

(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8日(08.10.2015)

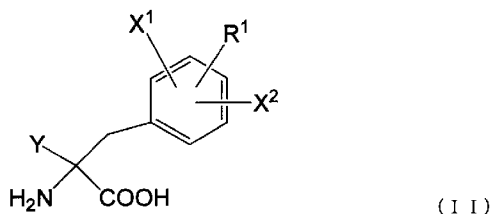


(10) 国際公開番号
WO 2015/152128 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 229/36 (2006.01) C07B 57/00 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/059862
- (22) 国際出願日: 2015年3月30日(30.03.2015)
- (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 2014-073202 2014年3月31日(31.03.2014) JP
- (71) 出願人: 長瀬産業株式会社(NAGASE & CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒5508668 大阪府大阪市西区新町1丁目
1番17号 Osaka (JP). 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: 山本 憲一郎(YAMAMOTO, Kenichiro);
〒6794124 兵庫県たつの市龍野町中井236
ナガセケムテックス株式会社内 Hyogo (JP). 児玉
和也(KODAMA, Kazuya); 〒6794124 兵庫県たつの
市龍野町中井236 ナガセケムテックス株式
会社内 Hyogo (JP). 笹野 有未(SASANO, Yumi); 〒
6512241 兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番3号
長瀬産業株式会社内 Hyogo (JP). ヒューム ウィ
リアム ユーワン(HUME, William Ewan); 〒
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). 八塩 桂司
(YASHIO, Keiji); 〒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).
- 野崎 聡(NOZAKI, Satoshi); 〒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: 進藤 卓也, 外(SHINDO, Takuya et al.); 〒
5300047 大阪府大阪市北区西天満3丁目2番9
号翁ビル5階 Osaka (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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: AMINO ACID PRECURSOR, AMINO ACID, AND PRODUCTION METHOD FOR AMINO ACID, AND PET DIA-
GNOSTIC TRACER USING AMINO ACID

(54) 発明の名称: アミノ酸前駆体、アミノ酸およびその製造方法、ならびに該アミノ酸を用いたPET診断
用トレーサー



(57) Abstract: Disclosed is an amino acid that can be prevented from being incorporated into normal cells and selectively incorpor-
ated into tumor cells, even when used in a PET diagnostic tracer. Also disclosed are an amino acid precursor, a production method
for the amino acid, and a PET diagnostic tracer that uses the amino acid. The amino acid of the present invention is represented by
formula (II). The amino acid of the present invention is, for example, useful as a PET diagnostic tracer or as a building block for a
pharmaceutical intermediate.

(57) 要約: PET診断用トレーサーに使用した際であっても、正常細胞への取り込みが抑制され、かつ腫
瘍細胞に選択的に取り込まれ得る、アミノ酸前駆体、アミノ酸およびその製造方法、ならびに該アミノ酸
を用いたPET診断用トレーサーを開示する。本発明のアミノ酸は、以下の式(I I) : で表される。本
発明のアミノ酸は、例えば、PET診断用トレーサーや医薬中間体としてのビルディングブロックとして
有用である。

WO 2015/152128 A1

明 細 書

発明の名称：

アミノ酸前駆体、アミノ酸およびその製造方法、ならびに該アミノ酸を用いたPET診断用トレーサー

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ酸前駆体、アミノ酸およびその製造方法、ならびに該アミノ酸を用いたPET診断用トレーサーに関する。

背景技術

[0002] 例えば、医療現場で用いられる画像診断には、エックス線、MRI、CTスキャンなどの手段を用いた診断方法に加え、陽電子放出断層撮影（Positron Emission Tomography；PET）のような新たな診断方法が開発されてきている。

[0003] このようなPET診断では、現在、グルコース代謝を利用した $[^{18}\text{F}]$ -フルオロデオキシグルコース（ $[^{18}\text{F}]$ -FDG）がトレーサーとして用いられている（非特許文献1）。

[0004] しかし、この $[^{18}\text{F}]$ -FDGは、グルコースと同様にグルコーストランスポーターにより細胞に取り込まれるが、細胞内でヘキソキナーゼによりリン酸化を受けることにより、それ以上代謝されることなく細胞内に留まる。このため、PETによる腫瘍の診断では、腫瘍細胞が正常細胞に比べ糖代謝が亢進し、取り込みが増大することから陽性像として描写されるという点で、脳などの糖代謝が盛んな部分における診断には、適さないことが指摘されている（非特許文献2）。また、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGは、炎症組織に集積する性質があり（非特許文献3）、癌診断における腫瘍組織と炎症組織との判別が困難になる場合もある。

[0005] このように、脳腫瘍の診断が困難とされる $[^{18}\text{F}]$ -FDGに代えて、近年では、グルコース代謝系ではなく、アミノ酸トランスポーターに着目したPET診断薬の開発が行われている。アミノ酸トランスポーターに着目した

PET診断薬として、臨床研究では主にL-メチル-11C-メチオニン（L-[¹¹C]MET）が使用されている（非特許文献4）。

[0006] しかし、L-[¹¹C]METは天然型のアミノ酸であり、正常細胞にも取り込まれる性質を有する。このため、L-[¹¹C]METを用いたPET診断では、バックグラウンドが上昇して十分な検出感度が得られ難い点が指摘されている。また、¹¹Cの物理化学的半減期が約20分と短いため、製造から使用までを極めて短時間で行わなければならない、PET診断の現場における時間的余裕が充分ではない点も指摘されている。

[0007] さらにこのようなアミノ酸やその前駆体は、その他の医薬品原料等にも利用可能となることが考えられる。このため、PET診断用トレーサーに加えて、種々の医薬品用途に使用可能なアミノ酸およびその前駆体の提供が所望されている。

先行技術文献

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Bengtsson Tら，J Nucl Med. 2012;53(4):530-7.
非特許文献2：Chen Wら，Semin Nucl Med. 2008;38(4):240-50.
非特許文献3：Glaudemans AWら，Clin Dev Immunol. 2013;2013:623036.
非特許文献4：Miyake Kら，J Biomed Biotechnol. 2012;2012:205818.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

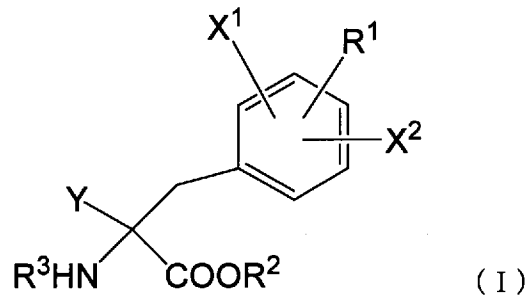
[0009] 本発明は上記問題の解決を課題とするものであり、その目的とするところは、PET診断用トレーサーに使用した際であっても、正常細胞への取り込みが抑制され、かつ腫瘍細胞に選択的に取り込まれ得る、アミノ酸およびその前駆体、ならびにそれらの製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、以下の式（1）で表される化合物：

[0011]

[化1]



[0012] ここで、

R¹は、

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルキニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環

を有していてもよいC₃~C₅アルキニルオキシ基；

であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、

水素原子；

分岐または環を形成していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよいC₁~C₈アルキル基；

C₁~C₅アルキル基、C₂~C₅アルケニル基、C₂~C₅アルキニル基、C₁~C₅アルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基；あるいは

保護基；

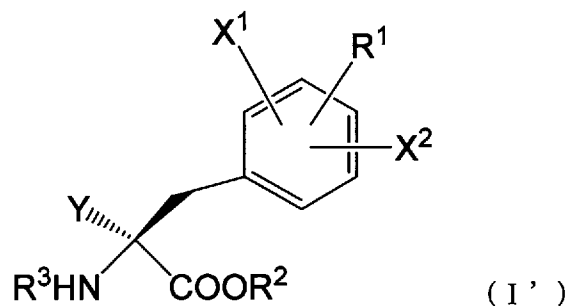
であり、

X¹およびX²はそれぞれ独立して、水素原子およびハロゲン原子からなる群から選択される基であり、そして

Yは、放射性同位体を含んでいてもよくかつ分岐または環を形成していてもよいC₁~C₃アルキル基である。

[0013] 1つの実施形態では、上記式(1)で表される化合物は、以下の式(1')

[0014] [化2]



[0015] で表される。

[0016] 1つの実施形態では、上記式(1)において、R¹が、

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルキニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₃～C₅アルキニルオキシ基；

である。

[0017] 1つの実施形態では、上記式(1)において、R¹が、

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキル基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニル基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルキニル基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキルオキシ基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₈アルコキシアルキルオキシ基；

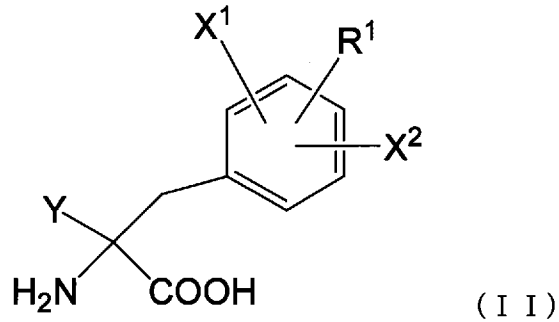
脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニルオキシ基；または

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₃～C₅アルキニルオキシ基；

である。

[0018] 本発明はまた、以下の式 (I I) で表される化合物：

[0019] [化3]



[0020] ここで、

R¹は、

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルキニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₃~C₅アルキニルオキシ基；

であり、

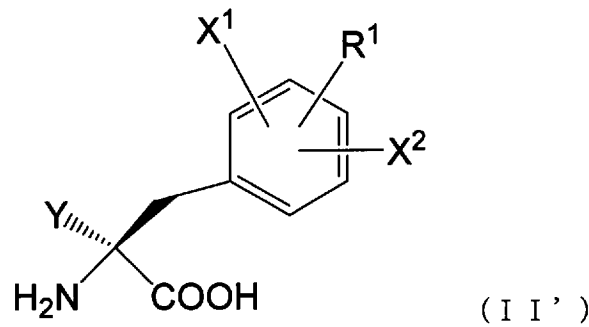
X¹およびX²はそれぞれ独立して、水素原子およびハロゲン原子からなる

群から選択される基であり、そして

Yは、放射性同位体を含んでいてもよくかつ分岐または環を形成していてもよいC₁~C₃アルキル基である。

[0021] 1つの実施形態では、上記式(11)で表される化合物は、以下の式(11'):

[0022] [化4]



[0023] で表される。

[0024] 1つの実施形態では、上記式(11)において、R¹が、

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルキニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₃~C₅アルキニルオキシ基；

である。

[0025] 1つの実施形態では、上記式(11)において、Yが、放射性同位体 ^{11}C を含有する、分岐または環を形成していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル基である。

[0026] 本発明はまた、上記式(11)で表される化合物の製造方法であって、上記式(1)で表される化合物を加水分解する工程を包含する、方法である。

[0027] 1つの実施形態では、上記加水分解工程は、酸性条件下で行われる。

[0028] 本発明はまた、上記式(11)で表される化合物であって、 R^1 が、
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル基；
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル基；
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルキニル基；
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキルオキシ基；
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルコキシアルキルオキシ基；
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニルオキシ基；または
放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ アルキニルオキシ基；
である、化合物を含有する、PET診断用トレーサーである。

発明の効果

[0029] 本発明によれば、正常細胞への取り込みが抑制され、かつ腫瘍細胞に選択的に取り込まれ得る、アミノ酸およびその前駆体、ならびにそれらの製造方法を提供することができる。本発明の化合物は、例えば、グルコース代謝系

に關与しないアミノ酸トランスポーターとして機能し得、かつPET診断用トレーサーとして使用した場合、バックグラウンドの上昇により検出感度を損なうことから回避され得る。さらに、本発明の化合物は、例えば、任意の放射性同位体をその構造内に取り込むことができるため、比較的長い物理化学的半減期を有する化合物を提供することができる。これにより、PET診断用トレーサーとして用いる際に十分な使用時間を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0030] [図1]実施例22で行った、実施例19～21の化合物および比較例1～4の化合物をそれぞれ用いて、マウスに対するPETトレーサーとしての機能を評価したグラフであって、投与後の当該マウスの腫瘍部分における各化合物の集積程度の変化を示すグラフである。

[図2]実施例22で行った、実施例19～21の化合物および比較例1～4の化合物をそれぞれ用いて、マウスに対するPETトレーサーとしての機能を評価したグラフであって、投与後の当該マウスの膀胱部分における各化合物の集積程度の変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0031] 以下、本明細書中に用いられる用語を定義する。

[0032] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $C_1 \sim C_n$ のアルキル基」（ここでnは整数）は、炭素数1～nの任意の直鎖アルキル基、炭素数3～nの任意の分岐鎖アルキル基、および炭素数3～nの任意の環状アルキル基を包含する。例えば、炭素数1～5の任意の直鎖アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、およびn-ペンチルが挙げられ、炭素数3～5の任意の分岐鎖アルキル基としては、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチルなどが挙げられ、そして炭素数3～5の任意の環状アルキル基としては、シクロプロピル、シクロペンチルなどが挙げられる。

[0033] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換

された、分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_n$ アルキル基」(ここで n は整数)は、上記分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_n$ アルキル基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および/または脱離能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_n$ アルキル基を言う。当該アルキル基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子(^{19}F)、塩素原子(^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子(^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子(^{127}I)、ならびに放射性同位体のフッ素原子(^{18}F)、塩素原子(^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭素原子(^{77}Br 、 ^{80m}Br 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子(^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I)が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0034] またさらに、例えば、用語「放射性同位体を含んでいてもよくかつ分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_n$ アルキル基」(ここで n は整数)は、上記分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_n$ アルキル基を構成する少なくとも1個の炭素原子が、放射性同位体の炭素原子(^{11}C)であってもよい、 $C_1 \sim C_n$ アルキル基を言う。

[0035] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $C_2 \sim C_n$ のアルケニル基」(ここで n は整数)は、炭素数 $2 \sim n$ の任意の直鎖アルケニル基、炭素数 $3 \sim n$ の任意の分岐鎖アルケニル基、および炭素数 $3 \sim n$ の任意の環状アルケニル基を包含する。例えば、炭素数 $2 \sim 5$ の任意の直鎖アルケニル基としては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニルなどが挙げられ、炭素数 $3 \sim 5$ の任意の分岐鎖アルケニル基としては、イソプロペニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニルなどが挙げられ、そして炭素数 $3 \sim 5$ の任意の環状アルケニル基としては、シクロブテニル、シクロペンテニルなどが挙げられる。

[0036] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_n$ アルケニル基」（ここで n は整数）は、上記分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_n$ アルケニル基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および／または脱離能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_n$ アルケニル基を言う。当該アルケニル基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子 (^{19}F)、塩素原子 (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子 (^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子 (^{127}I)、ならびに放射性同位体のフッ素原子 (^{18}F)、塩素原子 (^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭素原子 (^{77}Br 、 ^{80m}Br 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子 (^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I) が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0037] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $C_2 \sim C_n$ のアルキニル基」（ここで n は整数）は、炭素数 $2 \sim n$ の任意の直鎖アルキニル基、炭素数 $3 \sim n$ の任意の分岐鎖アルキニル基、および炭素数 $3 \sim n$ の任意の環状アルキニル基を包含する。例えば、炭素数 $2 \sim 5$ の任意の直鎖アルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニルなどが挙げられ、炭素数 $3 \sim 5$ の任意の分岐鎖アルキニル基としては、1-メチル-2-プロピニルなどが挙げられ、そして炭素数 $3 \sim 5$ の任意の環状アルキニル基としては、シクロプロピルエチニル、シクロブチルエチニルなどが挙げられる。

[0038] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_n$ アルキニル基」（ここで n は整数）は、上記分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_n$ アルキニル基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および／または脱離

能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $C_2 \sim C_n$ アルキニル基を言う。当該アルキニル基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子 (^{19}F)、塩素原子 (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子 (^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子 (^{127}I)、ならびに放射性同位体のフッ素原子 (^{18}F)、塩素原子 (^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭素原子 (^{77}Br 、 ^{80m}Br 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子 (^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I) が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0039] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $C_1 \sim C_n$ のアルキルオキシ基」(ここでnは整数)は、炭素数1～nの任意の直鎖アルキルオキシ基、炭素数3～nの任意の分岐鎖アルキルオキシ基、および炭素数3～nの任意の環状アルキルオキシ基を包含する。例えば、炭素数1～5の任意の直鎖アルキル基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブチロキシ、およびn-ペンチロキシが挙げられ、炭素数3～5の任意の分岐鎖アルキルオキシ基としては、イソプロポキシ、イソブチロキシ、tert-ブチロキシ、イソペンチロキシなどが挙げられ、そして炭素数3～5の任意の環状アルキルオキシ基としては、シクロブチロキシ、シクロペンチロキシなどが挙げられる。

[0040] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_n$ アルキルオキシ基」(ここでnは整数)は、上記分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_n$ アルキルオキシ基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および/または脱離能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_n$ アルキルオキシ基を言う。当該アルキルオキシ基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子 (^{19}F)、塩素原子 (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子 (^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子 (^{127}I)、ならびに放射

性同位体のフッ素原子 (^{18}F)、塩素原子 (^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭素原子 (^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子 (^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I) が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0041] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ のアルコキシアルキルオキシ基」(ここで n は整数)は、炭素数 $2\sim n$ の任意の直鎖アルコキシアルキルオキシ基、炭素数 $3\sim n$ の任意の分岐鎖アルコキシアルキルオキシ基、および炭素数 $4\sim n$ の任意の環状アルコキシアルキルオキシ基を包含し、当該炭素数は、アルコキシアルキルオキシ基における総炭素数を表す。例えば、炭素数 $2\sim 5$ の任意の直鎖アルコキシアルキルオキシ基としては、メトキシメチルオキシ、エトキシメチルオキシ、 n -プロポキシメチルオキシ、 n -ブチロキシメチルオキシ、メトキシエチルオキシ、エトキシエチルオキシ、 n -プロポキシエチルオキシ、メトキシプロピルオキシ、エトキシプロピルオキシなどが挙げられ、炭素数 $3\sim 5$ の任意の分岐鎖アルコキシアルキルオキシ基としては、イソプロポキシメチルオキシ、イソプロポキシエチルオキシなどが挙げられ、そして炭素数 $4\sim 5$ の任意の環状アルコキシアルキルオキシ基としては、シクロブチロキシメチルオキシなどが挙げられる。

[0042] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルコキシアルキルオキシ基」(ここで n は整数)は、上記分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルコキシアルキルオキシ基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および/または脱離能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルコキシアルキルオキシ基を言う。当該アルコキシアルキルオキシ基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子 (^{19}F)、塩素原子 (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子 (^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子 (^{127}I)、ならびに放射性同位体のフッ素原子 (^{18}F)、塩

素原子 (^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭素原子 (^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子 (^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I) が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0043] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ のアルケニルオキシ基」(ここで n は整数)は、炭素数 $2\sim n$ の任意の直鎖アルケニルオキシ基、炭素数 $3\sim n$ の任意の分岐鎖アルケニルオキシ基、および炭素数 $3\sim n$ の任意の環状アルケニルオキシ基を包含する。例えば、炭素数 $2\sim 5$ の任意の直鎖アルケニルオキシ基としては、エテニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシなどが挙げられ、炭素数 $3\sim 5$ の任意の分岐鎖アルケニルオキシ基としては、イソプロペニルオキシ、1-メチル-1-プロペニルオキシ、1-メチル-2-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシなどが挙げられ、そして炭素数 $3\sim 5$ の任意の環状アルケニルオキシ基としては、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシなどが挙げられる。

[0044] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルケニルオキシ基」(ここで n は整数)は、上記分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルケニルオキシ基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および/または脱離能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルケニルオキシ基を言う。当該アルケニルオキシ基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子 (^{19}F)、塩素原子 (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子 (^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子 (^{127}I)、ならびに放射性同位体のフッ素原子 (^{18}F)、塩素原子 (^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭

素原子 (^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子 (^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I) が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0045] 用語「分岐または環を形成していてもよい、 $\text{C}_3\sim\text{C}_n$ のアルキニルオキシ基」(ここで n は整数)は、炭素数 $3\sim n$ の任意の直鎖アルキニルオキシ基、炭素数 $4\sim n$ の任意の分岐鎖アルキニルオキシ基、および炭素数 $4\sim n$ の任意の環状アルキニルオキシ基を包含する。例えば、炭素数 $3\sim 5$ の任意の直鎖アルキニルオキシ基としては、2-プロピニルオキシ、3-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、2-ペンチニルオキシなどが挙げられ、炭素数 $4\sim 5$ の任意の分岐鎖アルキニルオキシ基としては、1-メチル-2-プロピニルオキシなどが挙げられ、そして炭素数 $4\sim 5$ の任意の環状アルキニルオキシ基としては、シクロプロピルエチニルオキシ、シクロブチルエチニルオキシなどが挙げられる。

[0046] さらに、例えば、用語「放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルキニルオキシ基」(ここで n は整数)は、上記分岐または環を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルキニルオキシ基を構成する少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子および/または脱離能を有する官能基によって置換されていてもよい、 $\text{C}_2\sim\text{C}_n$ アルキニルオキシ基を言う。当該アルキニルオキシ基を構成する、ハロゲン原子の例としては、天然同位体のフッ素原子 (^{19}F)、塩素原子 (^{35}Cl 、 ^{37}Cl)、臭素原子 (^{79}Br 、 ^{81}Br)、およびヨウ素原子 (^{127}I)、ならびに放射性同位体のフッ素原子 (^{18}F)、塩素原子 (^{36}Cl 、 ^{38}Cl)、臭素原子 (^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{80}Br 、 ^{82}Br)、およびヨウ素原子 (^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I) が挙げられ、そして脱離能を有する官能基の例としては、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフ

ルオロメタンスルホナート基、フルオロスルホン酸エステル基などが挙げられる。

[0047] 用語「保護基」は、所定の分子構造におけるアミノ基の結合部分に対し、当該分子構造の任意の他の場所で起きる反応に当該アミノ基が巻き込まれることを防止するために設けられた基であって、当該分野において公知のアミノ基に結合可能な基を言う。「保護基」の例としては、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）、トリフェニルメチル、アルコキシカルボニル、およびベンジルオキシカルボニルのようなアリアルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0048] 用語「アリアル基」の例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどが挙げられる。

[0049] 用語「ヘテロアリアル基」の例としては、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、インドリル、ベンゾチオフェン-2-イル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、およびテトラゾリルが挙げられる。

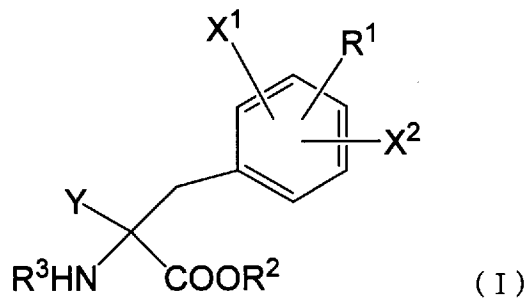
[0050] 用語「ハロゲン原子」の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が挙げられる。

[0051] 以下、本発明について詳述する。

[0052] (アミノ酸前駆体)

本発明のアミノ酸前駆体は、以下の式(1)で表すことができる：

[0053] [化5]



[0054] (ここで、

R¹は、

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルキニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₃~C₅アルキニルオキシ基；

であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、

水素原子；

分岐または環を形成していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよいC₁~C₈アルキル基；

C₁~C₅アルキル基、C₂~C₅アルケニル基、C₂~C₅アルキニル基、C

$1 \sim C_5$ アルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基；あるいは

保護基；

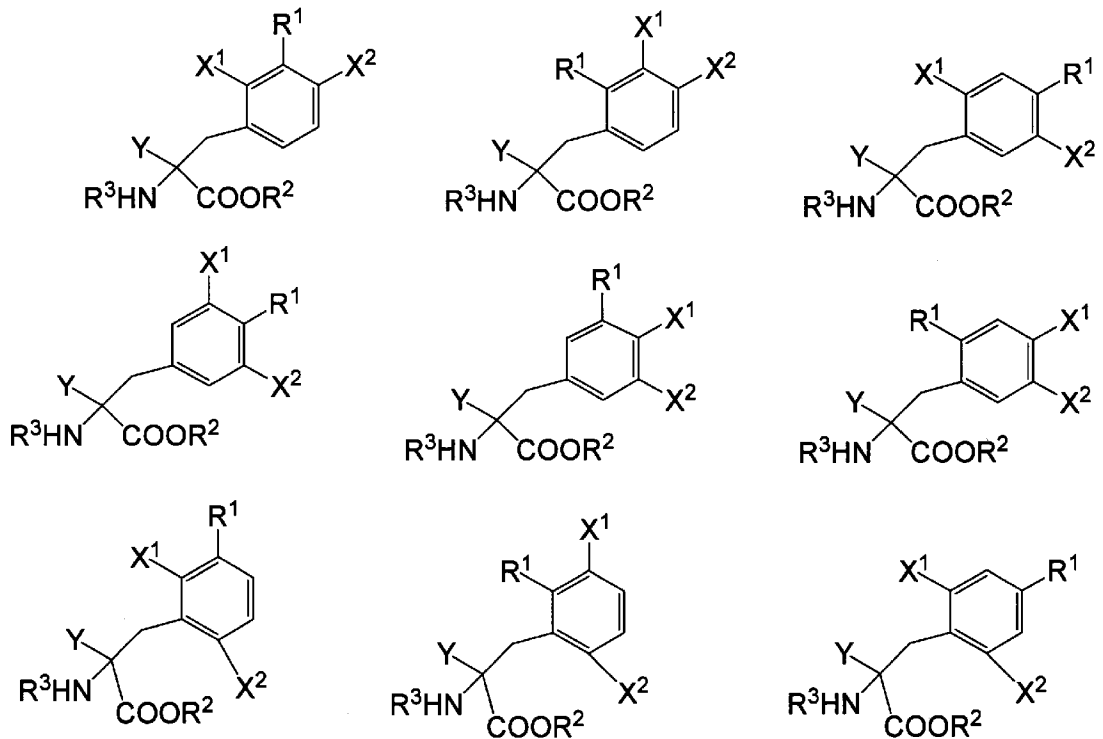
であり、

X^1 および X^2 はそれぞれ独立して、水素原子およびハロゲン原子からなる群から選択される基であり、そして

Yは、放射性同位体を含んでいてもよくかつ分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基である）。

[0055] 上記式(1)で表される化合物は、必ずしも限定されないが、例えば、以下の式で表される各化合物を包含する。

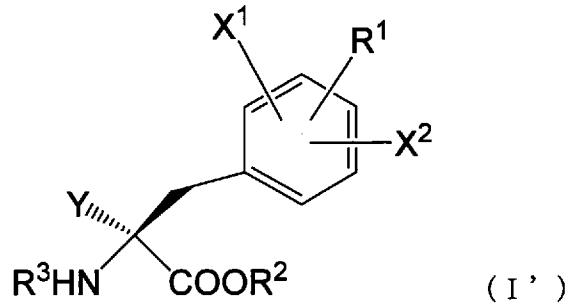
[0056] [化6]



[0057] (ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、およびYは、それぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表す。)

[0058] さらに、本発明においては、上記式(1)で表される化合物が、以下の式(1')：

[0059] [化7]



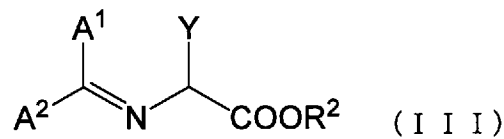
[0060] (ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、および Y はそれぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表す。)で表される立体構造を有していることが好ましい。このような構造を有する式(I ')のアミノ酸前駆体は、例えば、後述するようなPET診断用トレーサーに使用可能なアミノ酸に変換することができる。

[0061] (アミノ酸前駆体の製造方法)

上記式(I)で表される化合物(アミノ酸前駆体)は、種々の方法により合成することができる。

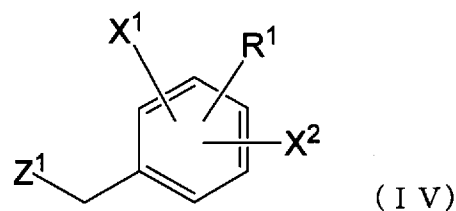
[0062] 例えば、本発明の式(I)で表される化合物は、以下の式(I I I)で表される化合物：

[0063] [化8]



[0064] を、光学活性な相間移動触媒とともに、媒体中かつ無機塩基の存在下にて、以下の式(I V)：

[0065] [化9]



[0066] で表される化合物でアルキル化することにより製造することができる。

[0067] ここで、

式 (I I I) および (I V) において、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、および Y は、それぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表し、そして

A^1 および A^2 は、それぞれ独立して、

(i) 水素原子；あるいは

(ii) アリール基であって、該アリール基が

分岐していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、

分岐していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、

ハロゲン原子、分岐していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、シアノ基、 $-NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素原子か、またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基かである)、ニトロ基、カルバモイル基、 $N-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ カルバモイル基、 N,N -ジ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) カルバモイル基、または $-NHCOR^{12}$ (ここで、 R^{12} は分岐していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基である) で置換されていてもよい、アリール基、

シアノ基、

$-NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素原子か、またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基かである)、

ニトロ基、

水酸基、および

ハロゲン原子

からなる群より選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい、アリール基；であり (ただし A^1 および A^2 がともに水素原子である場合を除く

)、そして

Z¹は、脱離能を有する官能基（例えば、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、またはフルオロスルホン酸エステル基）である。

[0068] 上記式 (I I I) の化合物、および式 (I V) の化合物はそれ自体公知であり、当業者は容易に合成または入手することができる。

[0069] 上記アルキル化反応に用いることのできる光学活性な相間移動触媒は特に限定されず、当業者に公知の相間移動触媒を使用することができる。当該光学活性な相間移動触媒の例としては、Maruoka catalyst（登録商標）（長瀬産業株式会社製）が挙げられる。

[0070] さらに、上記アルキル化反応において使用され得る光学活性な相間移動触媒の量は特に限定されず、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0071] 上記アルキル化反応に使用され得る媒体としては、必ずしも限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、シクロペンチルメチルエーテル、およびメチル t-ブチルエーテル、ならびにそれらの組合せが挙げられる。あるいは、媒体は、これらのうちの水と混ざらない媒体と水との二相系媒体であってもよい。媒体の使用量は、当業者によって任意の量が設定され得る。

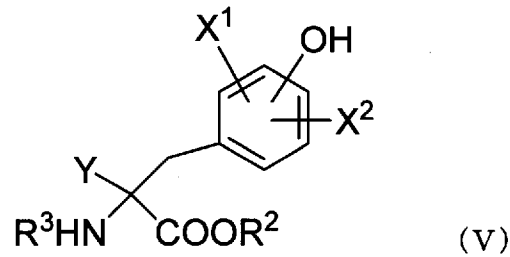
[0072] 上記アルキル化反応で用いられ得る無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ルビジウム、および水酸化セシウム、ならびにそれらの組合せが挙げられる。無機塩基の使用量は、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0073] 上記アルキル化反応において、その他の反応条件もまた当業者によって任意に設定され得る。

[0074] あるいは、本発明の式 (I) で表される化合物は、以下の式 (V) :

[0075]

[化10]



[0076] で表される化合物を、媒体中かつ無機塩基の存在下にて、以下の式 (V I)

:

[0077] [化11]



[0078] と反応させることにより製造することができる。

[0079] ここで、

式 (V) および (V I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、および Y は、それぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表し、そして

Z^1 は、脱離能を有する官能基（例えば、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、またはフルオロスルホン酸エステル基）である。

[0080] 上記式 (V) の化合物、および式 (V I) の化合物はそれ自体公知であり、当業者は容易に合成または入手することができる。

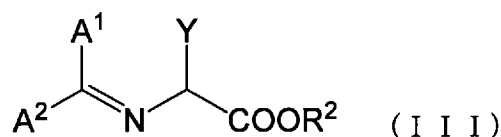
[0081] 上記式 (V) の化合物と式 (V I) の化合物と反応に使用され得る媒体としては、必ずしも限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、シクロペンチルメチルエーテル、およびメチル *t*-ブチルエーテル、ならびにそれらの組合せが挙げられる。媒体の使用量は、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0082] 上記式 (V) の化合物と式 (V I) の化合物と反応で用いられ得る無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ルビジウム、および水酸化セシウム、ならびにそれらの組合せが挙げられる。無機塩基の使用量は、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0083] 上記式 (V) の化合物と式 (V I) の化合物と反応において、その他の反応条件もまた当業者によって任意に設定され得る。

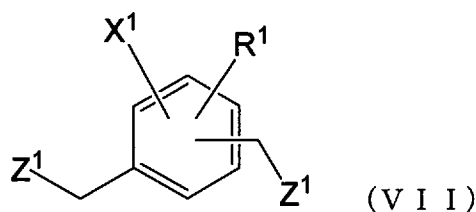
[0084] あるいは、本発明の式 (I) で表される化合物は、以下の式 (I I I) :

[0085] [化12]



[0086] で表される化合物を、光学活性な相間移動触媒とともに、媒体中かつ無機塩基の存在下にて、以下の式 (V I I) :

[0087] [化13]



[0088] で表される化合物でアルキル化することにより製造することができる。

[0089] ここで、

式 (I I I) および (V I I) において、R¹、R²、X¹、Y、A¹および A²は、それぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表し、そして

Z¹は、脱離能を有する官能基（例えば、トシラート基、メシラート基、ノナフルオロブタンスルホナート基、トリフルオロメタンスルホナート基、またはフルオロスルホン酸エステル基）である。

[0090] 上記式 (I I I) の化合物と同様に、式 (V I I) の化合物もまたそれ自

体公知であり、当業者は容易に合成または入手することができる。

[0091] 上記アルキル化反応に用いることのできる光学活性な相間移動触媒は特に限定されず、当業者に公知の相間移動触媒を使用することができる。当該光学活性な相間移動触媒の例としては、Maruoka Catalyst（登録商標）（長瀬産業株式会社製）が挙げられる。

[0092] さらに、上記アルキル化反応において使用され得る光学活性な相間移動触媒の量は特に限定されず、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0093] 上記アルキル化反応に使用され得る媒体としては、必ずしも限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、シクロペンチルメチルエーテル、およびメチル t -ブチルエーテル、ならびにそれらの組合せが挙げられる。あるいは、媒体は、これらのうちの水と混ざらない媒体と水との二相系媒体であってもよい。媒体の使用量は、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0094] 上記アルキル化反応で用いられ得る無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ルビジウム、および水酸化セシウム、ならびにそれらの組合せが挙げられる。無機塩基の使用量は、当業者によって任意の量が設定され得る。

[0095] 上記アルキル化反応において、その他の反応条件もまた当業者によって任意に設定され得る。

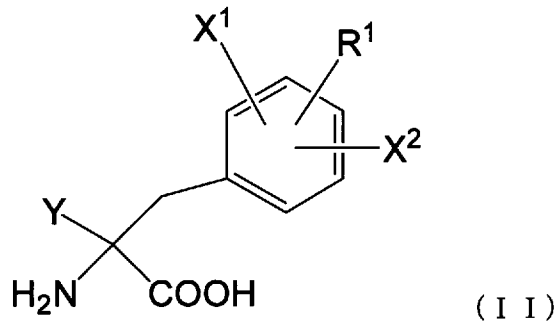
[0096] このようにして、本発明の式（1）で表されるアミノ酸前駆体を製造することができる。

[0097] （アミノ酸）

本発明のアミノ酸は、以下の式（11）で表すことができる：

[0098]

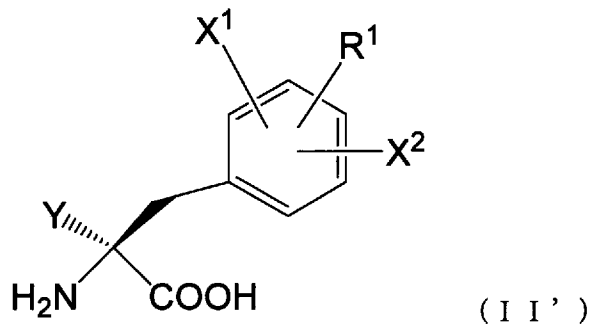
[化14]



[0099] (ここで、 R^1 、 X^1 、 X^2 、および Y はそれぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表す。)

[0100] さらに、本発明においては、上記式 (I I) で表される化合物が、以下の式 (I I') :

[0101] [化15]



[0102] (ここで、 R^1 、 X^1 、 X^2 、および Y はそれぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表す。) で表される立体構造を有していることが好ましい。このような構造を有する式 (I I') のアミノ酸は、例えば、後述するようなPET診断用トレーサーの有効成分として効果的に機能し得る。

[0103] (アミノ酸の製造方法)

上記本発明の式 (I I) で表されるアミノ酸は、例えば、上記本発明の式 (I) で表されるアミノ酸前駆体を加水分解することにより製造することができる。

[0104] 当該加水分解に用いられ得る反応条件は特に限定されず、アミノ酸製造において一般に使用され得る加水分解の条件が当業者によって任意に選択され得る。

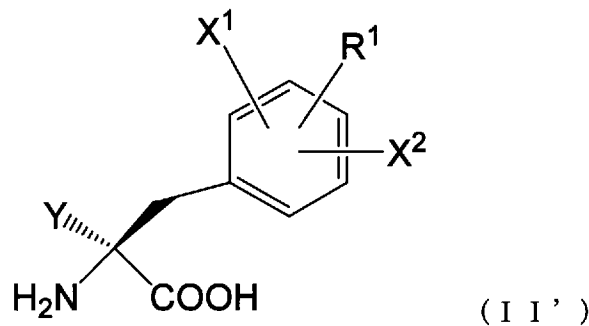
[0105] このようにして、本発明の式(11)で表されるアミノ酸を製造することができる。

[0106] (PET診断用トレーサー)

本発明のPET診断用トレーサーは、上記式(11)で表されるアミノ酸を含有する。

[0107] 特に、上記式(11)で表されるアミノ酸のうち、以下の式(11'):

[0108] [化16]



[0109] (ここで、R¹、X¹、X²、およびYはそれぞれ独立して、上記に定義した基と同様の基を表す。)で表される立体構造を有していることが好ましい。さらに、上記式(11)または式(11')のうち、R¹が、

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルキニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~

C₈アルコシアルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～

C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₃～

C₅アルキニルオキシ基；

であることが好ましく、R¹が、放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキルオキシ基であることがさらに好ましい。

[0110] 本発明のトレーサーにおいて、上記式(11)のアミノ酸はそのまま使用され得るが、必要に応じてアスコルビン酸などが予め一緒に添加されていてもよい。その場合の添加量は特に限定されず、当業者が任意の量比を設定することができる。

[0111] 本発明のトレーサーは、放射性同位体の物理化学的半減期がおよそ110分であるため、上記式(11)のアミノ酸の製造後、直ちに診断を要する被検体に、例えば、静脈内投与することにより投与され得る。投与量は必ずしも限定されず、当業者によって任意の投与量が選択され得る。

[0112] 投与後のPET診断におけるスキャン時間も特に限定されず、当業者によって任意のスキャン時間が選択され得る。PET診断に使用する方法および装置は特に限定されず、当業者に公知のものが採用され得る。

[0113] このようにして、本発明の式(11)で表される化合物を用いてPET診断を行うことができる。本発明の化合物は、正常細胞への取り込みが抑制され、かつ腫瘍細胞に選択的に取り込まれ得る。さらに、本発明の化合物は、グルコース代謝系に関与しないアミノ酸トランスポーターであり、比較的長い物理化学的半減期を有する放射性同位体を含み得る。このため、PET診断において、従来よりも診断の際の時間的制約が緩和されるとともに、バックグラウンドが上昇するような従来の不利益も改善され得る。

実施例

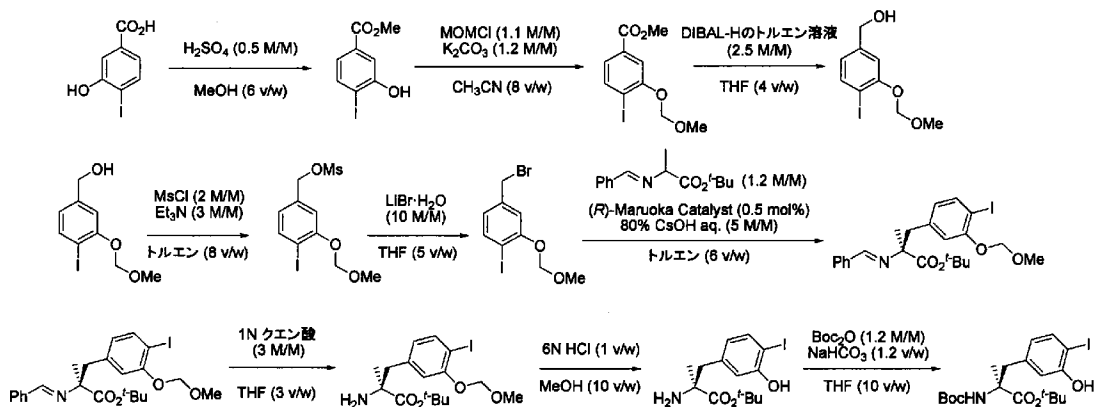
[0114] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの

実施例により限定されるものではない。

[0115] なお、以下の実施例においては、特に記載のない限り以下の条件にて測定した：¹H NMRスペクトルを、日本電子（株）製JEOL JUM-FX 400 NMR装置（¹H NMRについては400MHzであった）を用いて室温にて測定し、他に示さない限りは、内部標準としてSiMe₄（δ=0 ppm）を用いて校正した。以下の略号を用いて多重度を表現した：s=シングレット；d=ダブルット；t=トリプレット；q=クォーテット；m=マルチプレット；br=ブロード。

[0116] （参考例1：（S）-N-tert-ブトキシカルボニル-α-メチル-（3-ヒドロキシ-4-ヨード）フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成）

[0117] [化17]



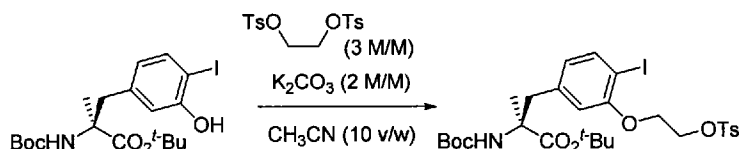
[0118] 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸を、硫酸触媒存在下にてメチルエステル化し、次いで炭酸カリウムの存在下にて、クロロメチルメチルエーテルと反応させ、フェノール性水酸基をメトキシメチル基で保護した。これを、テトラヒドロフランの溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウムで還元し、得られたアルコールを、メタンスルホニル化を經由して臭素化することにより、3-メトキシメトキシ-4-ヨードベンジルブロミドを得た。これを（R）-Maruoka catalyst（登録商標；長瀬産業株式会社製；（CAS：887938-70-7））の存在下、N-ベンジリデンアラ

ニンtert-ブチルエステルと反応させ、クエン酸水溶液を用いてN-ベンジリデンを脱保護し、(S)- α -メチル-(3-メトキシメトキシ-4-ヨード)フェニルアラニンtert-ブチルエステルを合成した。

[0119] これをメタノール溶媒中、6N塩酸水溶液を加えて攪拌することによりメトキシメチル基を脱保護し、テトラヒドロフラン溶媒中で、二炭酸ジtert-ブチルと反応させて、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-(3-ヒドロキシ-4-ヨード)フェニルアラニンtert-ブチルエステルを得た。

[0120] (実施例1: (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-{3-(2-トシルオキシエトキシ)-4-ヨード}フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成)

[0121] [化18]



[0122] 参考例1で合成した(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-(3-ヒドロキシ-4-ヨード)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(2.86g、6mmol)に、アセトニトリル29mL、1,2-ビストシルオキシエタン(6.67g、18mmol)、および炭酸カリウム(1.66g、12mmol)を添加し、加熱還流下にて15時間攪拌した。これに、酢酸エチル30mLおよび水30mLを添加して分液し、有機層を濃縮した。濃縮残渣にMTBE30mLを加え、1時間攪拌し、次いで不溶分をろ別した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-{3-(2-トシルオキシエトキシ)-4-ヨード}フェニルアラニンtert-ブチルエステル(2.27g、収率61%)を得た。

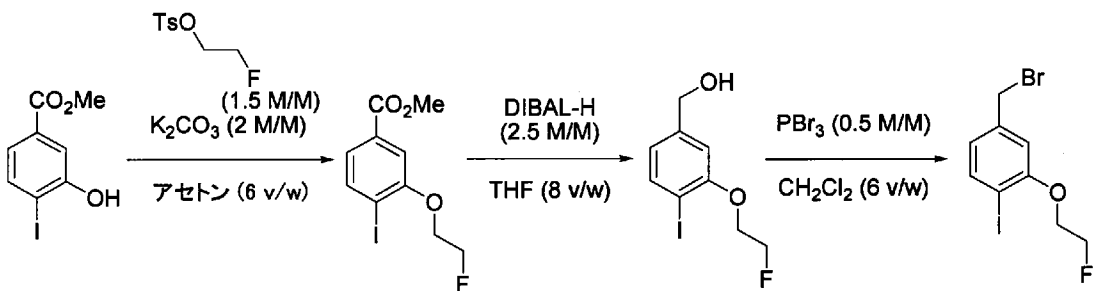
[0123] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0124] [表1]

(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-{3-(2-トシルオキシエトキシ)-4-ヨード}フェニルアラニンtert-ブチルエステルのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (CDCl ₃) δ 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.33 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.52 (2H, m, Ar-H), 5.18 (1H, s, N-H), 4.38 (2H, t, $J = 4.8$ Hz, CH ₂), 4.16 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, CH ₂), 3.30 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, ArCH ₂), 3.15 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, ArCH ₂), 2.43 (3H, s, ArCH ₃), 1.49 (3H, s, CH ₃), 1.46 (9H, s, C(CH ₃) ₃), 1.45 (9H, s, C(CH ₃) ₃).

[0125] (参考例2 : (S)-N-ベンジリデン- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成)

[0126] [化19]

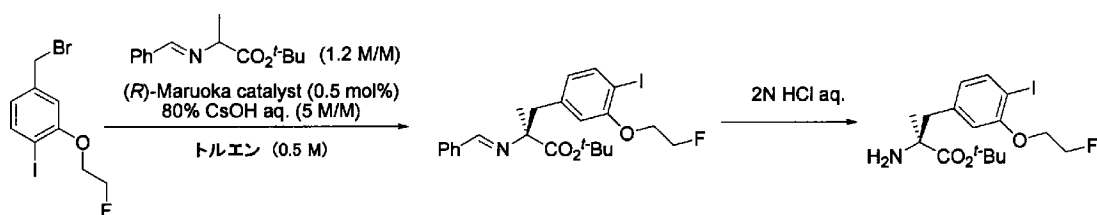


[0127] 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチルを、炭酸カリウムの存在下、1-フルオロ-2-トシルオキシエタンと反応させ、テトラヒドロフラン溶媒中で水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元した。次いで、得られたアルコールを三臭化リンで臭素化して、3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨードベンジルブロミドを合成した。

[0128] (実施例2 : (S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成)

[0129]

[化20]



[0130] 3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨードベンジルブロミド (7.98 g、20 mmol) に、(R)-Maruoka catalyst (登録商標；長瀬産業株式会社製；CAS: 887938-70-7) (74.9 mg、0.1 mmol)、N-ベンジリデンアラニン tert-ブチルエステル (5.60 g、24 mmol)、およびトルエン 40 mL を添加し、氷冷下にて 80% 水酸化セシウム水溶液 (22.5 g、120 mmol) を添加し、氷冷下にて 13 時間攪拌した。次いで、これに水 40 mL および酢酸エチル 40 mL を添加して分液し、有機層を濃縮し、残渣として (S)-N-ベンジリデン- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニン tert-ブチルエステルを得た。

[0131] 次いで、これにテトラヒドロフラン 40 mL、および 2 N の塩酸水溶液 30 mL を添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧し、テトラヒドロフランを留去したのち、MTBE 50 mL を添加した。有機層を分離し、水層を MTBE 20 mL で 2 回洗浄し、水層に 8 N の水酸化ナトリウム水溶液 10 mL および MTBE 50 mL をそれぞれ添加した。水層を分離し、有機層を水 50 mL で洗浄し、有機層を減圧濃縮して、(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニン tert-ブチルエステルの粗体 7.28 g を得た。この粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニン tert-ブチルエステル (5.84 g、収率 69%) を得た。

[0132] 得られた化合物の NMR スペクトルは以下のとおりであった。

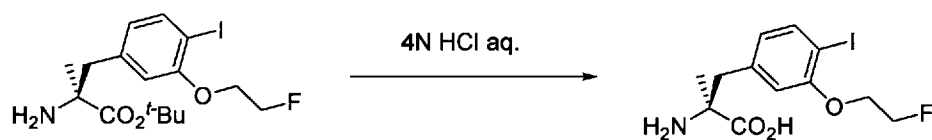
[0133]

[表2]

(S)- α -メチル-〔3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード〕フェニルアラニンtert-ブチルエステルのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (CDCl ₃) δ 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.75 (1H, s, Ar-H), 6.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 4.79 (2H, ddd, $J = 4.0$ Hz, 4.4 Hz, 47.2 Hz, CH ₂), 4.24 (2H, ddd, $J = 3.2$ Hz, 4.0 Hz, 27.2 Hz, CH ₂), 3.16 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, ArCH ₂), 2.73 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, ArCH ₂), 1.46 (9H, s, C(CH ₃) ₃), 1.35 (3H, s, CH ₃).

[0134] (実施例3 : (S)- α -メチル-〔3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード〕フェニルアラニンの合成)

[0135] [化21]



[0136] 実施例2で得られた(S)- α -メチル-〔3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード〕フェニルアラニンtert-ブチルエステル(5.50g、13mmol)に、4Nの塩酸水溶液20mLを添加し、80℃で10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1Nの水酸化ナトリウム水溶液をpHが6~7になるまで添加した。析出した結晶をろ取し、水5.5mLで3回洗浄した。得られた白色結晶を40℃で温風乾燥し、目的の(S)- α -メチル-〔3-(2-フルオロエトキシ)-4-ヨード〕フェニルアラニン(2.54g、収率53%)を得た。

[0137] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

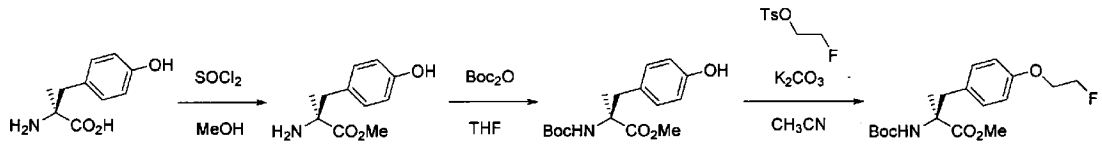
[0138]

[表3]

(S)- α -メチル- $\{3-(2\text{-フルオロエトキシ})-4\text{-ヨード}\}$ フェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.77 (1H, s, Ar-H), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 4.76 (2H, m, CH_2), 4.24 (2H, d, $J = 30.0$ Hz, CH_2), 3.23 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2), 2.98 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, ArCH_2), 1.53 (3H, s, CH_3).

[0139] (参考例3 : (S)- α -メチル- $\{4-(2\text{-フルオロエトキシ})\}$ フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成)

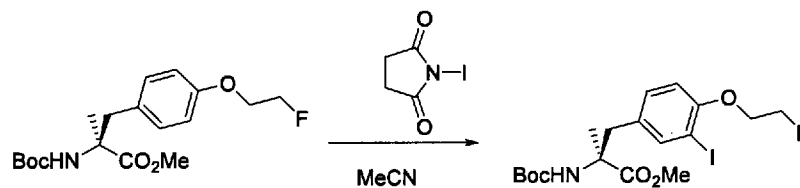
[0140] [化22]



[0141] (S)- α -メチル-チロシンを、塩化チオニルでメチルエステル化し、トリエチルアミンの存在下にてテトラヒドロフラン中、二炭酸ジ *tert*-ブチルと反応させて、(S)-*N*-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル-チロシンメチルエステルを得た。これを、炭酸カリウムの存在下にて、1-フルオロ-2-トシロキシエタンと反応させることにより、(S)-*N*-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル- $\{4-(2\text{-フルオロエチル})\}$ フェニルアラニンメチルエステルを得た。

[0142] (実施例4 : (S)- α -メチル- $\{4-(2\text{-フルオロエトキシ})\}$ フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成)

[0143] [化23]



[0144] 参考例3で得られた (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンメチルエステル (124 mg, 0.35 mmol) に、アセトニトリル 2 mL を添加して溶液を調製し、N-ヨードスクシンイミド (95 mg, 0.42 mmol) を添加して、室温で4日間攪拌し、その後 60°C にて8時間攪拌した。酢酸エチル 20 mL および飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 10 mL を添加し、水層を分離し、有機層を減圧濃縮して、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンメチルエステル (135 mg、収率 80%) を得た。

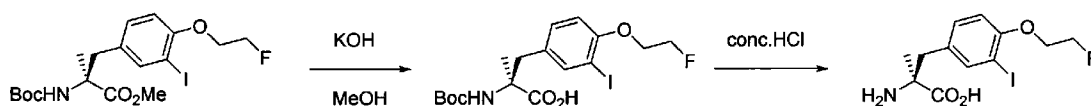
[0145] 得られた化合物の NMR スペクトルは以下のとおりであった。

[0146] [表4]

(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンメチルエステルの NMR スペクトル
400 MHz ^1H NMR (CDCl ₃) δ 7.51 (1H, s, Ar-H), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 4.78 (2H, m, CH ₂), 4.21 (2H, m, CH ₂), 3.77 (3H, s, CO ₂ CH ₃), 3.23 (2H, m, ArCH ₂), 1.55 (3H, s, CH ₃), 1.49 (9H, s, C(CH ₃) ₃).

[0147] (実施例5 : (S)- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニンの合成)

[0148] [化24]



[0149] 実施例4で得られた (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンメチルエステル (72 mg, 0.15 mmol) に、メタノール 1 mL および 1 N 水酸化カリウム水溶液 1.5 mL を添加し、室温で8日間攪拌した。TLCで原料の消失を確認したのち、減圧下メタノールを留去し、1 N の塩酸水溶液 3

mL および MTBE 5 mL をそれぞれ添加し、分液した。有機層を濃縮し、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンを得た。これにメタノール 1 mL および濃塩酸 1.2 mL をそれぞれ添加し、80°C で 16 時間攪拌した。反応液に水 5 mL およびアセトニトリル 3 mL を添加して希釈し、その後 HPLC にて分取精製を行い、目的の (S)- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニン (6.0 mg、収率 9%) で得た。

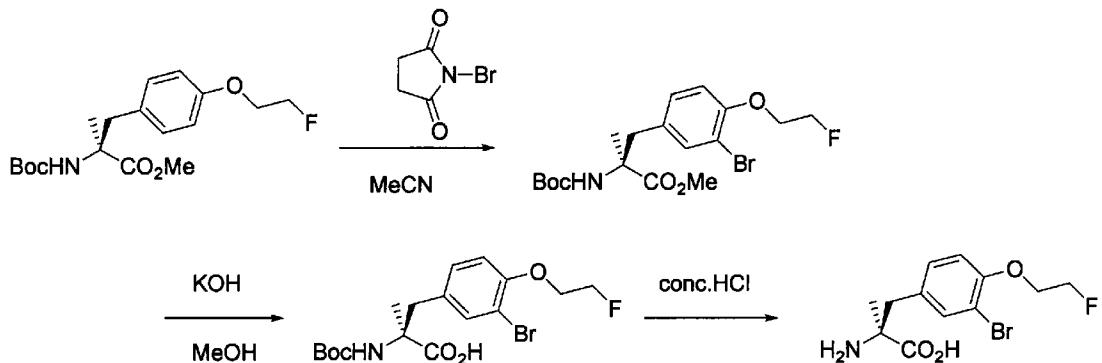
[0150] 得られた化合物の NMR スペクトルは以下のとおりであった。

[0151] [表5]

(S)- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニンの NMR スペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.66 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.18 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz, Ar-H), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 4.84 (1H, m, CH_2), 4.64 (1H, m, CH_2), 4.34 (1H, m, CH_2), 4.26 (1H, m, CH_2), 3.20 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, ArCH_2), 2.95 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, ArCH_2), 1.53 (3H, s, CH_3).

[0152] (実施例 6 : (S)- α -メチル- {3-ブロモ-4-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニンの合成)

[0153] [化25]



[0154] 実施例4に準じて (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- $\{3\text{-ブロモ}-4\text{-}(2\text{-フルオロエチル})\}$ フェニルアラニンメチルエステルを合成し、これを実施例5に準じて合成を行い、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- $\{3\text{-ヨード}-4\text{-}(2\text{-フルオロエチル})\}$ フェニルアラニンを経由して、(S)- α -メチル- $\{3\text{-ブロモ}-4\text{-}(2\text{-フルオロエトキシ})\}$ フェニルアラニン (18.6 mg) を得た。

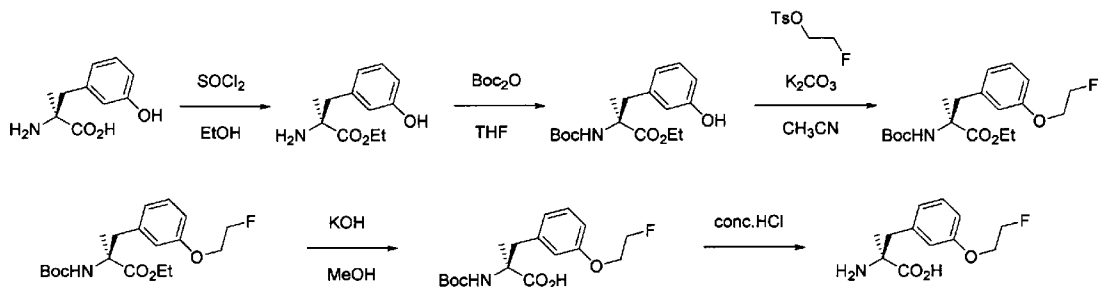
[0155] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0156] [表6]

(S)- α -メチル- $\{3\text{-ブロモ}-4\text{-}(2\text{-フルオロエトキシ})\}$ フェニルアラニンのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.44 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.16 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 4.84 (1H, m, CH_2), 4.73 (1H, m, CH_2), 4.35 (1H, m, CH_2), 4.27 (1H, m, CH_2), 3.22 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, ArCH_2), 2.98 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, ArCH_2), 1.54 (3H, s, CH_3).

[0157] (実施例7: (S)- α -メチル- $\{3\text{-}(2\text{-フルオロエトキシ})\}$ フェニルアラニンの合成)

[0158] [化26]



[0159] 参考例3に準じて、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- $\{3\text{-}(2\text{-フルオロエトキシ})\}$ フェニルアラニンエチルエステルを合

成し、これを実施例5に準じて (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニンを経由して合成し、HPLC分取精製の代わりに結晶化による精製を行って、(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニン (45 mg) を得た。

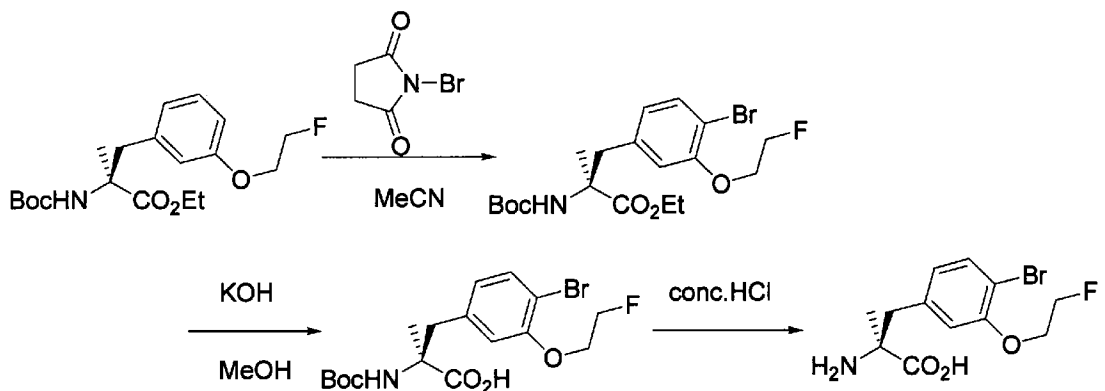
[0160] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0161] [表7]

(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.29 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.94 (1H, m, Ar-H), 6.83 (2H, m, Ar-H), 4.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 4.84 (1H, m, CH_2), 4.70 (1H, m, CH_2), 4.29 (1H, m, CH_2), 4.21 (1H, m, CH_2), 3.28 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 3.00 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 1.55 (3H, s, CH_3).

[0162] (実施例8 : (S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ブロモ} フェニルアラニンの合成)

[0163] [化27]



[0164] 実施例6に準じて (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)} フェニルアラニンエチルエステルを、N-ブロモスクシンイミドで臭素化して、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ブロモ} フェ

ニルアラニンエチルエステルを合成し、引き続きエステル加水分解反応に供し、かつ酸性条件での脱保護反応を経て、結晶化による精製を行うことにより、(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ブロモ} フェニルアラニン (81 mg) を得た。

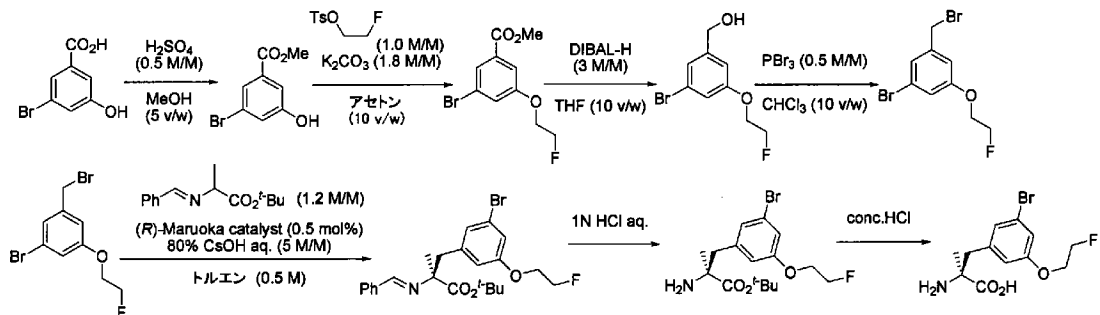
[0165] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0166] [表8]

(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ブロモ} フェニルアラニンのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 6.91 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, Ar-H), 6.85 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 3.0 Hz, Ar-H), 4.79 (1H, m, Ar-H), 4.66 (1H, m, CH_2), 4.26 (1H, m, CH_2), 4.19 (1H, m, CH_2), 2.34 (2H, q, $J = 14.5$ Hz, ArCH_2), 1.58 (3H, s, CH_3).

[0167] (実施例9: (S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエトキシ)-4-ブロモ} フェニルアラニンの合成)

[0168] [化28]



[0169] 参考例2に準じて3-(2-フルオロエトキシ)-5-ブロモベンジルプロミドを合成し、これを実施例2に準じて、Maruoka catalyst (登録商標) を用いた反応に供することにより、(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエチル)-5-ブロモ} フェニルアラニンtert-ブチルエステルを得、さらに実施例3の4Nの塩酸水溶液の代わりに濃塩酸を用いて脱tert-ブチルエステルを行い、HPLC分取による精製を経て、(S)- α -メチル- {3-(2-フルオロエチル)-5-ブロモ} フェ

ニルアラニン（43 mg）を得た。

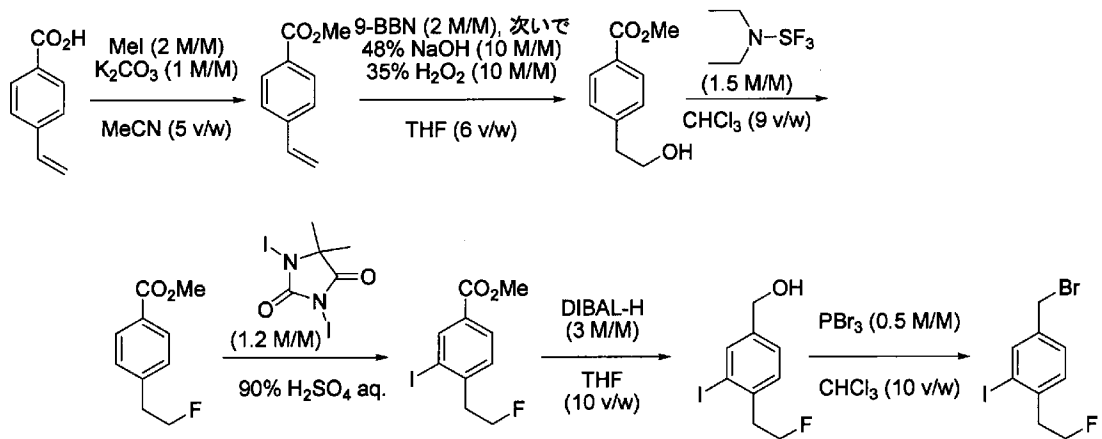
[0170] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0171] [表9]

(S)- α -メチル-〔3-(2-フルオロエトキシ)-5-ブロモ〕フェニルアラニンのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.12 (1H, s, Ar-H), 6.99 (1H, s, Ar-H), 6.74 (1H, s, Ar-H), 4.80 (1H, m, Ar-H), 4.64 (1H, m, CH_2), 4.23 (1H, m, CH_2), 4.15 (1H, m, CH_2), 3.22 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 2.98 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 1.54 (3H, s, CH_3).

[0172] (参考例4 : 3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)ベンジルブロミドの合成)

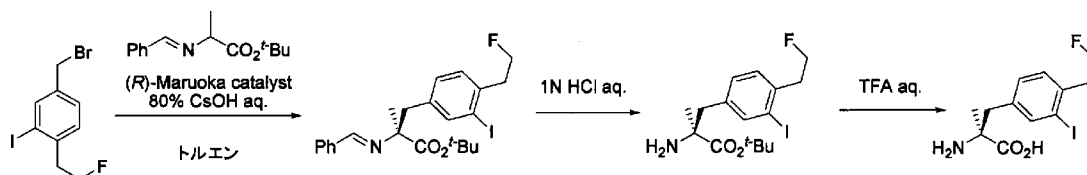
[0173] [化29]



[0174] 4-ビニル安息香酸を、塩基性条件下にてヨウ化メチルによるメチルエステル化を行い、ヒドロホウ素化かつ水酸化反応により、ビニル基をヒドロキシエチル基へと変換した。次いで、三フッ化N, N-ジエチルアミノ硫黄を用いて水酸基をフッ素化し、テトラヒドロフラン溶媒中で水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてエステルを還元し、生じたベンジルアルコールを、クロロホルム中で三臭化リンと反応させることによりブロモ化し、3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)ベンジルブロミドを得た。

[0175] (実施例10: (S)- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンの合成)

[0176] [化30]



[0177] 参考例4で得られた3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)ベンジルプロミド(0.17g、0.5mmol)に、(R)-Maruoka catalyst(登録商標;長瀬産業株式会社製;(CAS:887938-70-7))(2.2mg、3 μ mol)、N-ベンジリデンアラニンtert-ブチルエステル(0.18g、0.75mmol)、およびトルエン2mLを添加し、氷冷下にて80%水酸化セシウム水溶液(1.1g、6mmol)を添加し、氷冷下にて20時間攪拌した。これに水10mLおよび酢酸エチル10mLをそれぞれ添加して分液し、有機層を濃縮し、残渣として(S)-N-ベンジリデン- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンtert-ブチルエステルを粗体(0.45g)として得た。これにテトラヒドロフラン10mLおよび1Nの塩酸水溶液5mLを添加し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧し、テトラヒドロフランを留去し、水10mLおよびMTBE10mLをそれぞれ添加した。有機層を分離し、水層をMTBE10mLで2回洗浄し、水層に8Nの水酸化ナトリウム水溶液1mLおよびMTBE20mLをそれぞれ添加した。水層を分離し、有機層を水10mLで洗浄し、有機層を減圧濃縮して、(S)- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンtert-ブチルエステルの粗体(0.16g)を得た。

[0178] これを実施例3に準じ、4Nの塩酸水溶液の代わりに95%トリフルオロ酢酸水溶液を用いて合成を行い、結晶化精製の代わりにHPLC分取精製を行って、(S)- α -メチル- {3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)}

} フェニルアラニン (90 mg) を得た。

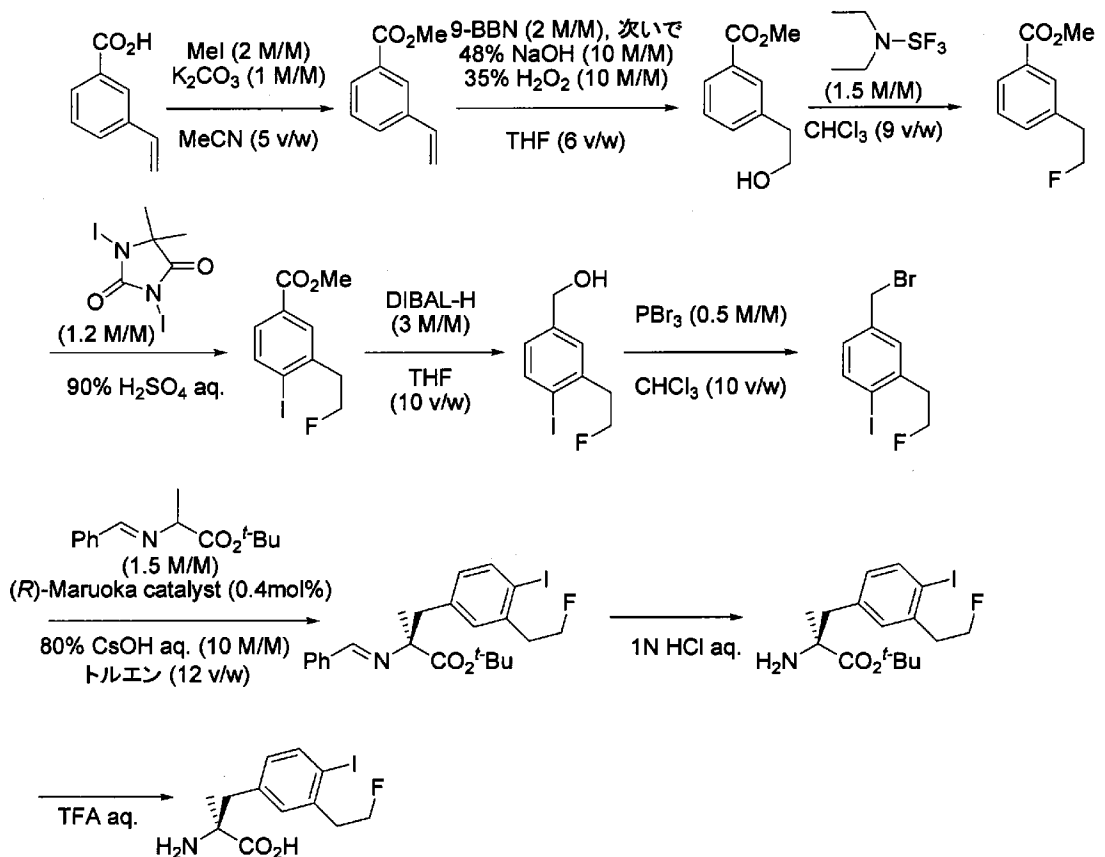
[0179] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0180] [表10]

(S)- α -メチル-〔3-ヨード-4-(2-フルオロエチル)〕フェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.66 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 4.63 (1H, m, CH_2), 4.52 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2), 3.15 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2), 3.07 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2), 3.01 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2), 2.93 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2), 1.50 (3H, s, CH_3).

[0181] (実施例 11 : (S)- α -メチル-〔4-ヨード-3-(2-フルオロエチル)〕フェニルアラニンの合成)

[0182] [化31]



[0183] 参考例4に準じて得られた4-ヨード-3-(2-フルオロエチル)ベンジルブロミド(0.17g、0.5mmol)を用い、実施例10と同様にしてMaruoka catalyst(登録商標)を用いた反応に供し、かつ脱保護反応を行い、HPLC分取精製することにより、(S)- α -メチル-{4-ヨード-3-(2-フルオロエチル)}フェニルアラニン(21mg)を得た。

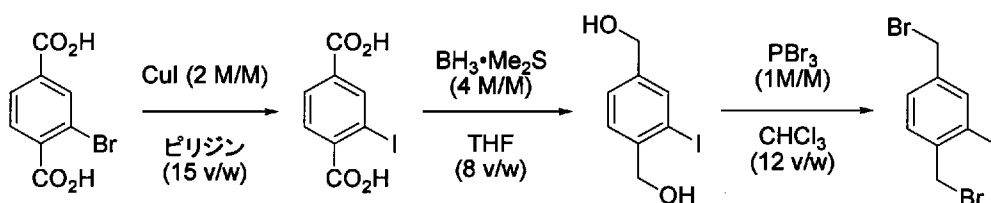
[0184] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0185] [表11]

(S)- α -メチル-[4-ヨード-3-(2-フルオロエチル)]フェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 4.66 (1H, m, CH_2), 4.55 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, CH_2), 3.21 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2), 3.10 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 3.04 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, CH_2), 2.98 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 1.53 (3H, s, CH_3).

[0186] (参考例5: 3-ヨード-1, 4-ビスブロモメチルベンゼンの合成)

[0187] [化32]



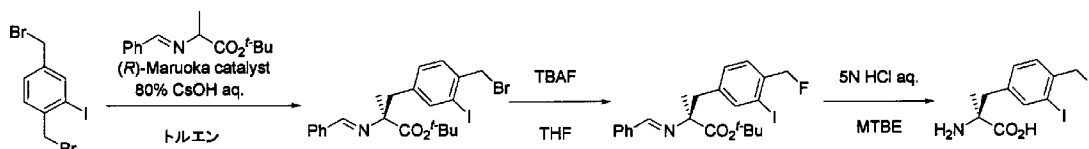
[0188] 3-ブロモテレフタル酸を、ピリジン溶媒中でヨウ化銅と反応させることにより、臭素をヨウ素に置換して、3-ヨードテレフタル酸を得た。この3-ヨードテレフタル酸を、テトラヒドロフラン溶媒中、0℃でボランジメチルスルフィド錯体を用いた還元を行って、3-ヨード-1, 4-ビスヒドロキシメチルベンゼンを得た。

[0189] さらに、この3-ヨード-1, 4-ビスヒドロキシメチルベンゼンをクロ

ロホルム中で三臭化リンによる臭素化を行って、3-ヨード-1,4-ビス
ブromoメチルベンゼンを合成した。

[0190] (実施例12: (S)- α -メチル-(3-ヨード-4-フルオロメチル)
フェニルアラニンの合成)

[0191] [化33]



[0192] 参考例5で得られた3-ヨード-1,4-ビスヒドロキシメチルベンゼン
(0.51g、1.3mmol)に、(R)-Maruoka catalyst (登録商標;長瀬産業株式会社製;CAS:887938-70-7)
(4.5mg、6 μ mol)、N-ベンジリデンアラニンtert-ブチルエステル(0.28g、1.2mmol)、およびトルエン6mLを
添加し、氷冷下にて80%水酸化セシウム水溶液(1.8g、9.6mmol)を添加し、0℃で30時間攪拌した。水10mLおよび酢酸エチル10
mLをそれぞれ添加して分液し、有機層を濃縮し、0.72gの残渣を得た。この残渣を、テトラヒドロフラン10mLに溶解し、テトラブチルアンモ
ニウムフルオリドの1Mテトラヒドロフラン溶液10mLを添加し、加熱還
流下にて38時間攪拌した。室温まで冷却し、減圧下にてテトラヒドロフラ
ンを留去し、水20mLおよびMTBE20mLをそれぞれ添加して分液し
た。有機層を水20mLで3回洗浄し、有機層を濃縮し、(S)-N-ベン
ジリデン- α -メチル-(3-ヨード-4-フルオロメチル)フェニルアラ
ニンtert-ブチルエステルの粗体(0.45g)を得た。この残渣に、
MTBE3mLおよび5Nの塩酸水溶液3mLをそれぞれ添加し、室温で2
4時間攪拌した。分液し、水層をMTBE3mLで2回洗浄し、水層を60
℃に加熱し、60℃で5時間攪拌した。次いで、室温まで冷却し、反応液を
MTBE5mLで2回洗浄した。水層に水5mL、アセトニトリル3mLを

添加して希釈し、HPLCにて分取精製を行うことにより、目的の(S)- α -メチル-(3-ヨード-4-フルオロメチル)フェニルアラニン(8.8 mg)を得た。

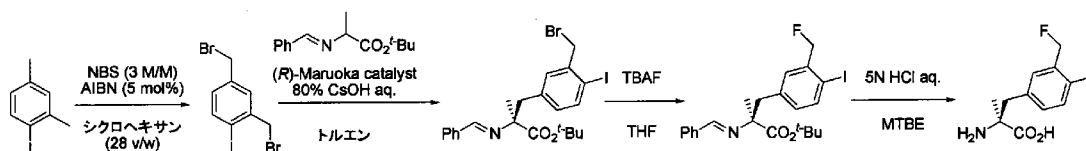
[0193] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0194] [表12]

(S)- α -メチル-(3-ヨード-4-フルオロメチル)フェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.72 (1H, s, Ar-H), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 5.35 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, CH_2F), 3.22 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, Ar CH_2), 3.00 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, Ar CH_2), 1.52 (3H, s, CH_3).

[0195] (実施例13: (S)- α -メチル-(4-ヨード-3-フルオロメチル)フェニルアラニンの合成)

[0196] [化34]



[0197] 4-ヨード-1,3-ジメチルベンゼンを、シクロヘキサン溶媒中でN-ブロモスクシンイミドによるラジカル臭素化を行い、4-ヨード-1,3-ビスブロモメチルベンゼンを得た。この4-ヨード-1,3-ビスブロモメチルベンゼン(0.51 g、1.3 mmol)を、実施例12と同様にしてMaruoka catalyst(登録商標)により反応に供し、ベンジル位のフッ素化反応および脱保護反応を行い、HPLCによる分取精製により、目的の(S)- α -メチル-(4-ヨード-3-フルオロメチル)フェニルアラニン(9.2 mg)を得た。

[0198] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

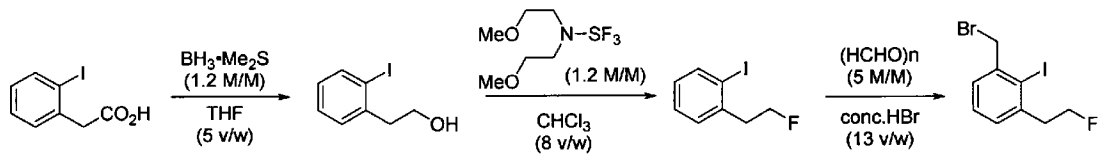
[0199]

[表13]

(S)- α -メチル-(4-ヨード-3-フルオロメチル)フェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.25 (1H, s, Ar-H), 6.92 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 5.37 (2H, d, $J = 4.708$ Hz, CH_2F), 3.26 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2), 3.04 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 1.54 (3H, s, CH_3).

[0200] (参考例6 : 2-ヨード-3-(2-フルオロエチル)ベンジルブロミドの合成)

[0201] [化35]

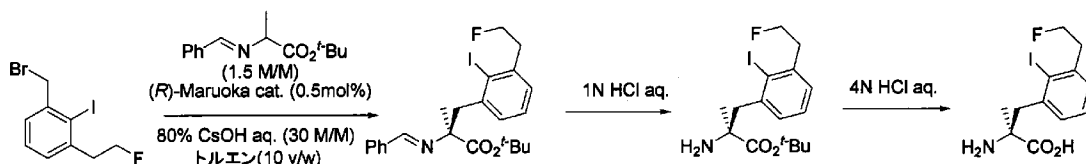


[0202] 2-ヨードフェニル酢酸を、テトラヒドロフラン溶媒中、ボランジメチルスルフィド錯体を用いて還元し、2-(2-ヨードフェニル)エタノールを得た。これを、クロロホルム溶媒中にてビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリドと反応させてフッ素化し、2-(2-フルオロエチル)ヨードベンゼンを得た。この2-(2-フルオロエチル)ヨードベンゼンを、4.7%臭素水素酸中でパラホルムアルデヒドと反応させることによりブロモメチル化を行い、2-ブロモ-3-(2-フルオロエチル)ベンジルブロミドを得た。

[0203] (実施例14 : (S)- α -メチル-{2-ヨード-3-(2-フルオロエチル)}フェニルアラニンの合成)

[0204]

[化36]



[0205] 参考例6で得られた2-ヨード-3-(2-フルオロエチル)ベンジルプロミド(0.17g、0.5mmol)を、実施例10と同様にしてMaruoka catalyst(登録商標)による反応に供し、得られた(S)-N-ベンジリデン- α -メチル-{2-ヨード-3-(2-フルオロエチル)}フェニルアラニンtert-ブチルエステルを、室温で1Nの塩酸水溶液で処理し、ベンジリデン部位を脱保護反応し、次いで、4Nの塩酸水溶液中で60℃まで加熱することにより脱tert-ブチル反応を行い、得られた反応液をHPLCで分取精製することにより、(S)- α -メチル-{2-ヨード-3-(2-フルオロエチル)}フェニルアラニン(28.9mg)を得た。

[0206] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

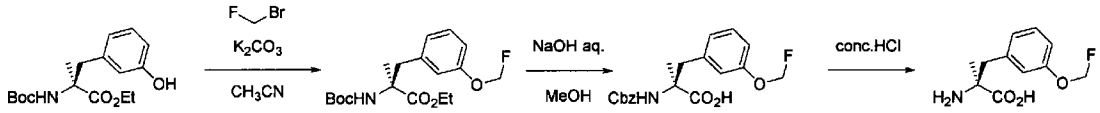
[0207] [表14]

(S)- α -メチル-{2-ヨード-3-(2-フルオロエチル)}フェニルアラニンのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.21-27 (2H, m, Ar-H), 7.12 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, Ar-H), 4.67 (1H, m, CH_2), 4.57 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, CH_2), 3.58 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, ArCH), 3.43 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, Ar CH_2), 3.22 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 3.16 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, CH_2), 1.56 (3H, s, CH_3)

[0208] (実施例15: (S)- α -メチル-3-フルオロメトキシフェニルアラニンの合成)

[0209]

[化37]



[0210] 実施例7に準じて、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-3-ヒドロキシフェニルアラニンエチルエステル (48 mg、0.15 mmol) を、ブロモフルオロメタンでフルオロメチル化して、(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル-(3-フルオロメトキシ)フェニルアラニンエチルエステルを得た。次いで、これを水酸化ナトリウム水溶液により加水分解し、酸性条件での脱保護反応を行い、その後HPLCで分取精製することにより、(S)- α -メチル-3-フルオロメトキシフェニルアラニン (0.9 mg) を得た。

[0211] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

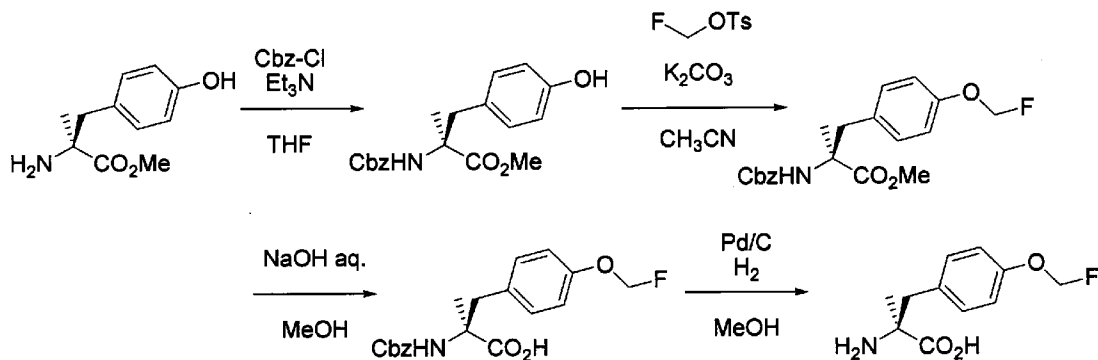
[0212] [表15]

(S)- α -メチル-3-フルオロメトキシフェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.28 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 6.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.81 (2H, m, Ar-H), 5.68 (2H, d, $J = 5.4$ Hz, OCH_2F), 3.26 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, ArCH_2), 2.95 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, ArCH_2), 1.53 (3H, s, CH_3).

[0213] (実施例16 : (S)- α -メチル-4-フルオロメトキシフェニルアラニンの合成)

[0214]

[化38]



[0215] 参考例3に準じて、(S)- α -メチルチロシンメチルエステルを、ベンジルオキシカルボニル基で保護し、フルオロメチルトシルを用いてフェノール部位のフルオロメチル化を行って、(S)-N-ベンジルオキシカルボニル- α -メチル-4-フルオロメトキシフェニルアラニンメチルエステルを得た。これを、実施例5に準じてエステル加水分解し、その後ベンジルオキシカルボニル基の水素添加による脱保護反応を行い、HPLCで分取精製することにより、(S)- α -メチル-4-フルオロメトキシフェニルアラニン(8.5 mg)を得た。

[0216] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

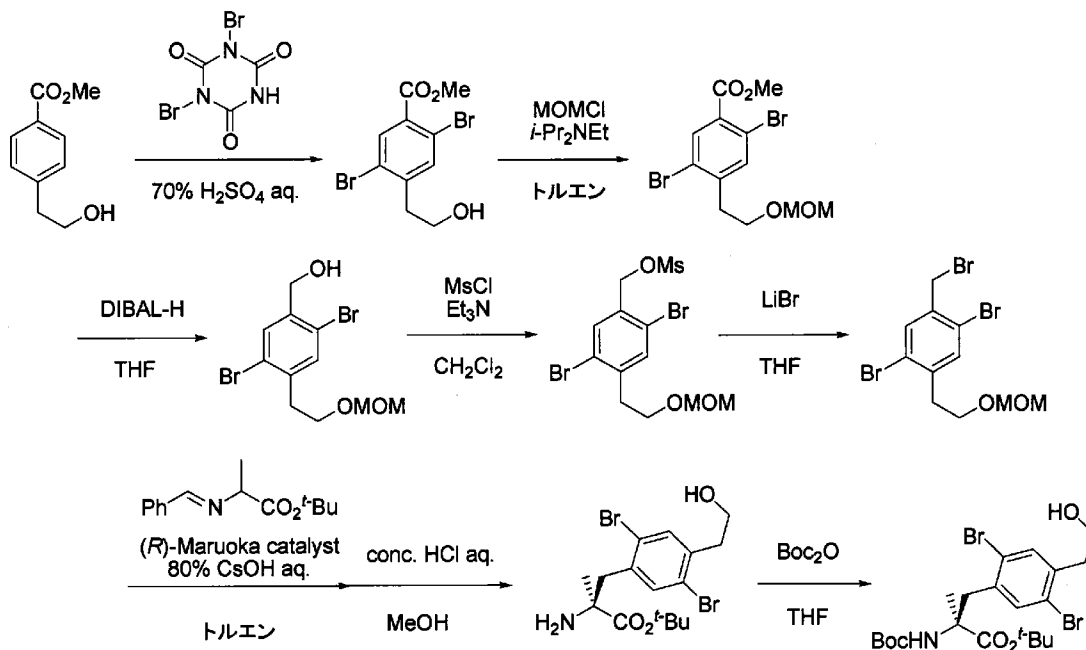
[0217] [表16]

(S)- α -メチル-4-フルオロメトキシフェニルアラニンの NMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.23 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 5.83 (2H, d, $J = 54.8$ Hz, OCH $_2$ F), 3.00 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, ArCH $_2$), 2.77 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, ArCH $_2$), 1.12 (3H, s, CH $_3$).

[0218] (参考例7: (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)} フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成)

[0219]

[化39]



[0220] 参考例4に準じて、4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸メチルを、70%硫酸水溶液中で、1,3-ジブromo-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオンと作用させることによりジブromo化を行い、2,5-ジブromo-4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸メチルを得た。これを、トルエン溶媒中で、ジイソプロピルエチルアミンの存在下にてクロロメチルメチルエーテルと反応させることによりメトキシメチル基で保護した。

[0221] その後、これをテトラヒドロフラン溶媒中で水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元して、2,5-ジブromo-4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンジルアルコールを得、これをジクロロメタン溶媒中でトリエチルアミンの存在下にて塩化メタンスルホン酸と反応させてメシル化を行い、溶媒をテトラヒドロフランに置換して、臭化リチウムと反応させることにより、2,5-ジブromo-4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンジルブロミドを得た。

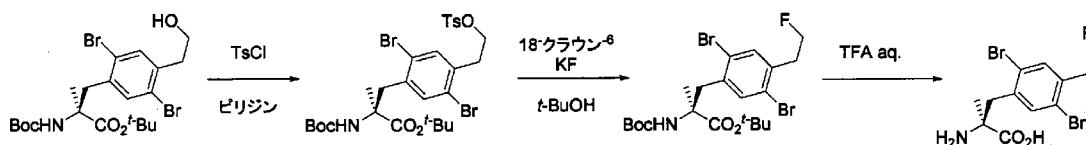
[0222] この2,5-ジブromo-4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンジルブロミドを、(R)-Maruoka catalyst (登録商標; 長瀬産業株式会社製; (CAS: 887938-70-7))を用いたN-ベンジ

リデンアラニン *tert*-ブチルエステルの相間移動触媒条件下での不斉アルキル化反応を行い、反応終了後に溶媒をメタノールに置換し、さらに濃塩酸を添加することにより、ベンジリデン部位とメトキシメチル基とを脱保護して、(S)- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)} フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルを得た。

[0223] これを、テトラヒドロフラン溶媒中、二炭酸ジ *tert*-ブチルと反応させることにより、(S)-N-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)} フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルを得た。

[0224] (実施例 17 : (S)- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンの合成)

[0225] [化40]



[0226] 参考例 7 で得られた (S)-N-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)} フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル (0.53 g、1.0 mmol) に、ピリジン 5 mL および塩化パラトルエンスルホン酸 (2.11 g、1.1 mmol) をそれぞれ添加し、0°C で 12 時間攪拌した。水 20 mL および酢酸エチル 20 mL をそれぞれ添加して分液し、有機層を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S)-N-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-トシルオキシエチル)} フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル (0.30 g、0.43 mmol) を収率 43% で得た。

[0227] この (S)-N-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル- {2, 5-ジブロモ-4-(2-トシルオキシエチル)} フェニルアラニン *tert*

ーブチルエステル (50 mg、67 μmol) を、*t*-ブタノール溶媒中、18-クラウン-6-エーテルを相間移動触媒として用い、フッ化カリウムと反応させることにより、(S)-*N*-*tert*-ブトキシカルボニル- α -メチル- {2, 5-ジブromo-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルを得、次いで、95%トリフルオロ酢酸水溶液を用いて室温で2時間攪拌して脱保護し、反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に水7 mLおよびアセトニトリル3 mLを添加して希釈し、HPLCにて分取精製を行い、目的の(S)- α -メチル- {2, 5-ジブromo-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニン (2.3 mg、収率16%)を得た。

[0228] 得られた化合物のNMRスペクトルは以下のとおりであった。

[0229] [表17]

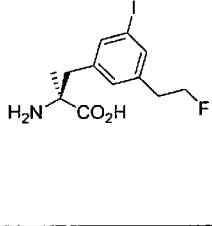
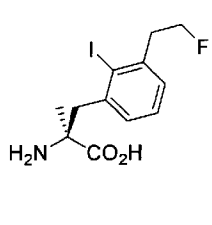
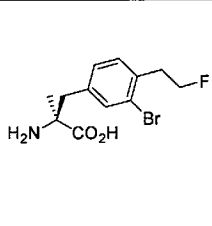
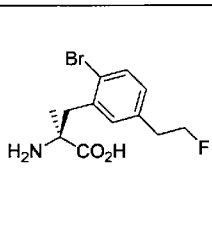
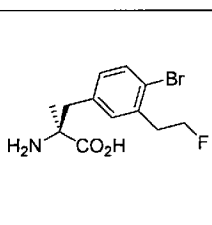
(S)- α -メチル- {2, 5-ジブromo-4-(2-フルオロエチル)} フェニルアラニンのNMRスペクトル
400 MHz ^1H NMR (D_2O) δ 7.58 (1H, s, Ar-H), 7.50 (1H, s, Ar-H), 4.65 (1H, m, CH_2), 4.24 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 3.37 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, Ar CH_2), 3.28 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, Ar CH_2), 3.09 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2), 3.03 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 1.56 (3H, s, C H_3).

[0230] (実施例18)

参考例1~7および実施例1~17に準じ、以下に示す化合物1~21をそれぞれ合成した。得られた化合物とNMRスペクトルを以下に示す。

[0231]

[表18]

化合物の 番号	構造式	NMRスペクトル (400 MHz ¹ H NMR)
1		(D ₂ O) δ 7.60 (1H, s, Ar-H), 7.41 (1H, s, Ar-H), 7.05 (1H, s, Ar-H), 4.64 (1H, m, CH ₂), 4.53 (1H, m, CH ₂), 3.16 (1H, d, J = 14.2 Hz, ArCH ₂), 2.96 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 2.92 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 2.81 (1H, t, J = 5.9 Hz, CH ₂), 1.51 (3H, s, CH ₃).
2		(D ₂ O) δ 7.21-27 (2H, m, Ar-H), 7.12 (1H, d, J = 6.9 Hz, Ar-H), 4.67 (1H, m, CH ₂), 4.57 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 3.58 (1H, d, J = 14.6 Hz, ArCH), 3.43 (1H, d, J = 14.6 Hz, ArCH ₂), 3.22 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.16 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 1.56 (3H, s, CH ₃).
3		(D ₂ O) δ 7.43 (1H, s, Ar-H), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.11 (1H, d, J = 7.7 Hz, Ar-H), 4.66 (1H, m, CH ₂), 4.58 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.24 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 3.12 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 3.06 (1H, t, J = 6.2 Hz, CH ₂), 3.01 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 1.54 (3H, s, CH ₃).
4		(D ₂ O) δ 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.16 (1H, s, Ar-H), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 4.65 (1H, m, CH ₂), 4.54 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.40 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 3.32 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 2.92 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 2.85 (1H, t, J = 5.9 Hz, CH ₂), 1.56 (3H, s, CH ₃).
5		(D ₂ O) δ 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.14 (1H, s, Ar-H), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz, Ar-H), 4.66 (1H, m, CH ₂), 4.56 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.23 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 3.12 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.05 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.00 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 1.53 (3H, s, CH ₃).

[0232]

[表19]

化合物の 番号	構造式	NMRスペクトル (400 MHz ¹ H NMR)
6		(D ₂ O) δ 7.61 (1H, s, Ar-H), 7.44 (1H, s, Ar-H), 7.05 (1H, s, Ar-H), 4.65 (1H, m, CH ₂), 4.54 (1H, m, CH ₂), 3.20 (1H, d, J = 14.2 Hz, ArCH ₂), 3.01 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 2.94 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 2.82 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 1.52 (3H, s, CH ₃).
7		(D ₂ O) δ 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.64 (1H, m, CH ₂), 4.53 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 3.25 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 2.99 (1H, d, J = 14.5 Hz, CH ₂), 2.94 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 2.87 (1H, d, J = 6.0 Hz, ArCH ₂), 1.52 (3H, s, CH ₃).
8		(D ₂ O) δ 7.18-7.28 (2H, m, Ar-H), 7.03-7.07 (2H, m, Ar-H), 4.64 (1H, m, CH ₂), 4.54 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.25 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 3.00 (1H, d, J = 14.4 Hz, CH ₂), 2.94 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH ₂), 2.87 (1H, d, J = 6.0 Hz, ArCH ₂), 1.53 (3H, s, CH ₃).
9		(D ₂ O) δ 7.92 (1H, s, Ar-H), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.25 (1H, d, J = 7.9 Hz, Ar-H), 5.27 (2H, d, J = 47.24 Hz, CH ₂ F), 3.41 (1H, d, J = 14.5 Hz, ArCH ₂), 3.35 (1H, d, J = 14.5 Hz, ArCH ₂), 1.55 (3H, s, CH ₃).
10		(D ₂ O) δ 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.25 (1H, s, Ar-H), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 5.37 (2H, d, J = 47.08 Hz, CH ₂ F), 3.26 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 3.04 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 1.54 (3H, s, CH ₃).

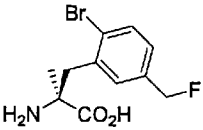
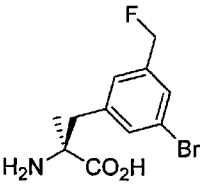
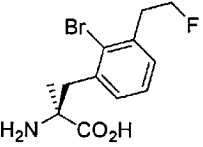
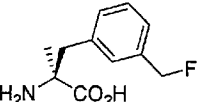
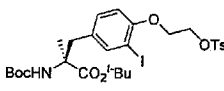
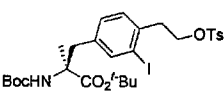
[0233]

[表20]

化合物の 番号	構造式	NMRスペクトル (400 MHz ¹ H NMR)
1 1		(D ₂ O) δ 7.92 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, s, Ar-H), 7.04 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz, Ar-H), 5.30 (2H, d, <i>J</i> = 47.2 Hz, CH ₂ F), 3.44 (1H, d, <i>J</i> = 14.5 Hz, ArCH ₂), 3.38 (1H, d, <i>J</i> = 14.8 Hz, ArCH ₂), 1.57 (3H, s, CH ₃).
1 2		(D ₂ O) δ 7.73 (1H, s, Ar-H), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 5.27 (2H, d, <i>J</i> = 47.2 Hz, CH ₂ F), 3.22 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz, ArCH ₂), 3.01 (1H, d, <i>J</i> = 14.3 Hz, ArCH ₂), 1.52 (3H, s, CH ₃).
1 3		(D ₂ O) δ 7.45 (1H, s, Ar-H), 7.40 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz, Ar-H), 5.41 (2H, d, <i>J</i> = 46.9 Hz, CH ₂ F), 3.25 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz, ArCH ₂), 3.03 (1H, d, <i>J</i> = 14.4 Hz, ArCH ₂), 1.52 (3H, s, CH ₃).
1 4		(D ₂ O) δ 7.64 (1H, s, Ar-H), 7.29 (2H, m, Ar-H), 5.30 (2H, d, <i>J</i> = 47.2 Hz, CH ₂ F), 3.42 (1H, d, <i>J</i> = 14.6 Hz, ArCH ₂), 3.33 (1H, d, <i>J</i> = 14.8 Hz, ArCH ₂), 1.55 (3H, s, CH ₃).
1 5		(D ₂ O) δ 7.55 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz, Ar-H), 7.26 (1H, s, Ar-H), 7.07 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 5.41 (2H, d, <i>J</i> = 47.0 Hz, CH ₂ F), 3.25 (1H, d, <i>J</i> = 14.4 Hz, ArCH ₂), 3.03 (1H, d, <i>J</i> = 14.4 Hz, ArCH ₂), 1.52 (3H, s, CH ₃).

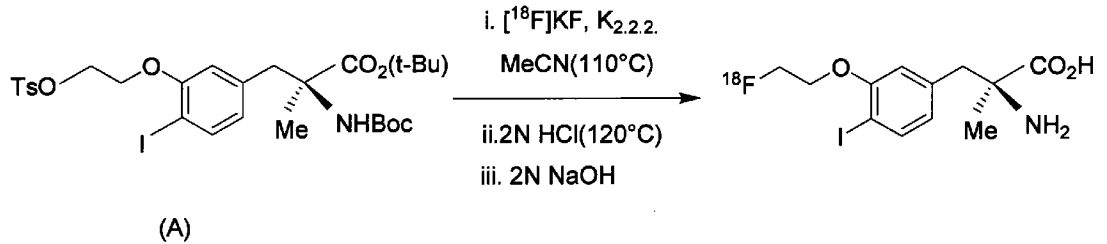
[0234]

[表21]

化合物の 番号	構造式	NMRスペクトル (400 MHz ¹ H NMR)
16		(D ₂ O) δ 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.31 (1H, s, Ar-H), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar-H), 5.31 (2H, d, J = 47.2 Hz, CH ₂ F), 3.45 (1H, d, J = 14.7 Hz, ArCH ₂), 3.36 (1H, d, J = 14.3 Hz, ArCH ₂), 1.57 (3H, s, CH ₃).
17		(D ₂ O) δ 7.53 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, s, Ar-H), 7.17 (1H, s, Ar-H), 5.30 (2H, d, J = 47.2 Hz, CH ₂ F), 3.26 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 3.05 (1H, d, J = 14.2 Hz, ArCH ₂), 1.53 (3H, s, CH ₃).
18		(D ₂ O) δ 7.22-27 (2H, m, Ar-H), 7.17 (1H, d, J = 6.9 Hz, Ar-H), 4.66 (1H, m, CH ₂), 4.58 (1H, t, J = 6.5 Hz, CH ₂), 3.53 (1H, d, J = 14.8 Hz, ArCH), 3.37 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 3.19 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 3.12 (1H, t, J = 6.1 Hz, CH ₂), 1.56 (3H, s, CH ₃).
19		(D ₂ O) δ 7.31-7.37 (2H, m, Ar-H), 7.17-7.25 (2H, m, Ar-H), 5.35 (2H, d, J = 47.5 Hz, CH ₂ F), 3.32 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 3.08 (1H, d, J = 14.4 Hz, ArCH ₂), 1.56 (3H, s, CH ₃).
20		(CDCl ₃) δ 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, s, Ar-H), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.02 (2H, d, J = 8.3 Hz, Ar-H), 6.63 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 5.26 (1H, s, N-H), 4.39 (2H, d, J = 4.8 Hz, CH ₂ O), 4.18-4.14 (2H, m, CH ₂ O), 3.35 (1H, d, J = 13.7 Hz, ArCH ₂), 3.04 (1H, d, J = 13.7 Hz, ArCH ₂), 2.44 (3H, s, ArCH ₃), 1.54 (3H, s, CH ₃), 1.48 (18H, s, t-BuO).
21		(CDCl ₃) δ 7.70 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.53 (1H, s, Ar-H), 7.30-7.26 (2H, m, Ar-H), 7.07-7.02 (2H, m, Ar-H), 5.25 (1H, s, N-H), 4.18 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH ₂ O), 3.38 (1H, m, ArCH ₂), 3.08-3.02 (3H, m, ArCH ₂), 2.44 (3H, s, ArCH ₃), 1.54 (3H, s, CH ₃), 1.48 (18H, s, t-BuO).

[0235] (実施例19：放射性化合物の合成(1))

[0236] [化41]



[0237] 以下の合成を自動合成装置を通じて行った。

[0238] サイクロトロン (CYPRIS HW-12S; 住友重機工業株式会社製) にて、 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ から、 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ を合成した後、陰イオン交換樹脂 (Sep Pak Light Accell plus QMA anion exchange cartridge; Waters 社製) を用いて、 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を除去した。

[0239] カートリッジから溶出してきた $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ を含む溶液を反応容器に受け、アセトニトリル ($700\ \mu\text{L}$) と、 0.21M の炭酸カリウム水溶液 ($200\ \mu\text{L}$) との混合液にクリプトフィックス 2.2.2 (Merck Millipore Japan 社製) (22mg) を溶解した溶液を、上記と同様にしてカートリッジを通じて反応容器に添加し、約 9.0GBq の $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ 溶液を調製した。得られた溶液を 100°C で 5 分間減圧濃縮し、その後、アセトニトリル ($1000\ \mu\text{L}$) を添加して 100°C にて 6 分間共沸脱水を行った。

[0240] その後、冷却した反応容器に、アセトニトリル ($500\ \mu\text{L}$) に溶解させた、実施例 1 で得られた (S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- $\{3-(2\text{-トシルオキシエトキシ})-4\text{-ヨード}\}$ フェニルアラニン tert-ブチルエステル (A) (12mg) を添加し、 110°C で 10 分間加熱した。その後、 2N の塩酸水溶液 ($500\ \mu\text{L}$) を添加し、 120°C で 10 分間加熱した。次いで、 2N の水酸化ナトリウム水溶液 ($1000\ \mu\text{L}$) を添加し、室温で 1 分間放置した。得られた内容物をセミ分取カラ

△ (Cosmosil 5C18-AR-11, 20mm i. d. × 250mm, 検出器: UV、 γ 線) に注入し、アイソクラティック条件で溶出させた。目的物を含む分画から150°Cで有機溶媒を減圧濃縮し、(S)-3-[^{18}F]フルオロエトキシ-4-ヨードフェニルアラニン (0.013mg) (以下、「[^{18}F]化合物7」という) を得た。

[0241] 得られた [^{18}F] 化合物7について、放射化学的純度および化学的純度をHPLCにて確認しところ、それぞれ99.0%以上であった。この [^{18}F] 化合物7 (0.013mg) を食塩水2mLに溶解し、以下のPET実験に供した。

[0242] (実施例20: 放射性化合物の合成(2))

実施例1で得られた(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-(2-トシルオキシエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステル(A)の代わりに実施例18で得られた(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {4-(2-トシルオキシエトキシ)-3-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステル(A) (12mg) を用いたこと以外は、実施例19と同様にして、(S)-4-[^{18}F]フルオロエトキシ-3-ヨードフェニルアラニン (0.016mg) (以下、「[^{18}F]化合物3」という) を得た。

[0243] 得られた [^{18}F] 化合物3について、放射化学的純度および化学的純度をHPLCにて確認しところ、それぞれ99.0%以上であった。この [^{18}F] 化合物3 (0.016mg) を食塩水2mLに溶解し、以下のPET実験に供した。

[0244] (実施例21: 放射性化合物の合成(3))

実施例1で得られた(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-(2-トシルオキシエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステル(A)の代わりに実施例18で得られた(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {4-(2-トシルオキシエチル)-3-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステル(

A) (12 mg) を用いたこと以外は、実施例 19 と同様にして、(S) - 4 - [18F] フルオロエチル - 3 - ヨードフェニルアラニン (0.011 mg) (以下、「[18F] 化合物 1」という) を得た。

[0245] 得られた [18F] 化合物 1 について、放射化学的純度および化学的純度を HPLC にて確認したところ、99.9% および 76.2% であった。この [18F] 化合物 1 (0.011 mg) を食塩水 2 mL に溶解し、以下の PET 実験に供した。

[0246] (比較例 1 : 放射性化合物の合成 (4))

[11C] ヨウ化メチルを既知の方法 (J. Nucl. Med.、1987、28、1037) に従って調製した。

[0247] 無水トルエンに原料となる N - ベンジリデン (4 - メトキシメトキシ) フェニルアラニン tert - ブチルエステル (10.43 mg、76% トルエン溶液) と (S) - 丸岡触媒 (8.1 mg : 長瀬産業株式会社製) を加え、氷冷下にて 80% の水酸化セシウム (1.6 g) を滴下した。1 時間攪拌した後、用時調製した [11C] ヨウ化メチルを反応溶液にバブリングした。0°C で 10 分間攪拌した後、水 (1.0 mL) でクエンチした。下層を分液後、上層に 5 N の塩酸水溶液 (0.5 mL) を加え、窒素をバブリングしながら 100°C で 5 分間加熱した。反応液を冷却後、水層を分液し、水 (0.4 mL) を加え、再抽出した。得られた溶液をセミ分取 HPLC (コスモシル HILIC (ナカライテスク株式会社製)、20 mm i. d. × 250 mm) で分取した (分取条件 : アセトニトリル : 100 mM 酢酸アンモニウム (85 : 15 (容量比))、UV 検出器 (230 nm)、RI 検出器 (γ 線))。得られたフラクションを減圧下 150 ~ 200°C で濃縮し、(S) - α - [11C] メチルチロシン (0.010 mg) (以下、「[11C] α - Me - Tyr」という) を得た。

[0248] 得られた [11C] α - Me - Tyr について、放射化学的純度および化学的純度を HPLC にて確認したところ、99.9% および 81.3% であった。この [11C] α - Me - Tyr (0.010 mg) を食塩水 2 mL に溶解し

、以下のPET実験に供した。

[0249] (比較例2：放射性化合物の合成(5))

実施例1で得られた(S)-N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチル- {3-(2-トシルオキシエトキシ)-4-ヨード} フェニルアラニンtert-ブチルエステル(A)の代わりに公知の方法によって合成した(S)-N-トリフェニルメチル-4-(2-トシルオキシエトキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(A)(12mg)を用いたこと以外は、実施例19と同様にして、 $[^{18}\text{F}]$ -フルオロエトキシフェニルアラニン(0.005mg)(以下、「 $[^{18}\text{F}]$ FET」という)を得た。

[0250] 得られた $[^{18}\text{F}]$ FETについて、放射化学的純度および化学的純度をHPLCにて確認しところ、99.3%および99.0%以上であった。この $[^{18}\text{F}]$ FET(0.005mg)を食塩水2mLに溶解し、以下のPET実験に供した。

[0251] (比較例3：放射性化合物の合成(6))

比較例1で用いられたN-ベンジリデン(4-メトキシメトキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの代わりにN-ベンジリデンフェニルアラニンtert-ブチルエステル(10mg)を用いたこと以外は、比較例1と同様にして、(S)- α - $[^{11}\text{C}]$ フェニルアラニン(0.031mg)(以下、「 $[^{11}\text{C}]$ α -Me-Phe」という)を得た。

[0252] 得られた $[^{11}\text{C}]$ α -Me-Pheについて、放射化学的純度および化学的純度をHPLCにて確認しところ、それぞれ99.9%であった。この $[^{11}\text{C}]$ FET(0.031mg)を食塩水2mLに溶解し、以下のPET実験に供した。

[0253] (比較例4：放射性化合物の合成(7))

水酸化ナトリウムとエタノールとの(1:1)溶液1mLに、L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩(15mg)を室温にて混合した。この混合物の0.4mLを、Sep-Pack Plus C18カートリッジ(Waters社製)に注入した。C18カートリッジに用時調製した $[^{11}\text{C}]$ ヨ

ウ化メチルを200 mL/分で4分間通し、捕集した。捕集後、直ちに中和用の0.5%酢酸溶液3 mLでC18カートリッジから反応生成物を洗浄し、ロータリーエバポレーターのフラスコに集め、過剰の酢酸を溶媒とともに150°Cで減圧濃縮することにより、L-メチル-[¹¹C]-メチオニン（以下、「[¹¹C]METという」）を得た。

[0254] 得られた[¹¹C]METについて、放射化学的純度をHPLCにて確認したところ、99.5%以上であった。この[¹¹C]METを食塩水6 mLに溶解し、以下のPET実験に供した。

[0255] (実施例22：放射性化合物を用いたPET実験)

8週齢の雌のマウス(BALB/c nu/nu; 日本クレア株式会社)の右前肢付け根に、LNZ308(ヒト神経膠芽腫細胞株(杏林大学より提供))を移植($5 \times 10^6 / 100 \mu\text{L}$ (s. c.))し、16週齢になった後、実験72時間前に左前肢付け根に、テルペンチン油($50 \mu\text{L}$ (i. m.))で炎症処置を施した。

[0256] 上記マウスについて、実施例19で得られた化合物([¹⁸F]化合物7)、実施例20で得られた化合物([¹⁸F]化合物3)、実施例21で得られた化合物([¹⁸F]化合物1)、比較例1で得られた化合物([¹¹C]α-Me-Tyr)、比較例2で得られた化合物([¹⁸F]FET)、比較例3で得られた化合物([¹¹C]α-Me-Phe)、および比較例4で得られた化合物([¹¹C]MET)のそれぞれを、投与量7.4 MBq/100 μLを基準にして、尾静脈に留置した針を介することにより投与した。次いで、動物用麻酔器NS-5000A(アコマ医科工業株式会社製)を用いて、1.5%イソフルラン麻酔を行い、そして小動物用体温保持装置(バイオリサーチセンター株式会社製)を用いて37.5°Cの体温保持を行い、小動物用PET装置microPET Focus 220(シーメンス社製)によるPET診断を行った。スキャン時間は90分間であった。

[0257] 得られた結果を、腫瘍トレーサーの比較について図1に示し、そして膀胱トレーサーの比較について図2に示す。なお、図1および2において、各グ

ラフの縦軸 (SUV mean) は、各臓器へのPETトレーサーの集積程度を示し、数値が高いほど当該臓器に対して集積の程度が大きいことを表す。

[0258] 図1および図2に示すように、特に、実施例19で得られた化合物 ($[^{18}\text{F}]$ 化合物7) は、投与された後、一部は膀胱へ排泄されるために経時的に膀胱のSUV meanの値が増加し(図2)、腫瘍では投与後より漸増して3000秒を超えたあたりから、プラトーに達している。これは実施例19で得られた化合物 ($[^{18}\text{F}]$ 化合物7) が、良好なPETトレーサーとして腫瘍に集積し、排泄されることなく滞留していることを示す。また、実施例20で得られた化合物 ($[^{18}\text{F}]$ 化合物3) は、腫瘍に対し投与後に増加が認められるものの(図1)、漸減傾向が認められるため腫瘍のSUV meanの値が低くなっていた。これに対し、膀胱(図2)との比較では差が認められ、腫瘍の診断のためのPETトレーサーに使用され得ることがわかる。

[0259] なお、上記診断結果を用い、実施例19~21の化合物および比較例1~4の化合物のそれぞれを用いた同一個体の正常な組織(筋肉)のSUV値に対する腫瘍部分のSUV値の比を、「腫瘍/筋肉」値として、投与後5分から90分間のデータを加算して作成した画像から腫瘍および正常筋肉での最大取り込み値(SUV max)を定量することにより算出した。得られた結果を表22に示す。

[0260] [表22]

	化合物	「腫瘍/筋肉」値*1
実施例19	$[^{18}\text{F}]$ 化合物7	3.33±0.21
実施例20	$[^{18}\text{F}]$ 化合物3	2.68±0.68
実施例21	$[^{18}\text{F}]$ 化合物1	2.19±0.01
比較例1	$[^{11}\text{C}]$ α -Me-Tyr	2.83±0.62
比較例2	$[^{18}\text{F}]$ FET	1.38±0.25
比較例3	$[^{11}\text{C}]$ α -Me-Phe	1.60±0.32
比較例4	$[^{11}\text{C}]$ MET	2.11±0.40

*1 平均値±標準偏差 個体数(n)=4

[0261] 表22に示すように、本願発明の実施例で得られた化合物は、例えば、トレーサー化合物としても知られている比較例2の $[^{18}\text{F}]$ FETと比較して

、いずれも正常な筋肉組織よりも腫瘍への集積能に優れていたことがわかる。さらに実施例 19 で得られた [^{18}F] 化合物 7 は、腫瘍への集積能が特に優れており、PET 診断用トレーサーとして特に有用であることがわかる。

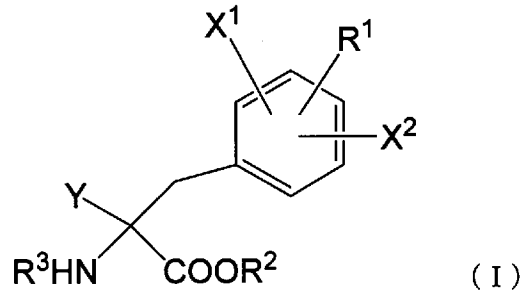
産業上の利用可能性

[0262] 本発明によれば、正常細胞への取り込みが抑制され、かつ腫瘍細胞に選択的に取り込まれ得る、アミノ酸およびその前駆体、ならびにそれらの製造方法を提供することができる。本発明の化合物は、任意の放射性同位体をその構造内に取り込むことができるため、比較的長い物理化学的半減期を有する化合物を提供することができる。これにより、例えば、PET 診断用トレーサーや、医薬中間体のビルディングブロックとして有用である。

請求の範囲

[請求項1] 以下の式 (I) で表される化合物：

[化1]



ここで、

R¹は、

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルキニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁~C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する

官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂~C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体であってもよいハロゲン原子および脱離能を有する官能基からなる群から選択される少なくとも1つの基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₃~C₅アルキニルオキシ基；

であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、

水素原子；

分岐または環を形成していてもよくかつハロゲン原子で置換されていてもよいC₁~C₈アルキル基；

C₁~C₅アルキル基、C₂~C₅アルケニル基、C₂~C₅アルキニル基、C₁~C₅アルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基；あるいは

保護基；

であり、

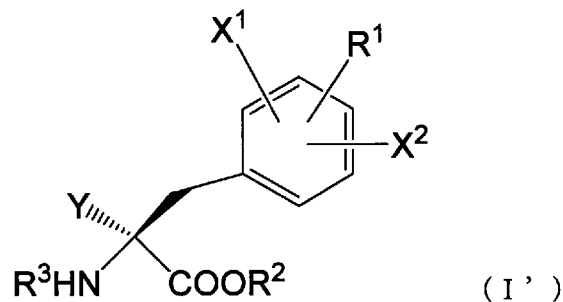
X¹およびX²はそれぞれ独立して、水素原子およびハロゲン原子からなる群から選択される基であり、そして

Yは、放射性同位体を含んでいてもよくかつ分岐または環を形成していてもよいC₁~C₃アルキル基である。

[請求項2]

前記式(1)で表される化合物が、以下の式(1')：

[化2]



で表される、請求項1に記載の化合物。

[請求項3]

R¹が、

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルキニル基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₃～C₅アルキニルオキシ基；

である、請求項1または2に記載の化合物。

[請求項4]

R¹が、

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキル基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニル基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルキニル基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキルオキシ基；

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₈アルコキシアルキルオキシ基；

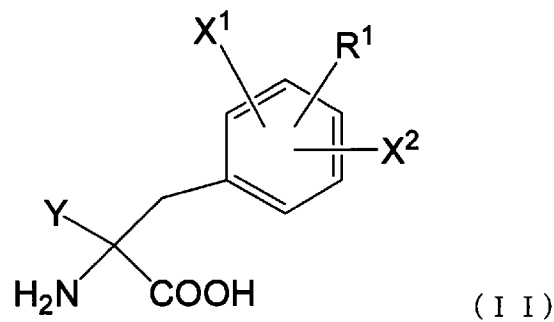
脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニルオキシ基；または

脱離能を有する官能基で置換された、分岐または環を有していてもよいC₃～C₅アルキニルオキシ基；

である、請求項1または2に記載の化合物。

[請求項5] 以下の式(11)で表される化合物：

[化3]



ここで、

R¹は、

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルキニル基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₁～C₅アルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₈アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐または環を有していてもよいC₂～C₅アルケニルオキシ基；または

放射性同位体であってもよいハロゲン原子で置換された、分岐ま

たは環を有していてもよい $C_3 \sim C_5$ アルキニルオキシ基；

であり、

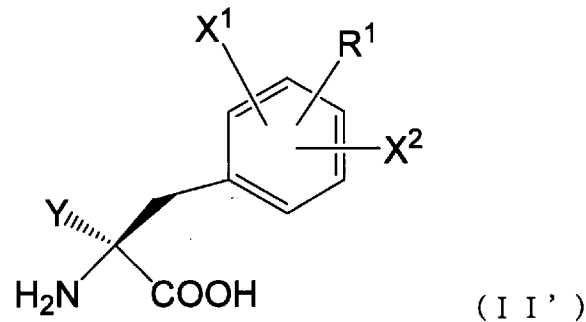
X^1 および X^2 はそれぞれ独立して、水素原子およびハロゲン原子からなる群から選択される基であり、そして

Y は、放射性同位体を含んでいてもよくかつ分岐または環を形成していてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基である。

[請求項6]

前記式(11)で表される化合物が、以下の式(11')：

[化4]



で表される、請求項5に記載の化合物。

[請求項7]

R^1 が、

放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基；

放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_5$ アルケニル基；

放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_5$ アルキニル基；

放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキルオキシ基；

放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_8$ アルコキシアルキルオキシ基；

放射性同位体 ^{18}F で置換された、分岐または環を有していてもよい $C_2 \sim C_5$ アルケニルオキシ基；または

放射性同位体¹⁸Fで置換された、分岐または環を有していてもよいC₃～C₅アルキニルオキシ基；

である、請求項5または6に記載の化合物。

[請求項8] Yが、放射性同位体¹¹Cを含有する、分岐または環を形成していてもよいC₁～C₃アルキル基である、請求項5または6に記載の化合物。

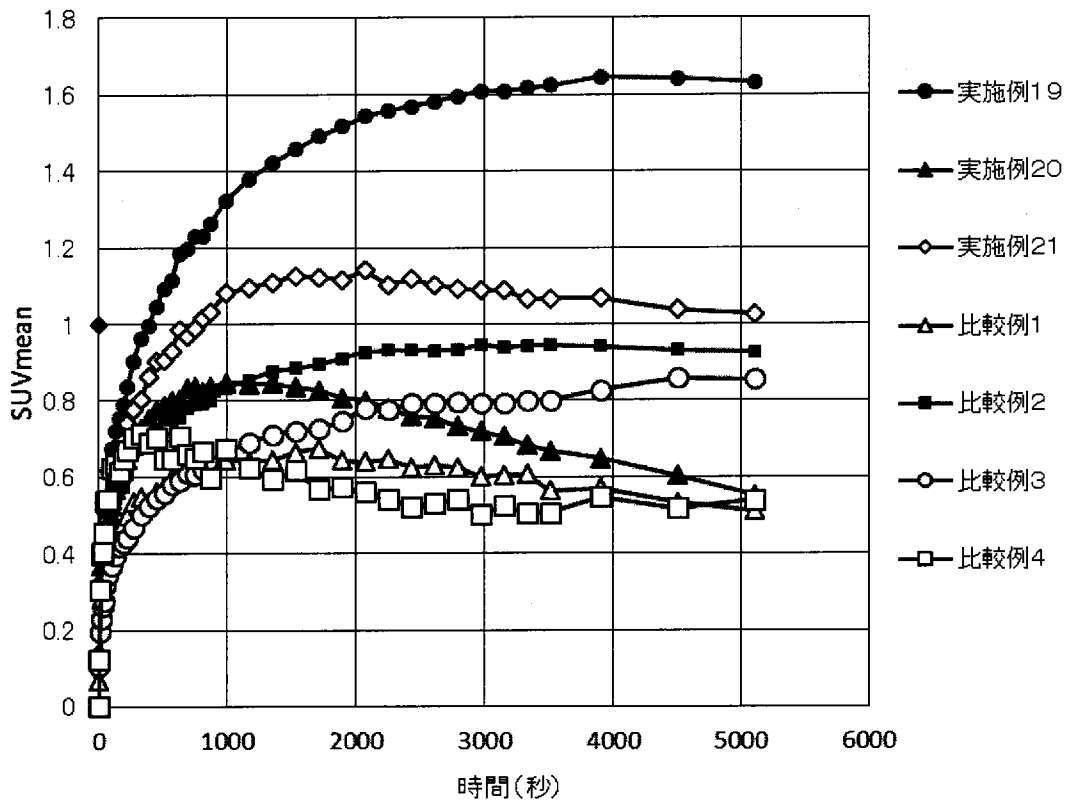
[請求項9] 請求項5に記載の式(11)で表される化合物の製造方法であって、

請求項1に記載の式(1)で表される化合物を加水分解する工程を包含する、方法。

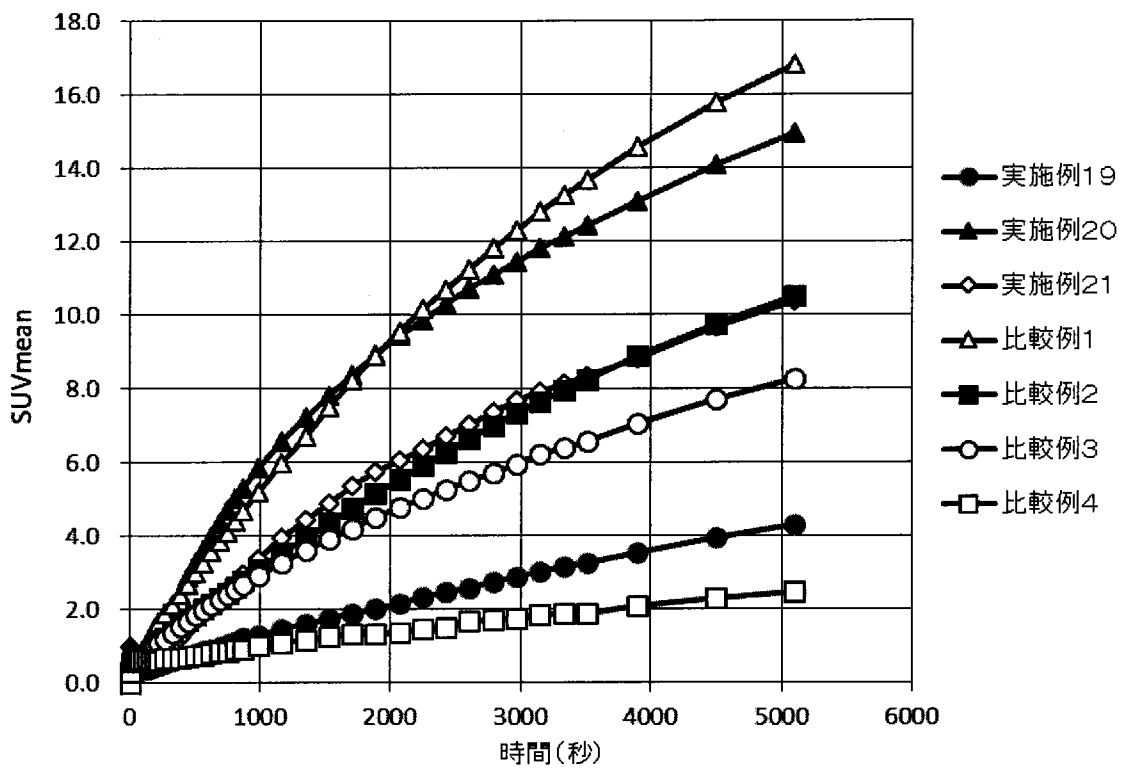
[請求項10] 前記加水分解工程が、酸性条件下で行われる、請求項9に記載の方法。

[請求項11] 請求項7に記載の化合物を含有する、PET診断用トレーサー。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/059862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C229/36(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)n, C07B59/00(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)
C07C229/36, A61K51/00, C07B57/00, C07B59/00

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	JP 2003-64046 A (Sumitomo Heavy Industries, Ltd.), 05 March 2003 (05.03.2003), examples; paragraph [0006] & US 2003/0124059 A1	1-7, 9-11/8
X/Y	WO 2013/001088 A1 (PIPRAMAL IMAGING SA), 03 January 2013 (03.01.2013), claims; pages 127 to 129; page 57, line 20 to page 58; page 1, lines 9 to 12 & JP 2014-523890 A & US 2014/0309424 A1 & EP 2540710 A1	1-7, 9-11/8

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 15 June 2015 (15.06.15)	Date of mailing of the international search report 30 June 2015 (30.06.15)
--	---

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/JP2015/059862

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	WANG L. et al, Synthesis and in vitro evaluation of ¹⁸ F labeled tyrosine derivatives as potential positron emission tomography (PET) imaging agents, BIOORG. MED. CHEM. LETT., 2010, 20, pp.3482-3485 (Scheme3., Table 1, p.3484, right column, 2nd paragraph)	1-7, 9-11/8
X/A	FR 2378746 A1 (SYNTHELABO), 25 August 1978 (25.08.1978), page 10 (Family: none)	1-2, 5-6/3-4, 7-11
X/A	JP 2001-500850 A (Warner-Lambert Co.), 23 January 2001 (23.01.2001), scheme 7; example 20 & US 6194437 B1 & WO 1998/007718 A1 & EP 920424 A1	1-2, 5-6/3-4, 7-11
X/A	JEW S. et al, Highly Enantioselective Synthesis of α -Alkyl-alanines via the Catalytic Phase-Transfer Alkylation of 2-Naphthyl Aldimine tert-Butyl Ester by Using O(9)-Allyl-N(1)-2',3',4'-trifluorobenzylhydro-cinchonidinium Bromide, J. ORG. CHEM., 2003, 68, pp.4514-4516 (compound 3f; TABLE3.)	1-2/3-11
X/A	JP 2009-534381 A (Board of Regents of the University of Texas System), 24 September 2009 (24.09.2009), examples 2 to 3, 7 & US 2007/0248537 A1 & WO 2007/120153 A1 & EP 2013221 A1	1-2/3-11
Y/A	RAJAGOPAL S. et al, Synthesis of ¹⁴ C-labeled α -methyl tyrosine, APPL. RADIAT. ISOT., 1992, vol.43 no.8, pp.979-987, (II.2 Synthesis)	8/1-7, 9-11
A	JP 2006-516547 A (Mallinckrodt, Inc.), 06 July 2006 (06.07.2006), claims & US 2006/0127306 A1 & WO 2004/110500 A1 & EP 1539250 A1	1-11
A	US 2011/0150767 A1 (WEMPE M. F. (AURORA, CO), ENDOU H.), 23 June 2011 (23.06.2011), claims (Family: none)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/059862

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-505392 A (Forschungszentrum Jülich GmbH), 24 February 2011 (24.02.2011), claims & US 2010/0261913 A1 & WO 2009/071049 A2 & EP 2220049 A2	1-11
A	US 4925651 A (KERNFORSCHUNGSANLAGE JUELICH GMBH), 15 May 1990 (15.05.1990), claims & DE 3800302 A1	1-11

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07C229/36(2006.01)i, A61K51/00(2006.01)i, C07B57/00(2006.01)n, C07B59/00(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. C07C229/36, A61K51/00, C07B57/00, C07B59/00		
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)		
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/ Y	JP 2003-64046 A（住友重機械工業株式会社）2003.03.05, 実施例、段落[0006] & US 2003/0124059 A1	1-7, 9-11/ 8
X/ Y	WO 2013/001088 A1（PIPRAMAL IMAGING SA）2013.01.03, 特許請求の範囲、pp.127-129, pp.57(20行目)-58 p.1(9-12行目) & JP 2014-523890 A & US 2014/0309424 A1 & EP 2540710 A1	1-7, 9-11/ 8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input 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 15.06.2015	国際調査報告の発送日 30.06.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号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） 緒形 友美 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 5280

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/ Y	WANG L. et al, Synthesis and in vitro evaluation of 18F labeled tyrosine derivatives as potential positron emission tomography (PET) imaging agents, BIOORG. MED. CHEM. LETT., 2010, 20, pp.3482-3485 (Scheme3., Table 1, p.3484 右欄第2段落)	1-7, 9-11/ 8
X/ A	FR 2378746 A1 (SYNTHELABO) 1978.08.25, p.10 (ファミリーなし)	1-2, 5-6/ 3-4, 7-11
X/ A	JP 2001-500850 A (ワーナーランバート・コンパニー) 2001.01.23, スキーム7、実施例20 & US 6194437 B1 & WO 1998/007718 A1 & EP 920424 A1	1-2, 5-6/ 3-4, 7-11
X/ A	JEW S. et al, Highly Enantioselective Synthesis of α -Alkylalanines via the Catalytic Phase-Transfer Alkylation of 2-Naphthyl Aldimine tert-Butyl Ester by Using O(9)-Allyl-N(1)-2',3',4'-trifluorobenzylhydro-cinchonidinium Bromide, J. ORG. CHEM., 2003, 68, pp.4514-4516 (化合物3f ; TABLE3.)	1-2/ 3-11
X/ A	JP 2009-534381 A (ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム) 2009.09.24, 実施例2-3、7 & US 2007/0248537 A1 & WO 2007/120153 A1 & EP 2013221 A1	1-2/ 3-11
Y/ A	RAJAGOPAL S. et al, Synthesis of 14C-labeled α -methyl tyrosine, APPL. RADIAT. ISOT., 1992, vol.43 no.8, pp.979-987, (II.2 Synthesis)	8/ 1-7, 9-11
A	JP 2006-516547 A (マリンクロッド・インコーポレイテッド) 2006.07.06, 特許請求の範囲 & US 2006/0127306 A1 & WO 2004/110500 A1 & EP 1539250 A1	1-11
A	US 2011/0150767 A1 (WEMPE M. F. (AURORA, CO), ENDOU H.) 2011.06.23, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2011-505392 A (フォルシュングスツェントルム・ユーリッヒ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2011.02.24, 特許請求の範囲 & US 2010/0261913 A1 & WO 2009/071049 A2 & EP 2220049 A2	1-11
A	US 4925651 A (KERNFORSCHUNGSANLAGE JUELICH GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG) 1990.05.15, 特許請求の範囲 & DE 3800302 A1	1-11