

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-504875

(P2015-504875A)

(43) 公表日 平成27年2月16日(2015.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A	4 C 0 5 0
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	4 C 0 6 3
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-547996 (P2014-547996)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月20日 (2012.12.20)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年8月15日 (2014.8.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/076274
 (87) 国際公開番号 W02013/092790
 (87) 国際公開日 平成25年6月27日 (2013.6.27)
 (31) 優先権主張番号 1121911.0
 (32) 優先日 平成23年12月20日 (2011.12.20)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 305040710
 ジーイー・ヘルスケア・リミテッド
 イギリス国エイチピー7・9エヌエイ、バ
 ッキングラムシャー、リトル・チャルフォン
 ト、アメルシャム・ブレイス
 (71) 出願人 508077506
 インペリアル イノベーションズ リミテ
 ッド
 イギリス ロンドン エスタブリュ7 2
 エイゼット、エキジビションロード、レベ
 ル12、インペリアルカレッジ、エレクト
 リカル アンド エレクトロニックエンジ
 ニアリングビルディング
 (74) 代理人 100137545
 弁理士 荒川 聡志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射性フッ素化方法

(57) 【要約】

本発明は、放射性同位体¹⁸Fによる生体ターゲティング分子(BTM)の放射性フッ素化の方法を提供する。また、¹⁸F-放射性フッ素化方法に有用な新規なコンジュゲート、並びにかかるコンジュゲート及び該方法を実施するためのカセットを含む自動合成装置の使用も提供する。

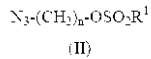
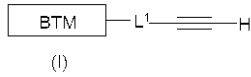
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

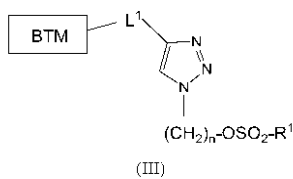
生体ターゲティング部分の ^{18}F -放射性フッ素化方法であって、式(I)の化合物と式(II)のアジドとのクリック反応により、式(III)のコンジュゲートを得、式(III)のコンジュゲートと $[\text{}^{18}\text{F}]$ -フッ化物との反応により、式(IV)の放射性フッ素化生成物を得ることを含む方法。

【化 1】



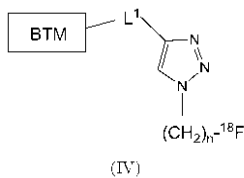
10

【化 2】



20

【化 3】



30

式中、

L^1 は、存在しても存在しなくてもよいリンカー基であり、

n は、2、3又は4であり、

R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル又は $-\text{C}_6\text{H}_4 - \text{R}^2$ であり、 R^2 はH、 C_1H_3 、Br又は NO_2 から選択され、

BTMは、場合により1以上の保護基で保護されていてもよい生体ターゲティング部分である。

【請求項 2】

L^1 が式 $-(\text{A})_m-$ の基であり、式中、各Aは独立に $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 、 $-\text{CoC}-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CO}_2-$ 、 $-\text{CO}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{NR}(\text{C}=\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NR}(\text{C}=\text{S})\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{OCR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{SCR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{NRCR}_2-$ 、 C_{4-8} シクロヘテロアルキレン基、 C_{4-8} シクロアルキレン基、 C_{5-12} アリーレン基、又は C_{3-12} ヘテロアリーレン基、アミノ酸、糖又は単分散のポリエチレングリコール(PEG)構成ブロックであり、各Rは独立にH、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシアルキル又は C_{1-4} ヒドロキシアルキルから選択され、 m は値1~20の整数である、請求項1記載の方法。

40

【請求項 3】

工程(i i)のクリック反応を、銅を含むクリック触媒の存在下で実施する、請求項1又は請求項2記載の方法。

【請求項 4】

50

式 (I) の化合物が 1 以上の保護基で保護 B T M の 1 以上の官能基を有し、保護基を工程 (i i i) の後に除去する、請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

B T M が単一のアミノ酸、3 ~ 8 0 量体ペプチド、酵素基質、酵素アンタゴニスト、酵素アゴニスト、酵素阻害剤又は受容体結合性化合物である、請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

B T M が R G D ペプチドである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

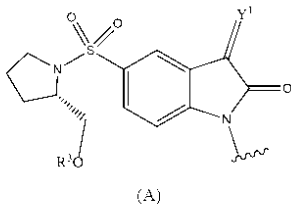
B T M がカスパーゼ - 3 阻害剤である、請求項 5 記載の方法。

10

【請求項 8】

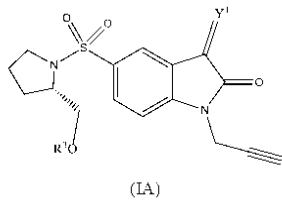
カスパーゼ - 3 阻害剤が式 A のイサチン誘導体であり、 L^1 が CH_2 であって、式 (I) の化合物が式 I A のものである、請求項 7 記載の方法。

【化 4】



20

【化 5】



30

式中、

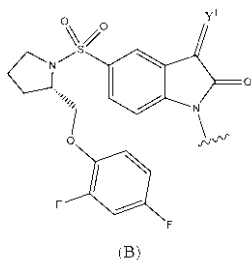
R^3 は、フェニル、3 - フルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 5 - ジフルオロフェニル、テトラヒドロピラン、ジアジン又はトリアゾールから選択される基を含み、

Y^1 は、O 又は O^{PGP} であり、ここで O^{PGP} は保護ケトン基である。

【請求項 9】

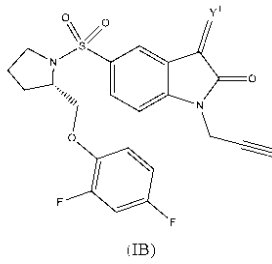
イサチン誘導体が式 B のものであって、式 (I) の化合物が式 (I B) のものである、請求項 8 記載の方法。

【化 6】



40

【化 7】

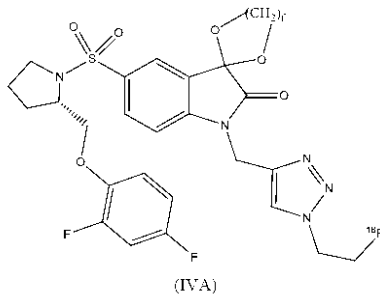


10

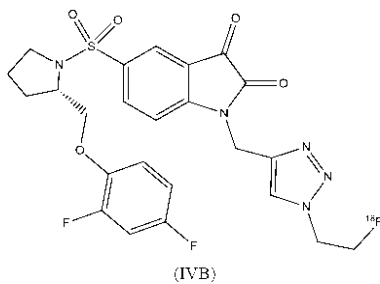
【請求項 10】

Y^1 が $-O(CH_2)_fO-$ であり、 f が 2 又は 3 であり、方法がさらに式 (I V A) の保護化合物を脱保護して式 (I V B) の放射性フッ素化生成物を得ることを含む、請求項 9 記載の方法。

【化 8】



20



30

【請求項 11】

無菌的に実施して、式 (I V)、(I V A) 又は (I V B) の放射性フッ素化生成物を放射性医薬組成物として得る、請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

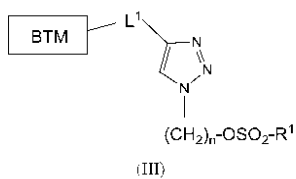
自動合成装置を用いて実施する、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

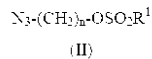
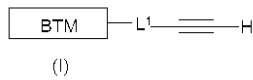
式 (I I I) のコンジュゲートの製造方法であって、式 (I) の化合物と式 (I I) のアジドのクリック反応を含む、方法。

40

【化 9】



【化 1 0】



式中、BTM、L¹、n及びR¹は請求項1乃至請求項9のいずれかで定義されている通りである。

【請求項14】

請求項1で定義されている式(III)のコンジュゲートの、請求項1乃至請求項12のいずれか1項記載の放射性フッ素化方法における使用。

【請求項15】

請求項1で定義されている式(II)のアジドの、請求項1乃至請求項12のいずれか1項記載の放射性フッ素化方法又は請求項13記載の製造方法における使用。

【請求項16】

請求項11記載の自動合成方法に使用するのに適した一回使用の無菌カセットであって

(i) 請求項1乃至請求項10のいずれか1項記載の式(I)の化合物及び式(II)のアジドの別々の供給器、又は

(ii) 請求項1乃至請求項10のいずれか1項記載の式(III)のコンジュゲートを含む、カセット。

【請求項17】

自動合成装置の、請求項1乃至請求項11のいずれか1項記載の放射性フッ素化方法を実施するための使用。

【請求項18】

合成装置が請求項16記載のカセットを含む、請求項18記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体ターゲティング分子(BTM)を放射性同位体¹⁸Fで放射性フッ素化する方法を提供する。また、その¹⁸F-放射性フッ素化方法に有用な新規なコンジュゲート、かかるコンジュゲートの使用、及び本方法を実施するためのカセットを含む自動合成装置も提供する。

【背景技術】

【0002】

¹⁸F-フルオロアルキル置換トリアゾールを含む生成物を生じる標的ペプチドの¹⁸Fクリック標識がLiら[Bioconj. Chem., 18(6), 1987-1994(2007)]、及びHausnerら[J. Med. Chem., 51(19), 5901-5904(2008)]により報告されている。

【0003】

放射化学を含む生体医学研究における「クリックケミストリー」の応用が、Nweら[Cancer Biother. Radiopharm., 24(3), 289-302(2009)]により検討された。そこに注記されているように、主たる関心は、PET用の放射性同位体¹⁸F(及びそれよりは少ないが¹¹C)、及び^{99m}Tc又は¹¹¹InのようなSPECTイメージングに適した放射性金属のための「クリックによりキレート化する」アプローチにある。Glaser及びRobinsは放射性同位体¹⁸F及び¹¹Cに焦点を当ててPET放射化学標識反応におけるクリックケミストリーの使用を検討している[J. Lab. Comp. Radiopharm., 52, 407-414(2009)]。

10

20

30

40

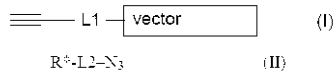
50

【 0 0 0 4 】

国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 7 3 7 6 号は、Cu (I) 触媒の存在下における、以下の式 (I) の化合物と式 (I I) の化合物、又は、式 (I I I) の化合物と式 (I V) の化合物の反応を含み、それぞれ式 (V) 又は (V I) のコンジュゲートを生成することを含むベクターの標識方法を開示している。

【 0 0 0 5 】

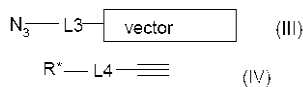
【 化 1 】



10

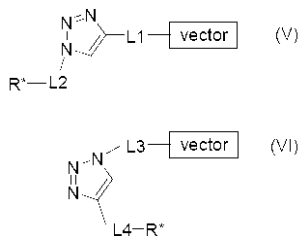
【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



【 0 0 0 7 】

【 化 3 】



20

式中、

L 1、L 2、L 3、及び L 4 は各々リンカー基であり、
R * は放射性核種を含むレポーター部分である。

30

【 0 0 0 8 】

国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 7 3 7 6 号の R * は放射性核種、例えば陽電子放出性放射性核種を含むレポーター部分である。この目的に適した陽電子放出性放射性核種は¹¹C、¹⁸F、⁷⁵Br、⁷⁶Br、¹²⁴I、⁸²Rb、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu及び⁶²Cuを包含し、そのうち¹¹C及び¹⁸Fが好ましいとされている。

【 0 0 0 9 】

国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 6 6 2 9 号 (S i e m e n s M e d i c a l S o l u t i o n s U S A , I n c .) は、標的生体高分子に対する親和性を有する放射標識リガンド又は基質の製造方法を開示しており、この方法は、

(a) (i) 第 1 の分子構造、

(i i) 脱離基、

(i i i) クリックケミストリー反応に關与することができる第 1 の官能基、及び場合により、

(i v) 第 1 の官能基と分子構造の間のリンカー

を含む第 1 の化合物を放射性試薬と、脱離基を放射性試薬の放射性成分で置き換えるのに十分な条件下で反応させて、第 1 の放射性化合物を形成し、

(b) (i) 第 2 の分子構造、

(i i) 第 1 の官能基とのクリックケミストリー反応に關与することができる第 2 の補足官能基

を含む第 2 の化合物であって、場合により第 2 の化合物と第 2 の官能基の間にリンカーを

40

50

含む、第2の化合物を準備し、

(c) 第1の放射性化合物の第1の官能基を第2の化合物の補足官能基とクリックケミストリー反応によって反応させて放射性のリガンド又は基質を形成し、

(d) 放射性のリガンド又は基質を単離することを含んでいる。

【0010】

国際公開第2006/116629号は、開示されている方法が放射性同位体 ^{124}I 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 及び ^{15}O と共に使用するのに適切であることを教示している。

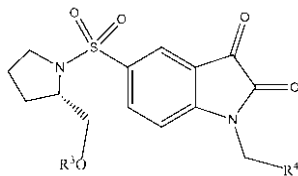
【0011】

国際公開第2010/026388号は、次式の化合物が ^{18}F で標識されると有用なイメージング剤であることを教示している。

10

【0012】

【化4】



20

式中、

R^3 は、フェニル、3-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、場合により置換されていてもよいテトラヒドロピラン、場合により置換されていてもよいジアジン、又は場合により置換されていてもよいトリアゾールであり、
 R^4 は、場合により置換されていてもよいフェニル又は場合により置換されていてもよいトリアゾールであり、

R がフェニルである場合、 R^4 は場合により置換されていてもよいトリアゾールである。

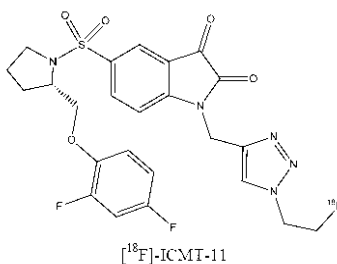
【0013】

国際公開第2010/026388号の好ましい化合物は $[^{18}\text{F}]$ -ICMT-11である。

30

【0014】

【化5】



40

Smithら[J. Med. Chem., 51(24), 8057-8067(2008)]は、アルキンで官能化したイサチン前駆体からフルオロエチルアジド(^{18}F - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}_3$)を用いるクリック反応による $[^{18}\text{F}]$ -ICMT-11の合成を記載している。

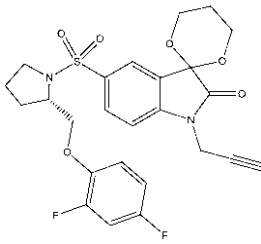
【0015】

Glaserら[Biorg. Med. Chem. Lett., 21, 6945-6949(2011)]は、式のアセタールで保護されたアルキン官能化イサチン前駆体、及びフルオロエチルアジドを用いるクリック反応を用いた $[^{18}\text{F}]$ -ICMT-11の改良放射性合成を記載している。

50

【 0 0 1 6 】

【 化 6 】



10

この反応性のジカルボニル化合物は、不要な不純物を抑制するように保護され、 $[^{18}\text{F}]$ -ICMT-11と類似であると考えられ、従って生体内でカスパーゼ-3に対する競合性阻害剤の可能性があった。

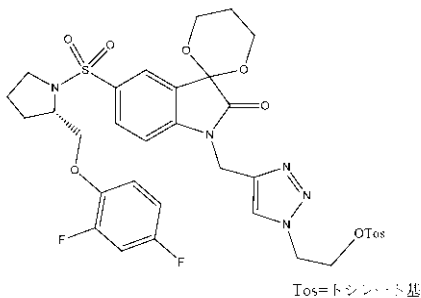
【 0 0 1 7 】

Smithら [Poster 354 entitled 「Fully Automated Synthesis of $[^{18}\text{F}]$ -ICMT-11 for Imaging Apoptosis」; 19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Amsterdam, 28th August to 2nd September 2011; Abstract S443] は、トシレートの $[^{18}\text{F}]$ -フッ素置換、その後の脱保護による $[^{18}\text{F}]$ -ICMT-11の自動合成を記載している。

20

【 0 0 1 8 】

【 化 7 】



30

Smithらはどのようにしてこのトシレートが得られたのか説明していない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 9 】

【 特許文献 1 】 米国特許出願公開第 2 0 0 6 2 6 3 2 9 3 号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 0 】

40

従って、インビロイメージングに適した放射性フッ素化生体ターゲティング分子を提供するという代替りの放射性フッ素化方法が未だに必要とされている。理想的には、この方法は自動化に適していて、放射性医薬組成物は再現可能な方法で、良好な放射化学及び化学的純度で得ることができる。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 1 】

本発明は、 ^{18}F -標識トリアゾール-官能化生体ターゲティング分子の製造のための別の放射性フッ素化方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

本発明は、臨床用途に特に有用な単純化された、よりたくましい調製用の方法論を提供

50

する。本放射性フッ素化方法は、改良された比放射能を提供し、生体内の放射性トレーサー / 受容体相互作用からの信号、及び潜在的に競合する安定な不純物の存在下における低下を最大にする。本方法は自動化に容易に適応可能である。本方法は、放射性の反応体として $[^{18}\text{F}]$ -フッ素を用い、従って揮発性の ^{18}F -フルオロエチルアジドを製造し取り扱う必要性を回避するという利点を有する。これは、放射能が関わる合成工程を最小にすることによりオペレーターに対する放射線量を最小にし、また合成経過時間中の放射性壊変による放射能の損失を最小にする (^{18}F は110分の半減期を有する) のので有益である。

【0023】

加えて、クリック反応工程は非放射性に行われるので、クリック触媒として用いられる銅によって生ずる可能な不純物の問題 (Glaserら [Biorg. Med. Chem. Lett, 21, 6945-6949 (2011)]) を、放射能に関する追加の問題を伴うことなく解決することができる。

10

【0024】

本方法は Good Manufacturing Production (GMP) 条件下での放射性合成を容易にし、純度プロフィールが改良されると共に放射化学収率が增大するので、単一の調製で複数の患者のスキャンが可能になる。

【0025】

$[^{18}\text{F}]$ ICMT-11の場合、本発明者らは、フルオロエチルアジド経路が、安定なイサチン類似体不純物の濃度が $14\ \mu\text{g}/\text{mL}$ で、適度な比放射能 ($1.2\ \text{GBq}/\mu\text{mol}$) を提供することを確立した。Glaserらの改良方法 (上掲) は、壊変補正していない合成終了時 (EOS) の放射化学収率 $3.0 \pm 2.6\%$ ($n=3$)、比放射能 $24 \pm 19\ \text{GBq}/\mu\text{mol}$ 及び安定なイサチン不純物濃度 $4.1 \pm 4.1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ で $[^{18}\text{F}]$ ICMT-11を提供した。本方法は、標的を空にし無菌の分配の完了まで90分で放射化学収率 $4.6 \pm 0.4\ \text{GBq}$ (EOSで壊変補正していない放射化学収率 $9.3 \pm 1.7\%$) の $[^{18}\text{F}]$ ICMT-11を提供する。放射化学純度は全てのバッチで合成終了時 $98 \sim 99\%$ であり、比放射能は $685 \pm 237\ \text{GBq}/\mu\text{mol}$ であった。非放射性のICMT-11及び他の不純物の総量はそれぞれ $0.32 \pm 0.11\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $1.06 \pm 0.24\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であることが示された。ICMT-11前駆体は検出されなかった。これらの特徴は相俟って $[^{18}\text{F}]$ ICMT-11への従来技術の経路と比べて有意な改良を表す。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】自動合成のための装置を示す (実施例2参照)。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明の好ましい態様の詳細な説明

第1の態様において、本発明は、生体ターゲティング部分の ^{18}F -放射性フッ素化方法を提供する。この方法は、式(I)の化合物と式(II)のアジドのクリック反応により、式(III)のコンジュゲートを生成させ、式(III)のコンジュゲートと $[^{18}\text{F}]$ -フッ化物の反応により、式(IV)の放射性フッ素化生成物を得ることを含む。

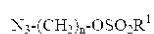
40

【0028】

【化8】



(I)

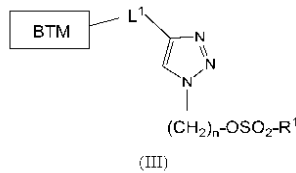


(II)

50

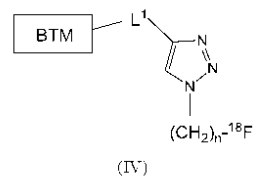
【 0 0 2 9 】

【 化 9 】



【 0 0 3 0 】

【 化 1 0 】



10

20

30

40

50

式中、

L^1 は、存在してもしなくてもよいリンカー基であり、

n は、2、3又は4であり、

R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、又は $-C_6H_4-R^2$ であり、 R^2 はH、 CH_3 、Br又は NO_2 から選択され、

BTMは、場合により1以上の保護基により保護されていてもよい生体ターゲティング部分である。

【 0 0 3 1 】

用語「放射性フッ素化」は慣用の意味を有し、すなわち、放射標識に用いられる放射性同位体がフッ素の放射性同位体、ここでは ^{18}F である放射標識プロセスを意味する。

【 0 0 3 2 】

リンカー基 (L^1) が存在しない場合とは、式 (I) のアルキン基が直接 BTM に結合していることを意味する。例えば、アルキンが、BTM ペプチド又はタンパク質のアミノ酸の側鎖に、又は直接 BTM ペプチドの N - 又は C - 末端に結合していることを意味することができる。存在する場合、各リンカー基 (L^1) は好ましくは合成であり、独立に式 $-(A)_m-$ の基を含み、ここで各 A は独立に $-CR_2-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-CoC-$ 、 $-CR_2CO_2-$ 、 $-CO_2CR_2-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NR(C=O)NR-$ 、 $-NR(C=S)NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CR_2OCR_2-$ 、 $-CR_2SCR_2-$ 、 $-CR_2NRCR_2-$ 、 C_{4-8} シクロヘテロアルキレン基、 C_{4-8} シクロアルキレン基、 C_{5-12} アリーレン基、若しくは C_{3-12} ヘテロアリーレン基、アミノ酸、糖又は単分散のポリエチレングリコール (PEG) 構成ブロックであり、各 R は独立に H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシアルキル又は C_{1-4} ヒドロキシアルキルから選択され、 m は値 1 ~ 20 の整数である。

【 0 0 3 3 】

用語「生体ターゲティング部分」(BTM)は、投与後、哺乳類の身体内の特定の部位に選択的に取り込まれるか又は局在化する化合物を意味する。かかる部位は、例えば、特定の疾病状態に関係するか、又はある臓器又は代謝過程がどのように機能しているかを示し得る。

【 0 0 3 4 】

用語「クリック反応」は、その通常の意味を有し、ここでは特にトリアゾール環を生成するアルキンとアジドの反応を指す。さらなる詳細は、J. Lahann (編), Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science, Wiley (2009)にある。

【0035】

用語「フルオロアルキル」は、ペルフルオロアルキル基まで含めて少なくとも1つのフッ素置換基を有するアルキル基を意味する。

【0036】

用語「保護基」はその通常の意味を有しており、望ましくない化学反応を阻害又は抑制するが、分子の残りの部分を変化させない十分に温和な条件下で当の官能基から開裂され得るように充分反応性に設計されている基を指す。脱保護後目的の生成物が得られる。適切な保護基は *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene 及び Peter G. M. Wuts, 4th edition (John Wiley & Sons, 2007) に記載されている。

10

【0037】

好ましい態様

R^1 がフルオロアルキルである場合、好ましいかかる基は $-CF_3$ (トリフレート)、 $-C_4F_9$ (ノナフレート) 及び $-CH_2CF_3$ (トレシレート) から選択される。 R^1 は好ましくは $-C_6H_4CH_3$ (トシレート)、 $-CH_3$ (メシレート)、 $C_6H_4NO_2$ (ノシレート) 及び $-CF_3$ から選択され、最も好ましくはトシレートである。

【0038】

クリック反応は好ましくはクリック触媒の存在下で行われる。用語「クリック触媒」はクリック(アルキン+アジド)反応を触媒することが知られている触媒を意味する。適切なかかる触媒は当技術分野でクリック反応に使用することが知られている。好ましいクリック触媒は $Cu(I)$ を含む。 $Cu(I)$ 触媒は反応が進行するのに十分な量で、通例式 (I I) のアジドに対して 0.02 ~ 1.5 モル当量のような触媒量で又は過剰に存在する。適切な $Cu(I)$ 触媒には、 CuI 又は $[Cu(NCCH_3)_4][PF_6]$ のような $Cu(I)$ 塩が包含されるが、有利には硫酸銅 (I I) のような $Cu(I I)$ 塩を還元剤の存在下で使用してその場で $Cu(I)$ を生成させ得る。適切な還元剤としては、アスコルビン酸又はその塩、例えばアスコルビン酸ナトリウム、ヒドロキノン、金属銅、グルタチオン、システイン、 Fe^{2+} 、又は Co^{2+} がある。 $Cu(I)$ はまた元素状銅粒子の表面上に本来存在しており、従って例えば粉末又は顆粒の形態の元素状の銅も触媒として使用され得る。制御された粒度の元素状銅は好ましい $Cu(I)$ 触媒源である。より好ましいかかる触媒は 0.001 ~ 1 mm、好ましくは 0.1 mm ~ 0.7 mm の範囲、より好ましくはおよそ 0.4 mm の粒度を有する銅粉末としての元素状の銅である。或いは、0.01 ~ 1.0 mm、好ましくは 0.05 ~ 0.5 mm の範囲の直径、より好ましくは 0.1 mm の直径のコイル状銅線を使用することができる。 $Cu(I)$ 触媒は場合により、クリックケミストリーで $Cu(I)$ を安定化するのに使用されるバソフェナントロリンの存在下で使用してもよい。

20

30

【0039】

適切な触媒のさらなる詳細は Wu 及び Fokin [*Aldrichim. Acta*, 40 (1), 7-17 (2007)] 並びに Meldal 及び Tornøe [*Chem. Rev.*, 108, 2952-3015 (2008)] により記載されている。

40

【0040】

第1の態様の方法において、式 (I) の化合物は場合により、BTMを保護するための1以上の保護基で保護BTMの1以上の官能基を有していてもよい。かかる保護基上記定義の通りである。通例、異なる保護基が異なる官能基に対して使用される。本発明の方法はBTMにおいて広範囲の官能基を許容する。しかしながら、BTMが遊離のチオール基を含む場合(例えば還元型システインを含有するペプチド)、かかるチオール基は第1の態様の反応を実施する前に保護するのが好ましい。同様に、銅(I)によく配位するキレート化機能性又は基は保護を必要とし得る。様々な官能基に適した保護基の導入及び除去の条件は Greene らによるテキストブック(上掲)に記載されている。かかる保護基を使用する場合、工程 (iii) の後に除去(すなわち脱保護)される。

50

【0041】

B T Mは合成でも天然起源でもよいが、好ましくは合成である。用語「合成」はその通常の意味を有し、すなわち天然起源、例えば哺乳類の身体から単離されたのではなく人工である。かかる化合物は、その製造及び不純物プロフィールを完全に制御することができるという利点を有する。従って、天然起源のモノクローナル抗体及びその断片は本明細書で使用する用語「合成」の範囲外である。B T Mは好ましくは非タンパク性であり、すなわちタンパク質を含まない。

【0042】

B T Mの分子量は好ましくは10000ダルトン以下である。より好ましくは、分子量は200~9000ダルトン、最も好ましくは300~8000ダルトンの範囲であり、400~6000ダルトンが殊に好ましい。B T Mが非ペプチドである場合、B T Mの分子量は好ましくは3000ダルトン以下、より好ましくは200~2500ダルトン、最も好ましくは300~2000ダルトンであり、400~1500ダルトンが殊に好ましい。

10

【0043】

生体ターゲティング部分は好ましくは、3~80量体ペプチド、ペプチド類似体、ペプチド又はペプチドミメティック（線状又は環状ペプチド又はこれらの組合せであり得る）、単一のアミノ酸、酵素基質、酵素アンタゴニスト 酵素アゴニスト（部分アゴニストを含む）又は酵素阻害剤、受容体結合性化合物（受容体基質、アンタゴニスト、アゴニスト又は基質を含む）、オリゴヌクレオチド、又はオリゴ-DNA又はオリゴ-RNA断片を含む。より好ましくは、B T Mはヌクレオシド又はニトロイミダゾールを含まない。

20

【0044】

B T Mは最も好ましくは3~80量体ペプチド又は酵素阻害剤である。

【0045】

用語「ペプチド」は、以下に定義するようにペプチド結合（すなわち1つのアミノ酸のアミンともう1つ別のアミノ酸のカルボキシルを連結するアミド結合）により連結された2以上のアミノ酸を含む化合物を意味する。用語「ペプチドミメティック」又は「ミメティック」とは、ペプチド又はタンパク質の生物学的活性を模倣するが化学的性質がもはやペプチド性ではない、すなわち、もはやペプチド結合（すなわち、アミノ酸間のアミド結合）を含有しない生物学的に活性な化合物をいう。ここで、用語ペプチドミメティックはより広い意味で使用されており、擬似ペプチド、半ペプチド及びペプトイドのように性質がもはや完全にペプチド性ではない分子を包含する。用語「ペプチド類似体」とは、以下に記載するように1以上のアミノ酸類似体を含むペプチドをいう。「Methods in Organic Chemistry」, Thieme (2004)のSynthesis of Peptides and Peptidomimetics, M. Goodmanら, Houben-Weyl Vol E22cも参照されたい。

30

【0046】

用語「アミノ酸」はL-又はD-アミノ酸、アミノ酸類似体（例えばナフチルアラニン）又はアミノ酸ミメティックを意味し、これらは天然起源でも純粋に合成起源でもよく、光学的に純粋、すなわち単一のエナンチオマー、従ってキラルでもよく、又はエナンチオマーの混合物でもよい。アミノ酸に対する慣用の3文字又は1文字略記を本明細書では使用する。好ましくは、本発明のアミノ酸は光学的に純粋である。用語「アミノ酸ミメティック」は、アイソスター、すなわち天然の化合物の立体及び電子構造を模倣するように設計されている天然起源のアミノ酸の合成の類似体を意味する。かかるアイソスターは当業者に周知であり、限定されることはないがデブシペプチド、レトロインベルソペプチド、チオアミド、シクロアルカン又は1,5-二置換テトラゾールが包含される[M. Goodman, Biopolymers, 24, 137 (1985)参照]。放射標識チロシン、ヒスチジン、メチオニン又はプロリンのようなアミノ酸は有用な生体内イメージング剤であることが知られている。

40

【0047】

50

B T M がペプチドである場合、好ましくは 4 ~ 30 量体のペプチド、最も好ましくは 5 ~ 28 量体のペプチドである。

【0048】

B T M が酵素基質、酵素アンタゴニスト、酵素アゴニスト、酵素阻害剤又は受容体結合性化合物である場合、好ましくは非ペプチドであり、より好ましくは合成である。用語「非ペプチド」はペプチド結合、すなわち 2 つのアミノ酸残基間のアミド結合を含まない化合物を意味する。適切な酵素基質、アンタゴニスト、アゴニスト又は阻害剤には、グルコース及びフルオロデオキシグルコースのようなグルコース類似体、脂肪酸、又はエラステラーゼ、アンジオテンシン I I 又はメタロプロテイナーゼ阻害剤がある。好ましい非ペプチドアンジオテンシン I I アンタゴニストはロサルタンである。適切な合成の受容体結合性化合物には、エストラジオール、エストロゲン、黄体ホルモン、プロゲステロン及びその他のステロイドホルモン、ドーパミン D - 1 又は D - 2 受容体のリガンド、又はトロパンのようなドーパミン輸送体、及びセロトニン受容体のためのリガンドがある。

10

【0049】

B T M が酵素基質、酵素アンタゴニスト、酵素アゴニスト又は酵素阻害剤である場合、本発明の好ましいかかる生体ターゲティング分子は合成の薬物様小分子、すなわち医薬分子である。好ましいドーパミン輸送体リガンド、例えばトロパン、脂肪酸、ドーパミン D - 2 受容体リガンド、ベンズアミド、アンフェタミン、ベンジルグアニジン、イオマゼニル、ベンゾフラン (I B F) 又は馬尿酸。

【0050】

B T M がペプチドである場合、好ましいかかるペプチドには以下のものがある。

- ・ソマトスタチン、オクトレオチド及び類似体、
- ・ S T 受容体に結合するペプチド (ここで、S T は、大腸菌 (E . c o l i) その他の微生物により産生される熱安定性毒素をいう)、
- ・ボンベシン、
- ・血管作用性腸ペプチド、
- ・ニューロテンシン、
- ・ラミニン断片、例えば、Y I G S R、P D S G R、I K V A V、L R E、及び K C Q A G T F A L R G D P Q G、
- ・白血球蓄積の標的部位に対する N - ホルミル走化性ペプチド、
- ・血小板因子 4 (P F 4) 及びその断片、
- ・例えば血管新生を標的とし得る R G D (A r g - G l y - A s p) 含有ペプチド [R . P a s q u a l i n i ñ , N a t B i o t e c h n o l . 1 9 9 7 J u n ; 1 5 (6) : 5 4 2 - 6]、[E . R u o s l a h t i , K i d n e y I n t . 1 9 9 7 M a y ; 5 1 (5) : 1 4 1 3 - 7]、
- ・ α_2 - 抗プラスミン、フィブロンекチン又はベータ - カゼイン、フィブリノーゲン又はトロンボスポンジンのペプチド断片。(α_2 - 抗プラスミン、フィブロンекチン、ベータ - カゼイン、フィブリノーゲン及びトロンボスポンジンのアミノ酸配列は、次の文献に見ることができる。 α_2 - 抗プラスミン前駆体 [M . T o n e ñ , J . B i o c h e m , 1 0 2 , 1 0 3 3 (1 9 8 7)]、ベータ - カゼイン [L . H a n s s o n ñ , G e n e , 1 3 9 , 1 9 3 (1 9 9 4)]、フィブロンекチン [A . G u t m a n ñ , F E B S L e t t . , 2 0 7 , 1 4 5 (1 9 9 6)]、トロンボスポンジン - 1 前駆体 [V . D i x i t ñ , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . , U S A , 8 3 , 5 4 4 9 (1 9 8 6)]、R . F . D o o l i t t l e , A n n . R e v . B i o c h e m . , 5 3 , 1 9 5 (1 9 8 4))。
- ・アンジオテンシン I I A s p - A r g - V a l - T y r - I l e - H i s - P r o - P h e (E . C . J o r g e n s e n ñ , J . M e d . C h e m . , 1 9 7 9 , V o l 2 2 , 9 , 1 0 3 8 - 1 0 4 4) [S a r , I l e] アンジオテンシン I I : S a r - A r g - V a l - T y r - I l e - H i s - P r o - I l e (R . K . T u r k e r ñ , S c i e n c e , 1 9 7 2 , 1 7 7 , 1 2 0 3) のようなアンジオテンシンの基質又は阻

20

30

40

50

害剤であるペプチド、

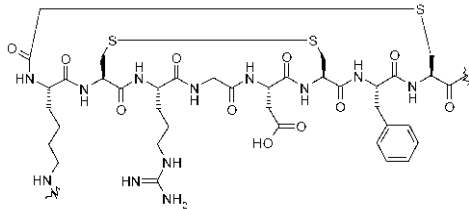
・アンジオテンシン I : A s p - A r g - V a l - T y r - I l e - H i s - P r o - P h e - H i s - L e u .

【 0 0 5 1 】

好ましい B T M ペプチドは R G D ペプチドである。より好ましいかかる R G D ペプチドは次式の断片を含む。

【 0 0 5 2 】

【 化 1 1 】

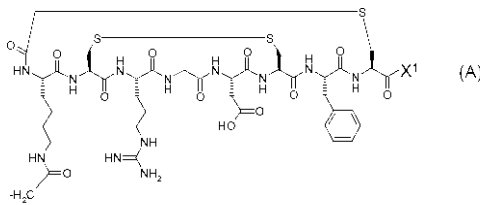


10

最も好ましいかかる R G D ペプチドは、B T M が次式 (A) のペプチドである場合である。

【 0 0 5 3 】

【 化 1 2 】

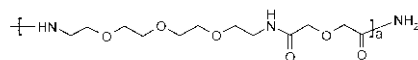


20

式中、 X^1 は $-NH_2$ 又は次式のものである。

【 0 0 5 4 】

【 化 1 3 】



30

ここで、 a は 1 ~ 10 の整数である。

【 0 0 5 5 】

式 A で、 a は好ましくは 1 である。

【 0 0 5 6 】

B T M がペプチドである場合、そのペプチドの一方又は両方、好ましくは両方の末端に代謝阻害基 (M^{IG}) が結合している。このように両方のペプチド末端が保護されていることはインビボイメージング用途にとって重要である。すなわち、そうでないと、急速な代謝が予期され、その結果として B T M ペプチドに対する選択的な結合親和性が失われるからである。用語「代謝阻害基」(M^{IG}) は、酵素、殊にカルボキシペプチダーゼのようなペプチダーゼ、アミノ末端又はカルボキシ末端での B T M ペプチドの代謝を阻害又は抑制する生体適合性の基を意味する。かかる基は特にインビボ用途で重要であって、当業者には周知であり、ペプチドアミン末端の場合次のものから適宜選択される。

40

【 0 0 5 7 】

N - アシル化基 - $NH(C=O)R^G$ 、ここでアシル基 - $(C=O)R^G$ は C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} アリール基から選択される R^G を有するか、又はポリエチレングリコール (P E G) 構成ブロックを含む。適切な P E G 基は下記リンカー基 (L^1) に対して記載する

50

ものである。好ましいかかる PEG 基は式 Bio 1 又は Bio 2 (下記) の生体修飾基である。好ましいかかるアミノ末端 M^{1G} 基はアセチル、ベンジルオキシカルボニル又はトリフルオロアセチル、最も好ましくはアセチルである。

【0058】

ペプチドのカルボキシル末端に対して適切な代謝阻害基としては、カルボキサミド、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル、シクロヘキシルエステル、アミノアルコール又はポリエチレングリコール(PEG)構成ブロックがある。BTMペプチドのカルボキシル末端のアミノ酸残基に対して適切な M^{1G} 基は、アミノ酸残基の末端アミンが C₁₋₄ アルキル基、好ましくはメチル基で N-アルキル化されている場合である。好ましいかかる M^{1G} 基はカルボキサミド又は PEG であり、最も好ましいかかる基はカルボキサミドである。

10

【0059】

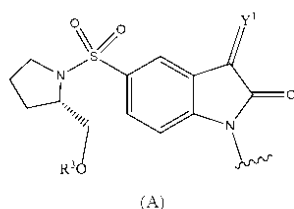
BTM が酵素阻害剤である場合、好ましくはカスパーゼ-3 阻害剤である。かかる阻害剤は当技術分野で公知である [Smithら, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 9, 958-967 (2009)]。

【0060】

好ましいカスパーゼ-3 阻害剤は次式 A のイサチン誘導体である。

【0061】

【化14】



20

式中、R³ はフェニル、3-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、テトラヒドロピラン、ジアジン又はトリアゾールから選択される基を含み、

30

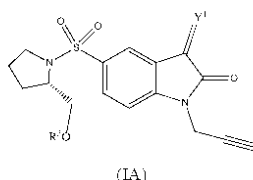
Y¹ は O 又は O^{PGP} であり、ここで O^{PGP} は保護ケトン基である。

【0062】

BTM が式 (A) のイサチンである場合、L¹ は好ましくは CH₂ であって、式 (I) の化合物は次式 IA となる。

【0063】

【化15】



40

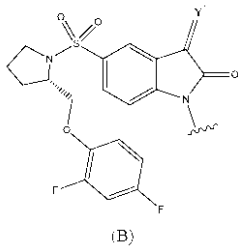
ここで、Y¹ 及び R³ は式 (A) について定義した通りである。

【0064】

式 (A) で、R³ は好ましくは 2,4-ジフルオロフェニルであり、すなわちイサチン誘導体はより好ましくは次式 B である。

【0065】

【化 16】

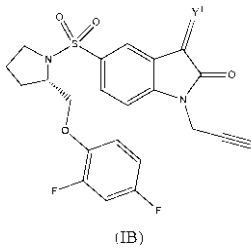


10

従って、式 (I) の化合物は次式 (I B) となる。

【 0 0 6 6 】

【化 17】

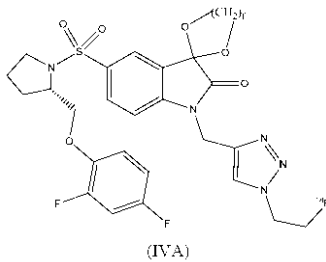


20

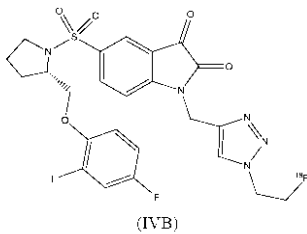
式 A、B、I A 及び I B で、 Y^1 は好ましくは O^{PGP} である。好ましいかかる保護基は Y^1 が $-O(CH_2)_fO-$ であるアセタールであり、 f は 2 又は 3 である。 f は好ましくは 3 である。その実施形態において、第 1 の態様の方法は好ましくはさらに次式 (I V A) の保護化合物の脱保護により次式 (I V B) の放射性フッ素化生成物を得ることを含む。

【 0 0 6 7 】

【化 18】



30

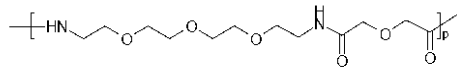


40

第 1 の態様の方法において、リンカー基 L^1 は存在するのが好ましい。 L^1 が 1 ~ 10 のアミノ酸残基のペプチド鎖を含む場合、アミノ酸残基は好ましくはグリシン、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸又はセリンから選択される。 L^1 が P E G 部分を含む場合、好ましくは式 B i o 1 又は B i o 2 の単分散の P E G 様構造のオリゴマー化により誘導される単位を含む。

【 0 0 6 8 】

【化19】



(Bio1)

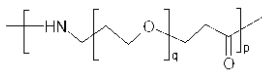
式 Bio 1 の 17 - アミノ - 5 - オキソ - 6 - アザ - 3 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ
ヘプタデカン酸

式中、p は 1 ~ 10 の整数である。或いは、式 Bio 2 のプロピオン酸誘導体に基づく P
EG 様構造体を使用することができる。

10

【0069】

【化20】



(Bio2)

式中、p は式 Bio 1 について定義された通りであり、q は 3 ~ 15 の整数である。

20

式 Bio 2 で、p は好ましくは 1 又は 2 であり、q は好ましくは 5 ~ 12 である。

【0070】

リンカー基が PEG 又はペプチド鎖を含まない場合、好ましい L¹ 基は 2 ~ 10 の原子、最も好ましくは 2 ~ 5 の原子、殊に好ましくは 2 又は 3 の原子の - (A)_m - 部分を構成する結合した原子の骨格鎖を有する。市販されていない BTM ペプチドは P. Lloy d - Williams, F. Albericio 及び E. Girald; Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, CRC Press, 1997 に記載されているように固相ペプチド合成により合成することができる。

【0071】

30

第 1 の態様の工程 (I I) のクリック反応は、適切な溶媒、例えばアセトニトリル、C₁₋₄ アルキルアルコール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、又はジメチルスルホキシド、又はこれらの任意の水性混合物中で、又は水中で行い得る。水性バッファを 4 ~ 8、より好ましくは 5 ~ 7 の pH 範囲で使用することができる。反応温度は好ましくは 5 ~ 100、より好ましくは 75 ~ 85、最も好ましくは周囲温度 (通例 15 ~ 37) である。クリック反応は、場合により、Meldal 及び Tornøe によって記載されているように [Chem. Rev. 108, 2952, Table 1 (2008)]、有機塩基の存在下で行ってもよい。

【0072】

40

BTM がペプチド又はタンパク質である式 (I) の化合物は、ペプチド合成の標準的な方法、例えば、Atherton, E. 及び Sheppard, R. C.; Solid Phase Synthesis; IRL Press: Oxford, 1989 に記載されているように、固相ペプチド合成によって調製することができる。式 (I) の化合物におけるアルキン基の組み込みは、ペプチドの N 又は C - 末端の反応又はペプチド配列内に含有されるある種の他の官能基との反応によって達成することができ、その変更はベクターの結合特性に影響を及ぼさない。アルキン基は好ましくは安定なアミド結合の形成によって導入され、例えばペプチドのアミン官能基と活性化酸との反応或いはペプチドの酸官能基とアミン官能基との反応により形成され、ペプチド合成中又はその後導入される。アルキン基を細胞、ウイルス、バクテリアのようなベクター中に組み込む方法は H. C. Kolb 及び K. B. Sharpless, Drug Discovery Toda

50

y, Vol 8 (24), 1128 December 2003 及びその引用文献に見ることができる。

【0073】

アルキン誘導体は Glaser 及び Arstad により記載されている [Bioconj. Chem., 18, 989 - 993 (2007)]。また、同じ著者がアルキン基をペプチド中に導入する方法も記載している。式 (IB) のアルキン官能化イサチンは Glaser の方法により製造することができる [Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, 6945 - 6949 (2011)]。Smith らはアルキン官能化イサチン前駆体の合成を提供しており、ここでイサチン化合物はカスパーゼ - 3 及びカスパーゼ - 7 に特異的である [J. Med. Chem., 51 (24), 8057 - 8067 (2008)]。アルキン基で BTM を官能化するためのさらなるアプローチが Nwe ら [Cancer Biother. Radiopharm., 24 (3), 289 - 302 (2009)] 及び Glaser ら [J. Lab. Comp. Radiopharm., 52, 407 - 414 (2009)] により記載されている。De Graaf ら [Bioconj. Chem., 20 (7), 1281 - 1295 (2009)] は、アルキン側鎖を有する非天然のアミノ酸及びその後のクリックコンジュゲーションのためのペプチド又はタンパク質へのそれらの部位特異的な組み込みを記載している。実施例 4 (後記) は、チオールを含有する BTM のチオール基と結合させてその後のクリック反応に適切なアルキン基を導入するのに使用することができる二官能性のアルキン - マレイミドを提供する。

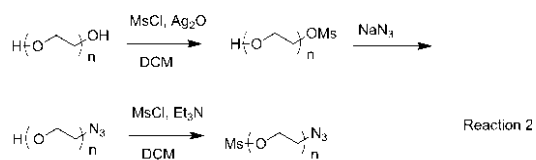
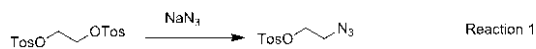
10

20

【0074】

式 (II) のアジドは、記載されているように、式 Br - (CH₂)_n - OH の対応するプロモ - アルコールを対応するアジド - アルコール N₃ - (CH₂)_n - OH に変換した後トリエチルアミンの存在下でトルエンスルホニルクロリドを用いてトシレートに変換することにより得ることができる [Org. Lett., 3 (25), 4091 - 4094 (2001)]。別の方法は下記式 (反応 1) に詳細を示すジトシレート化学種のアジドによる S_N2 置換である。さらに別の方法は PEG 化鎖について Svedhem ら, J. Org. Chem., 2001, p 4494 (反応 2) に記載されている。

30



式中、DCM = ジクロロメタン、MsCl = メタンスルホニルクロリド。

40

Demko の方法を用いる式 (II) の N₃ - (CH₂)_n - OSO₂R¹ アジドの合成は、容易なプロトコルと精製の容易さのために好ましい。

【0076】

第 1 の態様の方法は、式 (IV) の放射性フッ素化生成物が放射性医薬組成物として得られるように、無菌的に実施するのが好ましい。放射性医薬組成物は生体適合性の担体媒体と共に有効量の式 (IV) の化合物を含む。

【0077】

「生体適合性の担体媒体」は、1 以上の薬学的に許容可能なアジュバント、賦形剤又は希釈剤からなる。好ましくは、組成物が生理学的に容認可能になり、すなわち毒性又は過度の不快を伴うことなく哺乳類の身体に投与することができるように、式 (IV) の化合

50

物が懸濁又は溶解される流体、殊に液体である。生体適合性の担体媒体は、適宜、無菌で発熱物質を含まない注射用の水のような注射可能な担体液体、生理的食塩水のような水溶液（有利なことに、最終の注射用生成物が等張であるか、又は低張でないように、平衡させることができる）、1以上の張度 - 調節性物質（例えば血漿カチオンと生体適合性の対イオンとの塩）、糖（例えばグルコース又はショ糖）、糖アルコール（例えばソルビトール又はマンニトール）、グリコール（例えばグリセロール）、又はその他の非イオン性ポリオール材料（例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコールなど）の水溶液である。生体適合性の担体媒体はまた、エタノールのような生体適合性の有機溶媒からなってもよい。かかる有機溶媒はより親油性の化合物又は製剤を可溶化するのに有用である。好ましくは、生体適合性の担体媒体は発熱物質を含まない注射用水、等張の生理的食塩水又は水性エタノール溶液である。静脈内注射用の生体適合性の担体媒体のpHは4.0～10.5の範囲が適切である。

10

【0078】

生成物が放射性医薬組成物である場合、第1の態様の方法は、目的とする無菌で非発熱性の放射性医薬品生成物を得るために無菌の製造条件下で行う。従って、装置の重要な構成要素、殊に式(IV)の生成物と接触するあらゆる部分（例えばバイアル及び移動配管）が無菌であるのが好ましい。構成要素及び試薬は、当技術分野で公知の方法、例えば、滅菌ろ過、例えばガンマ線照射、オートクレーブ処理、乾式加熱又は化学的処理（例えばエチレンオキシド）を用いる最終滅菌によって滅菌することができる。非放射性構成要素は予め滅菌しておいて、放射性医薬品生成物に対して行う必要がある取扱い操作の数を最小にするのが好ましい。しかしながら、用心のため、少なくとも最終の滅菌ろ過工程を含むのが好ましい。

20

【0079】

式(I)及び(II)又は(III)の化合物、並びに任意のクリック触媒及びその他のかかる試薬及び溶媒は、各々、密封容器を含む適切なバイアル又は容器に入れて供給され、この密封容器は、無菌完全性及び/又は放射能安全性、並びに場合により不活性なヘッドスペースガス（例えば窒素又はアルゴン）の維持を可能にする一方で、注射器又はカニューレによる溶液の添加及び抜き出しを可能にする。好ましいかかる容器は隔膜密封バイアルであり、気密な蓋がオーバーシール（通例アルミニウム製）でクランプされている。この蓋は、無菌完全性を維持したままの皮下注射針による単一又は複数の穿刺に適している（例えばクランプ式セプタム封止蓋）。かかる容器は、蓋が、所望の場合（例えば、ヘッドスペースガスを変更するか又は溶液のガスを抜くため）真空に耐えることができ、また圧力の低下のような圧力変化に耐えることができ、一方では酸素又は水蒸気のような外部の大気ガスの進入を許容することがないという追加の利点を有する。反応容器は適宜かかる容器、及びその好ましい実施形態から選択される。反応容器は好ましくは生体適合性のプラスチック（例えばPEEK）で作成される。

30

【0080】

第1の態様の放射性医薬組成物方法は好ましくは自動合成装置を用いて行われる。用語「自動合成装置」は、Satyamurthyら[Clin. Posit. Imag., 2(5), 233-253(1999)]により記載されているように、単位操作の原理に基づいて自動化モジュールを意味する。用語「単位操作」は、複雑なプロセスが、ある範囲の材料に応用することができる一連の簡単な操作又は反応に分解されていることを意味する。かかる自動合成装置は、殊に放射性医薬品生成物が所望の場合本発明の方法にとって好ましく、GE Healthcare、CTI Inc、Ion Beam Applications S.A. (Chemindu Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium)、Raytest (Germany)及びBioscan (USA)を始めとする幾つかの供給業者から市販されている[Satyamurthyら、上掲]。

40

【0081】

工業用の自動化合成装置はまた、放射性医薬品の製造の結果として生じた液体の放射性

50

廃棄物のための適切な容器も提供する。自動合成装置は、適切に設定された放射性作業セルで使用するよう設計されているので、通例放射線遮蔽を備えていない。放射性作業セルは、オペレーターを潜在的な放射線量から保護するのに適した放射線遮蔽、並びに化学的及び/又は放射性の蒸気を除去するための換気装置を提供する。

【0082】

本発明の好ましい自動合成装置は、所与のバッチの放射性医薬品の製造を実施するのに必要な全ての試薬、反応容器及び装置を含む使い捨て式又は一回使用のカセットを含むものである。かかるカセットは第5の態様(下記)に記載される。このようなカセットは、自動合成装置が、単にカセットを交換することによって、交差汚染のリスクを最小にして、様々な異なる放射性医薬品を作成することができるという柔軟性を有することを意味する。カセットアプローチはまた、単純化されたセットアップ、従ってオペレーターエラーのリスクの低下、改良されたGMP(Good Manufacturing Practice)コンプライアンス、複数のトレーサー能力、生産運転間の迅速な変更、カセット及び試薬の予め実施された自動診断検査、化学試薬対実施される合成の自動化されたバーコード相互チェック、試薬の追跡可能性、単回使用、従って交差汚染のリスクがないこと、改竄及び乱用防止という利点を有する。

10

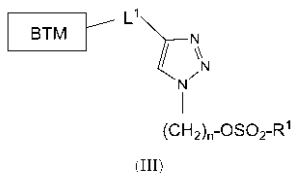
【0083】

第2の態様において、本発明は、式(III)のコンジュゲートの製造方法を提供する。

【0084】

20

【化22】

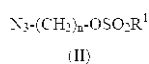
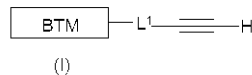


この方法は、式(I)の化合物と式(II)のアジドのクリック反応を含む。

30

【0085】

【化23】



式中、BTM、L¹、n及びR¹は第1の態様(上記)で定義した通りである。

40

【0086】

第2の態様におけるBTM、L¹、n及びR¹の好ましい実施形態は第1の態様(上記)で定義した通りである。

【0087】

或いは、式(III)のコンジュゲートは、アジド-アルコールN₃-(CH₂)_n-OHのクリック反応に続き、スルホネートエステルの形成によって製造することができよう。この経路には幾つかの不利がある。先ず、スルホネートエステルの形成はBTMの存在下で行わなければならない、副反応のリスクがあり、BTMの活性が減じられ、失われる可能性がある。次に、アジド-アルコール(n=1~4)は潜在的に爆発性である小分子の化学種である。第3に、かかるアジド-アルコール化学種は発色団を欠き、従ってTLC

50

のような一般的な有機化学実験技術によって可視化することはより困難である。このため、生成物の精製には有害な影響がある。

【0088】

第3の態様において、本発明は、第1の態様において定義された式(III)のコンジュゲートの、第1の態様の放射性フッ素化方法における使用を提供する。

【0089】

第3の態様における式(III)のコンジュゲートの好ましい実施形態は第1の態様(上記)で定義されている通りである。

【0090】

第4の態様において、本発明は、第1の態様において定義された式(II)のアジドの、第1の態様の放射性フッ素化方法、又は第2の態様の製造方法における使用を提供する。第4の態様における式(II)のアジドの好ましい実施形態は第1の態様(上記)で定義されている通りである。

10

【0091】

第5の態様において、本発明は、第1の態様の好ましい自動化合成装置放射性医薬組成物製造方法で使用するのに適した一回使用の無菌カセットを提供し、カセットは、

(i) 第1の態様で定義された式(I)の化合物及び式(II)のアジドの別個の供給、又は

(ii) 第1の態様で定義された式(III)のコンジュゲートを含む。

20

【0092】

第5の態様における式(I)の化合物、式(II)のアジド及び式(III)のコンジュゲートの好ましい実施形態は第1の態様(上記)で定義されている通りである。第5の態様において、好ましくは式(III)のコンジュゲートのBTMは第1の態様で定義された式(A)又は(B)のイサチン誘導体からなることはない。

【0093】

用語「カセット」は、自動化合成装置(上記定義)に着脱可能かつ交換可能に嵌合するように設計された装置の1つの部品であり、合成装置の可動部品の機械的な移動がカセットの操作をカセットの外部、すなわち外から制御するようになっていることを意味する。適切なカセットは線状に並んだバルブを含んでおり、各々、逆隔膜密封バイアルの針穿刺により、又は気密な結合接合部により、試薬又はバイアルを取り付けることができる口に連結される。各バルブは、自動合成装置の対応する可動アームと接続する雌雄接合部を有する。こうして、カセットが自動合成装置に取り付けられているとき、アームの外からの回転がバルブの開閉を制御する。自動合成装置の追加の可動部品が、注射器のプランジャーチップ上に留められ、従って注射器のパレルを上下するように設計されている。

30

【0094】

カセットは汎用性であり、通例、試薬を取り付けることができる幾つかの位置、及び試薬の注射器バイアル又はクロマトグラフィーカートリッジ(例えばSPE)の取り付けに適した幾つかの位置を有する。カセットは常に反応容器を含んでいる。かかる反応容器は体積が好ましくは1~10cm³、最も好ましくは2~5cm³であり、カセットの3以上の口が接続されるように構成されていて、カセットの様々な口から試薬又は溶媒を移すことができるようになっている。好ましくは、カセットは線状に並んだ15~40、最も好ましくは20~30のバルブを有しており、25が殊に好ましい。カセットのバルブは好ましくは各々同じであり、最も好ましくは3方バルブである。本発明のカセットは放射性医薬品の製造に適するように設計されており、従って医薬グレードであり、理想的には放射線分解に耐性でもある材料から製造される。

40

【0095】

第6の態様において、本発明は、第1の態様の放射性フッ素化方法を実施するための自動合成装置の使用を提供する。第6の態様における自動合成装置、及び放射性フッ素化方法の好ましい実施形態は第1の態様(上記)に記載した通りである。第7の態様の自動合

50

成装置は好ましくは第6の態様(上記)で説明したカセットを含む。

【実施例】

【0096】

以下の実施例により本発明を例証する。実施例1は、アルキン官能化イサチンを用いたトシル-アジド誘導体のクリック環化による本発明の化合物2の合成を提供する。実施例2は、カセットの構成又はFastLab(商標)自動合成装置を用いる化合物4の自動化された合成を提供する。実施例3は、本発明の化合物4の自動化された合成を提供する。実施例4は、アルキン基を導入するための、BTMのチオール基との共有結合に適した二官能性のアルキン-マレイミドの合成を提供する。

【0097】

略号

B P D S : ニナトリウム4,4'- (1,10-フェナントロリン-4,7-ジイル)

ジベンゼンスルホネート

D C M : ジクロロメタン

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M F : ジメチルホルムアミド

H P L C : 高性能液体クロマトグラフィー

M e C N : アセトニトリル

P A A : 過酢酸

R C P : 放射化学純度

R T : 室温

t_R : 保持時間。

【0098】

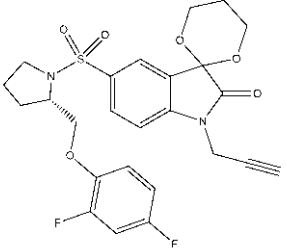
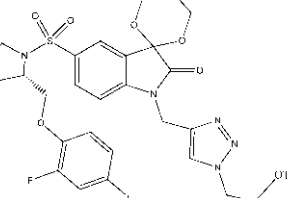
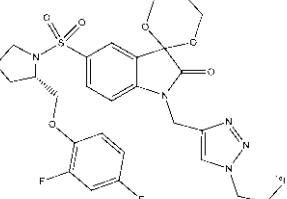
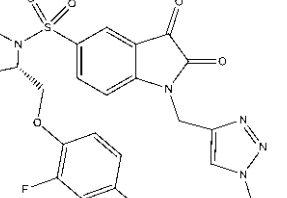
10

20

【表 1】

【表 1】

本発明の化合物

化合物	式
	
2	
3	
4	

Tos=トシル基

実施例 1

化合物 2 の合成

化合物 1 は Glaser [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 6945 - 6949 (2011)] 及び Smith [*J. Med. Chem.*, 51, 8057 - 8067 (2008)] の方法により得た。トルエン - 4 - スルホン酸 - 2 - アジドエチルエステルは Demko 及び Sharpless [*Org. Lett.*, 3 (25), 4091 - 4094 (2001)] の方法により得た。

【0099】

DMF (2 mL) 中の化合物 1 (52 mg、0.1 mmol) の溶液に、攪拌しながら、水 (0.2 mL) 中の硫酸銅 (13 mg、0.05 mmol)、続いて水 (0.2 mL) 中のアスコルビン酸 (18 mg、0.1 mmol)、次いで乾燥 DMF (0.5 mL) 中のトルエン - 4 - スルホン酸 - 2 - アジドエチルエステル (29 mg、0.12 mmol) を加え、混合物をアルゴン下で攪拌し続けた。4 時間後、TLC が反応の完了を示し、混合物を水 (10 mL) 上に注ぎ入れ、DCM (3 × 10 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。クロマトグラフィー (4 : 1 酢酸エチル / ヘキサン) により、第 2 の画分 (第 1 の画分は未反応のトルエン - 4 - スルホン酸 - 2 - アジドエチルエステル) として無色の油 1 が得られ、これはさらに残留する溶媒 (61 mg、80%) を除去すると白色の泡になった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.81 (dd, J = 8.2 Hz, 1.8 Hz, 1H)、7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.62 (s, 1H)、7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.21

(d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.03 - 6.96 (m、1 H)、6.88 - 6.77 (m、2 H)、4.99 - 4.96 (m、2 H)、4.92 (s、2 H)、4.60 (t、J = 5.2 Hz、2 H)、4.36 (t、J = 5.2 Hz、2 H)、4.30 - 4.26 (m、1 H)、4.02 - 3.88 (m、4 H)、3.53 - 3.47 (m、1 H)、3.10 - 3.03 (m、1 H)、2.43 (s、3 H)、2.41 - 2.37 (m、1 H)、2.06 - 1.93 (m、2 H)、1.75 - 1.63 (m、3 H)。

【0100】

実施例 2

化合物 4 の自動合成のためのカセット構造

放射性合成のための試薬を、図 1 に示したような小さい密封バイアル又は密封ボトルに入れた。試薬を調製し、表 1 に示すように配置した。これらの試薬を標準的な [¹⁸F]FASTLab (商標) 合成マニホルド (GE Healthcare Limited) 中に挿入し、シリコンチューブを介して接続した。tC18 Sep-Pak カートリッジ (Waters) を 2 mL の 1 : 1 エタノール : 水で、続いて 10 mL の水で予備調節し、10 mL の空気で乾燥した。

【0101】

【表 2】

表 1. 化合物 4 の放射性合成のための FASTLabTM カセット試薬位置

FASTLab マニホルド位 置	試薬
1	¹⁸ O 水回収
2	1 mL 7.5 mg Kryptofix 2.2.2, 7 mg 炭酸水素カリウム
3	1 mL 注射器
4-5	QMA-carb Sep-Pak
6	¹⁸ F 入口
7-8	試薬容器
9	HPLC ループへの出口
10	使用しない
11	5 mL 注射器
12	1.4 mL 化合物 2 溶液
13	4 mL 4N HCl
14	4 mL 3N NaOAc
15	100 mL 水バッグ
16	4 mL 1:1 エタノール:水
17-18	使用しない
19	HPLC 精製生成物入口
20	生成物出口
21	使用しない
22-23	tC18 Sep-Pak
24	5 mL 注射器
25	試薬容器

実施例 3

化合物 4 の自動合成

濃縮 ¹⁸O 水中の担体を加えてない [¹⁸F] フッ化物水溶液 (1.5 mL、40 GBq ~ 56 GBq) を標的のヘリウム過圧により Teflon ラインを通してサイクロトロンから直接 FASTLab (商標) 合成装置に送り込んだ。活性は Waters QMA-カーボネート Sep-Pak SPE カートリッジにトラップされ、[¹⁸O] H₂O は後の回収のために別個のバイアルに捕獲された。700 µL の溶離剤溶液 (7.5 mg の Kryptofix 2.2.2、7 mg の炭酸水素カリウム、560 µL のアセトニトリル、140 µL の H₂O) を注射器 1 で採り、COC 反応器中に活性を溶離するために使用した。[¹⁸F] フッ化物溶液を真空 (~1000 mbar) と窒素流 (1200 mbar) の組合せにより 120 °C の温度で 8 分かけて蒸発乾固させて、Karl Fisher 滴定により測定して 250 ~ 375 ppm の水を含むフッ化物 / Kryptofix 2.2.2 / カーボネート混合物を得た。

【0102】

蒸発後、1 mL の無水アセトニトリル中の化合物 2 (2.85 mg、3.75 µmol) を、中央配管接続を介して反応器中に加え、標識反応を密封反応器中 110 °C で 12.5 分行って、化合物 3 を 78 ± 3 % の収率 (分析) で得た。アセタール保護基の除去は、1.2 mL の 4 N HCl の添加及び 110 °C で 15 分の加熱によって定量的に達成さ

れた。70 に冷却し、1.8 mLの3 N酢酸ナトリウムの添加によって反応溶液を中和した。

【0103】

Phenomenex Ultracarb ODS (30) 250 × 10 mm (7 μm) HPLCカラムを流量5 mL/minの0.05 M酢酸アンモニウムとエタノール(58 : 42 v/v)の均一濃度の移動相を用いて化合物4を精製した。試料の注入、生成物の単離及びデータ収集は内部のMultistream HPLCシステム及び特注のソフトウェアパッケージ(Hammersmith Imanet Ltd., UK)を用いて行った。

【0104】

調製用のHPLC精製の後、単離生成物をFAST Labカセット中に入れた水の100 mLのボトルに移して10倍に希釈した。窒素流により均質化の後、希釈生成物をtC18 Sep-Pakカートリッジ(Waters)にトラップした。カートリッジを窒素流中で乾燥し、生成物を2 mLの1 : 1エタノール : 水混合物により、10 mLの0.9%注射用生理的食塩水を含む無菌の生成物収集バイアル中に溶離した。ヘッドスペースGC残留溶媒分析の後、エタノール以外の溶媒は検出されなかった(8~9.2% w/v)。

10

【0105】

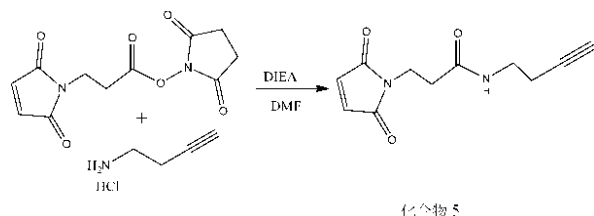
実施例4

マレイミド-アルキン二官能性リンカー(5)の合成

20

【0106】

【化24】



30

N-[マレイミドプロピルオキシ]スクシンイミドエステル(50 mg、1.25当量)を1.0 mLの乾燥DMFに溶解した。3-ブチン-1-アミン塩酸塩(16 mg、1.0当量)を0.5 mLの乾燥DMF及び26 μLのDIEAに溶解した。このアミン溶液をスクシンイミドエステルに、エステル溶液を氷浴中に保ったまま滴下して加えた。混合物を0 で10分撹拌した。溶液を室温まで暖め、18時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を5 mLのCH₂Cl₂に溶解した。有機溶液を塩水(3 × 5 mL)で抽出し、MgSO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、MeOH/CH₂Cl₂)を用いて精製した。試料を最小量のCH₂Cl₂(約2 mL)に溶解することでグリースから生成物(5)を精製し、続いてヘキサンで三回洗浄した。生成物(5)は綿毛状の白色固体として沈殿した。生成物の特性決定は、¹H-NMRを用いて達成した。収率：8.2 mg(25%)。

40

¹H-NMR(500 MHz、CDCl₃) : 2.02(s、1H)、2.41(t、J = 5 Hz、2H)、2.57(t、J = 5 Hz、2H)、3.42(dt、J = 5 Hz、2H)、3.88(t、J = 5 Hz)、5.90(bs、1H)、6.73(s、2H)。

【 図 1 】

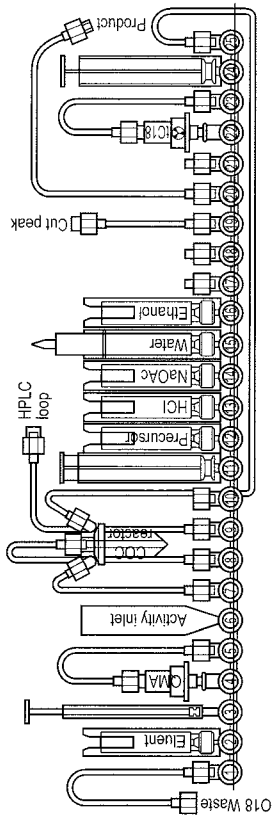


FIG. 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/076274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07B59/00 C07D403/14 C07D491/10 ADD.		
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) C07B C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/116629 A2 (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS [US]; KOLB HARTMUTH C [US]; WALSH JOSEPH C []) 2 November 2006 (2006-11-02) cited in the application	1-5, 13-15
Y	Page 15 Scheme II page 13; figure 1 ----- -/--	6-12, 16-18
<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 10 April 2013		Date of mailing of the international search report 23/04/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederien, Jeroen

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/076274

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TIMOTHY&EMSP14;R. CHAN ET AL: "Polymer-Supported Copper(I) Catalysts for the Experimentally Simplified Azide-Alkyne Cycloaddition", QSAR & COMBINATORIAL SCIENCE, vol. 26, no. 11-12, 8 November 2007 (2007-11-08), pages 1274-1279, XP055015988, ISSN: 1611-020X, DOI: 10.1002/qsar.200740131 Table 2 entry 6 -----	13
X	HUNAID NULWALA ET AL.: "N-vinyltriazoles: a new functional monomer family through click chemistry", MACROMOLECULES, vol. 43, 2010, pages 5474-5477, XP002695157, Scheme 2, conversion 2 -> 3 -----	13
Y	MATTHIAS GLASER ET AL: "Improved radiosynthesis of the apoptosis markerF-ICMT11 including biological evaluation", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 21, no. 23, 3 October 2011 (2011-10-03), pages 6945-6949, XP028334814, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.10.001 [retrieved on 2011-10-08] Scheme 1 -----	6-12, 16-18
X,P	WO 2012/150220 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; BERNDT MATHIAS [DE]; MUELLER ANDRE [DE]; SCHMITT) 8 November 2012 (2012-11-08) example 62 -----	13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/076274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006116629 A2	02-11-2006	CA 2606094 A1	02-11-2006
		EP 1875240 A2	09-01-2008
		JP 2008540338 A	20-11-2008
		KR 20080000620 A	02-01-2008
		US 2006263293 A1	23-11-2006
		WO 2006116629 A2	02-11-2006

WO 2012150220 A1	08-11-2012	EP 2520556 A1	07-11-2012
		WO 2012150220 A1	08-11-2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 43/00

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. T E F L O N

(74) 代理人 100105588

弁理士 小倉 博

(74) 代理人 100129779

弁理士 黒川 俊久

(72) 発明者 ルスラ, サジンダー・カウアー

英国、エイチピー７・９エルエル、バッキンガムシャー、アメルシャム、ホワイト・ライオン・ロード、ザ・グローブ・センター、ジーイー・ヘルスケア・リミテッド

(72) 発明者 フォート, ロビン

英国、ロンドン・エスイー・１・７イーエイチ、セイント・トーマス・ホスピタル、フォース・フロア・ランベス・ウィング、キングス・カレッジ・ロンドン、ザ・レイン・インスティテュート

(72) 発明者 アワイス, ラムラ・オスマン

英国、ノッティンガム・ノッティンガムシャー・エヌジー７・２ユーエイチ、キューエムシー、メディカル・スクール、ディヴィジョン・オブ・ラジオロジカル・アンド・イメージング・サイエンス、スクール・オブ・クリニカル・サイエンス、ユニバーシティー・オブ・ノッティンガム

(72) 発明者 アボアガイ, エリック・オフォリ

英国、ロンドン・ダブリュー１２・０エヌエヌ、デュ・ケイン・ロード、ハマースミス・ホスピタル・キャンパス、インペリアル・カレッジ・オブ・サイエンス・テクノロジー・アンド・メディシン

(72) 発明者 スミス, グラハム

英国、キングストン・アボン・ハル・エイチユー６・７アールエエックス、コッティンガム・ロード、デパートメント・オブ・バイオロジカル・サイエンス、ユニバーシティー・オブ・ハル

F ターム(参考) 4C050 AA02 AA07 BB04 CC18 EE01 FF01 GG07 HH04

4C063 AA03 BB03 CC42 DD06 EE01 EE10

4C084 AA12 NA20 ZC201

4C085 HH03 KA29 KB20 KB45 KB56 KB82 KB99

4C086 AA01 BC60 CB22 GA07 GA20 MA01 MA04 NA20 ZC20