

(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
2022年9月22日(22.09.2022)



(10) 国際公開番号
WO 2022/196734 A1

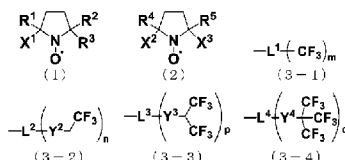
- (51) 国際特許分類:
C07D 207/46 (2006.01) A61K 49/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/011975
- (22) 国際出願日: 2022年3月16日(16.03.2022)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2021-043724 2021年3月17日(17.03.2021) JP
- (71) 出願人: T D K株式会社(TDK CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1036128 東京都中央区日本橋二丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 矢内 直子(YANAI Naoko); 〒1036128 東京都中央区日本橋二丁目5番1号 TDK株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 及川 周, 外 (OIKAWA Shu et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, ST, 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:
一 国際調査報告(条約第21条(3))



WO 2022/196734 A1

(54) Title: FLUORINE-CONTAINING COMPOUND AND CONTRAST MEDIUM

(54) 発明の名称: 含フッ素化合物および造影剤



(57) Abstract: Provided is a fluorine-containing compound represented by formula (1) or formula (2) (R¹, R², and R³ in formula (1) and R⁴ and R⁵ in formula (2) are a C1-10 alkyl group that is unsubstituted or substituted by a fluorine atom-free substituent. X¹ in formula (1) and X² and X³ in formula (2) are any of formulas (3-1)-(3-4).)

(57) 要約: 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物を提供する(式(1)中のR¹、R²、R³、(2)中のR⁴、R⁵はフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10のアルキル基。式(1)中のX¹、(2)中のX²、X³は式(3-1)~(3-4)のいずれか。)

明 細 書

発明の名称：含フッ素化合物および造影剤

技術分野

[0001] 本発明は、含フッ素化合物および造影剤に関する。

本願は、2021年3月17日に日本に出願された特願2021-043724号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 磁気共鳴画像（以下「MRI」という場合がある。）診断は、X線診断、超音波（US）診断と並ぶ画像診断法の1つとして、基礎研究および臨床応用の両方において医療分野で広く用いられている。

[0003] 現在、医療用のMRIには、プロトン（ ^1H ）を検出核として用いる ^1H -MRIが用いられている。 ^1H -MRIは、生体内に存在する水分子の磁気的環境をとらえて画像化したものである。生体内における病変組織と正常組織とでは、プロトンの磁気的環境に違いが生じる。これが、 ^1H -MRIの違いとして現れ、診断情報となる。また、水分子は生体内のほぼ全域に存在する。このため、 ^1H -MRIは、全身のイメージングに用いることができる。

[0004] MRIで検出可能な核種には、 ^1H の他に、 ^{19}F 、 ^{23}Na 、 ^{31}P 、 ^{15}N 、 ^{13}C 等がある。これらの元素を検出核とするMRIでは、それぞれ ^1H -MRIとは異なった情報が得られる。

これらの中でも検出核として ^{19}F を用いるMRIは、 ^1H -MRI診断に続く次世代の診断法に利用することが期待されている。それは、フッ素が天然存在比100%の安価な元素であり、 ^{19}F の検出感度が ^1H の83%と高く、 ^{19}F の磁気回転比がプロトンと近いことから従来の ^1H -MRI装置で撮像可能であるためである。

[0005] また、MRIで検出可能な ^{19}F は、生体内にほとんど存在しない。このため、フッ素原子を含有する化合物を造影剤として用いることにより、 ^{19}F をトレーサーとした ^{19}F -MRI診断が可能である。例えば、疾病に起因する

内因的变化を認識して集積するフッ素化合物を造影剤として用いることで、 ^{19}F -MRI から病変部の位置的情報が得られる。この方法は、これまでの画像診断法では検出できなかった形態的变化を生じない病変部の診断に有用である。

[0006] 現在、病変部に特異的な画像情報を得る方法として、核医学的手法がある。核医学的手法では、放射性同位元素を利用した放射性医薬品を用いる。具体的には、核医学的手法として、Positron Emission Tomography (PET) 検査、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 検査がある。しかし、核医学的手法には、放射線同位体を合成するための装置が大掛かりであること、被曝のリスクがあること等の問題がある。

[0007] ^{19}F -MRI 診断では、核医学的手法における上記の問題が生じない。また、 ^{19}F -MRI 診断では、ケミカルシフト、拡散、緩和時間等の情報を取り出すことにより、病変部の位置的情報だけでなく、更に多くの診断情報が得られる。また、一回の診断で ^{19}F -MRI と ^1H -MRI を同時に撮像し、各々の画像を重ね合わせることにより、解剖学的情報と機能的情報とが共存する有用な診断情報を得ることも可能である。

[0008] フッ素を検出核とするMRI 診断用の造影剤としては、例えば、特許文献1 および特許文献2 に記載されたものがある。

特許文献1 には、パーフルオロクラウンエーテルおよびガドリニウム錯体を含む乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA) 粒子が記載されている。また、特許文献2 には、フッ素を検出核とするMRI に用いることができる含フッ素ポルフィリン錯体、および造影剤化合物が記載されている。

しかし、特許文献1 および特許文献2 に記載された造影剤は、金属イオンを含むため、生体内での安全性が危惧される。

[0009] また、特許文献3 には、フッ素含有化合物に共有結合したニトロキンドを有する化合物が記載されている。しかし、ニトロキンド化合物は、アスコルビン酸等の還元剤によって容易に還元される（例えば、非特許文献1 参照。

) ため、生体内での安定性に課題がある。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：日本国特表2015-534549号公報（A）
 特許文献2：日本国特開平11-217385号公報（A）
 特許文献3：米国特許第5362477号明細書（B）

非特許文献

- [0011] 非特許文献1：ACS Central Science, 2017, 3, 800-811.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0012] 従来のフッ素を検出核とするMRI診断用の造影剤は、高感度のMRIが得られ、かつ生体内での安定性が高いものではなかった。

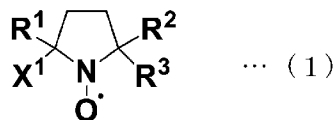
本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであり、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤の材料として用いることにより、高感度の磁気共鳴画像が得られ、かつ生体内での安定性が高い含フッ素化合物を提供することを目的とする。

また、本発明は、本発明の含フッ素化合物を含有し、生体内での安定性が高く、高感度の画像が得られる、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

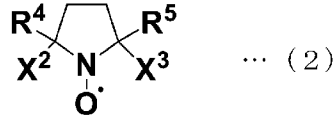
- [0013] [1] 下記一般式（1）または下記一般式（2）で表されることを特徴とする含フッ素化合物。

- [0014] [化1]



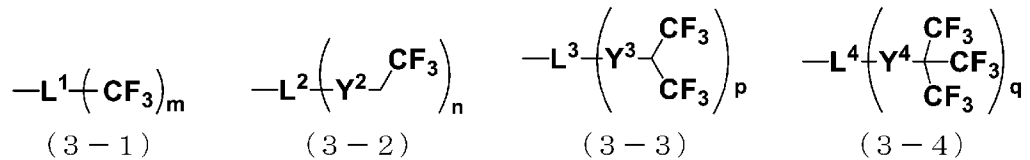
(一般式 (1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 のアルキル基である。 X^1 は、下記一般式 (3-1)～(3-4) のいずれかで表される置換基である。)

[0015] [化2]



(一般式 (2) において、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 のアルキル基である。 X^2 、 X^3 は、それぞれ独立に、下記一般式 (3-1)～(3-4) のいずれかで表される置換基である。)

[0016] [化3]



(一般式 (3-1) において、 L^1 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 6～12 のアリール基を含む連結基のいずれかである。 m は、1～5 の整数である。)

(一般式 (3-2) において、 L^2 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 6～12 のアリール基を含む連結基のいずれかである。 Y^2 は、酸素原子である。 n は、1～5 の整数である。)

(一般式 (3-3) において、 L^3 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 6～12 のアリール基を含む連結基のいずれかである。 Y^3 は、酸素原子である。 p は、1～5 の整数である。)

(一般式(3-4)において、 L^4 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基のいずれかである。 Y^4 は、酸素原子である。 q は、1~5の整数である。)

[0017] [2] 前記一般式(1)中の R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~5のアルキル基である、[1]に記載の含フッ素化合物。

[3] 前記一般式(2)中の R^4 、 R^5 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~5のアルキル基である、[1]に記載の含フッ素化合物。

[4] 前記一般式(2)中の X^2 と X^3 とが同じであり、かつ R^4 と R^5 とが同じである、[1]または[3]に記載の含フッ素化合物。

[0018] [5] 一般式(3-1)中の L^1 、一般式(3-2)中の L^2 、一般式(3-3)中の L^3 、一般式(3-4)中の L^4 が、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~5の鎖状炭化水素基である、[1]~[4]のいずれかに記載の含フッ素化合物。

[6] 一般式(3-1)中の L^1 、一般式(3-2)中の L^2 、一般式(3-3)中の L^3 、一般式(3-4)中の L^4 が、フェニル基またはビフェニル基を含む連結基である、[1]~[4]のいずれかに記載の含フッ素化合物。

[0019] [7] 一般式(3-1)中の m 、一般式(3-2)中の n 、一般式(3-3)中の p 、一般式(3-4)中の q が、1または2である、[1]~[6]のいずれかに記載の含フッ素化合物。

[0020] [8] フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤に用いられる、[1]~[7]のいずれかに記載の含フッ素化合物。

[9] フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤であり、

[1]~[8]のいずれかに記載の含フッ素化合物を含有する造影剤。

発明の効果

[0021] 本発明の含フッ素化合物は、上記一般式(1)または上記一般式(2)で

表される化合物である。このため、生体内での安定性が高い。また、本発明の含フッ素化合物は、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤の材料として用いることにより、高感度の磁気共鳴画像が得られる。

本発明の造影剤は、本発明の含フッ素化合物を含有する。このため、本発明の造影剤は、生体内での安定性が高い。また、本発明の造影剤を用いることにより、フッ素を検出核とする高感度の磁気共鳴画像が得られる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]実施例4（化合物14）の ^{19}F -MRIの ^{19}F スピン-格子緩和時間（ T_1 ）強調画像である。

[図2]実施例6（化合物16）の ^{19}F -MRIの ^{19}F スピン-格子緩和時間（ T_1 ）強調画像である。

[図3]比較例1（化合物A1）の ^{19}F -MRIの ^{19}F スピン-格子緩和時間（ T_1 ）強調画像である。

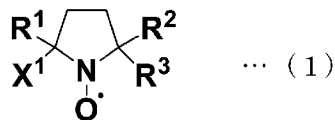
発明を実施するための形態

[0023] 以下、本発明の含フッ素化合物および造影剤について、詳細に説明する。

[含フッ素化合物]

本実施形態の含フッ素化合物は、下記一般式（1）または下記一般式（2）で表される。

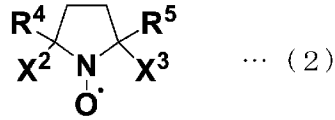
[0024] [化4]



（一般式（1）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10のアルキル基である。 X^1 は、下記一般式（3-1）～（3-4）のいずれかで表される置換基である。）

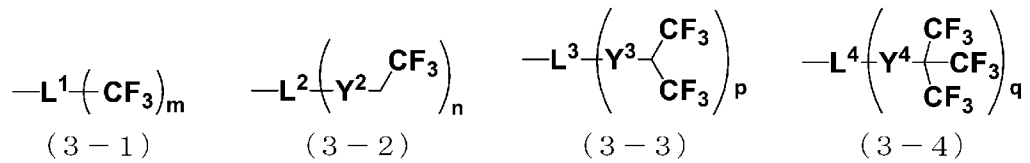
[0025]

[化5]



(一般式(2)において、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10のアルキル基である。 X^2 、 X^3 は、それぞれ独立に、下記一般式(3-1)~(3-4)のいずれかで表される置換基である。)

[0026] [化6]



(一般式(3-1)において、 L^1 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基のいずれかである。 m は、1~5の整数である。)

(一般式(3-2)において、 L^2 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基のいずれかである。 Y^2 は、酸素原子である。 n は、1~5の整数である。)

(一般式(3-3)において、 L^3 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基のいずれかである。 Y^3 は、酸素原子である。 p は、1~5の整数である。)

(一般式(3-4)において、 L^4 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基のいずれかである。 Y^4 は、酸素原子である。 q は、1~5の整数である。)

- [0027] ここで、本実施形態の含フッ素化合物を含む造影剤を、フッ素を検出核とするMR I診断用の造影剤として用いた場合に、生体内での安定性が高く、高感度の磁気共鳴画像（MR I）が得られる理由について説明する。
- [0028] 高感度の ^{19}F -MR Iを得るためには、造影剤に含まれる含フッ素化合物として、 ^{19}F スピン-格子緩和時間（ T_1 ）の短いものを用いることが好ましい。含フッ素化合物の T_1 が短いほど、繰り返し時間（ TR ）を短く設定できる。このため、単位時間あたりに得られる信号量が多くなり、高感度の画像が得られるからである。一方、含フッ素化合物の ^{19}F スピン-スピン緩和時間（ T_2 ）が短すぎると、信号強度が低下する。
- [0029] 含フッ素化合物の ^{19}F スピン-格子緩和時間（ T_1 ）および ^{19}F スピン-スピン緩和時間（ T_2 ）は、常磁性緩和促進（PRE）効果の影響を受ける。PRE効果とは、常磁性体の有する不対電子スピンによって、不対電子スピン近傍のMR I観測核の T_1 および T_2 が短縮する現象である。
- [0030] PRE効果は、常磁性体と常磁性体に緩和されるMR I観測核（本実施形態では、フッ素原子）との距離の6乗に反比例する。したがって、本実施形態の式（1）または式（2）で表される含フッ素化合物においては、常磁性体であるニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が近い程、 T_1 および T_2 が短くなる。式（1）または（2）で表される含フッ素化合物では、ピロリジン環の2位および／または5位の炭素に、末端にフッ素原子が結合した置換基（式（1）中の X^1 、式（2）中の X^2 、 X^3 ）を有する。このため、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が適正であり、 T_1 が十分に短く、かつ T_2 を十分に確保できる。よって、式（1）または式（2）で表される含フッ素化合物を、フッ素を検出核とするMR I診断用の造影剤として用いることにより、高感度の磁気共鳴画像が得られる。
- [0031] また、有機ラジカルは、閉殻種と異なり、最高被占軌道（HOMO）と最低空軌道（LUMO）との間に、不対電子の入った半占軌道（SOMO）を有する。有機ラジカルの酸化還元過程は、SOMOにおける電子授受の過程に対応する。アスコルビン酸等の還元剤による有機ラジカルの還元反応は、

還元剤のHOMOと有機ラジカルのSOMOとのエネルギー差が小さいほど生じやすい。したがって、有機ラジカルのSOMOのエネルギーレベルが低いほど、還元されやすい。

[0032] 本実施形態の式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物では、ピロリジン環の2位および/または5位の炭素と、式(3-1)~(3-4)のいずれかで表される置換基に含まれるフッ素原子とが、2つ以上の炭素原子が連結された連結基を介して結合されている。このことにより、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物では、ニトロキシドラジカルとフッ素原子とが十分に離れた位置に配置され、ニトロキシドラジカルが、フッ素原子からの電子的な影響を受けにくいものとされている。したがって、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物では、電子吸引基であるフッ素原子に起因するニトロキシドラジカルのSOMOのエネルギーレベルの低下が生じない。よって、本実施形態の含フッ素化合物におけるニトロキシドラジカルのSOMOは、アスコルビン酸等の還元剤のHOMOとのエネルギー差が十分に大きいものである。したがって、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物は、生体内で還元されにくく、生体内での安定性が高い。

[0033] これに対し、例えば、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物におけるピロリジン環の2位および/または5位の炭素に、トリフルオロメチル基が結合されている化合物である場合、以下に示す理由により、生体内で還元されやすい。すなわち、この含フッ素化合物では、ピロリジン環の2位および/または5位の炭素とフッ素原子との間に、1つの炭素原子しか存在しておらず、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が近い。このため、含フッ素化合物に含まれるニトロキシドラジカルは、フッ素原子からの電子的な影響を受けやすく、フッ素原子の電子吸引基としての効果により、SOMOのエネルギーレベルが低下される。その結果、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物におけるピロリジン環の2位および/または5位の炭素に、トリフルオロメチル基が結合されている化合物は、ニトロキ

シドラジカルのSOMOと還元剤のHOMOとのエネルギー差が小さいものとなる。よって、この含フッ素化合物は、本実施形態の式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物と比較して、生体内で還元されやすい。

[0034] また、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物では、ピロリジン環の2位および/または5位の炭素に、立体的に嵩高い式(3-1)~(3-4)のいずれかで表される置換基が結合しているとともに、置換基(式(1)中のR¹、R²、R³、式(2)中のR⁴、R⁵)が結合している。これにより、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物では、ニトロキシドラジカルへの還元剤の接近が、式(3-1)~(3-4)のいずれかで表される置換基と、R¹、R²、R³またはR⁴、R⁵とによって、立体的に遮蔽されて妨げられる。

これらのことから、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物は、生体内で還元されにくく、生体内での安定性が高い。

[0035] しかも、本実施形態の式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物は、金属を含まない非金属化合物であるので、金属イオンを含む造影剤と比較して、生体内での安全性が高い。したがって、本実施形態の含フッ素化合物は、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤の材料として好適である。

[0036] 本実施形態の式(1)で表される含フッ素化合物において、R¹、R²、R³は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10のアルキル基であり、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~5のアルキル基であることが好ましい。R¹、R²、R³が置換もしくは無置換の炭素数1~10のアルキル基であると、適度に嵩高いものとなり、ニトロキシドラジカルへの還元剤の接近を妨げることができる。上記アルキル基の炭素数が10以下であるので、式(1)で表される含フッ素化合物の合成が容易である。上記アルキル基の炭素数が5以下であると、式(1)で表される含フッ素化合物の合成がより一層容易となり、好ましい。

[0037] 式(1)で表される含フッ素化合物に含まれる R^1 、 R^2 、 R^3 がフッ素原子を含まない置換基を有する場合、置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、フェニル基を用いることができる。

本実施形態の式(1)で表される含フッ素化合物における R^1 、 R^2 、 R^3 は、具体的には、メチル基またはエチル基であることが好ましく、合成が容易であるため、メチル基であることがより好ましい。

[0038] 本実施形態の式(1)で表される含フッ素化合物において、 X^1 は、式(3-1)～(3-4)のいずれかで表される置換基である。このため、式(1)で表される含フッ素化合物は、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が適正であり、 T_1 が十分に短く、かつ T_2 を十分に確保できる。したがって、式(1)で表される含フッ素化合物を、フッ素を検出核とするMR₁診断用の造影剤として用いることにより、高感度の画像が得られる。また、式(1)で表される含フッ素化合物は、ピロリジン環の2位の炭素とフッ素原子とが、2つ以上の炭素原子が連結された連結基を介して結合されたものとなる。したがって、フッ素原子からの電子的な影響を受けにくい。しかも、式(3-1)～(3-4)で表される置換基がいずれも嵩高いため、ニトロキシドラジカルへの還元剤の接近が立体的に遮蔽されて妨げられる。したがって、式(1)で表される含フッ素化合物は、生体内で還元されにくく、生体内での安定性が高いものとなる。

[0039] 本実施形態の式(2)で表される含フッ素化合物において、 R^4 、 R^5 は、式(1)で表される含フッ素化合物における R^1 、 R^2 、 R^3 と同様に、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10のアルキル基であり、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～5のアルキル基であることが好ましく、メチル基またはエチル基であることがより好ましい。

本実施形態の式(2)で表される含フッ素化合物において、 X^2 、 X^3 は、式(1)で表される含フッ素化合物における X^1 と同様に、式(3-1)～(3-4)のいずれかで表される置換基である。

[0040] 本実施形態の式(2)で表される含フッ素化合物は、式(3-1)～(3-4)のいずれかで表される置換基が、ピロリジン環の2位および5位に結合しているため、ニトロキシドラジカルへの還元剤の接近がより妨げられ、より一層還元されにくいものとなる。また、式(2)で表される含フッ素化合物では、式(1)で表される含フッ素化合物と比較して、多くのフッ素原子を含むことにより、より高い $^{19}\text{F-MR}$ シグナルを得ることができる。

本実施形態の式(2)で表される含フッ素化合物は、 X^2 と X^3 とが同じであり、かつ R^4 と R^5 とが同じであることが好ましい。このような含フッ素化合物は、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤として用いた場合、単一の $^{19}\text{F-MR}$ ピークを示す。このため、ケミカルシフトアーチファクトが抑制された高画質の $^{19}\text{F-MR}$ が得られる。

[0041] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物に含まれる式(3-1)で表される置換基において、 L^1 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6～12のアリール基を含む連結基のいずれかである。

L^1 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10の鎖状炭化水素基であると、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が適正となる。 L^1 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10の鎖状炭化水素基である場合、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～5の鎖状炭化水素基であることが好ましい。上記鎖状炭化水素基の炭素数が10以下であると、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が遠くなりすぎることがなく、 T_1 が十分に短いものとなる。上記鎖状炭化水素基の炭素数が5以下であると、 T_1 がより短いものとなり、好ましい。

[0042] L^1 で示されるフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10の鎖状炭化水素基が置換基を有する場合、フッ素原子を含まない置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、フェニル基を用いることがで

きる。

L¹がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基である場合、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ であることがさらに好ましい。この場合、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離がより好適となる。その結果、ニトロキシドラジカルがフッ素原子からの電子的な影響を受けにくく、生体内での安定性がより高い含フッ素化合物となる。しかも、この含フッ素化合物は、T₁がより短いものとなるため、フッ素を検出核とするMR₁診断用の造影剤として用いた場合に、より高感度の画像が得られる。

[0043] L¹がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基であると、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が適正となる。L¹がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基である場合、フェニル基またはビフェニル基を含む連結基であることが好ましい。上記アリール基の炭素数が12以下であると、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離が遠くなりすぎることがなく、T₁が十分に短いものとなる。L¹がフェニル基またはビフェニル基を含む連結基である場合、式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物の合成が容易となり、好ましい。

[0044] L¹で示されるフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基が置換基を有する場合、フッ素原子を含まない置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、フェニル基を用いることができる。

L¹がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基である場合、p-フェニレン基、m-フェニレン基、o-フェニレン基から選ばれるいずれかであることが好ましい。この場合、ニトロキシドラジカルとフッ素原子との距離がより好適となるとともに、L¹が嵩高いものとなる。その結果、ニトロキシドラジカルがフッ素原子からの電子的な影響を受けにくく、生体内での安定性がより高い含フッ素化

物となる。さらに、この含フッ素化合物は、 T_1 が十分に短いものとなるため、フッ素を検出核とするMR I診断用の造影剤として用いた場合に、より高感度の画像が得られる。

[0045] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物に含まれる式(3-1)で表される置換基において、 m は、1~5の整数である。

式(3-1)で表される置換基において、 L^1 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基である場合、 m は、1~3の整数であり、1または2であることが好ましく、1であることが最も好ましい。 L^1 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基であって、 m が1~3である含フッ素化合物は、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤として用いた場合、単一の ^{19}F -MR Iピークを示す。このため、ケミカルシフトアーチファクトが抑制された高画質の ^{19}F -MR Iが得られる。

[0046] L^1 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基である場合、 m は、1~5の整数であり、1または2であることが好ましく、1であることが最も好ましい。 L^1 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基であって m が1または2である含フッ素化合物は、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤として用いた場合、単一の ^{19}F -MR Iピークを示す。このため、ケミカルシフトアーチファクトが抑制された高画質の ^{19}F -MR Iが得られる。

[0047] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物に含まれる式(3-2)中の L^2 、式(3-3)中の L^3 、一般式(3-4)中の L^4 は、式(3-1)中の L^1 と同様に、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基のいずれかである。

[0048] 式(3-2)中の L^2 、式(3-3)中の L^3 、一般式(3-4)中の L^4 は

、式(3-1)中の L^1 と同様に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基である場合、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~5の鎖状炭化水素基であることが好ましく、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ であることがさらに好ましい。

式(3-2)中の L^2 、式(3-3)中の L^3 、一般式(3-4)中の L^4 は、式(3-1)中の L^1 と同様に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基である場合、フェニル基またはビフェニル基を含む連結基であることが好ましく、*p*-フェニレン基、*m*-フェニレン基、*o*-フェニレン基から選ばれるいずれかであることがより好ましい。

[0049] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物に含まれる式(3-2)で表される置換基において、 Y^2 は、酸素原子(エーテル結合)である。

L^2 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1~10の鎖状炭化水素基である場合、 Y^2 は、上記鎖状炭化水素基の有する炭素原子のうち最も末端側の炭素原子に結合されたものである。

L^2 がフッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6~12のアリール基を含む連結基である場合、 Y^2 は、上記連結基の有するアリール基のうち最も末端側のアリール基を介して結合されたものである。

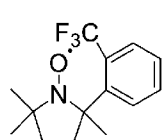
[0050] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物に含まれる式(3-3)中の Y^3 、一般式(3-4)中の Y^4 は、式(3-2)中の Y^2 と同様に酸素原子である。

[0051] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物に含まれる式(3-2)中の n 、式(3-3)中の p 、式(3-4)中の q は、式(3-1)中の m と同様に、それぞれ独立に、1~5の整数であり、1または2であることが好ましい。

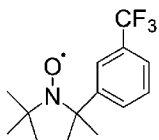
[0052] 式(1)または式(2)で表される含フッ素化合物は、具体的には、下記式(11)~(26)で表されるいずれかの含フッ素化合物であることが好

ましい。

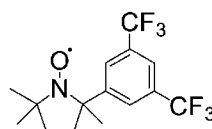
[0053] [化7]



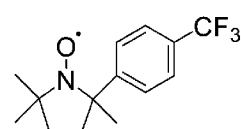
(11)



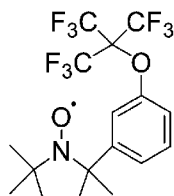
(12)



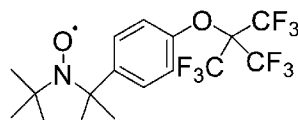
(13)



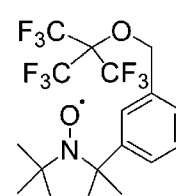
(14)



(15)

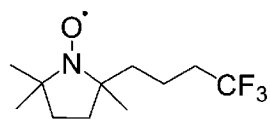


(16)

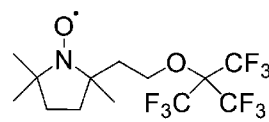


(17)

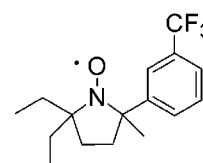
[0054] [化8]



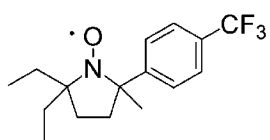
(18)



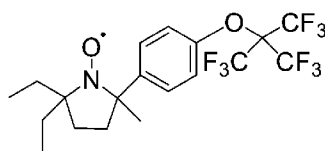
(19)



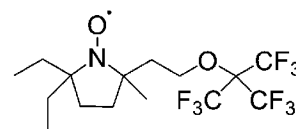
(20)



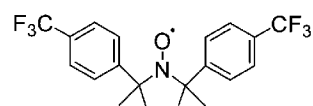
(21)



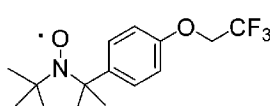
(22)



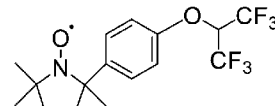
(23)



(24)



(25)



(26)

[0055] [含フッ素化合物の製造方法]

次に、式(1)または式(2)で表される本実施形態の含フッ素化合物の製造方法について、例を挙げて説明する。

本実施形態の含フッ素化合物の製造方法は、特に限定されるものではなく、従来公知の製造方法を用いて製造できる。

[0056] 式(1)で表される本実施形態の含フッ素化合物は、例えば、以下に示す製造方法を用いて製造できる。

まず、式（１）で表される含フッ素化合物における R^2 、 R^3 が２位に結合され、 R^1 が５位に結合された３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－１－オキシドからなる第１中間体を合成する。また、式（１）で表される含フッ素化合物における X^1 に対応する基を有するグリニャール試薬を用意する。そして、第１中間体化合物と X^1 に対応する基を有するグリニャール試薬とをグリニャール反応させて、ピロール環の５位に式（１）で表される含フッ素化合物における X^1 を導入するとともに、１位の窒素原子に水酸基が結合した第２中間体化合物を合成する。

[0057] 第２中間体化合物は、以下に示す方法により合成してもよい。すなわち、式（１）で表される含フッ素化合物における R^2 、 R^3 、 X^1 に対応する基を有する含フッ素化合物を合成する。次に、この含フッ素化合物を環化し、ピロール環骨格を有する化合物を合成する。得られたピロール環骨格を有する化合物と、 R^1 に対応する基を有するグリニャール試薬とをグリニャール反応させて、ピロール環の５位に式（１）で表される含フッ素化合物における R^1 を導入するとともに、１位の窒素原子に水酸基が結合した第２中間体化合物を合成する。

その後、第２中間体化合物のピロール環の１位における窒素原子に結合した水酸基を、ピロリジン環の１位に配置されたニトロキシドラジカルに変換する。

以上の方法により、式（１）で表される含フッ素化合物が得られる。

[0058] 式（２）で表される本実施形態の含フッ素化合物は、例えば、以下に示す製造方法を用いて製造できる。

まず、式（２）で表される含フッ素化合物における R^4 、 X^2 、 X^3 に対応する基を有する含フッ素化合物を合成する。次に、この含フッ素化合物を環化し、ピロール環骨格を有するニトロンを合成する。得られたピロール環骨格を有するニトロンと、 R^5 に対応する基を有するグリニャール試薬とグリニャール反応させて、ピロール環の５位に式（２）で表される含フッ素化合物における R^5 を導入するとともに、１位の窒素原子に水酸基が結合した第２中間

体化合物を合成する。

[0059] その後、式(1)で表される含フッ素化合物を製造する場合と同様に、第2中間体化合物のピロール環の1位における窒素原子に結合した水酸基を、ピロリジン環の1位に配置されたニトロキシドラジカルに変換する。

以上の方法により、式(2)で表される含フッ素化合物が得られる。

[0060] 式(2)で表される本実施形態の含フッ素化合物の製造方法の一例として、例えば、式(24)で表される含フッ素化合物の製造方法を説明する。

4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドをジエチルエーテル(Et_2O)に溶解し、 -20°C に冷却する。この溶解液に、ビニルマグネシウムブロミドを含むテトラヒドロフラン(THF)を滴下して反応させ、式(2-1)で示されるアリルアルコールとする。

次に、式(2-1)で示されるアリルアルコールをジクロロメタンに溶解し、デスマーチンペルヨーナジンを用いて酸化し、式(2-2)で示されるビニルケトンを得る。

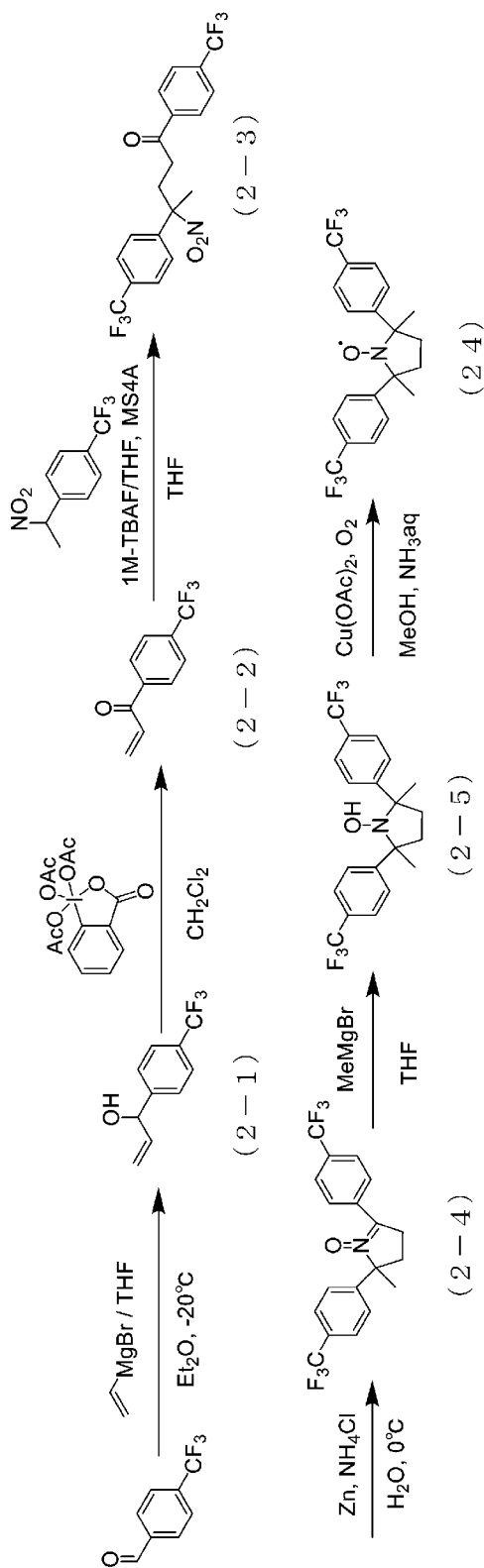
[0061] 次に、式(2-2)で示されるビニルケトン、1-ニトロエチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン、モレキュラーシーブス(MS4A)、テトラヒドロフラン(THF)を混合し、攪拌した。この混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)を含むテトラヒドロフラン溶液を滴下し、式(2-3)で示される含フッ素化合物を合成する。

[0062] 次に、式(2-3)で示される含フッ素化合物に、水と塩化アンモニウムを加え、氷浴にて冷却し、亜鉛を加えて室温まで昇温しながら反応させて環化し、式(2-4)で示されるニトロンを合成する。そして、式(2-4)で示されるニトロンに、グリニャール試薬であるメチルマグネシウムブロミドを含むテトラヒドロフラン(THF)を滴下して付加反応させ、式(2-5)で示されるヒドロキシアミンを得る。

その後、式(2-5)で示されるヒドロキシアミンをメタノール(MeOH)に溶解し、アンモニア水と酢酸銅一水和物($\text{Cu}(\text{OAc})_2$)を加えて反応溶液とし、酸素ガスを吹き込みながら酸化反応させる。

以上の工程により、式(24)で表される含フッ素化合物が得られる。

[0063] [化9]



[0064] 「造影剤」

本実施形態の造影剤は、本実施形態の含フッ素化合物を含有する。本実施形態の造影剤は、フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤である。

本実施形態の造影剤は、本実施形態の含フッ素化合物を、公知の製剤化技術を用いて、例えば、固形製剤、粉末製剤、液剤等の形態に製剤化する方法により、製造できる。

本実施形態の造影剤は、本実施形態の含フッ素化合物の他に、必要に応じて、賦形剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤、電解質等の公知の製剤に使用される添加物を1種または2種以上含むものであってもよい。

本実施形態の造影剤は、本発明の含フッ素化合物を含有するため、生体内での安定性が高い。また、本実施形態の造影剤を用いることにより、フッ素を検出核とする高感度の磁気共鳴画像が得られる。

[0065] 以上、本発明の実施形態について詳述したが、各実施形態における各構成及びそれらの組み合わせ等は一例であり、本発明の趣旨から逸脱しない範囲内で、構成の付加、省略、置換、及びその他の変更が可能である。

実施例

[0066] 「実施例1」

(化合物11の合成)

<1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペン-1-オール(1-12)の合成>

アルゴン気流下で、2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド12.5 ml (95 mmol) をジエチルエーテル (Et₂O) 100 ml に溶解し、-20℃に冷却した。この溶解液に、ビニルマグネシウムブロミド100 mmol を含むテトラヒドロフラン (THF) 100 ml を30分かけて滴下し、-20℃で14時間攪拌し、反応させた。

[0067] 反応溶液を室温まで昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、減圧下で濃縮し、目的物である下記式(1-12)で示される1-(2-(トリフルオロ

メチル) フェニル) - 2 - プロペン - 1 - オールの無色液体 (収量 19.068 g、収率 99%) を得た。

[0068] <1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (1 - 13) の合成>

合成した 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - プロペン - 1 - オール (1 - 12) 10.817 g (53.5 mmol) をジクロロメタン 200 ml に溶解し、デス - マーチンペルヨーナジン 25.000 g (58.9 mmol) を 30 分かけて加えた。室温で 2 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を 20 分かけて加え、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 100 ml を加え、室温で 13 時間攪拌した。

[0069] 反応溶液をジクロロメタンで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、得られた粗生成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 = 95 : 5 ~ 9 : 1) で精製し、目的物である式 (1 - 13) で示される 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - プロペン - 1 - オンの無色液体 (収量 8.864 g、収率 83%) を得た。

[0070] <4 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン - 1 - オン (1 - 14) の合成>

アルゴン気流下、上記の反応により合成した 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (1 - 13) 8.864 g (44.3 mmol)、2 - ニトロプロパン 4.38 ml (48.7 mmol)、モレキュラーシーブス 4A (MS 4A) 2.000 g、テトラヒドロフラン (THF) 25 ml を混合し、攪拌した。この混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) 20.0 mmol を含むテトラヒドロフラン溶液 20 ml を 20 分かけて滴下し、室温で 19 時間攪拌し、反応させた。

[0071] 反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で濃縮した。得られた粗生成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 = 95 : 5) で生成し、目的物である式 (1 - 14) で示される 4 - メチル - 4 - ニト

ロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン-1-オンの黄色液体(収量5.515g、収率43%)を得た。

[0072] <2,2-ジメチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-15)の合成>

上記の反応により合成した4-メチル-4-ニトロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン-1-オン(1-14)5.515g(19.1mmol)に、水25mlと塩化アンモニウム1.022g(19.1mmol)を加え、氷浴にて冷却した。亜鉛3.746g(57.3mmol)を30分かけて徐々に加え、室温まで昇温しながら5時間攪拌し、反応させた。

[0073] 反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物にクロロホルムを加え、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧下で濃縮し、目的物である式(1-15)で示される2,2-ジメチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシドの褐色液体(収量4.888g、収率99%)を得た。

[0074] <2,2,5-トリメチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシド(11)の合成>

アルゴン気流下、氷浴にて冷却したグリニャール試薬であるメチルマグネシウムブロミド27.5mmolを含むテトラヒドロフラン溶液27.5mlに、上記の反応により合成した2,2-ジメチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-15)18.3mmolを含むテトラヒドロフラン溶液10mlを10分かけて滴下し、60℃で21時間攪拌し、反応させた。

反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。

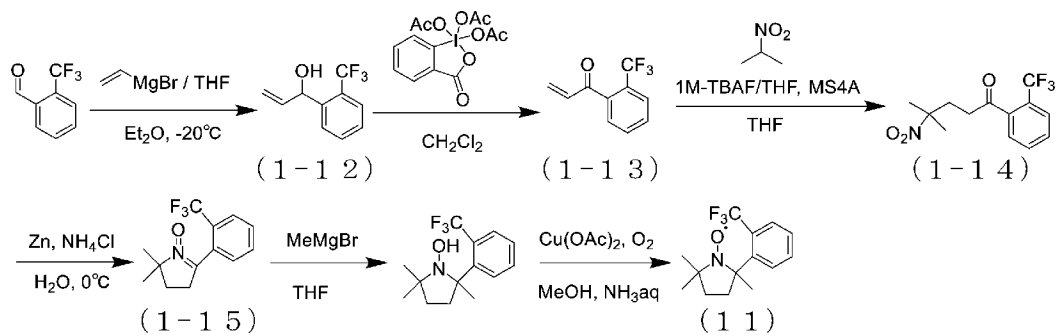
[0075] 得られた濃縮物をメタノール25mlに溶解し、28%アンモニア水2.

5 ml と酢酸銅一水和物 ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 0.750 g (3.76 mmol) を加えて反応溶液とし、酸素ガスを吹き込みながら1時間攪拌し、反応させた。

反応溶液をクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた粗生成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＝95：5）で精製し、目的物である式（11）で示される2,2,5-トリメチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシルの橙色液体（収量0.211 g、収率4%）を得た。

[0076] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 272$ (M^+) にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式（11）で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により確認した式（11）で示される化合物の純度は95.0%であった。

[0077] [化10]



[0078] 「実施例2」

(化合物12の合成)

<5-メチル-5-ニトロヘキサン-2-オン(1-1)の合成>

アルゴン気流下、メチルビニルケトン17.5 ml (210 mmol)、2-ニトロプロパン18.0 ml (200 mmol)、モレキュラーシーブス4A (MS4A) 4.000 g、テトラヒドロフラン (THF) 90 ml を混合し、攪拌した。この混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド

(TBAF) 86 mmolを含むテトラヒドロフラン溶液86 mlを1時間かけて滴下し、室温で18時間攪拌し、反応させた。

[0079] 反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で濃縮した。得られた粗生成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＝95：5～4：1）で精製し、目的物である式（1-1）で示される5-メチル-5-ニトロヘキサン-2-オンの黄色液体（収量25.213 g、収率79%）を得た。

[0080] <2, 2, 5-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド（1-2）の合成>

上記の反応により合成した5-メチル-5-ニトロヘキサン-2-オン（1-1）25.213 g（158 mmol）に、水100 mlと塩化アンモニウム8.895 g（166 mmol）とを加え、氷浴にて冷却した。亜鉛31.056 g（475 mmol）を50分かけて徐々に加え、室温まで昇温しながら18時間攪拌し、反応させた。

[0081] 反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物にクロロホルムを加え、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧下で濃縮し、目的物である式（1-2）で示される2, 2, 5-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシドの褐色液体（収量19.577 g、収率97%）を得た。

[0082] <2, 2, 5-トリメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシド（12）の合成>

アルゴン気流下、氷浴にて冷却したグリニャール試薬である3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミド30.0 mmolを含むテトラヒドロフラン（THF）溶液30 mlに、上記の反応により合成した2, 2, 5-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド（1-2）20.0 mmolを含むテトラヒドロフラン溶液10 mlを、10分かけて滴下し、60℃で15時間攪拌し、反応させた。

反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液

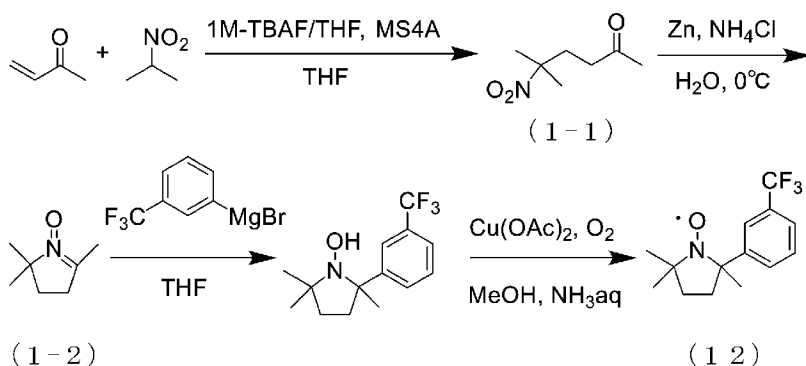
を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。

[0083] 得られた濃縮物をメタノール10mlに溶解し、28%アンモニア水1.0mlと酢酸銅一水和物 ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 0.799g (4.00mmol) を加えて反応溶液とし、酸素ガスを吹き込みながら1時間攪拌し、反応させた。

反応溶液をクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた粗生成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＝95：5）で精製し、目的物である式(12)で示される2,2,5-トリメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシルの橙色液体（収量1.190g、収率21%）を得た。

[0084] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 272$ (M^+) にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(12)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により確認した式(12)で示される化合物の純度は97.5%であった。

[0085] [化11]



[0086] 「実施例3」

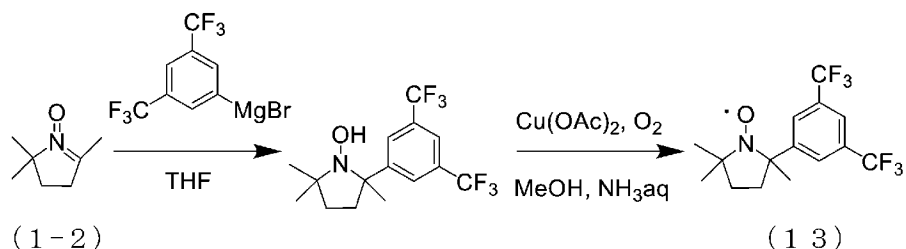
(化合物13の合成)

<2,2,5-トリメチル-5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシル(13)の合成>

3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、グリニヤール試薬である3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(13)で示される2,2,5-トリメチル-5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシルを合成した(収量1.128g、収率17%)。

[0087] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 340$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(13)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(13)で示される化合物の純度は95.2%であった。

[0088] [化12]



[0089] 「実施例4」

(化合物14の合成)

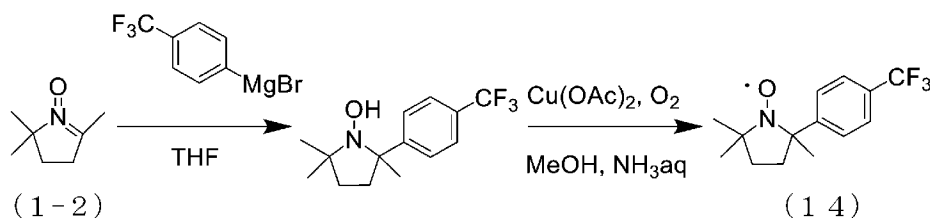
<2,2,5-トリメチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシル(14)の合成>

3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、グリニヤール試薬である4-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(14)で示される2,2,5-トリメチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシルを合成した(収量1.248g、収率23%)。

[0090] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 272$ (M^+)にピーク

クが確認された。このことから、合成した化合物が、式(14)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(14)で示される化合物の純度は96.8%であった。

[0091] [化13]



[0092] 「実施例5」

(化合物15の合成)

<1-ブロモ-3-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゼン(1-4)の合成>

式(1-4)で示される化合物は、Org. Lett., 2019, 21, 5206に記載の方法により合成した。

[0093] アルゴン気流下、1-ブロモ-3-ヨードベンゼン6.34ml(50.0mmol)をジクロロメタン70ml、トリフルオロエタノール70mlに溶解し、-15℃に冷却した。65%メタクロロ安息香酸(mCPBA)13.540g(51.0mmol)を加え、10分間攪拌した後、p-トルエンスルホン酸一水和物(TsOHH₂O)10.462g(55.0mmol)を一度に加えた。1.5時間かけて反応溶液を40℃に昇温し、1時間攪拌した。1,3,5-トリメトキシベンゼン12.614g(75.0mmol)を-15℃で加え、10分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をメタノール-ジエチルエーテルで再沈殿し、ジアリールヨードニウム塩(1-3)の白色固体(収量31.060g、収率100%)を得た。

[0094] アルゴン気流下、上記の反応により得られたジアリールヨードニウム塩(

1-3) 16.796 g (27.0 mmol) と、ノナフルオロ-tert-ブタノール 9.39 ml (67.6 mmol) を、フッ化セシウム 12.304 g (81.0 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液に加え、110 °C で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下で濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン) で精製し、目的物である式 (1-4) で示される 1-ブromo-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゼンの白色固体 (収量 6.611 g、収率 63%) を得た。

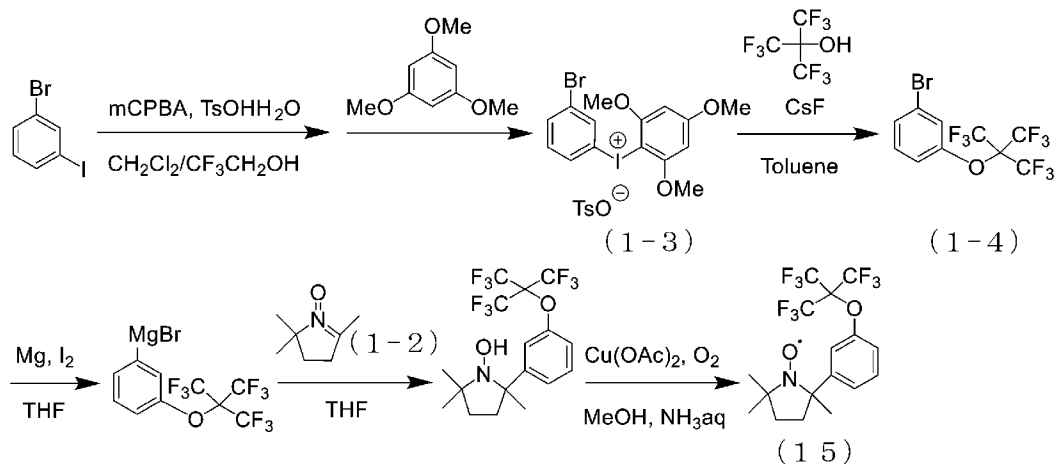
[0095] <2-(3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2, 5, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシル (15) の合成>

上記の反応により得られた 1-ブromo-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゼン (1-4) をテトラヒドロフラン (THF) に溶解し、ヨウ素と金属マグネシウムとを加えたテトラヒドロフラン溶液に加えて反応させて、グリニャール試薬である (3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを生成させた。

[0096] そして、3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、(3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例 2 と同様にして、目的物である式 (15) で示される 2-(3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2, 5, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシルを合成した (収量 1.306 g、収率 15%)。

[0097] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 438$ (M^+) にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(15)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(15)で示される化合物の純度は96.3%であった。

[0098] [化14]



[0099] 「実施例6」

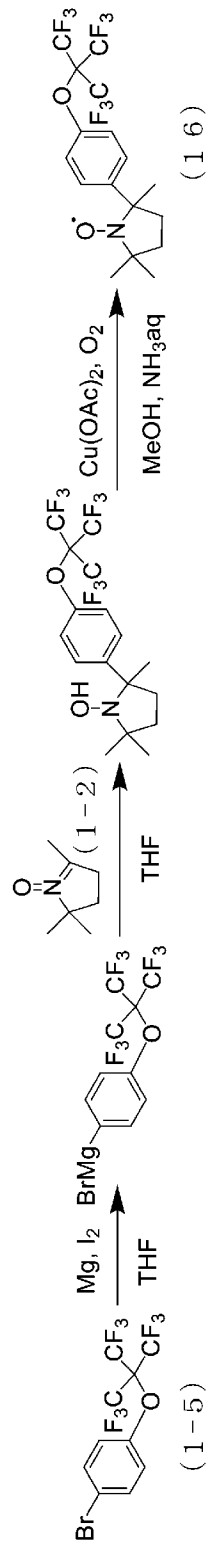
(化合物16の合成)

<2-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2,5,5-トリメチルピロリジン-1-オキシ(16)の合成>

1-ブロモ-3-ヨードベンゼンに代えて、1-ブロモ-4-ヨードベンゼンを出発物質として用いたこと以外は、実施例5における式(1-4)で示される化合物と同様にして、式(1-5)で示される1-ブロモ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゼンを合成した。そして、実施例5における式(1-4)で示される化合物に代えて、式(1-5)で示される化合物を用いて、実施例5と同様にしてグリニャール試薬である(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを調製した。

- [0100] 3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(16)で示される2-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2,5,5-トリメチルピロリジン-1-オキシル合成した(収量0.384g、収率5%)。
- [0101] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 438$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(16)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(16)で示される化合物の純度は96.3%であった。
- [0102]

[化15]



[0103] 「実施例 7」

(化合物 17 の合成)

<ナトリウム-ノナフルオロ-tert-ブトキシド (1-6) の合成>

アルゴン気流下、氷浴にて冷却した55%水素化ナトリウム4.364 g (100 mmol) のジエチルエーテル (Et₂O) (120 ml) 懸濁液に、ノナフルオロ-tert-ブタノール14.6 ml (105 mmol) を15分かけて滴下し、室温で2.5時間攪拌し、反応させた。

反応溶液を減圧下で濃縮した後、ヘキサンを加え、生じた白色沈殿を濾別し、ヘキサンで洗浄して、目的物である式(1-6)で示されるナトリウム-ノナフルオロ-tert-ブトキシド (収量25.800 g、収率100%) を得た。

[0104] <1-ブロモ-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン (1-7) の合成>

アルゴン気流下、上記の反応により得られたナトリウム-ノナフルオロ-tert-ブトキシド (1-6) 10.569 g (41.0 mmol) と、1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン9.747 g (39.0 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF) 30 ml に溶解し、室温で15時間、次いで110°Cで1時間攪拌し、反応させた。

反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、目的物である式(1-7)で示される1-ブロモ-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン (収量12.827 g、収率81%) を得た。

[0105] <2-(3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)フェニル)-2, 2, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシド (17) の合成>

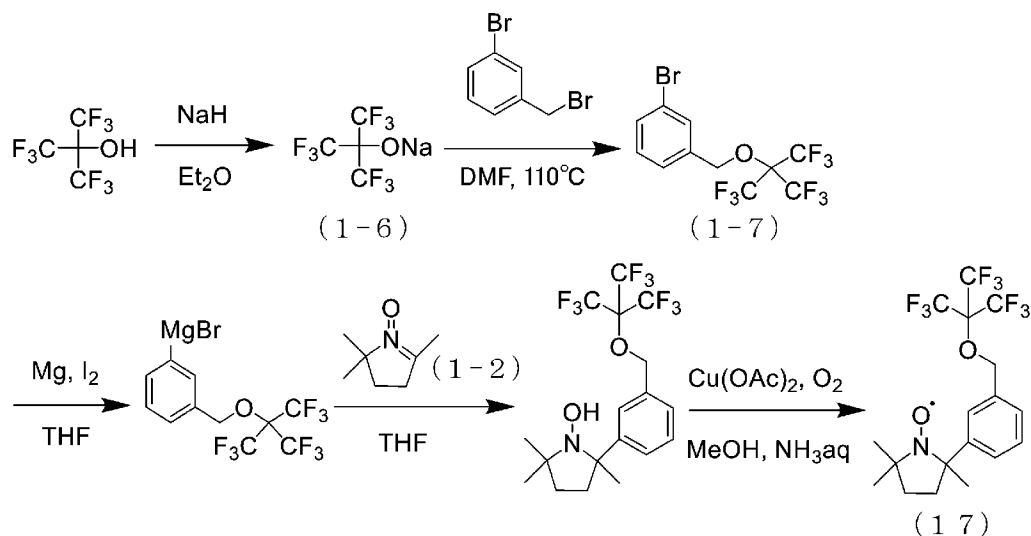
そして、実施例5における式(1-4)で示される化合物に代えて、式(1-7)で示される化合物を用いて、実施例5と同様にしてグリニャール試

薬である 3-(((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)フェニル)マグネシウムブロミドを調製した。

[0106] 3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、3-(((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)フェニル)マグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例 2 と同様にして、目的物である式 (17) で示される 2-(3-(((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)フェニル)-2, 2, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシルを合成した (収量 2.058 g、収率 20%)。

[0107] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 452$ (M^+) にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式 (17) で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により確認した式 (17) で示される化合物の純度は 94.4%であった。

[0108] [化16]



[0109] 「実施例 8」

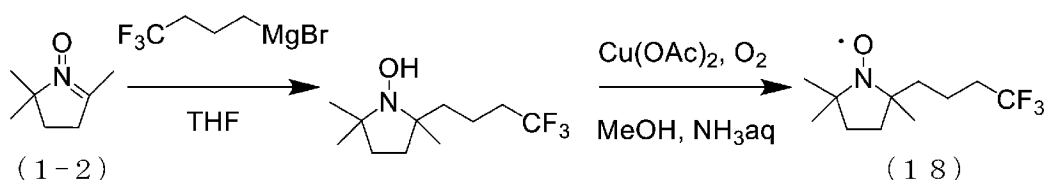
(化合物 18 の合成)

<2, 2, 5-トリメチル-5-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)ピロリジン-1-オキシド(18)の合成>

3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、4, 4, 4-トリフルオロブチルマグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(18)で示される2, 2, 5-トリメチル-5-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)ピロリジン-1-オキシドを合成した(収量0.220g、収率4%)。

[0110] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 238$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(18)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(18)で示される化合物の純度は95.6%であった。

[0111] [化17]



[0112] 「実施例9」

(化合物19の合成)

<2-(2-ブロモエトキシ)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン(1-8)の合成>

アルゴン気流下、実施例7と同様にして得たナトリウム-ノナフルオロtert-ブトキシド(1-6)12.385g(48.0mmol)と、1, 2-ジブロモエタン3.45ml(40.0mmol)をジメチルホルムアミド(DMF)25mlに溶解し、室温で18時間、次いで80℃で1時間攪拌し、反応させた。

反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、常圧下で蒸留を行い、目的物である式(1-8)で示される2-(2-ブロモエトキシ)-

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン収量9.783 g、収率71%)を得た。

[0113] <2-(2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2, 2, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシル(19)の合成>

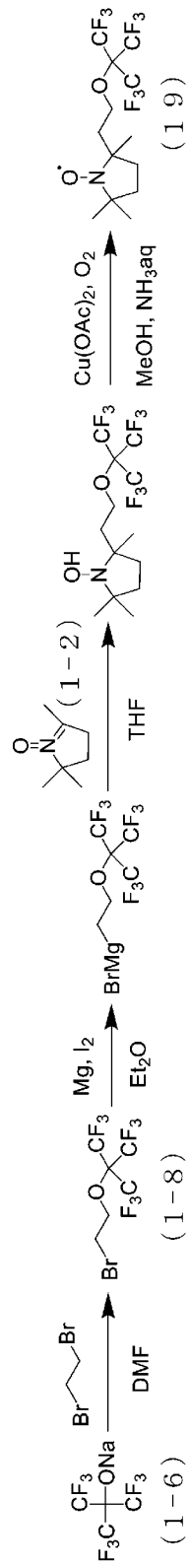
上記の反応により得られた2-(2-ブロモエトキシ)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン(1-8)をジエチルエーテル(Et_2O)に溶解し、ヨウ素と金属マグネシウムとを加えたジエチルエーテル溶液に加えて反応させて、グリニャール試薬を生成させた。

[0114] そして、3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、式(1-8)で示される化合物から調製したグリニャール試薬を用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(19)で示される2-(2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2, 2, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシルを合成した(収量0.780 g、収率10%)。

[0115] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 390$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(19)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(19)で示される化合物の純度は96.8%であった。

[0116]

[化18]



[0117] 「実施例 10」

(化合物 20 の合成)

<3-ニトロペンタン (1-9) の合成>

アルゴン気流下、亜硝酸ナトリウム8.281g (120.0mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO) (80ml) 溶液に、3-ブロモペンタン15.00g (99.3mmol) を加え、40℃で20時間攪拌し、反応させた。

反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に氷水を加え、ペンタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下で蒸留し、目的物である式 (1-9) で示される3-ニトロペンタン (収量7.030g、収率60%) を得た。

[0118] <5-エチル-5-ニトロヘプタン-2-オン (1-10) の合成>

アルゴン気流下、上記の反応により得られた3-ニトロペンタン (1-9) 7.030g (60.0mmol)、メチルビニルケトン5.26ml (63.0mmol)、モレキュラーシーブス4A (MS4A) 2.000g、テトラヒドロフラン (THF) 50ml を混合し、攪拌した。そして、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) 25.0mmol を含むテトラヒドロフラン溶液25ml を1時間かけて滴下し、室温で18時間攪拌し、反応させた。

[0119] 反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で濃縮した。得られた粗生成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=95：5～9：1) で精製し、目的物である式 (1-10) で示される5-エチル-5-ニトロヘプタン-2-オン (1-10) の黄色液体 (収量7.980g、収率71%) を得た。

[0120] <2,2-ジエチル-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド (1-11) の合成>

上記の反応により合成した5-エチル-5-ニトロヘプタン-2-オン (1-10) 7.980g (42.6mmol) に、水50ml と塩化アンモニウム2.393g (44.7mmol) を加え、氷浴にて冷却した。亜鉛11.141g (170mmol) を50分かけて徐々に加え、室温まで昇

温しながら15時間攪拌し、反応させた。

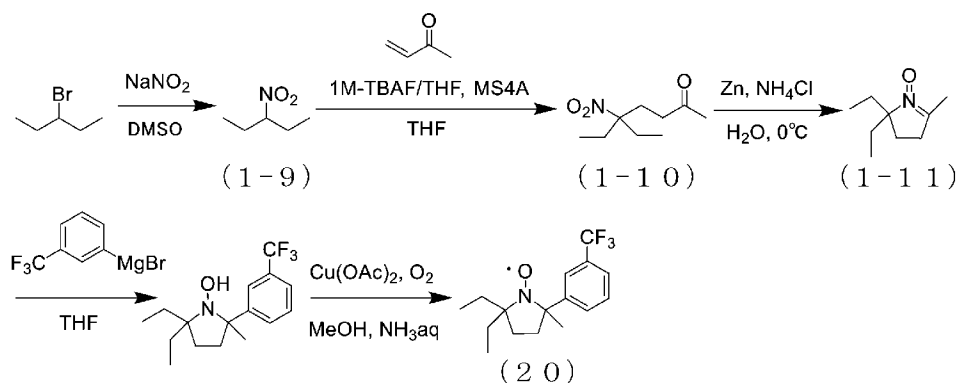
反応溶液をセライトでろ過した後、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物にクロロホルムを加え、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧下で濃縮し、目的物である式(1-11)で示される2,2-ジエチル-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシドの褐色液体(収量4.299g、収率65%)を得た。

[0121] <2,2-ジエチル-5-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシド(20)の合成>

2,2,5-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-2)に代えて、上記の反応により合成した2,2-ジエチル-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-11)を用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(20)で示される2,2-ジエチル-5-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシドを合成した(収量1.081g、収率18%)。

[0122] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 300$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(20)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(20)で示される化合物の純度は96.2%であった。

[0123] [化19]



[0124] 「実施例 1 1」

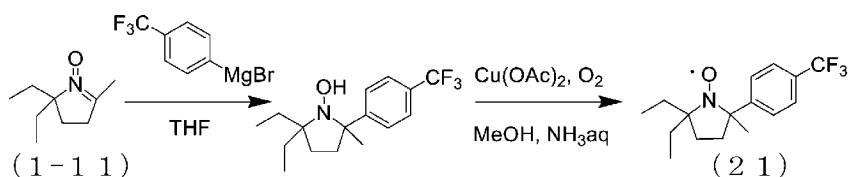
(化合物 2 1 の合成)

<2, 2-ジエチル-5-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシル(2 1)の合成>

3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、4-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例 1 0と同様にして、目的物である式(2 1)で示される2, 2-ジエチル-5-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-オキシルを合成した(収量1.442g、収率24%)。

[0125] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 300$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(2 1)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(2 1)で示される化合物の純度は96.8%であった。

[0126] [化20]



[0127] 「実施例 1 2」

(化合物 2 2 の合成)

<2, 2-ジエチル-5-(4-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ)-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-5-メチルピロリジン-1-オキシル(2 2)の合成>

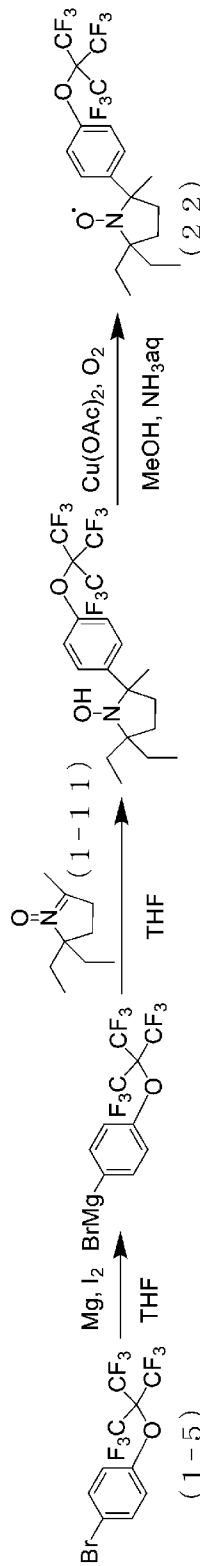
2, 2, 5-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-2)に代えて、実施例 1 0と同様にして合成した2, 2-ジエチル-5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-1 1)を用いたこと以外は、実施例 6と同様にして、目的物である式(2 2)で示される2, 2-ジエチル-5-(4-((1, 1, 1, 3, 3, 3-

ヘキサフルオロ) - 2 - (トリフルオロメチル) プロパン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - オキシルを合成した (収量 0.933 g、収率 10%)。

[0128] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 466$ (M^+) にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式 (22) で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により確認した式 (22) で示される化合物の純度は 97.1%であった。

[0129]

[化21]



[0130] 「実施例 1 3」

(化合物 2 3 の合成)

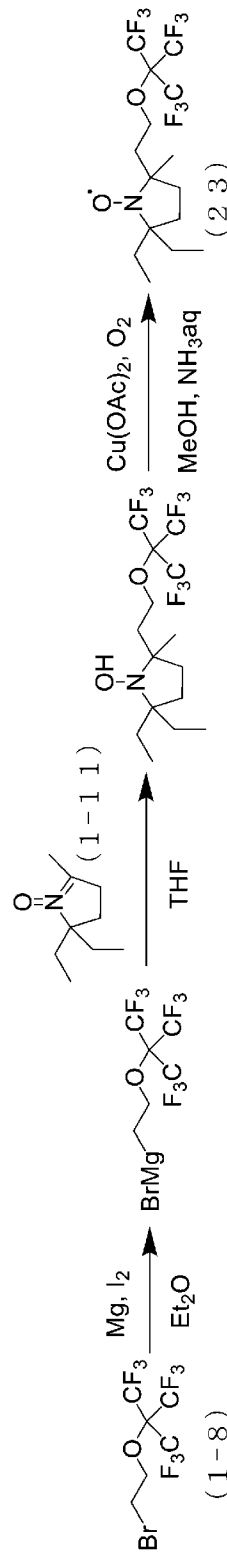
<2, 2-ジエチル-5-(2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-1-オキシル(23)の合成>

2, 2, 5-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-2)に代えて、実施例10と同様にして合成した2, 2-ジエチル-5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-1-オキシド(1-11)を用いたこと以外は、実施例9と同様にして、目的物である式(23)で示される2, 2-ジエチル-5-(2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-1-オキシルを合成した(収量0.920g、収率11%)。

[0131] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 418$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(23)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(23)で示される化合物の純度は97.5%であった。

[0132]

[化22]



[0133] 「実施例 1 4」

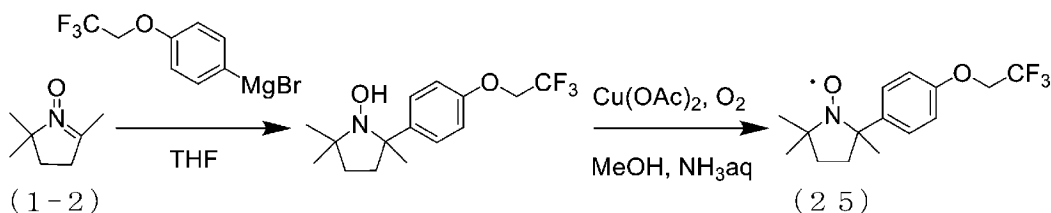
(化合物 2 5 の合成)

<2, 2, 5-トリメチル-5-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-オキシル(25)の合成>

3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、グリニャール試薬である(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(25)で示される2, 2, 5-トリメチル-5-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-オキシル(25)を合成した(収量0.785g、収率13%)。

[0134] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 302$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(25)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(25)で示される化合物の純度は95.8%であった。

[0135] [化23]



[0136] 「実施例15」

(化合物26の合成)

<2-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2, 5, 5-トリメチルピロリジン-1-オキシル(26)の合成>

1-ブロモ-3-ヨードベンゼンに代えて、1-ブロモ-4-ヨードベンゼンを出発物質として用い、ノナフルオロ-tert-ブタノールに代えて、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いたこと以外は、実施例5における式(1-4)で示される化合物と同様にして、

式(1-16)で示される1-ブromo-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゼンを合成した。

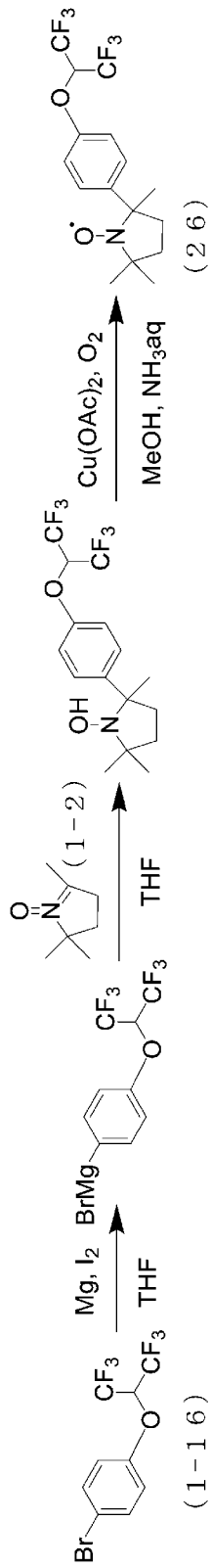
[0137] そして、実施例5における式(1-4)で示される化合物に代えて、式(1-16)で示される化合物を用いて、実施例5と同様にしてグリニャール試薬である(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを調製した。

[0138] 3-(トリフルオロメチル)フェニルマグネシウムブロミドに代えて、(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)マグネシウムブロミドを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、目的物である式(26)で示される2-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ)プロパン-2-イル)オキシ)フェニル)-2,5,5-トリメチルピロリジン-1-オキシルを合成した(収量1.110g、収率15%)。

[0139] 得られた化合物の質量分析を行ったところ、 $m/z = 370$ (M^+)にピークが確認された。このことから、合成した化合物が、式(26)で示される化合物であることが確認できた。また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により確認した式(26)で示される化合物の純度は96.5%であった。

[0140]

[化24]



[0141] 「比較例 1」

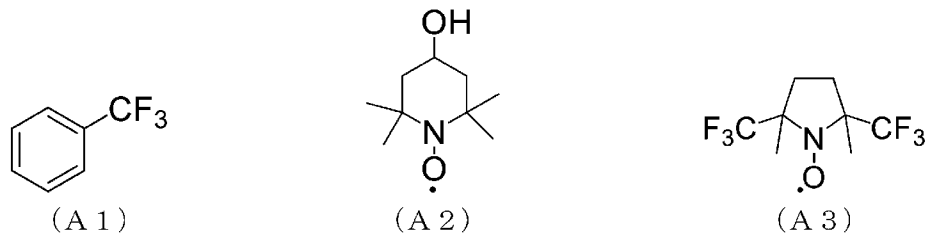
下記式 (A 1) で示されるトリフルオロメチルベンゼンを用意した。

「比較例 2」

(化合物 A 2 の合成)

式 (A 1) で示されるトリフルオロメチルベンゼンと下記式 (A 2) で示される 4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (東京化成株式会社製) とを、モル比 ((A 1) : (A 2)) で 1 : 1 の割合で混合し、比較例 2 の化合物とした。

[0142] [化25]



[0143] このようにして得られた実施例 1 ~ 実施例 15、比較例 1 および比較例 2 の化合物について、それぞれ以下に示す方法により、 ^{19}F スピン-格子緩和時間 (T 1) を測定した。その結果を表 1 に示す。

[0144] (^{19}F スピン-格子緩和時間 (T 1) の測定)

化合物を 50 mM の濃度で重クロロホルム溶液に溶解し、500 MHz の NMR 装置を用いて、反復回転法により、以下に示す条件で ^{19}F 核の縦緩和時間 (T 1) を測定した。

(測定条件)

NMR 装置 : JNM-ECA500 (JOEL 社製)

測定温度 : 36°C

パルス系列 : double_pulse

relaxation_delay : 10 [s]

tau_interval : 4, 3, 2, 1, 0.8, 0.6, 0.4, 0.2, 0.1 [s], 80, 60, 40, 20, 10, 8, 6, 4, 2 [ms]

積算回数 : 16 回

[0145] また、実施例1～実施例15の化合物、および上記式(A3)で示される比較例3の化合物について、それぞれ以下に示す方法により、半占軌道(SOMO)のエネルギー準位を算出した。その結果を表1に示す。

[0146] (SOMOのエネルギー準位の算出)

米国Gaussian社製のGaussian09を使用して、化合物の分子軌道計算を実施した。汎関数としてB3LYP、基底関数として6-31+G(d,p)を用いた密度汎関数法(DFT)による構造最適化計算により、半占軌道(SOMO)のエネルギー準位を算出した。

[0147] [表1]

	化合物	T1 50mM/CDCl ₃ (sec)	SOMO (eV)
実施例1	11	0.022	-2.288
実施例2	12	0.032	-2.419
実施例3	13	0.024	-2.556
実施例4	14	0.080	-2.422
実施例5	15	0.035	-2.415
実施例6	16	0.084	-2.424
実施例7	17	0.062	-2.397
実施例8	18	0.032	-2.258
実施例9	19	0.041	-2.061
実施例10	20	0.030	-2.404
実施例11	21	0.078	-2.440
実施例12	22	0.084	-2.449
実施例13	23	0.040	-2.326
実施例14	25	0.090	-2.340
実施例15	26	0.088	-2.395
比較例1	A1	2.240	—
比較例2	A1,A2	0.440	—
比較例3	A3	—	-2.935

[0148] 表1に示すように、実施例1～実施例15の化合物は、比較例1および比較例2の化合物と比較して、¹⁹Fスピン-格子緩和時間(T1)が短いものであった。

また、実施例1～実施例15の化合物は、比較例3の化合物と比較して、

半占軌道 (SOMO) のエネルギー準位が高いものであった。

[0149] また、実施例4、実施例6、比較例1の化合物について、それぞれ5 mMの重クロロホルム溶液と、10 mMの重クロロホルム溶液とを調整し、以下の撮像条件でT1強調画像 (ファントム画像) を得た。

(撮像条件)

撮像装置 : MRI BioSpec 117 / 11 (Burker社製)

パルスシーケンス : RAREVTR

繰り返し時間 : TR = 1500 ms

エコー時間 : TE = 12 ms

積算回数 : 36回

総撮像時間 : 16分33秒

[0150] 図1は、実施例4 (化合物14) の ^{19}F -MRIのT1強調画像である。

図2は、実施例6 (化合物16) の ^{19}F -MRIのT1強調画像である。図

3は、比較例1 (化合物A1) の ^{19}F -MRIのT1強調画像である。

[0151] 図1に示す実施例4 (化合物14) の画像および図2に示す実施例6 (化合物16) の画像は、5 mMの重クロロホルム溶液の場合であっても、10 mMの重クロロホルム溶液の場合であっても、図3に示す比較例1 (化合物A1) の画像と比較して、高輝度であった。

また、図1および図2より、実施例4 (化合物14) および実施例6 (化合物16) を、フッ素を検出核とするMRI診断用の造影剤として用いることにより、十分に臨床応用可能である高感度の画像が得られることが確認できた。

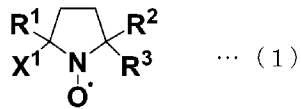
産業上の利用可能性

[0152] 生体内で安定性が高い造影剤を提供することができる。また、高感度の磁気共鳴画像を得ることができる。

請求の範囲

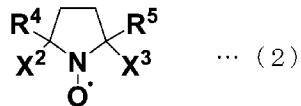
[請求項1] 下記一般式（1）または下記一般式（2）で表されることを特徴とする含フッ素化合物。

[化1]



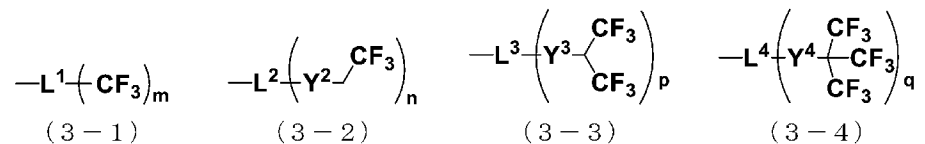
（一般式（1）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10のアルキル基である。 X^1 は、下記一般式（3-1）～（3-4）のいずれかで表される置換基である。）

[化2]



（一般式（2）において、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10のアルキル基である。 X^2 、 X^3 は、それぞれ独立に、下記一般式（3-1）～（3-4）のいずれかで表される置換基である。）

[化3]



（一般式（3-1）において、 L^1 は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数1～10の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数6～12のアリール基を含む連結基のいずれかである。 m は、1～5の整数である。）

（一般式（3-2）において、 L^2 は、フッ素原子を含まない置換基

で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 6～12 のアリール基を含む連結基のいずれかである。Y²は、酸素原子である。n は、1～5 の整数である。)

(一般式 (3-3) において、L³は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 6～12 のアリール基を含む連結基のいずれかである。Y³は、酸素原子である。p は、1～5 の整数である。)

(一般式 (3-4) において、L⁴は、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～10 の鎖状炭化水素基と、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 6～12 のアリール基を含む連結基のいずれかである。Y⁴は、酸素原子である。q は、1～5 の整数である。)

[請求項2] 前記一般式 (1) 中の R¹、R²、R³は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～5 のアルキル基である、請求項 1 に記載の含フッ素化合物。

[請求項3] 前記一般式 (2) 中の R⁴、R⁵は、それぞれ独立に、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～5 のアルキル基である、請求項 1 に記載の含フッ素化合物。

[請求項4] 前記一般式 (2) 中の X²と X³とが同じであり、かつ R⁴と R⁵とが同じである、請求項 1 または請求項 3 に記載の含フッ素化合物。

[請求項5] 一般式 (3-1) 中の L¹、一般式 (3-2) 中の L²、一般式 (3-3) 中の L³、一般式 (3-4) 中の L⁴が、フッ素原子を含まない置換基で置換もしくは無置換の炭素数 1～5 の鎖状炭化水素基である、請求項 1～請求項 4 のいずれか一項に記載の含フッ素化合物。

[請求項6] 一般式 (3-1) 中の L¹、一般式 (3-2) 中の L²、一般式 (3-3) 中の L³、一般式 (3-4) 中の L⁴が、フェニル基または

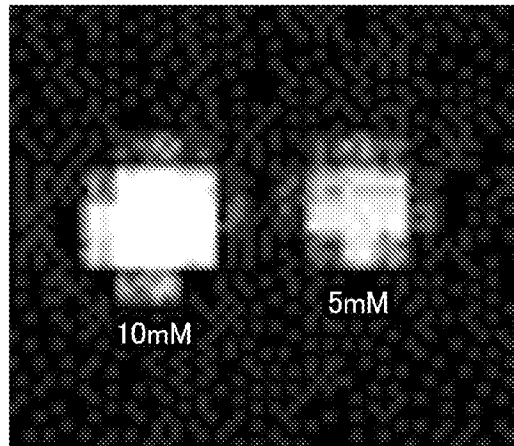
ビフェニル基を含む連結基である、請求項1～請求項4のいずれか一項に記載の含フッ素化合物。

[請求項7] 一般式(3-1)中の m 、一般式(3-2)中の n 、一般式(3-3)中の p 、一般式(3-4)中の q が、1または2である、請求項1～請求項6のいずれか一項に記載の含フッ素化合物。

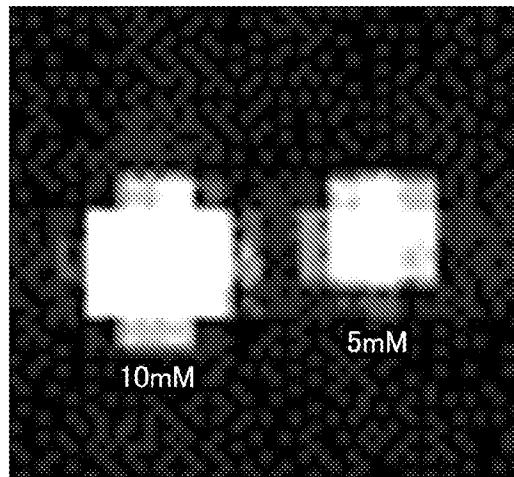
[請求項8] フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤に用いられる、請求項1～請求項7のいずれか一項に記載の含フッ素化合物。

[請求項9] フッ素を検出核とする磁気共鳴画像診断用の造影剤であり、請求項1～請求項8のいずれか一項に記載の含フッ素化合物を含有する造影剤。

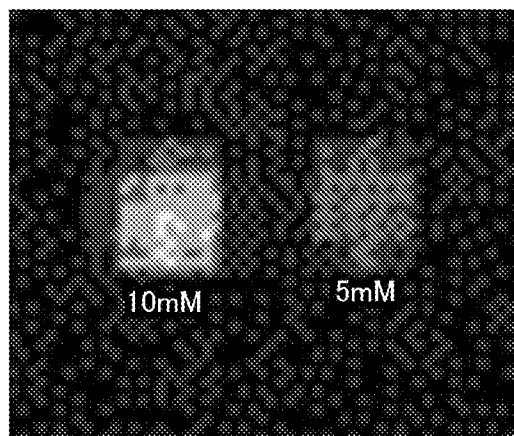
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/011975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 207/46</i> (2006.01)i; <i>A61K 49/10</i> (2006.01)i FI: C07D207/46 CSP; A61K49/10		
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) C07D207/46; A61K49/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAMERON, N. R. et al. Studies on controlled radical polymerization using 5-membered cyclic PROXYL nitroxides and corresponding alkoxyamines. <i>Macromolecular Chemistry and Physics</i> . 2000, vol. 201, no. 17, pp. 2510-2518, ISSN: 1022-1352 scheme 2, etc.	1-4, 6-8
A		5, 9
X	CAMERON, N. R. et al. The use of PROXYL nitroxides in nitroxide-mediated polymerization. <i>ACS Symposium Series</i> . 2003, vol. 854, pp. 452-465, ISSN: 0097-6156 p. 455, etc.	1-4, 6-8
A		5, 9
A	US 5362477 A (MALLINCKRODT MEDICAL, INC.) 08 November 1994 (1994-11-08) entire text	1-9
A	ROUILLON, J. et al. Determination of Photoinduced Radical Generation Quantum Efficiencies by Combining Chemical Actinometry and ¹⁹ F NMR Spectroscopy. <i>Analytical Chemistry</i> (Washington, DC, United States). 2021, vol. 93, no. 5, pp. 2926-2932, ISSN: 0003-2700 entire text	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 24 May 2022		Date of mailing of the international search report 07 June 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/011975

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-515793 A (GE HEALTHCARE LIMITED) 15 May 2008 (2008-05-15) entire text	1-9
<hr/>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/011975

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	5362477	A	08 November 1994	US	5318770	A	
				US	5385724	A	
				WO	1993/007907	A1	
<hr/>							
JP	2008-515793	A	15 May 2008	US	2008/0076914	A1	
				WO	2006/037950	A1	
				EP	1797029	A1	
				CN	101035755	A	
<hr/>							

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 207/46(2006.01)i; A61K 49/10(2006.01)i FI: C07D207/46 CSP; A61K49/10		
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）） C07D207/46; A61K49/10 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 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2022年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2022年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2022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)		
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	CAMERON, N.R. et al., Studies on controlled radical polymerization using 5-membered cyclic PROXYL nitroxides and corresponding alkoxyamines, Macromolecular Chemistry and Physics, 2000, v.201, n.17, pp.2510-2518, ISSN: 1022-1352 スキーム2など	1-4, 6-8
A		5, 9
X	CAMERON, N.R. et al., The use of PROXYL nitroxides in nitroxide-mediated polymerization, ACS Symposium Series, 2003, v.854, pp.452-465, ISSN: 0097-6156 455頁など	1-4, 6-8
A		5, 9
A	US 5362477 A (MALLINCKRODT MEDICAL, INC.) 08.11.1994 (1994 - 11 - 08) 全文	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日	
24.05.2022	07.06.2022	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 早川 裕之 4P 4500 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

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
A	ROUILLON, J. et al., Determination of Photoinduced Radical Generation Quantum Efficiencies by Combining Chemical Actinometry and ¹⁹ F NMR Spectroscopy, Analytical Chemistry (Washington, DC, United States), 2021, v.93, n.5, pp.2926-2932, ISSN: 0003-2700 全文	1-9
A	JP 2008-515793 A (ジーイー・ヘルスケア・リミテッド) 15.05.2008 (2008 - 05 - 15) 全文	1-9

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/011975

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
US 5362477 A	08.11.1994	US 5318770 A	
		US 5385724 A	
		WO 1993/007907 A1	
JP 2008-515793 A	15.05.2008	US 2008/0076914 A1	
		WO 2006/037950 A1	
		EP 1797029 A1	
		CN 101035755 A	