(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
2015 年 10 月 15 日(15.10.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/156131 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 53/08 (2006.01) *C07D 209/48* (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01) *C07B 59/00* (2006.01)
C07C 51/353 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/059091

(22) 国際出願日: 2015 年 3 月 25 日(25.03.2015)

(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 2014-082380 2014 年 4 月 11 日(11.04.2014) JP

(71) 出願人: 独立行政法人理化学研究所(RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号 Saitama (JP).

(72) 発明者: 土居　久志(DOI Hisashi); 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号　独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 慶田城　美樹(KEDASHIRO Miki); 〒3510198 埼玉県和光市広沢２番１号　独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 青山陽(AOYAMA Yo); 〒4600012 愛知県名古屋市中区千代田５丁目１４番２７号 Aichi (JP).

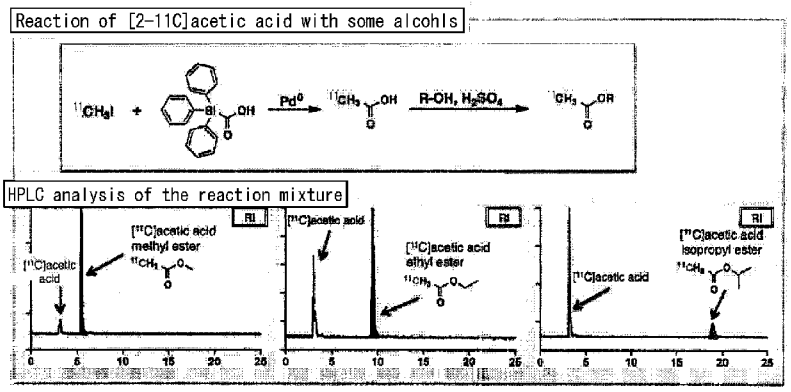
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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).

[続葉有]

(54) **Title**: [2-11C] ACETIC ACID, [2-11C] ACETIC ACID IMIDYL ESTER, AND METHOD FOR PRODUCING THESE

(54) 発明の名称 : ［２－１１Ｃ］酢酸、［２－１１Ｃ］酢酸イミジルエステル、及びそれらの製造方法



(57) **Abstract**: [Problem] The problem to be solved is to provide [2-^{11}C] acetic acid and [2-^{11}C] acetic acid imidyl ester having the radioactivity necessary for the conduction of molecular imaging by PET, and methods for producing these. [Solution] The position 2 carbon of this acetic acid is labeled by ^{11}C. This acetic acid can be produced by cross coupling [^{11}C]methyl iodide and carboxytriphenylsilane in a mixed solvent of water and a polar solvent other than water in the presence of a palladium complex and a phosphine ligand. The position 2 carbon of this acetic acid imidyl ester is also labeled by ^{11}C. This acetic acid imidyl ester can be produced by cross coupling [^{11}C]methyl iodide and carboxytriphenylsilane imidyl ester in a polar solvent in which a palladium complex and a phosphine ligand have been dissolved.

(57) 要約: 【課題】ＰＥＴ法による分子イメージングを行うために必要な放射能を有する[2-^{11}C]酢酸、[2-^{11}C]酢酸イミジルエステル及びそれらの製造方法を提供することを解決すべき課題としている。【解決手段】本発明の酢酸は２位の炭素が ^{11}C で標識されている。この酢酸は、[^{11}C]ヨウ化メチルと、カルボキシトリフェニルシランとを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドの存在下、水以外の極性溶媒と水との混合溶媒中でクロスカップリングさせることによって製造できる。また、本発明の酢酸イミジルエステルは２位の炭素が ^{11}C で標識されている。この酢酸イミジルエステルは、[^{11}C]ヨウ化メチルと、カルボキシトリフェニルシランのイミジルエステルとを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた極性溶媒中でクロスカップリングさせることによって製造できる。

WO 2015/156131 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

［２－１１Ｃ］酢酸、［２－１１Ｃ］酢酸イミジルエステル、及びそれらの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は[2-^{11}C]酢酸、[2-^{11}C]酢酸イミジルエステル、及びそれらの製造方法に関する。本発明の[2-^{11}C]酢酸イミジルエステルは、低分子化合物への[^{11}C]アセチル化のみならず、抗体や細胞表面や生理活性物質等のＰＥＴ分子プローブ用標識化剤として好適に用いることができる。

背景技術

[0002] 近年、分子生物学の分野では、タンパク質や抗体や細胞表面のアミノ基に蛍光性の置換基や同位体で標識した置換基を導入する技術が開発され、生体内での分子イメージングを用いた研究が盛んに行われている。一方、遺伝子研究の分野では、ヒストンに存在するアミノ基のアセチル化及び脱アセチル化が重要な役割を担っていることも明らかにされている。

[0003] こうした状況下、２位の炭素が^{11}Cで標識された酢酸（すなわち、[2-^{11}C]酢酸）によるアセチル化技術が求められている。この技術が可能となれば、分子量がわずか４２という単位で^{11}Cによる標識化が実現でき、標識化自体による影響をほとんど受けことなく、陽電子放射断層撮像（以下「ＰＥＴ」という）法によって生体内動態を直接調べることができる。

[0004] ＰＥＴ法とは、^{11}Cや^{18}Fなどの陽電子を放出する短寿命放射性核種で標識されたプローブを生体内に投与し、本プローブから発生するγ線をＰＥＴカメラ（ガンマ線シンチレーターと光電子増倍管からなる検出器）によって計測して、その体内分布をコンピューターにより画像化する方法である。この方法によれば、小動物からヒトまで含めた生体での標的部位への到達度を、非侵襲的かつ定量的に追跡することができる。

[0005] しかし、ＰＥＴ法において技術活用の鍵となるＰＥＴ分子プローブの合成

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

[0006] また、サイクロトロンで製造できる^{11}C核種は超微量（数十から数百nmolレベル；^{12}Cの混入を考慮した値）であり、結果として、超希薄濃度の^{11}C核種含有化合物と化学反応させるため、一般には反応促進のために大過剰の被標識基質を使用するという特殊な条件下で反応が行われる。従って、^{11}C-標識化合物の合成は、^{11}C以外の核種（^{12}C、^{13}C、^{14}C及び重水素）を含む同一の化学構造を有する化合物の合成に比べ、より制約された反応条件を用いる必要があり、いかに短時間で効率良く生物活性有機化合物や創薬候補化合物をＰＥＴ分子プローブ化できるかということが最重要課題となっている。

[0007] 従来、[^{11}C]酢酸の合成法（[1-^{11}C]酢酸あるいは[2-^{11}C]酢酸の合成法）としては、[^{11}C]二酸化炭素をメチルリチウムやメチルグリニャール試薬と反応させる方法（[1-^{11}C]酢酸の合成法：非特許文献１～１６）や、[^{11}C]メチルリチウムと二酸化炭素とを反応させる方法（[2-^{11}C]酢酸の合成法：非特許文献１７）が知られている。しかし、これらの手法はいずれも塩基性の化学反応のため、最終的に得られるのは[^{11}C]酢酸の塩である。[^{11}C]酢酸の塩から[^{11}C]酢酸を得るためには、反応終了後に酸性水溶液で中和処理すればよいが、手間と時間がかかることとなる。また、メチルリチウムやメチルグリニャール試薬は水によって分解するため、有機溶媒を充分に脱水した状態で反応を行わなければならず、脱水処理にも手間と時間がかかる。このため、事実上、これまでにＰＥＴ法による分子イメージングを行うために必要十分な放射能（GBqレベル）を有するような[^{11}C]酢酸を得ることはできていない。ましてや[^{11}C]酢酸のエステル体を合成して、これをＰＥＴ法に利用するということは不可

能であった。

発明の概要

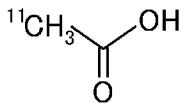
発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、上記従来の実情に鑑みてなされたものであり、ＰＥＴ法による分子イメージングを行うために必要十分な放射能を有する[2-^{11}C]酢酸、[2-^{11}C]酢酸イミジルエステル及びそれらの製造方法を提供することを解決すべき課題としている。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の酢酸は２位の炭素が^{11}Cで標識されている（以下「[2-^{11}C]酢酸」という場合がある）ことを特徴とする（下記構造式参照）。ＰＥＴ法による分子イメージングを行うために必要な放射能とは、具体的には、化学合成後の[2-^{11}C]酢酸の放射能が1.0 GBq以上のことであり、さらに好ましくは2.0 GBq以上であり、最も好ましいのは4.0 GBq以上である。

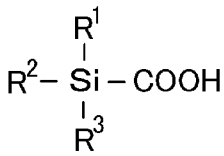
[化1]



[0010] [2-^{11}C]酢酸は半減期が約20分という短寿命核種である^{11}Cを含むため、その製造には通常の酢酸とは異なった化学反応が必要となる。例えば、^{11}Cの導入は高速かつ合成の最終段階で、反応、精製、生体への投与までを半減期の2倍の40分以内で行う必要がある。その結果、^{11}Cの導入に許される時間はわずか5分程度である。また、サイクロトロンで製造できる^{11}C核種は超微量（数十から数百nmolレベル；^{12}Cの混入を考慮した値）であり、このような超希薄条件での化学反応は、通常、大過剰の被標識基質を用いて行われる。このような特殊な反応条件を要求されるため、いかに短時間で効率良く[2-^{11}C]酢酸を製造できるかということが最重要課題となり、短寿命放射性核種に適応した新たな高速化学反応の開発が必要とされる。この課題を解決するため、本発明者らは次の方法を開発した。

すなわち、[^{11}C]ヨウ化メチルと、下記構造式（１）（ただし、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す）で示されるカルボキシトリオルガノケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドの存在下、水以外の極性溶媒と水との混合溶媒中でクロスカップリングさせる製造方法である。

[化2]



(1)

[0011] Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す。アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基等が挙げられる。また、アリール基としてはフェニル基等が挙げられる。さらに、アラルキル基としてはo-トルイル基、m-トルイル基等が挙げられる。

一方、パラジウム錯体としては、例えば$Pd_2(dba)_3$、$Pd_2(dba)_3/CHCl_3$、$(allyl)PdCl)_2$等が挙げられる。また、ホスフィンリガンドとは、ホスフィン（PH_3）と同様の３価のリンを有し、孤立電子対を有する配位子をいい、例えばPPh_3、$P(tert\text{-}C_4H_9)_3$、$P(o\text{-}tolyl)_3$、PA-PPh等が挙げられる。

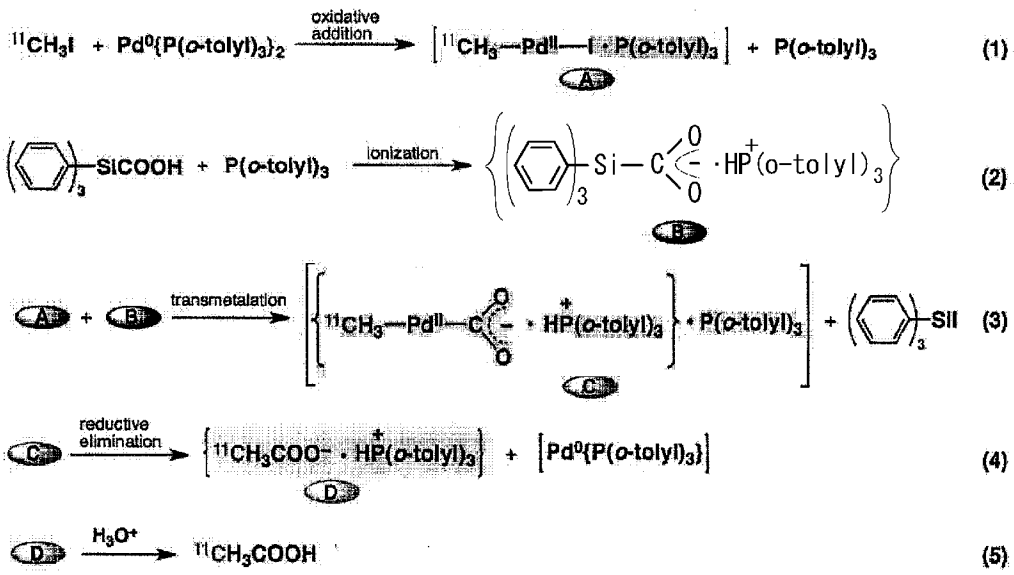
また、水以外の極性溶媒としては、ＴＨＦ、ジオキサン、アセトン等が挙げられる。水の添加割合の上限については、反応基質やパラジウム錯体やホスフィンリガンドが溶解可能な範囲で適宜選択すればよいが、下限については１容量％以上が好ましく、さらに好ましいのは５容量％以上、最も好ましいのは１０容量％以上である。

[0012] 本発明の[2-^{11}C]酢酸の製造方法では、上記構造式（１）で示されるカルボキシトリオルガノケイ素化合物のカルボニル炭素に、[^{11}C]ヨウ化メチルのメチル基を結合させる。従来、カチオン性の強いカルボニル炭素に、同じくカチオン性の強いヨウ化メチルのメチル基を結合させることは困難であるとい

うのが当分野における技術常識であった。本発明者らは、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドの存在下であって、水を含んだ極性溶媒を用いるという特殊な条件下であれば、上記のような極性が転換するような、従来の技術常識を超えたクロスカップリング反応（極性転換型クロスカップリング反応）が進行することを見出したのである。しかも、この方法によるメチル化は極めて迅速に起こり、高収率である。このため、例えば極めて希薄な^{11}C標識ヨウ化メチルを基質として用いても、短時間かつ高収率で反応が進み、ＰＥＴ測定が可能な程度の放射性を有する[2-^{11}C]酢酸を塩としてではなく、遊離酸として製造することができる。

[0013] 本発明者らは、この製造方法における反応機構を次のように推定している（パラジウム及びホスフィンリガンドとしてPd(P(o-tolyl)$_3$)$_2$を用い、カルボキシトリオルガノケイ素化合物としてトリフェニルカルボキシケイ素の場合を例に挙げる）。

[化3]



[0014] まず、第一段階として、Pd(P(o-tolyl)$_3$)$_2$に[^{11}C]ヨウ化メチルが酸化的付加をした[^{11}C]メチルパラジウム錯体Ａが生成する（上記反応式（１）参照）。この反応は、0価パラジウム錯体に対する酸化的付加反応の一種である。一方で、P(o-tolyl)$_3$とトリフェニルカルボキシケイ素とが反応してホスホニウム

塩Ｂが形成される（上記反応式（２）参照）。こうして生成したＡとＢとの間で金属交換反応が起こり、その結果、（[11C]メチル）（カルボキシ）パラジウム錯体Ｃが生成する（上記反応式（３）参照）。次に、Ｃの還元的脱離反応により[11C]酢酸のホスホニウム塩Ｄが生成し（上記反応式（４）参照）、わずかな酸の添加、あるいは、HPLCによる分離精製中にプロトン化されて目的の[2-11C]酢酸となる。ホスフィンリガンドの塩基性はごく弱いため塩ではなく、通常の分離精製手順時には遊離のカルボン酸として得られる。

[0015] このようにして得られる本発明の[2-11C]酢酸は、ＰＥＴ法による分子イメージングを行うために必要な放射能を有するため、ＰＥＴ分子プローブとして好適に用いることができる。また、[2-11C]酢酸を塩ではなく遊離酸として得ることができるため、引き続き、必要があれば、さらなる化学変換を行うことができるという利点がある。

[0016] 一方、本発明の酢酸イミジルエステルは２位の炭素が11Cで標識されている酢酸（すなわち[2-11C]酢酸イミジルエステル）であることを特徴とする。ＰＥＴ法による分子イメージングを行うために必要な放射能とは、具体的には、化学合成後の[2-11C]酢酸イミジルエステルの放射能が1.0 GBq以上のことであり、さらに好ましくは2.0 GBq以上であり、最も好ましいのは4.0 GBq以上である。

[0017] 本発明の[2-11C]酢酸イミジルエステルは、ペプチドやタンパク質に存在するアミノ基と容易に反応してアミド結合が形成されるため、低分子化合物への[11C]アセチル化のみならず、分子生物学における長年の夢であったタンパク質や細胞やウイルスや抗体への[11C]修飾が可能となる。このため、本発明の[2-11C]酢酸イミジルエステルは、ＰＥＴ分子プローブ用標識化剤として好適に用いることができる。

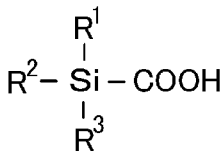
[0018] 本発明の[2-11C]酢酸イミジルエステルは、前述した本発明の[2-11C]酢酸の製造方法を経由して製造することができる。すなわち、

[11C]ヨウ化メチルと、下記構造式（１）（ただし、R^1、R^2及びR^3は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す）で

示されるカルボキシトリオルガノケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドの存在下、水以外の極性溶媒と水との混合溶媒中でクロスカップリングさせて２位の炭素が^{11}Cで標識された酢酸とするカップリング工程と、

該カップリング工程後、該[2-^{11}C]酢酸とヒドロキシイミジル化合物とを脱水縮合剤で縮合させる縮合工程と、を備えることを特徴とする製造方法である。

[化4]



(1)

[0019] ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す。アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基等が挙げられる。また、アリール基としてはフェニル基等が挙げられる。さらに、アラルキル基としてはo-トルイル基、m-トルイル基等が挙げられる。

一方、パラジウム錯体としては、例えば$Pd_2(dba)_3$、$Pd_2(dba)_3/CHCl_3$、$(allyl)PdCl)_2$等が挙げられる。また、ホスフィンリガンドとは、ホスフィン（PH_3）と同様の３価のリンを有し、孤立電子対を有する配位子をいい、例えばPPh_3、$P(tert\text{-}C_4H_9)_3$、P(o-tolyl)3、PA-PPh等が挙げられる。

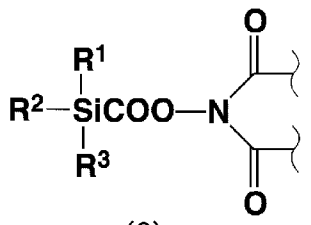
また、水以外の極性溶媒としては、ＴＨＦ、ジオキサン、アセトン等が挙げられる。水の添加割合の上限については、反応基質やパラジウム錯体やホスフィンリガンドが溶解可能な範囲で適宜選択すればよいが、下限については１容量％以上が好ましく、さらに好ましいのは５容量％以上、最も好ましいのは１０容量％以上である。

[0020] 本発明の[2-^{11}C]酢酸イミジルエステルは、あらかじめ調製したカルボキシトリオルガノケイ素化合物のイミジルエステル体と[^{11}C]ヨウ化メチルとをパ

ラジウム錯体を用いてクロスカップリングする方法で製造することもできる。

すなわち、[^{11}C]ヨウ化メチルと、下記構造式（２）（ただし、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す）で示されるカルボキシトリオルガノケイ素化合物のイミジルエステル体とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた極性溶媒中でクロスカップリングさせることを特徴とする[2-^{11}C]酢酸イミジルエステルの製造方法である。

[化5]



(2)

[0021] ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す。アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基等が挙げられる。また、アリール基としてはフェニル基等が挙げられる。さらに、アラルキル基としてはo-トルイル基、m-トルイル基等が挙げられる。

また、イミジルエステル体としては、ベンゼン環にアルキル基を有してもよいフタルイミジルエステル体、5員環部分にアルキル基を有してもよいスクシンイミジルエステル体等が挙げられる。ここで、イミジルエステル体のベンゼン環又は5員環部分に有してもよいアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基等が挙げられる。 さらに、パラジウム錯体としては、例えば$Pd_2(dba)_3$、$Pd_2(dba)_3/CHCl_3$、$(allyl)PdCl)_2$等が挙げられる。

また、ホスフィンリガンドとは、ホスフィン（PH_3）と同様の３価のリンを有し、孤立電子対を有する配位子をいい、例えばPPh_3、$P(tert\text{-}C_4H_9)_3$、P(o-

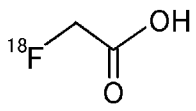
tolyl)3、PA-PPh等が挙げられる。

[0022] この方法によれば、カルボキシトリオルガノケイ素化合物のイミジルエステルと[^{11}C]ヨウ化メチルとをクロスカップリングするという一工程だけで、[2-^{11}C]酢酸イミジルエステルを製造することができる。このため、製造に要する時間を短くすることができ、さらに放射能の強いＰＥＴ分子プローブ用標識化剤として利用することができる。

[0023] ＜[^{18}F]フルオロ酢酸及び[^{18}F]フルオロ酢酸イミジルエステル＞

[2-^{11}C]酢酸や[2-^{11}C]酢酸イミジルエステルの替りに、２位の炭素に^{18}Fが結合した[^{18}F]フルオロ酢酸（下記構造式参照）やそのイミジルエステルをＰＥＴ分子プローブ用標識化剤として利用することもできる。

[化6]



[0024] ［^{18}Ｆ］の半減期（約１１０分）は、［^{11}Ｃ］の半減期（約２０分）と比較して５倍以上であり、ＰＥＴ分子プローブ調製の時間や、ＰＥＴ診断を行う時間を延ばすことができるという利点がある。また、一つの目的化合物に対して［^{11}Ｃ］及び［^{18}Ｆ］で標識された二つのＰＥＴ分子プローブを実現することができれば、その半減期の違いを有効に活用することによって、目的化合物の生体内薬物動態や代謝物解析に非常に役立つ方法となる。

[0025] [^{18}F]フルオロ酢酸イミジルエステルは、次の方法によって製造することができる。すなわち、下記に示した論文のように、まず、２位の炭素にアニオン性脱離基が結合した酢酸エステルと、[^{18}F]フッ素イオンを含む溶液とを混合することによって[^{18}F]フルオロ酢酸エステルとする。続いて、加水分解により[^{18}F]フルオロ酢酸に変換する。これをヒドロキシイミジル化合物との間で縮合させることにより[^{18}F]フルオロ酢酸イミジルエステルを得ることができる。なお、ここで、[^{18}F]フッ素イオンを含む溶液は、サイクロトロンを用い、[^{18}O]水に対して電子ビームで照射して製造することができる。

[^{18}F]フルオロ酢酸、[^{18}F]フルオロ酢酸塩、および[^{18}F]フルオロ酢酸エステル合成の先行論文

１）Li, X., Domarkasc, J. & O' Hagan, D. Fluorinase mediated chemoenzymatic synthesis of [^{18}F]fluoroacetate. Chem. Commun. 46, 7819-7821 (2010).

２）Tang, G., Tang, X., Wang, M., Li, B., Liang, M. & Wanga, Q. A simple and rapid automated radiosynthesis of [^{18}F]fluoroacetate. J. Labe l Compd. Radiopharm. 51, 297-301 (2008).

３）Ponde, D. E., Dence, C. S., Oyama, N., Kim, J., Tai, Y., Laforest, R., Siegel, B. A. & Welch, M. J. ^{18}F-Fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imagin in vivo evaluation of ^{18}F-fluoroacetate versus ^{11}C-acetate. J. Nucl. Med. 48, 420-428 (2007).

４）Tewson, T. J. & Welch, M. J. Preparation and preliminary biodistribution of ''no carrier added'' fluorine- 18F-Fluoroethanol. J. Nucl. Med. 21, 559-564 (1980).

５）Jeong, J. M., Lee, D. S., Chung, J., Lee, M. C., Koh, C. & Kang, S. S. Synthesis of no-carrier-added [^{18}F]fluoroacetate. J. Label Compd. Radiopharm. 39, 395-399 (1997).

図面の簡単な説明

[0026] [図1]実施例１で得られた反応液のradio-HPLCのチャートである。

[図2]実施例１と同じ反応条件下で、約33 GBqの高放射能の[^{11}C]ヨウ化メチルを用いて行った反応において、目的の[2-^{11}C]酢酸を分離精製したときの分取radio-HPLCのチャートである。

[図3]実施例６で得られた反応液の分取radio-HPLCのチャートである。

[図4][^{11}C]アセトアミノフェンの分取radio-HPLCのチャートである。

[図5]実施例１の方法で製造した[2-^{11}C]酢酸を硫酸存在下において各種アルコールと反応させて得られた反応溶液の分析用radio-HPLCのチャートである。

[図6][^{11}C]ヨウ化メチルとトリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエス

テルを用いた1段階反応で得られた[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの分取radio-HPLCのチャートである。

発明を実施するための形態

[0027] 以下、本発明を具体化した実施例について詳細に述べる。なお、^{11}C核の製造は住友重機械工業社製サイクロトロンCYPRIS HM-12Sを使用し、^{14}N（p,α）^{11}Cの核反応により製造した。[^{11}C]ヨウ化メチルの合成は専用の標識用合成装置を用いて、$^{11}CO_2$ガスを出発物質として、$^{11}CO_2$→$^{11}CH_3OH$→$^{11}CH_3I$の順に変換して合成した。

本明細書においては、使用した薬剤の名称について、以下の略語を用いる場合がある。

dba: dibenzylideneacetone

TBAF: tetrabutylammonium fluoride

NMP: N-methyl-2-pyrrolidone

DMF: N,N-dimethylformamide

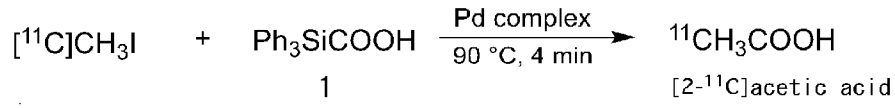
PA-PPh:1,3,5,7-tetramethyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantane

allyl:2-propenyl

[0028] ＜[2-^{11}C]酢酸の合成＞

[^{11}C]ヨウ化メチルとカルボキシトリフェニルケイ素化合物1を、各種のＰｄ錯体及び各種のホスフィンリガンドの存在下、各種の溶媒中において[2-^{11}C]酢酸を合成した（下記スキーム１参照）。

[化7]



scheme 1

[0029] （実施例１）

・カップリング反応

$Pd_2(dba)_3$ (2.9 mg, 3.2 μmol)およびP(o-tolyl)$_3$ (3.8 mg, 12.7μmol)のTHF溶液(0.4 mL)に、約5 GBqの放射能をもつ[^{11}C]ヨウ化メチルを30mL/minのガ

ス流量で吹き込んだ。その後、本溶液にH_2O(0.05 mL)とカルボキシトリフェニルケイ素化合物1 (4.6 mg, 16 μmol)を含むTHF溶液(0.05 mL)を添加し、得られた溶液を90℃で4分間反応を行った。反応終了後、H_3PO_4 (5%水溶液, 0.5 mL)を反応溶液に加えて、この混合溶液から0.02 mLを抜き取って、直接、RI検出-HPLCにて分析を行った。HPLC分析収率とは、反応溶液を直接RI検出-HPLCにて分析し、目的の[2-^{11}C]酢酸 ([^{11}C]-2) のピーク面積を全ピーク面積との比で表したものである。ここではHPLC分析収率を用いて反応の評価を行うこととした。

その結果、目的の[2-^{11}C]酢酸のHPLC分析収率が97-98 %となった（２回の実験結果の平均）。なお、[2-^{11}C]酢酸の同定は、非標識酢酸を用いてHPLCの重ね合わせ分析により行った。

HPLC分析条件

カラム：資生堂 CAPCELL PAK C18 UG120 4.6 x 250 mm

カラム温度：30℃

溶出液： 初期; CH_3CN:2% H_3PO_4水溶液 = 3:97, 0分～6分、２段階目; CH_3CN:2% H_3PO_4水溶液 = 3-70:97-30, 6分～15分（濃度勾配は直線変化）

流量：1 mL/min

[2-^{11}C]酢酸の保持時間 4.2-4.3分

[0030] 実施例１で得られた反応液のradio-HPLC分析の結果を図１に示す。[2-^{11}C]酢酸に基づく明確なピーク（保持時間4.2-4.3分）が認められる。

[0031] ・[2-^{11}C]酢酸の単離

実施例１の反応において、[2-^{11}C]酢酸が生成していることを確かめるため、次の実験を行った。

実施例１の反応条件に基づいて、約33GBqの高放射能の[^{11}C]ヨウ化メチルを用いて反応を行った。反応溶液を分取HPLCによって分離精製し、[2-^{11}C]酢酸（保持時間5.4-5.5分）を単離した。図２に単離した[2-^{11}C]酢酸のradio-HPLC分析の結果を示す。その結果、合成時間は26-30分で、合成時間30分時点に補正した値として約7.4-8.5 GBqの[2-^{11}C]酢酸が得られることが分かった。本反

応における [^{11}C]ヨウ化メチルに基づいた[2-^{11}C]酢酸の崩壊補正放射化学収率は63-73%であった。

HPLC分取条件

カラム：資生堂 CAPCELL PAK UG120 10 × 250 mm

ガードカラム: 資生堂CAPCELL PAK UG120 10 × 20 mm

溶出液： 20 mM NaH_2PO_4水溶液

流量：4.5 mL/min

[2-^{11}C]酢酸[^{11}C]-2の保持時間 5.4-5.5分

[0032] （実施例２～５）

実施例２では、反応開始当初から、THFと水の混合溶媒（9：1）に[^{11}C]ヨウ化メチルを捕獲して反応を行った。その他の反応操作については実施例１と同様であり、詳細な説明を省略する。実施例３では、テトラブチルアンモニウムフルオライド（TBAF）（1.0MのTHF溶液、20μl、20μmol）を添加して反応を行った。その他の反応条件は実施例２と同様である。実施例４では、溶媒としてアセトン：水＝９：１（容量比）の混合溶媒を用いた。その他の反応条件は実施例１と同様である。実施例５では、溶媒として1,4-ジオキサン：水＝９：１（容量比）の混合溶媒を用い、K_3PO_4（3.0mg, 14.5μmol）を添加して反応を行った。その他の反応条件は実施例１と同様である。

[0033] （比較例１，２）

比較例１では、溶媒としてDMFを用い、水は添加しなかった。その他の反応条件は実施例１と同様である。比較例２では、溶媒としてNMPを用い、水は添加しなかった。その他の反応条件は実施例１と同様である。

[0034] 実施例１～５並びに比較例１及び比較例２の結果を表１に示す。

[表1]

	Pd complex	Additive	Solvent	Yield of [^{11}C]acetic acid[a] (%)
実施例1[c]	$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$ (1:4)	–	THF + H_2O	98
実施例2	$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$ (1:4)	–	THF/H_2O (9:1)	90
実施例3[b]	$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$ (1:4)	TBAF	THF/H_2O (9:1)	32
実施例4[c]	$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$ (1:4)	–	acetone + H_2O	79
実施例5[d]	[(allyl)PdCl]$_2$/PA-PPh (1:4)	K_3PO_4	1,4-dioxane/H_2O (9:1)	88
比較例1	$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$ (1:4)	–	DMF	7
比較例2	$Pd_2(dba)_3$/P(*o*-tolyl)$_3$ (1:4)	–	NMP	3

実施例1～4及び比較例1，2の反応では、約5 GBqの[^{11}C]ヨウ化メチル（[^{11}C]CH_3I）とカルボキシトリフェニルケイ素化合物1（4.9 mg，16 μmol）を用いて、$Pd_2(dba)_3$（2.9 mg，3.2 μmol）とP(*o*-$CH_3C_6H_4$)$_3$（3.8 mg，12.8 μmol）の存在下、400 μLの溶媒を用いて90℃で4分間、反応を行った。また、実施例5では、[(allyl)PdCl]$_2$（1.2 mg，3.2 μmol）とPA-PPh（3.7 mg，12.7 μmol）を用いて反応を行った。

[a] 収率は、反応溶液を直接RI検出-HPLCにて分析し、HPLC分析収率として算出した（目的の[2-^{11}C]酢酸のピーク面積を全てのピーク面積との比で表したもの）。収率は、2回の実験結果の平均値である。

[b] TBAF（1.0 MのTHF溶液，20 μL，20μmol）を用いて反応を行った。

[c] [^{11}C]CH_3IをPd溶液に捕獲した後、50 μLの水を添加した。

[d] K_3PO_4（3.0 mg，14.5 μmol）を用いて反応を行った。

[0035] 実施例２（すなわちTHF/H_2O（9:1)の混合溶媒中、$Pd_2(dba)_3$ /P(o-tolyl)$_3$（1:4)を用いて、90℃で、4分間反応を行った場合）では、[^{11}C]酢酸が90%のHPLC分析収率で得られた。これに対して、[^{11}C]ヨウ化メチルを吹き込んだ後に水を添加した実施例１では、HPLC分析収率が98%となり、[^{11}C]ヨウ化メチルを吹き込んだ後に水を添加した方が、収率が良くなることが分かった。

一方、実施例３（すなわち、ケイ素化合物1の活性化を目的としてTBAFを添加した場合）、[^{11}C]酢酸の収率は32%に留まった。このことから、クロスカップリングにおいて反応活性化のために加えられる塩基の存在は、かえって[^{11}C]酢酸の収率を下げることが分かった。

また、実施例４の結果から、アセトン－水の混合溶媒も良好な収率で[^{11}C]酢酸が得られることが分かった。

さらには、実施例５に示すように、Pd触媒系（[PdCl(allyl)]$_2$、PA-PPh、K_3

PO_4、1,4-dioxane/H_2O混合溶媒）を用いても、[^{11}C]酢酸は88%の高収率で得られることが分かった。

[0036] 一方、比較例１及び比較例２に示すように、DMFやNMPのアミド系溶媒を用いた反応では、[^{11}C]酢酸はわずか3-7%の収率でしか得られなかった。比較例１及び比較例２の反応においては、原料のケイ素化合物1がDMFやNMP溶媒中で泡を発する現象を生じたことから、ケイ素化合物1がDMFやNMPによって分解していくと推定され、DMFやNMP等のアミド系溶媒は[^{11}C]酢酸の合成においては適していないことが分かった。

[0037] （実施例６）

・[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの単離

実施例６では、実施例１の方法によって[2-^{11}C]酢酸を合成した後、[2-^{11}C]酢酸を縮合剤によってN -ヒドロキシフタルイミドと縮合させ、[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを合成し、単離した。

すなわち、約30 GBqの放射能の[^{11}C]ヨウ化メチルを出発原料として、実施例１の条件を用いて反応を行った後、得られた反応溶液に、N,N’-ジシクロヘキシルカルボキシイミド（15 mg, 92 μmol）を含むTHF溶液（0.05 mL）と、N -ヒドロキシフタルイミド(15 mg, 73 μmol）を含むTHF溶液（0.05 mL）を加えて、90℃で4分間反応させた。反応溶液を分取HPLCに供して、目的の[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを含むフラクションをフラスコに集めて、減圧下エバポレーターにて濃縮した。フラスコ内の放射能は3-4 GBqであった。

HPLC分取条件

カラム：ナカライテスク AR-II 10 × 250 mm

ガードカラム: ナカライテスクAR-II 10 × 20 mm

溶出液：初期; CH_3CN:H_2O = 50:50, 0分～10分、２段階目; CH_3CN:H_2O = 50-70:50-30,10分～15分（濃度勾配は直線増加）

流量：5.0 mL/min

[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの保持時間5.4分

[0038] 実施例６で得られた反応液の分取HPLCのチャートを図３に示す。[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルに基づく明確なピーク（保持時間5.4分）が認められた。

[0039] ・[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを用いた[^{11}C]アセトアミノフェンの合成

前述のようにして単離した[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルに、4-アミノフェノール(15 mg, 137 μmol)を含むエタノール溶液(0.5 mL)を添加し、その後、40℃で2分間、続いて60℃で2分間反応させた。減圧下、エバポレーターにて有機溶媒を除去し、残渣を分取HPLCに供して、目的の[^{11}C]アセトアミノフェンを分離精製した。[^{11}C]アセトアミノフェンの放射能は、1.0-2.0 GBqであり、全行程の合成時間は約55分であった。[^{11}C]ヨウ化メチルに基づいた[^{11}C]アセトアミノフェンの崩壊補正放射化学収率は22-43%であった。放射化学的純度は99%以上であり、化学的純度は95%以上であった。これまでの[^{11}C]アセトアミノフェン合成では、その比放射能は27-28 GBq/μmolであった。

HPLC分取条件

カラム：ナカライテスク MS-II 10 × 250 mm

ガードカラム: ナカライテスクMS-II 10 × 20 mm

カラム温度：30℃

溶出液：初期; $CH_3OH:H_2O$ = 20:80, 0分～18分、２段階目; $CH_3OH:H_2O$ = 20-50:80-50,18分～30分（濃度勾配は直線増加）

流量：4.5 mL/min

[^{11}C]アセトアミノフェンの保持時間 17.8分

[0040] 上記のようにして合成した[^{11}C]アセトアミノフェンの分取HPLCのチャートを図４に示す。この図から、[^{11}C]アセトアミノフェンに基づく明確なピーク（保持時間17.8分）が認められた。

[0041] ・[2-^{11}C]酢酸の各種アルコールによるエステル化反応。

実施例１の方法で製造した[2-^{11}C]酢酸の生成を確認するために、硫酸存在下においてメチルアルコール、エチルアルコール及びイソプロピルアルコー

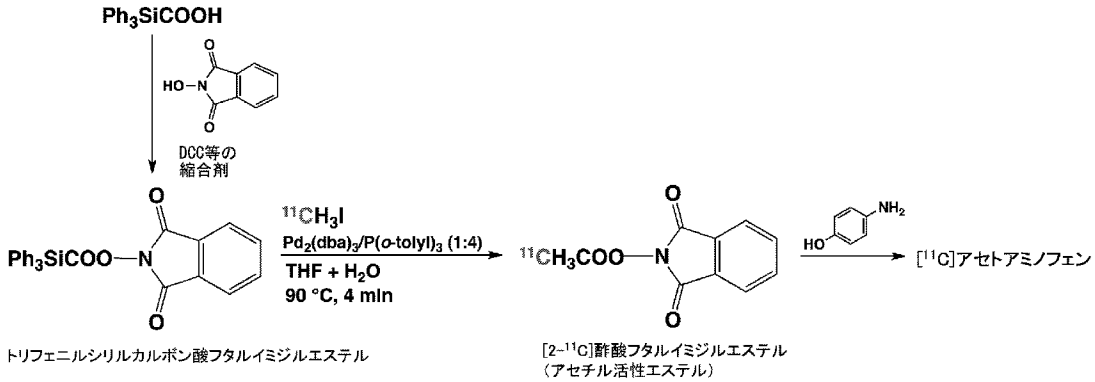
ルと反応させて[2-^{11}C]酢酸エステル体へと誘導化した。得られた反応液をradio-HPLC分析で測定した。その結果、図５に示すように、相当する[2-^{11}C]酢酸エステルの生成が確認された。

[0042] 以上のように、本発明によれば、約8GBqという非常に高い放射能の[2-^{11}C]酢酸そのものを合成することができ、その反応生成物を縮合剤によってN -ヒドロキシフタルイミドと縮合させることにより、[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルへの化学変換を容易に進めることができる。また、こうして得られた[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルは、ＰＥＴ法に利用する場合において十分な放射能レベルを有する。

[0043] ＜[^{11}C]ヨウ化メチルとトリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステルを用いた1段階での[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの合成、および、[^{11}C]アセトアミノフェンへの変換＞

以下に示すように[^{11}C]ヨウ化メチルとトリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステルを反応させて1段階で[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを合成し、さらに、4-アミノフェノールと反応させて[^{11}C]アセトアミノフェンを合成した。

[化8]



[0044] ・トリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステルの調整

原料となるトリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステルは、ジクロロメタン溶媒中、N,N’-ジシクロヘキシルカルボキシイミド(DCC)あるいは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド(EDC)の存在下に、トリフェニルシリルカルボン酸とN-ヒドロキシフタルイミドとを縮合し

て合成した。得られたトリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステルは、そのまま、次のPET放射性条件下の反応に使用した。

[0045] ・トリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステルを用いた[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの合成

$Pd_2(dba)_3$ (2.9 mg, 3.2μmol)および$P(o\text{-}tolyl)_3$ (3.8 mg, 12.7μmol)のTHF溶液(0.4 mL)に、約8 GBqの放射能をもつ[^{11}C]ヨウ化メチルを30 mL/minのガス流量で吹き込んだ。その後、本溶液にH_2O (0.05 mL)とトリフェニルシリルカルボン酸フタルイミジルエステル (10 mg, 22.2 μmol)を含むTHF溶液(0.05 mL)を添加し、得られた溶液を90℃で4分間反応を行った。反応溶液を分取HPLCに供して、目的の[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを含むフラクションをフラスコに集めて、減圧下エバポレーターにて濃縮した。こうして合成した[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの分取HPLCのクロマトグラフを図６に示す。

HPLC分取条件

カラム：ナカライテスク AR-II 10 × 250 mm

ガードカラム: ナカライテスクAR-II 10 × 20 mm

溶出液：初期; $CH_3CN:H_2O$ = 50:50, 0分～10分、２段階目; $CH_3CN:H_2O$ = 50-70:50-30,10分～15分（濃度勾配は直線増加）

流量：5.0 mL/min

[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルの保持時間5.4分

・[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを用いた[^{11}C]アセトアミノフェンの合成

上記の[2-^{11}C]酢酸フタルイミジルエステルを含むエバポレーターのフラスコ内に、4-アミノフェノール(10 mg, 91 μmol)を含むエタノール溶液(0.5 mL)を添加し、その後、40℃で2分間、続いて60℃で2分間反応させた。減圧下、エバポレーターにて有機溶媒を除去し、残渣を分取HPLCに供して、目的の[^{11}C]アセトアミノフェンを分離精製した。[^{11}C]アセトアミノフェンの放射能は、約0.3 GBqであり、[^{11}C]ヨウ化メチルの製造を含めた全行程の合成時間は約42

分であった。[^{11}C]ヨウ化メチルに基づいた[^{11}C]アセトアミノフェンの崩壊補正放射化学収率は約16%であった。

なお、この実験では約8 GBqの[^{11}C]ヨウ化メチルを用いたが、これの替りに30 GBqレベルの[^{11}C]ヨウ化メチルを用いれば、単純計算で、1.0 GBq以上の放射能を持つ[^{11}C]アセトアミノフェンが合成できることになる。したがって、この合成法は、実際の高放射能条件下におけるPET分子プローブ合成に対しても、十分な実用性があるものと判断された。

[0046] この発明は上記発明の実施の態様及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

産業上の利用可能性

[0047] 本発明は、ＰＥＴ分子プローブ用標識化剤の製造原料として、医薬産業などにおいて利用することができる。

先行技術文献

非特許文献

[0048] 非特許文献1：Buchanan, J. M., Hastings, A. B. & Nesbett, F. B. The role of carboxyl-labeled acetic, propionic, and butyric acids in liver glycogen formation. J. Biol. Chem. 150, 413-425 (1943).

非特許文献2：Winstead, M. B., Lamb, J. F. & Winchell, H. S. Relationship of chemical structure to in vivo scintigraphic distribution patterns of 11C compounds: I. 11C-carboxylates. J. Nucl. Med. 14, 747-754 (1973).

非特許文献3：Pike, V. W., Eakins, M. N., Allan, R. M. & Selwyn, A. P. Preparation of carbon-11 labelled acetate and palmitic acid for the study of mycocardial metabolism by emission-computerised axial tomography. J. Radioanal. Chem. 64, 291-297 (1981).

非特許文献4：Pike, V. W., Eakins, M. N., Allan, R. M. & Selwyn, A. P. Preparation of [1-11C]acetate an agent for the study of myocardial

metabolism by positron emission tomography. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 33, 505-512 (1982).

非特許文献5：Fiore, G. D. et al. Automated production of carbon-11 labelled acetate to allow detection of transient myocardial ischemia in man, using positron emission tomography. J. Radioanal. Nucl. Chem. 87, 1-14 (1984).

非特許文献6：Pike, V. W., Horlock, P. L., Brown, C. & Clark, J. C. The remotely-controlled preparation of a 11C-labelled radiopharmaceutical [1-11C]acetate. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 35, 623-627 (1984).

非特許文献7：Norenberg, J. P., Simpson, N. R., Dunn, B. B. & Kiesewetter, D. O. Remote synthesis of [11C]acetate. Appl. Radiat. Isot. 43, 943-945 (1992).

非特許文献8：Ishiwata, K., Ishii, S-I., Sasaki, T., Senda, M. & Nozaki, T. A distillation method of preparing C-11 labeled acetate for routine clinical use. Appl. Radiat. Isot. 44, 761-763 (1993).

非特許文献9：Iwata, R., Ido, T. & Tada, M. Column extraction method for rapid preparation of [11C]acetic and [11C]palmitic acids. Appl. Radiat. Isot. 46, 117-121 (1995).

非特許文献10：Berridge, M. S., Cassidy, E. H. & Miraldi, F. [11C]Acetate and [11C]methionine: improved syntheses and quality control. Appl. Radiat. Isot. 46, 173-175 (1995).

非特許文献11：Kruijer, P., Linden T. T., Mooij, R., Visser, F. C. & Herscheid, J. D. M. A practical method for the preparation of [11C]acetate. Appl. Radiat. Isot. 46, 317-321 (1995).

非特許文献12：Ishiwata, K., Ishii, S-I. & Senda, M. Successive preparation of 11C labeled sodium acetate and/or sodium hexanoate. Appl. Radiat. Isot. 46, 1035-1037 (1995).

非特許文献13：Oberdorfer, F., Theobald, A. & Prenant, C. Simple produ

ction of [1-carbon-11]acetate. J. Nucl. Med. 37, 341-342 (1996).

非特許文献14：Davenport, R. J., Dowsett, K. & Pike, V. W. A simple technique for the automated production of no-carrier-added [1-11C]acetate. Appl. Radiat. Isot. 48, 1117-1120 (1997).

非特許文献15：Roeda, D., Dolle, F. & Crouzel, C. An improvement of [11C]acetate synthesis non-radioactive contaminants by irradiation-induced species emanating from the [11C]carbon dioxide production target. Appl. Radiat. Isot. 57, 857-860 (2002).

非特許文献16：Moerlein, S. M., Gaehle, G. G. & Welch, M. J. Robotic preparation of sodium acetate C 11 injection for use in clinical PET. Nucl. Med. Biol. 29, 613-621 (2002).

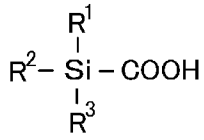
非特許文献17：Kihlberg, T., Valind, S. & Langstrom, B. Synthesis of [1-11C], [2-11C], [1-11C](2H3) and [2-11C](2H3)acetate for in vivo studies of myocardium using PET. Nucl. Med. Biol. 21, 1067-1072 (1994).

請求の範囲

[請求項1] ２位の炭素が^{11}Cで標識された酢酸。

[請求項2] [^{11}C]ヨウ化メチルと、下記構造式（１）（ただし、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す）で示されるカルボキシトリオルガノケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドの存在下、水以外の極性溶媒と水との混合溶媒中でクロスカップリングさせることを特徴とする請求項１に記載の酢酸の製造方法。

[化1]



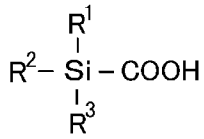
(1)

[請求項3] ２位の炭素が^{11}Cで標識された酢酸イミジルエステル。

[請求項4] [^{11}C]ヨウ化メチルと、下記構造式（１）（ただし、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示す）で示されるカルボキシトリオルガノケイ素化合物とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドの存在下、水以外の極性溶媒と水との混合溶媒中でクロスカップリングさせて２位の炭素が^{11}Cで標識された酢酸とするカップリング工程と、

該カップリング工程後、該酢酸とヒドロキシイミジル化合物とを脱水縮合剤で縮合させる縮合工程と、を備えることを特徴とする請求項３に記載の酢酸イミジルエステルの製造方法。

[化2]

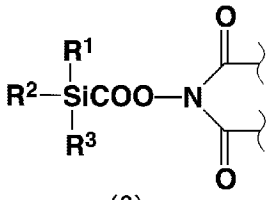


(1)

[請求項5] [^{11}C]ヨウ化メチルと、下記部分構造式（２）（ただし、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}

及びＲ^{3}は同一又は異なってもよいアルキル基、アリール基、又はアラルキル基を示し、す）を有するカルボキシトリオルガノケイ素化合物イミジルエステル体とを、パラジウム錯体及びホスフィンリガンドを溶解させた極性溶媒中でクロスカップリングさせることを特徴とする請求項３に記載の酢酸イミジルエステルの製造方法。

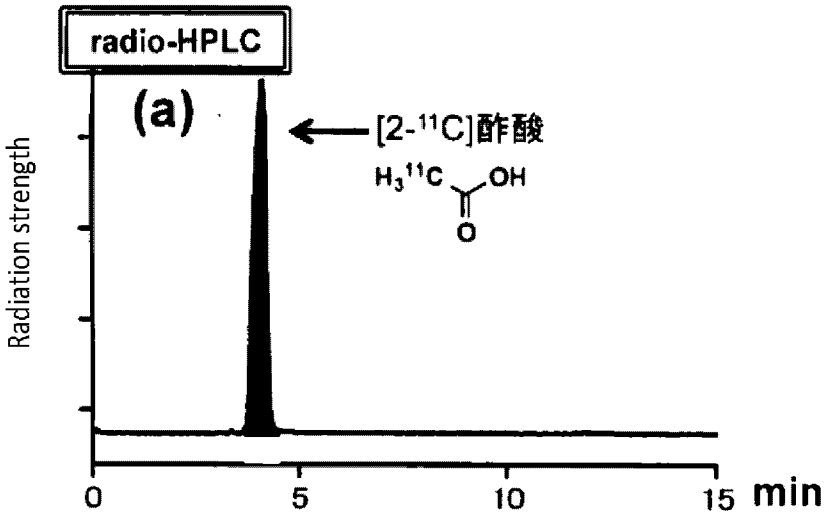
[化3]



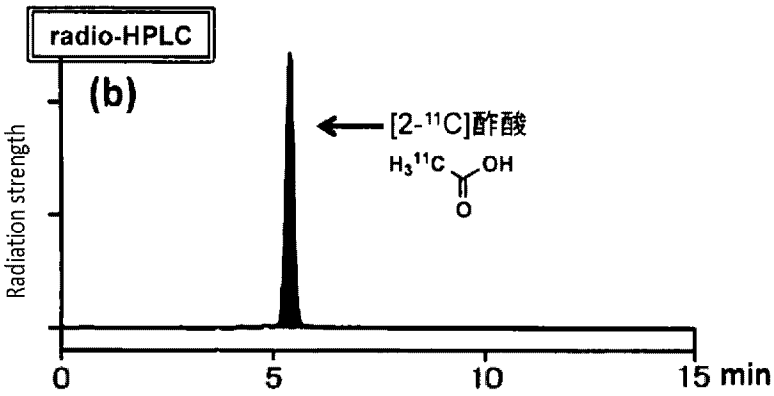
(2)

[請求項6] 請求項３に記載の酢酸イミジルエステルを含有することを特徴とするＰＥＴ分子プローブ用標識化剤。

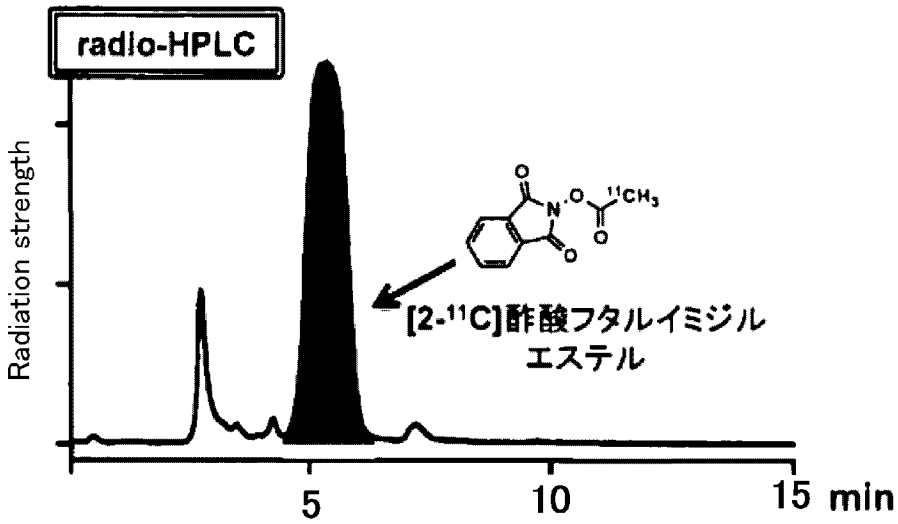
[図1]


radio-HPLC
(a)
[2-11C]酢酸
H3 11C
OH
O
Radiation strength
0
5
10
15 min

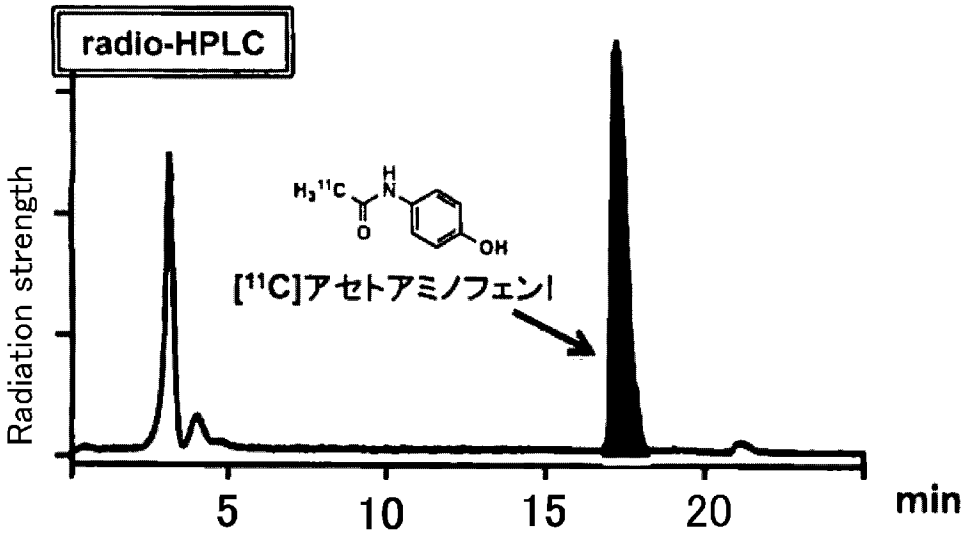
[図2]


radio-HPLC
(b)
[2-11C]酢酸
H3 11C
OH
O
Radiation strength
0
5
10
15 min

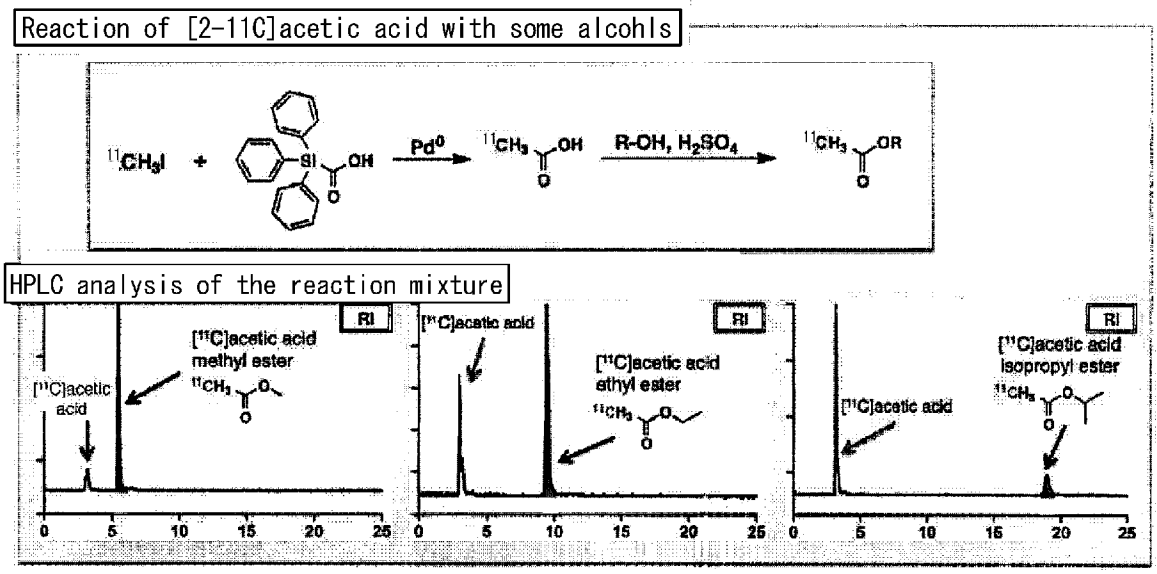
[図3]


radio-HPLC
Radiation strength
O
N
O
11CH3
O
O
[2-11C]酢酸フタルイミジル
エステル
5
10
15 min

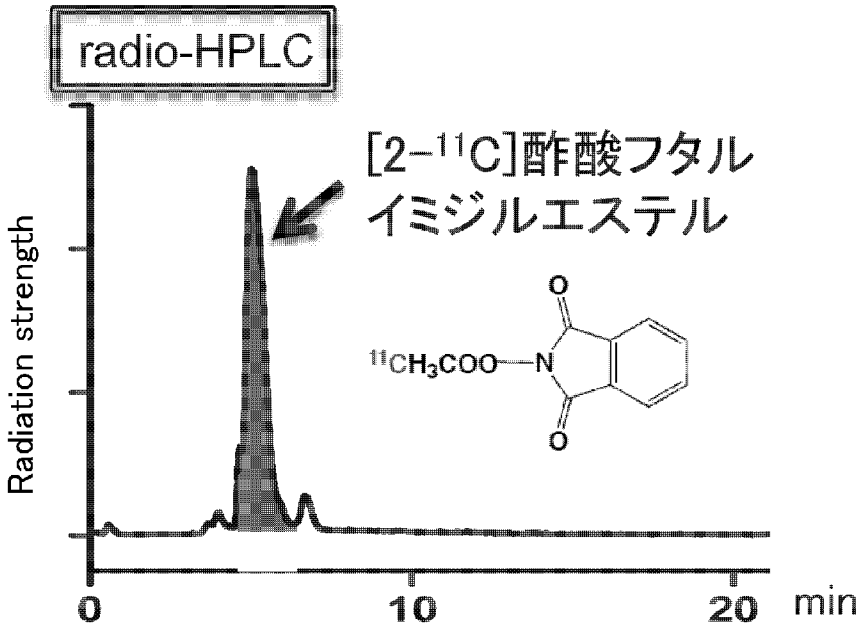
[図4]


radio-HPLC
Radiation strength
[11C]アセトアミノフェン
5
10
15
20
min

[図5]


Reaction of [2-11C]acetic acid with some alcohls
HPLC analysis of the reaction mixture
RI
[11C]acetic acid
[11C]acetic acid methyl ester
[11C]acetic acid ethyl ester
[11C]acetic acid isopropyl ester

[図6]


radio-HPLC
[2-11C]酢酸フタル
イミジルエステル
11CH3COO—N
O
O
Radiation strength
0
10
20
min

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/059091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C53/08(2006.01)i, *A61K51/00*(2006.01)i, *C07C51/353*(2006.01)i, *C07D209/48*(2006.01)i, *C07B59/00*(2006.01)n, *C07B61/00*(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C53/08, A61K51/00, C07C51/353, C07D209/48, C07B59/00, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN), PubMed, JSTPlus(JDreamIII), Science Direct, Scopus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Tor Kihlberg, et al., Synthesis of [1-^{11}C], [2-^{11}C], [1-^{11}C]($^{2}H_3$) and [2-^{11}C]($^{2}H_3$) acetate for in vivo studies of myocardium using PET, Nuclear Medicine and Biology, 1994, Vol.21, No.8, pp.1067-72, DOI:10.1016/0969-8051(94)90178-3, Scheme1	1 2-6
X A	Gunilla B. Jacobson, et al., Synthesis of O-[^{11}C]Acetyl CoA, O-[^{11}C]Acetyl-L-carnitine, and L-[^{11}C]carnitine labelled in specific positions, applied in PET studies on rhesus monkey, Nuclear Medicine and Biology, 1997, Volume 24, Issue 5, pp.471-478, page 472, right column	1 2-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 May 2015 (13.05.15)	26 May 2015 (26.05.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/059091

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Datta E. Ponde, et al., ^{18}F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging-in vivo evaluation of ^{18}F-fluoroacetate versus ^{11}C-acetate, Journal of Nuclear Medicine, 2007, Vol.48, No.3, pp.420-428	1-6
A	Min Goo HUR, et al., Development of the [^{11}C] Acetate Synthesis Module, J Korean Phys Soc, Vol.63, No.7, 2013.10.15, pp.1390-1394	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０５９０９１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C53/08(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, C07C51/353(2006.01)i, C07D209/48(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C53/08, A61K51/00, C07C51/353, C07D209/48, C07B59/00, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１５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), PubMed, JSTPlus(JDreamⅢ), Science Direct, Scopus

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X A	Tor Kihlberg, et al., Synthesis of [1-^{11}C], [2-^{11}C], [1-^{11}C]($^{2}H_3$) and [2-^{11}C]($^{2}H_3$) acetate for in vivo studies of myocardium using PET, Nuclear Medicine and Biology, 1994, Vol.21, No.8, pp.1067-72, DOI:10.1016/0969-8051(94)90178-3, Scheme1	1 2－6

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１３．０５．２０１５	２６．０５．２０１５

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　３０２８
吉田　直裕
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X A	Gunilla B. Jacobson, et al., Synthesis of O-[^{11}C]Acetyl CoA, O-[^{11}C]Acetyl-L-carnitine, and L-[^{11}C]carnitine labelled in specific positions, applied in PET studies on rhesus monkey, Nuclear Medicine and Biology, 1997, Volume 24, Issue 5, pp.471-478, 第472頁右欄	1 ２－６
A	Datta E. Ponde, et al., ^{18}F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging-in vivo evaluation of ^{18}F-fluoroacetate versus ^{11}C-acetate, Journal of Nuclear Medicine, 2007, Vol.48, No.3, pp.420-428	１－６
A	Min Goo HUR, et al., Development of the [^{11}C] Acetate Synthesis Module, J Korean Phys Soc, Vol.63, No.7, 2013.10.15, pp.1390-1394	１－６