

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年3月12日 (12.03.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/031593 A1

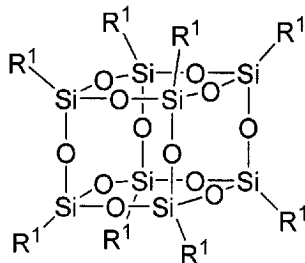
- (51) 国際特許分類:
A61K 49/00 (2006.01) C07F 7/21 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/065905
- (22) 国際出願日: 2008年9月3日 (03.09.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-228382 2007年9月3日 (03.09.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP];
〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1
Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中條 善樹

- (CHUJO, Yoshiki) [JP/JP]; 〒6158510 京都府京都市西京区京都大学桂 国立大学法人京都大学大学院工学研究科内 Kyoto (JP). 田中 一生 (TANAKA, Kazuo) [JP/JP]; 〒6158510 京都府京都市西京区京都大学桂 国立大学法人京都大学大学院工学研究科内 Kyoto (JP). 中 建介 (NAKA, Kensuke) [JP/JP]; 〒6158510 京都府京都市西京区京都大学桂 国立大学法人京都大学大学院工学研究科内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所, 外 (SAEGUSA & PARTNERS et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,

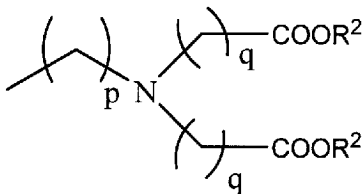
[続葉有]

(54) Title: CONTRAST AGENT CONTAINING SILSESQUIOXANE

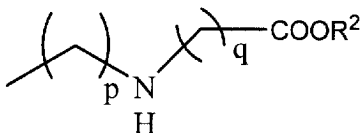
(54) 発明の名称: シルセスキオキサンを含む造影剤



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: Disclosed is a contrast agent having (1) high contrast ability, (2) low toxicity and (3) easy producibility. Specifically disclosed is a contrast agent containing a silsesquioxane represented by the following general formula (I). (In the formula (I), R¹ represents a group bonded to Si through a carbon, namely a substituent having a group represented by the general formula (II) below or the general formula (III) below at an end, and R¹'s may be the same as or different from one another.) (In the formula (II), p represents an integer of 1-5; q's may be the same or different and each represents an integer of 1-5; and R²'s may be the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group, an aralkyl group or an acyl group.) (In the formula (III), p, q and R² are as defined above.)

(57) 要約: 本発明は、1) 造影能が高く、2) 毒性が低く、且つ、3) 簡便に製造できる造影剤を提供する。一般式 (I) [化1] [式中、R¹は Si と炭素で結合する基であり、一般式 (II) [化2] [式中、p は 1~5 の整数を示し、q はそれぞれ同一又は異なって 1~5 の整数を示し、R² はそれぞれ同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。] 或いは、一般式 (III) [化3] [式中、p、q 及び R² は前記に同じ。] で表される基を末端に有する置換基であり、R¹ はそれぞれ同一又は異なってもよい。] で表されるシルセスキオキサンを含む造影剤。

WO 2009/031593 A1



MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

シルセスキオキサンを含む造影剤

技術分野

[0001] 本発明は、シルセスキオキサンを含む造影剤及び該シルセスキオキサンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 画像診断方法としては、X線CT(コンピュータ断層撮影)、超音波画像診断、MRI(磁気共鳴画像)診断、シンチグラフィ等がある。特にMRI診断法は、被曝の心配がなく、脳、脊髄等のX線CTが苦手とする部分の断面画像を撮影できる点で有利である。

[0003] MRI診断では、体内の水素原子核の信号データを基にコンピュータで画像を合成して臓器の状態を調べる。そのため、MRI診断では、近傍の水素原子核との相互作用により緩和時間を短縮する性質を有する常磁性体の金属イオンが利用される。特に、前記金属イオンの中でも Gd^{3+} は前記性質に優れ、T1強調画像における信号強度を増強させる。しかし、 Gd^{3+} 等の金属イオンは毒性が高いため、キレート配位子と結合させることにより安定化させた状態でMRI用造影剤として使用されている。

[0004] 従来より、前記キレート剤には、例えば、 Gd^{3+} と親和性を有するジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラ酢酸(DOTA)等が使用されている。

[0005] 例えば、特許文献1には、ポリイオン複合体を形成し得る、ポリアニオン性ガドリニウム(Gd)系造影剤とカチオン性高分子との複合体またはポリカチオン性Gd系造影剤とアニオン性高分子との複合体、を含有し、中性pHにおいて、高分子電解質の存在下でのみMRI造影能を発現するMRI用造影剤が開示されている。

[0006] また、特許文献2には、ガドリニウム(Gd)系造影剤と高分子との複合体よりなる造影剤であって当該高分子が環境変化に応じて相転移を起こして水溶性に変化を生じる高分子である造影剤が開示されている。

[0007] その他、図1に示すような、ポリアミドアミン(PAMAM) dendrimerの末端の NH_3^+

基にDTPAやDOTAを反応させてなる dendrimer が Gd^{3+} に配位してなる Gd 錯体についても報告されている。

[0008] しかしながら、DTPA 又は DOTA をキレート配位子とする金属錯体は、造影能が低い。すなわち、腫瘍等の標的細胞の検出感度が低い。そのため、該錯体を必須成分とする造影剤を用いる場合、該造影剤中の該錯体の濃度を高濃度にしなければならない。前記造影剤が高濃度である場合、使用に際して副作用のリスクが高いという問題がある。

[0009] また、MRI 診断は、より高い解像度を得るために将来的には、高磁場で行うことが求められている。しかし、前記金属錯体は、高磁場中では造影能が低下するため、高磁場での MRI 診断で使用することは困難である。また、DTPA 又は DOTA の分子量が低いため、該錯体は、体内で拡散しやすく、像がブレやすい。すなわち、DTPA 又は DOTA と Gd との錯体を用いる場合、診断画像の解像度が低いという問題がある。

[0010] さらに、DTPA 又は DOTA を配位させた Gd 錯体を用いる場合、該錯体から Gd^{3+} が解離しやすい。そのため、該錯体を用いた造影剤は、毒性が高い。

[0011] また、前記 Gd 錯体は動きやすいため（分子回転しやすいため）、造影能が低下する原因となる。

[0012] なお、図 1 の前記 Gd 錯体は造影能等の点で優れているものの、合成が困難である。

特許文献 1: WO98/41241 号公報

特許文献 2: 特開 2000-86538 号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明は、1) 造影能が高く、2) 毒性が低く、且つ、3) 簡便に製造できる造影剤を提供することを主な目的とする。

課題を解決するための手段

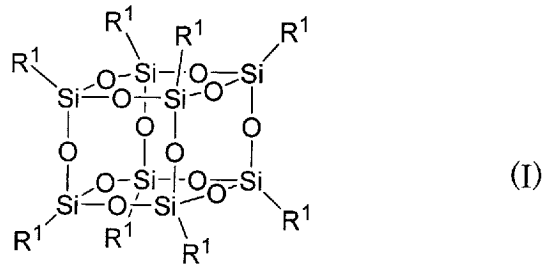
[0014] 本発明者は、鋭意研究を重ねた結果、特定のシルセスキオキサンを含む造影剤及び該シルセスキオキサンを得るための特定の製造方法が上記目的を達成できること

を見出し、本発明を完成するに至った。

[0015] 即ち、本発明は、下記の造影剤、シルセスキオキサン及びシルセスキオキサンの製造方法に関する。

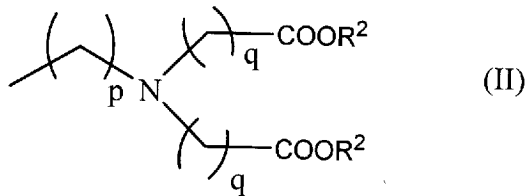
1. 一般式(I)

[0016] [化1]



[0017] [式中、R¹はSiと炭素で結合する基であり、一般式(II)

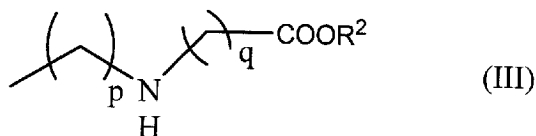
[0018] [化2]



[0019] [式中、pは1～5の整数を示し、qはそれぞれ同一又は異なって1～5の整数を示し、R²はそれぞれ同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。]

或いは、一般式(III)

[0020] [化3]



[0021] [式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

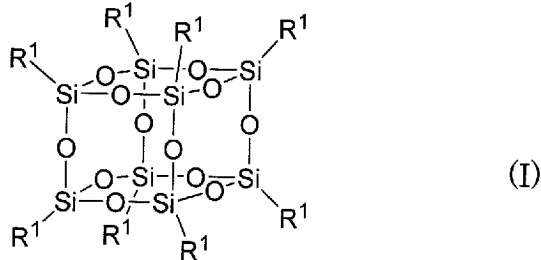
で表される基を末端に有する置換基であり、R¹はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサンを含む造影剤。

シルセスキオキサン

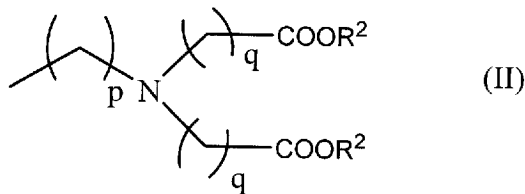
本発明の造影剤は、一般式(I)

[0022] [化4]



[0023] [式中、R¹はSiと炭素で結合する基であり、一般式(II)

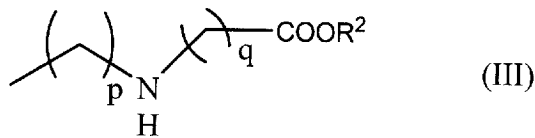
[0024] [化5]



[0025] [式中、pは1～5の整数、好ましくは2～4の整数を示し、qはそれぞれ同一又は異なって1～5の整数、好ましくは1～2の整数を示し、R²はそれぞれ同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。]

或いは、一般式(III)

[0026] [化6]



[0027] [式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

で表される基を末端に有する置換基であり、R¹はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサンを含む。

[0028] 本発明の造影剤は、金属錯体を含む。本発明の造影剤は、前記錯体の金属イオンに配位する配位子として前記シルセスキオキサンを含むことにより、造影能が高

く、且つ、毒性の低い造影剤を得ることができる。

[0029] 前記金属イオンとしては、常磁性体の金属イオンが好ましく、 Gd^{3+} がより好ましい。

[0030] 前記アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基等が挙げられる。

[0031] 前記アラルキル基としては、例えばベンジル基、ナフチルメチル基、フェニルエチル基等が挙げられる。

[0032] 前記アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、シクロペンタンカルボニル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

[0033] 特に、 R^2 としては、水素原子が好ましい。 R^2 が水素原子の場合、前記シルセスキオキサンは前記金属イオンにより好適に配位することができる。 R^2 が水素原子であるシルセスキオキサンは、例えば、前記 R^2 がアルキル基、アラルキル基、アシル基等であるシルセスキオキサンを脱保護処理することによって容易に製造できる。

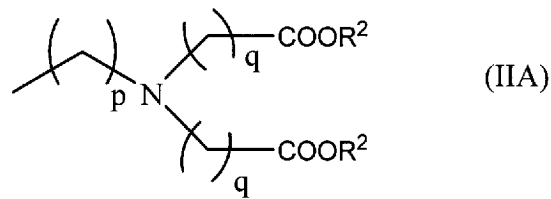
[0034] 前記シルセスキオキサンは、上記一般式(I)に示すようなSi及びOからなる立方体構造物を核とし、該核から上記一般式(II)又は(III)で表される基を末端に有する置換基 R^1 が樹枝状に延びた構造を有する、いわゆる dendrimer 高分子である。特に、上記一般式(II)又は(III)のうち、前記置換基 R^1 としては、金属イオンに好適に配位できる点から、上記一般式(II)で表される基を末端に有することが好ましい。

[0035] 一般式(1)では、8つの R^1 が該立方体構造物に結合しているが、本発明の効果を妨げない範囲であれば、8つの R^1 のうち、いずれかが欠けていてもよい。特に、金属イオンに配位しやすい点で、一般式(I)に示すような8つの R^1 が結合していることが好ましい。前記 R^1 同士は、製造が容易である点で、全て同一であることが好ましいが、必要に応じて、その一部を蛍光性、PET活性等を有する機能分子により、修飾してもよい。

[0036] 前記シルセスキオキサンは、その置換基 R^1 が末端に前記一般式(II)又は(III)で表される基を有するものであればよい。

[0037] 例えば、前記一般式(I)中の前記 R^1 が、一般式(IIA)

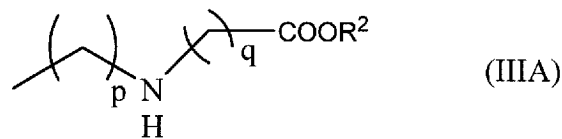
[0038] [化7]



[0039] [式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

或いは、一般式(IIIA)

[0040] [化8]



[0041] [式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

で表される置換基であるシルセスキオキサン(以下、「シルセスキオキサンA」と呼ぶことがある)が挙げられる。

[0042] 本明細書では、前記シルセスキオキサンAを世代数nが1である(第1世代の)シルセスキオキサンと定義する。

[0043] 前記pは2~4の整数が好ましい。

[0044] 前記qは1~2の整数が好ましい。

[0045] 前記R²は水素原子が好ましい。

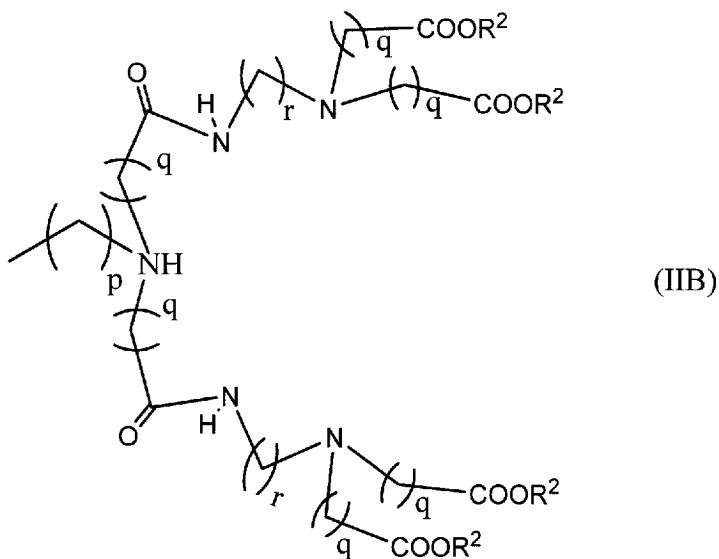
[0046] 特に、前記一般式(IIA)及び(IIIA)のうち、前記R¹としては、一般式(IIA)で表される置換基が好ましい。

[0047] 前記シルセスキオキサンAは、図2に示すように、最大2個の金属イオンと配位することができる。なお、図2には、シルセスキオキサンAとして、一般式(I)中の前記R¹が、上記一般式(IIA)[式中、p=3、q=1及びR²=H]で表される置換基であるシルセスキオキサンを例に前記配位の様子を示している。

[0048] 前記シルセスキオキサンの世代数nは、本発明の効果を妨げない限り特に限定されるものではないが、通常10以下、好ましくは1~3である。

[0049] 世代数nが2(第2世代)のシルセスキオキサンとしては、例えば、前記R¹が、一般式(IIB)

[0050] [化9]

[0051] [式中、p、q及びR²は前記に同じであり、rは2～10の整数を示す。]

で表される置換基であるシルセスキオキサン(以下、「シルセスキオキサンB」と呼ぶことがある)が挙げられる。

[0052] 前記pは2～4の整数が好ましい。

[0053] 前記qは1～2の整数が好ましい。

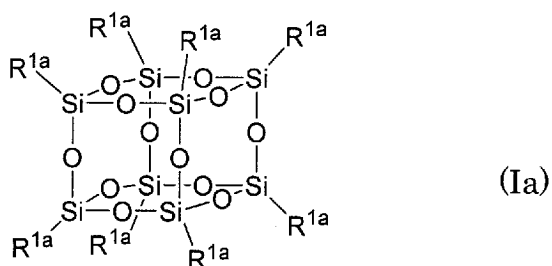
[0054] 前記rは2～4の整数が好ましい。

[0055] 前記R²は水素原子が好ましい。

[0056] 前記シルセスキオキサンBは、最大4個の金属イオンと配位することができる。

[0057] 世代数nが3(第3世代)のシルセスキオキサンとしては、例えば、前記R¹が、一般式
(IIC)

[0058] [化10]



[0068] [式中、 R^{1a} は、Siと炭素で結合する基であり、 R^{1a} は、 $-N(-CH_2-COOH)_2$ 又は $-NH-CH_2-COOH$ を末端に有する置換基であり、 R^{1a} はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

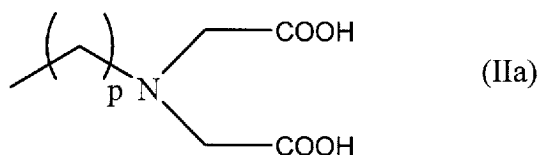
で表されるシルセスキオキサンが挙げられる。

[0069] 前記シルセスキオキサンは、その置換基 R^{1a} が末端に $-N(-CH_2-COOH)_2$ 又は $-NH-CH_2-COOH$ 、好ましくは $-N(-CH_2-COOH)_2$ を有する。

[0070] 製造が容易である点から、前記 R^{1a} 同士は全て同一であることが好ましい。

[0071] 例えば、前記一般式(Ia)中の前記 R^{1a} が、一般式(IIa)

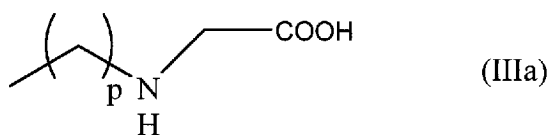
[0072] [化12]



[0073] [式中、pは1～5の整数、好ましくは2～4の整数を示す。]

又は、一般式(IIIa)

[0074] [化13]



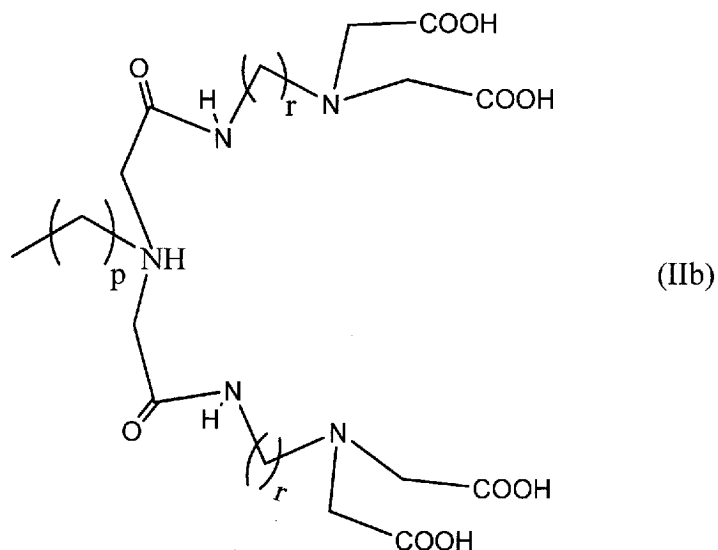
[0075] [式中、pは前記に同じ。]

で表される置換基である世代数nが1であるシルセスキオキサン(以下、「シルセスキオキサンa」と呼ぶことがある)が挙げられる。

[0076] 特に、前記一般式(IIa)及び(IIIa)のうち、前記 R^{1a} としては、一般式(IIa)で表される置換基が好ましい。

[0077] 世代数 n が2のシルセスキオキサンとしては、例えば、前記 R^{1a} が、一般式(IIb)

[0078] [化14]

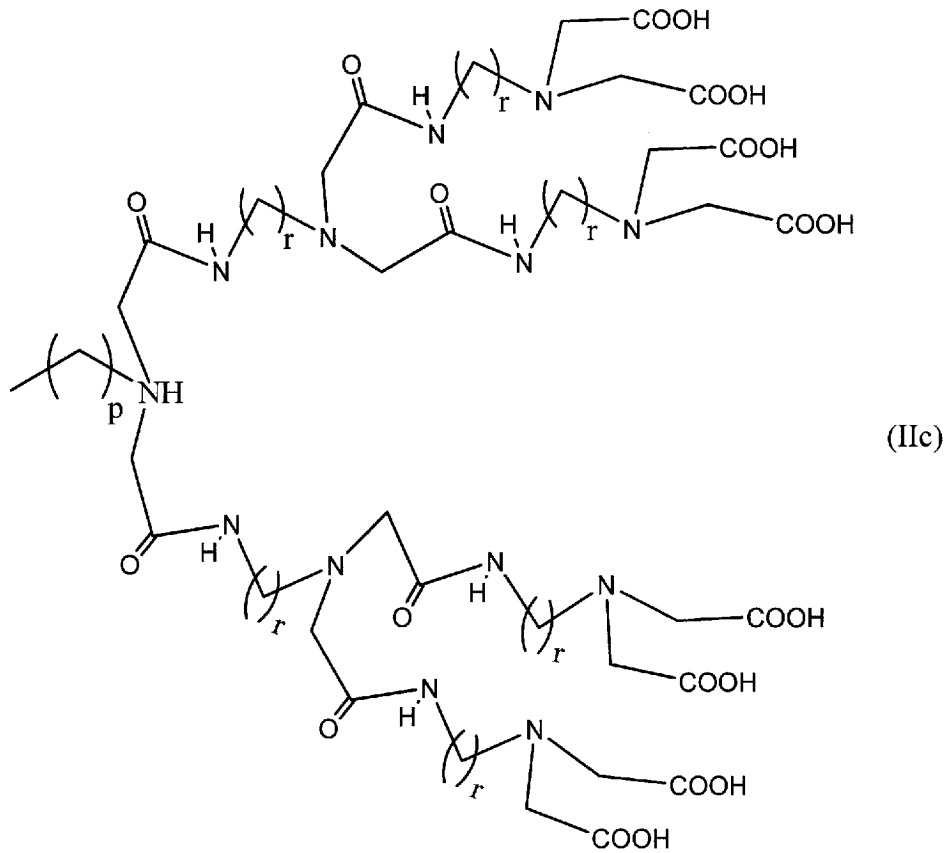


[0079] [式中、 p は前記に同じであり、 r はそれぞれ同一又は異なって2~10の整数、好ましくは2~4の整数を示す。]

で表される置換基であるシルセスキオキサン(以下、「シルセスキオキサンb」と呼ぶことがある)が挙げられる。

[0080] 世代数 n が3のシルセスキオキサンとしては、例えば、前記 R^{1a} が、一般式(IIc)

[0081] [化15]



[0082] [式中、p及びrは前記に同じ。]

で表される置換基であるシルセスキオキサン(以下、「シルセスキオキサンc」と呼ぶことがある)が挙げられる。

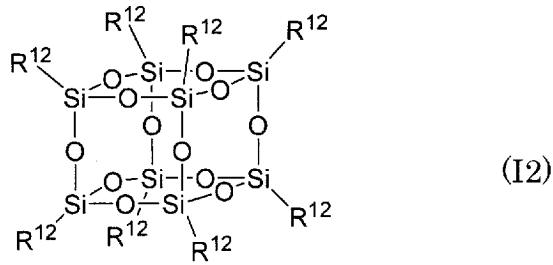
[0083] 本発明の造影剤は、上記一般式(I)で表されるシルセスキオキサン、好ましくは上記シルセスキオキサンA~C、より好ましくは上記シルセスキオキサンa~cが、金属イオン、好ましくは常磁性体の金属イオン、より好ましくは Gd^{3+} に配位してなるシルセスキオキサン錯体を必須成分として含む。

[0084] 特に、本発明の造影剤は、MRI用造影剤、より好ましくは陽性造影剤として好適に使用できる。

[0085] シルセスキオキサンの製造方法

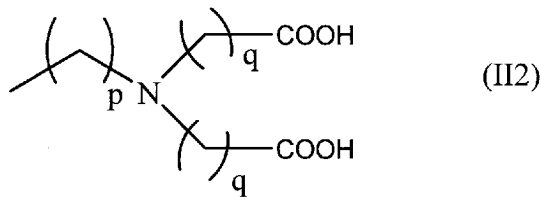
本発明のシルセスキオキサンの製造方法は、一般式(I2)

[0086] [化16]



[0087] [式中、R¹²はSiと炭素で結合する基であり、一般式(II2)

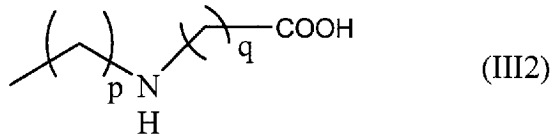
[0088] [化17]



[0089] [式中、pは1～5の整数、好ましくは2～4の整数を示し、qはそれぞれ同一又は異なって1～5の整数、好ましくは1～2の整数を示す。]

或いは、一般式(III2)

[0090] [化18]



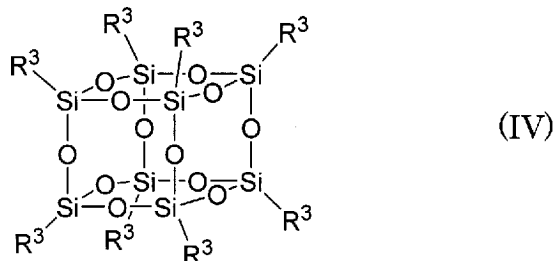
[0091] [式中、p及びqは前記に同じ。]

で表される基を末端に有する置換基である。R¹²はそれぞれ同一又は異なっているもよい。]

で表されるシルセスキオキサンを製造する方法であって、

(1)一般式(IV)

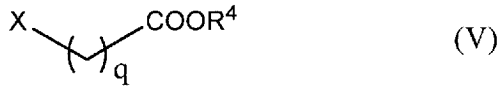
[0092] [化19]



[0093] [式中、R³はSiと炭素で結合する基であり、末端に-NH₂を有する基である。R³はそれぞれ同一又は異なっているもよい。]

で表されるアミノ化合物又はその塩と、一般式(V)

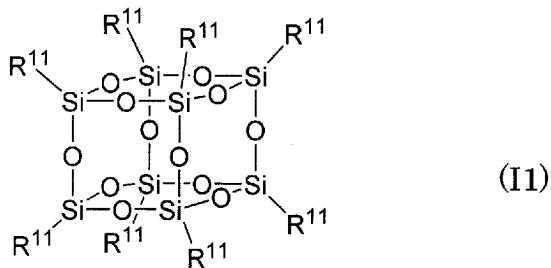
[0094] [化20]



[0095] [式中、R⁴はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、XはCl、Br又はIを示し、qは前記に同じ。]

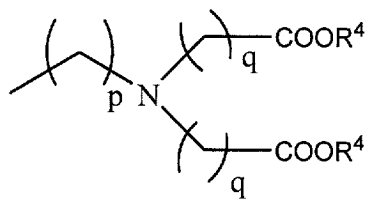
で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(I1)

[0096] [化21]

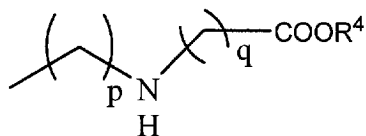


[0097] [式中、R¹¹は

[0098] [化22]



又は



[0099] を末端に有する置換基を示す。R¹¹はそれぞれ同一又は異なっているもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(I1)を得る工程、並びに

(2)前記工程(1)で得られたシルセスキオキサン(I1)のR⁴を水素原子に変換する工

程、
を含む。

[0100] 前記一般式(IV)のアミノ化合物又はその塩と前記一般式(V)のエステル化合物とを反応させた後、シルセスキオキサン(I1)の R^4 を水素原子に変換することにより、世代数 n が1以上の前記一般式(I)のシルセスキオキサンを好適に製造できる。

[0101] (工程(1))

工程(1)では、上記アミノ化合物又はその塩と、上記エステル化合物とを反応させることにより、上記シルセスキオキサン(I1)を得る。

[0102] 前記アミノ化合物は、前記 R^3 が、末端に $-NH_2$ 基を有する置換基であるシルセスキオキサンである。前記アミノ化合物の塩としては、例えば、前記 R^3 が $-NH_3^+Cl^-$ 基等有する置換基であるシルセスキオキサンが挙げられる。

[0103] 一般式(IV)の R^3 同士は、対応する一般式(I2)のシルセスキオキサンの製造が容易である等の観点から、全て同一であることが好ましい。この場合、対応する一般式(I2)の R^{12} は通常全て同一になる。

[0104] 前記 R^4 は上記 R^2 と同様である。特に、前記 R^4 としては、アルキル基が好ましく、炭素数1~5のアルキル基がより好ましく、tert-ブチル基がさらに好ましい。

[0105] (工程(2))

工程(2)では、前記工程(1)で得られたシルセスキオキサン(I1)の R^4 を水素原子に変換することにより、前記シルセスキオキサン(I2)を得る。

[0106] シルセスキオキサン(I1)の R^4 を水素原子に変換する方法としては、エステル部分をカルボン酸基に変換する方法であればよく、特に限定されない。例えば、加水分解処理、ギ酸等を用いた脱アルキル処理(脱保護処理)等が挙げられる。

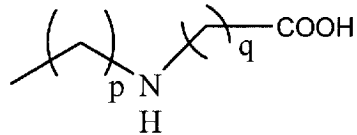
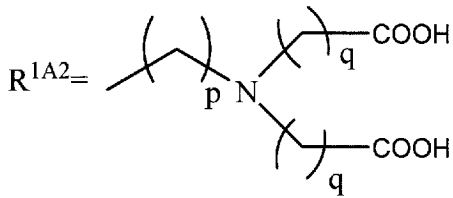
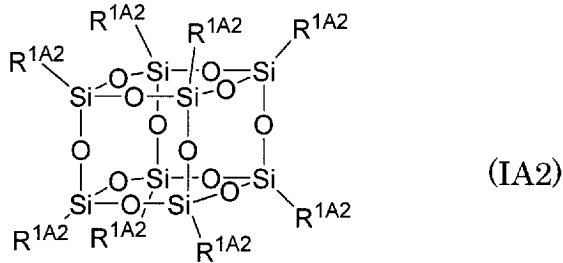
[0107] 本発明のシルセスキオキサンの製造方法によれば、例えば、世代数 n が1以上のシルセスキオキサンを容易に製造できる。

[0108] 以下、本発明のシルセスキオキサンの製造方法について、シルセスキオキサンA、B及びCを製造する場合を代表例として具体的に説明する。なお、シルセスキオキサンAをシルセスキオキサン(IA2)と、シルセスキオキサンBをシルセスキオキサン(IB2)と、シルセスキオキサンCをシルセスキオキサン(IC2)と表記して説明する。

[0109] <シルセスキオキサンAの製造方法>

一般式(IA2)

[0110] [化23]

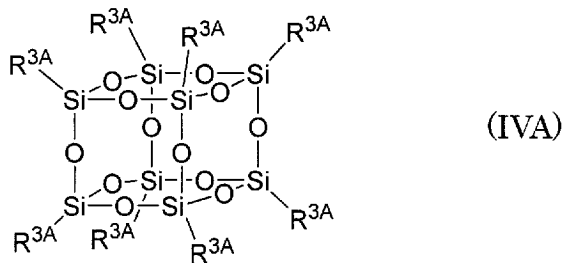


[0111] [式中、p及びqは前記に同じ。R^{1A2}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IA2)の製造方法は、

(1)一般式(IVA)

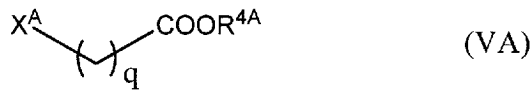
[0112] [化24]



[0113] [式中、R^{3A}は-(CH₂)_p-NH₂(pは、上記と同じ。)を示す。R^{3A}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるアミノ化合物又はその塩と、一般式(VA)

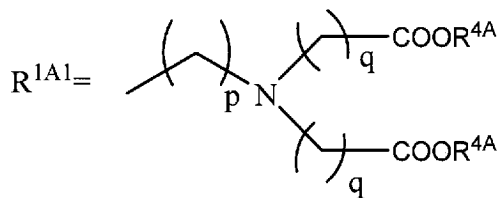
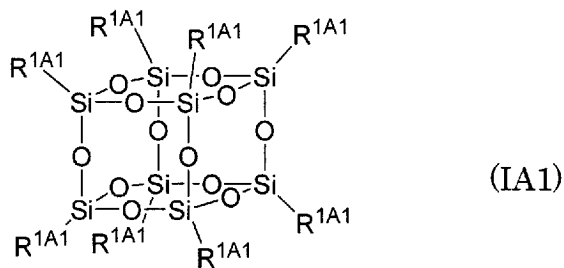
[0114] [化25]



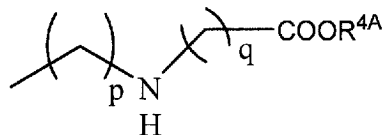
[0115] [式中、 $\text{R}^{4\text{A}}$ はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、 X^{A} はCl、Br又はIを示し、 q は、前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IA1)

[0116] [化26]



又は



[0117] [式中、 p 、 q 及び $\text{R}^{4\text{A}}$ は前記と同じ。 $\text{R}^{1\text{A}1}$ はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IA1)を得る工程、並びに

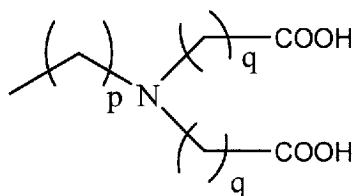
(2)前記工程(1)にて得られたシルセスキオキサン(IA1)の $\text{R}^{4\text{A}}$ を水素原子に変換する工程、

を含む。

[0118] (工程(1))

工程(1)では、前記アミノ化合物又はその塩と、前記エステル化合物とを反応させることにより、前記シルセスキオキサン(IA1)を得る。

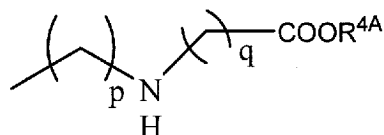
- [0119] 前記 R^{3A} において、 p は2～4の整数が好ましい。
- [0120] 前記アミノ化合物は、塩を形成していることが好ましく、前記 R^{3A} の末端に $-NH_3^+ Cl^-$ 基を有することがより好ましい。
- [0121] 前記アミノ化合物又はその塩は、公知の方法により容易に製造できる。例えば、3-アミノプロピルトリエトキシシランを塩酸存在下、メタノール中で反応させることにより製造できる。また、市販品として入手することもできる。
- [0122] 前記 R^{4A} としては、アルキル基が好ましく、炭素数1～5のアルキル基がより好ましく、tert-ブチル基がさらに好ましい。
- [0123] 前記 X^A としては、Brが好ましい。
- [0124] 前記 q としては、1～2の整数が好ましい。
- [0125] 上記シルセスキオキサン(IA1)は、例えば、塩基存在下、有機溶媒中で上記アミノ化合物又はその塩と上記エステル化合物とを反応させることにより製造できる。
- [0126] 前記塩基としては、3級アミン、炭酸カリウム等を使用できる。これら塩基は一種単独で又は二種以上を組み合わせ使用できる。前記塩基としては、特に、3級アミンが好ましく、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)がより好ましい。前記塩基の使用量は、前記アミノ化合物又はその塩に対して、通常100～500当量程度、好ましくは100～200当量程度である。
- [0127] 前記有機溶媒としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、アルコール、アセトン等を使用できる。これら有機溶媒は一種単独で又は二種以上を組み合わせ使用できる。前記有機溶媒としては、特にDMFが好ましい。
- [0128] 前記アミノ化合物又はその塩と前記エステル化合物との使用割合は、上記 R^{1A1} が
- [0129] [化27]



- [0130] であるシルセスキオキサン(IA1)を得る場合、前者1molに対して、後者が通常100～500mol程度、好ましくは100～200mol程度である。

[0131] また、上記 R^{1A1} が

[0132] [化28]



[0133] であるシルセスキオキサン(IA1)を得る場合、前者1molに対して、後者が通常8～10mol程度、好ましくは8～9mol程度である。

[0134] 前記反応における反応温度は、通常60～80℃、好ましくは60～70℃である。

[0135] 前記反応における反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定すればよく、通常16～24時間、好ましくは16～18時間である。

[0136] 前記反応における反応圧力は、特に限定されず、通常常圧でよい。

[0137] 前記反応は、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0138] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IA1)を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。

[0139] (工程(2))

前記工程(1)にて得られたシルセスキオキサン(IA1)の R^{4A} を水素原子に変換することにより、前記シルセスキオキサン(IA2)を得る。

[0140] かかる工程により、末端にカルボン酸基を有する置換基を備えたシルセスキオキサンを得ることができる。 R^{4A} を水素原子に変換する方法としては、上記の R^4 を水素原子に変換する方法と同様である。

[0141] 例えば、シルセスキオキサン(IA1)の R^{4A} がtert-ブチル基である場合、ギ酸を用いることにより、好適にtert-ブチル基を脱離させ、カルボン酸基が得られる。この場合、ギ酸の使用量は、特に限定されないが、前記シルセスキオキサン(IA1)に対して、通常500～2000当量、好ましくは1000～1500当量である。また、反応は、加熱還流下で行われることが好ましい。反応時間は、16～24時間程度であればよい。

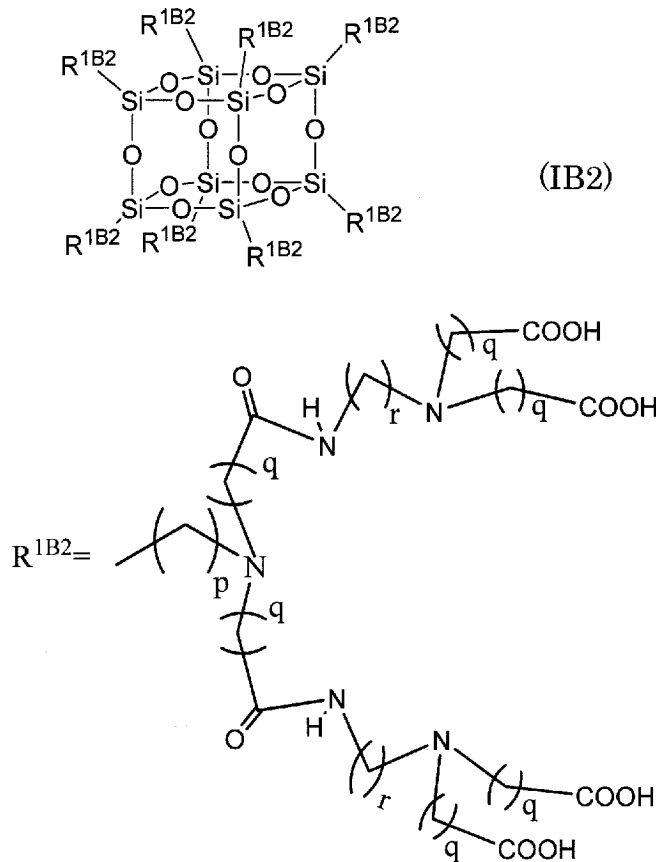
[0142] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IA2)を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。

[0143] 以上の方法により、シルセスキオキサン(IA2)を好適に製造することができる。

[0144] <シルセスキオキサンBの製造方法>

一般式(IB2)

[0145] [化29]



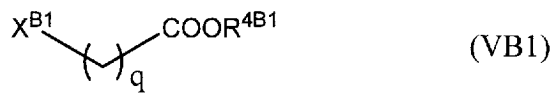
[0146] [式中、p及びqは前記に同じ。rはそれぞれ同一又は異なって2～10の整数を示す。

R^{1B2}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IB2)の製造方法は、

前記アミノ化合物又はその塩と、一般式(VB1)

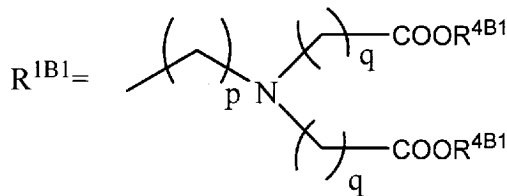
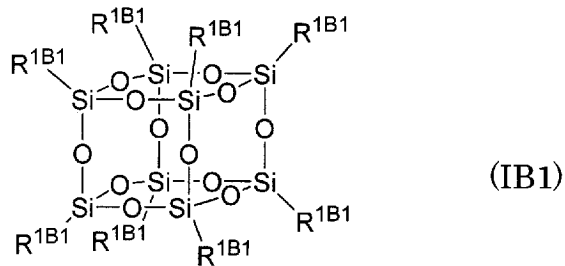
[0147] [化30]



[0148] [式中、 R^{4B1} はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、 X^{B1} はCl、Br又はIを示し、 q は前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IB1)

[0149] [化31]

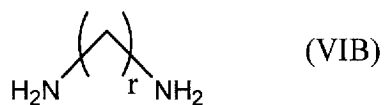


[0150] [式中、 p 、 q 及び R^{4B1} は前記と同じ。]

で表されるシルセスキオキサン(IB1)を得る工程、

(2) 工程(1)で得られたシルセスキオキサン(IB1)と、一般式(VIB)

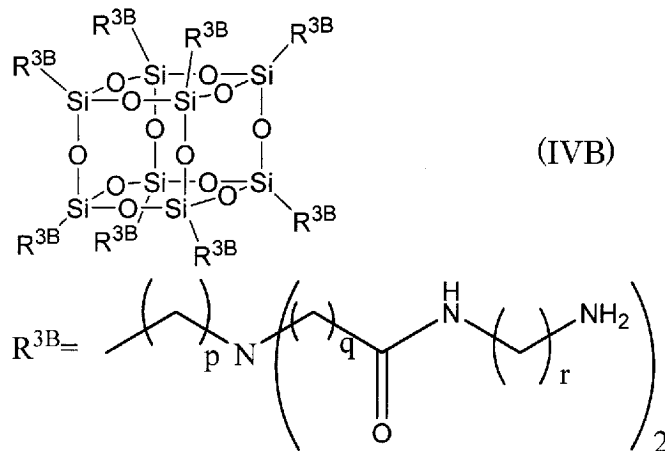
[0151] [化32]



[0152] [式中、 r は前記に同じ。]

で表されるジアミン化合物とを反応させることにより、一般式(IVB)

[0153] [化33]

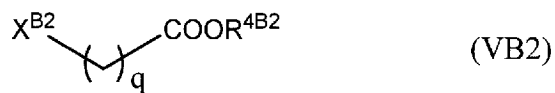


[0154] [式中、p、q及びrは前記と同じ。R^{3B}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるアミド化合物を得る工程、

(3) 工程(2)で得られたアミド化合物と一般式(VB2)

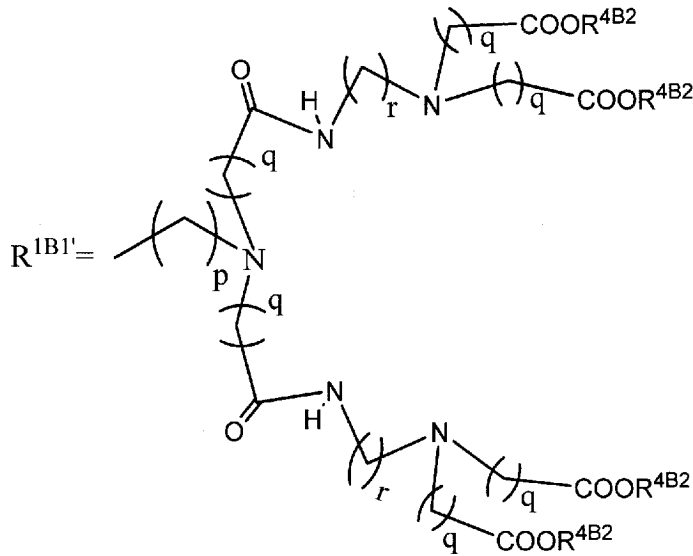
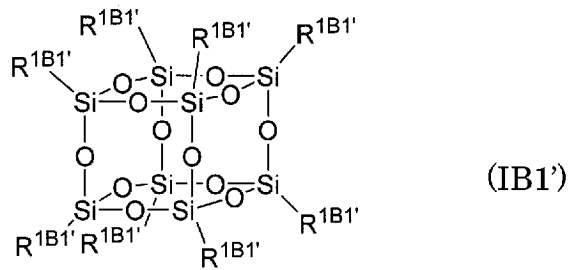
[0155] [化34]



[0156] [式中、R^{4B2}はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、X^{B2}はCl、Br又はIを示し、qは前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IB1')

[0157] [化35]



[0158] [式中、p、q及びrは前記に同じ。R^{1B1'}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]
 で表されるシルセスキオキサン(IB1')を得る工程、並びに
 (4)工程(3)で得られたシルセスキオキサン(IB1')のR^{4B2}を水素原子に変換する工
 程、
 を含む。

[0159] (工程(1))

工程(1)では、前記アミノ化合物又はその塩と、前記エステル化合物とを反応させ
 ることにより、前記シルセスキオキサン(IB1)を得る。

[0160] 前記R^{3A}において、pは2~4の整数が好ましい。

[0161] 前記アミノ化合物は、塩を形成していることが好ましく、前記R^{3A}の末端に-NH₃⁺Cl⁻
 基を有することがより好ましい。

[0162] 前記R^{4B1}としては、アルキル基が好ましく、炭素数1~5のアルキル基がより好ましく
 、エチル基がさらに好ましい。

[0163] 前記X^{B1}としては、Brが好ましい。

- [0164] qとしては、1～5の整数が好ましく、1～2がより好ましい。
- [0165] 上記シルセスキオキサン(IB1)は、例えば、塩基存在下、有機溶媒中で上記アミノ化合物又はその塩と上記エステル化合物とを反応させることにより製造できる。
- [0166] 前記塩基としては、上記塩基と同様のものを使用できる。特に、DIPEAを使用することが好ましい。前記塩基の使用量は、前記アミノ化合物又はその塩に対して、通常100～500当量程度、好ましくは100～200当量程度である。
- [0167] 前記有機溶媒としては、上記と同様である。特にDMFが好ましい。
- [0168] 前記アミノ化合物又はその塩と前記エステル化合物との使用割合は、前者1molに対して、後者が通常100～500mol程度、好ましくは100～200mol程度である。
- [0169] 前記反応における反応温度は、通常60～80℃、好ましくは60～70℃である。
- [0170] 前記反応における反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定すればよく、通常16～24時間、好ましくは16～18時間である。
- [0171] 前記反応における反応圧力は、特に限定されず、通常常圧でよい。
- [0172] 前記反応は、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。
- [0173] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IB1)を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。
- [0174] (工程(2))
工程(2)では、工程(1)で得られたシルセスキオキサン(IB1)と、前記ジアミン化合物とを反応させることにより、前記アミド化合物を得る。
- [0175] 前記rとしては、2～4の整数が好ましい。
- [0176] 前記シルセスキオキサン(IB1)と前記ジアミン化合物との使用割合は、前者1molに対して、後者が通常4000～10000mol程度、好ましくは4000～6000mol程度である。
- [0177] 前記反応における反応温度は、通常60～80℃、好ましくは60～70℃である。
- [0178] 前記反応における反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定すればよく、通常16

～24時間、好ましくは16～18時間である。

[0179] 前記反応における反応圧力は、特に限定されず、通常常圧でよい。

[0180] 前記反応は、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0181] 反応後は、必要に応じて、生成したアミド化合物を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。

[0182] (工程(3))

工程(3)では、工程(2)で得られたアミド化合物と前記エステル化合物とを反応させることにより、前記シルセスキオキサン(IB1')を得る。

[0183] 前記R^{4B2}としては、アルキル基が好ましく、炭素数1～5のアルキル基がより好ましく、tert-ブチル基がさらに好ましい。

[0184] 前記X^{B2}としては、Brが好ましい。

[0185] qとしては、1～2の整数が好ましい。

[0186] 上記シルセスキオキサン(IB1')は、例えば、塩基存在下、有機溶媒中で上記アミド化合物又はその塩と上記エステル化合物とを反応させることにより製造できる。

[0187] 前記塩基としては、上記塩基と同様のものを使用できる。特に、DIPEAが好ましい。前記塩基の使用量は、前記アミノ化合物又はその塩に対して、通常200～500当量程度、好ましくは200～300当量程度である。

[0188] 前記有機溶媒としては、上記有機溶媒と同様のものを使用できる。特にDMFが好ましい。

[0189] 前記アミド化合物と前記エステル化合物との使用割合は、前者1molに対して、後者が通常200～500mol程度、好ましくは200～300mol程度である。

[0190] 前記反応における反応温度は、通常60～80℃、好ましくは60～70℃である。

[0191] 前記反応における反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定すればよく、通常16～24時間、好ましくは16～18時間である。

[0192] 前記反応における反応圧力は、特に限定されず、通常常圧でよい。

[0193] 前記反応は、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0194] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IB1')を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。

[0195] (工程(4))

工程(4)では、工程(3)で得られたシルセスキオキサン(IB1')の R^{4B2} を水素原子に変換することにより、前記シルセスキオキサン(IB2)を得る。

[0196] R^{4B2} を水素原子に変換する方法は、上記の R^4 を水素原子に変換する方法と同様である。

[0197] 例えば、シルセスキオキサン(IB1')の R^{4B2} がtert-ブチル基である場合、ギ酸を用いることにより、好適にtert-ブチル基を脱離させ、カルボン酸基が得られる。この場合、ギ酸の使用量は、特に限定されないが、前記シルセスキオキサン(IB1')に対して、通常5000~15000当量、好ましくは5000~10000当量である。また、反応は、加熱還流下で行われることが好ましい。反応時間は、16~24時間程度であればよい。

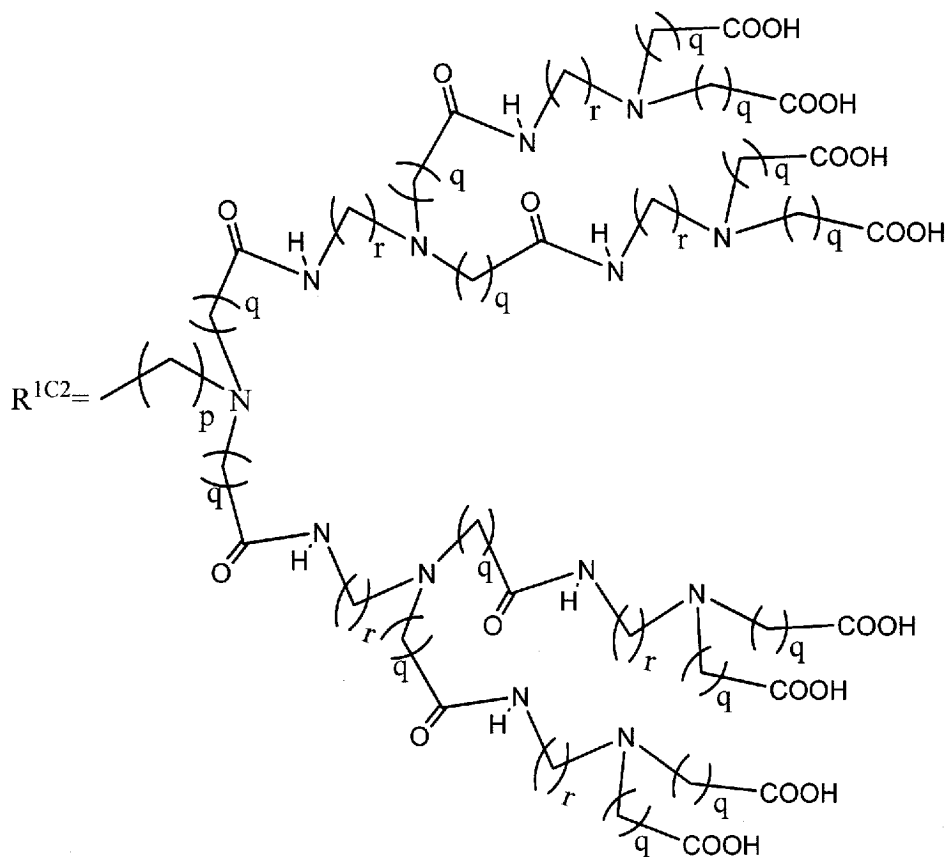
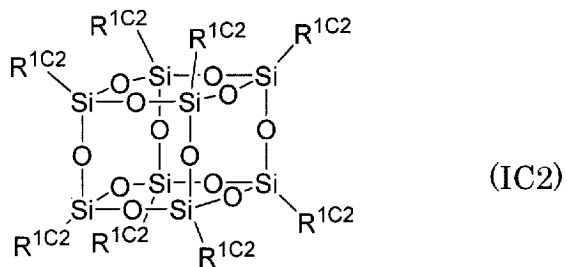
[0198] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IB2)を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。

[0199] 以上の方法により、シルセスキオキサン(IB2)を好適に製造することができる。

[0200] <シルセスキオキサンCの製造方法>

一般式(IC2)

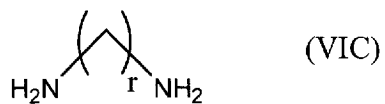
[0201] [化36]



[0202] [式中、p、q及びrは前記に同じ。R^{1C2}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IC2)の製造方法は、
前記シルセスキオキサン(IB1')と、一般式(VIC)

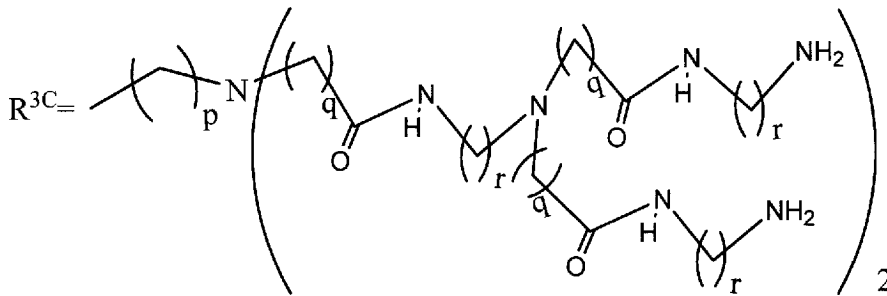
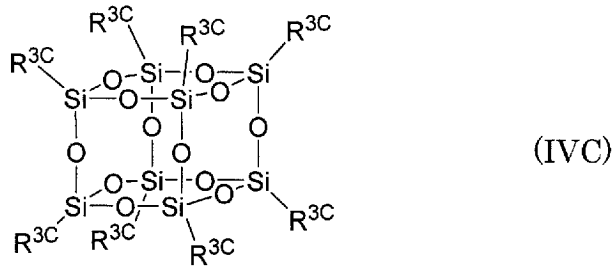
[0203] [化37]



[0204] [式中、rは前記に同じ。]

で表されるジアミン化合物とを反応させることにより、一般式(IVC)

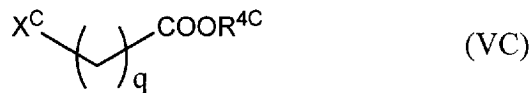
[0205] [化38]

[0206] [式中、p、q及びrは前記に同じ。R^{3C}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるアミド化合物を得る工程、

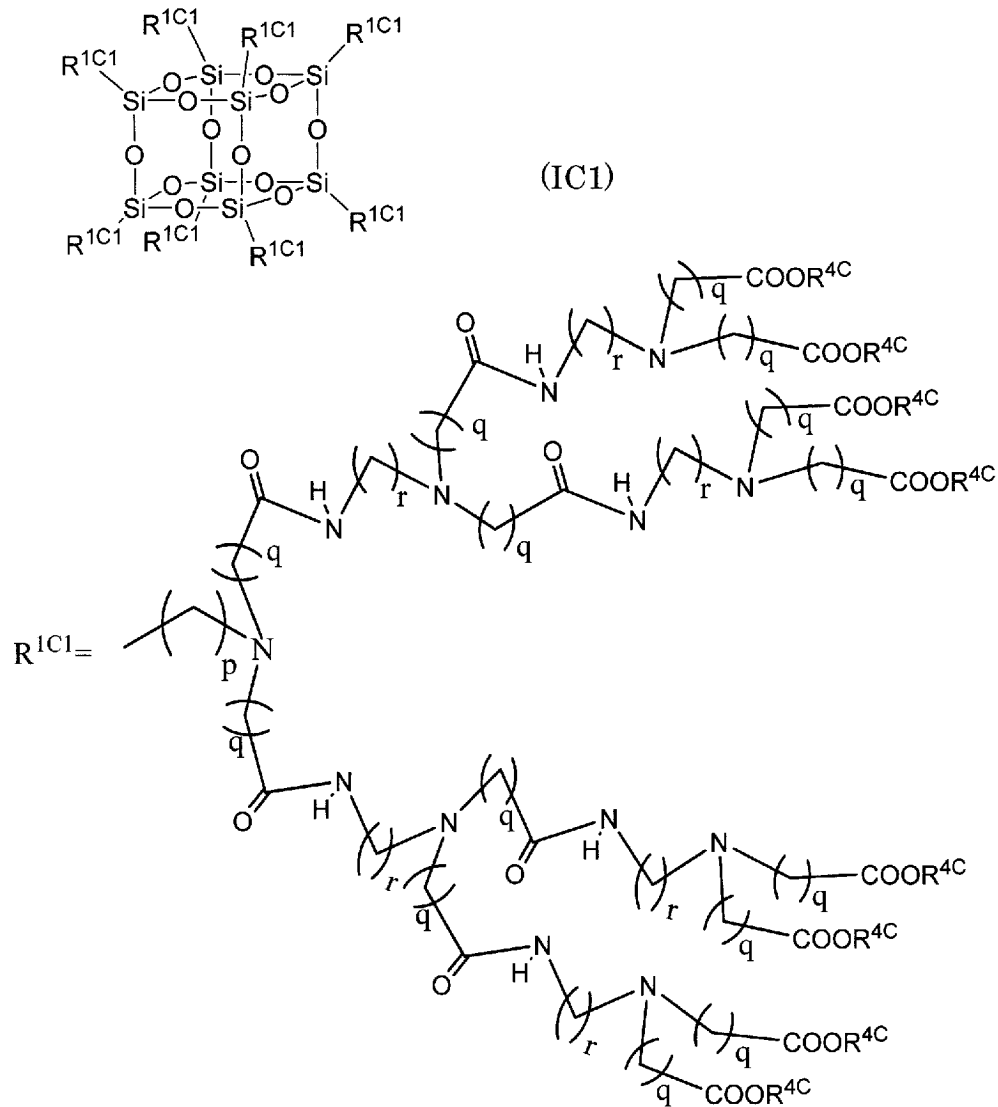
(2) 工程(1)で得られた前記アミド化合物と、一般式(VC)

[0207] [化39]

[0208] [式中、X^CはCl、Br又はIを示し、R^{4C}はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、qは前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IC1)

[0209] [化40]



[0210] [式中、p、q、r及びR^{4C}は前記に同じ。R^{1C1}はそれぞれ同一又は異なっていてよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IC1)を得る工程、並びに

(3)工程(2)で得られたシルセスキオキサン(IC1)のR^{4C}を水素原子に変換する工程

を含む。

[0211] (工程(1))

工程(1)では、前記シルセスキオキサン(IB1')と、前記ジアミン化合物とを反応させることにより、前記アミド化合物を得る。

[0212] シルセスキオキサン(IB1')としては、シルセスキオキサンBを製造する際の間媒体

である上記シルセスキオキサン(IB1')を好適に用いることができる。

- [0213] 前記pとしては、2～4の整数が好ましい。
- [0214] 前記qとしては、1～2の整数が好ましい。
- [0215] 前記rとしては、2～4の整数が好ましい。
- [0216] 前記工程(1)において使用するシルセスキオキサン(IB1')のR^{4B2}としては、炭素数1～5のアルキル基が好ましく、エチル基がより好ましい。
- [0217] 前記シルセスキオキサン(IB1')と前記ジアミン化合物との使用割合は、前者1molに対して、後者が通常10000～50000mol程度、好ましくは20000～30000mol程度である。
- [0218] 前記反応における反応温度は、通常60～80℃、好ましくは60～70℃である。
- [0219] 前記反応における反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定すればよく、通常16～24時間、好ましくは16～18時間である。
- [0220] 前記反応における反応圧力は、特に限定されず、通常常圧でよい。
- [0221] 前記反応は、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。
- [0222] 反応後は、必要に応じて、生成したアミド化合物を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。
- [0223] (工程(2))
工程(2)では、工程(1)で得られた前記アミド化合物と、前記エステル化合物とを反応させることにより、前記シルセスキオキサン(IC1)を得る。
- [0224] 前記R^{4C}としては、アルキル基が好ましく、炭素数1～5のアルキル基がより好ましく、tert-ブチル基がさらに好ましい。
- [0225] 前記X^Cとしては、Brが好ましい。
- [0226] qとしては、1～3の整数が好ましく、1～2がより好ましい。
- [0227] 上記シルセスキオキサン(IC1)は、例えば、塩基存在下、有機溶媒中で上記アミド化合物又はその塩と上記エステル化合物とを反応させることにより製造できる。

- [0228] 前記塩基としては、上記と同様である。特に、DIPEAを使用することが好ましい。前記塩基の使用量は、前記アミノ化合物又はその塩に対して、通常500～2000当量程度、好ましくは1000～1500当量程度である。
- [0229] 前記有機溶媒としては、上記と同様である。特にDMFが好ましい。
- [0230] 前記アミド化合物と前記エステル化合物との使用割合は、前者1molに対して、後者が通常80～160mol程度、好ましくは80～100mol程度である。
- [0231] 前記反応における反応温度は、通常60～80℃、好ましくは60～70℃である。
- [0232] 前記反応における反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定すればよく、通常16～24時間、好ましくは16～18時間である。
- [0233] 前記反応における反応圧力は、特に限定されず、通常常圧でよい。
- [0234] 前記反応は、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。
- [0235] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IC1)を通常行われている単離手段、例えば、反応後に得られた反応液を真空乾燥させる方法、有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。
- [0236] (工程(3))
前記工程(2)にて得られたシルセスキオキサン(IC1)のR^{4C}を水素原子に変換することにより、前記シルセスキオキサン(IC2)を得る。
- [0237] R^{4C}を水素原子に変換する方法は、上記のR⁴を水素原子に変換する方法と同様である。
- [0238] 例えば、シルセスキオキサン(IC1)のR^{4C}がtert-ブチル基である場合、ギ酸を用いることにより、好適にtert-ブチル基を脱離させ、カルボン酸基が得られる。この場合、ギ酸の使用量は、特に限定されないが、前記シルセスキオキサン(IC1)に対して、通常10000～50000当量、好ましくは20000～30000当量である。また、反応は、加熱還流下で行われることが好ましい。反応時間は、16～24時間程度であればよい。
- [0239] 反応後は、必要に応じて、生成したシルセスキオキサン(IC2)を通常行われている

単離手段、例えば有機溶媒抽出法、クロマトグラフィー法、再結晶法、蒸留法等により、反応混合物から容易に単離され、更に通常の精製手段により精製される。

[0240] 以上の方法により、シルセスキオキサン(IC2)を好適に製造することができる。

[0241] 造影剤の製造方法

本発明の造影剤は、上記シルセスキオキサンを金属イオンのキレート配位子として用いる以外は、公知の方法に従って製造できる。例えば、上記シルセスキオキサンの水溶液に金属イオンを添加することにより製造できる。

[0242] 前記水溶液中の前記シルセスキオキサンの濃度は、通常100～1000 μ M、好ましくは100～500 μ Mである。

[0243] また、前記金属イオンの添加量は、特に限定されないが、前記金属イオンとしてGd³⁺を用いる場合、Gd³⁺の添加量は、通常100～1000 μ M、好ましくは100～500 μ Mである。

[0244] 本発明の造影剤は、MRI(磁気共鳴画像)用、X線CT(コンピューター断層撮影)用、超音波画像診断用、シンチグラフィー用の造影剤として使用できる。特にMRI用造影剤として好適に使用できる。

[0245] 前記造影剤は、非経口投与及び経口投与のいずれにも適用できる。

[0246] 前記造影剤を非経口投与する場合、前記造影剤は、注射剤等の製造に用いられる溶剤、懸濁化剤等の公知の添加剤をさらに含有していてもよい。前記添加剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。これら添加剤は、一種単独で又は二種以上を組み合わせて使用できる。

[0247] また前記造影剤を経口投与する場合、単独で又は薬学的に許容される担体と複合して投与する。具体的に、前記造影剤を、例えば顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬シロップ剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、リポソーム、液剤等の剤形にして経口投与する。前記顆粒剤、細粒剤、散剤及び錠剤の剤形にする際、賦形剤を用いてもよい。前記賦形剤としては、例えば乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が挙げられる。これら賦形剤は一種単独で又は二種以上を組み合わせて使用できる。前記乳剤、シロップ剤、懸濁剤及び液

剤の剤形にする際、一般的に用いられる不活性な希釈剤を用いてもよい。前記希釈剤としては、例えば植物油等が挙げられる。前記造影剤は、さらに公知の添加剤をさらに含有していてもよい。前記添加剤としては、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、保存剤等が挙げられる。これら添加剤は一種単独で又は二種以上を組み合わせ使用できる。また、前記乳剤等の剤形にしたものをゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に含ませてもよい。

[0248] 本発明による造影剤を投与する際の投与量は、特に限定されないが、一回の診断につき成人当たり0.1mg～10g、好ましくは1mg～5gである。

発明の効果

[0249] 本発明の造影剤は、特に、下記(1)～(4)の点で有利である。

(1)本発明の造影剤によれば、市販の造影剤の10倍程度の造影能を有する。これは、上記シルセスキオキサンからなる中心骨格の剛直性により、分子回転が抑制されたためであると考えられる。

(2)本発明の造影剤によれば、低濃度であっても、腫瘍等の標的細胞を高感度で検出できる。具体的に、本発明の造影剤によれば、MRI画像、特にT1強調画像において優れたコントラストを与えることができる。

(3)本発明の造影剤は、低濃度である点、フリーの金属イオン(特に Gd^{3+})が発生しにくい点から、毒性が低い。従って、副作用の心配もほとんどない。

(4)従来の造影剤よりも、簡便に、且つ、安価に製造できる。

発明を実施するための最良の形態

[0250] 以下に実施例及び比較例を示し、本発明をより具体的に説明する。但し、本発明は実施例に限定されない。

[0251] 実施例1(シルセスキオキサンAの製造)

<アミノ化合物の塩の調製>

1Lナスフラスコにメタノール800mL及び濃塩酸135mLを入れて混合し、そこに3-アミノプロピルトリエトキシシラン100mL(0.427モル)を添加した。その後、室温(25℃)で48時間攪拌したところ、白色沈殿が生成した。該沈殿をろ過後、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、上記一般式(IVA)[式中、全ての R^{3A} は-(CH

)₂ -NH₃ Clを示す。]で表されるアミノ化合物の塩を得た(18.8g、収率30%)。

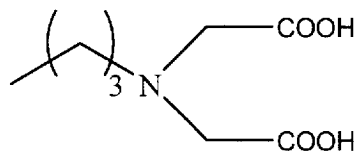
[0252] <工程(1)>

次いで、500mLナスフラスコに、前記アミノ化合物の塩1g(0.852mmol)、DIPEA 15mL(0.102mol、前記アミノ化合物の塩に対して120当量)、ブromo酢酸tert-ブチル15mL(0.102mol、前記アミノ化合物の塩に対して120当量)及びDMF100mLを入れ、窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。該反応液を真空乾燥させることにより黄色固体を得た。

[0253] <工程(2)>

工程(1)で得られた黄色固体の入った前記ナスフラスコに、ギ酸100mL(2.65mol)を加え、24時間加熱還流することにより反応液を得た(脱保護処理)。得られた反応液からギ酸をエバポレーターを用いて除去した後、200mLのメタノールを添加することにより沈殿を形成させた。該沈殿をろ過後、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、上記一般式(IA2)[式中、全てのR^{1A2}は

[0254] [化41]



[0255] を示す。]

で表されるシルセスキオキサンAを得た(240mg、収率16%)。

[0256] 得られたシルセスキオキサンAの¹H NMRスペクトルは下記の通りである。

¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 3.92 (s, 32H), 3.33 (brs, 16H), 1.83 (brs, 16H), 0.80 (brs, 16H); ¹³C NMR (D₂O, 100 MHz) δ 161.3, 50.4, 48.2, 26.4, 9.9; ²⁹Si NMR (D₂O, 80 MHz) δ -67.2; MALDI-TOF [(M+H)⁺] calcd. 1811.08, found 1812.01.

実施例2(シルセスキオキサンBの製造)

<工程(1)>

500mLナスフラスコに、実施例1にて得られたアミノ化合物の塩1g(0.853mmol)、DIPEA15mL(86.1mmol、前記アミノ化合物の塩に対して100当量)、ブromo酢酸エチル9.5mL(86.1mmol、前記アミノ化合物の塩に対して100当量)及びDMF

50mLを入れ、窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。該反応液からDMFをエバポレーターを用いて除去した後、200mLの酢酸エチルを加えることにより混合液を得た。前記混合液を、200mLの水で3回、200mLの飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。前記洗浄によって得られた有機層を濃縮することにより、上記一般式(IB1)[式中、pは3、qは1、R^{4B}は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ を示す。]で表されるシルセスキオキサン(IB1)を得た(1.07g、0.529mmol、収率62%)。

[0257] <工程(2)>

続いて、エチレンジアミン200mL(2.24mol)を加え、前記シルセスキオキサン(IB1)と前記エチレンジアミンとを窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。前記反応液を真空ポンプにより乾燥させ、上記一般式(IVB)[式中、pは3、qは1、rは2を示す。]で表されるアミド化合物を得た(1.3g、0.523mmol、収率99%)。

[0258] <工程(3)>

500mLナスフラスコに、前記工程(2)で得られたアミド化合物1g(0.403mmol)、DIPEA15mL(0.102mol、前記アミド化合物に対して250当量)、ブromo酢酸tert-ブチル15mL(0.102mol、前記アミド化合物に対して250当量)、及びDMF100mLを入れ、窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。得られた反応液を真空乾燥させることにより、上記一般式(IB1') [式中、pは3、qは1、rは2、R^{4B2}はtert-ブチル基を示す。]で表されるシルセスキオキサン(IB1')を得た。

[0259] <工程(4)>

工程(3)で得られた黄色固体の入った前記ナスフラスコに、ギ酸100mL(2.65mol)を加え、24時間加熱還流することにより反応液を得た(脱保護処理)。得られた反応液からギ酸をエバポレーターを用いて除去した後、200mLのメタノールを添加することにより沈殿を形成させた。該沈殿をろ過後、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、上記一般式(IB2)[式中、pは3、qは1、rは2を示す。]で表されるシルセスキオキサンBを得た(1.05mg、収率60%)。

¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 3.72 (br, 96H), 3.56 (brs, 32H), 3.30 (brs, 32H), 3.20 (brs, 16H), 1.71 (brs, 16H), 0.67 (brs, 16H): ¹³C NMR (D₂O, 100 MHz) δ 175.1, 172

.1, 61.7, 61.2, 59.2, 51.5, 37.5, 20.8, 10.2: ^{29}Si NMR (D_2O , 80 MHz) δ -67.4: ESI-TOF [(M+3H) $^{3+}$] calcd. 1454.8, found 1454.8.

実施例3(シルセスキオキサンCの製造)

<シルセスキオキサン(IB1')の調製>

500mLのナスフラスコに、実施例2の工程(2)で得られたアミド化合物1.0g(0.403mmol)、DIPEA15mL(86.1mmol、前記アミド化合物に対して215当量)、ブROMO酢酸エチル9.5mL(86.1mmol、前記アミド化合物に対して215当量)、及びDMF50mLを入れ、窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。得られた反応液を濃縮後、酢酸エチル200mLを加えることにより混合液を得た。前記混合液を200mLの水で3回、200mLの飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。前記洗浄によって得られた有機層を濃縮することにより、上記一般式(IB1')[式中、pは3、qは1、rは2、R 4B2 はエチル基を示す。]で表されるシルセスキオキサン(IB1')を得た(黄色固体、548mg、0.104mmol、収率26%)。

[0260] <工程(1)>

続いて、エチレンジアミン200mL(2.24mol)を加え、前記シルセスキオキサン(IB1')と前記エチレンジアミンとを窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。前記反応液を真空乾燥させ、上記一般式(IVC)[式中、pは3、qは1、rは2を示す。]で表されるアミド化合物を得た(589mg、0.103mmol、収率99%)。

[0261] <工程(2)>

工程(1)で得られたアミド化合物の入ったナスフラスコに、DIPEA15mL(0.102mol、前記アミド化合物に対して1000当量)、ブROMO酢酸tert-ブチル15mL(0.102mol、前記アミド化合物に対して1000当量)、及びDMF100mLを入れ、窒素雰囲気下、60°Cで16時間反応させることにより反応液を得た。得られた反応液を真空乾燥させることにより、上記一般式(IC1)[式中、pは3、qは1、rは2、R 4C はtert-ブチル基を示す。]で表されるシルセスキオキサン(IC1)を得た(黄色固体)。

[0262] <工程(3)>

工程(2)で得られた黄色固体の入った前記ナスフラスコに、ギ酸100mL(2.65mol)を加え、24時間加熱還流することにより反応液を得た(脱保護処理)。得られた反

応液からギ酸をエバポレーターを用いて除去した後、200mLのメタノールを添加することにより沈殿を形成させた。該沈殿をろ過後、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、上記一般式(IC2) [式中、pは3、qは1、rは2を示す。] で表されるシルセスキオキサンCを得た(169mg、収率16%)。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 3.96 (s, 224H), 3.82 (brs, 96H), 3.35 (brs, 96H), 3.23 (brs, 16H), 1.72 (brs, 16H), 0.65 (brs, 16H): ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) δ 165.5, 164.1, 164.0, 51.9, 51.2, 50.9, 48.7, 46.6, 45.7, 42.7, 36.9, 28.9, 10.7: ^{29}Si NMR (D_2O , 80 MHz) δ -67.3: ESI-TOF [(M+7H) $^{7+}$] calcd. 1342.1, found 1342.2.

試験例1(造影剤の毒性評価)

温度298Kの条件下、実施例1で得られたシルセスキオキサンA水溶液(濃度:100 μM)に、1mMの Gd^{3+} を滴定した際の熱量変化を等温滴定カロリー(ITC)によって測定した。得られた熱量をフィッティングすることにより、 Gd^{3+} の配位数、及び Gd^{3+} とシルセスキオキサンAとの結合の結合定数を算出した。

[0263] その他、 Gd^{3+} の代わりに、 Mn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 及び Ca^{2+} を滴定した場合についても同様に配位数及び結合定数を算出した。

[0264] 結果を表1に示す。

[0265] [表1]

金属イオン	配位数	結合定数
Gd^{3+}	2	$10^{6\sim7}$
Mn^{2+}	4	$10^{3\sim4}$
Cu^{2+}	4	$10^{4\sim5}$
Zn^{2+}	4	10^4
Ca^{2+}	4 or 8	$\sim 10^3$

[0266] 表1から、実施例1で得られたシルセスキオキサンAは、 Gd^{3+} と強固に結合しており、特に、生体内で Gd^{3+} と拮抗する Ca^{2+} と比較すると1000から10000倍結合が強いことがわかる。すなわち、本発明の造影剤を用いる場合、生体内で Gd^{3+} は解離しにくいことがわかり、毒性が低いことが期待される。

[0267] 試験例2(造影剤の毒性評価)

マウスの肝臓の正常細胞を用いてMTT(3-[4, 5-ジメチルチアゾール-2-イ

ル]−2, 5−ジフェニルテトラブリウムブロミド)アッセイを行った。

- [0268] 細胞培養は5%二酸化炭素存在下、37°CのDME培地中で行った。具体的には、コラゲナーゼ灌流法 (Seglen P. O. Methods in Cell Biology 1976, 13, 29–83) により細胞を調製した。そして、調製した細胞を96穴ウェル上に15000個/100 μ L/ウェルとなるように播種した。
- [0269] 細胞播種から1日後、「シルセスキオキサンAを配位させたGd錯体の水溶液」又は「DOTA (和光純薬製) を配位させたGd錯体の水溶液」を10 μ L各々のウェルに添加し、培養を続けた。
- [0270] なお、これらの水溶液は、キレーター (シルセスキオキサンA又はDOTA) と塩化ガドリニウムとを水中で混合し、前記Gd錯体の評価濃度 (図3の横軸の濃度) の10倍となるように水溶液をそれぞれ調製した。
- [0271] さらに3日後、リン酸緩衝食塩液 (PBS) に溶解させたMTT (MTT濃度: 5mg/mL) をそれぞれのウェルに10 μ Lずつ添加し、続いて4時間インキュベートを行った。そして、上清 (MTTが溶解した培地) を除去・洗浄した後、10%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 及び0. 01M塩化アンモニウム溶液を100 μ Lずつ添加し、一晩インキュベートした後、MTTの分解量から細胞の生存率を評価した。MTTの分解量は、一晩インキュベート後の溶液 (37°C) の600nmにおける吸光度から算出した。結果を図3に示す。
- [0272] なお、図3の▲はシルセスキオキサンAとGdとの錯体を添加した場合の細胞生存度 (%) の平均値を示し、■はDOTAとGdとの錯体を添加した場合の細胞生存度 (%) の平均値を示し、縦棒は各細胞生存度の標準偏差を示す。
- [0273] 図3から、本発明のシルセスキオキサンAとGdとの錯体は、Gdを2原子有しているにもかかわらず、Gdを1原子しか有していないDOTAのGdとの錯体に比べ、細胞の生存率が高く、低毒性であることがわかる。
- [0274] 試験例3 (MRI画像)

金属錯体の配位子として、実施例1～3にて得られたシルセスキオキサンA～C、DOTA (和光純薬製)、又はDTPA (Aldrich製) を用いて、造影剤を調製した。具体的には、上記各配位子をそれぞれ水に溶解させてなる各水溶液に、金属イオンを添加

することにより、金属錯体を含む水溶液(造影剤)を調製した。

[0275] 各水溶液における配位子と金属イオンとの組み合わせ、配位子の濃度(μM)及び金属イオンの添加量(μM)を表2に示す。

[0276] [表2]

配位子	金属イオン	水溶液中の配位子の濃度(μM)					水溶液中の金属イオンの濃度(μM)	
		500	250	125	60	30	500	2000
シルセスキオキサンA	Gd ³⁺	500	250	125	60	30	500	2000
		1000	500	250	125	60		
シルセスキオキサンB	Gd ³⁺	500	250	125	60	30	2000	1000
		2000	1000	500	250	125		
シルセスキオキサンC	Gd ³⁺	500	250	125	60	30	4000	2000
		4000	2000	1000	500	250		
DOTA	Gd ³⁺	500	250	125	60	30	500	250
		500	250	125	60	30		
DTPA	Gd ³⁺	500	250	125	60	30	500	250
		500	250	125	60	30		
シルセスキオキサンA	Mn ²⁺	500	250	125	60	30	2000	1000
		2000	1000	500	250	125		

表2の続き

配位子	金属イオン	水溶液中の配位子の濃度(μM)							水溶液中の金属イオンの濃度(μM)	
		15	8	4	2	1	0.5	0.25	15	30
シルセスキオキサンA	Gd ³⁺	15	—	—	—	—	—	—	15	30
		30	—	—	—	—	—	—		
シルセスキオキサンB	Gd ³⁺	15	8	4	2	1	0.5	0.25	15	30
		60	30	15	8	4	2	1		
シルセスキオキサンC	Gd ³⁺	15	8	4	2	1	0.5	0.25	15	30
		12	60	30	15	8	4	2		
DOTA	Gd ³⁺	15	—	—	—	—	—	—	15	30
		15	—	—	—	—	—	—		
DTPA	Gd ³⁺	15	—	—	—	—	—	—	15	30
		15	—	—	—	—	—	—		
シルセスキオキサンA	Mn ²⁺	15	—	—	—	—	—	—	15	30
		60	—	—	—	—	—	—		

[0277] 表2の各水溶液をガラス管に封入し、298 K及び7テスラ(T)において、繰り返し時

間(Repetition time :TR)が 1000 ms、エコー時間(echo time :TE)が 12 msの条件下でプロトンのT1強調画像を撮像した。磁気共鳴断層撮影装置(MRI)として、製品名「7T Unity Inova MR scanner」Varian, Inc.製を用い、表3の各水溶液を封入したガラス管をコイルの中に静置させて、撮像を行った。

[0278] 結果を図4に示す。

[0279] なお、比較のため、前記水溶液の代わりに純水をガラス管に封入して撮影したT1強調画像についても併せて示した。

[0280] 図4から、例えば、金属イオンが Gd^{3+} の金属錯体を含む造影剤同士を比べた場合、配位子がDOTA又はDTPAのものに比べ、配位子がシルセスキオキサンA(実施例1)である造影剤は10倍程度、配位子がシルセスキオキサンB(実施例2)及びシルセスキオキサンC(実施例3)は50～100倍程度の感度を有する(優れたコントラストを有する)ことがわかる。

[0281] 試験例4(造影能)

試験例3において各水溶液を用いて撮像した際に測定したT1値と各水溶液中の金属イオン濃度を下記式(1)にあてはめることにより、グラフをプロットした。直線の傾きより緩和度 r_1 を算出した。緩和度 r_1 は金属イオン(Gd^{3+} 、 Mn^{2+})1モルあたりのプロトン緩和能を示す。緩和時間T1は、造影剤1モルあたりのプロトン緩和能をあらわす指標である。定数aは純水のT1値の逆数を表す。

[0282] $1/T1 = a + r_1[M]$ ([M]は金属イオン濃度、aは定数) (1)

なお、比較のため、配位子としてPAMAM(Aldrich社製)を用いた以外は表2のDOTAを用いた場合と同様の方法により水溶液を調製し、該水溶液を用いて上記と同様の方法により、緩和度 r_1 を算出した。

[0283] 結果を表3に示す。

[0284] T1値が小さいものほど造影能が高い。よって、下記表3中では、 Gd^{3+} -シルセスキオキサンC錯体が最も造影能が高い。

[0285] また、 r_1 値が大きいものほどT1強調画像において優れたコントラストを与える。

[0286] なお、 Gd^{3+} -シルセスキオキサンA錯体と Gd^{3+} -シルセスキオキサンC錯体とでは、 Gd^{3+} -シルセスキオキサンA錯体の方が r_1 値が大きいものの、 Gd^{3+} -シルセスキオキ

サンC錯体の方がT1値が大きい。これは、錯体中の Gd^{3+} の数が造影能(T1値)に影響するためである。すなわち、 Gd^{3+} -シルセスキオキサンC錯体は、8個の Gd^{3+} が配位結合しているため、2個の Gd^{3+} が配位結合する Gd^{3+} -シルセスキオキサンA錯体に比べ、造影能が高い。

[0287] [表3]

金属錯体	r_1 ($mM^{-1}s^{-1}$)	T1 (ms)
Gd^{3+} -シルセスキオキサンA錯体	17.3	31
Gd^{3+} -シルセスキオキサンB錯体	12.3	20
Gd^{3+} -シルセスキオキサンC錯体	13.6	10
Mn^{2+} -シルセスキオキサンA錯体	5.3	48
Gd^{3+} -PAMAM錯体	7.7	66
Gd^{3+} -DOTA錯体	4.0	269
Gd^{3+} -DTPA錯体	3.5	311
water		3500

[0288] 表3から、シルセスキオキサンA~Cをキレート配位子とする金属錯体を含む造影剤は、他の金属錯体に比べ、造影能がかなり高いことがわかる。

図面の簡単な説明

[0289] [図1]図1は、従来のGd錯体を説明する図である。

[図2]図2は、シルセスキオキサンAが金属イオンに配位する様子を示した図である。

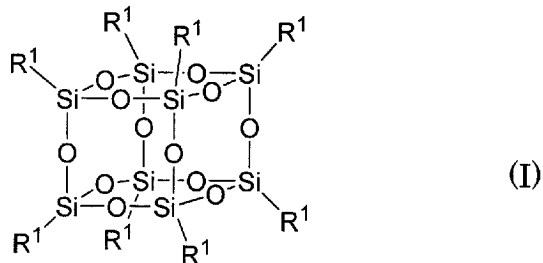
[図3]図3は、試験例2におけるMTTアッセイの結果を示す図である。

[図4]図4は、試験例3におけるMRI画像の写真である。横軸は水溶液中の配位子の濃度(μM)、縦軸は、各水溶液に含まれる金属錯体をそれぞれ示す。

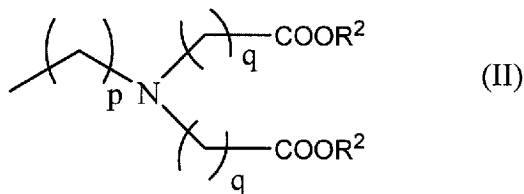
請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]

[式中、R¹はSiと炭素で結合する基であり、一般式(II)

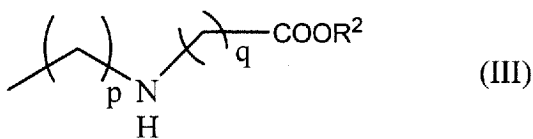
[化2]



[式中、pは1～5の整数を示し、qはそれぞれ同一又は異なって1～5の整数を示し、R²はそれぞれ同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。]

或いは、一般式(III)

[化3]

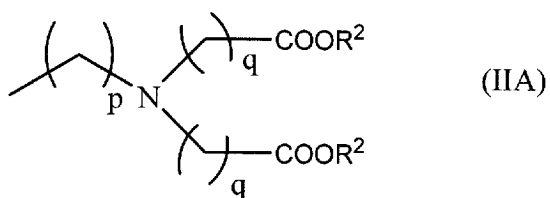
[式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

で表される基を末端に有する置換基であり、R¹はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサンを含む造影剤。

[2] 前記R¹が、一般式(IIA)

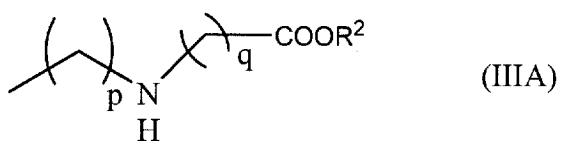
[化4]



[式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

或いは、一般式(IIIA)

[化5]

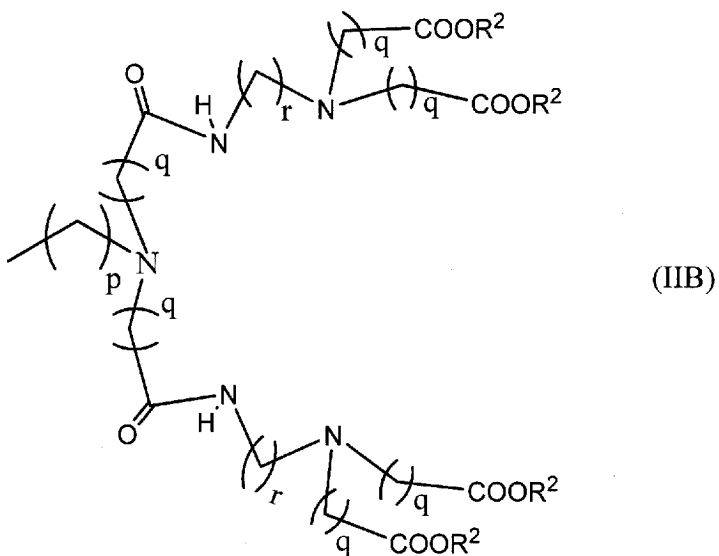


[式中、p、q及びR²は前記に同じ。]

で表される置換基である請求項1に記載の造影剤

[3] 前記R¹が、一般式(IIB)

[化6]

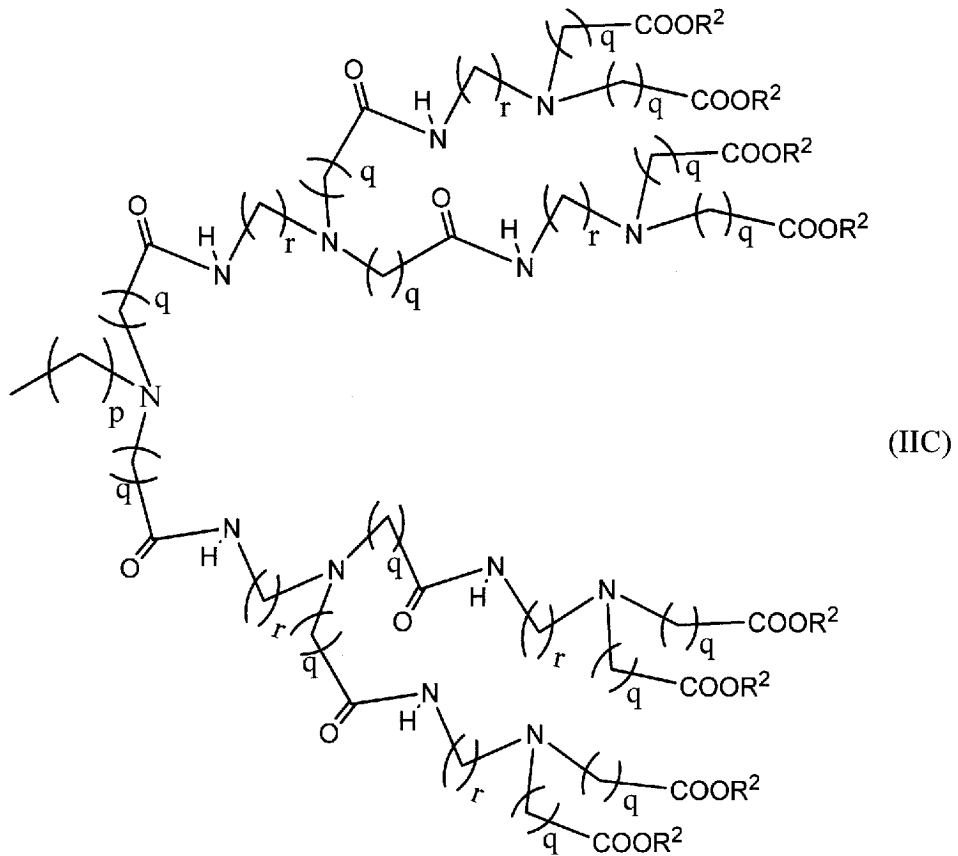


[式中、p、q及びR²は前記に同じであり、rは2~10の整数を示す。]

で表される置換基である請求項1に記載の造影剤。

[4] 前記R¹が、一般式(IIC)

[化7]

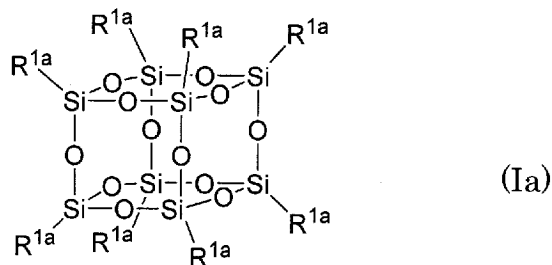


[式中、p、q及びR²は前記に同じであり、rは2～10の整数を示す。]

で表される置換基である請求項1に記載の造影剤。

- [5] 前記R²が水素原子である請求項1～4のいずれかに記載の造影剤。
- [6] 前記シルセスキオキサンがGd³⁺に配位してなる、請求項1～5のいずれかに記載の造影剤。
- [7] MRI用造影剤である請求項1～6のいずれかに記載の造影剤。
- [8] 一般式(Ia)

[化8]



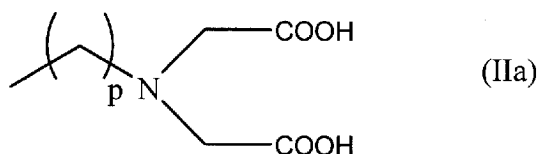
[式中、R^{1a}は、Siと炭素で結合する基であり、R^{1a}は、 $-N(-CH_2-COOH)_2$ 又は

-NH-CH₂-COOHを末端に有する置換基であり、R^{1a}はそれぞれ同一又は異な
 っているもよい。]

で表されるシルセスキオキサン。

[9] 前記R^{1a}が、一般式(IIa)

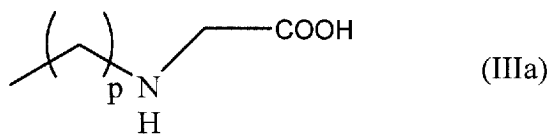
[化9]



[式中、pは1～5の整数を示す。]

又は、一般式(IIIa)

[化10]

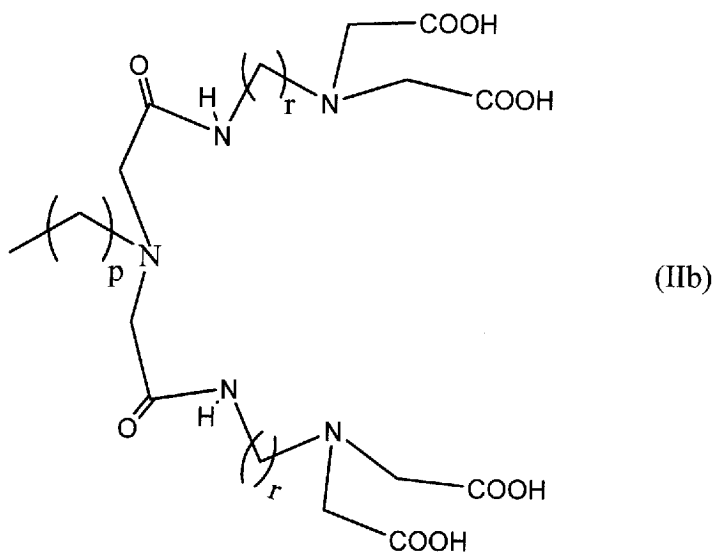


[式中、pは前記に同じ。]

で表される置換基である請求項8に記載のシルセスキオキサン。

[10] 前記R^{1a}が、一般式(IIb)

[化11]



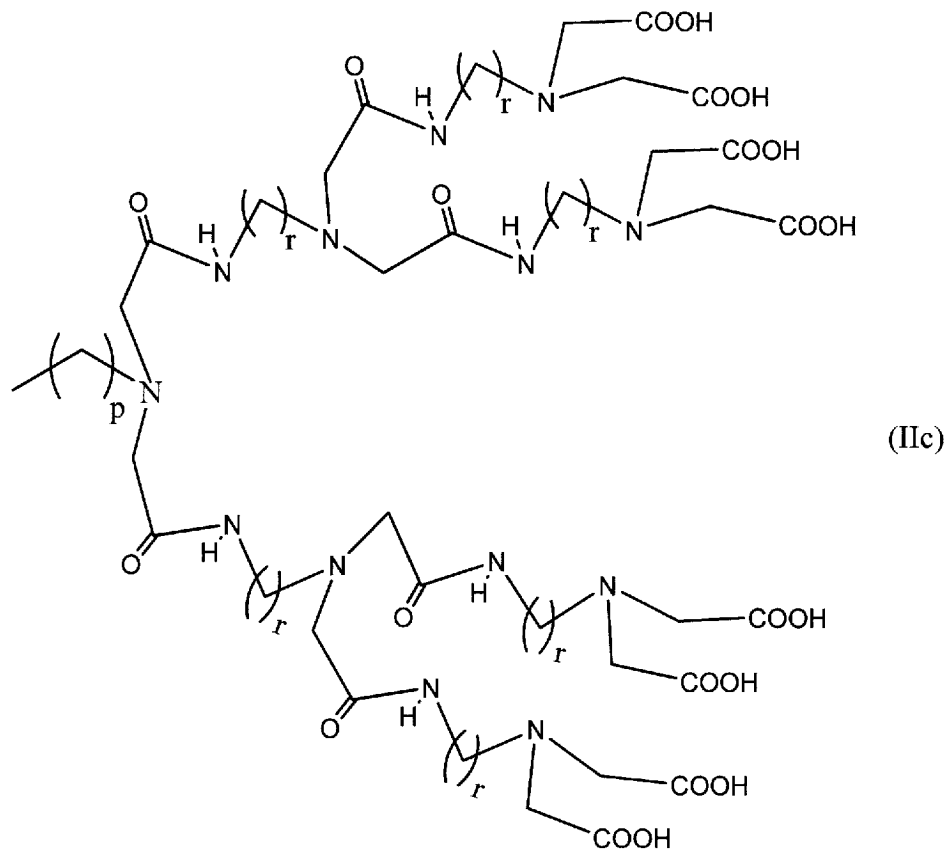
[式中、pは前記に同じであり、rはそれぞれ同一又は異なって2～10の整数を示す。

]

で表される置換基である請求項9に記載のシルセスキオキサン。

[11] 前記R^{1a}が、一般式(IIc)

[化12]



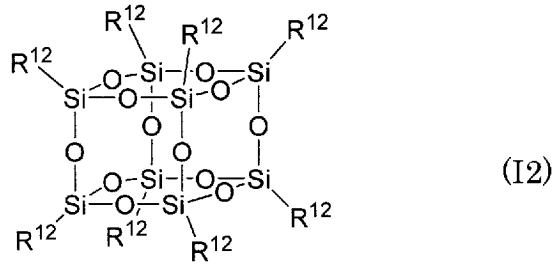
[式中、p及びrは前記に同じ。]

で表される置換基である請求項9に記載のシルセスキオキサン。

[12] 請求項8～11のいずれかに記載のシルセスキオキサンが金属イオンに配位してなる、シルセスキオキサン錯体。

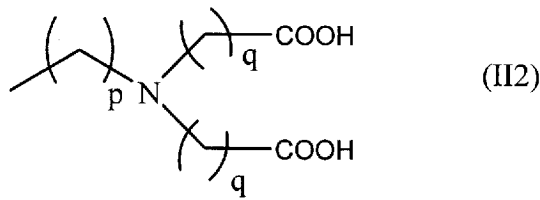
[13] 一般式(I2)

[化13]



[式中、R¹²はSiと炭素で結合する基であり、一般式(II2)

[化14]

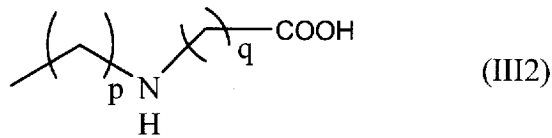


[式中、pは1～5の整数を示し、qはそれぞれ同一又は異なって1～5の整数を示す。

]

或いは、一般式(III2)

[化15]



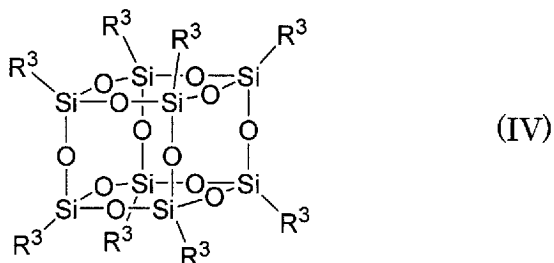
[式中、p及びqは前記に同じ。]

で表される基を末端に有する置換基である。R¹²はそれぞれ同一又は異なっている
よい。]

で表されるシルセスキオキサンを製造する方法であって、

(1)一般式(IV)

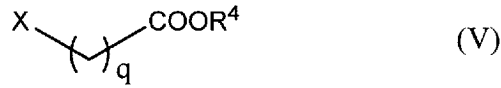
[化16]



[式中、R³はSiと炭素で結合する基であり、末端に-NH₂を有する基である。R³はそれぞれ同一又は異なっているもよい。]

で表されるアミノ化合物又はその塩と、一般式(V)

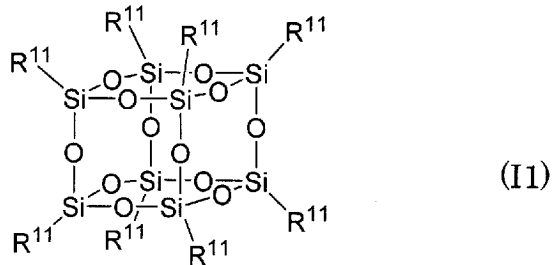
[化17]



[式中、R⁴はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、XはCl、Br又はIを示し、qは前記に同じ。]

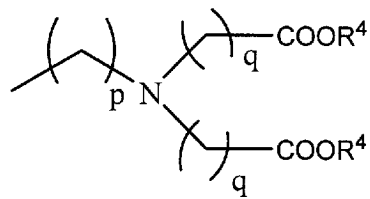
で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(I1)

[化18]

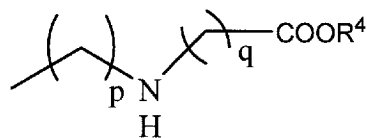


[式中、R¹¹は

[化19]



又は



を末端に有する置換基を示す。R¹¹はそれぞれ同一又は異なっているもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(I1)を得る工程、並びに

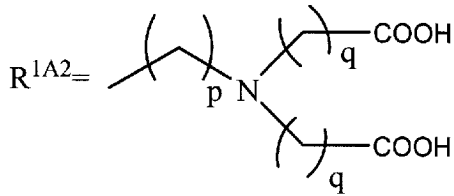
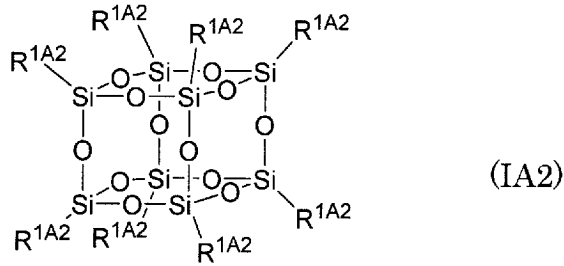
(2)前記工程(1)で得られたシルセスキオキサン(I1)のR⁴を水素原子に変換する工

程、

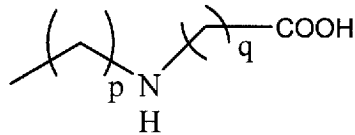
を含むシルセスキオキサン₂の製造方法。

[14] 一般式(IA2)

[化20]



又は

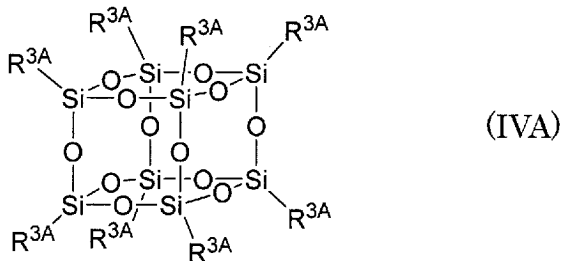


[式中、p及びqは前記に同じ。R^{1A2}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IA2)を製造する方法であって、

(1) 一般式(IVA)

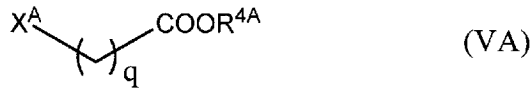
[化21]



[式中、R^{3A}は-(CH₂)_p-NH₂ (pは、前記に同じ。)を示す。R^{3A}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるアミノ化合物又はその塩と、一般式(VA)

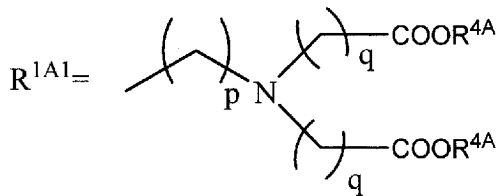
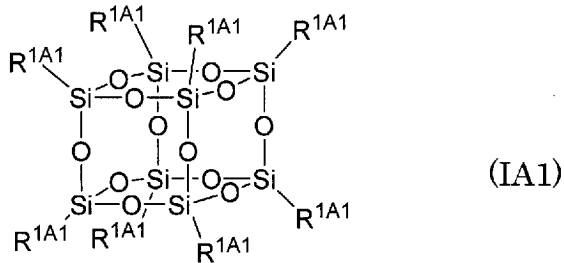
[化22]



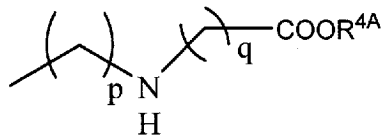
[式中、R^{4A}は、アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、X^Aは、Cl、Br又はIを示し、qは、前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IA1)

[化23]



又は



[式中、p、q及びR^{4A}は前記と同じ。R^{1A1}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

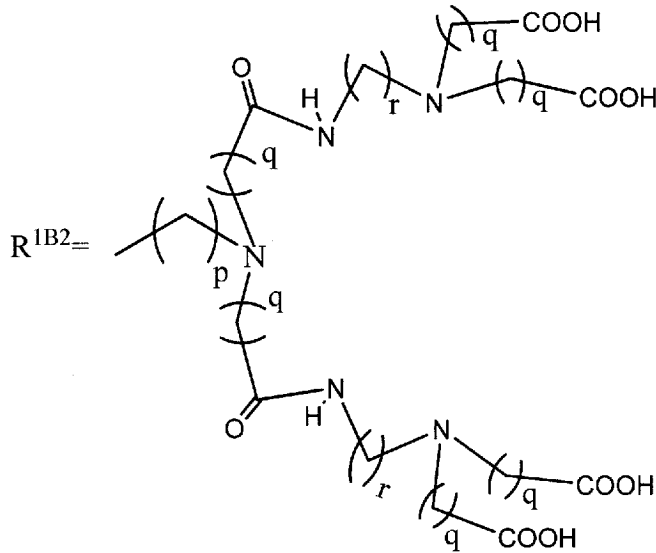
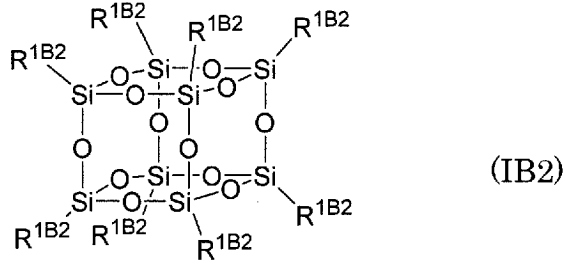
で表されるシルセスキオキサン(IA1)を得る工程、並びに

(2)前記工程(1)にて得られたシルセスキオキサン(IA1)のR^{4A}を水素原子に変換する工程、

を含む請求項13に記載のシルセスキオキサンの製造方法。

[15] 一般式(IB2)

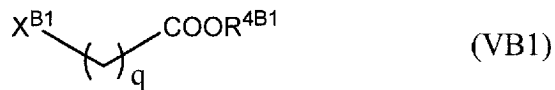
[化24]



[式中、p及びqは前記に同じ。rはそれぞれ同一又は異なって2～10の整数を示す。
R^{1B2}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IB2)を製造する方法であって、
前記アミノ化合物又はその塩と、一般式(VB1)

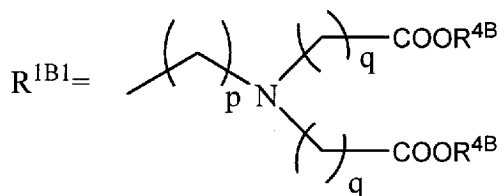
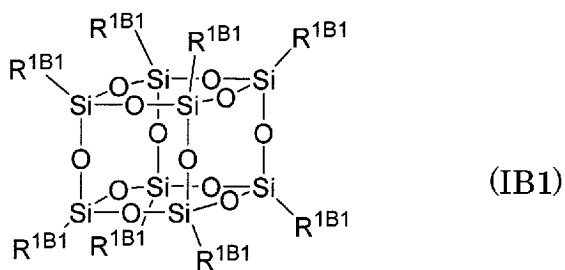
[化25]



[式中、R^{4B1}はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、X^{B1}はCl、Br又はIを示し、qは前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IB1)

[化26]

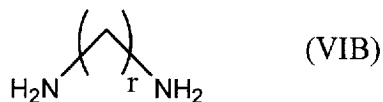


[式中、p、q及びR^{4B}は前記と同じ。]

で表されるシルセスキオキサン(IB1)を得る工程、

(2) 工程(1)で得られたシルセスキオキサン(IB1)と、一般式(VIB)

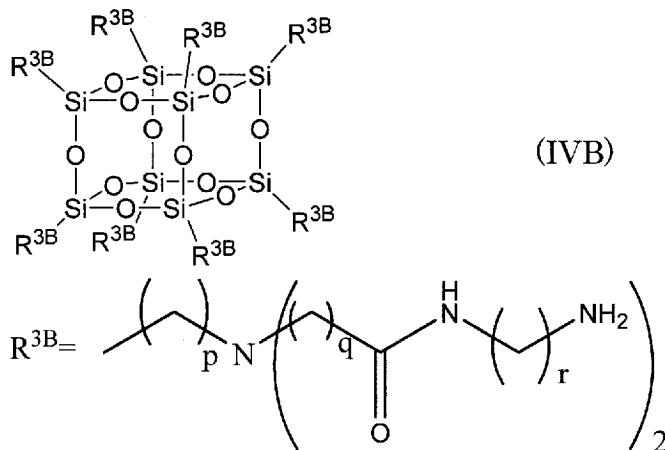
[化27]



[式中、rは前記に同じ。]

で表されるジアミン化合物とを反応させることにより、一般式(IVB)

[化28]

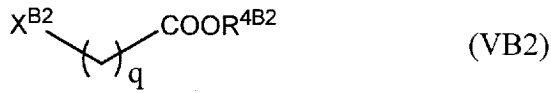


[式中、p、q及びrは前記と同じ。R^{3B}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるアミド化合物を得る工程、

(3) 工程(2)で得られたアミド化合物と一般式(VB2)

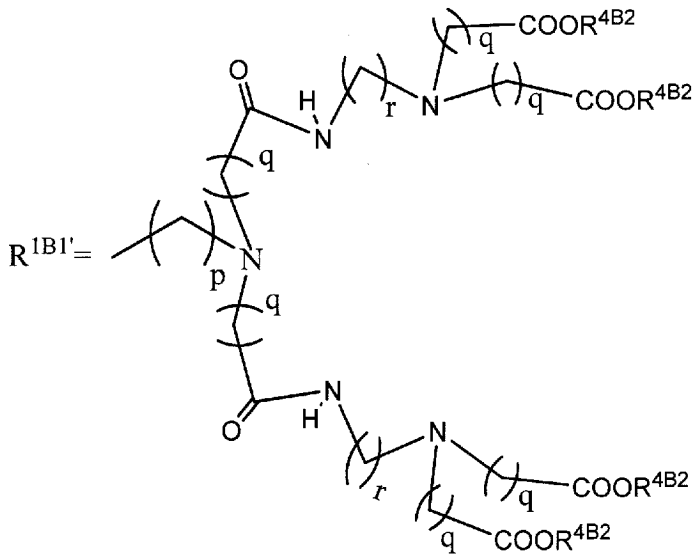
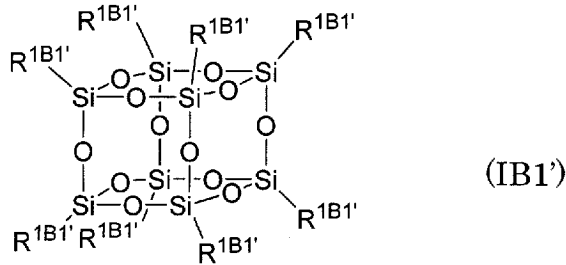
[化29]



[式中、R^{4B2}はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、X^{B2}はCl、Br又はIを示し、qは前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IB1')

[化30]



[式中、p、q及びrは前記に同じ。R^{1B1'}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

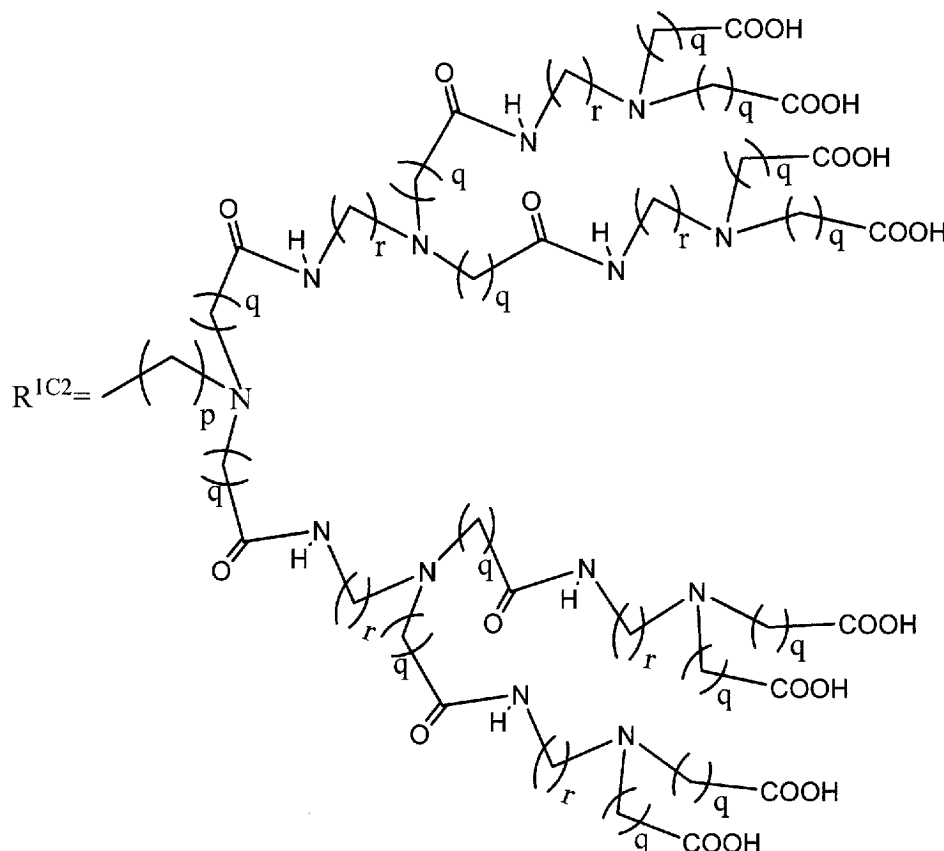
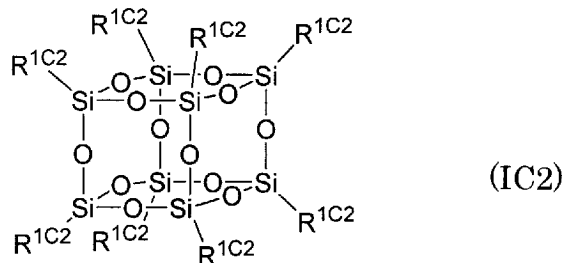
で表されるシルセスキオキサン(IB1')

(4) 工程(3)で得られたシルセスキオキサン(IB1')のR^{4B2}を水素原子に変換する工程、

を含む請求項13に記載のシルセスキオキサンの製造方法。

[16] 一般式(IC2)

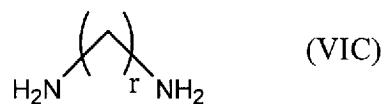
[化31]



[式中、p、q及びrは前記に同じ。R^{1C2}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IC2)を製造する方法であって、
前記シルセスキオキサン(IB1')と、一般式(VIC)

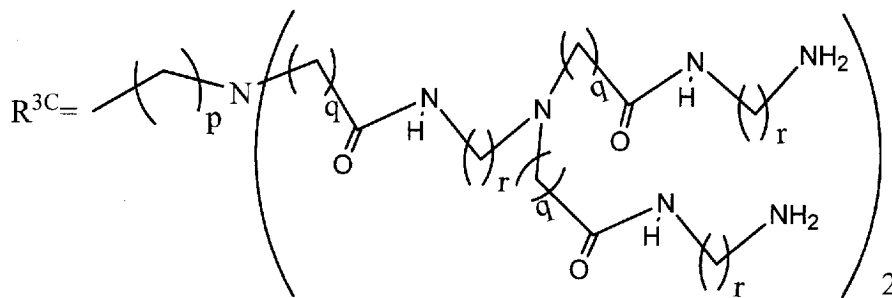
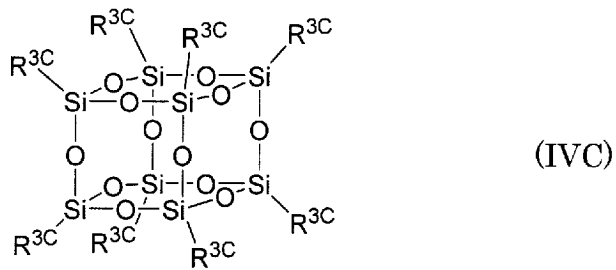
[化32]



[式中、rは前記に同じ。]

で表されるジアミン化合物とを反応させることにより、一般式(IVC)

[化33]

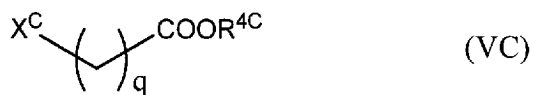


[式中、p、q及びrは前記に同じ。R^{3C}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるアミド化合物を得る工程、

(2) 工程(1)で得られた前記アミド化合物と、一般式(VC)

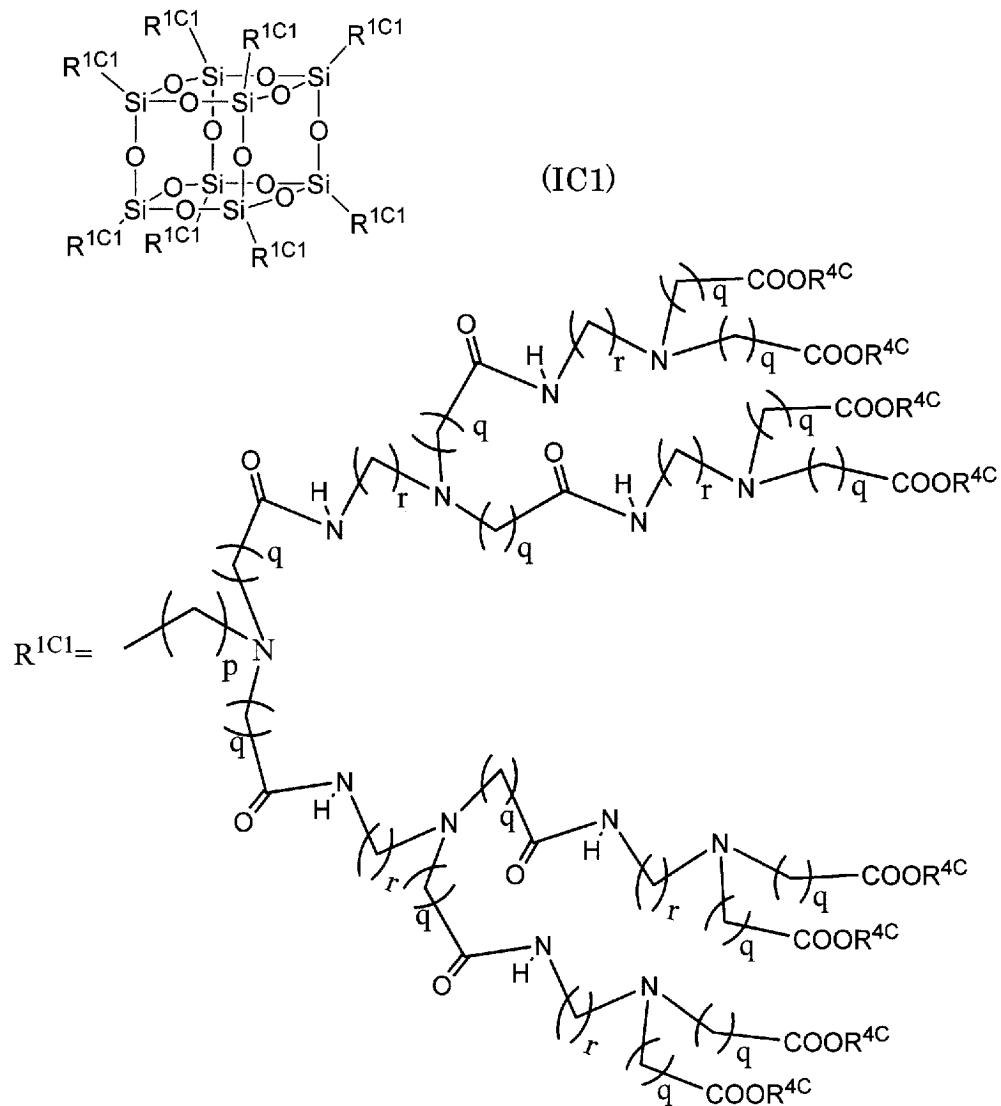
[化34]



[式中、X^CはCl、Br又はIを示し、R^{4C}はアルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、qは前記に同じ。]

で表されるエステル化合物とを反応させることにより、一般式(IC1)

[化35]



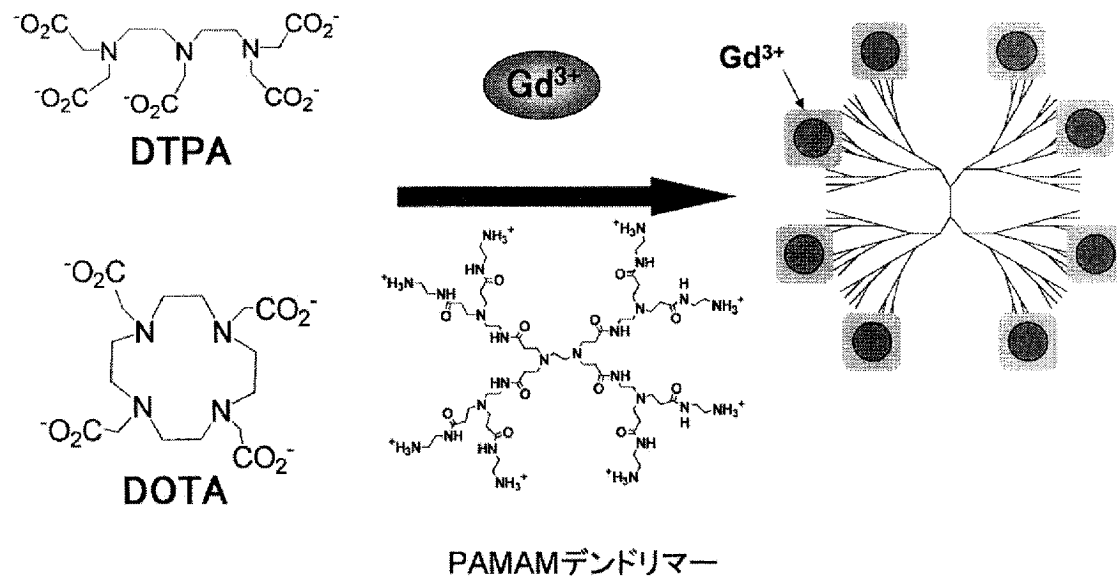
[式中、p、q、r及びR^{4C}は前記に同じ。R^{1C1}はそれぞれ同一又は異なってもよい。]

で表されるシルセスキオキサン(IC1)を得る工程、並びに

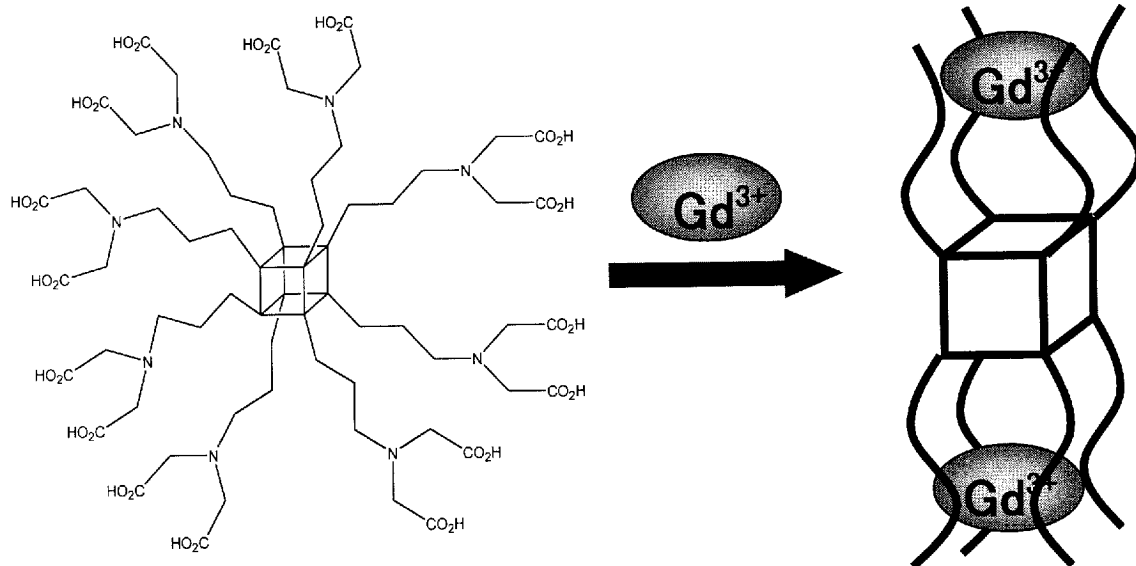
(3) 工程(2)で得られたシルセスキオキサン(IC1)のR^{4C}を水素原子に変換する工程

、
を含む請求項13に記載のシルセスキオキサンの製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/065905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K49/00(2006.01) i, C07F7/21(2006.01) i

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)
A61K49/00, C07F7/21

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Caplus (STN), 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 A	Kensuke Naka, Langmuir, Vol.23, No.17, 2007.08.14, 9057-9063	13-14 1-12, 15-16
A	Frank J. Feher, J. Chem. Soc., Dalton Trans., Vol.9, 1999, 1491-1497	1-16
A	Frank J. Feher, Chem. Commun., Vol.3, 1998, 323-324	1-16
A	Hongzhi Liu, Polymer, Vol.46, 2005, 157-165	1-16
A	JP 2006-201711 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 03 August, 2006 (03.08.06), Claims 1 to 8 & US 2006/0166135 A1 & EP 1684116 A2	1-16

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 07 October, 2008 (07.10.08)	Date of mailing of the international search report 21 October, 2008 (21.10.08)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K49/00(2006.01)i, C07F7/21(2006.01)i</p>															
<p>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. A61K49/00, C07F7/21</p>															
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2008年														
日本国実用新案登録公報	1996-2008年														
日本国登録実用新案公報	1994-2008年														
<p>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 (STN), REGISTRY (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>Kensuke Naka, Langmuir, Vol.23, No.17, 2007.08.14, 9057-9063</td> <td>13-14 1-12, 15-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Frank J. Feher, J. Chem. Soc., Dalton Trans., Vol.9, 1999, 1491-1497</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Frank J. Feher, Chem. Commun., Vol.3, 1998, 323-324</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>				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 請求の範囲の番号	X A	Kensuke Naka, Langmuir, Vol.23, No.17, 2007.08.14, 9057-9063	13-14 1-12, 15-16	A	Frank J. Feher, J. Chem. Soc., Dalton Trans., Vol.9, 1999, 1491-1497	1-16	A	Frank J. Feher, Chem. Commun., Vol.3, 1998, 323-324	1-16
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 請求の範囲の番号													
X A	Kensuke Naka, Langmuir, Vol.23, No.17, 2007.08.14, 9057-9063	13-14 1-12, 15-16													
A	Frank J. Feher, J. Chem. Soc., Dalton Trans., Vol.9, 1999, 1491-1497	1-16													
A	Frank J. Feher, Chem. Commun., Vol.3, 1998, 323-324	1-16													
<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。													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>													
<p>国際調査を完了した日 07.10.2008</p>		<p>国際調査報告の発送日 21.10.2008</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>													
		4C	3229												

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 請求の範囲の番号
A	Hongzhi Liu, Polymer, Vol. 46, 2005, 157-165	1-16
A	JP 2006-201711 A (富士写真フィルム株式会社) 2006.08.03, 請求 項 1 - 8 & US 2006/0166135 A1 & EP 1684116 A2	1-16