

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和1年6月27日(2019.6.27)

【公表番号】特表2018-521956(P2018-521956A)
 【公表日】平成30年8月9日(2018.8.9)
 【年通号数】公開・登録公報2018-030
 【出願番号】特願2017-548194(P2017-548194)
 【国際特許分類】

C 0 7 F 7/12 (2006.01)
 A 6 1 K 51/04 (2006.01)
 A 6 1 K 51/08 (2006.01)
 A 6 1 K 51/10 (2006.01)
 C 0 7 B 59/00 (2006.01)

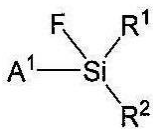
【F I】

C 0 7 F 7/12 L
 A 6 1 K 51/04 2 0 0
 A 6 1 K 51/08 2 0 0
 A 6 1 K 51/10 2 0 0
 C 0 7 F 7/12 V
 C 0 7 F 7/12 T
 C 0 7 B 59/00

【手続補正書】
 【提出日】令和1年5月22日(2019.5.22)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項1】

下記式1:

【化1】



式1

(式1中、

Fは、 ^{19}F 又は ^{18}F であり；

A^1 は、任意選択的に1～4個の R^a 基で置換される単環式または二環式のヘテロアリーール環であり；

R^a は、それぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 OR^c 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 CR^cR^d 、 COR^c 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 SR^c 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$ 、および $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}

アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルは、それぞれ任意選択的にF、Cl、Br、I、CN、NO₂、OR^c、OC(=O)R^c、OC(=O)OR^c、OC(=O)NR^cR^d、CR^cR^d、COR^c、C(=O)R^c、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^c、NR^cR^d、NR^cC(=O)R^d、NR^cC(=O)OR^d、NR^cC(=O)NR^dR^e、NR^cS(=O)₂R^d、NR^cS(=O)₂NR^dR^e、SR^c、S(=O)R^c、S(=O)₂R^c、およびS(=O)₂NR^dR^eから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基により置換され、または、独立したR^a基は、任意選択的に結合して追加の環を形成することが可能であり；

R^c、R^d、およびR^eは、それぞれ独立して、H、ならびに任意選択的に置換されるC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択され、R^c、R^d、またはR^eのいずれかは、任意選択的に結合して追加の環を形成することが可能であり；

R¹およびR²は、それぞれ独立してアルキル基であり、
但し、A¹がフラニルである場合、該フラニルは置換されている)の化合物。

【請求項2】

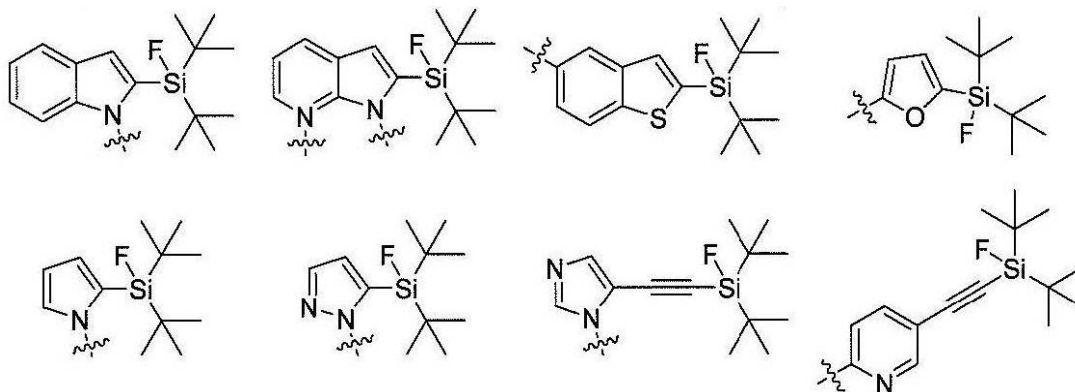
A¹は、任意選択的に置換されるインドリル、任意選択的に置換される7-アザインドリル、任意選択的に置換されるベンゾチオフエニル、任意選択的に置換されるフラニル、任意選択的に置換されるピロリル、任意選択的に置換されるピラゾリル、任意選択的に置換されるイミダゾリル、および任意選択的に置換されるピリジニルからなる群より選択される、及び/又は

R¹およびR²は、tert-ブチル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

以下の群：

【化2】

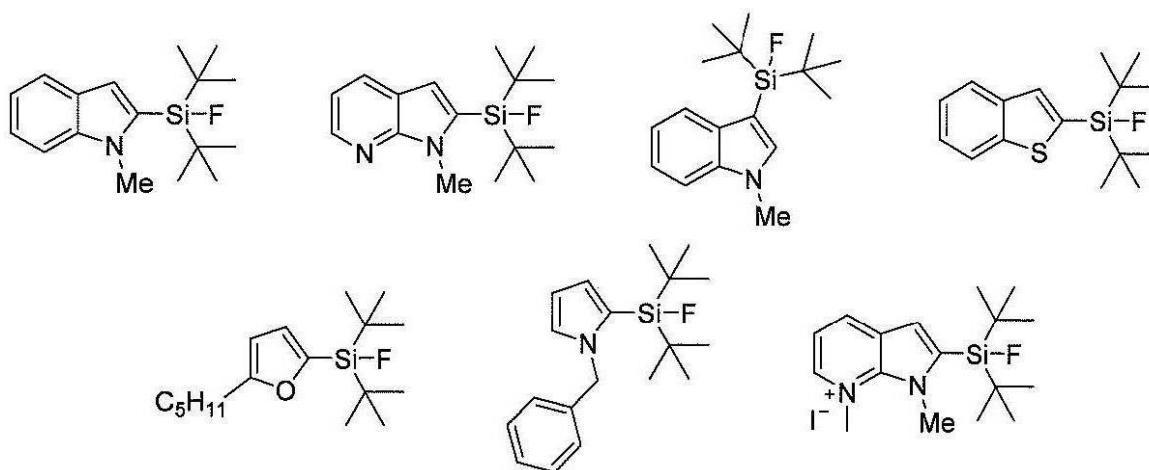


より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

以下の群：

【化3】

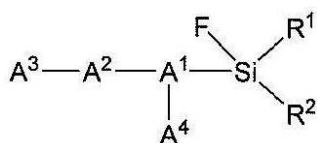


より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

下記式2：

【化4】



式2

(式2中、

Fは、 ^{19}F 又は ^{18}F であり；

A¹は、任意選択的に1～4個のR^a基で置換される単環式または二環式のヘテロアリアル環であり；

A²は、リンカーであり；

A³は、化学的結合または生体共役反応が可能な部分であり；

A⁴は、任意選択的に電荷を含有する極性補助物を含む部分であり；

R^aは、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OR^c、OC(=O)R^c、OC(=O)OR^c、OC(=O)NR^cR^d、CR^cR^d、COR^c、C(=O)R^c、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^c、NR^cR^d、NR^cC(=O)R^d、NR^cC(=O)R^d、NR^cC(=O)NR^dR^e、NR^cS(=O)₂R^d、NR^cS(=O)₂NR^dR^e、SR^c、S(=O)R^c、S(=O)₂R^c、およびS(=O)₂NR^cR^d、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルは、それぞれ任意選択的にF、Cl、Br、I、CN、NO₂、OR^c、OC(=O)R^c、OC(=O)OR^c、OC(=O)NR^cR^d、CR^cR^d、COR^c、C(=O)R^c、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^c、NR^cR^d、NR^cC(=O)R^d、NR^cC(=O)NR^dR^e、NR^cS(=O)₂R^d、NR^cS(=O)₂NR^dR^e、SR^c、S(=O)R^c、S(=O)₂R^c、およびS(=O)₂NR^cR^dから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基により置換され、または、独立したR^a基は、任意選択的に結合して追加の環を形成することが可能であり；

R^c、R^d、およびR^eは、それぞれ独立して、H、ならびに任意選択的に置換されるC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択され、R^c、R^d、またはR^eのいずれかは、任意選択的に結合して追加の環を形成することが

可能であり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立してアルキル基である)の化合物。

【請求項6】

A^1 は、任意選択的に置換されるインドリル、任意選択的に置換される7-アザインドリル、任意選択的に置換されるベンゾチオフェニル、任意選択的に置換されるフラニル、任意選択的に置換されるピロリル、任意選択的に置換されるピラゾリル、任意選択的に置換されるイミダゾリル、および任意選択的に置換されるピリジニルからなる群より選択される、及び/又は

R^1 および R^2 は、tert-ブチル基である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

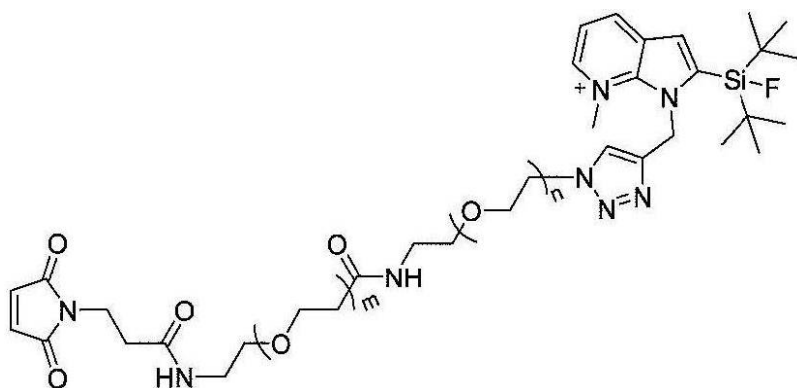
A^2 は、非置換アルキル、非置換ポリエチレングリコール(PEG)、および二置換トリアゾールのうち少なくとも1つを含む、又は

A^3 は、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)エステルおよびマレイミドからなる群より選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

式2の化合物は、下記式3：

【化5】



式3

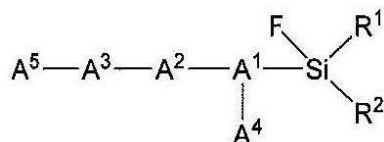
(式3中、

m および n は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、および6からなる群より選択される整数であり、好ましくは、 $m=2$ かつ $n=3$ である)の化合物である、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

下記式4：

【化6】



式4

(式4中、

Fは、 ^{19}F 又は ^{18}F であり；

A^1 は、任意選択的に1~4個の R^a 基で置換される単環式または二環式のヘテロアリアル環であり；

A^2 は、リンカーであり；

A^3 は、化学的結合または生体共役反応が可能な部分であり；

A^4 は、任意選択的に電荷を含有する極性補助物を含む部分であり；

A^5 は、疾患を標的にする分子または生体分子を含む部分であり；

R^a は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OR^c、OC(=O)R^c、OC(=O)OR^c、OC(=O)NR^cR^d、CR^cR^d、COR^c、C(=O)R^c、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^c、NR^cR^d、NR^cC(=O)R^d、NR^cC(=O)O

R^d 、 $NR^cC(=O)NR^dR^e$ 、 $NR^cS(=O)_2R^d$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^dR^e$ 、 SR^c 、 $S(=O)R^c$ 、 $S(=O)_2R^c$ 、および $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルは、それぞれ任意選択的にF、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 OR^c 、 $OC(=O)R^c$ 、 $OC(=O)OR^c$ 、 $OC(=O)NR^dR^e$ 、 CR^cR^d 、 COR^c 、 $C(=O)R^c$ 、 $C(=O)NR^dR^e$ 、 $C(=O)OR^c$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^d$ 、 $NR^cC(=O)NR^dR^e$ 、 $NR^cS(=O)_2R^d$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^dR^e$ 、 SR^c 、 $S(=O)R^c$ 、 $S(=O)_2R^c$ 、および $S(=O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基により置換され、または、独立した R^e 基は、任意選択的に結合して追加の環を形成することが可能であり；

R^c 、 R^d 、および R^e は、それぞれ独立して、H、ならびに任意選択的に置換される C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択され、 R^c 、 R^d 、または R^e のいずれかは、任意選択的に結合して追加の環を形成することが可能であり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立してアルキル基である)の化合物。

【請求項10】

A^1 は、任意選択的に置換されるインドリル、任意選択的に置換される7-アザインドリル、任意選択的に置換されるベンゾチオフエニル、任意選択的に置換されるフラニル、任意選択的に置換されるピロリル、任意選択的に置換されるピラゾリル、任意選択的に置換されるイミダゾリル、および任意選択的に置換されるピリジニルからなる群より選択される、及び/又は

R^1 および R^2 は、tert-ブチル基である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

A^2 は、非置換アルキル、非置換ポリエチレングリコール(PEG)、または二置換トリアゾールのうち少なくとも1つを含む、又は

A^3 は、NHSエステル、マレイミド、アミド、およびマレイミド-チオール付加物からなる群より選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

PETスキャンにより生物学的標的をイメージングする方法であって、

前記標的に、Fが ^{18}F である請求項1の化合物と、前記標的用リガンドと、を含むイメージング剤を導入するステップを含む、方法。

【請求項13】

前記リガンドは、ペプチド、タンパク質、酵素、抗体、および小分子からなる群より選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記イメージング剤は、前記リガンドと前記化合物の部位選択的化学的結合によって得られ、好ましくは、前記リガンドの結合は、チオール基を介して生じ、任意選択的に、前記化合物の結合は、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)エステル、マレイミド、またはクリックケミストリー付加物を介して生じる、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

Fが ^{19}F である請求項1、5、8又は9の化合物と、 ^{18}F 同位体交換試薬と、使用するための取扱説明書と、を含む、請求項1、5、6又は9のいずれかの化合物を ^{18}F 標識するためのキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

【図1】例示的な1-メチル-インドール複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタを ^{18}F 標識するための例示的なプロセスを示す図である。

【図2】マイクロ流体デバイスでの、1-メチル-インドールSiFAの例示的な1ステップ ^{18}F 標識化プロセスを示す図である。

【図3】チップ生成 [^{18}F]TBAF (フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム) を用いた例示的なベンゾチオフェンSiFAおよび例示的な1-メチル-インドール-SiFAのIEXにおけるRCCについての経時的な動態研究の結果を描いたグラフである。

【図4】いくつかの異なる複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタのIEXにおけるRCCについての経時的な動態研究の結果を描いたグラフである。

【図5】親抗体の高選択的結合は維持するが迅速な血液クリアランスを示し、ポジトロンを放出するフッ素-18などの短寿命核種で標識するのに適するようにしたPSCA発現前立腺がんの特異的に改変したPSCA特異的抗体断片、つまりCys-二重特異性抗体(cDb)の、抗体断片ベースのイメージングを描く図である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本発明は、生体分子を ^{18}F 放射標識するのに有用な新規な複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタの予期せぬ発見に関する。この新規種類の複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタは、現在利用可能なフェニルSiFAの多くの面をその調製および薬物動態特性の点において著しく改善する。本明細書で示すように、複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタの合成には、高自然発火性のリチウムまたはマグネシウムの試薬の使用を必要とせず、アリーの予備官能基化を必要とせず、産業上注目される量にまで潜在的に増やすことが可能であり、サステナブルケミストリーという現在の目的に一致するより安くより環境にやさしい基質を使用する。SiFAに変換することが可能な多様な利用可能な複素芳香環化合物は、異なる電子構造、極性、および誘導体化のためのフリー部位、つまり現在利用可能なフェニルSiFAが有さない利点を有するSiFAの開発を可能にする。一実施形態では、含まれる芳香族複素環は、インドール、7-アザインドール、ベンゾチオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、およびピリジンの誘導体である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

一実施形態では、本発明は、複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタを提供する。一実施形態では、本発明は、SiFAに由来する ^{18}F 標識化合物を提供する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

説明

本発明は、生体分子の ^{18}F 放射標識に有用な新規な複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタの予期せぬ発見に関する。この新規種類の複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタは、現在利用可能なフェニルSiFAの多くの面を調製および薬物動態特性の点において著しく改善する。SiFAに変換することが可能な、多様で利用可能な複素芳香環化合物は、異なる電子構造、極性、および誘導体化のためのフリー部位、つまり現在利用可能なフェニルSiFAが有さない利点を有するSiFAの開発を可能にする。表1において、例示的な化合物の、現在利用可能なSiFAに対する予期せぬ改善点のいくつかに光を当てる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

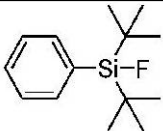
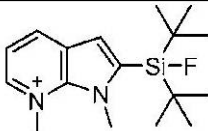
【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

【表1】

| 当技術分野のフェニルSiFAの現状 | 新規な複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタ |
|---|--|
|  |  |
| 高親油性 (clogP = 4.47) | 適度な親水性 (clogP = -0.44) |
| 高分子量の追加の極性補助物 (例えば、PEG鎖、極性基、電荷) が必要 | 荷電ピリジン部のため、追加の極性補助物はいらないか、より少ない極性補助物を必要とするのみ |
| 立体障害性がフェニルに追加されることはない | ピロール部の <i>N</i> -メチル基が立体障害性を追加的に増強する |
| フェニル部はケイ素のルイス酸性をわずかに減じる | 電子の豊富なピロール部がケイ素のルイス酸性をかなり減じる |

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

表2および3において、本発明の複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタの例示的な実施形態に光を当てる(名称は対応する複素芳香環を示し、置換部位は、限定されるわけではないが、リンカーおよび/または任意の他の補助基用の潜在的な結合部位を示す)。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

一実施形態において、本発明は、複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタの合成方法を提供する。一実施形態では、SiFAの前駆体は、芳香族複素環におけるC-H結合のシリル化のための触媒としてカリウムtert-ブトキシドを用いる方法論により合成的に入手可能であり、該方法論は、Toutov et al., Nature, 2015, 518:80-84に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 0 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 0 5 】

一実施形態では、本発明は、同位体交換によりSiFAを ^{18}F 放射標識するための方法を提供する。本明細書に記載の新規種類の複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタは、種々のプラットフォームにおいてPET同位体 ^{18}F で標識することが可能である。一実施形態では、同位体交換を、市販の放射性シンセサイザ (ELYXIS, Sofie Biosciences)、自社開発したマイクロ流体Teflon (登録商標) コーティングチップ、および密封ガラスバイアル内の手順を含む種々のプラットフォームにおいて実行する。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 0 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 0 9 】

本発明のキット

本発明は、複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタを ^{18}F -標識するための種々のキットを包含し、該キットは、複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタ、 ^{18}F -標識試薬、および本発明の方法を実行するためのキットの使用について記載した指示資料を含む。これらの指示は、本明細書で提供する方法および例を簡潔に具体化する。モデルキットについて以下に記載するが、他の有用なキットの内容も、本開示に照らせば当業者には明らかであろう。これらのキットは、それぞれ本発明内で考察される。キットは、本発明の各実施形態を想定している。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 1 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 1 0 】

本キットの複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタは、本明細書の他で開示する要素を基本的には含む。複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタは、任意選択的に置換される単環式または二環式のヘテロアリアル環、リンカー、化学結合または生体共役反応が可能な部分、電荷を任意選択的に含有し得る極性補助物を含む部分、および疾患を標的にする分子または生体分子を含む部分を含むことが可能である。 ^{18}F -標識試薬は、サイクロトロン由来の $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$ を含み得る。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 1 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 1 8 】

【表 4】

| 複素芳香環フッ化 ケイ素アクセプタ | RCC | RCY (d.c.) | 時間 | RCP | SA (A _s) |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------|----------------------|
| 40 nmol | (61 ± 13)% (n = 4) | (32 ± 8)% (n = 2) | (25 ± 4)分 (n = 2) | >99% | 30-31 mCi/μmol |
| 20 nmol | (44 ± 16)% (n = 2) | 28-XX % (n = 2) | 24-XX 分 (n = 2) | >99% | 44 mCi/μmol |
| 40 nmol | (59 ± 12)% (n = 5) | (42 ± 19)% (n = 3) | (24 ± 3)分 (n = 3) | >99% | 28-31 mCi/μmol |
| 20 nmol | (46 ± 15)% (n = 4) | (31 ± 20)% (n = 3) | (23 ± 1)分 (n = 3) | >99% | 44-72 mCi/μmol |

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 3】

【表 5】

| 複素芳香環フッ化 ケイ素アクセプタ | F ⁻ | 溶媒 | 添加物 | 温度 | 分 | RCC |
|----------------------|--------------------------------------|------|--------------------|----------|----|---------|
| 50 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | ACN | - | 60 °C | 15 | 2 % |
| 50 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | DMSO | - | 60-80 °C | 35 | 19 % |
| 5 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | DMF | テキシルアルコール | 60 °C | 12 | 12 % |
| 10 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | DMF | TBACO ₃ | 60 °C | 14 | 0 % |
| 50 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | DMF | - | 60 °C | 15 | 86-93 % |
| 10 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | DMF | - | 60 °C | 15 | 64-66 % |
| 5 nmol | [¹⁸ F]F ⁻ 水溶液 | DMF | - | 60 °C | 13 | 28-44 % |
| 100 nmol | [¹⁸ F]TBAF水溶液* | ACN | - | 室温 | 10 | 85 % |
| 5 nmol | [¹⁸ F]TBAF水溶液* | ACN | - | 室温 | 10 | 42 % |

* TBACO₃ および ACN の存在下で、[¹⁸F]F⁻ / [¹⁸O]H₂O を共沸乾燥させることにより、チップ上に得た。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 4】

例 4：動態研究

種々の異なる複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタの IEX における経時的 RCC を求めた (図 3 および 4)。[¹⁸F]F⁻ の取り込み速度の著しい多様性は、化合物の電子および構造パラメータにおける違いを証明する。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 5

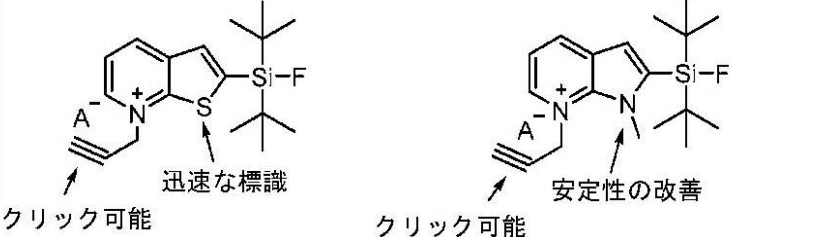
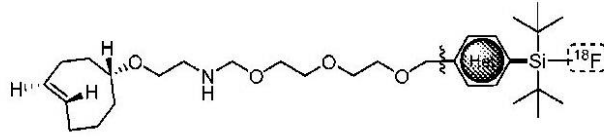
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 5 】

例 5 : さらなる官能基化のための複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタ

【表 6】

| | |
|---|--|
| <p>生体分子へ 生体直交型 結合するための 複素芳香環フッ化 ケイ素アクセプタ</p> |  |
| <p>新規な 18F-複素芳香環フッ化 ケイ素アクセプタ-TCO (transシクロオクテン)</p> |  |

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 8 】

TCO-SiFAは、例えば、PSCA発現前立腺がんの抗体断片ベースのイメージングに用いられる(図5)。親抗体の高選択的結合は維持するが迅速な血液クリアランスを示す改変されたPSCA特異的抗体断片、つまりCys-二重特異性抗体(cDb)は、ポジトロンを放出するフッ素-18などの短寿命核種で標識するのに適しており、これは、cisDb-テトラジン誘導体のTCO-複素芳香環フッ化ケイ素アクセプタへのクリック化学結合により達成される。