

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

|   |
|---|
| 機関番号：11301  |
| 研究種目：挑戦的萌芽研究  |
| 研究期間：2011～2012  |
| 課題番号：23650610   |
| 研究課題名（和文）ホウ素中性子捕捉治療の実用化のためのポジトロンCT診断薬標識合成法の開発   |
| 研究課題名（英文）Development of positron emitter labeled agents for boron neutron capture therapy |
| 研究代表者<br>福田 寛 (FUKUDA HIROSHI)<br>東北大学・加齢医学研究所・教授<br>研究者番号：30125645                       |

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、パラボロノフェニルアラニン(FBPA)について、そのフッ素 18 標識体の実用的合成法の確立を目指して、F<sup>-</sup>アニオンの求核置換反応を経由する新しい合成法の検討を行った。ブロモベンズアルデヒドを出発原料として、フッ素を導入した後にフェニルアラニン骨格を構築する経路について、種々の反応を検討した。しかし、特にホウ酸基の導入反応が目的通りに進行せず、最終的に FBPA の合成は困難であることが明らかになった。

## 研究成果の概要（英文）：

In this study, we tried to establish a new practical method for synthesis of 4-borono-2-fluoro-L-phenylalanine (FBPA) via nucleophilic substitution reaction with fluoride to apply it to preparation of <sup>18</sup>F-FBPA. The strategy was that bromonitrobenzaldehyde was used as starting material and phenylalanine scaffold was constructed after nucleophilic a fluorination. We evaluated the reactions that compose the synthetic pathway. However, it turned out to be difficult to synthesize FBPA through the synthesis pathway especially due to the difficulty in introducing boronic acid group into the aryl ring.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|       | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,000,000 | 600,000 | 2,600,000 |

## 研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍診断学

キーワード：分子イメージング

## 1. 研究開始当初の背景

がんのホウ素熱中性子捕捉治療(BNCT)は、ホウ素(<sup>10</sup>B)と熱中性子との核反応で発生する高エネルギーのα粒子によるがんの放射線治療法である。α粒子によるダメージが細胞一個の直径(10μm)程度に限局されるため、がんに特異的に集積するホウ素化合物があれば、がんを選択的な放射線治療が可能となる。申請者は1974年からBNCTの基礎研究を開始し、1987年世界ではじめて悪性黒色腫患者の治療を成功裏に行った。以後22例の悪

性黒色腫のBNCTを行い良好な成績を得ている。現在、BNCTの臨床応用は我が国が世界を断然リードしている。

BNCTでは、腫瘍内の<sup>10</sup>B集積程度によって治療効果が大きく左右される。しかし、治療前あるいは治療中に、腫瘍の<sup>10</sup>B濃度を計測できないという欠点がある。これに対処する方法として申請者が提案したのが、ホウ素化合物を<sup>18</sup>Fで標識しPETにより画像化・定量する試みである。当時、BNCTの基礎・臨床研究を行いながら同時にPETの専門家であった申請者のみが可能な発想であった。当時、PET

がん研究の共同研究者であった石渡が(東北大学)が  $^{10}\text{B}$ -BPA に  $^{18}\text{F}$  を標識した  $^{18}\text{F}$ -FBPA の合成に成功し、また今堀によって臨床実用化された。現在では、 $^{18}\text{F}$ -FBPA-PET は BNCT に不可欠な手段となっている。すなわち治療前の  $^{18}\text{F}$ -BPA-PET 検査で腫瘍/正常組織比をもとめ、これにより治療適応を判断し(腫瘍と正常組織との比が 3 倍以上で適応)、および腫瘍/正常比に基づいて腫瘍および正常組織の線量分布を計算している。しかし、現在の  $^{18}\text{F}$ -FBPA 合成法は  $^{18}\text{F}$ -acetyl hypofluorite を用いる方式で収率が悪いいため、1 回の合成量では 1~2 人の検査が限界で、実用化の大きな妨げとなっている。新規の  $^{18}\text{F}$ -FBPA 合成法の開発が BNCT の発展に不可欠であるが、技術的ハードルは極めて高い。

## 2. 研究の目的

このように BNCT で用いる  $^{18}\text{F}$  10B-パラボロノフェニルアラニン ( $^{18}\text{F}$ -FBPA) はポジトロン CT (PET) により腫瘍および正常組織への集積を評価することにより、治療適応判断や線量決定に必須の PET 薬剤であるが、現在、 $^{18}\text{F}$ -FBPA は BPA に  $^{18}\text{F}$ AcOF を付加することにより求電子置換反応により  $^{18}\text{F}$  を付加しているが、収率は 20-30% で極めて不十分である。また、 $^{18}\text{F}$ AcOF には担体として加えられた  $^{19}\text{F}$  を多量に含むため比放射能も低い。

そこで本研究では、比放射能が高く大量製造も容易な  $^{18}\text{F}$  アニオン ( $^{18}\text{F}$ fluoride) を原料として、高比放射能で従来法よりも数倍多い収量で  $^{18}\text{F}$ -FBPA を得られる新規合成法の確立を目指す。合成戦略としては、 $^{18}\text{F}$  標識 0-フロロベンズアルデヒド誘導体を標識中間体として合成し、多段階反応を経て、最終目的の  $^{18}\text{F}$ -FBPA を合成する。すなわち、従来の考え方でフェニルアラニン骨格のベンゼン環に  $^{18}\text{F}$  アニオンを直接導入することはほぼ不可能であるが、発想を転換して、 $^{18}\text{F}$  アニオンを導入し易いベンゼン環骨格から標識合成を開始し、ついでフェニルアラニン骨格を構築するという  $^{18}\text{F}$ -FBPA の合成法を検討する。

## 3. 研究の方法

新規合成戦略としては、ブロモニトロベンズアルデヒド (BNB, 図 1 の 1) を出発原料として、化合物 2 または 5 を経由する複数の可能性ある経路を経て化合物 4 または 8 の合成を目指す。次いで、4 または 8 と丸岡触媒を使用して 9 に対する不斉アルキル化反応を行って、フェニルアラニン誘導体 11 を構築する。11 の保護基を酸性条件で取り除けば、最終目的物の FBPA に変換される。この合成経路の可能性を検討するために、各ステップの反応

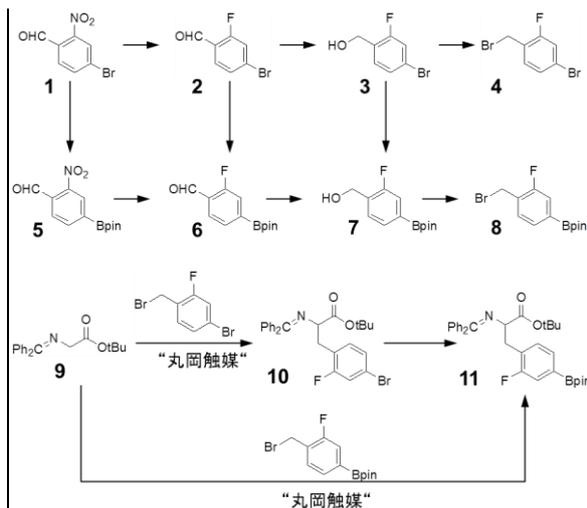


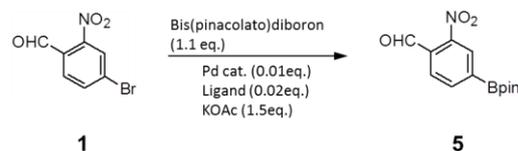
図 1

を検討した。また、図 1 ではボロン酸はピナコールエステルで示してあるが、ジアミノナフタレン保護基の導入も検討した。

## 4. 研究成果

化合物 1 から 5 への反応について、Miyaura-Ishiyama-Hartwig Borylation によるピナコールボロン酸エステル誘導体への変換を種々の条件(図 2)で検討したが、TLC による反応経過の分析では、副生成物が原点に確認され、目的物は得られなかった。原因としては、ベンゼン環のメタ位とパラ位に強力な電子吸引基が存在するため、ホウ素剤とのクロスカップリングが進行しなかった可能性が考えられる。

そこで、化合物 5 のホルミル基の求電子効果をなくすために、 $\text{NaBH}_4$  で還元後にホウ素化反応を試みることにした。一工程目の還元は短時間で高収率に反応が進行した(図 3)。しかし、続くパラジウム触媒下のホウ素化反応では、反応中に TLC 上にスポットが 3 つほど現れ、反応終了後に精製したが、目的物は得られなかった(図 4)。この原因としては、ベンジルアルコールが反応に悪影響を与えた可能性が考えられたため、MOM 基で保護し



| Pd cat.                             | Ligand         | Base | Solvent                                  | Temp.(°C) | Time (h) |
|-------------------------------------|----------------|------|--|-----------|----------|
| $\text{Pd}(\text{dba})_2$           | $\text{PCy}_3$ | KOAc | Dioxane                                  | 90        | 3        |
| $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ | —              | KOAc | Dioxane                                  | 80        | 1        |
| $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ | —              | KOAc | Dioxane                                  | 80        | 24       |
| $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$         | $\text{PCy}_3$ | KOAc | $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$<br>/DME | 90        | 7        |

図 2

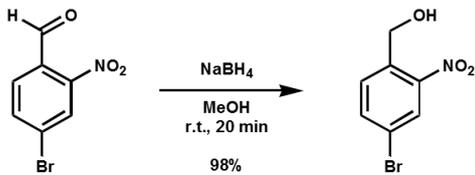


図 3

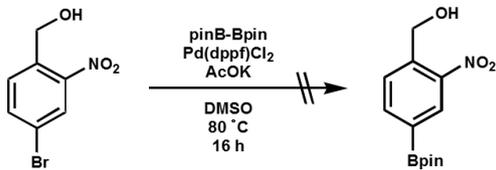


図 4

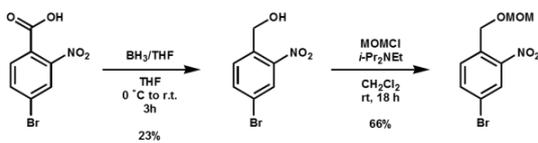


図 5

た誘導体を合成し(図 5), それを用いてホウ素化を検討した。

まず, ブチルリチウムでの臭素のハロゲンメタル置換反応を経由して, トリメトキシボランと反応させ, ジメトキシホウ素誘導体の合成を検討したが, 目的物は得られなかった(図 6 上段)。そこで, 宮浦ホウ素化反応も検討してみたが, 同様に目的物は得られなかった(図 6 下段)。

多面的に 1 から 5 へのルートを検討したが, 化合物の性質上困難であると考えられたため, 1 から 2 へのルートについて検討することとした。1 から 2 への反応は既知であることから 2 から 3 への反応について検討した。メタノール溶媒中, 2 と還元剤 NaBH<sub>4</sub> を 0 °C で反応させたところ, 87% の収率で化合物 3 が得られた(図 7)。

3 から 4 への変換は, 既存の臭素化剤で容

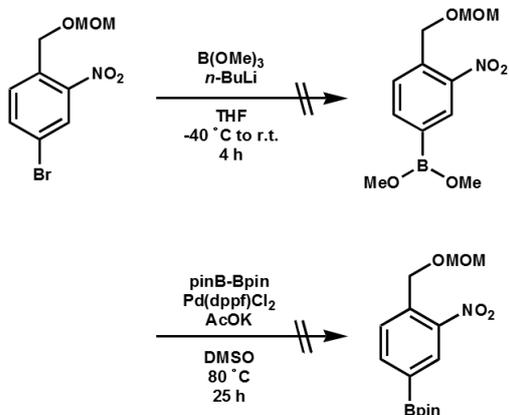


図 6

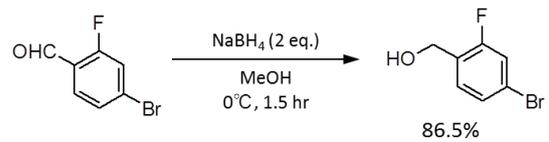


図 7

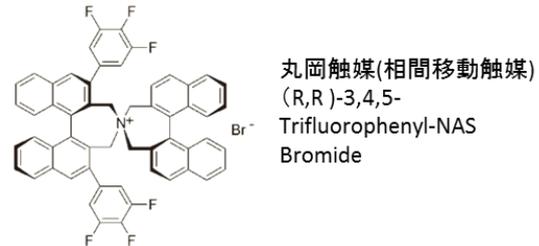


図 8

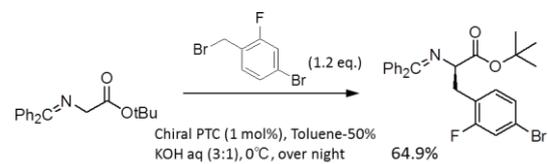
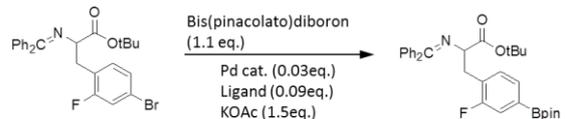


図 9



| Pd cat.              | Ligand           | Base | Solvent                    | Temp.(°C) | Time (h) |
|----------------------|------------------|------|----------------------------|-----------|----------|
| Pd(dba) <sub>2</sub> | PCy <sub>3</sub> | KOAc | Dioxane                    | 80        | 20       |
| Pd(dba) <sub>2</sub> | PCy <sub>3</sub> | KOAc | EtOH/H <sub>2</sub> O /DME | 80        | 20       |

図 10

易に変換できるため, その後の丸岡触媒(図 8)を用いる不斉アルキル化反応について検討した。その結果, 目的とするフェニルアミン誘導体 10 が良好な収率で得られた(図 9)。そこで, パラジウム触媒下, 化合物 10 のホウ素化を図 10 の反応条件で検討したが, 反応が全く進まない, もしくは 2 量体の形成が確認された。この結果から, フェニルアミン構造を構築した後, ホウ素化することは実践的ではないと考えられた。

以上より, 本研究では, フッ素アニオンによる求核置換反応によって FBPA の合成を試みた。しかし, 考えられる合成経路について種々の反応条件を検討したが, 最終的に FBPA の合成は非常に困難であることが明らかになった。特に, どの合成経路でもホウ素化反応が目的通りに進行しなかった。今後は, FBPA 合成に適したホウ素化反応の開発も含めた抜本的な合成戦略の見直しが必要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

1. Furumoto S, Shinbo R, Iwata R, Ishikawa R, Yanai K, Yoshioka T, Fukuda H, In vitro and in vivo characterization of 2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]Fluoro-D-Mannose as a tumor-imaging agent for positron emission tomography. J. Nucl. Med. (2013), 印刷中。(査読あり)
2. Wong R, Iwata R, Saiki H, Furumoto S, Ishikawa Y, Ozeki E. Reactivity of electrochemically concentrated anhydrous [<sup>18</sup>F]Fluoride for microfluidic radiosynthesis of <sup>18</sup>F-labeled compounds. Appl. Radiat. Isot., 70:193-199 (2012). (査読あり)
3. Harada R, Furumoto S, Yoshikawa T, Ishikawa Y, Shibuya K, Okamura N, Iwata R, Yanai K. Synthesis of [<sup>11</sup>C]interleukin 8 using a cell-free translation system and L-[<sup>11</sup>C]methionine. Nucl. Med. Biol., 39: 155-160 (2012). (査読あり)
4. Matsuda T, Furumoto S, Higuchia K, Yokoyama J, Zhang M-R, Yanai K, Iwata R, Kigawa T. Rapid biochemical synthesis of <sup>11</sup>C-labeled single chain variable fragment antibody for immuno-PET by cell-free protein synthesis. Bioorg. Med. Chem., 20: 6579-6582 (2012). (査読あり)
5. Pascalil C., Bogni A., Fugazza L., Cucchi C., Crispu O., Laera L., Iwata R, Maiocchi G., Crippa F., Bombardieri E. Simple preparation and purification of ethanol-free solutions of 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine ([<sup>18</sup>F]FLT) by means of disposable solid-phase extraction cartridges. Nucl. Med. Biol. 39: 540-550 (2012). (査読あり)
6. 古本祥三, 田代学, 岩田錬, 谷内一彦. Clairvivo PET を用いた小動物 PET 研究の実際. RadFan. 10: 59-62, 2012. (査読無し)
7. 古本祥三, 谷内一彦. 【分子イメージング薬剤の標的選択の動態制御】 薬物動態評価の PET 分子イメージング. Drug Delivery System; 26:401-409, 2011. (査読無し)

[学会発表] (計4件)

1. Yoshioka T, Furumoto S., and Fukuda H, Bevacizumab increases anaerobic glycolysis on tumor. The 2012 SNM Annual Meeting, マイアミ, USA, 2012年6月9-13日.
2. 古本祥三, 谷内一彦. PET イメージングによる薬物動態と薬効の評価. 第28回日本DDS学会, 札幌, 2012年7月4-5日.
3. 古本祥三, 新保亮, 石川洋一, 谷内一彦, 岩田錬, 福田寛. <sup>18</sup>F-フロロデオキシマンノースの腫瘍イメージング剤としての特性評価. 第51回日本核医学会学術総会, つくば, 2011年10月28日.
4. Furumoto S., Ryo Shinbo, Youichi Ishikawa, Kazuhiko Yanai, Ren Iwata, Fukuda H., Characterization of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-mannose ([<sup>18</sup>F]FDM) as a tumor imaging agent. the 19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences 2011. アムステルダム, オランダ, 2011年8月2日-9月2日.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福田 寛 (FUKUDA HIROSHI)  
東北大学・加齢医学研究所・教授  
研究者番号: 30125645

### (2) 研究分担者

岩田 錬 (IWATA REN)  
東北大学・サイクロトロンラジオアイソトープセンター・教授  
研究者番号: 60143038

古本 祥三 (FURUMOTO SHOZO)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 00375198

### (3) 連携研究者