又はアルキル基である場合を除く)

のフェニルハライド化合物を、金属マグネシウムと反応させ、グリニャール試薬とし、このグリニャール試薬を塩化スズで処理するか、又は、上記フェニルハライド化合物を、パラジウム触媒存在下、一般式(2)

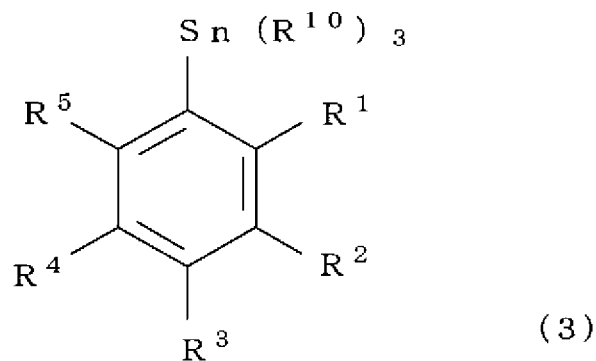
[化2]



(式中、R¹⁰はアルキル基を表す)

のトリアルキルスズと反応させて、
一般式(3)

[化3]

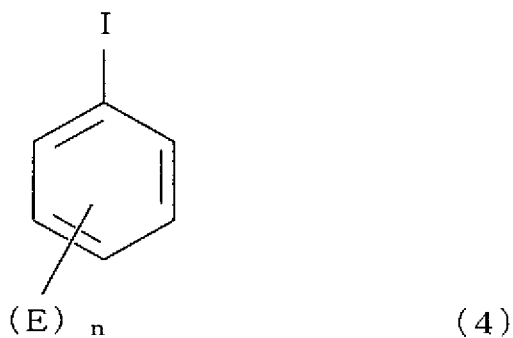


(式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^{10} は上記と同じ意味を表す)

のフェニルスズ化合物を得る工程、

(B)一般式(4)

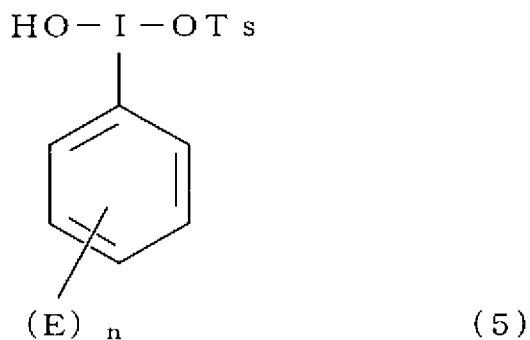
[化4]



(式中、Eは π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、nは1、2、3、4又は5である)

のヨードベンゼン化合物を酸化し、次いでトルエンスルホン酸の一水和物と反応させることにより、一般式(5)

[化5]

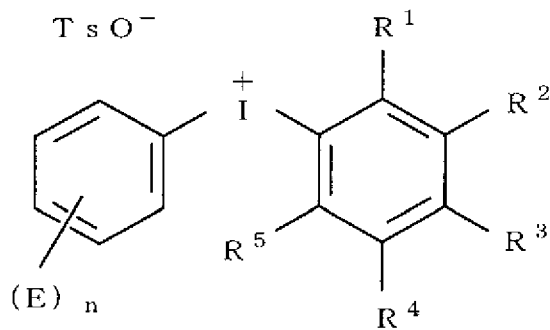


(式中、Tsはトルエンスルホニル基を表し;E及びnは上記と同じ意味を表す)

のヒドロキシチシルヨードベンゼン化合物を得る工程、

(C)一般式(5)のヒドロキシチシルヨードベンゼン化合物を一般式(3)のフェニルスズ化合物と反応させることにより、一般式(6)

[化6]



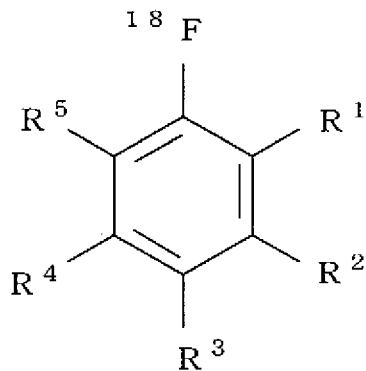
(6)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、E、n、Tsは上記と同じ意味を表す)

のジフェニルヨードニウム塩を得る工程、及び

(D) 一般式(6)のジフェニルヨードニウム塩を $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ と反応させることにより、一般式(7)

[化7]



(7)

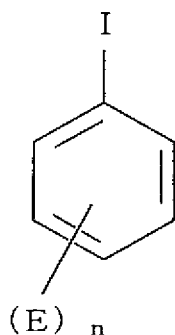
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は上記と同じ意味を表す)

の ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドを得る工程

を含む、一般式(7)の ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの合成法を提供する。

[0007] また、本発明は、一般式(4)

[化8]

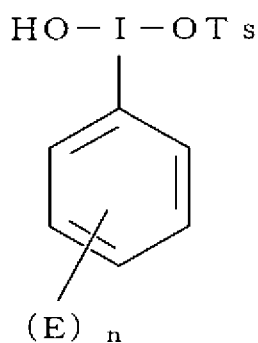


(4)

(式中、Eは π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、nは1、2、3、4又は5である)

のヨードベンゼン化合物を酸化し、次いでトルエンスルホン酸の一水和物と反応させることにより、一般式(5)

[化9]



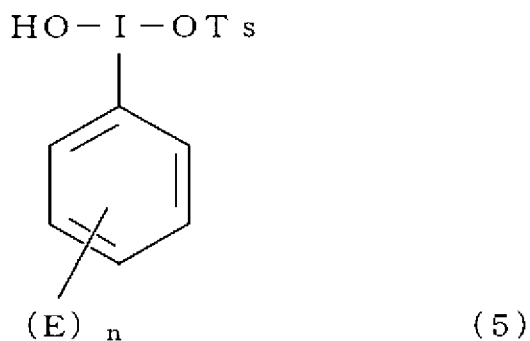
(5)

(式中、Tsはトルエンスルホニル基を表し；E及びnは上記と同じ意味を表す)

のヒドロキシトシルヨードベンゼン化合物を得る方法を提供する。

[0008] また、本発明は、一般式(5)のヒドロキシトシルヨードベンゼン化合物。

[化10]



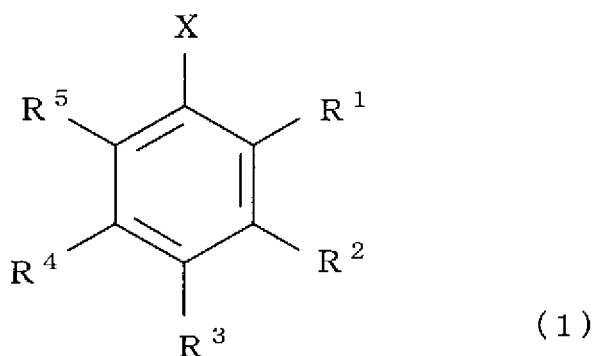
(式中、Tsはトルエンスルホニル基を表し;Eは π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、nは1、2、3、4又は5である)を提供する。

[0009] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0010] 工程A

本工程は、(A)一般式(1)

[化11]



(式中、Xは、Br又はIであり; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、アルキル基又はヘテロ原子を含有する官能基を表すが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 がすべて水素又はアルキル基である場合を除く)

のフェニルハライド化合物を、金属マグネシウムと反応させ、グリニャール試薬とし、このグリニャール試薬を塩化スズで処理するか、又は、上記フェニルハライド化合物を、パラジウム触媒存在下、一般式(2)

[化12]

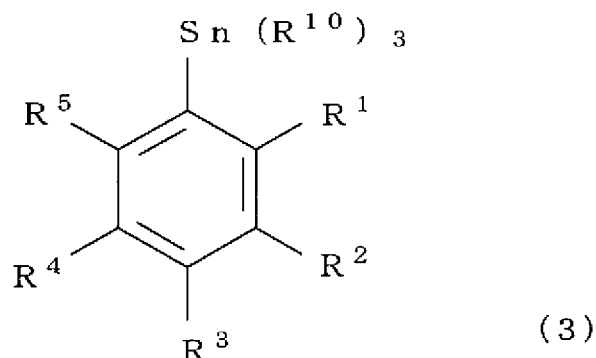


(式中、 R^{10} はアルキル基を表す)

のトリアルキルスズと反応させて、

一般式(3)

[化13]



(式中、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^{10} は上記と同じ意味を表す)

のフェニルスズ化合物を得る工程である。

[0011] X はBr又はIであり、好ましくはBrである。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、アルキル基又はヘテロ原子を含有する官能基を表すが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 がすべて水素又はアルキル基である場合を除く。

[0012] ヘテロ原子とは、有機化学において炭素、水素以外の原子をいい、一般にO、N、S及びハロゲン原子をいう。

ハロゲン原子とは、F、Cl、Br及びI原子をいう。好ましくはF及びCl原子である。

アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの C_{1-6} アルキル基をいう。

ヘテロ原子を含有する官能基とは、アミノ基、アミノアルキル基、カルボニルアルキル基、アシル基、アシルオキシ基、カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキル

カルボニルアルキル基、アリールアミノ基、アルケニルオキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロアルキル基、アリールオキシ基、アルアルコキシ基、アルアルキルチオ基、アルキレンジオキシ基、アシル基、アロイル基、アルキルスルホニル基、アルアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アンモニオ基、複素環式基、複素環式カルボニル基などをいう。

アミノアルキル基の例は、アミノ-C₁₋₆ アルキル基である。アルキルアミノアルキル基の例は、C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル基である。カルボニルアルキル基の例は、カルボニルC₁₋₆ アルキル基である。アシル基の例は、ホルミル、アセチルなどのC₁₋₄ アシル基である。アルキルカルボニル基の例は、メチルカルボニル、エチルカルボニルなどのC₁₋₆ アルキルカルボニル基である。アルキルカルボニルアルキル基の例は、C₁₋₆ アルキルカルボニルC₁₋₆ アルキル基である。アリールアミノ基の例は、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ベンジルアミノ、インダニルアミノおよびインデニルアミノ基である。アルケニルオキシ基の例は、C₂₋₆ アルケニル-O-基である。アルコキシ基の例は、C₁₋₆ アルキル-O-基である。アルキルチオ基の例は、C₁₋₆ アルキル-S-基である。ハロアルキル基の例は、ハロゲン-C₁₋₆ アルキル基である。アリールオキシ基の例は、フェノキシ、ナフチルオキシ、ベンジルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基である。アルアルコキシ基の例は、フェニル-C₁₋₄ アルキル-O-基、ナフチル-C₁₋₄ アルキル-O-基、ベンジル-C₁₋₄ アルキル-O-基、インダニル-C₁₋₄ アルキル-O-基、インデニル-C₁₋₄ アルキル-O-基である。アルアルキルチオ基の例は、フェニル-C₁₋₄ アルキル-S-基、ナフチル-C₁₋₄ アルキル-S-基、ベンジル-C₁₋₄ アルキル-S-基、インダニル-C₁₋₄ アルキル-S-基、インデニル-C₁₋₄ アルキル-S-基である。アルキレンジオキシ基の例は、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などのC₁₋₄ アルキレンジオキシ基である。アシル基の例は、ホルミル、アセチルおよびブチリル基などのC₁₋₆ アシル基である。アロイル基の例は、フェニル-CO-基、ナフチル-CO-基、ベンジル-CO-基、インダニル-CO-基、インデニル-CO-基である。アルキルスルホニル基の例は、C₁₋₆ アルキル-SO₂-基である。アルアルキルスルホニル基の例は、フェニルC

アルキル-SO₂-基、ナフチルC₁₋₆ アルキル-SO₂-基、ベンジル-C₁₋₄ アルキル-SO₂-基、インダニルC₁₋₆ アルキル-SO₂-基、インデニルC₁₋₆ アルキル-SO₂-基である。アリールスルホニル基の例は、フェニル-SO₂-基、ナフチル-SO₂-基、ベンジル-SO₂-基、インダニル-SO₂-基、インデニル-SO₂-基である。アリールスルホニルアミノ基の例は、フェニル-SO₂NH-基、ナフチル-SO₂NH-基、ベンジル-SO₂NH-基、インダニル-SO₂NH-基、インデニル-SO₂NH-基である。アルキルスルホニルアミノ基の例は、C₁₋₆ アルキル-SO₂NH-基である。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などの(C₁₋₆ アルキル)₂N-基である。アンモニオ基の例は、トリメチルアンモニオおよびトリエチルアンモニオ基などのトリアルキルアンモニオ基である。

- [0013] また、複素環式基の例は、含窒素複素環式基、たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニルおよびインダゾリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基；並びにたとえば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾピロリル、2, 3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2, 3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基である。

そして複素環式カルボニル基とは、複素環式-CO-基を意味する。

以上の基は、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基などの置換基を有してもよい。

[0014] 一般式(1)の化合物として最も好ましいのは、 R^2 が $-NR^6(C=O)R^7$ であり、 R^6 が2, 5-ジメトキシベンジル基であり、 R^7 がメチル基であり、 R^3 がフェノキシ基であり、 R^1 、 R^4 及び R^5 が水素である化合物、及び、 R^1 が $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHR})\text{COOR}$ であり、 R^3 及び R^4 が $-\text{OR}$ 又は $-\text{OCOR}$ であり、 R がたとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 及び R^5 が水素である化合物である。

[0015] 一般式(2)において、 R^{10} はアルキル基を表す。

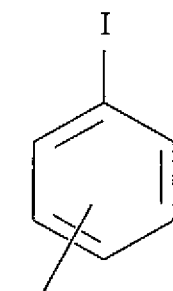
アルキル基の例は、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などである。好ましくは C_{1-6} アルキル基、より好ましくは*n*-ブチル基である。

本工程は、有機化学合成反応において一般に用いられている方法により行うことができる。

[0016] 工程B

本工程は、(B)一般式(4)

[化14]



(E) _n

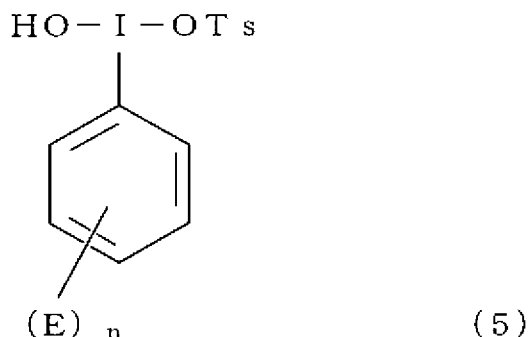
(4)

(式中、Eは π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、*n*は1、2、3、4又は5である)

のヨードベンゼン化合物を酸化し、次いでトルエンスルホン酸の一水和物と反応させ

ることにより、一般式(5)

[化15]



(式中、Tsはトルエンスルホン基を表し;E及びnは上記と同じ意味を表す)

のヒドロキシトルエン化合物を得るという工程である。

[0017] π -電子系に対して電子を供与する官能基の例は、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{R}$ (ここでRは水素又は炭素数1-6のアルキル基である)である。nは1、2、3、4又は5であり、2以上であることが好ましい。nが2以上の場合、n個のEは各々同一であつてもよく、異なつていてもよい。好ましいヒドロキシトルエン化合物の例は、n=1であり、1個のEがメキシ基であり、Iに対してベンゼン環のパラ位に置換しているもの、及び、n=2であり、2個のEがいずれもメキシ基であり、Iに対してベンゼン環のメタ位とパラ位に置換しているものである。

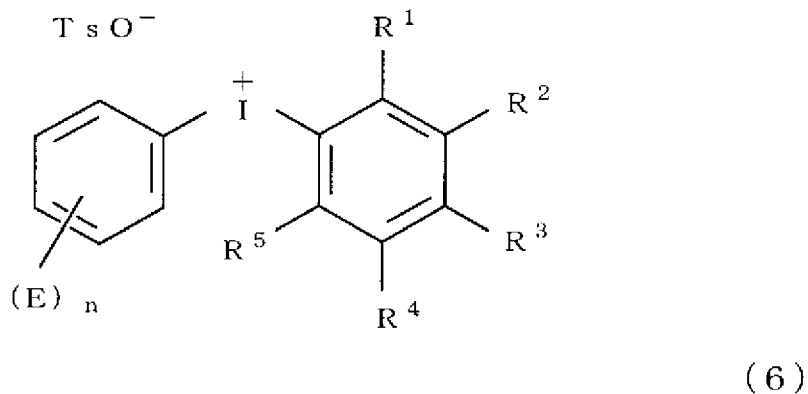
本工程は、文献(G. F. Koser et al., J. Org. Chem., 42, 1476(1977))などに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。例えば、一般式(4)のヨードベンゼン化合物を過酢酸あるいはホウ酸ナトリウム(酢酸中)にて過ヨウ素化合物とし、室温下アセトニトリル、エーテル中トシル酸の1水和物で処理する。電子供与性基を有するヒドロキシトルエンが、空气中で分解するなど、不安定な場合には、1)すべての反応を窒素雰囲気中で行う、2)化合物を単離することなく次の反応に使用する、などの手段を用いることができる。

[0018] 工程C

本工程は、(C)一般式(5)のヒドロキシトルエン化合物を一般式(3)の

フェニルスズ化合物と反応させることにより、一般式(6)

[化16]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、E、n、Tsは上記と同じ意味を表す)

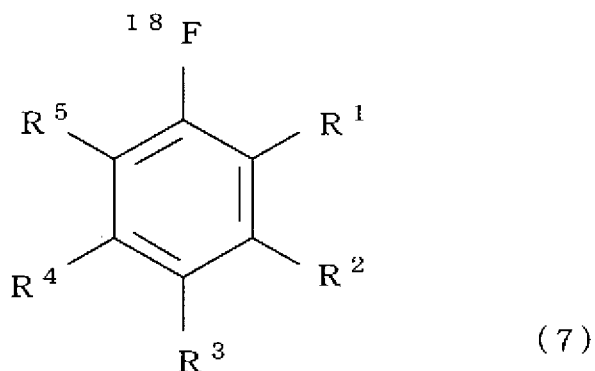
のジフェニルヨードニウム塩を得るという工程である。

[0019] 本工程は、ヒドロキシトリヨードベンゼン化合物とフェニルスズ化合物との反応に一般に採用されている方法及び条件により行うことができる。

[0020] 工程D

本工程は、(D)一般式(6)のジフェニルヨードニウム塩を $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ と反応させることにより、一般式(7)

[化17]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は上記と同じ意味を表す)

の ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドを得るという工程である。

[0021] 本工程は、文献(V. W. Pike et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 22

15(1995))などに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。

例えば、一般式(6)のジフェニルヨードニウム塩を $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ と適当な溶媒(例、THF、DMF、DMSO、HMPA、Sulfone)中0～30分間加熱すると、 $[^{18}\text{F}]\text{PhF}$ が50%程度の収率で得られる。また、マイクロウェーブ照射下DMSOを反応溶媒とすると、反応時間がわずか5分でも $[^{18}\text{F}]\text{PhF}$ の収率が80%以上に達する($n > 5$)。

このようにして得られる ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドは、有用な生理あるいは薬理活性を有し、生体機能の解明に使用できることが期待されるところである。

発明の効果

- [0022] 本発明に係る合成法を用いることにより、様々な置換基をもち、生理あるいは薬理活性を有する放射性リガンドを対応することができる。今後、 ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの製造に本標識法を利用していきたいと考えている。特に、 $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{DAA1106}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Spiperone}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Ketaserine}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Flumazenil}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Resperidone}$ などの合成に使用できる。しかも、これら一連の反応は、条件が温和で、短時間で収率が高い、という利点がある。

実施例

- [0023] 以下に、本発明の理解を更に容易にするために、例を挙げて更に詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものでないことは言うまでもない。

- [0024] 例1:[2, 5-ジメトキシベンジル)-N-(5-(^{18}F)フルオロ-2-フェノキシフェニル)アセトアミド(以下 $[^{18}\text{F}]\text{DAA1106}$)の製造

1-1)N-(2, 5-ジメトキシベンジル)-N-(5-ブロモ-2-フェノキシフェニル)アセトアミド(510mg、1.12mmol)をトルエンに溶解し、ヘキサブチルニスズ(IV)とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え4日間回流させる。トルエン除去後、反応物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=1:4にて溶出)にて精製し、N-(2, 5-ジメトキシベンジル)-N-(5-トリブチルスタニル-2-フェノキシフェニル)アセトアミド320mg(43%)を得た。

FABMS $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{FNO}_3\text{Sn}$ (m/z) 680.5($m^+ + 1$).

4-メトキシヨードベンゼンジアセテート(350mg、1mmol)を CH_3CN (5mL)中に

懸濁させ、氷冷下トシル酸－水和物(172mg、1mmol)を滴下した。

滴下し終わったら、反応液中のジアセテートが溶解し、反応液の色が無色から黄色になったら、上記スズ化合物(681mg、1mmol)の CH_3CN 溶液(1mL)を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌し、 CH_3CN を除去した。残渣をエーテルとヘキサンなどの溶媒で結晶化を行い、ジフェニルヨードニウム塩化合物を得た。ここまでの操作はすべて窒素雰囲気下で行う。

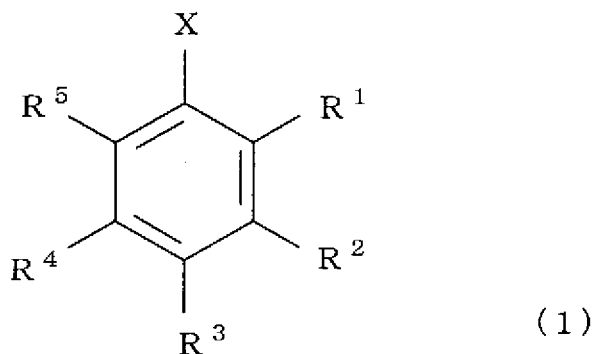
上記ジフェニルヨードニウム塩化合物(5mg)をDMSO(200ml)に溶解し、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ KF(5mCi)／クリフトフィクスを入れ、80℃20分加熱した。反応終了後、反応混合物を逆相セミ分離HPLC(YMC J'sphere ODS－H80カラム、10mmID×250mm)に注入した。移動相が $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6／4)で、流速が6mL／minで $[\text{}^{18}\text{F}]$ DAA1106のフラクションを取得した。本フラクションに対し、減圧下で溶媒を除去し、生理食塩水(1mL)に溶解し、0.22μmミリポアフィルターを通過し、 $[\text{}^{18}\text{F}]$ DAA1106(1.3mCi、比放射能:4.5Ci／μmol、放射化学純度:99%)を得ることができた。

。

請求の範囲

[1] (A)一般式(1)

[化1]



(式中、Xは、Br又はIであり;R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、アルキル基又はヘテロ原子を含有する官能基を表すが、但し、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵がすべて水素又はアルキル基である場合を除く)

のフェニルハライド化合物を、金属マグネシウムと反応させ、グリニャール試薬とし、このグリニャール試薬を塩化スズで処理するか、又は、上記フェニルハライド化合物を、パラジウム触媒存在下、一般式(2)

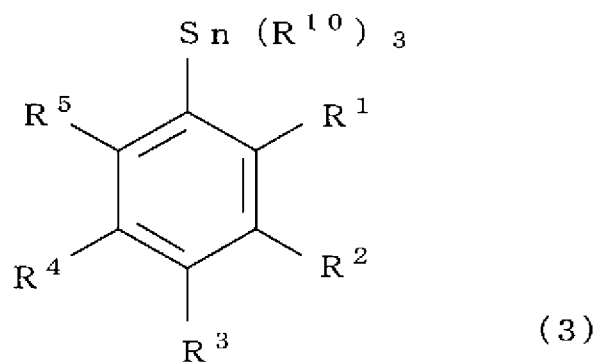
[化2]



(式中、R¹⁰はアルキル基を表す)

のトリアルキルスズと反応させて、
一般式(3)

[化3]

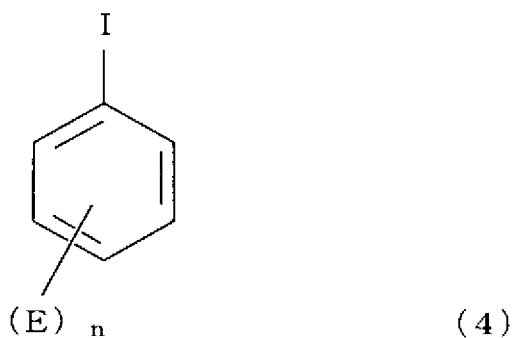


(式中、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^{10} は上記と同じ意味を表す)

のフェニルスズ化合物を得る工程、

(B) 一般式(4)

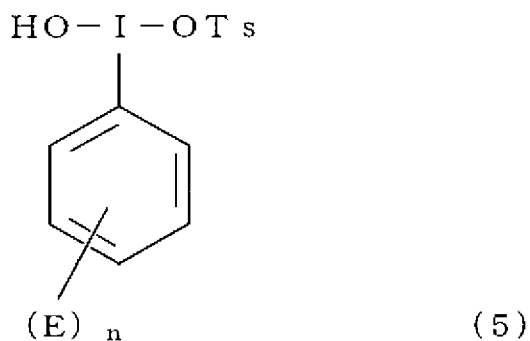
[化4]



(式中、 E は π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、 n は1、2、3、4又は5である)

のヨードベンゼン化合物を酸化し、次いでトルエンスルホン酸の一水和物と反応させることにより、一般式(5)

[化5]

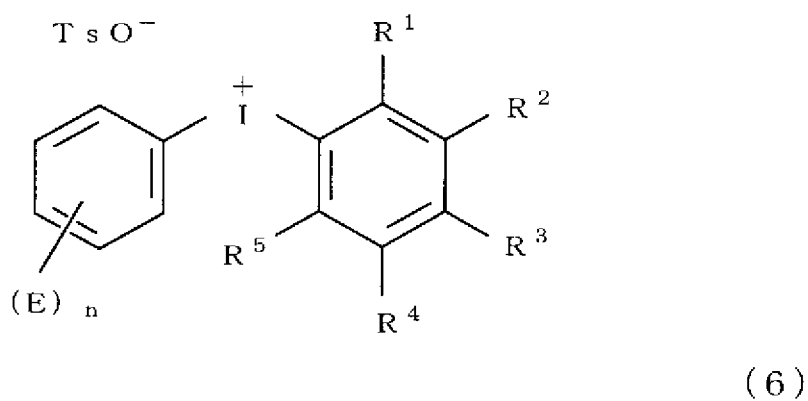


(式中、Tsはトルエンスルホン基を表し;E及びnは上記と同じ意味を表す)

のヒドロキシチルヨードベンゼン化合物を得る工程、

(C)一般式(5)のヒドロキシチルヨードベンゼン化合物を一般式(3)のフェニルスズ化合物と反応させることにより、一般式(6)

[化6]

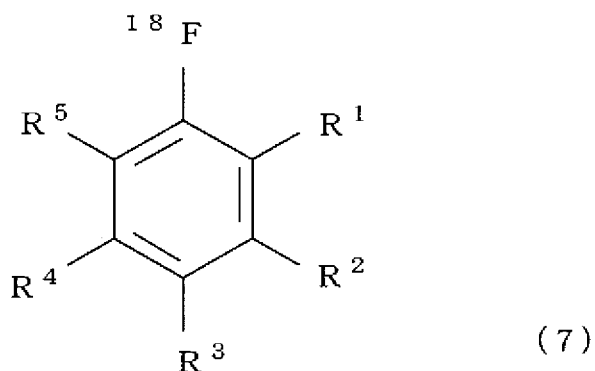


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、E、n、Tsは上記と同じ意味を表す)

のジフェニルヨードニウム塩を得る工程、及び

(D)一般式(6)のジフェニルヨードニウム塩を $^{18}\text{F}^-$ と反応させることにより、一般式(7)

[化7]



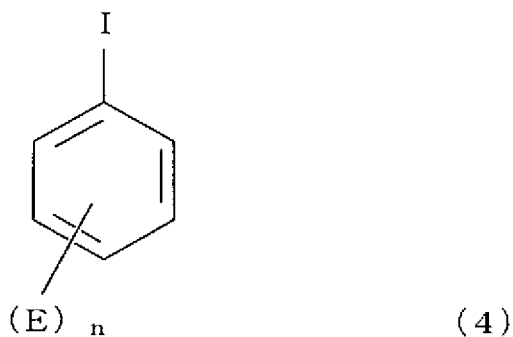
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は上記と同じ意味を表す)

の ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドを得る工程

を含む、一般式(7)の ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの合成法。

[2] 一般式(4)

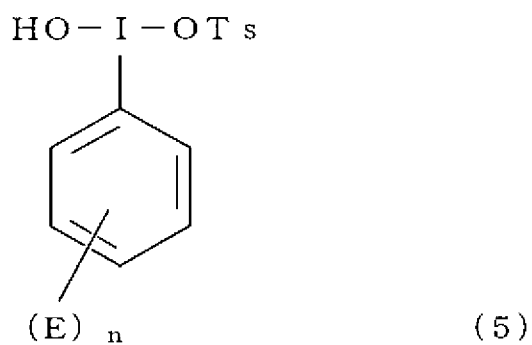
[化8]



(式中、Eは π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、nは1、2、3、4又は5である)

のヨードベンゼン化合物を酸化し、次いでトルエンスルホン酸の一水和物と反応させることにより、一般式(5)

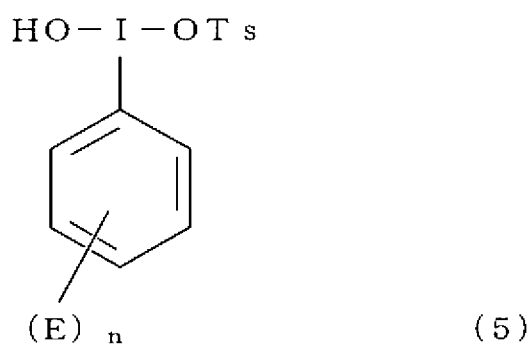
[化9]



(式中、Tsはトルエンスルホン基を表し;E及びnは上記と同じ意味を表す)
 のヒドロキシシリョードベンゼン化合物を得る方法。

[3] 一般式(5)のヒドロキシシリョードベンゼン化合物。

[化10]



(式中、Tsはトルエンスルホン基を表し;Eは π -電子系に対して電子を供与する官能基を表し、nは1、2、3、4又は5である)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/323805

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C231/12(2006.01)i, C07C233/25(2006.01)i, C07C303/26(2006.01)i,
C07C309/73(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C231/12, C07C233/25, C07C303/26, C07C309/73, C07B59/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	V. W. Pike et al., 'Facile synthesis of substituted diaryliodonium tosylates by treatment of aryltributylstannane with Koser's reagent' J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, No.3, p.245-248	1
X Y	US 5073643 A (Polyset Corporation, Round Lake, N.Y.), 17 December, 1991 (17.12.91), Full text (Family: none)	2, 3 1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2006 (19.12.06)

Date of mailing of the international search report
09 January, 2007 (09.01.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/323805

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	C. S. Carman et al., 'Regiospecific Synthesis of Aryl(2-furyl)iodonium Tosylates, a New Class of Iodonium Salts, from [Hydroxy (tosyloxy)iodo]arenes and 2-(Trimethylsilyl) furans in Organic Solvents' J. Org. Chem., 1983, Vol.48, No.15, p.2534-2539	2, 3 1
Y	JP 2004-298802 A (Council of Scientific and Industrial Research), 28 October, 2004 (28.10.04), Full text & US 2004/192542 A1	1
Y	S. Langle et al., 'General access to para-substituted styrenes' Journal of Organometallic Chemistry, 2003, Vol.671, p.113-119	1
A	F. R. Wust et al., 'Synthesis of 4-[¹⁸ F]fuluoriodobenzene and its application in sonogashira cross-coupling reactions' J. Label. Compd. Radiopharm., 2003, Vol.46, No.8, p.699-713	1-3
A	V. W. Pike et al., 'Reactions of Cyclotron-produced [¹⁸ F]Fluoride with Diaryliodonium Salts - a Novel Single-step Route to No-carrier-added [¹⁸ F]Fluoroarenes' J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, No.21, p.2215-2216	1-3
A	Meiei CHO et al., "[¹⁸ F] Fluorine no Kyu Kaku Chikan Han'no ni yori [¹⁸ F] Fluorobenzene no Jitsuyoteki na Goseiho", The 45th Annual Meeting of Japanese Society of Nuclear Medicine, 2005.09.20, p.363	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/323805

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/323805

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

In claims 1-3 of this international application, two inventions having different special technical features as described below are described.

- A method for synthesizing a radioactive ligand having a [^{18}F]-labeled fluorobenzene ring of the general formula (7) (claim 1)
- A hydroxytosyl iodobenzene compound of the general formula (5) and a synthesis method of the same (Claims 2 and 3)

Claims 1 and 2 are directed to inventions relating to synthesis methods of different compounds, respectively.

Further, a synthesis step common to claims 1 and 2 "a method for obtaining a hydroxytosyl iodobenzene compound of the general formula (5) by oxidizing an iodobenzene compound of the general formula (4) and reacting it with a monohydrate of toluenesulfonic acid" is also known to a person skilled in the art because of the following documents D1 and D2.

Accordingly, there is no technical feature common to claims 1-3, therefore, this international application does not satisfy the requirement of unity of invention.

Document D1: US 5073643 A (Polyset Corp., Round Lake, N.Y.) 17, December, 1991 (17.12.91)

D2: C. S. Carman et al.,

'Regiospecific Synthesis of Aryl (2-furyl) iodonium Tosylates, a New Class of Iodonium Salts, from [Hydroxy(tosyloxy)iodo]arenes and 2-(Trimethylsilyl)furans in Organic Solvents'

J. Org. Chem., 1983, Vol. 48, No. 15, pp. 2534-2539

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C231/12(2006.01)i, C07C233/25(2006.01)i, C07C303/26(2006.01)i, C07C309/73(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C231/12, C07C233/25, C07C303/26, C07C309/73, C07B59/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	V. W. Pike et al., 'Facile synthesis of substituted diaryliodonium tosylates by treatment of aryltributylstannane with Koser' s reagent' J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, No.3, p.245-248	1
X Y	US 5073643 A (Polyset Corporation, Round Lake, N.Y.) 1991.12.17 全文 (ファミリーなし)	2, 3 1

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 9 . 1 2 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 1 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中野 孝一

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

3 4 4 5

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2005年4月)

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

この国際出願の請求の範囲 1 - 3 には、以下に示すとおり特別な技術的特徴の異なる 2 の発明が記載されている。

- ・一般式(7)の ^{18}F 標識フルオロベンゼン環を有する放射性リガンドの合成法（請求の範囲 1）
- ・一般式(5)のヒドロキシトルエン化合物及びその合成法（請求の範囲 2, 3）

請求の範囲 1 と請求の範囲 2 は、それぞれ異なる化合物の合成法についての発明である。

また、請求の範囲 1 と請求の範囲 2 で共通する合成工程である「一般式(4)のヨードベンゼン化合物を酸化し、次いでトルエンスルホン酸の一水和物と反応させ、一般式(5)のヒドロキシトルエン化合物を得る方法」も、下記文献 D 1, D 2 により当業者に公知である。

したがって、請求の範囲 1 - 3 全体に共通する技術的特徴は存在しないから、この国際出願は発明の単一性の要件を満たしていない。

文献 D 1 : US 5073643 A (Polyset Corporation, Round Lake, N.Y.) 1991.12.17

D 2 : C. S. Carman et al.,

‘Regiospecific Synthesis of Aryl(2-furyl)iodonium Tosylates, a New Class of Iodonium Salts, from [Hydroxy(tosyloxy)iodo]arenes and 2-(Trimethylsilyl)furans in Organic Solvents’

J. Org. Chem., 1983, Vol.48, No.15, p.2534-2539