

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501898

(P2005-501898A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 211/24</b>	C O 7 C 211/24	4 C O 3 7
<b>C07C 17/18</b>	C O 7 C 17/18	4 C O 6 2
<b>C07C 19/01</b>	C O 7 C 19/01	4 C O 6 9
<b>C07C 23/08</b>	C O 7 C 23/08	4 H O O 6
<b>C07C 51/56</b>	C O 7 C 51/56	4 H O 4 9
審査請求 未請求 予備審査請求 有		(全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-524956 (P2003-524956)	(71) 出願人	502427323
(86) (22) 出願日	平成14年8月13日 (2002.8.13)		ファルマシア・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月1日 (2004.3.1)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/025609		732, チェスターフィールド, チェス
(87) 国際公開番号	W02003/020684		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開日	平成15年3月13日 (2003.3.13)		700
(31) 優先権主張番号	60/316, 151	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成13年8月30日 (2001.8.30)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	10/061, 617		弁理士 増井 忠次
(32) 優先日	平成14年2月1日 (2002.2.1)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -ハロエナミン試剤

## (57) 【要約】

本発明は、固定化ハロエナミン試剤、固定化第三アミド、これらの製造法、及びこれらの使用法を開示している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

溶媒中にて第三アミドと五価リンハロゲン化物とを化合させて -ハロイミニウム塩を形成させること、及び塩基を使用して前記 -ハロイミニウム塩を -ハロエナミンに転化させることを含み、このとき前記五価リンハロゲン化物が、五価リン原子に結合した少なくとも2つのハロゲン原子を有する、 -ハロエナミンの製造法。

## 【請求項 2】

前記塩基が第三アミンである、請求項1記載の製造法。

## 【請求項 3】

前記塩基がトリエチルアミンである、請求項1記載の製造法。

10

## 【請求項 4】

前記 -ハロエナミンが、 -クロロエナミン、 -ブromoエナミン、 -フルオロエナミン、又は -ヨードエナミンである、請求項1記載の製造法。

## 【請求項 5】

前記五価リンハロゲン化物が五塩化リン又は五臭化リンである、請求項1記載の製造法。

## 【請求項 6】

前記五価リンハロゲン化物が五塩化リンである、請求項1記載の製造法。

## 【請求項 7】

前記 -ハロエナミンが、 -クロロエナミン、 -ブromoエナミン、又は -ヨードエナミンであり、前記製造法が、第三アミドと五塩化リン又は五臭化リンとを化合させることを含む、請求項1記載の製造法。

20

## 【請求項 8】

前記製造法が、第三アミドと五塩化リンとを化合させて -クロロエナミンを形成させること、及び前記 -クロロエナミンの塩化物を臭化物、フッ化物、又はヨウ化物で置き換えることを含む、請求項1記載の製造法。

## 【請求項 9】

前記溶媒がアセトニトリルを含む、請求項1記載の製造法。

## 【請求項 10】

前記第三アミドを、液体組成物からの -ハロエナミンの物理的分離を可能にする支持体に共有結合させる、請求項1～9のいずれか一項に記載の製造法。

30

## 【請求項 11】

前記第三アミドを、液体組成物からの -ハロエナミンの物理的分離を可能にする無機支持体に共有結合させ、前記無機支持体が、ケイ酸塩、石英、及びアルミニウムからなる群から選択される、請求項10記載の製造法。

## 【請求項 12】

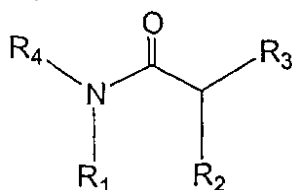
前記第三アミドを、液体組成物からの -ハロエナミンの物理的分離を可能にするポリマー支持体に共有結合させる、請求項10記載の製造法。

## 【請求項 13】

前記第三アミドが式

## 【化 1】

40



(式中、

$R_1$ と $R_4$ は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり；そして

$R_2$ と $R_3$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、

50

置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの第三アミドの物理的分離を可能にする支持体を構成する)を有する第三アミド試剤である、請求項1～9のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項14】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの3つがアルキルである、請求項13記載の製造法。

【請求項15】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの2つが組み合わさって炭素環又はヘテロシクロ環を形成する、請求項13記載の製造法。 10

【請求項16】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの3つがアルキルであって、他の1つをポリマー支持体に共有結合させる、請求項13記載の製造法。

【請求項17】

前記第三アミド試剤がポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)である、請求項13記載の製造法。

【請求項18】

前記第三アミド試剤がN,N-ジ置換アミド部分を有するポリマーである、請求項13記載の製造法。

【請求項19】

前記第三アミド試剤がN,N-ジアルキル置換アミド部分を有するポリマーである、請求項13記載の製造法。 20

【請求項20】

前記第三アミド試剤のアミド部分を、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、又は $R_4$ の1つを介してポリスチレンポリマー又はポリスチレンコポリマーのフェニル環に共有結合させる、請求項13記載の製造法。

【請求項21】

非水性溶媒と固定化 -ハロエナミン試剤とを混合することを含む、非水性溶媒を脱水する方法。

【請求項22】

前記 -ハロエナミンが -クロロエナミンである、請求項21記載の方法。 30

【請求項23】

前記 -ハロエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項21記載の方法。

【請求項24】

前記 -ハロエナミンをポリマー支持体に共有結合させ、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマー支持体のN,N-ジ置換アミド部分から誘導される、請求項21記載の方法。

【請求項25】

ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物と固定化 -ハロエナミンとを接触させることを含む、ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物を対応するハロゲン化物に転化させる方法。 40

【請求項26】

前記化合物がヒドロキシ含有化合物である、請求項25記載の方法。

【請求項27】

前記化合物が、アルコール、カルボン酸、シラノール、スルホン酸、スルフィン酸、ホスフィン酸、リン酸、及びホスフェートからなる群から選択されるヒドロキシ含有化合物である、請求項25記載の方法。

【請求項28】

前記化合物がチオール含有化合物である、請求項25記載の方法。

【請求項29】

前記化合物が、チオカルボン酸、チオホスホン酸、及びチオリン酸からなる群から選択さ 50

れるチオール含有化合物である、請求項25記載の方法。

【請求項30】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -クロロエナミンである、請求項25～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記 -クロロエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項30記載の方法。

【請求項32】

前記 -クロロエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項30記載の方法。

【請求項33】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -ブromoエナミンである、請求項25～29のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項34】

前記 -ブromoエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項33記載の方法。

【請求項35】

前記 -ブromoエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項33記載の方法。

【請求項36】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -フルオロエナミンである、請求項25～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記 -フルオロエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項36記載の方法。 20

【請求項38】

前記 -フルオロエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項36記載の方法。

【請求項39】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -ヨードエナミンである、請求項25～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記 -ヨードエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項39記載の方法。

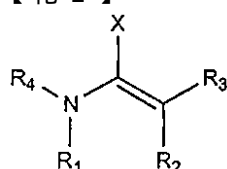
【請求項41】

前記 -ヨードエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項39記載の方法。

【請求項42】 30

式

【化2】



(式中、

R<sub>1</sub>とR<sub>4</sub>は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり； 40

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；そして

Xはハロであり；

但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、及びR<sub>4</sub>のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの固定化 -ハロエナミン試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成する)を有する固定化 -ハロエナミン試剤。

【請求項43】 50

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、無機支持体及びポリマー支持体からなる群から選択される支持体を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項44】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、ケイ酸塩、石英、及びアルミニウムからなる群から選択される無機支持体を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項45】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つがポリマー支持体を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項46】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの2つが、それらが結合している原子と一緒に炭素環又はヘテロシクロ環を形成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。 10

【請求項47】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、第1のセットの条件下において前記液体混合物に対して溶解性であって、第2のセットの条件下において前記液体混合物に対して不溶性であるようなポリマー支持体を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項48】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、第1のセットの条件下において前記液体混合物に対して溶解性であって、第2のセットの条件下において前記液体混合物に対して不溶性であるようなポリエチレングリコール支持体を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。 20

【請求項49】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りがヒドロカルビルである、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項50】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りが置換ヒドロカルビルである、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項51】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りが置換ヒドロカルビルであり、前記ヒドロカルビル置換基が、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルからなる群から選択される、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。 30

【請求項52】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りがアルキルである、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。 40

【請求項53】

$R_1$ と $R_4$ の少なくとも一方が、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及びそれらが結合している炭素原子が、炭素環又は複素環の構成員である、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項54】

$R_3$ が、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、及びそれらが結合している原子のいずれか2つが複素環の構成員である、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項55】

$R_2$ が、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_4$ 、及 50

びそれらが結合している原子が複素環の構成員である、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項56】

前記固定化ハロエナミンがN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチル-アミノメチルポリスチレンである、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項57】

前記支持体が1%の架橋度のポリスチレン/ジビニルベンゼンコポリマーである、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項58】

前記支持体が基体のウェルの表面を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

10

【請求項59】

前記支持体がマルチウェル基体のウェルの表面を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項60】

前記支持体が、少なくとも96のウェルを含むマイクロタイタプレートウェルの表面を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項61】

前記 -ハロエナミンがポリマーの表面に固定化され、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマーに共有結合された第三アミド部分の反応生成物を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

20

【請求項62】

前記 -ハロエナミンがポリマーの表面に固定化され、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマーの表面に共有結合されたN,N-ジアルキル置換第三アミド部分の反応生成物を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項63】

前記 -ハロエナミンがスチレンのポリマー又はコポリマーの表面に固定化され、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマーの表面に共有結合された第三アミド部分の反応生成物を構成する、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項64】

前記 -ハロエナミンがポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)ポリマー又はポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)コポリマーの表面に固定化される、請求項42記載の固定化 -ハロエナミン。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般には、 -ハロエナミン化学の分野、 -ハロエナミンの製造法、及び1つの実施態様においては有機支持体もしくは無機支持体によって支持された -ハロエナミン試剤に関する。前記有機支持体もしくは無機支持体が、ある限定されたセットの条件下にて支持された試剤を十分に不溶性にし、これにより混合物からの前記試剤の分離が可能になる。

40

【0002】

-ハロエナミン試剤は多くの合成反応において使用されている。例えば、 -ハロエナミン試剤は、カルボン酸を酸ハロゲン化物に、アルコールをハロゲン化物に、糖を糖ハロゲン化物に、そしてチオホスホリル化合物を対応するハロゲン化ホスホリルに転化させるのに使用されている。 -ハロエナミン試剤は、このような転化に対しては(特に、中性の条件下や、反応のための基質が1以上の感受性官能価を含有する場合においては)他の試剤を凌ぐ利点をもたらす。

【0003】

こうした利点にもかかわらず、ハロエナミンは、種々の理由からその潜在能力が十分に利用されているとは言えない。これらの理由の中に、合成するのが難しいという点がある。

50

Ghosezら (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1969, 8, 454)は、第三アミドとホスゲンとを反応させ、次いでトリエチルアミンを使用して中間体である  $\alpha$ -クロロイミニウム塩の脱塩化水素を行う、という経路を開示した。Ghosezらによれば、多量のホスゲンを使用するには危険が伴うこと、並びに多くの研究所ではホスゲンの使用が禁止されていることから、

-ジ置換-  $\alpha$ -クロロエナミンの製造を再検討するようになった。より最近では、Ghosezら (Tetrahedron 54(1998) 9207-9222)は、従来の経路と概念的には同じであると言われる合成経路を報告した。該経路によれば、第三アミドと塩素化剤とを反応させ、次いで得られた  $\alpha$ -クロロイミニウム塩から塩酸を脱離させた。Ghosezらが検討したハロゲン化剤は、塩化チオニル、ジホスゲン、トリホスゲン、オキシ塩化リン、及びオキシ臭化リンであった。これらのうち、オキシ塩化リンのみが、大量の  $\alpha$ -クロロエナミンの製造に適しているとされた。塩化チオニルは不適であるとされた。ジホスゲンとトリホスゲンは適しているとされたが、どちらの場合も少量の副生物が生成した。この結果、Ghosezらは、ハロゲン化剤としては、おそらくオキシ塩化リンがホスゲンに取って代わるであろうと述べた。Ghosezらはさらに、その当時まではハロゲン交換反応によってのみ得られるとされていた対応する  $\alpha$ -プロモエナミンの製造に成功した、と報告した。Ghosezらによって報告されている進歩にもかかわらず、第三アミドの  $\alpha$ -クロロイミニウム塩への転化は、特に窒素置換基がバルキーである場合は困難であることがある。

10

#### 【0004】

分子生物学、化学、及び自動化における最近の進歩により、所望の活性又はそれに応じた他の望ましい特性に関して多くの化合物を合成・選別するための高速大量処理スクリーニング (HTS) プロトコルが開発された。これらの進歩は、高感度の分析法、固相化学合成、及び高感度で特異的な生物学的アッセイシステムの開発を含めた、化学の基礎的な発展によって促進された。その結果、現在ではこのような反応を、反応混合物を収容するための複数のウェル (例えば、96個、384個、又はさらに多数のウェル) を有するマルチウェル・マイクロタイタープレート又は他の基体 (substratum) において並列で行うのが一般的である。しかしながら現在までのところ、 $\alpha$ -ハロエナミン試剤は、高速で自動化された使用法、並びにこのような反応混合物からの高速で自動化された精製を可能にするような形態にて提供されてはいない。

20

#### 【0005】

(発明の概要)

したがって本発明の1つの態様は、 $\alpha$ -ハロエナミンの改良された製造法である。本発明の製造法によって得られる  $\alpha$ -ハロエナミンは、種々の合成スキーム (例えば、ヒドロキシ含有化合物及びチオール含有化合物の対応するハロゲン化物への転化) において使用することができる。支持体上に固定化されれば、得られる  $\alpha$ -ハロエナミンは、分離が容易であることが要求される大量処理システム、自動化システム、及び他のシステムにおいて特に有用となる。

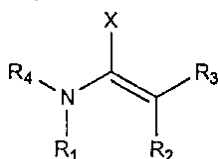
30

#### 【0006】

したがって簡単に言えば、本発明は、式

#### 【0007】

#### 【化1】



40

#### 【0008】

(式中、

$R_1$  と  $R_4$  は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり；

$R_2$  と  $R_3$  は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、

50

置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；そして

Xはハロであり；

但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの固定化ハロエナミン試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成する)を有する固定化ハロエナミン試剤に関する。

#### 【0009】

本発明はさらに、 $\alpha$ -ハロエナミンの製造法に関する。前記製造法は、溶媒中にて第三アミドと五価リンハロゲン化物とを化合させて $\alpha$ -ハロイミニウム塩を形成させること、及び塩基を使用して前記 $\alpha$ -ハロイミニウム塩を $\alpha$ -ハロエナミンに転化させることを含み、このとき前記五価リンハロゲン化物は、五価リン原子に結合した少なくとも2つのハロゲン原子を有する。

10

#### 【0010】

本発明はさらに、非水性溶媒を脱水する方法に関する。前記方法は、非水性溶媒と $\alpha$ -ハロエナミン試剤とを混合することを含む。

本発明はさらに、ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物を対応するハロゲン化物に転化させる方法に関する。前記方法は、ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物と固定化 $\alpha$ -ハロエナミンとを接触させることを含む。ヒドロキシ含有化合物は、例えば、アルコール、カルボン酸、シラノール、スルホン酸、スルフィン酸、ホスフィン酸、リン酸、及びリン酸エステルからなる群から選択することができる。

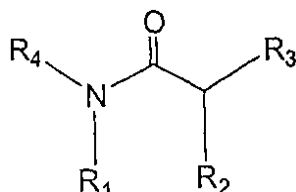
20

#### 【0011】

本発明はさらに、式

#### 【0012】

#### 【化2】



30

#### 【0013】

(式中、

$R_1$ と $R_4$ は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり；そして

$R_2$ と $R_3$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；

40

但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの固定化第三アミド試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成する)を有する固定化第三アミド試剤に関する。

#### 【0014】

(好ましい実施態様の詳細な説明)

#### A. $\alpha$ -ハロエナミンの製造

本発明の1つの態様によれば、 $\alpha$ -ハロエナミンは、第三アミドと五価リンハロゲン化物から製造することができる。第三アミドと五価リンハロゲン化物とを反応させて $\alpha$ -ハロイミニウム塩を生成させ、次いで塩基を使用してこの塩を $\alpha$ -ハロエナミンに転化させる。

#### 【0015】

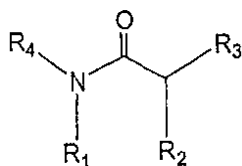
50



一般には、本発明の第三アミドは、第三アミドのカルボニル基に対して 位にある炭素に結合した水素原子を有し、 $\alpha$ -ハロエナミンの合成を妨げないか又は  $\alpha$ -ハロエナミンと反応しないいかなる第三アミドであってもよい。1つの実施態様においては、本発明の第三アミドは一般式

【0016】

【化3】



10

【0017】

(式中、

$R_1$ と $R_4$ は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり；そして

$R_2$ と $R_3$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロである)を有する。

20

【0018】

一般には、種々の条件に対する  $\alpha$ -ハロエナミン試剤の安定性を高めるために、 $R_2$ と $R_3$ は水素以外(例えば、アルキル又はアリール)であるのが好ましい。それにもかかわらず、場合によっては、 $R_2$ と $R_3$ の一方が十分に電子求引性であれば、他方が水素であってもよい。他の場合においては、 $R_2$ と $R_3$ のそれぞれが電子求引性である。しかしながら、いかなる場合も、 $R_2$ と $R_3$ のそれぞれが水素であってはならない。

【0019】

本発明の1つの実施態様においては、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、液体混合物からの第三アミド(又はその誘導体)の物理的分離を可能にする支持体を構成する。この支持体は、例えば、化学合成において、あるいは種々のアッセイのいずれかにおいて従来から使用されている、固体状もしくは可溶性で有機又は無機のいかなる支持体であってもよい。このような支持体については、本発明の支持された  $\alpha$ -ハロエナミン試剤に関連させて、本明細書の他の所で詳細に説明されている。支持体は、ポリスチレン又はその誘導体(例えば、1%の架橋度のポリスチレン/ジビニルベンゼンコポリマー)であるのが好ましい。

30

【0020】

本発明の五価リンハロゲン化物は、五価リン原子に結合した少なくとも2つのハロゲン原子を含む。残りの3原子価は、炭素原子との結合によってふさがれていても、あるいはハロゲン原子との結合によってふさがれていてもよい。したがって一般には、五価リンハロゲン化物は一般式 $P(X)_2(Z)_3$ 〔式中、各Xは独立的にハロゲン原子であり、各Zは独立的にハロゲン原子又は炭素原子(この炭素原子は、ヒドロカルビル基又は置換ヒドロカルビル基の一部分である)である〕で表わすことができる。例えば、この一般式の中に含まれるのは、五価リン原子が、塩素、臭素、又はヨウ素のうちから選択される2個、3個、4個、又は5個のハロゲン原子に結合している五価リンハロゲン化物である。5個より少ないハロゲン原子が五価リン原子に結合している場合は、残りの原子価はリン-炭素結合によってふさがれ、このときこの炭素は、ヒドロカルビル基又は置換ヒドロカルビル基〔好ましくはフェニル又は低級アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル)〕の一部分である。理論的には混合ハロゲン化物も可能であり、本発明の範囲内であるけれども、ほとんどの応用に対しては一般に、1種だけのハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、又はヨウ素のみ)が五価リン原子に結合しているのが好ましい。五塩化リンと五臭化リンが特に好ましい。

40

50

## 【 0 0 2 1 】

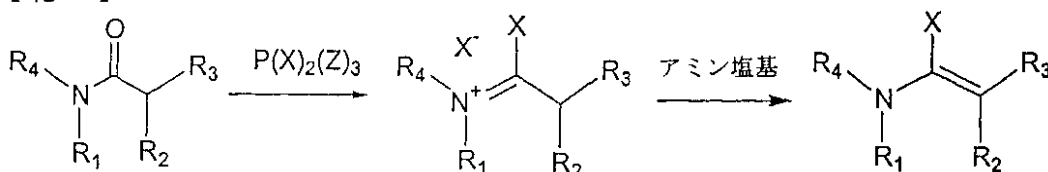
第三アミドと五価リン化合物との反応から得られる  $\alpha$ -ハロイミニウム塩は、アミン塩基(例えば、N,N-ジアルキルアニリン、トリアルキルアミン、複素環式アミン、ピリジン、N-アルキルイミダゾール、DBU、及びDBN)を使用して  $\alpha$ -ハロエナミンに転化させることができる。一般には第三アミン塩基(例えばトリエチルアミン)が好ましいが、他のアミン塩基(例えば置換ピリジン)も、特定の状況下においては好ましいことがある。

## 【 0 0 2 2 】

したがって一般には、そして本発明の1つの態様によれば、本発明の  $\alpha$ -ハロエナミンは下記の反応スキーム

## 【 0 0 2 3 】

## 【 化 4 】



## 【 0 0 2 4 】

(式中、

$R_1$ と $R_4$ は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり；

$R_2$ と $R_3$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；

各Xは独立的に、塩素、臭素、又はヨウ素であり；そして

各Zは独立的に、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロカルビル、又は置換ヒドロカルビルである)に従って製造することができる。

## 【 0 0 2 5 】

反応は、アセトニトリル、他の溶媒、又は五価リンと第三アミドが十分に溶解する溶媒の混合物中にて行うことができる。他の溶媒としては、エーテル溶媒(例えば、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサン)、エステル(例えば酢酸エチル)、ハロゲン化溶媒(例えば、塩化メチレンクロロホルム、及び1,2-ジクロロエタン)、及び特定の条件下での炭化水素溶媒(例えば、トルエンやベンゼン)などがある。溶媒系が溶媒の混合物を含む場合、当該溶媒系は、少なくとも約10重量%のアセトニトリルを含むのが好ましく、少なくとも約20重量%のアセトニトリルを含むのがさらに好ましい。

## 【 0 0 2 6 】

必要であれば、生成した  $\alpha$ -ハロエナミンのハロゲン原子X(例えば、 $\alpha$ -クロロエナミンの塩素原子、あるいは  $\alpha$ -ブromoエナミンの臭素原子)を別のハロゲン原子で置き換えて、他の  $\alpha$ -ハロエナミン誘導体を形成させることもできる。したがって、例えば、 $\alpha$ -クロロエナミンの塩素原子を臭素原子、フッ素原子、又はヨウ素原子で置き換えることができる。同様に、 $\alpha$ -ブromoエナミンの臭素原子をフッ素原子又はヨウ素原子で置き換えることもできる。一般には、こうした置き換えは、アルカリ金属ハロゲン化物(例えば、ナトリウム、カリウム、セリウム、もしくはリチウムの臭化物、フッ化物、又はヨウ化物)を使用して行うことができる。

## 【 0 0 2 7 】

B. 固定化  $\alpha$ -ハロエナミン試剤

本発明の固定化  $\alpha$ -ハロエナミン試剤は、液体組成物からの該試剤の物理的分離を可能にする支持体に拘束された  $\alpha$ -ハロエナミン成分を含む。 $\alpha$ -ハロエナミン成分は、リンカーによって、及び必要に応じてスパーサーによって支持体に拘束されている。本発明の固定化  $\alpha$ -ハロエナミン試剤は、一般には式

10

20

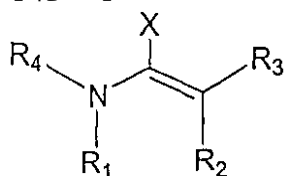
30

40

50

【 0 0 2 8 】

【 化 5 】



【 0 0 2 9 】

(式中、Xはハロゲンであり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ は、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体組成物からの該試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成する、という条件にて前記にて定義した通りである)で示される。一般には、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ がそれほどバルキーではなく、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ がアルキル又はアリールであるときに、反応性はより高くなる傾向にある。したがって、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体組成物からの該試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成するという条件にて、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ は独立的に、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであるのが好ましく、ヒドロカルビルであるのがさらに好ましく、アルキル又はアリールであるのがさらに好ましい。

10

【 0 0 3 0 】

1つの実施態様においては、 $\alpha$ -ハロエナミン試剤の支持体は全ての適切な条件下において不溶性の固体である。他の実施態様においては、 $\alpha$ -ハロエナミン試剤の支持体は、溶媒系に対して選択的に溶解する組成物である(第1のセットの条件下において支持体は可溶性であるが、第2のセットの条件下において支持体は不溶性である)。

20

【 0 0 3 1 】

不溶性のポリマーや他の固体支持体は濾過によって液体から簡単に分離できるので、一般にはこれらがより適切な形態である。このような支持体は、化学的・生化学的合成においてごく普通に使用されており、例えば、化学的及び生物学的な合成とアッセイに対して適合した無機もしくは有機物質(例えば、ガラスやケイ酸塩)、架橋ポリマー(例えば、架橋ポリスチレン、架橋ポリプロピレン、又は架橋ポリアクリルアミド)、砂、金属、及び合金などがある。例えば、 $\alpha$ -ハロエナミン試剤の支持体は、ポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)〔例えばポリ(N,N-ジアルキル置換アクリルアミド)〕又はこれらのコポリマーを含んでよい。好ましい物質としては、ポリスチレンベースのポリマーとコポリマーがある。市販の物質としては、テンタゲル・レジン(TentaGel resin)とアルゴゲル(ArgoGel)(バイエル)〔どちらもポリスチレン/ジビニルベンゼン-ポリ(エチレングリコール)グラフトコポリマー(架橋度が約1~2%)〕及び架橋度が1%のポリスチレン/ジビニルベンゼンコポリマー(ACROS)〔ある範囲の粒径(例えば200~400メッシュ)にて入手可能〕がある。

30

【 0 0 3 2 】

一般には、固体支持体は、ビーズ、粒子、シート、ディップスティック(dipstick)、ロッド(rod)、薄膜、フィルター、及び繊維(例えば、光ファイバーやガラス繊維)などの形態であってもよいし、あるいは設計が連続的であってもよい(例えば、試験管もしくはマイクロプレート；96ウェル、384ウェル、もしくはより高い密度のフォーマット又は他のこのようなマイクロプレート；及びマイクロタイタープレート)。したがって、例えば、マイクロタイタープレート(96ウェル、384ウェル、又はそれ以上)もしくは他のマルチウェルフォーマット基体の、1つのウェル、複数のウェル、又はそれぞれのウェルが、本発明の $\alpha$ -ハロエナミン試剤を、その表面に拘束された状態で有してよい。これとは別に、本発明の $\alpha$ -ハロエナミン試剤を表面に結合させたビーズ、粒子、又は他の固体支持体を、マイクロタイタープレートもしくは他のマルチウェル基体の、1つのウェル、複数のウェル、又はそれぞれのウェルに加えることもできる。さらに、固体支持体(ビーズ、粒子、及びマルチウェルのマイクロタイタープレートなどのいずれの形態であろうと)が、ポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)又はその表面にて化学的に接近可能な第三アミドを有する他のポリマーを含む場合、これらの第三アミドは、本明細書の別のところに記載の五価リン

40

50

ハロゲン化物を使用して本発明の固定化 -ハロエナミンに転化させることができる。別の言い方をすれば、本発明の固定化 -ハロエナミンが誘導される第三アミド源は単純に、化学的に接近可能な第三アミドを含んだポリマー物質であってもよい。

#### 【0033】

しかしながら、固相のポリマー結合試剤は欠点がないわけではない。例えば、不均一で不溶性の支持体によって得られる相の差異がポリマーマトリックスによる拡散限界を引き起こし、したがって、標準的な溶液相合成と比較して反応性と選択性が低下することがある。さらに、これら支持体をもつ不溶性という性質が、ポリマー-試剤複合体の合成と特性決定を困難にすることがある。したがって幾つかの用途に対しては、選択的に溶解可能な支持体が好ましい。

10

#### 【0034】

一般には、第1のセットの条件下にて可溶性であって、第2のセットの条件下にて不溶性であるようないかなるポリマー物質も、この群が、反応生成物又は中間体のいずれの合成も妨げないか、あるいは反応生成物又は中間体のいずれとも反応しないという条件にて、本発明の選択的に溶解可能な支持体として使用することができる。代表的な可溶性ポリマーとしては、-ハロエナミンに転化させることのできる第三アミドを使用して誘導体化される直鎖状ポリスチレン、ポリエチレングリコール、及びそれらの種々のポリマーとコポリマーがある。しかしながら一般には、ポリエチレングリコールが好ましい。ポリエチレングリコールは、広範囲の有機溶媒と水に対して溶解性を示すが、ヘキサン、ジエチルエーテル、及びtert-ブチルメチルエーテルに対しては不溶性である。これらの溶媒を使用して沈殿させるか、あるいはポリマー溶液をエタノール又はメタノール中で冷却すると、結晶質のポリエチレングリコールが得られ、これを単純な濾過によって精製することができる。したがって、ハロエナミン基をポリエチレングリコールに結合させることで均一な反応条件が得られ、これと共に比較的簡単な精製が可能となる。

20

#### 【0035】

-ハロエナミン試剤の -ハロエナミン官能価又は -ハロエナミン成分は、リンカーによって支持体に結びつけるのが好ましい。唯一の要件は、ハロエナミン試剤が使用される反応条件にリンカーが耐えることができる、ということである。1つの実施態様においては、支持体からのエナミンの開裂が可能となるよう、あるセットの条件下にてリンカーが選択的に開裂可能 (cleavable) である。別の実施態様においては、リンカーは開裂可能ではない。

30

#### 【0036】

かなり多種類の開裂可能なリンカーが長年にわたって開発されており、これによって多くの多段階有機合成が実施できるようになった。これらのリンカーは一般に、幾つかの主要な種類の開裂反応に従って分類されている(幾つかは種類間で重なり合う): (a)求電子的に開裂されるリンカー、(b)求核的に開裂されるリンカー、(c)光開裂可能なリンカー、(d)金属によって促進される開裂処置、(e)還元性条件下での開裂、及び(f)付加環化-環反転-ベースの解放。例えば、Guillierらによる“Linker and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry, Chem. Rev. 2000, 100, 2091-2157”を参照。

40

#### 【0037】

より典型的には、リンカーは開裂可能なものではなく、単に、-ハロエナミンを固体支持体に連結している原子鎖を構成しているにすぎない。唯一の要件は、その配列体が最終生成物又は中間体のいずれとも反応しない、ということである。したがって例えば、分子を固体支持体に結びつけるのに使用される標準的な化学のどれでも使用して、-ハロエナミンを、あるいはさらに好ましくは、五価リンハロゲン化物を使用して -ハロエナミンに転化される第三アミド前駆体を固定化することができる。さらに具体的に言えば、固相 -クロロエナミン試剤は、ポリスチレンで支持された第三アミドと $\text{PCl}_5$ から誘導することができる、ポリスチレンで支持された第三アミドは、 $\text{FeCl}_3$ の存在下にてポリスチレンとクロロ置換第三アミドから誘導される(実施例2を参照)。これとは別に、フェニル環上

50

に第三アミドを置換基として有するスチレン(又は他の重合可能なモノマー)を重合して、ペンダント第三アミドを有するポリマーを形成させることができ、他のところで説明しているように、このペンダント第三アミドは、五価リンハロゲン化物を使用し、次いで塩基で処理することによって -ハロアミン部分に転化させることができる。

#### 【0038】

リンカーが開裂可能であるかどうかに関係なく、リンカーは所望により、より“溶液状の(solution-like)”特性とより良好な溶媒相溶性を -ハロエナミン試剤にもたらすような長さ及び/又は組み込み部分(included moieties)を有するスペーサーを含んでもよい。一般には、スペーサー基(存在する場合)は、 -ハロエナミン基を支持体から引き離すいかなる原子、あるいは直鎖状、分岐鎖状、もしくは環状のいかなる一連の原子であってもよい。これらの原子は、例えば、炭素、酸素、窒素、イオウ、及びケイ素から選択することができる。好ましいスペーサーとしては、ポリエチレングリコール鎖とアルキル鎖がある。

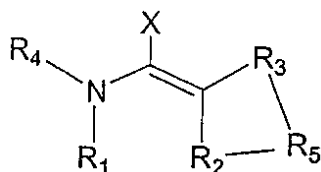
10

#### 【0039】

本発明の1つの実施態様においては、 $R_1$ と $R_4$ の一方が支持体を構成し、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及びそれらが結合している炭素原子が炭素環又は複素環の構成員である：

#### 【0040】

##### 【化6】



20

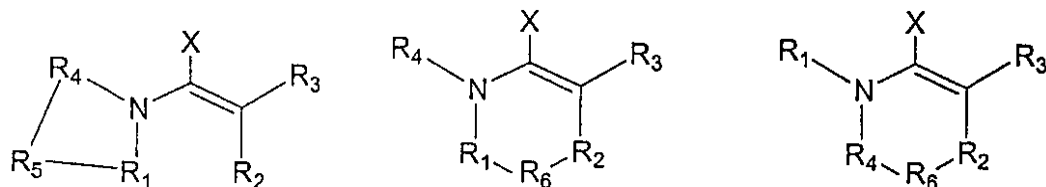
#### 【0041】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、及びXは前記にて定義した通りであり、 $R_5$ は原子又は原子鎖であって、 $R_2$ 及び $R_3$ と一緒に炭素環構造又は複素環構造を形成する)。構造がヘテロシクロクロである場合、ヘテロ原子は酸素とイオウから選択するのが好ましく、塩基性の窒素は環原子として含まれないのが好ましい。さらに、 $R_5$ を構成している原子又は原子鎖が、1つ以上のヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロ原子、又はヘテロシクロ置換基で置換されていてもよい。例えば、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、及び $R_2$ と $R_3$ が結合している炭素原子が一緒になってシクロアルキル環(例えば、シクロペンチル環、又は5員もしくは6員の複素環)を構成してよい。他の実施態様においては、 $R_3$ が、液体組成物からの試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、及びそれらが結合している原子のうちのいずれか2つが複素環の構成員である：

30

#### 【0042】

##### 【化7】



40

#### 【0043】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、及びXは前記にて定義した通りであり、 $R_5$ は原子又は原子鎖であり、 $R_6$ は結合、原子、又は原子鎖であり、このとき $R_5$ が $R_1$ 及び $R_4$ と一緒に炭素環構造又は複素環構造を形成する)。環がヘテロシクロクロであれば、ヘテロ原子は、酸素とイオウから選択するのが好ましく、この場合も、塩基性の窒素は環原子として含まれないのが好ましい。これら実施態様のそれぞれにおいて、 $R_5$ は、炭素、酸素、及びイオウから選択される2つ又は3つの鎖原子を含むのが好ましく、 $R_6$ は、結合であるか、あるいは炭素、酸素、及びイオウから選択さ

50

れる原子であるのが好ましく、これによっていずれの場合も5員もしくは6員の複素環が形成される。さらに、 $R_5$ と $R_6$ を構成している原子又は原子鎖が、1つ以上のヒドロカルビル置換基、置換ヒドロカルビル置換基、ヘテロ原子、又はヘテロシクロ置換基で置換されていてもよい。

【0044】

#### C. ハロエナミン反応

本発明の  $\alpha$ -ハロエナミン、及び特に本発明の固定化  $\alpha$ -ハロエナミンは、ヒドロキシ含有化合物やチオール含有化合物を対応するハロゲン化物に転化させるための種々の合成反応において使用することができる。望ましくない副反応を避けるために、あるいは少なくとも最小限に抑えるために、ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物は、 $\alpha$ -ハロエナミンとさらに反応するような他の非保護部分が存在しないのが好ましい。例えば、塩基性の第一アミン部分と第二アミン部分は  $\alpha$ -ハロエナミンと反応するので、ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物は、本発明の  $\alpha$ -ハロエナミンと反応させるときには、非保護の塩基性第一アミン部分や塩基性第二アミン部分が存在しないのが好ましい。適切な保護基については、例えばT.W.GreeneとP.G.M.Wutsによる“Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 3rd ed. 1999”に説明されている。

10

【0045】

1つの実施態様においては、広範囲のカルボン酸とチオカルボン酸いずれかを対応する酸ハロゲン化物に転化させるのに本発明の固定化  $\alpha$ -ハロエナミンが使用される。好ましい実施態様においては、前記のカルボン酸とチオカルボン酸が式 $R^{C^a}COOH$ 及び $R^{C^a}C(O)SH$ を有し、得られる対応したハロゲン化物が式 $R^{C^a}COX$ (式中、 $R^{C^a}$ は、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又はヘテロシクロであり、 $X$ はハロゲンである)を有する。多くの場合、 $X$ は塩素又は臭素(一般には塩素)であるのが好ましい。 $R^{C^a}$ はさらに、 $COX$ 官能価又はハロエナミン試剤と反応しない1つ以上の置換基〔例えば、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルの1つ以上)で置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、又はヘテロシクロであることが多い。例えば、1つの実施態様においては、 $X$ は塩素又は臭素(好ましくは塩素)であり、 $R^{C^a}$ はヘテロシクロである。しかしながら、一般には、2つのカルボン酸基を含有する組成物(例えばマロン酸)は避けるのが好ましい。なぜなら  $\alpha$ -ハロエナミンと反応すると、容易に開裂できない環状構造を形成することがあるからである。

20

30

【0046】

他の実施態様においては、広範囲のアルコールのいずれかを対応するハロゲン化物に転化させるのに本発明の固定化  $\alpha$ -ハロエナミンが使用される(但し、前記アルコールは炭素環式芳香環の置換基ではない)。好ましい実施態様においては、前記アルコールは式 $(R^a)_3COH$ (式中、各 $R^a$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又はヘテロシクロである)で示される。

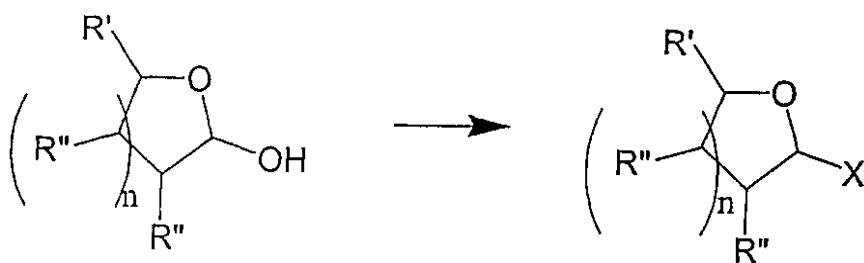
【0047】

本発明の固定化  $\alpha$ -ハロエナミンとの反応によって対応するハロゲン化物に転化させることのできる1つの特筆すべき種類のアルコールは糖類である。適切に保護された糖の対応するハロゲン化物への転化は下記の反応スキームで示される：

40

【0048】

【化8】



## 【 0 0 4 9 】

〔 式中、

XはF、Cl、又はBrであり；

各R''は独立的に、H、OZ、NHZ、SZ、又は少なくとも1つのさらなる糖ユニットであり；

R'は、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OZ、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHZ、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SZ、又は少なくとも1つのさらなる糖ユニットであり；

mは0～1であり；

nは1～2であり；そして

Zは保護基である〕。

## 【 0 0 5 0 】

したがって例えば、単糖、二糖、又は多糖のヘミアセタールアルコール部分をハロゲン化合物に転化させるのに本発明の固定化 -ハロエナミンを使用することができる。代表的な単糖類としては、アロース、アルトロース、アラビノース、エリトロース、フルクトース、ガラクトース、グルコース、グロース、イドース、リキソース、マンノース、プシコース、リボース、リブロース、ソルボース、タガトース、タロース、トレオース、キシロース、キシルロース、及びエリトルロースなどがある。他の代表的な糖類としては、デオキシリボース、ラムノース、及びフコース等のデオキシ類縁体がある。

## 【 0 0 5 1 】

他の実施態様においては、広範囲のシラノールを対応するハロゲン化シリルに転化させるのに本発明の固定化 -ハロエナミンが使用される。好ましい実施態様においては、前記シラノールが式(R<sup>Si</sup>)<sub>3</sub>SiOHで示され、得られるハロゲン化シリルが式(R<sup>Si</sup>)<sub>3</sub>SiXで示され、このとき各R<sup>Si</sup>は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、置換ヒドロカルビルオキシ、又はヘテロシクロであり、Xはハロゲンである。多くの場合、Xは塩素又は臭素(一般には塩素)であるのが好ましい。R<sup>Si</sup>はさらに、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルから選択される1つ以上の部分で置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールであることが多い。

## 【 0 0 5 2 】

他の実施態様においては、広範囲のスルホン酸又はスルフィン酸を対応するハロゲン化スルホニル又はハロゲン化スルフィニルに転化させるのに本発明の固定化 -ハロエナミンが使用される。好ましい実施態様においては、スルホン酸又はスルフィン酸が式R<sup>S</sup>S(=O)<sub>n</sub>OHで示され、対応するハロゲン化合物が式R<sup>S</sup>S(=O)<sub>n</sub>Xで示され、このときR<sup>S</sup>は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又はヘテロシクロであり、Xはハロゲンであり、nは1又は2である。多くの場合、Xは塩素又は臭素(一般には塩素)であるのが好ましい。R<sup>S</sup>はさらに、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルから選択される1つ以上の部分で置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールであることが多い。

10

20

30

40

50

## 【0053】

他の実施態様においては、広範囲のホスフィン酸、ホスホン酸、又はリン酸エステル(もしくはこれらのチオ類縁体)を対応するハロゲン化ホスホリルに転化させるのに本発明の固定化 -ハロエナミンが使用される。好ましい実施態様においては、ホスフィン酸、ホスホン酸、又はリン酸エステルが式  $(R^P)_u P(O)(OH)_{3-u}$  で示され、対応するハロゲン化物が式  $(R^P)_u P(O)X_{(3-u)}$  で示され、このとき各  $R^P$  は、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、置換ヒドロカルビルオキシ、又はヘテロシクロであり、 $X$  はハロゲンであり、 $u$  は0~2である。別の実施態様においては、ホスフィン酸、ホスホン酸、又はホスフェートが式  $(R^P)_u P(O)(ZH)_{3-u}$  で示されるチオ類縁体であり、対応するハロゲン化物が式  $(R^P)_u P(=O)X_{(3-u)}$  で示され、このとき  $R^P$ 、 $X$ 、及び  $u$  は前記にて定義した通りであり、 $Z$  は0又はSであり、少なくとも1つの  $Z$  がSである。多くの場合、 $X$  は塩素又は臭素(一般には塩素)であるのが好ましい。 $R^P$  はさらに、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルから選択される1つ以上の部分で置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールであることが多い。しかしながら一般には、フェニルホスフィン酸( $C_6H_5H_2PO_2$ )は避けるのが好ましい。なぜなら、-ハロエナミンと反応すると、容易にはずせない(release)物質を形成するからである。

10

20

## 【0054】

他の実施態様においては、非水性溶媒を脱水するのに本発明の固定化 -ハロエナミンが使用される。この方法は、非水性溶媒と固定化 -ハロエナミン試剤とを混合することを含む。非水性溶媒は、-ハロエナミンと反応しない溶媒であればいかなる溶媒であってもよい。

## 【0055】

F. 用語の意味

本明細書で使用している“炭化水素”及び“ヒドロカルビル”という用語は、炭素元素と水素元素だけからなる有機化合物又は有機基を表わしている。これらの部分としては、直鎖、分岐鎖、もしくは環状のアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、及びアリール部分がある。これらの部分としてはさらに、他の脂肪族炭化水素もしくは環状炭化水素基で置換されたアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、及びアリール部分(例えば、アルカリール、アルケンアリール、及びアルキンアリール)がある。特に明記しない限り、これらの部分は1~20個の炭素原子を含むのが好ましい。ヒドロカルビル部分はさらに、本発明の第三アミド又は -ハロエナミンの2つ以上の置換可能な位置に連結してもよい。例えば、第三アミド又は -ハロエナミンの  $R_2$  と  $R_3$  は、 $R_2$  と  $R_3$  が結合している炭素原子と一緒に炭素環を形成する同じ炭素原子鎖を構成してもよい。

30

## 【0056】

本明細書に記載の“置換ヒドロカルビル”部分は、炭素以外の少なくとも1種の原子で置換されたヒドロカルビル部分であり、炭素鎖の原子がヘテロ原子(例えば、窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ、又はハロゲン等の原子)で置き換えられた部分も含む。これらの置換基としては、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルなどがある。

40

## 【0057】

“ヘテロ原子”とは、炭素と水素以外の原子を意味するものとする。

特に明記しない限り、本明細書に記載のアルキル基は、主鎖中に1~8個の炭素原子を、そして最大で20個までの炭素原子を含有する低級アルキルであるのが好ましい。アルキル基

50



は、直鎖もしくは分岐鎖であっても、あるいは環状であってもよく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、及びヘキシル等がある。

【0058】

特に明記しない限り、本明細書に記載のアルケニル基は、主鎖中に2～8個の炭素原子を、そして最大で20個までの炭素原子を含有する低級アルケニルであるのが好ましい。アルケニル基は、直鎖もしくは分岐鎖であっても、あるいは環状であってもよく、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、及びヘキセニル等がある。

【0059】

特に明記しない限り、本明細書に記載のアルキニル基は、主鎖中に2～8個の炭素原子を、そして最大で20個までの炭素原子を含有する低級アルキニルであるのが好ましい。アルキニル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、及びヘキシニル等がある。

【0060】

本明細書にて単独で又は他の基の一部として使用されている“アリール(aryl)”又は“ar”という用語は、置換されていてもよい同素環芳香族基〔好ましくは、環部分に6～12個の炭素を含有する単環基もしくは二環基(例えば、フェニル、ピフェニル、ナフチル、置換フェニル、置換ピフェニル、又は置換ナフチル)〕を表わしている。より好ましいアリールはフェニルと置換フェニルである。

【0061】

本明細書にて単独で又は他の基の一部として使用されている“ハロゲン”又は“ハロ”という用語は、塩素、臭素、フッ素、及びヨウ素を表わしている。

本明細書にて単独で又は他の基の一部として使用されている“ヘテロシクロ”又は“複素環の”という用語は、完全飽和又は不飽和であって、置換されていてもよい、単環式もしくは二環式の、少なくとも1つの環中に少なくとも1つのヘテロ原子を、そして好ましくは各環中に5個又は6個の原子を有する芳香族基又は非芳香族基を表わしている。ヘテロシクロ基は、1個もしくは2個の酸素原子、1個もしくは2個のイオウ原子、及び/又は1～4個の窒素原子を環中に有するのが好ましく、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合させることができる。代表的なヘテロシクロとしては、フリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニル、又はイソキノリニル等のヘテロ芳香族基がある。代表的な置換基としては、下記の基の1つ以上がある：ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテル。ヘテロシクロ部分はさらに、本発明の第三アミド又は -ハロエナミンの2つ以上の置換可能な位置に連結してもよい。例えば、第三アミド又は -ハロエナミンの $R_1$ と $R_2$ は、 $R_1$ と $R_2$ が結合している原子と一緒になってヘテロシクロ環を形成する同じ原子鎖を構成してもよい。

【0062】

本明細書にて単独で又は他の基の一部として使用されている“ヘテロ芳香族基”という用語は、少なくとも1つの環中に少なくとも1つのヘテロ原子を、そして好ましくは各環中に5個又は6個の原子を有する、置換されていてもよい芳香族基を表わしている。ヘテロ芳香族基は、1個もしくは2個の酸素原子、1個もしくは2個のイオウ原子、及び/又は1～4個の窒素原子を環中に有するのが好ましく、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合させることができる。代表的なヘテロ芳香族基としては、フリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニル、又はイソキノリニル等がある。代表的な置換基としては、下記の基の1つ以上がある：ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ(好ましくは、アリール環又はヘテロアリール環上の)、保護されたヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオー

ル、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテル。

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用している“ヒドロカルビルオキシ”という用語は、酸素結合(-O-)を介して結合した本明細書に記載のヒドロカルビル基〔例えば、RO-(式中、Rはヒドロカルビルである)〕を表わしている。

【 0 0 6 4 】

“DBU”は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンを意味するものとする。

“DBN”は1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネ-5-エンを意味するものとする。

以下に実施例を挙げて本発明を説明する。

10

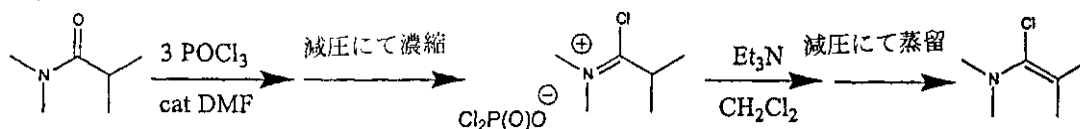
【 0 0 6 5 】

(実施例1)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N,N-ジメチルアミンの改良された合成

【 0 0 6 6 】

【化 9】



【 0 0 6 7 】

DMF(336μl, 4.34ミリモル)とPOCl<sub>3</sub>(60.70ml, 651.22ミリモル)を混合して得た溶液に、ジメチルイソブチルアミド(25.00g, 217.39ミリモル)を30分で滴下した。得られた溶液を周囲温度で攪拌し、<sup>1</sup>H-NMRでモニターした。3時間後、反応混合物を減圧にて濃縮して過剰のPOCl<sub>3</sub>を全て除去した。得られたクロロイミニウム塩を少量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)中に溶解して得た溶液に、トリエチルアミン(33.30ml, 238.91ミリモル)を滴下した。本混合物を70℃(100トル)で蒸留して22.70gのN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N,N-ジメチルアミンを得た。

20

【 0 0 6 8 】

【化 10】

<sup>1</sup>H NMR

30

(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.36 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 1.74 (br s, 6H).

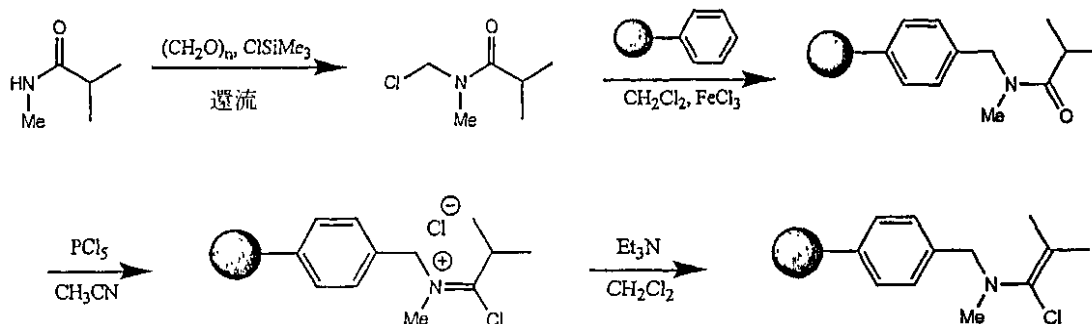
【 0 0 6 9 】

(実施例2)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンの合成

【 0 0 7 0 】

【化 11】



40

【 0 0 7 1 】

N-クロロメチル-N-メチルイソブチルアミド: N-メチルイソブチルアミド(200.00g, 1980ミリモル)とパラホルムアルデヒド(50.50g, 1680ミリモル)をクロロトリメチルシラン(860.40g, 7920ミリモル)中に混合して得た混合物を徐々に加熱して還流した。約62℃にて

50

、反応混合物が発熱をきたし、パラホルムアルデヒドのほとんどが溶解した。本混合物をさらに4時間還流し、次いで濾過して固体を除去した。得られた溶液を濃縮してほぼ全ての過剰のTMSCIを除去し、次いで再び濾過して219gのN-クロロメチル-N-メチルイソブチルアミドを得た。

【0072】

【化12】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): (2 回転異性体):  $\delta$  5.33(s)と 5.30(s)[2H 結合], 3.11(s)と 2.97(s)[3H 結合], 2.93(7 重項,  $J=6.2\text{Hz}$ )と 2.75(7 重項,  $J=6.4\text{Hz}$ )[1H 結合], 1.14(d,  $J=6.2\text{Hz}$ )と 1.10(d,  $J=6.2\text{Hz}$ )[6H 結合].

10

【0073】

N-メチルイソブチルアミドメチルポリスチレン: 架橋度1%のスチレン-ジビニルベンゼンコポリマー(100g, 960mEq)とN-クロロメチル-N-メチルイソブチルアミド(186.80g, 1250ミリモル)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1リットル)中に混合した得た混合物に機械的に攪拌しながら、内部反応温度を $-5 \sim 5$  の温度に保持しつつ無水 $\text{FeCl}_3$ (202.70g, 1250ミリモル)を少量ずつ加えた。得られた黄色スラリーを室温で5日間攪拌し、濾過し、色がなくなるまで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3回)、1N HCl/1,4-ジオキサン(1:1)(1回)、及び少量ずつ数回のMeOHで洗浄した。1N HCl/1,4-ジオキサン(1:1)の洗浄工程はかなり発熱性であり、先ずレジンに1,4-ジオキサンを加え、次いで1NのHClを徐々に加える間、スラリーを攪拌しつつドライアイス/アセトン浴で冷却することによって制御した。室温で一晩減圧乾燥して193.0gのレジンをオフホワイト色の固体として得た。元素分析に基づいて、レジンが組み込んでいるアミドを4.56ミリモル/gと算出した。

20

【0074】

【化13】

マジック角  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): (2 回転異性体):  $\delta$  177.38 と 176.95(CO), 53.12 と 50.57( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 34.70 と 34.00( $\text{NCH}_3$ ), 30.56 と 30.45( $\text{CHMe}_2$ ), 20.03 と 19.53( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), FT-IR: 1642.92 $\text{cm}^{-1}$ (ブロード CO 伸縮).

【0075】

元素分析:  $1.00\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}+0.10\text{H}_2\text{O}$ に対する計算値:C,76.74;H,8.83;N,6.39;O,8.03。実測値:C,76.65;H,8.74;N,6.30;O,7.81。

30

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレン: N-メチルイソブチルアミドメチルポリスチレン(100.00g,456ミリ当量)を乾燥 $\text{CH}_3\text{CN}$ (1.5リットル)で2回洗浄した。新たに $\text{CH}_3\text{CN}$ (1.5リットル)を加え、 $\text{PCl}_5$ (330.16g,1585ミリモル)を、内部反応温度が $10 \sim 17$  に保持されるような速度で少量ずつ加えながら、反応混合物を氷-水浴で冷却した。得られた混合物を室温で4時間低速で攪拌し、濾過し、 $\text{CH}_3\text{CN}$ で2回洗浄した。膨潤したポリマーを、 $\text{CHCl}_3$ で3回洗浄することによって3倍ほど緻密にした。この $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ サイクルの洗浄を繰り返して、過剰の $\text{PCl}_5$ を完全に除去した。

【0076】

こうして得られたN-メチルイソブチルアミドメチルポリスチレンの塩化クロロイミニウムを無水 $\text{CHCl}_3$ (1.5リットル)中に混合してスラリーを作製した。 $\text{Et}_3\text{N}$ (317ml,2275ミリモル)を滴下しながら、スラリーをドライアイス/アセトンで $-10$  に冷却した。 $\text{Et}_3\text{NHCl}$ の沈殿物は形成されなかった。得られた混合物を0 で2時間攪拌し、濾過し、等量の $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (1:2)、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (1:1)、及び $\text{CHCl}_3$ で順次洗浄した。反応溶媒は無水であり、前記の $\text{CHCl}_3$ はアミレンで安定化させた。減圧乾燥を行って、明るい黄色のN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを得た。

40

【0077】

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレン(96mg)の $\text{CDCl}_3$ (800ml)中スラリーに過剰の酢酸(26.9mg)を加え、室温で10分攪拌後の $^1\text{H}$ -NMRスペクトルにおけるアセチルピークを積分することによって、レジンによる組み込み量を測定した

50

。[(CH<sub>3</sub>COClインテグラル)/(CH<sub>3</sub>COOHインテグラル)] × 26.9mg/60.05/0.096gから、2.64ミリ当量/gの値が算出された。

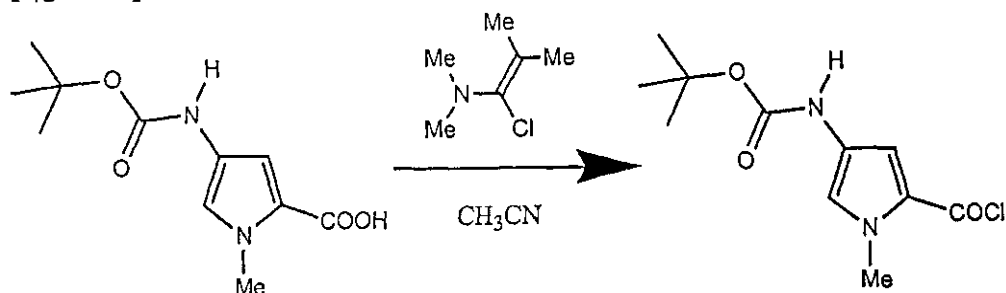
【0078】

(実施例3)

1-メチル-4-(BOCアミノ)ピロール-2-カルボニルクロライドの合成

【0079】

【化14】



10

【0080】

1-メチル-4-(BOCアミノ)ピロール-2-カルボン酸 (50mg, 0.21ミリモル) を CDCl<sub>3</sub> (200ml) 中に混合して得た混合物に N-(1-クロロ-2-メチルプロ-1-エニル)-N,N-ジメチルアミン (31 μl, 0.23ミリモル) を加えた。数分後、反応混合物の<sup>1</sup>H-NMRにより、酸が酸塩化物に完全に転化していることがわかった。この酸塩化物溶液のプロトンスペクトルは、室温で一晩放置しても変化しなかった。

20

【0081】

【化15】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (br s, 1H), 6.93 (d, J = 2Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

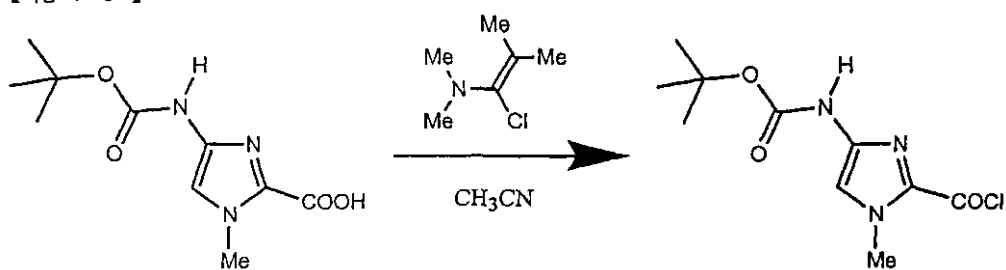
【0082】

(実施例4)

1-メチル-4-(BOCアミノ)イミダゾール-2-カルボニルクロライドの合成

【0083】

【化16】



30

【0084】

1-メチル-4-(BOCアミノ)イミダゾール-2-カルボン酸 (1.00g, 4.17ミリモル) を CHCl<sub>3</sub> (8.00ml) 中に混合して得た混合物に N-(1-クロロ-2-メチルプロ-1-エニル)-N,N-ジメチルアミン (660 μl, 4.99ミリモル) を加えた。数分後、反応混合物の<sup>1</sup>H-NMRにより、酸が酸塩化物に完全に転化していることがわかった。

40

【0085】

【化17】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0086】

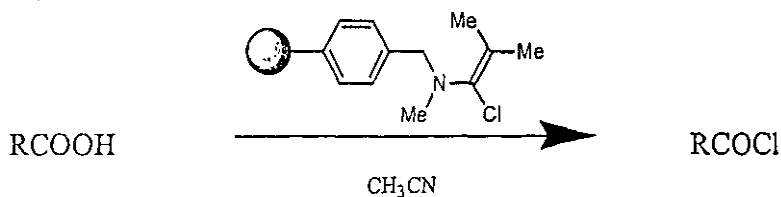
50

## (実施例5)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを使用する  
酸塩化物の一般的合成

【0087】

【化18】



10

【0088】

ドライ・ボックス中にて、約0.5~1.0ミリモルのカルボン酸を $\text{CD}_3\text{CN}$ 中に混合して得た0.20M~0.25Mの混合物を攪拌し、これに2当量のN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを加えた。得られた反応混合物を $^1\text{H-NMR}$ でモニターしつつ、反応を完全に進行させた。次いで酸塩化物を含有する既知少量の液相を、少量のメタノール、エタノール、又は40% $\text{MeNH}_2$ 水溶液に加えることによって誘導体化した。これらの反応を $^1\text{H-NMR}$ とHPLCでモニターしつつ、1~3時間で完全に進行させてエステル又はアミドを形成させ、次いで減圧にて濃縮して特性決定を行った。Vydac4.6×250mm Protein&Peptide C18カラムを使用するAgilent1100システム(20% $\text{MeCN}$ :80% $\text{H}_2\text{O}$ ~100% $\text{MeCN}$ の線形勾配にて15分にわたって1.2ml/分で溶離)によって逆相HPLCを行った。両方の溶媒とも0.1%のTFAを含有した。実施例A~Mの化合物はこれらの手順によって製造した。

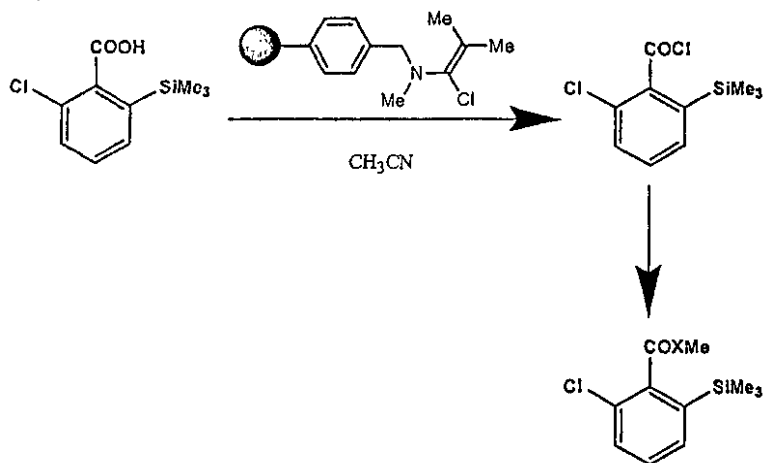
20

【0089】

## (実施例5A)

【0090】

【化19】



30

【0091】

2-クロロ-6-トリメチルシリニルベンゾイルクロライドが2-クロロ-6-トリメチルシリニル安息香酸から1時間以内で簡単且つ完全に形成された。

【0092】

【化20】

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):

$\delta$  7.30-7.13 (m, 3H), 0.00 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  169.82 (CO), 142.34, 138.69, 133.82, 131.78, 130.75, 128.46, -1.04 (SiCH<sub>3</sub>).

50

【 0 0 9 3 】

2-クロロ-6-トリメチルシラニル安息香酸メチルは2-クロロ-6-トリメチルシラニルベンゾイルクロライドとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、12.604分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 0 9 4 】

【 化 2 1 】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.32-7.13

(m, 3H), 3.63 (s, 3H), 0.00 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  168.70 ( $\text{CO}$ ), 140.35, 138.45, 133.31, 130.60, 130.22, 52.22 ( $\text{OCH}_3$ ), -1.44 ( $\text{SiCH}_3$ ).

10

【 0 0 9 5 】

GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した： $m/z$  227 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ )。

N-メチル-2-クロロ-6-トリメチルシラニルベンズアミドは、2-クロロ-6-トリメチルシラニルベンゾイルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、8.417分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 0 9 6 】

【 化 2 2 】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.28-7.06 (m, 3H), 2.58 (d,  $J = 4.83$  Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  140.38, 133.27, 129.97, 129.66, 25.45 ( $\text{NCH}_3$ ), -1.11 ( $\text{SiCH}_3$ ).

20

【 0 0 9 7 】

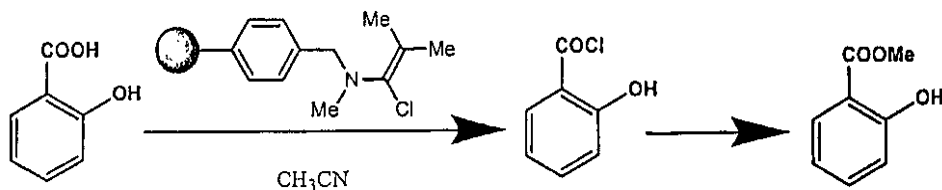
算出された $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClNOSi}$  ( $\text{M}^+ + 1$ )の正確な質量=242.0762。実測値242.0749。

【 0 0 9 8 】

(実施例5B)

【 0 0 9 9 】

【 化 2 3 】



30

【 0 1 0 0 】

2-ヒドロキシベンゾイルクロライドが2-ヒドロキシ安息香酸から15以内で簡単且つ完全に形成された。

【 0 1 0 1 】

【 化 2 4 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d of t,  $J = 7.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  172.42 ( $\text{CO}$ ), 161.19, 138.76, 134.20, 120.75, 118.08.

40

【 0 1 0 2 】

2-ヒドロキシ安息香酸メチルは、2-ヒドロキシベンゾイルクロライドとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、8.510分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 1 0 3 】

【 化 2 5 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  10.66 (br s, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d of t,  $J = 7.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  170.70 ( $\text{C=O}$ ), 161.49, 136.04, 130.11, 119.58, 117.45, 112.71, 52.34 ( $\text{OCH}_3$ ).

【0104】

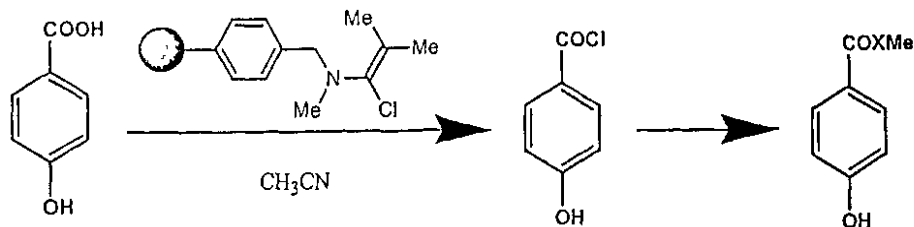
GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した： $m/z$  152( $\text{M}^+$ )。

【0105】

(実施例5C)

【0106】

【化26】



X = O または NH

【0107】

4-ヒドロキシベンゾイルクロライドが4-ヒドロキシ安息香酸から15分以内で簡単且つ完全に形成された。

【0108】

【化27】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.31 (br s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  164.18, 134.50, 116.13.

【0109】

4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、4-ヒドロキシベンゾイルクロライドとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、5.237分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【0110】

【化28】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  166.65, 161.45, 131.69, 115.33, 51.49 ( $\text{OCH}_3$ ).

【0111】

N-メチル4-ヒドロキシベンズアミドは、4-ヒドロキシベンゾイルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、2.512分で254nmにてブロードなHPLCピークをもたらした。

【0112】

【化29】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.83 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  128.97, 115.07, 25.76 ( $\text{NCH}_3$ ).

【0113】

算出された $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+ + 1$ )の正確な質量=152.0706。実測値152.0602。

【0114】

10

20

30

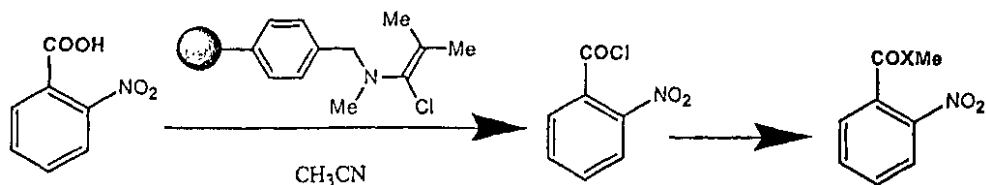
40

50

(実施例5D)

【0115】

【化30】



10

【0116】

2-ニトロベンゾイルクロライドが2-ニトロ安息香酸から20分以内で簡単且つ完全に形成された。

【0117】

【化31】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  134.71, 133.89, 129.10, 125.00.

【0118】

2-ニトロ安息香酸メチルは、2-ニトロベンゾイルクロライドとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、7.284分で304nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

20

【0119】

【化32】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H), 7.79-7.69 (m, 3H), 3.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  165.89, 133.56, 132.62, 130.04, 127.18, 124.21, 53.05 ( $\text{OCH}_3$ ).

【0120】

N-メチル-2-ニトロベンズアミドは、2-ニトロベンゾイルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、3.153分で304nmにてブロードなHPLCピークをもたらした。

30

【0121】

【化33】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.74-7.53 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 2.84 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  166.63, 133.70, 130.83, 128.95, 124.42, 25.97 ( $\text{NCH}_3$ ).

【0122】

算出された  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) の正確な質量 = 181.0608。実測値 181.0621。

【0123】

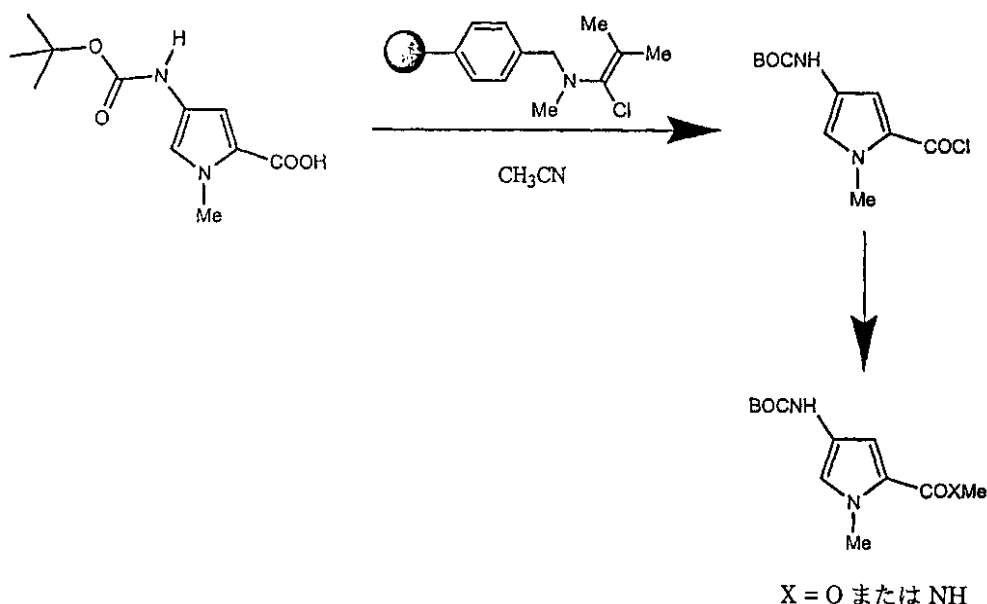
40

(実施例5E)

【0124】

【化34】





10

## 【 0 1 2 5 】

(5-クロロカルボニル-1-メチル-1H-ピロル-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸から一晩で簡単且つ完全に形成された。

20

## 【 0 1 2 6 】

## 【 化 3 5 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.35 (br s, 1H), 7.03 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  156.20, 125.54, 114.59, 36.96, 27.69.

## 【 0 1 2 7 】

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルは、(5-クロロカルボニル-1-メチル-1H-ピロル-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、8.547分で304nmにて単一のHPLCピークをもたらしした。

30

## 【 0 1 2 8 】

## 【 化 3 6 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.27 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  161.35, 153.37, 123.07, 119.54, 107.68, 50.70 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.13, 27.73.

## 【 0 1 2 9 】

算出された  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) の正確な質量 = 255.1339。実測値 255.1333。

(1-メチル-5-メチルカルバモイル-1H-ピロル-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは、(5-クロロカルボニル-1-メチル-1H-ピロル-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、5.870分で304nmにて単一のHPLCピークをもたらしした。

40

## 【 0 1 3 0 】

## 【 化 3 7 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.27, (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.25, 153.43, 122.49, 122.34, 102.76, 35.78, 35.75, 27.76, 25.09 ( $\text{NCH}_3$ ).

50

【 0 1 3 1 】

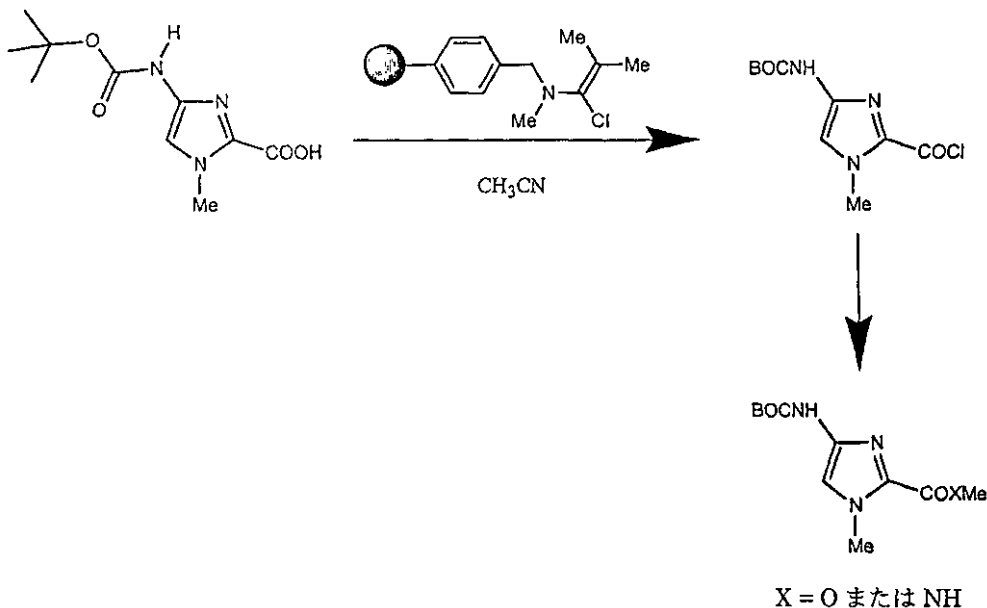
算出された  $C_{12}H_{20}N_3O_3$  ( $M^+ + 1$ ) の正確な質量 = 254.1499。実測値 254.1504。

【 0 1 3 2 】

(実施例 5F)

【 0 1 3 3 】

【 化 3 8 】



10

20

【 0 1 3 4 】

(2-クロロカルボニル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸から 1 時間以内で簡単且つ完全に形成された。

【 0 1 3 5 】

【 化 3 9 】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{CN): } \delta$  8.02 (br s, 1H),

 $7.50$  (br s, 1H),  $3.89$  (s, 3H),  $1.48$  (s, 9H).

30

【 0 1 3 6 】

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸メチルは、(2-クロロカルボニル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、6.088 分で 304nm にて単一の HPLC ピークをもたらした。

【 0 1 3 7 】

【 化 4 0 】

 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{CN): } \delta$  9.11 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H),

 $1.49$  (s, 9H).

40

【 0 1 3 8 】

算出された  $C_{11}H_{18}N_3O_4$  ( $M^+ + 1$ ) の正確な質量 = 256.1292。実測値 256.1291。

(1-メチル-2-メチルカルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは、(2-クロロカルボニル-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルと 40% メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、5.642 分で 304nm にて単一の HPLC ピークをもたらした。

【 0 1 3 9 】

【 化 4 1 】

50

<sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>CN): δ 7.36, (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

【 0 1 4 0 】

算出された C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+1) の正確な質量=255.1452。実測値 255.1429。

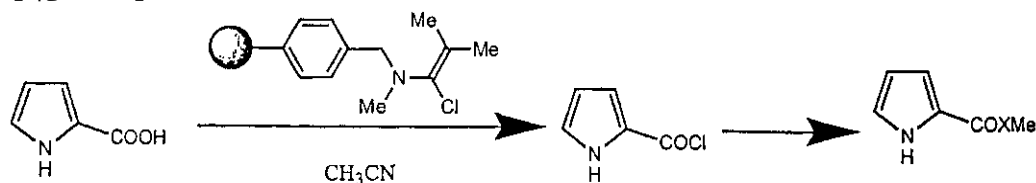
【 0 1 4 1 】

(実施例 5G)

【 0 1 4 2 】

【 化 4 2 】

10



X = O または NH

【 0 1 4 3 】

1H-ピロール-2-カルボニルクロライドが1H-ピロール-2-カルボン酸から15分以内で簡単且つ完全に形成された。

20

【 0 1 4 4 】

【 化 4 3 】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 7.26 (br m, 1H), 7.21

(br m, 1H), 6.37 (br m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 129.13, 122.80, 112.04.

【 0 1 4 5 】

1H-ピロール-2-カルボン酸メチルは、1H-ピロール-2-カルボニルクロライドとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、4.763分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 1 4 6 】

30

【 化 4 4 】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 9.98 (br m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83

(s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 123.48, 115.00, 109.96, 50.96 (OCH<sub>3</sub>).

【 0 1 4 7 】

GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した: m/z 125 (M<sup>+</sup>).

N-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミドは、1H-ピロール-2-カルボニルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、2.789分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

40

【 0 1 4 8 】

【 化 4 5 】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 9.89, (br s,

1H), 6.88 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 121.17, 109.24, 108.97, 25.11 (NCH<sub>3</sub>).

【 0 1 4 9 】

算出された C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup>+1) の正確な質量=125.0709。実測値 125.0717。

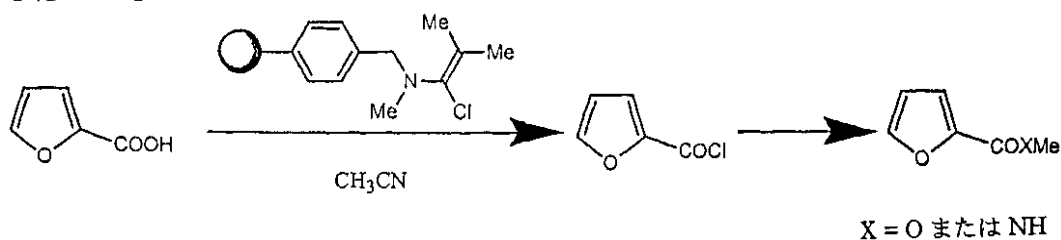
【 0 1 5 0 】

(実施例 5H)

50

【 0 1 5 1 】

【 化 4 6 】



【 0 1 5 2 】

フラン-2-カルボニルクロライドがフラン-2-カルボン酸から25分以内で簡単且つ完全に形成された。

【 0 1 5 3 】

【 化 4 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 1.0$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 0.7$  Hz, 3.7 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 1.7$  Hz, 3.7 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  151.39, 145.92, 125.82, 113.83.

【 0 1 5 4 】

フラン-2-カルボン酸メチルは、フラン-2-カルボニルクロライドとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、4.987分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 1 5 5 】

【 化 4 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  159.04, 147.14, 144.78, 118.01, 112.13, 51.60 ( $\text{OCH}_3$ ).

【 0 1 5 6 】

MSはTICにおいて単一のピークを示した:  $m/z$  126 ( $\text{M}^+$ ).

N-メチルフラン-2-カルボキサミドは、フラン-2-カルボニルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、2.662分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 1 5 7 】

【 化 4 9 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.56, (dd,  $J = 0.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  144.59, 113.00, 111.90, 25.05 ( $\text{NCH}_3$ ).

【 0 1 5 8 】

算出された  $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) の正確な質量 = 126.0550。実測値 126.0553。

【 0 1 5 9 】

(実施例51)

【 0 1 6 0 】

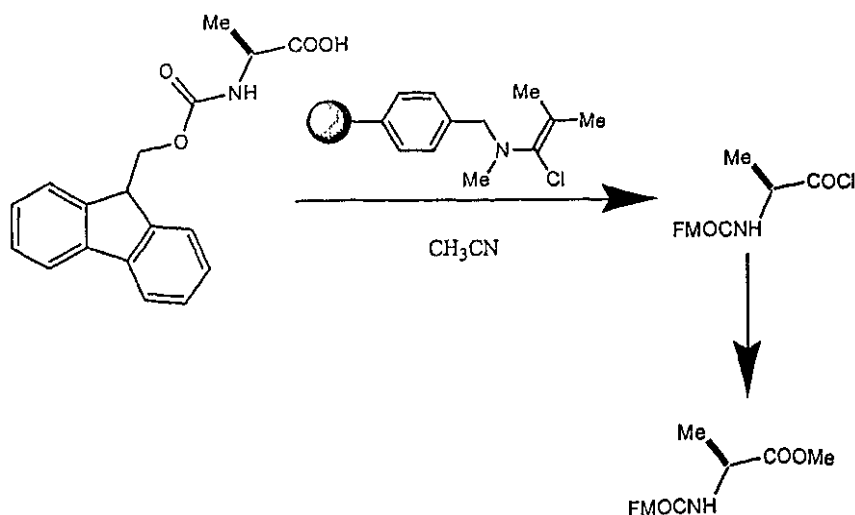
【 化 5 0 】

10

20

30

40



10

## 【 0 1 6 1 】

(1-クロロカルボニル-エチル)-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルが2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸から20分以内で簡単且つ完全に形成された。

## 【 0 1 6 2 】

## 【 化 5 1 】

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.44 (br s, 1H), 4.48-4.23 (m, 4H), 1.48 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  176.13, 156.08, 144.16, 141.38, 127.95, 127.33, 125.35, 120.21, 66.84, 59.27, 47.15, 15.75.

## 【 0 1 6 3 】

2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸メチルは、(1-クロロカルボニル-エチル)-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、10.353分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

30

## 【 0 1 6 4 】

## 【 化 5 2 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.07 (br s, 1H), 4.39-4.15 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  173.65, 156.07, 144.34, 141.35, 127.91, 127.32, 125.38, 120.19, 66.46, 51.98 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.86, 47.21, 17.05.

## 【 0 1 6 5 】

算出された  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) の正確な質量 = 326.1387。実測値 326.1398。

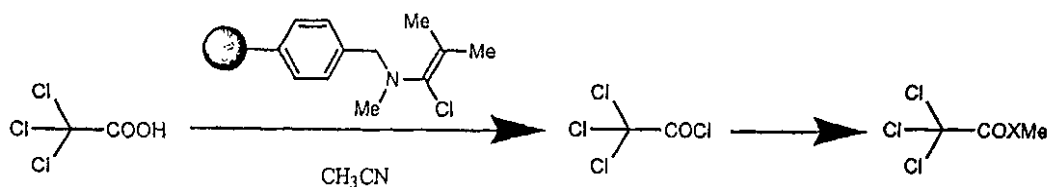
40

## 【 0 1 6 6 】

(実施例5J)

## 【 0 1 6 7 】

## 【 化 5 3 】



X = O または NH

【 0 1 6 8 】

トリクロロアセチルクロライドがトリクロロ酢酸から20以内で簡単且つ完全に形成された。  
 $^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 164.09, 93.87。GC-MSはTICにおいて単一のピークを示し、基準物質  
 と同一のスペクトルをもたらした [ $m/z$  145( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ) ]。 10

【 0 1 6 9 】

トリクロロ酢酸メチルは、トリクロロアセチルクロライドとメタノールとの反応から簡単  
 且つ完全に形成された。

【 0 1 7 0 】

【 化 5 4 】

 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.55, 89.75, 56.14(OCH<sub>3</sub>).

【 0 1 7 1 】

20

GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した:  $m/z$  141( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ )。

N-メチルトリクロロアセトアミドは、トリクロロアセチルクロライドと40%メチルアミン  
 水溶液との反応から簡単且つ完全に形成された。

【 0 1 7 2 】

【 化 5 5 】

 $^{13}\text{C}$  NMR(CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  162.50, 92.74, 27.41 (NCH<sub>3</sub>).

【 0 1 7 3 】

30

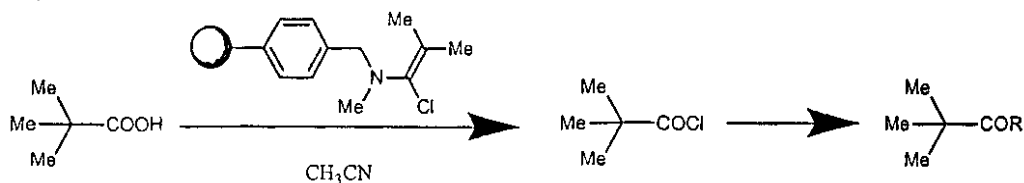
GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した:  $m/z$  175( $\text{M}^+$ )。塩素同位体に関して算出され  
 た  $\text{C}_3\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}(\text{M}^+ + \text{NH}_4^+)$  の正確な質量 = 192.9697, 194.9667, 196.9638。実測値 192.9732,  
 194.9711, 196.9643。

【 0 1 7 4 】

(実施例5K)

【 0 1 7 5 】

【 化 5 6 】



40

R = OEt または NHMe

【 0 1 7 6 】

トリメチルアセチルクロライドがトリメチル酢酸から2時間以内で簡単且つ完全に形成さ  
 れた。

【 0 1 7 7 】

【 化 5 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  180.62, 49.50, 26.38.

【0178】

トリメチル酢酸エチルは、トリメチルアセチルクロライドとエタノールとの反応から簡単且つ完全に形成された。

【0179】

【化58】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  4.04 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

10

【0180】

GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した： $m/z$  130 ( $\text{M}^+$ )。

N-メチルトリメチルアセトアミドは、トリメチルアセチルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成された。

【0181】

【化59】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  6.29 (br s, 1H), 2.65 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  27.00, 25.65 ( $\text{NCH}_3$ ).

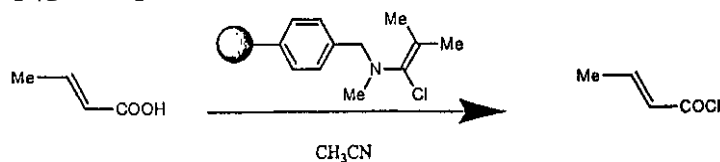
20

【0182】

(実施例5L)

【0183】

【化60】



30

【0184】

塩化2-ブテノイルが2-ブテン酸から20分以内で簡単且つ完全に形成され、真性の化合物と同一であることが確認された。

【0185】

【化61】

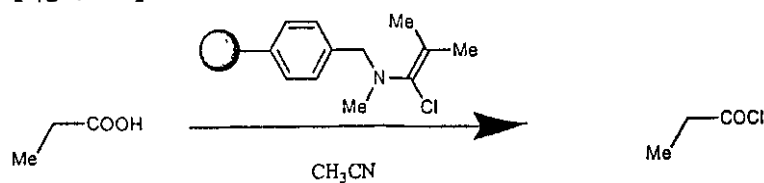
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.32 (d of q,  $J = 6.9$  Hz, 15.1 Hz, 1H), 6.19 (d of q,  $J = 1.6$  Hz, 15.1 Hz, 1H), 1.98 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  154.78, 127.12, 17.77.

【0186】

(実施例5M)

【0187】

【化62】



40

【0188】

プロピオニルクロライドがプロピオン酸から15分以内で簡単且つ完全に形成された。

50

【 0 1 8 9 】

【 化 6 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.00 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  175.10, 40.87, 8.97.

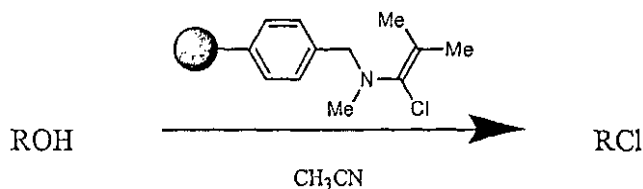
【 0 1 9 0 】

(実施例6)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを使用するアルコールからの塩化物の一般的合成

【 0 1 9 1 】

【 化 6 4 】



10

【 0 1 9 2 】

ドライ・ボックス中にて、約0.5~1.0ミリモルのアルコールを $\text{CD}_3\text{CN}$ (3ml)中に混合して得た混合物を攪拌し、これに2当量(OH基1つ当たり)のN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを加えた。反応混合物を、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、及びMSによってモニターし、特性決定した。実施例N~Rの下記化合物はこれらの手順によって製造した。

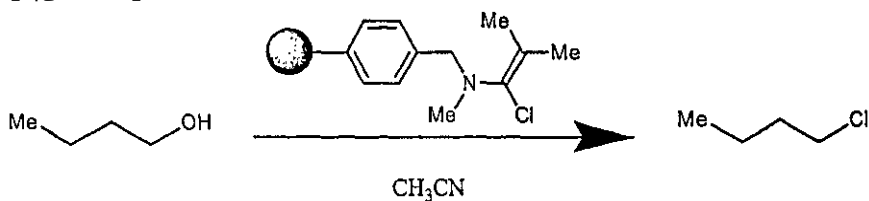
20

【 0 1 9 3 】

(実施例6N)

【 0 1 9 4 】

【 化 6 5 】



30

【 0 1 9 5 】

n-ブチルクロライドがn-ブタノールから15分以内で簡単且つ完全に形成された。

【 0 1 9 6 】

【 化 6 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.60 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.75 (pentet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.45 (hextet,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  45.11, 34.56, 19.89, 12.74.

40

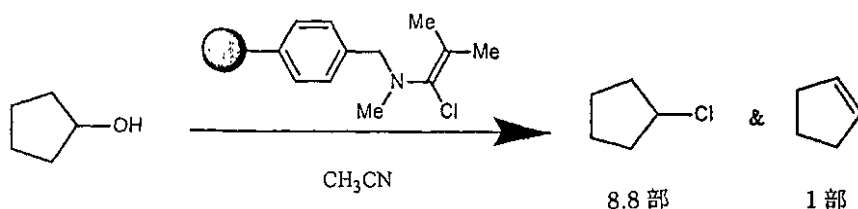
【 0 1 9 7 】

(実施例6O)

【 0 1 9 8 】

【 化 6 7 】





【 0 1 9 9 】

シクロペンチルクロライドとシクロペンタンとの8.8:1混合物がシクロペンタノールから15分以内に形成された。シクロペンチルクロライドに対するデータ：

【 0 2 0 0 】

【 化 6 8 】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$ 

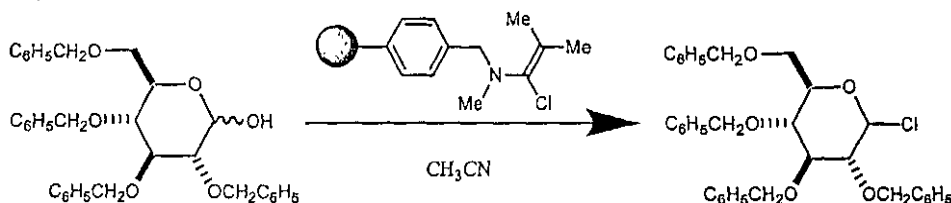
4.41 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  62.63, 36.90, 22.81.

【 0 2 0 1 】

(実施例6P)

【 0 2 0 2 】

【 化 6 9 】



【 0 2 0 3 】

1-クロロ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースの単一アノマーが2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースから3時間以内に簡単且つ完全に形成された。

【 0 2 0 4 】

【 化 7 0 】

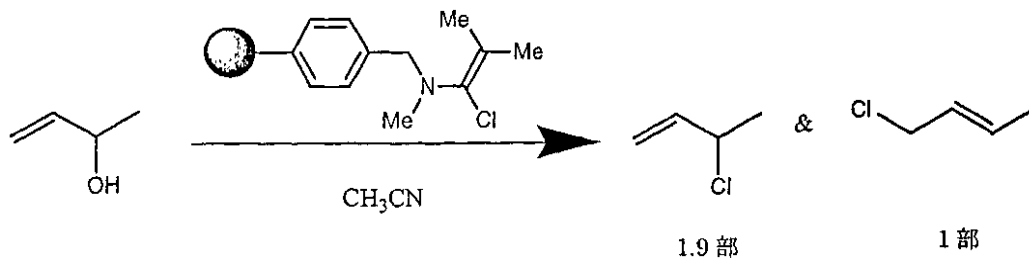
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.36-7.16 (m, 20H), 6.32 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.87-4.43 (m, 8H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  139.03, 138.64, 138.49, 138.18, 128.60, 128.56, 128.48, 128.46, 128.27, 128.15, 128.12, 128.09, 128.07, 127.85, 127.84, 127.74, 94.31, 81.10, 80.00, 76.75, 75.28, 74.94, 73.87, 73.04, 72.39, 68.45.

【 0 2 0 5 】

(実施例6Q)

【 0 2 0 6 】

【 化 7 1 】



【 0 2 0 7 】

3-クロロ-1-ブテンと1-クロロ-2-ブテンとの1.9:1混合物が3-ヒドロキシ-1-ブテンから15分以内に形成された。3-クロロ-1-ブテンに対するデータ：

10

20

30

40

50

【 0 2 0 8 】

【 化 7 2 】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):

$\delta$  6.06-5.93 (m, 1H), 5.29 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 1.57 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  140.24, 115.25, 58.35, 24.35. Data for 1-chloro-2-butene:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  5.91-5.60 (m, 2H), 4.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.72 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  131.07, 127.47, 45.54, 16.94.

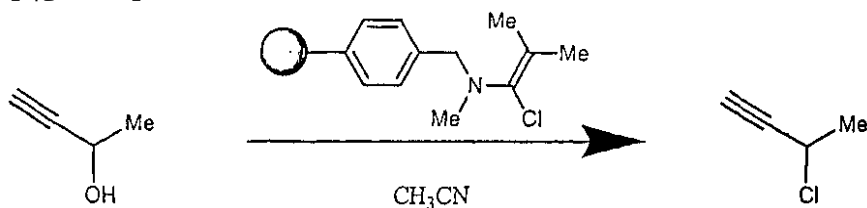
10

【 0 2 0 9 】

(実施例6R)

【 0 2 1 0 】

【 化 7 3 】



20

【 0 2 1 1 】

3-クロロ-1-ブチンが3-ヒドロキシ-1-ブチンから20分以内で簡単且つ完全に形成された。

【 0 2 1 2 】

【 化 7 4 】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  4.73 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.88

(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  83.20, 74.24, 43.73, 25.98.

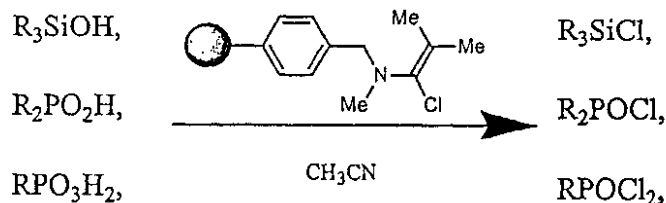
【 0 2 1 3 】

(実施例7)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを使用するシリクロライド、ホスフィニルクロライド、及びスルホニルクロライドの一般的合成

【 0 2 1 4 】

【 化 7 5 】



40

または  $\text{RSO}_3\text{H}$ または  $\text{RSO}_2\text{Cl}$ 

【 0 2 1 5 】

ドライ・ボックス中にて、約0.5ミリモルの  $\text{SiOH}$ 、 $\text{PO}_2\text{H}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、又は  $\text{SO}_3\text{H}$  含有化合物を  $\text{CD}_3\text{CN}$  (3ml) 中に混合して得た混合物を攪拌し、これに2当量 (OH基1つ当たり) の N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを加えた。得られた反応混合物を  $^1\text{H}$ -NMR でモニターしつつ、反応を完全に進行させた。次いで対応する  $\text{SiCl}$ 、 $\text{POCl}$ 、 $\text{POCl}_2$ 、又は  $\text{SO}_2\text{Cl}$  化合物を含有する既知少量の液相を、少量のメタノール又は40%  $\text{MeNH}_2$  水溶液に加えることによって誘導体化した。これらの反応を  $^1\text{H}$ -NMR と HPLC でモニターしつつ、1~3時間で完全に進行させてエステル又はアミドを形成させ、次いで減圧にて濃縮し

50

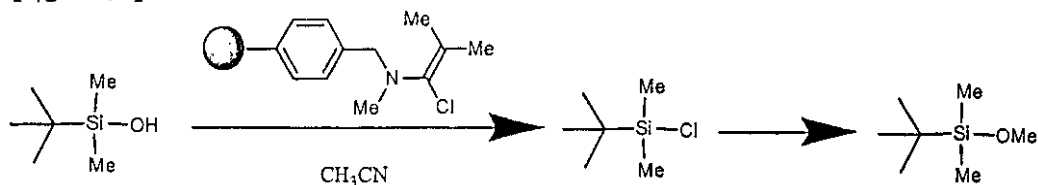
て特性決定を行った。Vydac4.6×250mm Protein&Peptide C18カラムを使用するAgilent1100システム(20%MeCN:80%H<sub>2</sub>O~100%MeCNの線形勾配にて15分にわたって1.2ml/分で溶離)によって逆相HPLCを行った。両方の溶媒とも0.1%のTFAを含有した。実施例S~Wの化合物はこれらの手順によって製造した。

【0216】

(実施例7S)

【0217】

【化76】



10

【0218】

tert-ブチルジメチルシリルクロライドがtert-ブチルジメチルシラノールから20分で簡単且つ完全に形成された。

【0219】

【化77】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 0.95 (s, 9H), 0.35 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 24.78, 18.86, -2.19.

20

【0220】

メチルエーテルが簡単に形成された。

【0221】

【化78】

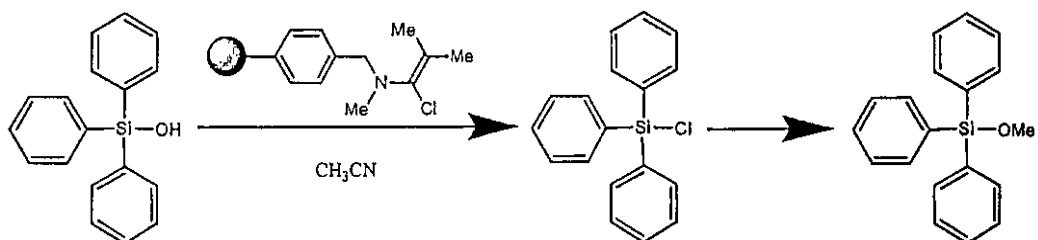
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 3.38 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 50.48 (OCH<sub>3</sub>), 25.37, 18.08, -6.57.

【0222】

(実施例7T)

【0223】

【化79】



30

【0224】

トリフェニルシラノールがトリフェニルシリルクロライドに20分で簡単に転化された。

【0225】

【化80】

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 135.10, 132.67, 131.26, 128.55.

40

【0226】

メチルエーテルが簡単に形成された。

【0227】

【化81】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.55-7.50 (m, 6H), 7.41-7.29 (m, 9H), 3.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  135.15, 133.97, 130.01, 127.77, 48.66 ( $\text{OCH}_3$ ).

【 0 2 2 8 】

GC-MSはTICにおいて単一のピークを示した： $m/z$  290 ( $\text{M}^+$ ).

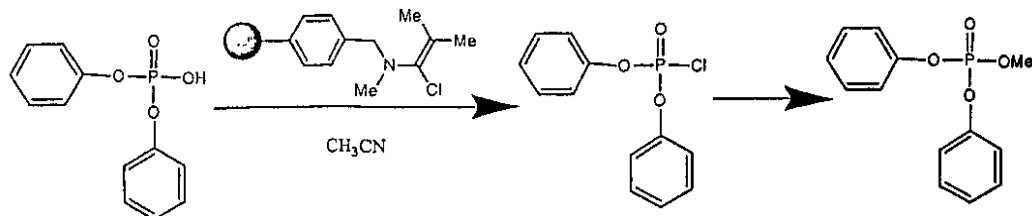
【 0 2 2 9 】

(実施例7U)

【 0 2 3 0 】

【 化 8 2 】

10



【 0 2 3 1 】

リン酸ジフェニルエステルがホスホロクロリジン酸ジフェニルエステル (phosphorochloridic acid diphenyl ester) に3時間で簡単且つ完全に転化された。 $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -24.06.

20

【 0 2 3 2 】

リン酸メチルエステルジフェニルエステルは、ホスホロクロリジン酸ジフェニルエステルとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、5.036分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 2 3 3 】

【 化 8 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.43-7.33 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 6H), 3.94 (d,  $J = 11.5$  Hz, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -9.53.

【 0 2 3 4 】

算出された  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{P}$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) の正確な質量 = 265.0624。実測値 265.0619。

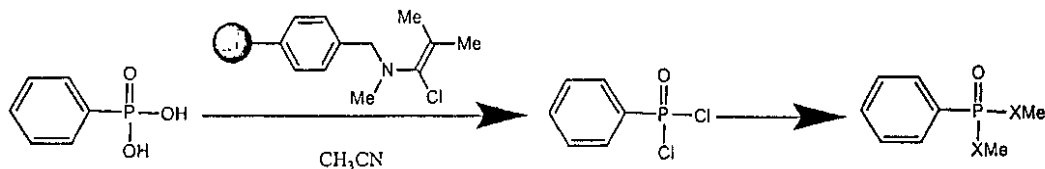
30

【 0 2 3 5 】

(実施例7V)

【 0 2 3 6 】

【 化 8 4 】



X = O または NH

40

【 0 2 3 7 】

二塩化フェニルホスホリルがフェニルホスホン酸から8時間で簡単且つ完全に形成された。

【 0 2 3 8 】

【 化 8 5 】

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  36.56.  $^{13}\text{C}$  NMR

( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  135.25 (d,  $J = 3.8$  Hz), 134.36 (d,  $J = 153.4$  Hz), 130.36 (d,  $J = 13.9$  Hz), 129.68 (d,  $J = 18.3$  Hz).

【 0 2 3 9 】

フェニルホスホン酸ジメチルエステルは、二塩化フェニルホスホリルとメタノールとの反応から簡単且つ完全に形成され、4.932分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 2 4 0 】

【 化 8 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.81-7.49 (m, 5H), 3.70

10

(d,  $J = 11.1$  Hz, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  21.73.

【 0 2 4 1 】

算出された $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{P}(\text{M}^+ + 1)$ の正確な質量=187.0519。実測値187.0492。

フェニルホスホン酸ビス(N-メチルアミド)は、二塩化フェニルホスホリルとガス状メチルアミンとの反応から簡単且つ完全に形成された。

【 0 2 4 2 】

【 化 8 7 】

$^1\text{H}$

NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.73-7.65 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 2.40 (d,  $J = 11.9$  Hz, 6H).

20

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  23.60.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  131.54 (d,  $J = 9.3$  Hz), 130.96 (br), 128.26 (d,  $J = 12.9$  Hz), 25.80.

【 0 2 4 3 】

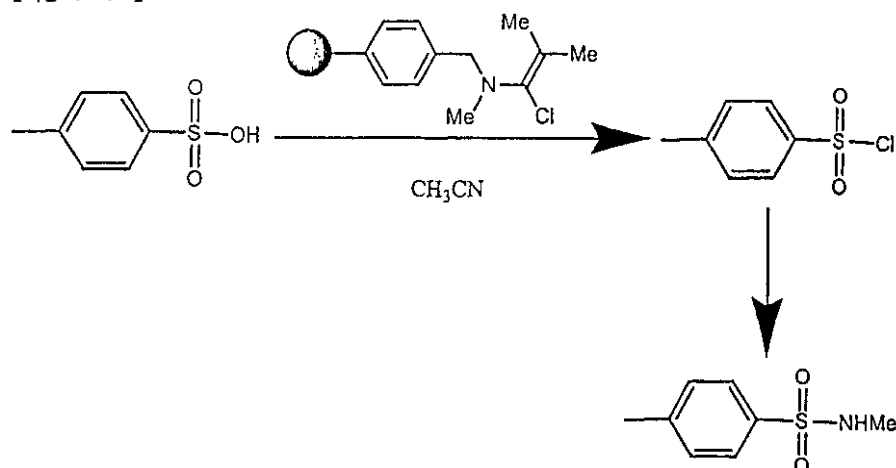
算出された $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}(\text{M}^+ + 1)$ の正確な質量=185.0838。実測値185.0838。

【 0 2 4 4 】

(実施例7W)

【 0 2 4 5 】

【 化 8 8 】



30

【 0 2 4 6 】

p-トルエンスルホニルクロライドがp-トルエンスルホン酸一水和物から1時間で簡単且つ完全に形成された。

【 0 2 4 7 】

【 化 8 9 】

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.49 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  148.12, 130.78, 127.13, 21.07.

【 0 2 4 8 】

p-トルエンスルホンアミドは、p-トルエンスルホニルクロライドと40%メチルアミン水溶液との反応から簡単且つ完全に形成され、6.089分で254nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

【 0 2 4 9 】

【 化 9 0 】

10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

【 0 2 5 0 】

算出された $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}(\text{M}^+ + 1)$ の正確な質量=186.0583。実測値186.0610。

【 0 2 5 1 】

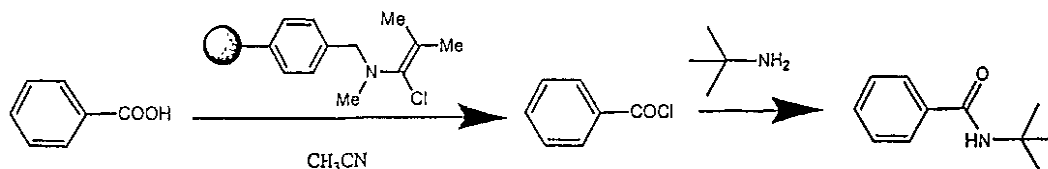
(実施例8)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを使用するN-tert-ブチルベンズアミドの合成

【 0 2 5 2 】

20

【 化 9 1 】



【 0 2 5 3 】

安息香酸(1.00g, 8.2ミリモル)とN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレン(1.55ミリ当量/g, 8.00g, 12.4ミリ当量)を無水アセトニトリル(25ml)中に混合して得た混合物を周囲温度で攪拌した。発熱はそれほど観察されなかった。塩化ベンゾイルが10分で簡単に形成された。

【 0 2 5 4 】

【 化 9 2 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.17-8.12 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H). GC-MS  $m/z$  140 ( $\text{M}^+$ ).

【 0 2 5 5 】

反応混合物を窒素雰囲気下で濾過し、レジンを25mlの乾燥アセトニトリルで洗浄した。塩化ベンゾイルを含有するアセトニトリル濾液を合わせ、tert-ブチルアミン(2.58ml, 24.6ミリモル)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml)中に混合して得た溶液に加えた。10分後、反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、希薄塩酸で洗浄し、次いで希薄NaOH水溶液で洗浄した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮して82%収率(1.19g)のtert-ブチルベンズアミドを白色固体として得た。

40

【 0 2 5 6 】

【 化 9 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.74-7.68 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 3H), 5.93 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H). GC-MS  $m/z$  177 ( $\text{M}^+$ ).

【 0 2 5 7 】

(実施例9)

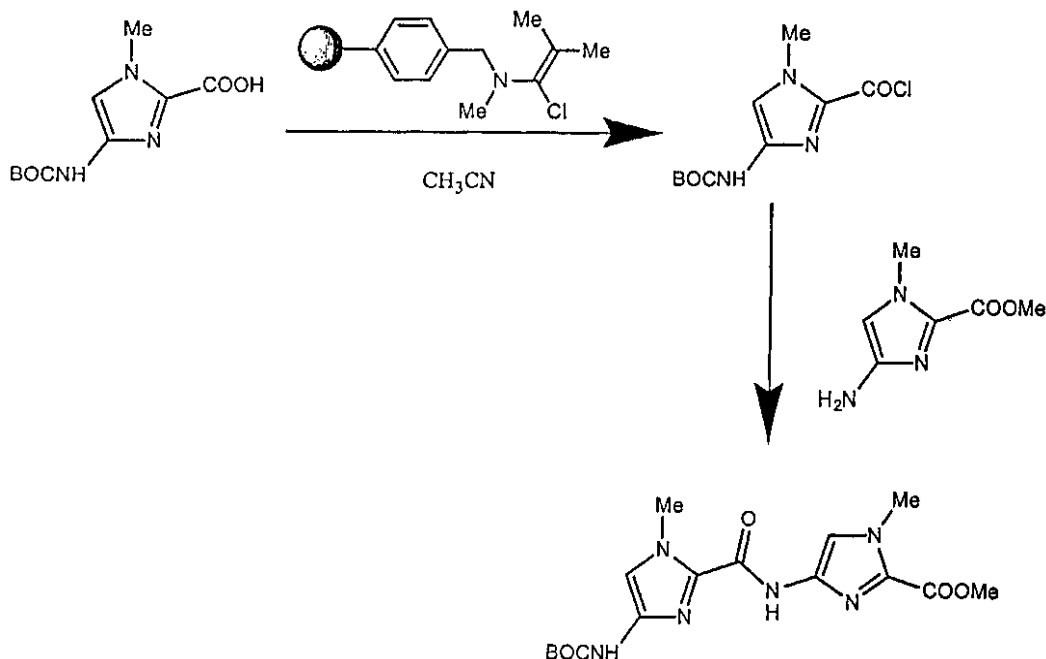
N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを使用する4

50

-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸メチルエステルの合成

【0258】

【化94】



10

20

【0259】

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (1.30g, 5.40ミリモル) と N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレン (1.55ミリ当量/g, 6.96g, 10.77ミリ当量) を無水アセトニトリル (20ml) 中に混合して得た混合物を周囲温度で攪拌した。15分後、BOCNH-Im-COOH が全て溶解し、対応する酸塩化物に転化された。反応混合物を窒素雰囲気下で濾過し、レジンを20mlの乾燥アセトニトリルで洗浄した。酸塩化物を含有するアセトニトリル濾液を合わせ、4-アミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸メチルエステル (643mg, 4.15ミリモル) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 溶液と、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (572mg, 5.40ミリモル) の水 (20ml) 溶液との二相混合物に激しく攪拌しながら滴下した。得られた反応混合物を5分攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を単離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、そして濃縮して、定量的な収率 (1.64g) の 4-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸メチルエステルを極めて高純度のオフホワイト色固体として得た。Vydac 4.6 × 250mm Protein&Peptide C18カラムを使用する Agilent 1100 システム (20% MeCN: 80%  $\text{H}_2\text{O}$  ~ 40% MeCN: 60%  $\text{H}_2\text{O}$  の線形勾配にて15分にわたって1.2ml/分で溶離) によって本物質の逆相HPLCを行った。両方の溶媒とも0.1%のTFAを含有した。12.223分で304nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

30

40

【0260】

【化95】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【0261】

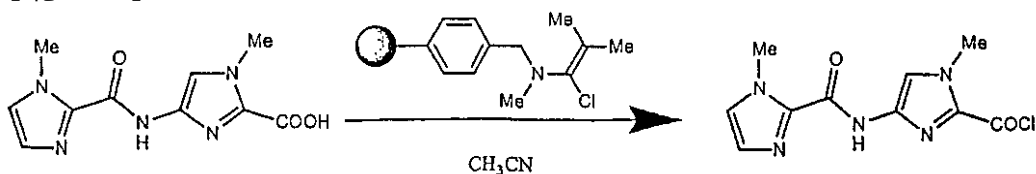
(実施例10)

N-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレンを使用する 1-メチル-4-[(1-メチル-4-[(1-メチル-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ]-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルの合成

50

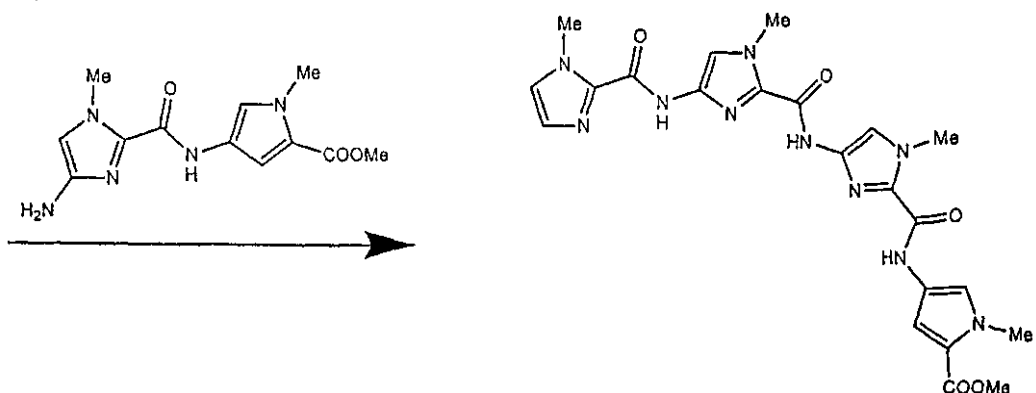
【 0 2 6 2 】

【 化 9 6 】



【 0 2 6 3 】

【 化 9 7 】



10

20

【 0 2 6 4 】

1-メチル-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (200mg, 0.80ミリモル) を無水アセトニトリル (8.00ml) 中に混合して得た混合物に、トリメチルシリルトリフラート (150  $\mu$ l, 0.81ミリモル) を一回で加えた。形成された溶液をすぐに固体のN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチルアミノメチルポリスチレン (1.55ミリ当量/g, 1.04g, 1.61ミリ当量) に移した。周囲温度で10分攪拌した後、等容量の無水CHCl<sub>3</sub> (アミレンで安定化) を加え、不活性雰囲気下で混合物を濾過した。レジンをさらに10mlの無水CHCl<sub>3</sub> (アミレンで安定化) で洗浄し、1-メチル-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1H-イミダゾール-2-カルボニルクロライドを含有する濾液を合わせ、4-[(4-アミノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル (171mg, 0.62ミリモル) のCHCl<sub>3</sub> (10ml) 溶液と、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170mg, 1.60ミリモル) の水 (5ml) 溶液との二相混合物に激しく攪拌しながら滴下した。得られた反応混合物を5分攪拌し、CHCl<sub>3</sub> とH<sub>2</sub>Oで希釈した。CHCl<sub>3</sub> 溶液を単離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、59%収率 (240mg) の1-メチル-4-[(1-メチル-4-[(1-メチル-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ]-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルを極めて高純度のオフホワイト色固体として得た。Vydac 4.6  $\times$  250mm Protein&Peptide C18カラムを使用するAgilent 1100システム (20%MeCN:80%H<sub>2</sub>O ~ 40%MeCN:60%H<sub>2</sub>Oの線形勾配にて15分にわたって1.2ml/分で溶離) によって本物質の逆相HPLCを行った。両方の溶媒とも0.1%のTFAを含有した。10.847分で304nmにて単一のHPLCピークをもたらした。

30

40

【 0 2 6 5 】

【 化 9 8 】

<sup>1</sup>H

NMR (CD<sub>3</sub>CN plus TFA):  $\delta$  10.90 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 03/020684 A1**(51) International Patent Classification: C07C 211/24,  
21.1/27, 209/74(74) Agents: WARNER, James, M. et al.: Pharmacia Corporation,  
Corporate Patent Department, Mail Zone 04E, 800  
North Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63167 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/25609

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 13 August 2002 (13.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/316,151 30 August 2001 (30.08.2001) US  
10/061,617 1 February 2002 (01.02.2002) US(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MY, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BJ, BF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).Published:  
— with international search report(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-  
MACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent  
Dept., 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St.  
Louis, MO 63167 (US).(72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): PHILLION, Dennis,  
P. [US/US]; 1826 Watson Street, St. Charles, MO 63301  
(US).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/020684 A1

(54) Title: (ALPHA)-HALOENAMINE REAGENTS

(57) Abstract: The present invention describes immobilized haloenamine reagents, immobilized tertiary amides, methods for their preparation, and methods of use.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

 **$\alpha$ -HALOENAMINE REAGENTS****BACKGROUND OF THE INVENTION**

- The present invention relates in general to the field of  $\alpha$ -haloenamine chemistry, processes for the preparation of  $\alpha$ -haloenamines and, in one embodiment, to  $\alpha$ -haloenamine reagents supported by an organic or inorganic material which, under a defined set of conditions, renders the supported reagent sufficiently insoluble to enable separation of the reagent from a mixture.
- $\alpha$ -Haloenamine reagents are used in a number of synthetic reactions. For example, they are used to convert carboxylic acids to acid halides, alcohols to halides, sugars to sugar halides, and thiophosphoryl compounds to the corresponding phosphoryl halides.  $\alpha$ -haloenamine reagents offer advantages over other reagents for such conversions, particularly under neutral conditions and in those instances in which the substrate for the reaction contains one or more sensitive functionalities.
- Despite these advantages, haloenamines are not being used to their full potential for a variety of reasons. Among these reasons are synthetic challenges. Ghosez et al. (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 454) disclosed a route which involved the reaction of tertiary amides with phosgene followed by the dehydrochlorination of the intermediate  $\alpha$ -chloroiminium salts with triethylamine.
- According to Ghosez et al., the hazard associated with the use of large amounts of phosgene as well as the ban on phosgene in many laboratories led them to re-examine the preparation of  $\beta$ -disubstituted- $\alpha$ -chloroenamines; more recently, Ghosez et al. (*Tetrahedron* 54 (1998) 9207-9222) reported a synthetic route which was said to be conceptually the same as the previous one: it involved the reaction of a tertiary amide with a chlorinating agent followed by the elimination of hydrochloric acid from the resulting  $\alpha$ -chloroiminium salt. The halogenating agents tried by Ghosez et al. were thionyl chloride, diphosgene, triphosgene, phosphorous oxychloride, and phosphorous oxybromide. Of these, only phosphorous oxychloride was said to be suitable for the preparation of large amounts of  $\alpha$ -chloroenamines. Thionyl chloride was said to be unsuitable. Diphosgene and triphosgene were said to be suitable although in both cases a minor by-product was produced. As a result, Ghosez et al. stated that phosphorous oxychloride would probably supersede phosgene as the halogenating agent. Ghosez et al. also reported that they succeeded in preparing the corresponding  $\alpha$ -bromoamines which, until then, they said were only available by halide exchange. Despite the advances reported by Ghosez et al.,

WO 03/020684

PCT/US02/25609

the conversion of a tertiary amide to an  $\alpha$ -chloroiminium salt, particularly when the nitrogen substituents are bulky can be difficult.

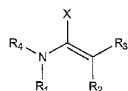
Recent advances in molecular biology, chemistry and automation have resulted in the development of rapid, high throughput screening (HTS) protocols to synthesize and screen large numbers of compounds for a desired activity or other desirable property in parallel. These advances have been facilitated by fundamental developments in chemistry, including the development of highly sensitive analytical methods, solid state chemical synthesis, and sensitive and specific biological assay systems. As a result, it is now common to carry out such reactions, in parallel, in a multi-well micro titer plate or other substratum having a plurality of wells for containing a reaction mixture, e.g., 96, 384 or even a greater number of wells. To date, however,  $\alpha$ -haloenamine reagents have not been provided in a form which would enable rapid, automated use and purification from such reaction mixtures.

#### 15 SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention, therefore, is an improved process for the preparation of  $\alpha$ -haloenamines. The resulting  $\alpha$ -haloenamines may be used in a wide variety of synthetic schemes, such as the conversion of hydroxy-containing compounds and thiol-containing compounds to the corresponding halides. If immobilized onto a support, the resulting  $\alpha$ -haloenamines are particularly useful in high-throughput, automated and other systems where ease of separation is desired.

Briefly, therefore, the present invention is directed to an immobilized haloenamine reagent having the formula:

25



wherein

$\text{R}_1$  and  $\text{R}_4$  are independently hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, or substituted hydrocarbyloxy;

$\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  are independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbylthio, substituted hydrocarbylthio, hydrocarbylcarbonyl, substituted hydrocarbylcarbonyl, hydrocarbyloxycarbonyl, substituted

WO 03/020684

PCT/US02/25609

hydrocarbyloxycarbonyl, phosphinyl, thiophosphinyl, sulfinyl, sulfonyl, halo, cyano, or nitro, and

X is halo,

provided at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which

- 5 enables physical separation of the reagent from a liquid mixture.

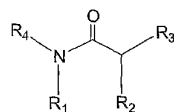
The present invention is further directed to a process for the preparation of an  $\alpha$ -haloamine. The process comprises combining a tertiary amide with a pentavalent phosphorous halide in a solvent to form an  $\alpha$ -haloiminium salt and

- 10 converting the  $\alpha$ -haloiminium salt to the  $\alpha$ -haloamine with a base, the pentavalent phosphorous halide having at least two halogen atoms bonded to the pentavalent phosphorous atom.

The present invention is further directed to a process for dehydrating a non-aqueous solvent. The process comprises combining the solvent with an immobilized  $\alpha$ -haloamine reagent.

- 15 The present invention is further directed to a process for converting a hydroxy-containing compound or a thiol-containing compound to the corresponding halide. The process comprises contacting the hydroxy-containing compound or thiol-containing compound with an immobilized  $\alpha$ -haloamine. The hydroxy-containing compound may be selected, for example, from the group
- 20 consisting of alcohols, carboxylic acids, silanols, sulfonic acids, sulfinic acids, phosphinic acids, phosphoric acids, and phosphates.

The present invention is further directed to an immobilized tertiary amide reagent having the formula:



wherein

- 25  $R_1$  and  $R_4$  are independently hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, or substituted hydrocarbyloxy; and

$R_2$  and  $R_3$  are independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbylthio, substituted hydrocarbylthio, hydrocarbylcarbonyl, substituted hydrocarbylcarbonyl, hydrocarbyloxycarbonyl, substituted

WO 03/020684

PCT/US02/25609

hydrocarbyloxycarbonyl, phosphinyl, thiophosphinyl, sulfinyl, sulfonyl, halo, cyano, or nitro,

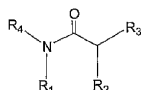
provided at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture.

## 5 DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

### A. Preparation of $\alpha$ -Haloenamines

In accordance with one aspect of the present invention,  $\alpha$ -haloenamines may be prepared from tertiary amides and pentavalent phosphorous halides. The tertiary amide reacts with the pentavalent phosphorous halide to produce a haloiminium salt which is then converted to the  $\alpha$ -haloenamine with a base.

In general, the tertiary amide may be any tertiary amide having a hydrogen atom bonded to the carbon which is in the alpha position relative to the carbonyl group of the tertiary amide and which does not interfere with the synthesis of or react with the  $\alpha$ -haloenamine. In one embodiment, the tertiary amide has the general formula:



wherein

$R_1$  and  $R_4$  are independently hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, or substituted hydrocarbyloxy; and

$R_2$  and  $R_3$  are independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbylthio, substituted hydrocarbylthio, hydrocarbylcarbonyl, substituted hydrocarbylcarbonyl, hydrocarbyloxycarbonyl, substituted hydrocarbyloxycarbonyl, phosphinyl, thiophosphinyl, sulfinyl, sulfonyl, halo, cyano, or nitro.

Ordinarily, it will be preferred that  $R_2$  and  $R_3$  are other than hydrogen, such as alkyl or aryl to increase the stability of the reagent to a variety of conditions. Nevertheless, under some circumstances, provided one of  $R_2$  and  $R_3$  is sufficiently electron-withdrawing, the other may be hydrogen. Under other circumstances, each of  $R_2$  and  $R_3$  is electron withdrawing. In no event, however, may  $R_2$  and  $R_3$  each be hydrogen.

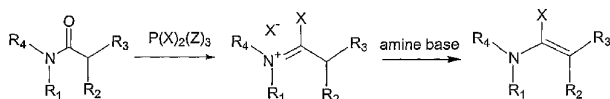
WO 03/020684

PCT/US02/25609

- In one embodiment of the present invention, one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the tertiary amide (or a derivative thereof) from a liquid mixture. The support may be, for example, any solid or soluble, organic or inorganic support which is conventionally used in chemical synthesis or any of a variety of assays. Such supports are described in greater detail elsewhere herein in connection with the supported  $\alpha$ -haloamine reagents of the present invention. Preferably, it is polystyrene or a derivative thereof, for example, a 1% cross linked polystyrene/divinyl benzene copolymer.
- The pentavalent phosphorous halide comprises at least two halogen atoms bonded to a pentavalent phosphorous atom. The three remaining valences are optionally occupied by bonds to carbon or halogen atoms. In general, therefore, the pentavalent phosphorous halide may be represented by the general formula  $P(X)_2(Z)_3$ , wherein each X is independently a halogen atom and each Z is independently a halogen atom or a carbon atom (which is part of a hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl radical). For example, included within this general formula are pentavalent phosphorous halides in which the pentavalent phosphorous atom is bonded to two, three, four, or five halogen atoms selected from among chlorine, bromine and iodine. If fewer than five halogen atoms are bonded to the pentavalent phosphorous atom, the remaining valences are occupied by phosphorous-carbon bonds with the carbon being part of a hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl radical, preferably phenyl or lower alkyl (e.g., methyl, ethyl or isopropyl). Although mixed halides are theoretically possible and within the scope of the present invention, for most applications it will generally be preferred that halogen atoms of only one type (e.g., only chlorine, bromine or iodine) be attached to the pentavalent phosphorous atom. Phosphorous pentachloride and phosphorous pentabromide are particularly preferred.
- The  $\alpha$ -haloiminium salt resulting from the reaction of the tertiary amide and the pentavalent phosphorous compound may be converted to the  $\alpha$ -haloamine with an amine base such as N,N-dialkyl anilines, trialkylamines, heterocyclic amines, pyridines, N-alkylimidazole, DBU and DBN. Tertiary amine bases such as triethylamine are generally preferred; other amine bases, however, such as substituted pyridines may be preferred under certain circumstances.
- In general, therefore, and in accordance with one aspect of the present invention,  $\alpha$ -haloamines of the present invention may be prepared in accordance with the following reaction scheme:

WO 03/020684

PCT/US02/25609



wherein

R<sub>1</sub> and R<sub>4</sub> are independently hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, or substituted hydrocarbyloxy;

R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbylthio, substituted hydrocarbylthio, hydrocarbylcarbonyl, substituted hydrocarbylcarbonyl, hydrocarbyloxycarbonyl, substituted hydrocarbyloxycarbonyl, phosphinyl, thiophosphinyl, sulfinyl, sulfonyl, halo, cyano, or nitro, and

each X is independently chlorine, bromine or iodine; and

each Z is independently chlorine, bromine, iodine, hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl.

The reaction may be carried out in acetonitrile, another solvent, or a mixture of solvents in which pentavalent phosphorous and the tertiary amide are sufficiently soluble. Other solvents include ethereal solvents (e.g., tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), esters (e.g., ethyl acetate), halogenated solvents (e.g., methylene chloride, chloroform and 1,2-dichloroethane), and under certain conditions, hydrocarbon solvents (e.g., toluene and benzene). If the solvent system comprises a mixture of solvents, the solvent system preferably comprises at least about 10% by weight, more preferably at least about 20% by weight acetonitrile.

If desired, the halogen atom, X, of the resulting α-haloenamine (e.g., the chlorine atom of α-chloroenamine or the bromine atom of α-bromoenamine) may be displaced by another halogen atom to form other α-haloenamine derivatives.

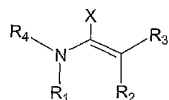
Thus, for example, the chlorine atom of an α-chloroenamine may be displaced by a bromide, fluoride or iodide atom. Similarly, the bromine atom of an α-bromoenamine may be displaced by a fluoride or iodide atom. In general, the displacement may be carried out with an alkali metal halide (e.g., sodium, potassium, cesium or lithium bromide, fluoride or iodide).

WO 03/020684

PCT/US02/25609

**B. Immobilized  $\alpha$ -Haloenamine Reagents**

The immobilized  $\alpha$ -haloenamine reagent of the present invention comprises an  $\alpha$ -haloenamine component tethered to a support which enables physical separation of the reagent from a liquid composition. The  $\alpha$ -haloenamine component is tethered to the support by means of a linker and, optionally, a spacer. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine reagents of the present invention generally correspond to the formula



wherein X is halogen, and  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are as previously defined provided, however, at least one of  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid composition. In general, reactivity tends to be greater when  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are less bulky and when  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are alkyl or aryl. Preferably, therefore,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are independently hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl, more preferably hydrocarbyl, still more preferably alkyl or aryl, provided at least one of  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid composition.

In one embodiment, the  $\alpha$ -haloenamine reagent support is a solid which is insoluble under all pertinent conditions. In another embodiment, the haloenamine reagent support is a composition which is selectively soluble in a solvent system; under a first set of conditions, the support is soluble but under a second set of conditions, the support is insoluble.

Insoluble polymers and other solid supports are typically the more convenient form since they may be easily separated from liquids by filtration. Such supports are routinely used in chemical and biochemical synthesis and include, for example, any insoluble inorganic or organic material that is compatible with chemical and biological syntheses and assays such as glasses, silicates, cross-linked polymers such as cross-linked polystyrenes, polypropylenes, polyacrylamides, polyacrylates and sand, metals, and metal alloys. For example, the  $\alpha$ -haloenamine reagent support may comprise poly(N,N-disubstituted acrylamide), e.g., poly(N,N-dialkyl substituted acrylamide) or a copolymer thereof. Preferred materials include polystyrene-based polymers and copolymers. Commercially available materials include TentaGel resin and



WO 03/020684

PCT/US02/25609

ArgoGel (Bayer), both polystyrene/divinylbenzene-poly(ethylene glycol) graft copolymers (with ~ 1-2% cross-linking) and 1% cross-linked polystyrene/divinylbenzene copolymer (ACROS) available in a range of particle sizes (e.g., 200-400 mesh).

- 5 In general, solid supports may be in the form of beads, particles, sheets, dipsticks, rods, membranes, filters, fibers (e.g., optical and glass), and the like or they may be continuous in design, such as a test tube or micro plate, 96 well or 384 well or higher density formats or other such micro plates and micro titer plates. Thus, for example, one, a plurality of, or each of the wells of a micro titer
- 10 plate (96 well, 384 well or greater) or other multi well format substratum may have the  $\alpha$ -haloamine reagent of the present invention tethered to its surface. Alternatively, beads, particles or other solid supports having an  $\alpha$ -haloamine reagent of the present invention bound to its surface may be added to one, a plurality of, or each of the wells of a micro titer plate or other multi well
- 15 substratum. Furthermore, if the solid support (whether in the form of a bead, particle, multi well micro titer plate, etc.) comprises poly(N,N-disubstituted acrylamide) or another polymer having tertiary amides chemically accessible at its surface, these tertiary amides may be converted to immobilized  $\alpha$ -haloamines of the present invention using a pentavalent phosphorous halide as otherwise
- 20 described herein; stated another way, the source of the tertiary amide, from which the immobilized  $\alpha$ -haloamine of the present invention is derived may simply be a polymeric material comprising chemically accessible tertiary amides.

- Solid-phase, polymer bound reagents, however, are not without their shortcomings. For example, phase differences obtained by heterogeneous,
- 25 insoluble supports can create diffusion limitations due to the polymer matrix and this, in turn, can lead to reduced reactivity and selectivity as compared to classical, solution-phase synthesis. Furthermore, the insoluble nature of these supports can make synthesis and characterization of the polymer-reagent complex difficult. Accordingly, selectively soluble supports are preferred for
- 30 some applications.

- In general, any polymeric material which is soluble under one set of conditions and insoluble under a second set of conditions may be used as a selectively soluble support of the present invention provided this group does not interfere with the synthesis of or react with any of the reaction products or
- 35 intermediates. Exemplary soluble polymers include linear polystyrene, polyethylene glycol, and their various polymers and copolymers derivatized with tertiary amides which may then be converted to  $\alpha$ -haloamines. In general,

WO 03/020684

PCT/US02/25609

however, polyethylene glycol is preferred. Polyethylene glycol exhibits solubility in a wide range of organic solvents and water but is insoluble in hexane, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether. Precipitation using these solvents or cooling of polymer solutions in ethanol or methanol yields crystalline polyethylene glycol which can be purified by simple filtration. Attaching a haloenamine group to the polyethylene glycol thus allows for homogeneous reaction conditions while permitting for relatively easy purification.

The  $\alpha$ -haloenamine functionality or component of the  $\alpha$ -haloenamine reagent is preferably attached to the support by means of a linker. The only requirement is that the linker be able to withstand the conditions of the reaction in which the haloenamine reagent will be employed. In one embodiment, the linker is selectively cleavable under a set of conditions to permit cleavage of the enamine from the support. In another embodiment, the linker is not.

A great number of cleavable linkers have been developed over the years to allow many multistep organic syntheses to be performed. These linkers have generally been classified into several major classes of cleavage reaction (with some overlap between classes): (a) electrophilically cleaved linkers, (b) nucleophilically cleaved linkers, (c) photocleavable linkers, (d) metal-assisted cleavage procedures, (e) cleavage under reductive conditions, and (f) cycloaddition- and cycloreversion-based release. See, e.g., Guillier et al., Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry, *Chem. Rev.* 2000, 100, 2091-2157.

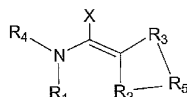
More typically, the linker is non-cleavable and merely constitutes a chain of atoms connecting the  $\alpha$ -haloenamine to the solid support. The only requirement is that the sequence not react with any of the final products or intermediates. Thus, for example, any of the standard chemistries used to attach molecules to a solid support may be used to immobilize the  $\alpha$ -haloenamine or, more preferably, a tertiary amide precursor which is then converted to the  $\alpha$ -haloenamine using a pentavalent phosphorous halide. More specifically, a solid phase  $\alpha$ -chloroenamine reagent may be derived from a polystyrene supported tertiary amide and  $\text{PCl}_5$ , with the polystyrene supported tertiary amide, in turn, being derived from polystyrene and a chloro-substituted tertiary amide in the presence of  $\text{FeCl}_3$  (see Example 2). Alternatively, styrene (or another polymerizable monomer) having a tertiary amide as a substituent on the phenyl ring may be polymerized to form a polymer having a pendant tertiary amide which, as described elsewhere herein, may be converted to an  $\alpha$ -haloenamine moiety using a pentavalent phosphorous halide, followed by treatment with a base.

WO 03/020684

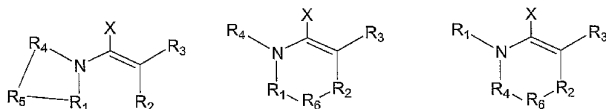
PCT/US02/25609

Regardless of whether the linker is cleavable or non-cleavable, it may optionally include a spacer having a length and/or included moieties which provide the  $\alpha$ -haloamine reagent with more "solution-like" properties and better solvent compatibility. In general, the spacer group, if present, may be any atom, or linear, branched, or cyclic series of atoms which distance the  $\alpha$ -haloamine group from the support. The atoms, for example, may be selected from carbon, oxygen, nitrogen, sulfur and silicon. Preferred spacers include polyethylene glycol and alkyl chains.

In one embodiment of the present invention, one of  $R_1$  and  $R_4$  comprises a support and  $R_2$ ,  $R_3$  and the carbon atom to which they are attached are members of a carbocyclic or heterocyclic ring:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  and  $X$  are as previously defined and  $R_5$  is an atom or chain of atoms, which together with  $R_2$  and  $R_3$  define a carbocyclic or heterocyclic structure. If the structure is heterocyclic, the hetero atoms are preferably selected from oxygen and sulfur; basic nitrogens are preferably not included as a ring atom. In addition, the atom or chain of atoms comprising  $R_5$  may be substituted with one or more hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hetero atom(s) or heterocyclic substituent. For example, together  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  along with the carbon atom to which  $R_2$  and  $R_3$  are attached may comprise a cycloalkyl ring such as cyclopentyl or a five or six-membered heterocyclic ring. In another embodiment,  $R_3$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid composition, and any two of  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_4$  and the atoms to which they are attached are members of a heterocyclic ring:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , and  $X$  are as previously defined and  $R_5$  is an atom or a chain of atoms, and  $R_6$  is a bond, an atom or chain of atoms, wherein  $R_5$ , together with  $R_1$  and  $R_4$ , or  $R_6$  together with  $R_1$  and  $R_2$ , or  $R_2$  and  $R_4$  define a carbocyclic or

WO 03/020684

PCT/US02/25609

heterocyclic structure. If the ring is heterocyclo, the hetero atoms are preferably selected from oxygen and sulfur; again, basic nitrogens are preferably not included as a ring atom. In each of these embodiments,  $R_5$  preferably comprises two or three chain atoms selected from carbon, oxygen and sulfur, and  $R_6$  is preferably a bond or an atom selected from carbon, oxygen and sulfur, thereby defining in each instance, a five or six membered heterocycle. In addition, the atom or chain of atoms or which  $R_5$  and  $R_6$  are comprised may optionally be substituted with one or more hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hetero atom(s) or heterocyclo substituents.

10

### C. Haloenamine Reactions

The  $\alpha$ -haloenamines of the present invention and, in particular, the immobilized  $\alpha$ -haloenamines of the present invention may be used in a variety of syntheses to convert hydroxy-containing and thiol-containing compounds to the corresponding halides. To avoid or at least minimize unwanted side reactions, the hydroxy or thiol-containing compounds preferably have an absence of other unprotected moieties which are also reactive with  $\alpha$ -haloenamines. For example, basic primary and secondary amine moieties will react with  $\alpha$ -haloenamines and thus, it is preferred that the hydroxy-containing or thiol-containing compound have an absence of unprotected basic primary and secondary amine moieties when it is reacted with an  $\alpha$ -haloenamine of the present invention. Suitable protecting groups are identified, for example, in *Protective Groups in Organic Synthesis* by T. W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 3rd ed. 1999.

In one embodiment, an immobilized  $\alpha$ -haloenamine of the present invention is used to convert any of a wide range of carboxylic acids and thiocarboxylic acids to the corresponding acid halide. In a preferred embodiment, the carboxylic acids and thiocarboxylic acids have the formulae  $R^{ca}COOH$  and  $R^{ca}C(O)SH$  and the resulting corresponding halides have the formulae  $R^{ca}COX$  wherein  $R^{ca}$  is hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, or heterocyclo and X is halogen. For many applications, it will be preferred that X be chlorine or bromine, typically chlorine. In addition,  $R^{ca}$  will often be alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more substituents that do not react with the COX functionality or the haloenamine reagent, such as, one or more of halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers. For example, in one embodiment, X is chlorine or

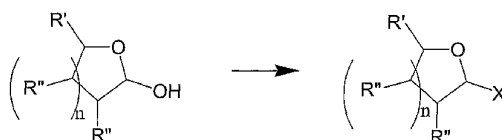
WO 03/020684

PCT/US02/25609

bromine, preferably chlorine, and  $R^{2a}$  is heterocyclo. In general, however, it is preferred that compositions containing two carboxylic acid groups such as malonic acid be avoided since, upon reaction with an  $\alpha$ -haloenamine, they may form a cyclic structure which may not be readily released.

- 5 In another embodiment, an immobilized  $\alpha$ -haloenamine of the present invention is used to convert any of a wide range of alcohols to the corresponding halides, provided the alcohol is not a substituent of a carbocyclic, aromatic ring. In a preferred embodiment, the alcohol corresponds to the formula  $(R^a)_nCOH$  wherein each  $R^a$  is independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, or heterocyclo.

10 One particularly noteworthy class of alcohols which may be converted to the corresponding halides by reaction with immobilized  $\alpha$ -haloenamines of the present invention are sugars. The conversion of a suitably protected sugar to the corresponding halide is depicted in the following reaction scheme:



- 15 wherein

X is F, Cl, or Br;

each  $R''$  is independently H, OZ, NHZ, SZ, or at least one additional saccharide unit;

- 20  $R' = H, (CH_2)_mOZ, (CH_2)_mNHZ, \text{ or } (CH_2)_mSZ, \text{ or at least one additional saccharide unit;}$

$m = 0-1;$

$n = 1-2;$  and

Z is a protecting group.

- Thus, for example, the immobilized  $\alpha$ -haloenamine of the present invention may be used to convert the hemiacetal alcohol moiety of a monosaccharide, a disaccharide or a polysaccharide to a halide. Exemplary monosaccharides include allose, altrose, arabinose, erythrose, fructose, galactose, glucose, gulose, idose, lyxose, mannose, psicose, ribose, ribulose, sorbose, tagatose, talose, threose, xylose, xylulose, and erythrulose. Other exemplary sugars include the deoxy analogs, such as deoxyribose, rhamnose and fucose.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

In another embodiment, an immobilized  $\alpha$ -haloename of the present invention is used to convert any of a wide range of silanols to the corresponding silyl halides. In a preferred embodiment, the silanol corresponds to the formula  $(R^s)_3SiOH$  and the resulting silyl halide corresponds to the formula  $(R^s)_3SiX$  wherein each  $R^s$  is independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, substituted hydrocarbyloxy, or heterocyclo, and X is halogen. For many applications, it will be preferred that X be chlorine or bromine, typically chlorine. In addition,  $R^s$  will often be alkyl, alkenyl, alkynyl or aryl, optionally substituted with one or more moieties selected from halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers.

In another embodiment, an immobilized  $\alpha$ -haloename of the present invention is used to convert any of a wide range of sulfonic or sulfinic acids to the corresponding sulfonyl or sulfinyl halide. In a preferred embodiment, the sulfonic or sulfinic acid corresponds to the formula  $R^sS(=O)_nOH$ , and the corresponding halide corresponds to the formula  $R^sS(=O)_nX$  wherein  $R^s$  is hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, or heterocyclo, X is halogen and n is 1 or 2. For many applications, it will be preferred that X be chlorine or bromine, typically chlorine. In addition,  $R^s$  will often be alkyl, alkenyl, alkynyl or aryl, optionally substituted with one or more moieties selected from halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers.

In another embodiment, an immobilized  $\alpha$ -haloename of the present invention is used to convert any of a wide range of phosphinic acids, phosphonic acids or phosphates (or the thio analogs thereof) to the corresponding phosphoryl halide. In a preferred embodiment, the phosphinic acid, phosphonic acid or phosphate corresponds to the formula  $(R^p)_uP(O)(OH)_{3-u}$  and the corresponding halide corresponds to the formula  $(R^p)_uP(O)X_{(3-u)}$  wherein each  $R^p$  is hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, substituted hydrocarbyloxy, or heterocyclo, X is halogen, and u is 0-2. In an alternative embodiment, the phosphinic acid, phosphonic acid or phosphate is a thio analog corresponding to the formula  $(R^p)_uP(O)(ZH)_{3-u}$  and the corresponding halide corresponds to the formula  $(R^p)_uP(=O)X_{(3-u)}$  wherein  $R^p$ , X, and u are as previously defined and Z is O or S with at least one Z being S. For many applications, it will be preferred that X be chlorine or bromine, typically chlorine. In addition,  $R^p$  will often be alkyl,

WO 03/020684

PCT/US02/25609

alkenyl, alkynyl or aryl, optionally substituted with one or more moieties selected from halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers. In general, however, it is preferred that phenylphosphinic acid ( $C_6H_5H_2PO_2$ ) be avoided since, upon reaction with an  $\alpha$ -haloamine, it forms a substance which is not readily released.

In another embodiment, an immobilized  $\alpha$ -haloamine of the present invention is used to dehydrate a non-aqueous solvent. The process comprises combining the solvent with an immobilized  $\alpha$ -haloamine reagent. The solvent may be any solvent which will not react with  $\alpha$ -haloamines.

#### F. Definitions

The terms "hydrocarbon" and "hydrocarbyl" as used herein describe organic compounds or radicals consisting exclusively of the elements carbon and hydrogen. These moieties include linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl, and aryl moieties. These moieties also include alkyl, alkenyl, alkynyl, and aryl moieties substituted with other aliphatic or cyclic hydrocarbon groups, such as alkaryl, alkenaryl and alkynaryl. Unless otherwise indicated, these moieties preferably comprise 1 to 20 carbon atoms. In addition, the hydrocarbyl moiety may be linked to more than one substitutable position of the tertiary amide or  $\alpha$ -haloamine of the present invention; for example,  $R_2$  and  $R_3$  of the tertiary amide or  $\alpha$ -haloamine may comprise the same chain of carbon atoms which, together with the carbon atoms to which  $R_2$  and  $R_3$  are attached define a carbocyclic ring.

The "substituted hydrocarbyl" moieties described herein are hydrocarbyl moieties which are substituted with at least one atom other than carbon, including moieties in which a carbon chain atom is substituted with a hetero atom such as nitrogen, oxygen, silicon, phosphorous, boron, sulfur, or a halogen atom. These substituents include halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers.

The term "heteroatom" shall mean atoms other than carbon and hydrogen.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

Unless otherwise indicated, the alkyl groups described herein are preferably lower alkyl containing from one to eight carbon atoms in the principal chain and up to 20 carbon atoms. They may be straight or branched chain or cyclic and include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, hexyl and the like.

5 Unless otherwise indicated, the alkenyl groups described herein are preferably lower alkenyl containing from two to eight carbon atoms in the principal chain and up to 20 carbon atoms. They may be straight or branched chain or cyclic and include ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, hexenyl, and the like.

10 Unless otherwise indicated, the alkynyl groups described herein are preferably lower alkynyl containing from two to eight carbon atoms in the principal chain and up to 20 carbon atoms. They may be straight or branched chain and include ethynyl, propynyl, butynyl, isobutynyl, hexynyl, and the like.

The terms "aryl" or "ar" as used herein alone or as part of another group denote optionally substituted homocyclic aromatic groups, preferably monocyclic or bicyclic groups containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, such as phenyl, biphenyl, naphthyl, substituted phenyl, substituted biphenyl or substituted naphthyl. Phenyl and substituted phenyl are the more preferred aryl.

15 The terms "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refer to chlorine, bromine, fluorine, and iodine.

The terms "heterocyclo" or "heterocyclic" as used herein alone or as part of another group denote optionally substituted, fully saturated or unsaturated, monocyclic or bicyclic, aromatic or nonaromatic groups having at least one heteroatom in at least one ring, and preferably 5 or 6 atoms in each ring. The heterocyclo group preferably has 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms, and/or 1 to 4 nitrogen atoms in the ring, and may be bonded to the remainder of the molecule through a carbon or heteroatom. Exemplary heterocyclo include heteroaromatics such as furyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrrolyl, indolyl, quinoliny, or isoquinoliny and the like. Exemplary substituents include one or more of the following groups: hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers. In addition, the heterocyclo moiety may be linked to more than one substitutable position of the tertiary amide or  $\alpha$ -haloamine of the present invention; for example, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> of the tertiary amide or  $\alpha$ -haloamine may comprise the same chain of atoms



WO 03/020684

PCT/US02/25609

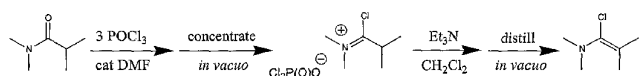
which, together with the atoms to which R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are attached define a heterocyclo ring.

- The term "heteroaromatic" as used herein alone or as part of another group denote optionally substituted aromatic groups having at least one heteroatom in at least one ring, and preferably 5 or 6 atoms in each ring. The heteroaromatic group preferably has 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms, and/or 1 to 4 nitrogen atoms in the ring, and may be bonded to the remainder of the molecule through a carbon or heteroatom. Exemplary heteroaromatics include furyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrrolyl, indolyl, quinolinyl, or isoquinolinyl and the like. Exemplary substituents include one or more of the following groups:
- hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, halogen, heterocyclo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy (preferably on aryl or heteroaryl rings), protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers.
- The term "hydrocarbyloxy," as used herein denotes a hydrocarbyl group as defined herein bonded through an oxygen linkage (—O—), e.g., RO— wherein R is hydrocarbyl.

- "DBU" shall mean 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.  
 "DBN" shall mean 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene.
- The following examples will illustrate the invention.

## EXAMPLE 1

## Improved Synthesis of N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N,N-dimethylamine



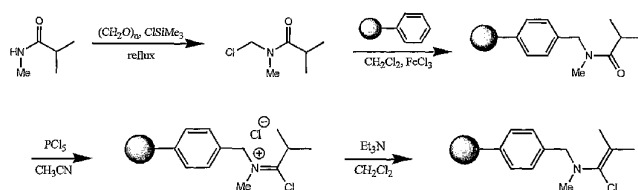
- Dimethylisobutyramide (25.00 g, 217.39 mmol) was added dropwise over a 30-minute period to a solution of DMF (336  $\mu$ L, 4.34 mmol) and POCl<sub>3</sub> (60.70 mL, 651.22 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature and monitored by <sup>1</sup>H-NMR. After 3 hours the reaction was concentrated under vacuum to remove all excess POCl<sub>3</sub>. Triethylamine (33.30 mL, 238.91 mmol) was then added dropwise to a solution of the resulting chloroiminium salt dissolved in a small amount of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). This mixture was distilled at 70 C (100 Torr) to afford 22.70 g of N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N,N-dimethylamine. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.36 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 1.74 (br s, 6H).

WO 03/020684

PCT/US02/25609

## EXAMPLE 2

Synthesis of N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



*N-Chloromethyl-N-methyl isobutyramide*: A mixture of N-methylisobutyramide (200.00 g, 1980 mmol) and paraformaldehyde (50.50 g, 1880 mmol) in chlorotrimethylsilane (860.40 g, 7920 mmol) was slowly heated to reflux. At about 62 °C, the reaction exothermed and most of the paraformaldehyde dissolved. This mixture was refluxed for an additional 4 hours, and then was filtered to remove solids. This was concentrated to remove nearly all the excess TMSCl, and then again filtered to afford 219 g of N-chloromethyl-N-methylisobutyramide. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): (2 rotamers): δ 5.33 (s) and 5.30 (s) [2H combined], 3.11 (s) and 2.97 (s) [3H combined], 2.93 (heptet, J = 6.2 Hz) and 2.75 (heptet, J = 6.4 Hz) [1H combined], 1.14 (d, J = 6.2 Hz) and 1.10 (d, J = 6.2 Hz) [6H combined].

*N-Methyl isobutyramidomethylpolystyrene*: Anhydrous FeCl<sub>3</sub> (202.70 g, 1250 mmol) was added in portions to a mechanically stirred mixture of 1% crosslinked styrene-divinylbenzene copolymer (100 g, 960 mEq) and N-chloromethyl-N-methylisobutyramide (186.80 g, 1250 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1L), maintaining the internal reaction temperature between -5°C to 5°C. The resulting yellow slurry was stirred at room temperature for 5 days, and then was filtered and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x), 1:1 aqueous 1N HCl/1,4-dioxane (1x), and then with portions of MeOH until the color was gone. The 1:1 1N HCl/1,4-dioxane wash step was very exothermic and controlled by 1<sup>st</sup> adding the 1,4-dioxane to the resin, and then cooling this stirred slurry with a dry ice/acetone bath while 1N HCl was added slowly. Vacuum drying at room temperature overnight afforded 193.0 g of the resin as an off-white solid. Amide loading on the resin was calculated to be 4.56 mmol/gm based on elemental analysis. Magic Angle <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): (2 rotamers): δ 177.38 and 176.95 (C=O), 53.12 and 50.57 (CH<sub>2</sub>N), 34.70 and

WO 03/020684

PCT/US02/25609

34.00 ( $\text{NCH}_3$ ), 30.56 and 30.45 ( $\text{CHMe}_2$ ), 20.03 and 19.53 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). FT-IR: 1642.92  $\text{cm}^{-1}$  (broad CO stretch). Anal. Calcd for  $1.00 \text{ C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO} + 0.10\text{H}_2\text{O}$ : C, 76.74; H, 8.83; N, 6.39; O, 8.03. Found: C, 76.65; H, 8.74; N, 6.30; O, 7.81.

- N*-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-*N*-methyl aminomethylpolystyrene: *N*-methyl isobutyramidomethylpolystyrene (100.00 g, 456 mEq) was washed twice with dry  $\text{CH}_3\text{CN}$  (@1.5L). A fresh portion of  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.5L) was then added, and the reaction was cooled with an ice-water bath while  $\text{PCl}_5$  (330.16 g, 1585 mmol) was added in portions, at a rate which maintained the internal reaction temperature from 10°C to 17°C. The resulting mixture was slowly stirred at room temperature for 4 hours, and then was filtered and washed with 2 portions of  $\text{CH}_3\text{CN}$ . The swelled polymer was compacted 3-fold by washing with 3 portions of  $\text{CHCl}_3$ . This  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$  cycle of washes was repeated to completely remove the excess  $\text{PCl}_5$ .

- A slurry of this chloroiminium chloride of *N*-methyl isobutyramidomethylpolystyrene was prepared in anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (1.5 L). This was cooled with dry-ice/acetone to -10°C while  $\text{Et}_3\text{N}$  (317 mL, 2275 mmol) was added dropwise. A precipitate of  $\text{Et}_3\text{NHCl}$  did not form. The resulting mixture was stirred at 0°C for 2 hours, and then was filtered and washed sequentially with equal portions of  $\text{CHCl}_3$ , 1:2  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ , 1:1  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ , and then  $\text{CHCl}_3$ . Reaction solvents were anhydrous and the  $\text{CHCl}_3$  was stabilized with amlenes. Vacuum drying afforded golden yellow *N*-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-*N*-methyl aminomethylpolystyrene.

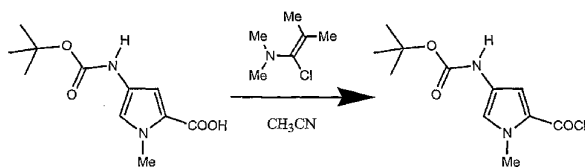
- Resin loading was determined by adding excess acetic acid (26.9 mg) to a slurry of *N*-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-*N*-methyl aminomethylpolystyrene (96 mg) in  $\text{CDCl}_3$  (800 mL), and integrating the acetyl peaks in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum after 10 minutes of stirring at room temperature. A value of 2.64 mEq/gm was calculated from  $[(\text{CH}_3\text{COCl integral})/(\text{CH}_3\text{COOH integral})] \times 26.9 \text{ mg}/60.05/0.096 \text{ g}$ .

WO 03/020684

PCT/US02/25609

## EXAMPLE 3

## Synthesis of 1-methyl-4-(BOC amino)pyrrole-2-carbonyl chloride

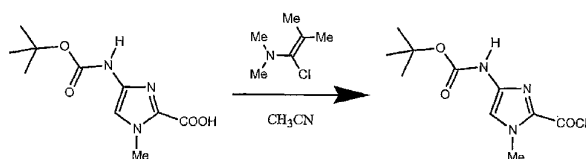


N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N,N-dimethylamine (31  $\mu$ L, 0.23 mmol) was added to a mixture of 1-methyl-4-(BOC amino)pyrrole-2-carboxylic acid (50 mg, 0.21 mmol) in  $\text{CDCl}_3$  (200 mL). After a few minutes, the  $^1\text{H}$ -NMR of the reaction mixture showed complete conversion of the acid to the acid chloride. The proton spectrum of this solution of acid chloride did not change on standing overnight at room temperature.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (br s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

10

## EXAMPLE 4

## Synthesis of 1-methyl-4-(BOC amino)imidazole-2-carbonyl chloride



N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N,N-dimethylamine (660  $\mu$ L, 4.99 mmol) was added to a mixture of 1-methyl-4-(BOC amino)imidazole-2-carboxylic acid (1.00 g, 4.17 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (8.00 mL). After a few minutes, the  $^1\text{H}$ -NMR of the reaction mixture showed complete conversion of the acid to the acid chloride.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

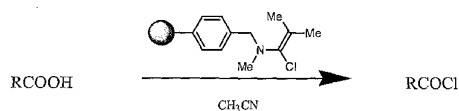
WO 03/020684

PCT/US02/25609

## EXAMPLE 5

General synthesis of acid chlorides using

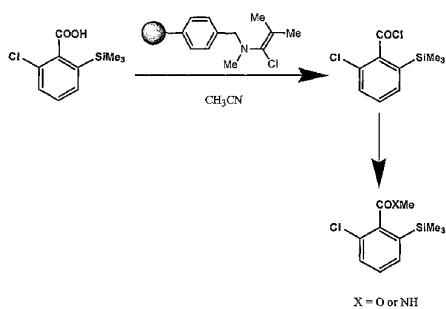
N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



In a dry box, 2 equivalents of N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene was added to a stirred 0.20M-0.25M mixture of ~0.5-1.0 mmol of a carboxylic acid in  $\text{CD}_3\text{CN}$ . The resulting reaction mixture was monitored to completion by  $^1\text{H-NMR}$ . Aliquots of the liquid phase containing the acid chloride were then derivatized by addition to small volumes of methanol, ethanol, or aqueous 40%  $\text{MeNH}_2$ . These reactions were monitored to completion over 1-3h by  $^1\text{H-NMR}$  and HPLC to form the ester or amide, and then were concentrated under vacuum and characterized. Reverse phase HPLC was carried out on an Agilent 1100 system using a Vydac 4.6 x 250 mm Protein & Peptide C18 column eluted at 1.2 mL/min with a linear gradient of 20% MeCN :

80%  $\text{H}_2\text{O}$  to 100% MeCN over a 15 minute period. Both solvents contained 0.1% TFA. The compounds of examples A-M were prepared by these procedures.

## EXAMPLE 5A



WO 03/020684

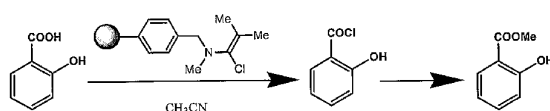
PCT/US02/25609

2-Chloro-6-trimethylsilyl benzoyl chloride was cleanly and completely formed from 2-chloro-6-trimethylsilyl benzoic acid within 1h.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.30-7.13 (m, 3H), 0.00 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  169.82 ( $\text{C=O}$ ), 142.34, 138.69, 133.82, 131.78, 130.75, 128.46, -1.04 ( $\text{SiCH}_3$ ).

- 5 Methyl 2-chloro-6-trimethylsilyl benzoate formed cleanly and completely from the reaction of 2-chloro-6-trimethylsilyl benzoyl chloride with methanol, to afford a single 254 nm HPLC peak at 12.604 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.32-7.13 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 0.00 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  168.70 ( $\text{C=O}$ ), 140.35, 138.45, 133.31, 130.60, 130.22, 52.22 ( $\text{OCH}_3$ ), -1.44 ( $\text{SiCH}_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  227 ( $\text{M}^+-\text{Me}$ ).

- 10 N-Methyl-2-chloro-6-trimethylsilyl benzamide formed cleanly and completely from the reaction of 2-chloro-6-trimethylsilyl benzoyl chloride with aqueous 40% methylamine, to afford a single 254 nm HPLC peak at 8.417 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.28-7.06 (m, 3H), 2.58 (d,  $J = 4.83$  Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  140.38, 133.27, 129.97, 129.66, 25.45 ( $\text{NCH}_3$ ), -1.11 ( $\text{SiCH}_3$ ). Calculated  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClNOSi}$  ( $\text{M}^++1$ ) exact mass = 242.0762. Found 242.0749.

## EXAMPLE 5B



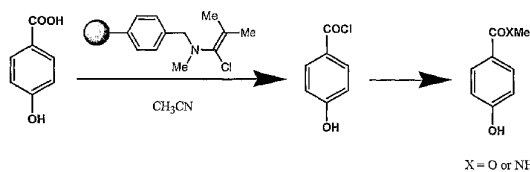
- 2-Hydroxy benzoyl chloride was cleanly and completely formed from 2-hydroxy benzoic acid within 15 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d of t,  $J = 7.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  172.42 ( $\text{C=O}$ ), 161.19, 138.76, 134.20, 120.75, 118.08.

- Methyl 2-hydroxy benzoate was formed cleanly and completely from the reaction of 2-hydroxy benzoyl chloride with methanol, to afford a single 254 nm HPLC peak at 8.510 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  10.66 (br s, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d of t,  $J = 7.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  170.70 ( $\text{C=O}$ ), 161.49, 136.04, 130.11, 119.58, 117.45, 112.71, 52.34 ( $\text{OCH}_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  152 ( $\text{M}^+$ ).

WO 03/020684

PCT/US02/25609

## EXAMPLE 5C

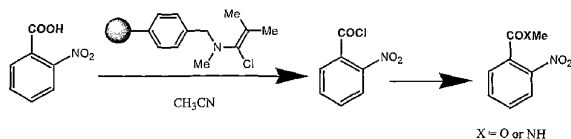


4-Hydroxy benzoyl chloride was cleanly and completely formed from 4-hydroxy benzoic acid within 15 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.31 (br s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  164.18, 134.50, 116.13.

5 Methyl 4-hydroxy benzoate formed cleanly and completely from the reaction of 4-hydroxy benzoyl chloride with methanol, to afford a single 254 nm HPLC peak at 5.237 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  166.65, 161.45, 131.69, 115.33, 51.49 ( $\text{OCH}_3$ ).

10 N-Methyl 4-hydroxy benzamide formed cleanly and completely from the reaction of 4-hydroxy benzoyl chloride with aqueous 40% methylamine, to afford a broad 254 nm HPLC peak at 2.512 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.83 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  128.97, 115.07, 25.76 ( $\text{NCH}_3$ ). Calculated  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 152.0706. Found 152.0602.

## EXAMPLE 5D



2-Nitrobenzoyl chloride was cleanly and completely formed from 2-nitrobenzoic acid within 20 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  134.71, 133.89, 129.10, 125.00.

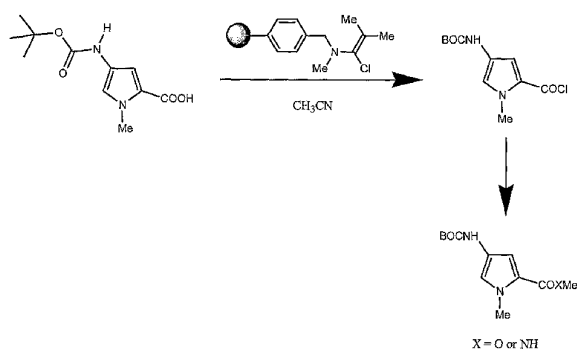
WO 03/020684

PCT/US02/25609

Methyl 2-nitrobenzoate formed cleanly and completely from the reaction of 2-nitrobenzoyl chloride with methanol, to afford a single 304 nm HPLC peak at 7.284 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H), 7.79-7.69 (m, 3H), 3.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  165.89, 133.56, 132.62, 130.04, 127.18, 124.21, 53.05 ( $\text{OCH}_3$ ).

N-Methyl-2-nitrobenzamide formed cleanly and completely from the reaction of 2-nitrobenzoyl chloride with aqueous 40% methylamine, to afford a broad 304 nm HPLC peak at 3.153 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.74-7.53 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 2.84 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  166.63, 133.70, 130.83, 128.95, 124.42, 25.97 ( $\text{NCH}_3$ ). Calculated  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) exact mass = 181.0608. Found 181.0621.

## EXAMPLE 5E



(5-Chlorocarbonyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester was cleanly and completely formed from 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid overnight.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.35 (br s, 1H), 7.03 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  156.20, 125.54, 114.59, 36.96, 27.69.

Methyl 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate formed cleanly and completely from the reaction of (5-chlorocarbonyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester with methanol, to afford a single 304



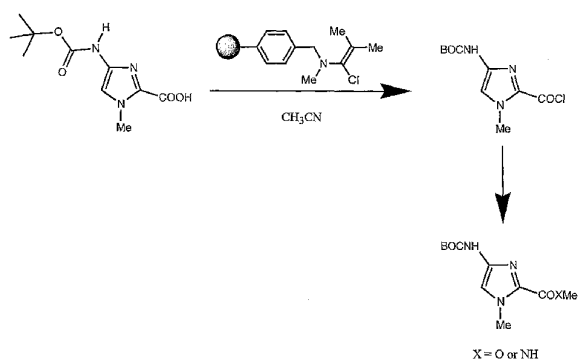
WO 03/020684

PCT/US02/25609

nm HPLC peak at 8.547 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.27 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  161.35, 153.37, 123.07, 119.54, 107.68, 50.70 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.13, 27.73. Calculated  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 255.1339. Found 255.1333.

- 5 (1-Methyl-5-methylcarbamoyl-1H-pyrrol-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester formed cleanly and completely from the reaction of (5-chlorocarbonyl-1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester with aqueous 40% methylamine, to afford a single 304 nm HPLC peak at 5.870 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.27, (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.25, 153.43, 122.49, 122.34, 102.76, 35.78, 35.75, 27.76, 25.09 ( $\text{NCH}_3$ ). Calculated  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 254.1499. Found 254.1504.

## EXAMPLE 5F



- 15 (2-Chlorocarbonyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester cleanly and completely formed from 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid within 1 hour.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.02 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

- 20 Methyl 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxylate formed cleanly and completely from the reaction of (2-chlorocarbonyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester with methanol, to afford a single 304nm HPLC peak at 6.088 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.11 (br s, 1H), 7.35 (br s,

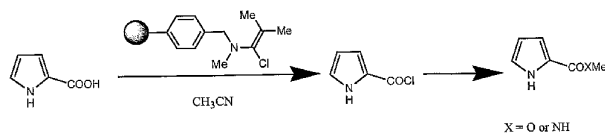
WO 03/020684

PCT/US02/25609

1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). Calculated  $C_{11}H_{18}N_3O_4$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 256.1292. Found 256.1291.

- (1-Methyl-2-methylcarbamoyl-1H-imidazol-4-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester formed cleanly and completely from the reaction of (2-chlorocarbonyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester with aqueous 40% methylamine, to afford a single 304nm HPLC peak at 5.842 min.  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  7.36, (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). Calculated  $C_{11}H_{18}N_4O_3$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 255.1452. Found 255.1429.

## EXAMPLE 5G



- 10  $1H$ -Pyrrole-2-carbonyl chloride cleanly and completely formed from  $1H$ -pyrrole-2-carboxylic acid within 15 min.  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  7.26 (br m, 1H), 7.21 (br m, 1H), 6.37 (br m, 1H).  $^{13}C$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  129.13, 122.80, 112.04.

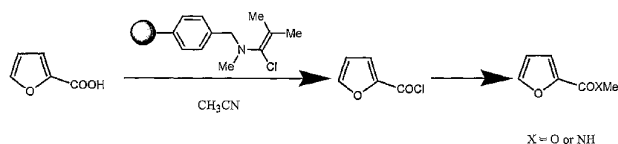
- Methyl  $1H$ -pyrrole-2-carboxylate formed cleanly and completely from the reaction of  $1H$ -pyrrole-2-carbonyl chloride with methanol, to afford a single 254nm HPLC peak at 4.763 min.  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  9.98 (br m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  123.48, 115.00, 109.96, 50.96 ( $OCH_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  125 ( $M^+$ ).

- 20 N-Methyl- $1H$ -pyrrole-2-carboxamide formed cleanly and completely from the reaction of  $1H$ -pyrrole-2-carbonyl chloride with aqueous 40% methylamine, to afford a single 254 nm HPLC peak at 2.789 min.  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  9.89, (br s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  121.17, 109.24, 108.97, 25.11 ( $NCH_3$ ). Calculated  $C_6H_9N_2O$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 125.0709. Found 125.0717.

WO 03/020684

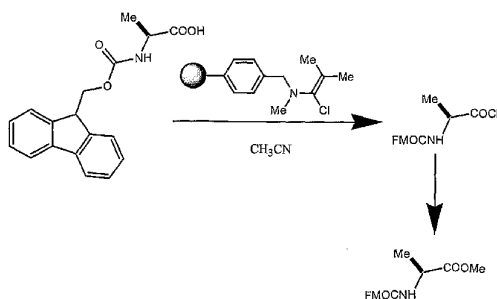
PCT/US02/25609

## EXAMPLE 5H



- Furan-2-carbonyl chloride cleanly and completely formed from furan-2-carboxylic acid within 25 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 1.0$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 0.7$  Hz, 3.7 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 1.7$  Hz, 3.7 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  151.39, 145.92, 125.82, 113.83.
- Methyl furan-2-carboxylate formed cleanly and completely from the reaction of furan-2-carbonyl chloride with methanol, to afford a single 254nm HPLC peak at 4.987 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  159.04, 147.14, 144.78, 118.01, 112.13, 51.60 ( $\text{OCH}_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  126 ( $\text{M}^+$ ).
- N-Methyl furan-2-carboxamide formed cleanly and completely from the reaction of furan-2-carbonyl chloride with aqueous 40% methylamine, to afford a single 254 nm HPLC peak at 2.662 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.56, (dd,  $J = 0.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 0.8$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  144.59, 113.00, 111.90, 25.05 ( $\text{NCH}_3$ ). Calculated  $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) exact mass = 126.0550. Found 126.0553.

## EXAMPLE 5I



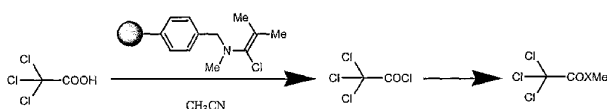
WO 03/020684

PCT/US02/25609

(1-chlorocarbonyl-ethyl)-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester cleanly and completely formed from 2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid within 20 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.44 (br s, 1H), 4.48-4.23 (m, 4H), 1.48 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  176.13, 156.08, 144.16, 141.38, 127.95, 127.33, 125.35, 120.21, 66.84, 59.27, 47.15, 15.75.

Methyl 2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-propionate formed cleanly and completely from the reaction of (1-chlorocarbonyl-ethyl)-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester with methanol, to afford a single 254 nm HPLC peak at 10.353 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.84 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.07 (br s, 1H), 4.39-4.15 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  173.65, 156.07, 144.34, 141.35, 127.91, 127.32, 125.38, 120.19, 66.46, 51.98 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.86, 47.21, 17.05. Calculated  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 326.1387. Found 326.1398.

## EXAMPLE 5J



X = O or NH

Trichloroacetyl chloride cleanly and completely formed from trichloroacetic acid within 20 min.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  164.09, 93.87. GC-MS showed a single peak in the TIC with a spectrum that was identical to authentic material:  $m/z$  145 ( $M^+ - \text{Cl}$ ).

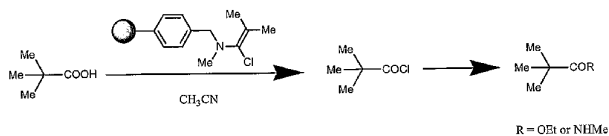
Methyl trichloroacetate formed cleanly and completely from the reaction of trichloroacetyl chloride with methanol.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.55, 89.75, 56.14 ( $\text{OCH}_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  141 ( $M^+ - \text{Cl}$ ).

N-Methyl trichloroacetamide formed cleanly and completely from the reaction of trichloroacetyl chloride with aqueous 40% methylamine.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.50, 92.74, 27.41 ( $\text{NCH}_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  175 ( $M^+$ ). Calculated  $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$  ( $M + \text{NH}_4^+$ ) exact masses for chlorine isotopes = 192.9697, 194.9667, 196.9638. Found 192.9732, 194.9711, 196.9643.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

## EXAMPLE 5K

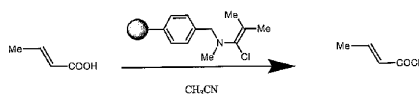


Trimethylacetyl chloride cleanly and completely formed from trimethylacetic acid within 2 hours.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  180.62, 49.50, 26.38.

- 5 Ethyl trimethylacetate formed cleanly and completely from the reaction of trimethylacetyl chloride with ethanol.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  4.04 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  130 ( $\text{M}^+$ ).

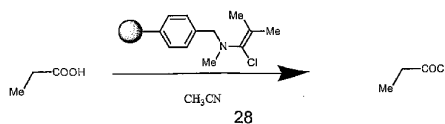
- 10 N-Methyl trimethylacetamide formed cleanly and completely from the reaction of trimethylacetyl chloride with aqueous 40% methylamine.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  6.29 (br s, 1H), 2.65 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  27.00, 25.65 ( $\text{NCH}_3$ ).

## EXAMPLE 5L



- 15 But-2-enoyl chloride cleanly and completely formed from but-2-enoic acid within 20 min, and was identical to authentic compound.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.32 (d of q,  $J$  = 6.9 Hz, 15.1 Hz, 1H), 6.19 (d of q,  $J$  = 1.6 Hz, 15.1 Hz, 1H), 1.98 (dd,  $J$  = 1.6 Hz, 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  154.78, 127.12, 17.77.

## EXAMPLE 5M



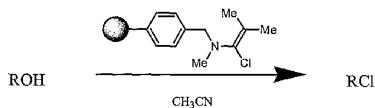
WO 03/020684

PCT/US02/25609

Priopionyl chloride cleanly and completely formed from priopionic acid within 15 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.00 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  175.10, 40.87, 8.97.

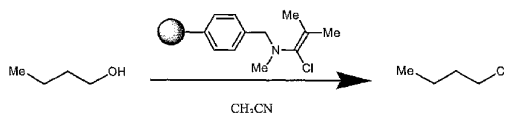
## EXAMPLE 6

- 5 General synthesis of chlorides from alcohols using  
N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



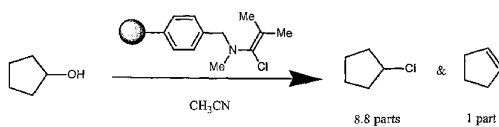
- 10 In a dry box, 2 equivalents (per OH group) of N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene was added to a stirred mixture of ~ 0.5-1.0 mmol of an alcohol in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (3 mL). The resulting reaction mixture was monitored and characterized by  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, and MS. The following compounds of examples N-R were prepared by these procedures.

## EXAMPLE 6N



- 15 n-Butyl chloride cleanly and completely formed from n-butanol within 15 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.60 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.75 (pentet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.45 (hexet,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  45.11, 34.56, 19.89, 12.74.

## EXAMPLE 6O



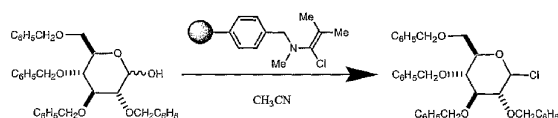
WO 03/020684

PCT/US02/25609

An 8.8 to 1 mixture of cyclopentyl chloride to cyclopentene formed from cyclopentanol within 15 min. Data for cyclopentyl chloride:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  4.41 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  62.63, 36.90, 22.81.

5

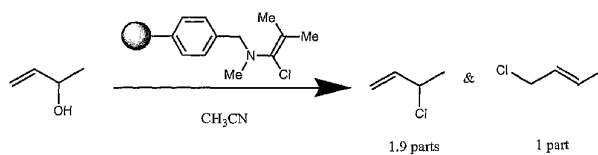
## EXAMPLE 6P



A single anomer of 1-chloro-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose was cleanly and completely formed from 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose within 3 hours.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.36-7.16 (m, 20H), 6.32 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.87-4.43 (m, 8H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.69-3.83 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  139.03, 138.64, 138.49, 138.18, 128.60, 128.56, 128.48, 128.46, 128.27, 128.15, 128.12, 128.09, 128.07, 127.85, 127.84, 127.74, 94.31, 81.10, 80.00, 76.75, 75.28, 74.94, 73.87, 73.04, 72.39, 68.45.

10

## EXAMPLE 6Q



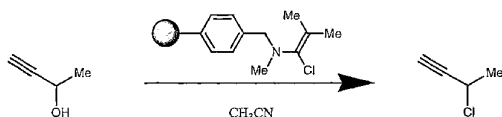
A 1.9 to 1 mixture of 3-chloro-1-butene to 1-chloro-2-butene formed from 3-hydroxy-1-butene within 15 min. Data for 3-chloro-1-butene:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  6.06-5.93 (m, 1H), 5.29 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 1.57 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  140.24, 115.25, 58.35, 24.35. Data for 1-chloro-2-butene:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  5.91-5.60 (m, 2H), 4.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.72 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  131.07, 127.47, 45.54, 16.94.

20

WO 03/020684

PCT/US02/25609

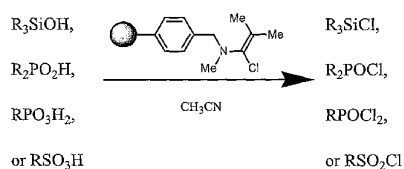
## EXAMPLE 6R



3-Chloro-1-butyne was cleanly and completely formed from 3-hydroxy-1-butyne within 20 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  4.73 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  83.20, 74.24, 43.73, 25.98.

## EXAMPLE 7

General synthesis of silyl chlorides, phosphinyl chlorides, and sulfonyl chlorides using N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



In a dry box, 2 equivalents (per OH group) of N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene was added to a stirred mixture of ~0.5 mmol of an  $\text{SiOH}$ ,  $\text{PO}_2\text{H}$ ,  $\text{PO}_3\text{H}_2$  or  $\text{SO}_3\text{H}$  containing compound in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (3 mL). The resulting reaction mixture was monitored to completion by  $^1\text{H}$ -NMR. Aliquots of the liquid phase containing the corresponding  $\text{SiCl}$ ,  $\text{POCl}$ ,  $\text{POCl}_2$  or  $\text{SO}_2\text{Cl}$  compound were then derivatized by addition to small volumes of methanol or aqueous 40%  $\text{MeNH}_2$ . These reactions were monitored to completion over 1-3h by  $^1\text{H}$ -NMR and HPLC to form the ester or amide, and then were concentrated under vacuum and characterized. Reverse phase HPLC was carried out on an Agilent 1100 system using a Vydac 4.6 x 250 mm Protein & Peptide C18 column eluted at 1.2 mL/min with a linear gradient of 20%  $\text{MeCN}$  : 80%  $\text{H}_2\text{O}$  to 100%

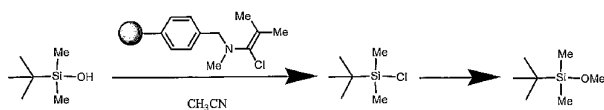


WO 03/020684

PCT/US02/25609

MeCN over a 15 minute period. Both solvents contained 0.1% TFA. The compounds of examples S-W were prepared by these procedures.

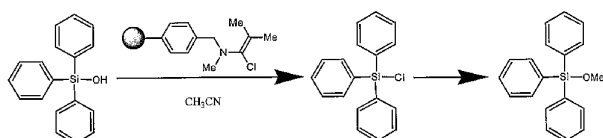
## EXAMPLE 7S



- 5 *tert*-Butyldimethylsilyl chloride was cleanly and completely formed from *tert*-butyldimethylsilanol in 20 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0.95 (s, 9H), 0.35 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  24.78, 18.86, -2.19.

Methyl ether formed cleanly.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.38 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  50.48 ( $\text{OCH}_3$ ), 25.37, 18.08, -6.57.

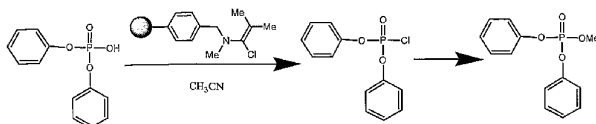
## EXAMPLE 7T



- 10 Triphenylsilanol was cleanly converted to triphenylsilyl chloride in 20 min.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  135.10, 132.67, 131.26, 128.55.
- Methyl ether formed cleanly.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.55-7.50 (m, 6H), 7.41-7.29 (m, 9H), 3.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  135.15, 133.97, 130.01, 127.77, 48.66 ( $\text{OCH}_3$ ). GC-MS showed a single peak in the TIC:  $m/z$  290 ( $\text{M}^+$ ).

15

## EXAMPLE 7U



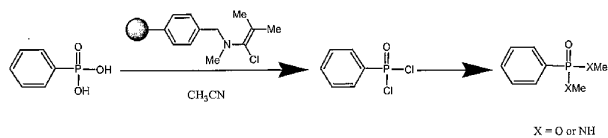
WO 03/020684

PCT/US02/25609

Phosphoric acid diphenyl ester was cleanly and completely converted to phosphorochloridic acid diphenyl ester over 3 hours.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -24.06.

- 20 Phosphoric acid methyl ester diphenyl ester formed cleanly and completely from the reaction of phosphorochloridic acid diphenyl ester with methanol, to afford a single 254 nm HPLC peak at 5.036 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.43-7.33 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 6H), 3.94 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -9.53. Calculated  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{P}$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 265.0624. Found 265.0619.

## EXAMPLE 7V



- 25 Phenylphosphoryl dichloride was cleanly and completely formed from phenylphosphonic acid over 8 hours.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  36.56.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  135.25 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 134.36 (d,  $J$  = 153.4 Hz), 130.36 (d,  $J$  = 13.9 Hz), 129.68 (d,  $J$  = 18.3 Hz).

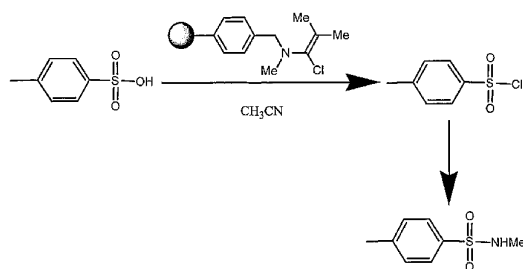
- 30 Phenylphosphonic acid dimethyl ester formed cleanly and completely from the reaction of phenylphosphoryl dichloride with methanol to afford a single 254 nm HPLC peak at 4.932 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.81-7.49 (m, 5H), 3.70 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  21.73. Calculated  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{P}$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 187.0519. Found 187.0492.

- 35 Phenylphosphonic acid bis(N-methylamide) formed cleanly and completely from the reaction of phenylphosphoryl dichloride with gaseous methylamine.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.73-7.65 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 2.40 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  23.60.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  131.54 (d,  $J$  = 9.3 Hz), 130.96 (br), 128.26 (d,  $J$  = 12.9 Hz), 25.80. Calculated  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 185.0838. Found 185.0838.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

## EXAMPLE 7W

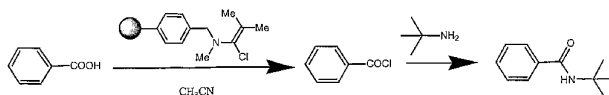


p-Toluene sulfonyl chloride was cleanly and completely formed from p-toluene sulfonic acid monohydrate over 1 hour.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  148.12, 130.78, 127.13, 21.07.

p-Toluene sulfonamide formed cleanly from the reaction of p-toluene sulfonyl chloride with aqueous 40% methylamine to afford a single 254 nm HPLC peak at 6.089 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). Calculated  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$  ( $M^+ + 1$ ) exact mass = 186.0583. Found 186.0610.

## EXAMPLE 8

Synthesis of N-*tert*-butyl benzamide using  
N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



A mixture of benzoic acid (1.00 g, 8.2 mmol) and N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene (1.55 mequiv/g, 8.00 g, 12.4 mequiv) in anhydrous acetonitrile (25 mL) was stirred at ambient temperature with no significant exotherm. Benzoyl chloride was cleanly formed over 10 minutes.  $^1\text{H}$

WO 03/020684

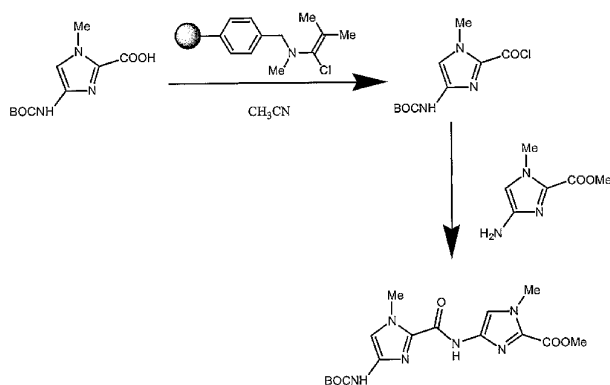
PCT/US02/25609

NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 8.17-8.12 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H). GC-MS *m/z* 140 (M<sup>+</sup>).

- The reaction mixture was then filtered under a nitrogen atmosphere and the resin washed with 25 mL of dry acetonitrile. The combined acetonitrile  
 5 filtrates containing the benzoyl chloride were added to a solution of *tert*-butylamine (2.58 mL, 24.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). After 10 minutes the reaction was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with dilute aqueous HCl, followed with dilute aqueous NaOH. The CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution was dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to afford an 82% yield (1.19 g) of *tert*-butyl benzamide as a white solid.  
 10 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 7.74-7.68 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 3H), 5.93 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H). GC-MS *m/z* 177 (M<sup>+</sup>).

## EXAMPLE 9

Synthesis of 4-[(4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carboxylic acid methyl ester  
 15 using N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



WO 03/020684

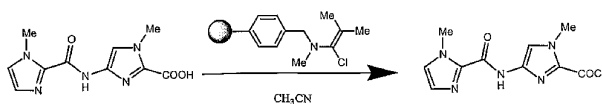
PCT/US02/25609

A mixture of 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carboxylic acid (1.30 g, 5.40 mmol) and N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene (1.55 mequiv/g, 6.96 g, 10.77 mequiv) in anhydrous acetonitrile (20 mL) was stirred at ambient temperature. Over 15 minutes, all of the BOCNH-Im-COOH dissolved and was converted to the corresponding acid chloride.

The reaction mixture was then filtered under a nitrogen atmosphere and the resin washed with 20 mL of dry acetonitrile. The acetonitrile filtrates containing the acid chloride were combined and added dropwise to a vigorously stirred 2-phase mixture of a solution of 4-amino-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carboxylic acid methyl ester (643 mg, 4.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and a solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (572 mg, 5.40 mmol) in H<sub>2</sub>O (20 mL). The resulting reaction mixture was stirred for 5 minutes, and then was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O. The CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution was isolated, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated to afford a quantitative yield (1.64 g) of 4-[(4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carboxylic acid methyl ester as a very pure off-white solid. Reverse phase HPLC of this material was carried out on an Agilent 1100 system using a Vydac 4.6 x 250 mm Protein & Peptide C18 column eluted at 1.2 mL/min with a linear gradient of 20% MeCN : 80% H<sub>2</sub>O to 40% MeCN : 60% H<sub>2</sub>O over a 15 minute period. Both solvents contained 0.1% TFA. A single 304 nm HPLC peak eluted at 12.223 minutes. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 7.56 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

## EXAMPLE 10

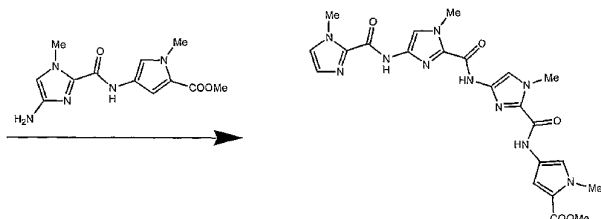
Synthesis of 1-methyl-4-[[1-methyl-4-[(1-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester using N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene



WO 03/020684

PCT/US02/25609

Trimethylsilyl triflate (150  $\mu$ L, 0.81 mmol) was added in a single portion to a mixture of 1-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-imidazole-2-carboxylic acid (200 mg, 0.80 mmol) in anhydrous acetonitrile (8.00 mL). The solution which formed within a few moments was transferred to solid N-(1-chloro-



- 5 2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene (1.55 mequiv/g, 1.04 g, 1.61 mequiv). After stirring at ambient temperature for 10 minutes, an equal volume of anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (stabilized with amylene) was added and the mixture was filtered in an inert atmosphere. The resin was washed with an additional 10 mL of anhydrous  $\text{CHCl}_3$  (stabilized with amylene), and the combined filtrates
- 10 containing the 1-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-imidazole-2-carbonyl chloride were added dropwise to a vigorously stirred 2-phase mixture of a solution of 4-[(4-amino-1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester (171 mg, 0.62 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (10 mL), and a solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (170 mg, 1.60 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL).
- 15 The resulting reaction mixture was stirred for 5 minutes, and then was diluted with  $\text{CHCl}_3$  and  $\text{H}_2\text{O}$ . The  $\text{CHCl}_3$  solution was isolated, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated to afford a 59% yield (240 mg) of 1-methyl-4-[(1-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-imidazole-2-carbonyl)-amino]-1*H*-imidazole-2-carbonyl]-amino-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid methyl
- 20 ester as a very pure off-white solid. Reverse phase HPLC of this material was carried out on an Agilent 1100 system using a Vydac 4.6 x 250 mm Protein & Peptide C18 column eluted at 1.2 mL/min with a linear gradient of 20% MeCN : 80%  $\text{H}_2\text{O}$  to 40% MeCN : 60%  $\text{H}_2\text{O}$  over a 15 minute period. Both solvents contained 0.1% TFA. A single 304 nm HPLC peak eluted at 10.847 minutes.  $^1\text{H}$
- 25 NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$  plus TFA):  $\delta$  10.90 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

WO 03/020684

PCT/US02/25609

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A process for the preparation of an  $\alpha$ -haloenamine, the process comprising combining a tertiary amide with a pentavalent phosphorous halide in a solvent to form an  $\alpha$ -haloiminium salt and converting the  $\alpha$ -haloiminium salt to the  $\alpha$ -haloenamine with a base, the pentavalent phosphorous halide having at least  
5 two halogen atoms bonded to the pentavalent phosphorous atom.
2. The process of claim 1 wherein the base is a tertiary amine.
3. The process of claim 1 wherein the base is triethylamine.
4. The process of claim 1 wherein the  $\alpha$ -haloenamine is an  $\alpha$ -chloroenamine,  $\alpha$ -bromoenamine,  $\alpha$ -fluoroenamine or  $\alpha$ -iodoenamine.
5. The process of claim 1 wherein the pentavalent phosphorous halide is phosphorous pentachloride or phosphorous pentabromide.
6. The process of claim 1 wherein the pentavalent phosphorous halide is phosphorous pentachloride.
7. The process of claim 1 wherein the  $\alpha$ -haloenamine is  $\alpha$ -chloroenamine,  $\alpha$ -bromoenamine, or  $\alpha$ -iodoenamine and the process comprises combining a tertiary amide with phosphorous pentachloride or phosphorous pentabromide.
8. The process of claim 1 wherein the process comprises combining a tertiary amide with phosphorous pentachloride to form  $\alpha$ -chloroenamine and displacing the chloride of the  $\alpha$ -chloroenamine with bromide, fluoride or iodide.
9. The process of claim 1 wherein the solvent comprises acetonitrile.
10. The process of any one of claims 1 to 9 wherein the tertiary amide is covalently linked to a support which enables physical separation of the  $\alpha$ -haloenamine from a liquid composition.

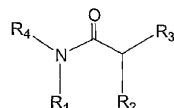
WO 03/020684

PCT/US02/25609

11. The process of claim 10 wherein the tertiary amide is covalently linked to an inorganic support which enables physical separation of the  $\alpha$ -haloamine from a liquid composition, the inorganic support being selected from the group consisting of silicates, quartz and aluminium.

12. The process of claim 10 wherein the tertiary amide is covalently linked to a polymeric support which enables physical separation of the  $\alpha$ -haloamine from a liquid composition.

13. The process of any one of claims 1 to 9 wherein the tertiary amide is a tertiary amide reagent having the formula:



wherein

- 5  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_4$  are independently hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, or substituted hydrocarbyloxy; and
- $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  are independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbylthio, substituted hydrocarbylthio, hydrocarbylcarbonyl, substituted hydrocarbylcarbonyl, hydrocarbyloxycarbonyl, substituted hydrocarbyloxycarbonyl, phosphinyl, thiophosphinyl, sulfinyl, sulfonyl, halo, cyano, or nitro,
- 10 provided at least one of  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  comprises a support which enables physical separation of the tertiary amide from a liquid mixture.

14. The process of claim 13 wherein three of  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are alkyl.

15. The process of claim 13 wherein two of  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  in combination define a carbocyclic or heterocyclic ring.

16. The process of claim 13 wherein three of  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are alkyl and the other is covalently linked to a polymeric support



WO 03/020684

PCT/US02/25609

17. The process of claim 13 wherein the tertiary amide reagent is poly(N,N-disubstituted acrylamide).
18. The process of claim 13 wherein the tertiary amide reagent is a polymer having N,N-disubstituted amide moieties.
19. The process of claim 13 wherein the tertiary amide reagent is a polymer having N,N-dialkyl substituted amide moieties.
20. The process of claim 13 wherein the amide moiety of the tertiary amide reagent is covalently attached to the phenyl ring of a polystyrene polymer or copolymer through one of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> or R<sup>4</sup>.
21. A process for dehydrating a non-aqueous solvent, the process comprising combining the solvent with an immobilized  $\alpha$ -haloamine reagent.
22. The process of claim 21 wherein the  $\alpha$ -haloamine is  $\alpha$ -chloroamine.
23. The process of claim 21 wherein the  $\alpha$ -haloamine is covalently linked to a polymeric support.
24. The process of claim 21 wherein the  $\alpha$ -haloamine is covalently linked to a polymeric support, the  $\alpha$ -haloamine being derived from an N,N-disubstituted amide moiety of the polymeric support.
25. A process for converting a hydroxy-containing compound or a thiol-containing compound to the corresponding halide, the process comprising contacting the hydroxy-containing compound or thiol-containing compound with an immobilized  $\alpha$ -haloamine.
26. The process of claim 25 wherein the compound is a hydroxy-containing compound.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

27. The process of claim 25 wherein the compound is a hydroxy-containing compound selected from the group consisting of alcohols, carboxylic acids, silanols, sulfonic acids, sulfinic acids, phosphinic acids, phosphoric acids, and phosphates.
28. The process of claim 25 wherein the compound is a thiol-containing compound.
29. The process of claim 25 wherein the compound is a thiol-containing compound selected from the group consisting of thiocarboxylic acids, thiophosphonic acids, and thiophosphoric acids.
30. The process of any one of claims 25 to 29 wherein the immobilized  $\alpha$ -haloenamine is an immobilized  $\alpha$ -chloroenamine.
31. The process of claim 30 wherein the  $\alpha$ -chloroenamine is covalently linked to an inorganic support.
32. The process of claim 30 wherein the  $\alpha$ -chloroenamine is covalently linked to a polymeric support.
33. The process of any one of claims 25 to 29 wherein the immobilized  $\alpha$ -haloenamine is an immobilized  $\alpha$ -bromoenamine.
34. The process of claim 33 wherein the  $\alpha$ -bromoenamine is covalently linked to a polymeric support.
35. The process of claim 33 wherein the  $\alpha$ -bromoenamine is covalently linked to an inorganic support.
36. The process of any one of claims 25 to 29 wherein the immobilized  $\alpha$ -haloenamine is an immobilized  $\alpha$ -fluoroenamine.
37. The process of claim 36 wherein the  $\alpha$ -fluoroenamine is covalently linked to an inorganic support.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

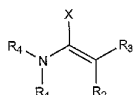
38. The process of claim 36 wherein the  $\alpha$ -fluoroenamine is covalently linked to a polymeric support.

39. The process of any one of claims 25 to 29 wherein the immobilized  $\alpha$ -haloenamine is an immobilized  $\alpha$ -iodoenamine.

40. The process of claim 39 wherein the  $\alpha$ -iodoenamine is covalently linked to a polymeric support.

41. The process of claim 39 wherein the  $\alpha$ -iodoenamine is covalently linked to an inorganic support.

42. An immobilized  $\alpha$ -haloenamine reagent having the formula:



wherein

- R<sub>1</sub> and R<sub>4</sub> are independently hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbyloxy, or substituted hydrocarbyloxy;
- R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are independently hydrogen, hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, hydrocarbylthio, substituted hydrocarbylthio, hydrocarbylcarbonyl, substituted hydrocarbylcarbonyl, hydrocarbyloxycarbonyl, substituted hydrocarbyloxycarbonyl, phosphinyl, thiophosphinyl, sulfinyl, sulfonyl, halo, cyano, or nitro, and

X is halo, provided at least one of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture.

43. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein one of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> comprises a support selected from the group consisting of inorganic and polymeric supports.

44. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein one of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> comprises an inorganic support selected from the group consisting of silicates, quartz and aluminium.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

45. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a polymeric support.

46. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein two of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$ , together with the atoms to which they are attached, define a carbocyclic or heterocyclic ring.

47. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a polymeric support which, under a first set of conditions is soluble in the liquid mixture and, under a second set of conditions is insoluble in the liquid mixture.

48. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a polyethylene glycol support which, under a first set of conditions is soluble in the liquid mixture and, under a second set of conditions is insoluble in the liquid mixture.

49. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture, and the others of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are hydrocarbyl.

50. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture, and the others of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are substituted hydrocarbyl.

51. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture, the others of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are substituted hydrocarbyl, and the hydrocarbyl substituent(s) are selected from the group consisting of halogen, heterocyclic, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, protected hydroxy, formyl, acyl, acyloxy, amino, amido, nitro, cyano, thiol, sulfides, sulfoxides, sulfonamides, ketals, acetals, esters and ethers.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

52. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture and the others of  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are alkyl.

53. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein at least one of  $R_1$  and  $R_4$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture, and  $R_2$ ,  $R_3$  and the carbon atom to which they are attached are members of a carbocyclic or heterocyclic ring.

54. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein  $R_3$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture, and any two of  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_4$  and the atoms to which they are attached are members of a heterocyclic ring.

55. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein  $R_2$  comprises a support which enables physical separation of the reagent from a liquid mixture, and  $R_1$  and  $R_4$  and the atoms to which they are attached are members of a heterocyclic ring.

56. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the immobilized haloenamine is N-(1-chloro-2-methylprop-1-enyl)-N-methyl aminomethylpolystyrene.

57. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the support is 1% cross linked polystyrene/divinyl benzene copolymer.

58. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the support comprises the surface of a well of a substratum.

59. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the support comprises the surface of a well of a multi-well substratum.

60. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the support comprises the surface of a well of a micro titer plate comprising at least 96 wells.

WO 03/020684

PCT/US02/25609

61. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the  $\alpha$ -haloenamine is immobilized on the surface of a polymer and the  $\alpha$ -haloenamine comprises the reaction product of a tertiary amide moiety covalently linked to the polymer.

62. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the  $\alpha$ -haloenamine is immobilized on the surface of a polymer and the  $\alpha$ -haloenamine comprises the reaction product of a N,N-dialkyl substituted tertiary amide moiety covalently attached to the surface of the polymer.

63. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the  $\alpha$ -haloenamine is immobilized on the surface of a polymer or copolymer of styrene and the  $\alpha$ -haloenamine comprises the reaction product of a tertiary amide moiety covalently attached to the surface of the polymer.

64. The immobilized  $\alpha$ -haloenamine of claim 42 wherein the  $\alpha$ -haloenamine is immobilized on the surface of a poly(N,N-disubstituted acrylamide) polymer or copolymer.

## 【手続補正書】

【提出日】平成15年9月25日(2003.9.25)

## 【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】

溶媒中にて第三アミドと五価リンハロゲン化物とを化合させて、-ハロイミニウム塩を形成させること、及び塩基を使用して前記 -ハロイミニウム塩を -ハロエナミンに転化させることを含み、このとき前記五価リンハロゲン化物が、五価リン原子に結合した少なくとも2つのハロゲン原子を有しており、前記第三アミドが、液体組成物からの -ハロエナミンの物理的分離を可能にする支持体に共有結合されている、 -ハロエナミンの製造法。

【請求項2】

前記塩基が第三アミンである、請求項1記載の製造法。

【請求項3】

前記塩基がトリエチルアミンである、請求項1記載の製造法。

【請求項4】

前記 -ハロエナミンが、 -クロロエナミン、 -ブromoエナミン、 -フルオロエナミン、又は -ヨードエナミンである、請求項1記載の製造法。

【請求項5】

前記五価リンハロゲン化物が五塩化リン又は五臭化リンである、請求項1記載の製造法。

【請求項6】

前記五価リンハロゲン化物が五塩化リンである、請求項1記載の製造法。

【請求項7】

前記 -ハロエナミンが、 -クロロエナミン、 -ブromoエナミン、又は -ヨードエナミンであり、前記製造法が、第三アミドと五塩化リン又は五臭化リンとを化合させることを含む、請求項1記載の製造法。

【請求項8】

前記製造法が、第三アミドと五塩化リンとを化合させて -クロロエナミンを形成させること、及び前記 -クロロエナミンの塩化物を臭化物、フッ化物、又はヨウ化物で置き換えることを含む、請求項1記載の製造法。

【請求項9】

前記溶媒がアセトニトリルを含む、請求項1記載の製造法。

【請求項10】

前記第三アミドを、液体組成物からの -ハロエナミンの物理的分離を可能にする無機支持体に共有結合させ、前記無機支持体が、ケイ酸塩、石英、及びアルミニウムからなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の製造法。

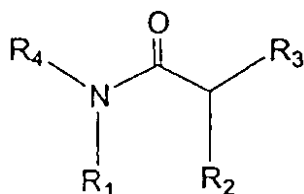
【請求項11】

前記第三アミドを、液体組成物からの -ハロエナミンの物理的分離を可能にするポリマー支持体に共有結合させる、請求項1～9のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項12】

前記第三アミドが式

## 【化 1】



(式中、

$\text{R}_1$ と $\text{R}_4$ は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は置換ヒドロカルビルオキシであり；そして

$\text{R}_2$ と $\text{R}_3$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；但し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、及び $\text{R}_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの第三アミドの物理的分離を可能にする支持体を構成する)を有する第三アミド試剤である、請求項1～9のいずれか一項に記載の製造法。

## 【請求項 13】

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、及び $\text{R}_4$ のうちの3つがアルキルである、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 14】

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、及び $\text{R}_4$ のうちの2つが組み合わさって炭素環又はヘテロシクロ環を形成する、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 15】

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、及び $\text{R}_4$ のうちの3つがアルキルであって、他の1つをポリマー支持体に共有結合させる、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 16】

前記第三アミド試剤がポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)である、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 17】

前記第三アミド試剤がN,N-ジ置換アミド部分を有するポリマーである、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 18】

前記第三アミド試剤がN,N-ジアルキル置換アミド部分を有するポリマーである、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 19】

前記第三アミド試剤のアミド部分を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、又は $\text{R}_4$ の1つを介してポリスチレンポリマー又はポリスチレンコポリマーのフェニル環に共有結合させる、請求項12記載の製造法。

## 【請求項 20】

非水性溶媒と固定化 -ハロエナミン試剤とを混合することを含む、非水性溶媒を脱水する方法。

## 【請求項 21】

前記 -ハロエナミンが -クロロエナミンである、請求項20記載の方法。

## 【請求項 22】

前記 -ハロエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項20記載の方法。

## 【請求項 23】

前記 -ハロエナミンをポリマー支持体に共有結合させ、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマー支持体のN,N-ジ置換アミド部分から誘導される、請求項20記載の方法。

## 【請求項 24】

ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物と固定化 -ハロエナミンとを接触させることを含む、ヒドロキシ含有化合物又はチオール含有化合物を対応するハロゲン化物に転



化させる方法。

【請求項 25】

前記化合物がヒドロキシ含有化合物である、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

前記化合物が、アルコール、カルボン酸、シラノール、スルホン酸、スルフィン酸、ホスフィン酸、リン酸、及びリン酸エステルからなる群から選択されるヒドロキシ含有化合物である、請求項24記載の方法。

【請求項 27】

前記化合物がチオール含有化合物である、請求項24記載の方法。

【請求項 28】

前記化合物が、チオカルボン酸、チオホスホン酸、及びチオリン酸からなる群から選択されるチオール含有化合物である、請求項24記載の方法。

【請求項 29】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -クロロエナミンである、請求項24～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記 -クロロエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項29記載の方法。

【請求項 31】

前記 -クロロエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項29記載の方法。

【請求項 32】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -ブromoエナミンである、請求項24～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記 -ブromoエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項32記載の方法。

【請求項 34】

前記 -ブromoエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項32記載の方法。

【請求項 35】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -フルオロエナミンである、請求項24～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記 -フルオロエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項35記載の方法。

【請求項 37】

前記 -フルオロエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項35記載の方法。

【請求項 38】

前記固定化 -ハロエナミンが固定化 -ヨードエナミンである、請求項24～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記 -ヨードエナミンをポリマー支持体に共有結合させる、請求項38記載の方法。

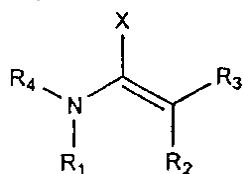
【請求項 40】

前記 -ヨードエナミンを無機支持体に共有結合させる、請求項38記載の方法。

【請求項 41】

式

【化 2】



(式中、

R<sub>1</sub>とR<sub>4</sub>は独立的に、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルオキシ、又は

置換ヒドロカルビルオキシであり；

$R_2$ と $R_3$ は独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルカルボニル、置換ヒドロカルビルカルボニル、ヒドロカルビルオキシカルボニル、置換ヒドロカルビルオキシカルボニル、ホスフィニル、チオホスフィニル、スルフィニル、スルホニル、ハロ、シアノ、又はニトロであり；そして

Xはハロであり；

但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの固定化（ハロエナミン試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成する）を有する固定化（ハロエナミン試剤）。

【請求項42】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、無機支持体及びポリマー支持体からなる群から選択される支持体を構成する、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項43】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、ケイ酸塩、石英、及びアルミニウムからなる群から選択される無機支持体を構成する、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項44】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つがポリマー支持体を構成する、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項45】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの2つが、それらが結合している原子と一緒に炭素環又はヘテロシクロ環を形成する、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項46】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの1つが、第1のセットの条件下において前記液体混合物に対して溶解性であって、第2のセットの条件下において前記液体混合物に対して不溶性であるようなポリマー支持体を構成する、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項47】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、第1のセットの条件下において前記液体混合物に対して溶解性であって、第2のセットの条件下において前記液体混合物に対して不溶性であるようなポリエチレングリコール支持体を構成する、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項48】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りがヒドロカルビルである、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項49】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りが置換ヒドロカルビルである、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項50】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りが置換ヒドロカルビルであり、前記ヒドロカルビル置換基が、ハロゲン、ヘテロシクロ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリーロキシ、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ホルミル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、チオール、スルフィド、スルホキシド、スルホンアミド、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテルからなる群から選択される、請求項41記載の固定化（ハロエナミン）。

【請求項51】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの少なくとも1つが、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び $R_4$ のうちの残りがアルキルである、請求

項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項52】

$R_1$ と $R_4$ の少なくとも一方が、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及びそれらが結合している炭素原子が、炭素環又は複素環の構成員である、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項53】

$R_3$ が、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、及びそれらが結合している原子のいずれか2つが複素環の構成員である、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項54】

$R_2$ が、液体混合物からの前記試剤の物理的分離を可能にする支持体を構成し、 $R_1$ 、 $R_4$ 、及びそれらが結合している原子が複素環の構成員である、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項55】

前記固定化ハロエナミンがN-(1-クロロ-2-メチルプロプ-1-エニル)-N-メチル-アミノメチルポリスチレンである、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項56】

前記支持体が1%の架橋度のポリスチレン/ジビニルベンゼンコポリマーである、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項57】

前記支持体が基体のウェルの表面を構成する、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項58】

前記支持体がマルチウェル基体のウェルの表面を構成する、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項59】

前記支持体が、少なくとも96のウェルを含むマイクロタイタープレートのウェルの表面を構成する、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項60】

前記 -ハロエナミンがポリマーの表面に固定化され、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマーに共有結合された第三アミド部分の反応生成物を構成する、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項61】

前記 -ハロエナミンがポリマーの表面に固定化され、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマーの表面に共有結合されたN,N-ジアルキル置換第三アミド部分の反応生成物を構成する、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項62】

前記 -ハロエナミンがスチレンのポリマー又はコポリマーの表面に固定化され、前記 -ハロエナミンが、前記ポリマーの表面に共有結合された第三アミド部分の反応生成物を構成する、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

【請求項63】

前記 -ハロエナミンがポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)ポリマー又はポリ(N,N-ジ置換アクリルアミド)コポリマーの表面に固定化される、請求項41記載の固定化 -ハロエナミン。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In International Application No. PCT/US 02/25609
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C211/24 C07C211/27 C07C209/74		
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) IPC 7 C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 681 623 A (CIBA GEIGY AG) 30 April 1993 (1993-04-30) claim 1; examples	1-9, 13, 14
X	GHOSEZ L ET AL: "A general and practical method of synthesis of 2-disubstituted-1-chloro- and 1-bromoanilines" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 1, 30 July 1998 (1998-07-30), pages 9207-9222, XP004125241 ISSN: 0040-4020 cited in the application page 9210 -page 9213 ----- -/-	1-9, 13, 14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 December 2002		Date of mailing of the international search report 16/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5519 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3340, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bedel, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/US 02/25609
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 33972 A (GLAXO GROUP LTD ;GORDEEV MIKHAIL F (US); PATEL DINESH V (US)) 31 October 1996 (1996-10-31) page 55 -page 56; examples 1,2 -----	42

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/25609

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 681623	A	30-04-1993	CH 681623 A5	30-04-1993
WO 9633972	A	31-10-1996	AU 5918096 A WO 9633972 A1	18-11-1996 31-10-1996

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 53/40	C 0 7 C 53/40	4 H 0 5 0
C 0 7 C 53/42	C 0 7 C 53/42	
C 0 7 C 63/10	C 0 7 C 63/10	
C 0 7 C 65/03	C 0 7 C 65/03	Z
C 0 7 C 65/05	C 0 7 C 65/05	
C 0 7 C 201/14	C 0 7 C 201/14	
C 0 7 C 205/57	C 0 7 C 205/57	
C 0 7 C 209/00	C 0 7 C 209/00	
C 0 7 C 211/29	C 0 7 C 211/29	
C 0 7 C 269/06	C 0 7 C 269/06	
C 0 7 C 271/22	C 0 7 C 271/22	
C 0 7 C 303/02	C 0 7 C 303/02	
C 0 7 C 303/38	C 0 7 C 303/38	
C 0 7 C 309/86	C 0 7 C 309/86	
C 0 7 C 311/16	C 0 7 C 311/16	
C 0 7 D 207/34	C 0 7 D 207/34	
C 0 7 D 233/90	C 0 7 D 233/90	C
C 0 7 D 307/68	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 309/10	C 0 7 D 309/10	
C 0 7 F 7/12	C 0 7 F 7/12	A
C 0 7 F 7/18	C 0 7 F 7/18	E
C 0 7 F 9/14	C 0 7 F 9/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100114904

弁理士 小磯 貴子

(72)発明者 フィリオン, デニス・ピー

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 3 0 1, セント・チャールズ, ワトソン・ストリート 1 8 2 6

F ターム(参考) 4C037 MA10

4C062 AA22

4C069 AC07 CC14

4H006 AA02 AC30 AC47 AC52 AC56 AC61 BJ50 BM30 BM72 BN30

BS90 EA03 RA08 RB34

4H049 VN01 VP01 VQ07 VR24 VS07 VW01

4H050 AA02 WA13 WA25