

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 10 月 2 日(02.10.2014)

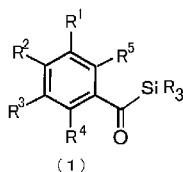


(10) 国際公開番号
WO 2014/156360 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 45/61 (2006.01) C07C 49/835 (2006.01)
C07C 45/74 (2006.01) C07D 311/30 (2006.01)
C07C 49/78 (2006.01) C07F 7/08 (2006.01)
C07C 49/796 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
C07C 49/825 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/053503
- (22) 国際出願日: 2014 年 2 月 14 日(14.02.2014)
- (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 2013-063099 2013 年 3 月 25 日(25.03.2013) JP
- (71) 出願人: 独立行政法人理化学研究所(RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 Saitama (JP).
- (72) 発明者: 土居 久志(DOI Hisashi); 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 2 号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 慶田城 美樹(KEDASHIRO Miki); 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 2 号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 鈴木正昭(SUZUKI Masaaki); 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 2 号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 青山陽(AOYAMA Yo); 〒4600012 愛知県名古屋市中区千代田 5 丁目 1 4 番 2 7 号 Aichi (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ACETOPHENONE COMPOUND, ISOTOPE-LABELED CHALCONE COMPOUND AND ISOTOPE-LABELED FLAVONOID COMPOUND, AND METHODS RESPECTIVELY FOR PRODUCING SAID COMPOUNDS

(54) 発明の名称: アセトフェノン化合物の製造方法、同位体標識カルコン化合物及び同位体標識フラボノイド化合物並びにその製造方法



(57) Abstract: [Problem] To provide: a method for producing a novel acetophenone compound, which enables the production of an acetophenone compound, which is a compound that can be used as an intermediate raw material for the production of various biologically active organic compounds or drug candidate compounds, within a short period of time and with high efficiency; an isotope-labeled chalcone compound and an isotope-labeled flavonoid compound, in each of which a backbone carbon atom is labeled with an isotope and which can be produced employing the method; and a probe for use in PET. [Solution] Methyl iodide and an acyl silicon compound (1) are subjected to a cross-coupling reaction in a mixed solvent of an aprotic polar solvent and water in which a palladium complex and a phosphine ligand are dissolved under such conditions that no fluorine ion or no phosphate ion is substantially present (in the formula, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ independently represent a substituent that does not interfere with the cross-coupling reaction; and R that is bound to Si represents an alkyl group, an aryl group or an aralkyl group).

(57) 要約: 【課題】種々の生物活性有機化合物や創薬候補化合物を製造するための中間原料となるアセトフェノン化合物を短時間で効率良く製造することを可能にする新規なアセトフェノン化合物の製造方法を提供し、またそれを用いて骨格炭素が同位体で標識された同位体標識カルコン化合物及び同位体標識フラボノイド化合物、並びにPET用プローブを提供することを解決すべき課題としている。【解決手段】ヨウ化メチルと、アシルケイ素化合物(1)とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中であって、フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下でクロスカップリングさせる(ただし、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基を示し、Siに結合しているRはアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)

明 細 書

発明の名称：

アセトフェノン化合物の製造方法、同位体標識カルコン化合物及び同位体標識フラボノイド化合物並びにその製造方法

技術分野

[0001] 本発明はヨウ化メチルを用いたアセトフェノン化合物の製造方法及びその利用に関する。

背景技術

[0002] アセトフェノンは、医薬品や化粧品、農薬、各種化学品などの合成中間体として工業的に有用であり、アセトフェノンを原料としたアルドール反応、還元、水素化、求核的付加などにより、種々のケトン類を合成することができる。

例えば、アセトフェノンを基質としたアルドール反応により、カルコンをはじめとしたフラボノイド化合物やクルクミノイドなどの有機化合物が合成される。これら有機化合物が持つ多彩な生理活性は、創薬の観点からも大いに魅力的であり、事実、国内外において創薬のリード化合物、並びに薬剤候補化合物として活発な研究活動が進められている。このため、これら有機化合物の体内での動態を調べる有効な研究手法が求められていた。

[0003] この問題を解決する手法として、陽電子放射断層撮像（以下「PET」という）法や核磁気共鳴画像法（MRI）等の分子イメージング手法や、加速器質量分析計（AMS）等を用いた代謝物検査法が挙げられる。

PET法とは、 ^{11}C や ^{18}F などの陽電子を放出する短寿命放射性核種で標識されたプローブを生体内に投与し、本プローブから発生する γ 線をPETカメラ（ガンマ線シンチレーターと光電子増倍管からなる検出器）によって計測して、その体内分布をコンピューターにより画像化する方法である。この方法によれば、小動物からヒトまで含めた生体での薬剤の薬物挙動や標的部位への到達度を、非侵襲的かつ定量的に追跡することができる。

MRI法は、核磁気共鳴現象を利用して生体内の内部の情報を画像化する方法である。核磁気共鳴を起こす ^1H や ^{13}C 核種等で標識されたプローブを生体内に投与して、本プローブに含まれる ^1H や ^{13}C からの核磁気共鳴信号を計測して、プローブの生体内動態を画像化する技術である。

AMS法は、半減期が5730年の放射性核種である ^{14}C で標識されたプローブを生体内に投与し、 ^{14}C の計測が可能な加速器質量分析を用いて本プローブの血中濃度や代謝物の解析等を行うものである。

このように、実験目的に応じて様々な炭素同位体を利用したプローブの開発が、医薬・薬学をはじめとする幅広い研究分野で求められている。

[0004] しかし、特にPET法において技術活用の鍵となるPETプローブの合成は、分子に組み込む放射性核種の寿命が短いために困難を伴う。すなわち、PET法で使用される短寿命放射核種としては ^{11}C や ^{18}F などが用いられ、これらの放射性核種で標識された化合物がプローブとして用いられる。これらの中でも ^{11}C は有機化合物中に存在している炭素原子を利用しているため適用範囲が極めて広く、理想的な放射性核種といえる。しかしながら、 ^{11}C は半減期が20分と短く、合成からPET法での測定までを極めて短時間で行なわなければならないため、合成に与えられる時間はごくわずかとなってしまう。

[0005] また、サイクロトロンで製造できる ^{11}C 核種は超微量（数十から数百nmolレベル； ^{12}C の混入を考慮した値）であり、超希薄な ^{11}C 核種の化合物と化学反応させるために、大過剰の被標識基質の存在下という特殊な条件下で行われる。従って、 ^{11}C 核種の化合物の合成は、 ^{11}C 以外の核種（ ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及び重水素）を含む同一の化学構造を有する化合物の合成に比べ、より制約された反応条件を用いる必要があり、いかに短時間で効率良く生物活性有機化合物や創薬候補化合物をPET分子プローブ化できるかということが最重要課題となっている。

[0006] 従来、フラボノイド化合物の ^{11}C によるPETプローブ化に関する非特許文献として、以下のものがある。

非特許文献1では、 ^{11}C -標識前駆体として $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを用いて、相当

するフェノール前駆体の酸素原子上への $0\text{-}[^{11}\text{C}]$ メチル化により、フラボノイドの一種であるレビレチンの ^{11}C -標識体を合成している。

また、非特許文献2では、フラボンのB環フェニル基上にPd触媒を用いた高速 $\text{C-}[^{11}\text{C}]$ メチル化法により $[^{11}\text{C}]$ メチル基を導入している。

[0007] しかし、上記非特許文献1では、フラボノイドの骨格炭素に ^{11}C を導入しているのではなく、フェノール構造内の酸素原子に結合させている。このため、 $[^{11}\text{C}]$ メチル基が代謝される可能性があり、フラボノイド化合物の体内での動態を調べる研究手法としては、適していない。

また、上記非特許文献2では、フラボノイドの骨格炭素が ^{11}C とされているのではなく、フラボン骨格上に $[^{11}\text{C}]$ メチル基が新たに結合しているため、本来の天然型フラボン構造とは異なっている。このため、天然型フラボノイドの体内での動態を調べる研究手法としては適していない。

[0008] また、フラボノイド化合物などの種々の生物活性有機化合物や創薬候補化合物を合成するための前駆体となる、アセトフェノンの ^{11}C によるPETプローブ化としては、以下の非特許文献が知られている。

非特許文献3では、 $[^{11}\text{C}]$ 一酸化炭素を用いて、Pd触媒存在下にアリールトリフラートと有機ホウ素化合物の反応により $[^{11}\text{C}]$ ケトン体を合成する手法が記載されている。

しかし、上記非特許文献3の方法では、 ^{11}C 源として特殊な合成装置を必要とする $[^{11}\text{C}]\text{CO}$ を用いており、汎用的に利用することができない。

[0009] また、非特許文献4及び5では、 $[^{11}\text{C}]$ アセチルクロリドを用いて、Pd触媒存在下にアリールスズ化合物との反応により $[^{11}\text{C}]$ メチルアリールケトン体を合成する手法により、 ^{11}C -標識アセトフェノンを合成している。この場合も、 $[^{11}\text{C}]$ アセチルクロリドの製造には特殊な合成装置が必要であり、汎用的に利用することができない。

[0010] その他、本発明に関連する非特許文献として、パラジウム錯体を用いることなく、フッ素イオンを用いたアシルケイ素化合物の活性化によるケトン合成（非特許文献6）、Pd触媒を用いたアリールハロゲン化合物とアシルケイ

素化合物のクロスカップリング反応（非特許文献7）がある。いずれの場合も、非放射性条件下のものであり、すなわち、通常の有機化学条件下のものである。

先行技術文献

非特許文献

[0011] 非特許文献1：T. Asakawa, A. Hiza, M. Nakayama, M. Inai, D. Oyama, H. Koide, K. Shimizu, T. Wakimoto, N. Harada, H. Tsukada, N. Oku, T. Kan, Chem. Commun., 2011, 47, 2868-2870.

非特許文献2：後藤美樹、水間広、和田康弘、鈴木正昭、尾上浩隆、渡辺恭良、土居久志、「¹¹C-標識フラボノイドの合成とPETを用いたラット体内動態解析：Synthesis of a ¹¹C-Labeled Flavonoid and In Vivo PET Study using Rat」、第52回天然有機化合物討論会、静岡、9月29日-10月1日(2010)。講演要旨集、P-7、pp. 259-264.

非特許文献3：O. Rahman, T. Kihlberg, B. Langstrom, Eur. J. Org. Chem., 2004, 474-478.

非特許文献4：T. Arai, K. Kato, M.R. Zhang, Tetrahedron. Lett., 2009, 50, 4788-91.

非特許文献5：T. Arai, Nucl. Med. Biol., 2012, 39, 702-708.

非特許文献6：D. Schinzer, C.H. Heathcock, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1881-1884.

非特許文献7：J. R. Schmink, S. W. Krska, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 19574-19577.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明は、上記従来の実情に鑑みてなされたものであり、フラボノイド化合物などの種々の生物活性有機化合物や創薬候補化合物を製造するための中間原料となるアセトフェノン化合物を短時間で効率良く製造することを可能

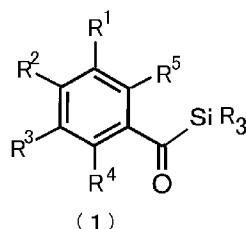
にするアセトフェノン化合物の製造方法を提供し、またそれを用いて骨格炭素が同位体で標識された同位体標識カルコン化合物及び同位体標識フラボノイド化合物、並びにPET用プローブを提供することを解決すべき課題としている。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記課題を解決するため、アシルケイ素化合物とハロゲン化アルキルとをクロスカップリングさせるための新規な反応を開発した。そして、この新規なクロスカップリング反応を種々の生物活性有機化合物や創薬候補化合物合成の中間体となるアセトフェノン化合物の製造に用いることにした。すなわち、本発明のアセトフェノン化合物の製造方法は、

ヨウ化メチルと、下記構造式(1)で示されるアシルケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中であって、フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下でクロスカップリングさせることを特徴とする(ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基を示し、 Si に結合している R はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)。

[0014] [化1]



[0015] 本発明のアセトフェノン化合物の製造方法では、上記構造式(1)で示されるアシルケイ素化合物のカルボニル炭素に、ヨウ化メチルからのメチル基を結合させる。本発明においてアセトフェノン化合物とは、「アセトフェノン骨格を有する化合物(すなわち、ベンゼン環にアセチル基が結合した構造を有する化合物)」を表す。従来、カチオン性の強いカルボニル炭素に、同じくカチオン性の強いヨウ化メチルのメチル基を結合させることは困難であ

るというのが当分野における技術常識であった。本発明者らは、このような困難性はパラジウム錯体、ホスフィンリガンド及び存在下であって、非プロトン性極性溶媒と水との混合溶媒を用いるという特殊な条件下であれば、クロスカップリングが進行することを見出したのである。しかも、この方法によるメチル化は極めて迅速に起こり、高収率である。このため、例えば極めて希薄な ^{11}C 標識ヨウ化メチルを基質として用いても、短時間かつ高収率で反応が進み、PET測定が可能な程度の放射性を有する ^{11}C 標識アセトフェノン化合物を製造することができる。

[0016] ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基であれば特に限定はない。これらの置換基は同じでも良く、異なってもよい。例えば、水素、分枝を有していてもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、水酸基、アミノ基、チオール基、アルコキシ基等が挙げられる。中でも、水素、分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基が好ましく、水素、炭素数が6以下の分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基がより好ましい。 R^5 が水酸基の場合には後述するようにフラボノイド化合物を製造するための中間体として好適に用いることができる。

また、パラジウム錯体は0価の状態からヨウ化メチルの酸化的付加を受けると推定されるが、0価以外のパラジウム錯体でもホスフィンリガンドによって0価の状態に還元される。このため、パラジウム錯体としては特に限定されず、0価のパラジウム錯体でもよく、0価以外のパラジウム錯体以外でもよい。0価のパラジウム錯体としては、例えば $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、等が挙げられる。0価以外のパラジウム錯体として、例えば PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2$ 、等が挙げられる。これらのパラジウム錯体の中でも好ましいのは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ 、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ であり、特に好ましいのは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ である。

また、ホスフィンリガンドとは、ホスフィン(PH_3)と同様の3価のリンを有し、孤立電子対を有する配位子をいい、例えば $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ 、 $\text{P}(\text{PPh})_3$ 、 $\text{P}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_3)_3$ 、等が挙げられる。

$\text{CH}_3)(t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$ 、1,3,5,7-テトラメチル-6-フェニル-2,4,8-トリオキサ-6-ホスファアダマンタン等が挙げられる。好ましいのは $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ 、 $\text{P}(\text{PPh})_3$ 、 $\text{P}(\text{CH}_3)(t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$ 、であり、特に好ましいのは $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ である。

[0017] 本発明のアセトフェノン化合物の製造方法において、上記ヨウ化メチルのメチル基における炭素の核種は特に問わず、非放射性同位体の ^{12}C 、 ^{13}C でもよく、放射性同位体の ^{11}C 、 ^{14}C でもよく、さらにはヨウ化メチルが CD_3I であってもよい。上記メチル基の炭素が ^{11}C 又は ^{14}C の放射性同位体である場合、PET法やAMS法等による創薬候補化合物の動態研究、疾患診断法のためのプローブ、薬品の代謝研究、新しい医薬品の開発研究のためのプローブとして用いて好適な種々の生物活性有機化合物や創薬候補化合物を提供することができる。また、上記メチル基の炭素が ^{13}C である場合には、 ^{13}C を測定対称としたMRIを用いることによってその存在を確認することができる。さらには、ヨウ化メチルが CD_3I の場合には、質量分析法により重水素(D)の存在を確認することができる。また、溶媒として用いられる非プロトン性極性溶媒としては、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)等の極性アミド系溶媒や、テトラヒドロフラン(THF)等の極性エーテル系溶媒等が挙げられる。これらの非プロトン性極性溶媒は水との混合溶媒で反応に供され、水が存在しないと、メチル基のカップリングが起きないか、あるいは収率が悪くなる。水の割合は、基質や触媒の溶解性等によって適宜調整すればよいが、0.1~50容量%が好ましく、さらに好ましいのは0.5~30容量%であり、最も好ましいのは5~15容量%である。

[0018] また、「フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下」とは、反応系においてフッ素イオンを発生させる化合物やリン酸イオンを発生させる化合物を添加しないという意味であり、試薬や溶媒に含まれるような、0.01重量%以下のフッ素イオンやリン酸イオンの存在は許容される。

[0019] 本発明の同位体標識カルコン化合物の製造方法は、前述した本発明のアセトフェノン化合物の製造方法において、ヨウ化メチルとして ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、

及び CD_3 のいずれかで標識された同位体標識ヨウ化メチルを用いてクロスカップリングして同位体標識アセトフェノン化合物とした後、該同位体標識アセトフェノン化合物とベンズアルデヒド化合物とを塩基又は酸の存在下においてアルドール縮合させる縮合工程を行うことによって同位体標識カルコン化合物を得るという製造方法である。この方法はワンポットで行うこともでき、しかも短時間かつ高収率で反応が進むため、例えばPET測定が可能な程度の放射性を有する ^{11}C 標識カルコン化合物を容易に得ることができる。ここで、クロスカップリング工程は、前述した本発明のアセトフェノン化合物の製造方法を利用しており、希薄な ^{11}C 標識ヨウ化メチルを基質として用いても、短時間かつ高収率で反応が進み、PET測定が可能な程度の放射性を有する ^{11}C 標識アセトフェノン化合物を製造することができる。続くアルドール縮合を利用した縮合工程は、極めて容易に進行する反応である。このため、時間制限と濃度制限の無い ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及び CD_3 のいずれかで標識された同位体標識ヨウ化メチルを用いても、容易にそれらの同位体で標識されたカルコン化合物を容易に得ることができる。

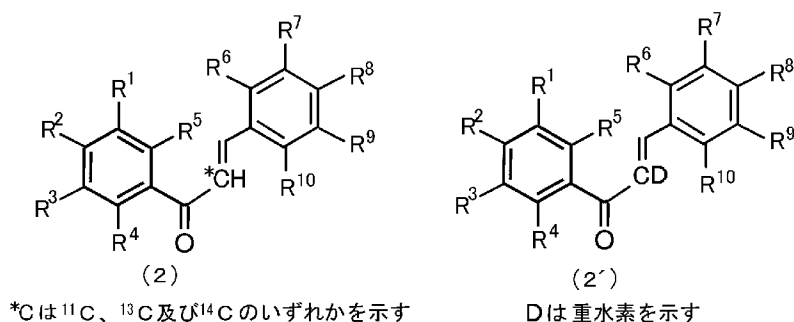
[0020] 本発明の同位体標識フラボノイド化合物の製造方法は、 R^5 が水酸基であるアシルケイ素化合物(1)を出発原料として、まず ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、及び CD_3 のいずれかで標識された同位体標識アセトフェノン化合物を合成した後、続いて前述した同位体標識カルコン化合物に変換した後、さらに該同位体標識カルコン化合物にヨウ素を添加して環化させる環化工程を行うことによって同位体標識フラボノイド化合物を得るという製造方法である。この方法もワンポットで行うことができ、しかも短時間かつ高収率で反応が進むため、例えばPET測定が可能な程度の放射性を有する ^{11}C 標識フラボノイド化合物を容易に得ることができる。

同位体標識カルコン化合物から同位体標識フラボノイド化合物への環化工程には、一般的に、前述のヨウ素の他に、ヨウ化銅(I)、塩化インジウム(III)、臭化インジウム(III)、ジスルフィド化合物などを用いることができる。

[0021] 本発明の同位体標識カルコン化合物は、下記化学構造式(2)又は(2′

）で示される同位体標識カルコン化合物である（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は本発明の同位体標識カルコン化合物の製造方法によって該同位体標識カルコン化合物を製造する場合に、前記クロスカップリング工程及び前記縮合工程を阻害することのない置換基を示す）。

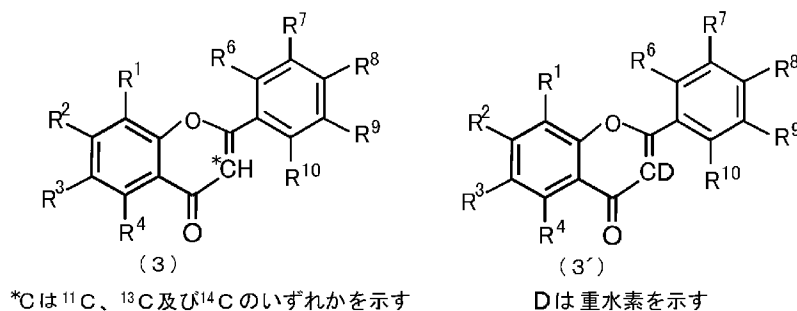
[化2]



[0022] ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は同じでも良く、異なってもよい。例えば、水素、分枝を有していてもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、水酸基、アミノ基、チオール基、アルコキシ基等が挙げられる。中でも、水素、分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基が好ましく、水素、炭素数が6以下の分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基がより好ましい。 R^5 が水酸基の場合には後述するようにフラボノイド化合物を製造するための中間体として好適に用いることができる。

[0023] 本発明の同位体標識フラボノイド化合物は、下記化学構造式（３）又は（３'）で示される同位体標識フラボノイド化合物である（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は本発明の同位体標識フラボノイド化合物の製造方法によって該同位体標識フラボノイド化合物を製造する場合に、前記クロスカップリング工程、前記縮合工程、及び前記環化工程を阻害することのない置換基を示す）。

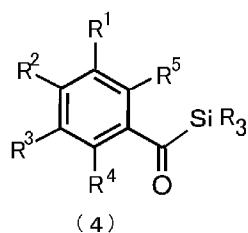
[化3]



[0024] ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は同じでも良く、異なってもよい。例えば、水素、分枝を有していてもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、水酸基、アミノ基、チオール基、アルコキシ基等が挙げられる。中でも、水素、分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基が好ましく、水素、炭素数が6以下の分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基がより好ましい。 R^5 が水酸基の場合には後述するようにフラボノイド化合物を製造するための中間体として好適に用いることができる。

[0025] 本発明の前駆体は、本発明の同位体標識カルコン化合物及び本発明の同位体標識フラボノイド化合物を製造するための前駆体として用いて好適であり、下記構造式(4)で示されるアシルケイ素化合物である(ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は本発明の同位体標識アセトフェノン化合物の製造方法におけるクロスカップリング工程を阻害することのない置換基を示し、Siに結合しているRはアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)

[化4]



[0026] ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は同じでも良く、異なってもよい。例えば、水素、分枝を有していてもよいアルキル基、アリール基、アラ

ルキル基、水酸基、アミノ基、チオール基、アルコキシ基等が挙げられる。中でも、水素、分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基が好ましく、水素、炭素数が6以下の分枝を有していてもよいアルキル基及び水酸基がより好ましい。R⁵が水酸基の場合には後述するようにフラボノイド化合物を製造するための中間体として好適に用いることができる。

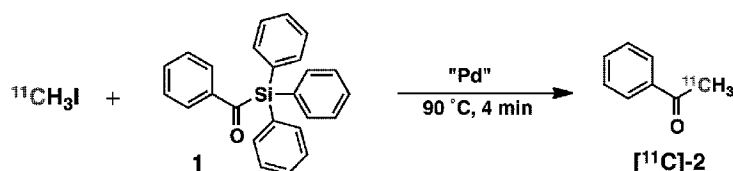
[0027] 本発明の同位体標識カルコン化合物及び同位体標識フラボノイド化合物は、PET用分子プローブとして好適に用いることができる。

発明を実施するための形態

[0028] <実施例>

以下、本発明を具体化した実施例として、[¹¹C]ヨウ化メチルとベンゾイルトリフェニルケイ素化合物1を用いた下記反応による¹¹C-標識アセトフェノンの合成について、比較例と比較しつつ詳細に述べる。

[0029] [化5]



[0030] なお、¹¹C核の製造は住友重機械工業社製サイクロトロンCYPRIS HM-12Sを使用し、¹⁴N (p, α) ¹¹Cの核反応により製造した。[¹¹C]ヨウ化メチルの合成は専用の標識用合成装置を用いて、¹¹CO₂ガスを出発物質として、¹¹CO₂→¹¹CH₃OH→¹¹CH₃Iの順に変換して合成した。また、混合溶媒の割合は全て容量割合である。さらに、反応はベンゾイルトリフェニルケイ素化合物1 (5.8 mg, 16 μmol) と0.5 mLの溶媒を用いて90 °Cで4分間行った。反応溶液の一部を抜き取り、HPLC分析を行い、目的の[¹¹C]アセトフェノンのHPLC分析収率を算出した。

[0031] (実施例1)

ベンゾイルトリフェニルケイ素化合物1 (5.8 mg, 16 μmol)、Pd₂(dba)₃ (2.9 mg, 3.2 μmol)およびP(o-tolyl)₃ (3.8 mg, 12.7 μmol)のNMP:H₂O(9:1)溶液(0.5 mL)を標識用合成装置の反応容器(A)に準備し、室温に設置した。続いて、反応容器(A)に[¹¹C]ヨウ化メチルを60-80 mL/minのガス流量で吹き込み

、反応溶液に約3-5 GBq $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを捕獲した。得られた反応溶液を90 °Cで4分間反応を行った。反応溶液の一部を抜き取り、HPLC分析を行った結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンが62 %のHPLC分析収率で得られた。

HPLC分析条件：ナカライテスク株式会社製 COSMOSIL AR-II ϕ 4.6 x 100 mm カラム、カラム温度30°C、 溶出液 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=35:65$ 、1 mL/min流量、 $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンの保持時間 4.4-4.8分。

[0032] (実施例2)

実施例2では、溶媒としてDMPU: $\text{H}_2\text{O}(9:1)$ 溶液(0.5 mL)を用いた。それ以外は実施例1と同様であり、説明を省略する。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンが66 %のHPLC分析収率で得られた。(図1参照)

[0033] (実施例3)

実施例3では、塩基として K_2CO_3 (2.0mg, 14.5 μmol) を添加した。それ以外は実施例1と同様であり、説明を省略する。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンが66 %のHPLC分析収率で得られた。

[0034] (実施例4)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.9 mg, 3.2 μmol)および $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (3.8 mg, 12.7 μmol)のNMP溶液(0.35 mL)を標識用合成装置の反応容器(A)に準備し、室温に設置した。続いて、反応容器(A)に $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを60-80 mL/minのガス流量で吹き込み、反応溶液に約3-5 GBq $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルを捕獲した。得られた溶液に H_2O (0.05 mL)を加えた後、NMP(0.1 mL)に溶解したベンゾイルトリフェニルケイ素化合物1(5.8 mg, 16 μmol)を加えて、90 °Cで4分間反応を行った。反応溶液の一部を抜き取り、HPLC分析を行った結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンが90 %のHPLC分析収率で得られた(図2参照)。

HPLC 分析条件：ナカライテスク株式会社製 COSMOSIL AR-II) ϕ 4.6 x 100 mm カラム、カラム温度30°C、 溶出液 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=35:65$ 、1 mL/min流量、目的物の保持時間 4.4-4.8分。

[0035] (実施例5)

実施例5では、非プロトン性極性溶媒としてDMF(0.35 mL)を用いた。それ

以外は実施例 4 と同様であり、説明を省略する。その結果、目的の ^{11}C アセトフェノンが63 %のHPLC分析収率で得られた。

[0036] (実施例 6)

実施例 6 では、非プロトン性極性溶媒としてDMPU(0.35 mL)を用いた。それ以外は実施例 4 と同様であり、説明を省略する。その結果、目的の ^{11}C アセトフェノンが56 %のHPLC分析収率で得られた。

[0037] (実施例 7)

実施例 7 では、非プロトン性極性溶媒としてテトラヒドロフラン (THF) (0.35 mL)を用いた。それ以外は実施例 4 と同様であり、説明を省略する。その結果、目的の ^{11}C アセトフェノンが93 %のHPLC分析収率で得られた。

[0038] 以下に述べる比較例 1 ～ 6 ではD. Schinzerらが非特許文献 6 で発表した方法に基づき、フッ素イオンを用いたアシルケイ素化合物の活性化によるケトン合成を適用して ^{11}C アセトフェノンの合成を試みた。

[0039] (比較例 1)

比較例 1 では、フッ素イオン源としてテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を用い、溶媒をDMFとして反応を行った (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の ^{11}C アセトフェノンは得られなかった。

[0040] (比較例 2)

比較例 2 では、フッ素イオン源としてTBAFを用い、溶媒をDMPUとして反応を行った (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の ^{11}C アセトフェノンは得られなかった。

[0041] (比較例 3)

比較例 3 では、フッ素イオン源としてTBAF (ただし、比較例 2 の 1 / 4 の添加量) を用い、溶媒をDMPUとして反応を行った (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の ^{11}C アセトフェノンは得られなかった。

[0042] (比較例 4)

比較例 4 では、フッ素イオン源としてTBAFを用い、溶媒をアセトニトリル/水=9 : 1) として反応を行った (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、

目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンは得られなかった。

[0043] (比較例 5)

比較例 5 では、フッ素イオン源としてフッ化カリウムKFを用い、溶媒をDMSOとして反応を行った（実験条件の詳細は表 1 参照）。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンの生成は痕跡量（1 %以下）であった。

[0044] (比較例 6)

比較例 6 では、フッ素イオン源としてKFを用い、さらにその求核性を高めるためにクラウンエーテルであるクリプトフィックス2.2.2 (K.222) を用い、溶媒をDMSOとして反応を行った（実験条件の詳細は表 1 参照）。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンのHPLC分析収率は1 %であった。

[0045] 以下に述べる比較例 7 ~ 10 では、D. Schinzerらが非特許文献 6 で発表した反応系に、さらに $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ あるいは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)を加えた触媒条件下で、フッ素イオンを用いたアシルケイ素化合物の活性化によるケトン合成を適用して $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンの合成を試みた。

[0046] (比較例 7)

比較例 7 では、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を触媒として用い、TBAFを添加して反応を行った。溶媒はDMF溶媒を用いた（実験条件の詳細は表 1 参照）。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンは得られず、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンがHPLC分析収率9 %で得られた。

[0047] (比較例 8)

比較例 8 では、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4) を触媒として用い、TBAFを添加して反応を行った。溶媒はDMF溶媒を用いた（実験条件の詳細は表 1 参照）。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンは得られず、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンがHPLC分析収率1 %で得られた。

[0048] (比較例 9)

比較例 9 では、溶媒をDMSOとし、その他については比較例 8 と同じ条件で反応を行った（実験条件の詳細は表 1 参照）。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンは得られず、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンが痕跡量（HPLC分析収率1 %未満）得られ

た。

[0049] (比較例 10)

比較例 10 では、溶媒を DMPU/H₂O = (9 : 1) とし、その他については比較例 8 と同じ条件で反応を行った (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の [¹¹C] アセトフェノンは得られず、[¹¹C] トルエンが痕跡量 (HPLC 分析収率 10 % 未満) 得られた。

[0050] 以下に述べる比較例 11 ~ 14 では、Pd₂(dba)₃ / P(o-tolyl)₃ (1:4) を加えた触媒条件下で、水のない状態でアシルケイ素化合物の活性化による [¹¹C] アセトフェノンの合成を試みた。

[0051] (比較例 11)

比較例 11 では、Pd₂(dba)₃ を触媒として用い、K₂CO₃ を添加して反応を行った。溶媒は DMPU 溶媒を用い、水は添加しなかった (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の [¹¹C] アセトフェノンが HPLC 分析収率で 14 %、[¹¹C] トルエンが 3 % 得られた。

で得られた。

[0052] (比較例 12)

比較例 12 では、Pd₂(dba)₃ / P(o-tolyl)₃ (1:4) を触媒として用い、K₂CO₃ を添加して反応を行った。溶媒は DMPU 溶媒を用い、水は添加しなかった (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の [¹¹C] アセトフェノンが HPLC 分析収率で 11 %、[¹¹C] トルエンが 2 % 得られた。

[0053] (比較例 13)

比較例 13 では、Pd₂(dba)₃ / P(o-tolyl)₃ (1:4) を触媒として用い、溶媒は NMP を用い、水は添加しなかった (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の [¹¹C] アセトフェノンが HPLC 分析収率で 28 %、[¹¹C] トルエンが 13 % 得られた。

[0054] (比較例 14)

比較例 14 では、Pd₂(dba)₃ / P(o-tolyl)₃ (1:4) を触媒として用い、溶媒は DMSO を用い、水は添加しなかった (実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、

目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンがHPLC分析収率で2 %、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンが1 %得られた。

[0055] (比較例 1 5)

比較例 1 5 では、触媒として $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)と $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2/\text{dppp}$ (1:2)を共存させ、溶媒としてDMFを用い、水は添加しなかった(実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンは得られず、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンが78 %のHPLC分析収率で得られた。

[0056] (比較例 1 6)

比較例 1 6 では、触媒として $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)と $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2/\text{dppp}$ (1:2)を共存させ、さらに、TBAFを添加し、溶媒としてDMFを用い、水は添加しなかった(実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンは得られず、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンが5 %のHPLC分析収率で得られた。

[0057] 比較例 1 7 及び比較例 1 8 ではJ. R. Schminkらが非特許文献 7 で発表した方法に基づき、Pd触媒を用いたアリールハロゲン化合物とアシルケイ素化合物のクロスカップリング反応を用いて $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンの合成を試みた。

[0058] (比較例 1 7)

比較例 1 7 では、触媒として $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2/\text{PA-PPh}$ (1:4)を用いて、 K_3PO_4 存在下、1,4-dioxane/ H_2O (9:1)の混合溶液中で反応を行った(実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノン及び $[^{11}\text{C}]$ トルエンは共に得られなかった。

[0059] (比較例 1 8)

比較例 1 8 では、触媒として $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2/\text{PA-PPh}$ (1:4)を用いて、 K_3PO_4 存在下、DPMU/ H_2O (9:1)の混合溶液中で反応を行った(実験条件の詳細は表 1 参照)。その結果、目的の痕跡量(HPLC分析収率1%未満)の $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノンが得られ、 $[^{11}\text{C}]$ トルエンは得られなかった。

[0060] <結 果>

実施例 1 ~ 7 及び比較例 1 ~ 1 8 の実験条件及び結果を表 1 にまとめて示す。

[表1]

	パラジウム錯体/ホスフィンリガンド	塩 基	溶 媒	[11C]アセトフェノン	[11C]トルエン
実施例1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	$\text{NMP}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	62	3
実施例2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	$\text{DMPU}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	66	5
実施例3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	K_2CO_3	$\text{DMPU}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	66	5
実施例4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	$\text{NMP} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	90	4
実施例5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	$\text{DMF} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	63	6
実施例6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	$\text{DMPU} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	56	2
実施例7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	$\text{THF} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	93	4
比較例1	—	TBAF	DMF	0	0
比較例2	—	TBAF	DMPU	0	0
比較例3	—	TBAF(1/4)	DMPU	0	0
比較例4	—	TBAF	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	0	0
比較例5	—	KF	DMSO	trace(<1)	2
比較例6	—	KF/K.222	DMSO	1	5
比較例7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	TBAF	DMF	0	9
比較例8	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	TBAF	DMF	0	1
比較例9	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	TBAF	DMSO	0	trace(<1)
比較例10	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	TBAF	$\text{DMPU}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	0	10
比較例11	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	K_2CO_3	DMPU	14	3
比較例12	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	K_2CO_3	DMF	11	2
比較例13	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	NMP	28	13
比較例14	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	—	DMSO	2	1
比較例15	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	$[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2/\text{dppp}$ (1:2)	DMF	0	78
比較例16	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)	$[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2/\text{dppp}$ (1:2) + TBAF	DMF	0	5
比較例17[a]	$[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2 / \text{PA-PPh}$ (1:4)	K_3PO_4	1,4-dioxane/ H_2O (9:1)	0	0
比較例18	$[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2 / \text{PA-PPh}$ (1:4)	K_3PO_4	$\text{DMPU}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	trace(<1)	0

反応は、ベンゾイルトリフェニルケイ素化合物1 (5.8 mg, 16 μmol)と0.5 mLの溶媒を用いて90°Cで4分間行った。
 エントリーに示した各反応においては、TBAF(1.0 M in THF, 20 μL , 20 μmol), KF(2 mg, 34.5 μmol), K_2CO_3 (2.0 mg, 14.5 μmol),
 Kryptofix 2.2.2(15 mg, 39.8 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.9 mg, 3.2 μmol), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (3.8 mg, 12.7 μmol), $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ (2.3 mg, 5 μmol),
 dppp(4.6 mg, 11 μmol), $(\text{allyl})\text{PdCl}_2$ (1.2 mg, 3.2 μmol), PA-PPh(3.7 mg, 12.7 μmol), K_3PO_4 (3.0 mg, 14.5 μmol)を用いた。

[a] の反応は80 °Cで行った。

[0061] $\text{Pd}(0)$ の触媒を $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)とし、非プロトン性極性溶媒をNMPとし、 $\text{NMP}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)の混合溶媒を用いた実施例1の場合には、[11C]アセトフェノン-2が62%のHPLC分析収率で得られた。また、 $\text{DMPU}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)の混合溶液を用いた実施例2、及び、さらに K_2CO_3 を添加した実施例3の場合には、いずれも目的の[11C]アセトフェノン[11C]-2が66%のHPLC分析収率で得られ、 K_2CO_3 の添加による効果は認められなかった。

一方、 $\text{Pd}(0)$ の触媒を $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)とし、水を添加することなく、非プロトン性極性溶媒 (DMPU、DMF、NMPの極性アミド系溶媒や、DMSO) を用いて反応を行った比較例11～14では、収率は2～28%であり、水が存在しないことにより、収率が大きく低下することがわかった。

[0062] また、[11C]ヨウ化メチルをNMP溶媒中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)と反応させて、次に水を添加し、その後、ベンゾイルケイ素化合物を本反応溶液に加えて90°Cで4分間反応を行った場合には、目的の[11C]アセトフェノン-2がHP

LC分析収率90%という高収率で得られることがわかった（表1の実施例4及び図2参照）。同様の水の添加方法で、NMP溶媒の代わりにTHF（実施例7）、DMF（実施例5）及びDMPU（実施例6）を用いて同様の反応を行ったところ、THFではHPLC分析収率93%という更なる高収率で得られた。また、DMF（実施例5）ではHPLC分析収率63%、DMPU（実施例6）ではHPLC分析収率56%となり、NMPやTHFの場合よりは低いものの、高収率が維持された。

[0063] なお、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)と $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2/\text{dppp}$ (1:2)とを共存させた比較例15では、 ^{11}C アセトフェノンは全く生成せず、ベンゾイルトリフェニルケイ素化合物のフェニル基と ^{11}C メチルとがカップリングした ^{11}C トルエンが78%のHPLC分析収率で得られることがわかった。さらに、興味深いことに、さらにTBAFを添加した比較例16では、 ^{11}C アセトフェノンは全く生成しないのみならず、 ^{11}C トルエンの生成も僅か5%となった。

[0064] 一方、J. R. Schminkらが非特許文献7で発表する方法に基づき、Pd触媒によるアリールハロゲン化合物とアシルケイ素化合物を用いたクロスカップリング反応を適用して ^{11}C アセトフェノンの合成を試みた比較例17及び18では、以下の結果となった。

すなわち、J. R. Schminkら提案する $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2/\text{PA-PPh}$ (1:4)を用いて、 K_3PO_4 存在下、1,4-dioxane/ H_2O (9:1)の混合溶液中で反応を行った比較例17では、 ^{11}C アセトフェノンの生成は確認できなかった。また、溶媒をDMPU/ H_2O (9:1)の混合溶液として同様の反応を行った比較例18においても、収率にして1%以下であったが、痕跡量（1%未満）の ^{11}C アセトフェノンの生成しか確認されなかった。

[0065] また、D. Schinzerらが非特許文献6で発表する方法に基づき、パラジウム錯体を用いることなく、フッ素イオンを用いたアシルケイ素化合物の活性化によるケトン合成を適用して ^{11}C アセトフェノンの合成を試みた比較例1～6では、非プロトン性極性溶媒の種類を替えたり、水を共存させたり、TBAFやフッ化カリウム／クリプトフィックス2.2.2 (K. 222)を用いた反応を行っても、しても目的の ^{11}C -標識アセトフェノン ^{11}C -2は痕跡量（1%以下）で

しか得られなかった（表1の比較例1～5参照）。

さらに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ あるいは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (1:4)を用いた触媒条件下に、TBAFを添加して反応を行った比較例8～10においても、 ^{11}C アセトフェノン-2の生成は確認できなかった。すなわち、フッ素イオンによるベンゾイルケイ素化合物1の活性化は本反応においては効果はなく、むしろ $\text{Pd}(0)$ 触媒を用いた反応を阻害している可能性があるものと推定された。

[0066] < ^{11}C アセトフェノン-2の合成と単離>

約35 GBqの放射能の ^{11}C ヨウ化メチルを出発原料として実施例4の条件を用いて反応を行い、得られた反応溶液をHPLCにて分離精製して目的の ^{11}C アセトフェノンを単離した。

すなわち、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.9 mg, 3.2 μmol)および $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (3.8 mg, 12.7 μmol)のNMP溶液(0.35 mL)を標識用合成装置の反応容器(A)に準備し、室温に設置した。続いて、反応容器(A)に ^{11}C ヨウ化メチルを60-80 mL/minのガス流量で吹き込み、反応溶液に約35 GBq ^{11}C ヨウ化メチルを捕獲した。得られた溶液に H_2O (0.05 mL)を加えた後、NMP(0.1 mL)に溶解したベンゾイルトリフェニルケイ素化合物1(5.8 mg, 16 μmol)を加えて、90 °Cで4分間反応を行った。反応溶液を30% CH_3CN 水溶液(0.3 mL)で希釈し、フィルターを用いてろ過した。ろ液を分取HPLCに供して目的の ^{11}C アセトフェノンを分取した。

合成時間は31-35分で、約4 GBqの ^{11}C アセトフェノン-2が得られた。 ^{11}C ヨウ化メチルに基づいた ^{11}C アセトフェノンの崩壊補正放射化学収率は33%と算出された。

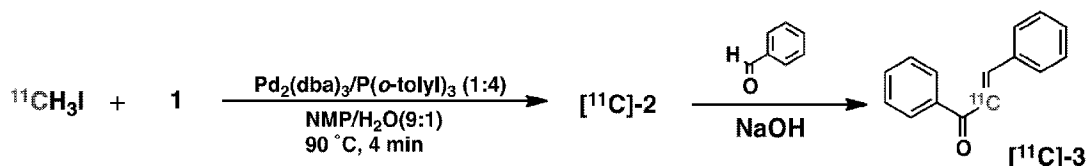
HPLC 分取条件：ナカライテスク株式会社製 COSMOSIL AR-II $\phi 10 \times 250$ mm カラム、カラム温度25°C、6 mL/min流量、目的物の保持時間 9.0-9.4分。
溶出液；25% CH_3CN 水溶液

[0067] < ^{11}C カルコン-3の合成と単離>

一方、 ^{11}C アセトフェノン-2の単離を行わず、引き続き、塩基性条件下においてベンズアルデヒドとの縮合反応（下記化学式参照）を行い、その反応溶液をHPLCにて分離精製して目的の ^{11}C カルコン-3を単離した（下記反応式

参照)。

[0068] [化6]



[0069] すなわち、前述した $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノン-2の合成において、 $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノン-2の単離を行わず、得られた反応溶液に、まずNMP(0.1 mL)に溶解したベンズアルデヒド(34 mg, 320 μmol)を加え、続いて5 N NaOH (0.024 mL)を加えた後、この混合溶液を75 $^{\circ}\text{C}$ で 4分間、縮合反応を行った。引き続き、反応溶液に30% CH_3CN 水溶液(0.1 mL)と6N HCl (0.02 mL)を加えて、90 $^{\circ}\text{C}$ で1分間加熱した。得られた反応溶液をフィルターを用いてろ過し、ろ液を分取HPLCに供して目的の $[^{11}\text{C}]$ カルコンを分取した。合成時間は36-40分で、約2.7 GBqの $[^{11}\text{C}]$ カルコンが得られた。 $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルに基づいた $[^{11}\text{C}]$ カルコンの崩壊補正放射化学収率は26%と算出された。

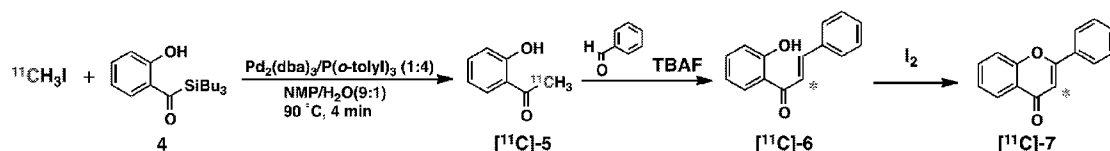
HPLC 分取条件：ナカライテスク株式会社製 COSMOSIL AR-II $\phi 10 \times 250$ mm カラム、カラム温度25 $^{\circ}\text{C}$ 、6 mL/min流量、目的物の保持時間 13.9-14.1分。

溶出液 0-10 min 50% CH_3CN 水溶液、10-15 min 50%→60% CH_3CN 水溶液

[0070] < $[^{11}\text{C}]$ -標識フラボンの合成と単離>

2'-ヒドロキシベンゾイルトリブチルケイ素化合物4を基質として2'-ヒドロキシ $[^{11}\text{C}]$ アセトフェノン $[^{11}\text{C}]$ -5を合成し、続いて、塩基性条件下で2'-ヒドロキシ $[^{11}\text{C}]$ カルコン $[^{11}\text{C}]$ -6へと変換した。さらに、ヨウ素を添加して120 $^{\circ}\text{C}$ 、4分で環化反応を行い、 $[^{11}\text{C}]$ -標識フラボン $[^{11}\text{C}]$ -7を合成した(下記反応式参照)

[0071] [化7]



[0072] すなわち、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.9 mg, 3.2 μmol)および $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (3.8 mg, 12.7 μmol)のNMP溶液(0.25 mL)を標識用合成装置の反応容器(A)に準備し、室温に設置した。続いて、反応容器(A)に ^{11}C ヨウ化メチルを60-80 mL/minのガス流量で吹き込み、反応溶液に約3-5 GBq ^{11}C ヨウ化メチルを捕獲した。得られた溶液に H_2O (0.035 mL)を加えた後、NMP(0.065 mL)に溶解した2'-ヒドロキシベンゾイルトリフェニルケイ素化合物4(5.1 mg, 16 μmol)を加えて、90 °Cで4分間反応を行った。

ここで、反応溶液の一部を抜き取り、HPLC分析を行った結果、目的の2'-ヒドロキシ ^{11}C アセトフェノン ^{11}C -5の生成を確認した(図3左側グラフ)。

続いて、本溶液にベンズアルデヒド(100 mg, 940 μmol)を加えた後、TBAF(1M THF 溶液、0.1 mL, 100 μmol)を添加して120 °Cで4分間、縮合反応を行った。ここでも反応溶液の一部を抜き取り、HPLC分析を行った結果、目的の2'-ヒドロキシ ^{11}C カルコン ^{11}C -6の生成を確認した(図3中央のグラフ)。

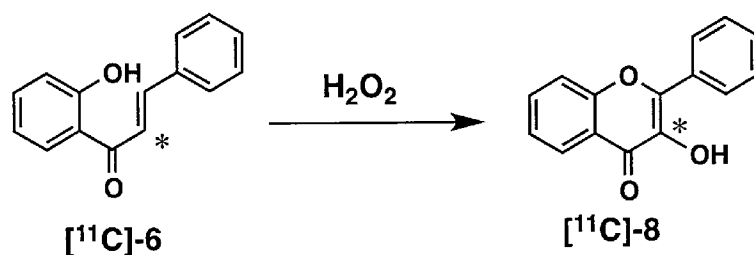
この溶液にNMP(0.05 mL)に溶解したヨウ素(22 mg, 87 μmol)を添加して120 °C、4分で環化反応を行った。得られた反応溶液の一部を直接HPLCで分析した結果、目的の ^{11}C -標識フラボン ^{11}C -7の生成が確認できた(図3右側のグラフ)。

[0073] < ^{11}C -標識フラボノールの合成>

上記のようにして得られた2'-ヒドロキシ ^{11}C カルコン ^{11}C -6に過酸化水素を作用させれば、酸化的環化が起こり(アルガー・フリン・大山田反応Algar-Flynn-Oyamada reaction)、 ^{11}C -標識フラボノールを合成することができる(下記反応式参照)。

[0074]

[化8]

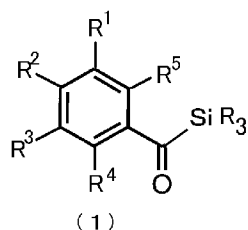


[0075] なお、本発明の¹¹C標識アセトフェノン化合物の製造方法において見出されたベンゾイル基のカルボニル炭素へのメチル基のカップリング反応は、メチル基のみならず、さらにアルキル基やアリール基やアラルキル基等のカップリング反応としても極めて有効であり、一般的な有機合成ツールとして用いることができる。すなわち、このカップリング反応は次の技術的特徴を有している。

(1) ヨウ化アルキル、ヨウ化アリール及びヨウ化アラルキルのいずれかと、下記構造式(1)で示されるアシルケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中であって、フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下でクロスカップリングさせることを特徴とするアセトフェノン化合物の製造方法。

(ただし、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基を示し、Siに結合しているRはアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)

[化9]



[0076] (1)の技術的特徴によれば、アセトフェノン化合物を迅速かつ高収率で

製造することができる。

[0077] 本出願は、日本で出願された特願2013-063099（出願日2013年3月25日）を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。本明細書中で引用する全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参照により本明細書に取り込むものとする。

この発明は上記発明の実施の態様及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

図面の簡単な説明

[0078] [図1]実施例2における ^{11}C ヨウ化メチル吹込み後の反応混合液のHPLCにおける保持時間と放射線強度との関係を示すグラフである。

[図2]実施例4における ^{11}C ヨウ化メチル吹込み後の反応混合液のHPLCにおける保持時間と放射線強度との関係を示すグラフである。

[図3]2'-ヒドロキシベンゾイルトリブチルケイ素化合物4からの ^{11}C -標識フラボノイドの合成における各段階でのHPLCにおける保持時間と放射線強度との関係を示すグラフである。

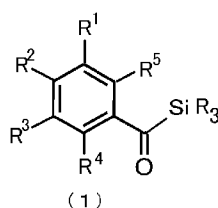
産業上の利用可能性

[0079] 本発明は、PET用分子プローブとして、医薬産業などにおいて利用することができる。

請求の範囲

【請求項1】 ヨウ化メチルと、下記構造式（1）で示されるアシルケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中であって、フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下でクロスカップリングさせることを特徴とするアセトフェノン化合物の製造方法（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基を示し、 Si に結合している R はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）。

【化1】

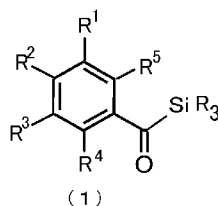


【請求項2】 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、及び CD_3 のいずれかで標識されたヨウ化メチルと、下記構造式（1）で示されるアシルケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中であって、フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下でクロスカップリングさせて同位体標識アセトフェノン化合物とするクロスカップリング工程と、

該クロスカップリング工程を行った後、該同位体標識アセトフェノン化合物とベンズアルデヒド化合物とを塩基又は酸の存在下においてアルドール縮合させる縮合工程と、

を備えることを特徴とする同位体標識カルコン化合物の製造方法（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基を示し、 Si に結合している R はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）。

[化2]



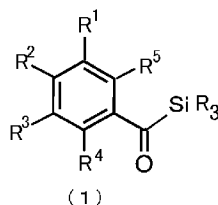
[請求項3]

^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及び CD_3 のいずれかで標識されたヨウ化メチルと、下記構造式 (1) で示されるアシルケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中であって、フッ素イオン及びリン酸イオンが実質的に存在しない条件下でクロスカップリングさせて同位体標識アセトフェノン化合物とするクロスカップリング工程と、

該同位体標識アセトフェノン化合物とベンズアルデヒド化合物とを塩基又は酸の存在下においてアルドール縮合させて同位体標識カルコン化合物とする縮合工程と、

該縮合工程後、さらに該同位体標識カルコン化合物にヨウ素を添加して環化させる環化工程と、を備えること特徴とする同位体標識フラボノイド化合物の製造方法（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記クロスカップリングを阻害することのない置換基を示し、 R^5 は水酸基を示し、 Si に結合している R はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）。

[化3]

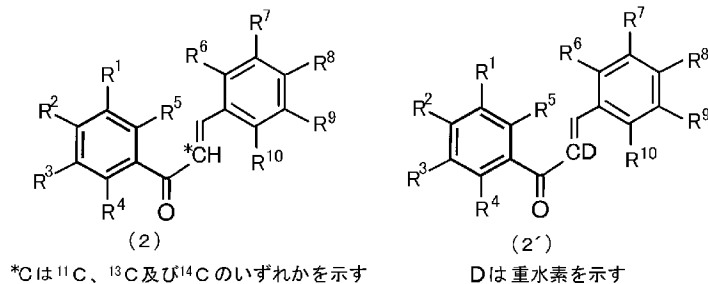


[請求項4]

下記化学構造式 (2) 又は (2') で示される同位体標識カルコン化合物（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は請求項 2 に記載の製造方法によって該同位体標識カルコ

ン化合物を製造する場合に、前記クロスカップリング工程及び前記縮合工程を阻害することのない置換基を示す)。

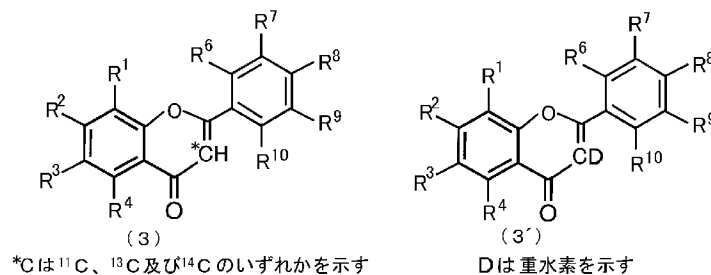
[化4]



[請求項5]

下記化学構造式(3)又は(3')で示される同位体標識フラボノイド化合物(ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は請求項3に記載の製造方法によって該同位体標識フラボノイド化合物を製造する場合に、前記クロスカップリング工程、前記縮合工程、及び前記環化工程を阻害することのない置換基を示す)。

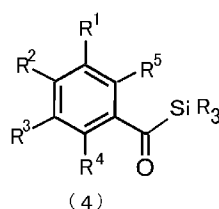
[化5]



[請求項6]

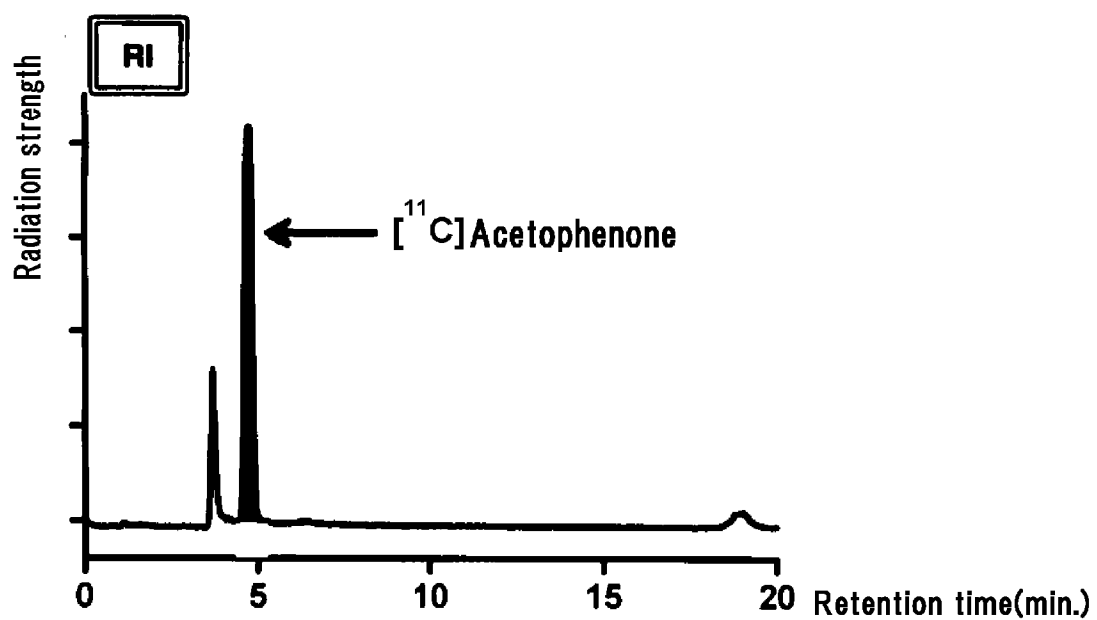
請求項4又は請求項5の化合物を製造するための前駆体であって、下記構造式(4)で示されるアシルケイ素化合物(ただし、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は請求項1のクロスカップリング工程を阻害することのない置換基を示し、Siに結合しているRはアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)

[化6]

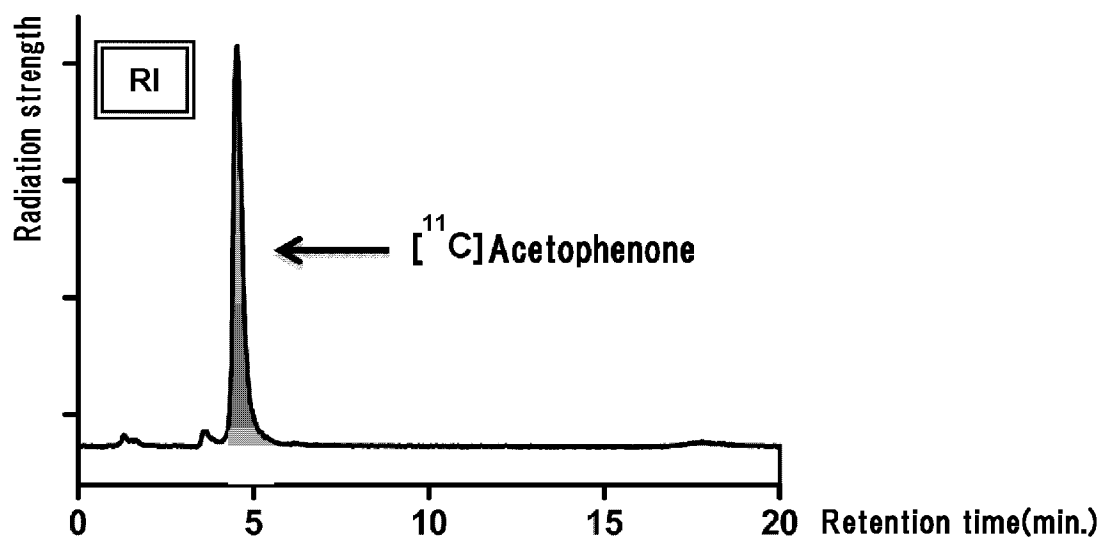


[請求項7] 請求項4又は請求項5に記載の同位体標識化合物を含有することを
特徴とするPET用分子プローブ。

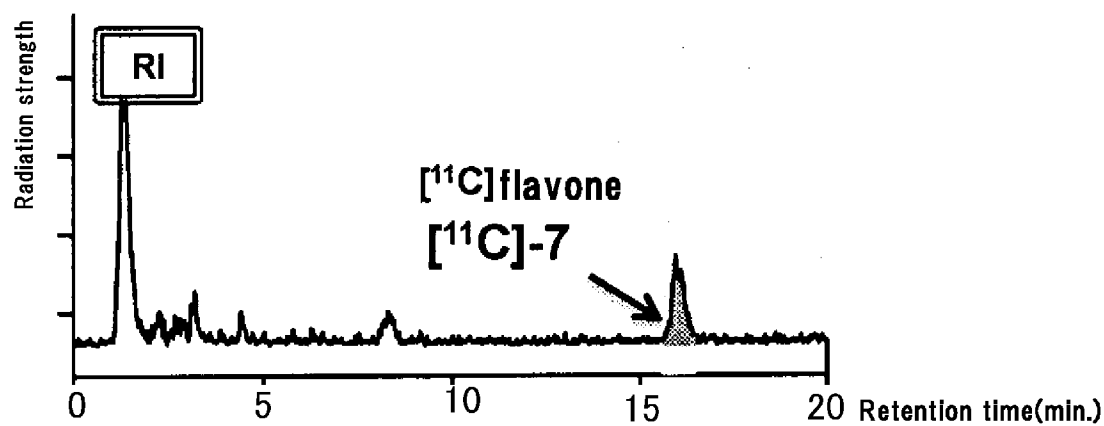
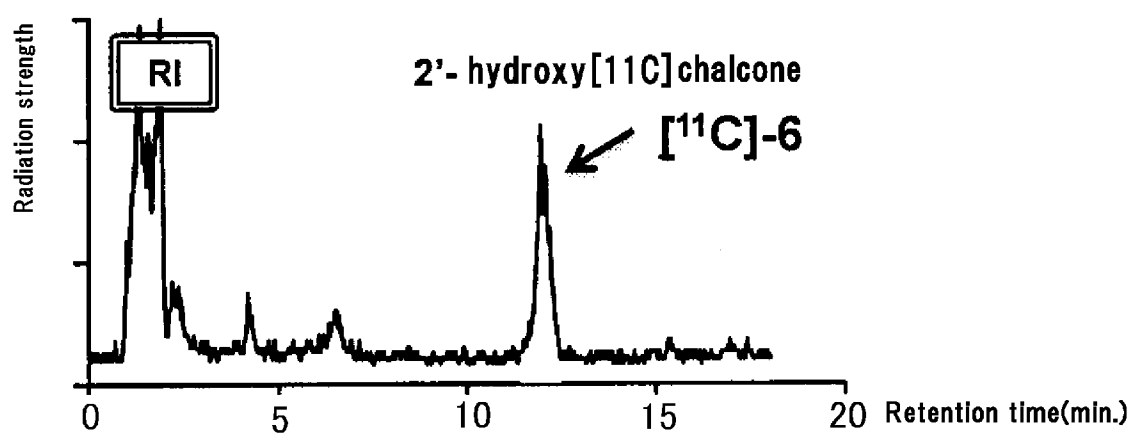
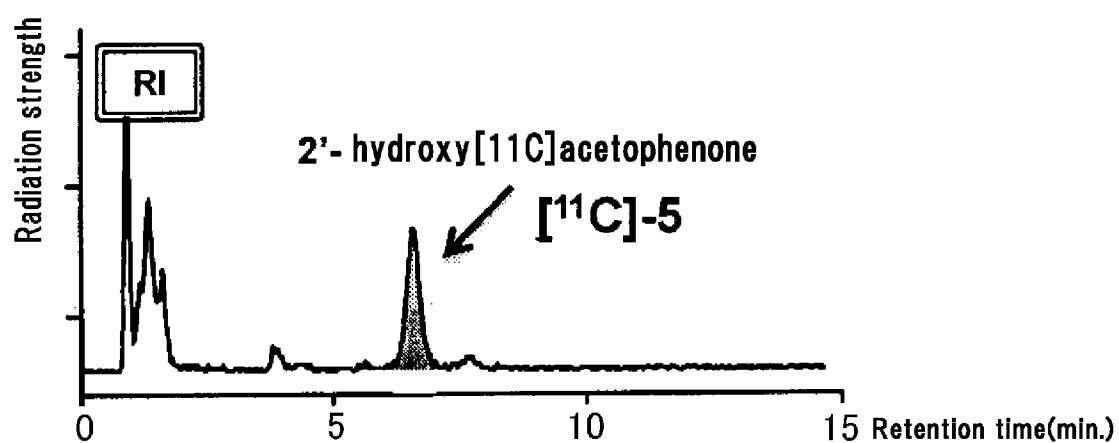
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/053503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C45/61(2006.01)i, C07C45/74(2006.01)i, C07C49/78(2006.01)i, C07C49/796(2006.01)i, C07C49/825(2006.01)i, C07C49/835(2006.01)i, C07D311/30(2006.01)i, C07F7/08(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)n, C07B61/00(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)

C07C45/61, C07C45/74, C07C49/78, C07C49/796, C07C49/825, C07C49/835, C07D311/30, C07F7/08, C07B59/00, C07B61/00

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 1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPLUS (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Kazu Kurosawa and Akira Moriyama, Reactions of β -hydroxychalcones and 2-acetoxy-1,3-diarylpropane-1,3-diones with lead tetraacetate, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1974, Vol.47, No.11, pp.2717-2719 (page 2718, $\text{PhCO}-^{14}\text{CH}=\text{CHPh}$)	4 1-3, 5-7
X A	Dieter Schinzer and Clayton H. Heathcock, FLUORIDE-CATALYZED CONVERSION OF ACYLSILANES TO ALDEHYDES AND KETONES, Tetrahedron Letters, 1981, Vol.22, No.20, pp.1881-1884 (page 1882, compound 1, PhCOSiMe_3)	6 1-5, 7

☒ 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
23 April, 2014 (23.04.14)

Date of mailing of the international search report
13 May, 2014 (13.05.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/053503

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Alessandro Degl'Innocenti, et al., Acylsilanes and C-stannylimines as anion equivalents, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1980, No.24, pp.1201-1202 (page 1202, SCHEME, PhCOSiMe ₃)	6 1-5, 7
A	A. B. Typob, et al., Study of the structure of heterocyclic analogs of chalcone by benzene-induced shifts, Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal, 1993, Vol.59, No.1, pp.62-72	1-7
A	Miki GOTO, Hiroshi MIZUMA, Yasuhiro WADA, Hirotaka ONOE, Yasuyoshi WATANABE, Masaaki SUZUKI, Hisashi DOI, "Synthesis of a ¹¹ C-Labeled Flavonoid and In Vivo PET Study Using Rat", Symposium on the Chemistry of Natural Products, Symposium Papers, 01 September 2010 (01.09.2010), vol.52nd, pages 259 to 264	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C45/61(2006.01)i, C07C45/74(2006.01)i, C07C49/78(2006.01)i, C07C49/796(2006.01)i,
C07C49/825(2006.01)i, C07C49/835(2006.01)i, C07D311/30(2006.01)i, C07F7/08(2006.01)i,
C07B59/00(2006.01)n, C07B61/00(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 (IPC))

Int.Cl. C07C45/61, C07C45/74, C07C49/78, C07C49/796, C07C49/825, C07C49/835, C07D311/30, C07F7/08, C07B59/00,
C07B61/00

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

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamIII)

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 請求項の番号
X A	Kazu Kurosawa and Akira Moriyama, Reactions of β -hydroxychalcones and 2-acetoxy-1,3-diarylpropane- 1,3-diones with lead tetraacetate, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1974, Vol.47, No.11, pp.2717-2719 (第2718 頁の $\text{PhCO}-^{14}\text{CH}=\text{CHPh}$)	4 1-3, 5-7

☒ 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、一般的技術水準を示すもの
「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

2 3 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 5 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

吉田 直裕

4 H

3 0 2 8

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

C (続き) . 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 請求項の番号
X A	Dieter Schinzer and Clayton H. Heathcock, FLUORIDE-CATALYZED CONVERSION OF ACYLSILANES TO ALDEHYDES AND KETONES, Tetrahedron Letters, 1981, Vol.22, No.20, pp.1881-1884 (第 1882 頁の化合物 1 の PhCOSiMe_3)	6 1-5, 7
X A	Alessandro Degl'Innocenti, et al., Acylsilanes and C-stannylimines as anion equivalents, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1980, No.24, pp.1201-1202 (第 1202 頁の SCHEME の PhCOSiMe_3)	6 1-5, 7
A	A. B. Typob, et al., Study of the structure of heterocyclic analogs of chalcone by benzene-induced shifts, Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal, 1993, Vol.59, No.1, pp.62-72	1-7
A	後藤美樹, 水間広, 和田康弘, 尾上浩隆, 渡辺恭良, 鈴木正昭, 土 居久志, 11C - 標識フラボノイドの合成と PET を用いたラット体内動 態解析, 天然有機化合物討論会講演要旨集, 2010.09.01, Vol.52nd, pp.259-264	1-7