

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4550141号  
(P4550141)

(45) 発行日 平成22年9月22日(2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月16日(2010.7.16)

|                       |                  |                |
|-----------------------|------------------|----------------|
| (51) Int.Cl.          |                  | F I            |
| <b>C O 7 C 227/18</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 227/18 |
| <b>C O 7 C 227/20</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 227/20 |
| <b>C O 7 C 229/48</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 C 229/48 |
| <b>C O 7 B 59/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | C O 7 B 59/00  |

請求項の数 5 (全 16 頁)

|               |                              |           |                                     |
|---------------|------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2008-515492 (P2008-515492) | (73) 特許権者 | 000230250                           |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年5月7日(2007.5.7)          |           | 日本メジフィジックス株式会社                      |
| (86) 国際出願番号   | PCT/JP2007/059459            |           | 東京都江東区新砂3丁目4番10号                    |
| (87) 国際公開番号   | W02007/132689                | (74) 代理人  | 100091502                           |
| (87) 国際公開日    | 平成19年11月22日(2007.11.22)      |           | 弁理士 井出 正威                           |
| 審査請求日         | 平成21年11月4日(2009.11.4)        | (74) 代理人  | 100125933                           |
| (31) 優先権主張番号  | 特願2006-132089 (P2006-132089) |           | 弁理士 野上 晃                            |
| (32) 優先日      | 平成18年5月11日(2006.5.11)        | (72) 発明者  | 林 明希男                               |
| (33) 優先権主張国   | 日本国(JP)                      |           | 日本国千葉県袖ヶ浦市北袖3-1 日本メ<br>ジフィジックス株式会社内 |
| 早期審査対象出願      |                              | (72) 発明者  | 黒崎 文枝                               |
|               |                              |           | 日本国千葉県袖ヶ浦市北袖3-1 日本メ<br>ジフィジックス株式会社内 |

最終頁に続く

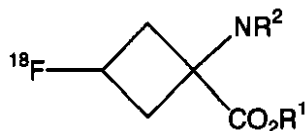
(54) 【発明の名称】 放射性フッ素標識有機化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)：

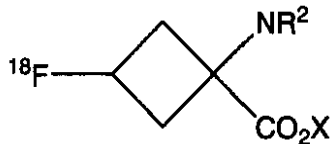
【化1】



(1)

(式中、R<sup>1</sup>は、直鎖若しくは分岐鎖の炭素数1～10のアルキル鎖又は芳香族置換基、R<sup>2</sup>は、保護基である)で表される化合物を逆相カラムに保持して該カラムにアルカリ溶液を充填して前記化合物を脱エステル化し、次いで該カラムから該アルカリ溶液を排出することにより下記式(2)：

【化2】



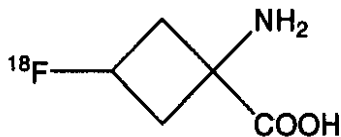
(2)

(式中、Xは脱エステル化工程で用いる前記アルカリに含まれる陽イオンであり、R<sup>2</sup>は、保護基である)

で表される化合物を得る脱エステル化工程と、

脱エステル化工程にて得られた前記化合物につきアミノ保護基の脱保護を行って下記式(3)：

【化3】



(3)

で表される化合物を得る脱保護工程と、

を含むことを特徴とする、放射性フッ素標識有機化合物の製造方法。

【請求項2】

式(2)中、Xはナトリウム又はカリウムである請求項1に記載の放射性フッ素標識有機化合物の製造方法。

【請求項3】

脱エステル化工程で用いるアルカリ溶液が、水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウム溶液である請求項2に記載の放射性フッ素標識有機化合物の製造方法。

【請求項4】

脱エステル化工程で用いるアルカリ溶液が、水酸化ナトリウム水溶液である請求項3に記載の放射性フッ素標識有機化合物の製造方法。

【請求項5】

脱エステル化工程にて用いる逆相カラムにおける充填剤が、炭素数1～18のアルキル鎖がケイ素を介して担体と結合した構造を有するものである、請求項1乃至4の何れか1項に記載の放射性フッ素標識有機化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射性フッ素標識有機化合物の製造方法に関する。より詳しくは、陽電子放出型断層撮像にて腫瘍を検出するために有用な、放射性フッ素標識有機化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

陽電子放出型断層撮像(Positron Emission Tomography)(以下、PETと称す)及び単光子放出型断層撮像(Single Photon Emission Computed Tomography)(以下、SPECTと称す)に代表される核医学検査は、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る。これらの方法は、特定の放射性同位元素でラベルされた薬剤(以下、「放射性医薬品」と称す)を投与し、該薬剤より直接的または間接的に放出された線を検出する方法である。核医学検査は、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。

10

20

30

40

50

## 【0003】

例えば、PET検査に用いられる放射性医薬品の一つである、 $[^{18}\text{F}]$  2 - フルオロ - 2 - デオキシ - D - グルコース (以下、 $[^{18}\text{F}]$  - FDG と称す) は、糖代謝の盛んな部位に集積する性質があるため、糖代謝が盛んな腫瘍を特異的に検出することが可能となる。

## 【0004】

核医学検査は、投与した放射性医薬品の分布を追跡することによりなされる方法であるため、得られる情報は、放射性医薬品の性質に応じて変化する。そのため、種々の疾患を対象とした放射性医薬品が開発されており、一部については臨床応用されている。例えば、種々の腫瘍診断剤、血流診断剤、レセプターマッピング剤等が開発されている。

10

## 【0005】

近年、新規放射性医薬品として、 $[^{18}\text{F}]$  1 - アミノ - 3 - フルオロシクロブタンカルボン酸 (以下、 $[^{18}\text{F}]$  FACBC という) を初めとする放射性ハロゲン標識された一連のアミノ酸化合物がデザインされ、臨床応用に向けて検討が行われている (特許文献 1、非特許文献 1、非特許文献 2)。 $[^{18}\text{F}]$  FACBC はアミノ酸トランスポーターに特異的に取り込まれる性質を有しているため、増殖能の高い腫瘍の診断剤として有効であると考えられている。

## 【0006】

$[^{18}\text{F}]$  FACBC の製法としては、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 - カルボン酸エステルを標識前駆体として用い、その 3 位のトリフレート基を放射性フッ素で置換し、これに溶液下にて酸性条件を与えて脱エステル基及び脱 Boc 基反応を行う方法が開示されている (特許文献 1、非特許文献 1、非特許文献 2)。

20

## 【0007】

また、 $[^{18}\text{F}]$  - FDG の製法においては、固相にて脱保護工程を行う合成法が開示されており、合成時間を短縮し、試薬数を減らし、製造装置の部品数を減らすことを可能としている (特許文献 2)。

【特許文献 1】特表 2000 - 500442 号公報

【特許文献 2】特表平 11 - 508923 号公報

【非特許文献 1】Jonathan McConathy et al, "Improved synthesis of anti-[18F]FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis.", Applied Radiation and Isotopes, (Netherlands), 2003, 58, p.657-666

30

【非特許文献 2】Timothy M. Shoup et al., "Synthesis and Evaluation of [18F]1-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic Acid to Image Brain Tumors.", The Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40, p.331-338

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

これまでに開示された  $[^{18}\text{F}]$  FACBC の製法では、製造収率が 12 ~ 24% であり (J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666)、工業的生産の見地からは、十分に高い製造収率が達成されているとはいえない。すなわち、工業的に  $[^{18}\text{F}]$  FACBC を製造するには、安定してより高収率が得られる製法ないしは製造条件を用いることが望ましい。

40

## 【0009】

$[^{18}\text{F}]$  FACBC の製造は、主たる工程として、標識前駆体に放射性フッ素を付加する放射性フッ素化工程と、放射性フッ素化工程により製造された中間体化合物につき脱エステル化及び脱保護を行う脱エステル化脱保護工程を含んでいる。発明者らは、製造収率を向上させるべく、放射性フッ素化工程の検討を行い、従来法において 24.16% であったフッ素化工程の収率を 73.79% にまで向上させ得る技術を確立した。その結果、 $[^{18}\text{F}]$  FACBC の製造収率を、54.8 ± 4.8% (N=15) にまで向上させること

50

が可能となった。しかし、発明者等による詳細な検討の結果、得られた $[^{18}\text{F}]$ FACBC水溶液中には、多数の非放射性不純物が存在していることが明らかとなった（後述の比較例参照）。医薬品においては、不純物の量は一定レベル以下におさえる必要があるため、反応終了後に一定レベル以上の不純物が存在する場合は、その不純物を後の工程にて除去する必要がある。しかし、不純物を減少させるための新たな精製工程の追加は、放射性フッ素標識後の製造工程に要する時間を長くしてしまう原因となる。放射性フッ素の半減期は約110分間と短いため、放射性フッ素標識後における工程の時間を長くすることは、放射性フッ素標識化合物を工業生産する上で好ましくない。

【0010】

本発明は上記事情に鑑みてなされたものであり、生成する非放射性不純物の量を減ずることができる、 $[^{18}\text{F}]$ FACBCの製造方法を提供することを目的とした。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明者等は検討の結果、カルボキシル保護基であるエステル基の脱エステル化工程を、逆相系固相カラム中で行うことにより、目的物中における不純物の量を簡便かつ効果的に減ずることが可能であることを見出し、本発明を完成した。従来、固相脱保護法は、主に製造時間を短縮する目的で用いられてきた（例えば、特表平11-508923号公報参照）。発明者は、固相脱保護法を用いることによって、目的物中に存する不純物の量を減ずることができるといった新たな効果を見出し、これを応用したものである。

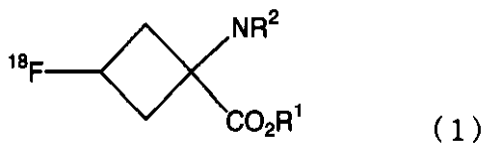
【0012】

20

本発明によると、下記式(1)：

【0013】

【化4】



(式中、 $R^1$ は、直鎖若しくは分岐鎖の炭素数1～10のアルキル鎖又は芳香族置換基、 $R^2$ は、保護基である)

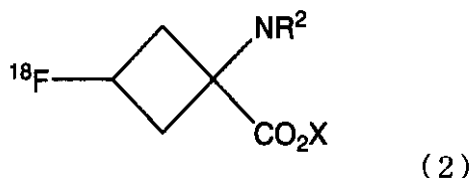
30

【0014】

で表される化合物を逆相カラムに保持して該カラムにアルカリ溶液を充填して前記化合物を脱エステル化し、次いで該カラムから該アルカリ溶液を排出することにより下記式(2)：

【0015】

【化5】



40

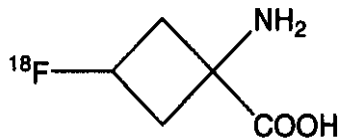
(式中、Xはナトリウム又はカリウムであり、 $R^2$ は、保護基である)

【0016】

で表される化合物を得る脱エステル化工程と、脱エステル化工程にて得られた化合物につきアミノ保護基の脱保護を行って下記式(3)：

【0017】

## 【化6】



(3)

## 【0018】

で表される化合物を得る脱保護工程と、を含むことを特徴とする放射性フッ素標識有機化合物の製造方法が提供される。

10

## 【0019】

上記式中の R<sup>1</sup> は直鎖若しくは分岐鎖の炭素数 1 ~ 10 のアルキル鎖又は芳香族置換基であり、メチル基、エチル基、t-ブチル基又はフェニル基より選ばれた置換基を好ましく用いることができる。

## 【0020】

上記式中の R<sup>2</sup> は保護基であり、放射性フッ素とアミノ基との間の反応を防ぎ得るものであれば特に限定する必要は無い。具体的には、種々のカルバメート置換基、種々のアミド置換基、種々のイミド置換基、種々のアミン置換基からなる群より選ばれたものを用いることができ、好ましくは、炭素数 2 ~ 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 ~ 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、修飾基を有していても良い炭素数 7 ~ 12 のベンジルオキシカルボニル置換基、炭素数 2 ~ 7 のアルキルジチオオキシカルボニル置換基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルキルアミド置換基、炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルケニルアミド置換基、修飾基を有していても良い炭素数 6 ~ 11 のベンズアミド置換基、炭素数 4 ~ 10 の環式イミド置換基、置換基を有していても良い炭素数 6 ~ 11 の芳香族イミン置換基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルキルアミン置換基、炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルケニルアミン置換基、修飾基を有していても良い炭素数 6 ~ 11 のベンジルアミン置換基からなる群より選ばれたもの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、フタルイミド基、N-ベンジリデンアミン置換基より選ばれたものを用いることができ、最も好ましくは、t-ブトキシカルボニル基又はフタルイミド基を用いることができる。

20

30

## 【0021】

上記式中の X は、脱エステル化工程で用いるアルカリに含まれる陽イオンであり、アルカリの種類に応じて選択される。例えば、水酸化ナトリウムを用いた場合はナトリウムとなり、水酸化カリウムを用いた場合はカリウムとなる。

## 【0022】

脱エステル化工程において、逆相カラムは、充填剤の官能基がフェニル基、シクロヘキシル基、アルキル基等の疎水性基である種々のカラムを用いることができる。好ましくは、前記逆相カラムは、充填剤が炭素数 2 ~ 18 のアルキル鎖がケイ素を介して担体と結合した構造を有するものを用いることができる。逆相カラムの具体例としては、オクタデシルシリル基を官能基として有するものを挙げるることができる。

40

## 【0023】

上記式(1)記載の化合物の当該逆相カラムへの保持は、種々の方法によって行うことができる。具体的には、放射性フッ素化工程から得られる上記式(1)の化合物の溶液を水で希釈し、得られた溶液を逆相カラムに通液する方法を用いることができる。希釈に要する水は、上記式(1)の化合物を逆相カラムに固定させるために十分な量であればよい。

## 【0024】

アルカリ溶液は、種々のものを用いることができ、好ましくは水酸化ナトリウム溶液を用いることができる。アルカリ溶液の液量は、前記固相カラムの充填容量と同等以上とすることが好ましい。アルカリ溶液の濃度は、脱エステル化を行うために十分な量のアルカリ

50

をカラムに導入できる限りにおいて限定する必要はないが、多すぎると、次の脱保護工程にてより多くの酸を用いる必要が生じるため注意が必要である。脱エステル化工程において、逆相カラムは、上記式(1)の化合物を保持するとともにアルカリ溶液が充填された状態で一定時間保持されるが、逆相カラムにアルカリ溶液を充填した状態を保持する時間は、脱エステル化反応を行うために十分な時間である限りにおいて特に限定する必要はない。

【0025】

前記カラムからアルカリ溶液を排出することにより、上記式(2)で示される化合物が、アルカリ溶液と共に排出される。このとき、アルカリ溶液排出後のカラムにさらに水を通液して残存した前記化合物(2)を洗い出す操作を実施しても良い。この洗い出し操作を行うことにより、前記化合物(2)の収率をより向上させることができる。

10

【0026】

脱保護工程は、公知の方法、例えば文献(J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666)記載の方法を用いることができ、具体的には脱エステル化工程後の反応溶液に酸性条件を与えるといった方法をとることができる。

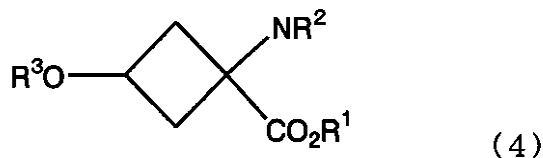
【0027】

なお、放射性フッ素化工程は公知の方法または公知の方法に我々の確立した条件を組み合わせる方法を用いることができる。具体的には、相間移動触媒と $^{18}\text{F}$ イオン及びカリウムイオンとを含有する前記混合物に、下記式(4)：

【0028】

【化7】

20



【0029】

にて表される化合物及び不活性有機溶媒を添加して反応溶液を調製し、これに加熱攪拌等の反応条件を与えるといった方法を用いることができる。

30

【0030】

ここで、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は上記と同様であり、 $\text{R}^3$ は直鎖若しくは分岐鎖の炭素数1~10のハロアルキルスルホン酸置換基、直鎖若しくは分岐鎖の炭素数1~10のアルキルスルホン酸置換基、フルオロスルホン酸置換基及び芳香族スルホン酸置換基からなる群より選ばれたものであり、メタンスルホン酸、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、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸、パーフルオロアルキルスルホン酸より選ばれた置換基を好ましく用いることができる。

【0031】

放射性フッ素化工程において、不活性有機溶媒は種々のものを用いることができるが、両親媒性有機溶媒を用いる必要がある。具体的には、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びアセトニトリルからなる群より選択される溶媒を用いることができ、特に好ましくはアセトニトリルを用いることができる。用いる不活性有機溶媒の量は、放射性フッ素化反応における反応溶液中における標識前駆体濃度が、 $40\text{ mmol/L}$ 以上となるように調整すると、放射性フッ素化反応における収率が特に向上するため、好ましい。

40

【0032】

放射性フッ素化工程における反応条件としては、種々の条件を用いることができ、例えば、前記反応溶液を加熱して攪拌するといった条件を用いることができる。このときの加熱温度は、反応溶液に添加した不活性有機溶媒の蒸散温度以下とする必要があり、例えば、不活性有機溶媒としてアセトニトリルを用いた場合は、 $70\sim 90$  とすることができる

50

。

## 【発明の効果】

## 【0033】

本発明に係る製造方法を用いることにより、 $[^{18}\text{F}]$  F A C B C を初めとする放射性フッ素標識アミノ酸化合物の製造において、生成する非放射性不純物の量を減ずることが可能となり、放射性フッ素標識アミノ酸化合物の精製方法としても有用である。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0034】

以下、本発明に係る放射性フッ素標識アミノ酸の製造方法につき、詳しく説明する。

## 【0035】

最も好ましい形態において、本発明に係る製造方法は、(1)相間移動触媒、 $^{18}\text{F}$ イオン及びカリウムイオンを含有する混合物と標識前駆体とを反応させ、標識前駆体を放射性フッ素にて標識することにより放射性フッ素標識体エステルを得る工程（放射性フッ素化工程）、(2)前記放射性フッ素標識体エステルにつき固相カラム中で脱エステル化を行う工程（脱エステル化工程）、(3)前記脱エステル化工程にて得られた化合物につきアミノ保護基の脱保護を行う工程（脱保護工程）とを含んでいる。

## 【0036】

放射性フッ素は、公知の方法、例えば $\text{H}_2^{18}\text{O}$ 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 $\text{H}_2^{18}\text{O}$ 濃縮水中に存在している。この放射性フッ素を含む $\text{H}_2^{18}\text{O}$ 濃縮水を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、 $\text{H}_2^{18}\text{O}$ 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流して放射性フッ素を溶出させ、該溶出液に相間移動触媒を加えて乾固させることにより、相間移動触媒と $^{18}\text{F}$ イオン及びカリウムイオンとを含有する混合物を得ることができる。

## 【0037】

ここで用いる炭酸カリウムの量は、後の放射性フッ素化工程にて用いる標識前駆体と、カリウムイオンとして等量以上であれば良いが、量が多すぎると炭酸イオンの影響により反応生成物の分解が生ずる場合があるため好ましくない。最も好ましい態様においては、カリウムイオンが標識前駆体と等量程度となるように、前記炭酸カリウム溶液の濃度及び量を調整する。

## 【0038】

相間移動触媒としては、 $^{18}\text{F}$ イオンとの間で包摂体を形成する性質を有する種々の化合物を用いることができる。具体的には、放射性フッ素標識有機化合物の製造に用いられている種々の化合物を用いることができ、18クラウン6エーテル及びその他の種々のアミノポリエーテルを用いることができる。最も好ましい態様としては、4、7、13、16、21、24-ヘキサオキサ-1、10-ジアザピシクロ[8.8.8]ヘキサコサンを用いることができる。

## 【0039】

相間移動触媒の量は、多いほど収率が向上するが、あまり多すぎると、過剰に添加した相間移動触媒の除去が不十分となりやすくなるため、好ましくない。好ましい態様としては、相間移動触媒の総量が $0.2\text{ mmol}$ 以下となるように用いればよく、例えば、標識前駆体の使用量を $80\text{ }\mu\text{mol}$ とする場合であれば、標識前駆体とのモル比にして2.5以下とする。

## 【0040】

相間移動触媒と $^{18}\text{F}$ イオン及びカリウムイオンとを含有する混合物が得られたら、標識前駆体と $^{18}\text{F}$ イオンを反応させて、放射性フッ素化を行う。放射性フッ素化工程は種々の方法を用いることができ、例えば、前記混合物に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及び不活性有機溶媒を添加して反応溶液を調製し、これに加熱攪拌等の反応条件を与えて $[^{18}\text{F}]$ 1-(N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ

10

20

30

40

50

) - 3 - フルオロシクロブタン - 1 - カルボン酸エチルエステル (以下、 $[^{18}\text{F}] \text{Boc} - \text{FACBC}$  という) を得るといった方法を用いることができる。最も好ましい態様において、標識前駆体である 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は、予め不活性有機溶媒に溶解させて、前記混合物に添加することができる。

#### 【0041】

放射性フッ素化工程にて用いる不活性有機溶媒は、 $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオン、相間移動触媒、カリウムイオン及び標識前駆体化合物との間で反応性を有さない種々の溶媒を用いることができ、好ましくは、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びアセトニトリルからなる群より選択される溶媒を用いることができ、特に好ましくはアセトニトリルを用いることができる。用いる不活性有機溶媒の量は、放射性フッ素化反応における反応溶液中における標識前駆体濃度が、 $40 \text{ mmol/L}$  以上となるように調整すると、放射性フッ素化反応における収率が特に向上するため、好ましい。

10

#### 【0042】

放射性フッ素化工程における反応条件としては、種々の条件を用いることができ、例えば、前記反応溶液を加熱して攪拌するといった条件を用いることができる。このときの加熱温度は、反応溶液に添加した不活性有機溶媒の沸点以下とすることが好ましく、例えば、不活性有機溶媒としてアセトニトリルを用いた場合は、 $70 \sim 90$  とすることができる。反応時間は反応温度により異なるが、例えば、反応温度を  $83$  とした場合には、3分以上とすれば十分である。反応時間を長くすると、その分放射性フッ素による標識反応が進行することが考えられるが、同時に放射性フッ素の崩壊も進行するため、注意が必要である。

20

#### 【0043】

放射性フッ素化工程が完了したら、脱エステル化工程を行って、 $[^{18}\text{F}]$  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 (以下、 $[^{18}\text{F}] \text{DE} - \text{Boc} - \text{FACBC}$  という) を得る。本発明は、この工程における脱エステル化反応を、固相カラム中で行うことを特徴とするものである。最も好ましい形態において、脱エステル化に供する試料である  $[^{18}\text{F}] \text{Boc} - \text{FACBC}$  の固相カラムへの捕集は、放射性フッ素化工程にて得られた  $[^{18}\text{F}] \text{Boc} - \text{FACBC}$  を含む反応液を水で希釈し、得られた溶液を試料として固相カラムに通液する事により行われる。この反応溶液の希釈は、試料を固相カラムに通液した際に、カラムに  $[^{18}\text{F}] \text{Boc} - \text{FACBC}$  が捕集されずに溶出されてしまうことを防ぐために行う操作である。従って、前記希釈操作に用いる水は、 $[^{18}\text{F}] \text{Boc} - \text{FACBC}$  を固相カラムの充填剤に捕集させるために十分な量とすればよく、反応溶液における溶媒がアセトニトリルの場合であれば、溶媒の5倍量とすれば十分である。

30

#### 【0044】

また、脱エステル化工程に用いる前記固相カラムは、逆相系の充填剤を充填したものをを用いる必要がある。好ましくは、カラムの充填剤として、フェニル基、シクロヘキシル基、アルキル基等の疎水性基を官能基として有するものをを用いることができ、より好ましくは、炭素数  $2 \sim 18$  のアルキル基がケイ素を介して担体と結合した構造を有するものをを用いることができる。最も好ましい形態において、オクタデシルシリル基を官能基として有する充填剤を充填したカラムを用いることができる。また、カラムの充填剤は、水系の反応条件及び長時間の脱エステル化反応において、官能基が担体から切れにくい構造を有したものをを用いることが望ましい。

40

#### 【0045】

試料の固相カラムへの捕集が完了したら、当該カラムにアルカリ溶液を充填する。最も好ましい形態において、アルカリ溶液の充填は、アルカリ溶液をカラムに直接導入し、カラム出口からアルカリ溶液が漏出し始めたことを確認後にアルカリ溶液の送液を止めてカラム出口を閉鎖するといった操作によって行われる。ここで用いるアルカリとしては、水酸

50

化ナトリウム又は水酸化カリウムが挙げられ、本発明における目的物が注射剤に用いられるものであることを考慮すると、水酸化ナトリウムが好ましい。

【0046】

最も好ましい形態において、アルカリ溶液の液量はカラムの容量と同等程度とする。このとき、用いるアルカリ溶液の液量が多すぎると、先に脱エステル化した試料が廃液と共に排出される場合があり、収率低下の原因となるため注意が必要である。

【0047】

用いるアルカリ溶液の濃度は、脱エステル化するために十分なアルカリを前記カラムに導入できる限りにおいて、限定する必要はない。用い得るアルカリ溶液の液量およびアルカリの必要量を勘案して決定される。ここでアルカリの量が多すぎると、後の脱保護工程において中和のためにより多くの酸を用いる必要が生ずるため注意を要する。

10

【0048】

固相カラムへのアルカリ溶液の充填が完了したら、その状態を一定時間維持することにより、カラム中で試料の脱エステル化を行う。このとき、カラムの温度は特にコントロールする必要はなく、室温にて操作を行うことができる。また、維持する時間は、脱エステル化をするために十分な時間であれば良い。この時間は、長いほど脱エステル化反応が進行するが、同時に放射性フッ素の崩壊も進行するため、注意が必要である。例えば、樹脂量400mgのODSカラムに $[^{18}\text{F}]\text{Boc-FACBC}$ を保持した場合であって、4mol/Lの水酸化ナトリウム溶液0.8mLを注入して脱エステル化を行う場合であれば、1~5分間とすれば十分である。

20

【0049】

脱エステル化が終了したら、カラム出口を開放し、脱エステル化によって得られた $[^{18}\text{F}]\text{DE-Boc-FACBC}$ をアルカリ溶液と共に排出する。ここで、アルカリ溶液排出後の前記カラムにさらにアルカリ溶液を添加し同様の操作を繰り返すことにより、逆相カラムに残存した $[^{18}\text{F}]\text{Boc-FACBC}$ をより完全に脱エステル化することが可能となり、収率を向上させることができる。次いで、排出後の前記カラムを水でフラッシングすると、カラム中に残存している $[^{18}\text{F}]\text{DE-Boc-FACBC}$ を排出することができ、より収率が向上するため好ましい。

【0050】

脱エステル化工程が終了したら、脱保護工程を行ってアミノ保護基の脱保護を行い、本発明における目的物である $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ を得る。脱保護工程は、公知の方法、例えば文献(J. McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666)記載の方法により行うことができる。好ましい形態において、脱保護工程は、 $[^{18}\text{F}]\text{DE-Boc-FACBC}$ を含む反応溶液に酸性条件を与えることにより行うことができる。酸性条件は種々の方法によって与えることができ、例えば $[^{18}\text{F}]\text{DE-Boc-FACBC}$ を含む液に酸を添加する方法を用いることができる。このとき、用いる酸は特に限定されないが、塩酸、硫酸、硝酸といった無機酸やパーフルオロアルキルカルボン酸(例えばトリフルオロ酢酸)といった有機酸から選択される酸を好ましく用いることができる。酸の添加量は、 $[^{18}\text{F}]\text{DE-Boc-FACBC}$ を含む液のpHを、1以下とするのに十分な量とする必要がある。具体的には、脱エステル化工程にて得られた $[^{18}\text{F}]\text{DE-Boc-FACBC}$ 溶液中のアルカリを中和し、かつ、試料溶液に十分な酸性条件を与える量とすべきである。例えば、 $[^{18}\text{F}]\text{Boc-FACBC}$ につき4mol/Lの水酸化ナトリウム溶液0.8mLを用いた脱エステル化を2回繰り返し行った場合であれば、溶出された反応液に、6mol/Lの塩酸2.2mLを添加すればよい。なお、脱保護工程において、反応溶液を加温すると、より早く反応が進行するため好ましい。反応時間は、反応温度等の条件によって異なるが、前記条件の脱保護反応を60で行う場合であれば、5分とすれば十分である。なお、脱保護工程にて得られた $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ 溶液は、所望によりイオン遅滞カラム、アルミナカラム、逆相カラムを用いて精製しても良い。

30

40

【実施例】

50

## 【0051】

以下に、実施例及び比較例を示して本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0052】

参考例1

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

## 【0053】

syn-ヒダントインの加水分解(図1、工程1)

syn-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)。

10

## 【0054】

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24mL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、syn-1-アミノ-3-ベンジルオキシシクロブタン-1-カルボン酸5.67gを、白色結晶として得た。

20

## 【0055】

エチルエステル化(図1、工程2)

十分に乾燥させ水分を取り除いたsyn-1-アミノ-3-ベンジルオキシシクロブタン-1-カルボン酸5.67gを、エタノール200mL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syn-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を白色結晶として得た。

30

## 【0056】

Boc化(図1、工程3)

syn-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、室温で5分攪拌し、次いで静置分離した。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。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：酢酸エチル=1：1)することにより、白色結晶のsyn-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8.04g(23mmol相当)を得た。

40

50

## 【0057】

## 脱ベンジル化(図2、工程4)

syn-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 8.04 g (23 mmol 相当) にエタノール 150 mL を加えた後、パラジウム-活性炭素(パラジウム10%) 960 mg 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-活性炭素を濾去して濾液を減圧濃縮し、残渣として白色結晶 5.74 g を得た。なお、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 syn-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 5.36 g (20.7 mmol 相当) を得た。

10

## 【0058】

## トリフレート化(図3、工程5)

syn-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 2.07 g (8 mmol) をピリジン 26 mL 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 2.0 mL (12 mmol 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。反応終了を確認後、反応液に水 100 mL とエーテル 100 mL を加え、1 mol/L 塩酸 100 mL × 2、水 100 mL × 2、飽和食塩水 100 mL × 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 2.78 g を得た。この反応混合物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)することにより得られた白色結晶につき、さらにペンタン:ジエチルエーテルを用いて再結晶を行うことにより、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 1.84 g (4.7 mmol 相当) を得た。

20

## 【0059】

## 比較例

[<sup>18</sup>F]フッ化物イオン含有 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O (13 ~ 182 GBq) を、陰イオン交換カラムに通液し、[<sup>18</sup>F]フッ化物イオンを吸着捕集した。次いで、該カラムに炭酸カリウム溶液を通液して[<sup>18</sup>F]フッ化物イオンを溶出し、さらに水でフラッシングを行って溶出液と合わせた。この液に、4、7、13、16、21、24-ヘキサオキサ-1、10-ジアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサン(商品名:クリプトフィックス222、メルク社製)のアセトニトリル溶液を加え、加熱蒸散を行って乾固させた。

30

## 【0060】

乾固させた上記混合物に、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 32 mg をアセトニトリル 1 mL に溶解させた液を加え、83 °C にて 3 分間攪拌し、放射性フッ素化反応を進行させた。室温下で 5 分間放冷し、ジエチルエーテル 4 mL を加えて Silica Sep-Pak (登録商標、ウォーターズ・インヴェストメンツ・リミテッド)(商品名、日本ウォーターズ株式会社製)に通液し、[<sup>18</sup>F]Boc-FACBC のアセトニトリル/ジエチルエーテル溶液を得た。

40

## 【0061】

得られた [<sup>18</sup>F]Boc-FACBC のアセトニトリル/ジエチルエーテル溶液に、4 mol/L 塩酸 1.5 mL を加え、120 °C で 15 分間加熱して脱保護を行った。その後、イオン遅滞カラム(商品名:AG11A8、日本バイオ・ラッドラボラトリーズ株式会社製)、アルミナカラム(商品名:Sep-Pak (登録商標、ウォーターズ・インヴェス

50

トメント・リミテッド) light ALUMN、日本ウォーターズ株式会社製)、逆相カラム(製品名:オアシスHLBプラスEXTRACTIIONカートリッジカラム、日本ウォーターズ株式会社製)の順に通液して精製を行い、 $[^{18}\text{F}]$ FACBC溶液を得た。 $[^{18}\text{F}]$ FACBC溶液の収量は9.4~13.4mLであった。得られた $[^{18}\text{F}]$ FACBCにつき、下記の条件によるTLC分析を行い、式(1)に従って放射化学的純度を求めた。

【0062】

TLC分析条件:

展開相:アセトニトリル/メタノール/水/酢酸=20/5/5/1

TLCプレート:Silica Gel 60F254(商品名、膜厚:0.25mm、メルク社製) 10

展開長:10cm

TLCスキャナー:Rita Star(Raytest社製)

【0063】

【数1】

$$\text{放射化学的純度 (\%)} = \frac{[^{18}\text{F}]\text{FACBCピークの放射エネルギー}}{\text{TLCプレート上の全放射エネルギー}} \times 100 \quad (1)$$

20

【0064】

また、目的物中の非放射性不純物量の比較は、下記の条件のHPLC分析にて確認された各不純物ピークの面積値を、下記式(2)を用いて補正した値(以下、補正面積値という)を用いて行った。なお、HPLC分析に供する試料溶液は、生理食塩溶液を用いて適宜希釈した(希釈倍率:2.1~9.9)。

【0065】

【数2】

$$\text{補正面積値} = \frac{\text{各不純物ピーク的面積値}}{\text{試料注入量}} \times \text{希釈倍率} \times [^{18}\text{F}]\text{FACBC溶液の収量} \quad (2)$$

30

【0066】

HPLC測定条件:

カラム:CAPCELLPAK C18 MG(製品名、株式会社資生堂製、サイズ:5 $\mu\text{m}$ 、4.6mm I.D. x 250mm)

カラム温度:室温(約25 $^{\circ}\text{C}$ )

移動相:5mmol/Lオクタンスルホン酸ナトリウム含有リン酸緩衝液(pH2.1)をA液、アセトニトリルをB液とし、A液とB液の混合比を表1のように変えて濃度勾配制御を行った。

【0067】

【表1】

40

表1 HPLC分析における移動相

| 注入後からの時間(分) | 移動相A(%) | 移動相B(%) |
|-------------|---------|---------|
| 0~10        | 95→90   | 5→10    |
| 10~40       | 90      | 10      |
| 40~41       | 90→95   | 10→5    |

【0068】

50

移動相流量：1.0 mL / 分

試料注入量：10  $\mu$  L

ポストカラム誘導体化条件：

反応液：0.3 mol / L ホウ酸緩衝液 (pH 10.4)、6 mol / L o - フタルアルデヒド、6 mol / L N - アセチル - L - システイン

反応液流量：1.0 mL / 分

反応温度：50

検出器：蛍光検出器 (形式：Waters 2475 型 (日本ウォーターズ株式会社製))  
励起波長：330 nm、蛍光波長：430 nm)

【0069】

10

比較例の実験は、19回繰り返し行った。

【0070】

製造した [ $^{18}\text{F}$ ]FACBC の放射化学的純度は、 $98.8 \pm 0.4\%$ であった。HPLCチャート上にて確認された不純物ピークを、表2の様に定義した。各不純物ピークの補正面積値は、表3に示す通りであった。

【0071】

【表2】

表2 各不純物名

| 保持時間 (平均値) (分) | 不純物名 |
|----------------|------|
| 8.0            | A    |
| 8.9            | B    |
| 9.8            | C    |
| 14.7           | D    |
| 23.8           | E    |
| 30.3           | F    |
| 30.8           | G    |
| 35.9           | H    |

20

30

【0072】

【表3】

表3 各不純物の補正面積値

| 補正面積値 / $10^8$ |      |      |     |       |      |      |      |       |
|----------------|------|------|-----|-------|------|------|------|-------|
| A              | B    | C    | D   | E     | F    | G    | H    | 合計    |
| 515.6          | 63.0 | 40.2 | 1.6 | 226.3 | 26.6 | 44.1 | 40.7 | 986.8 |

40

【0073】

実施例1、実施例2

[ $^{18}\text{F}$ ]フッ化物イオン含有  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (7~36 GBq) を、陰イオン交換カラムに通液し、[ $^{18}\text{F}$ ]フッ化物イオンを、吸着捕集した。次いで、該カラムに炭酸カリウム溶液を通液して [ $^{18}\text{F}$ ]フッ化物イオンを溶出し、さらに水でフラッシングを行い溶出液と合わせた。この液に、4、7、13、16、21、24 - ヘキサオキサ - 1、10 - ジアザピシクロ [8.8.8]ヘキサコサン (商品名：クリプトフィックス222、メルク社製) のアセトニトリル溶液を加え、加熱蒸散を行って乾固させた。

【0074】

50

乾固させた上記混合物に、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 32 mg をアセトニトリル 1 mL に溶解させた液を加え、攪拌しながら 83 で 3 分間加熱した。

【 0 0 7 5 】

上記反応液を室温下で 5 分間放冷後、水 14 mL を加えて希釈し、表 4 記載の Sep - Pak ( 登録商標、ウォーターズ・インヴェストメンツ・リミテッド ) カートリッジ ( 日本ウォーターズ株式会社製 ) に通液し、さらに水 10 mL を用いて洗いこみを行った。

【 0 0 7 6 】

【 表 4 】

10

表 4 各実施例にて用いた固相カラム

|       | 固相カラム (製品名) |
|-------|-------------|
| 実施例 1 | t C 2       |
| 実施例 2 | t C 1 8     |

【 0 0 7 7 】

この固相カラムに空気を流して乾燥させた後、該カラムに 4 mol / L 水酸化ナトリウム溶液を 0.8 mL 充填し、カラム出口を閉鎖した。3 分間経過後、カラム出口を開放し、固相カラムからアルカリ溶液を溶出させ、バイアルに回収した。さらに 4 mol / L 水酸化ナトリウム溶液を 0.8 mL 充填し、同操作を繰り返した。次いで、固相カラムを水 3 mL で洗浄し、洗浄液を前記回収したアルカリ溶液と合わせた。

20

【 0 0 7 8 】

前記で回収された液に 6 mol / L 塩酸 2.2 mL を加えて、60 で 5 分間脱保護反応を行った。その後、イオン遅滞カラム ( 商品名 : A G 1 1 A 8、日本バイオ・ラッドラボラトリーズ株式会社製 )、アルミナカラム ( 商品名 : Sep - Pak ( 登録商標、ウォーターズ・インヴェストメンツ・リミテッド ) l i g h t A L U M N、日本ウォーターズ株式会社製 )、逆相カラム ( 製品名 : オアシス H L B プラス E X T R A C T I O N カートリッジカラム、日本ウォーターズ株式会社製 ) の順に通液して精製を行い、[ <sup>18</sup>F ] F A C B C 溶液を得た。[ <sup>18</sup>F ] F A C B C 溶液の収量は、11.9 ~ 17.0 mL であった。

30

【 0 0 7 9 】

得られた [ <sup>18</sup>F ] F A C B C 溶液につき、比較例と同様の条件にて [ <sup>18</sup>F ] F A C B C の放射化学的純度と各不純物の補正面積値を求めた。なお、HPLC 分析に供する試料溶液は、生理食塩溶液を用いて適宜希釈した ( 希釈倍率 : 3.0 ~ 4.7 )。

【 0 0 8 0 】

実施例 1 および実施例 2 にて製造された [ <sup>18</sup>F ] F A C B C の放射化学的純度は、それぞれ 99.4 % および 99.3 % であった。各不純物ピークの補正面積値を表 5 に示す。この表に示すように、実施例 1 および実施例 2 のいずれにおいても、従来法によって製造された試料 ( 比較例 1 ) と比較し、不純物 D 以外の全ての非放射性不純物量が減少し、各不純物における補正面積値の合計は半分以下に減少していた。この結果より、本発明に係る [ <sup>18</sup>F ] F A C B C の製造法により、非放射性不純物の量を減少させ得ることが確認された。

40

【 0 0 8 1 】

【表 5】

表 5 各不純物の補正面積値

|          | 補正面積値 / $10^8$ |     |     |      |     |     |     |     |       |
|----------|----------------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-------|
|          | A              | B   | C   | D    | E   | F   | G   | H   | 合計    |
| 実施例<br>1 | 203.5          | 6.2 | 4.0 | 19.7 | 9.3 | 0.5 | 4.9 | 3.2 | 257.7 |
| 実施例<br>2 | 218.7          | 5.4 | 8.3 | 38.2 | 5.2 | 2.0 | 4.4 | 1.6 | 292.6 |

10

## 【産業上の利用可能性】

## 【0082】

本発明に係る放射性フッ素標識有機化合物の製造方法は、放射性医薬品の製造分野において利用することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0083】

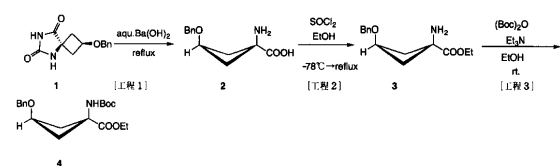
【図 1】syn-1-(N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ベンジルオキシ-シクロブタン-1-カルボン酸エチルエステルの合成スキーム

【図 2】syn-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合成スキーム

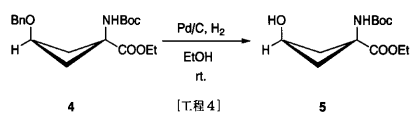
20

【図 3】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

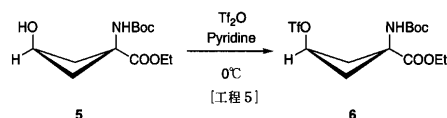
## 【図 1】



## 【図 2】



## 【図 3】



---

フロントページの続き

- (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 新村 俊幸  
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 金子 恵美  
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 関 美祝

- (56)参考文献 国際公開第2005/030677(WO, A1)  
特開2006-510706(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07C 227/18  
C07C 229/48  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)